



Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 p, 11/01

Zgłoszono: 24. V. 1965 (P 109 210)

Pierwszeństwo: 26. V. 1964 dla zastrz. 4 i 5
22. III. 1965 dla zastrz. 6 i 7
05. IV. 1965 dla zastrz. 2, 3,
8—11 Szwajcaria

MKP C 07 **57/0**

Opublikowano: 8. III. 1968

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Franz Troxler, dr Albert Hofmann

Właściciel patentu: Sandoz A. G. Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych podstawionych amidów kwasu 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych podstawionych amidów kwasu 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, a R_2 — rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, grupę hydroksyalkilową o 2—6 atomach węgla, grupę cykloalkilową o 4—6 atomach węgla, lub resztę 4-piperidylową podstawioną w położeniu 1 grupą alkilową o 1—4 atomach węgla, lub też R_1 i R_2 tworzą razem z atomem azotu rodnik piperydynowy podstawiony ewentualnie grupą hydroksylową.

Według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 uzyskuje się w ten sposób, że związki o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z jodkiem metylu w środowisku ciekłego amoniaku w obecności zasadowego środka kondensującego albo chlorowodoru chorku kwasu 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, po czym otrzymane w ten sposób związki o wzorze ogólnym 1 przeprowadza się ewentualnie w sole addycyjne z kwasami drogą reakcji z kwasami organicznymi lub nieorganicznymi.

W reakcji związku o wzorze 2 z jodkiem metylu jako środka kondensującego stosuje się na przykład amidki metali alkalicznych takie jak amidek sodu lub alkoholany metali alkalicznych, takie jak

2

trzeciorzędowy butylan sodu. Korzystnie roztwór sodu w ciekłym amoniaku utlenia się azotanem żelazowym lub do roztworu 1 mola sodu w ciekłym amoniaku wkrapla się podczas oziębiania 1 mol trzeciorzędowego butanolu. Do tak otrzymanej zawiesiny amidku sodu lub trzeciorzędowego butylanu sodu w ciekłym amoniaku dodaje się najpierw, dobrze mieszając i stale oziębiając związek o wzorze ogólnym 2, a następnie jodek metylu, ewentualnie rozpuszczony w rozpuszczalniku organicznym takim, jak na przykład eter lub chloroform.

Na 1 mol związku o wzorze ogólnym 2 stosuje się w tej reakcji 1—4 mola, korzystnie około 3 moli amidku sodu lub trzeciorzędowego butylanu sodu i 1, 1—4 moli jodku metylu. Następnie odparowuje się amoniak i z pozostałości wyizolowuje się otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 w znany sposób, na przykład przez przekrystalizowanie i/lub przez chromatografowanie.

Ponieważ zarówno związki o wzorze ogólnym 2 jak i ich 1-metylo-pochodne przegrupowują się łatwo w odpowiednie pochodne kwasu lizergowego, przeto surowy produkt otrzymany tym sposobem jest zwykle zanieczyszczony przez 5—10% odpowiednich amidów kwasu 1-metylo-lizergowego. Te zanieczyszczenia można w znacznym stopniu usunąć przez chromatografię absorbcyjną najlepiej na żelu krzemionkowym.

Użyte jako substancje wyjściowe amidy kwa-

sowe o wzorze ogólnym 2 wytwarza się drogą reakcji chlorowodoru chlorku kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego ze związkiem o wzorze ogólnym 3. Reakcję tę prowadzi się na przykład następująco:

Chlorowodorek chlorku kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego zawieszony w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak chlorek metylenu lub chloroform poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, rozcieńczoną lub nie rozcieńczoną jakimś obojętnym rozpuszczalnikiem organicznym w obecności środka wiążącego kwas, korzystnie podczas oziębiania do temperatury 0–5°C.

Jako środka wiążącego kwas można użyć nadmiar aminy o wzorze ogólnym 3 lub związki organiczne takie jak na przykład pirydyna i trójmetyloamina lub związki nieorganiczne jak na przykład węglan potasu. Reakcja wymiany zostaje ukończona najczęściej po 1/2–2 godzin, po czym mieszaninę reakcyjną rozdziela się (przez wytrąsanie) między wodny alkaliczny roztwór, a obojętny nie mieszający się z wodą rozpuszczalnik.

Jako wodny roztwór alkaliczny można użyć na przykład wodny roztwór sody, jako rozpuszczalnik organiczny — chloroform lub octan etylu. Fazę organiczną oddziela się, suszy i odparowuje w próżni. Z pozostałości wydziela się w znany sposób związek o wzorze ogólnym 2 i oczyszcza go na przykład drogą chromatografii na odpowiednim absorbencie i/lub przez krystalizację. Użyty do reakcji wymiany chlorowodorek chlorku kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego można wytworzyć z kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego na przykład drogą reakcji z roztworem pięciochlorku fosforu w trójchlorku fosforu.

Sposób prowadzenia tego procesu polega na tym, że oziębiony lodem roztwór trójchlorku fosforu w absolutnym czterowodorofuranie rozcieńcza się absolutnym chloroformem, temperaturę tego roztworu obniża ponownie do +5°C, dodaje drobno sproszkowany kwas 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowy i ponownie chloroform i utrzymując tę temperaturę wkrapla do tego roztworu roztwór świeżo przesublimowanego pięciochlorku fosforu w trójchlorku fosforu, po czym miesza dalej kilka godzin w ciemności w temperaturze 0°C, następnie mieszaninę reakcyjną wylewa do absolutnego eteru naftowego, natychmiast odsącza na pompie i otrzymany produkt wymywa następnie porcją absolutnego eteru naftowego.

Jak już wspomniano na wstępie opisu, związki o wzorze 1 wytwarza się również na drodze reakcji chlorowodoru chlorku kwasu 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego z aminą o wzorze ogólnym 3. Reakcję tę prowadzi się w sposób opisany powyżej przy omawianiu reakcji chlorowodoru kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego z aminą o wzorze ogólnym 3.

Przy wytwarzaniu związków o wzorze ogólnym 1 za pomocą tego sposobu uzyskuje się bardzo różnicowaną wydajność, zależną głównie od stosowanej w reakcji aminy o wzorze ogólnym 3. Trudność stosowania tego sposobu wynika stąd, że produkt wyjściowy — kwas 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -

-ergoleno-8-karboksylowy w warunkach reakcji łatwo przegrupowuje się w kwas 1-metylo-d-lizergowy.

Chlorowodorek chlorku kwasu 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego, potrzebny do powyższej reakcji otrzymuje się na przykład przez reakcję kwasu 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego z pięciochlorkiem fosforu w trójchlorku fosforu, analogicznie do wyżej opisanego sposobu wytwarzania chlorowodoru chlorku kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego.

Stosowany jako produkt wyjściowy kwas 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowy uzyskuje się korzystnie na drodze reakcji kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego z jodkiem metylu w środowisku ciekłego amoniaku i w obecności środka kondensującego, analogicznie do sposobu wytwarzania związków o wzorze 1.

Kwas 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowy można uzyskiwać drogą saprofitycznej hodowli pewnych szczepów *Claviceps paspali* Stevens et Hall przez wyizolowanie z ośrodka hodowlanego w znany sposób. Jeden z tych nowych szczepów, który można było uzyskać ze sklerocji rosnących na trawie *Paspalum dilatatum* w okolicy Coimbra (Portugalia), a zdeponowanych wśród prób w United States Department of Agriculture (Northern Utilization Research and Development Division) Peoria/III i tam opatrzonych numerem NRRL 3080 — jest, w przeciwieństwie do wszystkich dotąd znanych szczepów *Claviceps paspali* Stevens et Hall, zdolny do wytwarzania w saprofitycznej hodowli kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego jako produktu głównego.

Kwas 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowy można izolować z przesączu hodowli zasadniczo różnymi sposobami. Korzystnie wyodrębnia się go z przesączu z hodowli za pomocą kationitu, na przykład Dowex 50 lub Amberlite IR 120, z których wymywa się go działaniem rozcieńczonego amoniaku, a następnie doprowadza do krystalizacji przez zagęszczenie eluatu i nastawienie wartości pH roztworu na jego punkt izoelektryczny.

Wytworzone według opisanego sposobu związki o wzorze ogólnym 1 krystaliczne lub bezpostaciowe w temperaturze pokojowej tworzą z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi trwałe, krystalizujące w temperaturze pokojowej sole. Do tworzenia soli można między innymi użyć następujących kwasów: kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas fosforowy, kwas siarkowy, kwas fumarowy, kwas maleinowy, kwas jabłkowy, kwas winowy i kwas octowy.

Wytworzone według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 i ich sole odznaczają się działaniem antagonistycznym do serotoniny, działaniem podobnym do oksytocyny, działaniem obniżającym ciśnienie krwi i pobudzającym układ centralny. Znajdują one zastosowanie przy leczeniu migreny, zaburzeń reumatycznych i psychicznych jak również zaburzeń układu krążenia oraz w położnictwie jako Oxytocica. Dawka dzienna powinna wynosić 1–5 mg.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 mogą być użyte jako leki same lub w odpowiednich formach

gotowego leku do podawania doustnego, wewnętrznego lub pozajelitowego. W celu wytworzenia odpowiednich form gotowego leku przerabia się je z nieorganicznymi lub organicznymi farmakologicznie obojętnymi substancjami pomocniczymi.

Jako substancje pomocnicze używa się na przykład do tabletek i drażetek: cukier mlekowy, skrobię, talk, kwas stearynowy itd.; do syropów: cukier trzcinowy, cukier inwertowany, roztwory glikozy i inne; do preparatów iniekcyjnych: wodę, alkohol, glicerynę, oleje roślinne itp.; do czopków: oleje naturalne lub utwardzane, woski i inne.

Poza tym zestawy gotowego leku mogą zawierać odpowiednie środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające, ułatwiające rozpuszczanie, słodzące i barwiące, aromatyzujące itd.

W poniższych przykładach, które mają za cel objaśnić wykonanie omawianego sposobu, a nie ograniczają zakresu wynalazku, wszystkie temperatury są podane w stopniach C i są korygowane.

Przykład I. Dwumetyloamid kwasu 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego

Roztwór składający się z 150 ml sodu w 150 ml ciekłego amoniaku poddaje się odbarwieniu przez dodanie 25 mg azotanu żelazowego, do tego roztworu dodaje się 830 mg dwumetyloamidu kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego, a do praktycznie przezroczystego roztworu dodaje się po 5 minutach 1,25 g jodku metylu. Po dalszych 5 minutach odparowuje się w próżni, w warunkach wykluczających wilgoć, amoniak, suchą pozostałość wytrząsa rozdzielając między chloroform i wodę, fazę organiczną suszy nad siarczanem magnezu, odparowuje do sucha i pozostałość poddaje rozdzielni chromatograficznej na kolumnie zawierającej 30 g żelu krzemionkowego, przy czym wymieniony w tytule związek wymywa się chloroformem z dodatkiem 2% alkoholu: temperatura topnienia produktu wykrywanego z eteru

119—120°; (α) $D^{20} = -146^\circ$ ($c = 0,5$ w pirydynie). Wynik reakcji barwnej według Keller'a; zabarwienie niebieskie.

Użyty jako materiał wyjściowy dwumetyloamid kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego można na przykład otrzymać w następujący sposób:

a) Kwas 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowy

5 l przesącza hodowli szczepu NRRL 3080 *Claviceps paspali* Stevens et Hall o łącznej zawartości pochodnych ergoliny, oznaczonej kolorymetrycznie, wynoszącej około 500 mg/l (w odniesieniu do ciężaru cząsteczkowego = 300), i o wartości pH = 5,6, przepuszcza się przez kolumnę napełnioną 500 g Amberlitu IR 120 (postać H^+ ; średnica kolumny 2,8 cm, wysokość kolumny 115 cm). Szybkość przepuszczania cieczy wynosiła 500 ml/godz. Po wymyciu kolumny jednym litrem wody kwas 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowy eluuje się 5% amoniakiem.

Eluaty zebrane we frakcje wynoszące po 500 ml bada się na zawartość pochodnych ergoliny

drogą fluorescencji w nadfiolecie oraz reakcją barwną według Keller'a ($FeCl_3$, kwas octowy lodowaty, stężony H_2SO_4). Pierwsze 4 frakcje (w sumie 2 litry) podgęszcza się przy ciśnieniu 13 mm (tor) i w temperaturze łaźni = 30° do objętości 500 ml, nastawia wartość pH roztworu na 5,5 kwasem octowym lodowatym, odsącza od wytrąconej żywicy (wyniki reakcji barwnej według Kellera — ujemny), zagęszcza przesącz w próżni do objętości około 25 ml, dodaje 20 ml metanolu, otrzymany roztwór zagotowuje krótko i pozostawia w spokoju przez kilka godzin w temperaturze 5°. Wykryształizowany kwas wymywa się po odsączeniu wodą i metanolem, po czym suszy przez 2 godziny w próżni w temperaturze 80°. Następnie 7 frakcji eluatu amoniakalnego dostarczają po takiej samej obróbce dalszych ilości krystalicznego kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego.

W celu oczyszczenia surowego kwasu łączy się razem krystaliczne produkty, tworzy z nich zawiesinę w metanolu, po czym substancję tę przeprowadza się do roztworu obliczoną ilością ługu sodowego ogrzewając roztwór krótko na łaźni wodnej; gorący roztwór sącza się i nastawia wartość pH na 5,5 kwasem octowym lodowatym, a krystaliczny kwas odsącza się po kilku godzinach, wymywa wodą i metanolem i suszy w próżni w temperaturze 80°. Temperatura topnienia 243—

245° (rozkład); (α) $D^{20} = -103^\circ$ (w 0,1 n NaOH).

Reakcje barwne według Keller'a, van Urk'a i Erlich'a jak z kwasem lizergowym; chromatografia cienkowarstwowa na żelu krzemionkowym, przy użyciu jako fazy ruchomej: alkohol /25% amoniak (9:1) daje wartość $R_f = 0,4-0,45$. Plama daje, po spryskaniu odczynnikami Ehrlich'a zabarwienie niebieskie. Widmo UV:

0,1 n NaOH
 λ max. $m\mu$ (log $\epsilon = 217,5/4,56; 282/3,79; 292/3,74$,
 minimum przy 256 $m\mu$. Widmo IR: pasma charakterystyczne przy 3340, 2275 (szeroko), 1674 i 1580 cm^{-1} (w nujolu).

b) Dwumetyloamid kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego

224 ml absolutnego czterohydrofuranu oziębia się do temperatury 0°, po czym dodaje 7 ml świeżo przedestylowanego tróchloru fosforu i po ponownym oziębieniu do temperatury 0° dodaje 12 ml absolutnego chloroformu. Następnie znowu w temperaturze 0° dodaje się 3,9 g kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego, popłukuje 10 ml absolutnego chloroformu, po czym wkrapla w temperaturze 0,5° roztwór składający się z 3,6 g pięciochloru fosforu w 37 ml tróchloru fosforu.

Powstałą mieszaninę miesza się jeszcze przez 2 godziny w temperaturze 0—5°, następnie dodaje się do niej 250 ml absolutnego eteru naftowego, odsącza szybko chlorowodorek chloru kwasowego, wymywa go eterem naftowym i suszy w próżni w temperaturze 50°. 1,8 g otrzymanego w ten sposób surowego chlorowodoru chloru kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego zawieszają się w 100 ml absolutnego chloru me-

tylenu i przy temperaturze roztworu wynoszącej 2° dodaje szybko 5 ml dwuetyloaminy, w wyniku czego temperatura wzrasta do około 10°.

Całość miesza się jeszcze przez 30 minut bez ziębienia, następnie wytrząsa chłodząc lodem z roztworem sodu i chloroformem, po czym wysuszoną nad węglanem potasu warstwę organiczną odparowuje, a otrzymany po odparowaniu rozpuszczalnika surowy produkt poddaje rozdzielni chromatograficznej na kolumnie z żelazem krzemionkowym.

Dwuetyloamid kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego krystalizuje z eteru w ciastkach o temperaturze topnienia 143–145°;

(α) $D = -138^\circ$ ($c = 0,5$ w pirydynie).

Przykład II. (+)-2-butanoloamid kwasu 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego

Roztwór składający się z 460 mg sodu w 250 ml ciekłego amoniaku odbarwia się przez dodanie 65 mg azotanu żelazowego, do niego dodaje się 2,7 g (+)-2-butanoloamidu kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego, a po pięciu minutach 4 g jodku metylu, po dalszych 5 minutach odparowuje się amoniak, a suchą pozostałość wytrząsa rozdzielając między wodę i chloroform. Surowy produkt uzyskany przez odparowanie roztworu chloroformowego, osuszonego nad siarczanem magnezu, poddaje się chromatografii kolumnowej, używając 165 g żelu krzemionkowego, przy czym używając do wymycia chloroform + 4% alkoholu, uzyskuje się najpierw produkty uboczne, a następnie za pomocą chloroformu + 10% metanolu wymywa się związek wymieniony w tytule.

Związek ten krystalizuje z chloroformu w długich igłach zawierających w siatce krystalograficznej użyty rozpuszczalnik, temperatura topnie-

nia 102–103°; (α) $D = -185^\circ$ ($c = 0,5$ w pirydynie). Wynik reakcji barwnej według Keller'a zabarwienie niebieskie.

Użyty jako związek wyjściowy (+)-2-butanoloamid kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego można wytworzyć analogicznie jak w przykładzie I z chlorowodorku chlorku kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego i z (+)-2-butanoloaminy. Produkt otrzymany przez krystalizację z mieszaniny metanol/acetone — bardzo drobne igielki o temperaturze topnienia 110–120° (granica nie ostra). (α) $D = -204^\circ$ ($c = 0,3$ w pirydynie).

Przykład III. (+)-2-heksanoloamid kwasu 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego

Wymieniony w tytule związek wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 2,6 g (+)-2-heksanoloamidu kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego, z 500 mg amidku sodku i 2,2 g jodku metylu w ciekłym amoniaku.

Dwumaleinian krystalizowany z metanolu: igły o temperaturze topnienia 162–163°; (α) $D = -133^\circ$ ($c = 0,5$ we wodzie).

Użyty jako materiał wyjściowy (+)-2-heksanoloamid kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego można wytworzyć analogicznie jak w przykładzie I z chlorowodorku chlorku kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego i z (+)-2-heksanoloaminy. Produkt wykryty krystalizowany z mieszaniny metanol/eter — igły, temperatura topnienia o granicy nie ostrej, związek spieka się w temperaturze około 75°, a w temperaturze 120° jest stopiony; (α) $D = -205^\circ$ ($c = 0,5$ w pirydynie).

Przykład IV. 3-propanoloamid kwasu 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego

Wymieniony w tytule związek wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 1,27 g 3-propanoloamidu kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego, z 410 mg amidku sodu i z 2,1 g jodku metylu w ciekłym amoniaku. Dwumaleinian wykryty krystalizowany z mieszaniny etanol/eter — słupki

o temperaturze topnienia 157–158°; (α) $D = -140^\circ$ ($c = 0,7$ w wodzie). Użyty jako związek wyjściowy 3-propanoloamid kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego można wytworzyć analogicznie jak w przykładzie I z chlorowodorku chlorku kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego i z 3-propanoloaminy. Dwumaleinian wykryty krystalizowany z mieszaniny metanol/eter — igły o temperaturze top-

nienia 186–187°; (α) $D = -135^\circ$ ($c = 0,6$ w wodzie).

Przykład V. Cyklopentyloamid kwasu 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego

Wymieniony w tytule związek wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 5,3 g cyklopentyloamidu kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego, z 1,85 amidku sodu i z 8 g jodku metylu w ciekłym amoniaku. Dwumaleinian wykryty krystalizowany z metanolu: słupki o temperaturze topnienia 197–198°; (α) $D = -150^\circ$ ($c = 0,5$ w mieszaninie etanol/woda (1:1)).

Użyty jako związek wyjściowy cyklopentyloamid kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego można wytworzyć analogicznie jak w przykładzie I z chlorowodorku chlorku kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego i z cyklopentyloaminy.

Słupki zawierające roztwór użyty do krystalizacji otrzymane przez krystalizację w metanolu

wykazują temperaturę topnienia 137–138°; (α) $D = -199^\circ$ ($c = 0,5$ w pirydynie).

Przykład VI. 4'-hydroksypięciometylenoimid kwasu 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego.

Wymieniony w tytule związek wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 3,77 g 4'-hydroksypięciometylenoimidu kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego, z 760 mg amidku so-

du i z 3,3 g jodku metylu w ciekłym amoniaku. Dwumaleinian wykrystalizowany z acetonu: igły

²⁰
o temperaturze topnienia 155—156°; (α) $D = -77^\circ$ ($c = 0,5$ w wodzie).

Użyty jako związek wyjściowy 4'-hydroksypięćcio-metylenoimid kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego można wytworzyć analogicznie jak w przykładzie I z chlorowodorku chlorku kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego i z 4-hydroksypiperidyny. Dwumaleinian wykrystalizowany z mieszaniny metanol/aceton: słupki o tempera-

²⁰
turze topnienia 205—206°; (α) $D = -70^\circ$ ($c = 0,5$ w wodzie).

Przykład VII. 4-(1'-metylo)-piperidynoamid kwasu 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego

Wymieniony w tytule związek wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 3,85 g 4-(1'-metylo)-piperidynoamidu kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego, z 1,1 g amidku sodu i z 4,7 g jodku metylu w ciekłym amoniaku. Wykrystalizowane z chloroformu słupki mają temperaturę top-

²⁰
nienia 173—174°; (α) $D = -205^\circ$ ($c = 0,5$ w pirydynie).

Użyty jako związek wyjściowy 4-(1'-metylo)-piperidynoamid kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego można wytworzyć analogicznie jak w przykładzie I z chlorowodorku chlorku kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego i z 1-metylo-4-aminopiperidyny.

Słupki zawierające użyty do krystalizacji rozpuszczalnik wykazują temperaturę topnienia 160—

²⁰
162°; (α) $D = -203^\circ$ ($c = 0,6$ w pirydynie).

Przykład VIII. Dwumetyloamid kwasu 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego

a) Kwas 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowy

Do roztworu zawierającego 910 mg sodu w 200 ml ciekłego amoniaku dodaje się, stale mieszając, 150 mg azotanu żelazowego, a następnie, gdy już niebieskie zabarwienie całkowicie zniknęło, jeszcze 3 g kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego. Po dalszych 5 minutach wkrapla się mieszaninę złożoną z 7,2 g jodku metylu i 10 ml eteru, a po dalszych 10 minutach odparowuje amoniak w próżni. Pozostałość zwilża się najpierw 10 ml metanolu, rozcieńcza 50 ml wody, przesącza przez warstwę ziemi okrzemkowej marki „Hyflo”, po czym do przesącza oziębionego lodem wkrapla się kwas octowy tak długo, aż roztwór wykazuje wartość pH około 5. Następnie wodno-alkoholowy roztwór nasycza się solą kuchenną, a półkrystaliczny osad po dwudniowym staniu w temperaturze 0° odsącza się i dokładnie wymywa wodą, a następnie metanolem.

W celu oczyszczenia osadu ogrzewa się go trzykrotnie do wrzenia z 50 częściami metanolu, sączy i suszy w wysokiej próżni w temperaturze 40°.

²⁰
5 Temperatura topnienia 238—240° (rozkład); (α) $D = -189^\circ$ ($c = 0,5$ w 0,1 n NaOH). Wynik reakcji barwnej według Keller'a: zabarwienie niebieskie; wynik reakcji barwnej według Van Urk'a: zabarwienie niebieskie.

b) Dwumetyloamid kwasu 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego

12,2 ml absolutnego czterohydrofuranu oziębia się do temperatury 0° w aparaturze, przez którą przepływa azot. Następnie dodaje się 4,2 ml świeżo przedestylowanego trójchlorku fosforu i 6 ml chloroformu, po czym mieszaninę oziębia się ponownie do temperatury 5°.

²⁰
Następnie dodaje się 2,06 g kwasu 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego, spłukuje około 6 ml chloroformu, po czym oziębia mieszaninę ponownie do temperatury 0—5°. Następnie stale mieszając wkrapla się roztwór złożony z 1,93 g świeżo przesublimowanego pięćchlorku fosforu w 21 ml trójchlorku fosforu, miesza jeszcze przez 1,5 godziny w temperaturze 0—5°, rozcieńcza 250 ml absolutnego eteru naftowego, sączy, wymywa szary proszek krystaliczny eterem naftowym i suszy krótko w próżni w temperaturze 50°.

Do oziębionej do temperatury 0° zawiesiny 1,15 g powyższego chlorowodorku chlorku kwasu 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego w 50 ml chlorku metylenu dodaje się 1 ml dwumetyloaminy, miesza mieszaninę jeszcze przez 30 minut w temperaturze pokojowej, a następnie wytrząsa rozdzielając między chloroform a roztwór węgla sodu. Fazę organiczną wysuszoną nad węglanem potasu odparowuje się w temperaturze 50° do sucha, a po ³⁵ zostałaść rozdziela chromatograficznie na 60 g żelu krzemionkowego, przy czym dwumetyloamid kwasu 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego zostaje wymyty do przesącza chloroformem z dodatkiem 2% alkoholu. Krystalizacja z eteru: igły

²⁰
o temperaturze topnienia 121—122°; (α) $D = -146^\circ$ ($c = 0,5$ w pirydynie).

Przykład IX. L-2-(3'-metylo)-butanoloamid kwasu 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego

⁵⁵
Związek wyżej wymieniony wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II w ciekłym amoniaku z 4,6 g L-2-(3'-butanolamidu kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego, 1,25 g amidku sodowego i 6,5 g jodku metylu. Surowy produkt poddaje się chromatografii, używając 500 g żelu krzemionkowego, a następnie oczyszczoną zasadę przeprowadza się w jej dwumaleinian.

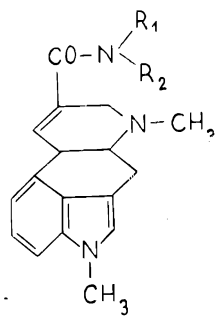
⁶⁰
Dwumaleinian krystalizowany w postaci igieł, po przekrystalizowaniu z metanolu temperatura ²
topnienia 162—163°; (α) $D = -138^\circ$ ($c = 0,6$ w wodzie).

Użyty jako materiał wyjściowy L-2-(3'-metylo)-butanolamid kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego, można wytwarzać analogicznie jak w przykładzie I, w 300 cm³ chlorku metylenu, z 14 g chlorowodoru chlorku kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego i 10 g L-walinalu.

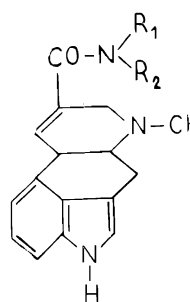
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych podstawionych amidów kwasu 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, a R₂ — rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, grupę hydroksyalkilową o 2—6 atomach węgla, grupę cykloalkilową o 4—6 atomach węgla, lub resztę 4-piperydylową, podstawioną w położeniu 1 grupą alkilową o 1—4 atomach węgla, lub też R₁ i R₂ tworzą razem z atomem azotu rodnik piperydynowy podsawiony ewentualnie grupą hydroksylową, **znamienny tym**, że związki o wzorze ogólnym 2, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z jodkiem metylu w środowisku cieplego amoniaku w obecności zasadowego środka kondensującego, albo chlorowodorek chlorku kwasu 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, po czym otrzymane związki o wzorze ogólnym 1 przeprowadza się ewentualnie w sole addycyjne z kwasami organicznymi lub nieorganicznymi.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek kondensujący stosuje się amidek metali alkalicznych lub alkoholan metali alkalicznych.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że chlorowodorek chlorku kwasu 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3 w środowisku rozpuszczalnika organicznego i w obecności środka wiążącego kwasy.
4. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że dwuetyloamid kwasu 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -

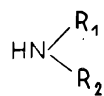
- ergoleno-8-karboksylowego wytwarza się na drodze reakcji dwuetyloamidu kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego z jodkiem metylu.
5. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że (+)-2-butanoloamid kwasu 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego wytwarza się na drodze reakcji (+)-2-butanoloamidu kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego z jodkiem metylu.
 6. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że (+)-2-heksanoloamid kwasu 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego wytwarza się na drodze reakcji (+)-2-heksanoloamidu kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego z jodkiem metylu.
 7. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że 3-propanoloamid kwasu 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego wytwarza się na drodze reakcji 3-propanoloamidu kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego z jodkiem metylu.
 8. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że cyklopentyloamid kwasu 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego wytwarza się na drodze reakcji cyklopentyloamidu kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego z jodkiem metylu.
 9. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że 4'-hydroksypięciometylenoimid kwasu 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego wytwarza się na drodze reakcji 4'-hydroksypięciometylenoimidu kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego z jodkiem metylu.
 10. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że 4-(1'-metylo)-piperydyloamid kwasu 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego wytwarza się na drodze reakcji 4-(1'-metylo)-piperydyloamidu kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego z jodkiem metylu.
 11. Sposób według zastrz. 1 i 3, **znamienny tym**, że dwuetyloamid kwasu 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego wytwarza się na drodze reakcji chlorowodoru chlorku kwasu 1,6-dwumetylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego z dwuetyloaminą.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3