



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl. 3: C 07 D 457/12
A 61 K 31/48

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

640 533

⑳ Gesuchsnummer: 7989/79

⑦③ Inhaber:
LEK, tovarna farmacevtskih in kemicnih izdelkov, n.sol.o., Ljubljana (YU)

㉒ Anmeldungsdatum: 04.09.1979

⑦② Erfinder:
Breda Bole-Vunduk, Ljubljana (YU)
Nebojsa Djordjevic, Ljubljana (YU)
Boza Lavric, Ljubljana (YU)
Cvetka Gruskovnjak, Ljubljana (YU)
Magdalena Ocvirk, Ljubljana (YU)
Hermina Krmelj, Ljubljana (YU)
Ana Kocjan, Ljubljana (YU)
Rudolf Rucman, Ljubljana (YU)
Milena Kotar, Ljubljana (YU)

③⑩ Priorität(en): 04.09.1978 YU 2097/78

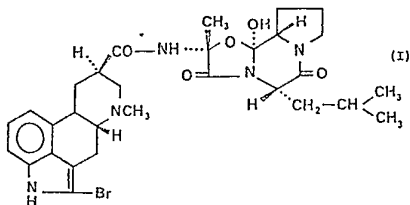
㉔ Patent erteilt: 13.01.1984

⑦④ Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 13.01.1984

⑥④ **2-Brom-9,10-dihydroergosin, Verfahren zu dessen Herstellung sowie diese Verbindung enthaltende Arzneimittel.**

⑥⑦ 2-Brom-9,10-dihydroergosin der Formel

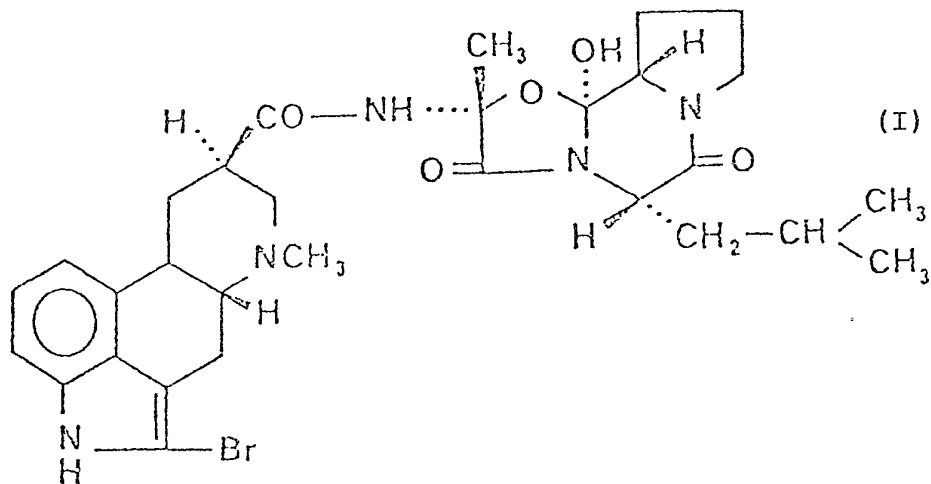


Die Verbindung kann auch als physiologisch verträgliches Säureadditionssalz vorliegen. Die Verbindung der Formel I wird hergestellt, indem man 9,10-Dihydroergosin in 2-Stellung selektiv bromiert. Die erhaltene Verbindung kann in entsprechende Salze überführt werden.

Arzneimittel zur Behandlung von arterieller Hypertension, zerebraler Zirkulationsstörungen und Migräne enthalten als Wirkstoffkomponente eine Verbindung der Formel I oder ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz davon.

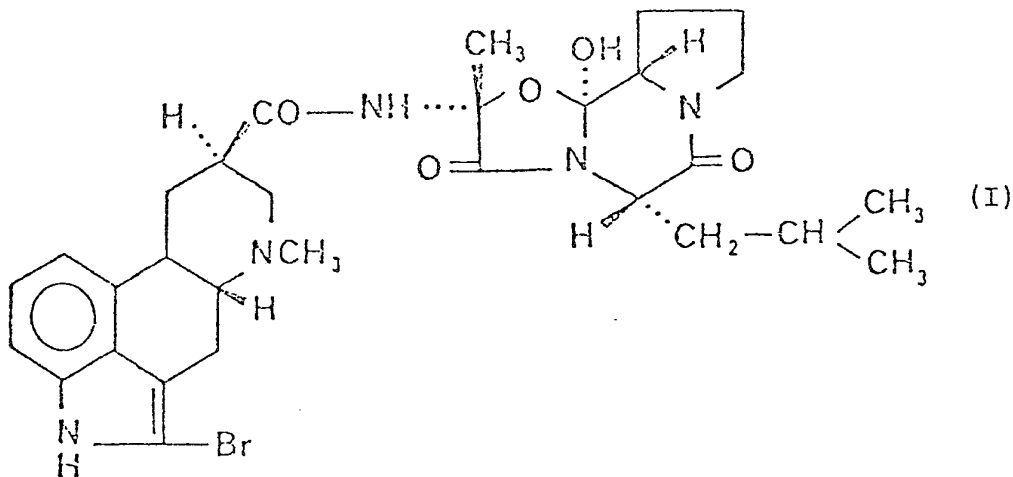
PATENTANSPRÜCHE

1. 2-Brom-9,10-dihydroergosin der Formel



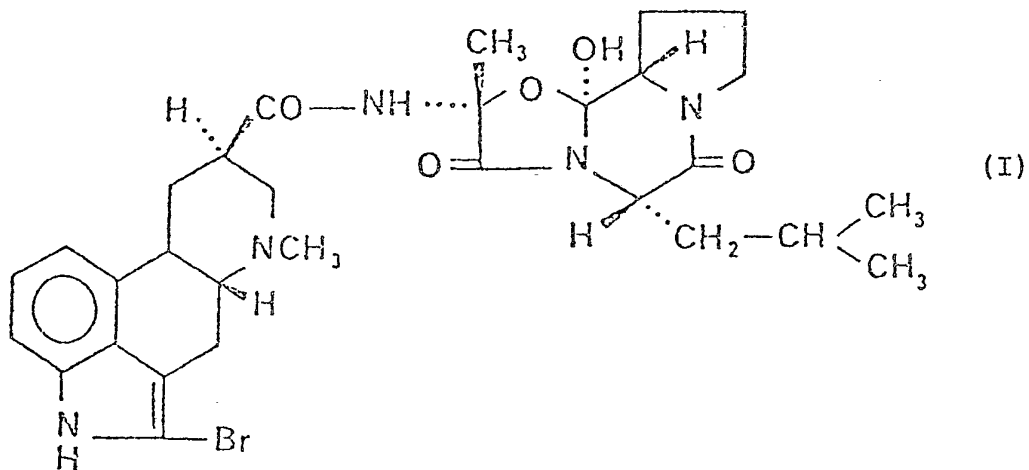
und seine physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

2. Verfahren zur Herstellung von 2-Brom-9,10-dihydroergosin der Formel



und seiner physiologisch verträglichen Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass 9,10-Dihydroergosin selektiv in 2-Stellung bromiert wird und dass man die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein entsprechendes physiologisch verträgliches Säureadditionssalz überführt.

3. Arzneimittel zur Behandlung der arteriellen Hypertension, zerebralen Zirkulationsstörungen und Migräne, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoffkomponente 2-Brom-9,10-dihydroergosin der Formel

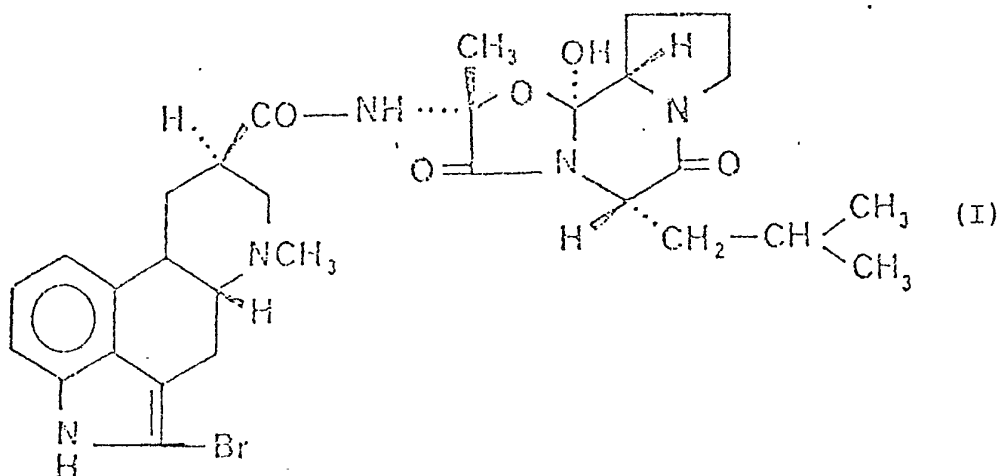


oder ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz davon enthält.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind das neue 2-Brom-9,10-dihydroergosin, seine physiologisch verträglichen Säureadditionssalze, ein Verfahren zu dessen Herstellung sowie Arzneimittel zur Behandlung von arterieller Hypertension, zerebralen Zirkulationsstörungen und

Migräne, die die neue Verbindung oder ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz davon als mindestens eine Wirkstoffkomponente enthalten.

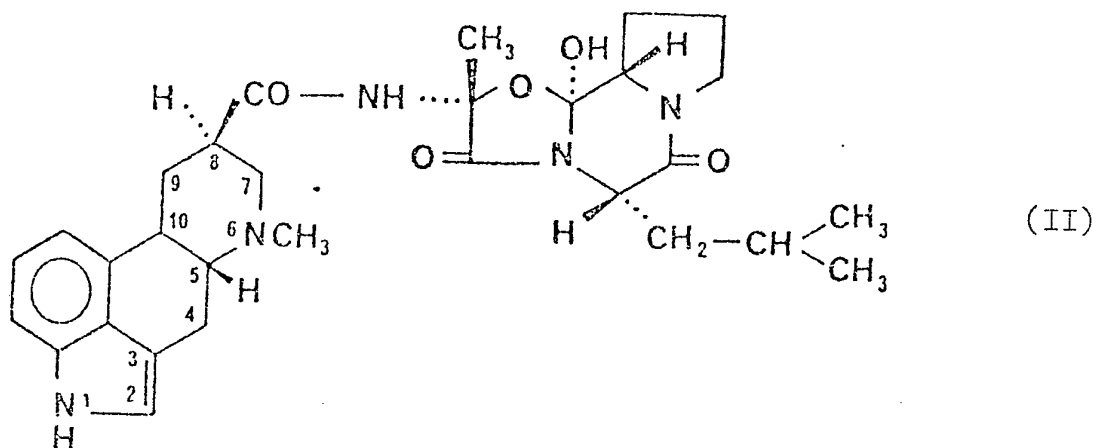
Das erfindungsgemäße 2-Brom-9,10-dihydroergosin weist die folgende Formel auf



Die Verbindung der Formel I kann auch als physiologisch verträgliches Säureadditionssalz vorliegen.

Das Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel

I ist dadurch gekennzeichnet, dass 9,10-Dihydroergosin der Formel



selektiv in 2-Stellung bromiert wird.

Die selektive Bromierung wird z.B. mit Dioxandibromid, N-Bromverbindungen, wie N-Bromsuccinimid, N-Bromacetamid, N-Bromphthalimid und N-Bromcaprolactam [für ähnliche Alkaloide ist dieses Bromieren in Troxler, F. und Hofmann, A., *Helv. Chim. Acta*, 40, 2160 (1957) und in DE-OS 1 926 045 beschrieben] oder mit Pyrrolidon-(2)-hydrotribromid (DE-OS 2 752 532) durchgeführt.

Mit N-Bromverbindungen und mit Dioxan-dibromid werden niedrige Ausbeuten erzielt. Auch für die Alkaloide verwandter Struktur sind aus der Literatur Ausbeuten von nur 30 bis 38% bekannt [Schneider, H.R. et al., *Experientia*, 33, 1412 (1977)].

Das günstigste Bromieren wird durch Pyrrolidon-(2)-hydrotribromid ermöglicht. Der Reaktionsverlauf ist besser, die Reaktionszeit ist sehr kurz und die Ausbeute beträgt über 50%.

Es sei bemerkt, dass sich beim erfindungsmässigen Bromierungsverfahren mit Pyrrolidon-(2)-hydrotribromid die Zugabe eines Radikalinitiators, die für das in der bereits erwähnten DE-OS 2 752 532 beschriebene Verfahren erforderlich ist, erübrigt.

Die Umsetzung wird gewöhnlich bei Raumtemperatur oder leicht erhöhter Temperatur in einem unter den Reak-

45 tionsbedingungen inerten Lösungsmittel und in einer inerten Atmosphäre durchgeführt. Auf 1 Mol 9,10-Dihydroergosin werden vorzugsweise 1 bis 1,7 Mol Pyrrolidon-(2)-hydrotribromid eingesetzt. Als Lösungsmittel können in der Reaktion cyclische Äther, wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder Tetra-
50 hydropyran oder Chlorkohlenwasserstoffe, wie Chloroform oder Methylenchlorid eingesetzt werden.

Praktisch wird die Reaktion so durchgeführt, dass man die 9,10-Dihydroergosinlösung bei Raumtemperatur oder leicht erhöhter Temperatur in einer inerten Atmosphäre und unter
55 Rühren mit dem in demselben Lösungsmittel gelösten Bromierungsmittel, Pyrrolidon-(2)-hydrotribromid, versetzt. Die Umsetzung ist innerhalb weniger Minuten beendet. Das überschüssige Reagens kann durch Zugabe von Aceton und Ammoniumhydroxyd deaktiviert werden, so dass es bei der
60 Isolierung der erfindungsmässigen Verbindung nicht stört.

Der Ausgangsstoff 9,10-Dihydroergosin ist eine bekannte natürliche Verbindung, kann jedoch auch auf bekannte Weise durch Hydrogenierung von Ergosin synthetisiert werden. Die genannten Bromierungsmittel sind entweder handelsübliche Reagenzien oder können nach an sich
65 bekannten Verfahren hergestellt werden.

Da 2-Brom-9,10-dihydroergosin in Wasser nur schwer löslich und als solches für die therapeutische Verwendung

ungeeignet ist, wird es bevorzugt in ein Säureadditionssalz mit einer physiologisch annehmbaren organischen oder anorganischen Säure überführt. Zu diesem Zweck können z.B. Schwefelsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure und ähnliche anorganische Säuren sowie nicht toxische organische Säuren, wie z.B. Essigsäure, Diäthylelessigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Caprylsäure, Capronsäure, Acrylsäure, Ameisensäure, Propiolsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Suberinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Milchsäure, Mandelsäure, Butin-1,4-dionsäure, Hexin-1,6-dionsäure, Benzoesäure, Chlorbenzoesäure, Nitrobenzoesäure, Salicylsäure, Methylbenzoesäure, Dinitrobenzoesäure, Methoxybenzoesäure, Phtalsäure, Terephtalsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Chlorbenzolsulfonsäure, Xylolsulfonsäure, Phenylelessigsäure, Phenylpropionsäure, Phenylbuttersäure, Naphtalin-1-sulfonsäure, Naphtalin-2-sulfonsäure, Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Propansulfonsäure, Butansulfonsäure, α -Hydroxybuttersäure, Glykolsäure, Tartronsäure, und andere ähnliche Säuren verwendet werden.

Das erfindungsmässige 2-Brom-9,10-dihydroergosin und seine physiologisch verträglichen Säureadditionssalze besitzen die im folgenden beschriebenen pharmakologischen Eigenschaften. Die Verbindung weist eine starke biologische Wirkung auf, die bisher weder beschrieben noch für die Verbindungen dieses Typus bekannt worden ist.

1. Akute Toxizität

Die mittlere lethale Dosis LD₅₀ wurde an Mäusen beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht von 18 bis 25 g bestimmt. 2-Brom-9,10-dihydroergosin-methansulfonat wurde intraperitoneal appliziert. Das Volumen der injizierten Lösung betrug 0,01 ml/g Körpergewicht. Es wurden jeweils 10 Mäuse verwendet. In der Tabelle 1 sind akute Toxizitäten von 2-Brom-9,10-dihydroergosin-methansulfonat, verglichen mit Ergosin, bei intraperitonealer Applikation nach 24 Stunden zusammengefasst.

Tabelle 1

Verbindung	LD ₅₀ (mg/kg)
2-Brom-9,10-dihydroergosin-methansulfonat	409,0*
Ergosin-methansulfonat	206,3 (158,2-268,9)**

* ermittelt nach der Methode von Körber, G., Arch. exp. Path. Pharmacol., 162, 480 (1931).

** ermittelt nach der Methode von Litchfield, J. und Wilcoxon, F., J. Pharmacol. exp. Therap., 96, 99 (1949).

Aus den obigen Ergebnissen geht hervor, dass das Ergosin-Derivat im Vergleich zum natürlichen Alkaloid Ergosin bei Mäusen weniger toxisch ist.

2. Wirkung auf den arteriellen Druck

a) Wirkung auf den Blutdruck normotensiver narkotischer Ratten mit intaktem Rückenmark

Wistar-Ratten wurden narkotisiert, die Arterie carotis communis wurde kanüliert und der Blutdruck mittels eines Mini-Transducers auf einem Dynograph (Typ Beckmann) registriert. Die Pulsfrequenz wurde auf demselben Dynograph mittels eines Kardiotachmeters registriert.

2-Brom-9,10-dihydroergosin-methansulfonat wurde mittels einer Apparatur zur langsamen Infusion (B. Melsungen) in Dosen von je 10, 20, 50, 150, 450, 1500 und 4500 mcg/kg Körpergewicht intravenös in die Vena jugularis appliziert.

2-Brom-9,10-dihydroergosin-methansulfonat bewirkt in Dosen von 150, 450, 1500 und 4500 mcg/kg Körpergewicht eine langzeitige, mehr als 60 Minuten dauernde arterielle Blutdrucksenkung (bei systolischem Blutdruck um 6 bis 20%, bei diastolischem Blutdruck um 12 bis 30%).

b) Wirkung auf den Blutdruck hypotensiver narkotischer Spinalratten

Wistar-Ratten in Urethannarkose wurden spinalisiert (das Rückenmark wurde im Bereich des zweiten Halswirbels durchgetrennt) und auf einen Apparat für künstliche Atmung (B. Nelsungen) angeschlossen. Durch diesen Eingriff wurde die zentrale Blutdruckregulierung ausgeschaltet. Bei den Tieren kam es zu einer Blutdrucksenkung von etwa 50 mm Hg. Dieser Versuch diente zur Ermittlung, ob die untersuchte Verbindung eine unmittelbare Wirkung auf die glatte Muskulatur der Blutgefäße besitzt.

Die Ergebnisse der Versuche haben bewiesen, dass 2-Brom-9,10-dihydroergosin-methansulfonat auf die Blutdrucksenkung lediglich in intravenösen Dosen von 450 mcg/kg Körpergewicht so wirkt, dass es einen Anstieg in der Richtung des normalen Blutdrucks bewirkt. Somit besitzt die Verbindung eine dem Dihydroergotamin und Dihydroergotoxin ähnliche, d.h. vasokonstriktorische Wirkung bzw. sie bewirkt die Kontraktion der glatten Muskulatur der Blutgefäße [Rothlin, E. und Cerletti, A., Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch., 15, 158 (1949)].

c) Wirkung auf die Herzfrequenz bei narkotisierten Ratten mit intaktem Rückenmark und bei Spinalratten

Bei Versuchen mit normotensiven narkotisierten Ratten mit intaktem Rückenmark und Spinalratten bewirkt 2-Brom-9,10-dihydroergosin in aktiven Dosen eine Bradykardie. Diese Wirkung wurde auf bei Dihydroergotoxin und bei anderen bekannten Derivaten von Ergotalkaloiden festgestellt [Rothlin, E., Wien Klin. Wschr., 62, 893 (1950)].

d) Wirkung auf den Blutdruck bei spontan hypertensiven Ratten (SHP)

In diesem Versuch wurden Gruppen von je 10 spontan hypertensiven Okamoto Aoki F₃₃-Ratten beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht von 200-250 g verwendet. 2-Brom-9,10-dihydroergosin-methansulfonat in einer Dosis von 50 mcg/kg Körpergewicht bzw. Ergosin-methansulfonat in einer Dosis von 150 mcg/kg Körpergewicht wurden jeden zweiten Tag intraperitoneal appliziert und der systolische Blutdruck mit der plethysmographischen Methode am Rattenschwanz ermittelt [Okamoto, K. und Aoki, I., Jap. Circulat. J., 27, 282 (1963)].

Die Ergebnisse der Versuche sind in der Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2

Verbindung	Systolischer Blutdruck in mm Hg am					
	vor	2. Tag	4. Tag	6. Tag	8. Tag	10. Tag
2-Brom-9,10-dihydroergosin-methansulfonat	181	160	148	137	141	140
Ergosin-methansulfonat	188	183	178	176	175	177

Die Versuchsergebnisse zeigen, dass 2-Brom-9,10-dihydroergosin-methansulfonat allmählich eine Senkung des systolischen Blutdrucks bewirkt. Ergosin-methansulfonat besass keine Wirkung auf den systolischen Blutdruck bei spontan hypertensiven Ratten.

2. Wirkung auf adrenergische Rezeptoren

a) Wirkung auf die Adrenalin-Hypertension bei narkotisierten Ratten

Bei Wistar-Ratten, die mit Urethan narkotisiert und für die Blutdruckregistrierung nach der blutigen Methode [Condon, N.E., Brit. J. Pharmacol., 6, 19 (1951)] präpariert wurden, wurde im Kontrollteil des Versuchs durch intravenöse Applikation von Adrenalin in einer Dosis von 10 mcg/kg Körpergewicht zuerst zweimal ein kurzdauernder Blutdruckanstieg bewirkt. Danach wurde in Dosen von je 50, 150, 450, 1500 und 4500 mcg/kg Körpergewicht 2-Brom-9,10-dihydroergosin-methansulfonat infundiert und nach 5 Minuten erneut Adrenalin in gleicher Dosis wie im Kontrollteil des Versuchs appliziert.

Durch die erfindungsmässige Verbindung wurde die adrenergische Antwort nur bei einer Dosis von 450 mcg/kg Körpergewicht deutlich blockiert. In einer Dosis von 1500 mcg/kg Körpergewicht bewirkt 2-Brom-9,10-dihydroergosin-methansulfonat eine Inversion des adrenergischen Effektes. Aus den Versuchen geht hervor, dass diese Verbindung die Adrenalinwirkung auf den Blutdruck etwa gleich stark wie Dihydroergotoxin bzw. Dihydroergotamin inhibiert. Diese Wirkung ist wahrscheinlich die Folge des kompetitiven Antagonismus zwischen 2-Brom-9,10-dihydroergosin und Adrenalin gegen α -adrenergische Rezeptoren [Bircher, R. und Cerletti, A., Helv. med. Acta, 16, Suppl. 22 (1949)].

b) Wirkung auf die durch Adrenalin bewirkte Zunahme der Kontraktionskraft des Herzens «in situ»

Bei mit Urethan narkotisierten Wistar-Ratten, die für das Registrieren der Kontraktionskraft des Herzens «in situ» (Polygraph Beckmann) über einen Mini-Transducer präpariert wurden, wurde im Kontrollteil des Versuchs zunächst zweimal Adrenalin in einer Dosis von 10 mcg/kg Körpergewicht appliziert und dadurch eine kurzdauernde Zunahme der Kontraktionskraft des Herzens (positive inotrope Wirkung) bewirkt; anschliessend wurde in einer Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht 2-Brom-9,10-dihydroergosin-methansulfonat infundiert. Nach 30 Minuten wurde erneut Adrenalin in gleicher Dosis wie im Kontrollteil des Versuchs appliziert. Durch 2-Brom-9,10-dihydroergosin-methansulfonat in der obigen Dosis wurde die durch Adrenalin bewirkte Zunahme der Kontraktionskraft des Herzens deutlich blockiert.

c) Wirkung auf die durch Adrenalin bewirkte Kontraktion der Vesicula seminalis bei Meerschweinchen «in vitro»

Die blockierende Wirkung von 2-Brom-9,10-dihydroergosin auf die α -Rezeptoren wurde durch die Untersuchung der Wirkung der obigen Substanz auf die durch Adrenalin bewirkte Kontraktion der Samenblase bei Meerschweinchen «in vitro» nach der Methode von Burger [Burger, J., Helv. Physiol. Acta, 3, 117 (1945)] ermittelt. Die Konzentration von 2-Brom-9,10-dihydroergosin, wodurch eine 50%ige Inhibition des Agonisten-Effektes (ID_{50}) bewirkt wurde, wurde graphisch ermittelt. ID_{50} beträgt 23,80 ng/ml; das bedeutet, dass sie im Vergleich zu Dihydroergotoxin ($ID_{50} = 2,20$ ng/ml) als α -Blocker an dem obigen isolierten Organ etwa zehnmal schwächer ist.

d) Wirkung auf den dilatierenden Pupillenmuskel bei der Maus

Die Wirkung von 2-Brom-9,10-dihydroergosin auf α -adrenergische Rezeptoren des dilatierenden glatten Pupillenmuskels bei der Maus wurde durch die Messung der Pupillengrösse mittels einer monokulären Messlupe nach der modifizierten Polewkaschen Methode [Polewka, N. Arch. J.

Exper. Path. Pharmacol, 168, 307 (1932)] 15, 30 und 60 Minuten nach der i.v. Applikation der Substanz in Dosen von je 0,5 mg/kg und 5,0 mg/kg Körpergewicht ermittelt. Es wurden je 10 Mäuse verwendet.

Die Ergebnisse der Versuche sind in der Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3

10 Verbindung	Pupillenerweiterung in % gegenüber der Kontrolle (Dosis 5 mg/kg)		
	nach 15 Min.	nach 30 Min.	nach 60 Min.
2-Brom-9,10,dihydroergosin-methansulfonat	56,4	41,8	18,2
15 Ergotamin-tartrat	115,6	110,5	39,7
Dihydroergotoxin-methansulfonat	27,1	9,3	2,6

20 Aus den Ergebnissen in der Tabelle 3 geht hervor, dass 2-Brom-9,10-dihydroergosin gegenüber Dihydroergotoxin eine stärkere, gegenüber Ergotamin jedoch eine schwächere Pupillenerweiterung bewirkt. Das bedeutet, dass seine α -agonistische Wirkung schwächer ist als die des Ergotamins.

4. Wirkung auf 5-HT-Rezeptoren

a) Antiserotonin-Wirkung von 2-Brom-9,10-dihydroergosin

Die Versuche wurden mit Spinalratten in Urethannarkose durchgeföhrt. Der Blutdruck in der kanülierten Arteria carotis communis wurde über einen Mini-Transducer auf einem Dynograph, Typ Beckmann, registriert. Serotonin wurde in einer Dosis von 100 mcg/kg Körpergewicht intravenös appliziert. 2-Brom-9,10-dihydroergosin-methansulfonat wurde in Dosen von je 450 und 1500 mcg/kg intravenös appliziert. Die pressorische Serotoninantwort wurde 5 Minuten nach der Applikation von 2-Brom-9,10-dihydroergosin-methansulfonat (450 mcg/kg Körpergewicht) inhibiert, und zwar der systolische Blutdruck um etwa 35%, der diastolische Blutdruck um etwa 56%. 15 Minuten nach der Applikation der erfindungsmässigen Verbindung trat eine noch deutlichere Inhibition des Serotonin-Effektes auf.

2-Brom-9,10-dihydroergosin in einer Dosis von 1500 mcg/kg bewirkt, ähnlich wie Ergotamin, eine Inversion des pressorischen Serotonin-Effektes bzw. -Antwort [Vargafitig, B. und Lefort, Jean, Europ. J. Pharmacol., 25, 216 (1974)].

Aufgrund der beschriebenen pharmakologischen Eigenschaften wurde festgestellt, dass 2-Brom-9,10-dihydroergosin

- 50 – eine hypotensive Wirkung aufweist, wie aus den Versuchen mit normotensiven und mit spontan hypertensiven Ratten ersichtlich ist,
- den durch Adrenalin und Serotonin (5-HT) bewirkten Blutdruckanstieg deutlich inhibiert,
- 55 – eine inhibitorische Wirkung auf die durch Adrenalin bewirkte Kontraktionskraft des Herzens (positive inotrope Wirkung) und auf die Herz-Frequenz (negative chronotrope Wirkung) aufweist,
- eine stimulierende Wirkung auf den dilatierenden Pupillenmuskel bei der Maus aufweist.

Aufgrund dieser Eigenschaften kann 2-Brom-9,10-dihydroergosin zur Behandlung von arterieller Hypertension, zerebralen Zirkulationsstörungen und Migräne verwendet werden.

65 2-Brom-9,10-dihydroergosin in Form seiner physiologisch verträglichen Säureadditionssalze wird als Arzneimittel zur enteralen und parenteralen Anwendung eingesetzt. Zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen können die

üblichen anorganischen bzw. organischen Hilfsstoffe zugesetzt werden. Für Tabletten und Dragées werden z.B. Laktose, Stärke, Talk, Stearate u.dgl., für Lösungen und Suspension z.B. Wasser, Alkohole, Glycerin, pflanzliche Öle u.dgl., für Suppositorien z.B. natürliche Öle und Wachse zugesetzt. Die Zubereitungen können ferner geeignete Konservierungsmittel, Stabilisatoren, oberflächenaktive Stoffe, Löslichkeitsvermittler, Süsstoffe sowie Farbstoffe enthalten.

Eine geeignete Dosis für 2-Brom-9,10-dihydroergosin in Form seiner physiologisch verträglichen Säureadditionssalze beträgt z.B. 0,01–0,03 mg/kg Körpergewicht/Tag i.v. bzw. 0,1–0,5 mg/kg Körpergewicht/Tag p.o., auf reines 2-Brom-9,10-dihydroergosin berechnet.

Beispiel 1

Eine Lösung von 8,84 g (16 mMol) 9,10-Dihydroergosin in 177 ml Dioxan wird unter Rühren in einer inerten Atmosphäre mit einer Lösung von 3,26 g (18,3 mMol) N-Bromsuccinimid in 60 ml Dioxan versetzt. Man lässt 100 Minuten bei 60°C reagieren. Dann wird das Reaktionsgemisch im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wird im Scheidetrichter zwischen 186 ml einer wässrigen 2 n Natriumcarbonatlösung und 300 ml Methylenchlorid verteilt. Die wässrige Phase wird noch dreimal mit je 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchlorid-Extrakte werden vereinigt und im Vakuum getrocknet. Der Rückstand (9,91 g) wird in 50 ml Methylenchlorid, welches 0,2% Äthanol enthält, gelöst und in einer mit 1000 g neutralem Aluminiumoxyd (Aktivität II bis III nach Brockmann) gefüllten Säule chromatographiert. Es wird nach der Methode der Gradientenelution mit 2,5 l Methylenchlorid, das zu Beginn 0,2% und zum Ende 1% Äthanol enthält, eluiert. Die Fraktionen, die 2-Brom-9,10-dihydroergosin enthalten, werden im Vakuum getrocknet. Die trockene Substanz wird aus Chloroform umkristallisiert. Es werden 3,70 g (36,8% d.Th.) reines kristallinisches 2-Brom-9,10-dihydroergosin erhalten. Smp. 186–188°C (Zers.), spez. Drehung $[\alpha]_D^{20} = -39,8^\circ$ (c = 1, CH₃OH).

Elementaranalyse für C₃₀H₃₈N₅O₅Br (628,56):

Gef.: C 57,41; H 6,02; N 11,12; Br 12,70%
Ber.: C 57,32; H 6,09; N 11,14; Br 12,71%

Beispiel 2

Eine Lösung von 5,50 g (10 mMol) 9,10-Dihydroergosin in 200 ml Dioxan wird unter Rühren in einer inerten Atmosphäre und bei Zimmertemperatur mit einer Lösung von 6,94 g (14 mMol) Pyrrolidon-(2)-hydrotribromid in 1500 ml Dioxan versetzt. Die Reaktion ist innerhalb 5 Minuten beendet. Dann wird das Reaktionsgemisch mit 500 ml Aceton und 20 ml conc. Ammoniumhydroxyd versetzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wird durch Verteilen zwischen einer wässrigen und einer organischen Phase und Säulenchromatographie, analog wie im Beispiel 1) gereinigt. Nach Umkristallisation aus Chloroform werden 3,30 g (52,5% d.Th.) kristallinisches 2-Brom-9,10-dihydroergosin erhalten. Die Substanz besitzt die gleichen Eigenschaften wie im Beispiel 1.

Beispiel 3

Die Lösung von 2,0 g (3,18 mMol) 2-Brom-9,10-dihydroergosin in 20 ml Äthanol, das 0,2 ml (3,82 mMol) Methansulfonsäure enthält, wird unter Rühren langsam in 300 ml abs. Diäthyläther gegossen. Nach Filtration und Trocknung der

6

Substanz werden 1,95 g (84% d.Th.) 2-Brom-9,10-dihydroergosinmethansulfonat, welches in Wasser gut löslich ist, erhalten. Smp. 185°C (Zers.).

5 Elementaranalyse für C₃₁H₄₂N₅O₈BrS (820,78):

Gef.: C 51,43; H 5,82; N 9,59; Br 11,00%
Ber.: C 51,38; H 5,84; N 9,66; Br 11,03%

Beispiel 4

Tabletten

Zusammensetzung	mg/Tablette
2-Brom-9,10-dihydroergosin-methansulfonat	20
Laktose	230
Stärke	25
Talk	13
20 Traganth	10
Magnesiumstearat	2
zusammen	300 mg

25 Der Wirkstoff wird nach Standardmethoden mit den übrigen Bestandteilen vermischt, granuliert und zu Tabletten verpresst.

Beispiel 5

Kapseln

Zusammensetzung	mg/Kapsel
35 2-Brom-9,10-dihydroergosin-methansulfonat	20
Laktose	280
zusammen	300 g

40 Der Wirkstoff wird nach Standardmethoden mit Laktose vermischt und in Kapseln abgefüllt.

Beispiel 6

Injektionslösung

Zusammensetzung	Gewicht in mg
50 2-Brom-9,10-dihydroergosin-methansulfonat	1,00
Natriumcarboxymethylcellulose	1,50
Polyvinylpyrrolidon	5,50
Lecithin	3,20
55 Benzylalkohol	0,01
Puffer	q.s.
bidestilliertes Wasser	ad 1 ml
zusammen	1 ml

60 Die Lösung wird mit Standardmethoden hergestellt, sterilisiert und in Ampullen abgefüllt.