



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.: C 07 D 457/02  
A 61 K 31/47

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



**12 PATENTSCHRIFT** A5

11

**622 259**

21 Gesuchsnummer: 15146/76

22 Anmeldungsdatum: 01.12.1976

30 Priorität(en): 12.12.1975 CS 8472-75

24 Patent erteilt: 31.03.1981

45 Patentschrift veröffentlicht: 31.03.1981

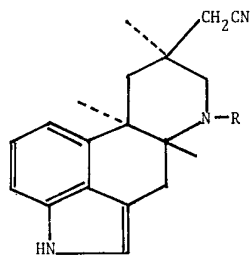
73 Inhaber:  
SPOFA, Vereinigte Pharmazeutische Werke, Prag  
3 - Zizkov (CS)

72 Erfinder:  
Antonin Cerny, Prag 3 (CS)  
Miroslav Semonsky, Prag 1 (CS)  
Rudolf Kotva, Prag 7 (CS)  
Karel Rezabek, Prag 4 (CS)  
Marie Auskova, Prag 3 (CS)  
Miroslav Seda, Prag 6 (CS)

74 Vertreter:  
Fritz Isler, Patentanwaltsbureau, Zürich

**54 Verfahren zur Herstellung von neuen D-6-Alkyl-8-cyanmethylergolinen-I und deren Salzen.**

57 Neue D-6-Alkyl-9-cyanmethylergolin-I der Formel I

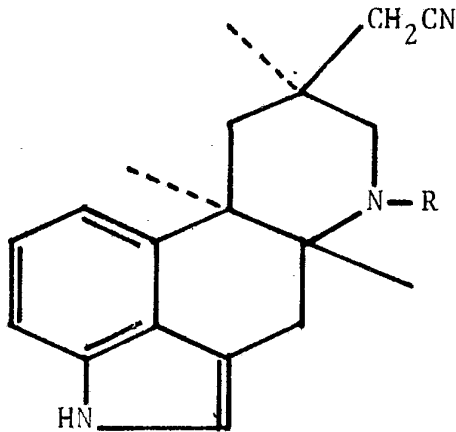


[1]

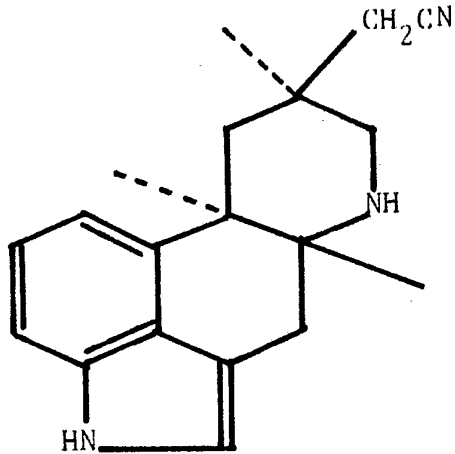
in welcher R einen Alkylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, werden durch Umsetzung der entsprechenden, am Stickstoffatom in 6-Stellung unsubstituierten D-8-Cyanmethylergoline-I mit einer Verbindung X-R, in welcher X ein Halogen, den Rest einer aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäure oder den Schwefelsäurerest darstellt, erhalten. Diese Verbindungen und ihre Säureadditionssalze sind wirksame Mittel, um die Prolactin-Sekretion in der Adenophyse zu hemmen, die Gonadotropin-Sekretion in dieser Drüse zu stimulieren und den Blutdruck zu senken.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen D-6-Alkyl-8-cyanmethylergolin-I der allgemeinen Formel I



worin R einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, und deren pharmazeutisch geeigneten Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man D-8-Cyanmethylergolin-I der Formel II



mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel III



worin R dieselbe Bedeutung wie oben aufweist, und X ein Halogenatom oder den Rest einer aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäure oder den Schwefelsäurerest bedeutet, umsetzt, wonach man die erhaltenen Basen der allgemeinen Formel I gegebenenfalls in pharmazeutisch geeignete Säureadditionssalze überführt.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel III ein Alkylhalogenid, vorzugsweise Alkylchlorid, Alkylbromid oder Alkyljodid, verwendet.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel III einen Alkylester einer aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäure, vorzugsweise einen Methansulfon- oder p-Toluolsulfonsäurealkylester, oder einen Schwefelsäurealkylester, vorzugsweise Dialkylsulfat, verwendet.

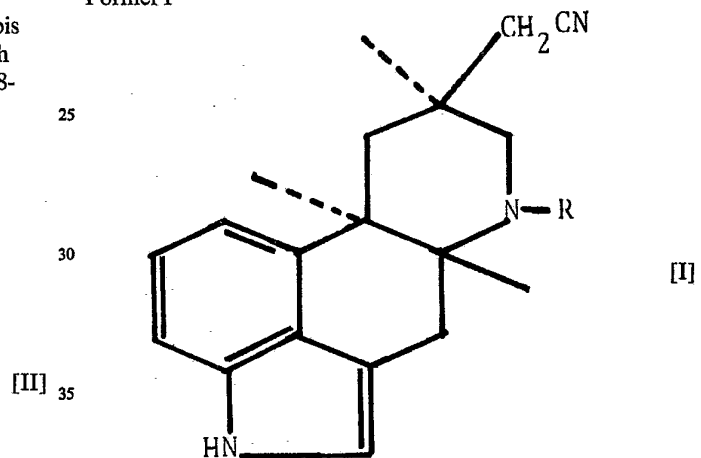
4. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Alkylierung in einem inerten organischen Lösungsmittel, beispielsweise Äthanol, Äthylenglykol, Äthylenglykoldimethyläther, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Phosphorsäurehexamethyltriamid, gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, bei Tem-

peraturen von 0 bis 150°C, vorzugsweise bei 20 bis 100°C, durchführt.

5. Verfahren nach Patentanspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als säurebindendes Mittel eine anorganische Base, beispielsweise Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat, oder eine organische Base, beispielsweise Triäthylamin oder N-Methylpiperidin, verwendet.

6. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein pharmazeutisch geeignetes Säureadditionssalz der Verbindung der allgemeinen Formel I durch Einwirkung von 1 Moläquivalenten einer nicht-toxischen anorganischen oder organischen Säure auf 1 Moläquivalent der Verbindung der allgemeinen Formel I in einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise Methanol, Äthanol, Wasser 15 oder in deren Gemischen, herstellt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 20 neuen D-6-Alkyl-8-cyanmethylergolin-I der allgemeinen Formel I

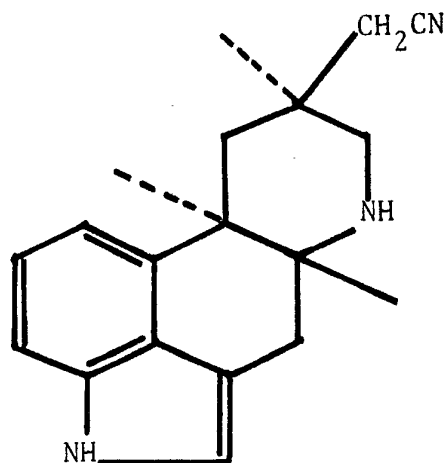


worin R einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet und deren pharmazeutisch geeigneten Salzen.

Es ist bekannt, dass D-6-Methyl-8-cyanmethylergolin-I der allgemeinen Formel I, worin R eine Methylgruppe bedeutet, einen bedeutenden Prolactin-Inhibitor darstellt u. eine starke Antinidationswirkung aufweist [US-PS 3 732 231]. Ebenfalls die vor kurzem beschriebenen 2,8-disubstituierten D-6-Alkylergoline [BE-PS 811 610] zeigen eine prolactin-

hemmende Wirkung. Die Erfinder haben gefunden, dass die D-6-Alkyl-8-cyanmethylergoline-I bedeutende Fähigkeit entfalten, die Prolactin-Sekretion in der Adenohypophyse zu hemmen, die Gonadotropin-Sekretion in der genannten Drüse zu stimulieren und den Blutdruck stark zu senken, wobei deren Wirksamkeit in einigen Fällen wesentlich höher ist als die Wirksamkeit der obengenannten bekannten Verbindungen. Diese überraschende Feststellung bildet die Grundlage dieser Erfindung.

Erfindungsgemäss lassen sich die D-6-Alkyl-8-cyanmethylergoline-I der allgemeinen Formel I so herstellen, dass man D-8-Cyanmethylergolin-I der Formel II



mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel III



worin R dieselbe Bedeutung wie oben aufweist, und X ein Halogenatom oder den Rest einer aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäure oder den Schwefelsäurerest bedeutet, umsetzt.

Die Alkylierung lässt sich durch Einwirkung eines Alkylierungsmittels der allgemeinen Formel III auf das D-8-Cyanmethylergolin-I der Formel II realisieren, unter Verwendung eines Alkylhalogenides, vorzugsweise Alkylchlorides, Alkylbromides oder Alkyljodides oder eines Alkylesters einer aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäure, vorzugsweise eines Methansulfonsäure- oder p-Toluolsulfonsäureesters, bzw. eines Schwefelsäurealkylesters, beispielsweise Dialkylsulfates, wobei man die Reaktion in einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise Äthanol, Äthylenglykol, Äthylenglykoldimethyläther, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Phosphorsäurehexamethyltriamid, gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, bei Temperaturen von 0°C bis 150°C, vorzugsweise bei 20 bis 100°C, durchführt.

Als säurebindendes Mittel kann man eine anorganische Base, beispielsweise Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat oder eine organische Base, beispielsweise Triäthylamin oder N-Methylpiperidin verwenden. Die bei der Reaktion entstehende Säure lässt sich auch durch die Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel II binden.

Die Reaktionsdauer hängt von der Reaktivität des benutzten Alkylierungsmittels und von der Temperatur, bei der die Reaktion durchgeführt wird, ab und macht einige Stunden bis einige Tage aus.

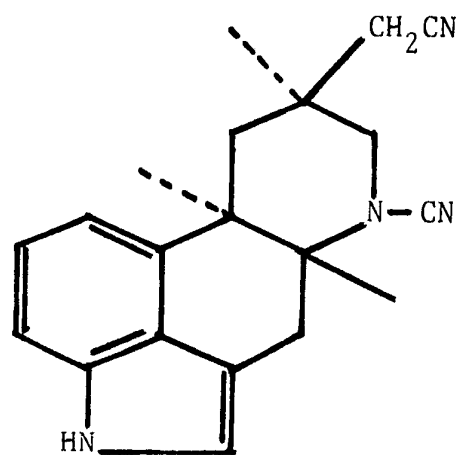
Das als Ausgangsmaterial dienende D-8-Cyanmethylergolin-I der Formel II ist eine neue Verbindung. Man kann sie beispielsweise so herstellen, dass man D-6-Methyl-8-cyanmethylergolin-I der allgemeinen Formel I, worin R eine Methylgruppe bedeutet, mit Bromcyan, bei Zimmertemperatur in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, beispielsweise Dichlormethan oder Chloroform, umsetzt und das erhaltene D-6-Cyan-8-cyanmethylergolin-I der Formel IV

[III]

5

10

15



[IV]

durch Hydrolyse oder Reduktion in die Verbindung der Formel II überführt.

Die Eliminierung der 6-Cyanoethylegruppe aus dem D-6-Cyan-8-cyanmethylergolin-I der Formel IV erzielt man vorteilhaft durch selektive Reduktion, bei der die an die Methylgruppe in 8-Stellung gebundene Cyanoethylegruppe nicht angegriffen wird. Diese Reduktion kann man entweder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, beispielsweise Raney-Nickel, in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, beispielsweise Dimethylformamid, oder mit Zink in Essigsäure oder mit Natriumborhydrid in Methanol oder Pyridin, durchführen.

Die pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalze der D-6-Alkyl-8-cyanmethylergoline-I der allgemeinen Formel I stellt man z.B. durch Einwirkung von mindestens 1 Moläquivalenten einer anorganischen oder organischen Säure auf 1 Moläquivalent der Verbindung der allgemeinen Formel I in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise in Methanol, Äthanol, Wasser oder in deren Gemischen, her. Als geeignete Säure lässt sich beispielsweise Schwefelchlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Methansulfon-, Wein-, Malein-, Zitronensäure, usw., verwenden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren pharmazeutisch geeignete Salze weisen bedeutende pharmakologische Wirkungen auf, welche sich in der Human- und Veterinärmedizin ausnutzen lassen. In erster Linie betrifft es die Fähigkeit der genannten Verbindungen, die Prolactinsekretion in der Adenohypophyse zu hemmen und gegebenenfalls, bei einigen von ihnen, die Gonadotropinsekretion in dieser Drüse zu stimulieren. Im Zieleffekt macht sich die prolactinhemmende Wirkung der Verbindungen beispielsweise durch die Antinidations- und Antilactationswirkung, die Gonadotropinsekretion stimulierende Wirkung durch die Fähigkeit den Oestrus hervorzurufen, bemerkbar. Vom pathophysiologischen Standpunkt aus können sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I therapeutisch überall dort geltend machen, wo es zweckmässig ist, beim Tier oder beim Menschen den Prolactin-Blutspiegel herabzusetzen, gegebenenfalls den Gonadotropin-Blutspiegel zu erhöhen. Die Anwendungsmöglichkeiten bieten sich beispielsweise bei der Hemmung der Nachgeburtslactation, bei der Behandlung von Galactorrhoea, Acromegalie, Hypophysentumoren, Mammacarcinom, Parkinson-Krankheit, Amenorrhoea, Gehirnfunktionsstörungen organischen Ursprungs, Prostatahypertropie, Prostatacarcinom, einige Gonadenfunktionsstörungen, usw., dar.

Unter den Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen eine ausserordentliche Antilactationswirkung bei Ratten beispielsweise das D-6-n-Propyl-8-cyanmethylergolin-I, das noch in einer Dosis von 10 µg/kg signifikant wirksam ist, und D-6-Äthyl-8-cyanmethylergolin-I, das noch in einer Do-

sis von 100 µg/kg wirksam ist. Die Antilactationswirkung wurde bei stillenden Ratten (Stamm Wistar) ermittelt, und zwar nach der Gewichtszunahme und nach der Überlebenszeit der saugenden Rattenjungen einerseits, ferner nach dem Auffüllen der Mägen der Jungen mit Milch, aufgrund der Bewertung der «Milchflecke» der Jungen andererseits [Methode, s. E. Flückiger, H. R. Wagner, *Experientia* 24, 1130 (1968); M. Ausková, K. Rezabek, M. Semonský, *Arzneimittelforschung* 4, 617 (1973)].

Eine bedeutende stimulierende Wirkung auf die Gonadotropin-Sekretion hat beispielsweise das D-6-Isobutyl-8-cyanmethylethylergolin-I. Die Stimulierung der Hypophysengonadotropin-Sekretion wurde nach dem Grad der Hypertropie des nach der einseitigen Kastration der erwachsenen Rattenweibchen zurückgebliebenen Ovariums beurteilt [Methode, siehe B. Benson, S. Sorrentoni, J. S. Evans, *Endocrinology* 84, 369 (1969)].

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung der D-6-Alkyl-8-cyanmethylethylergoline-I der allgemeinen Formel I ist in den nachfolgenden Beispielen näher erläutert. Die angegebenen Werte der spezifischen Rotation beziehen sich auf kristalllösungsmittelfreie Verbindungen.

#### Beispiel 1

##### D-6-n-Propyl-8-cyanmethylethylergolin-I

Zu einer Lösung von 251 mg (1 Millimol) D-8-Cyanmethylethylergolin-I in 10 ml wasserfreiem Dimethylformamid gibt man 210 mg (1,5 Millimol) ausgeglühtes Kaliumcarbonat und 184 mg (1,5 Millimol) n-Propylbromid zu und rührt das Gemisch 24 Stunden bei 65°C. Danach destilliert man Dimethylformamid zum grössten Teil unter vermindertem Druck ab, vermischt den Rückstand mit 25 ml Wasser, alkalisiert das Gemisch mit Ammoniak auf pH 7,5 bis 8,0 und filtriert das ausgeschiedene Produkt ab. Man erhält 280 mg (95%) Rohprodukt, welches nach Reinigung durch Chromatographie an einer Kieselgelsäule, unter Anwendung eines Chloroform-Äthanol-Gemisches (9 : 1) zum Eluieren der Stoffe und nach Umkristallisieren aus Äthanol, reines D-6-n-Propyl-8-cyanmethylethylergolin-I in Form von farblosen Nadelchen mit einem Schmelzpunkt von 264 bis 266°C (unter Zersetzung) liefert;  $[\alpha]_D^{20} = -83^\circ$  (c = 0,3, Pyridin).

Das entsprechende Hydrogentartrat stellt man durch Lösung von 293 mg (1 Millimol) D-6-n-Propyl-8-cyanmethylethylergolin-I in einer heissen Lösung von 300 mg Weinsäure in 20 ml Wasser her. Nach dem Abdestillieren von Wasser unter vermindertem Druck kristallisiert man dieses Salz aus Äthanol um. Schmelzpunkt: 207 bis 210°C (unter Zersetzung).

Das als Ausgangsmaterial dienende D-8-Cyanmethylethylergolin-I erhält man wie folgt:

Zu einer Lösung von 1,33 g (5 Millimol) D-6-Methyl-8-cyanmethylethylergolin-I in 175 ml Methylenchlorid gibt man 0,7 g (6,5 Millimol) Bromcyan zu und rührt das Gemisch 2 Tage bei Zimmertemperatur. Man filtriert eine kleine Menge des ausgeschiedenen Stoffes ab, schüttelt das Filtrat mit einer 10%igen Weinsäurelösung aus und destilliert aus dem organischen Anteil das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab. Der Rückstand liefert nach dem Umkristallisieren aus 95%igem wässrigem Äthanol D-6-Cyan-8-cyanmethylethylergolin-I (0,8 g) in Form von farblosen Nadelchen mit einem Schmelzpunkt von 276 bis 278°C (unter Zersetzung);  $[\alpha]_D^{20} = +46^\circ$  (c = 0,4, Pyridin).

Zu einer Lösung von 0,60 g des vorstehenden D-6-Cyan-  
-Derivates in einem Gemisch von 120 ml Essigsäure mit  
2,4 ml Wasser gibt man 3,4 g Zinkpulver zu und erhitzt das  
Gemisch unter Stickstoff 7 Stunden zum Sieden unter Rück-  
fluss. Man filtriert das Reaktionsgemisch in der Hitze, destil-  
liert aus dem Filtrat das Lösungsmittel unter vermindertem  
Druck ab, verteilt den Rückstand durch Schütteln zwischen  
25 ml Wasser und 25 ml Chloroform, den wässrigen An-  
teil schüttelt man noch dreimal mit je 25 ml Chloroform  
aus und alkalisiert ihn mit Ammoniak auf etwa pH 8,0. Den  
ausgeschiedenen Stoff filtriert man ab, trocknet ihn (0,46 g)  
und reinigt ihn durch Chromatographie an einer Kieselgel-  
säule, unter Verwendung eines Chloroform-Äthanol-Gemisches (9 : 1) als Eluierungsmittel. Das erhaltene Produkt  
liefert nach dem Umkristallisieren aus 90%igem Äthanol  
D-8-Cyanmethylethylergolin-I in Form von farblosen nadelförmi-  
gen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 273 bis 275°C  
(unter Zersetzung);  $[\alpha]_D^{20} = -49^\circ$  (c = 0,4, Pyridin).

#### Beispiel 2

##### D-6-n-Butyl-8-cyanmethylethylergolin-I

Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 1 beschrieben, jedoch unter Verwendung von n-Butylbromid statt n-Propylbromid und bei einer Reaktionszeit von 24 Stunden bei 80 bis 85°C, erhält man D-6-n-Butyl-8-cyanmethylethylergolin-I mit einem Schmelzpunkt von 187 bis 189°C (unter Zersetzung);  $[\alpha]_D^{20} = -79^\circ$  (c = 0,4, Pyridin).

#### Beispiel 3

##### D-6-Isopropyl-8-cyanmethylethylergolin-I

Zu einer Lösung von 301 mg (1,2 Millimol) D-8-Cyanmethylethylergolin-I in 10 ml Dimethylformamid gibt man 500 mg (3,6 Millimol) wasserfreies Kaliumcarbonat und 3,1 g (25 Millimol) Isopropylbromid zu und erhitzt das Gemisch 50 Stunden auf 95 bis 100°C. Nach der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches auf dieselbe Weise wie in Beispiel 1 beschrieben, erhält man D-6-Isopropyl-8-cyanmethylethylergolin-I mit einem Schmelzpunkt von 256 bis 258°C (Äthanol; unter Zersetzung);  $[\alpha]_D^{20} = -100^\circ$  (c = 0,4, Pyridin).

#### Beispiel 4

##### D-6-Isobutyl-8-cyanmethylethylergolin-I

Diese Verbindung erhält man auf dieselbe Weise wie in Beispiel 3 beschrieben, jedoch unter Verwendung von Isobutylbromid statt Isopropylbromid als Alkylierungsmittel. Schmelzpunkt: 237 bis 239°C (Äthanol; unter Zersetzung);  $[\alpha]_D^{20} = -91^\circ$  (c = 0,4, Pyridin).

#### Beispiel 5

##### D-6-Äthyl-8-cyanmethylethylergolin-I

Zu einer Lösung von 251 mg (1 Millimol) D-8-Cyanmethylethylergolin-I in 10 ml wasserfreiem Dimethylformamid gibt man 152 mg (1,5 Millimol) Triäthylamin und 232 mg (1,5 Millimol) Diäthylsulfat zu und rührt das Gemisch während 24 Stunden bei Zimmertemperatur. Nach der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches auf dieselbe Weise, wie in Beispiel 1 beschrieben, erhält man D-6-Äthyl-8-cyanmethylethylergolin-I mit einem Schmelzpunkt von 253 bis 255°C (Äthanol; unter Zersetzung);  $[\alpha]_D^{20} = -95^\circ$  (c = 0,4, Pyridin).