

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 148883 B



DIREKTORATET FOR PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 3297/81

(51) Int.Cl.<sup>4</sup>: C 07 D 457/12

(22) Indleveringsdag: 23 jul 1981

(41) Alm. tilgængelig: 26 jan 1982

(44) Fremlagt: 04 nov 1985

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 25 jul 1980 CH 5723/80

25 jul 1980 CH 5724/80

02 okt 1980 CH 7358/80

02 okt 1980 CH 7359/80

02 okt 1980 CH 7360/80

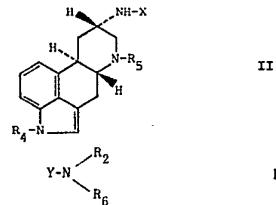
(71) Ansøger: \*SANDOZ A.G.; Basel, CH.

(72) Opfinder: Peter \*Gull; CH.

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbureau

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af ergolin-derivater samt ergolinderivater til anvendelse som udgangsmateriale hertil

(57) Sammendrag:



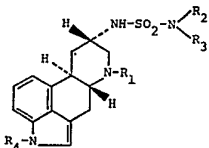
eller precursorer derfor, hvor R<sub>5</sub> betegner hydrogen eller ligekædet alkyl med 2 - 3 carbonatomer, R<sub>6</sub> betegner hydrogen eller alkyl med 1 - 3 carbonatomer, og det ene af symbolerne X og Y betegner -SO<sub>2</sub>Z, hvor Z betegner en fraspaltelig enhed, og det andet betegner hydrogen.

Forbindelserne med formlen I har prolactinsekretionshæmmende, dopaminerge og antidepressive egenskaber.

Af udgangsforbindelserne er sådanne med formlen II, hvor X er hydrogen, og enten R<sub>4</sub> er hydrogen eller methyl, og R<sub>5</sub> er hydrogen, eller R<sub>4</sub> er methyl, og R<sub>5</sub> er n-propyl, hidtil ukendte.

3297-81

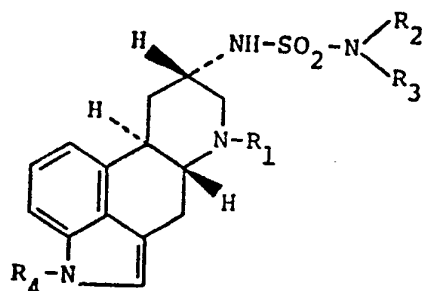
Forbindelser I



hvor R<sub>1</sub> betegner ligekædet alkyl med 2 eller 3 carbonatomer, R<sub>2</sub> betegner hydrogen eller alkyl med 1 - 3 carbonatomer, R<sub>3</sub> betegner alkyl med 1 - 3 carbonatomer, og R<sub>4</sub> betegner hydrogen eller methyl, fremstilles ved kondensat af forbindelser II med forbindelser III

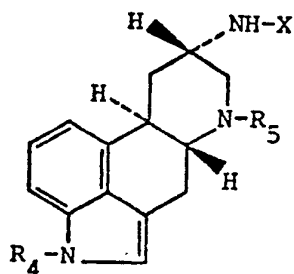
DK 148883 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af ergolinderivater med den almene formel I



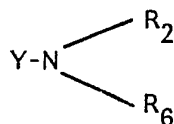
hvor

- 5  $R_1$  betegner ligekædet alkyl med 2 eller 3 carbonatomer,  
 $R_2$  betegner hydrogen eller alkyl med 1 - 3 carbonatomer,  
 $R_3$  betegner alkyl med 1 - 3 carbonatomer, og  
 $R_4$  betegner hydrogen eller methyl,  
 i form af frie baser eller som syreadditionssalte deraf, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at en forbindelse med den almene  
 10 formel II



hvor enkelte grupper eventuelt er beskyttet, kondenseres med en forbindelse med den almene formel III

15



III

i hvilke almene formler  $R_2$  og  $R_4$  har den ovenfor anførte betydning,  $R_5$  betegner hydrogen eller ligekædet alkyl med 2-3 carbonatomer,  $R_6$  betegner hydrogen eller alkyl med 1-3 carbonatomer, og det ene af de to symboler X og Y betegner  $-SO_2Z$ , hvor Z betegner en fraspaltelig enhed, og det andet symbol betegner hydrogen, hvorefter en eventuelt vunden forbindelse, hvor mindst ét af symbolerne  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  og  $R_6$  betegner hydrogen, alkyleres, hvilket for  $R_2$  og  $R_4$  er fakultativt, og eventuelt tilstedeværende beskyttelsesgrupper fraspaltes, og en vunden forbindelse med formlen I i form af en fri base, om ønsket, omdannes til et syreadditionssalt eller vice versa.

I litteraturen, f.eks. i schweizisk patentskrift nr. 605938, er der beskrevet en bred klasse af ergolinforbindelser med prolactinsekretionshæmmende og dopaminerge egenskaber, hvilke forbindelser omfatter de forbindelser med formlen I, hvor  $R_4$  er hydrogen. I denne beskrivelse er det angivet, at ergolinskelettet i 6-stillingen fortrinsvis bærer en methyl- eller i  $\alpha$ -stilling forgrenet alkylgruppe såsom isopropyl. I eksemplerne er der kun angivet 6-methyl-ergoliner.

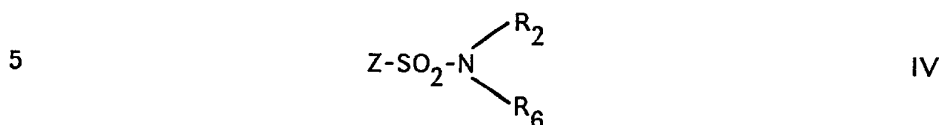
I tysk offentliggørelsesskrift nr. 2.656.344 er der endvidere beskrevet en bred klasse af ergolinforbindelser med de ovennævnte egenskaber, hvilke forbindelser omfatter forbindelser med formlen I, hvor  $R_1$  er ethyl, og  $R_4$  er methyl. Det er angivet, at den foretrukne substituent i 6-stillingen er en methylgruppe, og alle eksempler angår 6-methylergoliner.

Ingen forbindelse med formlen I er imidlertid hidtil blevet specifikt nævnt i litteraturen eller gjort nærliggende.

Det har nu overraskende vist sig, at forbindelserne med formlen I i sammenligning med tidligere beskrevne, strukturelt nærliggende forbindelser har en kvalitativt lignende, men kvantitativt overlegen farmakologisk virkning.

Substituenten  $R_1$  er fortrinsvis n-propyl.  $R_2$  og  $R_3$  er fortrinsvis identiske og betegner hver methyl eller ethyl.

Kondensationen udføres fortrinsvis ved, at man omsætter forbindelserne med formlen II, hvor X betegner hydrogen, med forbindelser med den almene formel IV



hvor  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_6$  og Z har den ovenfor anførte betydning.

Omsætningen kan udføres på i og for sig kendt måde. Som reaktivt, funktionelt derivat af syren med formlen IV anvendes fortrinsvis  
10 chloridet eller bromidet. Egnede opløsningsmidler er f.eks. chlorerede, aliphatiske carbonhydrider såsom methylenchlorid eller chloroform og cycliske eller åbenkædede ethere såsom dioxan. Reaktionstemperaturen kan variere mellem  $-10$  og  $+80^\circ\text{C}$ .

I forbindelserne med formlen II kan f.eks. nitrogenatomer være beskyttet med aminobeskyttelsesgrupper, og beskyttelsesgrupperne kan  
15 fraspaltes efter kondensationen.

Såfremt  $\text{R}_5$  og/eller  $\text{R}_6$  er hydrogen, skal kondensationsproduktet naturligvis alkyleres yderligere. De forbindelser med formlen I, hvor  
20  $\text{R}_2$  og/eller  $\text{R}_4$  er hydrogen, kan ligeledes alkyleres til yderligere forbindelser med formlen I, hvor  $\text{R}_2$  og/eller  $\text{R}_4$  er alkyl.

Alkyleringen kan foretages på i og for sig kendt måde. Art og mængde af alkyleringsmiddel og/eller reaktionsbetingelserne kan naturligvis  
25 være forskellige alt efter, om der kun skal foretages en alkylering i 1- eller 6-stilling eller også en mono- eller dialkylering af sulfamoylnitrogenet.

Alkyleringen i 1- eller 6-stillingen udføres f.eks. ved omsætning af de tilsvarende, i 1- eller 6-stillingen usubstituerede forbindelser med  
30 forbindelser med formlen  $\text{CH}_3\text{-Z}$  eller  $\text{R}_1\text{-Z}_1$ , hvor  $\text{R}_1$  har den ovenfor anførte betydning, og  $\text{Z}_1$  betegner syreresten af en reaktiv ester, fortrinsvis halogen eller en organisk sulfonsyregruppe såsom tosyl-

oxy. Omsætningen foretages fortrinsvis i et inert organisk opløsningsmiddel, ved temperaturer på mellem ca. 10 og 100°C, og i nærværelse af en base. Alkyleringen i 6-stillingen kan også udføres reductivt, f.eks. ved katalytisk hydrogenering under milde reaktionsbetingelser.

Alkyleringen af sulfamoylnitrogenet kan foretages på til aminoalkylering sædvanlige måder. Det må naturligvis påses, at såfremt  $R_1$  eller  $R_4$  er hydrogen i udgangsprodukterne, alkyleres primært det tilsvarende nitrogen ved en alkyleringsreaktion. Reaktionen udføres fortrinsvis ved hjælp af alkylhalogenider, i acetone, i dimethylformamid eller i et hydrogenhalogenid og i nærværelse af en base. Såfremt der skal opnås monoalkylering ved sulfamoylnitrogenet (og eventuelt alkylering i 1- eller 6-stillingen), anvendes alkylhalogenidet hensigtsmæssigt i højst ækvivalente mængder. Såfremt der skal opnås dialkylering ved sulfamoylnitrogenet, anvendes alkylhalogenidet hensigtsmæssigt i overskud.

De vundne forbindelser med formlen I kan isoleres fra reaktionsblandingen og renses på i og for sig kendt måde.

Ud fra de frie baser af forbindelserne med formlen I kan der på i og for sig kendt måde fremstilles syreadditionssalte og vice versa. Til saltdannelse egnede syrer er f.eks. hydrogenchlorid, svovlsyre, maleinsyre, fumarsyre og vinsyre.

Forbindelser med formlen II, hvor X betegner  $-SO_2Z$ , kan fremstilles ved indføring af gruppen  $-SO_2Z$  i de tilsvarende forbindelser med formlen II, hvor X er hydrogen. F.eks. kan de forbindelser med formlen II, hvor X er hydrogen, omsættes med sulfurylchlorid, hvorhos et nitrogenatom i 1- eller 6-stillingen i ergolinskelettet, såfremt  $R_4$  og/eller  $R_1$  er hydrogen, midlertidigt kan være beskyttet.

De udgangsprodukter med formlen II, hvor X betegner hydrogen, er til dels kendte. Blandt disse forbindelser er sådanne, hvor  $R_4$  er hydrogen eller methyl, og  $R_5$  er hydrogen, samt sådanne, hvor  $R_4$  er

methyl, og  $R_5$  er n-propyl, hidtil ukendte, og opfindelsen angår også disse hidtil ukendte forbindelser til anvendelse som udgangsmateriale ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen. Samtlige forbindelser med formelen II, hvor X er hydrogen, kan fremstilles på i og for sig kendt  
5 måde ud fra 8 $\alpha$ -amino-6-methylergolin. 8 $\alpha$ -Aminogruppen kan f.eks. beskyttes med en benzyloxycarbonylgruppe, 6-methylgruppen kan erstattes med en  $R_1$ -gruppe, og i 1-stilling kan der indføres en methylgruppe.

Såfremt fremstillingen af udgangsprodukterne ikke er beskrevet, er  
10 disse kendte eller kan fremstilles på kendt måde eller analogt med i og for sig kendte måder.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser med formelen I og de farmakologisk tolerable syreadditionssalte deraf udmærker sig i sammenligning med de øvrige fra litteraturen kendte  
15 forbindelser ved at have overlegne farmakodynamiske egenskaber og god tolerabilitet, og de kan derfor anvendes som lægemidler. Stofferne har især en overraskende stærkt udpræget prolactinsekretionshæmmende virkning. Således hæmmer de nidationen af det befrugtede æg i uteruslimhinden hos inseminerede rotter efter subcutan applika-  
20 tion den femte dag efter inseminationen af doser på mellem 0,001 og 0,1 mg/kg subcutant [metode: *Experimentia* 34, 1330 (1978)].

De hidtil ukendte forbindelser kan på grund af deres prolactinsekretionshæmmende egenskaber anvendes til behandling af endokrinologiske indikationer, som er forbundet med abnorm prolactinsekretion,  
25 f.eks. galaktorrhoe med eller uden amenorrhoe, prolactinbetingede menstruationsforstyrrelser og subfertilitet, lactationshæmning, begyndende puerperal mastitis, postpartal mælkestandsning, prolactinbetingede, præmenstruelle lidelser, prolactinbetinget hypogonadisme hos mænd, impotens og oligospermi samt akromegali.

30 Desuden har de hidtil ukendte stoffer dopaminreceptor-stimulerende virkning. De dopaminerge egenskaber kan konstateres på rotter, på hvilke der med en 6-hydroxydopamininjektion i substantia nigra er fremkaldt en unilateral læsion af den nigro-neostriatale dopaminbane, med doser på mellem ca. 0,05 og 2 mg/kg intraperitonealt [metode

ifølge U. Ungerstedt, *Acta physiol. scand. Suppl. 367, 69 - 93* (1973)]. Efter administration af det aktive stof kan der iagttages en tydelig aktivering, idet rotterne gør drejebævelser i retning af den ikke-denerverede side.

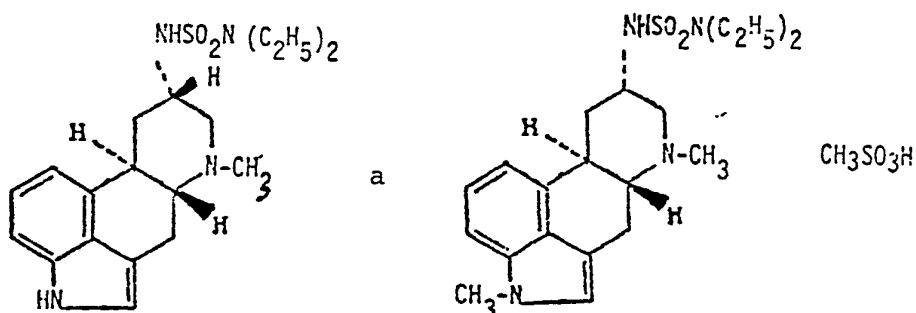
- 5 De hidtil ukendte forbindelser kan på grund af deres dopaminerge egenskaber anvendes til behandling af parkinsonisme.

De hidtil ukendte forbindelser har endvidere antidepressive egenskaber. Således hæmmer de hos rotter den af reserpin udløste ptosis og katalepsi med doser på mellem ca. 0,01 og 0,1 mg/kg subcutant.

- 10 På grund af disse egenskaber kan de anvendes som antidepressiva.

Den kvantitativt overlegne virkning af forbindelserne I illustreres i nedenstående tabeller, i hvilke der er sammenfattet resultater af sammenligningsforsøg. I tabel I-IV er der vist resultater, der er opnået med de ifølge eksempel 1 og 7 fremstillede forbindelser (i tabellen benævnt henholdsvis forbindelse A og B) i sammenligning med de strukturelt nærmestliggende forbindelser, som er beskrevet i tysk offentliggørelsesskrift nr. 26 57 770 (i litteraturen kendt som CQ 32-084) og den i eksempel 2 i tysk offentliggørelsesskrift nr. 26 56 344 beskrevne forbindelse. (Disse forbindelser har henholdsvis

20 formel a og b)



Forbindelsernes anti-parkinsonvirkning blev undersøgt ved en metode, der er baseret på den i *Acta physiol. scand. 387 suppl., 1971, s. 66-93* beskrevne metode, og resultaterne fremgår af nedenstående tabel 1

Tabel 1

## Anti-parkinsonvirkning

	Forbindelse	Dosis mg/kg	Totalantal rotationer	Virknings- varighed (timer)	Maksimal in- tensitet pr. minut
5	A	0,01 i.p.	522 ± 177	4	6,1 ± 4,1
	a	0,01 i.p.	523 ± 332	4	9,5 ± 5,7
10	A	0,1 i.p.	1569 ± 439	6,5	10,4 ± 3,7
	a	0,1 i.p.	1250 ± 96	4	12,5 ± 2,5
	A	1,0 i.p.	2/3 dyr døde		
	a	1,0 i.p.	3688 ± 357	7	12,9 ± 1,9
15	A	0,3 p.o.	2063 ± 566	7	10,2 ± 2,2
	A	1,0 p.o.	1508 ± 107	6	9,8 ± 2,1
	a	1,0 p.o.	2162*	7	13,5*
	B	1,0 i.p.	2195 ± 601	7	8,4 ± 0,4
	b	1,0 i.p.	10*	7	-

20 \* Forsøgssikkerheden ikke bestemt.

Resultaterne viser, at forbindelse A stort set er lige så kraftigt virkende som forbindelse a, og at forbindelse B signifikant er ca. 200 gange så kraftigt virkende som forbindelse b. Toxiciteten af forbindelse A i den højeste dosis (1 mg/kg i.p.) skyldes dyrenes sensitivitet på grund af læsionen med 6-OHDA.

Forbindelsernes dopaminerge virkning blev undersøgt på rotter ved en standardmetode, og resultaterne fremgår af nedenstående tabel 2



Tabel 2

	Forbindelse	Dosis mg/kg	Total akti- vitet (0-7 timer)	Maksimal ak- tivitet pr. rotte	Varighed (timer)
5	A	1 i.p.	14,3	2,3	6
	a	1 i.p.	3,5	1,7	1,5
	A	3 i.p.	15,0	2,8	6
10	a	3 i.p.	5,8	1,9	4
	A	30 i.p.	12,0	3,0	6
	a	30 i.p.	13,6	2,0	7
	B	30 i.p.	12,0	3,0	6
	b	30 i.p.	8,5	3,0	6
15					

Det fremgår af resultaterne, at de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser er betydeligt mere aktive end de kendte forbindelser, samt at virkningsvarigheden af forbindelse A er signifikant længere end af a. Disse resultater indikerer, at forbindelse A vil være et mere virksomt anti-parkinsonmiddel end a i lave doser på grund af den mere selektive dopaminerge virkning.

Forbindelsernes prolactinsekretionshæmmende virkning blev bestemt på sædvanlig måde på rotter ved at bestemme forbindelsernes evne til at inhibere implantation efter subcutan administration og til at inhibere lactation efter peroral administration. Resultaterne fremgår af nedenstående tabel 3

Tabel 3

## Prolactinsekretionshæmning

	Forbindelse	Implantationinhibering ED <sub>50</sub> mg/kg s.c.	Lactationsinhibering ID <sub>50</sub> mg/kg oralt
5	A	0,007	0,01
	a	0,028	0,13
	B	0,022	0,02
10	b	0,055	nt

nt = ikke undersøgt.

15 Det fremgår af resultaterne, at forbindelse A er fire gange så aktiv som forbindelse a ved implantationstesten og tretten gange så aktiv ved lactationstesten, og at forbindelse B er 2,5 gange så aktiv som forbindelse b ved implantationstesten.

20 Forbindelsernes antidepressive virkning blev bestemt på sædvanlig måde ved at måle forbindelsernes evne til at inhibere reserpin-induceret akinesi og ptosis hos mus. Metoden var i det væsentlige som beskrevet af J.M. Vigouret et al. i *Pharmacology* 26 (Suppl. 1), 1978, s. 156-173).

Resultaterne fremgår af nedenstående tabel 4

Tabel 4

Tid efter injektion (timer)

	Akinesi	0,5	1	2	3	5
5	A	0,01	0,01	0,01	0,03	0,11
	a	0,3	0,04	0,04	0,05	1,0
	B	2,63	0,13	0,04	0,06	0,17
	b	nt	nt	nt	nt	nt
10	Ptosis					
	A	0,11	0,08	0,056	0,14	0,14
	a	10	10	10	10	10

15 Det fremgår af resultaterne, at forbindelse A er signifikant kraftigere virkende end forbindelse a og har længere virkningstid, og at forbindelse B også har meget kraftig virkning.

20 Konklusionen af de ovenfor beskrevne forsøg er, at forbindelse A har signifikant og overraskende meget kraftigere virkning end forbindelse a som anti-parkinsonmiddel, som prolactinsekretionshæmmer og som antidepressivt middel, og at forbindelse B er forbindelse b overlegen som anti-parkinsonmiddel og som prolactinsekretionshæmmer.

25 Der er endvidere udført sammenligningsforsøg mellem de ifølge eksempel 2 og 5 fremstillede forbindelser og den i eksempel 4 i tysk offentliggørelsesskrift nr. 25 30 577 beskrevne forbindelse som prolactinsekretionshæmmende forbindelser, hvorhos der er anvendt den i *Experimentia* 34, 1978, s. 1330 beskrevne metode. De opnåede resultater fremgår af nedenstående tabel 5

En opløsning af 2,2 g (8,2 millimol) 8 $\alpha$ -amino-6-n-propylergolin i 50 ml chloroform og 5 ml triethylamin opvarmes til tilbagesvalingstemperatur. Ved denne temperatur tildryppes en opløsning af 2,0 ml (ca. 26 millimol) diethylsulfaminsyrechlorid i 5 ml chloroform. Reaktionsopløsningen opvarmes derefter til kogetemperatur i 12 timer. Efter tilsætning af 10 ml 2N natriumhydroxid ved stuetemperatur omrøres der i 1 time ved stuetemperatur. Til oparbejdning ekstraheres der tre gange med methylenchlorid/isopropanol (9:1) de samlede organiske faser tørres med natriumsulfat, filtreres og inddampes, hvorved titelforbindelsen fås. Hydrochloridet krystalliseres af ethanol/metylenchlorid i forholdet 1:1; smeltepunkt 160 - 162°C.

5  
10

$$[\alpha]_D^{20} = -56^\circ [c = 0,40 \text{ i ethanol/vand (1:1)}].$$

Udgangsmaterialet kan fremstilles på følgende måde:

a) 8 $\alpha$ -Benzoxycarbonylamino-6-methylergolin.

15 Til en suspension af 18 g (74,7 millimol) 8 $\alpha$ -amino-6-methylergolin i 1000 ml chloroform, 150 ml isopropanol og 37 ml 2N natriumhydroxid (74 millimol) sættes ved stuetemperatur 10,5 ml (75 millimol) benzyl-oxycarbonylchlorid, og der omrøres i 2 timer ved stuetemperatur. Efter udrykning tørres den organiske fase med natriumsulfat, filtreres og inddampes. Råproduktet filtreres gennem silicagel og elueres med methylenchlorid/methanol (99:1), hvorved titelforbindelsen fås i form af et skum.

20

b) 8 $\alpha$ -Benzoxycarbonylamino-6-cyanoergolin.

En opløsning af 29,5 g (79 millimol) af den ifølge a) vundne forbindelse og 25 g (236 millimol) bromcyan i 600 ml chloroform omrøres i 65 timer ved stuetemperatur og inddampes derefter på rotationsfordamper. Efter tørring i højvakuum fås titelforbindelsen.

25

c) 8 $\alpha$ -Benzoxycarbonylaminoergolin.

18 g (46,5 millimol) af den ifølge b) vundne forbindelse i 100 ml eddikesyre sættes til en suspension af 40 g zink i 100 ml eddikesyre.

30

Tabel 5

					Prolactinsekretionshæmmende virkning	
5					Hæmning af nidation hos rotter ED <sub>50</sub> (mg/kg s.c.)	Hæmning af lactation hos rotter ED <sub>50</sub> (mg/kg p.o.)
10	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>		
DOS 25 30 577						
Eksempel 4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0,012	0,026
15	Forbindelse fremstillet iflg.					
eksempel 2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0,002	0,003
Eksempel 5	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0,002	0,002

20 Af resultaterne fremgår det, at de repræsentative forbindelser, der er fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er den kendte, strukturelt nærliggende forbindelse overlegne.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere i nedenstående eksempler, af hvilke eksempel 1 angår den foretrukne forbindelse.

25 Alle temperaturangivelser i eksemplerne er ukorrigerede:

Eksempel 1

8 $\alpha$ -(N,N-Diethylsulfamoylamino)-6-n-propylergolin [eller N,N-diethyl-N'-(6-propylergolin-8 $\alpha$ -yl)sulfamid].

Efter tilsætning af 40 ml vand opvarmes der til 100°C i 10 timer. Til oparbejdning filtreres der gennem "Hyflo"® og inddampes på rotationsfordamper. Residualen fordeles mellem kaliumhydrogencarbonatopløsning og methylenchlorid/isopropanol (9:1). De organiske faser tørres med natriumsulfat, filtreres og inddampes. Efter tørring i højvakuum fås titelforbindelsen i let forurenset stand.

d) 8 $\alpha$ -Benzoxycarbonylamino-6-n-propylergolin.

En suspension af 17,5 g (ca. 46 millimol) af den ifølge c) vundne forbindelse, 13,5 g kaliumcarbonat og 6 ml (62 millimol) n-propyliodid i 300 ml dimethylformamid omrøres i 18 timer ved stuetemperatur. Efter filtrering og inddampning på rotationsfordamper tilsættes methylenchlorid, og der udrystes med vand. De samlede organiske faser tørres med natriumsulfat, filtreres og inddampes, hvorved den rå titelforbindelse fås.

e) 8 $\alpha$ -Amino-6-n-propylergolin.

12 g (30 millimol) af den ifølge d) vundne forbindelse og 1,5 g 10%'s palladium/kul i 500 ml ethanol hydrogeneres ved stuetemperatur og atmosfæretryk, indtil hydrogenoptagelsen er endt, hvorefter der filtreres og inddampes. Efter krystallisation af methanol fås den rene titelforbindelse.

Analogt med eksempel 1 fås under anvendelse af de tilsvarende forbindelser med formlen II og derivater med formlen IV nedenstående forbindelser med den almene formel I:

#### Eksempel 2

25 6-Ethyl-8 $\alpha$ -(N,N-dimethylsulfamoylamino)ergolin, hydrochloridet smelter fra 210°C (sønderdeling).  
 $[\alpha]_D^{20} = -70^\circ$  [c = 0,37 i ethanol/vand (1:1)].

## Eksempel 3

1-Methyl-8 $\alpha$ -(N,N-dimethylsulfamoylamino)-6-n-propylergolin, hydrochloridet smelter fra 220°C (sønderdeling).

$$[\alpha]_D^{20} = -60^\circ [c = 0,445 \text{ i ethanol/vand (1:1)}].$$

## 5 Eksempel 4

6-Ethyl-8 $\alpha$ -(N,N-diethylsulfamoylamino)ergolin, hydrochloridet smelter fra 180°C (sønderdeling).

$$[\alpha]_D^{20} = -61^\circ [c = 0,45 \text{ i ethanol/vand (1:1)}].$$

## Eksempel 5

10 8 $\alpha$ -(N,N-Dimethylsulfamoylamino)-6-n-propylergolin, hydrochloridet smelter fra 220°C (sønderdeling).

$$[\alpha]_D^{20} = -63^\circ [c = 0,430 \text{ i ethanol/vand (1:1)}].$$

## Eksempel 6

15 6-Ethyl-8 $\alpha$ -(N,N-dimethylsulfamoylamino)-1-methylergolin, hydrochloridet smelter fra 230°C (sønderdeling).

$$[\alpha]_D^{20} = -75^\circ [c = 0,440 \text{ i ethanol/vand (1:1)}].$$

## Eksempel 7

8 $\alpha$ -(N,N-Diethylsulfamoylamino)-1-methyl-6-n-propylergolin, hydrochloridet smelter fra 180°C (sønderdeling).

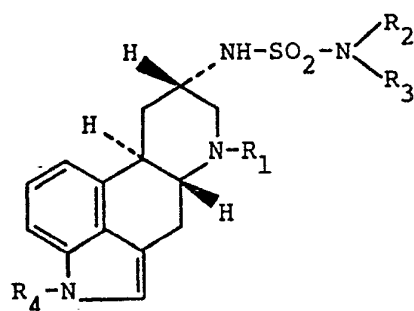
20  $[\alpha]_D^{20} = -31,5^\circ (c = 0,96 \text{ i pyridin}).$

## Eksempel 8

8 $\alpha$ -(N-Methylsulfamoylamino)-6-n-propylergolin, smeltepunkt 103-107°C.

## PATENTKRAV

- 5 1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af ergolinderivater med den almene formel I

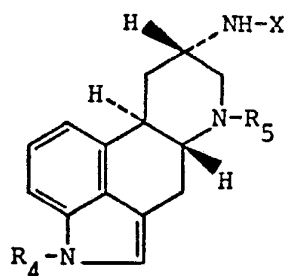


I

hvor

- 10  $R_1$  betegner ligekædet alkyl med 2 eller 3 carbonatomer,  
 $R_2$  betegner hydrogen eller alkyl med 1-3 carbonatomer,  
 $R_3$  betegner alkyl med 1-3 carbonatomer, og  
 $R_4$  betegner hydrogen eller methyl,  
 i form af frie baser eller som syreadditionssalte deraf,  
 k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med den almene formel

- 15 II



II



hvor i enkelte grupper eventuelt er beskyttet, kondenseres med en forbindelse med den almene formel III



5

i hvilke almene formler  $\text{R}_2$  og  $\text{R}_4$  har den ovenfor anførte betydning,  $\text{R}_5$  betegner hydrogen eller ligekædet alkyl med 2 - 3 carbonatomer,  $\text{R}_6$  betegner hydrogen eller alkyl med 1 - 3 carbonatomer, og det ene af de to symboler X og Y betegner  $-\text{SO}_2\text{Z}$ , hvor Z betegner en fraspaltelig enhed, og det andet symbol betegner hydrogen, hvorefter en eventuelt vunden forbindelse, hvor mindst ét af symbolerne  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  og  $\text{R}_6$  betegner hydrogen, alkyleres, hvilket for  $\text{R}_2$  og  $\text{R}_4$  er fakultativt, og eventuelt tilstedeværende beskyttelsesgrupper fraspaltes, og en vunden forbindelse med formelen I i form af en fri base, om

15 ønsket, omdannes til et syreadditionssalt eller vice versa.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af forbindelser med formelen I, hvor  $\text{R}_1$  betegner n-propyl, og  $\text{R}_4$  betegner methyl, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelser med formelen II, hvor  $\text{R}_4$  er methyl, og  $\text{R}_5$  er hydrogen eller n-propyl, kondenseres med forbindelser med formelen III, hvorefter en eventuelt vunden forbindelse, hvori  $\text{R}_5$  betegner hydrogen, n-propyleres i 6-stillingen.

20

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af  $8\alpha$ -(N,N-diethylsulfamoylamino)-6-n-propylergolin i form af den frie base eller som et syreadditionssalt deraf, k e n d e t e g n e t ved, at  $8\alpha$ -amino-6-n-propylergolin kondenseres med diethylsulfaminsyrechlorid.

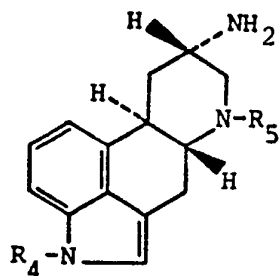
25

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af 6-ethyl- $8\alpha$ -(N,N-dimethylsulfamoylamino)ergolin i form af den frie base eller i form af et syreadditionssalt deraf, k e n d e t e g n e t ved, at 6-ethyl- $8\alpha$ -aminoergolin kondenseres med dimethylsulfaminsyrechlorid.

30

5. Ergolinderivat til anvendelse som udgangsmateriale ved fremgangs-  
måden ifølge krav 1,

k e n d e t e g n e t ved, at det har den almene formel



II

- 5 hvor enten  $R_4$  betegner hydrogen eller methyl, og  $R_5$  betegner hydrogen, eller  $R_4$  betegner methyl, og  $R_5$  betegner n-propyl.

Fremdragne publikationer:

CH patent nr. 605938

DE offentliggørelsesskrift nr. 2656344.