

19



Octroiraad
Nederland

11 193541

12 C OCTROOI

21 Aanvraag om octrooi: 8500008

51 Int.Cl.⁷
C07D457/12, A61K31/48

22 Ingediend: 03.01.1985

30 Voorrang:
12.01.1984 DE P003400853

73 Octrooihouder(s):
Novartis AG te Basel, Zwitserland (CH).

43 Ter inzage gelegd:
01.08.1985 I.E. 1985/15

74 Gemachtigde:
Dr. R. Jorritsma c.s. te 2517 KZ Den Haag.

44 Openbaargemaakt:
01.09.1999 I.E. 1999/09

47 Dagtekening:
04.01.2000

45 Uitgegeven:
01.03.2000 I.E. 2000/03

54 8 Alfa-acylaminoergolinen, werkwijzen voor de bereiding daarvan en preparaten die ze bevatten.

8 α -acylaminoergolinen, werkwijzen voor de bereiding daarvan en preparaten die ze bevatten.

Deze uitvinding betreft nieuwe 8 α -acylaminoergolinen met formule I van het formuleblad, werkwijzen voor de bereiding daarvan en farmaceutische preparaten die ze bevatten.

5 De 8 α -ergolinen vormen een belangrijke groep van verbindingen met uiteenlopende biologische werkingen en therapeutische toepassingen. Zo betreffen de Duitse octrooiaanvragen 2.530.577, 2.656.344, Eur.J.Med.Chem. 17 (6;1982),537-541, CH-A 615.929 en FR-A 2.336.135 een brede groep van 8 α -gesubstitueerde ergoline-derivaten. De mogelijke 8 α -substituenten zijn onder meer diverse derivaten van de aminogroep, waaronder ook acylamino-groepen en verwante groepen. Voor deze verbindingen wordt een
10 dopaminerge en PRL-remmende werking opgegeven.

De uitvinding betreft een nieuwe groep van 8 α -acylaminoergolinen, waarvan de biologische werking en het werkingsbeeld bijzonder interessant en voordelig zijn.

Meer in het bijzonder betreft de uitvinding N-acylderivaten van 8 α -aminoergoline, welke antagonisten van apomorfine zijn, met de formule 1, waarin

15 R₁ waterstof of alkyl met 1-4 koolstofatomen

R₂ chloor, broom of methyl,

R₃ methyl en

R₄ alkyl met 3-7 koolstofatomen, cycloalkyl met 3-7 koolstofatomen of adamantyl voorstellen alsmede de farmaceutisch aanvaardbare zuuradditieozouten ervan.

20 Bij de bovengenoemde formules kunnen alle alkylgroepen vertakt of onvertakt zijn.

Zoals bovenstaand vermeld blijken de verbindingen met formule 1 en de farmaceutisch aanvaardbare zuuradditieozouten daarvan, antagonisten van apomorfine te zijn, wat bijvoorbeeld aantoonbaar is met de proef van Janssen c.s. (Arzneimittel Forschung 10, (1960)1003). Zo remmen deze verbindingen volgens de uitvinding reeds vanaf 0,032 mg/kg s.c. gedurende meerdere uren het door 10 mg/kg s.c. apomorfine

25 geïnduceerde stereotype knagen.

Verder betreft deze uitvinding een werkwijze voor de bereiding van de verbindingen volgens formule 1 en hun zuuradditieozouten.

Deze verbindingen kunnen bereid worden doordat men

a. een verbinding volgens formule 2, waarin R₁, R₂ en R₃ de hierboven gegeven betekenissen hebben, laat
30 reageren met een carbonzuur volgens formule R₄COOH, waarin R₄ de hierboven gegeven definitie heeft, of met een reactief derivaat van zo'n carbonzuur,

b. voor de bereiding van verbindingen volgens formule 1 waarin R₂ chloor of broom voorstelt door een verbinding volgens formule 1 waarin R₂ waterstof voorstelt te chloreren of te bromeren,

c. voor de bereiding van verbindingen volgens formule 1 waarin R₁ alkyl met 1-4 koolstofatomen voorstelt
35 door een verbinding volgens formule 1 waarin R₁ alkyl met 1-4 koolstofatomen voorstelt door een verbinding volgens formule 1 waarin R₁ waterstof voorstelt op de 1-plaats te N-alkyleren en de verkregen verbinding eventueel in een zuuradditieozout om te zetten.

Werkwijze a kan volgens op zichzelf voor de bereiding van de amidan uit aminen en carbonzuren (of hun reactieve derivaten) algemeen bekende wijzen bereid worden. Als reactieve derivaten van carbonzuren
40 kunnen bijvoorbeeld de zuurhalogeniden, in het bijzonder het zuurchloride, en de imidazoliden ingezet worden. De reactie met het zuurchloride gebeurt bij voorkeur in aanwezigheid van een base zoals triethylamine of de Hünig-base. De reactie met de imidazoliden (die bijvoorbeeld uit de carbonzuren en N,N-carbonyldiimidazol bereid worden) gebeurt bij voorkeur in een oplosmiddel zoals tetrahydrofuran of ethanol, bijvoorbeeld bij het kookpunt van de oplossing. Ook is de condensatie van de aminoergolinen met
45 carbonzuren met behulp van propaanfosfonzuuranhydride geschikt.

De chlorering of bromering (werkwijze b) kan analoog aan de bekende methoden gebeuren. De gebruikelijke halogeneringsmiddelen zoals de N-halogeensuccinimiden kunnen ingezet worden, voor de chlorering in het bijzonder het sulfurylchloride en voor de bromering het pyrrolidonhydrobromideperbromide. Als oplosmiddel komen de inerte oplosmiddelen zoals methyleenchloride en tetrahydrofuran in aanmerking.

50 De alkylering (werkwijze c) kan gebeuren op de voor de alkylering van indool-derivaten bekende wijzen, bijvoorbeeld door omzetting van een verbinding volgens formule R₁'X, waarin R₁' alkyl met 1-4 koolstofatomen voorstelt en X een bij de reactie afsplitsbare groep, in het bijzonder een halogeenatoom zoals chloor, broom of jodium, of een rest van een organisch sulfonzuur zoals methaansulfonyloxy of p-tolueensulfonyloxy. De N-alkylering gebeurt in een inert organisch oplosmiddel, bijvoorbeeld dimethyl-
55 sulfoxide. Men werkt bij voorkeur in aanwezigheid van een basisch condensatiemiddel zoals KOH.

De uitgangsstoffen volgens formule 2 zijn bekend of kunnen op bekende wijzen bereid worden, bijvoorbeeld overeenkomstig de nog komende voorbeelden.

De ergolinen volgens formule 1 kunnen als vrije basen of als zuuradditiezouten verkregen worden, en de verkregen vrije basen kunnen in die zouten omgezet worden en omgekeerd. Voor farmaceutische toepassing geschikte zuuradditiezouten zijn die met de farmaceutisch aanvaardbare anorganische zuren zoals HCl en organische zuren zoals oxaalzuur en fumaarzuur.

5 De verbindingen volgens formule 1 en hun farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten vertonen bij proeven de bovenvermelde farmacodynamische eigenschappen. Daarom kunnen ze als geneesmiddelen toegepast worden.

Naast de bovenvermelde farmacodynamische eigenschappen hebben de verbindingen volgens de uitvinding alsmede hun zouten een remmende werking op de afscheiding van prolactine (PRL). Deze
10 werking kan bijvoorbeeld aangetoond worden aan de remming van de basale prolactine-afschieding bij mannelijke ratten volgens de methode van E.Flückiger c.s. (*Experientia* 34, (1978); 1330). Bij deze proef blijken de verbindingen werkzaam bij doses tussen 0,0005 en 0,5 mg/kg s.c.

Verder zijn de verbindingen volgens formule 1 en hun farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten, in staat de afscheiding van het luteïniserend hormoon (LH) te remmen. Deze LH-remming kan met de
15 volgende proeven vastgesteld worden (zie ook M.Marko en D.Römer in *Life Sciences* 33, (1983); 233-40).

Vrouwelijke ratten van 200-250 g met een regelmatige cyclus van 4 dagen kregen de proefstof tijdens de preoestrus om 13.00 uur en 16.00 uur. De volgende ochtend werden ze gedood en werden de eileiders onder een stereo-microscopie onderzocht en werden de aanwezige eicellen geteld. Alleen als geen eicellen gevonden werden gold de ovulatie als geremd. Verder werd bij elke behandelde groep ook het gemiddelde
20 van het aantal nog aanwezige eicellen berekend om zo de ED₅₀ te vinden (de dosis waarbij een remming van 50% optreedt). Bij deze proef bleken de verbindingen volgens de uitvinding werkzaam bij subcutane doses van 0,05 tot 10 mg/kg lichaamsgewicht.

Volledigheidshalve valt nog op te merken dat de remming van de PRL-afschieding, zoals in de hiervoor besproken relevante proef aantoonbaar is, ook op een dopamine-achtige werking wijst. Verder wijst het
25 apomorfine-antagonisme ook op een dopamine-achtige werking. Zo kunnen verbindingen met formule 1 ook nog gekenmerkt worden als verbindingen met een dopamine-achtige/dopamine-antagoniserende werking.

Wegens hun PRL-afschieding remmende werking zijn de verbindingen volgens formule 1 en hun farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten ook bruikbaar als PRL-afschiedingsremmers, bijvoorbeeld bij de behandeling van ziekten waarbij een daling van de PRL-spiegel gewenst is, bijvoorbeeld bij de
30 behandeling van galactorrhoe, inclusief die vlak na de geboorte optreedt, bij de behandeling van PRL-afhankelijke menstruatiestoelingen, bijvoorbeeld bij amenorrhoe, voor de vermindering van de melkgift, o.a. de melkgift na de geboorte of door ziekte, alsmede bij de behandeling van hyperprolactinemisch hypogonadisme bij man of vrouw en bij de behandeling van prolactinomen.

Verder zijn de verbindingen volgens formule 1 en hun farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten
35 wegens hun inherente dopamine-achtige werking ook waardevol als dopaminagonisten, bijvoorbeeld bij de behandeling van Morbus Parkinson.

Op grond van hun LH-afschieding remmende werking zijn de verbindingen volgens formule 1 en hun farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten aangewezen voor toepassing bij de behandeling van ziekten waarvan de etiologie samenhangt met of bepaald wordt door de LH-afschieding, of waarin de fysiologische
40 regulering van de LH-afschieding een rol speelt, bijvoorbeeld bij de behandeling van prostaathypertrophie of bij de behandeling van het menopauze-syndroom, vooral bij opwellingen na de menopauze, alsmede bij de behandeling van borst- of prostaatcarcinoom.

Wegens hun apomorfine-antagonisme zijn de verbindingen volgens formule 1 en hun farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten waardevol voor toepassing als neuroleptica, bijvoorbeeld bij de behandeling
45 van schizofrenie en zijn de verbindingen en hun farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten bijzonder waardevol voor het remmen van de PRL-afschieding wegens de geringe kans op ongewenste bijwerkingen (bijv. braken) bij het endocrinologisch werkzame dosistraject.

Voor de bovengenoemde toepassingen varieert de te gebruiken dosis natuurlijk met de gebruikte stof, de wijze van toediening en de gewenste behandeling. In het algemeen worden echter bevredigende resultaten
50 bereikt bij het toedienen van verbindingen volgens formule 1 in de volgende doses per dag:

1. van 0,015 tot 0,6 mg per kg lichaamsgewicht voor de neuroleptische werking of het apomorfine-antagonisme,
2. van 0,0007 tot 0,07 mg per kg lichaamsgewicht voor het remmen van de PRL-afschieding of het tegengaan van de dopamine-werking, en
- 55 3. van 0,015 tot 0,15 mg per kg lichaamsgewicht voor het remmen van de LH-afschieding.

Voor grotere zoogdieren liggen geschikte doses per dag dienovereenkomstig binnen de volgende trajecten:

1. 1 tot 40 mg voor de neuroleptische werking of het apomorfine-antagonisme,
2. 0,05 tot 5 mg voor het remmen van de PRL-afschieding of het tegenwerken van dopamine, en
3. 1 tot 10 mg voor de remming van de LH-afschieding.

Deze dagelijkse dosis kan in kleinere eenheden 2 tot 4 maal daags toegediend worden of in een vorm met vertraagde werking. Een geschikte eenheidsdosis omvat daarom voor de overeenkomstige toepassingen

1. van 0,25 tot 20,0 mg
2. van 0,01 tot 2,5 mg en
3. van 0,25 tot 5,0 mg

aan verbindingen volgens formule 1 naast farmaceutisch aanvaardbare verdunningsmiddelen of dragers. De verbindingen volgens formule 1 kunnen, als vrije base of als farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditie-zout, enteraal (bijv. oraal, bijvoorbeeld als tabletten of capsules) of parenteraal (bijv. als injectie-oplossingen of -suspensies) toegediend worden.

De uitvinding betreft ook farmaceutische preparaten die een verbinding volgens formule 1 of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditie-zout daarvan bevatten.

Deze preparaten, bijvoorbeeld oplossingen of tabletten, kunnen volgens bekende methoden onder toepassing van de gebruikelijke hulpstoffen en dragers, bereid worden.

In de nu komende voorbeelden zijn alle temperaturen in °C en niet gecorrigeerd.

20 Voorbeeld I

2,6-dimethyl-8 α -tert.butylamino-ergoline (werkwijze a)

In een mengsel van 100 ml CH₂Cl₂ en 2,0 ml triethylamine werd 3,0 g 2,6-dimethyl-8 α -amino-ergoline gesuspenseerd en onder roeren werd hieraan bij 5–10°C 1,4 ml tert.butylchloride in 5 ml CH₂Cl₂ bijgedruppeld. Daarna werd nog 15–20 uur bij 20°C geroerd en toen werd de oplossing tweemaal grondig met 25 ml 2N NaOH en met water uitgewassen. De organische fase werd op MgSO₄ gedroogd, gefiltreerd en grondig drooggedampt. Het residu (een lichtbruin schuim) werd in ethanol opgenomen en na toevoegen van een equivalente hoeveelheid HBr in ijszijn kristalliseerde het hydrobromide uit, dat uit ethanol/water 80:2 herkristalliseerde. Smeltpunt 320–330°C (hydrochloride).

Overeenkomstig voorbeeld I werden ook de volgende verbindingen volgens formule 1 (R₁ = H) bereid.

Voorbeeld	R ₂	R ₃	R ₄	Smp. (zout of base)
II	CH ₃	CH ₃	isopropyl	200–4° (base)
35 III	CH ₃	CH ₃	t-pentyl	210–2° (base)
IV	CH ₃	CH ₃	adamantyl-1	vanaf 250° (base)

Het als uitgangsstof voor de verbindingen I t/m IV gebruikte 2,6-dimethyl-8 α -amino-ergoline kan bijvoorbeeld als volgt bereid worden:

a. 2-methyl-9,10-dihydrolyserginezuur-methylester

Een oplossing van 25 g 2-methyllyserginezuur in 350 ml water en 12,4 ml triethylamine werd bij kamertemperatuur en gewone druk onder invloed van 5% Pd/C gehydrogeneerd. Na opname van de berekende hoeveelheid waterstof werd het mengsel over Hyflo afgefiltreerd en het filtraat tot de helft ingedampt, waarna de pH met 1N zoutzuur op 6 gesteld werd. Het kristallisaat werd afgefiltreerd en gedroogd. Dit nam men op in methanol/HCl en die suspensie werd 2–3 dagen bij kamertemperatuur geroerd totdat de omzetting volledig was (dunnelaagchromatografie). Men concentreerde en verdeelde het residu over natriumcarbonaatoplossing en ethylacetaat. Drogen en droogdampen gaf een kristallisaat dat vervolgens met ether opgeroerd en weer afgefiltreerd werd. Smp. 180–182°C.

b. 2-methyl-9,10-dihydroisolyserginezuur-methylester

In een rondbodemkolf werd een mengsel van 200 ml tetrahydrofuran en 10,7 ml diisopropylamine tot –50°C afgekoeld en onder argon werd 43,4 ml 1,65 M butyllithium toegevoegd. Na 30 minuten werd er een oplossing van 9,5 g 2-methyl-9,10-dihydrolyserginezuur-methylester in 100 ml tetrahydrofuran bijgedruppeld. Na 1 uur op –20°C werd er 10% HCl bijgedruppeld tot een pH=7. Men liet tot kamertemperatuur opwarmen, scheidde de fasen en waste de organische fase tweemaal met verzadigde NaCl-oplossing. Drogen en

indampen gaf een olie, dat met 2% methanol in CH_2Cl_2 door een kolom kiezelgel geleid werd, waarna uit isopropanol gekristalliseerd werd. Smp. 174–176°C.

c. 2-methyl-9,10-dihydroisolyserginezuur-hydrazide

- 5 In 250 ml n-propanol werd 8,5 g 2-methyl-9,10-dihydroisolyserginezuurmethylester opgelost en hieraan werden 5,95 g hydrazine.HCl en 6,8 ml hydrazine- H_2O toegevoegd, en voor een volledige omzetting (na ca. 30 uur) werd onder terugvloei-cooling gekookt. Men concentreerde tot de helft, filterde het kristallisaat af, en waste dat goed met water uit waarbij goed afgezogen werd. Aldus verkreeg men het genoemde hydrazide met smp. 250°C (ontl.).

10

d. 2,6-di methyl-8 α -amino-ergoline

- In 220 ml 0,2 N HCl werd 7,8 g 2-methyl-9,10-dihydroisolyserginezuur-hydrazide opgelost, en onder koeling met ijs en roeren werd er een waterige oplossing van 1,38 g natriumnitriet bijgedruppeld, zodanig dat de pH ca. 2 bleef. Aan het eind van de reactie toonde een jood-cadmium-papierje een geringe overmaat HNO_2 aan. De suspensie werd nog 30 minuten geroerd en vervolgens werd die druppelsgewijs toegevoegd aan 100 ml onder terugvloei-cooling kokend 0,4 N zoutzuur. Er ontstond een heldere oplossing. Men koelde deze tot kamertemperatuur af en maakte die met 2N soda-oplossing alkalisch, waarna het neergeslagen amine afgefilterd werd. Dit werd in methanol/ethylacetaat 1:1 opgenomen, met actieve kool geroerd, afgefilterd, ingedampt en uit methanol gekristalliseerd. Smp. 240°C (ontl.).

20

Voorbeeld V

2-broom-6-methyl-8 α -pivaloylamino-ergoline (werkwijze b)

- 25 Een oplossing van 2 g 6-methyl-8 α -pivaloylamino-ergoline in 50 ml methyleenchloride werd tot 0°C afgekoeld en hieraan werd 1 g kiezelgel toegevoegd. Hierbij druppelde men 0,503 ml sulfurylchloride en het geheel werd 4 uur geroerd.

- 30 Door toevoegen van 1N K_2CO_3 -oplossing werd de base uit het hydrochloride vrijgemaakt en die werd met methyleenchloride geëxtraheerd. Het extract werd op Na_2SO_4 gedroogd en ingedampt. Het residu werd met toluen/ethylacetaat 2:1 over 50 g kiezelgel gechromatografeerd, wat de in de titel genoemde verbinding gaf, smp. 211–212°C (base).

Overeenkomstig voorbeelden I–IV werden de volgende verbindingen volgens formule 1 bereid ($\text{R}_1=\text{H}$).

Voorbeeld	R_2	R_3	R_4	Smp. (zout of base)
35 VI	Cl	CH_3	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	215–6° (base)
VII	Cl	CH_3	$\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_3$	192–3° (base)
VIII	Cl	CH_3	$(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_3$	116–7° (base)
IX	Cl	CH_3	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	141–2° (base)

40

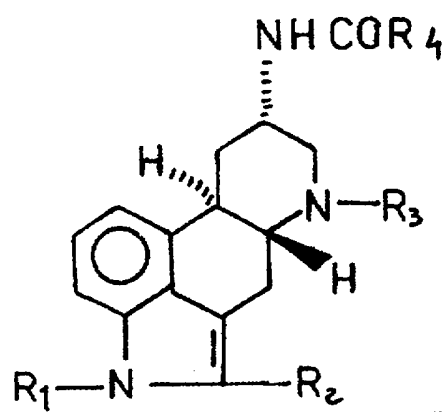
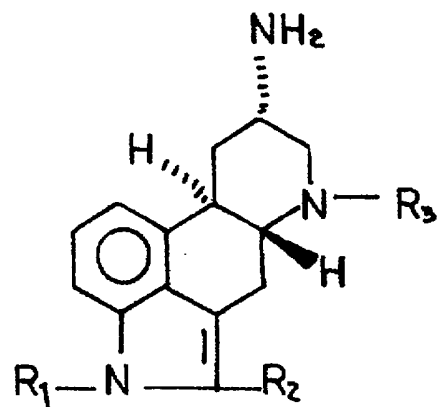
Conclusies

1. N-acylderivaten van 8 α -aminoergoline met therapeutische werking, met het kenmerk, dat de
- 45 N-acylderivaten van 8 α -aminoergoline, welke antagonist van apomorfine zijn, de formule 1 bezitten, waarin
- R_1 waterstof of alkyl met 1–4 koolstofatomen
- R_2 chloor, broom of methyl,
- R_3 methyl en
- 50 R_4 alkyl met 3–7 koolstofatomen, cycloalkyl met 3–7 koolstofatomen of adamantyl voorstellen alsmede de farmaceutisch aanvaardbare zuuradditie-zouten ervan.
2. Werkwijze voor de bereiding van verbindingen met de formule 1 alsmede de zuuradditie-zouten daarvan volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men
- a. verbindingen volgens formule 2, waarin R_1 , R_2 en R_3 de in conclusie 1 gegeven betekenissen hebben,
- 55 laat reageren met een carbonzuur volgens formule R_4COOH , waarin R_4 de in conclusie 1 gegeven betekenis heeft, of met een reactief derivaat van zo'n carbonzuur, of
- b. voor de bereiding van verbindingen volgens formule 1 waarin R_2 chloor of broom voorstelt de

overeenkomstige verbinding volgens formule 1 waarin R_2 waterstof voorstelt, chloreert of bromeert, c. voor de bereiding van verbindingen volgens formule 1 waarin R_1 alkyl met 1–4 koolstofatomen voorstelt, de overeenkomstige verbinding volgens formule 1 waarin R_1 waterstof voorstelt, op de 1-plaats N-alkyleert, en men de verkregen verbinding eventueel in een zuuradditiezout daarvan omzet.

- 5 3. Farmaceutisch preparaat dat een verbinding volgens conclusie 1 of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout daarvan samen met een farmaceutisch aanvaardbaar verdunningsmiddel of drager bevat.

Hierbij 1 blad tekening

**I****II**