



Patentdirektoratet

TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3225/87

(51) Int.Cl.6

C 07 D 457/02

(22) Indleveringsdag: 24 jun 1987

(41) Alm. tilgængelig: 26 dec 1987

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 22 maj 1995

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 25 jun 1986 GB 8615471

(73) Patenthaver: *Farmitalia Carlo Erba S.p.A.; Via Carlo Imbonati, 24; 20159 Milano, IT

(72) Opfinder: Aldemio *Temperilli; IT, Enzo *Brambilla; IT, Mauro *Gobbini; IT, Maria Antonietta *Cervini; IT

(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

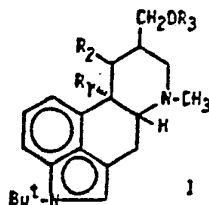
(54) *t*-Butyl-ergolin-derivater, fremgangsmåde til fremstilling deraf, samt farmaceutiske præparater indeholdende disse(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 3879554

(57) Sammendrag:

3225 - 87

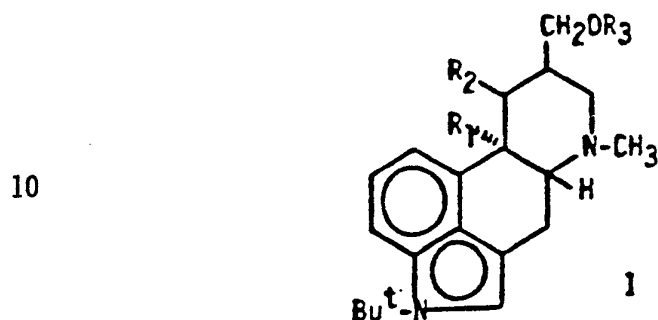
Ergolinderivater med formel (I)



hvor R_1 enten betegner et hydrogenatom eller en methoxygruppe, og R_2 betegner et hydrogenatom, eller R_1 og R_2 betegner tilsammen en kemisk binding, og R_3 betegner et hydrogenatom, en usubstitueret eller substitueret nicotinylgruppe eller en 1-oxo-2-cyclopenten-3-yl-gruppe eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, er aktive i centralnervesystemet og derfor nyttige ved behandling af cerebral insufficiens og senil demencia.

Den foreliggende opfindelse angår ergolinderivater, en fremgangs-
måde til fremstilling deraf og farmaceutiske præparater indeholdende
disse.

Mere specielt tilvejebringer opfindelsen ergolinderivater med den
5 almene formel (I)



15 hvori R_1 betegner et hydrogenatom eller en methoxygruppe, og R_2 betegner
et hydrogenatom, eller R_1 og R_2 sammen betegner en kemisk binding, og R_3
betegner et hydrogenatom, en med halogen substitueret nicotinoylgruppe
eller en 1-oxo-2-cyclopenten-3-yl-gruppe. Opfindelsen tilvejebringer
endvidere farmaceutisk acceptable salte af ergolinderivaterne. Når R_3
20 betegner en med halogen substitueret nicotinoylgruppe, er substituenten
fortrinsvis et bromatom.

I US patentskrift nr. 3.879.554 er beskrevet ergolinderivater, hvor
substituenten i ergolinskelettets 1-stilling er methyl. Forbindelserne
ifølge opfindelsen, hvor substituenten er t-butyl, har nu overraskende
25 vist sig at have en bedre virkning ved behandling af cerebral insuffi-
ciens og senil dementia ved sammenligning med de kendte forbindelser,
hvilket fremgår af forsøgsrapporten side 3.

1-alkyleringen af ergoliner kan udføres ved at omsætte ikke-alkyle-
rede ergoliner med alkylhalogenider i flydende ammoniak i nærvær af en
30 stærk base såsom kaliumamid (se Troxler F., Hoffman A., Helv.Chim.Acta,
40, 2160 (1957)). Effektiviteten af denne alkyleringsreaktion er god for
primære alkylhalogenider, men meget reduceret for sekundære alkylhaloge-
nider. Tertiære alkylhalogenider reagerer overhovedet ikke, men giver de
beslægtede olefiner ved eliminering.

35 Det har overraskende vist sig, at 1-(t-butyl)-ergolinderivaterne
ifølge opfindelsen kan fremstilles ved at anvende t-butanol under tri-
fluoreddikesyreanhydrid-betingelser, der logisk skulle have resulteret i

en elektrofil binding i ergolinringens 2-stilling eller i den aromatiske ring.

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer således en fremgangsmåde til fremstilling af et ergolinderivat med formel (I) eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at man

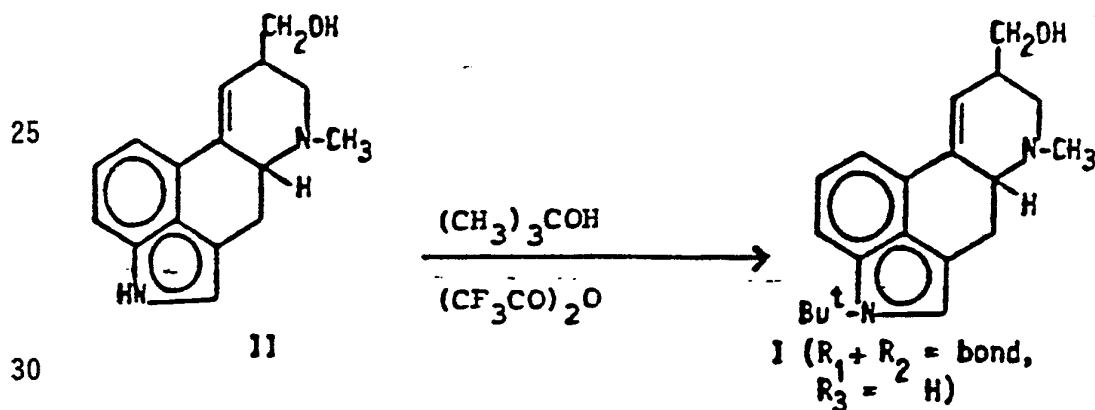
i) omsætter lysergol med t-butanol i trifluoreddikesyre-anhydrid,

ii) om ønsket omdanner den resulterende forbindelse med formel (I), hvori R_1 og R_2 sammen betegner en kemisk binding, til en tilsvarende forbindelse med formel (I), hvori R_2 betegner et hydrogenatom, og R_1 betegner et hydrogenatom eller en methoxygruppe,

iii) om ønsket omdanner den resulterende forbindelse med formel (I), hvori R_3 betegner et hydrogenatom, til en tilsvarende forbindelse med formel (I), hvori R_3 betegner en med halogen substitueret nicotinoylgruppe eller en 1-oxo-2-cyclopenten-3-yl-gruppe, og

iv) om ønsket omdanner den resulterende forbindelse med formel (I) til et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

Som vist i efterfølgende skema t-butyleres lysergol (II) i ergolin skelettets 1-stilling ved omsætning med t-butanol i trifluoreddikesyreanhydrid, typisk ved stuetemperatur i et tidsrum fra 70 til 90 timer.



Det således opnåede t-butyl-lysergol er værdifuldt i sig selv eller kan enten omdannes til 10-methoxyderivatet i overensstemmelse med fremgangsmåden ifølge GB patentskrift nr. 1.244.145 eller reduceres til dihydroderivatet ved reduktion med hydrogen i nærvær af et ædelmetal. Omdannelsen af t-butyl-lysergol kan derfor opnås ved omsætning med methanol i nærvær af lys og en syre. Fortrinsvis er lyskilden en UV-

strålelampe og syren svovlsyre.

Forbindelserne med formel (I), hvori R_3 betegner et hydrogenatom, kan omdannes til andre forbindelser med formel (I) under anvendelse af normale kemiske reaktioner. F. eks. kan forestringen af C-17-hydroxygruppen generelt udføres ved behandling med anhydridet eller chloridet af en med halogen substitueret nicotinsyre i eventuelt nærvær af en tertiær amin, såsom pyridin, triethylamin og lignende ifølge fremgangsmåden beskrevet i US patentskrift nr. 3.228.943. Forestringen kan udføres ved behandling af tosylesteren af en forbindelse med formel (I) med en 1,3-dicarbonyl-forbindelse på natriumsaltform, især 1,3-cyclopentandionnatriumsalt, i hexamethylphosphotriamid som opløsningsmiddel som beskrevet i US patentskrift nr. 4.382.940.

Det har vist sig, at tilstedeværelsen af t-butylgruppen i ergolin-skelettets 1-stilling er fordelagtig i sammenligning med tilstedeværelsen af en methylgruppe (US patentskrift nr. 3.879.554), hvilket er påvist ved elektroencefalografiske virkninger (EEG), der udviser forøgede og længerevarende ændringer med hensyn til kortikal aktivering. Disse ændringer tyder på, at derivaterne besidder klinisk værdi for følgende tilstande: Diffus cerebral arteriosclerose, transient cerebral iskæmi og involutionssyndromer af præ-senil alderdom, alderdomssvækkelse og senilitet (Buonamici, M. Young, G. A. og Khazan (1982) Neuropharmacology 21, 825-829. Effects of acute Δ^9 -THC administration on EEG and EEG power spectra in the rat). Ved denne test administreredes forbindelserne i doser på 5-10-20 mg/kg p.o. til grupper med 8 rotter. Den orale orienterende akutte toksicitet (LD_{50}) af forbindelserne med formel (I) var større end 800 mg/kg.

Forsøgsrapport

30 Elektroencefalografiske virkninger (EEG)

Forbindelse	kortikal aktivering stigning	aktivering varighed	LD_{50} mg/kg p.o.	note
35 Nicergolin	100	100	>800	Referenceforbindelse US 3.879.554, eks. 1
40 FCE 23823	115	120	>800	foreliggende ansøgning eks. 3

Forbindelserne administreredes i doser på 5-10-20 mg/kg p.o. til grupper med 8 rotter, og modifikationerne (stigning og varighed) i elektroencefalogrammerne blev iagttaget og sammenlignet med modifikationerne for nicergolin, der blev betragtet som lig 100.

- 5 Forbindelsernes approksimative akutte toksicitet (LD_{50}) bestemtes i musen ved enkel subkutan administration af stigende doser på den syvende dag efter behandling.

Forbindelserne er derfor nyttige ved behandlingen af cerebral insufficiens og senil dementia, især i de tidlige stadier deraf. Til dette
10 formål afhænger doseringen selvfølgelig af den anvendte forbindelse, administreringsmåde og den ønskede behandling. Generelt opnås dog tilfredsstillende resultater ved administrering af en daglig dosering fra 0,01 mg til ca. 50 mg pr. kg animalsk legemsvægt, passende indgivet i opdelte doser 2 til 4 gange daglig eller på forsinket frigivelsesform.
15 Til større pattedyr ligger den daglige dosering i området fra 1 til ca. 100, f.eks. 10 til 90 mg, og doseringsformer, der er egnet til oral administrering, omfatter fra ca. 0,2 mg til ca. 50 mg af forbindelserne blandet med en fast eller flydende farmaceutisk acceptabel bærer eller fortyndingsmiddel.

- 20 1-(t-butyl)-10-methoxy-6-methyl-8 β -hydroxymethyl-ergolin,
1-(t-butyl)-10-methoxy-6-methyl-8 β -(5-brom-3-pyridincarboxymethyl)-ergolin og
1-(t-butyl)-10-methoxy-6-methyl-8 β -(1-oxo-2-cyclopenten-3-yloxy-methyl)-ergolin er foretrukne forbindelser.

- 25 Forbindelserne ifølge opfindelsen kan administreres i form af et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt. Saltformerne har den samme aktivitetsgrad som de frie baseformer.

Opfindelsen tilvejebringer således et farmaceutisk præparat, der er
ejendommeligt ved, at det omfatter et ergolinderivat med formlen I eller
30 et farmaceutisk acceptabelt salt deraf i blanding med et farmaceutisk acceptabelt fortyndingsmiddel eller bærer. Præparaterne kan formuleres på konventionel måde til f.eks. en opløsning eller tablet.
Forbindelserne ifølge opfindelsen kan analogt med standardforbindelser
anvendes til den ovenfor angivne indikation.

35

Følgende eksempler belyser opfindelsen.

Eksempel 11-(t-butyl)-9,10-didehydro-6-methyl-8 β -hydroxymethyl-ergolin

Til en blanding af 8 g lysergol i 150 ml t-butanol sættes dråbevis
5 200 ml trifluoreddikesyreanhydrid under kraftig omrøring. Efter at opløsningen havde henstået ved stuetemperatur i 90 timer, inddampedes den. Remanensen opløstes i vand, blev gjort alkalisk med ammoniumhydroxid, og det vandige lag ekstraheredes med ethylacetat. Efter fjernelse af ethylacetatet rensedes remanensen ved søjlechromatografi på silicagel
10 under anvendelse af 1:1 cyclohexan:ethylacetat som elueringsmiddel, hvilket gav 6 g titelforbindelse, smp. 181 til 183°C.

Eksempel 215 1-(t-butyl)-10-methoxy-6-methyl-8 β -hydroxymethyl-ergolin

En opløsning af 6 g 1-(t-butyl)-9,10-didehydro-6-methyl-8 β -hydroxymethyl-ergolin, fremstillet som beskrevet i eksempel 1, i 500 ml methanol og 5 ml svovlsyre bestråledes ved 20°C i en Pyrexkolbe med en "Hanau PL 321" lampe i ca. 6 timer, indtil absorptionen ved 315 m μ forsvandt
20 fuldstændigt. Opløsningen fortyndedes med is-vand, blev gjort basisk med ammoniumhydroxid, inddampedes til 100 ml og ekstraheredes med ethylacetat. Efter afdampning af opløsningsmidlet chromatograferedes remanensen på silicagel og ved eluering med 97:3 dichlormethan:methanol, isoleredes 5 g titelforbindelse, smp. 172 til 174 °C, fra acetone.

25

Eksempel 31-(t-butyl)-10-methoxy-6-methyl-8 β -(5-brom-3-pyridin-carboxymethyl)-ergolin

30 2,65 g 5-bromnicotinoylchlorid sættes ved 25°C til en opløsning af 3 g 1(t-butyl)-10-methoxy-6-methyl-8 β -hydroxymethyl-ergolin, fremstillet som beskrevet i eksempel 2, i 35 ml pyridin. Efter 4 timer inddampedes opløsningen i vakuum, remanensen optoges i vand indeholdende ammoniumhydroxid og ekstraheredes med dichlormethan. Afdampning af opløsningsmidlet efterlod en remanens, som rensedes ved chromatografi over silicagel
35 under anvendelse af cyclohexan med stigende mængder acetone (fra 0 til 30%) som elueringsmiddel, hvilket gav 4 g titelforbindelse, smp. 75 til

77°C.

Eksempel 4

5 1-(t-butyl)-10-methoxy-6-methyl-8 β -(1-oxo-2-cyclopenten-3-yloxy-methyl)-ergolin

a) Til en opløsning af 1,8 g 1-(t-butyl)-10-methoxy-6-methyl-8 β -hydroxymethyl-ergolin, fremstillet som beskrevet i eksempel 2, i 20 ml pyridin sættes langsomt 2,8 g tosylchlorid i 15 ml pyridin. Efter at tilsætningen var afsluttet, omrørtes blandingen i ca. 6 timer og udhældtes derefter i koldt vand og ekstraheredes med dichlormethan. Det organiske lag inddampedes, og remanensen chromatograferedes over 18 g silicagel under anvendelse af dichlormethan med stigende mængder methanol (fra 0 til 4%) som elueringsmiddel. 2 g 1-(t-butyl)-10-methoxy-6-methyl-8 β -tosyloxymethyl-ergolin opnåedes, smp. ca. 150 til 152°C.

b) En blanding af 2 g af den i første del af dette eksempel fremstillede forbindelse og 0,7 g 1,3-cyclopentandionnatriumsalt i 15 ml hexamethylphosphotriamid opvarmedes ved 80°C i 3 timer. Den resulterende opløsning udhældtes i 200 ml vand, og suspensionen ekstraheredes med ethylacetat. Efter afdampning af det organiske opløsningsmiddel rensedes remanensen ved krystallisation fra diethylether, hvilket gav 1,5 g titelforbindelse, smp, 145 til 147°C.

25 Eksempel 5

1-(t-butyl)-6-methyl-8 β -hydroxymethyl-ergolin

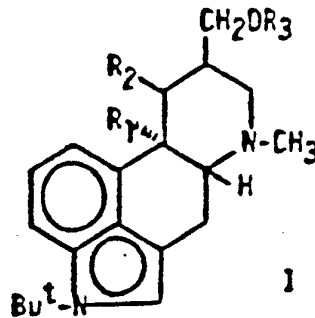
En opløsning af 4 g 1-(t-butyl)-9,10-didehydro-6-methyl-8 β -hydroxymethyl-ergolin, fremstillet som beskrevet i eksempel 1, i 500 ml methanol hydrogeneredes i nærvær af 4 g 10% palladium-på-carbon-katalysator. Efter fjernelse af katalysatoren ved filtrering og metanolen ved indampning krystalliserede remanensen fra vand:methanol, hvilket gav 3 g titelforbindelse, smp. 162-164°C.

PATENTKRAV

1. Ergolinderivat med formelen (I)

5

10



15 hvori R_1 betegner et hydrogenatom eller en methoxygruppe, og R_2 betegner et hydrogenatom, eller R_1 og R_2 sammen betegner en kemisk binding, og R_3 betegner et hydrogenatom, en med halogen substitueret nicotinoylgruppe eller en 1-oxo-2-cyclopenten-3-yl-gruppe og et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

20

2. Ergolinderivat ifølge krav 1, **KENDETEGNET** ved, at det er 1-(t-butyl)-9,10-didehydro-6-methyl-8 β -hydroxymethyl-ergolin.

3. Ergolinderivat ifølge krav 1, **KENDETEGNET** ved, at det er 1-(t-
25 butyl)-10-methoxy-6-methyl-8 β -hydroxymethyl-ergolin.

4. Ergolinderivat ifølge krav 1, **KENDETEGNET** ved, at det er 1-(t-butyl)-10-methoxy-6-methyl-8 β -(5-brom-3-pyridin-carboxymethyl)-ergolin.

30 5. Ergolinderivat ifølge krav 1, **KENDETEGNET** ved, at det er 1-(t-butyl)-10-methoxy-6-methyl-8 β -(1-oxo-2-cyclo-penten-3-yloxy-methyl)-ergolin.

35 6. Ergolinderivat ifølge krav 1, **KENDETEGNET** ved, at det er 1-(t-butyl)-6-methyl-8 β -hydroxymethyl-ergolin.

7. Farmaceutisk præparat, **KENDETEGNET** ved, at det omfatter et ergolinderivat med formlen I ifølge krav 1 eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf i blanding med et farmaceutisk acceptabelt fortyndingsmiddel eller bærer.

5

8. Fremgangsmåde til fremstilling af et ergolinderivat med formlen I ifølge krav 1 eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, **KENDETEGNET** ved, at man

i) omsætter lysergol med t-butanol i trifluoreddikesyre-an-
10 hydrid,

ii) om ønsket omdanner den resulterende forbindelse med for-
mel (I) ifølge krav 1, hvori R_1 og R_2 sammen betegner en kemisk binding,
til en tilsvarende forbindelse med formel (I), hvori R_2 betegner et
hydrogenatom, og R_1 betegner et hydrogenatom eller en methoxygruppe,

15 iii) om ønsket omdanner den resulterende forbindelse med
formel (I), hvori R_3 betegner et hydrogenatom, til en tilsvarende for-
bindelse med formel (I), hvori R_3 betegner en med halogen substitueret
nicotinoylgruppe eller en 1-oxo-2-cyclopenten-3-yl-gruppe, og

iv) om ønsket omdanner den resulterende forbindelse med
20 formel (I) til et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

9. Fremgangsmåde ifølge krav 8, **KENDETEGNET** ved, at trin (i) ud-
føres ved stuetemperatur i et tidsrum fra 70 til 90 timer.

25

30

35