



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 654 838 A5

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 D 457/12
A 61 K 31/48

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

⑲ Numéro de la demande: 2003/82

⑳ Date de dépôt: 15.07.1981

⑳ Priorité(s): 25.07.1980 CH 5723/80
25.07.1980 CH 5724/80
02.10.1980 CH 7358/80
02.10.1980 CH 7359/80
02.10.1980 CH 7360/80

㉔ Brevet délivré le: 14.03.1986

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 14.03.1986

⑦③ Titulaire(s):
Sandoz AG, Basel

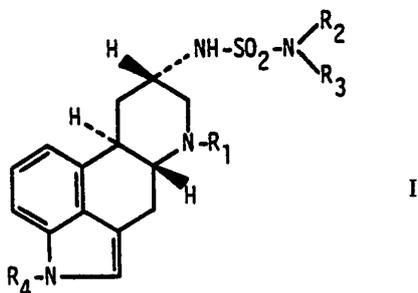
⑦② Inventeur(s):
Gull, Peter, Reinach BL

⑧⑥ Demande internationale: PCT/CH 81/00080 (De)

⑧⑦ Publication internationale: WO 82/00463 (De)
18.02.1982

⑤④ **Ergolinderivate, Verfahren zu deren Herstellung, diese enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen.**

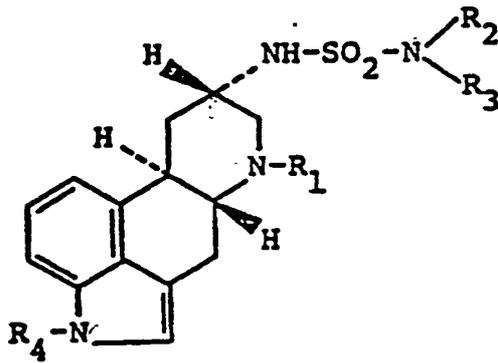
⑤⑦ Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,



worin R_1 eine geradkettige Alkylgruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, R_2 für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht, R_3 eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet und R_4 für Wasserstoff oder Methyl steht, sowie ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I. Die Verbindungen der Formel I besitzen prolaktinsekretionshemmende, dopaminerge und antidepressive Eigenschaften.

PATENTANSPRÜCHE

1. Eine Verbindung der Formel I,



worin

R₁ eine geradkettige Alkylgruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R₂ für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht,

R₃ eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet und

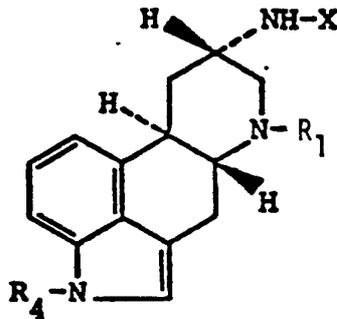
R₄ für Wasserstoff oder Methyl steht, in Form der freien Base oder eines Säureadditionssalzes.

2. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1, worin R₁ n-Propyl bedeutet und R₄ für Methyl steht.

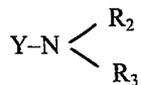
3. Das 8α-(N,N-Diäthylsulfamoylamino)-6-n-Propyl-ergolin in Form der freien Base oder eines Säureadditionssalzes, als Verbindung nach Anspruch 1.

4. Das 6-Äthyl-8α-(N,N-dimethylsulfamoylamino)-ergolin in Form der freien Base oder eines Säureadditionssalzes, als Verbindung nach Anspruch 1.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel II



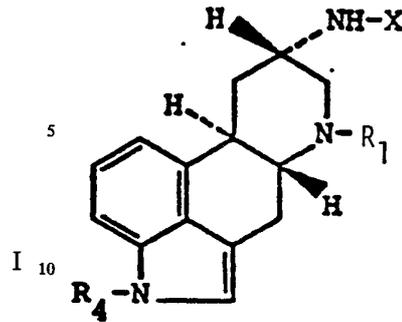
mit Verbindungen der Formel III kondensiert,



worin R₁, R₂, R₃ und R₄ wie im Anspruch 1 definiert sind und einer der beiden Substituenten X und Y für -SO₂Z steht, worin Z eine absplittbare Gruppe bedeutet, und der andere Wasserstoff bedeutet.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1, worin mindestens einer der Substituenten R₂ und R₄ für Wasserstoff steht, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel II

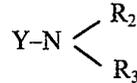
2



II

mit Verbindungen der Formel III kondensiert,

15



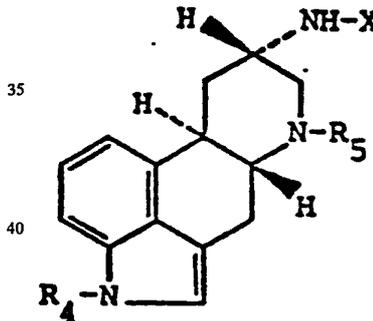
III

20 worin R₁ und R₃ wie im Anspruch 1 definiert sind und einer der Substituenten R₂ und R₄ für eine Aminoschutzgruppe steht und der andere wie im Anspruch 1 definiert ist oder für eine Aminoschutzgruppe steht und einer der beiden Substituenten X und Y für -SO₂Z steht, worin Z eine absplittbare

25 Gruppe bedeutet, und der andere Wasserstoff bedeutet, und in den so erhaltenen Verbindungen die Aminoschutzgruppe(n) absplittet.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man

30 Verbindungen der Formel II



II

II 45 mit Verbindungen der Formel III kondensiert,

50



III

worin R₂ und R₄ wie im Anspruch 1 definiert sind, R₅ Wasserstoff oder eine geradkettige Alkylgruppe mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, R₆ für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht, wobei wenigstens einer der Substituenten R₂, R₄, R₅ und R₆ Wasserstoff bedeutet, und einer der beiden Substituenten X und Y für -SO₂Z steht, worin Z eine absplittbare Gruppe bedeutet, und der andere Wasserstoff bedeutet, und die so erhaltenen Verbindungen zu Verbindungen der Formel I alkyliert.

8. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4 zusammen mit pharmakologisch indifferenten Stoffen.

9. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4 als Pharmazeutikum.

10. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4 als Mittel zur Prolaktinsekretionshemmung.

11. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4 als Antiparkinsonikum.

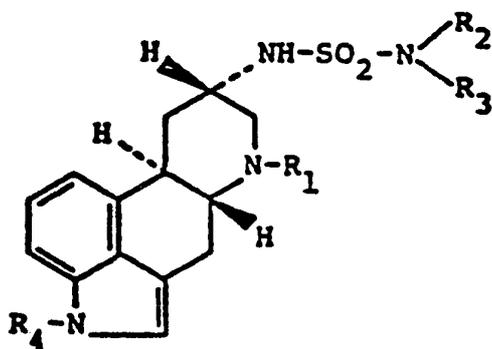
12. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4 als Antidepressivum.

13. Eine Verbindung der Formel II wie im Anspruch 7 definiert, worin X Wasserstoff bedeutet, R₄ für Wasserstoff oder Methyl steht und R₅ Wasserstoff bedeutet, als Ausgangsstoffe für das Verfahren gemäss Anspruch 7.

14. Eine Verbindung der Formel II wie in den Ansprüchen 5, 6 und 7 definiert, worin X Wasserstoff bedeutet, R₄ für Methyl steht und R₁ oder R₅ n-Propyl bedeuten, als Ausgangsstoffe für das Verfahren gemäss den Ansprüchen 5, 6 und 7.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Ergolinderivate, Verfahren zu deren Herstellung, sowie pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Ergolinderivate enthalten.

Die Erfindung betrifft insbesondere die Verbindungen der Formel I,



worin

R₁ eine geradkettige Alkylgruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R₂ für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht,

R₃ eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet und

R₄ für Wasserstoff oder Methyl steht, und ihre Säureadditionssalze.

Es ist bereits aus der Literatur, z.B. aus der Schweizer Patentschrift Nr. 605 938, eine breite Klasse von Ergolin-Verbindungen mit prolaktinsekretionshemmenden und dopaminergen Eigenschaften bekannt, umfassend die Verbindungen der Formel I, worin R₄ für Wasserstoff steht. In dieser Anmeldung wird erwähnt, dass das Ergolingerüst in 6-Stellung vorzugsweise eine Methyl- oder in α verzweigte Alkylgruppe wie Isopropyl trägt. In den Beispielen sind lediglich 6-Methyl-Ergoline aufgeführt.

In der DOS Nr. 2 656 344 ist ferner eine breite Klasse von Ergolin-Verbindungen mit den oben erwähnten Eigenschaften beschrieben, umfassend die Verbindungen der Formel I, worin R₁ Äthyl und R₄ Methyl bedeutet. Es wird angegeben, dass der bevorzugte Substituent in 6-Stellung die Methylgruppe ist, und alle Beispiele betreffen 6-Methyl-Ergoline.

Es wurde aber bisher in der Literatur keine Verbindung der Formel I spezifisch genannt oder nahegelegt.

Der Substituent R₁ steht vorzugsweise für n-Propyl. Bevorzugt sind R₂ und R₃ identisch und bedeuten je Methyl oder Äthyl.

Erfindungsgemäss gelangt man zu den Verbindungen der Formel I und ihren Salzen mit Hilfe der in den Patentansprüchen 5 bis 7 definierten Verfahren.

Die Kondensation wird vorzugsweise durchgeführt, in-

dem man die Verbindungen der Formel II, worin X für Wasserstoff steht, mit Verbindungen der Formel IV,



worin R₂ obige Bedeutung besitzt, R₆ für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht und Z eine abspaltbare Gruppe bedeutet, umgesetzt.

Die Umsetzung kann nach an sich bekannten Methoden durchgeführt werden. Als reaktionsfähiges, funktionelles Derivat der Säure der Formel IV verwendet man vorzugsweise das Chlorid oder das Bromid. Geeignete Lösungsmittel sind z.B. chlorierte, aliphatische Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder cyclische oder offenkettige Äther wie Dioxan. Die Reaktionstemperatur kann zwischen -10 bis 80 °C variieren.

Die Verbindung der Formel II und/oder III kann auch in geschützter Form verwendet werden. So kann zum Beispiel ein Stickstoff durch eine Aminoschutzgruppe geschützt sein und die Schutzgruppe nach der Kondensation abgespalten werden, wobei eine Verbindung der Formel I erhalten wird, worin mindestens einer der Substituenten R₂ und R₄ für Wasserstoff steht.

Falls R₅ und/oder R₆ Wasserstoff bedeuten, dann muss das Kondensationsprodukt selbstverständlich noch alkyliert werden. Die Verbindungen der Formel I, worin R₂ und/oder R₄ für Wasserstoff stehen, können ebenfalls zu weiteren Verbindungen der Formel I, worin R₂ und/oder R₄ Alkyl bedeuten, alkyliert werden.

Die Alkylierung kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Art und Menge des Alkylierungsmittels und/oder die Reaktionsbedingungen können selbstverständlich verschieden sein je nach dem, ob nur eine Alkylierung in Stellung 1 oder 6 oder auch eine Mono- oder Dialkylierung auf dem Sulfamoylstickstoff erwünscht ist.

Die Alkylierung in Stellung 1 oder 6 wird beispielsweise durchgeführt durch Umsetzung der entsprechenden, in Stellung 1 bzw. 6 unsubstituierten Verbindungen mit Verbindungen der Formel CH₃-Z₁ bzw. R₁-Z₁, worin R₁ obige Bedeutung besitzt und Z₁ für den Säurerest eines reaktionsfähigen Esters, vorzugsweise Halogen oder einen organischen Sulfonsäurerest wie Tosyloxy steht. Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in einem inerten organischen Lösungsmittel, bei Temperaturen zwischen ca. 10 und 100 °C, in Gegenwart einer Base. Die Alkylierung in Stellung 6 kann auch reduktiv, beispielsweise durch katalytische Hydrierung unter milden Reaktionsbedingungen durchgeführt werden.

Die Alkylierung auf dem Sulfamoylstickstoff kann nach an sich zur Aminoalkylierung üblichen Methoden erfolgen. Hierbei muss selbstverständlich darauf geachtet werden, dass falls in den Ausgangsprodukten R₁ oder R₄ Wasserstoff bedeutet, in einer Alkylierungsreaktion primär der entsprechende Stickstoff alkyliert wird. Die Reaktion wird vorzugsweise mittels Alkylhalogenide, in Aceton, Dimethylformamid oder einem Halogenwasserstoff und in Gegenwart einer Base durchgeführt. Falls eine Monoalkylierung am Sulfamoylstickstoff (und gegebenenfalls eine Alkylierung in Stellung 1 oder 6) erzielt werden soll, wird das Alkylhalogenid zweckmässigerweise in höchstens äquivalenten Mengen eingesetzt. Falls eine Dialkylierung am Sulfamoylstickstoff erzielt werden soll, wird das Alkylhalogenid zweckmässigerweise im Überschuss verwendet.

Die erhaltenen Verbindungen der Formel I können auf an sich bekannte Weise aus dem Reaktionsgemisch isoliert und gereinigt werden.

Aus den freien Basen der Verbindungen der Formel I las-

sen sich in bekannter Weise Säureadditionssalze herstellen und umgekehrt. Für die Salzbildung geeignete Säuren sind z.B. Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Maleinsäure, Fumarsäure und Weinsäure.

Verbindungen der Formel II, worin X für $-\text{SO}_2\text{Z}$ steht, können hergestellt werden durch Einführung der Gruppe $-\text{SO}_2\text{Z}$ in die entsprechenden Verbindungen der Formel II, worin X für Wasserstoff steht. Beispielsweise können die Verbindungen der Formel II, worin X für Wasserstoff steht, mit Sulfurylchlorid umgesetzt werden, wobei ein Stickstoffatom in Stellung 1 oder 6 des Ergolingerüsts, falls R_4 oder R_1 Wasserstoff bedeuten, vorübergehend geschützt werden kann.

Die Ausgangsprodukte der Formel II, worin X für Wasserstoff steht, sind teilweise bekannt. Unter diesen Verbindungen sind diejenigen, worin R_4 für Wasserstoff oder Methyl steht und R_5 Wasserstoff bedeutet, sowie diejenigen, worin R_4 für Methyl und R_5 für n-Propyl stehen, neu. Sämtliche Verbindungen der Formel II, worin X für Wasserstoff steht, können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden, ausgehend von 8 α -Amino-6-methylergolin. Die 8 α -Aminogruppe kann z.B. durch eine Benzyloxycarbonylgruppe geschützt werden, die 6-Methylgruppe kann durch eine R_1 -Gruppe ersetzt werden und in Stellung 1 kann eine Methylgruppe eingeführt werden.

Soweit die Herstellung der Ausgangsprodukte nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder nach an sich bekannten Verfahren bzw. analog zu an sich bekannten Verfahren herstellbar.

Gemäss der vorliegenden Erfindung zeichnen sich die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze im Vergleich zu den obigen aus der Literatur bekannten Verbindungen durch überlegene pharmakodynamische Eigenschaften und gute Verträglichkeit aus und können daher als Heilmittel verwendet werden.

Insbesondere zeigen diese Substanzen eine überraschend stark ausgeprägte prolaktinsekretionshemmende Wirkung. So hemmen sie bei der inseminierten Ratte die Nidation der befruchteten Eier in der Uterusschleimhaut nach subkutaner Applikation am Tag 5 nach Insemination, von Dosen zwischen 0,001 und 0,1 mg/kg s.c. [Methode: *Experientia* **34**, 1330 (1978)].

Die neuen Substanzen können aufgrund ihrer prolaktinsekretionshemmenden Eigenschaften zur Behandlung von endokrinologischen Indikationen die mit einer abnormen Prolaktinsekretion verknüpft sind wie z.B. Galaktorrhoe mit oder ohne Amenorrhoe, prolaktinbedingte Menstruationsstörungen und Subfertilität, Laktationshemmung, beginnende puerperale Mastitis, postpartale Milchstauung, prolaktinbedingte, prämenstruelle Beschwerden, prolaktinbedingter Hypogonadismus beim Mann, Impotenz und Oligospermie sowie Akromegalie.

Ausserdem besitzen die neuen Substanzen eine Dopaminrezeptoren-stimulierende Wirkung. Die dopaminergen Eigenschaften konnten an Ratten, bei denen durch eine 6-Hydroxydopamin-Injektion in die substantia nigra eine unilaterale Verletzung der nigro-neostriatalen Dopaminbahn erzeugt wurde, mit Dosen zwischen etwa 0,05 bis 2 mg/kg i.p. festgestellt werden [Methode nach U. Ungerstedt, *Acta physiol. scand. Suppl.* **367**, 69–93 (1973)]. Nach Verabreichung des Wirkstoffes war eine deutliche Aktivierung dadurch erkennbar, dass die Ratten in Richtung der nicht denervierten Seite Drehbewegungen ausführten.

Die neuen Substanzen können aufgrund ihrer dopaminergen Eigenschaften zur Behandlung von Parkinsonismus Anwendung finden.

Ferner besitzen die neuen Substanzen antidepressive Eigenschaften. So hemmen sie bei der Ratte die durch Reserpin ausgelöste Ptosis und Katalepsie, mit Dosen zwischen ca. 0,01

und 0,1 mg/kg s.c. Aufgrund dieser Eigenschaften können sie als Antidepressiva verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung sind auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die die erfindungsgemässen Verbindungen enthalten. Für ihre Herstellung können die in der Pharmazie gebräuchlichen Hilfs- und Trägerstoffe verwendet werden.

Das Beispiel 1 betrifft die bevorzugte Verbindung.

In den nachfolgenden Beispielen, die die Erfindung näher erläutern, erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden und sind unkorrigiert.

Beispiel 1

8 α -(N,N-Diäthylsulfamoylamino)-6-n-propylergolin [oder 15 N,N-Diäthyl-N'-(6-propylergolin-8 α -yl) sulfamid]

Eine Lösung von 2,2 g (8,2 mM) 8 α -Amino-6-n-propylergolin in 50 ml Chloroform und 5 ml Triäthylamin wird auf Rückflusstemperatur erhitzt. Bei dieser Temperatur wird eine Lösung von 2,0 ml (ca. 26 mM) Diäthylsulfaminsäurechlorid in 5 ml Chloroform zugetropft. Die Reaktionslösung wird anschliessend 12 Stunden auf Siedetemperatur erhitzt. Nach Zugabe von 10 ml 2 N Natriumhydroxid bei Zimmertemperatur wird 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird 3 mal mit Methylenchlorid/Isopropanol (9:1) 20 extrahiert; die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, wobei die Titelverbindung erhalten wird. Das Hydrochlorid kristallisiert aus Äthanol/Methylenchlorid (1:1). Smp.: 160–162°;

[α]_D²⁰ = -56° [c = 0,40 in Äthanol/Wasser (1:1)].

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

a) 8 α -Benzoxycarbonylamino-6-methyl-ergolin

Eine Suspension von 18 g (74,7 mM) 8 α -Amino-6-methyl- 35 ergolin in 1000 ml Chloroform, 150 ml Isopropanol und 37 ml 2 N Natriumhydroxid (74 mM) werden bei Zimmertemperatur mit 10,5 ml (75 mM) Carbobenzoylchlorid versetzt und 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Nach dem Ausschütteln wird die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wird durch Silicagel mit Methylenchlorid/Methanol (99:1) 40 filtriert, wobei die Titelverbindung als Schaum anfällt.

b) 8 α -Benzoxycarbonylamino-6-cyano-ergolin

Eine Lösung von 29,5 g (79 mM) der unter a) erhaltenen 45 Verbindung und 25 g (236 mM) Bromcyan in 600 ml Chloroform wird 65 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt und anschliessend am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach Trocknen am Hochvakuum wird die Titelverbindung erhalten. 50

c) 8 α -Benzoxycarbonylamino-ergolin

18 g (46,5 mM) der unter b) erhaltenen Verbindung in 100 ml Essigsäure werden zu einer Suspension von 40 g Zink 55 in 100 ml Essigsäure gegeben. Nach Zugabe von 40 ml Wasser wird 10 Stunden auf 100° erwärmt. Zur Aufarbeitung wird durch Hyflo filtriert und am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Kaliumbicarbonatlösung und Methylenchlorid/Isopropanol (9:1) verteilt. Die 60 organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Nach Trocknen am Hochvakuum wird die leicht verunreinigte Titelverbindung erhalten.

d) 8 α -Benzoxycarbonylamino-6-n-propyl-ergolin

Eine Suspension von 17,5 g (ca. 46 mM) der unter c) erhaltenen Verbindung, 13,5 g Kaliumcarbonat und 6 ml 65 (62 mM) n-Propyljodid in 300 ml Dimethylformamid wird 18 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Filtration und

Einengen am Rotationsverdampfer wird mit Methylenchlorid versetzt und gegen Wasser ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, wobei die rohe Titelverbindung erhalten wird.

e) 8α-Amino-6-n-propyl-ergolin

12 g (30 mM) der unter d) erhaltenen Verbindung und 1,5 g Palladium auf Kohle (10%ig) in 500 ml Äthanol werden bis zur Beendigung der Wasserstoff-Aufnahme unter Normalbedingungen hydriert, filtriert und eingedampft. Nach Kristallisation aus Methanol wird die reine Titelverbindung erhalten.

Analog zu Beispiel 1 erhält man unter Verwendung der entsprechenden Verbindungen der Formel II und Derivaten der Formel IV folgende Verbindungen der Formel I:

Beispiel 2

6-Äthyl-8α- (N,N-dimethylsulfamoylamino) ergolin

Smp. des Hydrochlorids: ab 210° Zers.; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -70^{\circ}$
[c = 0,37 in Äthanol/Wasser (1:1)].

Beispiel 3

1-Methyl-8α- (N,N-dimethylsulfamoylamino) -6-n-propyl-ergolin

Smp. des Hydrochlorids: ab 220° Zers.; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -60^{\circ}$
[c = 0,445 in Äthanol/Wasser (1:1)].

Beispiel 4

6-Äthyl-8α- (N,N-diäthylsulfamoylamino) ergolin

Smp. des Hydrochlorids: ab 180° Zers.; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -61^{\circ}$
5 [c = 0,45 in Äthanol/Wasser (1:1)].

Beispiel 5

8α- (N,N-Dimethylsulfamoylamino) -6-n-propyl-ergolin

Smp. des Hydrochlorids: ab 220° Zers.; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -63^{\circ}$
10 [c = 0,430 in Äthanol/Wasser (1:1)].

Beispiel 6

6-Äthyl-8α- (N,N-dimethylsulfamoylamino) -1-methyl-ergolin

Smp. des Hydrochlorids: ab 230° Zers.; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -75^{\circ}$
15 [c = 0,440 in Äthanol/Wasser (1:1)].

Beispiel 7

20 8α- (N,N-Diäthylsulfamoylamino) -1-methyl-6-n-propyl-ergolin

Smp. des Hydrochlorids: ab 180° Zers.; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -31,5^{\circ}$
25 (c = 0,96 in Pyridin).

Beispiel 8

8α- (N-Methylsulfamoylamino) -6-n-propyl-ergolin

Smp. 103–107°.