



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8400333**

Nederland

⑲ NL

⑤4 **Moederkoornalkaloiden, hun bereiding en hun toepassing.**

⑤1 Int.Cl.⁹: C07D 457/12, A61K 31/475.

⑦1 Aanvrager: Sandoz A.G. te Bazel, Zwitserland.

⑦4 Gem.: Ir. L.W. Kooy c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8400333.

②2 Ingediend 3 februari 1984.

③2 Voorrang vanaf 16 februari 1983, 16 februari 1983.

③3 Land van voorrang: Zwitserland (CH).

③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: 862/83 , 863/83 .

⑥2 --

④3 Ter inzage gelegd 17 september 1984.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Moederkoornalkaloiden, hun bereiding en hun toepassing.

5 De uitvinding heeft betrekking op moederkoornalkaloiden, een werkwijze voor het bereiden daarvan, farmaceutische preparaten, die deze moederkoornalkaloiden bevatten en op de toepassing van deze moederkoornalkaloiden bij therapeutische behandeling.

10 De uitvinding heeft in het bijzonder betrekking op de verbindingen met de formule 1, waarin R een ethyl- of isopropylgroep voorstelt, in de vorm van de vrije basen of van hun zuuradditiezouten.

15 Volgens de uitvinding geraakt men tot de verbindingen met de formule 1 en hun zouten, door de verbinding met de formule 2 te alkyleren en de verkregen verbindingen met de formule 1 als basen of in de vorm van zuuradditiezouten te winnen.

20 De werkwijze van de uitvinding kan volgens op zichzelf gebruikelijke werkwijzen voor het alkyleren van de indoolstikstof worden uitgevoerd. Zo kan men bijvoorbeeld de verbinding met de formule 2 op op zichzelf bekende wijze laten reageren met een verbinding met de formule 3, waarin R bovengenoemde betekenis heeft en X voor een zuurrest, bij voorkeur voor halogeen of een organische sulfonzuurrest staat.

25 De reactie heeft bij voorkeur in een inert organisch oplosmiddel, bij een temperatuur tussen -40 en +100°C, in aanwezigheid van een base plaats.

30 De verkregen verbindingen met de formule 1 kunnen op op zichzelf bekende wijze uit het reaktiemengsel worden gewonnen en gezuiverd.

De vrije basen kunnen op op zichzelf bekende wijze in zuuradditiezouten worden omgezet en omgekeerd.

De uitgangsstof met de formule 2 is bekend.

35 De verbindingen met de formule 1 vallen

8400333

5 onder de algemene beschermingsomvang van het Duitse Offenlegungschrift 2.656.344. Alle, de voorkeur verdienende en specifiek beschreven verbindingen van dit Duitse Offenlegungschrift hebben echter een methylgroep op de 1-plaats. De verbindingen met de formule 1 zijn tot dusver niet specifiek beschreven.

10 De verbindingen met de formule 1 en hun zuuradditiezouten onderscheiden zich bij dierproeven vergeleken bij de bekende verbindingen van het Duitse Offenlegungschrift 2.656.344 door een bijzonder interessant farmakologisch werkingsprofiel en kunnen derhalve als geneesmiddel worden gebruikt.

15 De onderhavige verbindingen vertonen in het bijzonder dopaminereceptorenstimulerende werking. De dopaminergische eigenschappen konden aan ratten, waarbij door een 6-hydroxydopamineinjectie in de substantia nigra een unilateraal letsel aan de nigrostriatale dopaminebaan werd bewerkstelligd, met doses tussen ongeveer 3 tot 30 mg/kg per os worden vastgesteld [methode volgens U. Ungerstedt, Acta
20 physiol. scand. Suppl. 387, 69-93 (1973)]. Na toediening van de aktieve stof was er een duidelijke aktivering te onderkennen, doordat de ratten in de richting van de niet gedeneveerde zijde roteerden. De verbindingen onderscheiden zich hier door een geretardeerde, maar bijzonder lang aanhoudende
25 werking.

De verbindingen kunnen op grond van hun dopaminergische eigenschappen ter behandeling van de ziekte van Parkinson worden toegepast.

30 Verder hebben de verbindingen een prolaktinesecretieremmende werking. Zo remmen zij bij de rat de implantaties na subcutane toepassing van doses tussen 0,03 en 3 mg/kg [Lit.: Experienta 34, 1330 (1978) en bij de mannelijke rat de prolaktinesecretie met doses van 0,05 tot 5 mg/kg per os [Lit: Flückiger et al., Postgraduate Med. Journal,
35 52 Suppl. 1, 57 (1976)].

8400333

De verbindingen kunnen op grond van hun prolaktinesecretieremmende werking ter behandeling van hyperprolactinemie worden toegepast.

5 Bovendien hebben de verbindingen anti-depressieve eigenschappen. Zo remmen zij bij de rat de door reserpine of tetrabenazine opgewekte ptose en katalepsie [J.M. Vigouret et al., Pharmacology 16 (Suppl. 1), 156-193 (1978)]7, met doses tussen 0,5 en 10 mg/kg per os. Op grond van deze eigenschappen kunnen ze als antidepressiva worden
10 gebruikt.

Voor de genoemde toepassing ligt de dagelijkse dosis doelmatig in het gebied van 0,5 tot 100 mg van de stof en geschikte doseervormen voor bijvoorbeeld orale toepassingen, bevatten in het algemeen 0,1 tot 50 mg actieve
15 stof naast vaste of vloeibare dragers of verdunningsmiddelen.

De verbindingen onderscheiden zich door een verrassend goede verdraaglijkheid. Zo werd bijvoorbeeld met 0,3 mg/kg per os daags bij de hond geen noemenswaardige emetische werking vastgesteld. Verder blijven zij bij een
20 infuusproef bij de kat, bijvoorbeeld met 37 µg/kg intraveneus zonder wezenlijke invloed op de bloeddruk en de hartfrequentie. Deze resultaten wijzen op een grote selectiviteit van de werking, die in het bijzonder voor de toepassing als antiparkinsonika voordelig is.

25 De uitvinding heeft ook betrekking op farmaceutische preparaten, die de verbindingen van de uitvinding bevatten. Voor de bereiding daarvan kunnen de in de farmacie gebruikelijke hulpstoffen en dragers worden toegepast.

Men kan de preparaten van de uitvinding
30 bijvoorbeeld gebruiken als geneesmiddelen bij de therapeutische behandeling van bijvoorbeeld de ziekte van Parkinson of als prolaktinesecretieremmer.

De volgende voorbeelden lichten de uitvinding toe. In deze voorbeelden zijn alle temperaturen opgegeven
35 in °C en niet gecorrigeerd.

8400335

Voorbeeld I: N,N-diethyl-N'-[8 α]-1-ethyl-6-methylergolin-8-yl-sulfamide.

5 Bij een mengsel van 35 mg (0,22 mmol) ijzertrichloride, 7,52 ml (80 mmol) tertiaire butylalkohol en 40 ml vloeibare ammoniak voegt men onder roeren en onder koeling met droogijs portiesgewijs in totaal 1,61 g (70 mA) metalliek natrium en vervolgens 7,53 g (20 mmol) N,N-diethyl-10 N'-[8 α]-6-methylergolin-8-yl-sulfamide. Onder terugvloeiing druppelt men binnen 4 uur 1,938 ml (24 mmol) ethyljodide toe en roert het reaktiemengsel vervolgens 3 uur onder terugvloeiing verder.

Men laat gedurende de nacht onder roeren 15 de ammoniak afdampen en het reaktiemengsel tot kamertemperatuur opwarmen. Na verdeling tussen 80 ml 2 M ammoniumsulfaatoplossing in water en methyleenchloride, naextractie, wassen en drogen met natriumsulfaat, indampen van de organische fasen en chromatografie over 170 g kiezelgel met toluen/20 methanol (98/2) werd uit toluen/hexaan (50/50) herkristalliseerd.

Smeltpunt: 101-102°; $[\alpha]_D^{20} = -64,6^\circ$
(1,018% in chloroform).

25 In analogie met de in voorbeeld I beschreven wijze bereidt men de volgende verbinding:

Voorbeeld II: N,N-diethyl-N'-[8 α]-1-isopropyl-6-methylergolin-8-yl-sulfamide. 30

Smpt: 108-110°; $[\alpha]_D^{20} = -63,5^\circ$ (1,038% in chloroform).

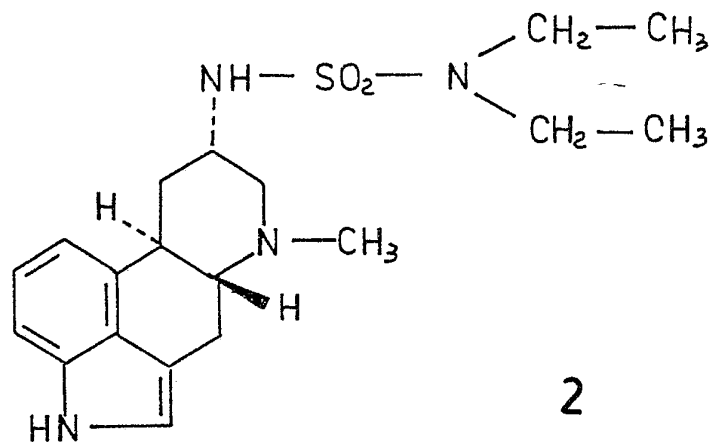
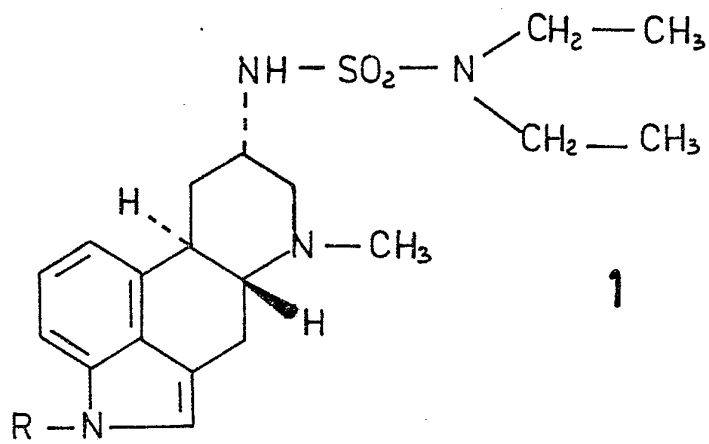
35

8400333

C O N C L U S I E S.

1. Nieuwe verbinding met het kenmerk, dat zij de formule 1 heeft, waarin R een ethyl- of isopropylgroep voorstelt en in de vorm van de vrije base of van een zuuradditiezout verkeert.
- 5 2. N,N-diethyl-N'-[$\bar{7}$ (8 α)-1-ethyl-6-methyl-ergolin-8-yl $\bar{7}$]sulfamide in de vorm van de vrije base of van een zuuradditiezout.
- 10 3. Werkwijze voor het bereiden van een verbinding met de formule 1 als weergegeven in conclusie 1 en haar zuuradditiezouten, met het kenmerk, dat men de verbinding met de formule 2 alkyleert en de verkregen verbinding met de formule 1 als base of in de vorm van een zuuradditiezout wint.
- 15 4. Farmaceutisch preparaat, met het kenmerk, dat het als actieve stof een verbinding volgens conclusie 1 of 2 bevat.

9400333



8400333