

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 3061/87

(51) Int.Cl.⁵ : **C07D 221/08**
A61K 31/435

(22) Anmeldetag: 20.11.1987

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 6.1991

(45) Ausgabetag: 27.12.1991

(30) Priorität:

21.11.1986 DE 3639855 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

DE-OS3402601 US-PS4565818

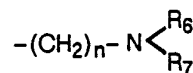
(73) Patentinhaber:

SANDOZ-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H.
A-1235 WIEN (AT).

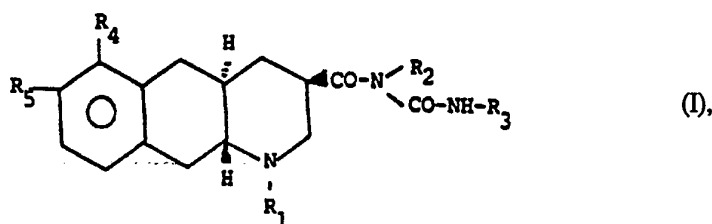
(54) NEUE OCTAHYDROBENZO(G)CHINOLINE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND DIESE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE PRÄPARATE

(57) Neue Octahydrobenzo(g)chinoline I, worin R₁ für Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Allyl oder 2-Propinyl einer der Reste R₂ und R₃ für Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen und der andere dieser Reste für eine Gruppe der Formel II R₆ und R₇ unabhängig voneinander für CH₃ oder C₂H₅, n für 2, 3 oder 4, R₄ und R₅ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Methoxy, Alkanoyloxy mit 1 bis 4 C-Atomen oder Benzoyloxy, wobei beide jedoch nicht zu gleicher Zeit Wasserstoff sein können, stehen.

Diese Verbindungen haben eine dopaminerge und PRL-senkende Wirkung.



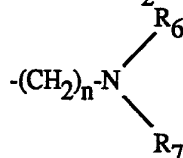
Die vorliegende Erfindung betrifft neue Octahydrobenzo[g]chinoline der Formel I



worin

15 R_1 für Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Allyl oder 2-Propinyl

einer der Reste R_2 und R_3 für Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen und der andere dieser Reste für eine Gruppe der Formel



25 R_6 und R_7 unabhängig voneinander für CH_3 oder C_2H_5

n für 2, 3 oder 4

30 R_4 und R_5 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Methoxy, Alkanoyloxy mit 1 bis 4 C-Atomen oder Benzoyloxy, wobei beide jedoch nicht zu gleicher Zeit Wasserstoff sein können,

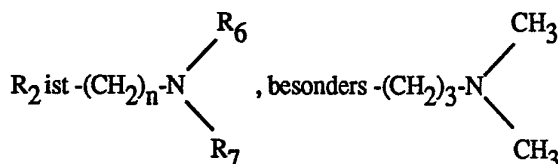
stehen, sowie die Säureadditionssalze dieser Verbindungen, wobei die Verbindungen die (3R,4aR,10aR)- oder (3S,4aS,10aS)-Konfiguration haben oder als Gemisch dieser optischen Isomere vorliegen.

35 In der obigen Formel sowie in der folgenden Beschreibung und in den Ansprüchen werden die Octahydrobenzo[g]chinoline nur durch die Formel eines einzigen Stereoisomers wiedergegeben; die Erfindung umfaßt jedoch sowohl die Verbindungen mit der Struktur der Formel I als auch ihre optischen Antipoden und die Gemische, besonders die Racemate, dieser Enantiomeren. Als optisch aktive Enantiomeren sind die (3R,4aR,10aR)-Benzo-

40 chinolinderivate bevorzugt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können in Form der freien Basen oder ihrer Säureadditionssalze vorliegen. Die freien Basen können auf an sich bekannte Weise in ihre Säureadditionssalze überführt werden und umgekehrt. So können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I z. B. mit anorganischen Säuren wie Chlorwasserstoffsäure oder mit organischen Säuren wie Maleinsäure Säureadditionssalze bilden.

In den Verbindungen der Formel I sind die nachfolgenden Bedeutungen sowie deren Kombinationen bevorzugt.

45 R_1 ist n-Propyl oder Allyl



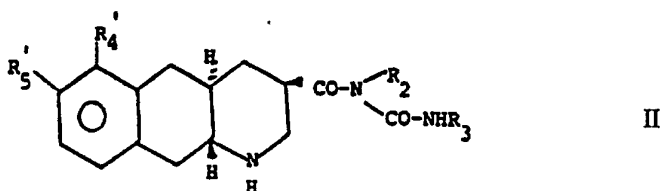
R_3 ist Alkyl, besonders Aethyl

55 R_4 ist OH oder OCH_3

R_5 ist Wasserstoff

Zu den erfindungsgemäßen Verbindungen und ihren Säureadditionssalzen gelangt man beispielsweise, indem man

- a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R_4 und R_5 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methoxy stehen, beide jedoch nicht gleichzeitig Wasserstoff sein können, eine Verbindung der Formel II



worin R'_4 und/oder R'_5 für Methoxy stehen, in Stellung 1 N-alkyliert, oder

- b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R_4 und R_5 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Hydroxy stehen, jedoch nicht beide gleichzeitig Wasserstoff sein können, eine Verbindung der Formel I, worin R_4 und/oder R_5 für Methoxy stehen, einer Aetherspaltung unterwirft, oder
- c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R_4 und R_5 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkanoyloxy mit 1 bis 4 C-Atomen oder Benzoyloxy stehen, jedoch beide nicht gleichzeitig Wasserstoff sein können, eine Verbindung der Formel I, worin R_4 und/oder R_5 für Hydroxy stehen, mit einer Alkansäure mit 1 bis 4 C-Atomen oder mit Benzoesäure oder mit einem reaktiven Derivat einer solchen Säure umsetzt, und gewünschtenfalls die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Säureadditionssalze überführt.

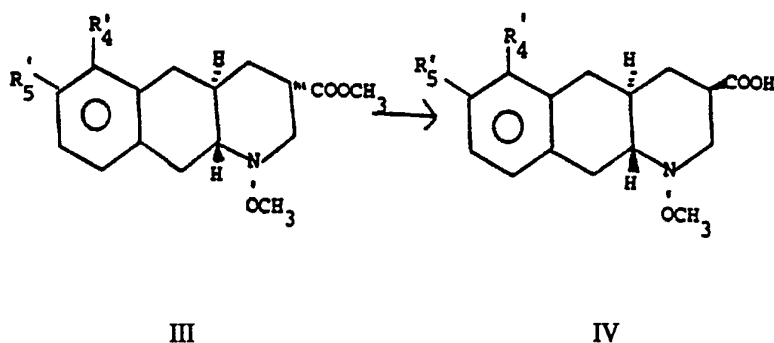
Das Verfahren a) ist eine klassische Alkylierung und kann z. B. durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel R_1Z , worin Z für einen reaktionsfähigen Rest steht, erfolgen. Z bedeutet vorzugsweise Cl, Br, J oder den Säurerest einer organischen Sulfonsäure, z. B. Methansulfonyloxy oder p-Tosyloxy. Die Reaktion wird vorzugsweise in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, z. B. Na_2CO_3 oder einer organischen Base, durchgeführt.

Die Aetherspaltung nach Verfahren b) kann in an sich bekannter Weise, z. B. mittels HBr oder BBR_3 erfolgen.

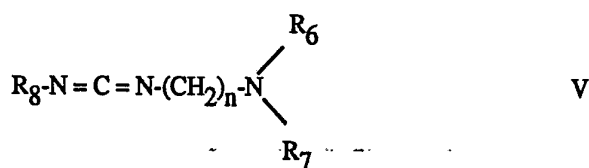
Die Acylierung nach Verfahren c) erfolgt ebenfalls auf üblichem Wege, z. B. mit reaktiven Derivaten der oben erwähnten Säuren, vorzugsweise mit Säurehalogeniden oder Säureanhydriden.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II können beispielsweise hergestellt werden, indem man

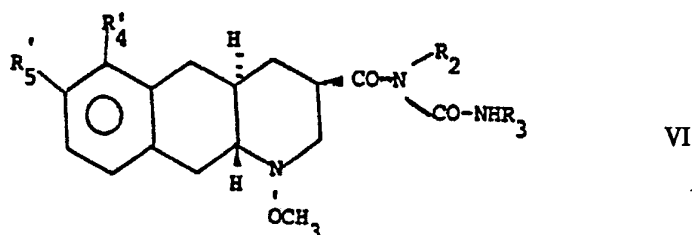
- 1) eine Verbindung der Formel III in einem basischen Milieu in eine Verbindung der Formel IV umlagert unter gleichzeitiger Hydrolyse der Ester- zu einer Carboxylgruppe:



2) eine Verbindung der Formel IV mit einem Carbodiimid der Formel V



worin R_8 für Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen steht, zu einer Verbindung der Formel VI



umsetzt.

Dieses Verfahren kann nach an sich für die Herstellung von Ureiden aus Carbonsäuren und Carbodiimiden allgemein bekannten Verfahren durchgeführt werden. Vorzugsweise läßt man die Verbindungen der Formeln IV und V während mehreren Stunden in einem inerten Lösungsmittel, wie z. B. Tetrahydrofuran, unter Rückfluß miteinander reagieren. Gegebenenfalls kann eine organische Base, wie N-Aethyldiisopropylamin, zugegeben werden.

Bei dieser Reaktion entstehen sowohl Verbindungen der Formel VI worin R_2 für $-(\text{CH}_2)_n\text{-N} \begin{array}{l} \text{R}_6 \\ \text{R}_7 \end{array}$ und R_3 für Alkyl stehen, als auch solche, worin R_2 für Alkyl und R_3 für $-(\text{CH}_2)_n\text{-N} \begin{array}{l} \text{R}_6 \\ \text{R}_7 \end{array}$ stehen.

Diese beiden Verbindungen können auf üblichem Wege, z. B. durch selektive Kristallisation oder durch Chromatographie, voneinander getrennt werden.

3) aus einer Verbindung der Formel VI die OCH_3 -Gruppe in Stellung 1 abspaltet zur Herstellung einer Verbindung der Formel II.

Die Abspaltung kann vorzugsweise durch Reduktion, z. B. mit Zink und Essigsäure, vorgenommen werden. Die Verbindungen der Formel III sind bekannt oder können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formeln II und VI sind neu und sind ein Teil der Erfindung.

Die optisch aktiven Enantiomeren der Verbindungen der Formel I können auf üblichem Wege, z. B. ausgehend von einem optisch aktiven Zwischenprodukt, beispielsweise einer optisch aktiven Verbindung der Formel III, hergestellt werden.

Racemate können z. B. durch Chromatographie über optisch aktive Verbindungen enthaltende Träger in ihre optischen Enantiomere getrennt werden.

In den nachfolgenden Beispielen werden alle Temperaturen in Celsiusgraden angegeben und sind unkorrigiert.

In den Beispielen werden die Racemate mit dem Namen einer der beiden Enantiomeren (z. B. 3 β ,4 α ,10 α) gefolgt durch (Racemat) gekennzeichnet.

Beispiel 1:**1-Aethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-3-(1-allyl-6-methoxy-1,2,3,4,4a,5,10,10a β -octahydrobenzo[g]chinolin-3 β -carbonyl)-harnstoff (Racemat)**

900 mg 1-Aethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-3-(6-methoxy-1,2,3,4,4a,5,10,10a β -octahydrobenzo[g]chinolin-3 β -carbonyl)-harnstoff (Racemat) werden in 9 ml Dimethylformamid gelöst, mit 340 mg Na₂CO₃ und 0,18 ml Allylbromid versetzt und 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hiernach wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und mit Essigester extrahiert.

Nach Trocknen und Eindampfen erhält man die Titelverbindung als braunes Harz. Dieses wird in wenig CH₂Cl₂ gelöst und über basischem Kieselgel mit CH₂Cl₂ + 0,5 % CH₃OH + 5 % Ammoniaklösung (25-%ig) flash-chromatographiert. Das Dihydrochlorid der erhaltenen Titelverbindung schmilzt bei 185° unter Aufschäumen.

Das Ausgangsprodukt kann wie folgt hergestellt werden:

a) 1-Methoxy-3 β -carboxy-6-methoxy-1,2,3,4,4a,5,10,10a β -octahydrobenzo[g]chinolin (Racemat)

2,0 g 1-Methoxy-3 α -methoxycarbonyl-6-methoxy-1,2,3,4,4a,5,10,10a β -octahydrobenzo[g]chinolin (Racemat), 40 ml Aethanol, 5 ml Wasser und 2,0 g KOH werden zusammengegeben und über Nacht unter Rückfluß gehalten. Am Morgen wird eingeeengt, auf 2N HCl gegossen und die ausgefallenen weißen Festkörper abgenutscht.

Smp. der Titelverbindung, ca. 215°.

b) Aethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-3-(1-methoxy-6-methoxy-1,2,3,4,4a,5,10,10a β -octahydrobenzo[g]chinolin-3 β -carbonyl)harnstoff (Racemat)

500 mg des Endproduktes der Stufe a), 323 mg N-Aethyl-N'-(3'-dimethylaminopropyl)-carbodiimid, 0,36 ml N-Aethyldiisopropylamin und 10 ml Tetrahydrofuran werden zusammengegeben und über Nacht unter Argon gekocht. Am Morgen wird eingedampft. Der farblose harzige Rückstand wird in CH₂Cl₂ gelöst und 2 mal mit 2N NaOH ausgeschüttelt. Hiernach wird die CH₂Cl₂-Lösung 2 mal mit 2N HCl ausgeschüttelt, die saure Phase mit NaOH conc. alkalisch gestellt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Als Rückstand erhält man ein farbloses Harz, das in wenig CH₂Cl₂ gelöst und mit CH₂Cl₂ + 4 % CH₃OH flashchromatographiert wird, wobei als zweites Produkt die Titelverbindung und als erstes Produkt die Isomere 3-Aethyl-1-(3-dimethylaminopropyl)-Verbindung erhalten wird.

c) 1-Aethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-3-(6-methoxy-1,2,3,4,4a,5,10,10a β -octahydrobenzo[g]chinolin-3 β -carbonyl)-harnstoff (Racemat)

1,64 g des Endproduktes der Stufe b) werden in 20 ml Essigsäure und 10 ml Wasser suspendiert und unter Rühren bei Raumtemperatur portionenweise mit 5,8 g Zinkstaub versetzt, wobei eine exotherme Reaktion zu beobachten ist. Nach beendeter Zugabe läßt man noch 6 Stunden bei Raumtemperatur nachrühren.

Anschließend wird filtriert und mit Wasser und Essigester nachgewaschen. Das Filtrat wird eingeeengt, mit NaHCO₃-Lösung versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird 1 mal mit Sole gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Man erhält die Titelverbindung.

Das optisch aktive (3R,4aR,10aR)-Enantiomer der Titelverbindung des Beispiels 1 kann z. B. ausgehend von (-)-(3S,4aR,10aR)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-Octahydro-1,6-dimethoxy-3-carboxy-benzo[g]chinolin hergestellt werden.

Beispiel 2:**1-Aethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-3-(1-propyl-6-methoxy-1,2,3,4,4a,5,10,10a β -octahydrobenzo[g]chinolin-3 β -carbonyl)-harnstoff (Racemat)**

Analog zu Beispiel 1 wird die Titelverbindung hergestellt. Smp. des Dihydrochlorids (Schaum) ca. 140° unter Zersetzung.

Die Verbindungen der Formel I sowie die pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalze dieser Verbindungen weisen im Tierversuch interessante pharmakodynamische Eigenschaften auf. Sie können daher als Arzneimittel verwendet werden.

Insbesondere besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und ihre Salze eine dopaminerge (Dopaminrezeptoren stimulierende) und prolaktin (PRL)-sekretionshemmende Wirkung. Diese Wirkung kann z. B. durch die Hemmung der basalen Prolaktinsekretion bei männlichen Ratten nach der Methode E. Flückiger et al. (Experientia 34, 1330, 1978) nachgewiesen werden. In diesem Test zeigen sich die Verbindungen aktiv bei Dosen

zwischen 0,005 und 0,1 mg/kg s. c. Peroral verabreicht bei Dosen zwischen 0,03 und 0,5 mg/kg zeigen die Verbindungen außerdem eine länger anhaltende Wirkung als die üblichen PRL-Sekretionshemmer, z. B. als Bromokriptin.

Die Verbindung des Beispiels 1 ist das bevorzugte Racemat. Das 3R,4aR,10aR-Enantiomer davon ist das bevorzugte Isomer.

Aufgrund ihrer PRL-sekretionshemmenden Wirkung sind die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalze wertvoll als PRL-Sekretionshemmer, z. B. bei der Behandlung von Erkrankungen, worin eine Senkung des PRL-Spiegels erwünscht ist, z. B. bei der Behandlung der Galaktorrhoe, bei der Behandlung von PRL-abhängigen menstruellen Störungen, z. B. der Oligo- und Amenorrhoe, zur Verhinderung der Laktation, sowie bei der Behandlung von hyperprolaktinämischem Hypogonadismus bei Mann und Frau und bei der Behandlung von Prolaktinomen.

Aufgrund ihrer dopaminergen Wirkung sind die Verbindungen auch verwendbar bei der Behandlung des Morbus Parkinson.

Die Prolaktinsekretionshemmung ist bevorzugte Indikation.

Für die oben genannten Anwendungen variiert die zu verwendende Dosis selbstverständlich je nach verwendeter Substanz, Art der Administration und der gewünschten Behandlung. Im allgemeinen liegt eine geeignete Einzeldosis im Bereich von ca. 0,5 bis ca. 10 mg, einmal pro Tag bis zu einmal in 5 Tagen verabreicht. Einzeldosen können ca. 0,5 bis 50 mg enthalten.

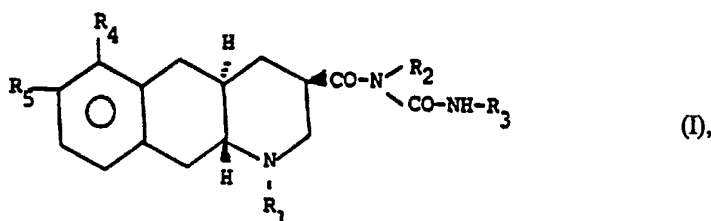
Die Verbindungen der Formel I können, als freie Base oder als pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze, enteral (z. B. oral, beispielsweise als Tabletten oder Kapseln) oder parenteral (z. B. als Injektionslösungen oder Suspensionen) verabreicht werden.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Präparate, die eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch akzeptables Säureadditionssalz davon enthalten. Diese Präparate, beispielsweise eine Lösung oder eine Tablette, können nach bekannten Methoden, unter Verwendung der üblichen Hilfs- und Trägerstoffe, hergestellt werden.

Die Erfindung betrifft weiter die Verbindungen der Formel I oder ihre pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalze zur Verwendung als Arzneimittel, besonders zur Verwendung als Prolaktin-Hemmer/Dopaminagonisten, z. B. zur Behandlung der oben erwähnten Indikationen.

PATENTANSPRÜCHE

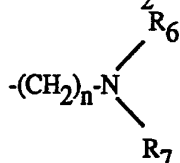
1. Neue Octahydrobenzo[g]chinoline der allgemeinen Formel



worin

R_1 für Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Allyl oder 2-Propinyl

einer der Reste R_2 und R_3 für Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen und der andere dieser Reste für eine Gruppe der Formel



R_6 und R_7 unabhängig voneinander für CH_3 oder C_2H_5

n für 2, 3 oder 4

R_4 und R_5 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Methoxy, Alkanoyloxy mit 1 bis 4 C-Atomen oder Benzoyloxy, wobei beide jedoch nicht zu gleicher Zeit Wasserstoff sein können,

stehen, sowie die Säureadditionssalze dieser Verbindungen, wobei die Verbindungen die (3R,4aR,10aR)- oder (3S,4aS,10aS)-Konfiguration haben oder als Gemisch dieser optischen Isomere vorliegen.

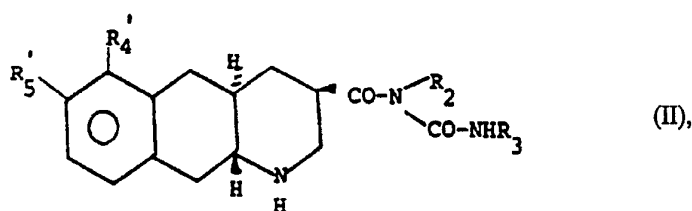
2. Als Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1:

1-Aethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-3-(1-allyl-6-methoxy-1,2,3,4,4a α ,5,10,10a β -octahydrobenzo[g]chinolin-3 β -carbonyl)-harnstoff.

3. Eine Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 als optisches Isomer in der (3R,4aR,10aR)-Konfiguration.

4. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin R_4 und R_5 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methoxy stehen, beide jedoch nicht gleichzeitig Wasserstoff sein können, eine Verbindung der Formel



worin R'_4 und/oder R'_5 für Methoxy stehen, in Stellung 1 N-alkyliert, oder

b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin R_4 und R_5 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Hydroxy stehen, jedoch nicht beide gleichzeitig Wasserstoff sein können, eine Verbindung der Formel (I), worin R_4 und/oder R_5 für Methoxy stehen, einer Etherspaltung unterwirft, oder

c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin R_4 und R_5 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkanoyloxy mit 1 bis 4 C-Atomen oder Benzoyloxy stehen, jedoch beide nicht gleichzeitig Wasserstoff sein können, eine Verbindung der Formel (I), worin R_4 und/oder R_5 für Hydroxy stehen, mit einer Alkansäure mit 1 bis 4 C-Atomen oder mit Benzoesäure oder mit einem reaktiven Derivat einer solchen Säure umgesetzt, und gewünschtenfalls die erhaltenen Verbindungen der Formel (I) in ihre Säureadditionssalze überführt.

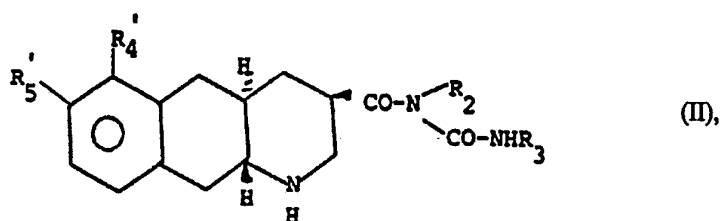
5. Verbindungen, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Verwendung als Arzneimittel.

6. Verbindungen, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Verwendung als Prolaktinsekretionshemmer.

7. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 bei der Herstellung prolaktinsekretionshemmender Arzneimittel.

8. Pharmazeutische Präparate enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie im Anspruch 1 definiert, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Mittel oder Trägerstoff dafür.

9. Neue Octahydrobenzo[g]chinoline der allgemeinen Formel



15

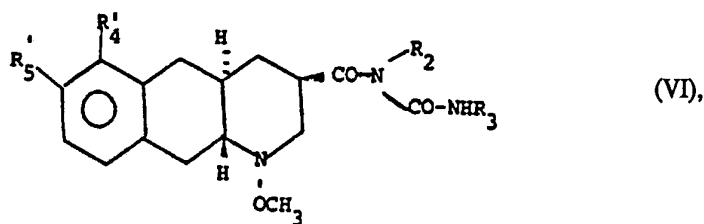
worin einer der Reste R_2 und R_3 für Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen und der andere dieser Reste für eine Gruppe der

20

Formel $-(CH_2)_n-N \begin{matrix} R_6 \\ R_7 \end{matrix}$ steht, wobei R_6 und R_7 unabhängig voneinander CH_3 oder C_2H_5 und n 2, 3, oder 4

bedeuten, und R'_4 und/oder R'_5 für Methoxy steht.

10. Neue Octahydrobenzo[g]chinoline der allgemeinen Formel



worin R_2 und R_3 die im Anspruch 1 und R'_4 und R'_5 die im Anspruch 4 angegebenen Bedeutungen haben.

40

45

50

55