



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 649 998 A5

⑤① Int. Cl. 4: C 07 D 457/02  
A 61 K 31/48

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

// (C 07 D 457/02, 213:70)  
(A 61 K 31/48, 31:44)

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑲① Gesuchsnummer: 4772/82

⑲③ Inhaber:  
Sandoz AG, Basel

⑲② Anmeldungsdatum: 09.08.1982

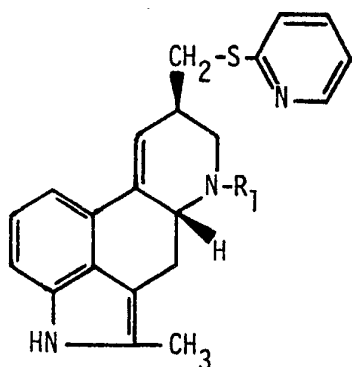
⑲④ Patent erteilt: 28.06.1985

⑲⑤ Patentschrift  
veröffentlicht: 28.06.1985

⑲⑦ Erfinder:  
Gull, Peter, Dr., Reinach BL

⑲⑤④ Ergolinderivate, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und Heilmittel, enthaltend diese Ergolinderivate als Wirkstoff.

⑲⑤⑦ Verbindungen der Formel I,

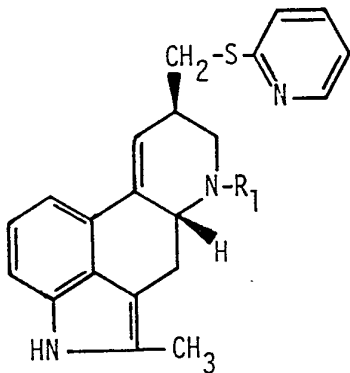


I

worin R<sub>1</sub> für eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht, ihre Herstellung und Heilmittel, die diese Verbindungen als Wirkstoff enthalten, werden beschrieben.

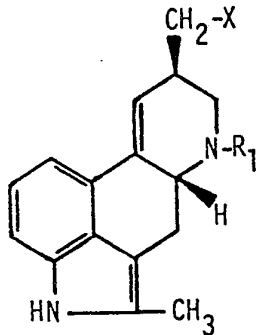
## PATENTANSPRÜCHE

## 1. Verbindungen der Formel I,

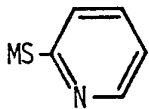


worin  $R_1$  für eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht, und ihre Säureadditionssalze.

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I gemäss Patentanspruch 1 und ihrer Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II,



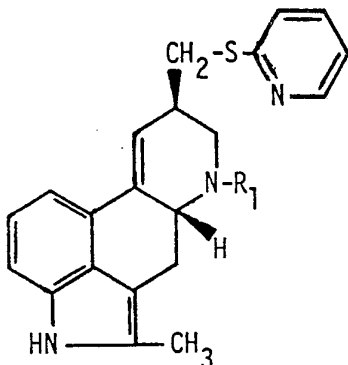
worin  $R_1$  die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt und X für einen austauschbaren Rest steht, mit einer Verbindung der Formel III,



worin M für Wasserstoff oder ein Alkalimetall steht, umgesetzt und die so erhaltenen Verbindungen der Formel I als Basen oder in Form von Säureadditionssalzen gewinnt.

3. Heilmittel, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Wirkstoff Verbindungen der Formel I gemäss Patentanspruch 1 oder deren physiologisch verträgliche Salze enthalten.

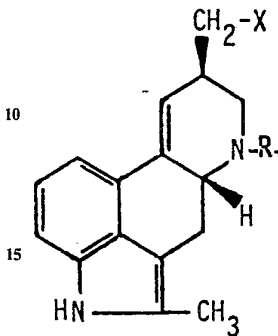
Die Erfindung betrifft Ergolinderivate der Formel I,



2

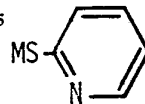
worin  $R_1$  für eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht, und ihre Säureadditionssalze. Erfindungsgemäss gelangt man zu den Verbindungen der Formel I und ihren Salzen, indem man eine Verbindung der Formel II,

5



worin  $R_1$  obige Bedeutung besitzt und X für einen austauschbaren Rest steht, mit einer Verbindung der Formel III,

25



30

worin M für Wasserstoff oder ein Alkalimetall steht, umgesetzt und die so erhaltenen Verbindungen der Formel I als Basen oder in Form von Säureadditionssalzen gewinnt.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III kann analog zu bekannten Methoden für die Herstellung ähnlicher Verbindungen erfolgen.

Der Rest X steht z.B für Halogen, wie Chlor oder Brom, oder für einen Rest  $O-SO_2-R$  worin R niederes Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl bedeutet. Vorzugsweise setzt man als Verbindung der Formel II das entsprechende Mesylat oder Tosylat ein. Im allgemeinen steht M in den Verbindungen der Formel III vorzugsweise für ein Alkalimetall.

Die Umsetzung wird zweckmässig in einem Lösungsmittel durchgeführt. Besonders geeignet sind unter den Reaktionsbedingungen inerte, aprotische, polare Lösungsmittel, beispielsweise Amide organischer Carbonsäuren wie Dimethylformamid oder aber auch Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Acetonitril, gegebenenfalls im Gemisch mit einem geringen Anteil Wasser.

Man arbeitet vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, beispielsweise zwischen etwa 50 bis 100°.

Die Reaktion wird zweckmässig unter Sauerstoffausschluss, beispielsweise unter Stickstoffatmosphäre, vorgenommen.

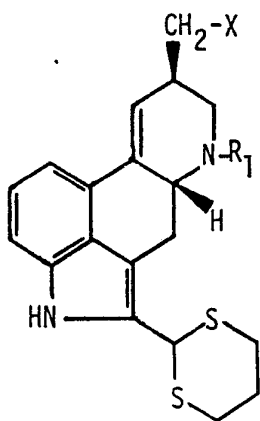
Man setzt mit Vorteil einen Überschuss an Verbindung der Formel III ein, beispielsweise etwa 2 bis 10 Mol Verbindung der Formel III pro Mol Verbindung der Formel II.

Die Aufarbeitung der gemäss obigen Verfahren erhaltenen Reaktionsgemische und die Reinigung der so gewonnenen Verbindungen der Formel I kann nach an sich bekannten Methoden erfolgen.

Die Verbindungen der Formel I können in freier Form oder in Form ihrer Additionssalze mit Säuren vorliegen. Aus den freien Basen lassen sich in bekannter Weise Säureadditionssalze herstellen und umgekehrt.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II können z.B. hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel IV,

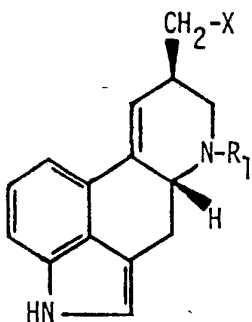
65



IV

worin R<sub>1</sub> und X obige Bedeutung besitzen, nach an sich bekannten Methoden reduziert.

Verbindungen der Formel IV werden gewonnen durch Umsetzung von Verbindungen der Formel V,



V

worin R<sub>1</sub> und X obige Bedeutung besitzen, mit 1,3-Dithian, auf an sich bekannte Weise.

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

Die neuen Verbindungen, d.h. die Verbindungen der Formel I in freier Form bzw. in Form von Additionssalzen mit physiologisch verträglichen Säuren, weisen im Tierversuch interessante pharmakodynamische Eigenschaften auf. Sie können als Heilmittel verwendet werden.

Die Verbindungen antagonisieren in vitro bei 1 mg/l die Apomorphinwirkung auf den elektrisch stimulierten Acetylcholin-Release aus Striatumschnitten der Ratte [Methode nach R. Markstein, J. Neural Transmission 51, 39-59 (1981)].

Im Striatum bewirken sie bei 10 mg/kg p.o. eine starke Erhöhung an beiden Dopamin-Metaboliten 3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure und Homovanillinsäure (DOPAC und HVA) [Für die quantitative Bestimmung der Parameter, siehe F. Karoum et al., Europ. J. Pharmacol. 44, 311-318 (1977) und H.R. Bürki et al., Psychopharmacology 57, 227-237 (1978)]. Gleichzeitig wird bei derselben Dosis die Aktivität der Tyrosinhydroxylase in vivo erhöht (Methode nach A. Carlson et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 275, 163-168).

Aufgrund dieser Aktivitäten können die neuen Verbindungen für die Indikation Schizophrenie Anwendung finden.

Ferner verstärken sie bei 0,01-0,1 mg/kg i.v. oder 10 mg/kg p.o. die <sup>14</sup>C-Deoxyglucose-Aufnahme in bestimmten Gehirnarealen, insbesondere den lateralen Habenuklernen (Methode nach L. Sokoloff, Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 1981, 1, 7-36, H.E. Savaki et al., Brain Research 1982, 233, 347 und J.

McCulloch et al., Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 1981, 1, 133-136).

Ausserdem verstärken sie in vitro bei 0,1 mg/l den elektrisch induzierten Acetylcholin-Release aus Hippocampus-schnitten der Ratte.

Aufgrund dieser Aktivitäten können die neuen Verbindungen für die Indikation zerebrale Insuffizienz Anwendung finden.

Überdies bewirken sie vasokonstriktorische Aktivität, welche in vitro an Spinalstreifen der Arteria carotis externa des Hundes [E. Müller-Schweinitzer, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 292, 113-118 (1976)] mit Dosen ab 10 nM/Liter gezeigt werden kann.

Aufgrund dieser Wirkung können die neuen Verbindungen zur Behandlung der Migräne verwendet werden.

Für die oben genannten Anwendungen variiert die zu verwendende Dosis selbstverständlich je nach verwendeter Substanz, Art der Administration und der gewünschten Behandlung. Im allgemeinen werden aber befriedigende Resultate mit Dosen von ungefähr 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht erreicht; die Administration kann mit einer Dosis täglich vorgenommen werden oder nötigenfalls in mehreren Teildosen erfolgen. Für grössere Säugetiere liegt die Tagesdosis im Bereich von etwa 1 bis 100 mg der Substanz, geeignete Dosierungsformen für z.B. orale Anwendungen enthalten im allgemeinen ungefähr 0,3 bis 50 mg wirksame Substanz neben festen oder flüssigen Trägersubstanzen oder Verdünnungsmitteln.

Als Heilmittel könne die Verbindungen der Formel I bzw. ihre physiologisch verträglichen Salze allein oder in geeigneter Arzneiform mit pharmakologisch indifferenten Stoffen verabreicht werden.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung. Temperaturangaben erfolgen in Celsiusgraden und sind unkorrigiert.

#### Beispiel 1

2-Methyl-8β-(2-pyridyl-thiomethyl)-9, 10-didehydroergolin

a) 2-(1,3-Dithian-2-yl)-lysergolmesylat

Zu einer Lösung von 4,2 g (33,9 mM) Dithian in 100 ml Chloroform werden innerhalb 30 Minuten bei -30° 2,9 ml (35,6 mM) Sulfurylchlorid in 15 ml Chloroform zugetropft. Nachdem die Temperatur auf 20° gestiegen ist, wird 30 Minuten bei 20° gerührt. Bei -10° werden 7,5 g (22,6 mM) Lysergolmesylat in 100 ml Chloroform zugegeben. Nachdem die Temperatur des Reaktionsgemisches auf 20° gestiegen ist, wird 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Eis/Wasser versetzt, mit 2 N Nalösung neutralisiert und mit Methylenchlorid, enthaltend 10% Isopropanol, extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Es resultieren 11 g Rohprodukt, die an Kieselgel mit Methylenchlorid, enthaltend 2% Methanol, chromatographiert werden, wobei 4,3 g der Titelverbindung nebst 2,7 g Lysergolmesylat eluiert werden.

b) 2-Methyl-lysergolmesylat

100 ml einer Suspension von Raney-Nickel in Wasser wird 4mal mit je 100 ml Dimethylformamid/Aceton (1:4) gewaschen. Der gewaschene Raney-Nickel wird unter Argon mit 115 ml Dimethylformamid/Aceton (1:4) versetzt. Zur gerührten Suspension wird bei Zimmertemperatur eine Lösung von 4,3 g (9,6 mM) 2-(1,3-Dithian-2-yl)-lysergolmesylat in 80 ml Dimethylformamid/Aceton (1:4) gegossen und 2 1/4 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Anschliessend wird filtriert und der Filtrierückstand 2mal mit je 115 ml

Dimethylformamid/Aceton (1:2) gewaschen. Nach dem Eindampfen des Filtrates und Trocknen am Hochvakuum resultieren 2 g der rohen Titelverbindung, die an 90 g Kieselgel mit Methylenchlorid, enthaltend 2% Methanol, chromatographiert werden. Es werden 1,3 g der Titelverbindung als beiger Schaum eluiert.

c) 2-Methyl-8 $\beta$ -(2-pyridyl-thiomethyl)-9, 10-didehydro-ergolin

Eine Lösung von 1,3 g (3,75 mM) 2-Methyl-lysergolmesylat und 1 g (9 mM) 2-Mercapto-pyridin in 20 ml Dimethylformamid wird mit 4,5 ml 2 N Natronlauge versetzt und 18 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Der Ansatz wird mit Wasser versetzt und mit Methylenchlorid, enthaltend 10%

Isopropanol, extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingedampft und am Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird an 120 g Kieselgel mit Chloroform, enthaltend 2% Methanol und 0,1% konz. NH<sub>3</sub>, chromatographiert. Es resultieren 1,3 g der Titelverbindung. Das Hydrochlorid der Titelverbindung kristallisiert aus Aethanol beim Einengen. Smp.: Zers. ab 253°;  $[\alpha]_D^{20} = +58^\circ$  [c = 0,370 in Aethanol/Wasser (1:1)].

10 Analog dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren kann auch das 2-Methyl-6-nor-6-äthyl-8 $\beta$ -(2-pyridyl-thiomethyl)-9, 10-didehydro-ergolin hergestellt werden. Smp.: Zers. ab 210°;  $[\alpha]_D^{20} = +45^\circ$  [c = 0,435 in Aethanol/Wasser (1:1)].