

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation⁴ : C07D 209/14, A61K 31/44	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 88/ 01998 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. März 1988 (24.03.88)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP87/00518 (22) Internationales Anmeldedatum: 12. September 1987 (12.09.87) (31) Prioritätsaktenzeichen: 907,909 (32) Prioritätsdatum: 16. September 1986 (16.09.86) (33) Prioritätsland: US (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG[DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-6100 Darmstadt (DE). (72) Erfinder;und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : HAUSBERG, Hans-Heinrich [DE/DE]; Odenwaldstrasse 30, D-6105 Ober-Ramstadt (DE). BÖTTCHER, Henning [DE/DE]; Soderstrasse 95, D-6100 Darmstadt (DE). SEY-FRIED, Christoph [DE/DE]; Mathildenstrasse 6, D-6104 Seeheim-Jugenheim (DE). BERGMANN, Rolf [DE/DE]; Birkenhag 36, D-6101 Reichelsheim (DE).	(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG; Frankfurter Strasse 250, D-6100 Darmstadt (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: HYDROXYLINDOL DERIVATIVES (54) Bezeichnung: HYDROXYINDOLDERIVAT (57) Abstract <p>3-[4-(4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridyl)-butyl]-5-hydroxyl-indol-methanesulfonate can be used in the therapy of parkinsonism and has particularly good solubility.</p> (57) Zusammenfassung <p>3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridyl)-butyl]-5-hydroxy-indol-methansulfonat kann bei der Therapie von Parkinsonismus verwendet werden und ist besonders gut löslich.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
AU	Australien	GA	Gabun	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	HU	Ungarn	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	IT	Italien	RO	Rumänien
BJ	Benin	JP	Japan	SD	Sudan
BR	Brasilien	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SN	Senegal
CG	Kongo	LI	Liechtenstein	SU	Soviet Union
CH	Schweiz	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CM	Kamerun	LU	Luxemburg	TG	Togo
DE	Deutschland, Bundesrepublik	MC	Monaco	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
FI	Finnland	ML	Mali		

Hydroxyindolderivat

5 Die Erfindung betrifft das neue 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridyl)-butyl]-5-hydroxy-indol-methansulfonat (I).

Die zugrundeliegende Base (II) sowie das entsprechende Hydrochlorid (III) sind in der DE-OS 29 10 367 beschrieben.

10 Es wurde gefunden, daß I erheblich günstigere pharmakokinetische Eigenschaften besitzt als III. So führen z.B. bereits 100 mg/kg I oral an Cynomolgus-Affen zu einer sedierenden Reaktion, während dieser Effekt mit III erst bei Dosen oberhalb 500 mg/kg erzielt werden kann. Außer-

15 dem ist I in Wasser wesentlich besser löslich (0,921 g in 100 ml) als III (0,035 g in 100 ml).

Gegenstand der Erfindung ist dementsprechend die neue Verbindung I sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung, das darin besteht, daß man die Base II mit Methansulfonsäure umsetzt.

20

Diese Umsetzung erfolgt zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel, z.B. Methanol oder Ethanol, bei Temperaturen zwischen 0 und 80°, vorzugsweise zwischen 15 und 30°. Vorzugsweise verwendet man stöchiometrische Mengen der Ausgangsstoffe.

25

- 2 -

Die Verbindung I kann zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen verwendet werden, insbesondere auf nicht-chemischen Wege. Hierbei kann sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halb-flüssigen
5 Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend die Verbindung I. Diese Zu-
10 bereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit der neuen Verbin-
15 dung nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur enteralen Applikation dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte,
20 Tropfen oder Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neue Verbindung kann auch lyophilisiert werden, und die
25 erhaltenen Lyophilisate können z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des
30 osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindung I kann an Menschen oder Tiere, insbesondere Säugetiere wie Affen, Hunde, Katzen, Ratten oder Mäuse verabreicht und bei der therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers und bei der Bekämpfung von Krankheiten verwendet werden, insbesondere bei der Therapie von Parkinsonismus, von extrapyramidalen Störungen bei der Neuroleptikatherapie, von Depressionen und/oder Psychosen und von Nebenwirkungen bei der Behandlung der Hypertonie (z.B. mit α -Methyldopa). Ferner kann die Verbindung I in der Endokrinologie und Gynäkologie Verwendung finden, z.B. zur Therapie von Akromegalie, Hypogonadismus, sekundärer Amenorrhoe, prämenstruellem Syndrom, unerwünschter puerperaler Laktation und generell als Prolaktin-Hemmer, weiterhin zur Therapie cerebraler Störungen (z.B. Migräne), insbesondere in der Geriatrie ähnlich wie gewisse Ergot-Alkaloide, sowie auch zur Blutdrucksenkung.

Dabei wird die Verbindung I in der Regel in Analogie zu bekannten, im Handel befindlichen Präparaten (z.B. Bromocriptin, Dihydroergocornin) verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,05 und 5 mg, insbesondere zwischen 0,2 und 2 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,001 und 0,1 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Herstellungsbeispiel

Zu einer Suspension von 23 g 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-5-hydroxyindol (II) in 340 ml Ethanol gibt man bei 15 °C eine Lösung von 7 g Methansulfonsäure in 40 ml Ethanol, erwärmt kurz auf 30 °C, kühlt auf 15 °C und filtriert das erhaltene 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridyl)-butyl]-5-hydroxyindol-methansulfonat (I) ab. F. 176 °C.

Die nachstehenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen, die die Verbindung I enthalten:

Beispiel A: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten gepreßt, derart, daß jede Tablette 1 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel B: Dragees

Analog Beispiel A werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel C: Kapseln

Man füllt 10 kg I in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln, so daß jede Kapsel 1 mg Wirkstoff enthält.

- 5 -

Beispiel D: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg I in 30 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril
5 verschlossen. Jede Ampulle enthält 0,5 mg Wirkstoff.

Patentansprüche

1. 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridyl)-butyl]-5-hydroxy-indol-methansulfonat(I).
- 5 2. Verfahren zur Herstellung von Verbindung I, dadurch gekennzeichnet, daß man 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridyl)-butyl]-5-hydroxy-indol mit Methansulfonsäure umsetzt.
- 10 3. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung I zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform bringt.
- 15 4. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an der Verbindung I.
5. Verbindung I zur Bekämpfung von Krankheiten.
6. Verwendung von Verbindung I zur Herstellung von Arzneimitteln.
- 20 7. Verwendung von Verbindung I bei der Bekämpfung von Krankheiten.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 87/00518

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl. ⁴ : C 07 D 209/14; A 61 K 31/44		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl. ⁴	C 07 D 209/00	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	EP, A, 0007399 (MERCK PATENT GmbH) 06 February 1980, see pages 1-3; page 35, example 175; claims & DE, A, 2910367 (cited in the application)	1-7

<p> ¹⁰ Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </p>		
<p> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Δ" document member of the same patent family </p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
15 December 1987 (15.12.87)	10 February 1988 (10.02.88)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
EUROPEAN PATENT OFFICE		

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

EP 8700518
SA 18684

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 28/01/88. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0007399	06-02-80	DE-A- 2827874	07-02-80
		AU-A- 4830279	03-01-80
		US-A- 4251538	17-02-81
		JP-A- 55004391	12-01-80
		AT-T- 587	15-02-82
		CA-A- 1133484	12-10-82
		AU-B- 525995	09-12-82
		DE-A- 2910367	02-10-80

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 87/00518

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int. Cl. ⁴ C 07 D 209/14; A 61 K 31/44		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int. Cl. ⁴	C 07 D 209/00	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹		
Art [*]	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
X	EP, A, 0007399 (MERCK PATENT GmbH) 6. Februar 1980 siehe Seiten 1-3; Seite 35, Beispiel 175; Patentansprüche & DE, A, 2910367 (in der Anmeldung erwähnt) -----	1-7
<p>¹⁰ * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts	
15. Dezember 1987	10 FEB 1988	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten	
Europäisches Patentamt	 P.C.G. VAN DER PUTTEN	

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 8700518
 SA 18684

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 28/01/88
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0007399	06-02-80	DE-A- 2827874	07-02-80
		AU-A- 4830279	03-01-80
		US-A- 4251538	17-02-81
		JP-A- 55004391	12-01-80
		AT-T- 587	15-02-82
		CA-A- 1133484	12-10-82
		AU-B- 525995	09-12-82
		DE-A- 2910367	02-10-80

EPO FORM P0473