

ROYAUME DE BELGIQUE

BREVET D'INVENTION



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1001159A4

NUMERO DE DEPOT : 8700445

Classif. Internat.: C07D A61K

Date de délivrance : 01 Août 1989

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 24 Avril 1987 à 10h00
à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR R.T.
Gyömroi ut 19-21, BUDAPEST X(HONGRIE)

représenté(e)s par : OVERATH Philippe, CABINET BEDE, Avenue Antoine
Depage, 13 - 1050 BRUXELLES.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes
annuelles, pour : NOUVEAUX DERIVES D'ERGOLENE, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES
CONTENANT ET PROCEDE POUR LEUR PREPARATION.

INVENTEUR(S) : Dr.Tibor Keve, Hunyadlejto 28, 1121 Budapest (HU);Dr.Gabor Megyeri,
Napraforgo u.17, 1021 Budapest (HU);Dr.Béla Stefkó, Orly u.2/b, 1117 Budapest
(HU);Lajos Kovács jr., Gabor Andor u.72, 1196 Budapest (HU);Anna Kassai, née Zieger,
Bagomér u.21/a, 1188 Budapest (HU);Béla Kiss, Vörösh.197/C, 2220 Vecsés (HU);Dr.István
Laszlovsky, Bartok B.u.16, 1111 Budapest (HU);Dr.Erzsébet Lapis, Abaliget u.86, 1172
Budapest (HU);Dr.Eva Pálosi, Vend.u.21, 1025 Budapest (HU);Dr.Dóra Groó, Napraforgo
u.17, 1021 Budapest (HU);Dr.László Szporny, Szabolcska M.u.7, 1114 Budapest (HU)

Priorité(s) 25.04.86 HU HUA 171986

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité
de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de
la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 01 Août 1989
PAR DELEGATION SPECIALE :

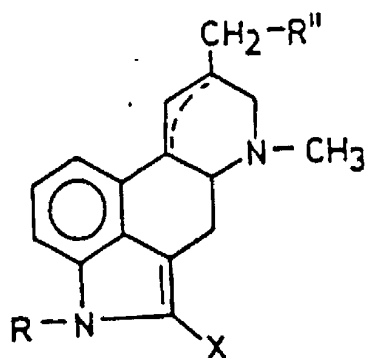
W. J. T. S. L.
Directeur.

"Nouveaux dérivés d'ergolène, compositions pharmaceutiques les contenant et procédé pour leur préparation".

DESCRIPTION

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'ergolène, des compositions pharmaceutiques les contenant et un procédé pour leur préparation.

Plus particulièrement, l'invention concerne
5 de nouveaux dérivés d'ergolène 2-halogéné 8- et 1,8-substitué de formule :



dans laquelle :

X représente un halogène,

R représente un groupe alkyle en C_1-C_4 et

10 R'' représente un groupe hydroxyle ;

ou

R représente un groupe acyle ou acyle substitué, et

R'' représente un halogène ou un groupe $-OR'$, dans lequel

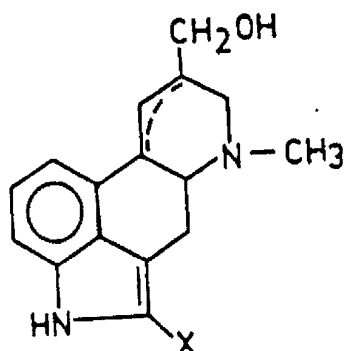
R' représente un groupe acyle ou acyle substitué ; et

le pointillé indique une double liaison entre les positions 8-9 ou 9-10, ainsi que leurs sels d'addition d'acides.

L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant ces composés.

Selon un autre aspect, l'invention fournit un procédé pour la préparation des composés de formule (I) et de leurs sels d'addition d'acides, qui consiste à :

a) alkyler un dérivé 2-halogéné de l'ergolène de formule :



(II)

10 dans laquelle X représente un halogène, pour obtenir un composé de formule (I) contenant un groupe alkyle en C_1-C_4 comme R et un groupe hydroxyle comme R" ;
ou

15 b) i) diacyler le dérivé 2-halogéné d'ergolène de formule (II), dans laquelle X représente un halogène, avec un dérivé d'acide carboxylique convenant à l'acylation, ou

ii) monoacyler un dérivé 2-halogéné d'ergolène de formule (II), dans laquelle X représente un halogène, avec un acide carboxylique ou un dérivé d'acide carboxylique
20 convenant à l'acylation et, après isolement, transformer le dérivé monoacylé ainsi obtenu de formule (I) dans laquelle :
X représente un halogène, R représente un hydrogène et
R" représente un groupe -OR' dans lequel R' est un groupe

- acyle ou acyle substitué, en un dérivé diacylé par nouvelle acylation avec un dérivé d'acide carboxylique convenant à l'acylation ou transformer ledit dérivé monoacylé de formule (I) en un composé de formule (I) contenant un groupe formyle comme R,
- 5 pour obtenir des composés de formule (I) contenant un groupe acyle ou acyle substitué comme R et un groupe -OR' comme R", où R' représente un groupe acyle ou acyle substitué ;
- ou
- 10 c) i) formyler et halogéner simultanément un dérivé 2-halogéné d'ergolène de formule (II) dans laquelle X représente un halogène, ou
- ii) halogéner un dérivé 2-halogéné d'ergolène de formule (II) dans laquelle X représente un halogène et, après
- 15 isolement, formyler le composé ainsi obtenu de formule (I) dans laquelle X et R" représentent chacun un halogène et R représente un hydrogène,
- pour obtenir des composés de formule (I) contenant un groupe formyle comme R et un halogène comme R" ; ou
- 20 d) isoler le dérivé monoacylé obtenu en ii) dans le procédé b) ou le dérivé obtenu en ii) dans le procédé c) pour obtenir des composés de formule générale (I) contenant un hydrogène comme R et un halogène ou un groupe -OR' comme R", où R' représente un groupe acyle ou acyle substitué,
- 25 et, si on le désire, transformer les composés de formule (I) obtenus selon l'un quelconque des procédés ci-dessus en leurs sels d'addition d'acides.

Les composés de formule (I) de l'invention sont nouveaux et ont des effets thérapeutiques utiles, en particulier ils possèdent un effet antipsychotique et anti-hypoxique. Donc, les compositions pharmaceutiques contenant les composés de formule (I) ou leurs sels d'addition d'acides comme ingrédients actifs ainsi que le procédé pour la préparation de ces compositions pharmaceutiques entrent également dans le cadre de l'invention.

35

Dans les formules définies ci-dessus :

X en tant qu'halogène peut être le chlore, le brome ou l'iode ;

R en tant que groupe alkyle en C_1-C_4 peut représenter
5 des groupes à chaîne droite ou ramifiée tels que méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle ou tert-butyle ;

R en tant que groupe acyle peut être un acyle alipha-
tique tel qu'un groupe formyle, acétyle, propionyle, buty-
10 ryle ou hexanoyle ; ou un acyle aromatique tel qu'un groupe benzoyle ou naphthoyle ; ou un aralkylacyle tel que le groupe phénylacétyle ou 3-phénylpropionyle ; ou un groupe acyle hétérocyclique tel que le groupe picolyle, furoyle, nico-
tinoyle ou isonicotinoyle ;

15 R en tant que groupe acyle substitué peut représenter un groupe acyle aromatique ou hétérocyclique substitué sur le cycle, tel qu'un groupe triméthoxybenzoyle, 4-chloroben-
zoyle, 2-chlorobenzoyle ou pyroglutamyle ;

20 R" en tant qu'halogène peut être le chlore, le brome ou l'iode ;

R" en tant que groupe -OR' peut contenir un groupe acyle ou acyle substitué comme R', R' pouvant être un des groupes acyles définis ci-dessus pour R.

Les dérivés 2-halogénés de l'ergolène, c'est-
25 à-dire les 2-halogénolysergols (2-halogéno-8-hydroxyméthyl-6-méthyl-9-ergolènes) et les 2-halogénoélymoclavines (2-halogéno-8-hydroxyméthyl-6-méthyl-8-ergolènes), utilisés comme matières de départ dans les procédés de l'invention, sont préparés par halogénéation respectivement du lysergol ou de
30 l'élymoclavine, de préférence comme décrit ci-après dans les exemples 1 à 4 et 6 à 8 ; ou par isomérisation d'une 2-halogénoélymoclavine comme décrit dans l'exemple 5. Le lysergol (8-hydroxyméthyl-6-méthyl-9-ergolène) et l'élymo-
clavine (8-hydroxyméthyl-6-méthyl-8-ergolène) sont des al-
35 caloïdes connus d'origine naturelle.

L'effet antipsychotique et antihypoxique des composés de formule (I) a été établi selon les tests pharmacologiques décrits ci-après.

Les recherches ont été effectuées sur des rats Hann-Wistar (LATI = une firme hongroise appelée "Institute for Breeding Laboratory Animals") et des souris CFLP (LATI). Les composés à étudier ont été administrés par voie orale sous un volume de 5 ml/kg de poids corporel (désigné par l'abréviation ml/kg) aux rats et sous un volume de 10 ml/kg aux souris, 60 minutes avant le début de l'expérience.

Les substances étaient mises en suspension dans une solution à 0,5 % de Tween 80 puis diluées à la concentration désirée avec du soluté salé physiologique.

Les résultats sont exprimés en pourcentages ou sinon les DE_{50} avec les limites de confiance à 95 % calculées par analyse par la méthode des probits sont présentées [J. T. Litchfield et F. Wilcoxon : J. Pharmacol. 96, 99 (1949)].

20 Méthodes

1. Inhibition de la réponse d'évitement conditionné

On utilise pour cet essai la méthode de D. Bovet et coll. (dans : Neuropsychopharmacology Vol. 2, page 142, éd. Elsevier Publishing House, Amsterdam, 1961).

On conditionne des rats mâles pesant 140 à 160 g pendant 10 jours dans une boîte à navette à six canaux automatisée. Chaque séance comporte 30 cycles ; la durée de chaque cycle est de 15 secondes pour l'intervalle entre les signaux, 15 secondes pour le stimulus lumineux et 10 secondes pour le stimulus lumineux et le choc plantaire (0,8 mA). On traite les animaux choisis ($n = 6$; choisis en fonction d'un taux de performance supérieur à 80 % au dixième jour) avec une dose de 20 mg/kg des composés à étudier avant la onzième séance et on compare leurs performances (c'est-à-dire la moyenne du nombre des réponses d'évitement conditionné) à la valeur obtenue pour chaque

groupe le jour précédent qui sert de valeur témoin. Les DE_{50} sont regroupées dans le tableau 1.

2. Etude de l'effet cataleptogène

On utilise pour cet essai la méthode de G. Stile et H. Launer [Arzneim-Forsch. 21, 252 (1971)].

On traite des rats mâles pesant 90 à 110 g ($n = 6$) avec des doses différentes des composés à étudier puis on observe chaque heure pendant 5 heures le nombre des animaux présentant une catalepsie. On place les pattes supérieures des animaux sur une colonne de 7 cm de hauteur et on considère que les animaux sont cataleptiques lorsqu'ils conservent cette posture particulière pendant 30 secondes.

3. Recherche de la toxicité en groupe de l'amphétamine

On utilise pour cet essai la méthode de C. D. Proctor et coll. [Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 163, 74 (1966)].

On effectue l'examen sur des souris des deux sexes pesant 22 à 27 g ($n = 5$). A la soixantième minute après l'administration des composés à étudier à la dose de 30 mg/kg, on administre par voie intrapéritonéale de la d-amphétamine à la dose de 21 mg/kg aux animaux rapprochés (25 cm²/souris) et on enregistre le nombre des animaux morts après 24 heures.

4. Etude de l'effet d'inversion de l'hypothermie à l'apomorphine

On utilise pour cet essai la méthode de A. Barnett et coll. [Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 198, 242 (1972)].

On mesure la température rectale des rats ($n = 5$) avec un thermomètre Ellab avant d'administrer les composés à étudier à une dose de 10 mg/kg. On administre ensuite une dose intrapéritonéale de 5 mg/kg d'apomorphine et on enregistre toutes les heures pendant 3 heures la

température des animaux. La différence de la variation de température exprimée en °C par rapport à la valeur obtenue avec l'apomorphine seule figure dans le tableau 1.

5. Etude de l'anoxie asphyxique

5 On utilise pour cet essai la méthode de C. Caillard et coll. [*Life Sci.* 16, 1607 (1975)].

On fait jeûner pendant 16 heures des souris (n = 5) des deux sexes, pesant 22 à 24 g puis on les traite avec une dose de 50 mg/kg des composés à étudier. Après 10 60 minutes, on place les animaux dans des flacons de verre hermétiques ayant un volume de 100 ml et on note le temps de survie. On considère que les animaux dont le temps de survie est supérieur à 30 % au temps moyen de survie du groupe témoin sont protégés. Les DE₅₀ sont regroupées dans 15 le tableau 1.

Comme médicament de référence on utilise le 2-bromo-lysuride, une substance connue possédant un effet neuroleptique puissant (H. Watchel et coll. : *Life Sci.* 33, 2583).

20 Parmi les composés étudiés de l'invention les suivants se sont révélés les plus efficaces :

- A : 1-acétyl-8-acétoxyméthyl-2-chloro-6-méthyl-9-ergolène ;
- B : hydrogénosulfate de 8-acétoxyméthyl-2-chloro-1-formyl-6-méthyl-9-ergolène ;
- 25 C : 2-chloro-8-chlorométhyl-1-formyl-6-méthyl-9-ergolène ;
- D : 1-acétyl-8-acétoxyméthyl-2-bromo-6-méthyl-9-ergolène ;
- E : maléate de 2-chloro-1,6-diméthyl-8-hydroxyméthyl-9-ergolène.

Tableau I

Composé à étudier per os	Inhibition de la réponse d'évitement conditionné DE ₅₀ mg/kg	Catalepsie DE ₅₀ mg/kg	Toxicité en groupe de l'amphéta- mine DE ₅₀ mg/kg	Hypothermie à l'apomorphine °C 60 mn 120 mn	Anoxie as- phyxique DE ₅₀ mg/kg
A	3,4	44,5	19,6	+1,3	34,8
B	3,7	51,9	10 % *	+2,0	20 % **
C	12,9	0 % **	0 % *	+0,6	50 % **
D	4,6	42,4	0 % *	+0,9	50 % **
E	24 % x	0 % **	0 % *	+0,8	8,6
2-Bromolysuride		3,3			∞

*20 mg/kg p.o.

**60 mg/kg p.o.

*30 mg/kg p.o.

**50 mg/kg p.o.

Il ressort de façon évidente des résultats regroupés dans le tableau 1 que l'intensité et la qualité de l'effet antipsychotique peuvent être déduites de l'inhibition de la réponse d'évitement conditionné, tandis que
5 l'effet indésirable prévisible peut être évalué à partir de la dose provoquant la catalepsie. En plus de l'action antipsychotique vraisemblablement puissante, l'effet secondaire extrapyramidal indésirable des composés de l'invention n'apparaît que pour l'administration des doses environ 14 fois
10 supérieures aux doses antipsychotiques efficaces. Cela ressort du rapport entre la DE_{50} cataleptogène et la DE_{50} d'inhibition de la réponse d'évitement conditionné.

Les données du tableau 1 montrent que l'effet d'inhibition des amphétamines des composés de l'invention
15 est pratiquement négligeable contrairement aux neuroleptiques typiques qui sont caractérisés par un effet notable d'inhibition des amphétamines et des effets secondaires extrapyramidaux fréquents en pratique clinique.

L'effet notable d'antagonisme de l'apomorphine (correction de l'hypothermie) des composés est une
20 preuve de l'inhibition du système dopaminergique.

Dans le cas du composé E contenant un groupe méthyle dans la position 1, l'effet antihypoxique est remarquable comme le montrent les données du tableau 1.

Enfin, lorsqu'on compare les composés de
25 l'invention au 2-bromolysuride selon le procédé de mesure de la catalepsie spontanée, on voit que les doses cataleptogènes des composés de l'invention sont bien supérieures ; on peut donc s'attendre à ce que leurs effets secondaires
30 indésirables soient moindres.

Les procédés de l'invention sont décrits en détail ci-après.

Selon le procédé a) de l'invention, on alkyle
dans la position 1 du squelette ergolène respectivement un
35 lysergol 2-halogéné ou une élymoclavine 2-halogénée de formule (II) dans laquelle X représente le chlore, le brome ou l'iode. Cette alkylation peut être effectuée de façon

connue en soi, par exemple selon la référence suivante de la littérature : Helv. Chim. Acta 40, 1727 (1957).

Selon ce procédé, l'alkylation est effectuée dans l'ammoniac liquide par emploi d'iodure de méthyle et
5 de potassium métallique à la température ordinaire.

Sinon, l'alkylation peut être effectuée de façon couramment utilisée pour les dérivés d'ergolène (voir le brevet européen n° 0 004 664), par mise en suspension
10 d'un grand excès d'hydroxyde de potassium dans le diméthylsulfoxyde anhydre puis addition du dérivé d'ergolène à alkyler et de l'agent d'alkylation. On peut utiliser comme agent d'alkylation un halogénure d'alkyle, de préférence un iodure d'alkyle. La réaction est effectuée à la température ordinaire.

15 Pour traiter le mélange réactionnel on le verse dans de l'eau et on filtre ou extrait le produit.

Selon la variante i) du procédé b) de l'invention, on diacyle, en utilisant un dérivé d'acide carboxylique convenant à l'acylation, respectivement un lysergol
20 2-halogéné ou une élymoclavine 2-halogénée de formule (II). La diacylation peut être effectuée par emploi d'un anhydride d'acide, d'un halogénure d'acyle ou d'un cétène, de préférence d'un halogénure d'acyle.

Lorsqu'on utilise un anhydride d'acide pour
25 la diacylation, la réaction est effectuée à une température supérieure à la température ordinaire, de préférence entre 40°C et le point d'ébullition du solvant. Comme solvant on peut utiliser un excès de l'anhydride d'acide ou un mélange de l'anhydride d'acide et de l'acide correspondant. Comme
30 catalyseurs on peut utiliser des sels minéraux couramment utilisés pour l'acylation des dérivés de l'indole, de préférence le perchlorate de magnésium.

Lorsqu'on utilise un halogénure d'acyle pour la diacylation, la réaction est effectuée dans un solvant
35 aprotique apolaire couramment utilisé pour l'acylation avec les halogénures d'acyle. Les solvants aprotiques apolaires appropriés sont par exemple les hydrocarbures chlorés, tels

que le chloroforme, le tétrachlorure de carbone ou le dichlorométhane, et les hydrocarbures aromatiques, tels que le benzène ou le toluène. On utilise de préférence le dichlorométhane. On effectue cette réaction à une température
5 entre la température ordinaire et le point d'ébullition du solvant utilisé, de préférence à la température ordinaire.

Comme agent fixant les acides, on utilise une base comme l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la diéthylamine ou la triéthylamine, de préférence
10 l'hydroxyde de potassium. Des catalyseurs appropriés sont les sels de tétraalkylammonium, de préférence l'hydrogènesulfate de tétrabutylammonium.

La diacylation utilisant un cétène est effectuée de façon connue, par exemple comme décrit dans
15 Helv. Chim. Acta 40, 1706 (1957).

Selon la variante ii) du procédé b) on monoacyle sur la position 8 respectivement un lysergol 2-halogéné ou une élymoclavine 2-halogénée de formule (II) en utilisant un acide carboxylique ou un dérivé d'acide carboxylique
20 convenant à l'acylation et, après isolement, on transforme le dérivé monoacylé obtenu de formule (I), dans laquelle R représente un hydrogène, en un dérivé diacylé de formule (I), par acylation avec un dérivé d'acide carboxylique, ou en un composé de formule (I) contenant un groupe formyle
25 comme R, par emploi d'un agent de formylation.

Lorsqu'on utilise un acide carboxylique, on effectue la monoacylation de façon connue dans un solvant aprotique apolaire ou dans un excès de l'acide utilisé, à une température comprise entre la température ordinaire et
30 le point d'ébullition du solvant, en présence d'un agent chimique fixant l'eau, de préférence en présence de dicyclohexylcarbodiimide ; ou par déplacement de l'équilibre chimique de façon connue, par exemple par distillation azéotrope.

Comme dérivé réactif d'acide carboxylique, on
35 peut utiliser pour la monoacylation un anhydride d'acide ou un halogénure d'acyle. Lorsqu'on utilise un anhydride d'acide pour la monoacylation, on effectue la réaction à la tempéra-

ture ordinaire sans catalyseur dans un des solvants utilisés pour la diacylation ci-dessus.

Lorsqu'on utilise un halogénure d'acyle pour la monoacylation, on effectue la réaction de façon semblable à la température ordinaire, sans catalyseur, dans un des solvants utilisés dans les réactions de diacylation avec un halogénure d'acyle.

On fait réagir un composé de formule (I) contenant un hydrogène comme R avec un agent de formylation pour le transformer en le composé correspondant de formule (I) contenant le groupe formyle comme R. Cette transformation peut être effectuée de façon connue, de préférence selon le procédé de formylation de Vilsmeier dans lequel on emploie un dérivé de formamide tel que le N-méthylformanilide ou le diméthylformamide et du phosgène ou de l'oxychlorure de phosphore, de préférence le diméthylformamide et l'oxychlorure de phosphore. On peut utiliser comme solvant pour cette réaction un solvant aprotique polaire tel que le benzène ou le chlorobenzène ou de préférence un excès de diméthylformamide. La température appropriée à la réaction est de 60°C à 80°C.

Selon la variante i) du procédé c) de l'invention, on formyle et halogène simultanément en une même étape respectivement le lysergol 2-halogéné ou l'élymoclavine 2-halogénée de départ de formule (II). Dans ce cas, le groupe hydroxyméthyle de la position 8 est transformé en un groupe chlorométhyle, tandis qu'un groupe formyle est fixé à la position 1.

Cette réaction est effectuée avec un mélange de diméthylformamide et d'oxychlorure de phosphore dans un solvant aprotique dipolaire couramment utilisé pour la formylation, de préférence dans le diméthylformamide lui-même à une température entre la température ordinaire et le point d'ébullition du solvant utilisé, de préférence par chauffage pendant plusieurs heures.

Selon la variante ii) du procédé c) on halogène de façon connue, par exemple comme décrit dans Coll. Czech. Chem. Comm. 39, 2819 (1969), respectivement le lysergol 2-halogéné ou l'élymoclavine 2-halogénée de départ de formule (II). La matière de départ est dissoute dans un solvant aprotique, tel que l'acétonitrile ou le tétrahydrofurane, et traitées avec un composé phosphoré halogéné, par exemple avec le pentachlorure de phosphore, l'oxychlorure de phosphore ou le tribromure de phosphore, à une température comprise entre la température ordinaire et le point d'ébullition du solvant utilisé. Après achèvement de la réaction, le composé ainsi obtenu de formule (I), contenant de l'hydrogène comme R et un halogène tel que le chlore, le brome ou l'iode comme R", est isolé puis formylé sans purification. La formylation est effectuée comme décrit dans la variante ii) du procédé c).

Les composés de formule (I) obtenus par emploi de l'un quelconque des procédés a), b), c) ou d) de l'invention peuvent être isolés par élimination par filtration du catalyseur du mélange réactionnel, évaporation de la solution ainsi obtenue et mélange du résidu avec un solvant organique non miscible à l'eau comme le dichlorométhane, le chloroforme, le dichloroéthane, le benzène ou le toluène, alcalinisés si on le désire par addition d'une solution aqueuse à 5 % de carbonate de sodium, séparés, lavés à l'eau, séchés et évaporés. Si on le désire, le produit brut obtenu comme résidu d'évaporation est purifié par recristallisation.

Si on le désire, les composés de formule (I) obtenus dans l'un quelconque des stades des procédés a), b), c) ou d) de l'invention peuvent être transformés en leurs sels d'addition d'acides. La formation d'un sel d'addition d'acide peut être effectuée dans un solvant inerte, par exemple dans un alcool aliphatique en C_1-C_6 ou dans un solvant aprotique dipolaire, par exemple dans l'éther ou l'acétone, de façon à ce que le composé de formule (I) soit dissous dans le solvant et l'acide approprié ou une solution de cet acide dans le même solvant est ajouté à la solution

ci-dessus jusqu'à ce que le pH du mélange devienne modérément acide. Ensuite on sépare le sel d'addition d'acide précipité du mélange réactionnel de façon appropriée par exemple par filtration.

5 Les ingrédients actifs de formule (1) peuvent être transformés en compositions pharmaceutiques, par mélange avec les agents supports et/ou auxiliaires solides ou liquides, inertes, non toxiques, habituels, couramment utilisés dans les compositions pour l'administration entérale
10 ou parentérale. Comme supports on peut employer par exemple l'eau, la gélatine, le lactose, l'amidon, la pectine, le stéarate de magnésium, l'acide stéarique et des huiles végétales, telles que l'huile d'arachide ou l'huile d'olive ou similaires. L'ingrédient actif peut être inclus à des compositions pharmaceutiques habituelles en particulier des formes
15 solides, telles que des comprimés arrondis ou polygonaux, des dragées, des capsules, comme des capsules de gélatine, des pilules, des suppositoires ou similaires. La quantité des matières solides peut varier dans des limites étendues et de préférence on les utilise entre environ 25 mg et 1 g.
20 Les compositions peuvent facultativement contenir les additifs pharmaceutiques couramment utilisés, par exemple des agents conservateurs, des stabilisants, des agents mouillants, des agents émulsifiants ou similaires.

25 En particulier, dans le cas des compositions solides, les compositions pharmaceutiques peuvent être préparées par emploi des procédés courants comprenant par exemple un tamisage, un mélange, une granulation et un pressage des composants (ingrédients). Les compositions peuvent être sou-
30 mises à des opérations complémentaires (comme une stérilisation) couramment utilisées dans l'industrie pharmaceutique.

Avec la composition pharmaceutique, on traite le patient à une dose nécessaire pour assurer l'effet désiré. Cette dose dépend de plusieurs facteurs, tels que la gravité
35 de la maladie, le poids corporel du patient et la voie d'administration. Dans chaque cas, la dose doit être déterminée par le médecin.

En général, les compositions pharmaceutiques selon l'invention contiennent l'ingrédient actif de l'invention en une dose efficace de 0,001 à 100 mg/kg de poids corporel. Cependant la quantité d'ingrédient actif peut
 5 bien sûr être supérieure ou inférieure aux limites fixées ci-dessus.

L'invention concerne également un procédé pour traiter des troubles psychiatriques. Ce procédé comprend l'administration d'une quantité thérapeutique efficace
 10 d'un ingrédient actif de formule (I) au patient.

L'invention est illustrée de façon détaillée par les exemples non limitatifs suivants.

Exemple 1

Préparation de la 2-chloroélymoclavine (2-chloro-8-hydroxy-méthyl-6-méthyl-8-ergolène)
 15

On met en suspension 10 g d'élymoclavine dans 1 500 ml de tétrahydrofurane et on dissout à 60°C avec agitation. On sépare par filtration la matière insoluble, on refroidit la solution à la température ordinaire
 20 et on ajoute une quantité équimoléculaire de solution d'hypochlorite de tert-butyle. Après 20 minutes d'agitation, on évapore le mélange réactionnel à sec sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur une colonne de Kieselgel. Comme éluant on utilise un mélange 8/2 de
 25 chloroforme et de méthanol pour obtenir le produit du titre avec un rendement de 7,9 g (70 %), p.f. 199°C.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 + DMSO-d_6 , δ ppm) : 2,45 (s, 3H ; N-CH_3) ;
 3,95 (s, 2H ; $-\text{CH}_2\text{OH}$) ;
 6,24 (s, 1H ; oléfinique) ;
 6,89 (s, 3H ; aromatique).
 30

Exemple 2

Préparation de la 2-bromoélymoclavine (2-bromo-8-hydroxy-méthyl-6-méthyl-8-ergolène)

On dissout 3 g d'élymoclavine anhydre dans
 35 500 ml de dioxanne anhydre à 60°C et on ajoute goutte à

- goutte cette solution sous agitation constante 2,5 g de N-bromo-succinimide dissous dans le dioxanne. On agite le mélange à 60°C pendant 30 minutes puis on alcalinise par addition de triéthylamine jusqu'à un pH de 8 et on évapore sous pression réduite. On isole le produit par chromatographie sur une colonne de Kieselgel 60 en utilisant un mélange 8/2 de chloroforme et de méthanol comme éluant. On recrystallise le produit ainsi obtenu dans l'acétone pour obtenir le composé du titre avec un rendement de 2,4 g (60 %), p.f. 216°C.

Exemple 3

Préparation de la 2-iodoélymoclavine (8-hydroxyméthyl-2-iodo-6-méthyl-8-ergolène)

- On dissout 3 g d'élymoclavine anhydre dans 500 ml de dioxanne anhydre à 60°C et on ajoute goutte à goutte à cette solution sous agitation constante 3,0 g de N-iodosuccinimide dissous dans 90 ml de dioxanne absolu. On agite le mélange à 60°C pendant 30 minutes, on alcalinise par addition de triéthylamine à un pH de 8 et on évapore sous pression réduite. On isole le produit par chromatographie sur une colonne de Kieselgel 60 en utilisant un mélange 8/2 de chloroforme et de méthanol comme éluant. On recrystallise le produit ainsi obtenu pour obtenir le composé du titre avec un rendement de 2,0 g (45 %).

Exemple 4

Préparation de 2-chlorolysergol (2-chloro-8-hydroxyméthyl-6-méthyl-9-ergolène)

- On sature une solution de 1 g de lysergol dans 40 ml de diméthylsulfoxyde anhydre avec du chlorure d'hydrogène gazeux anhydre en maintenant la température du mélange en dessous de 30°C. On suit l'évolution de la réaction par chromatographie en couche mince. Après consommation complète de la matière de départ, on verse la solution de diméthylsulfoxyde contenant du chlorure d'hydrogène dans 200 ml d'eau glacée et on ajuste le pH à 7 par addition

d'ammoniaque. On sépare le précipité par filtration, on sèche sous vide et au besoin on purifie par chromatographie sur une colonne de Kieselgel 60 en utilisant un mélange 8/2 de chloroforme et de méthanol comme éluant pour obtenir le
 5 composé du titre avec un rendement de 1 g (60 %), p.f. 207°C.

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$, δ ppm) : 2,45 (s, 3H ; N-CH_3) ;
 3,55 (d ; 2H ; $-\text{CH}_2\text{OH}$) ;
 6,25 (s, 1H ; oléfinique) ;
 6,97 (s, 3H ; aromatique).

10 IR (KBr), cm^{-1} : 3160 (indole-NH) ; 780 (halogène aromatique).

Exemple 5

Préparation du 2-chlorolysergol (2-chloro-8-hydroxyméthyl-6-méthyl-9-ergolène)

On met en suspension 1 g de 2-chloroélymo-
 15 clavine et 10 g d'oxyde d'aluminium (activité Brockman I) dans 70 ml de toluène. On porte le mélange à ébullition à reflux pendant 15 minutes puis on refroidit à la température ordinaire et on sépare par filtration l'oxyde d'aluminium. On mélange trois fois le catalyseur séparé entre 40 et 50°C,
 20 chaque fois avec 50 ml d'éthanol, et on sépare par filtration.

On évapore sous vide les phases organiques combinées. Les caractéristiques physiques du produit du titre ainsi obtenu concordent complètement avec les caractéristiques de la substance obtenue dans l'exemple 4.
 25

Exemple 6

Préparation du 2-bromolysergol (2-bromo-8-hydroxyméthyl-6-méthyl-9-ergolène)

On introduit du bromure d'hydrogène gazeux anhydre dans 100 ml de diméthylsulfoxyde anhydre à la température ordinaire. On mesure la quantité du bromure d'hydrogène gazeux introduit par titrage avec une solution 0,1 N d'hydroxyde de sodium. On introduit le bromure d'hydrogène jusqu'à ce que la concentration du gaz atteigne 0,0003-0,0005
 30

mole/ml. On dissout 1 g (0,003937 mole) de lysergol dans une quantité de ce mélange de bromure d'hydrogène et de diméthylsulfoxyde contenant 12 équivalents de bromure d'hydrogène. Après dissolution complète, on agite ce mélange à la
 5 température ordinaire pendant 20 minutes et on verse dans un volume quintuple d'eau glacée. On alcalinise ensuite la solution par addition d'ammoniaque jusqu'à un pH de 8,9, on sépare le précipité par filtration, on lave à l'eau, on sèche
 10 mélange 8/2 de chloroforme et de méthanol pour obtenir le composé du titre avec un rendement de 0,76 g (0,00228 mole, 58 %), p.f. 193°C.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO + CDCl_3 , δ ppm) : 2,48 (s, 3H ; N-CH_3) ;
 3,60 (d, 2H ; $\text{CH}_2\text{-OH}$) ;
 6,30 (s, 1H ; oléfinique) ;
 6,95 (s, 3H ; aromatique).
 15
 IR (KBr), cm^{-1} : 3160 (NH de l'indole) ; 780 (déf. aromatique).

Exemple 7

Préparation de la 2-bromoélymoclavine (2-bromo-8-hydroxyméthyl-
 20 6-méthyl-8-ergolène)

A partir de 1 g d'élymoclavine, on reprend le mode opératoire décrit dans l'exemple 6 pour obtenir le composé du titre avec un rendement de 0,7 g (55 %), p.f. 216°C.

25 Exemple 8

Préparation de la 2-chloroélymoclavine (2-chloro-8-hydroxyméthyl-6-méthyl-8-ergolène)

On reprend le mode opératoire décrit dans l'exemple 6 si ce n'est qu'au lieu de bromure d'hydrogène
 30 on introduit du chlorure d'hydrogène gazeux anhydre dans le diméthylsulfoxyde anhydre. A partir d'un gramme d'élymoclavine on obtient le composé du titre avec un rendement de 61 g (53,8 %), p.f. 199°C.

Exemple 9

Préparation du maléate de 2-chloro-1-méthyllysergol (maléate de 2-chloro-1,6-diméthyl-8-hydroxyméthyl-9-ergolène)

On agite pendant 10 minutes une suspension
 5 de 0,8 g d'hydroxyde de potassium en poudre fine dans 6 ml de diméthylsulfoxyde puis on ajoute 1 g de 2-chlorolysergol. On agite le mélange réactionnel entre 15 et 20°C pendant 45 minutes puis on ajoute 0,25 ml d'iode de méthyle et on agite le mélange entre 25 et 30°C pendant encore 45 minutes.
 10 Ensuite on verse le mélange dans 150 ml d'eau glacée, on sépare le précipité par filtration, on lave trois fois avec chaque fois 10 ml d'eau et on sèche. On chromatographie le produit ainsi obtenu sur une colonne contenant une quantité 15 fois supérieure de Kieselgel en utilisant un mélange 8/2 de chloroforme et de méthanol comme éluant. On précipite le
 15 maléate de la base du titre dans l'éthanol par addition d'acide maléique et on l'obtient avec un rendement de 0,64 g (0,0015 mole ; 44 %), p.f. 205-209°C.

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 3,05 (s, 3H ; N-CH₃) ;
 3,55 (s, 2H ; CH₂OH) ;
 3,72 (s, 3H ; N-CH₃ de l'indole) ;
 6,07 (s, 2H ; oléfinique, acide maléique) ;
 6,58 (s, 1H ; oléfinique) ;
 7,21 (m, 3H ; indole).
 25

IR (KBr), cm^{-1} : 3550-3100 (OH) ; 2800-2600 (azote protoné) ;
 1700-1530 (CO) ; 1582 (squelette aromatique) ;
 783 (déf. aromatique).

Exemple 10

30 Préparation de 2-chloro-1-méthylélymoclavine (2-chloro-1,6-diméthyl-8-hydroxyméthyl-8-ergolène)

On méthyle 1 g de 2-chloroélymoclavine et on isole la base ainsi obtenue selon le procédé de l'exemple 9 pour obtenir le composé du titre avec un rendement de
 35 0,53 g (0,00175 mole ; 50,4 %), p.f. 186-189°C.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6 , δ ppm) : 2,31 (s, 3H ; N-CH_3) ;
 3,63 (s, 3H ; N-CH_3 de l'indole) ;
 3,98 (s, 2H ; CH_2OH) ;
 6,29 (s, 1H ; oléfinique) ;
 7,15 (m, 3H ; aromatique).

IR (KBr), cm^{-1} : 2820 N-CH_3 de l'indole) ; 1607 (squelette aromatique) ; 780 (déf. aromatique).

Exemple 11

Préparation du 1-acétyl-8-acétoxyméthyl-2-chloro-6-méthyl-8-ergolène

On ajoute sous agitation 4,8 g d'hydroxyde de potassium en poudre, 1,28 g de sulfate de tétrabutylammonium et 6,6 ml de chlorure d'acétyle à une solution contenant 1,6 g de 2-chloroélymoclavine dans 200 ml de dichlorométhane anhydre. On agite le mélange à la température ordinaire pendant 3 heures. On sépare par filtration les matières insolubles du mélange réactionnel, on extrait deux fois la solution de dichlorométhane avec chaque fois 60 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, on sèche sur sulfate de sodium anhydre, on filtre et on évapore. On isole le composé du titre sur une colonne de Kieselgel en utilisant un mélange 7/3 de benzène et d'acétone comme éluant (le R_f du composé du titre est de 0,34). On recristallise le produit huileux obtenu par chromatographie sur colonne dans l'éther éthylique pour obtenir le composé du titre avec un rendement de 14 g (0,00376 mole ; 67 %), p.f. 105-107°C.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 2,05 (s, 3H ; O-CCH_3) ;
 2,45 (s, 3H ; N-CH_3) ;
 2,71 (s, 3H ; CCH_3) ;
 4,55 (s, 2H ; CH_2) ;
 7,21 (m, 3H ; aromatique) ;

IR (KBr), cm^{-1} : 2780 (aliphatique voisin de N) ; 1726 ($-\text{CO}$ d'ester) ; 1690 (CO d'amide) ; 1257 ($-\text{C-O-C}$ d'ester) ; 1590-1573 (noyau aromatique) ; 780 (déf. aromatique).

Exemple 12

Préparation du 1-acétyl-8-acétoxyméthyl-2-chloro-6-méthyl-9-ergolène

Selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 11 on acyle 2,05 g de 2-chlorolysergol, on isole et on recristallise le produit ainsi obtenu dans l'éther éthylique pour obtenir le composé du titre avec un rendement de 1,8 g (0,00493 mole ; 71 %), p.f. 104-107°C.

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) : 2,1 (s, 3H ; O-CCH₃) ;
 2,55 (s, 3H ; N-CH₃) ;
 2,71 (s, 3H ; CCH₃) ;
 4,05 (s, 2H ; CH₂) ;
 6,41 (s, 1H ; oléfinique) ;
 7,11 (m, 3H ; aromatique).

IR (KBr), cm⁻¹ : 2780 (aliphatique voisin de N) ; 1730 (-CO d'ester) ; 1690 (-CO d'amide) ; 1263 (-C-O-C d'ester) ; 1600-1575 (noyau aromatique) ; 780 (déf. aromatique).

Exemple 13

Préparation du 1-acétyl-8-acétoxyméthyl-2-bromo-6-méthyl-8-ergolène

On acyle 2,0 g de bromoélymoclavine puis on isole comme décrit dans l'exemple 11. On recristallise le produit ainsi obtenu dans l'éther éthylique pour obtenir le composé du titre avec un rendement de 1,4 g (0,003365 mole ; 56 %), p.f. 122-128°C.

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) : 2,1 (s, 3H ; O-CCH₃) ;
 2,55 (s, 3H ; N-CH₃) ;
 2,30 (s, 3H ; CCH₃) ;
 4,60 (s, 2H ; CH₂) ;
 7,3 (m, 3H ; aromatique).

IR (KBr) ; cm⁻¹ : 2780 (aliphatique voisin de N) ; 1726 (-CO d'ester) ; 1690 (-CO d'amide) ; 1257 (-C-O-C d'ester) ; 1600-1570 (noyau aromatique).

Exemple 14

Préparation du 1-acétyl-8-acétoxyméthyl-2-bromo-6-méthyl-9-ergolène

On acyle 2,0 g de 2-bromolysergol puis on isole comme décrit dans l'exemple 11. On recristallise le produit ainsi obtenu dans l'éther éthylique pour obtenir le composé du titre avec un rendement de 1,6 g (0,003846 mole ; 64 %).

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 2,15 (s, 3H ; O-CCH₃) ;
2,6 (s, 3H ; N-CH₃) ;
2,8 (s, 3H ; CCH₃) ;
4,1 (s, 2H ; CH₂) ;
6,51 (s, 1H ; oléfinique) ;
7,2 (m, 3H ; aromatique).
- 15 IR (KBr), cm^{-1} : 2780 (aliphatique voisin de N) ; 1730 (-CO d'ester) ; 1690 (-CO d'amide) ; 1260 (-C-O-C d'ester) ; 1600-1570 (noyau aromatique).

Exemple 15

20 Préparation du sulfate de 8-acétoxyméthyl-2-chloro-1-formyl-6-méthyl-9-ergolène

On ajoute 5 ml d'anhydride acétique à une solution de 2 g de 2-chlorolysergol dans 15 ml d'acide acétique glacial. On agite la solution homogène à la température ordinaire pendant 2 heures. Après achèvement de la réaction, on verse le mélange dans 200 ml d'eau glacée, on alcalinise à un pH de 8 par addition d'ammoniaque puis on extrait trois fois avec chaque fois 40 ml de chloroforme. On sèche les phases organiques combinées sur sulfate de sodium anhydre, on filtre et on évapore sous pression réduite.

30 On dissout le résidu dans 30 ml de diméthylformamide anhydre et on ajoute une quantité équivalente d'oxychlorure de phosphore (3,4 ml) comme calculé à partir de la matière de départ. On agite la solution à 60°C pendant 35 10 heures. Après arrêt de la formylation, on refroidit le

mélange réactionnel, on verse dans 250 ml d'eau glacée, on alcalinise à un pH de 7,5 par addition d'ammoniaque puis on extrait trois fois chaque fois avec 20 ml de chloroforme.

On lave les phases organiques combinées avec

- 5 20 ml d'eau, on sèche sur sulfate de sodium anhydre, on filtre et on évapore sous pression réduite. On dissout le résidu huileux dans 10 ml de dichlorométhane et on chromatographie sur une colonne préparée à partir de 10 g de Kieselgel en utilisant le dichlorométhane comme éluant. On évapore l'éluat
10 sous pression réduite et on recristallise le produit ainsi obtenu dans l'acétone pour obtenir la base libre correspondant au composé du titre avec un rendement de 1,43 g, p.f. 148-151°C.

On dissout la base libre ainsi isolée dans

- 15 15 ml de méthyléthylcétone et on ajoute goutte à goutte en
agitant une solution d'acide sulfurique dans la méthyléthyl-
cétone jusqu'à un pH de 6,5. Le sulfate commence immédiate-
ment à précipiter. On sépare par filtration le sel séparé,
on lave deux fois avec 10 ml de méthyléthylcétone et on
20 sèche pour obtenir le sulfate avec un rendement de 1,56 g
(0,004335 mole ; 62 % par rapport au 2-chlorolysergol),
p.f. 144-145°C.

- ^1H -RMN (D_2O , δ ppm) : 2,25 (s, 3H ; $\text{O}-\text{CH}_3$) ;
3,35 (s, 3H ; $\text{N}-\text{CH}_3$) ;
4,6 (m, 2H ; CH_2) ;
6,5 (s, 1H ; oléfinique) ;
7,3 (m, 3H ; aromatique) ;
8,9 (s, 1H ; formyle).

- IR (KBr), cm^{-1} : 1730 (-CO d'ester) ; 1690 (-CO d'amide) ;
1260 (-C-O-C d'ester) ; 1600-1575 (noyau
aromatique).

Exemple 16

Exemple 16
Préparation du 2-chloro-8-chlorométhyl-1-formyl-6-méthyl-9-ergolène

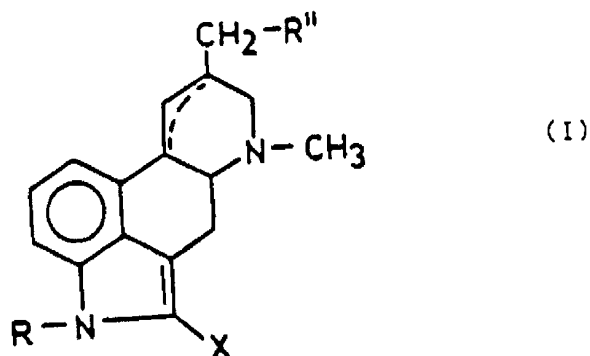
On ajoute 7 équivalents (3,4 ml) d'oxychlorure de phosphore à une solution contenant 2 g de 2-chloro-lysergol dans 30 ml de diméthylformamide anhydre puis on agite la solution à 60°C pendant 10 heures. Après achèvement de la réaction, on verse le mélange dans 250 ml d'eau glacée, on alcalinise à un pH de 7,5 par addition d'ammoniaque et on extrait trois fois avec chaque fois 20 ml de chloroforme. On lave les phases organiques combinées avec 20 ml d'eau, on sèche sur sulfate de sodium anhydre et on évapore sous pression réduite. On dissout le résidu dans 10 ml de dichlorométhane et on chromatographie sur une colonne préparée à partir de 10 g de Kieselgel en utilisant un mélange 95/5 de chloroforme et de méthanol comme éluant. On évapore l'éluat sous pression réduite et on recristallise le résidu dans la méthyléthylcétone pour obtenir le produit du titre avec un rendement de 1,6 g (0,00479 mole ; 69,2 %), p.f. 159-160°C.

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) : 2,64 (s, 3H ; N-CH₃) ;
3,65 (m, 2H ; CH₂) ;
6,47 (s, 1H ; oléfinique) ;
7,2-8,4 (m, 3H ; aromatique) ;
9,52 (s, 1H ; formule).

IR (KBr), cm⁻¹ : 1680 (-CO d'amide) ; 1600-1575 (noyau aromatique).

REVENDECATIONS

1. Dérivés de l'ergolène 2-halogéné 8-
et 1.8-substitué de formule (I) :



dans laquelle :

- X représente un halogène ;
- R représente un groupe alkyle en C_1-C_4 , et
- 5 R' représente un groupe hydroxyle ; ou
- R représente un groupe acyle ou acyle substitué et
- R'' représente un halogène ou un groupe $-OR'$, où
- 10 le pointillé indique une double liaison entre les positions 8-9 ou 9-10,

ainsi que les sels d'addition d'acides de ces composés.

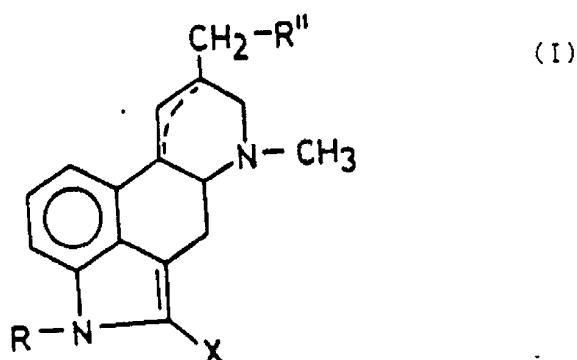
2. 1-Acétyle-8-acétoxyméthyle-2-chloro-6-méthyle-9-ergolène et ses sels d'addition d'acides.

15 3. 8-Acétoxyméthyle-2-chloro-1-formyle-6-méthyle-9-ergolène et ses sels d'addition d'acides.

4. Composition pharmaceutique qui comprend comme ingrédient actif un dérivé d'ergolène 2-halo-

géné 8- ou 1,8-substitué de formule (I) dans laquelle X,
 R et R" sont comme défini dans la revendication 1, ou un
 sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de
 celui-ci, en mélange avec des supports et/ou des additifs
 couramment utilisés dans l'industrie pharmaceutique.

5. Procédé pour la préparation des nouveaux
 dérivés 2-halogénés 8- ou 1,8-substitués de formule (I) :



dans laquelle :

X représente un halogène ;

10 R représente un groupe alkyle en C₁-C₄ et

R" représente un groupe hydroxyle ;

ou

R représente un groupe acyle ou acyle substitué et

R" représente un halogène ou un groupe -OR', où

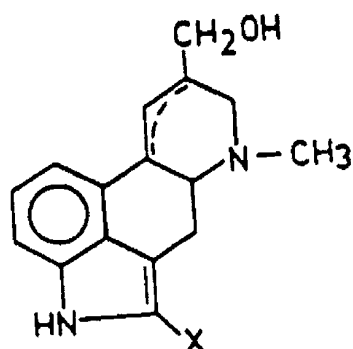
15 R' représente un groupe acyle ou acyle substitué ; et

le pointillé indique une double liaison entre les positions

8-9 ou 9-10,

ainsi que les sels d'addition d'acides de ces composés, qui
 consiste à :

20 a) alkyler un dérivé 2-halogéné de l'ergolène de formule :



(II)

dans laquelle X représente un halogène, pour obtenir les composés de formule (I) où R est un groupe alkyle en C_1-C_4 et R'' est un groupe hydroxyle ;

ou

- 5 b) i) diacyler un dérivé 2-halogéné d'ergolène de formule (II), dans laquelle X représente un halogène, avec un dérivé d'acide carboxylique convenant à l'acylation, ou
- ii) monoacyler un dérivé 2-halogéné d'ergolène de formule (II) dans laquelle X représente un halogène, avec
- 10 un acide carboxylique ou un dérivé d'acide carboxylique convenant à l'acylation et, après isolement, transformer le dérivé monoacylé ainsi obtenu de formule (I) dans laquelle :

X représente un halogène, R représente un hydrogène et

- 15 R'' représente un groupe $-OR'$ dans lequel R' est un groupe acyle ou acyle substitué, en un dérivé diacylé par nouvelle acylation avec un dérivé d'acide carboxylique convenant à l'acylation ou transformer ledit dérivé monoacylé de formule (I) en un composé de formule (I) où R est un groupe formyle,

- 20 pour obtenir des composés de formule (I) où R est un groupe acyle ou acyle substitué et R'' est un groupe $-OR'$, où R' représente un groupe acyle ou acyle substitué ;
- ou

- c) i) formyler et halogéner simultanément un dérivé 2-halogéné d'ergolène de formule (II) dans laquelle X représente un halogène, ou
- 5 ii) halogéner un dérivé 2-halogéné d'ergolène de formule (II) dans laquelle X représente un halogène et, après isolement, formyler le composé ainsi obtenu de formule (I) dans laquelle X et R" représentent chacun un halogène et R représente un halogène,
- 10 pour obtenir des composés de formule (I) où R est un groupe formyle et R" est un halogène ; ou
- d) isoler le dérivé monoacylé obtenu en ii) dans le procédé b) ou le dérivé obtenu en ii) dans le procédé c) pour obtenir des composés de formule générale (I) où R est un hydrogène et R" est un halogène ou un groupe -OR'
- 15 où R' représente un groupe acyle ou acyle substitué, et, si on le désire, transformer les composés de formule (I) obtenus selon l'un quelconque des procédés ci-dessus en leurs sels d'addition d'acides.
6. Procédé selon le procédé a) de la revendication 5 qui comprend l'alkylation avec un halogénure d'alkyle, de préférence un iodure d'alkyle, dans le diméthylsulfoxyde comme solvant, en présence d'une base, de préférence en présence d'hydroxyde de potassium.
7. Procédé selon le procédé b) i) de la revendication 5 qui comprend l'emploi d'un anhydride d'acide, halogénure d'acyle ou un cétène, de préférence un halogénure d'acyle comme dérivé d'acide carboxylique convenant pour l'acylation dans la réaction de diacylation.
- 25 8. Procédé selon le procédé b) ii) de la revendication 5 qui comprend la réalisation de la monoacylation avec un acide carboxylique ou avec un anhydride d'acide, de préférence avec un anhydride d'acide comme dérivé d'acide carboxylique convenant à l'acylation.
- 30

9. Procédé selon le procédé b) ii) de la revendication 5 qui comprend l'acylation d'un dérivé mono-acylé de formule I dans laquelle R représente un hydrogène, X représente un halogène et R" représente un groupe -OR',
5 avec un anhydride d'acide, un halogénure d'acyle ou un cé-
tène, de préférence avec un halogénure d'acyle, ou la trans-
formation dudit dérivé monoacylé de formule (I) en un com-
posé dans lequel R est un formyle, avec un dérivé du forma-
mide, de préférence avec le diméthylformamide, facultative-
10 ment dans un solvant aprotique apolaire, en présence d'un
catalyseur de préférence en présence d'oxychlorure de
phosphore.

10. Procédé selon le procédé c) i) de la revendication 5 qui comprend la réalisation de la formyla-
15 tion dans un solvant aprotique dipolaire, de préférence dans
le diméthylformamide, en présence d'oxychlorure de phosphore.

11. Procédé selon le procédé c) ii) de la revendication 5 qui comprend la réalisation de l'halogéna-
tion dans un solvant aprotique, de préférence le tétrahy-
20 drofuranne, avec un composé phosphoré contenant un halogène,
tandis que l'on formyle avec un dérivé du formamide, de pré-
férence le diméthylformamide, dans un solvant aprotique apo-
laire, de préférence dans le diméthylformamide lui-même,
en présence de phosgène ou d'oxychlorure de phosphore.

12. Procédé pour la préparation d'une compo-
25 sition pharmaceutique qui comprend le mélange comme ingrédient
actif d'un nouveau dérivé d'ergolène 2-halogéné
8-substitué ou 1,8-substitué de formule (I) dans laquelle X,
R et R" sont comme défini dans la revendication 1 ou d'un
30 sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de
celui-ci préparé selon l'un quelconque des procédés a), b),
c) ou d) de la revendication 5, avec des supports et/ou des
additifs couramment utilisés dans l'industrie pharmaceutique,
et leur transformation en une composition pharmaceutique.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BE 8700445
BO 301

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)
A	DE-A-2 740 792 (ELI LILLY AND CO.) * Revendications *	1,4	C 07 D 457/02 A 61 K 31/48
E	EP-A-0 251 732 (RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR R.T.) * Exemples 10,11,19-21,24 *	1,2,4	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4)
			C 07 D 457/00
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
07-12-1988		VAN BIJLEN H.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BE 8700445
BO 301

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 14/12/88
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE-A- 2740792	16-03-78	NL-A- 7709908	17-03-78
		BE-A- 858633	13-03-78
		FR-A, B 2364919	14-04-78
		US-A- 4098790	04-07-78
		JP-A- 53037697	06-04-78
EP-A- 0251732	07-01-88	AU-A- 7476387	07-01-88
		JP-A- 63014783	21-01-88