

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 531 433**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **83 13018**

⑤1 Int Cl³ : C 07 D 457/02; A 61 K 31/48.

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 4 août 1983.

③0 Priorité CH, 9 août 1982, n° 4772/82.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 6 du 10 février 1984.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : *Société dite : SANDOZ S.A., société par
actions.* — CH.

⑦2 Inventeur(s) : Peter Gull.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Sandoz-Huningue S.A.

⑤4 Nouveaux alcaloïdes de l'ergot de seigle, leur préparation et leur utilisation comme médicaments.

⑤7 L'invention a pour objet les éthers et thioéthers 2-méthyl-
8-lysergyliques et leur préparation. Ces composés peuvent être
utilisés comme agents anti-migraineux et neuroleptiques pour
le traitement des insuffisances cérébrales, de la démence de
type sénile et comme antidépresseurs.

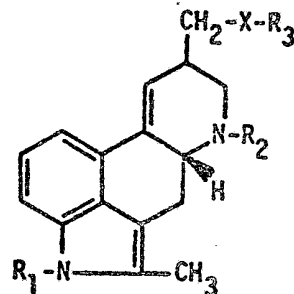
FR 2 531 433 - A1

La présente invention a pour objet les alcaloïdes de l'ergot de seigle.

L'invention concerne plus particulièrement les éthers et thioéthers 2-méthyl-8-lysergiques et leurs sels d'addition d'acides, désignés les composés de l'invention dans la suite de la présente description.

Les composés de l'invention sont substitués aux positions 2 et 8 du reste de l'ergoline et peuvent également être substitués sur l'une quelconque des autres positions. Les composés peuvent se présenter sous forme d'isomères, par exemple sous forme d'isomères 8R et 8S.

L'invention concerne plus spécialement les composés de formule I



(I)

dans laquelle

X représente un atome d'oxygène ou de soufre,

R₁ représente l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄ ou un groupe phényle,

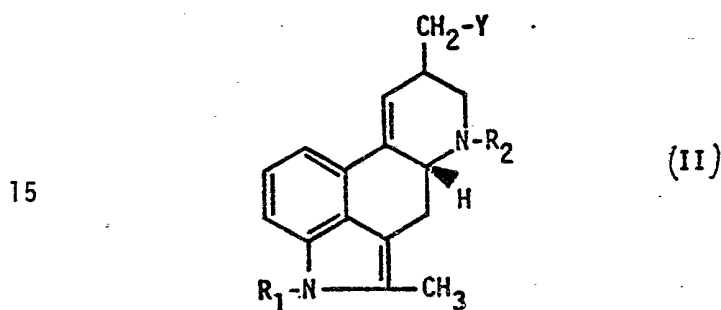
R₂ représente un groupe alkyle en C₁-C₃ et

R₃ représente un groupe phényle ou pyridyle, portant éventuellement 1, 2 ou 3 substituants choisis parmi les atomes d'halogène ayant un numéro atomique allant de 9 à 35, et les groupes alkyle en C₁-C₄ et alcoxy en C₁-C₄,

ou bien R₃ représente un groupe alkyle en C₁-C₄, et leurs sels d'addition d'acides.

Les composés de l'invention peuvent être préparés selon un procédé qui comprend la substitution du groupe Y dans un dérivé 8-CH₂-Y correspondant dans lequel Y est un groupe éliminable, par un groupe éther ou thioéther et la récupération du composé en tant que tel ou sous la forme d'un sel d'addition d'acide.

Les composés de formule I et leurs sels d'addition d'acide peuvent en particulier être préparés selon un procédé qui comprend la substitution du groupe Y dans un composé de formule II



dans laquelle

20 R₁ et R₂ ont les significations données plus haut, et Y représente un groupe éliminable, par un groupe de formule III



dans laquelle

25 R₃ et X ont les significations données plus haut, et la récupération du composé de formule I en tant que tel ou sous la forme d'un sel d'addition d'acide.

Le procédé mentionné ci-dessus peut être réalisé selon les méthodes habituelles. Y peut par exemple représenter un atome d'halogène, par exemple le chlore ou le brome, ou un groupe de formule
5 -O-SO₂-R dans lequel R représente un groupe alkyle inférieur ou un groupe phényle éventuellement substitué, contenant par exemple jusqu'à 10 atomes de carbone. Y représente de préférence un groupe méthyloxy ou tosyloxy.

10 La réaction est avantageusement effectuée dans un solvant, par exemple un solvant polaire inerte aprotique tel que l'amide d'un acide carboxylique organique comme le diméthylformamide ou l'héxaméthylphosphotriamide, ou l'acétonitrile. Si on le désire, on
15 peut utiliser de l'eau, de préférence en petites quantités.

Les températures de réaction appropriées peuvent être des températures élevées, par exemple comprises entre environ 50°C et environ 100°C.

20 La réaction est avantageusement effectuée sous atmosphère de gaz inerte, par exemple sous atmosphère d'azote.

Le groupe de formule III est introduit de préférence en utilisant un composé de formule IV

25

MXR₃

(IV)

dans laquelle
X et R₃ ont les significations données plus haut et
M représente l'hydrogène ou de préférence un métal alcalin.

On utilise avantageusement un excès du composé de formule III. On peut utiliser par exemple 2 à 10 moles de composé de formule III par mole de composé de formule II.

5 La chaîne latérale située en position 8 du composé de formule I peut avoir la configuration α ou β . Tout groupe alkyle ou alcoxy possède de préférence 2 atomes de carbone, spécialement un atome de carbone. L'atome d'halogène est de préférence le chlore ou le
10 brome. X représente de préférence le soufre.

R₁ représente de préférence l'hydrogène. R₃ représente avantageusement un groupe pyridyle non substitué, de préférence un groupe 2-pyridyle.

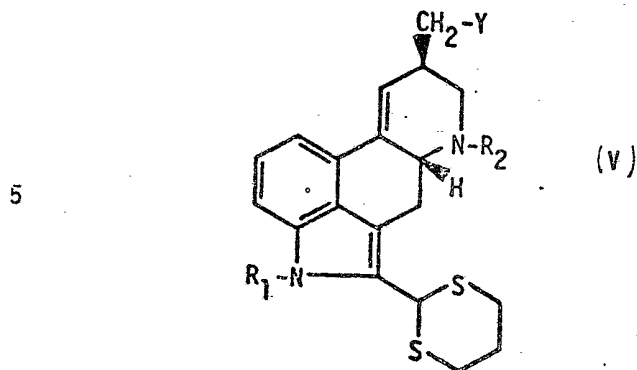
Dans un groupe de composés, X représente le
15 soufre, R₁ représente l'hydrogène et R₃ représente un groupe 2-pyridyle.

Les composés de l'invention peuvent être isolés et purifiés selon les méthodes habituelles.

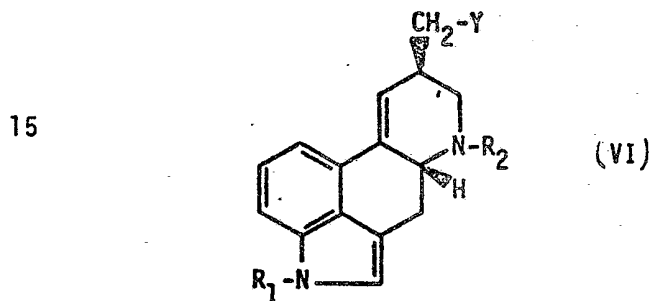
Les composés de l'invention peuvent aussi
20 être convertis en sels d'addition d'acides selon les méthodes habituelles et vice versa. Un acide approprié pour la formation de sel comprend l'acide chlorhydrique.

Les produits de départ peuvent être préparés selon les méthodes habituelles. Par exemple, les
25 composés de formule II peuvent être préparés en réduisant un composé de formule V

(voir formule page suivante)



10 Les composés de formule V peuvent être
préparés par réaction d'un composé de formule VI



20 avec le 1,3-dithiane comme décrit dans les exemples.

Les composés de formule II peuvent également être préparés à partir de l'acide lysergique ou de son homologue en position 6, en le réduisant en alcool et en remplaçant ensuite le groupe hydroxy par le groupe Y.

25 Lorsque la préparation des produits de départ n'est pas décrite, ceux-ci sont connus ou peuvent être obtenus selon des méthodes connues.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Les températures sont toutes indiquées en degrés Celsius. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à 20° avec la raie D, la substance étant dans un mélange 1:1 d'éthanol et d'eau, sauf indication contraire.

Abréviations:

1 = pouvoir rotatoire dans la pyridine

2 = décomposition

10 3 = chlorhydrate

Nomenclature: lysergyle = 9,10-didéhydro-6-méthyl-ergoline-8 β -yl-méthyle

EXEMPLE 1

15 9,10-didéhydro-2,6-diméthyl-8 β -(2-pyridylthiométhyl) ergoline

a) Mésylate de 2-(1,3-dithiane-2-yl)lysergyle

A -30° on ajoute goutte à goutte pendant 30 minutes 2,9 ml de chlorure de sulfuryle dans 15 ml de chloroforme à 4,2 g de 1,3-dithiane dans 100 ml de chloroforme. Lorsque la température s'est élevée à 20°, on agite le mélange pendant 30 minutes à 20°. On ajoute ensuite à -10° 7,5 g de mésylate de lysergyle dans 100 ml de chloroforme. Lorsque la température s'est élevée à 20°, on agite encore le mélange pendant 30 minutes à 20°. Pour le traitement ultérieur, on traite le mélange par un mélange de glace et d'eau, on le neutralise avec une solution 2N de carbonate de sodium et on l'extrait avec du chlorure de méthylène contenant 10% d'isopropanol. On sèche les extraits sur du sulfate de sodium, on les filtre et on les concentre. Le produit résultant est chromatographié sur gel de silice, en utilisant

comme éluant du chlorure de méthylène contenant 2% de méthanol, ce qui donne le composé du titre.

b) Mésylate de 2-méthyl-lysergyle

100 ml d'une suspension de nickel de Raney
5 dans l'eau sont lavés 4 fois, avec à chaque fois 100 ml
d'un mélange 1:4 de diméthylformamide et d'acétone. On
traite ensuite sous atmosphère d'argon le nickel de
Raney lavé par 115 ml d'un mélange 1:4 de
diméthylformamide et d'acétone, et on ajoute
10 sous agitation à la température ambiante une solu-
tion de 4,3 g de mésylate de 2-(1,3-dithiane-2-yl)lysergyle
dans 80 ml d'un mélange 1:4 de diméthylformamide et
d'acétone. On agite le mélange pendant 2 heures 1/2
à la température ambiante, on le filtre et le résidu
15 de filtration est lavé deux fois, avec à chaque fois
115 ml d'un mélange 1:2 de diméthylformamide et d'acétone.
On concentre le filtrat et on le sèche sous vide poussé,
ce qui donne le produit à l'état brut qui est chromato-
graphié sur 90 g de gel de silice avec comme éluant
20 du chlorure de méthylène contenant 2% de méthanol. On
obtient ainsi le composé du titre sous forme d'une mousse
beige.

c) 9,10-didéhydro-2,6-diméthyl-8 β -(2-pyridylthiométhyl)-
ergoline

25 On traite une solution de 1,3 g de mésylate de
2-méthyl-lysergyle et de 2-mercaptopyridine dans 20 ml
de diméthylformamide par 4,5 ml d'hydroxyde de sodium
2N et on agite à la température ambiante. On agite le
mélange avec de l'eau et on l'extrait avec du chlorure
30 de méthylène contenant 10% d'isopropanol. On sèche les
extraits sur du sulfate de sodium, on filtre, on concentre.

et on sèche sous vide poussé. On chromatographie le produit à l'état brut sur 120 g de gel de silice avec du chloroforme contenant 2% de méthanol et 0,1% d'ammoniaque concentrée, ce qui donne le composé d'titre.

5 F à partir de 253° avec décomposition; $[\alpha] = +58^\circ$ (c=0,37).

Les composés de formule I suivants ayant une chaîne latérale 8 β sont préparés de manière analogue:

Exemple	R ₁	R ₂	R ₃	X	F	$[\alpha]$ (c)
2	H	C ₂ H ₅	2-pyridyle	S	210 ²	+ 45° (0,435)
10 3	CH ₃	C ₂ H ₅	2-pyridyle	S	185 ² 3	+ 28° (0,33)
4	phényle	CH ₃	2-pyridyle	S	191-2 ² 3	+ 294° (0,85)
5	H	CH ₃	p-méthyl- phényle	S	206-8 ²	+ 22° (0,54) ¹
6	H	CH ₃	phényle	S	178-80 ²	+ 33° (0,76) ¹
15 7	H	CH ₃	p-méthyl- phényle	O	173-5 ²	+ 39° (0,65) ¹
8	H	CH ₃	CH ₃	S	288-9 ³	+ 92° (0,5)
9	H	nC ₃ H ₇	CH ₃	S	252-3 ² 3	
10	CH ₃	CH ₃	2-pyridyle	S	188-9 ² 3	+ 49° (0,59)

Les composés de l'invention possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques et peuvent donc être utilisés comme médicaments.

5 Les composés de l'invention exercent un effet antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques, comme indiqué dans les essais classiques effectués sur des animaux, par exemple en utilisant le cerveau du rat. Ainsi, administrés par voie orale à une dose de 10 mg/kg les composés provoquent une augmentation de la
10 concentration des métabolites de la dopamine, l'acide 3,4-dihydroxyphényl-acétique et l'acide homovallinique (AHV) dans le striatum.

Les paramètres biochimiques peuvent être mesurés selon les principes décrits par F. Karoum et coll.,
15 dans *Europ. J. Pharmacol.* 44, 311-318, (1977), et H.R. Bürki et coll., dans *Psychopharmacology* 57, 227-237 (1978).

In vivo, l'activité de la tyrosine-hydroxylase est augmentée aux mêmes doses [selon la méthode décrite
20 par A. Carlson et coll., dans *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 275, 163-168].

In vitro, à une dose d'environ $8 \cdot 10^{-9}$ mole/l, les composés agissent aussi comme antagonistes à l'égard de l'effet de l'apomorphine sur la libération d'acétyl-
25 choline stimulée électriquement; ceci a été mis en évidence dans des coupes de striatum de rat, selon la méthode décrite par R. Markstein dans *J. Neural. Transmission* 51, 39-59 (1981).

Les composés peuvent donc être utilisés en
30 thérapeutique comme neuroleptiques, en particulier pour le traitement de la schizophrénie.

Les composés de l'invention exercent une

action sérotoninergique agoniste comme l'ont montré les essais classiques effectués sur des animaux.

Par exemple, à une dose d'environ $3 \cdot 10^{-9}$ mole/l les composés augmentent la libération d'acétylcholine provoquée électriquement, dans l'hippocampe du rat.

Ceci est confirmé par l'essai d'observation pendant 6 heures après administration par voie intrapéritonéale chez le rat d'une dose comprise entre environ 30 et environ 50 mg/kg ou après administration par voie orale chez la souris d'une dose comprise entre environ 3 et environ 10 mg/kg. On constate que les composés provoquent une prolongation de l'état de veille et une augmentation de la réaction aux stimuli extérieurs, selon les principes décrits par J.M. Vigouret et coll., dans *Pharmacology*, 16, (suppl.1), 1, 156-173 (1978).

Les composés de l'invention peuvent donc être utilisés en thérapeutique pour le traitement de la démence, en particulier celle du type sénile.

Les composés de l'invention exercent par ailleurs un effet antidépresseur mis en évidence dans des essais classiques effectués sur des animaux. Par exemple, dans l'essai de 48 heures effectué chez le rat implanté chroniquement selon la méthode décrite par H. Kleinlogel et coll. dans *Waking and Sleeping*, 1980, 4, 77-85, les composés provoquent une réduction de la phase de sommeil paradoxal sans phénomène de rebond significatif, lorsqu'ils sont administrés par voie orale à une dose comprise entre environ 3 et environ 30 mg/kg.

Les composés peuvent donc aussi être utilisés comme antidépresseurs, en particulier en gériatrie.

Les composés exercent aussi un effet vaso-
constricteur, mis en évidence in vitro par la potentia-
lisation de la noradrénaline sur des spirales isolées
de l'artère carotide externe du chien, à des doses
5 comprises entre 10^{-10} et 10^{-8} mole/l, selon la méthode
décrite par E. Müller-Schweinitzer, dans Naunyn-
Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 292, 113-118 (1976).

Les composés peuvent donc être utilisés
en thérapeutique comme agents antimigraineux et pour le
10 traitement de la céphalée par tension psychique.

De plus, les composés de l'invention
augmentent la consommation de glucose local dans le
cortex sensitivo-moteur, par exemple le noyau de
l'habenula latéral, comme indiqué par la technique
15 autoradiographique au ^{14}C -2-déoxyglucose
sur le cerveau du rat après administration
par voie intraveineuse à des doses
comprises entre environ 0,01 et environ 0,1 mg/kg ou
par voie orale à une dose de 10 mg/kg [pour la méthode
20 voir par exemple celle décrite par L. Solokoff dans
Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 1981,
(1), 7-36; ou celle décrite par H.E. Savaki et coll.,
dans Brain Research, 1982, 233, 347-358, et celle décrite
par J. McCulloch et coll., dans Journal of Cerebral
25 Blood Flow and Metabolism 1981, 1, 133-136].

Les composés de l'invention peuvent donc
aussi être utilisés en thérapeutique pour le traitement
des insuffisances cérébrales.

Pour leur utilisation en thérapeutique, les
30 composés de l'invention seront administrés à une dose
quotidienne comprise entre environ 1 et 100 mg,

avantageusement en doses fractionnées 2 à 4 fois par jour sous forme de doses unitaires contenant chacune de 0,3 à 50 mg de substance active, ou sous une forme à libération retardée.

5 La présente invention a aussi pour objet les composés de l'invention pour l'utilisation comme anti-dépresseurs et neuroleptiques, pour le traitement de la démence, des insuffisances cérébrales ou de la migraine.

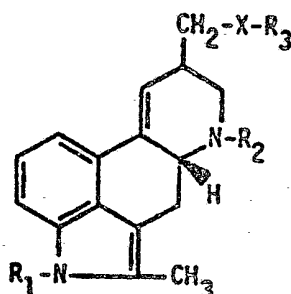
10 Les composés de l'invention sont de préférence indiqués pour le traitement de la démence de type sénile. Le composé préféré est le composé de l'exemple 1.

15 Les composés de l'invention peuvent être administrés en tant que tels ou sous forme d'un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue pharmaceutique. De tels sels d'addition d'acide ont une activité qui est du même ordre que celle des bases libres. L'invention comprend un médicament contenant, 20 forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue pharmaceutique. La présente invention comprend par ailleurs une composition pharmaceutique contenant un composé de l'invention sous une forme acceptable du point de vue pharmaceutique, en 25 association avec un véhicule ou diluant pharmaceutiquement acceptable. Ces compositions peuvent être formulées selon des méthodes connues et peuvent être par exemple des comprimés ou des solutions.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation des éthers et thioéthers 2-méthyl-8-lysergyliques et de leurs sels d'addition d'acides, caractérisé en ce qu'il comprend la substitution du groupe Y dans un dérivé 8-CH₂-Y correspondant dans lequel Y est un groupe éliminable, par un groupe éther ou thioéther et la récupération du composé en tant que tel ou sous la forme d'un sel d'addition d'acide.

2. Procédé de préparation des composés de formule I



dans laquelle

X représente un atome d'oxygène ou de soufre,

R₁ représente l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄ ou un groupe phényle,

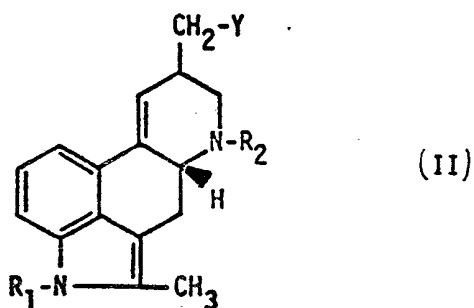
R₂ représente un groupe alkyle en C₁-C₃ et

R₃ représente un groupe phényle ou pyridyle, portant éventuellement 1, 2 ou 3 substituants choisis parmi les atomes d'halogène ayant un numéro atomique allant de 9 à 35 et les groupes alkyle en C₁-C₄ et alcoxy en C₁-C₄, ou bien R₃ représente un groupe alkyle en C₁-C₄,

et de leurs sels d'addition d'acides, caractérisé en ce qu'il comprend la substitution du groupe Y dans un composé de formule II

(voir formule II page suivante)

5



- 10 dans laquelle
 R₁ et R₂ ont les significations données plus haut, et
 Y représente un groupe éliminable,
 par un groupe de formule III



- 15 dans laquelle
 R₃ et X ont les significations données plus haut,
 et la récupération du composé de formule I en tant que
 tel ou sous la forme d'un sel d'addition d'acide.

20 3. Un éther ou un thioéther 2-méthyl-8-
 lysergylique ou un sel d'addition d'acide d'un tel
 composé.

4. Un composé de formule I tel que défini à
 la revendication 2, ou un sel d'addition d'acide d'un
 tel composé.

25 5. La 9,10-didéhydro-2,6-diméthyl-8β-
 (2-pyridylthiométhyl)ergoline, ou un sel d'addition
 d'acide de ce composé.

30 6. Un composé selon l'une quelconque des
 revendications 3 à 5 ou un sel d'addition d'acide
 acceptable du point de vue pharmaceutique d'un tel
 composé, pour l'utilisation comme médicament.

7. Un médicament, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un composé tel que spécifié à l'une quelconque des revendications 3 à 5, ou un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue pharmaceutique d'un tel composé.

8. Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon l'une quelconque des revendications 3 à 5 ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé, en association avec un véhicule ou diluant acceptable du point de vue pharmaceutique.

9. Un composé de formule II tel que défini à la revendication 2.