

---

Octroiraad



⑫ A Terinzagelegging ⑪ 8700046

Nederland

⑲ NL

---

- ⑤④ 8 alfa-Acylaminoergolinen, werkwijzen voor hun bereiding en farmaceutische preparaten die ze bevatten.
- ⑤① Int.Cl.: C07D 457/12, A61K31/48.
- ⑦① Aanvrager: Sandoz A.G. te Bazel, Zwitserland.
- ⑦④ Gem.: Ir. L.W. Kooy c.s.  
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade  
Dr. Kuiperstraat 6  
2514 BB 's-Gravenhage.

- 
- ②① Aanvraag Nr. 8700046.
- ②② Ingediend 12 januari 1987.
- ③② Voorrang vanaf 24 januari 1986.
- ③③ Land van voorrang: Bondsrepubliek Duitsland (DE).
- ③① Nummer van de voorrangsaanvraag: P 3602058 .
- ⑥② --

- 
- ④③ Ter inzage gelegd 17 augustus 1987.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

---

8 $\alpha$ -Acylaminoergolinen, werkwijzen voor hun bereiding en farmaceutische preparaten die ze bevatten.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op nieuwe 8 $\alpha$ -acylamino-ergolinen, werkwijzen voor hun bereiding, farmaceutische preparaten die ze bevatten en op hun toepassing als farmaceutica.

5 De onderhavige uitvinding heeft in het bijzonder betrekking op verbindingen met formule 1, waarin

R<sub>1</sub> een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen,

10 R<sub>2</sub> CN, COOH, COOR<sub>5</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHR<sub>5</sub>, CON(R<sub>5</sub>)R<sub>6</sub>, SR<sub>5</sub>, SOR<sub>5</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, CHO, CH<sub>2</sub>OH, COR<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>R<sub>7</sub><sup>'</sup>, CH(OH)R<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, jodium, C=CR<sub>8</sub>, CH=CHR<sub>8</sub>, (C<sub>2-12</sub>)alkyl, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub> of NHCOR<sub>9</sub>, waarin R<sub>5</sub> en R<sub>6</sub>, onafhankelijk van elkaar, een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, R<sub>7</sub> een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, de trifluormethylgroep, fenylgroep of fenyl(C<sub>1-5</sub>)alkylgroep, R<sub>7</sub><sup>'</sup> een fenylgroep of een 15 fenyl(C<sub>1-6</sub>)alkylgroep, R<sub>8</sub> een waterstofatoom, een alkylgroep met 1-10 koolstofatomen of een fenylgroep en R<sub>9</sub> een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen weergeven,

20 R<sub>3</sub> een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen of een alkenylgroep met 3-5 koolstofatomen, waarin de dubbelebinding zich niet aan het koolstofatoom bevindt dat aan het stikstofatoom grenst, en

R<sub>4</sub> een alkylgroep met 1-12 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 3-7 koolstofatomen of de adamantylgroep, voorstellen, evenals de zuuradditieozouten daarvan.

25 In een groep verbindingen is R<sub>1</sub> een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, R<sub>2</sub> CN, COOH, COOR<sub>5</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHR<sub>5</sub>, CON(R<sub>5</sub>)R<sub>6</sub>, SR<sub>5</sub>, SOR<sub>5</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, CHO, CH<sub>2</sub>OH, COR<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>R<sub>7</sub><sup>'</sup>, CH(OH)R<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, jodium, C=CR<sub>8</sub>, CH=CHR<sub>8</sub> of een alkylgroep met 2-5 koolstofatomen, waarin R<sub>5</sub> en R<sub>6</sub>, onafhankelijk van elkaar, 30 een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen zijn, R<sub>7</sub> een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen of CF<sub>3</sub>, R<sub>7</sub><sup>'</sup> een fenylmethylgroep en R<sub>8</sub> een wa-

870 004 6

terstofatoom, een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen of een fenyl-  
groep,  $R_3$  een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen of een alkenyl-  
groep met 3-5 koolstofatomen, waarin de dubbele binding zich niet  
aan het koolstofatoom bevindt dat aan het stikstofatoom grenst,  
5 en  $R_4$  een alkylgroep met 1-12 koolstofatomen, een cycloalkylgroep  
met 3-7 koolstofatomen of een adamantylgroep, of een zuuradditie-  
zout daarvan.

In een andere groep verbindingen met formule 1 is  $R_1$   
een waterstofatoom,  $R_2$  CN, COOH, COOR<sub>5</sub>, SR<sub>5</sub>, SOR<sub>5</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, CHO,  
10 CH<sub>2</sub>OH, COR<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, jodium, C=CR<sub>8</sub>, CH=CHR<sub>8</sub>, (C<sub>2-12</sub>)alkyl, NO<sub>2</sub>  
of NHCOR<sub>9</sub>, waarin  $R_5$  een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen,  
 $R_7$  een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen of de CF<sub>3</sub>-groep,  $R_8$  een  
waterstofatoom en  $R_9$  een alkylgroep met 1-12 koolstofatomen weer-  
gegeven,  $R_3$  een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen en  $R_4$  een alkyl-  
15 groep met 1-12 koolstofatomen, of een zuuradditiezout daarvan.

Alkylgroepen en gedeelten van de verbindingen met for-  
mule 1 kunnen zowel een rechte als vertakte keten bezitten.

Voor de hiervoor genoemde formule 1 verdienen de vol-  
gende betekenissen, evenals combinaties daarvan, aanbeveling:

- 20 1)  $R_1$  stelt een waterstofatoom of de methylgroep,  
in het bijzonder een waterstofatoom, voor.
- 2)  $R_3$  geeft een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen, in  
het bijzonder een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen, weer.
- 3)  $R_4$  is een alkylgroep met 1-12 koolstofatomen, in  
25 het bijzonder een alkylgroep met 3-7 koolstofatomen, vooral een  
alkylgroep met vertakte keten en 3-7 koolstofatomen.

Verbindingen met formule 1 waarin  $R_2$  een SOR<sub>5</sub> of  
CH(OH)R<sub>5</sub> groep voorstelt, bezitten één extra chiraal centrum en  
kunnen dus als diastereoisomeren voorkomen. Indien alkenyl-  
30 groepen aanwezig zijn, kunnen cis en trans isomeren voorkomen.  
De onderhavige uitvinding omvat zowel de afzonderlijke diastereo-  
isomeren en cis-trans isomeren, evenals mengsels daarvan.

De onderhavige uitvinding verschaft eveneens een werk-  
wijze voor het bereiden van de verbindingen met formule 1 en hun  
35 zuuradditiezouten, welke omvat:

- a) reactie van een verbinding met formule 2, waarin

8700046

$R_1$ ,  $R_3$  en  $R_4$  de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben, met chloorsulfonylisocyanaat tot een verbinding met formule 1, waarin  $R_2 = \text{CN}$ , en desgewenst omzetting van de cyaangroep in  $\text{COOH}$ ,  $\text{COOR}_5$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONHR}_5$  of  $\text{CON}(\text{R}_5)\text{R}_6$ ,

5                   b) reactie van een verbinding met formule 2 met een verbinding met formule 3, waarin  $R_5$  een hiervoor gedefinieerde betekenis heeft, tot een verbinding met formule 1, waarin  $R_2$  een  $\text{SR}_5$ -groep voorstelt, en desgewenst omzetting van de  $\text{SR}_5$ -groep in een  $\text{SOR}_5$  of  $\text{SO}_2\text{R}_5$ -groep,

10                   c) reactie van een verbinding met formule 2 met een verbinding met formule 4, waarin  $R_7$  een hiervoor gedefinieerde betekenis heeft en  $Y$  een afsplitsbare groep is, in aanwezigheid van een Lewis-zuur, tot een verbinding met formule 1, waarin  $R_2$  een  $\text{COR}_7$ -groep voorstelt, en desgewenst omzetting van een  $\text{COR}_7$ -groep, 15 waarin  $R_7$  een fenylgroep of een fenyl( $\text{C}_{1-5}$ )alkylgroep weergeeft, in  $\text{CH}_2\text{R}_7'$ , of omzetting van een  $\text{COR}_7$ -groep, waarin  $R_7$  een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is, in een  $\text{CH}(\text{OH})\text{R}_5$  of in een ( $\text{C}_{3-12}$ )-alkylgroep,

                    d) reactie van een verbinding met formule 2 met 20  $N,N$ -dimethylformamide en fosforoxychloride tot een verbinding met formule 1, waarin  $R_2$  een  $\text{CHO}$ -groep voorstelt, en desgewenst omzetting van de  $\text{CHO}$ -groep in  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,

                    e) invoering op de 2-plaats van een verbinding met formule 2 een jodiumatoom of de  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ -groep of de  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$  groep, 25 ter verkrijging van een verbinding met formule 1, waarin  $R_2$  een jodiumatoom,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$  of  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , voorstelt,

                    f) nitrering van een verbinding met formule 2 tot een verbinding met formule 1, waarin  $R_2$  de nitrogroep voorstelt, en desgewenst omzetting van de  $\text{NO}_2$ -groep in  $\text{NH}_2$  of  $\text{NHCOR}_9$ ,

30                   g) reactie van een verbinding met formule 5, waarin  $R_1$ ,  $R_3$  en  $R_4$  de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben en  $X$  een broom- of jodiumatoom voorstelt, met een verbinding met formule 6 of 7, waarin  $R_8'$  de betekenis van  $R_8$ , met uitzondering van waterstof, heeft, doch bovendien eveneens een beschermende groep 35 kan zijn en, indien geschikt, verwijdering van een eventueel aanwezige beschermende groep, ter verkrijging van een verbinding met

870 0046

formule 1, waarin  $R_2$  een  $CH=CHR_8$  of  $C\equiv CR_8$  groep voorstelt en desgewenst reductie van een  $CH=CHR_8$  of  $C\equiv CR_8$  groep tot  $CH_2CH_2R_8$ , en winning van de verkregen verbinding met formule 1, als zodanig of als een zuuradditiezout daarvan.

5                   Werkwijzestap a) kan op een bekende wijze worden uitgevoerd. De reactie wordt geschikt uitgevoerd in een inert, organisch oplosmiddel, zoals N,N-dimethylformamide, in een inerte atmosfeer, bijvoorbeeld van argon. Geschikt is een base, zoals een tertiair amine, bijvoorbeeld triethylamine, aanwezig. De desge-  
10                   wenst uitgevoerde omzetting van de cyaangroep in de carboxyl-groep kan op een gebruikelijke wijze worden uitgevoerd. De omzetting van de cyaangroep in een  $COOR_5$  groep kan eveneens volgens gebruikelijke methoden worden uitgevoerd. De omzetting van de cyaangroep in  $CONH_2$ ,  $CONHR_5$  of  $CON(R_5)R_6$  kan volgens standaardmethoden  
15                   geschieden. Zo kan bijvoorbeeld de omzetting worden uitgevoerd via de carbonzuurmethylester of via het carbonzuurchloride.

                  Werkwijzestap b) kan eveneens op een gebruikelijke wijze geschieden. Een verbinding met formule 3 kan in situ uit een disulfide en sulfurylchloride worden verkregen. De reactie  
20                   wordt geschikt uitgevoerd in een inert, organisch oplosmiddel, zoals dichloormethaan. Het desgewenst oxyderen van een thioether tot een sulfoxyde of sulfon kan op een bekende wijze worden uitgevoerd. Ter bereiding van sulfoxyden kan bijvoorbeeld natriumperjodaat of tetra(n.-butyl)ammoniumperjodaat worden gebruikt. Onder  
25                   toepassing van waterstofperoxyde of perzuren, bijvoorbeeld perazijnzuur of m-chloorperbenzoëzuur, als oxydatiemiddel, kunnen sulfonen worden verkregen.

                  Werkwijzestap c) kan op een gebruikelijke wijze worden uitgevoerd. Geschikte Lewis-zuren zijn bijvoorbeeld boriumtri-  
30                   fluoride of aluminiumtrichloride. Als oplosmiddel kan een overmaat van een verbinding met formule 4 worden toegepast. De afsplitsbare groep Y is bijvoorbeeld een halogeenatoom, in het bijzonder een chlooratoom, of  $-OCOR_7$ , waarin  $R_7$  een hiervoor gedefinieerde betekenis heeft. De desgewenst uitgevoerde omzetting van  $COR_7$ ,  
35                   waarin  $R_7$  een fenyl- of fenyl( $C_{1-5}$ )alkylgroep voorstelt, in  $CH_2R_7'$ , kan op een gebruikelijke wijze geschieden. De reductie kan

8700046

bijvoorbeeld worden uitgevoerd met lithiualuminiumhydride. De  
desgewenst uitgevoerde omzetting van  $\text{COR}_7$ , waarin  $\text{R}_7$  een alkyl-  
groep met 1-4 koolstofatomen voorstelt, in  $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}_5$  kan op een  
gebruikelijke wijze worden uitgevoerd. De reductie kan bijvoor-  
5 beeld met natriumboriumhydride geschieden. De desgewenst uitge-  
voerde omzetting van  $\text{COR}_7$  in een alkylgroep kan worden uitgevoerd  
door reactie met een geschikt Grignard-reagens of een alkyl-  
lithiumverbinding, gevolgd door hydrolyse. De verkregen verbin-  
ding wordt met een zuur gedehydrateerd, gevolgd door hydrogenering.

10 Werkwijzestap d) kan op een bekende wijze worden uitge-  
voerd. Zo kunnen bijvoorbeeld de reactie-omstandigheden volgens  
Vilsmeier worden toegepast. De desgewenst uitgevoerde omzetting  
van de CHO-groep in  $\text{CH}_2\text{OH}$  kan op een gebruikelijke wijze geschie-  
den. De reductie kan verlopen door katalytische hydrogenering,  
15 bijvoorbeeld onder toepassing van Raney-nikkel of met natriumbo-  
riumhydride.

Werkwijzestap e) kan op een gebruikelijke wijze worden  
uitgevoerd. Zo kan bijvoorbeeld het invoeren van een jodiumatoom  
geschieden onder toepassing van standaardjoderingsmiddelen, zoals  
20 N-joodsuccinimide. De reactie wordt geschikt uitgevoerd in aanwe-  
zigheid van een oplosmiddel, zoals dioxan of tetrahydrofuran. Het  
invoeren van  $\text{CH}_2\text{CF}_3$  kan geschieden door reactie met 1,2-bis-  
(2-trifluormethyl-1,3-dithiolan-2-yl)-thioethaan onder Friedel-  
Crafts reactie-omstandigheden. Titaantetrachloride kan als een  
25 Friedel-Crafts katalysator worden toegepast. De verkregen verbin-  
ding met formule 2, die op de 2-plaats door 2-trifluormethyl-  
1,3-dithiolan-2-yl is gesubstitueerd, wordt omgezet door ontzwave-  
ling tot een verbinding met formule 1, waarin  $\text{R}_2$  een  $\text{CH}_2\text{CF}_3$   
groep voorstelt, onder toepassing van Raney-nikkel.

30 Het invoeren van de  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$  groep kan geschieden door  
reactie met tert.butanol onder Friedel-Crafts reactieomstandigheden.  
Als katalysator kan aluminiumtrichloride worden gebruikt.

Werkwijzestap f) kan op een gebruikelijke wijze worden  
uitgevoerd. De reactie kan verlopen in een organisch oplosmiddel,  
35 bijvoorbeeld dichloormethaan. De desgewenst uitgevoerde omzetting  
van de nitrogroep in  $\text{NH}_2$  kan onder toepassing van gebruikelijke

8700046

methoden, bijvoorbeeld katalytische hydrogenering, geschieden. Het desgewenst omzetten van de nitrogroep in de  $\text{NHCOR}_g$  groep kan op een gebruikelijke wijze worden uitgevoerd, bijvoorbeeld reductie gevolgd door acylering.

5                   Werkwijzestap g) kan op een gebruikelijke wijze geschieden. De reactie kan worden uitgevoerd in een organisch oplosmiddel, bijvoorbeeld N,N-dimethylformamide of N-methylpyrrolidon, in aanwezigheid van een amine, bijvoorbeeld triethylamine. Geschikte temperaturen lopen van ongeveer  $40^\circ\text{C}$  tot de kooktemperatuur van  
10 het reactiemengsel. De reactie wordt geschikt uitgevoerd in aanwezigheid van een katalysator, bijvoorbeeld een palladium-complex, zoals bis(trifenyl-fosfine)palladium(II)chloride of palladium(II)-acetaat-trifenylfosfine. De reactie wordt geschikt uitgevoerd in een inerte atmosfeer, bijvoorbeeld van argon. In een verbinding met  
15 formule 6 of 7 is  $\text{R}_g'$  een beschermende groep, bijvoorbeeld de trimethylsilylgroep, indien verbindingen met formule 1 moeten worden verkregen waarin  $\text{R}_2 \text{CH}=\text{CH}_2$  resp.  $\text{C}=\text{CH}$  voorstelt. Het verwijderen van de beschermende groep kan onder toepassing van gebruikelijke methoden geschieden, bijvoorbeeld door alkalische hydrolyse. De  
20 desgewenst uitgevoerde reductie van  $\text{CH}=\text{CHR}_g$  resp.  $\text{C}=\text{CR}_g$  tot  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_g$  kan op een gebruikelijke wijze worden uitgevoerd, bijvoorbeeld door katalytische hydrogenering.

Voor zover het bereiden van de uitgangsmaterialen voor de hiervoor beschreven werkwijzen niet in het bijzonder is be-  
25 schreven, kunnen deze materialen analoog aan bekende verbindingen of aan hierin beschreven werkwijzen worden verkregen. De mengsels van de diastereoisomeren of de cis-trans-isomeren kunnen op een bekende wijze worden gescheiden.

De verbindingen met formule 1 kunnen op een gebruikelijke wijze in zuuradditie-zouten daarvan worden omgezet en omge-  
30 keerd. Onder geschikte zuren vallen bijvoorbeeld waterstofchloride, waterstofbromide, maleïnezuur en fumaarzuur.

In de volgende voorbeelden zijn alle in  $^\circ\text{C}$  opgegeven temperaturen ongecorrigeerd. Eveneens zijn de  $[\alpha]_D^{20}$  waarden ongecorrigeerd.  
35

870 0046

Voorbeeld I

2-cyaan-6-methyl-8 $\alpha$ -pivaloylamino-ergoline.

Aan een oplossing van 12,3 g 6-methyl-8 $\alpha$ -pivaloyl-  
amino-ergoline in 250 ml acetonitril werd gedurende 10 minuten,  
5 onder koelen in een ijsbad, een oplossing van 3,6 ml chloorsulfonyl-  
isocyaan in 30 ml acetonitril toegedruppeld. Het reactiemengsel  
werd daarna 30 minuten bij kamertemperatuur geroerd en hierna werd  
vervolgens gedurende 10 minuten 12,5 ml N,N-dimethylformamide in  
30 ml acetonitril toegedruppeld. Het mengsel werd 2 uren geroerd  
10 bij kamertemperatuur en daarna behandeld met CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en een 2N-  
natriumcarbonaatoplossing. De organische laag werd gedroogd bo-  
ven natriumsulfaat en ingedampt. Het residu werd gechromatogra-  
feerd over 500 g silicagel, onder toepassing van een mengsel van  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en methanol (95:5). Bij kristalliseren uit ether werd de  
15 in de titel genoemde verbinding, smeltpunt: 195-200°C,  
 $[\alpha]_D^{20} = +29^\circ$  ( $c = 1,0$  in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), verkregen.

Voorbeeld II

2-carbomethoxy-6-methyl-8 $\alpha$ -pivabylamino-ergoline.

20 Men verhitte 0,3 g 2-cyaan-6-methyl-8 $\alpha$ -pivaloylamino-  
ergoline en 8,6 ml zwavelzuur-CH<sub>3</sub>OH 1N ongeveer 100 uren in een  
stikstofatmosfeer onder terugvloeiing. De reactie wordt dunnelaag-  
chromatografisch gevolgd. Daarna voegde men CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en een 2N op-  
lossing van natriumcarbonaat in water toe, droogde de organische  
25 laag boven natriumsulfaat en dampte in. Het residu werd gechroma-  
toografeerd over 10 g silicagel, onder toepassing van een mengsel  
van CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en methanol (97:3), waardoor de in de titel genoemde  
verbinding, smeltpunt: 133°C, werd verkregen.

30 Voorbeeld III

6-methyl-2-methylthio-8 $\alpha$ -pivaloylamino-ergoline.

Men voegde aan een geroerde oplossing van 2,35 g di-  
methyldisulfide in 90 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bij een temperatuur tussen -20 en  
-25°C in een stikstofatmosfeer 2,42 g sulfurylchloride toe. Daarna  
35 verwarmde men het reactiemengsel tot kamertemperatuur en roerde  
nog 2 uren. Vervolgens werd het mengsel bij een temperatuur tussen

870 0046

0 en 10°C toegedruppeld aan een oplossing van 9,76 g 6-methyl-8 $\alpha$ -pivaloylamino-ergoline in 300 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Het mengsel werd op kamertemperatuur gebracht en nog 2 uren geroerd. Na toevoegen van 100 ml water en 100 ml van een 2N-natriumcarbonaatoplossing werd het  
5 mengsel met CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> geëxtraheerd. De organische laag werd gedroogd boven natriumsulfaat, ingedampt en gechromatografeerd over silica-gel, onder toepassing van ethylacetaat. Door kristalliseren uit een mengsel van CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en diethylether verkreeg men de in de titel genoemde verbinding, smeltpunt: 193°C,  $[\alpha]_D^{20} = +13,1^\circ$   
10 (c = 1,069 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

Voorbeeld IV

6-methyl-2-methylsulfinyl-8 $\alpha$ -pivaloylamino-ergoline.

Men voegde aan 4,5 g 6-methyl-2-methylthio-8 $\alpha$ -pivaloyl-  
15 amino-ergoline in 130 ml 2N azijnzuur in porties binnen 15 minuten 3,87 g natriumperjodaat toe. Daarna roerde men het reactiemengsel 24 uren bij kamertemperatuur en dampte het in. Na toevoeging van water aan het residu maakte men het mengsel met een 2N kalium-  
hydroxyde-oplossing alkalisch en extraheerde een aantal malen met  
20 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Door indampen van de organische laag verkreeg men een mengsel, dat daarna door chromatograferen over silicagel onder toepassing van een mengsel van chloroform, methanol en ijsazijn (8:1:1) als elutiemiddel werd gescheiden. Het eerst geëluëerde bestand-  
deel is een diastereoisomeer van de in de titel genoemde verbinding, verkregen na kristalliseren uit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, smeltpunt:  
25 262-267°C,  $[\alpha]_D^{20} = -108,6^\circ$  (c = 0,8165 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Het bestanddeel dat daarna werd geëluëerd is een diastereoisomeer van de in de titel genoemde verbinding, verkregen als een hydrochloride na kristalliseren uit een mengsel van methanol en diethylether.  
30 Het smeltpunt van het hydrochloride bedroeg 258-260°C,  $[\alpha]_D^{20} = -11,9^\circ$  (c = 0,52 in H<sub>2</sub>O).

Voorbeeld V

6-methyl-2-methylsulfonyl-8 $\alpha$ -pivaloylamino-ergoline.

35 Men behandelde een oplossing van 185 mg 6-methyl-2-methylthio-8 $\alpha$ -pivaloylamino-ergoline in 8 ml ijsazijn bij kamertem-

8700046

peratuur met een 30 %-ige oplossing van waterstofperoxyde in water en liet het verkregen mengsel 2 dagen staan bij kamertemperatuur. Daarna voegde men 200 ml 5 % Pt op kool toe en roerde het mengsel. Nadat de reactie is voltooid (de kaliumjodide-zetmeelreactie op  
5 peroxyden is negatief), werd het mengsel gefiltreerd en ingedampt. Het olieachtige residu werd opgelost in methanol en gedurende 2 uren gehydrogeneerd over palladium op kool, teneinde de eventueel aanwezige N-oxyden te reduceren. Nadat de katalysator is afge-  
10 filtreerd werd het oplosmiddel onder verminderde druk verdampt, waardoor de in de titel genoemde verbinding werd verkregen, die uit een mengsel van  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en diethylether werd gekristalliseerd, smeltpunt: 205-210°C.

Voorbeeld VI

15 2-acetyl-6-methyl-8 $\alpha$ -pivaloylamino-ergoline.

Men voegde aan een vooraf gekoelde (-25°C) oplossing van 3,25 g 6-methyl-8 $\alpha$ -pivaloylamino-ergoline in 60 ml azijnzuur anhydride 20 ml boriumtrifluorideetheraat toe. Daarna hield men het mengsel 25 minuten op -25°C, koelde het vervolgens af tot  
20 -35°C en behandelde het met 200 ml methanol. Vervolgens werd het mengsel verwarmd tot kamertemperatuur, drooggedampt, alkalisch gemaakt met een 2N natriumcarbonaatoplossing en 2N ammonia, verdund met water en een aantal malen geëxtraheerd met  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . De organische fase werd gedroogd boven natriumsulfaat, ingedampt en  
25 het residu werd gechromatografeerd over silicagel, onder toepassing van een mengsel van  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en methanol (97:3), waardoor de in de titel genoemde verbinding werd verkregen, die uit een mengsel van  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en diethylether werd gekristalliseerd, smeltpunt:  
30 123-127°C,  $[\alpha]_D^{20} = +19,15^\circ$  (c = 0,945 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

Voorbeeld VII

2-formyl-6-methyl-8 $\alpha$ -pivaloylamino-ergoline.

Men voegde aan een vooraf gekoelde (5°C) oplossing van 1,6 g N,N-dimethylformamide en 5 ml 1,2-dichloorethaan in een  
35 stikstofatmosfeer 3,38 g fosforoxychloride in 10 ml 1,2-dichloorethaan toe. Daarna roerde men het reactiemengsel 1 uur en behandel-

8700046

de het vervolgens bij een temperatuur die niet hoger werd dan 20°C met een suspensie van 6,51 g 6-methyl-8 $\alpha$ -pivaloylaminoergoline in 130 ml 1,2-dichloorethaan. De verkregen suspensie werd 1 uur geroerd bij 0°C en daarna nog een uur onder terugvloei-  
5 ing. Vervolgens werd het mengsel afgekoeld tot kamertemperatuur, behandeld met een oplossing van 9 g natriumacetaat in 50 ml water en 75 minuten onder terugvloeiing verhit. Na afkoelen tot kamertemperatuur werd een weinig van een geconcentreerde natriumhydroxyde-oplossing en geconcentreerde ammonia toegevoegd en het mengsel  
10 werd een aantal malen geëxtraheerd met CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. De organische laag werd gewassen met water, gedroogd boven natriumsulfaat en ingedampt, waardoor de in de titel genoemde verbinding als een olie werd verkregen. Deze olie werd opgelost in aceton en verhit met de equivalente hoeveelheid maleïnezuur, waardoor het maleïnaat  
15 van de in de titel genoemde verbinding als kleurloze kristallen, smeltpunt: 147-150°C, werd verkregen. De vrije base kan in de vorm van een olie worden verkregen door het maleïnaat op te lossen in water, een equivalente hoeveelheid geconcentreerde ammonia toe te voegen en met diethylether te extraheren. Na verwijdering  
20 van het oplosmiddel onder verminderde druk verkrijgt men de in de titel genoemde verbinding, die in voorbeeld VIII als uitgangsmateriaal wordt toegepast.

Voorbeeld VIII

25 2-hydroxymethyl-6-methyl-8 $\alpha$ -pivaloylaminoergoline.

Men hydrogeneerde 2,34 g van de verbinding van voorbeeld VII in 250 ml ethanol in aanwezigheid van Raney-nikkel bij kamertemperatuur en normale druk. Na opname van de berekende hoeveelheid waterstof filtreerde men het reactiemengsel en dampte  
30 het in. Het residu werd gechromatografeerd over silicagel, onder toepassing van een mengsel van ethylacetaat en methanol (5:1). Na kristalliseren uit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verkreeg men de in de titel genoemde verbinding, smeltpunt: 239-246°C,  $[\alpha]_D^{20} = +8,8^\circ$  (c = 0,9225 in DMF).

35

Voorbeeld IX

8700046

2-(2,2,2-trifluorethyl)-6-methyl-8 $\alpha$ -pivaloylaminoergoline.

Men voegde aan een geroerd mengsel van 40 g Raney-nikkel in 200 ml ethanol in een stikstofatmosfeer bij kamertemperatuur een oplossing van 1,9 g 2-(2-trifluormethyl-1,3-dithiolan-2-yl)-6-methyl-8 $\alpha$ -pivaloylamino-ergoline in 150 ml van een mengsel van gelijke delen methanol en aceton toe. Na 30 minuten roeren bij kamertemperatuur filtreerde men de katalysator af, dampte het filtraat in en behandelde het residu met water en een geconcentreerde natriumhydroxydeoplossing en extraheerde een aantal malen met CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. De organische fase werd ingedampt en het residu werd gechromatografeerd over silicagel onder toepassing van een mengsel van chloroform, cyclohexaan en diethylamine als elutiemiddel. De in de titel genoemde verbinding werd na kristalliseren uit een mengsel van ether en petroleumether als kleurloze prisma's verkregen, smeltpunt: 116-120°C,  $[\alpha]_D^{20} = +22,9^\circ$  (c = 0,895 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

Het uitgangsmateriaal kan als volgt worden bereid:

Men loste 2,19 g 6-methyl-8 $\alpha$ -pivaloylamino-ergoline en 1,62 g 1,2-bis-(2-trifluormethyl-1,3-dithiolan-2-yl)-thioethaan  $\bar{7}$  bereid volgens P. Stütz + P.A. Stadler, Helv. Chim. Acta 55, 75 (1972)  $\bar{7}$  in een stikstofatmosfeer op in 125 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en behandelde deze oplossing bij kamertemperatuur met 2,3 ml titaantetrachloride. Daarna hield men het mengsel 24 uren op kamertemperatuur en verdunde het vervolgens met 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Daarna voegde men water toe en maakte het mengsel met geconcentreerde ammonia alkalisch. Na filtreren over Hyflo, scheidde men de organische fase af, waste met water, droogde boven natriumsulfaat en dampte in. Het residu werd gechromatografeerd over silicagel onder toepassing van een mengsel van chloroform, methanol en ijsazijn (8:1:1) als elutiemiddel. De zuivere fracties werden behandeld met geconcentreerde ammonia, geëxtraheerd met CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en de organische laag werd ingedampt, waardoor 2-(2-trifluormethyl-1,3-dithiolan-2-yl)-6-methyl-8 $\alpha$ -pivaloylaminoergoline werd verkregen, dat uit een mengsel van dichloormethaan en diethylether als kleurloze kristallen met een smeltpunt van 260-262°C (ontl.) uitkristalliseert.

870 0046

Voorbeeld X

6-methyl-8 $\alpha$ -pivaloylamino-2-tert.-butylergoline.

Men voegde aan een mengsel van 15 g 6-methyl-8 $\alpha$ -  
pivaloylaminoergoline in 200 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en 3,7 ml tert.butanol on-  
5 der roeren in porties 18 g aluminiumchloride toe. Daarna roerde  
men het mengsel 18 uren bij kamertemperatuur en behandelde het  
vervolgens met 400 ml van een 5 %-ige oplossing van natrium-  
waterstofcarbonaat in water en extraheerde drie malen met telkens  
300 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. De samengevoegde extracten werden gedroogd boven  
10 natriumsulfaat, ingedampt en het residu werd gechromatografeerd  
over silicagel onder toepassing van een mengsel van tolueen en  
isopropanol (97,5:2,5), waardoor de in de titel genoemde verbin-  
ding met een smeltpunt van 238-240°C werd verkregen.

15 Voorbeeld XI

2-jood-6-methyl-8 $\alpha$ -pivaloylaminoergoline.

Men druppelde aan een geroerde oplossing van 10 g  
6-methyl-8 $\alpha$ -pivaloylaminoergoline in 200 ml dioxan bij kamertem-  
peratuur binnen 30 minuten een oplossing van 8,4 g N-joodsuccin-  
20 imide in 150 ml dioxan toe. Daarna roerde men het mengsel een uur  
en voegde het vervolgens onder roeren toe aan 500 ml van een ver-  
zadigde natriumwaterstofcarbonaatoplossing. Men zette het roeren  
nog een uur voort, filtreerde het neerslag af en behandelde het  
filtraat met een mengsel van CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en water. De organische fase  
25 werd afgescheiden, gedroogd boven natriumsulfaat en ingedampt,  
waardoor 2-jood-6-methyl-8 $\alpha$ -pivaloylamino-ergoline, smeltpunt:  
200-203°C (uit isopropanol) werd verkregen.

Voorbeeld XII

30 6-methyl-2-ethinyl-8 $\alpha$ -pivaloylamino-ergoline.

Men voegde aan een oplossing van 3,6 g 2-jood-6-methyl-  
8 $\alpha$ -pivaloylamino-ergoline in 18 ml absolute N,N-dimethylformamide  
en 36 ml triethylamine in een argonatmosfeer 2,45 ml ethinyl-  
trimethylsilaan, 0,072 g koper(I)jodide en 0,17 g bis(trifenyl-  
35 fosfine)palladium(II)chloride toe. Daarna verhitte men het mengsel  
3 uren op 60°C en dampte vervolgens in. Het residu werd geëxtra-

870 0046

heerd met ethylacetaat, het extract gedroogd en ingedampt, waardoor 2-trimethylsilylethynyl-6-methyl-8 $\alpha$ -pivaloylamino-ergoline werd verkregen, dat zonder verdere zuivering verder werd toegepast.

5 Men voegde onder roeren aan een suspensie van 4,1 g 2-trimethylsilylethynyl-6-methyl-8 $\alpha$ -pivaloylaminoergoline in 140 ml ethanol en 16 ml water, 1,7 g kaliumcarbonaat toe. Na 30 minuten werd het reactiemengsel donker en men roerde nog een nacht voort. Na verwijderen van het oplosmiddel door destilleren loste men het residu op in ethylacetaat en chromatografeerde over Kieselgel 60, waar-  
10 door de in de titel genoemde verbinding werd verkregen en uit ethanol werd herkristalliseerd, smeltpunt:  $> 180^{\circ}\text{C}$  (ontl.),  $\frac{[a]_D^{20}}{c} = +46^{\circ}$  ( $c = 0,5$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

Voorbeeld XIII

6-methyl-2-ethynyl-8 $\alpha$ -(2,2-diethyl-1-oxopropyl)aminoergoline.  
15 ne.

Op een wijze analoog aan die beschreven in voorbeeld XII werd de in de titel genoemde verbinding verkregen, smeltpunt: 200-201 $^{\circ}\text{C}$ .

Voorbeeld XIV

20 6-methyl-2-ethyl-8 $\alpha$ -pivaloylamino-ergoline.

Men hydrogeneerde 2 g 6-methyl-2-ethynyl-8 $\alpha$ -pivaloylamino-ergoline in 100 ml ethanol en 3 g Raney-nikkel bij normale temperatuur en normale druk. Na voltooiing van de reactie filtreerde men de katalysator af en dampte het filtraat in, waardoor men de  
25 in de titel genoemde verbinding met een smeltpunt van 197-198 $^{\circ}\text{C}$  (sinteren bij 175 $^{\circ}\text{C}$ ) verkreeg.

Voorbeeld XV

6-methyl-2-vinyl-8 $\alpha$ -pivaloylamino-ergoline.

Men verhitte een mengsel van 0,5 g 2-jood-6-methyl-8 $\alpha$ -pivaloylaminoergoline, 10 ml absolute N,N-dimethylformamide, 0,2 ml triethylamine, 0,010 g palladium(II)acetaat, 0,020 g trifenylfosfine en 0,4 ml vinyltrimethylsilaan in een stikstofatmosfeer en onder roeren gedurende 1 uur en 30 minuten op 80 $^{\circ}\text{C}$ . Daarna goot men het reactiemengsel uit op water en extraheerde

met  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . De organische fase werd gedroogd boven natriumsulfaat en ingedampt. Het residu werd opgelost in ethylacetaat en gechromatografeerd over Kieselgel 60. Na herkristalliseren uit diisopropylether verkreeg men de in de titel genoemde verbinding, smeltpunt: 185-200°C (ontl.), smeltpunt van het fumarat >240° (ontl.),  $[\alpha]_D^{20} = +70^\circ$  (c = 0,5 in pyridine).

Voorbeeld XVI

6-methyl-8 $\alpha$ -pivaloylamino-2-trifluoracetylergoline.

10 Men verhitte 15 g 6-methyl-8 $\alpha$ -pivaloylaminoergoline, 45 ml trifluorazijnzuuranhydride en 300 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  8 uren onder terugvloeiing. Na toevoegen van 200 ml methanol dampte men het mengsel in. Het residu werd opgenomen in water en een 2N natriumcarbonaatoplossing en geëxtraheerd met  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . De extracten werden  
15 gedroogd en ingedampt. Het residu werd gechromatografeerd over silicagel onder toepassing van een mengsel van dichloormethaan en ethylacetaat (7:1) als elutiemiddel. Door herkristalliseren uit een mengsel van diethylether en petroleumether verkreeg men de in de titel genoemde verbinding, smeltpunt: 225-227°C,  $[\alpha]_D^{20} =$   
20  $+7^\circ$  (c = 1,203 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

Voorbeeld XVII

6-methyl-2-nitro-8 $\alpha$ -pivaloylaminoergoline.

Men druppelde onder roeren aan een vooraf gekoelde  
25 (0°C) suspensie van 10 g 6-methyl-8 $\alpha$ -pivaloylaminoergoline in 100 ml azijnzuuranhydride 4,2 ml 100 %-ige salpeterzuur (d = 1,52) toe. Daarna roerde men het mengsel 3 uren bij 0°C, goot het vervolgens uit in 500 ml van een verzadigde natriumwaterstofcarbonaat-oplossing en extraheerde uitputtend met ethylacetaat. De organische  
30 fase werd gedroogd boven natriumsulfaat en ingedampt. Het residu werd gechromatografeerd over aluminiumoxyde onder toepassing van een mengsel van toluen en ethylacetaat (2:1) als elutiemiddel, waardoor de in de titel genoemde verbinding, smeltpunt: 160°C (ontl.) werd verkregen.

35

Voorbeeld XVIII

8700046

6-methyl-2-acetylamino-8 $\alpha$ -pivaloylaminoergoline.

Men voegde in een argonatmosfeer aan een oplossing van 400 mg 6-methyl-2-nitro-8 $\alpha$ -pivaloylaminoergoline in 30 ml azijnzuuranhydride 50 mg 10 %-ige palladium op kool toe. Daarna hydrogeneerde men het mengsel 18 uren onder normale druk bij kamertemperatuur, filtreerde af en dampte in. Het residu werd behandeld met 100 ml van een 5 %-ige oplossing van natriumwaterstofcarbonaat in water en daarna driemaal geëxtraheerd met telkens 100 ml ethylacetaat. De gecombineerde extracten werden gedroogd boven natriumsulfaat en ingedampt. Het residu werd behandeld met diethylether, waardoor de in de titel genoemde verbinding met een smeltpunt van 190°C (ontl.) werd verkregen.

Voorbeeld XIX

Op een wijze analoog aan die beschreven in voorbeeld XIV werden de volgende verbindingen verkregen:

- a) 6-methyl-2-ethyl-8 $\alpha$ -(2,2-diethyl-1-oxopropyl)aminoergoline, smpt. 177°,  
b) 6-methyl-2-ethyl-8 $\alpha$ -(2,2-diethyl-1-oxobutyl)aminoergoline, amorf.

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 0,78 (t, 9H, C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1,31 (t, 3H, 2-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,5-1,7 (m, 6H, C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2,44 (s, 3H, N6-CH<sub>3</sub>); 6,77 (d, 1H, CONH); 7,72 (s, 1H, N<sub>1</sub>-H).

Voorbeeld XX

2-formyl-6-methyl-8 $\alpha$ -(2,2-diethyl-1-oxopropyl)aminoergoline.

Op een wijze analoog aan die beschreven in voorbeeld VII werd de in de titel genoemde verbinding verkregen, smeltpunt: 110-115°C.

Voorbeeld XXI

2-hydroxymethyl-6-methyl-8 $\alpha$ -(2,2-diethyl-1-oxopropyl)aminoergoline.

Op een wijze analoog aan die beschreven in voorbeeld VIII werd de in de titel genoemde verbinding verkregen, smelt-

870 004 3

punt: 125-128°C.

Voorbeeld XXII

2-jood-6-methyl-8 $\alpha$ -(2,2-diethyl-1-oxopropyl)aminoergoline.

5 Op een wijze analoog aan die beschreven in voorbeeld XI werd de in de titel genoemde verbinding verkregen, smeltpunt: 198°C.

Voorbeeld XXIII

10 2-cyaan-6-methyl-8 $\alpha$ -(2,2-diethyl-1-oxopropyl)aminoergoline.

Op een wijze analoog aan die beschreven in voorbeeld I werd de in de titel genoemde verbinding verkregen, smeltpunt: 142-145°C.

15 Voorbeeld XXIV

2-carboxy-6-methyl-8 $\alpha$ -(2,2-diethyl-1-oxopropyl)aminoergoline.

Op een wijze analoog aan die beschreven in voorbeeld II verkreeg men 2-carbomethoxy-6-methyl-8 $\alpha$ -(2,2-diethyl-1-oxopropyl) aminoergoline, waaruit men door hydrolyseren met een 1N natrium-  
20 hydroxydeoplossing de in de titel genoemde verbinding met een smeltpunt van 262°C (ontl.) verkreeg.

De verbindingen met formule 1 en hun farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten bezitten een farmacologische werking, zoals uit standaard dierproeven blijkt en zijn dientengevolge ge-  
25 indiceerd voor toepassing als farmaceutica.

In het bijzonder bezitten verbindingen met formule 1 en hun farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten een apomorfine antagonistische werking, zoals bijvoorbeeld blijkt bij de onderzoekmethode beschreven door Janssen en med. *Arzneim.-Forsch.*  
30 10, 1003, (1960). De verbindingen met formule 1 remmen dus het door apomorfine (2 mg/kg i.v.) geïnduceerde, stereotype knagen van ratten bij doseringen van 0,032 tot 3,2 mg/kg i.p.

Gezien hun apomorfine antagonistische werking zijn de verbindingen met formule 1 en hun farmaceutisch aanvaardbare zuur-  
35 additiezouten geïndiceerd voor toepassing als neuroleptische middelen, bijvoorbeeld voor het behandelen van schizofrenie. Voor dit

870 0048

doel ligt een geïndiceerde dagelijkse dosis tussen ongeveer 1 en ongeveer 40 mg van de verbinding, geschikt in gescheiden doses 2 tot 4 malen daags in een eenheidsdoseringsvorm of in een vorm met een langzame afgifte toegediend. Geschikte eenheidsdoserings-  
5 vormen bevatten bijvoorbeeld ongeveer 0,25 tot ongeveer 20 mg van de verbinding(en) met formule 1, desgewenst tezamen met één of een aantal farmaceutisch aanvaardbare verdunningsmiddelen of dragers daarvoor.

Bovendien bezitten de verbindingen met formule 1 en  
10 hun farmaceutisch aanvaardbare zouten een anti-depressieve werking, zoals bijvoorbeeld blijkt uit de remming van de door tetrabenazine-geïnduceerde katalepsie en ptosis bij ratten (gemodificeerde methode van G. Stille, *Arzneim.-Forsch.* 14, 534 [1964]). De proef werd als volgt uitgevoerd:

15 Groepen van 6 ratten (Sprague-Dawley) afkomst, mannetjes en vrouwtjes, met een gewicht tussen 120 en 160 g, Süddeutsche Tierfarm, Tuttlingen, Bondsrepubliek Duitsland), ontvingen de te onderzoeken verbinding in een dosering van ongeveer 1-10 mg/kg i.p. 30 minuten voor het toedienen van 10 mg/kg i.p.  
20 tetrabenazine. 40 Minuten na het toedienen van tetrabenazine werd van elke rat de katalepsie bepaald door de voorpoten ervan op een 7 cm hoog houten blok te plaatsen. De tijd gedurende welke het dier in deze onnatuurlijke positie bleef staan werd gemeten tot maximaal 45 seconden. Onmiddellijk na de bepaling van de katalepsie  
25 werd de mate van ptosis via een uit drie punten bestaande schaal beoordeeld. Er trad geen ptose op bij 0, terwijl een beoordeling van 3 een volledige sluiting van de ogen aangaf. De waarden van de afzonderlijk beoordeelde ogen werden opgeteld, zodat een maximale beoordeling van 6 mogelijk was. Werde een katalepsie van 29 seconden of minder waargenomen, dan werd de door tetrabenazine geïnduceerde  
30 katalepsie geantagoniseerd geacht. Ratten met een ptosis-score van minder dan 3 werden beschermd tegen het ptose-effect van tetrabenazine beschouwd. Deze methode werd 60 minuten na het toedienen van tetrabenazine herhaald.

35 De verbindingen met formule 1 en hun farmaceutisch aanvaardbare zuuradditie-zouten zijn daardoor geïndiceerd voor toepas-

870 0046

sing als anti-depressieve middelen, bijvoorbeeld voor het behan-  
len van depressies. Voor deze toepassing ligt een geïndiceerde,  
dagelijkse dosis tussen ongeveer 10 en ongeveer 50 mg van de ver-  
binding, geschikt in gescheiden doses 2 tot 4 malen daags in  
5 een eenheidsdoseringsvorm of in een vorm met langzame afgifte toe-  
gediend. Geschikte eenheidsdoseringsvormen bevatten bijvoorbeeld  
ongeveer 2,5 tot ongeveer 25 mg van de verbinding(en) met formule  
1, desgewenst tezamen met één of een aantal farmaceutisch aanvaard-  
bare verdunningsmiddelen of dragers daarvoor.

10 Bovendien bezitten de verbindingen met formule 1, waar-  
in  $R_2$  een andere betekenis heeft dan  $C=CR_8$ , en hun zouten, een  
prolactine (PRL) secretie remmende werking, zoals bijvoorbeeld  
blijkt uit de remming van de basale prolactinesecretie bij man-  
netjes ratten volgens de methode beschreven door E. Flückiger en  
15 med., *Experientia* 34, 1330 (1978). Bij deze onderzoekmethode ver-  
tonen deze verbindingen een werking in doseringen tussen 0,001 en  
0,1 mg/kg s.c.

De verbindingen met formule 1, waarin  $R_2$  een  $C=CR_8$   
groep voorstelt, bezitten een prolactine (PRL) secretieremmende  
20 werking, zoals uit de hiervoor beschreven proef van E. Flückiger  
blijkt. Bij deze onderzoekmethode wordt de toename van prolactine  
na toediening van 0,001 tot 0,1 mg/kg s.c. van de verbinding aan-  
getoond.

Zoals duidelijk zal zijn is de PRL secretie module-  
25 rende werking, zoals bij de hiervoor genoemde relevante onderzoek-  
methode werd gedemonstreerd, eveneens / een aanzijzing voor / de dopamine agonistwer-  
king. Bovendien kan de apomorfine antagonistische werking zoals  
bij de hiervoor genoemde relevante onderzoekmethode kon worden  
aangetoond eveneens worden aangetoond voor de dopamine antagonis-  
30 tische werking. De verbindingen met formule 1 kunnen dus worden  
gekaracteriseerd als zijnde verbindingen met een tweeledige dop-  
amine agonistisch/antagonistisch werkingsprofiel.

Gezien hun PRL-secretie remmende werking zijn de ver-  
bindingen met formule 1, waarin  $R_2$  een andere betekenis heeft dan  
35  $C=CR_8$ , en hun farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten, ge-

870 0046

indiceerd voor toepassing als PRL secretieremmers, bijvoorbeeld bij de behandeling van aandoeningen of ziekten waarvoor vermindering van prolactinespiegels is geïndiceerd, bijvoorbeeld voor de behandeling van galactorrhoe, waaronder die na een bevalling, voor het behandelen van prolactine-afhankelijke menstruatie-aandoeningen, waaronder amenorrhoea, voor het remmen van de lactatie, waaronder die na het bevallen, en morbide lactatie, evenals voor het behandelen van hyperprolactinaemische hypogonadisme bij mannen en vrouwen en van prolactinoma.

10 Verder zijn gezien hun inherente dopamine agonistische werking de verbindingen met formule 1 en hun farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten eveneens geïndiceerd voor toepassing als dopamine agonisten, bijvoorbeeld voor de behandeling van de ziekte van Parkinson.

15 Voor de hiervoor genoemde toepassingen ligt een geïndiceerde, dagelijkse dosis tussen ongeveer 0,1 en ongeveer 10 mg van de verbinding, geschikt in gescheiden doses 2 tot 4 malen daags in een eenheidsdoseringsvorm of in een vorm met langzame afgifte toegediend. Geschikte eenheidsdoseringsvormen bevatten 20 bijvoorbeeld ongeveer 0,025 tot ongeveer 5 mg van de verbinding, samen met één of een aantal farmaceutisch aanvaardbare verdunningsmiddelen of dragers daarvoor.

De verbinding van voorbeeld XII is de aanbevolen verbinding. De apomorfine antagonistische indicatie is de aanbevolen 25 indicatie.

De verbindingen met formule 1 kunnen zowel in de vorm van de vrije base als in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout worden toegediend. Dergelijke zouten kunnen op een gebruikelijke wijze worden bereid en vertonen een overeen- 30 komstige mate van werking als de vrije base\_vormen. De onderhavige uitvinding verschaft eveneens een farmaceutisch preparaat dat één of een aantal verbindingen met formule 1, in de vrije base vorm en/of in de vorm van een zout, desgewenst tezamen met een farmaceutisch aanvaardbaar verdunningsmiddel of drager bevat. Derge- 35 lijke preparaten kunnen op een gebruikelijke wijze worden bereid of vervaardigd. De verbindingen met formule 1 kunnen volgens elke

870 0046

gebruikelijke wijze, in het bijzonder enteraal, bij voorkeur  
oraal, bijvoorbeeld in de vorm van tabletten of capsules, of  
parenteraal, bijvoorbeeld in de vorm van injecteerbare oplossin-  
gen of suspensies, worden toegediend.

5                    Volgens het voorgaande verschaft de onderhavige uit-  
vinding eveneens een verbinding met formule 1, zoals hiervoor  
gedefinieerd, of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout  
daarvan, voor toepassing als farmaceuticum, dat wil zeggen voor  
therapeutische toepassing, bijvoorbeeld als apomorfine antagonist,  
10 of voor toepassing als een anti-depressivum, of voor toepassing  
als een PRL secretieremmer of voor toepassing als dopamine  
agonist, in het bijzonder voor toepassing bij elk van de speci-  
fieke, hiervoor in verband met een dergelijke toepassing ge-  
citeerde specifieke indicaties, evenals op een methode voor  
15 1) het uitvoeren van een neuroleptische behandeling,  
2) het toepassen van een anti-depressieve behandeling,  
3) het remmen van de PRL-secretie, of  
4) het behandelen van de ziekte van Parkinson,  
bijvoorbeeld voor het behandelen van elk van de hiervoor in ver-  
20 band met een dergelijke behandeling genoemde specifieke aandoe-  
ningen bij een patiënt die een dergelijke behandeling behoeft,  
welke methode omvat het toedienen van een doeltreffende hoeveel-  
heid van een verbinding met formule 1, zoals hiervoor gedefinieerd,  
en/of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout daarvan,  
25 aan een dergelijke patiënt.

30

870 0046

-21-  
CONCLUSIES

1. Verbindingen met formule 1, waarin

$R_1$  een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen voorstelt,

$R_2$  CN, COOH, COOR<sub>5</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHR<sub>5</sub>, CON(R<sub>5</sub>)R<sub>6</sub>, SR<sub>5</sub>,  
5 SOR<sub>5</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, CHO, CH<sub>2</sub>OH, COR<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>R<sub>7</sub>', CH(OH)R<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, jodium,  
C≡CR<sub>8</sub>, CH=CHR<sub>8</sub>, (C<sub>2-12</sub>)alkyl, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub> of NHCOR<sub>9</sub> weergeeft, waarin  
R<sub>5</sub> en R<sub>6</sub>, onafhankelijk van elkaar, een alkylgroep met 1-4 koolstof-  
atomen, R<sub>7</sub> eveneens een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, de trifluor-  
methylgroep, fenyl- of fenyl(C<sub>1-5</sub>)alkylgroep, R<sub>7</sub>' een fenyl- of fenyl-  
10 (C<sub>1-5</sub>)alkylgroep, R<sub>8</sub> een waterstofatoom, een alkylgroep met 1-10 kool-  
stofatomen of een fenylgroep en R<sub>9</sub> een alkylgroep met 1-6 koolstof-  
atomen zijn,

$R_3$  een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen of een  
alkenylgroep met 3-5 koolstofatomen, waarin de dubbele binding zich niet  
15 aan het koolstofatoom bevindt dat aan het stikstofatoom grenst, voor-  
stelt en

$R_4$  een alkylgroep met 1-12 koolstofatomen, een cyclo-  
alkylgroep met 3-7 koolstofatomen of de adamantylgroep weergeeft, of  
een zuuradditiezout daarvan.

20 2. Werkwijze voor het bereiden van een polycyclische  
verbinding, met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 1, of een  
zuuradditiezout daarvan, bereidt door

a) een verbinding met formule 2, waarin  $R_1$ ,  $R_3$  en  $R_4$   
de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben, met chloorsulfonylisocyaan-  
25 te laten reageren tot een verbinding met formule 1, waarin  $R_2$  de cyangroep  
voorstelt, en de cyangroep desgewenst om te zetten in COOH, COOR<sub>5</sub>,  
CONH<sub>2</sub>, CONHR<sub>5</sub> of CON(R<sub>5</sub>)R<sub>6</sub>,

(b) een verbinding met formule 2 met een verbinding met  
formule 3, waarin  $R_5$  een hiervoor gedefinieerde betekenis heeft, te  
30 laten reageren tot een verbinding met formule 1, waarin  $R_2$  een SR<sub>5</sub> groep  
voorstelt en desgewenst deze SOR<sub>5</sub>-groep om te zetten in SOR<sub>5</sub> of SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>,

(c) een verbinding met formule 2 in aanwezigheid van  
een Lewis-zuur met een verbinding met formule 4, waarin  $R_7$  een hiervoor gedefi-  
nieerde betekenis heeft en Y een afsplitsbare groep is, te laten reageren.

8700046

tot een verbinding met formule 1, waarin  $R_2$  een  $COR_7$ -groep voorstelt en desgewenst een  $COR_7$ -groep, waarin  $R_7$  een fenyl- of fenyl ( $C_{1-5}$ ) alkylgroep voorstelt, om te zetten in een  $CH_2R_7'$  groep of een  $COR_7$ -groep, waarin  $R_7$  een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen voorstelt, om  
5 te zetten in een  $CH(OH)R_5$  groep of in een alkylgroep met 3-12 koolstofatomen,

d) een verbinding met formule 2 met N,N-dimethylformamide en fosforoxychloride te laten reageren tot een verbinding met formule 1, waarin  $R_2$  een CHO groep voorstelt en desgewenst de  
10 CHO-groep om te zetten in  $CH_2OH$ ,

e) op de 2-plaats van een verbinding met formule 2 een jodiumatoom of de  $CH_2CF_3$  groep of de  $C(CH_3)_3$  groep in te voeren ter verkrijging van een verbinding met formule 1, waarin  $R_2$  een jodiumatoom, of de  $CH_2CF_3$  of  $C(CH_3)_3$  groep voorstelt,

f) een verbinding met formule 2 te nitreren tot een verbinding met formule 1, waarin  $R_2$  een nitrogroep voorstelt en desgewenst de  $NO_2$ -groep om te zetten in  $NH_2$  of  $NHCOR_9$ ,

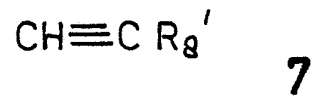
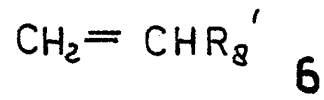
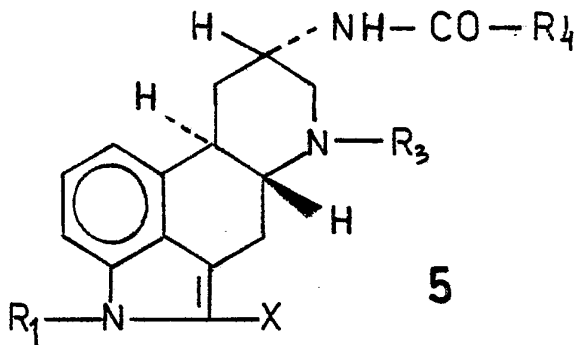
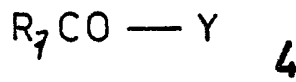
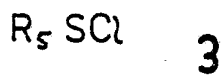
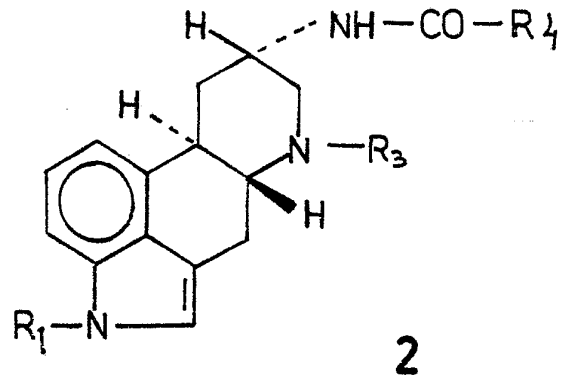
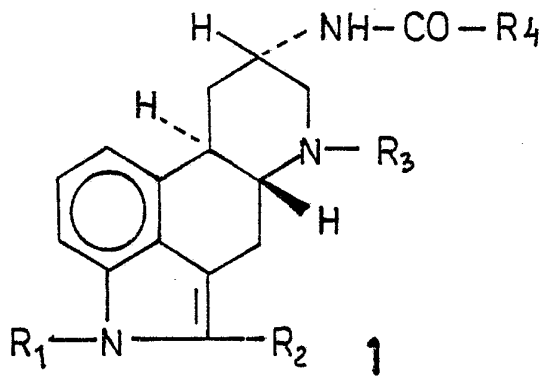
g) een verbinding met formule 5, waarin  $R_1$ ,  $R_3$  en  $R_4$  de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben en X een broom of  
20 joodatoom voorstelt, te laten reageren met een verbinding met formule 6 of 7, waarin  $R_8'$  de betekenis van  $R_8$  heeft, met uitzondering van waterstof, doch bovendien een beschermende groep kan zijn en indien dit nodig is een eventueel aanwezige beschermende groep te verwijderen, ter vorming van een verbinding met formule 1, waarin  $R_2$  een  $CH=CHR_8$   
25 of  $C=CR_8$  groep voorstelt en desgewenst  $CH=CHR_8$  of  $C=CR_8$  te reduceren tot een  $CH_2CH_2R_8$  groep en

de verkregen verbinding met formule 1 in de vorm van een vrije base of een zuuradditiezout te winnen.

3. Werkwijze als beschreven in de beschrijving  
30 en/of voorbeelden.

4. Een farmaceutisch preparaat dat één of een aantal verbindingen volgens conclusie 1, en/of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout daarvan, desgewenst te zamen met een farmaceutische drager en/of verdunningsmiddel bevat.

4 8700045



8700046

SANDOZ A.G. Basel, Zwitterland