

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT (11) 146205 B

DIREKTORATET FOR  
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 5623/76

(51) Int.Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 457/12

(22) Indleveringsdag: 14 dec 1976

(41) Alm. tilgængelig: 24 jun 1977

(44) Fremlagt: 25 jul 1983

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 23 dec 1975 CH 16680/75 18 maj 1976 CH 6188/76

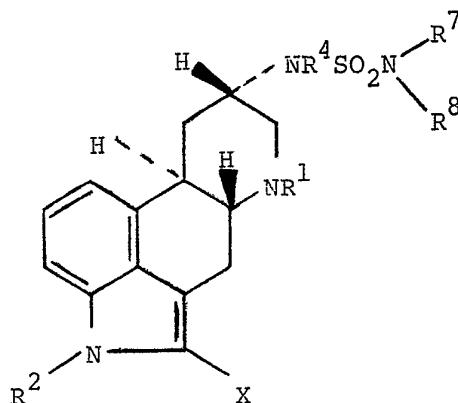
(71) Ansøger: \*SANDOZ A.G.; CH-4002 Basel, CH.

(72) Opfinder: Peter \*Stuetz; AT, Theodor \*Fehr; CH, Paul \*Stadler; CH.

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbureau

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 8 $\alpha$ -ergolin-I-derivater

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 8 $\alpha$ -ergolin-I-derivater med den almene formel I



I

hvor X betegner hydrogen, chlor eller brom,  $R^1$  betegner methyl eller ethyl,  $R^2$  betegner alkyl med 1 - 4 carbonatomer,  $R^4$  betegner hydrogen eller alkyl med 1 - 4 carbonatomer, og  $R^7$  og  $R^8$  uafhængigt af hinanden hver for sig betegner hydrogen eller alkyl med 1 - 4 carbonatomer, eller  $R^7$  og  $R^8$  tilsammen betegner en gruppe  $(CH_2)_n$ , hvor n er et tal fra 3 til 7,

i fri form eller i form af syreadditionssalte deraf.

X betegner fortrinsvis hydrogen.

Når intet andet er anført, indeholder en alkylgruppe fortrinsvis 1 - 2 carbonatomer, især 1 carbonatom.

$R^1$  betegner fortrinsvis methyl.

$R^4$  betegner fortrinsvis hydrogen.

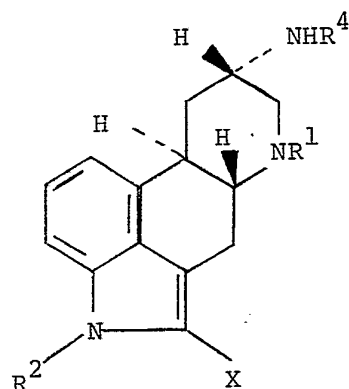
Hvis  $R^7$  og/eller  $R^8$  er alkyl, indeholder denne alkylgruppe fortrinsvis 1 - 3 carbonatomer og især 2 eller 1 carbonatom.

$R^7$  og  $R^8$  er fortrinsvis identiske. n er fortrinsvis et tal 4 eller 5.

En foretrukken forbindelse er en sådan, hvor X er hydrogen,  $R^1$  og  $R^2$  hver er methyl,  $R^4$  er hydrogen, og  $R^7$  og  $R^8$  begge er methyl.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af forbindelserne med formlen I er ejendommelig ved, at

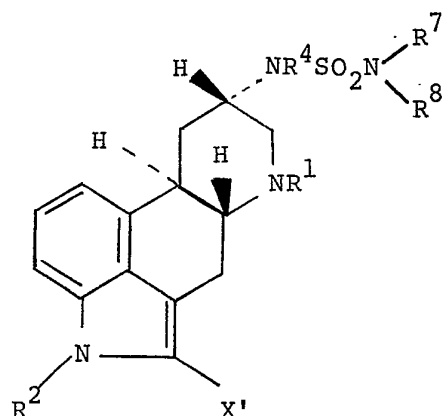
a) en forbindelse med den almene formel III



III

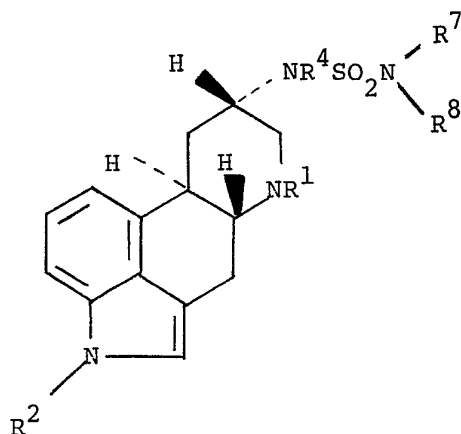
hvor  $X$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^4$  har den ovenfor anførte betydning, omsættes med et reaktivt, funktionelt derivat af en syre  $\text{HO-SO}_2\text{N} \begin{smallmatrix} R^7 \\ R^8 \end{smallmatrix}$ , hvor  $R^7$  og  $R^8$  har den ovenfor anførte betydning, eller

b) til fremstilling af forbindelser med den almene formel Ic



Ic

hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^7$  og  $R^8$  har den ovenfor anførte betydning, og  $X'$  betegner chlor eller brom,  $X'$  indføres i 2-stillingen i ergolinskelettet i forbindelser med den almene formel Id



Id

hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^7$  og  $R^8$  har den ovenfor anførte betydning,

og de således vundne forbindelser med formlen I isoleres i form af baser eller som syreadditionssalte.

Fremgangsmåderne a) og b) kan udføres analogt med kendte metoder.

Fremgangsmåde a) er en N-acyleringsfremgangsmåde. Der kan f.eks. anvendes et til syren svarende chlorid eller bromid.

Fremgangsmåde a) udføres hensigtsmæssigt i opløsning. Egnede opløsningsmidler er f.eks. methylenchlorid eller dioxan.

Almindeligvis arbejdes der fordelagtigt ved en reaktionstemperatur beliggende mellem  $-10^{\circ}\text{C}$  og omtrentlig stuetemperatur.

Fremgangsmåde a) udføres hensigtsmæssigt i nærværelse af en tertiær amin såsom triethylamin eller fordelagtigt i nærværelse af pyridin eller 2,6-lutidin.

Egnede halogeneringsmidler til fremgangsmåde b) er N-X'-succinimid eller N-X'-phthalsyreimid, hvor X' har den ovenfor anførte betydning. Som opløsningsmiddel kan der dertil anvendes et inert opløsningsmiddel såsom dioxan eller chloroform. Omsætningen kan foretages i et temperaturområde mellem 10 og  $100^{\circ}\text{C}$ .

Forbindelserne med formlen I kan f.eks. foreligge i fri form som en base eller i form af deres additionssalte med syrer. Af de frie baser kan syreadditionssaltene fremstilles på i og for sig kendt måde og omvendt. Egnede salte er f.eks. hydrochloridet.

Udgangsmaterialerne er kendte eller kan fremstilles efter i og for sig kendte metoder, f.eks. som beskrevet i eksemplerne.

Forbindelserne med formlen I i fri form eller i form af fysiologisk tolerable additionssalte med syrer udmærker sig ved interessante farmakodynamiske egenskaber. De kan anvendes som lægemidler.

Således kan de ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede forbindelser på grund af deres dopaminerge egenskaber anvendes ved behandlingen af Morbus Parkinson og depressive tilstande.

De omhandlede forbindelser har tillige en prolactin-sekretionshæmmende virkning. Prolactin-sekretionshæmmende forbindelser kan f.eks. anvendes til profylakse og terapi af fysiologisk lactation og galactorrhoe.

De omhandlede forbindelser med formlen I, hvor  $R^4$  er hydrogen, og  $R^7$  og  $R^8$  begge er methyl, har særlig udpræget prolactin-sekretions-hæmmende virkning. Således er  $ED_{50}$ -værdien, dvs. den værdi, som inhiberer fertilitet hos 50% af forsøgsdyrene (rotter), 0,0125 mg/kg subcutant for 1,6-dimethyl-8 $\alpha$ -(N,N-dimethylsulfamoylamino)ergolin I.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser adskiller sig i kemisk henseende fra de i dansk patentansøgning nr. 1137/75 beskrevne forbindelser ved at være 8 $\alpha$ -ergolin I-derivater og ikke 8 $\beta$ -ergolin I-derivater. De omhandlede forbindelser adskiller sig i virkningsmæssig henseende fra de i USA patentskrift nr. 3.218.323 beskrevne forbindelser ved at have de ovenfor beskrevne virkninger, hvorimod de kendte forbindelser, hvor endvidere sidekæden i 8-stillingen ikke sidder i  $\alpha$ -stilling, har serotoninantagonistiske egenskaber og skal anvendes til behandling af psykiske og reumatiske lidelser samt af allergier, betændelser og migræne.

Forbindelser med formlen I adskiller sig fra de i dansk patentansøgning nr. 893/75 og 1066/74 omhandlede forbindelser ved at have overlegen virkning.

En sammenligning mellem 1,6-dimethyl-8 $\alpha$ -(N,N-dimethylsulfamoylamino)-ergolin I (eksempel 1 i nærværende ansøgning), forbindelse 1, med 6-methyl-8 $\beta$ -(2-pyridyl-thiomethyl)ergolen (eksempel 3, i ansøgning nr. 893/75), forbindelse 2, 6-methyl-8 $\beta$ -(2-pyridyl-thiomethyl)ergolin (eksempel 4, ansøgning nr. 893/75), forbindelse 3, og 6-methyl-8 $\beta$ -(4-pyridyl-thiomethyl)ergolen (eksempel 5, ansøgning nr. 893/75), forbindelse 4 viste følgende resultater:

I Ungerstedt-forsøget var antallet af kontralaterale omdrejninger hos rotter med ensidigt degenererede nigostriære baner 1336 for forbindelse 1, 796 for forbindelse 2, 10 for forbindelse 3 og 848 for forbindelse 4. (Ungerstedt-forsøget blev udført på rotter, og teststofferne blev injiceret intraperitonealt. Forsøgsvarigheden var i alt 7 timer, og der blev foretaget observationer i 2 minutter ad gangen, i de første 2 timer hver halve time, derefter én gang hver time. Denne kraftige virkning indikerer, at forbindelserne kan anvendes til behandling af Morbus Parkinson).

Det fremgår klart af de angivne tal, at en forbindelse, der er fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse, har betydelig kraftigere virkning end de repræsentative forbindelser fra den kendte teknik.

Der kan fremstilles lægemidler, som indeholder en forbindelse med formlen I i fri form eller i form af fysiologisk tolerable additions-salte med syrer. Disse lægemidler, f.eks. en opløsning eller en tablet, kan fremstilles efter kendte metoder under anvendelse af sædvanlige hjælpe- og bærestoffer.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved nedenstående eksempler, i hvilke temperaturangivelserne er ukorrigerede:

#### Eksempel 1.

##### 1,6-Dimethyl-8 $\alpha$ -(N,N-dimethylsulfamoylamino)ergolin I.

2,55 g (10 millimol) 1,6-dimethyl-8 $\alpha$ -aminoergolin I opløses i 20 ml 2,6-lutidin og dryppes i løbet af 10 minutter til en omrørt blanding af 3,58 g (25 millimol) N,N-dimethylsulfaminsyrechlorid, 40 ml methylenchlorid og 10 ml 2,6-lutidin. Efter 1 times omrøring ved stuetemperatur tilsættes yderligere 1,5 ml N,N-dimethylsulfaminsyrechlorid, og der omrøres i yderligere 2 timer ved stuetemperatur. Til oparbejdning tilsættes ved 0°C 2N ammoniakopløsning indtil basisk reaktion, og der ekstraheres med en blanding af 10% methanol i methylenchlorid. Efter tørring over natriumsulfat affarves den organiske fase med aktivkul og inddampes på rotationsfordamper. Det således vundne grønne skum chromatograferes på 150 g silicagel, hvorhos den i overskriften nævnte forbindelse elueres med 2% methanol i methylenchlorid i form af en gullig harpiks. Hydrochloridet af den i overskriften nævnte forbindelse krystalliseres af ethanol, smeltepunkt 226 - 228°C,  $[\alpha]_D^{20} = -23^\circ$  (c = 0,3 i pyridin).

Det som udgangsmateriale anvendte 1,6-dimethyl-8 $\alpha$ -aminoergolin I fås ved hydrogenering af 1-methyl- $\Delta^{7,8}$ -lysergsyremethylester efter tilsætning af platinoxid, omsætning af den således vundne 1-methyl-9,10-dihydro-isolysergsyre I-methylester (smeltepunkt 150 - 151°C)

med en blanding af hydrazinhydrat og hydrazin-dihydrochlorid og Curtius-omdannelse af det således vundne 1-methyl-9,10-dihydro-isolysergsyre I-hydrazid (smeltepunkt 208 - 211°C).

Eksempel 2.

1,6-Dimethyl-8 $\alpha$ -(N,N-diethylsulfamoylamino)ergolin I.

Analogt med eksempel 1 omsættes 1,6-dimethyl-8 $\alpha$ -aminoergolin I med N,N-diethylsulfaminsyrechlorid. Methansulfonatet smelter ved 199 - 201°C,  $[\alpha]_D^{20} = -25^\circ$  (c = 0,3 i dimethylsulfoxid).

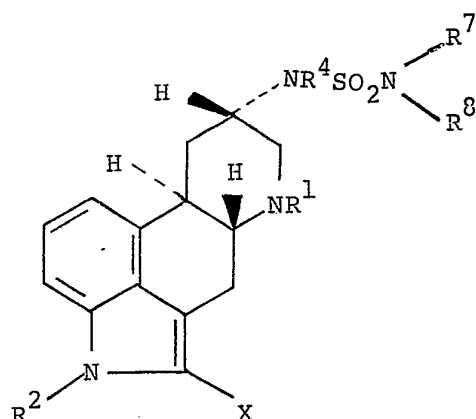
Eksempel 3.

1,6-Dimethyl-2-brom-8 $\alpha$ -(N,N-dimethylsulfamoylamino)ergolin I.

1,5 g 1,6-dimethyl-8 $\alpha$ -(N,N-dimethylsulfamoylamino)ergolin I optages i 125 ml absolut dioxan. Der tildryppes under omrøring 1,2 g N-brom-succinimid i 100 ml dioxan, og den således vundne brune opløsning omrøres i yderligere 2 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen indampes, opløses i methylenchlorid, behandles med aktivkul og oparbejdes på sædvanlig måde. Remanensen tørres i 30 minutter under højvakuum ved 60°C. Hydrochloridet af den i overskriften nævnte forbindelse smelter efter krystallisation af ethanol ved 252 - 254°C under sønderdeling. Den optiske drejning  $[\alpha]_D^{20} = +10^\circ$  (c = 1 i dimethylformamid).

Patentkrav.

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 8 $\alpha$ -ergolin-I-derivater med den almene formel I

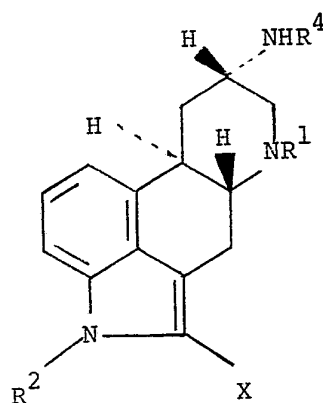


I

hvor X betegner hydrogen, chlor eller brom,  $R^1$  betegner methyl eller ethyl,  $R^2$  betegner alkyl med 1 - 4 carbonatomer,  $R^4$  betegner hydrogen eller alkyl med 1 - 4 carbonatomer, og  $R^7$  og  $R^8$  uafhængigt af hinanden hver betegner hydrogen eller alkyl med 1 - 4 carbonatomer, eller  $R^7$  og  $R^8$  tilsammen betegner en gruppe  $(CH_2)_n$ , hvor n betegner et tal fra 3 til 7, eller syreadditionssalte deraf,

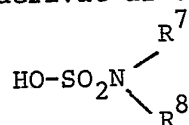
k e n d e t e g n e t v e d , a t

a) en forbindelse med den almene formel III



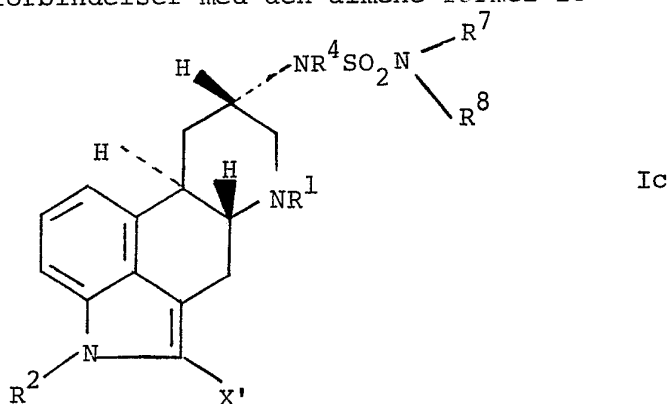
III

hvor X,  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^4$  har den ovenfor anførte betydning, omsættes med et reaktivt, funktionelt derivat af en syre

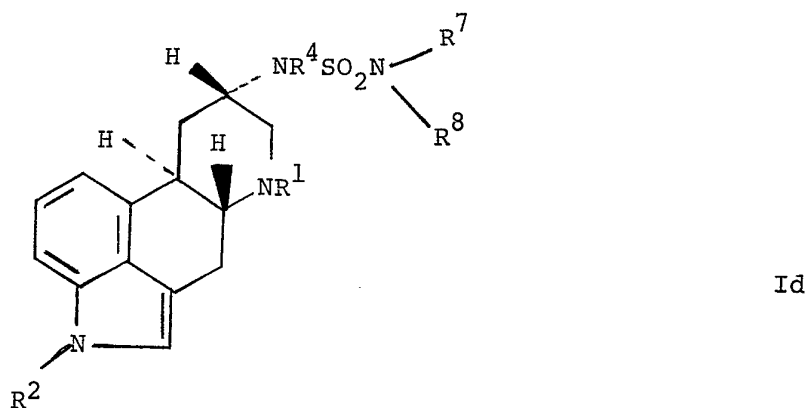


hvor  $R^7$  og  $R^8$  har den ovenfor anførte betydning, eller

b) til fremstilling af forbindelser med den almene formel Ic



hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^7$  og  $R^8$  har den ovenfor anførte betydning, og  $X'$  betegner chlor eller brom,  $X'$  indføres i 2-stillingen i ergolinskelettet i forbindelser med den almene formel Id



hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^7$  og  $R^8$  har den ovenfor anførte betydning,

og således vundne forbindelser med formlen I isoleres i form af baser eller som syreadditionssalte.

Fremdragne publikationer:

DK ans.nr. 1066/74 (patent 140480), 893/75 (patent 141701), 1137/75  
US patent nr. 3218323.