

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 470 131

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 25069

(54) Nouveaux dérivés de l'ergoline, leur préparation et leur application comme médicaments.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 471/14; A 61 K 31/435.

(22) Date de dépôt..... 26 novembre 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Suisse, 27 novembre 1979, n° 10526/79.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 22 du 29-5-1981.

(71) Déposant : Société dite : SANDOZ SA, société par actions, résidant en Suisse.

(72) Invention de : Peter Gull, Georg Bolliger et Paul Pfäffli.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Laboratoires Sandoz SARL,
14, bd Richelieu, BP 313, 92506 Rueil-Malmaison, Cedex.

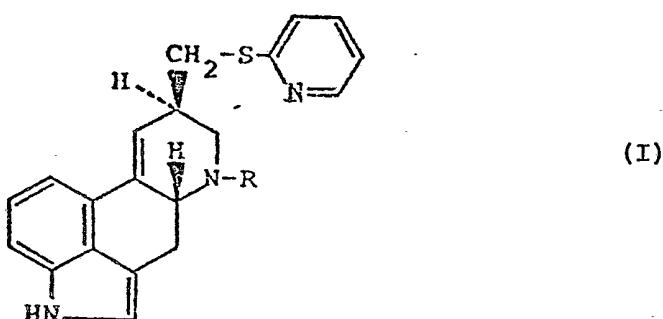
1

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de l'ergoline, leur préparation et leur application en thérapeutique, à titre de principes actifs de médicaments.

5 L'invention concerne plus particulièrement les nouveaux dérivés de l'ergoline répondant à la formule I

10

15



dans laquelle

R représente un groupe alkyle contenant de 2 à 8 atomes
20 de carbone, un groupe alcényle ou alcynyle contenant chacun de 3 à 6 atomes de carbone et dont la liaison insaturée est située en une position différente de la position α,β , un groupe cycloalkylalkyle contenant de 4 à 10 atomes de carbone, ou un groupe phénylalkyle
25 contenant de 7 à 10 atomes de carbone,
et les sels que ces composés forment avec des acides minéraux ou organiques.

Dans les composés de formule I, R signifie de préférence un groupe alkyle contenant de 2 à 8 atomes de carbone, en particulier un groupe éthyle ou n-propyle.
30 Lorsque R signifie un groupe alcényle ou alcynyle, ce groupe contient de préférence 3 ou 4 atomes de carbone.
Lorsque R signifie un groupe cycloalkylalkyle, il s'agit de préférence d'un groupe dont le reste cycloalkyle contient de 3 à 6 atomes de carbone et le reste alkyle
35 contient 1 ou 2 atomes de carbone. Lorsque R signifie un

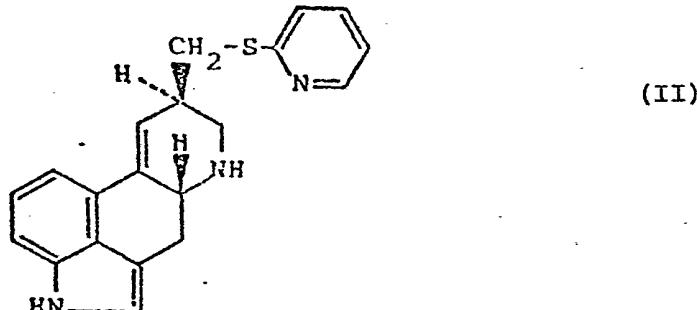
2

groupe phénylalkyle, il s'agit de préférence d'un groupe benzyle ou phénéthyle.

Conformément au procédé de l'invention, pour préparer les composés de formule I

5 a) on alkyle le composé de formule II

10



15

La réaction est effectuée selon les méthodes connues, utilisées pour l'alkylation d'amines secondaires. On peut par exemple faire réagir un composé de formule II avec un composé de formule V



20 dans laquelle R a la signification déjà donnée, et Y représente le reste acide d'un ester réactif, par exemple le chlore, le bromé ou l'iode, ou le reste d'un acide sulfonique organique.

On opère avantageusement dans un solvant organique inert, par exemple le diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde, à une température de réaction comprise entre environ 20 et 100°. On utilise de préférence une base, par exemple une amine organique telle que la triéthylamine, ou un carbonate de métal alcalin tel que le carbonate de

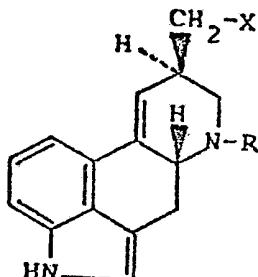
30 potassium.

b) On fait réagir un composé de formule III

35

(formule III voir page suivante)

5

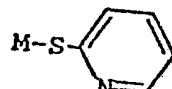


(III)

10

dans laquelle R a la signification déjà donnée, et X représente un groupe susceptible d'être éliminé, avec un composé de formule IV

15



(IV)

dans laquelle M signifie un atome d'hydrogène ou de métal alcalin.

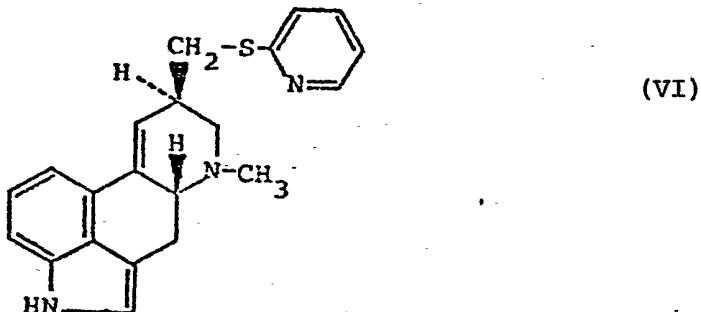
La réaction peut être effectuée selon des méthodes de condensation connues, utilisées pour la préparation de composés analogues, par exemple comme décrit dans le brevet des Etats-Unis n° 4 147 789.

Le reste X peut signifier par exemple un atome de chlore ou de brome ou un reste -O-SO₂-R₁ où R₁ signifie un groupe alkyle ou un groupe phényle substitué. On utilise de préférence le mésylate ou le tosylate du composé de formule III.

Les composés de formule I ainsi obtenus peuvent ensuite être isolés et purifiés selon les méthodes habituelles. Le cas échéant, on peut transformer les bases libres de formule I en leurs sels d'addition d'acides en procédant selon des méthodes connues; à partir des sels, on peut libérer les bases selon des méthodes connues. Comme acides appropriés pour la formation des sels, on peut citer l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide maléique, l'acide fumarique et l'acide tartrique.

Le composé de formule II peut être préparé par exemple à partir du composé de formule VI

5



10

par exemple par l'intermédiaire d'un dérivé 6-cyano, comme décrit aux exemples 1a) et 1b).

15 Pour préparer les composés de formule III, on peut procéder comme suit:

- a) on fait réagir l'acétate de lysergol avec du bromure de cyanogène,
- b) on réduit le dérivé 6-nor-6-cyano résultant avec du zinc en présence d'acide, ce qui donne le 6-nor-
- 20 lysergol,
- c) on alkyle la position 6, et
- d) on convertit le groupe hydroxy en un groupe X, par exemple par réaction avec un chlorure d'alkylsulfonyle.

25 Lorsque la préparation des produits de départ n'est pas décrite, ces composés peuvent être obtenus selon des méthodes connues, ou de manière analogue à celles indiquées dans la description.

30 Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Les températures sont toutes indiquées en degrés Celsius.

Exemple 1

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

On traite à la température ambiante une solution de 5 g (15 mM) de 9,10-didéhydro-8β-(2-pyridylthiométhyl)ergoline dans 40 ml de diméthylformamide avec

1,45 ml (17,9 mM) d'iodure d'éthyle et 3,85 g (28 mM) de carbonate de potassium. Après avoir agité la suspension pendant 5 heures à la température ambiante, on filtre le mélange, on évapore le filtrat sous vide poussé et on 5 le répartit entre du chlorure de méthylène contenant 10% d'isopropanol et une solution glacée de bicarbonate de potassium. On réunit les phases organiques, on sèche l'ensemble sur sulfate de sodium, on filtre et on évapore sous pression réduite. On recristallise ensuite le produit 10 brut à deux reprises dans un mélange de chlorure de méthylène et de méthanol, ce qui donne le composé du titre sous forme de cristaux beiges fondant à partir de 195° (avec décomposition); $[\alpha]_D^{20} = -25^\circ$ ($c = 0,49$; pyridine).

Pour préparer le produit de départ, on peut 15 procéder comme décrit ci-après:

a) 6-cyano-9,10-didéhydro-8β-(2-pyridylthiométhyl)ergoline

On dissout sous atmosphère d'azote 24 g (69 mM) de 9,10-didéhydro-6-méthyl-8β-(2-pyridylthiométhyl) ergoline dans 900 ml de chloroforme anhydre et on traite 20 cette solution à la température ambiante avec une solution de 10,2 g (96 mM) de bromure de cyanogène dans 100 ml de chloroforme anhydre. Après avoir agité le mélange réactionnel pendant 16 heures à la température ambiante, on l'évapore sous pression réduite jusqu'à poids constant; 25 on obtient ainsi la 6-cyano-9,10-didéhydro-8β-(2-pyridylthiométhyl)ergoline brute qui se révèle pure en chromatographie en couches minces. On utilise ce composé tel quel pour la réaction suivante.

b) 9,10-didéhydro-8β-(2-pyridylthiométhyl)ergoline

30 On traite 22 g (61 mM) de 6-cyano-9,10-didéhydro-8β-(2-pyridylthiométhyl)ergoline dans 250 ml d'acide acétique et 50 ml d'eau avec 22 g de poudre de zinc et on agite le tout pendant 7 heures à 100°. Après filtration et évaporation à siccité, on répartit le résidu entre du 35 chlorure de méthylène contenant 15% d'isopropanol et de l'eau glacée ajustée à pH 8 à 9 par addition de carbonate

de potassium. On réunit les phases organiques, on sèche la solution globale sur sulfate de sodium, on filtre et on évapore, ce qui donne la 9,10-didéhydro-8 β -(2-pyridylthiométhyl)ergoline brute, presque pure selon la chromatographie en couches minces. On utilise ce produit tel quel pour la réaction suivante.

En procédant comme décrit ci-dessus, on peut préparer les composés de formule I spécifiés dans le tableau ci-après.

10

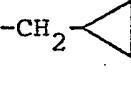
15

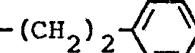
20

25

30

35

	Exemple	R	Caractéristiques physico-chimiques
2	- $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	Décomposition à partir de 190° $[\alpha]_D^{20} = -23^\circ$ ($c = 0,335$ dans la pyridine)	
3	- $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	Décomposition à partir de 180° $[\alpha]_D^{20} = -18^\circ$ ($c = 0,395$ dans la pyridine)	
4	- $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	il fond à 186-188° $[\alpha]_D^{20} = -15^\circ$ ($c = 0,435$ dans la pyridine)	
5	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	il fond à 177° $[\alpha]_D^{20} = -11,1^\circ$ ($c = 0,465$ dans la pyridine)	
6	$-\text{CH}_2-\text{CH}\equiv\text{CH}$	il fond à 190° $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$ ($c = 0,34$ dans la pyridine)	
7	$-\text{CH}_2-$ 	il fond à 170-173° $[\alpha]_D^{20} = -9,8^\circ$ ($c = 0,405$ dans la pyridine)	

Exemple	R	Caractéristiques physico-chimiques
5 8	$-(\text{CH}_2)_2-$ 	il fond à 175-177° $[\alpha]_D^{20} = +6,5^\circ$ ($c = 0,45$ dans la pyridine)

Exemple 99,10-didéhydro-6-n-propyl-8β-(2-pyridylthiométhyl)ergoline

On ajoute à 35° 0,4 g d'une solution aqueuse à 10 40% d'hydroxyde de potassium à 480 mg (1,4 mM) de mésylate de 6-nor-6-n-propyl-lysergol et 0,3 g (2,7 mM) de 2-mercaptop-pyridine dans 5 ml de diméthylformamide. Après avoir agité le mélange pendant 22 heures à 40°, on le traite avec un mélange de chlorure de méthylène et d'isopropanol à 10%, et on le lave avec une solution saturée de chlorure de sodium. On réunit les phases organiques, on sèche la solution résultante sur sulfate de sodium, on filtre et on évapore. On dissout ensuite le résidu d'évaporation dans du méthanol chaud, on traite le mélange avec du charbon actif, on le filtre et on l'évapore, ce qui donne le composé du titre fondant à partir de 190° (avec décomposition); $[\alpha]_D^{20} = -23^\circ$ ($c = 0,335$ dans la pyridine).

Pour préparer le produit de départ, on procède comme décrit ci-après:

- 25 a) on ajoute goutte à goutte à la température ambiante, 1,6 g (14,8 mM) de bromure de cyanogène dans 30 ml de chloroforme à une solution de 2,2 g (7,4 mM) d'acétate de lysergol dans 70 ml de chloroforme. Après avoir agité ce mélange pendant 15 heures à la température ambiante, 30 on le secoue avec une solution aqueuse de bicarbonate de potassium et on l'extrait avec du chloroforme. On réunit les phases organiques, on sèche la solution résultante sur du sulfate de sodium, on filtre et on évapore, ce qui donne l'acétate de 6-nor-6-cyano-lysergol brut.
- 35 b) On agite pendant 24 heures à 100° une suspension de 2,2 g (7,2 mM) d'acétate de 6-nor-6-cyano-lysergol brut

obtenu ci-dessus et de 4 g de poudre de zinc dans 26 ml d'acide acétique et 3 ml d'eau.

- Après refroidissement, on concentre le mélange, on ajuste à pH 2 et on l'extract avec un mélange de chlorure de méthylène et d'isopropanol à 5%. Pour isoler 5 chlorure de méthylène et d'isopropanol à 5%. Pour isoler le 6-nor-lysergol de la phase aqueuse, on ajuste la solution à pH 8, on la lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, on l'extract avec un mélange de chlorure de sodium, on l'extract avec un mélange de chlorure de méthylène et d'isopropanol à 20%, on sèche et 10 on filtre.
- c) On traite une solution de 350 mg (1,5 mM) de 6-nor-lysergol dans 15 ml de diméthylformamide avec 4,2 g de carbonate de potassium solide et 0,16 ml (1,64 mM) d'iodure de n-propyle. On agite le mélange pendant 10 heures dans l'obscurité, à la température ambiante. Après 15 filtration et évaporation, on obtient le 6-nor-6-n-propyl-lysergol.
- d) On ajoute 0,14 ml (1,8 mM) de chlorure de méthanesulfonyle dans 1,5 ml d'acetonitrile à une solution de 20 400 mg (1,4 mM) de 6-nor-6-n-propyl-lysergol dans 3 ml d'acetonitrile. Après avoir agité ce mélange à la température ambiante pendant 45 minutes, on l'évapore, on dissout le résidu d'évaporation dans un mélange de chlorure de méthylène et d'isopropanol à 10% et on lave 25 avec une solution saturée de bicarbonate de potassium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on la filtre et on l'évapore, ce qui donne le mésylate de 30 6-nor-6-n-propyl-lysergol.

En procédant comme décrit à l'exemple 9, on peut préparer les composés des exemples 1 et 3 à 8.

Dans les essais effectués sur les animaux de laboratoires, les composés de l'invention se signalent par d'intéressantes propriétés pharmacodynamiques.

Ils exercent notamment une stimulation des 35 récepteurs dopaminergiques centraux, comme il ressort des essais suivants.

On a étudié, chez le rat, l'action des composés de formule I sur les récepteurs dopaminergiques centraux selon la méthode décrite par U. Ungerstedt dans *Acta physiol. scand.*, Suppl. 367, 69-93 (1971). On injecte
5 unilatéralement de la 6-hydroxydopamine dans la substance noire ce qui entraîne, après une semaine, la dégénérescence unilatérale des voies nigrostriées. Cette lésion unilatérale engendre une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques striés qui se traduit, après administra-
10 tion d'une substance stimulante, par un comportement de rotations contralatérales à la lésion. Administrés par voie intrapéritonéale à des doses comprises entre environ 0,05 et 3 mg/kg, les composés de l'invention induisent, dans cet essai, une nette stimulation des récepteurs dopaminer-
15 giques centraux.

On a également mis en évidence l'action des composés de formule I sur les récepteurs dopaminergiques centraux en étudiant les symptômes stéréotypés du comportement du type de l'apomorphine engendrés chez le rat. On
20 procède comme décrit dans le brevet belge n° 831 488. Administrés par voie intrapéritonéale à une dose d'environ 30 mg/kg, les composés de l'invention induisent une nette stimulation des récepteurs dopaminergiques centraux se traduisant, dans cet essai, par l'induction d'une stéréo-
25 typie du type de celle de l'apomorphine.

Grâce à cette propriété, les composés de l'invention et leurs sels peuvent être utilisés en thérapeutique pour le traitement de la maladie de Parkinson. Ils seront prescrits à des doses quotidiennes comprises entre environ
30 0,5 et 200 mg qu'on administrera en une seule fois ou en plusieurs doses unitaires. Les doses quotidiennes appropriées pour l'administration par voie orale contiennent environ de 0,3 à 100 mg de principe actif.

Les composés de l'invention et leurs sels se
35 signalent également par une action séroninergique comme cela a été mis en évidence par des essais standard. Ad-

ministrés par voie intrapéritonéale à une dose comprise entre 10 et 30 mg/kg, les composés de formule I induisent un comportement stéréotypé du type de la 5 HTP (5-hydroxytryptamine) qui se traduit par des mouvements saccadés de la tête et des pattes antérieures et des tremblements.

Grâce à ces propriétés, les composés de formule I et leurs sels acceptables du point de vue pharmaceutique peuvent être utilisés en thérapeutique pour augmenter la vigilance, par exemple pour le traitement de l'insuffisance cérébrale sénile. Ils seront prescrits à des doses quotidiennes comprises entre environ 0,5 et 200 mg qu'on administrera en une seule fois ou en plusieurs doses unitaires. Les doses quotidiennes appropriées pour l'administration par voie orale contiennent environ de 0,3 à 15 100 mg de principe actif.

Dans ces essais, la 6-n-propyl-9,10-didéhydro- β -(2-pyridylthiométhyl)ergoline se signale par une activité particulièrement intéressante.

Les composés de formule I peuvent être administrés aussi bien à l'état de bases libres que sous forme de sels acceptables du point de vue pharmaceutique; l'activité de ces sels est du même ordre que celle des bases libres correspondantes.

Les composés de formule I ainsi que leurs sels acceptables du point de vue pharmaceutique peuvent être utilisés comme médicaments, soit seuls, soit sous forme de compositions pharmaceutiques appropriées pour l'administration par la voie orale, rectale ou parentérale. Pour préparer des compositions pharmaceutiques appropriées, on travaille la substance active avec des excipients minéraux ou organiques, inertes du point de vue pharmacologique.

Comme excipients, on pourra utiliser par exemple: pour des comprimés et des dragées: le lactose, l'amidon, le talc, l'acide stéarique etc..; 35 pour des sirops: des solutions de saccharose, de sucre inverti, de glucose etc..;

11

pour des préparations injectables: l'eau, des alcools,
le glycérol, des huiles végétales etc..;
pour des suppositoires: des huiles naturelles ou durcies,
des cires etc...

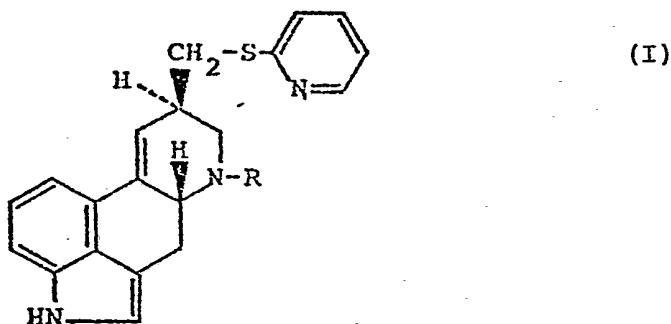
- 5 Les compositions pharmaceutiques peuvent en
outre contenir des agents de conservation, des stabilisants,
des mouillants, des auxiliaires de dissolution, des
édulcorants, des colorants, des aromatisants etc...
appropriés.

REVENDICATIONS

1.- Nouveaux dérivés de l'ergoline, caractérisés
en ce qu'ils répondent à la formule I

5

10



15 dans laquelle

R représente un groupe alkyle contenant de 2 à 8 atomes de carbone, un groupe alcényle ou alcynyle contenant chacun de 3 à 6 atomes de carbone et dont la liaison insaturée est située en une position différente de la position α,β , un groupe cycloalkylalkyle contenant de 4 à 10 atomes de carbone, ou un groupe phénylalkyle contenant de 7 à 10 atomes de carbone, et les sels que ces composés forment avec des acides minéraux ou organiques.

25 2.- Nouveaux dérivés de l'ergoline, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi la 6-éthyl-9,10-didéhydro-
8β-(2-pyridylthiométhyl)ergoline, la 6-n-butyl-9,10-didé-
hydro-8β-(2-pyridylthiométhyl)ergoline, la 6-n-pentyl-9,10-
didéhydro-8β-(2-pyridylthiométhyl)ergoline, la 6-allyl-
9,10-didéhydro-8β-(2-pyridylthiométhyl)ergoline, la 6-
30 propyne-2-y1-9,10-didéhydro-8β-(2-pyridylthiométhyl)
ergoline, la 6-cyclopropylméthyl-9,10-didéhydro-8β-(2-
pyridylthiométhyl)ergoline et la 6-phénéthyl-9,10-didéhydro-
8β-(2-pyridylthiométhyl)ergoline et les sels que ces
35 composés forment avec des acides minéraux ou organiques..

3.- La 6-n-propyl-9,10-didéhydro-8β-(2-pyridyl-

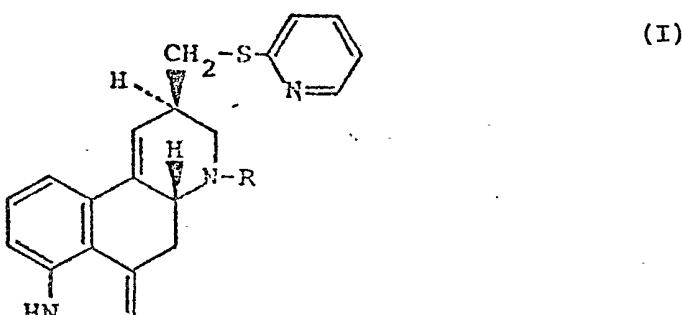
13

thiométhyl)ergoline, et les sels que ce composé forme avec des acides minéraux ou organiques.

4.- Un procédé de préparation des dérivés de l'ergoline de formule I

5

10



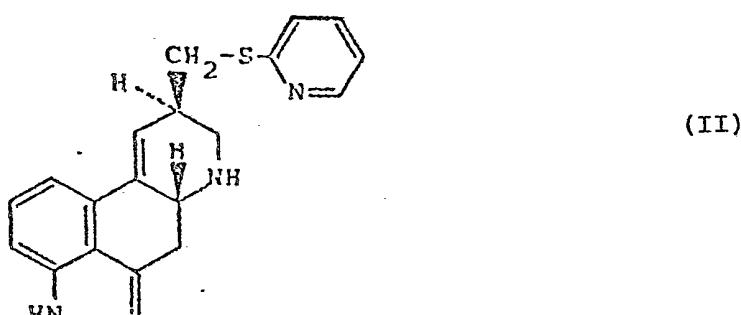
15

dans laquelle

R représente un groupe alkyle contenant de 2 à 8 atomes de carbone, un groupe alcényle ou alcynyle contenant chacun de 3 à 6 atomes de carbone et dont la liaison insaturée est située en une position différente de la position α,β , un groupe cycloalkylalkyle contenant de 4 à 10 atomes de carbone, ou un groupe phénylalkyle contenant de 7 à 10 atomes de carbone,

et de leurs sels, caractérisé en ce qu'on alkyle le composé de formule II

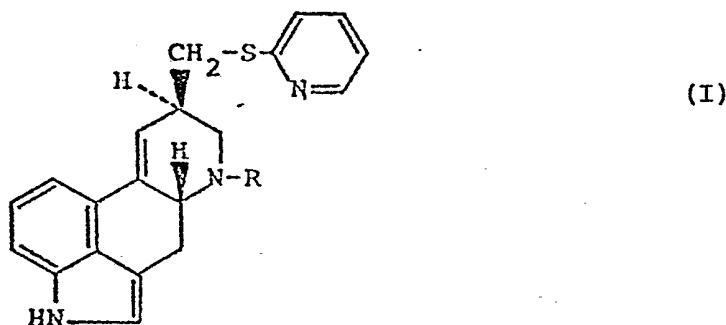
30



35

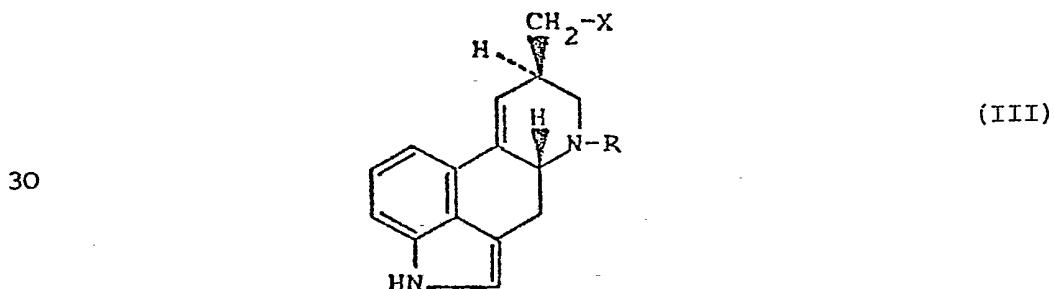
et, le cas échéant, on transforme les composés de formule I ainsi obtenus, en leurs sels par réaction avec des acides minéraux ou organiques.

5 5.- Un procédé de préparation des dérivés de l'ergoline de formule I



15 dans laquelle
R représente un groupe alkyle contenant de 2 à 8 atomes de carbone, un groupe alcényle ou alcynyle contenant chacun de 3 à 6 atomes de carbone et dont la liaison insaturée est située en une position différente de la position α,β , un groupe cycloalkylalkyle contenant de 20 4 à 10 atomes de carbone, ou un groupe phénylalkyle contenant de 7 à 10 atomes de carbone,
et de leurs sels, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule III

25

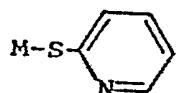


35 dans laquelle R a la signification déjà donnée, et X représente un groupe susceptible d'être éliminé,

15

avec un composé de formule IV

(IV)



5

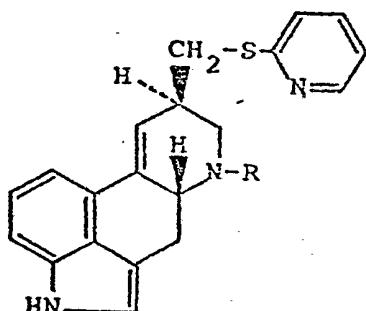
dans laquelle M signifie un atome d'hydrogène ou de métal alcalin,
et, le cas échéant, on transforme les composés de formule I ainsi obtenus, en leurs sels par réaction avec des acides minéraux ou organiques.

10 6.- L'application en thérapeutique des dérivés de l'ergoline spécifiés à l'une quelconque des revendications 1 à 3, à titre de principes actifs de médicaments.

7.- Un médicament, caractérisé en ce qu'il
15 contient, à titre de principe actif, un dérivé de l'ergoline répondant à la formule I

20

(I)



25

dans laquelle

R représente un groupe alkyle contenant de 2 à 8 atomes

de carbone, un groupe alcényle ou alcynyle contenant

30 chacun de 3 à 6 atomes de carbone et dont la liaison insaturée est située en une position différente de la position α,β , un groupe cycloalkylalkyle contenant de 4 à 10 atomes de carbone, ou un groupe phénylalkyle contenant de 7 à 10 atomes de carbone,

35 à l'état libre ou sous la forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

8.- Un médicament, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un dérivé de l'ergoline tel que spécifié à la revendication 2, à l'état libre ou sous la forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

5 9.- Un médicament, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, la 6-n-propyl-9,10-didéhydro-8β-(2-pyridylthiométhyl)ergoline, à l'état libre ou sous la forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

10 10.- Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient l'un au moins des principes actifs spécifiés à l'une quelconque des revendications 7 à 9, en association avec des excipients et véhicules acceptables du point de vue pharmaceutique.

15