

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

N° 80 25883

⑤4 Nouveaux alcaloïdes peptidiques de l'ergot de seigle.

⑤1 Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 D 519/02; A 61 K 31/48.

⑫② Date de dépôt..... 5 décembre 1980.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée : Suisse, 12 juin 1979, n°s 5478/79 et 5479/79.

④1 Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 16 du 17-4-1981.

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

⑦2 Invention de : Georg Bolliger et Peter Stütz.

⑦3 Titulaire : *Idem* ⑦1

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

2° demande divisionnaire bénéficiant de la date de dépôt du 11 juin 1980 de la demande de brevet initiale n° 80 12391 (art. 14 de la loi du 2 janvier 1968 modifiée).

La présente invention a pour objet de nouveaux alcaloïdes peptidiques de l'ergot de seigle, leur préparation et leur application en thérapeutique, à titre de principes actifs de médicaments.

5 Le brevet suisse n° 588 485 décrit la préparation d'une large classe d'alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle, entre autres des esters et des amides dérivés d'acides 2-méthyl-(8R)-ergoline-8-carboxyliques utilisés
10 d'amides dérivés d'acides 2-méthyl-7-ergolène-8-carboxyliques. Toutefois, le brevet ne décrit spécifiquement aucun dérivé substitué en position 2 par un groupe méthyle. De plus, aucune application thérapeutique n'est mentionnée dans le brevet pour cette catégorie de produits
15 de départ.

En poursuivant ses recherches dans ce domaine, la demanderesse a préparé des alcaloïdes peptidiques de l'ergot de seigle substitués en position 2 par un groupe méthyle, qui possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques.
20

L'invention concerne plus particulièrement les dérivés (8R) et (8S) des alcaloïdes peptidiques de l'ergot de seigle substitués en position 2 par un groupe méthyle, et les sels que ces composés forment avec des
25 acides minéraux ou organiques.

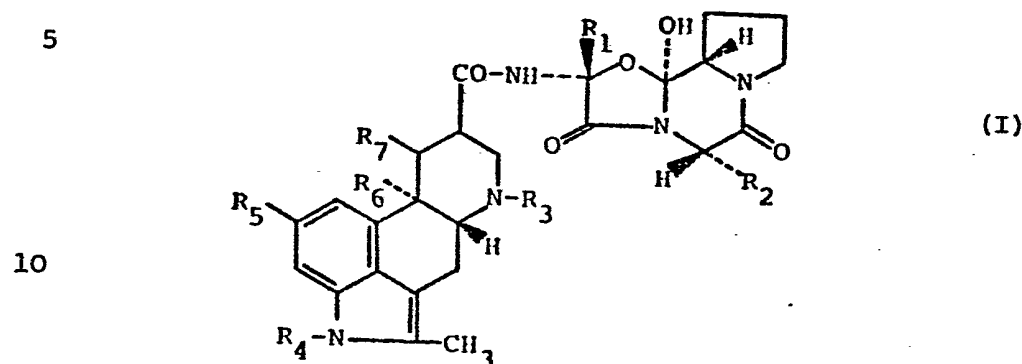
Ces composés, désignés dans la présente description par composés de l'invention, comprennent les dérivés 2-méthyliques des alcaloïdes peptidiques de l'ergot de seigle naturels et des alcaloïdes peptidiques de l'ergot
30 de seigle préparés par synthèse. Ces dérivés peuvent comporter par ailleurs les substituants habituellement présents dans les alcaloïdes peptidiques de l'ergot de seigle.

Les composés de l'invention préférés sont ceux
35 comportant une double liaison en position 9,10.

Plus spécialement, l'invention concerne les

2

alcaloïdes peptidiques de l'ergot de seigle répondant à la formule I



- 15 dans laquelle
- R_1 signifie un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- R_2 représente un groupe alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe benzyle,
- 20 R_3 et R_4 signifient chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- R_5 représente un atome d'hydrogène ou de brome,
- R_6 et R_7 forment ensemble une double liaison,
- 25 ou bien R_6 et R_7 signifient chacun un atome d'hydrogène, ou encore R_6 représente un groupe méthoxy et R_7 signifie un atome d'hydrogène,
- R_7 devant représenter un atome d'hydrogène lorsque R_5 signifie un atome de brome,
- 30 et les sels que ces composés forment avec des acides minéraux ou organiques.

Dans les composés de formule I, R_1 représente avantageusement un groupe méthyle ou isopropyle.

- R_2 signifie avantageusement un groupe benzyle
- 35 ou, de préférence, un groupe alkyle ramifié contenant par exemple 3 ou 4 atomes de carbone.

R_3 représente avantageusement un groupe n-propyle, isopropyle ou, de préférence, un groupe méthyle.

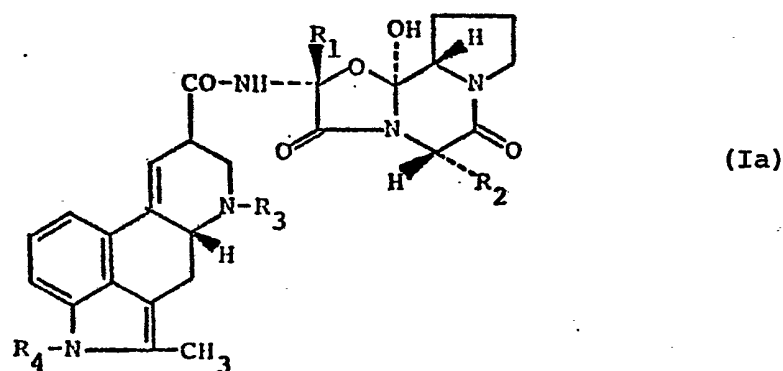
R_4 signifie avantageusement un atome d'hydrogène.

R_5 représente de préférence un atome d'hydrogène.

De préférence, R_6 et R_7 forment ensemble une double liaison.

La chaîne latérale fixée en position 8 sur le reste ergoline ou ergolène peut avoir la configuration α ou β .

Parmi les composés de l'invention, il convient de mentionner les composés de formule I dans laquelle R_3 a une signification autre qu'un groupe méthyle lorsque R_5 , R_6 et R_7 signifient chacun l'hydrogène et que la configuration de l'atome de carbone en position 8 est R, en particulier ceux de formule Ia



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont les significations déjà données, notamment ceux de formule Ia dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont les significations préférées indiquées ci-dessus.

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

a) on condense un sel d'addition d'acides d'un aminocyclol approprié avec un dérivé fonctionnel réactif d'un dérivé d'un acide 2-méthyl-lysergique approprié,

b) on réduit un alcaloïde peptidique de l'ergot de seigle approprié, substitué en position 2 par un groupe

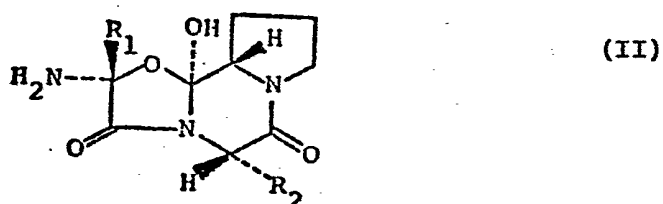
4

dithiométhinique ou thiométhylénique susceptible d'être réduit en un groupe méthyle, ou

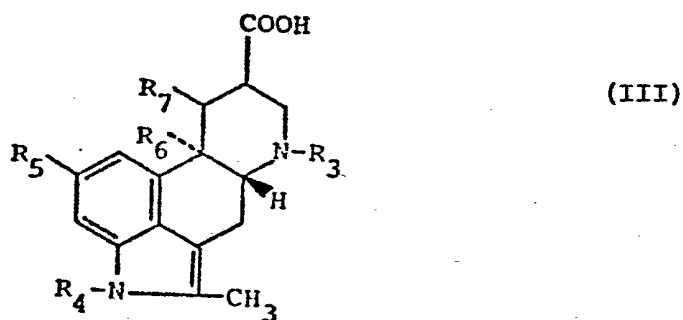
- c) on introduit un groupe méthyle en position 2 d'un alcaloïde peptidique de l'ergot de seigle approprié, non substitué en position 2.

Plus particulièrement, pour préparer les composés de formule I

- a) on condense un sel d'addition d'acides d'un composé de formule II



dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations déjà données, avec un dérivé fonctionnel réactif d'un acide de formule III



dans laquelle R_3 à R_7 ont les significations déjà données,

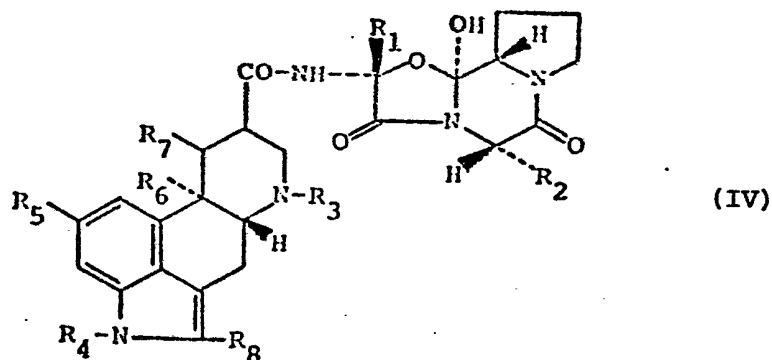
- b) on réduit un composé de formule IV

(formule IV voir page suivante)

5

5

10



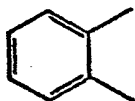
dans laquelle

R_1 à R_7 ont les significations déjà données, et R_8 représente un reste susceptible d'être réduit en un groupe méthyle, de formule V



où R_9 représente un groupe alkyle inférieur ou un groupe benzyle et R_{10} signifie un atome d'hydrogène ou un reste $-\text{S}-\text{R}_{11}$ dans lequel R_{11} représente un groupe alkyle inférieur, un groupe benzyle ou forme, avec R_9 , un reste $-(\text{CH}_2)_n$ où n signifie 2 ou 3, ou un groupe $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ ou

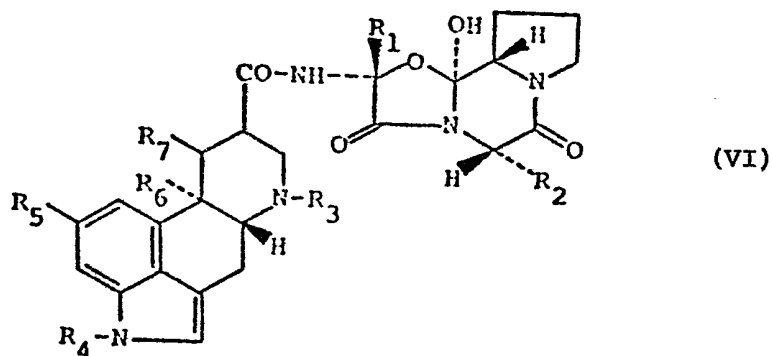
20



ou

25 c) on introduit un groupe méthyle en position 2 d'un composé de formule VI

30



35

dans laquelle R_1 à R_7 ont les significations déjà données.

Dans le procédé décrit sous a), on opère selon les méthodes habituelles utilisées pour la préparation d'alcaloïdes peptidiques de l'ergot de seigle analogues; cette réaction permet de former la liaison amide entre le reste ergoline ou ergolène et l'aminocyclol.

Comme sel d'addition d'acides de l'aminocyclol de formule II, on utilise avantageusement le chlorhydrate. Comme dérivé fonctionnel réactif approprié de l'acide de formule III, on peut citer par exemple le chlorure d'acide, l'azidure ou l'anhydride mixte formé avec l'acide sulfurique ou l'acide trifluoroacétique. On peut également mettre en jeu, comme dérivé fonctionnel réactif, le produit d'addition de l'acide de formule III avec le diméthylformamide, ou l'acétamide, et le chlorure de thionyle, le phosgène ou le chlorure d'oxalyle.

On effectue la réaction de préférence en présence de triéthylamine ou de pyridine. Les solvants appropriés comprennent par exemple le chloroforme, le chlorure de méthylène, le diméthylformamide ou l'acétonitrile. On opère de préférence à une température comprise entre environ -30° et environ $+20^\circ$.

La réduction spécifiée sous b) peut être effectuée selon des méthodes connues, par exemple par voie catalytique, en particulier en utilisant, comme catalyseur, du nickel de Raney à activité modérée comme par exemple du nickel de Raney W.6. On peut opérer dans un solvant inerte, par exemple dans un mélange d'acétone et de diméthylformamide.

Lorsque le catalyseur a été préalablement traité par un solvant, on peut effectuer la réduction à la température ambiante. Si tel n'est pas le cas, il peut être approprié d'opérer à une température de réaction légèrement plus élevée, par exemple jusqu'à 50° . Lorsque la molécule possède une double liaison en position 9,10

du reste ergoline, il est préférable d'opérer à basse température afin de minimiser la saturation de cette double liaison.

Afin d'obtenir un catalyseur approprié permettant d'opérer à basse température, on traite au préalable le catalyseur au nickel de Raney W.6, en remplaçant partiellement la phase aqueuse d'une suspension aqueuse de nickel de Raney W.6 par un mélange d'acétone et de diméthylformamide.

On peut également effectuer la réduction en utilisant des agents de réduction appropriés, comme par exemple le borohydrure de sodium, l'hydrure de lithium et d'aluminium ou les hydrures analogues, en présence de sels métalliques, par exemple des sels de cuivre, de zinc, de titane et de nickel, dans des solvants protiques ou aprotiques. Comme sel métallique particulièrement approprié, on peut citer le borure de nickel préparé in situ dans l'éthylèneglycol.

Dans les composés de formule IV, R_8 représente de préférence un groupe 1,3-dithiane-2-yle ou (1,3)-dithiolane-2-yle.

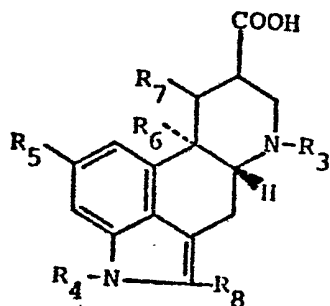
L'introduction d'un groupe méthyle selon le procédé décrit sous c) peut être effectuée d'après des méthodes connues. C'est ainsi par exemple qu'on peut préparer les dérivés 9,10-dihydro-2-méthyliques des alcaloïdes peptidiques de l'ergot de seigle par aminométhylation en position 2 des composés correspondants non substitués en position 2 et hydrogénolyse subséquente.

De préférence, on introduit le groupe méthyle en deux étapes, la seconde étape étant analogue au procédé décrit sous b). La première étape de la réaction peut être effectuée comme décrit ci-après pour la préparation des produits de départ utilisés pour le procédé b).

Pour préparer les composés de départ de formule IV, on condense un sel d'addition d'acides d'un composé de formule II tel que spécifié ci-dessus, avec un dérivé

8

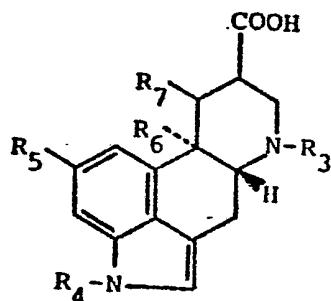
fonctionnel réactif d'un acide de formule VII



(VII)

dans laquelle R_3 à R_8 ont les significations déjà données. On procède par exemple comme décrit sous a).

Les composés de formule VII peuvent être préparés par exemple par réaction d'un composé de formule VIII



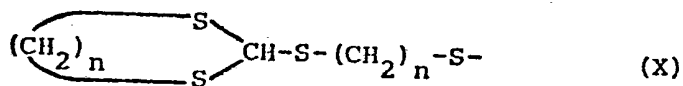
(VIII)

dans laquelle R_3 à R_7 ont les significations déjà données, avec un composé de formule IX



dans laquelle R_8 a la signification déjà donnée et L représente un reste susceptible d'être éliminé.

La réaction peut être effectuée en présence d'un acide de Lewis, comme par exemple le tétrachlorure de titane. Comme reste susceptible d'être éliminé, on peut citer le chlore, un groupe alcoxy inférieur ou un reste de formule X



(X)

dans laquelle n a la signification déjà donnée.

On opère dans un solvant inerte, par exemple le chloroforme ou le méthanol, à une température comprise avantageusement entre environ -10 et environ +40°.

5 On peut utiliser, comme composés de formule IX, par exemple le 2-méthoxy-1,3-dithiolanne, le 2-chloro-1,3-dithiane ou le 1,2-bis-(1,3-dithiolanne-2-ylthio)éthane. Il est avantageux de préparer les deux premiers composés in situ. Le fait d'utiliser du 2-chloro-1,3-dithiane pré-
10 paré in situ [voir J.Org.Chem. 44 1847 (1979)] permet d'introduire le reste 1,3-dithiannyle sous des conditions ménagées en l'absence d'un acide de Lewis. Pour les deux autres composés, il est avantageux d'utiliser un acide de Lewis.

15 On peut également préparer les composés de formule IV en faisant réagir un alcaloïde de l'ergot de seigle approprié avec un composé de formule IX tel que spécifié plus haut, par exemple le 2-chloro-1,3-dithiane, mais en l'absence d'un acide de Lewis (voir exemple 18).

20 Lorsque la préparation des composés de départ n'est pas décrite, ceux-ci sont connus ou peuvent être préparés de manière connue ou analogue aux méthodes indiquées dans les exemples. Les produits de départ utilisés pour le procédé b) autres que les composés de formule IV,
25 peuvent en particulier être préparés d'une manière analogue à celle décrite plus haut pour la préparation des composés de formule IV.

Les composés de l'invention ainsi obtenus, en particulier les composés de formule I, peuvent ensuite
30 être isolés et purifiés selon les méthodes connues. Lorsque la molécule est insaturée en position 9-10, il peut se produire une isomérisation en position 8, en particulier lorsque le composé est en contact avec des solvants aprotiques polaires.

35 On peut séparer les mélanges d'isomères (8R) et (8S) selon les méthodes connues, par exemple par chromatographie.

On peut, si on le désire, épimériser ces composés 8R et 8S en procédant de manière connue, par exemple par traitement avec des acides.

Le cas échéant, on peut transformer les composés de l'invention à l'état de bases libres en leurs sels d'addition d'acides par réaction avec des acides minéraux ou organiques appropriés, tels que l'acide chlorhydrique, l'acide maléique, l'acide sulfurique, l'acide fumarique et l'acide tartrique; à partir des sels, on peut libérer les bases selon les méthodes connues.

Les (8R) ou (8S) alcaloïdes peptidiques de l'ergot de seigle substitués en position 2 par un groupe dithiométhinique ou thiométhylénique susceptible d'être réduit en groupe méthyle, en particulier les composés de formule IV, font également partie de la présente invention.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Les températures sont toutes indiquées en degrés Celsius et sont données non corrigées.

Exemple 12-méthyl- α -ergocryptinine et 2-méthyl- α -ergocryptine

On dissout 2,82 g (10 mmoles) d'acide 2-méthyl-lysergique anhydre dans 25 ml de diméthylformamide anhydre
5 par addition de 2,28 g (20 mmoles) d'acide trifluoro-acétique et, tout en agitant, on refroidit cette solution à -10° . A cette température, on ajoute goutte à goutte en l'espace de 5 minutes un mélange de 2,52 g (12 mmoles) d'anhydride trifluoroacétique dans 12 ml d'acétonitrile
10 anhydre et on agite la solution limpide pendant encore 10 minutes. Tout en refroidissant fortement, on ajoute à cette solution 12 ml de pyridine et 1,81 g (5 mmoles) de chlorhydrate de (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-amino-5-isobutyl-10b-hydroxy-2-isopropyl-octahydro-3,6-dioxo-8H-oxazolo
15 [3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazine et on continue d'agiter le mélange réactionnel pendant encore une heure à une température comprise entre -10° et 0° .

On dilue ensuite le mélange avec 200 ml de chlorure de méthylène et on l'agite vigoureusement
20 avec 100 ml d'une solution de carbonate de sodium 2N. On extrait la phase aqueuse à trois reprises avec, à chaque fois, 100 ml de chlorure de méthylène, on réunit les phases organiques, on les sèche sur sulfate de sodium et on les évapore sous pression réduite. On chromatographie
25 le résidu d'évaporation sur 50 fois sa quantité de gel de silice en utilisant, comme éluant, du chlorure de méthylène contenant 2% de méthanol. On obtient ainsi la 2-méthyl- α -ergocryptinine pure que l'on recristallise dans un mélange de chlorure de méthylène et d'éther;
30 elle fond à $225-227^{\circ}$ (avec décomposition); $[\alpha]_D^{20} = +412^{\circ}$ (c = 0,4 dans le chloroforme).

En éluant avec du chlorure de méthylène contenant 3% de méthanol, on obtient d'abord des fractions mixtes, puis la 2-méthyl- α -ergocryptine pure qui cristallise
35 sous forme d'hydrogénofumarate après addition d'un équi-

valent d'acide fumarique dans de l'éthanol absolu. Ce sel fond à 181-184° (avec décomposition); $[\alpha]_D^{20} = +25,0^\circ$ (c = 0,2 dans l'éthanol) .

En procédant comme décrit à l'exemple 1,
5 on peut préparer les composés suivants de formule I:

Exemple 2

2-méthyl-ergotaminine

Après recristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène et d'éther, elle fond à 219-221°
10 (avec décomposition); $[\alpha]_D^{20} = +398^\circ$ (c = 1,0 dans le chloroforme) .

Exemple 3

2-méthyl-ergotamine

Après recristallisation dans un mélange de
15 chlorure de méthylène et de benzène, elle fond à 169-171° (avec décomposition); $[\alpha]_D^{20} = -100^\circ$ (c = 1,0 dans le chloroforme) .

Exemple 4

1,2-diméthyl-ergotamine

Après cristallisation sous forme d'hydrogéo-
20 tartrate dans de l'éthanol absolu, ce composé fond à 178-179°; $[\alpha]_D^{20} = +44^\circ$ (c = 1,0 dans le diméthylformamide) .

Exemple 5

2-méthyl-6-nor-6-isopropyl-9,10-dihydroergotamine

Après cristallisation dans le méthanol, ce
25 composé fond à 172° (avec décomposition); $[\alpha]_D^{20} = -60,2^\circ$ (c = 1,3 dans le chlorure de méthylène) .

Exemple 6

2-méthyl-9,10-dihydro-β-ergocryptine

Après recristallisation dans un mélange de
30 chlorure d'éthylène et d'éther, ce composé fond à 187-190° (avec décomposition); $[\alpha]_D^{20} = -3,8^\circ$ (c = 0,4 dans le chloroforme) .

Exemple 7

35 2-méthyl-9,10-dihydro-ergotamine

Après recristallisation dans un mélange de

13

chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle, ce composé fond à 185-186° (avec décomposition); $[\alpha]_D^{20} = -77,5^\circ$ (c = 1,0 dans la pyridine).

Exemple 85 2-méthyl-9,10-dihydro-ergocristine

On cristallise ce composé sous forme d'hydrogénofumarate dans un mélange de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle. Ce sel fond à 191-192°; $[\alpha]_D^{20} = -13,9^\circ$ (c = 0,6 dans le méthanol).

10 Exemple 92-méthyl-9,10-dihydroergonine

Après recristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène et de benzène, ce composé fond à 174-176° (avec décomposition); $[\alpha]_D^{20} = -57^\circ$ (c = 1,0 dans la pyridine).

15

Exemple 102-méthyl-9,10-dihydro-ergocornine

Après recristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène et de benzène, ce composé fond à 172-174° (avec décomposition); $[\alpha]_D^{20} = -58^\circ$ (c = 1,0 dans la pyridine).

20

Exemple 112-méthyl-9,10-dihydro- α -ergocryptine

Après recristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène et d'éther, ce composé fond à 179-182° (avec décomposition); $[\alpha]_D^{20} = -2,4^\circ$ (c = 0,55 dans le chloroforme).

25

Exemple 122-méthyl-2' β -isopropyl-5' α -n-butyl-ergopeptine

Après recristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'acétone, l'hydrogénofumarate du composé du titre fond à 157-160° (avec décomposition); $[\alpha]_D^{20} = +54,0^\circ$ (c = 0,55 dans le diméthylformamide).

30

14

Exemple 132-méthyl-ergocristine

Après recristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène et d'éther isopropylique, le composé fond à 165-168° (avec décomposition);
 5 $[\alpha]_D^{20} = +40,9^\circ$ (c = 0,45 dans le diméthylformamide).

Exemple 142-méthyl-β-ergocryptine

Après recristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène et d'éther isopropylique, ce composé fond à 177-180° (avec décomposition);
 10 $[\alpha]_D^{20} = +30,0^\circ$ (c = 0,53 dans le diméthylformamide).

Exemple 152-méthyl-ergocornine

Après cristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éthanol, l'hydrogéné-fumarate du composé du titre fond à 186-189° (avec décomposition);
 15 $[\alpha]_D^{20} = +40,7^\circ$ (c = 0,59 dans le diméthylformamide).

Exemple 1620 2-méthyl-6-nor-2'β-isopropyl-5'α-isobutyl-ergopeptine

Après recristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène et d'éther, ce composé fond à 172-175° (avec décomposition); $[\alpha]_D^{20} = +50,0^\circ$
 (c = 0,21 dans le diméthylformamide).

25 Exemple 172-méthyl-6-nor-6-éthyl-2'β-isopropyl-5'α-isobutyl-ergopeptine

On cristallise ce composé sous forme d'hydrogénosulfate dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther.
 30 Il fond à 142-147° (avec décomposition); $[\alpha]_D^{20} = +43,2^\circ$
 (c = 0,45 dans le diméthylformamide).

Exemple 182-méthyl-α-ergocryptinea) 2-(1,3-dithianne-2-yl)-α-ergocryptine

35 A une solution d'environ 1,2 équivalent de 2-chloro-1,3-dithianne dans du chloroforme, refroidie

- à -15°, on ajoute rapidement, goutte à goutte et sous agitation, une solution de 11,5 g (20 mmoles) d' α -ergocryptine dans du chloroforme. La température du mélange réactionnel s'élève à environ 5-10°
- 5 et il se forme immédiatement un précipité noir résineux. Après avoir agité le mélange pendant encore 10 minutes à la même température, on alcalinise le mélange avec une solution de carbonate de sodium 2N, et on extrait avec un mélange de chlorure de
- 10 méthylène et de méthanol dans le rapport 9:1. On lave les phases organiques avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, on les sèche sur sulfate de sodium, on les filtre et on les évapore. On obtient ainsi 16,7 g d'une mousse brun orange que l'on peut
- 15 utiliser directement pour la désulfuration subséquente; on peut également purifier ce produit par chromatographie sur 50 fois sa quantité de gel de silice en utilisant, comme éluant, du chlorure de méthylène contenant 2% de méthanol, le transformer
- 20 en hydrogéo-maléate par addition d'une quantité équivalente d'acide maléique et recristalliser ce sel dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther. L'hydrogéo-maléate de 2-(1,3-dithiane-2-yl)- α -ergocryptine ainsi obtenue fond à 163-165° (avec décomposi-
- 25 tion); $[\alpha]_D^{20} = +111^\circ$ (c = 0,55 dans le diméthylformamide).
- b) 2-méthyl- α -ergocryptine
- On délaie à plusieurs reprises sous atmosphère d'azote 105 ml d'une suspension aqueuse de Nickel
- 30 de Raney W-6 dans 100 ml d'un mélange d'acétone et de diméthylformamide dans le rapport 7:3 jusqu'à ce que la solution surnageante ne se trouble pratiquement plus lors de la dilution avec du chlorure de méthylène (environ 3 à 4 fois).
- 35 On ajoute rapidement 7,5 g du produit brut obtenu

sous a), dans 150 ml d'acétone contenant 20% de diméthylformamide, à une suspension de 105 ml de nickel de Raney ainsi traité dans 100 ml du même mélange de solvants. Après avoir agité pendant 15 minutes à la température ambiante (au maximum 30°), on filtre le catalyseur, on lave le mélange en plusieurs portions avec environ 300 ml du mélange de solvants mentionné plus haut, puis on distille le solvant sous pression réduite. On obtient ainsi une mousse brunâtre que l'on reprend dans de l'éthanol; après addition d'un équivalent d'acide fumarique, l'hydrogénofumarate de la 2-méthyl- α -ergocryptine cristallise. Il fond à 181-184° (avec décomposition); $[\alpha]_D^{20} = +25,1^\circ$ (c = 0,2 dans l'éthanol).

En procédant comme décrit à l'exemple 18, on peut préparer la 2-méthyl- α -ergocryptinine et les composés des exemples 2 à 17.

Exemple 19

2-méthyl-6-nor-6-isopropyl-9,10-dihydro-ergotamine

A une solution de 3,58 g (5 mmoles) de 2-(1,3-dithiolanne-2-yl)-6-nor-6-isopropyl-9,10-dihydro-ergotamine et de 11,9 g de chlorure de nickel-(II) hexahydraté dans 120 ml d'éthylène-glycol, on ajoute lentement, goutte à goutte, 3,8 g de borohydrure de sodium dans 50 ml d'eau, puis on chauffe le tout pendant 2 heures à 90°. Après avoir filtré la suspension noire, on extrait le filtrat avec du chlorure de méthylène, on lave avec de l'eau, on sèche et on évapore le solvant. On obtient une mousse blanchâtre que l'on chromatographie sur 50 fois sa quantité de gel de silice en éluant avec du chlorure de méthylène contenant 3% de méthanol. Le composé du titre ainsi obtenu cristallise dans le méthanol; il fond à 172° (avec décomposition); $[\alpha]_D^{20} = -60,2^\circ$ (c = 1,3 dans le chlorure de méthylène).

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

Tout en agitant, on refroidit 60 ml de diméthylformamide anhydre à -20° puis on y ajoute goutte à goutte une solution de 2,7 g de chlorure d'oxalyle dans 8,5 ml d'acétonitrile. On ajoute ensuite 7,1 g (17,7 mmol) d'acide 2-(1,3-dithiolanne-2-yl)-6-nor-6-isopropyl-9,10-dihydro-lysergique anhydre; après formation momentanée d'une solution, il apparaît un précipité brun foncé. Après avoir agité le mélange pendant 30 minutes à 0°, on dilue le produit avec 18 ml de pyridine anhydre tout en refroidissant fortement, puis on ajoute 3,24 g (8,8 mmol) de chlorhydrate de (2R,5S,10aS,10bS)-2-amino-5-benzyl-10b-hydroxy-2-méthyl-octahydro-3,6-dioxo-8H-oxazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazine. On agite vigoureusement ce mélange pendant 2 heures, puis on laisse revenir lentement la température de -10° à 0°. On dilue ensuite le mélange sous fort refroidissement avec 36 ml d'un tampon au citrate de pH4 et on l'alcalinise avec une solution de carbonate de sodium 2N. Après extraction avec du chlorure de méthylène, séchage et évaporation, on chromatographie le produit brut d'évaporation sur 20 fois sa quantité de gel de silice. On obtient ainsi la 2-(1,3-dithiolanne-2-yl)-6-nor-6-isopropyl-9,10-dihydro-ergotamine sous forme d'une mousse jaune que l'on peut utiliser sans autre purification pour la désulfuration subséquente.

En procédant comme décrit à l'exemple 19, on peut également préparer les composés des exemples 1 à 4 et 6 à 17.

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 récepteurs dopaminergiques centraux, comme il ressort des essais suivants.

On a étudié, chez le rat, l'action des composés de l'invention sur les récepteurs dopaminergiques centraux selon la méthode décrite par U. Ungerstedt dans *Acta physiol. scand.*, Suppl. 367, 69-93 (1971). On injecte unilatéralement de la 6-hydroxydopamine dans la substance noire ce qui entraîne, après une semaine, la dégénérescence unilatérale des voies nigro-striées. Cette lésion unilatérale engendre une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques striés qui se traduit, après administration d'une substance stimulante, par un comportement de rotations contralatérales à la lésion. Administrés par voie intrapéritonéale à des doses comprises entre environ 0,03 et 3 mg/kg, les composés de l'invention induisent, dans cet essai, une nette stimulation des récepteurs dopaminergiques centraux. Dans cet essai, la 2-méthyl- α -ergocryptine, par exemple, induit 1801 rotations après administration d'une dose de 1 mg/kg par voie sous-cutanée.

On a également mis en évidence l'action des composés de l'invention sur les récepteurs dopaminergiques centraux en étudiant les symptômes stéréotypés du comportement du type de l'apomorphine engendrés chez le rat. 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 stéréotypie du type de celle de l'apomorphine. A titre d'exemple, la 2-méthyl- α -ergocryptine et la 2-méthyl-9,10-dihydro- β -ergocryptine exercent un tel effet lorsqu'elles sont administrées par voie intrapéritonéale à une dose de 30 mg/kg.

Grâce à cette propriété, les composés de l'in-

vention 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 0,5 et 100 mg, en particulier entre environ 5 0,1 et 50 mg, qu'on administrera en une seule fois ou en plusieurs doses unitaires.

Les composés de l'invention et leurs sels se signalent également par une action inhibitrice sur la sécrétion de la prolactine, mise en évidence chez la rate 10 dans l'essai suivant. On garde des rates en cage avec des rats mâles fertiles. Le lendemain, on procède à un frottis vaginal et on retient pour l'essai les animaux fécondés, la fécondation étant mise en évidence par la présence de spermatozoïdes dans le frottis. Le 5ème jour après la 15 fécondation, on administre aux rates la substance à essayer par voie sous-cutanée. Le 12ème jour après la fécondation, on sacrifie les animaux, on examine les cornes utérines et on détermine les implantations. Une substance exerce une action inhibitrice sur la sécrétion 20 de la prolactine lorsqu'elle inhibe la fertilité. Administrés par voie sous-cutanée à des doses comprises entre environ 0,01 et 1 mg/kg, les composés de l'invention exercent une nette inhibition sur la sécrétion de la prolactine. Pour la 2-méthyl- α -ergocryptine, par exemple, 25 la DE_{50} , c'est-à-dire la dose inhibant les implantations chez 50% des animaux, est de 0,14 mg/kg.

Les composés de l'invention exercent également une inhibition de la lactation, mise en évidence chez la rate dans l'essai suivant.

30 Juste avant la mise bas, on isole des rates gravides dans des cages séparées. On ne laisse à chaque mère que 8 petits par portée. A partir du 5ème jour après la naissance et jusqu'au 13ème jour, on pèse quotidiennement les portées à 1 gramme près. Du 6ème au 9ème jour, 35 on administre quotidiennement la substance à essayer à la mère par voie orale. A partir des différences de poids

des portées mesurées chaque jour de l'essai par rapport au 6ème jour, on détermine l'inhibition de la lactation. Administrés par voie orale à une dose comprise entre environ 1 et 10 mg/kg, les composés de l'invention inhibent dans cet essai la lactation. La 2-méthyl- α -ergocryptine, par exemple, inhibe la lactation à 50% lorsqu'elle est administrée quotidiennement à raison de 2,7 mg/kg du 6ème au 9ème jour après la naissance.

Grâce à ces propriétés, les composés de l'invention peuvent être utilisés comme agents inhibiteurs de la sécrétion de la prolactine, par exemple pour le traitement de l'acromégalie. Ils seront prescrits à des doses quotidiennes comprises entre environ 0,5 et 100 mg de substance active, à administrer en une seule fois ou en plusieurs doses unitaires contenant chacune environ de 0,1 à 50 mg de substance active, à raison de 2 à 4 fois par jour. Ces doses unitaires sont de préférence administrées par voie orale.

Les composés de l'invention exercent par ailleurs une action antidépressive mise en évidence par l'inhibition qu'ils exercent sur le syndrome provoqué par la réserpine chez le rat. Administrée par voie intrapéritonéale à une dose de 5 mg/kg, la réserpine provoque chez le rat une ptôse et une catalepsie. 17 heures après avoir administré la réserpine, on administre aux animaux la substance à essayer par voie sous-cutanée et on compare les résultats avec les animaux témoins. La DE_{50} est la dose qui inhibe à 50% le syndrome réserpinique. D'une manière générale, les composés de l'invention inhibent de façon significative la ptôse et la catalepsie provoquées par la réserpine lorsqu'ils sont administrés à des doses comprises entre 1 et 50 mg/kg. La 2-méthyl- α -ergocryptine, par exemple, inhibe à 50% la catalepsie lorsqu'elle est administrée à une dose de 0,7 mg/kg.

Grâce à cette propriété, les composés de l'invention peuvent être utilisés en thérapeutique comme anti-

dépresseurs. Ils seront prescrits à des doses quotidiennes comprises entre environ 0,5 et 100 mg de substance active qu'on administrera en une seule fois ou en plusieurs doses unitaires contenant environ 0,1 à 50 mg de substance active, à raison de 2 à 4 fois par jour.

En outre, les composés de l'invention exercent une nette action sur le cycle sommeil-veille chez le rat. On utilise pour cet essai des rats implantés chroniquement. La substance à essayer est administrée par voie orale. Administrés par voie orale à des doses comprises entre environ 5 et 20 mg/kg, les composés de l'invention augmentent, dans cet essai, la phase d'éveil et réduisent les phases du sommeil paradoxal et du sommeil classique. La 2-méthyl- α -ergocryptine, par exemple, augmente la durée de l'éveil de 82% et diminue la durée du sommeil classique de 21% et du sommeil paradoxal de 85% lorsqu'elle est administrée à partir de 10 mg/kg.

Grâce à cette propriété, les composés de l'invention peuvent être utilisés en thérapeutique pour augmenter la vigilance, par exemple pour traiter l'insuffisance cérébrale. Ils seront prescrits à une dose quotidienne comprise entre environ 0,5 et 100 mg de substance active, à administrer en une seule fois ou en plusieurs doses unitaires, en particulier par voie orale, contenant environ 0,1 à 50 mg de substance active, à raison de 2 à 4 fois par jour.

Les composés de l'invention exercent également une activité tonifiante sur les vaisseaux, comme il résulte de l'essai effectué sur la musculature vasculaire lisse du chat selon la méthode décrite par S. Mellander dans *Angiologica* 3, 77-79 (1966). Administrés par voie intra-artérielle à des doses comprises entre environ 5 et 45 μ g/kg, ils provoquent la constriction des vaisseaux de résistance et des vaisseaux de capacité. La 2-méthyl- α -ergocryptine exerce un tel effet lorsqu'elle est administrée à partir de 15 μ g/kg.

Grâce à ces propriétés, les composés de l'invention peuvent être utilisés en thérapeutique pour le traitement de la migraine et des troubles orthostatiques, par exemple pour le traitement prophylactique de la thrombose. Ils seront prescrits à des doses quotidiennes comprises entre environ 0,5 à 100 mg de substance active, à administrer en une seule fois ou en plusieurs doses unitaires, en particulier par voie orale, contenant chacune environ de 0,1 à 50 mg de substance active, à raison de 2 à 4 fois par jour.

Les composés de l'invention et leurs sels acceptables du point de vue pharmaceutique ne présentent pas d'effets secondaires significatifs.

Les composés de l'invention peuvent être administrés aussi bien à l'état de bases libres que sous forme de leurs sels dont l'activité est du même ordre que celle des bases libres correspondantes.

En tant que médicaments, les composés de l'invention peuvent être administrés par voie orale, parentérale ou rectale, soit seuls, soit sous forme de compositions pharmaceutiques appropriées, telles que des comprimés, des poudres dispersables, des granulés, des capsules, des sirops, des suspensions, des solutions, des émulsions, des dispersions ou des élixirs, des solutions ou des suspensions injectables, par exemple des solutions aqueuses stériles injectables, ou des suppositoires.

Les compositions pharmaceutiques destinées à l'administration par voie orale peuvent contenir outre le principe actif, un ou plusieurs excipients organiques ou minéraux acceptables du point de vue pharmaceutique, ainsi que des édulcorants, des aromatisants, des colorants, des agents de conservation etc... Pour la préparation des comprimés, on pourra utiliser des excipients tels que le carbonate de calcium, le carbonate de sodium, le lactose, le talc, etc., des agents de granulation et de désaggrégation, tels que l'amidon, la gélatine, la gomme arabique

- etc., des liants tels que l'amidon, la gélatine, la gomme arabique etc., des lubrifiants tels que le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le talc etc... Les comprimés peuvent être revêtus ou non. Le revêtement a pour but, entre autres, de retarder la décomposition et
- 5 l'absorption de la substance active dans le tractus gastro-intestinal et de produire ainsi un effet retard. De même, les suspensions, les sirops et les élixirs peuvent contenir, outre la substance active, des agents de suspension tels que la méthyl-cellulose, la gomme adragante, l'alginate de
- 10 sodium etc., des mouillants tels que la lécithine, le stéarate de polyoxyéthylène, le mono-oléate de polyoxyéthylènesorbitane et des agents de conservation tels que le p-hydroxy-benzoate de méthyle, d'éthyle ou de propyle. Les capsules peuvent contenir la substance active soit
- 15 seule, soit en mélange avec des excipients inertes solides comme par exemple le carbonate de calcium, le phosphate de calcium et le kaolin.

- Les solutions et suspensions injectables peuvent être préparées de manière connue et contenir, outre le
- 20 principe actif, des solvants, des solubilisants, des agents de dispersion ou des mouillants appropriés et des agents de suspension identiques ou semblables à ceux cités plus haut.

- Les suppositoires peuvent être préparés de
- 25 manière connue et contiennent, outre la substance active, des graisses, des huiles naturelles ou durcies, des cires, etc...

- Les préparations pharmaceutiques contiennent au moins 1% de principe actif en mélange avec des excipients.

- 30 Exemples de compositions pharmaceutiques: comprimés

Composé de formule I,

par exemple le mésylate de 2-méthyl-9,10-dihydro-ergotamine

	1,025	mg
Acide tartrique	0,1	mg
35 Lactose en poudre	84,975	mg
Amidon de maïs	8	mg

Gélatine	0,3 mg
Stéarate de magnésium	0,5 mg
Acide stéarique	1,1 mg
Talc	<u>4</u>

5 100 mg

Capsule

Composé de formule I, par exemple

la 2-méthyl- α -ergocryptine	1 mg
Diluant inerte (amidon etc...)	299 mg

10 Ce mélange est introduit dans une capsule de gélatine dure.

Compositions liquides

Suspension
stérile
injectable

Suspension
liquide pour
l'adminis-
tration par
voie orale

15

Composé de formule I, par
exemple la 2-méthyl-9,10-
dihydroergotamine

0,5 mg 0,5 mg

Sel sodique de la carboxy-

20 méthylcellulose 1,25 mg 12,5 mg

Méthylcellulose 0,4 mg -

Polyvinylpyrrolidone 5 mg -

Lécithine 3 mg -

Alcool benzylique 0,01 mg -

25 Silicate de magnésium et
d'aluminium - 47,5 mg

Aromatisants - q.s.

Colorants - q.s.

p-hydroxy-benzoate de méthyle - 4,5 mg

30 p-hydroxy-benzoate de propyle - 1,0 mg

Mono-oléate de polyoxyéthylène-
sorbitane (par exemple Tween 80) - 5 mg

Solution à 70% de sorbitol - 2500 mg

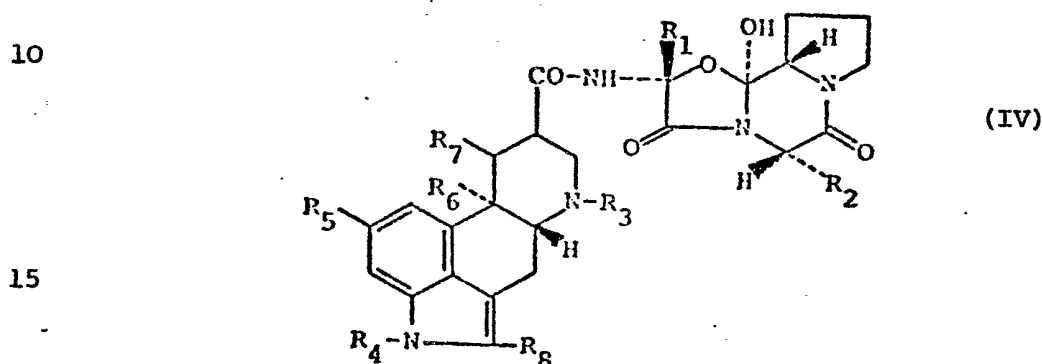
35 Système tampon pour obtenir la
stabilité désirée q.s. q.s.

Eau pour injection q.s. pour 5 ml
pour 1 ml

REVENDECATIONS

1.- Nouveaux dérivés (8R) ou (8S) des alcaloïdes peptidiques de l'ergot de seigle, caractérisés en ce qu'ils sont substitués en position 2 par un groupe dithiométhinique ou thiométhylénique susceptible d'être
5 réduit en groupe méthyle.

2.- Nouveaux dérivés (8R) ou (8S) des alcaloïdes peptidiques de l'ergot de seigle, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule IV

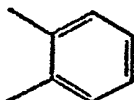


dans laquelle

- 20 R_1 signifie un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- R_2 représente un groupe alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe benzyle,
- R_3 et R_4 signifient chacun, indépendamment l'un de l'autre,
25 un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- R_5 représente un atome d'hydrogène ou de brome,
- R_6 et R_7 forment ensemble une double liaison,
ou bien R_6 et R_7 signifient chacun un atome d'hydrogène,
30 ou encore R_6 représente un groupe méthoxy et R_7 signifie un atome d'hydrogène,
- R_7 devant représenter un atome d'hydrogène lorsque R_5 signifie un atome de brome,
- R_8 représente un reste susceptible d'être réduit en
35 un groupe méthyle, de formule V



5 où R_9 représente un groupe alkyle inférieur ou un groupe benzyle et R_{10} signifie un atome d'hydrogène ou un reste $-\text{S}-\text{R}_{11}$ dans lequel R_{11} représente un groupe alkyle inférieur, un groupe benzyle ou forme, avec R_9 , un reste $-(\text{CH}_2)_n$ où n signifie 2 ou 3, ou un groupe $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ ou



10

et les sels que ces composés forment avec des acides minéraux ou organiques.