

(9) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

(21) N° d'enregistrement national :

2 575 159

85 19103

(51) Int Cl⁴ : C 07 D 457/12; A 61 K 31/48.

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 20 décembre 1985.

(30) Priorité : DE, 24 décembre 1984, n° P 34 47 383.1.

(71) Demandeur(s) : Société dite : SANDOZ S.A. — CH.

(72) Inventeur(s) : Walter Dorf Haefliger.

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 26 du 27 juin 1986.

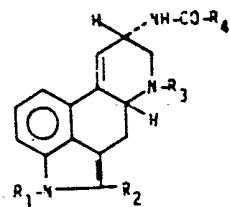
(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(73) Titulaire(s) :

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

(54) Nouvelles 8α-acylaminoergolines, leur préparation, leur utilisation comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les contenant.

(57) L'invention a pour objet les 8α-acylaminoergolines de formule :



dans laquelle R₁ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle, R₂ représente l'hydrogène, le chlore, le brome ou un groupe méthyle, R₃ représente un groupe alkyle, alcényle et R₄ représente un groupe alkyle, cycloalkyle, adamantyle, phényle éventuellement substitué ou phényle condensé à un hétérocycle non aromatique à 5 ou 6 chaînons comportant 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène et/ou le soufre.

Ces composés peuvent être utilisés comme médicaments, notamment comme agents neuroleptiques et agents inhibiteurs de la sécrétion de la prolactine.

FR 2 575 159 - A1

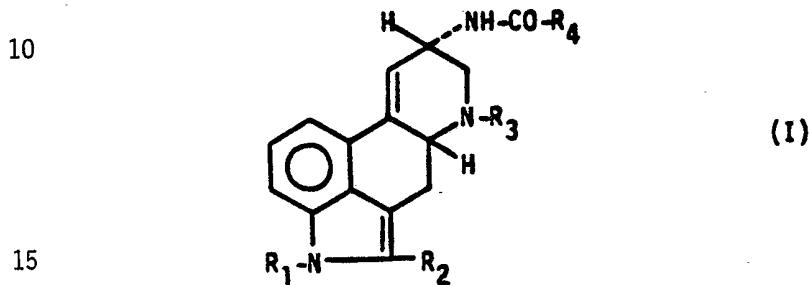
D

- 1 -

La présente invention a pour objet de nouvelles 8α -acyl-aminoergolines, leur préparation, leur utilisation comme médicaments et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

L'invention concerne un nouveau groupe de 8α -acylamino-ergolines qui possèdent une activité biologique et un profil d'action particulièrement intéressants et avantageux.

L'invention concerne en particulier les composés de formule I



dans laquelle

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

R₂ représente l'hydrogène, le chlore, le brome ou un groupe méthyle,

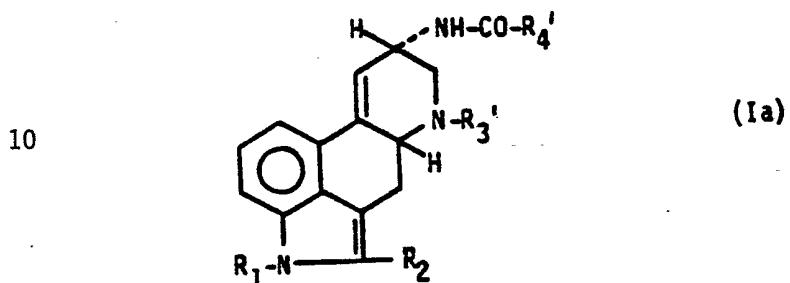
R₃ représente un groupe alkyle en C₁-C₅ ou alcényle en C₃-C₅ dans lequel la double liaison n'est pas située sur l'atome de carbone adjacent à l'atome d'azote, et

R₄ représente un groupe alkyle en C₁-C₇, un groupe cycloalkyle en C₃-C₇, un groupe adamantyle, un groupe phényle, un groupe phényle portant un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes alkyle en C₁-C₃, alcoxy en C₁-C₃, alkylthio en C₁-C₃, trifluorométhyle, hydroxy, nitro, amino, mono-(alkyl en C₁-C₃)amino et di-(alkyl en C₁-C₃)amino, ou un groupe phényle condensé à un hétérocycle non aromatique à 5 ou 6 chaînons comportant 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène et/ou le soufre,

- 2 -

ni R₃, ni R₄ ne pouvant signifier un groupe méthyle lorsque R₂ représente l'hydrogène,
et leurs sels d'addition d'acides.

Un groupe préféré de composés de formule I comprend les
5 composés de formule Ia



15 dans laquelle

R₁ et R₂ ont les significations données pour la formule I,

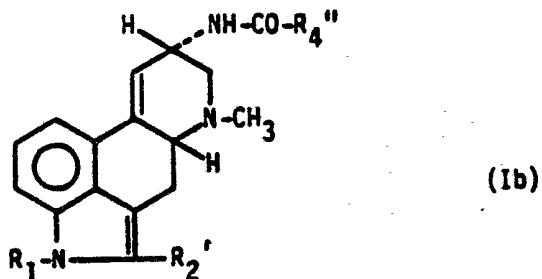
R_{3'} représente un groupe alkyle en C₂-C₅ ou alcényle en C₃-C₅ dans lequel la double liaison n'est pas située sur l'atome de carbone adjacent à l'atome d'azote, et

20 R_{4'} représente

- (i) un groupe alkyle en C₃-C₇ ou cycloalkyle en C₃-C₇, ou bien
- (ii) un groupe phényle, un groupe phényle portant un ou deux substituants choisis parmi les groupes alkyle en C₁-C₂, alcoxy en C₁-C₂, alkylthio en C₁-C₂, hydroxy et nitro, ou un groupe phényle substitué sur deux atomes de carbone adjacents par un reste bivalent de formule -O-CH₂-O- ou -Z-(CH₂)_n- , où Z signifie l'oxygène ou le soufre et n signifie 2 ou 3.

Un autre groupe préféré de composés de formule I comprend les composés de formule Ib

5



10

dans laquelle

- 15 R_1 a la signification donnée ci-dessus,
 R_2' représente le chlore, le brome ou un groupe méthyle, et
 R_4'' représente un groupe alkyle en C₁-C₇, cycloalkyle en C₃-C₇ ou adamantyle.

20 Les groupes et les restes alkyle dans les composés de formule I, Ia ou Ib peuvent être linéaires ou ramifiés.

Dans la formule I, R_2 représente convenablement le chlore, le brome ou un groupe méthyle. R_3 représente de préférence un groupe alkyle en C₁-C₅.

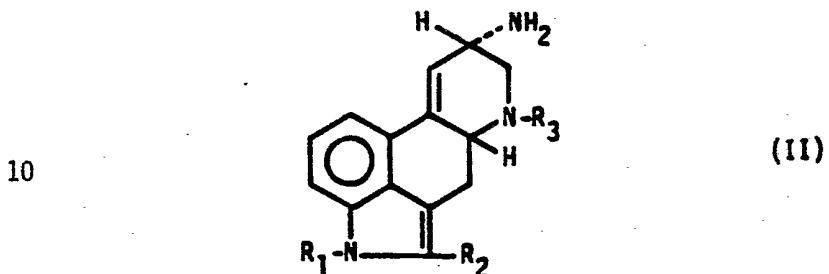
25 Dans la formule Ib ci-dessus, les significations suivantes, prises isolément ou en combinaison, sont préférées:

1. R_1 représente l'hydrogène ou un groupe méthyle, spécialement l'hydrogène.
2. R_4'' représente un groupe alkyle en C₃-C₇, spécialement un groupe alkyle en C₃-C₇ ramifié, en particulier un groupe alkyle en C₃-C₅ ramifié, plus préféablement un groupe tert.-butyle.

La présente invention concerne également un procédé de préparation des composés de formule I et de leurs sels d'addition d'acides, lequel procédé comprend:

a) la réaction d'un composé de formule II

5



15 dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 ont les significations données précédemment, avec un acide de formule III

$$R_4-COOH \quad (III)$$

20 dans laquelle R₄ a la signification donnée précédemment, ou un dérivé fonctionnel réactif de cet acide, ou

b) la chloration ou la bromation d'un composé de formule I dans laquelle R₂ représente l'hydrogène, pour préparer le composé correspondant de formule I dans laquelle R₂ représente le chlore ou le brome, ou

en position 1 d'un composé de formule I dans laquelle R₁ représente l'hydrogène, pour préparer le composé correspondant de formule I dans laquelle R₁ représente un groupe alkyle en C₁-C₄, et la récupération du composé de formule I ainsi obtenu sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide.

Le procédé a) peut être effectué selon les méthodes connues. Les dérivés fonctionnels réactifs appropriés des composés de formule III comprennent par exemple les halogénures d'acyle correspondants, en particulier les chlorures et les imidazolides. La 5 réaction avec les halogénures d'acyle est effectuée de façon appropriée en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la base Hünig. La réaction avec les imidazolides, obtenus par exemple par réaction du composé de formule III avec le N,N-carbonyldimidazole, est effectuée de façon appropriée dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane ou l'éthanol, par exemple à la température de reflux. La condensation de l'aminoergoline avec l'acide carboxylique peut également être effectuée de façon appropriée en présence d'anhydride de l'acide propanephosphonique.

10 Le procédé b) peut également être effectué selon les méthodes connues, en utilisant des agents de chloration ou de bromation courants tels que le N-bromo- ou N-chloro-succinimide, le chlorure de sulfuryle ou le perbromure de bromhydrate de pyrrolidine. On opère avantageusement dans un solvant inerte tel que le chlorure de méthylène ou le tétrahydrofurane.

15 Le procédé c) peut être effectué selon les méthodes connues pour l'alkylation à l'azote des dérivés indoliques, par exemple par réaction avec un composé de formule IV



20 25 dans laquelle R₁ représente un groupe alkyle en C₁-C₄ et X représente un groupe éliminable, par exemple un atome d'halogène, en particulier un atome de chlore, de fluor ou de brome, ou un groupe méthanesulfonyloxy ou p-toluenesulfonyloxy. La réaction est effectuée de façon appropriée dans un solvant ou un diluant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, de préférence en présence d'un agent fixant les acides tel que l'hydroxyde de potassium.

Les produits de départ de formule II sont connus ou peuvent être préparés de manière analogue aux procédés connus pour la préparation de composés connus. Les produits de départ utilisés aux étapes b) et c) peuvent être préparés selon le procédé de 5 l'étape a).

- Les composés de formule I peuvent être récupérés du mélange réactionnel résultant, par exemple sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide, par exemple sous forme de leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables.
- 10 Les sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables comprennent aussi bien les sels avec des acides minéraux, tels que l'acide chlorhydrique, que les sels avec des acides organiques, tels que l'acide oxalique ou maléique.

Dans les exemples suivants, qui illustrent l'invention 15 sans aucunement en limiter la portée, les températures sont indiquées en degrés Celsius et sont non corrigées.

Exemple 1: 2,6-diméthyl-8α-pivaloylamino-9,10-didéhydro-ergoline

A une suspension de 3,38 g de 8α-amino-2,6-diméthyl-9,10-didéhydro-ergoline dans 60 ml de CH₂Cl₂ et 3,7 ml de triéthylamine, 20 on ajoute goutte à goutte et à une température comprise entre 0 et 5° (bain glacé), 1,8 ml de chlorure de pivaloyle dans 15 ml de CH₂Cl₂. On agite le mélange réactionnel jusqu'au lendemain à la température ambiante, puis on le traite avec une solution saturée de K₂CO₃. On séche la phase organique sur Na₂SO₄ et on l'évapore. 25 On chromatographie le résidu sur gel de silice en utilisant un mélange 97:3 de CH₂Cl₂ et de CH₃OH. Après cristallisation dans l'éther, on obtient le composé du titre fondant à 155° (ramollissement à 150°).

Le produit de départ peut être préparé comme suit:

a) Ester méthylique de l'acide 2-méthyl-lysergique

A une suspension de 25 g d'acide 2-méthyl-lysergique dans 500 ml
5 de CH₃OH, on ajoute 253 ml de HCl/CH₃OH 3,5N. On agite le mé-
lange réactionnel à la température ambiante pendant 15 heures,
on le dilue avec 500 ml de CH₃OH et on l'agit pendant 2 jours.
On évapore le mélange et on le répartit entre de l'acétate
d'éthyle et une solution de K₂CO₃ à 5%. Après séchage et évapo-
10 ration, on obtient le composé du titre sous forme de cristaux
que l'on triture dans de l'éther/hexane (1:1), point de fusion
154° (ramollissement à 150°).

b) Hydrazide de l'acide 2-méthyl-isolysergique

15 A 22,5 g du produit obtenu à l'étape a) dans 20 ml de
n-propanol, on ajoute sous agitation 15,9 g de chlorhydrate
d'hydrazine et 18,4 ml d'hydrate d'hydrazine et on chauffe le
mélange réactionnel pendant 5 heures au reflux. On concentre le
mélange, on le traite par 500 ml de H₂O, on le filtre et on le
lave avec de l'eau (fraction A). On extrait la liqueur mère avec
20 de l'acétate d'éthyle et on évapore l'extrait. Au résidu obtenu
(7,5 g) on ajoute 100 ml de n-propanol et 20 ml de triéthylamine
puis on agite le mélange et on le chauffe au reflux. La réaction
est suivie par une chromatographie en couche mince. Après envi-
ron 15 heures, lorsque le produit β a été converti dans sa tota-
lité en produit 8α, on ajoute de l'eau et on filtre le mélange.
Le gâteau de filtration est combiné avec la fraction A et re-
cristallisé à deux reprises dans de l'éthanol chaud pour obtenir
le composé du titre, point de fusion 235-240°, qui constitue
25 l'isomère α pur (RMN).
30

c) 8α -amino-2,6-diméthyl-9,10-didéhydro-ergoline

A 6,8 g du produit obtenu à l'étape b) dissous dans 200 ml de HCl 0,2N, on ajoute goutte à goutte en 10 minutes, sous refroidissement avec de la glace et sous agitation, 1,4 g de nitrite de sodium dans 5 ml de H₂O. On agite le mélange réactionnel sous refroidissement avec de la glace pendant 15 minutes et on l'ajoute goutte à goutte en 15 minutes sous azote à 100 ml de HCl 0,4N chauffé au reflux. On continue d'agiter pendant 10 minutes le mélange ainsi obtenu, on le refroidit, on l'alcalinise avec une solution saturée de K₂CO₃ et on l'extract environ 7 fois avec un mélange 9:1 de CH₂Cl₂ et de CH₃OH, le résidu noir demeurant dans la phase aqueuse. On sèche la phase organique sur Na₂SO₄, on l'évapore. et on chromatographie la mousse résultante sur gel de silice en utilisant le système CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₃ 80:20:0,7 pour obtenir le composé du titre sous forme de résine de couleur brune (composé 8α pur selon les spectres RMN).

Exemple 2: 2-bromo-6-méthyl- 8α -pivaloylamino-9,10-didéhydro-ergoline

On traite une solution de 1,5 g de 6-méthyl- 8α -pivaloyl-amino-9,10-didéhydro-ergoline dans 120 ml de dioxane par 960 mg de N-bromosuccinimide et on agite le mélange résultant à la température ambiante jusqu'au lendemain. On évapore ensuite le mélange réactionnel et on répartit le résidu entre de l'acétate d'éthyle et une solution 2N de Na₂CO₃. On sèche les phases organiques sur Na₂SO₄, on les évapore et on chromatographie le résidu sur 80 g de gel de silice en utilisant un mélange 98:2 de CH₂Cl₂ et de CH₃OH. Après cristallisation dans l'éther, on obtient le composé du titre fondant à 169-171°.

Le produit de départ peut être obtenu comme suit:

On refroidit à 0° une suspension de 5,5 g de 8 α -amino-6-méthyl-9,10-didéhydro-ergoline dans 200 ml de CH₂Cl₂, on la traite par 6,44 ml de triéthylamine, puis on ajoute goutte à goutte 2,97 ml de chlorure de pivaloyle. On agite le mélange pendant 2 heures à la température ambiante et on le lave avec de l'eau. On sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et on l'évapore. On chromatographie le résidu sur 200 g de gel de silice en utilisant un mélange 98:2 de CH₂Cl₂ et de CH₃OH, puis on le fait cristalliser dans l'éther pour obtenir 1a 6-méthyl-8 α -pivaloylamino-9,10-didéhydro-ergoline, point de fusion 158-159°.

Exemple 3: 2-chloro-6-méthyl-8 α -pivaloylamino-9,10-didéhydro-ergoline

On refroidit à 0° un mélange de 2,0 g de 6-méthyl-8 α -pivaloylamino-9,10-didéhydro-ergoline, de 100 ml de CH₂Cl₂ et de 50 mg de gel de silice, et on ajoute goutte à goutte 0,73 ml de chlorure de sulfuryle. On agite ensuite le mélange pendant 16 heures à la température ambiante et on le traite par du Na₂SO₄ 2N et CH₂Cl₂. On sèche la phase organique sur Na₂SO₄, on l'évapore et on la chromatographie sur 100 g de gel de silice en utilisant un mélange 8:2 de CH₂Cl₂ et de CH₃OH. Après cristallisation dans l'éther, on obtient le composé du titre fondant à 157-160°.

Exemple 4: 6-n-propyl-8 α -benzoylamino-9,10-didéhydro-ergoline

On obtient le composé du titre en procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 1.
1H-RMN (360 MHz, DMSO): 0,9 (t, 3H); 1,5 (m, 2H); 2,55-3,35 (m, 6H); 3,35-3,45 (m, 1H); 4,75 (s, 1H, large); 6,3 (m, 1H); 7,0-7,6 (m, 7H); 7,9 (m, 2H); 8,45 (d, 1H); 10,7 (s, 1H).

Exemples 5 et 6

En procédant comme décrit à l'exemple 1, on obtient 1a 8 α (adamantyl-1-carbonyl)-amino-2,6-diméthyl-9,10-didéhydro-ergoline (F = 151° avec formation de mousse) et 1a 8 α -(2,2-diéthylbutyryl)-amino-2,6-diméthyl-9,10-didéhydro-ergoline (amorphe).

Les composés de formule I possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes et peuvent donc être utilisés en thérapeutique comme médicaments.

- 10 -

En particulier, les composés de formule I et spécialement
les composés de formule Ib, antagonisent les effets provoqués par
l'apomorphine. Cette activité a été mise en évidence selon la
méthode décrite par Janssen et coll. dans Arzneim.-Forsch. 10,
5 1003, (1960). Par exemple, les composés de formule I administrés
par voie sous-cutanée à des doses comprises entre 0,03 et
0,32 mg/kg, inhibent les stéréotypies (rongements) induites par
l'apomorphine (10 mg/kg par voie sous-cutanée).

De plus, les composés de formule Ia et les composés de
10 formule Ib dans lesquels R_{2'} représente un groupe méthyle, exercent
une activité inhibitrice sur la sécrétion de la prolactine (PRL).
Cette activité a par exemple été mise en évidence par l'inhibition
de la sécrétion de la prolactine basale chez le rat mâle selon la
méthode décrite par Flückiger et coll. dans Experientia 34, 1330
15 (1978). Dans cet essai, ces composés sont actifs après administra-
tion par voie sous-cutanée à des doses comprises entre 0,001 et
0,1 mg/kg.

On notera que l'effet inhibiteur sur la sécrétion de la
prolactine, mis en évidence dans l'essai décrit plus haut, est éga-
20 lement démonstratif d'une activité agoniste dopaminergique. L'anta-
gonisme des effets provoqués par l'apomorphine, mis en évidence
dans l'essai décrit précédemment, est aussi démonstratif d'une ac-
tivité antagoniste dopaminergique. Les composés de formule Ia et
les composés de formule Ib dans lesquels R_{2'} représente un groupe
25 méthyle, sont donc caractérisés en ce qu'ils ont un profil d'action
agoniste/antagoniste dopaminergique.

En raison de leur activité antagoniste des effets de
l'apomorphine, les composés de formule I, et en particulier les
composés de formule Ib, peuvent être utilisés en thérapeutique
30 comme agents neuroleptiques, par exemple pour le traitement de la
schizophrénie.

Grâce à leur activité inhibitrice sur la sécrétion de la prolactine, les composés de formule Ia et les composés de formule Ib dans lesquels R_{2'} représente un groupe méthyle, peuvent être utilisés en thérapeutique comme inhibiteurs de la sécrétion de la prolactine, par exemple pour le traitement des conditions ou des troubles nécessitant une réduction des taux de prolactine, par exemple pour le traitement des troubles menstruels dépendant de la prolactine comme l'aménorrhée, pour l'inhibition de la lactation y compris la lactation du post-partum et la lactation après un avortement, ainsi que pour le traitement de l'hypogonadisme provoqué par une hyperprolactinémie chez l'homme et la femme et le traitement des prolactinomes. De plus, en raison de leur activité agoniste dopaminergique concomitante, les composés de formule Ia et les composés de formule Ib dans lesquels R_{2'} représente un groupe méthyle, sont aussi indiqués comme agonistes dopaminergiques, par exemple pour le traitement de la maladie de Parkinson.

On notera que lorsque l'activité inhibitrice sur la sécrétion de la prolactine est accompagnée d'une activité antagoniste sur les effets de l'apomorphine, par exemple dans le cas des composés de formule Ia et des composés de formule Ib dans lesquels R_{2'} représente un groupe méthyle, ces composés produisent, en raison de leur activité mixte agoniste/antagoniste dopaminergique, moins d'effets secondaires indésirables, par exemple seulement une faible action émétique ou même aucune action émétique aux doses actives sur le système endocrinien.

Pour les utilisations thérapeutiques indiquées plus haut, ces composés seront administrés à une dose quotidienne

- 1) d'environ 1 à 40 mg pour l'utilisation comme antagonistes des effets de l'apomorphine, et
- 2) d'environ 0,1 à 10 mg pour l'utilisation comme inhibiteurs de la sécrétion de la prolactine, avantageusement en doses fractionnées 2 à 4 fois par jour sous forme de doses unitaires, ou sous une forme à libération prolongée.

Les doses unitaires appropriées contiennent par conséquent, en fonction des utilisations correspondantes ci-dessus,

- 1) d'environ 0,25 à environ 20 mg, et
- 2) d'environ 0,025 à environ 5 mg

5 de substance active en association avec un diluant ou un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule I peuvent être administrés sous forme de base libre ou sous forme de leurs sels d'addition d'acides. Ces sels peuvent être préparés selon les méthodes habituelles et ont le même ordre d'activité que les bases libres.

10 L'invention comprend donc les composés de formule I pour l'utilisation en thérapeutique comme médicaments, par exemple comme antagonistes des effets de l'apomorphine ou, dans le cas des composés de formule Ia et des composés de formule Ib dans lesquels R₂' 15 signifie un groupe méthyle, comme inhibiteurs de la sécrétion de la prolactine ou pour l'utilisation comme agonistes dopaminergiques.

L'invention comprend également un médicament contenant comme principe actif un composé de formule I, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable.

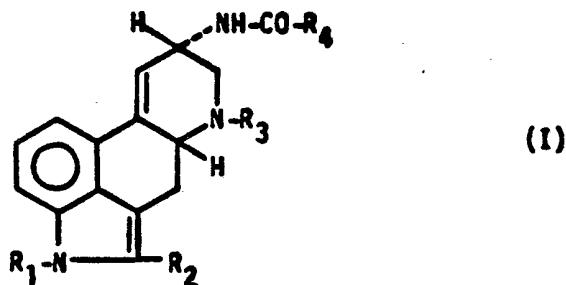
20 En tant que médicaments, les composés sont administrés de préférence sous forme d'une composition pharmaceutique comprenant un composé de formule I, sous forme de base ou sous forme d'un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue pharmaceutique, en association avec un véhicule ou diluant acceptable du point de vue pharmaceutique.

25 De telles compositions, qui font également partie de l'invention, peuvent être préparées selon les méthodes habituelles et se présentent par exemple sous forme de comprimés, de capsules, de solutés injectables ou de suspensions.

- 13 -

REVENDICATIONS1.- Les 8α -acylaminoergolines de formule I

5

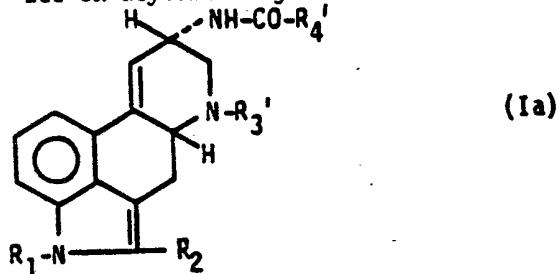


10 dans laquelle

- R₁ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,
- R₂ représente l'hydrogène, le chlore, le brome ou un groupe méthyle,
- R₃ représente un groupe alkyle en C₁-C₅ ou alcényle en C₃-C₅ dans lequel la double liaison n'est pas située sur l'atome de carbone adjacent à l'atome d'azote, et
- R₄ représente un groupe alkyle en C₁-C₇, un groupe cycloalkyle en C₃-C₇, un groupe adamantyle, un groupe phényle, un groupe phényle portant un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes alkyle en C₁-C₃, alcoxy en C₁-C₃, alkylthio en C₁-C₃, trifluorométhyle, hydroxy, nitro, amino, mono-(alkyl en C₁-C₃)amino et di-(alkyl en C₁-C₃)amino, ou un groupe phényle condensé à un hétérocycle non aromatique à 5 ou 6 chaînons comportant 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène et/ou le soufre,
- ni R₃, ni R₄ ne pouvant signifier un groupe méthyle lorsque R₂ représente l'hydrogène,
- et leurs sels d'addition d'acides.

2.- Les 8α -acylaminoergolines de formule Ia

30



dans laquelle

R_1 et R_2 ont les significations données à la revendication 1,

R_3' représente un groupe alkyle en C₂-C₅ ou alcényle en C₃-C₅ dans lequel la double liaison n'est pas située sur l'atome de carbone adjacent à l'atome d'azote, et

5

R_4' représente

(i) un groupe alkyle en C₃-C₇ ou cycloalkyle en C₃-C₇, ou bien

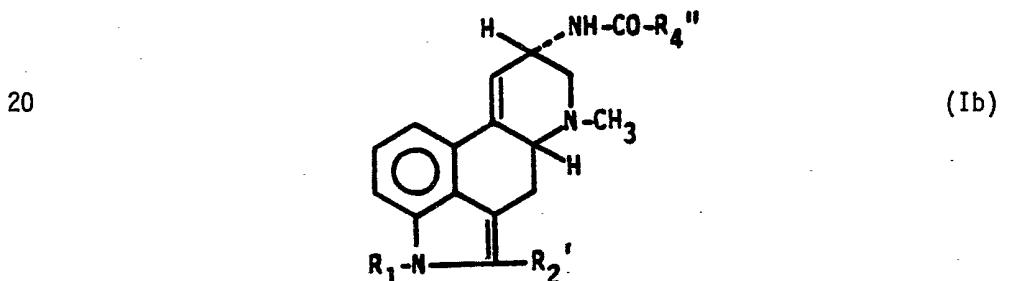
10

(ii) un groupe phényle, un groupe phényle portant un ou deux substituants choisis parmi les groupes alkyle en C₁-C₂, alcoxy en C₁-C₂, alkylthio en C₁-C₂, hydroxy et nitro, ou un groupe phényle substitué sur deux atomes de carbone adjacents par un reste bivalent de formule -O-CH₂-O- ou -Z-(CH₂)_n-, où Z signifie l'oxygène ou le soufre et n signifie 2 ou 3,

15

et leurs sels d'addition d'acides.

3.- Les 8 α -acylaminoergolines de formule Ib



25 dans laquelle

R_1 a la signification donnée à la revendication 1,

R_2' représente le chlore, le brome ou un groupe méthyle, et

R_4'' représente un groupe alkyle en C₁-C₇, cycloalkyle en C₃-C₇ ou adamantyle,

30 et leurs sels d'addition d'acides.

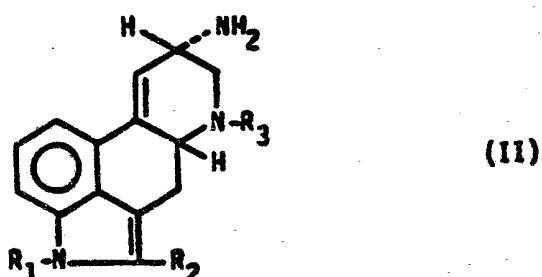
4.- La 2-bromo-6-méthyl-8 α -pivaloylamino-9,10-didéhydro-ergoline, la 2-chloro-6-méthyl-8 α -pivaloylamino-9,10-didéhydro-ergoline et la 6-n-propyl-8 α -benzoylamino-9,10-didéhydro-ergoline, et leurs sels d'addition d'acides.

- 15 -

5.- La 2,6-diméthyl-8 α -pivaloylamino-9,10-didéhydro-
ergoline et ses sels d'addition d'acides.

6.- Un procédé de préparation des 8 α -acylamino-
ergolines de formule I spécifiées à la revendication 1, et de
5 leurs sels d'addition d'acides, caractérisé en ce qu'il comprend
a) la réaction d'un composé de formule II

10



15

dans laquelle R₁, R₂ et R₃ ont les significations données à la
revendication 1, avec un acide de formule III

20



25

dans laquelle R₄ a la signification donnée à la revendication 1,
ou un dérivé fonctionnel réactif de cet acide, ou

- b) la chloration ou la bromation d'un composé de formule I dans
laquelle R₂ représente l'hydrogène, pour préparer le composé
correspondant de formule I dans laquelle R₂ représente le chlore
ou le brome, ou
- c) l'introduction d'un groupe alkyle en C₁-C₄ sur l'atome d'azote
en position 1 d'un composé de formule I dans laquelle R₁ repré-
sente l'hydrogène, pour préparer le composé correspondant de
formule I dans laquelle R₁ représente un groupe alkyle en C₁-C₄,
et la récupération du composé de formule I ainsi obtenu sous forme
de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide.

30

7.- Une 8α -acylaminoergoline selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, sous forme de base libre ou d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, pour l'utilisation comme médicament .

5 8.- Une 8α -acylaminoergoline selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, sous forme de base libre ou d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, pour l'utilisation comme neuroleptique.

10 9.- Un médicament, caractérisé en ce qu'il contient, comme principe actif, une 8α -acylaminoergoline telle que spécifiée à l'une quelconque des revendications 1 à 5, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable.

15 10.- Une composition pharmaceutique , caractérisée en ce qu'elle comprend une 8α -acylaminoergoline selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, sous forme de base ou sous forme d'un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue pharmaceutique, en association avec un véhicule ou diluant acceptable du point de vue pharmaceutique.