



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 657 366 A5

⑤① Int. Cl.4: C 07 D 457/02
A 61 K 31/48

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

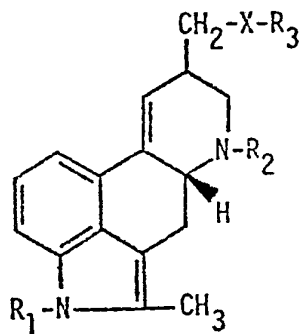
⑳ Gesuchsnummer: 4269/83	㉗ Inhaber: Sandoz AG, Basel
㉒ Anmeldungsdatum: 05.08.1983	
㉔ Patent erteilt: 29.08.1986	
㉕ Patentschrift veröffentlicht: 29.08.1986	㉚ Erfinder: Gull, Peter, Dr., Reinach BL

⑤④ **Mutterkornalkaloide, ihre Herstellung und Verwendung.**

⑤⑦ Die Erfindung betrifft (2-Methyl-lyserg-8-yl)methyl-äther und thioäther sowie Verfahren zu ihrer Herstellung durch Verätherung. Die erfindungsgemässen Verbindungen sind als Antidepressiva, Neuroleptika und zur Behandlung der senilen Demenz, der zerebralen Insuffizienz und der Migräne geeignet.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindung der Formel I,



worin

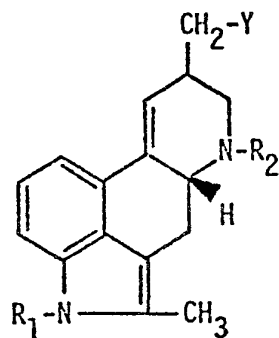
X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,
R₁ für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl steht,

R₂ für Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht und
R₃ Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls durch Halogen mit einer Atomzahl von 9 bis 35 oder Alkyl oder Alkoxy mit je 1 bis 4 Kohlenstoffatomen mono-, di- oder trisubstituierte Phenylgruppe bedeutet,
in Form der freien Base oder eines Säureadditionssalzes.

2. Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1, worin X für Schwefel steht, in Form der freien Base oder eines Säureadditionssalzes.

3. Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 und 2, als Pharmazeutikum.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1 und ihrer Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man in Verbindungen der Formel II,



worin R₁ und R₂ wie im Anspruch 1 definiert sind und Y für einen austauschbaren Rest steht, Y gegen einen Rest der Formel III,



worin X und R₃ wie im Anspruch 1 definiert sind, austauscht und die erhaltenen Verbindungen der Formel I als Basen oder in Form von Säureadditionssalzen gewinnt.

5. Verfahren gemäss Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel IV,



worin X und R₃ wie im Anspruch 1 definiert sind und M für Wasserstoff oder ein Alkalimetall steht, umsetzt.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 und 2, zusammen mit pharmakologisch indifferenten Stoffen.

7. Verbindung der Formel II, definiert in Anspruch 4, als

2

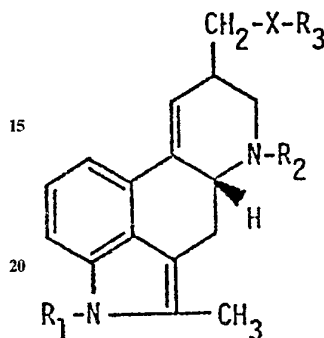
Mittel zur Ausführung des Verfahrens gemäss Anspruch 4.

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Mutterkornalkaloide, Verfahren zu deren Herstellung und pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Mutterkornalkaloide enthalten.

I

10 Insbesondere werden Verbindungen der Formel I umfasst,



I

worin

25 X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,
R₁ für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl steht,

R₂ für Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht und
R₃ Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls durch Halogen mit einer Atomzahl von 9 bis 35 oder Alkyl oder Alkoxy mit je 1 bis 4 Kohlenstoffatomen mono-, di- oder trisubstituierte Phenylgruppe bedeutet,
in Form der freien Basen oder ihrer Säureadditionssalze.

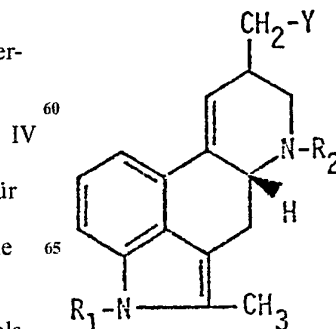
30 Sofern in den Verbindungen der Formel I vorstehend definierte Alkyl- oder Alkoxygruppen enthalten sind, besitzen diese vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatome und stellen insbesondere Methyl oder Methoxy dar.

In den Verbindungen der Formel I bedeutet X vorzugsweise Schwefel. Bevorzugt steht R₁ für Wasserstoff. Sofern ein in R₃ enthaltener Substituent für vorstehend definiertes Halogen steht, stellt er vorzugsweise Chlor oder Brom dar.

Die Verbindungen der Formel I können in Form von zwei Isomerengruppen vorliegen, nämlich die Verbindungen mit der Konfiguration 8R und diejenigen mit der Konfiguration 8S. Die Verbindungen der Formel I mit der Konfiguration 8R sind bevorzugt.

45 Gemäss der vorliegenden Erfindung gelangt man zu den erfindungsgemässen Verbindungen, indem man in einem entsprechenden 8-CH₂-Y-Derivat, worin Y für einen austauschbaren Rest steht, Y gegen einen Äther- oder Thioäther-Rest austauscht und die erhaltenen Verbindungen als freie Basen oder in Form von Säureadditionssalzen gewinnt.

Insbesondere gelangt man zu den Verbindungen der Formel I und ihren Salzen, indem man eine Verbindung der Formel II, 55



II

worin R_1 und R_2 obige Bedeutung besitzen und Y für einen austauschbaren Rest steht, Y gegen einen Rest der Formel III,



worin X und R_3 obige Bedeutung besitzen, austauscht und die erhaltenen Verbindungen der Formel I als Basen oder in Form von Säureadditionssalzen gewinnt.

Vorzugsweise wird der Rest der Formel III so eingeführt, dass man die Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel IV,



worin X und R_3 obige Bedeutung besitzen und M für Wasserstoff oder ein Alkalimetall steht, umsetzt.

Die erfindungsgemässe Umsetzung kann analog zu bekannten Methoden für die Herstellung ähnlicher Verbindungen erfolgen.

Der austauschbare Rest Y steht z.B. für Halogen, wie Chlor oder Brom oder für einen Rest $-O-SO_2-R$, worin R niederes Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl bedeutet.

Die Umsetzung zwischen den Verbindungen der Formeln II und IV wird zweckmässig in einem Lösungsmittel durchgeführt. Besonders geeignet sind unter den Reaktionsbedingungen inerte, aprotische, polare Lösungsmittel, beispielsweise Amide organischer Carbonsäuren wie Dimethylformamid oder aber auch Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Acetonitril, gegebenenfalls im Gemisch mit einem geringen Anteil Wasser.

Man arbeitet vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, beispielsweise zwischen etwa 50 bis 100°.

Die Reaktion wird zweckmässig unter Sauerstoffabschluss, beispielsweise unter Stickstoffatmosphäre vorgenommen.

Man setzt mit Vorteil einen Überschuss an Verbindung der Formel III ein, beispielsweise etwa 2 bis 10 Mol Verbindung der Formel III pro Mol Verbindung der Formel II.

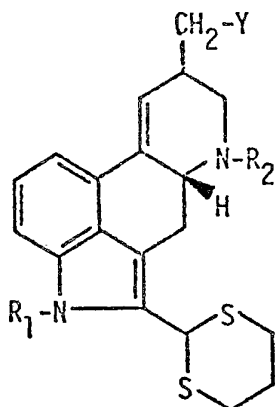
Vorzugsweise setzt man als Verbindung der Formel II das entsprechende Mesylat oder Tosylat ein.

Im allgemeinen steht M in den Verbindungen der Formel IV vorzugsweise für ein Alkalimetall.

Die Aufarbeitung der gemäss obigen Verfahren erhaltenen Reaktionsgemische und die Reinigung der so gewonnenen Verbindungen der Formel I kann nach an sich bekannten Methoden erfolgen.

Die Verbindungen der Formel I können in freier Form oder in Form ihrer Additionssalze mit Säuren vorliegen. Aus den freien Basen lassen sich in bekannter Weise Säureadditionssalze herstellen und umgekehrt.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II können z.B. hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel V,

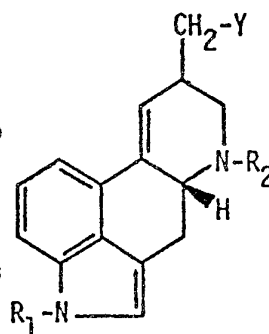


III 5

10

IV

15



VI

worin R_1 , R_2 und Y obige Bedeutung besitzen, mit 1,3-Dithian, auf an sich bekannte Weise.

Die Verbindungen der Formel II, worin R_1 für Wasserstoff steht, können auch hergestellt werden, indem man auf an sich bekannte Weise in einem 6-Alkyl-ergolin-8 β -carbonsäurealkylester das Stickstoff in Stellung 1 z.B. mit einer Benzoxycarbonylgruppe schützt, die 2-Methylgruppe einführt und die Schutzgruppe entfernt, wobei die 6-Alkyl-2-methyl-ergolin-8 β -carbonsäure entsteht, die in die gewünschte Verbindung der Formel II überführt wird.

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder nach an sich bekannten Verfahren bzw. analog zu den hier beschriebenen oder analog zu an sich bekannten Verfahren herstellbar.

Die erfindungsgemässen Verbindungen in freier Form bzw. in Form von Additionssalzen mit physiologisch verträglichen Säuren, weisen im Tierversuch interessante pharmakodynamische Eigenschaften auf. Sie können als Heilmittel verwendet werden.

Die erfindungsgemässen Verbindungen bewirken im Beobachtungstest ab 3 mg/kg p.o. (bei der Maus) oder mit 30 mg/kg i.p. (bei der Ratte) eine Verlängerung des Wachzustandes sowie eine erhöhte Reaktivität auf externe Reize.

Ausserdem verstärken sie in vitro bei 0,1 mg/ml den elektrisch induzierten Acetylcholin-Release aus Hippocampus-schnitten der Ratte (Serotoninagonistische Wirkung).

Aufgrund dieser Aktivitäten können die erfindungsgemässen Verbindungen für die Indikation senile Demenz Anwendung finden.

Ferner bewirken sie im Versuch des über 48 Stunden kontinuierlich abgeleiteten EEG bei der Ratte (H. Kleinlogel et al., Waking and Sleeping 1980, 4, S. 77-85), mit Dosen von 3 bis 30 mg/kg p.o., eine Hemmung des Paradoxalschlafes ohne darauf folgende Zunahme (rebound effect).

Aufgrund dieser Wirkung können sie als Antidepressiva verwendet werden.

Die erfindungsgemässen Verbindungen antagonisieren überdies in vitro bei 1 mg/l die Apomorphinwirkung auf den elektrisch stimulierten Acetylcholin-Release aus Striatumschnitten der Ratte [Methode nach R. Markstein, J. Neural Transmission 51, 39-59 (1981)].

Im Striatum bewirken sie bei 10 mg/kg p.o. eine starke Erhöhung an beiden Dopamin-Metaboliten 3,4-Dihydroxyphenylethylsäure und Homovanillinsäure (DOPAC und HVA) [für die quantitative Bestimmung der Parameter siehe F. Karoum et al., Europ. J. Pharmacol. 44, 311-318 (1977) und H.R. Bürki et al., Psychopharmacology 57, 227-237 (1978)]. Gleichzeitig wird bei derselben Dosis die Aktivität der Tyrosinhydroxylase in vivo erhöht (Methode nach A. Carlson et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.

275, 163–168). (Diese Eigenschaften sprechen für eine dopaminantagonistische Wirkung.) Aufgrund dieser Aktivitäten können die erfindungsgemässen Verbindungen als Neuroleptika, insbesondere für die Indikation Schizophrenie Anwendung finden.

Ferner verstärken sie bei 0,01–0,1 mg/kg i.v. oder 10 mg/kg p.o. die ^{14}C -Deoxyglucose-Aufnahme in bestimmten Gehirnnarealen, insbesondere den lateralen Habenulakernen (Methode nach L. Sokoloff, Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 1981, 1, 7–36, H.E. Savaki et al., Brain Research 1982, 233, 347 und J. McCulloch et al., Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 1981, 1, 133–136).

Aufgrund dieser Aktivitäten können sie für die Indikation zerebrale Insuffizienz Anwendung finden.

Überdies bewirken sie vasokonstriktorische Aktivität, welche in vitro an Spinalstreifen der Arteria carotis externa des Hundes [E. Müller-Schweinitzer, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 292, 113–118 (1976)] mit Dosen ab 10 nM/Liter gezeigt werden kann.

Aufgrund dieser Wirkung können die erfindungsgemässen Verbindungen zur Behandlung der Migräne verwendet werden.

Für die oben genannten Anwendungen variiert die zu verwendende Dosis selbstverständlich je nach verwendeter Substanz, Art der Administration und der gewünschten Behandlung. Im allgemeinen werden aber befriedigende Resultate mit Dosen von ungefähr 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht erreicht; die Administration kann mit einer Dosis täglich vorgenommen werden oder nötigenfalls in mehreren Teildosen erfolgen. Für grössere Säugetiere liegt die Tagesdosis im Bereich von etwa 1 bis 100 mg der Substanz, geeignete Dosierungsformen für z.B. orale Anwendungen enthalten im allgemeinen ungefähr 0,3 bis 50 mg wirksame Substanz neben festen oder flüssigen Trägersubstanzen oder Verdünnungsmitteln.

Gegenstand der Erfindung sind auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die die erfindungsgemässen Verbindungen enthalten. Für ihre Herstellung können die in der Pharmazie gebräuchlichen Hilfs- und Trägerstoffe verwendet werden.

In den nachfolgenden Beispielen, die die Erfindung näher erläutern, erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden und sind unkorrigiert.

Die in diesen Beispielen aufgeführten Verbindungen können analog dem nachfolgenden, für die Herstellung des 2,6-Dimethyl-8 β -(2-pyridyl-thiomethyl)-9,10-didehydroergolins beschriebenen Verfahrens hergestellt werden.

2,6-Dimethyl-8 β -(2-pyridyl-thiomethyl)-9,10-didehydroergolin

a) 2-(1,3-Dithian-2-yl)-lysergolmesylat

Zu einer Lösung von 4,2 g (33,9 mM) Dithian in 100 ml Chloroform werden innerhalb 30 Minuten bei -30° 2,9 ml (35,6 mM) Sulfurylchlorid in 15 ml Chloroform zugetropft. Nachdem die Temperatur auf 20° gestiegen ist, wird 30 Minuten bei 20° gerührt. Bei -10° werden 7,5 g (22,6 mM) Lysergolmesylat in 100 ml Chloroform zugegeben. Nachdem die Temperatur des Reaktionsgemisches auf 20° gestiegen ist, wird 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Eis/Wasser versetzt, mit 2 N Sodalösung neutralisiert und mit Methylenchlorid, enthaltend 10% Isopropanol, extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

werden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Es resultieren 11 g Rohprodukt, die an Kieselgel mit Methylenchlorid, enthaltend 2% Methanol, chromatographiert werden, wobei 4,3 g der Titelverbindung nebst 2,7 g 5 Lysergolmesylat eluiert werden.

b) 2-Methyl-lysergolmesylat

100 ml einer Suspension von Raney-Nickel in Wasser wird 4mal mit je 100 ml Dimethylformamid/Aceton (1:4) gewaschen. Der gewaschene Raney-Nickel wird unter Argon mit 115 ml Dimethylformamid/Aceton (1:4) versetzt. Zur gerührten Suspension wird bei Zimmertemperatur eine Lösung von 4,3 g (9,6 mM) 2-(1,3-Dithian-2-yl)-lysergolmesylat in 80 ml Dimethylformamid/Aceton (1:4) gegossen und 15 2¼ Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Anschliessend wird filtriert und der Filtrerrückstand 2mal mit je 115 ml Dimethylformamid/Aceton (1:2) gewaschen. Nach dem Eindampfen des Filtrates und Trocknen am Hochvakuum resultieren 2 g der rohen Titelverbindung, die an 90 g Kieselgel 20 mit Methylenchlorid, enthaltend 2% Methanol, chromatographiert werden. Es werden 1,3 g der Titelverbindung als beiger Schaum eluiert.

c) 2,6-Dimethyl-8 β -(2-pyridyl-thiomethyl)-9,10-didehydroergolin

Eine Lösung von 1,3 g (3,75 mM) 2-Methyl-lysergolmesylat und 1 g (9 mM) 2-Mercapto-pyridin in 20 ml Dimethylformamid wird mit 4,5 ml 2 N Natronlauge versetzt und 18 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Der Ansatz wird 30 mit Wasser versetzt und mit Methylenchlorid, enthaltend 10% Isopropanol, extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingedampft und am Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird an 120 g Kieselgel mit Chloroform, enthaltend 2% Methanol und 0,1% konz. NH_3 , chromatographiert. Es resultieren 1,3 g der Titelverbindung. Das Hydrochlorid der Titelverbindung kristallisiert aus Äthanol beim Einengen. Smp.: Zers. ab 253° ; $[\alpha]_D^{20} = +58^{\circ}$ [c = 0,370 in Äthanol/Wasser (1:1)].

Beispiel 1

2,6-Dimethyl-8 β -(p-methylphenyl-thiomethyl)-9,10-didehydroergolin
Smp.: $206\text{--}208^{\circ}$ (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +22^{\circ}$ (c = 0,54 in Pyridin).

Beispiel 2

2,6-Dimethyl-8 β -phenylthiomethyl-9,10-didehydroergolin
Smp.: $178\text{--}180^{\circ}$ (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +33^{\circ}$ (c = 0,76 in Pyridin).

Beispiel 3

2,6-Dimethyl-8 β -(p-methylphenoxy-methyl)-9,10-didehydroergolin
Smp.: $173\text{--}175^{\circ}$ (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +39^{\circ}$ (c = 0,65 in Pyridin).

Beispiel 4

2,6-Dimethyl-8 β -methylthiomethyl-9,10-didehydroergolin
Smp. des Hydrochlorids: $288\text{--}289^{\circ}$; $[\alpha]_D^{20} = +92^{\circ}$ [c = 0,5 in Äthanol/Wasser (1:1)].

Beispiel 5

2-Methyl-6-propyl-8 β -methylthiomethyl-9,10-didehydroergolin
Smp. des Hydrochlorids: $252\text{--}253^{\circ}$ (Zers.).