



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 652 720 A5

⑤ Int. Cl.4: C 07 D 457/12
A 61 K 31/48

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑲ Gesuchsnummer: 863/83

⑦ Inhaber:
Sandoz AG, Basel

⑳ Anmeldungsdatum: 16.02.1983

㉑ Patent erteilt: 29.11.1985

㉒ Patentschrift
veröffentlicht: 29.11.1985

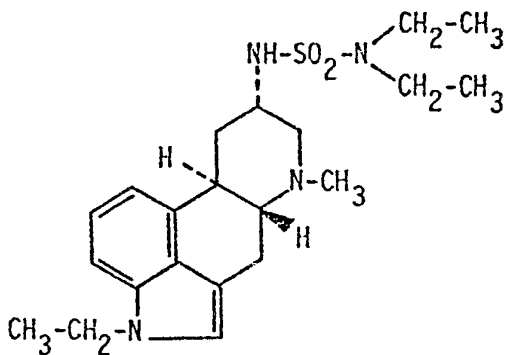
⑧ Erfinder:
Pfäffli, Paul, Dr., Oberwil BL

⑤④ Ergolinderivate, ihre Herstellung und Verwendung.

⑤⑦ Die Erfindung betrifft das N,N-Diäthyl-N'-[(8α)-1-äthyl-6-methyl-ergolin-8-yl]-sulfamid und seine Herstellung durch N-Alkylierung. Die Verbindung zeichnet sich insbesondere durch eine Dopaminrezeptoren stimulierende Wirkung aus.

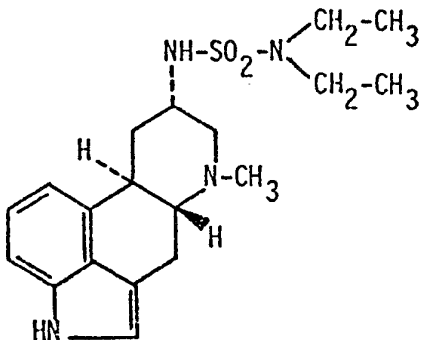
PATENTANSPRÜCHE

1. Das N,N-Diäthyl-N'-(8 α)-1-äthyl-6-methyl-ergolin-8-yl]-sulfamid der Formel I



und seine Säureadditionssalze.

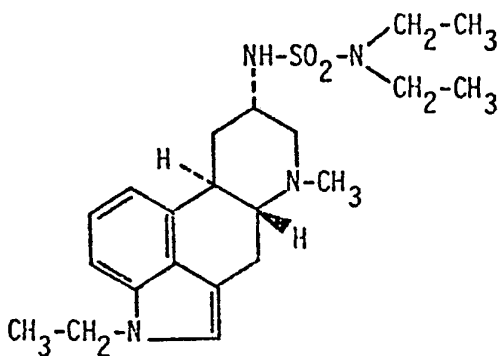
2. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1 und ihrer Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel II



alkyliert und die erhaltene Verbindung der Formel I gewünschtenfalls in ihre Säureadditionssalze überführt.

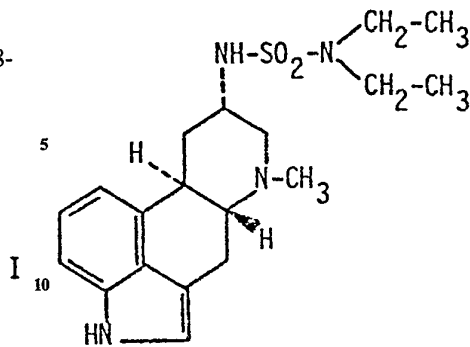
3. Heilmittel, dadurch gekennzeichnet, dass sie die Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1 oder deren physiologisch verträgliche Salze enthalten.

Die Erfindung betrifft das N,N-Diäthyl-N'[(8 α)-1-äthyl-6-methyl-ergolin-8-yl]-sulfamid der Formel I



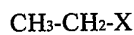
und seine Säureadditionssalze.

Erfindungsgemäss gelangt man zu der Verbindung der Formel I und ihren Salzen, indem man die Verbindung der Formel II



15 alkyliert und die erhaltene Verbindung der Formel I gewünschtenfalls in ihre Säureadditionssalze überführt.

Das erfindungsgemässe Verfahren kann nach an sich zur Alkylierung des Indol-Stickstoffs üblichen Methoden durchgeführt werden. Beispielsweise kann die Verbindung der Formel II mit Verbindungen der Formel III



III

25 worin X für den Säurerest eines reaktionsfähigen Esters, vorzugsweise für Halogen oder einen organischen Sulfonsäurerest steht, auf an sich bekannte Weise umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in einem inerten organischen Lösungsmittel, bei Temperaturen zwischen ca. -40 und +100°C, in Gegenwart einer Base.

30 Die erhaltene Verbindung der Formel I kann auf an sich bekannte Weise aus dem Reaktionsgemisch isoliert und gereinigt werden.

Die freie Base kann in bekannter Weise in Säureadditionssalze umgewandelt werden und umgekehrt.

35 Die Ausgangsverbindung der Formel II ist bekannt.

Die Verbindung der Formel I fällt unter den allgemeinen Schutzzumfang der Deutschen Offenlegungsschrift 2 656 344, ist aber bisher noch nicht spezifisch beschrieben worden.

40 Die Verbindung der Formel I und ihre Säureadditionssalze zeichnen sich im Tierversuch im Vergleich zu den bekannten Verbindungen der Deutschen Offenlegungsschrift 2 656 344 durch ein besonders interessantes pharmakologisches Wirkungsprofil aus und können daher als Heilmittel verwendet werden.

45 Insbesondere zeigen diese Verbindungen eine Dopaminrezeptorenstimulierende Wirkung. Die dopaminergen Eigenschaften konnten an Ratten, bei denen durch eine 6-Hydroxydopamin-Injektion in die substantia nigra eine unilaterale Verletzung der nigro-neostriatalen Dopaminbahn erzeugt wurde, mit Dosen zwischen etwa 0,05 bis 3 mg/kg festgestellt werden [Methode nach U. Ungerstedt, Acta physiol. scand. Suppl. 367, 69-93 (1973)]. Nach Verabreichung des Wirkstoffes war eine deutliche Aktivierung dadurch erkennbar, dass die Ratten in Richtung der nicht denervierten Seite 55 rotierten.

Die Verbindungen können aufgrund ihrer dopaminergen Eigenschaften zur Behandlung von Parkinsonismus Anwendung finden.

I Ferner besitzen die Verbindungen eine Prolaktinsekretionshemmende Wirkung. So hemmen sie bei der Ratte die Implantationen nach subkutaner Applikation von Dosen zwischen 0,03 und 3 mg/kg [Lit.: Experientia 34, 1330 (1978)] und bei der männlichen Ratte die Prolaktinsekretion mit Dosen von 0,05 bis 5 mg/kg p.o. [Lit.: Flückiger et al., Postgraduate Med. Journal, 52 Suppl. 1, 57 (1976)].

Die Verbindungen können aufgrund ihrer Prolaktinsekretionshemmenden Wirkung zur Behandlung der Hyperprolaktinämie Anwendung finden.

Die Verbindung der Formel I bewirkte im o.e. Versuch nach Ungerstedt 774 Umdrehungen nach 3 mg/kg p.o. Im o.e. Implantationen-Versuch und im Versuch bei der männlichen Ratte weist sie eine ED₅₀ von 0,23 mg/kg s.c. bzw. 0,65 mg/kg s.c. auf. Ferner blieb sie im Infusionsversuch bei der Katze ohne nennenswerten Einfluss auf den Blutdruck. Diese Ergebnisse deuten auf eine besonders selektive dopaminerge Wirkung.

Für die oben genannten Anwendungen variiert die zu verwendende Dosis selbstverständlich je nach 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 Säugtiere liegt die Tagesdosis im Bereich von etwa 0,5 bis 100 mg der Substanz, geeignete Dosierungsformen für z.B. orale Anwendungen enthalten im allgemeinen ungefähr 0,3 bis 100 mg wirksame Substanz neben festen oder flüssigen Trägersubstanzen oder Verdünnungsmitteln.

Als Heilmittel kann die Verbindung der Formel I bzw. ihre physiologisch verträglichen Salze allein oder in geeigneter Arzneiform mit pharmakologisch indifferenten Stoffen verabreicht werden.

Das nachfolgende Beispiel erläutert die Erfindung. Tempe-

raturangaben erfolgen in Celsiusgraden und sind unkorrigiert.

Beispiel

5 N,N-Diäthyl-N'-[(8 α)-1-äthyl-6-methyl-ergolin-8-yl]-sulfamid

Zu einem Gemisch von 35 mg (0,22 mmol) Eisentrichlorid, 7,52 ml (80 mmol) Tertiärbutylalkohol und 40 ml flüssigem Ammoniak wurden unter Rühren und Trockeneiskühlung 10 portionenweise insgesamt 1,61 g (70 mA) Natriummetall und anschliessend 7,53 g (20 mmol) N,N-Diäthyl-N'-[(8 α)-6-methyl-ergolin-8-yl]-sulfamid gegeben. Unter Rückfluss wurden innert 4 Stunden 1,938 ml (24 mmol) Aethyljodid zugetropft und das Reaktionsgemisch anschliessend 15 Stunden unter Rückfluss weitergerührt.

Über Nacht liess man unter Rühren das Ammoniak abdampfen und das Reaktionsgemisch auf Zimmertemperatur aufwärmen. Nach Verteilung zwischen 80 ml 2 M wässriger Ammoniumsulfat-Lösung und Methylenchlorid, 20 Nachextrahieren, Waschen und Trocknen mit Natriumsulfat, Eindampfen der organischen Phasen und Chromatographie an 170 g Kieselgel mit Toluol/Methanol (98/2) wurde aus Toluol/Hexan (50/50) kristallisiert.

Smp.: 101-102°; $[\alpha]_D^{20} = -64,6^\circ$ (1,018% in Chloroform).