



(12)

# PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2248/88

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> : C07D 457/12  
//A61K 31/48

(22) Anmeldetag: 11. 1.1985

(42) Beginn der Patentdauer: 15.10.1990

(45) Ausgabetag: 10. 5.1991

(62) Ausscheidung aus Anmeldung Nr.: 59/85

(30) Priorität:

12. 1.1984 DE 3400853 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

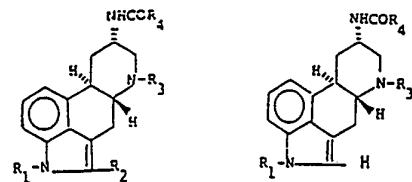
CH-PS 615929 CH-PS 622518 CH-PS 628895 DE-OS2530577  
DE-OS2656344

(73) Patentinhaber:

SANDOZ-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSEGESELLSCHAFT M.B.H.  
A-1235 WIEN (AT).

## (54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NEUEN 8ALPHA-ACYLAМИNOERGOLINEN

(57) Verfahren zur Herstellung von neuen 8 alpha-Acyloaminoergolinen der Formel I worin R<sub>1</sub> für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, R<sub>2</sub> für Cl oder Br, R<sub>3</sub> für Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen und R<sub>4</sub> für Alkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Adamantyl, gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkylthio mit 1 bis 3 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen) und/oder N(Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen)<sub>2</sub> einmal oder mehrmals substituiertes Phenyl, oder Phenyl, das mit einem nicht-aromatischen, 1 oder 2 Q und/oder S-Atome enthaltenden 5- oder 6-Ring kondensiert ist, stehen, und ihren Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II worin R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> obige Bedeutung haben, chloriert oder bromiert und die erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls in ihre Säureadditionssalze überführt. Die hergestellten Verbindungen besitzen prolaktinsekretionshemmende, LH-sekretionshemmende und dopamin-agonistische/dopamin-antagonistische Wirkungen.



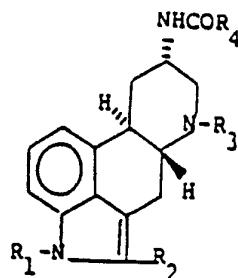
AT 392 640 B

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen  $8\alpha$ -Acrylaminoergolininen der Formel I

5

10

15



I

worin

20  $R_1$  für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen $R_2$  für Cl oder Br, $R_3$  für Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen und25  $R_4$  für Alkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkylthio mit 1 bis 3 C-Atomen,  $CF_3$ , OH,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , NH(Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen) und/oder N(Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen)<sub>2</sub> einmal oder mehrmals substituiertes Phenyl, oder Phenyl, das mit einem nicht-aromatischen, 1 oder 2 O- und/oder S-Atome enthaltenden 5- oder 6-Ring kondensiert ist, stehen, sowie ihrer Säureadditionssalze.

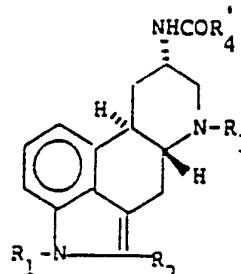
Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, welche den nachfolgenden Formeln Ia und Ib entsprechen.

30

Verbindungen der Formel Ia:

35

40



Ia

45

worin  $R_1$  und  $R_2$  die oben erwähnte Bedeutung haben,50  $R'_3$  für Alkyl mit 2 bis 5 C-Atomen und $R'_4$  für

55

a) Alkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, oder

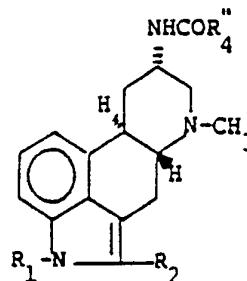
b) gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen, Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen, Alkylthio mit 1 oder 2 C-Atomen, OH und/oder  $NO_2$  mono- oder disubstituiertes Phenyl oder durch  $-O-CH_2-O-$  oder durch einen zweiwertigen Rest der Formel  $-Z-(CH_2)_n-$ , worin Z ein O- oder S-Atom und n 2 oder 3 bedeuten, an zwei benachbarten C-Atomen substituiertes Phenyl, stehen.

Verbindungen der Formel Ib:

5

10

15



Ib

worin

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> die oben erwähnte Bedeutung haben und20 R<sub>4</sub> für Alkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen oder Adamantyl stehen.

Alle Alkylreste in den oben erwähnten Formeln können geradkettig oder verzweigt sein.

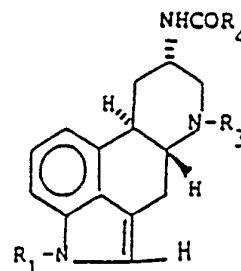
25 Die Verbindungen der Formel I, worin R<sub>1</sub> für Wasserstoff, R<sub>3</sub> für Methyl oder Ethyl und R<sub>4</sub> für Alkyl mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen stehen, fallen unter den Schutzmfang der CH-PS 615 929 und der DE-OS 2 530 577, werden dort jedoch nicht spezifisch genannt. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen weisen prolaktinsekretionshemmende, LH-sekretionshemmende und dopamin-agonistische/dopamin-antagonistische Wirkungen auf, während die gemäß der CH-PS 615 929 und der DE-OS 2 530 577 hergestellten Verbindungen eine prolaktinsekretionshemmende und dopaminagonistische Wirkung haben.30 Verbindungen der Formel I, worin R<sub>1</sub> für Alkyl, R<sub>3</sub> für Methyl oder Ethyl und R<sub>4</sub> für Alkyl mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen stehen, fallen unter den Schutzmfang der DE-OS 2 656 344 bzw. der CH-PS 622 518 und 628 895, werden dort jedoch nicht spezifisch genannt. Die gemäß der DE-OS 2 656 344 bzw. der CH-PS 622 518 und 628 895 hergestellten Verbindungen besitzen prolaktinsekretionshemmende und dopaminagonistische Wirkungen.

35 Die Verbindungen der Formel I werden erfindungsgemäß hergestellt, indem man eine Verbindung der Formel II

35

40

45



II

50

worin

R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>x</sub> obige Bedeutung besitzen, chloriert oder bromiert, und die erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls in ihre Säureadditionssalze überführt.

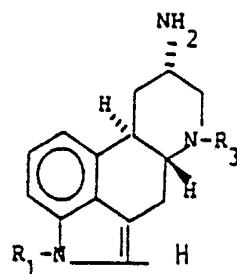
55 Die Chlorierung bzw. Bromierung kann analog zu bekannten Methoden erfolgen. Es können übliche HalogenierungsmitTEL wie die N-Halogen-succinimide oder besonders das Sulfurylchlorid für die Chlorierung bzw. das Pyrrolidonhydrobromidperbromid für die Bromierung eingesetzt werden. Als Lösungsmittel werden inerte Lösungsmittel wie Methylenechlorid oder Tetrahydrofuran verwendet.

Die Verbindungen der Formel II können hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel III

60

5

10



III

15 worin

$R_1$  und  $R_3$  die oben erwähnten Bedeutungen haben, mit einer Carbonsäure der Formel  $R_4COOH$ , worin  $R_4$  die oben erwähnte Bedeutung hat, oder einem reaktiven Derivat einer solchen Carbonsäure umgesetzt.

Das Verfahren kann nach an sich für die Herstellung von Amiden aus Aminen und Carbonsäuren (oder reaktiven Derivaten) allgemein bekannten Verfahren durchgeführt werden. Als reaktive Derivate der Carbonsäuren können z. B. die Säurehalogenide, besonders das Säurechlorid, oder die Imidazolide eingesetzt werden. Die Reaktion mit den Säurechloriden wird vorzugsweise in Gegenwart einer Base, wie Triäthylamin oder Hünig-Base, durchgeführt. Die Reaktion mit den Imidazoliden (die z. B. aus den Carbonsäuren und N,N-Carbonyldiimidazol hergestellt werden), wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran oder Ethanol, z. B. bei Siedetemperatur der Lösung durchgeführt. Geeignet ist auch die Kondensation der Aminoergoline mit Carbonsäuren mittels Propanphosphonsäureanhydrid.

Die Ausgangsverbindungen der Formel III sind bekannt oder können nach an sich bekannten Verfahren, z. B. analog zu den in folgenden Beispielen beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Die Ergoline der Formel I können als freie Basen oder als Säureadditionssalze erhalten werden und die erhaltenen freien Basen können in ihre Säureadditionssalze überführt werden und umgekehrt. Geeignete Säureadditionssalze für pharmazeutische Anwendung sind sowohl die pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalze mit anorganischen Säuren, wie HCl, als auch mit organischen Säuren, wie die Oxal- oder Fumarsäure.

Die Verbindungen der Formel I sowie die pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalze dieser Verbindungen weisen im Tierversuch interessante pharmakodynamische Eigenschaften auf. Sie können daher als Arzneimittel verwendet werden.

Insbesondere besitzen die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I und ihre Salze eine prolaktin (PRL)-sekretionshemmende Wirkung. Diese Wirkung kann z. B. durch die Hemmung der basalen Prolaktinsekretion bei männlichen Ratten nach der Methode E. Flückiger et al. (Experientia 34, 1330, 1978) nachgewiesen werden. In diesem Test zeigen sich die Verbindungen aktiv bei Dosen zwischen 0,0005 und 0,5 mg/kg s. c.

Weiter vermögen die Verbindungen der Formel I, besonders die Verbindungen der Formel Ia, und ihre pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalze die Sekretion des luteinisierenden Hormons (LH) zu hemmen. Diese LH-Hemmung kann mittels folgenden Tests (siehe auch M. Marko und D. Römer, Life Sciences 33, 233-40, 1983) festgestellt werden:

Rattenweibchen (200-250 g) mit regelmäßigem, 4-tägigem Zyklus erhalten die zu prüfende Substanz im Proöstrus um 13.00 und 16.00 Uhr appliziert. Am nächsten Morgen werden sie getötet, die Ovidukte unter einem Stereomikroskop untersucht und vorhandene Eier ausgezählt. Nur wenn keine Eier gefunden werden, wird die Ovulation als gehemmt bewertet. Weiter wird auch der Mittelwert der noch vorhandenen Eier für jede behandelte Gruppe berechnet und so die Dosis, welche eine 50 %-Hemmung ( $ED_{50}$ ) bewirkt, festgestellt. In diesem Test zeigen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen als aktiv in Dosen von 0,05 bis 10 mg/kg Körpergewicht s. c.

Weiter zeigen die Verbindungen der Formel I, besonders die Verbindungen der Formel Ib, und ihre pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalze einen Apomorphinantagonismus, z. B. in dem von Janssen et al. in Arz. Forsch. 10, 1003, 1960 beschriebenen Test nachweisbar. So hemmen diese Verbindungen bereits ab 0,032 mg/kg s. c. während mehreren Stunden das von Apomorphin 10 mg/kg s. c. induzierte, stereotype Nagen. Hierzu ist noch zu bemerken, daß die PRL-sekretionshemmende Wirkung, wie in dem oben erwähnten relevanten Test nachweisbar ist, auch auf eine dopamin-agonistische Aktivität hindeutet. Weiter weist die apomorphin-antagonistische Aktivität, die besonders für die Verbindungen der Formel Ib in dem o. e. relevanten Test nachweisbar ist, auch auf eine dopamin-antagonistische Wirkung hin. So können die Verbindungen der Formel I, besonders die Verbindungen der Formel Ib, als Verbindungen mit einem dopamin-agonistischen/dopamin-antagonistischen Wirkungsbild gekennzeichnet werden.

Aufgrund ihrer PRL-sekretionshemmenden Wirkung sind die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalze wertvoll als PRL-Sekretionshemmer, z. B. bei der Behandlung von Erkrankungen, worin eine Senkung des PRL-Spiegels erwünscht ist, z. B. bei der Behandlung der Galaktorrhoe, inklusive der post-partum Galaktorrhoe, bei der Behandlung von PRL-abhängigen menstrualen Störungen, z. B. der Amenorrhoe, zur Verhinderung der Laktation, u. a. der nachgeburtlichen Laktation oder einer krankhaften Milchbildung, sowie bei der Behandlung von hyperprolaktinämischem Hypogonadismus bei Mann und Frau und bei der Behandlung von Prolaktinomen.

Weiter sind die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalze aufgrund ihrer inhärenten dopamin-agonistischen Wirkung auch wertvoll als Dopaminagonisten, z. B. bei der Behandlung des Morbus Parkinson.

Aufgrund ihrer LH-sekretionshemmenden Wirkung sind die Verbindung der Formel I, besonders der Formel Ia, und ihre pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalze indiziert für Verwendung bei der Behandlung von Erkrankungen mit einer Ätiologie zusammenhängend mit oder reguliert durch LH-Sekretion oder mit einer Ätiologie, worin die physiologische Regulierung der LH-Sekretion eine Rolle spielt, z. B bei der Behandlung von Prostathypertrophie oder bei der Behandlung des Menopause-syndroms, besonders der post-menopausalen Wallungen, sowie bei der Behandlung von Mamma- oder Prostatakarzinomen.

Aufgrund ihrer apomorphinantagonistischen Wirkung sind Verbindungen der Formel I, besonders der Formel Ib, sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalze wertvoll zur Verwendung als Neuroleptika, z. B. bei der Behandlung der Schizophrenie.

Weiter ist noch zu bemerken, daß insofern als neben der PRL-hemmenden Wirkung auch eine apomorphinantagonistische Aktivität vorhanden ist, z. B. wie bei den Verbindungen der Formel Ib, diese Verbindungen und ihre pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalze besonders wertvoll als PRL-Sekretionshemmer sind aufgrund der geringeren Wahrscheinlichkeit unerwünschter Nebeneffekte (z. B. emetische Wirkung) im endokrinologisch wirksamen Dosisbereich.

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 erreicht bei Verabreichung der Verbindungen der Formel I in den nachfolgenden Tagesdosen:

- 30      1) von ca. 0,0007 bis ca. 0,07 mg/kg Körpergewicht für die PRL-Sekretionshemmung/dopaminagonistische Wirkung,  
2) von ca. 0,015 bis ca. 0,15 mg/kg Körpergewicht für die LH-Sekretionshemmung, und  
3) von ca. 0,015 bis ca. 0,6 mg/kg Körpergewicht für die neuroleptische/apomorphinantagonistische Wirkung.

35      Für größere Säugetiere liegt eine geeignete Tagesdosis entsprechend im Bereich von:

- 35      1) ca. 0,05 bis ca. 5 mg (PRL-Sekretionshemmung/dopaminagonistische Wirkung)  
2) ca. 1 bis ca. 10 mg (LH-Sekretionshemmung) und  
40      3) ca. 1 bis ca. 40 mg (neuroleptische/apomorphinantagonistische Wirkung)

Diese Tagesdosis kann in kleineren Einheitsdosen 2-4 mal täglich oder in Retardform erfolgen. Eine geeignete Einheitsdosis enthält daher für die entsprechenden Anwendungen

- 45      1) von ca. 0,01 bis ca. 2,5 mg  
2) von ca. 0,25 bis ca. 5,0 mg  
3) von ca. 0,25 bis ca. 20,0 mg

50      der Verbindungen der Formel I neben pharmazeutisch akzeptablen Verdünnungsmitteln oder Trägersubstanzen. Die Verbindungen der Formel I können, als freie Base oder als pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze, enteral (z. B. oral, beispielsweise als Tabletten oder Kapseln) oder parenteral (z. B. als Injektionslösungen oder Suspensionen) verabreicht werden.

In den nachfolgenden Beispielen erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden und sind unkorrigiert.

55      Beispiel 1:

2-Brom-6-propyl-8 $\alpha$ -pivaloylamino-ergolin

3,1 g 6-Propyl-8 $\alpha$ -pivaloylamino-ergolin werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit einer Lösung von 4,6 Pyrrolidonhydrobromid-perbromid, gelöst in 100 ml Tetrahydrofuran, tropfenweise versetzt.

60      Nach einer Reaktionszeit von 2 Stunden wird mit 1N Kaliumcarbonatlösung freigesetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und der

## AT 392 640 B

Rückstand an 100 g Kieselgel mit Toluol/Essigester 2:1 chromatographiert. Die Kristallisation aus Ether/Hexan ergibt das Titelprodukt vom Schmelzpunkt 182-183 °C.

Beispiel 2:5 2-Chlor-6-propyl-8 $\alpha$ -pivaloylamino-ergolin

2 g 6-Propyl-8 $\alpha$ -pivaloylamino-ergolin werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst, auf 0 °C abgekühlt und mit 1 g Kieselgel versetzt. Dazu tropft man 0,503 ml Sulfurylchlorid und lässt 4 Stunden röhren.

Durch Zugabe von 1N Kaliumcarbonatlösung wird das Hydrochlorid freigesetzt, dann wird mit Methylenchlorid extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

10 Der Rückstand wird an 50 g Kieselgel chromatographiert mit Toluol/Essigester 2:1. Man erhält die Titelverbindung vom Schmelzpunkt 146-147 °C.

Analog Beispiel 1 oder 2 wurden die nachfolgenden Verbindungen der Formel I hergestellt ( $R_1 = H$ )

15	Bsp. Nr.	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Smp. (Salzform)
	3	Br	CH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	211-2° (Base)
20	4	Cl	CH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	215-6° (Base)
	5	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	192-3° (Base)
25	6	Cl	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	116-7° (Base)
	7	Cl	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	141-2° (Base)
30	8	Br	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>		235-7° (Hydrobromid)
	9	Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>		213-4° (Base)

Die als Ausgangsverbindung für die Beispiele 8 und 9 verwendete 8 $\alpha$ -Benzoylamino-6-n-propylergolin kann z. B. wie folgt hergestellt werden:

35 3,0 g 8 $\alpha$ -Amino-6-n-propylergolin werden in 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 2,0 ml Triäthylamin suspendiert und unter Rühren bei 5-10 °C mit 1,4 ml Benzoylchlorid in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> tropfenweise versetzt. Es wird 15-20 Stunden bei 20 °C nachgerührt und die Lösung 2x gründlich mit 25 ml 2n NaOH und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und gut eingedampft. Der Rückstand (hellbrauner Schaum) wird in Ethanol gelöst und unter Zugabe von äquivalenten Mengen HBr in Eisessig als Hydrobromid kristallisiert und aus Ethanol/H<sub>2</sub>O 80/2/ umkristallisiert. Die Titelverbindung schmilzt bei 290 °C

40 unter Zersetzung.

45

50

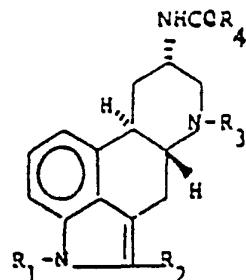
55

5

## PATENTANSPRÜCHE

10 1. Verfahren zur Herstellung von neuen  $8\alpha$ -Acylaminoergolinen der Formel I

15



I

20

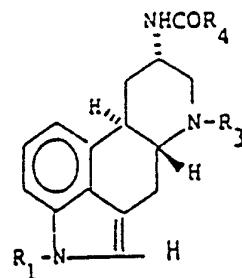
25

worin

R<sub>1</sub> für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen30 R<sub>2</sub> für Cl oder Br,R<sub>3</sub> für Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen undR<sub>4</sub> für Alkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, Adamantyl, gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkylthio mit 1 bis 3 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, OH, NO<sub>2</sub>,35 NH<sub>2</sub>, NH(Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen) und/oder N(Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen)<sub>2</sub> einmal oder mehrmals substituiertes Phenyl, oder Phenyl, das mit einem nicht-aromatischen, 1 oder 2 O- und/oder S-Atome enthaltenden 5- oder 6-Ring kondensiert ist, stehen und ihren Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet,

daß man Verbindungen der Formel II

40



II

45

50

55 worin R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> obige Bedeutung haben, chloriert oder bromiert, und die erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls in ihre Säureadditionssalze überführt.60 2. Verfahren zur Herstellung von 2-Chlor-6-methyl- $8\alpha$ -pivaloylamino-ergolin, dadurch gekennzeichnet, daß man 6-Methyl- $8\alpha$ -pivaloyl-amino-ergolin mit Sulfurylchlorid umsetzt und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ihre Säureadditionssalze überführt.