



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 519/02
A 61 K 31/48

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

PATENT A5

11

642 082

21 Gesuchsnummer: 5476/79

73 Inhaber:
Sandoz AG, Basel

22 Anmeldungsdatum: 12.06.1979

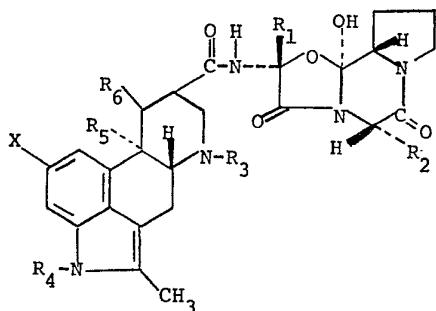
24 Patent erteilt: 30.03.1984

45 Patentschrift
veröffentlicht: 30.03.1984

72 Erfinder:
Dr. Georg Bolliger, Binningen
Dr. Peter Stütz, Wien (AT)

54 Ergopeptinderivate, ihre Herstellung und Verwendung.

57 Die Erfindung betrifft neue Verbindungen der Formel I,



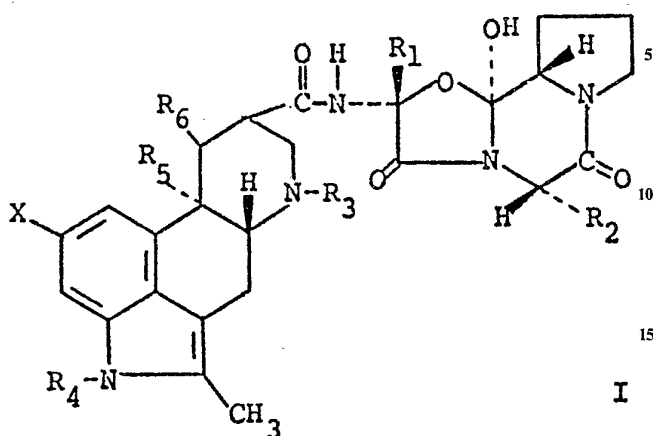
R₅ und R₆ je für Wasserstoff stehen oder R₅ Methoxy und R₆ Wasserstoff darstellen und
X Wasserstoff bedeutet und, falls R₅ und R₆ je für Wasserstoff stehen, auch Brom bedeuten kann,
wobei R₃ nicht für Methyl stehen soll, wenn R₅, R₆ und X je Wasserstoff bedeuten, sowie ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen durch Kondensation der entsprechenden Lysergsäurederivate mit den entsprechenden Aminocyclolen. Die Verbindungen der Formel I weisen Dopaminrezeptoren-stimulierende, Prolaktinsekretionshemmende und Gefäß-tonisierende Eigenschaften auf.

worin

R₁ für Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen steht,
R₂ für Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl steht,
R₃ und R₄ unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeuten,
R₅ und R₆ zusammen eine einfache Bindung bilden oder

PATENTANSPRÜCHE

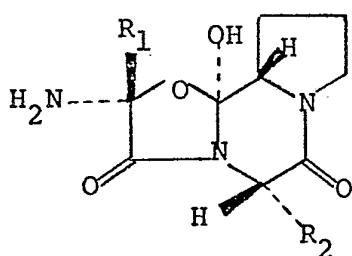
1. Verbindungen der Formel I,



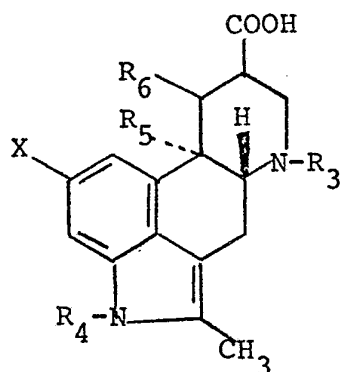
worin

R₁ für Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen steht,
 R₂ für Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl steht,
 R₃ und R₄ unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen bedeuten,
 R₅ und R₆ zusammen eine einfache Bindung bilden oder
 R₅ und R₆ je für Wasserstoff stehen oder R₅ Methoxy und R₆ Wasserstoff darstellen und
 X Wasserstoff bedeutet und, falls R₅ und R₆ je für Wasserstoff stehen, auch Brom bedeuten kann,
 wobei R₃ nicht für Methyl stehen soll, wenn R₅, R₆ und X je Wasserstoff bedeuten, und ihre Säureadditionssalze.

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, gemäss Patentanspruch 1, und ihrer Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Säureadditionssalz einer Verbindung der Formel II,



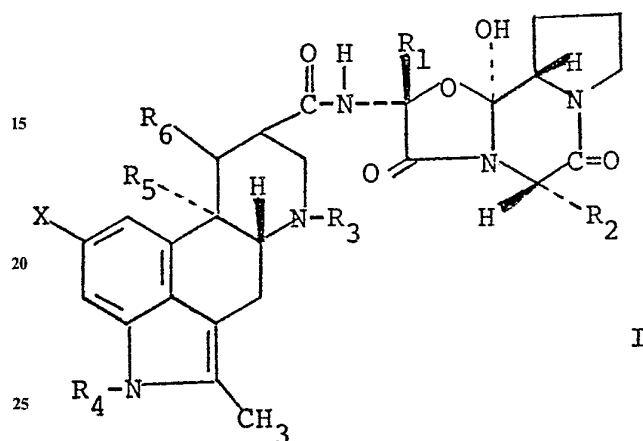
worin R₁ und R₂ die mit Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit einem reaktiven Säurederivat einer Verbindung der Formel III,



worin R₃, R₄, R₅, R₆ und X die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, kondensiert und die erhaltenen Verbindungen der Formel I gewünschtenfalls in ihre Säureadditionssalze überführt.

3. Heilmittel, dadurch gekennzeichnet, dass sie Verbindungen der Formel I gemäss Patentanspruch 1 oder deren physiologisch verträgliche Salze enthalten.

Die Erfindung betrifft neue Ergopeptinderivate der Formel I,



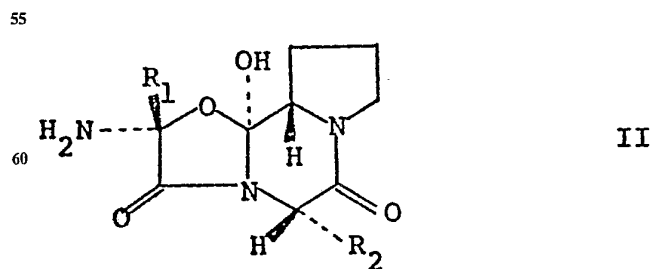
worin

R₁ für Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen steht,
 R₂ für Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl steht,
 R₃ und R₄ unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen bedeuten,
 R₅ und R₆ zusammen eine einfache Bindung bilden oder
 R₅ und R₆ je für Wasserstoff stehen oder R₅ Methoxy und R₆ Wasserstoff darstellen und
 X Wasserstoff bedeutet und, falls R₅ und R₆ je für Wasserstoff stehen, auch Brom bedeuten kann,
 wobei R₃ nicht für Methyl stehen soll, wenn R₅, R₆ und X je Wasserstoff bedeuten, und ihre Säureadditionssalze.

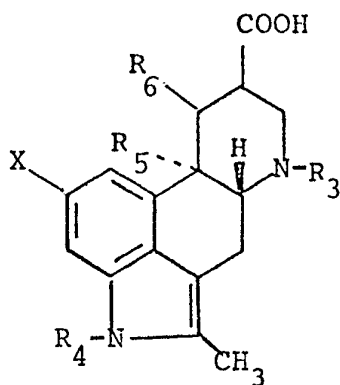
In der Formel I steht R₁ beispielsweise für Methyl oder Isopropyl. R₂ steht beispielsweise für verzweigtes Alkyl mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl. Bevorzugt bedeutet R₃ eine Methylgruppe und R₄ Wasserstoff. R₅ und R₆ bilden zweckmässigerweise eine Bindung. X steht vorzugsweise für Wasserstoff.

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 Konfiguration 8R ist bevorzugt.

Erfindungsgemäss gelangt man zu den neuen Verbindungen der Formel I und ihren Salzen, indem man ein Säureadditionssalz einer Verbindung der Formel II,



worin R₁ und R₂ obige Bedeutung besitzen, mit einem reaktiven Säurederivat einer Verbindung der Formel III,



worin R₃, R₄, R₅, R₆ und X obige Bedeutung besitzen, kondensiert und die erhaltenen Verbindungen der Formel I gewünschtenfalls in ihre Säureadditionssalze überführt.

Das erfindungsgemässe Verfahren kann analog zu bekannten Methoden für die Kondensation zur Herstellung von analogen cyclischen Peptidergotalkaloiden erfolgen.

Ein geeignetes Säureadditionssalz einer Verbindung der Formel II ist das Hydrochlorid.

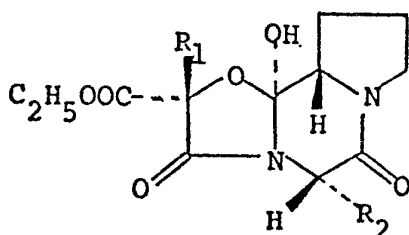
Als reaktionsfähige, funktionelle Derivate einer Verbindung der Formel III können beispielsweise das Säurechlorid, das Säureazid oder das gemischte Anhydrid mit Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure eingesetzt werden.

Man kann auch das Additionsprodukt einer Verbindung der Formel III mit Dimethylformamid oder Acetamid und Thionylchlorid, Phosgen oder Oxalylchlorid verwenden. Vorzugsweise wird die Reaktion in Gegenwart von Triäthylamin oder Pyridin durchgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind z.B. Chloroform, Methylenchlorid, Dimethylformamid oder Acetonitril.

Die Umsetzung kann bei Temperaturen zwischen -30° bis +20°C durchgeführt werden.

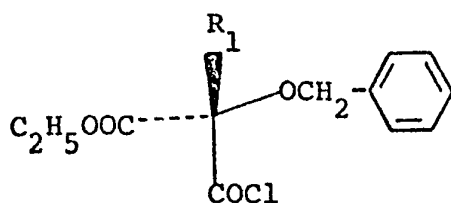
Falls die Ausgangsverbindungen der Formel III in Stellung 9, 10 ungesättigt sind, werden die Verbindungen der Formel I in Form von Gemischen der Isomeren 8R und 8S erhalten, die gegebenenfalls auf an sich bekannte Weise aufgetrennt werden. Falls die Ausgangsverbindungen der Formel III in Stellung 9, 10 gesättigt sind, ist die Kondensation mit den Verbindungen der Formel II stereospezifisch.

Die Ausgangsprodukte sind bekannt oder nach an sich bekannten Methoden aus bekannten Verbindungen herstellbar. So kann eine Verbindung der Formel II nach den für die Herstellung eines Aminocyclols aus einer Verbindung der Formel IV,

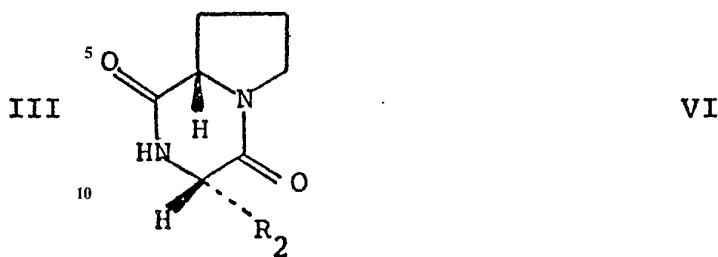


worin R₁ und R₂ obige Bedeutung besitzen, an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Eine Verbindung der Formel IV kann hergestellt werden durch Reaktion einer Verbindung der Formel V,



worin R₁ obige Bedeutung besitzt, mit einer Verbindung der Formel VI,



worin R₂ obige Bedeutung besitzt, und anschliessender Hydrierung des entstehenden Produktes.

Die Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze sind in der Literatur bisher nicht beschrieben worden. Sie weisen im Tierversuch interessante pharmakologische Eigenschaften auf und können daher als Heilmittel verwendet werden.

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 rotierten.

Die dopaminergen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden im Apomorphinstereotypie-Test an der Ratte nach Verabreichung von 30 mg/kg i.p. bestätigt.

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

Ferner besitzen die neuen Verbindungen eine Prolaktinsekretions-hemmende Wirkung. So hemmen sie bei der Ratte die Implantationen nach subkutaner Applikation von Dosen zwischen 0,01 und 1 mg/kg und die Laktation mit Dosen von 1 bis 10 mg/kg p.o. (Lit.: Experientia 34, 1330 [1978]).

Schliesslich weisen die Verbindungen der Formel I gefäss-tonisierende Aktivität, zudem zentrale Effekte auf und beeinflussen periphere wie auch zentrale Kreislaufparameter. Sie können daher bei der Behandlung der Migräne und orthostatischer Beschwerden bzw. für Thromboseprophylaxe Verwendung finden.

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 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 können die Verbindungen der Formel I bzw. ihre physiologisch verträglichen Salze allein oder in geeigneter Arzneiform mit pharmakologisch indifferenten Stoffen verabreicht werden.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung. Temperaturangaben erfolgen in Celsiusgraden und sind unkorrigiert.

*Beispiel 1*2-Methyl- α -ergokryptinin und 2-Methyl- α -ergokryptin

2,82 g (10 mMol) wasserfreie 2-Methylsergäure werden in 25 ml abs. Dimethylformamid durch Zugabe von 2,28 g (20 mMol) Trifluoressigsäure gelöst und unter Rühren auf -10° gebracht. Bei dieser Temperatur tropft man innert 5 Minuten eine Mischung von 2,52 g (12 mMol) Trifluoressigsäureanhydrid in 12 ml abs. Acetonitril zu und rührt die klare Lösung noch 10 Minuten. Anschliessend trägt man unter starker Kühlung 12 ml Pyridin und 1,81 g (5 mMol) (2R,5S, 10aS, 10bS)-2-Amino-5-isobutyl-10b-hydroxy-2-isopropyl-octa-hydro-3,6-dioxo-8H-oxazolo (3,2-a) pyrrolo (2,1-c) pyrazinhydrochlorid ein und rührt das Reaktionsgemisch noch 1 Stunde zwischen -10° bis 0° weiter.

Zur Aufarbeitung verdünnt man mit 200 ml Methylenchlorid und schüttelt mit 100 ml 2N-Soda-Lösung gut durch. Die wässrige Phase wird noch dreimal mit je 100 ml Methylenchlorid nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an der 50-fachen Menge Kieselgel chromatographiert, wobei mit 2% Methanol in Methylenchlorid reines 2-Methyl- α

-ergokryptinin eluiert wird, das aus Methylenchlorid/Äther kristallisiert. Smp.: $225-227^{\circ}$ (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +412^{\circ}$ ($c=0,4$ in Chloroform).

Mit 3% Methanol in Methylenchlorid werden zuerst Mischfraktionen, dann das reine 2-Methyl- α

-ergokryptin eluiert, das nach Zugabe von 1 Äquivalent Fumarsäure aus abs. Äthanol als Hydrogenfumarat kristallisiert. Smp.: $181-184^{\circ}$ (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +25,0^{\circ}$ ($c=0,2$ in Äthanol).

5 Die folgenden Verbindungen der Formel I können analog dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren hergestellt werden:

Beispiel 2

10 2-Methyl-ergotaminin

Kristallisation aus Methylenchlorid/Äther. Smp.: $219-221^{\circ}$ (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +398^{\circ}$ ($c=1,0$ in Chloroform).

Beispiel 3

15 2-Methyl-ergotamin

Kristallisation aus Methylenchlorid/Benzol. Smp. $169-171^{\circ}$ (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = -100^{\circ}$ ($c=1,0$ in Chloroform).

Beispiel 4

20 1,2-Dimethylegotamin

Kristallisation als Hydrogentartrat aus abs. Äthanol. Smp.: $178-179^{\circ}$; $[\alpha]_D^{20} = +44^{\circ}$ ($c=1,0$ in Dimethylformamid).

Beispiel 5

25 2-Methyl-6-nor-6-isopropyl-9,10-dihydro-ergotamin

Kristallisation aus Methanol Smp.: 172° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = -60,2^{\circ}$ ($c=1,3$ in Methylenchlorid).