



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGNINGSSKRIFT 59254

C (45) Patentti myönnetty 10 07 1981
Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ G 07 D 519/02

(21) Patentihakemus — Patentansöknin	3345/74
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	19.11.74
(23) Alkuperäpäivä — Giltighetsdag	19.11.74
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	29.05.75
(44) Nähtävöksiapanon ja kuuljulkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.03.81
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	28.11.73

Sveitsi-Schweiz(CH) 16698/73

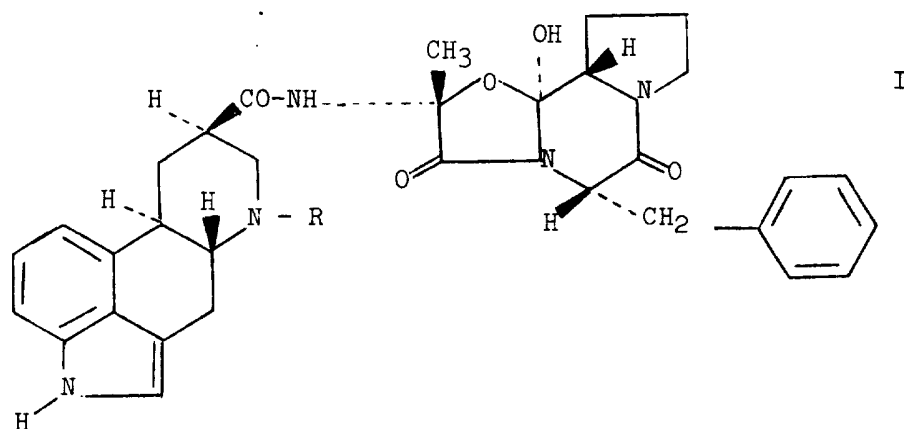
(71) Sandoz A.G., Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)

(72) Theodor Fehr, Dornach, Paul Stadler, Biel-Benken, Sveitsi-Schweiz(CH)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä uusien terapeuttisesti käytettävien ergopeptiinijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara ergopeptinderivat

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien terapeuttisesti käytettävien ergopeptiinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava I

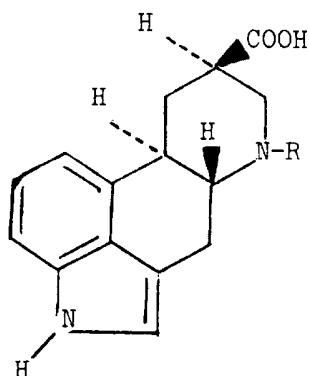


jossa R on 2-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, ja niiden happoaddi-
tiosuolojen valmistamiseksi.

Kaavan I mukaisista yhdisteistä ovat edullisia yhdisteet, joissa R sisältää 2 tai 3 hiiliatomia, tai joissa R on haarautunut, ja haarautuminen on edullisesti tapahtunut sen typpiin suhteen α -asemassa, johon R on liittynyt.

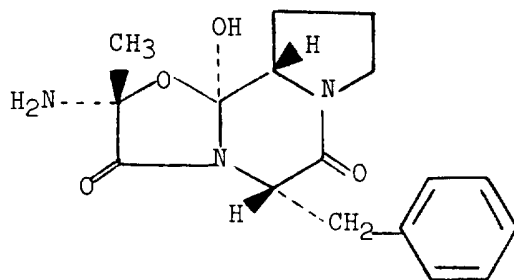
R on edullisesti isopropyyli.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että kaavan II



II

mukaisen hapon reaktiokykyinen, funktionaalinen johdannainen, jossa kaavassa R merkitsee samaa kuin yllä, kondensoidaan kaavan III



III

mukaisen yhdisteen kanssa suolamuodossa, ja saadut kaavan I mukaiset yhdisteet muutetaan haluttaessa sinänsä tunnetulla tavalla happoadditiosuoloikseen.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat peptidiergotalkaloideja. Keksinnön mukaisesta menetelmästä vastaava reaktio on amidikondensaatio. Keksinnön mukainen menetelmä voidaan suorittaa analogisesti rakenteellisesti samankaltaisten peptidi-alkaloidien valmistuksesta tunnettujen menetelmien kanssa.

Keksinnön mukainen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistus tapahtuu inertissä orgaanisessa liuottimessa tai liuotinseoksessa happoa sitovan aineen läsnäollessa. Kondensaatio suoritetaan edullisesti lämpötilavälillä $-30...+20^{\circ}$.

Yhtä moolia kohti suolana olevaa kaavan III mukaista yhdistettä käytetään edullisesti 1,2-2,4 moolia kaavan II mukaisen hapon reaktiokykyistä johdannaista.

Kaavan II mukaisen hapon reaktiokykyiseksi johdannaiseksi sopii esim. additiotuote, joka syntyy kaavan II mukaisen hapon reaktiossa kloorausaineen ja 1-3 hiiliatomia sisältävän alifaattisen karboksyylihapon N-di(alempi)alkyyli-substituoitun happoamidin, kuten dimetyyliformamidin tai dimetyyliasetamidin kanssa. Kloorausaineina voidaan käyttää esim. tionyylikloridia, fosgeenia tai oksalylikloridia.

Reaktioon sopivia inerttejä liuottimia ovat esim. klooratut alifaattiset hiilivedyt, kuten kloroformi tai metyleenikloridi, alifaattisten karboksyylihappojen N-di(alempi)alkyyli-substituoitunut happoamidit, kuten dimetyyliformamidi. Myös muita orgaanisia liuottimia, kuten esim. asetonitriili, voidaan käyttää.

Kondensaatioaineiksi soveltuvat tertiääriset orgaaniset emäkset, esim. trietyyliamiini, edullisimmin kuitenkin pyridiini.

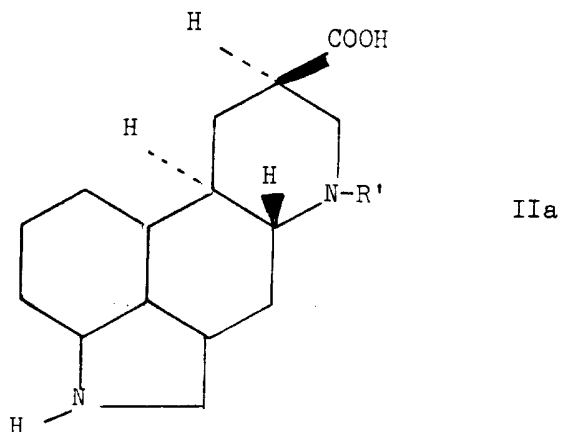
Yllä mainitun additiotuotteen sijasta voidaan keksinnön mukaiseen reaktioon käyttää myös muita kaavan II mukaisen hapon reaktiokykyisiä johdannaisia, esim. happokloridihydrokloridia, happoatsidia tai kaavan II mukaisen hapon ja rikki- tai trifluoretikkahapon seka-anhydrideja. 6-nor-9,10-dihydrolysergi-happo aktivoidaan kuitenkin edullisimmin dimetyyliformamidi/oksalyylikloridilla.

Kaavan II mukaisen hapon reaktiokykyisten johdannaisten valmistus tapahtuu analogisesti tunnettujen menetelmien kanssa lähtien vastaavasta haposta. Samoin jatkokäsittely ja eristäminen tapahtuu analogisesti tunnettujen menetelmien kanssa (Helv. Chim. Acta 53, 2197 ff (1970)).

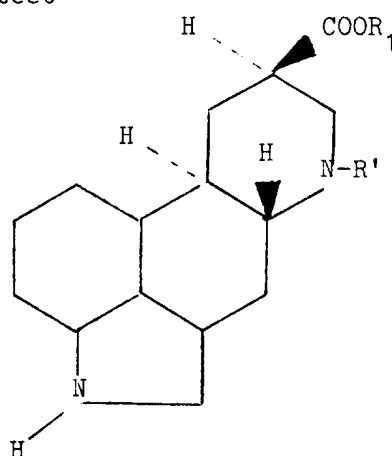
Vapaista emäksistä voidaan tunnetulla tavalla valmistaa happoadditiosuoloja ja päinvastoin.

Kaavan II mukaisista yhdisteistä ovat tunnettuja 6-nor-9,10-dihydrolysergi-happo ja 6-nor-6-etyyli-9,10-dihydrolysergi-happo (Helv. Chim. Acta 53, 2197 ff (1970)).

Uusia kaavan IIa mukaisia yhdisteitä



joissa R' on 3-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, saadaan hydrolysoimalla kaavan IV mukaiset yhdisteet



IV

joissa R' merkitsee samaa kuin yllä ja R₁ on hydrolyyttisesti lohkaistavissa oleva tähte, R₁ voi olla alempi alkyyli, esim. metyyli tai etyyli.

Kaavan Ila mukaiset yhdisteet ovat arvokkaita välituotteita valmistettaessa farmakodynaamisesti vaikuttavia 6-nor-6-R'-ergoliineja, joissa R' merkitsee samaa kuin yllä, esim. 6-nor-6-R'-9,10-dihydro-2 β -metyyli-5' α -bentsyyliergopeptiiniyhdisteitä, joissa R' merkitsee samaa kuin yllä.

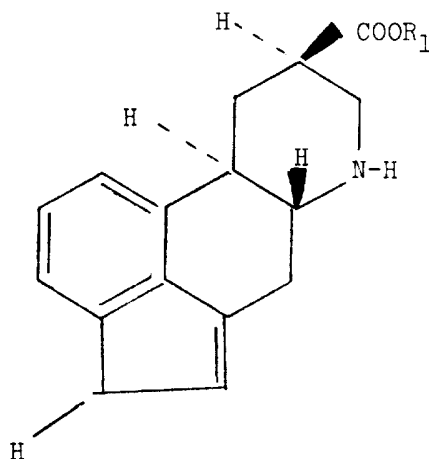
Kaavan IV mukaisten yhdisteiden hydrolyysi voidaan suorittaa analogisesti lysergihappoesterien tunnettujen hydrolyysimenetelmien kanssa.

Edullisesti käytetään alkalisia olosuhteita. Tällöin voidaan menetellä esim. seuraavasti: käsitellään kaavan IV mukaisen yhdisteen veden kanssa sekoitettavaan orgaaniseen liuottimeen tai liuotinseokseen tehtyä liuosta alkalimetalli-hydroksidilla, esim. natriumhydroksidiliuoksella.

Liuottimeksi sopii esim. eetteri, kuten dioksaani tai tetrahydrofuraani, tai alkanoli, kuten metanoli liuotinseoksessa, esim. metanoli/metyleenikloridi.

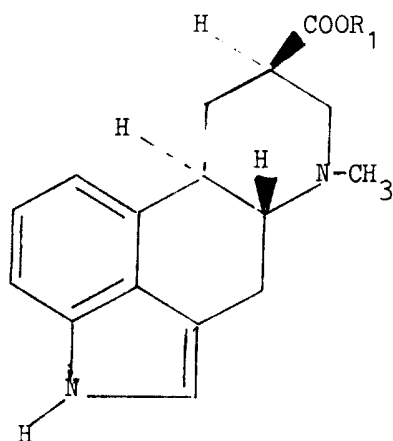
Reaktio suoritetaan lievissä olosuhteissa. Jos reaktio suoritetaan huoneen lämpötilassa, se kestää noin 24 tuntia.

Kaavan IV mukaisia yhdisteitä saadaan alkyloimalla kaavan V mukaisia yhdisteitä



V

joissa R_1 merkitsee samaa kuin yllä. Alkylointi voidaan suorittaa analogisesti tunnettujen menetelmien (esim. Helv. Chim. Acta 53, 2197 ff (1970) kanssa. Tässä kirjallisuusviitteessä mainitaan tai kuvataan myös sopivia demetylointimenetelmiä 6-nor-lysergihappoesterien valmistukseen. Kaavan V mukaisia yhdisteitä saadaan analogisesti demetyloimalla kaavan VI mukaisia yhdisteitä



VI

joissa R_1 merkitsee samaa kuin yllä.

Milloin lähtöyhdisteiden valmistusta ei ole kuvattu, ne ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa sinänsä tunnetuin menetelmin tai analogisesti sinänsä tunnettujen menetelmien kanssa.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden fysiologisesti hyväksyttävillä suoloilla on mielenkiintoisia ominaisuuksia, ja niitä voidaan siten käyttää lääkkeinä.

Niillä on esim. selkäyttimeen ruiskutettuina pitkäaikainen pressorinen vaikutus, niihin liittyy verenpaineen kohoaminen. Tämän aktiviteetin johdosta yhdisteitä voidaan käyttää verisuonien tonusta kohottavina aineina; vuorokausiannos on noin 1,5-15 mg. Tämä annos voidaan tarpeen mukaan ottaa 2-4 osa-annoksena tai myös retardimuotona.

Erityisen tehokkaaksi osoittautui tällöin 6-nor-6-isopropyli-9,10-dihydro-2' β -metyyli-5' α -bentsyyliergopeptiini; samoin hyvä vaikutus oli vastaavilla 6-nor-etyyli- ja 6-nor-6-propyyliyhdisteillä.

Tämä vaikutus määritettiin kaavan I mukaisille yhdisteille kissoista, joiden selkäydin oli puudutettu. Yhteyden katketessa ylempiin hermokeskuksiin verenpaine laskee, jolloin on mahdollista tutkia verenpaineeseen vaikuttavia aineita. Vertailuyhdisteenä käytettiin dihydroergotamiinia (DHE). Tutkittavaa yhdistettä injektoidiin reisilaskimoon 45 minuutin välein, ja verenpaineen muutokset rekisteröitiin elohopeamanometrin avulla. Tutkittavien yhdisteiden annosmäärät olivat 0,02-0,05 mg/kg. Kaavan I mukaisilla yhdisteillä havaittiin tässä

kokeessa olevaa yhtä hyvä tai parempi verenpainetta kohottava vaikutus kuin dihydroergotamiinilla. Tulokset muutamille kaavan I mukaisille yhdisteille on esitetty taulukossa II

Taulukko II

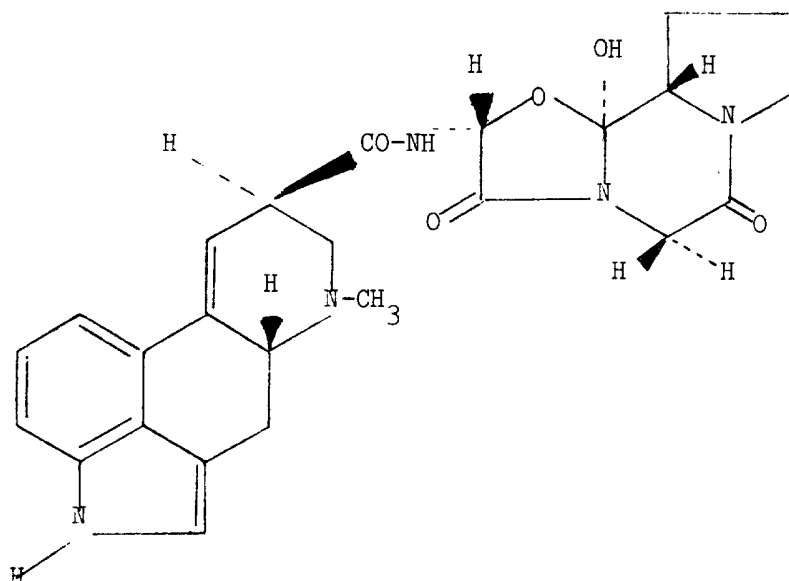
Yhdiste	Annos ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Verenpainetta kohotettava vaikutus
6-nor-6-isopropyli-9,10-dihydro-2' β - metyyli-5' α -bentsyyli-ergopeptiini	20	+ 2DHE
6-nor-6-etyyli-9,10-dihydro-2' β -metyyli- 5' α -bentsyyli-ergopeptiini	20	+ 3DHE
6-nor-6-n-propyyli-9,10-dihydro-2' β - metyyli-5' α -bentsyyli-ergopeptiini	20	+ 2DHE

Kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden fysiologisesti hyväksyttäviä hapoadditiosuoloja voidaan ottaa lääkkeeksi yksinään tai sopivana lääkemuotona farmaseuttisesti indifferenttien apuaineiden kanssa. Näiden lääkemuotojen, esim. tablettien valmistus voi tapahtua analogisesti tunnettujen menetelmien kanssa.

Tämän lisäksi 6-nor-9,10-dihydro-2' β -metyyli-5' α -bentsyyliergopeptiini on arvokas lähtöyhdiste 9,10-dihydro-2' β -metyyli-5' α -bentsyyliergopeptiini-johdannaisten, esimerkiksi 6-nor-6-alkyyli-9,10-dihydro-2' β -metyyli-5' α -bentsyyliergopeptiiniyhdisteiden, kuten dihydroergotamiinin valmistuksessa. Viimeksimainittuja yhdisteitä saadaan alkyloimalla vastaava 6-nor-yhdiste, esim. siten kuin on kuvattu kaavan V mukaisen yhdisteen alkyloinnin yhteydessä.

Seuraavissa esimerkeissä, jotka valaisevat lähemmin keksintöä kuitenkin millään lailla rajoittamatta sen piiriä, ovat kaikki lämpötilat Celsius-asteina.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden nimitys on johdettu kaavan VII



VII

mukaisesta perusrungosta, jota yksinkertaisuuden vuoksi nimitetään ergopeptiiniksi.

Esimerkki 1:

6-nor-6-isopropyyli-9,10-dihydro-2' β -metyyli-5' α -bentsyyliergopeptiini
(kaavan I mukainen yhdiste)

Liukseen, jossa on 300 ml dimetyyliformamidia ja 150 ml asetonitriiliä, tiputetaan 10 minuutin aikana $-10...-15^{\circ}$:ssa 8,6 ml (100 mmoolia) oksalyylikloridia 20 ml:ssa asetonitriiliä, ja sekoitetaan vielä 10 minuuttia. Tämän jälkeen sirotellaan seokseen -20° :ssa 30 g (100 mmoolia) vedetöntä 6-nor-6-isopropyyli-9,10-dihydrolysergihappoa, ja sekoitetaan 30 minuuttia -10° :ssa. Jäähdytetään -20° :een, minkä jälkeen lisätään 200 ml pyridiiniä ja 29,4 g (80 mmoolia) (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-amino-2-metyyli-5-bentsyyli-3,6-diokso-10b-hydroksioktahydro-8H-oksatsolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyratsiini-hydrokloridia ja sekoitetaan 2 tuntia 0° :ssa. Jatkokäsittelyssä lisätään 100 ml puskuriliuosta pH = 4, ja reaktioseoksen faasit erotetaan, jolloin saadaan metyleenikloridi- ja 2-n natriumkarbonaattiliuos. Orgaaninen faasi pestään 2 kertaa vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin pyöröhaihduttimessa. Saatu raakaemäs kuivataan korkeatyhjössä ja liuotetaan noin 150 ml:aan etanolia, ja liuos ympätään. Puhtaalla kiteisellä otsikon yhdisteellä on sulamispiste 225° (haj.), $[\alpha]_D^{20} = -40,5^{\circ}$ (c = 0,930 metyleenikloridissa).

Metaanisulfonaatin valmistus:

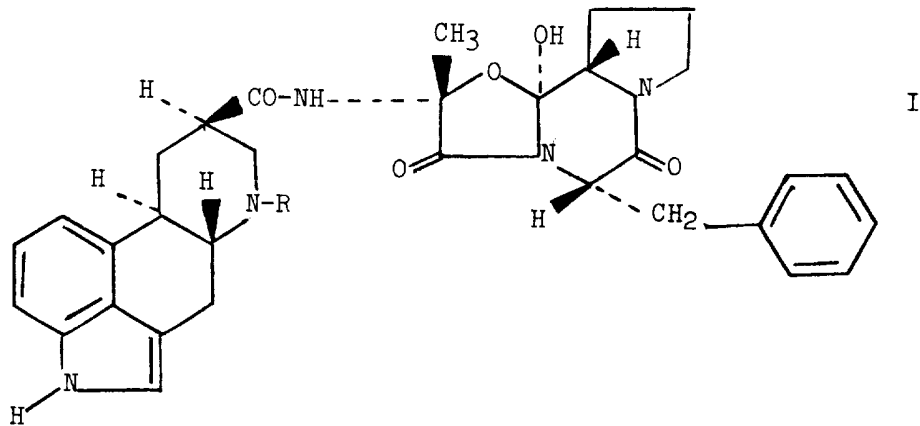
17 g puhdasta 6-nor-6-isopropyyli-9,10-dihydro-2' β -metyyli-5' α -bentsyyliergopeptiiniä liuotetaan 1 litraan asetonia, ja liukseen lisätään 2,67 g metaanisulfonihappoa. Haihduttamalla liuos noin 1/4 alkuperäisestä se saadaan kiteytymään. Suodattamalla ja pesemällä asetonilla saadaan puhdasta metaanisulfonaattia, sulamispiste $206-208^{\circ}$ (haj.); $[\alpha]_D^{20} = -23,5^{\circ}$ (c = 0,5 metanolissa).

Analogisesti esimerkin I kanssa saadaan käyttämällä kaavan II mukaisia vastaavia lähtöyhdisteitä ja kaavan III mukaista yhdistettä suolamuodossa seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet:

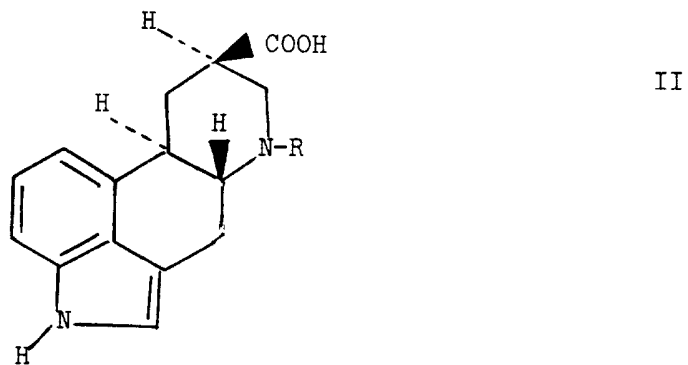
Esimerkki	Kaavan I mukainen yhdiste			Kaavan II mukainen lähtöyhdiste, sulamispiste ja ominaiskiertokyky
	R	Sulamispiste	$[\alpha]_D^{20}$	
2	isobutyli	175-176° (haj.)	-44,9° (c=0,862 metyleenikloridissa)	234-235° (haj., kork.tyhjö) $[\alpha]_D^{20} = -100°$ (c=0,989, pyridiini)
3	etyyli	208° (haj.)	-29,9° (c=0,473 dimetyylisulfoksidissa)	305° (haj., kork. tyhjö) $[\alpha]_D^{20} = -78°$ (c=0,5 dimetyylisulfoksidissa)
4	n-propyyli	194° (haj.)	-23,3° (c=0,476 dimetyylisulfoksidissa)	213-214° (haj., kork. tyhjö) $[\alpha]_D^{20} = -61°$ (c=0,5 dimetyylisulfoksidissa)

Patenttivaatimukset:

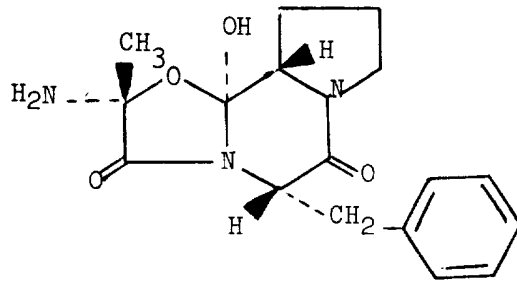
1. Menetelmä uusien terapeuttisesti käytettävien ergopeptiinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava I



jossa R on 2-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että kaavan II



mukaisen hapon reaktiokykyinen, funktionaalinen johdannainen, jossa kaavassa R merkitsee samaa kuin yllä, kondensoidaan kaavan III



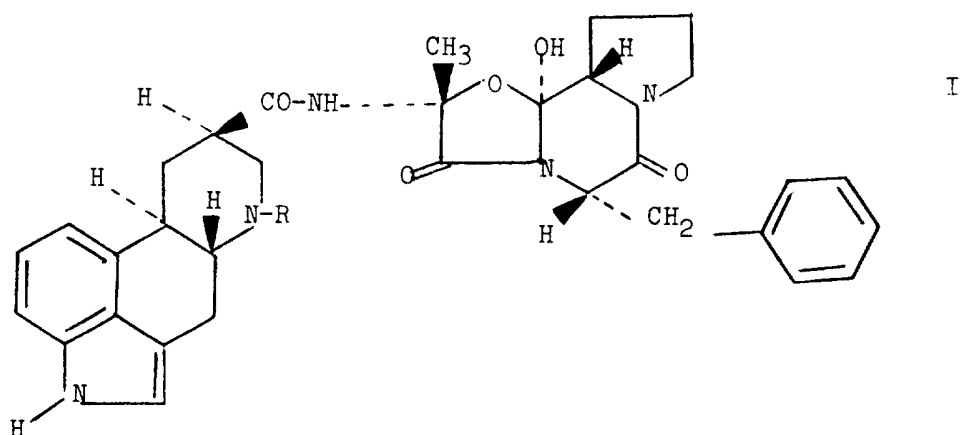
III

mukaisen yhdisteen kanssa suolamuodossa, ja saadut kaavan I mukaiset yhdisteet muutetaan haluttaessa sinänsä tunnetulla tavalla happoadditiosuoloikseen.

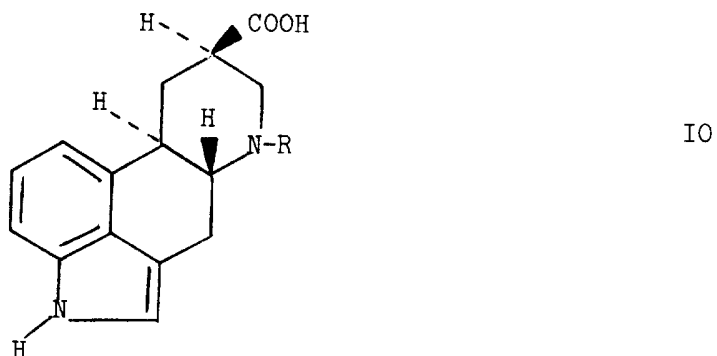
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 6-nor-6-isopropyyli-9,10-dihydro-2' β -metyyli-5' α -bentsyylier-gopeptiiniä.

Patentkrav:

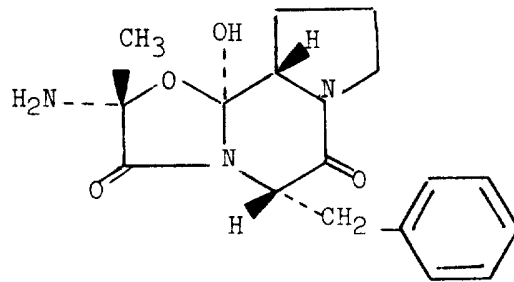
1. Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara ergopeptin-derivat med formeln I



vari R är en alkylgrupp med 2-4 kolatomer, och syraadditionssalter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man kondenserar ett reaktionsbenäget, funktionellt derivat av en syra med formeln II



vari R har den ovan angivna innebörden, med en förening med formeln III



III

i saltform, och om så önskas överför de erhållna föreningarna med formeln I till deras syraadditionssalter på i och för sig känt sätt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 6-nor-6-isopropyl-9,10-dihydro-2' β -metyl-5' α -bensylergopeptin.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan Liittotasavalta-Förbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 021 706 (C 07 d 43/20).