

[19] 中华人民共和国专利局

[51] Int.Cl.<sup>4</sup>



# [12] 发明专利申请公开说明书

C07D487/04

A61K 31/40

/(C07D 487/04, 209:00)

[11] CN 87 1 04902 A

CN 87 1 04902 A

[43] 公开日 1988年2月10日

(21) 申请号 87 1 04902

(22) 申请日 87.7.18

(30) 优先权

(32) 86.7.22 (33) GB (31) 8617907

(71) 申请人 法米达利亚卡罗埃尔巴公司

地址 意大利米兰

(72) 发明人 坦波里尼·阿尔德米奥

埃塞尔·罗撒那 布拉姆比拉·安佐

萨尔瓦蒂·帕特里西亚

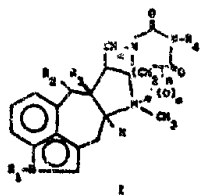
(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
代理部

代理人 穆德俊 樊卫民

(54) 发明名称 新颖的四环吡啶衍生物

(57) 摘要

式(I)化合物及其药物适用盐是抗高血压药剂:

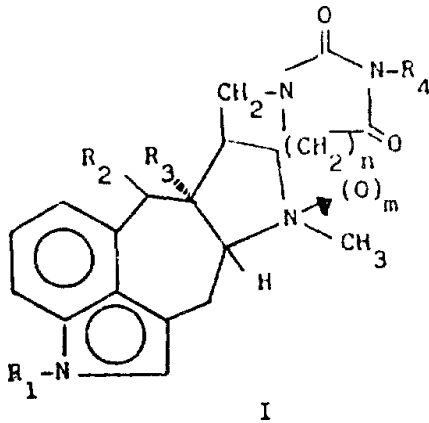


其中  $R_1 = H, CH_3; m = 0; 1; R_2 = R_3 = H$  或  $R_2, R_3 = \text{键}$ ,  $R_4 = C_1 - C_4$  烷基;  $n = 1$  或  $2$ 。还描述了这种物质的制备方法及其含有这种物质的药物组合物。

881A00779 / 20\_84

(BJ)第1456号

1. 一种化合物：



及其药物上适用的盐；

其中： $R_1$ 代表氢原子或甲基，

$R_2$ 和 $R_3$ 各代表氢原子或共同代表一个化学键，

$R_4$ 代表氢原子或具有1 ~ 4 个碳原子的烃基，而且

$n$  为1 或2 以及 $m$  为0 或1 。

2. 按照权利要求1 的化合物 (I)，其中 $R_4$ 代表氢原子。

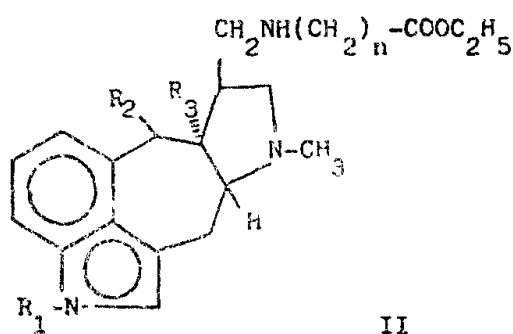
3. 按照权利要求1 的一种化合物，所说化合物是1- ( (5(10 $\rightarrow$ 9)移动-9,10-二脱氢-6- 甲基麦角灵-8  $\beta$ - 基) 甲基) -2,4- (1H,3H)-嘧啶二酮- N -氧化物。

4. 按照权利要求1 的一种化合物，所说化合物是1- ( (5-(10 $\rightarrow$ 9)移动-9,10-二脱氢-6- 甲基麦角灵-8  $\beta$ - 基) 甲基) -2,4- (1H,3H)-嘧啶二酮。

5. 按照权利要求1 的化合物，所说化合物是：1- ( (5(10 $\rightarrow$ 9)移动

-9,10-二脱氢-6-甲基麦角灵-8 β-基) 甲基) -2,4-咪唑烷二酮,  
 1-〔〔5(10→9)移动-9,10-二脱氢-6-甲基麦角灵-8 β-基) 甲基)  
 -2,4-咪唑烷二酮- N -氧化物  
 1-〔〔反式 -5(10→9)移动-1,6-二甲基麦角灵-8 β-基) 甲基)  
 -2,4-(1H,3H)-咪唑二酮,  
 1-〔〔反式 -5(10→9)移动-1,6-二甲基麦角灵-8 β-基) 甲基)  
 -2,4-(1H,3H)-咪唑二酮- N -氧化物,  
 1-〔〔反式 -5(10→9)移动-6-甲基麦角灵-8 β-基) 甲基) -2,4  
 -咪唑烷二酮, 或  
 1-〔〔反式 -5(10→9)移动-6-甲基麦角灵-8 β-基) 甲基) -2,4  
 -咪唑烷二酮- N -氧化物。

6.一种用于制备权利要求1所定义的化合物(I)的方法,此方法包括使化合物(II)与化合物(III)缩和,然后使形成的环状化合物进行附加的N-氧化反应;(II)化合物为:



式中  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  和  $n$  如权利要求1中所定义; 化合物(III)是:



式中  $R_4$  如权利要求1中所定义。

7.一种按照权利要求6所述的方法,其中所说的缩合反应,在50~100 °C温度下,在水或乙醇中和酸存在下进行2~10小时。

8.一种按照权利要求6或7所述的方法,其中所说的N-氧化反应,

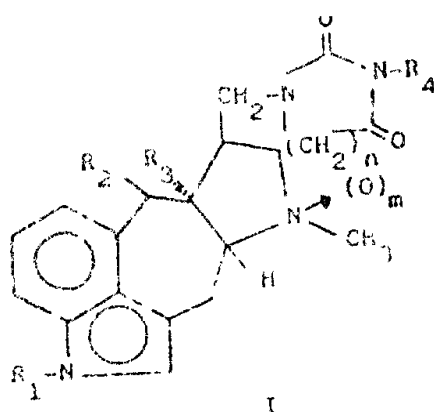
在0 ~25℃温度下，在氯仿、四氢呋喃或二甲基甲酰胺中用有机过酸进行2小时。

9.一种药物组合物，其中含有与药物适用的稀释剂或载体混合的、权利要求1的化合物（I）或其药物适用盐。

10.用权利要求1的化合物（I）制备的治疗高血压有效的药物组合物。

新颖的四环吡啶衍生物

本发明涉及一些新的四环吡啶衍生物及其制备法。具体地说，本发明提供了具有通式 (I) 结构的新颖的5(10 $\rightarrow$ 9)移动-麦角灵衍生物：



其中， $R_1$ 代表氢原子或甲基， $R_2$ 和 $R_3$ 各代表氢原子或者共同代表一个化学键， $R_4$ 代表氢原子或有1~4个碳原子的烃基，而且 $n$ 为1或2，以及 $m$ 为0或1。

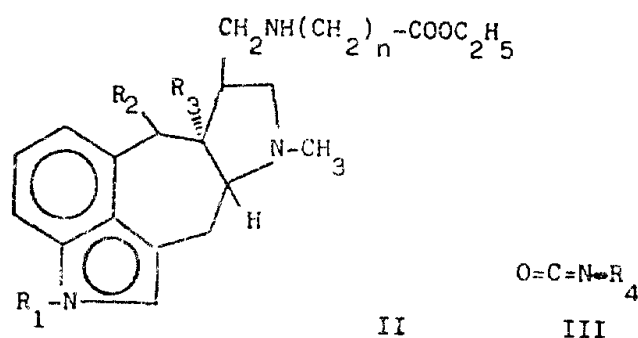
这些麦角灵衍生物适用于药物的盐类也包括在本发明之中。

在定义 $R_4$ 时，打算使1~4个碳原子的烃基包括烷基、环烷基和一些不饱和（双键和叁键）基团。具有代表性的部分包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、环丙基、甲基环丙基、乙烯基、烯丙基和炔丙基。

适用于药物的盐是指这样一些盐，它们保持有生物学特性和游离碱的性质，但这些盐是生物学上或其它方面所需要的，它们与无机酸（例如盐

酸、氢溴酸、硫酸、硝酸或磷酸) 和如下述有机酸形成的乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、丁二酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸或水杨酸反应生成。

本发明还提供了制备通式 (I) 之5(10→9)移动-麦角灵衍生物的方法, 其中包括使 (II) 5(10→9)移动-麦角灵与化合物 (III) 的缩合步骤, 以及用有机过酸类使形成的环状化合物进行N-氧化的附加步骤, 以便产出其中m 为1 的化合物 (I)。



其中:  $R_1$   $R_2$   $R_3$   $R_4$  和  $n$  的定义如上。所说的过酸类例如过苯甲酸、单过氧邻苯二甲酸或间氯过苯甲酸。这种缩合-环化过程, 可以在50~100℃温度下, 加有盐酸之类酸的条件下在水或乙醇之类溶剂中进行2~10小时。所说的附加的N-氧化过程, 可以在0~25℃温度下, 在氯仿、四氢呋喃或二甲基甲酰胺之类溶剂中进行2小时。利用已知方法, 用已知化合物可以制备5(10→9)-麦角灵类化合物 (II)。

按照一个优先的方法, 其中  $n$  为1 的化合物 (II) 可用适宜的5(10→9)移动-麦角灵甲胺与丙烯酸乙酯反应得到。也可以在磷酸钾之类碱性清除剂存在下, 使其中  $n$  如上面定义的  $Br(CH_2)_nCOOC_2H_5$  化合物与适宜的5(10→9)移动-麦角灵甲胺反应, 生成化合物 (II)。化合物

(Ⅱ)是已知物质，而且由 $R_4$ H时可以通过其适当的盐酸之类酸反应现场制得。按常规方法可以把游离碱形式的化合物(I)转变成酸加成盐或者反方向转化。

本发明的化合物及其适宜于药物的盐，是有用的抗高血压药剂，有持续的治疗作用，且其活性持续时间长。

### 抗高血压活性的评价法

---

动脉内平均血压(MBP)的测定是在氟烷麻醉下的大鼠(SHR)的右颈总动脉中插入一些导管(PE50, Clay Adams)来进行的。手术后24小时，把这些大鼠放在Ballman笼内，并且经过一个原料换能器把这些动脉插管与Beckman血压记录仪相连，以便连续监测平均血压。

记下经口投药前的MBP值(基础值)以及投药后经过15—30—60—120—240分钟直至24小时为止的各个MBP值。给数组大鼠(每组7~8只)经口服单剂试验化合物或载体甲基纤维素0.5% (重/体积)(0.2ml/100g体重)，用剂量应答回归线算出每种化合物的 $ED_{25}$ 值。

作为参考标准药，还试验了甲硫丙脯酸。

表1中给出了对于各种试验化合物所得到的 $ED_{25}$ 值(使平均血压下降25mmHg柱的剂量)。

### 毒性的评定

---

使每组(三只)雄鼠经口服不同剂量水平的药剂，以便测定定向毒性。投药后观察7天，测得的数据( $LD_{50}$ )汇总于表1之中。

表1

---

化合物	LD <sub>50</sub> mg/kg 口服	ED <sub>25</sub> 和极限 P (按重量) = 0.05, mg/kg, 口服
F C E24379		
实施例1b	>800	1.229(0.661-1.845)
F C E24778		
实施例1c	>800	0.402(0.297-0.511)
F C E24378		
实施例2a	>800	2.051(1.180-2.971)
F C E25068		
实施例2b	>800	4.272(3.256-5.514)
甲巯丙脯酸 (参比药物)	>800	13.73(7.86-23.04)

本发明还包括含有与药物上适用的稀释剂或载体混合下的、治疗有效量的化合物 (I) 或者其药物适用盐的药物组合物。化合物 (I)、其无毒的药物上适用的酸加成盐或其混合物的投药途径既可以采用非肠道方式也可以采用口服, 优选口服方式。

本文所用的术语“有效量”包括这样一些量, 在此使用量下产生所需的活性而无不良的副作用。然而, 有效剂量在大约0.001 ~ 0.5mg/kg/ 天

范围内，优选0.01~0.25mg/kg/天。

常与本发明的化合物一道使用的一些药物载体可以是固体或液体，而一般按照预计的投药方式来选择载体。因此，固体载体例如包括乳糖、蔗糖、明胶和琼脂等，而液体载体例如包括水、糖浆、花生油和橄榄油等。

可以把所选择的化合物及载体的组合物配制成各种适用的形式，例如片剂、胶囊剂、栓剂、溶液、乳剂、粉剂和糖浆。

以下各实施例将详细说明本发明而并不对之加以限制。

### 实施例1

-----  
1 ( (5-(10 →9)移动-9,10- 二脱氢-6- 甲基麦角灵-8 β- 基)

-----  
甲基) -2,4- (1H,3H) 嘧啶二酮- N -氧化物  
-----

a) 5-(10 →9)移动-9,10- 二脱氢-6- 甲基麦角灵-8 β- 甲胺  
-----

在25℃和搅拌下 把10.3克三苯膦、5.4克苯邻二甲酰亚胺和6.9克偶氮二甲酸乙酯加到5克5(10 →9)移动-9,10- 二脱氢-6- 甲基麦角灵-8 β- 甲醇的100毫升四氢呋喃溶液中。1小时后，减压蒸除溶剂，残余物浸于10%酒石酸中。溶液用乙酸乙酯反复萃取，然后用氢氧化铵碱化，用二氯甲烷萃取。蒸发二氯甲烷后留下粗残余物6.3克，即2- ( (5(10 →9)移动-9,10- 二脱氢-6- 甲基麦角灵-8 β- 基) 甲基) -1H- 异吡啶-1,3- (2H)-二酮 (熔点174 ~176℃)。将其溶解在80毫升乙醇和80毫升四氢呋喃中，加入3.15毫升水合肼，回流此溶液5小时。蒸发溶剂之后，将残余物溶于水和二氯甲烷中。蒸发有机层后留下4克标题化合物 (无定形)。

b) 1-〔〔5-(10→9)移动-9,10-二脱氢-6-甲基麦角灵-8 β-

-----  
基)甲基)-2,4-(1H,3H)-嘧啶二酮  
-----

将由3.25克5-(10→9)移动-9,10-二脱氢-6-甲基麦角灵-8 β-甲胺和1.45毫升丙烯酸乙酯在50毫升乙醇中组成的混合物回流6小时。蒸发溶剂，残余物用硅胶柱色谱法纯化，使用含递增量乙醇(0~10%)的乙酸乙酯作洗脱液，产出3.3克N-〔〔5-(10→9)移动-9,10-二脱氢-6-甲基麦角灵-8 β-基)甲基)-β-丙氨酸乙酯，熔点为128~130℃。

在1.53克氰化钾的15毫升水溶液内，加入3.3克N-〔〔5-(10→9)移动-9,10-二脱氢-6-甲基麦角灵-8 β-基)甲基)-β-丙氨酸乙酯在60毫升水和18.6毫升1N盐酸中的溶液。90℃下加热此混合物9小时，然后过滤分离出的固体，用硅胶柱色谱法纯化，使用含递增量甲醇(0~8%)的二氯甲烷作洗脱液，产出2.1克标题化合物，熔点为234~236℃。

c) 1-〔〔5-(10→9)移动-9,10-二脱氢-6-甲基麦角灵-8 β-基)

-----  
甲基)-2,4-(1H,3H)-嘧啶二酮-N-氧化物  
-----

在10ml四氢呋喃中，用0.84克间氯过苯甲酸处理1.37克1-〔〔5-(10→9)移动-9,10-二脱氢-6-甲基麦角灵-8 β-基)甲基)-2,4-(1H,3H)-嘧啶二酮在80ml四氢呋喃和10ml二甲基甲酰胺中的溶液。室温下放置此溶液1小时，然后蒸发溶剂。加入内含0.42克碳酸氢钠的水6ml，过滤，得到1.1克标题化合物，熔点198~200℃。

## 实施例2

1- ( ( 5-(10 $\rightarrow$ 9)移动-9,10-二脱氢-6- 甲基麦角灵-8  $\beta$ - 基) 甲

---

基) -2,4- 咪唑烷二酮- N -氧化物

---

a) 1- ( ( 5-(10 $\rightarrow$ 9)移动-9,10-二脱氢-6- 甲基麦角灵-8  $\beta$ - 基)

---

甲基) -2,4- 咪唑烷二酮

---

把1.93ml溴乙酸乙酯的10ml二甲基甲酰胺溶液加到4.3克5(10 $\rightarrow$ 9)移动-9,10-二脱氢-6- 甲基麦角灵-8  $\beta$ - 甲胺和2.4克磷酸钾在50ml二甲基甲酰胺中的冷悬浮液内。反应后,用减压蒸发减少溶液体积,倒入冰水中,用二氯甲烷萃取。残余物经硅胶柱色谱法提纯,用含递增量乙醇(0~10%)的乙酸乙酯作洗脱液,得到3.5克N ( ( 5-(10 $\rightarrow$ 9)移动-9,10-二脱氢-6- 甲基麦角灵-8  $\beta$ - 基) 甲基) 甘氨酸乙酯,熔点141 ~142  $^{\circ}\text{C}$ 。

按照实施例1b所述的方法,用1.67克氰化钾处理3.5克N ( ( 5-(10 $\rightarrow$ 9)移动-9,10-二脱氢-6- 甲基麦角灵-8  $\beta$ - 基) 甲基) 甘氨酸乙酯,得到标题化合物(产率75%),熔点170 ~172  $^{\circ}\text{C}$ 。

b) 1- ( ( 5-(10 $\rightarrow$ 9)移动-9,10-二脱氢-6- 甲基麦角灵-8  $\beta$ - 基)

---

甲基) -2,4- 咪唑烷二酮- N -氧化物

---

按照实施例1c中所述的方式操作,但用1- ( ( 5-(10 $\rightarrow$ 9)移动-9,10-二脱氢-6- 甲基麦角灵-8  $\beta$ - 基) 甲基) -2,4- 咪唑烷二酮,制得了标题化合物(产率: 75%),熔点218 ~220  $^{\circ}\text{C}$ 。

### 实施例3

1-〔〔反式 5-(10 $\rightarrow$ 9)移动-9,10-二脱氢-6-甲基麦角灵-8  $\beta$ -

---

基〕甲基〕-2,4-(1H,3H)-嘧啶二酮

---

除使用反式 -5(10 $\rightarrow$ 9)移动-1,6-二甲基麦角灵-8  $\beta$ -甲胺代替 5(10 $\rightarrow$ 9)移动-9,10-二脱氢-6-甲基麦角灵-8  $\beta$ -甲胺之外,其余按实施例1中所述的方法操作,制得了标题化合物(产率55%),熔点185 ~ 187 °C。

### 实施例4

1-〔〔反式 5-(10 $\rightarrow$ 9)移动-1,6-二甲基麦角灵-8  $\beta$ -基〕甲基〕

---

-2,4-(1H,3H)嘧啶二酮-N-氧化物

---

除了采用1-〔〔反式 5-(10 $\rightarrow$ 9)移动-1,6-二甲基麦角灵-8  $\beta$ -基〕甲基〕-2,4-(1H,3H)嘧啶二酮之外,其余按实施例1中所述的方法操作,制得了标题化合物(产率83%),熔点204 ~ 206 °C。

### 实施例5

1-〔〔反式 5-(10 $\rightarrow$ 9)移动-6-甲基麦角灵-8  $\beta$ -基〕甲基〕甲

---

基〕2,4-咪唑烷二酮

---

除了采用反式 -5(10 $\rightarrow$ 9)移动-6-甲基麦角灵-8  $\beta$ -甲胺(按照实施例1中方法用反式 -5(10 $\rightarrow$ 9)移动-6-甲基麦角灵-8  $\beta$ -甲醇制得了

标题化合物 (产率55%), 熔点168 ~ 170 °C

实施例6

1- ( (反式 -5(10 $\rightarrow$ 9)移动-6- 甲基麦角灵-8  $\beta$ - 基) 甲基) 甲

---

基) -2,4-咪唑烷二酮- N -氧化物

---

除了采用1- ( (反式 -5(10 $\rightarrow$ 9)移动-6- 甲基麦角灵-8  $\beta$ - 基) 甲基) -2,4-咪唑烷二酮作原料之外, 按照实施例2 中的操作方法, 制得了标题化合物 (产率80%), 熔点187 ~ 189 °C。