

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 752616 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 752616

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 19.09.1975

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 19.09.1975

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 28.03.1976

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

27.09.1974 CH 13087/74

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Sandoz AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Stadler, Paul, Switzerland, SVEITSI, (CH)

2 • Depoortere, Henri, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Uusia heterosyklisiä yhdisteitä, niiden valmistus ja niiden käyttö

Nya heterocykliska föreningar, deras framställning och deras användning

Sandoz A.G., Basel, Sveitsi.

Uusia yhdisteitä käyttöä
Uusia heterosyklisiä yhdisteitä, niiden valmistus ja niiden käyttö
- Nya heterocykliska föreningar, deras framställning och deras användning

- kemiat teksti...
Keksintö koskee kaavan I uusia yhdisteitä (katso kaavalehteä), jossa R merkitsee alkyyliä, jossa on 1-5 hiiliatomia.

R merkitsee erityisesti metyyliä tai α -asemassa typpiin nähden, johon R on sitoutunut, haarautunutta alkyyliradikaalia kuten isopropyyliä.

Keksinnön mukaan päästään kaavan I uusiin yhdisteisiin, kun
a) reaktiokykyinen kaavan II hapon funktionaalijohdannainen, jossa R:llä on yllä oleva merkitys, kondensoidaan kaavan (III) yhdisteen kanssa suolamuodossa
b) kaavan IV yhdisteet, jossa R:llä on yllä mainittu merkitys, hydrataan katalyyttisesti.

Keksinnön mukainen vaihtoreaktio menetelmän a) mukaan kuvaa amidien kondensaatioreaktiota.

missä ?

Ergotkemiasta on tunnettua, mitä reaktiokykyisiä 9,10-dihydrolysergihapon funktionaalijohdannaisia voidaan näissä vaihtoreaktioissa käyttää ja missä olosuhteissa näitä vaihtoreaktioita voidaan suorittaa.

Kaavan II hapon reaktiokykyisinä funktionaalijohdannaisina voidaan esim. käyttää happokloridihydrokloridia, happoatsidia, tai kaavan II hapon anhydridin seosta rikkihapon tai trifluorietikkahapon kanssa.

Pääasiassa käytetään reaktiokykyisiä funktionaalijohdannaisia, joita saadaan kaavan II hapon vaihtoreaktiolla amidikloridin kanssa, joka on muodostettu kloorausaineesta ja alifaattisen karbonihapon, jossa on 1-3 hiiliatomia, N-di(ali)alkyyli-substituoidusta happoamidista. Kloorausaineena voidaan käyttää esim. tionyylikloridia, fosgeenia tai oksalylikloridia. Tarvittavan amidikloridin muodostamiseen soveltuvia happoamideja ovat esim. dimetyyli-formamidi tai dimetyyliasetamidi.

Menetelmä a) suoritetaan orgaanisessa liuotinaineseoksessa. Sopivia liuottimia ovat esim. kloroformi, metyleenikloridi, dimetyyli-formamidi tai asetonitriili.

Työskennellään käyttäen kondensatioainetta. On tarkoituksenmukaista käyttää tertiäärisiä orgaanisia emäksiä, esim. trietyyliamiinia, pääasiassa kuitenkin pyridiiniä.

Vaihtoreaktio voidaan suorittaa $-30 - +20^{\circ}\text{C}$:n välisissä lämpötiloissa. Voidaan työskennellä normaalipaineessa.

On tarkoituksenmukaista käyttää 1 moolia kaavan III suolamuotoista yhdistettä kohden 1,2-2,4 moolia kaavan II hapon reaktiokykyistä funktionaalijohdannaisia.

Kaavan III yhdisteelle on suosittu suolamuoto hydrokloridi.

Keksinnön mukainen hydraus (menetelmä b) voidaan suorittaa torajyväalkaloidien hydrauksena Ergoliini I-yhdisteiksi tunnettujen menetelmien mukaan.

Esimerkiksi kaavan IV lysergihappojohdannainen on reaktio-olosuhteissa inertissä liuottimessa tai liuotinseoksessa ja sekoitetaan katalysaattorin, esim. palladiumkloridin tai aktiivihiilessä olevan palladiumin, kanssa.

Sopivia inerttejä liuottimia ovat esim. neutraalit liuottimet kuten dioksaani, alifaattisen karbonihapon amidit, kuten dimetyyli-formamidi, tai myös yksinkertaiset alkanolit.

Hydraus voidaan suorittaa huoneenlämmössä tai hieman kohotetussa lämpötilassa. Paine ei ole kriittinen ja se voi vaihdella normaalipaineen ja noin 80 aty:n välillä; yleensä on sen tähden tarkoituksen mukaista työskennellä normaalipaineessa.

Vedyn kehittymisen jälkeen suodatetaan katalysaattori pois.

Kaavan I yhdisteet voivat olla vapaassa muodossa tai suolan muodossa, esim. hydrokloridina.

Vapaista emäksistä voidaan saada tunnetulla tavalla happoadditiosuoloja ja päinvastoin.

Lähtötuotteena tarvittavista kaavan II yhdisteistä ovat tunnettuja yhdisteet, joissa R tarkoittaa metyyliä ja etyyliä. Kaavan II uudet yhdisteet voidaan valmistaa analogisesti 6-nor-6-etyyli-9,10-dihydrolysergihapon valmistukseen kuvatun menetelmän mukaan.

Kaavan III yhdiste - seuraavassa lyhyesti aminosykloliksi kutsuttu - on uusi.

Aminosykloli saadaan, kun kaavan V yhdisteestä, jossa R_1 kuvaa selektiivisesti hajoavaa suojaryhmää, hajotetaan R_1 .

Suojaryhmän, esim. bentsyylioksikarbonyyliryhmän, selektiivinen hajottaminen voidaan suorittaa analogisesti peptidikemiasta tunnetuilla menetelmillä.

Jos R_1 tarkoittaa bentsyylioksikarbonyyliryhmää, menetellään esim. seuraavasti:

Suojaryhmä hajotetaan hydrogenolyysillä happamassa väliaineessa. On tarkoituksenmukaista suorittaa hydraus jalometallikatalysaattorilla. Palladium on tähän reaktioon erityisen sopiva. Palladiumin kantajaksi valitaan esim. aktiivihiili. Katalyyttinen hydrogenolyysi suoritetaan happamissa olosuhteissa, esim. 1,2-1,5 molaarisessa hapossa. Sopivia reaktioväliaineita ovat esim. inerttien orgaanisten liuottimien seokset, kuten dimetyyliformamidi dioksaanin kanssa, tai metanoli tetrahydrofuraanin kanssa, kloorivetyhapon ollessa happona. On tarkoituksenmukaista suorittaa hydraus huoneenlämpötilassa ja normaalipaineessa.

Kaavan V yhdisteet saadaan tunnetuilla menetelmillä analogisesti, esim. kaavan VI niitä vastaavasta happoatsidista.

Kaavan VI happoatsidi voidaan myös suoraan, käsittelemällä melkein teoreettisella määrällä vettä ja happoa, esim. suolahappoa, muuttaa reaktio-olosuhteissa inertissä liuottimessa aminosykloliksi.

Yllämainitut aminosyklolisynteetit ovat periaatteessa Curtiusmenetelmän osavaiheita tai muunnelmia siitä ja tapahtuvat käyttämällä kaavan VII yhdisteitä, joissa R_2 tarkoittaa yksinkertaista alkyyliä, esim. etyyliä, lähtötuotteina: Kaavan VII esterit muutetaan analogisesti tunnetuilla menetelmillä niitä vastaavaksi hapoksi, karbonihappokloridin avulla kaavan VI happoatsidiksi, joka, kun kuvattut toimenpiteet on suoritettu, antaa tulokseksi aminosyklolin.

Kaavan VII yhdisteiden valmistus voi tapahtua tunnetuilla menetelmillä analogisesti käyttämällä L-isoleusyyli-L-proliinilaktamia ja S-(+)-metyyli-bentsyylioksimaloni-happomonoetyyli-esterikloridia lähtöaineena.

Kaavan IV yhdisteet voidaan saada tunnetuilla menetelmillä analogisesti suorittamalla vaihtoreaktio kaavan III aminosyklolilla vastaavan lysergihapon reaktiokykyisen funktionaalijohdannaisen kanssa, kuten esim. on selitetty kokeellisessa osassa.

Mikäli lähtöyhdisteiden valmistusta ei kuvata, ovat ne tunnettuja tai valmistettavissa sinänsä tunnettujen tai analogisesti sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti. mistä?

Kaavan I yhdisteet ja niiden fysiologisesti sopivat suolat, ovat mielenkiintoisten farmakodynaamisten ominaisuuksiensa vuoksi merkittäviä ja niitä voidaan siksi käyttää lääkeaineina.

Nukuttamattomilla rotilla, joilla on kroonisesti istutetut EEG-elektrodit, keksinnönmukaiset yhdisteet saavat aikaan merkittävän valveillaolokausien pitenemisen, klassisen ja paradoksaalisen unen kausien lyhenemisen ja latenssiajan pitenemisen aina paradoksaalisen unen ensimmäiseen esiintymiseen saakka.

Samalla ne alentavat reserpiinin kissalle aiheuttaman "corpus geniculatum laterale" huippupotentiaalin lukumäärää (PGO Spikes). ??

Nämä muutokset ovat ilmaus unettomuuden kohoamisesta. Keksinnönmukaiset yhdisteet on siksi tarkoitettu aivovajaatoiminnan hoitoon.

Keksintö koskee myös lääkeaineita, jotka sisältävät kaavan I yhdisteen vapaassa muodossa tai niiden happojen fysiologisesti sopivien additiosuolojen muodossa. Nämä lääkeaineet, esim. liuoksena tai tabletina, voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä käyttämällä tavanomaisia apu- ja kantaja-aineita.

Seuraavissa esimerkeissä ovat kaikki lämpötilatiedot celsiusasteissa.

Esimerkki 1: 2'- β -metyyli-5'- α -sek-butyli-9,10-dihydroergopeptiini
seuraavassa dihydro- β -ergosiini

Rikkikolviin pantiin 300 ml absoluuttista dimetyyliformamidia, jäädytettiin -20°C :een ja lisättiin tiputtaen tässä lämpötilassa 20 minuutin aikana sekoittaen liuosta, jossa oli 12,3 ml (0,143 moolia) juuri tislattua oksalylikloridia 65 ml:ssa absoluuttista asetonitriiliä. Syntynyttä keltaista suspensiota sekoitettiin edelleen 15 minuuttia, sitten lisättiin -20°C :ssa 38,6 g (0,143 moolia) tyhjiökuivaa, hienonnettua dihydrolysergihappoa. Reaktioseosta sekoitettiin vielä 30 minuuttia, jolloin lämpötila nousi 0°C :een. Sitten jäädytettiin uudelleen -20°C :een ja tiputettiin 143 ml absoluuttista pyridiiniä niin nopeasti kuin mahdollista. Sitten lisättiin 31,6 g (0,0713 moolia) aminosyklolihydrokloridia (sisältää 1 moolin kidedime-tyyliformamidia ja 1/2 moolia kidetetrahydrofuraania, moolipaino täten 442,9), jolloin lämpötila nousi -10°C :een ja muodostui oranssinruskea paksu suspensio, jota sekoitettiin vielä 1 tunti. Viimeistelyä varten jäädytettiin taas -20°C :een ja tiputettiin 200 ml fosfaattipuskuria, pH 4. Sitten reaktioseos kaadettiin 2,6 l:aan 2-N soodaliuosta ja uutettiin kolmeen kertaan metyleenikloridilla. Metyleenikloridiliuokset pestiin lopuksi 700 ml:lla vettä, kuivatettiin sitten natriumsulfaattilla, ja haihdutettiin rotaatiohaihduttimella kuivaksi. Jäljelle jäi vaahdomainen hartsi, joka puhdistettiin 15-kertaisella määrällä aluminiumoksidia, aktiivisuus II, kromatografisesti. Näin saatu melkein puhdas dihydro- β -ergosiini kiteytettiin uudelleen seoksesta metyleenikloridi/metanoli.

Sulamispiste $180-183^{\circ}\text{C}$ (hajoaa), $[\alpha]_D^{20} = -44^{\circ}\text{C}$ ($c=3$, pyridiini)

Aminosyklooli saatiin seuraavasti:

17,2 g kaavan V yhdistettä ($R_1 = \text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2\text{O} - \text{CO}$) (40 mmoolia) liuotettiin 90 ml:aan absoluuttista dimetyyliformamidia ja kaadettiin Widmer-kolviin, joka oli sitä ennen huuhdottu typellä. Lopuksi lisättiin 6 g palladiumkatalysaattoria (10 %:a palladiumia hiilessä) ja huuhdottiin sen jälkeen 80 ml:lla absoluuttista tetrahydrofuraania. Kun oli lisätty 8 ml:a 6,5-N kloorivetyä tetrahydrofuraanissa (52 mmoolia) suoritettiin hydraus heti. Kun hydraus oli päättynyt (25 minuuttia) suodatettiin katalysaattori pois ja haihdutettiin Rotavapor'issa, enintään 25°C :ssa, tetrahydrofuraani ja dimetyyli-

formamidi tyhjiössä pois. Jäännös liuotettiin 100 ml:aan dimetyyli-formamidia, liuosta hienonnettiin hieman lastalla. Aminosyklooli kiteytyy hydrokloridina, jossa on 1 mooli kidedimetyyli-formamidia ja 1/2 moolia kidetetrahydrofuraania, ja sulaa suodattamisen ja tetrahydrofuraanilla pesun jälkeen 122-123°C:ssa.

Kaavan V yhdisteen synteesin aikana (sulamispiste 188-189°C) muodostettiin seuraavat välituotteet:

- kaavan VII esterä, jossa $R_2 = C_2H_5$, sulamispiste 124-125°C
- tätä esterä vastaaava happo, sulamispiste 168°C (hajoaa)
- kaavan VI happoatsidi: suoraan edelleen käsitelty.

Esimerkki 2: 6-nor-6-isopropyli-2' β -metyyli-5' α -sek.-butyyli-9,10-dihydroergopeptiini(6-nor-6-isopropylidihydro- β -ergosiini)

Menetellään analogisesti esimerkin 1 mukaan, käytetään kuitenkin 13,4 g kuivaa 6-nor-6-isopropylidihydrolysergi-happoa dihydrolysergi-hapon sijasta ja saadaan otsikon yhdiste, jonka sulamispiste on 182-183°C (hajoaa) $[\alpha]_D^{20} = -15,5^\circ C$ (c=1, metyleenikloridi).

Lähtöaineena käytetty 6-nor-6-isopropyli-9,10-dihydrolysergi-happo saadaan esimerkiksi seuraavasti:

a) 6-nor-9,10-dihydrolysergi-happometyyli-esterin alkylointi isopropyylibromidilla antaa 6-nor-6-isopropyli-9,10-dihydrolysergi-happometyyli-esterin, joka kiteytyy etanolista värittömien kiteiden muodossa, joiden sulamispiste on 194°C; $[\alpha]_D^{20} = -80,2^\circ C$ (c = 0,582 metyleenikloridissa).

b) Kohdan a) mukaan saadun esterin saippuointi natronlipeällä seoksessa metanoli/metyleenikloridi antaa tulokseksi 6-nor-6-isopropyli-9,10-dihydrolysergi-hapon; sulamispiste 290°C (hajoaa); $[\alpha]_D^{20} = -101^\circ C$ (c=0,6 metanolissa).

Esimerkki 3: Dihydro- β -ergosiini

5,48 g (0,01 moolia) β -ergosiinia [sulamispiste 203-205°C (hajoaa), $[\alpha]_D^{20} = -140,2^\circ C$ (c=1, kloroformi)] liuotettiin liuokseen, jossa oli puhdasta alkoholia ja dimetyyli-formamidia 100 ml kumpaakin, ja hydrattiin 2 g:lla palladium-aktiivihiilikatalysaattoria (5 % palladiumia) normaalipaineessa ja huoneenlämpötilassa. Sen jälkeen kun vetyä oli kehittynyt 2,5 l hidastui reaktio voimakkaasti, hydraus keskeytettiin, katalysaattori suodatettiin pois ja suodos haihdutet-

tiin kuiviin tyhjiössä. Jäännös kiteytettiin uudelleen kahteen kertaan seoksesta metyleenikloridi/metanoli, jolloin otsakkeen yhdistettä syntyi homogeenisena ohutkerroskromatograafisena materiaalina, sulamispiste 181-183°C (hajoaa), $[\alpha]_D^{20} -45^{\circ}\text{C}$ (c=pyridiini).

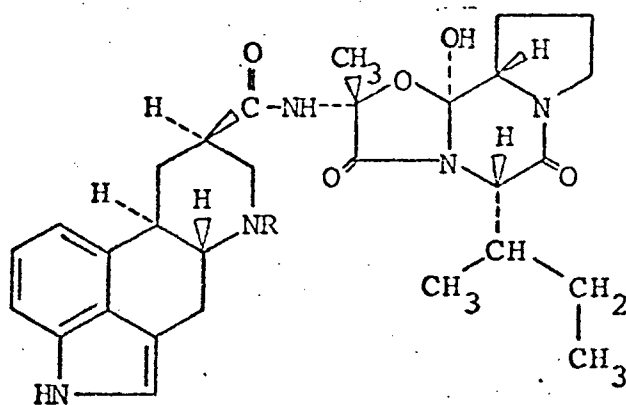
β -ergosiini saatiin seuraavasti:

24,1 g lysergihappoa suspendoitiin 270 ml:aan asetonitriiliä ja jäädytettiin -20°C:een. Tässä lämpötilassa tiputetaan noin 4 minuutin kuluessa seos, jossa on 12,5 ml trifluorietikkahappoanhydridiä, 6,88 ml trifluorietikkahappoa ja 100 ml asetonitriiliä. Sen jälkeen sitä sekoitettiin 5 minuuttia, -20°C:ssa lisättiin 26,6 g aminosyklolihydrokloridia ja heti sen jälkeen tiputettiin -20°C:ssa 90 ml pyridiiniä niin nopeasti kuin mahdollista, jolloin lämpötila nousi 0°C:een. Sen jälkeen sekoitettiin 1 1/2 tuntia 0°C:ssa, jäädytettiin jälleen -20°C:een ja tiputettiin 270 ml fosfaattipuskuria pH 4. Sitten reaktioseos kaadettiin 1 l:aan 2-N soodaliuosta ja uutettiin kolmeen kertaan metyleenikloridilla. Metyleenikloridiliuokset pestiin sen jälkeen vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin. Jäljelle jäi vaahto, joka puhdistettiin 30-kertaisella määrällä aluminiumoksidi metyleenikloridissa (0,4-0,6 % metanolia). β -ergosiini pestiin patsaasta metyleenikloridilla (0,6-1 % metanolia) ja kiteytettiin metyleenikloridi/etikkaesteriseoksesta.

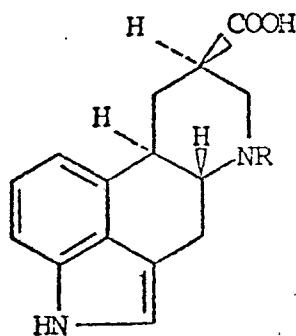
Uudelleen kiteyttämisen jälkeen β -ergosiini kuivattiin korkeassa tyhjiössä. Sulamispiste 203-205°C, $[\alpha]_D^{20} = +11,1^{\circ}\text{C}$ (c=3,3 pyridiinissä).

Esimerkki 4: 6-nor-6-isopropyyli-2' β -metyyli-5' β -sek-butyli-9,10-dihydroergopeptiini (6-nor-6-isopropyylidihydro- β -ergosiini)

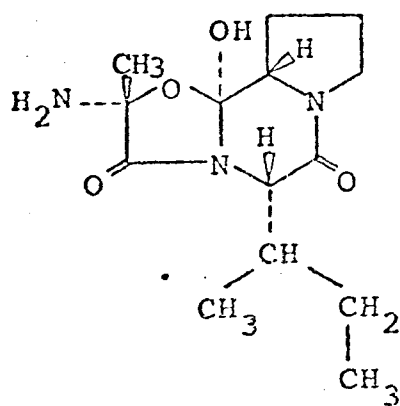
Menetellään analogisesti esimerkin 3 mukaan ja saadaan 6-nor-6-isopropyyli- β -ergosiinin hydrauksella otsikon yhdiste, jonka sulamispiste 182-183°C (hajoaa) $[\alpha]_D^{20} = 15,5^{\circ}\text{C}$ (c=1, metyleenikloridi).



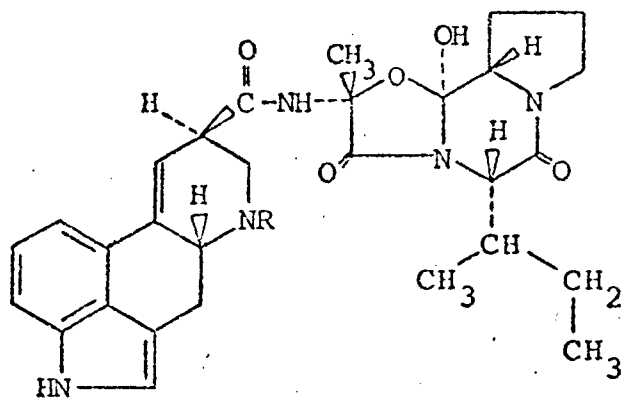
I



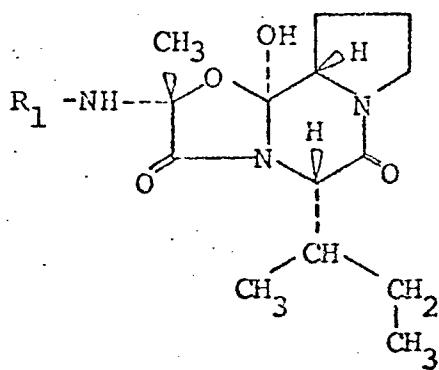
II



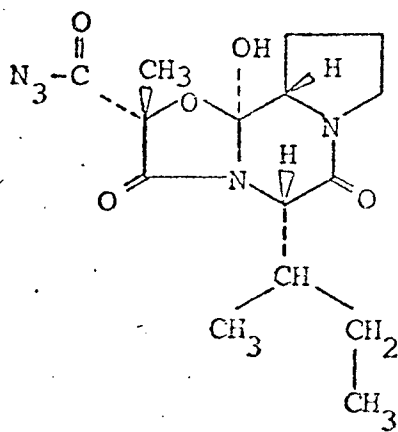
III



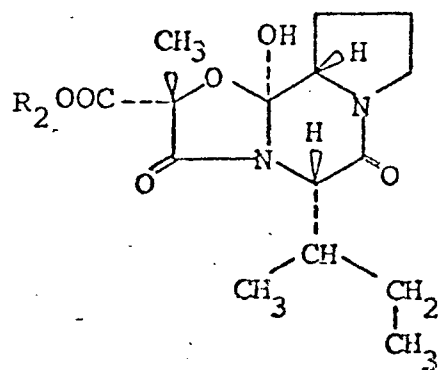
IV



V



VI



VII

Patenttivaatimukset.

1. Menetelmä kaavan I uusien heterosyklisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa R tarkoittaa alkyyliä, jossa 1-5 hiiliatomia, ja niiden happoadditiosuoloja, t u n n e t t u siitä, että

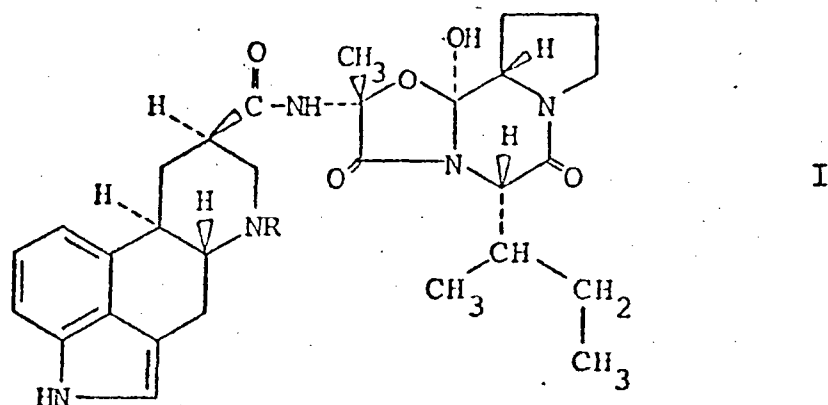
a) että kondensoidaan kaavan II hapon reaktiokykyinen funktio-naalijohdannainen, jossa R:llä on yllä mainittu merkitys, kaavan III yhdisteen kanssa suolamuodossa

b) hydrataan kaavan IV yhdiste, jossa R:llä on yllä mainittu merkitys, katalysaattorilla
ja kaavan I saadut yhdisteet saadaan emäksinä tai happoadditiosuoloina.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2' β -metyyli-5' α -sek-butyli-9,10-dihydro-ergopeptiiniä.

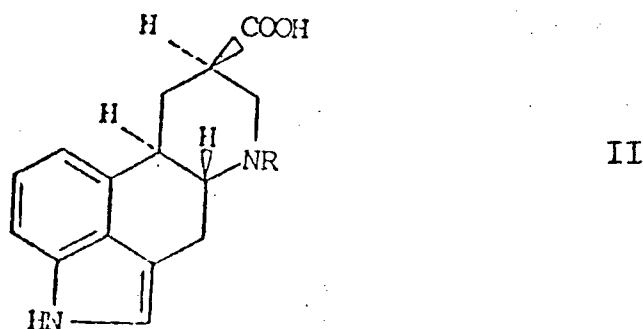
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya heterocykliska föreningar med formeln I,

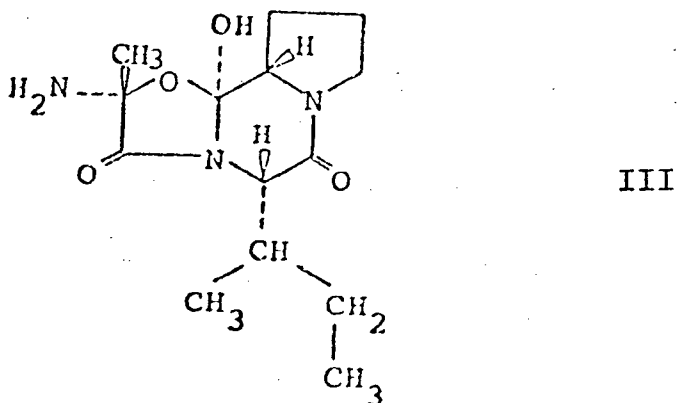


vari R betecknar alkyl med 1 - 5 kolatomer och deras syraadditions-salter, k ä n n e t e c k n a t d ä r a v, att man

a) kondenserar ett reaktionsbenäget, funktionellt derivat av en syra med formeln II,

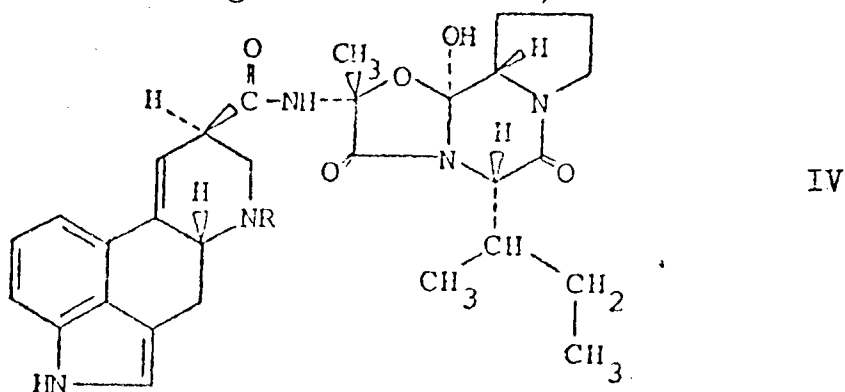


vari R har ovan angiven betydelse, med en förening med formeln III



i saltform,

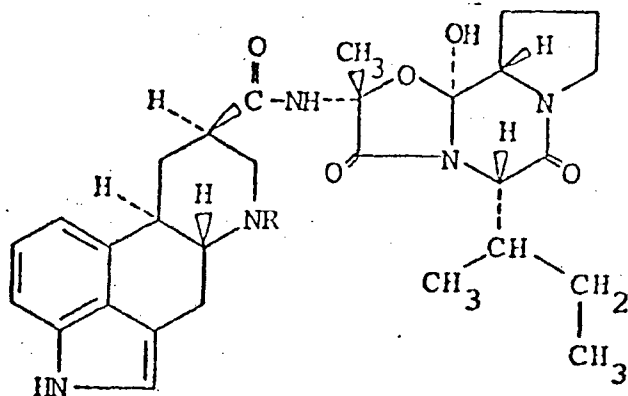
b) hydrerar en förening med formeln IV,



vari R har ovan angiven betydelse, i närvaro av en katalysator och att de erhållna föreningarna med formeln I utvinnes som baser eller som syraadditionssalter.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t d ä r a v, att man framställer 2' β -metyl-5' α -sek.butyl-9,10-dihydroergopeptin

3. Föreningar med den allmänna formeln I



vari R betecknar alkyl med 1 - 5 kolatomer och deras syraadditionssalte

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patent-
ansökningar: _____

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patenskrifter: _____

Suomi - Finland (FI) P 45 969 (C07 D 519/02) _____

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland _____

Sveitsi - Schweiz (CH) 505 102 (C 07 d 43/20) _____

Tanska - Danmark _____

USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer: _____

1981-03-12

Allekirjoitus

Allekirjoitus

hakemusten hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja
vastauksellisesti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P