



SUOMI—FINLAND

(FI).

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 65430

C (45) Patentti myönnetty 10 05 1984
Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 457/12

(86) Kv. hakemus — Int. ansökan

(21) Patentihakemus — Patentsökning

812150

(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag

08.07.81

(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag

14.12.76

(41) Tulit julkaistuksi — Blivit offentlig

08.07.81

(44) Nähtävölkäpanon ja kuuljulkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad

31.01.84

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 23.12.75

18.05.76 Sveitsi-Schweiz(CH) 16680/75,
6188/76 Toteennäytetty-Styrkt

(71) Sandoz A.G., CH-4002 Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)

(72) Peter Stütz, Wien, Itävalta-Österrike(AT), Theodor Fehr, Dornach,
Paul Stadler, Biel-Benken, Sveitsi-Schweiz(CH)

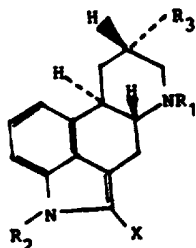
(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä uusien dopaminergisten ja prolaktiinin eritystä estävien
8 α -ergoliini I-johdannaisien valmistamiseksi - Förfarande för fram-
ställning av nya 8 α -ergolin I-derivat, vilka har dopaminergiska och
prolaktinsekretionshämmande egenskaper

(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta 763587 - Avdelad från ansökan 763587

(57) Tiivistelmä

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien farmakodynaami-
sesti vaikuttavien kaavan I mukaisten yhdisteiden val-
mistamiseksi,



jossa kaavassa X on vety, kloori tai bromi, R₁ on metyy-
li tai etyyli, R₂ on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyl-
tai allyyli ja R₃ on ryhmä NR₄R₅, jossa R₄ on vety tai
1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyl- tai R₅ on 1-5 hiili-
atomia sisältävä alkanoyyli, 2-5 hiiliatomia sisältävä
alkoksikarbonyyli tai 3-5 hiiliatomia sisältävä mono-,
di- tai trihalogeenialkoksikarbonyyli, jonka alkoksi-
osa ei voi olla substituoitu α -asemassa hapteen nähden,
tai R₅ on ryhmä SO₂R₆, jossa R₆ on 1-4 hiiliatomia sisäl-
tävä alkyyl-, 1-4 hiiliatomia sisältävä mono-, di- tai
trihalogeenialkyyl-, fenyyli, pyridiyl-, halogeenilla
tai 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkoksilla monosub-
stituoitu fenyyli tai R₆ on ryhmä NR₇R₈, jossa R₇ ja R₈
ovat toisistaan riippumatta vetyjä tai 1-4 hiiliatomia
sisältäviä alkyylejä tai R₇ ja R₈ muodostavat yhdessä
ryhmän (CH₂)_n tai (CH₂)₂-A-(CH₂)₂, jolloin n on kokonais-
luku 3-7 ja A on happi, rikki tai 1-4 hiiliatomia sisäl-
tävällä alkyylillä tai fenyyllillä substituoitu tyyppi.

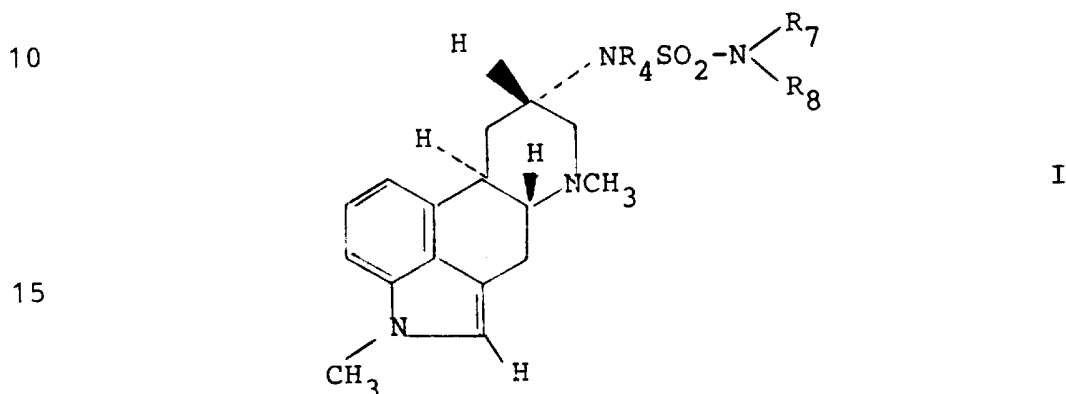
(57) Sammandrag

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av
nya farmakodynamiskt verkande föreningar med formeln I,
där X betecknar väte, klor eller brom, R₁ betecknar
metyl eller etyl, R₂ betecknar alkyl med 1-4 kolatomer
eller allyl, och R₃ står för gruppen NR₄R₅, i vilken
R₄ betecknar väte eller alkyl med 1-4 kolatomer och R₅
betecknar alkanoyl med 1-5 kolatomer, alkoksikarbonyl
med 2-5 kolatomer eller mono-, di- eller tri-halogen-
alkoksikarbonyl med 3-5 kolatomer, vars alkoxigrupp inte
kan vara substituerad i α -ställning till syret, eller
R₅ betecknar gruppen SO₂R₆, i vilken R₆ betecknar alkyl
med 1-4 kolatomer, mono-, di- eller tri-halogenalkyl
med 1-4 kolatomer, fenyl, pyridyl, med halogen eller
alkoxi med 1-4 kolatomer monosubstituerad fenyl eller
R₆ betecknar gruppen NR₇R₈, i vilken R₇ och R₈ obero-
ende av varandra vardera betecknar väte eller alkyl med
1-4 kolatomer eller R₇ och R₈ tillsammans bildar grup-
pen (CH₂)_n eller (CH₂)₂-A-(CH₂)₂, varvid n är ett hel-
tal 3-7 och A betecknar syre, svavel eller med alkyl
med 1-4 kolatomer eller fenyl substituerat kväve.

Menetelmä uusien dopaminergisten ja prolaktiinin erityistä estävien 8 α -ergoliini I-johdannaisten valmistamiseksi.

Jakamalla erotettu patenttihakemuksesta 763 587

5 Keksinnön kohteena on menetelmä uusien kaavan I mu-
kaisten 8 α -ergoliini I-johdannaisten tai niiden happoaddi-
tiosuolojen valmistamiseksi, joilla on dopaminergisiä ja pro-
laktiinin erityistä estäviä ominaisuuksia,



jossa kaavassa R_4 on vety tai 1-4 hiiliatomia sisältävä al-
kyyli ja R_7 ja R_8 ovat toisistaan riippumatta vetyjä tai
20 1-4 hiiliatomia sisältäviä alkyylejä. Alkyyli-ryhmä sisältää
edullisesti 2 ja erityisesti 1 hiiliatomia.

R_4 on edullisesti vety.

Jos R_7 ja/tai R_8 ovat alkyylejä, nämä sisältävät edul-
lisesti 1-3 ja erityisesti 2 tai 1 hiiliatomia.

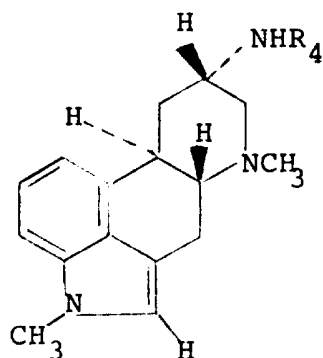
25 R_7 ja R_8 ovat edullisesti samoja.

FR-patenttijulkaisusta 1 360 618 tunnetaan esillä ole-
van hakemuksen mukaisia yhdisteitä läheisesti muistuttavia
ergoliineja, joilla on serotiiniantagonistinen vaikutus.
Esillä olevan hakemuksen mukaisilla yhdisteillä sen sijaan
30 on dopaminergisiä ja prolaktiinin erityistä estäviä ominaisuuksia.
US-patenttijulkaisussa 3 922 347 on kuvattu 8-asyyli-
aminoergoliineja, joilla on prolaktiinin erityistä estävä vai-
kut. FI-patenttihakemuksessa 752 011 kuvattu N,N-dialkyyli-
N'-(6-metyyliergolin-8 α -yyli)-sulfamideja, jotka eroavat
35 esillä olevan keksinnön mukaisista analogisista yhdisteistä
siinä, että asemassa 1 on metyylin sijasta vety. Verrattaessa

N,N'-dimetyyli-N'-(6-metyyli-ergolin-8 α -yyli)sulfamidia (FI-hakemus 752 011, esimerkki 4) ja N,N-dimetyyli-N'-(1,6-dimetyyli-ergolin-8 α -yyli)-sulfamidia (esillä olevan keksinnön mukainen yhdiste, esimerkki 1), voidaan todeta, että molemmilla yhdisteillä on erinomaiset dopaminergiset ja prolaktiinin eritystä estävät ominaisuudet ja jälkimmäinen on havaittu erikoisen edulliseksi farmasian alalla hyvän fysiologisen siedettävyytensä ansiosta.

FI-patenttijulkaisusta 53 127 tunnetaan N-(D-6-metyyli-8-isoergin-I-yyli)-N',N'-dietyyliurea, jolla on samanlainen vaikutustapa kuin esillä olevan hakemuksen mukaisilla yhdisteillä. On kuitenkin terapeuttisten vertailukokeiden avulla havaittu, että esillä olevan hakemuksen esimekin 1 mukaisella 1,6-dimetyyli-8-(N,N-dimetyylisulfamoyyliamino)ergoliini I:llä on voimakkaampi dopaminerginen vaikutus kuin edellä mainitulla FI-patenttijulkaisusta 53 127 tunnetulla yhdistellä. Ungerstedt-kokeessa rotilla on saatu kontralateraalisten kiertojen lukumääräksi toispuoleisesti degeneroiduilla nigrostriäarisillä radoilla 741 mainitulle FI-patenttijulkaisusta tunnetulle yhdisteelle ja 1336 esillä olevan hakemuksen esimerkin 1 mukaiselle yhdisteelle.

Keksinnön mukaisesti valmistetaan kaavan I mukaisia yhdisteitä siten, että kaavan II mukaisen yhdisteen,



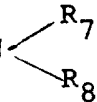
II

jossa kaavassa R_4 merkitsee samaa kuin edellä, annetaan reagoida hapon $\text{HO-SO}_2\text{-N} \begin{matrix} \nearrow R_7 \\ \searrow R_8 \end{matrix}$, jossa R_7 ja R_8 merkitsevät samaa

kuin edellä, reaktiokykyisen, funktionaalisen johdannaisen

kanssa, ja näin valmistetut kaavan I mukaiset yhdisteet otetaan talteen emästen tai happoadditiosuolojen muodossa.

Menetelmä voidaan toteuttaa analogisesti tunnettujen menetelmien tapaan.

- 5 Menetelmä on N-asylointimentelmä. Ryhmän $-\text{SO}_2-\text{N}$ 

liittämiseksi kaavan II mukaisiin yhdisteisiin voidaan käyttää esimerkiksi happoa vastaavaa kloridia tai bromidia.

Sopivimmin menetelmä toteutetaan liuoksessa.

- 10 Sopivia liuottimia ovat esim. metyleenikloridi tai dioksaani.

Yleensä käytetään edullisesti reaktiolämpötilaa -10°C :n ja n. huoneenlämpötilan välillä.

- Menetelmä toteutetaan tarkoituksenmukaisesti tertiäärisen emäksen, esim. trietyyliamiinin läsnäollessa tai
15 edullisesti pyridiinin tai 2,6-lutidiinin läsnäollessa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat olla vapaassa emäsmuodossa tai happoadditiosuoloinaan. Vapaista emäksistä voidaan tunnettuun tapaan valmistaa happoadditiosuoloja ja päinvastoin. Edullinen suola on hydrokloridi.

- 20 Lähtöyhdisteet ovat tunnettuja tai ne voidaan valmistaa tunnetuin menetelmin esim. esimerkeissä kuvatulla tavalla.

- Kaavan I mukaisilla yhdisteillä vapaassa muodossa tai fysiologisesti hyväksyttävänä happoadditiosuoloina (keksinnön mukaisia yhdisteitä) on mielenkiintoisia farmakologisia
25 ominaisuuksia ja siten niitä voidaan käyttää lääkkeinä.

Niinpä keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan dopaminimaisten ominaisuuksiensa vuoksi käyttää Parkinsonin taudin ja masennustilojen hoidossa.

- Lisäksi keksinnön mukaisilla yhdisteillä on prolaktiinieritystä estävävaikutus. Prolaktiinieritystä estäviä yhdisteitä voidaan käyttää esim. fysiologisen imettämisen ja maidonvuodon ennaltaehkäisyssä ja hoidossa.
30

- Kaavan I keksinnön mukaisilla yhdisteillä, joissa R_4 on H ja R_7 ja R_8 ovat metyyliä, on erittäin selvä prolaktiinieritystä estävä vaikutus.
35

Keksintö koskee myös lääkeaineita, jotka sisältävät kaavan I mukaista yhdistettä vapaassa muodossa tai fysiologisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen muodossa. Nämä lääkkeet, esim. liuoksena tai tabletteina, voidaan valmistaa tunnetuin menetelmin käyttäen tavanomaisia apuaineita ja kantajia.

Seuraavat esimerkit selventävät keksintöä. Lämpötilat ovat celsiusasteina ja korjaamattomia.

Esimerkki 1

10 1,6-dimetyyli-8- α -(N,N-dimetyylisulfamoyyliamino)-ergoliini I

Liuotettiin 2,55 g (10 mmoolia) 1,6-dimetyyli-8- α -aminoergoliinia I 20 ml:aan 2,6-lutidiinia, ja liuos lisättiin pisaroittain 10 minuutin aikana sekoittaen seokseen, jossa oli 3,58 g (25 mmoolia) N,N-dimetyylisulfamiinihappokloridia, 40 ml metyleenikloridia ja 10 ml 2,6-lutidiinia. Sekoitettiin tunti huoneenlämpötilassa ja lisättiin 1,5 ml N,N-dimetyylisulfamiinihappokloridia sekä sekoitettiin vielä kaksi tuntia huoneen lämpötilassa. Lisättiin 0°C:ssa 2 -n ammoniakkia, kunnes saatiin emäksinen reaktio ja uutettiin seoksella, jossa oli 10 % metanolia metyleenikloridissa. Seos kuivattiin natriumsulfaatilla, orgaanisen faasin väri poistettiin aktiivihielellä ja haihdutettiin pyöröhaihduttimessa. Näin saatua vihertävää vaahtoa kromatografioitiin 150 g:lla silikageeliä ja otsikon mukainen yhdiste eluoitiin kellertävänä hartsina 2 %:lla metanolia metyleenikloridissa. Otsikon mukaisen yhdisteen hydrokloridi kiteytettiin etanolista, sp. 226°-228°C, $[\alpha]_D^{20} = -23^\circ$ (c=0,3 pyridiinissä).

30 Lähtöaine 1,6-dimetyyli-8 α -aminoergoliini I saatiin hydraamalla platinaoksidilisäyksen jälkeen 1-metyyli- $\Delta^{7,8}$ -lysergiinihappometyyliesteri, antamalla näin saadun 1-metyyli-9,10-dihydroisolysergiinihappo I-metyyliesterin (sp. 150-151°C) reagoida hydratsiinihydraatin ja hydratsiini-dihydrokloridin seoksen kanssa ja muuttamalla näin saatu 1-metyyli-9,10-dihydroisolysergiinihappo I-hydratsidi halutuksi yhdisteeksi (sp. 208°-211°C) Curtiuksen mukaan.

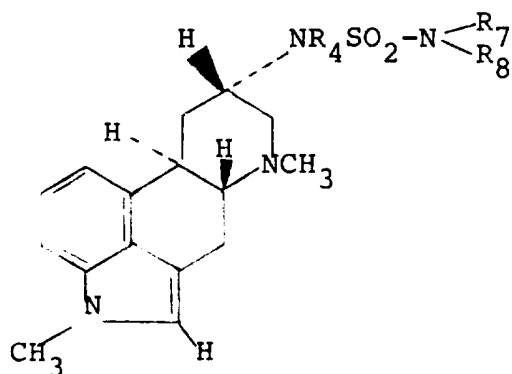
Esimerkki 2

1,6-dimetyyli-8 α -(N,N-dietyylisulfamoyyliamino)-
ergoliini I

Annettiin esimerkin 1 mukaan 1,6-dimetyyli-8 α -
5 aminoergoliinin I reagoida N,N-dietyylisulfamiinihappo-
kloridin kanssa. Metaanisulfonaatin sp. 199-201°C,
[α]_D²⁰ = -25° (c=0,3 dimetyylisulfoksidissa).

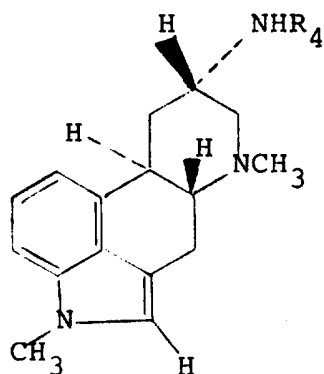
Patenttivaatimus

Menetelmä uusien kaavan I mukaisten 8 α -ergoliini I-johdannaisten tai niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi, joilla on dopaminergisiä ja prolaktiinin eritystä estäviä ominaisuuksia,



I

jossa kaavassa R_4 on vetyatomi tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli ja R_7 ja R_8 ovat toisistaan riippumatta vetyatomeja tai 1-4 hiiliatomia sisältäviä alkyyylejä, t u n n e t t u siittä, että kaavan II mukaisen yhdisteen



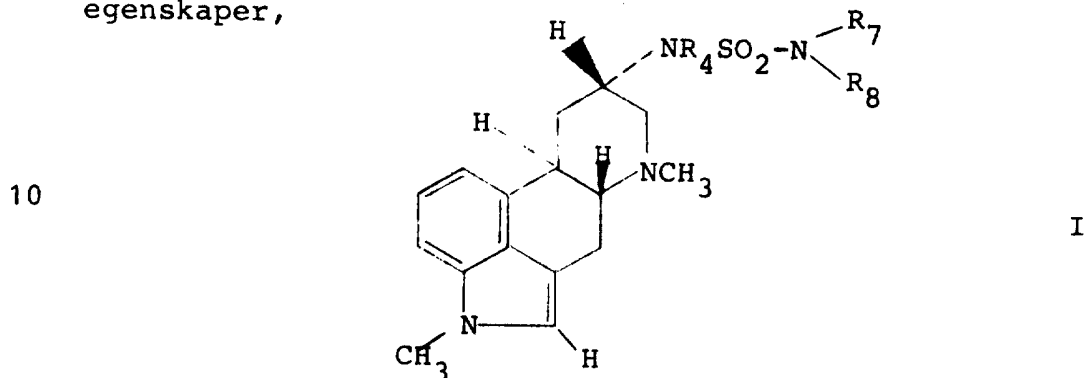
II

jossa kaavassa R_4 merkitsee samaa kuin edellä, annetaan reagoida hapon $\text{HO-SO}_2\text{-N(R}_7\text{)(R}_8\text{)}$, jossa R_7 ja R_8 merkitsevät

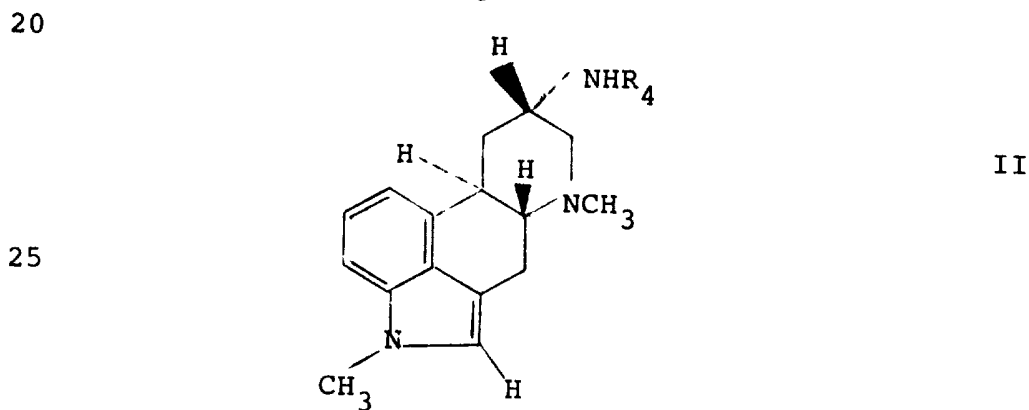
samaa kuin edellä, reaktiokykyisen, funktionaalisen johdannaisen kanssa, ja näin valmistetut kaavan I mukaiset yhdisteet otetaan talteen emästen tai happoadditiosuolojen muodossa.

Patentkrav

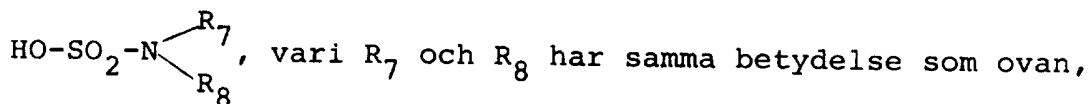
Förfarande för framställning av nya 8 α -ergolin I-derivat med formeln I eller syraadditionssalter därav, vilka har dopaminergiska och prolaktinsekretionshämmande egenskaper,



15 i vilken formel R_4 är en väteatom eller alkyl med 1-4 kolatomer och R_7 och R_8 oberoende av varandra är väteatomer eller alkyler med 1-4 kolatomer, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln II



i vilken formel R_4 har samma betydelse som ovan, omsätts med ett reaktivt, funktionellt derivat av en syra



och de så framställda föreningarna med formeln I tillverkas i form av baser eller syraadditionssalter.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 53 127 (C 07 D 457/12), 61 188 (C 07 D 457/02), 62 537 (C 07 D 457/12). Ranska-Frankrike(FR) 1 360 618 (A 61 k). USA(US) 3 922 347 (A 61 K 31/48).