



C (45) Patentti myönnetty
Patent meldelat 20 04 1988
(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 457/02, 457/10

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	882978
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	22.06.88
(24) Alkupäivä - Löpdag	22.06.88
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	25.12.88
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.01.93
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
24.06.87 GB 8714767 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Farmitalia Carlo Erba S.r.l., Via Carlo Imbonati, 24, 20159 Milano, Italia, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Mantegani, Sergio, Via Carlo Pisacane 57, 20129 Milano, Italia, (IT)
2. Brambilla, Enzo, Via Togliatti 41/b, 22066 Mariano Comense, COMO, Italia, (IT)
3. Temperilli, Aldemio, Via Anguissola 21, 20146 Milano, Italia, (IT)
4. Ruggieri, Daniela, Via Giovanni da Procida 21, 20149 Milano, Italia, (IT)
5. Salvati, Patricia, Via Valera 16, 20020 Arese (Milano), Italia, (IT)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

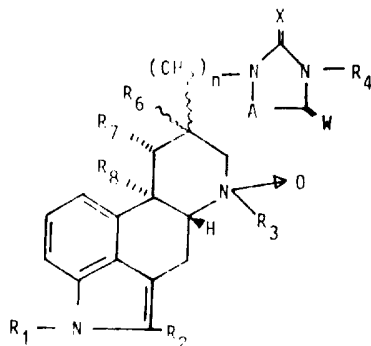
Menetelmä ergoliinijohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av ergolinderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää antihypertensiivisen aktiivisuuden omaavien ergoliinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava (I), jossa R_1 on vety tai metyyli-ryhmä, R_2 on vety, halogeeni, metyyli-, syano-, fenyyli- tai alempialkyyli-ryhmä, R_6 ja R_7 ovat vety, R_8 on vety tai metoksyryhmä, tai R_6 on vety ja R_7 ja R_8 ovat sidos tai R_6 ja R_7 ovat sidos ja R_8 on vety tai metoksyryhmä, R_3 on C_1 - C_4 -hiilivetyryhmä, R_4 on vety, C_1 - C_4 -hiilivetyryhmä tai fenyyli-ryhmä, A tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on CHR_5 , CH_2CHR_5 tai $CH=CR_5$, joissa R_5 on vety tai alempialkyyli, n on nolla, 1 tai 2, X on happi, rikki tai iminoryhmä, W on happi tai iminoryhmä, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi hapetuksella.

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av antihypertensiv aktivitet ägande föreningar med formeln (I), i vilken R_1 är väte eller en metylgrupp, R_2 är väte, halogen, en metyl-, cyano-, fenyl- eller lågalkyltiogrupp, R_6 och R_7 är väte, R_8 är väte eller en metoxigrupp, eller R_6 är väte, R_7 och R_8 är en bindning, eller R_6 och R_7 är en bindning och R_8 är väte eller en metoxigrupp, R_3 är en C_1 - C_4 -kolvätegrupp, R_4 är väte, en C_1 - C_4 -kolvätegrupp eller en fenylgrupp, A betecknar en grupp med formeln CHR_5 , CH_2CHR_5 eller $CH=CR_5$, i vilka R_5 är väte eller lågalkyl, n är 0, 1 eller 2, X är syre, svavel eller en iminogrupp, W är syre eller en iminogrupp, och av deras farmaceutiskt godtagbara salter genom oxidering.

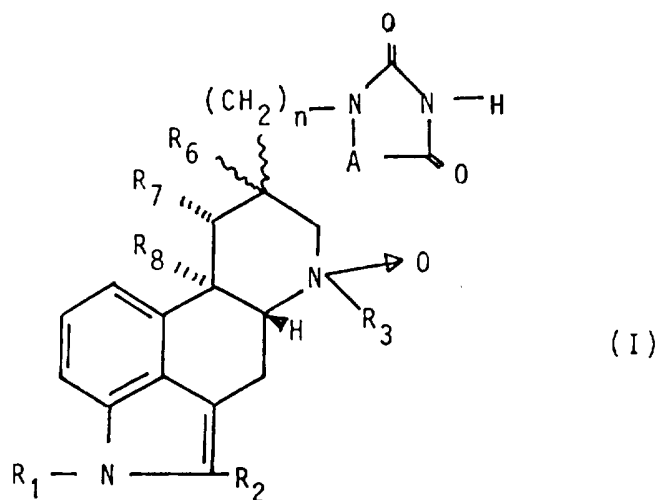


(I)

MENETELMÄ ERGOLIINIJOHDANNAISTEN VALMISTAMISEKSI

Tämä keksintö koskee menetelmää N-oksidiergoliinin valmistamiseksi.

Keksintö koskee menetelmää ergoliinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava (I)



jossa R_1 tarkoittaa vetyatomia tai metyyliryhmää, R_2 tarkoittaa vety- tai halogeeniatomia, metyyli-, syano- tai fenyyli- tai 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, R_3 tarkoittaa 1-4 hiiliatomia sisältävää hiilivetyryhmää, joko (a) kumpikin tähteistä R_6 ja R_7 tarkoittaa vetyatomia tai R_6 ja R_7 yhdessä tarkoittavat valenssisidosta ja R_8 tarkoittaa vetyatomia tai metoksi- tai metyyliryhmää, tai (b) R_6 tarkoittaa vetyatomia ja R_7 ja R_8 yhdessä tarkoittavat valenssisidosta, A tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on CHR_5 , $CH=CR_5$ tai CH_2CHR_5 , joissa R_5 tarkoittaa vetyatomia tai 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, n on 0, 1 tai 2 ja R_4 tarkoittaa vetyatomia, 1-4 hiiliatomia sisältävää hiilivetyryhmää tai fenyyli- tai metyyliryhmää.

Näiden ergoliinijohdannaisten farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat kuuluvat tämän keksinnön piiriin.

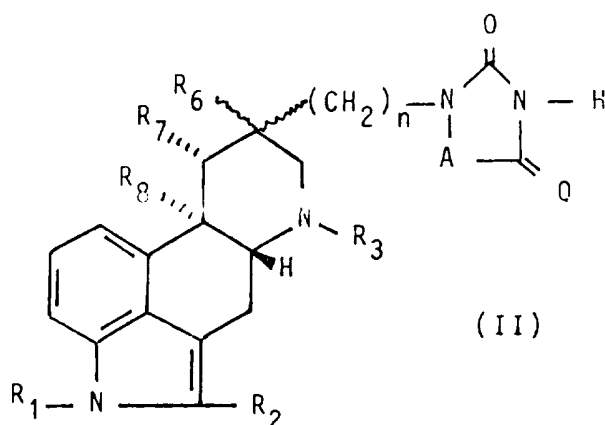
5 Substituentin R_2 määritelmässä käsitteellä "halogeeni" tarkoitetaan mieluummin kloori- tai bromiatomeja, kuitenkin käsite "halogeeni" tarkoittaa myös fluoriatomia.

10 Substituentin R_3 määritelmässä 1-4 hiiliatomia sisältävä hiilivetyryhmä tarkoittaa alkyyli-, sykloalkyyli-, syklopropyyli- ja tyydyttämättömiä (sekä etyleenisesti että asetyleenisesti) ryhmiä. Tyypillisiä ryhmiä ovat metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, butyyli, tert.butyli, syklopropyyli, vinyyli, allyyli ja propargyyli.

15 "Farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat" tarkoittavat sellaisia suoloja, joissa vapaiden emästen biologinen tehokkuus ja ominaisuudet ovat säilyneet ja jotka biologisesti tai muulla tavoin eivät ole ei-toivottuja. Tällaisia suoloja voidaan muodostaa epäorgaanisten happojen, kuten kloorivety-, bromivety-, rikki-, typpi- tai fosforihappojen kanssa tai orgaanisten happojen, kuten etikka-, propioni-, glykoli-, palorypäle-, oksaali-, omena-, maloni-, meripihka-, fumaari-, viini-, sitruuna-, bentsoe-, kaneli-, manteli-, metaanisulfoni- tai salisyylilip-
20 pojen kanssa.

25 Substituentit R_1 , R_2 , R_5 ja R_6 tarkoittavat mieluummin vetyatomeja. Substituentti R_3 on mieluummin metyyli-ryhmä, n on 1 ja R_7 ja R_8 yhdessä tarkoittavat sidosta. A tarkoittaa mieluummin ryhmää, jonka kaava on $-CH_2-$ tai $-CH_2-CH_2-$.

Tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä N-hapetetaan ergoliinijohdannainen, jonka kaava (II) on



jossa R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 , A, ja n tarkoittavat samaa kuin edellä.

Hapetus voidaan suorittaa orgaanisilla perhapoilla, kuten perbentsoe-, monoperftaali-, m-klooriperbentsoe-, peretikka-, permuurahais- tai trifluoriperetikkahapoilla, jotka mahdollisesti muodostetaan in situ liuottimessa, kuten kloroformissa, tetrahydrofuraanissa tai dimetyyliformamidissa, reaktioaika on 1-24 tuntia ja lämpötila 0°C :sta 40°C :seen. Hapetus voidaan vaihtoehtoisesti suorittaa käsittelemällä kaavan (II) mukainen yhdiste vetyperoksidiliuoksella katalysaattorin, kuten volframihapon, homopolyvolframihapon, heteropolyvolframihapon, molybdeenihapon, homopolymolybdeenihapon tai heteropolymolybdeenihapon tai jonkin näiden hapon alkalimetallisuolan läsnäollessa pH:n ollessa 0,5 - 5.

Kaavan (II) mukaiset ergoliinijohdannaiset ovat tunnettuja yhdisteitä, jotka on kuvattu eurooppalaisessa patenttijulkaisussa No 126,968, tai ne voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä lähtemällä tunnetuista yhdisteistä menetelmien

mukaan, jotka on kuvattu mainitussa eurooppalaisessa patenttijulkaisussa.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden vapaat emäsmuodot voidaan muuttaa happoadditiosuolamuodoiksi tavanomaiseen tapaan ja päinvastoin.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat käyttökelpoisia antihypertensiivisinä aineina, joilla vaikutus alkaa hitaasti ja aktiivisuus kestää pitkään.

10 ANTIHYPERTENSIIVINEN AKTIIVISUUS

MENETELMÄT:

Keskimääräisen verenpaineen (mean blood pressure = MBP) valtimonsisäiset mittaukset suoritettiin katetreilla (PE 50, Clay Adams), jotka siirrostettiin rotan oikeaan päävaltimoon alotaaninarkoosissa. 24 tuntia leikkauksen jälkeen eläimet asetettiin Ballman-häkkeihin ja valtimokanyyli kytkettiin paineensiirtolaitteen kautta Beckman-verenpainemittariin keskimääräisen verenpaineen jatkuvaa tarkkailua varten. MBP rekisteröitiin ennen oraalista annostusta (perusarvot) ja 15-30-60-120-240 minuutin välein kunnes 12 tuntia käsittelystä oli kulunut. 7-8 rotan ryhmät käsiteltiin oraalisesti yhdellä annoksella testattavaa yhdistettä tai kantoainetta, joka oli metoselli 0,5 % paino/til. (0,2 ml/100 g kehon paino). ED₂₅-arvo laskettiin jokaiselle yhdisteelle annos-vaikuttavuus- regressiokäyrältä.

TULOKSET

ED₂₅-arvo (annos, joka alentaa keskimääräistä verenpainetta 25 mmHg:llä) saavutettiin eräillä kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä, jotka on esitetty taulukossa 1.

Vertailun vuoksi testattiin myös standardilääkkeinä kaksi tunnettua ergoliinijohdannaista, jotka on kuvattu julkaisussa EP 0126968.

- 5 Verrattaessa kumpaakin tunnettua yhdistettä tämän keksinnön mukaiseen N-oksidijohdannaiseen, voidaan todeta, että ED_{25} -arvot ovat samanlaiset (taulukko 1), mutta N-oksidiyhdisteillä havaitaan farmakologisen vaikutuksen huomattava pidentyminen, t.s. paljon hitaampi alku ja paljon pidempi vaikutusaika, kuten ilmenee taulukossa 2 esitetyistä arvoista. Itse asiassa
- 10 kahden tämän keksinnön mukaisten johdannaisen indusoima keskimääräisen verenpaineen aleneminen oli vielä merkittävä 10-12 tuntia annostuksen jälkeen, kun taas tunnettujen yhdisteiden hypotensiivinen vaikutus kesti 5-6 tuntia. Kaavan (I) mukais-
- 15 ten yhdisteiden oraalinen suuntaa antava akuutti myrkyllisyys (LD_{50}) hiirillä (arvioitu Irwin-testillä) oli suurempi kuin 800 mg/kg.

TAULUKKO 1

Yhdiste	ED ₂₅ (mg.Kg ⁻¹ p.o.)
1-[(6-metyyli- Δ -9,10-ergolen-8 β - -yyli)metyyli]-2,4-(1H,3H)-dihydropyri- midiinidioni; julkaisun EP 0126968 esimerkki 40	0,046
1-[(6-metyyli- Δ -9,10-ergolen-8 β - -yyli)metyyli]-2,4-(1H,3H)-dihydropyri- miinidioni-N6-oksidi; tämän keksinnön esimerkki 1	0,050
1-[(6-metyyli- Δ -9,10-ergolen-8 β - -yyli)metyyli]-2,4-imidatsolidiinidioni; julkaisun EP 0126968 esimerkki 41	0,190
1-[(6-metyyli- Δ -9,10-ergolen-8 β - -yyli)metyyli]-2,4-imidatsolidiini- dioni-N6-oksidi; tämän keksinnön esimerkki 2	0,198

TAULUKKO 2, aleneminen keskimääräisessä verenpaineessa
(Δ mmHg)

Yhdiste \ Aika	0*	15'	30'	1h	2h	3h	4h	5h	6h	8h	10h	12h
standardi, julkaistu EP 0126968 esim. 40 0,125 mg/kg p.o.	176,0	-22,9	-34,5	-33,9	-37,3	-34,5	-42,7	-28,9	-25,5	** -10,5	** -7,3	** -6,7
tämän keksinnön esimerkki 1 0,5 mg/kg p.o.	173,1	** -12,2	-21,0	-32,2	-35,5	-45,1	-55,1	-58,5	-54,3	-44,3	-35,5	-27,2
standardi, julkaistu EP 0126968 esim. 41 0,25 mg/kg p.o.	186,1	-26,8	-31,4	-29,6	-37,5	-35,7	-31,4	-15,7	** -14,6	** -2,5	** -6,5	** -9,4
tämän keksinnön esimerkki 2 1 mg/kg p.o.	178,1	-23,1	-27,5	-35,9	-34,1	-35,0	-38,4	-36,5	-34,1	-27,8	-22,5	-16,2

* keskimääräinen verenpaine ennen käsittelyä

** ei merkittävää arvoa

Keksinnön avulla voidaan valmistaa farmaseuttista koostumusta, joka sisältää terapeuttisesti tehokkaan määrän kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa seoksessa farmaseuttisesti hyväksyttävän laimennus- tai kantoaineen kanssa.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ja niiden myrkyttömien farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen tai niiden seosten annostaminen voi tapahtua joko parenteraalisesti tai oraalisesti, mieluummin oraalisesti.

10 Käytettäessä tässä käsitettä "tehokas määrä" tarkoitetaan sellaisia määriä, joilla saavutetaan haluttu aktiivisuus aiheuttamatta haitallisia sivuvaikutuksia. Kuitenkin tehokas määrä on noin 0,001 - 0,5 mg/kg päivässä, mieluummin 0,01 - 0,25 mg/kg päivässä.

15 Farmaseuttiset kantoaineet, joita tyypillisesti käytetään keksinnön mukaisten yhdisteiden kanssa, voivat olla kiinteitä tai nesteitä ja yleensä ne valitaan suunnitellusta annostustavasta riippuen. Siten esimerkiksi kiinteitä kantoaineita ovat laktoosi, sakkaroosi, liivate ja agar ja
20 vastaavat kun taas nestemäisiä kantoaineita ovat vesi, siirappi, maapähkinäöljy ja oliiviöljy ja vastaavat.

Valitun yhdisteen ja kantoaineen yhdistelmä voidaan valmistaa moniksi hyväksyttäviksi muodoiksi kuten tableteiksi, kapseleiksi, suppositorioiksi, liuoksiksi, emulsioiksi,
25 jauheiksi ja siirapeiksi.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä.

ESIMERKKI 1

1-[(6-metyyli- Δ -9,10-ergolen-8 β -yyli)metyyli]-2,4-(1H,3H)-dihydropyrimidiinidioni-N6-oksidi

- 5 Liuos, jossa oli 2,75 g 1 [(6-metyyli- Δ -9,10-ergolen-8 β -yyli)metyyli]-2,4-(1H,3H)-dihydropyrimidiinidionia 100 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 30 ml:ssa dimetyyliformamidia, käsiteltiin 1,7 g:lla m-klooriperbentsoehappoa 20 ml:ssa tetrahydrofuraania. Liuos laitettiin syrjään huoneen lämpötilassa kahden tunnin ajaksi, jonka jälkeen liuotin haih-
dutettiin suurtyhjössä.

Lisäämällä 0,9 g natriumbikarbonaattia saatiin suodatuksen ja metanolista suoritettun kiteyttämisen jälkeen 2 g otsikossa mainittua yhdistettä, sul.p. 175-177°C.

15 ESIMERKKI 2

1-[(6-metyyli- Δ -9,10-ergolen-8 β -yyli)metyyli]-2,4-imidatsolidiinidioni-N6-oksidi

20 Työskenneltiin esimerkin 1 mukaisesti mutta käytettiin 1-[(6-metyyli- Δ -9,10-ergolen-8 β -yyli)metyyli]-2,4-imidatsoliinidionia 1-[(6-metyyli- Δ -9,10-ergolen-8 β -yyli)metyyli]-2,4-(1H,3H)-dihydropyrimidiinidionin sijasta, saatiin otsikossa mainittu yhdiste 73 %:n saannolla, sul.p. 159 - 162°C.

ESIMERKKI 3

1-[(6-metyyliergolin-8 β -yyli)]-2,4-(1H,3H)-dihydropyrimidiinidioni-N6-oksidi

Työskenneltiin esimerkin 1 mukaisesti mutta käytettiin

1- $\left[(6\text{-metyylierqolin-}8\beta\text{-yyli}) \right]$ -2,4-(1H,3H)-dihydro-
pyrimidiinidionia 1- $\left[(6\text{-metyyli-}\Delta\text{-}9,10\text{-ergolen-}8\beta\text{-}\right.$
-yyli)metyyli] -2,4-(1H,3H)-dihydropyrimidiinidionin si-
jasta, saatiin otsikossa mainittu yhdiste 57 %:n saannolla,
sul.p. 138 - 140°C.

5 ESIMERKKI 4

1- $\left[(6\text{-metyylierqolin-}8\beta\text{-yyli})\text{metyyli} \right]$ -2,4-(1H,3H)-dihydro-
pyrimidiinidioni-N6-oksidi

10 Työskenneltiin kuten esimerkissä 1 mutta käytettiin 1- $\left[(6\text{-}\right.$
-metyylierqolin- 8β -yyli)metyyli] -2,4-(1H,3H)-dihydropyri-
midiinidionia 1- $\left[(6\text{-metyyli-}\Delta\text{-}9,10\text{-ergolen-}8\beta\text{-yyli})\text{metyyli} \right]$ -
-2,4-(1H,3H)-dihydropyrimidiinidionin sijasta, saatiin ot-
sikossa mainittu yhdiste 75 %:n saannolla, sul.p. 139 -141°C.

ESIMERKKI 5

15 1- $\left[(6\text{-metyylierqolin-}8\beta\text{-yyli})\text{metyyli} \right]$ -2,4-imidatsolidiini-
dioni-N6-oksidi

20 Työskenneltiin kuten esimerkissä 1 mutta käytettiin 1- $\left[(6\text{-}\right.$
-metyylierqolin- 8β -yyli)metyyli] -2,4-imidatsolidiinidionia
1- $\left[(6\text{-metyyli-}\Delta\text{-}9,10\text{-ergolen-}8\beta\text{-yyli})\text{metyyli} \right]$ -2,4-(1H,3H)-
pyrimidiinidionin sijasta, saatiin otsikossa mainittu yh-
diste 63 %:n saannolla, sul.p. 163-165°C.

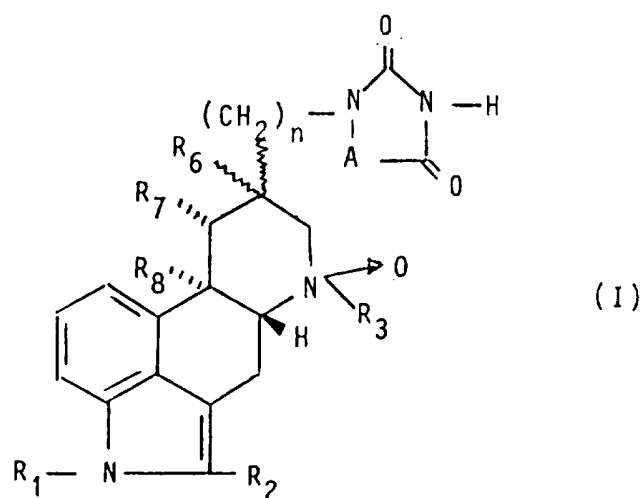
ESIMERKKI 6

1- $\left[(6\text{-metyylierqoliini-}8\beta)\text{etyyli} \right]$ -2,4-(1H,3H)-dihydropyri-
midiinidioni-N6-oksidi

25 Työskenneltiin kuten esimerkissä 1 mutta käytettiin 1- $\left[(6\text{-}\right.$
-metyylierqoliini- 8β)etyyli] -2,4-(1H,3H)-dihydropyrimidi-
nidionia 1- $\left[(6\text{-metyyli-}\Delta\text{-}9,10\text{-ergolen-}8\beta\text{-yyli})\text{metyyli} \right]$ -
-2,4-(1H,3H)-dihydropyrimidiinidionin sijasta, saatiin ot-
sikossa mainittu yhdiste 55 %:n saannolla, sul.p. 192 - 194°C.

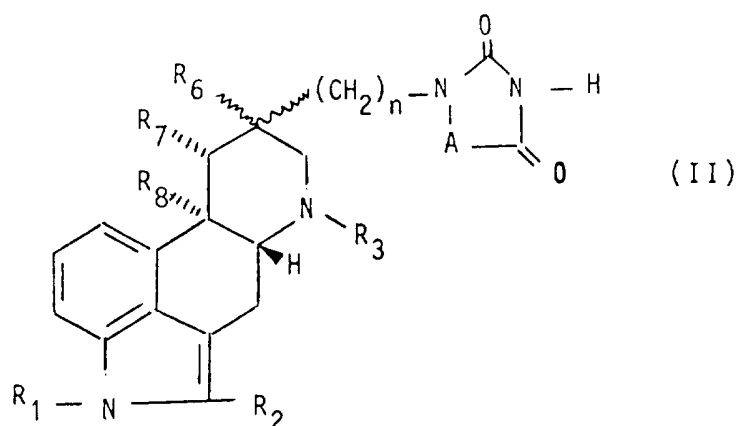
PATENTTIVAATIMUKSET

1. Menetelmä farmaseuttisesti käyttökelpoisen ergoliini-johdannaisen valmistamiseksi, jonka yleinen kaava (I) on



jossa R_1 tarkoittaa vetyatomia tai metyyliryhmää, R_2 tarkoittaa vety- tai halogeeniatomia, metyyli-, syano- tai fenyyliryhmää tai 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyylitior ryhmää, R_3 tarkoittaa 1-4 hiiliatomia sisältävää hiilivetyryhmää, joko (a) kumpikin substituentista R_6 ja R_7 tarkoittaa vetyatomia tai R_6 ja R_7 yhdessä tarkoittavat valenssisidosta ja R_8 tarkoittaa vetyatomia tai metoksi ryhmää tai (b) R_6 tarkoittaa vetyatomia ja R_7 ja R_8 yhdessä tarkoittavat valenssisidosta, A tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on CHR_5 , $CH=CR_5$ tai CH_2-CHR_5 , joissa R_5 tarkoittaa vetyatomia tai 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, ja n on nolla, 1 tai 2 tai tällaisen ergoliinijohdannaisen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi,

t u n n e t t u siitä, että N-hapetetaan yleisen kaavan (II) mukainen yhdiste

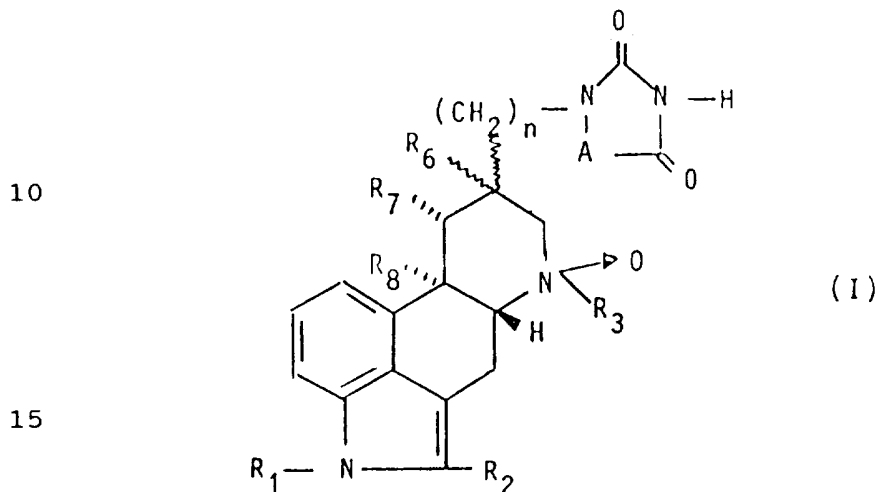


jossa R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 , A ja n tarkoittavat samaa kuin edellä.

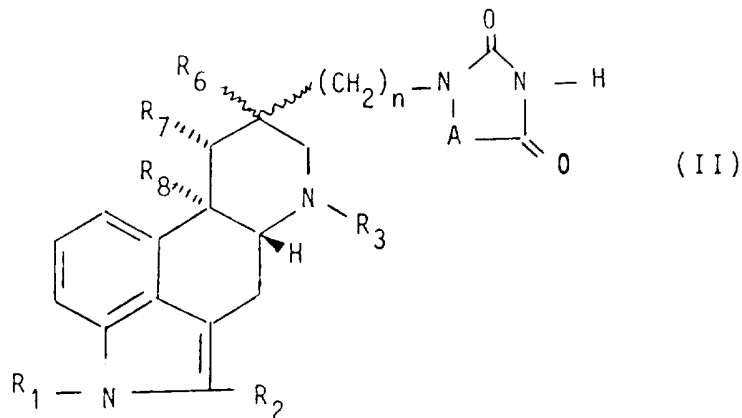
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että N-hapetus suoritetaan orgaanisella
perhapolla kloroformissa, tetrahydrofuraanissa tai dimetyyli-
formamidissa lämpötilassa, joka on $0-25^{\circ}\text{C}$, reaktioaika 2
tuntia.

PATENTKRAV

1. Förfarande för framställning av farmaceutiskt använd-
5 bara ergolinderivat med formeln (I)



- vilken R_1 betecknar en väteatom eller en metylgrupp, R_2
betecknar en väte- eller halogenatom, metyl-, cyano-
20 eller fenylgrupp eller en alkyltiogrupp med 1-4 kolatome-
mer, R_3 betecknar en kolvätegrupp med 1-4 kolatomer,
antingen (a) vardera av substituenterna R_6 och R_7
betecknar en väteatom eller R_6 och R_7 tillsammans
betecknar en valensbindning och R_8 betecknar en väteatom
25 eller metoxigrupp eller (b) R_6 betecknar en väteatom och
 R_7 och R_8 tillsammans betecknar en valensbindning, A
betecknar en grupp med formeln CHR_5 , $\text{CH}=\text{CHR}_5$ eller $\text{CH}_2\text{-CHR}_5$
i vilken R_5 betecknar en väteatom eller en alkyl-
grupp med 1-4 kolatomer, och n är 0, 1 eller 2, eller
30 ett farmaceutiskt acceptabelt salt av ett sådant ergo-
linderivat, k ä n n e c k n a t därav, att man N-
oxiderar en förening den allmänna med formeln (II)



10 i vilken R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 , A och n betecknar detsamma som ovan.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
 n a t därav, att N-oxidationen utföres med en organisk
 15 persyra i kloroform, tetrahydrofuan eller dimetylforma-
 mid i en temperatur som är 0-25°C, med en reaktionstid
 av 2 timmar.