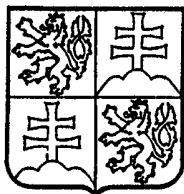


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 04153-91.U

(13) A3

(22) 30.12.91

(32) 16.01.85

(31) 85/01078

(33) GB

(40) 13.05.92

S(51) C 07 D 457/02,
A 61 K 31/48

(71) Farmitalia Carlo Erba S.r.l., Milano, IT

(72) Mantegani Sergio, Milan, IT
Temperilli Aldemio, Milan, IT
Traquandi Gabriella, Cornate D'Adda, IT
Rossi Alessandro, Milan, IT
Pegrassi Lorenzo, Milan, IT

(54) Derivát piperazin-1-yl-ergolin, způsob jeho při-
pravy a farmaceutický prostředek, který ho obsa-
huje

(57) Derivát ergolinu obecného vzorce I, kde znamená
R atom vodíku nebo methylovou skupinu, R₁ atom
vodíku, fluoru, chloru nebo bromu, methylovou
skupinu, fenylthioskupinu nebo alkylthioskupinu
s 1 až 4 atomy uhlíku, R₂ atom vodíku nebo
methoxyskupinu a R₃ atom vodíku, nebo R₂ a R₃
znamenají dohromady chemickou vazbu, R₄ znamená
uhlovodíkovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a
každé R₅, R₆, R₇, R₈ znamená na sobě nezávisle
atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4
atomy uhlíku nebo R₅ a R₆ mají uvedený význam, a
R₇ a R₈ dohromady znamenají ethylenovou nebo
trimethylenovou skupinu, R₉ znamená atom vodíku,
alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
fenylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce
NR'R'', kde znamená R' a R'' na sobě nezávisle
atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy
uhlíku, nebo C₁ až C₇ znamená vždy alkanoylovou
nebo benzoylovou skupinu nebo R' a R'' znamená
dohromady s atomem dusíku, na který jsou vázány,
heterocyklický kruh, W znamená atom kyslíku nebo
dva atomy vodíku a n 0, 1 nebo 2, a jeho
farmaceuticky vhodná soli, je vhodný pro
snížení vysokého krevního tlaku a má
anxiolytické a antipsychotické působení.

PRIL	URAD PROVNÁLEZY A OBJEVY	21. 1. 92	4153-974	0003342

Derivát ergolinu, způsob jeho přípravy a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

Oblast techniky

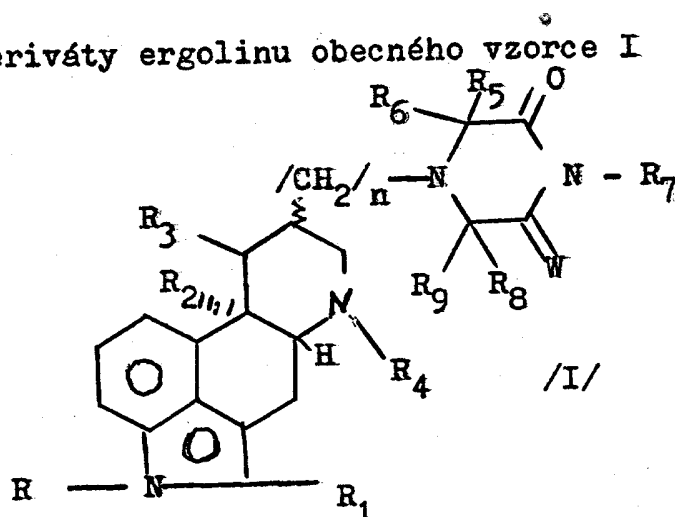
Vynález se týká derivátu ergolinu, způsobu jeho přípravy a farmaceutického prostředku, který ho obsahuje.

Dosavadní stav techniky

V patentovém spise DE-A-1 901750 jsou popisovány deriváty ergolinu, obsahující v poloze 8 piperazinový kruh, připojený prostřednictvím methylenové skupiny. Deriváty ergolinu snižují krevní tlak nebo mají antipsychootické charakteristiky. Z evropského patentového spisu EP-A-0 126968 jsou známy deriváty ergolinu, které mají v poloze 8 popřípadě oxoskupinou substituovaný imidazol. Tyto sloučeniny mají antiprolaktinickou účinnost a snižují krevní tlak.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu jsou deriváty ergolinu obecného vzorce I



kde znamená R atom vodíku nebo methylovou skupinu, R₁ atom vodíku, fluoru, chloru nebo bromu, methylovou skupinu, fenylthioskupinu nebo alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, R₂ atom vodíku nebo methoxyskupinu a R₃ atom vodíku,

nebo R_2 a R_3 znamenají dohromady chemickou vazbu, R_4 znamená uhlovodíkovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a každé R_5 , R_6 , R_8 , R_9 znamená na sobě nezávisle atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo R_5 a R_8 mají uvedený význam, a R_6 a R_9 dohromady znamenají ethylenovou nebo trimethylenovou skupinu, R_7 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce $NR'R''$, kde znamená R' a R'' na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo C_1 až C_5 znamená vždy alkanoylovou nebo benzoylovou skupinu nebo R' a R'' znamená dohromady s atomem dusíku, na který jsou vázány, heterocyklický kruh, W znamená atom kyslíku nebo dva atomy vodíku a n 0, 1 nebo 2, a jejich farmaceuticky vhodné soli.

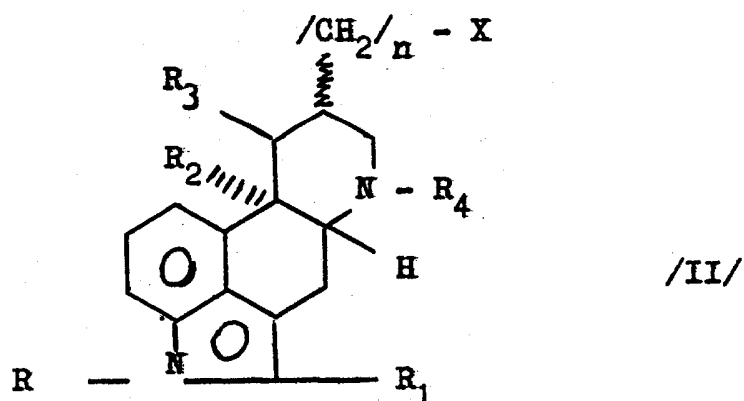
V případě, kdy R_4 znamená uhlovodíkovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, může být touto skupinou skupina alkylová, cykloalkylová a skupiny nenasycené / ethylenicky a acetylenicky/.

Jakožto reprezentativní možné skupiny se uvádějí skupina methylová, ethylová, n-propylová, isopropylová, butylová, terc.-butylová, isobutylová, methylcyklopropylová, allylová a propargylová.

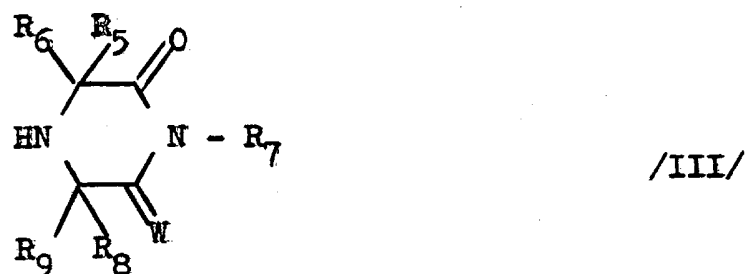
Alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku je s výhodou skupina methylová, ethylová, n-propylová, isopropylová nebo n-butylová skupina, především pak methylová skupina.

Jestliže R' a R'' dohromady s atomem dusíku, na který jsou vázány, znamenají heterocyklickou skupinu, je tato skupina s výhodou volena ze souboru zahrnujícího skupinu pyrrolidinovou, piperidinovou, morfolinovou, pyrazolovou, imidazolovou a pyrrolovou.

Podstata způsobu přípravy derivátu ergolinu podle vynálezu spočívá v tom, že se kondenzuje derivát ergolinu obecného vzorce II



s derivátem piperazinu obecného vzorce III



kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 a R_9 , W a n mají shora uvedený význam a X znamená atom chloru nebo bromu, nebo mesyloxyskupinu nebo tosyloxyskupinu.

Uvedená kondenzace se provádí v organickém rozpouštědle, jako je například toluen, xylen, acetonitril, dimethylformamid nebo dimethylsulfoxid, v přítomnosti katalytického množství jodidu draselného nebo sodného jakožto katalyzátoru a při teplotě 80 až 150 °C po dobu 2 až 24 hodin. Reakce se může provádět s nadbytkem derivátu piperazinu obecného vzorce III, který působí jakožto prostředek vážící kyselinu nebo v přítomnosti ekvimolárního množství sloučeniny vážící kyselinu, jako je anorganický uhličitán nebo triethylamin. Když reakce proběhne, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se čistí krystalizací nebo chromatografií o sobě známými způsoby. Sloučeniny obecného vzorce II a III jsou o sobě známé nebo se mohou připravit z prekursorových sloučenin o sobě známými způsoby.

Deriváty ergolinu obecného vzorce I podle vynálezu jsou včetně svých farmaceuticky vhodných solí látkami s mírným až dobrým účinkem na vysoký krevní tlak a jsou užitečnými anxiolytickými a antipsychotickými prostředky.

Výsledky zkoušek některých těchto sloučenin jsou uvedeny v tabulce I.

Profily centrální sedativní farmakologické účinnosti se získají porovnáním myši podle Irwina /Irwin S., Psychopharmacologia Ber. 13, 222, 1986/, které také poskytuje indikace o orientační akutní toxicitě po 7 denním pozorování a podle antagonismu k centrálním stereotypům v případě myši, navozeným apomorfinem.

Tabulka I

Sloučenina podle příkladu číslo

	/ED ₅₀ , mg/kg p.o./	toxická /LD ₅₀ , mg/kg p.o.
1	4,4	600
2	0,9	300
3	2,2	300
5	0,5	200

Pro antagonismus k centrálnímu apomorfinem navozenému vzestupu /Protais P. a kol., Psychopharmacology 50, 1, 1976/ se sloučeniny podávají orálně samečkům myši v dávce 0,25 až 10 mg/kg, 60 minut před subkutánním vstříknutím 1 mg/kg apomorfinhydrochloridu. Antagonismus po apomorfinem navozenému chování se hodnotí 10 minut po podání apomorfinu.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou rovněž neúčinné k navození svalového uvolnění /Irwinova zkouška v případě myši/ a se zřetelem na motorické narušení /zkouška Rotarod krys, kterou popsal Dunham N.W. a kol., J. Am. Pharm. Ass. 46, str. 208, 1957/ po orálním podání dávky 10 mg/kg.

Podstatou vynálezu je tedy také farmaceutický prostředek obsahující derivát ergolinu obecného vzorce I nebo jeho farmaceutickou sůl ve směsi s farmaceuticky vhodným ředidlem nebo nosičem.

Sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky vhodné soli se mohou podávat orálně nebo parenterálně, s výhodou se však podávají orálně.

V závislosti na způsobu podání mohou být sloučeniny obecného vzorce I ve formě pevné, polopevné nebo kapalné, takže mohou být ve formě dražé, tablet, pilulek, kapslí, prášků, kapalin, suspenzí a podobných forem.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu obsahují také běžné farmaceutické nosiče a excipienty vedle sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodné soli, přičemž mohou obsahovat ještě jiné účinné látky, farmaceutická činidla, nosi-

če, pomocné a jiné přísady.

Dávkování sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu závisí na pohlaví, věku, stavu nemocného a také na cestě a na účelu podávání, obecně se však podává jakožto jedna dávka nebo několik dávek přibližně 0,001 až 5 mg/kg tělesné hmotnosti a den účinné látky, s výhodou přibližně 0,005 až 1 mg/kg/den.

Farmaceutické prostředky, obsahující sloučeninu obecného vzorce I podle vynálezu, se připravují o sobě známými procesy za použití běžných přísad.

Tak například pro orální podání jsou farmaceutickými prostředky s výhodou tablety, pilulky nebo kapsle, které obsahují účinnou látku spolu s ředidlem, jako je například laktoza, dextroza, sacharoza, mannitol, sorbitol a celulóza; s mazadlem, jako je například oxid křemičitý, mastek, kyselina stearová, stearat hořečnatý nebo vápenatý a/nebo polyetylglykoly; tyto farmaceutické prostředky mohou obsahovat také pojídlá, například škroby, želatinu, methylcelulózu, arabskou klovatinu, tragakanth, polyvinylpyrrolidon; rozptylovací přísadu, jako je například škrob, kyselina alginová, alginát; šumivé směsi, barviva, sladidla, smáčedla, jako například lecitin, polysorbáty, laurylsulfáty a obecně netoxické farmaceuticky neúčinné látky, používané ve farmaceutických prostředcích.

Takové farmaceutické prostředky se připravují o sobě známými způsoby, například mísením, granulací, tabletováním a povlékáním cukrem nebo filmem.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu mohou obsahovat kromě sloučeniny obecného vzorce I i jiné účinné látky a mohou být také ve formě sirupů nebo kapek pro ústní podání, sterilních roztoků pro vstřikování a čípků, přičemž se připravují vždy o sobě známými způsoby.

Následující příklady praktického provedení vynález objasňují, nijak jej však neomezují.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

6-Methyl-8 β -/3,5-dioxopiperazin-1-ylmethyl/-ergolin

/I:R = $R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = R_9 = H$, $R_4 = CH_3$,
W = O, n = 1/

Roztok 4,12 g 6-methyl-8 β -tosyloxymethylergolinu, 2,2 g piperazin-3,5-dionu a 0,2 g jodidu draselného v 870 ml dimethylformamidu se udržuje na teplotě 80 °C po dobu 5 hodin. Dimethylformamid se odpaří; zbytek, rozpuštěný v methylenchloridu se promyje vodou a solankou a vysuší se bezvodým síranem sodným. Po filtraci a odstranění rozpouštědla se produkt překrystaluje z methanolu a tím se získá 2,8 g žádané sloučeniny o teplotě tání 260 až 262 °C.

Příklad 2

1,6-Dimethyl-8 β -/3,5-dioxopiperazin-1-ylmethyl/ergolin

/I: $R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = R_9 = H$, $R = R_4 = CH_3$,
W = O, n = 1/

Způsobem podle příkladu 1 avšak za použití 1,6-dimethyl-8 β -tosyloxymethylergolinu místo methyl-8 β -tosyloxymethylergolinu se získá žádaná sloučenina ve výtěžku 80 % teorie o teplotě tání 268 až 270 °C.

Příklad 3

6-Methyl-8 β -/3,5-dioxo-4-methylpiperazin-1-ylmethyl/ergolin

/I:R = $R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = R_6 = R_8 = R_9 = H$, $R_4 = R_7 = CH_3$,
W = O, n = 1/

Způsobem podle příkladu 1 avšak za použití 4-methylpiperazin-3,5-dionu místo piperazin-3,5-dionu se získá žádaná sloučenina ve výtěžku 75 % teorie o teplotě tání 235 až 237 °C.

Příklad 4

6-Methyl-8 β -/3,5-dioxo-4-aminopiperazin-1-ylmethyl/ergolin

$/I:R = R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = R_6 = R_8 = R_9 = H, R_4 = CH_3, R_7 = NH_2, W = 0, n = 1/$

Způsobem podle příkladu 1 avšak za použití 4-aminopiperazin-3,5-dionu místo piperazin-3,5-dionu se získá žádaná sloučenina ve výtěžku 65 % teorie o teplotě tání 210 až 212 °C.

Příklad 5

6-Methyl-9,10-didehydro-8 β -/3,5-dioxopiperazin-1-ylmethyl/-ergolin

$/I:R = R_1 = R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = R_9 = H, R_2 + R_3 = \text{chemická vazba}, R_4 = CH_3, W = 0, n = 1/$

Způsobem podle příkladu 1 avšak za použití 9,10-didehydro-6-methyl-8 β -tosyloxymethylergolinu místo 6-methyl-8 β -tosyloxymethylergolinu se získá žádaná sloučenina ve výtěžku 68 % teorie o teplotě tání 208 až 210 °C.

Příklad 6

6-Methyl-8 β -/3-oxopiperazin-1-ylmethyl/ergolin

$/I:R = R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = R_9 = H, R_4 = CH_3, W = H_2, n = 1/$

Způsobem podle příkladu 1 avšak za použití piperazin-2-onu místo piperazin-3,5-dionu se získá žádaná sloučenina ve výtěžku 75 % teorie o teplotě tání 238 až 240 °C.

Příklad 7

6-Methyl-9,10-didehydro-8 β -/3,5-dioxo-4-aminopiperazin-1-ylmethyl/ergolin

$/I:R = R_1 = R_5 = R_6 = R_8 = R_9 = H, R_2 + R_3 = \text{chemická vazba}, R_4 = CH_3, R_7 = NR_2, W = 0, n = 1/$

Způsobem podle příkladu 5 avšak za použití 4-aminopiperazin-3,5-dionu místo piperazin-3,5-dionu se získá žádaná sloučenina ve výtěžku 62 % teorie o teplotě tání 224 až 226 °C.

Příklad 8

6-Methyl-8 β -/3,5-dioxo-4-fenylpiperazino-1-ylmethyl/ergolin

/I:R = R₁ = R₂ = R₃ = R₅ = R₆ = R₈ = R₉ = H, R₄ = CH₃, R₇ = fenyl, W = 0, n = 1/

Způsobem podle příkladu 1 avšak za použití 4-fenylpiperazin-3,5-dionu místo piperazin-3,5-dionu se získá žádaná sloučenina ve výtěžku 70 % teorie o teplotě tání 260 až 262 °C.

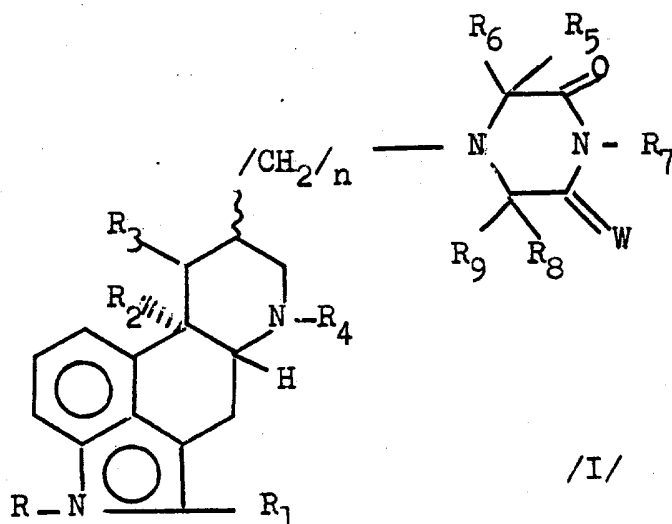
Průmyslová využitelnost

Derivát ergolinu vhodný pro snižování vysokého krevního tlaku a mající anxiolytické a antipsychotické působení.

JUDr. O. J. NOVOTNÝ
advokát

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Derivát ergolinu obecného vzorce I



kde znamená R atom vodíku nebo methylovou skupinu, R_1 atom vodíku, fluoru, chloru nebo bromu, methylovou skupinu, fenylthioskupinu nebo alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, R_2 atom vodíku nebo methoxyskupinu a R_3 atom vodíku, nebo R_2 a R_3 znamenají dohromady chemickou vazbu, R_4 znamená uhlovodíkovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a každé R_5 , R_6 , R_8 , R_9 znamená na sobě nezávisle atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo R_5 a R_8 mají uvedený význam a R_6 a R_9 dohromady znamenají ethylenovou nebo trimethylenovou skupinu, R_7 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenyllovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce $NR'R''$, kde znamená R' a R'' na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo C_1 až C_5 znamená vždy alkanoylovou nebo benzoylovou skupinu nebo R' a R'' znamená dohromady s atomem dusíku, na který jsou vázány, heterocyklický kruh, W znamená atom kyslíku nebo dva atomy vodíku a n 0, 1 nebo 2, a jeho farmaceuticky vhodné soli.

2. Derivát ergolinu podle nároku 1 obecného vzorce 1, kterým je 6-methyl-8 β -/3,5-dioxopiperazin-1-ylmethyl/ergolin.

PRIL
OBJEV
PRONALZY
ODAD
26 1 12
2 6 8 8 0 0
2

3. Derivát ergolinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kterým je 1,6-dimethyl-8 β -/3,5-dioxopiperazin-1-ylmethyl/ergolin.

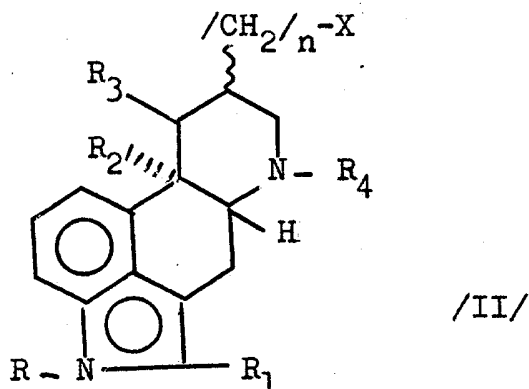
4. Derivát ergolinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kterým je 6-methyl-8 β -/3,5-dioxo-4-methylpiperazin-1-ylmethyl/ergolin.

5. Derivát ergolinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kterým je 6-methyl-8 β -/3,5-dioxo-4-aminopiperazin-1-ylmethyl/ergolin.

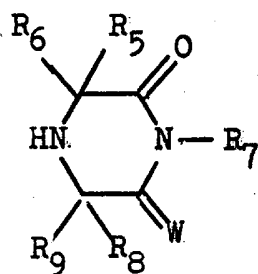
6. Derivát ergolinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kterým je 6-methyl-9,10-didehydro-8 β -/3,5-dioxopiperazin-1-ylmethyl/ergolin.

7. Derivát ergolinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kterým je 6-methyl-8 β -/3-oxo-piperazin-1-ylmethyl/ergolin.

8. Způsob přípravy derivátu ergolinu obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se kondenzuje v organickém rozpouštědle v přítomnosti jodidu draselného nebo jodidu sodného při teplotě 80 až 150 °C po dobu 2 až 24 hodin derivát ergolinu obecného vzorce II



kde R, R₁, R₂, R₃, R₄ a n mají shora uvedený význam a X znamená atom chloru nebo bromu, nebo mesyloxyskupinu nebo tosyloxyskupinu s derivátem piperazinu obecného vzorce III



/III/

kde R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 a W mají shora uvedený význam.

9. Způsob podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako organické rozpouštědlo používá toluen, xylen, acetonitril, dimethylformamid nebo dimethylsulfoxid.

10. Farmaceutický prostředek pro snižování krevního tlaku a s anxiolytickým nebo antipsychotickým působením, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje derivát ergolinu podle nároku 1 až 7, připravitelný způsobem podle nároku 8 a 9 nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl ve směsi s farmaceuticky vhodným ředidlem nebo nosičem.

JUDr. C. M. 1981