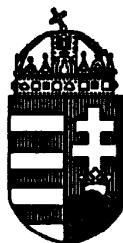


(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

203 097 B

(21) A bejelentés száma: 3159/88
(22) A bejelentés napja: 1988.06.21.
(30) Elsőbbségi adatok:
P 37 20 656 1987.06.23. DE

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 457/12
A 61 K 31/48

(40) A közzététel napja: 1989.12.28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1991.05.28. SZKV 91/05

(72) Feltaláló:

dr. Häfliger, Walter, Lörrach (DE)

(73) Szabadalmaz:

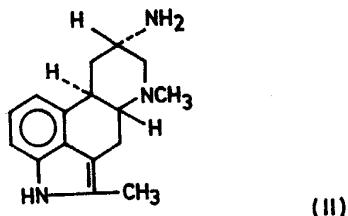
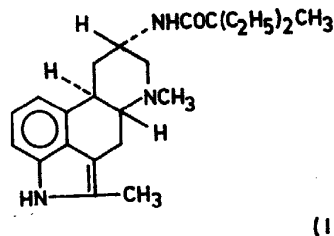
Sandoz Ag., Bazel (CH)

(54) Eljárás N-[(5R,8S,10R)-2,6-dimetil-8-ergolinil]-2-etil-2-metil-butánamid és e vegyületet tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) képletű N-[(5R,8S,10R)-2,6-dimetil-8-ergolinil]-2-etil-2-metil-butánamid vagy annak valamilyen savaddíciós sója előállítására. A találmány szerint úgy járnak el, hogy a (II) képletű 8α-amino-2,6-dimetil-ergolint a (III) képletű savval vagy annak valamilyen reakcióképes származékával reagáltatják, majd az így kapott (I) képletű vegyületet szabad bázis vagy annak valamilyen savaddíciós sója alakjában elkülönítik. Az (I) képletű bázis előnyös sója a hidrogén-maleát.

Az (I) képletű vegyület erősen kötődik a dopamin-receptorokhoz, és neuroleptikus hatása alapján különböző elmebetegségek, továbbá Parkinson-betegség kezelésére alkalmazható.



A leírás terjedelme: 5 oldal, 1 rajz

HU 203 097 B

A találmány tárgya eljárás az (I) képletű új N-[(5R,8S,10R)-2,6-dimetil-8-ergolinil]-2-etil-2-metil-butánamid és e vegyületet tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. E vegyület gyógyászati al-kalmazható.

A 2 152 507 számú nagy-britanniai szabadalmi leírás számos 8 α -(acil-amino)-ergolin-származékot ismert, amelyek prolaktinválasztást gátol, luteinizáló hormon elválasztását gátol, valamint apomorfín-antagonista hatásokkal rendelkeznek. Ez a szabadalmi leírás ismerteti az (I) képletű vegyületek egyes 2-alkil analógjainak előállítását is.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a 8 α -(acil-amino)-ergolin vegyületcsoport egyik – mindeddig konkrétan le nem írt – tagja különösen értékes farmakológiai saját-ságokkal tűnik ki. Közelebbről e vegyület meglepően erős és tartós neuroleptikus hatású, és jól tűrhető; például meglepően csekély mértékben idéz elő extrapiramidális és belső elválasztási (endokrin) mellékhatásokat, amint ezt az alábbiakban részletesen leírt farmakológiai vizsgálatokkal igazoljuk.

Mindezek alapján a találmány tárgya eljárás az (I) képletű N-[(5R,8S,10R)-2,6-dimetil-8-ergolinil]-2-etil-2-metil-butánamid előállítására szabad bázis vagy annak valamilyen savaddíciós sója alakjában.

A találmány szerint az (I) képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy a (II) képletű 8 α -amino-2,6-dimetil-ergolint a (III) képletű savval vagy annak valamilyen reakcióképes származékával reagáltatjuk, majd az így kapott (I) képletű vegyületet szabad bázis vagy annak valamilyen savaddíciós sója alakjában elkülönítjük.

A fenti reakciót a szokásos módon hajthatjuk végre. A (III) képletű sav reakcióképes származékaként például valamilyen savhalogenidet, különösen a savkloridot vagy sav-imidazolidot alkalmazhatjuk. Ha a reakciót savhalogeniddel hajtjuk végre, akkor előnyösen valamilyen bázist – például trietil-amint vagy Hünig-bázist – is alkalmazunk közömbös oldószer, például diklór-metán jelenlétében. A sav-imidazolidot [amelyet például a (III) képletű savat N,N-karbonil-diimidazollal reagáltatva kaphatunk] célszerűen közömbös oldószerben – például tetrahidrofuranban vagy etanolban – alkalmazzuk és a reakciót például a reakcióelegy forráspontján játszhatjuk le. Ha a (III) képletű savat alkalmazzuk, akkor reakcióját célszerűen propán-foszonsavanhidrid jelenlétében valósítjuk meg.

A (II) képletű kiinduló anyagot a 2 152 507 számú nagy-britanniai szabadalmi leírás ismerteti.

A (I) képletű vegyületet szabad bázis vagy annak valamilyen savaddíciós sója – például gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sója – alakjában kaphatjuk. Az (I) képletű vegyület szabad bázisformája a szokásos módon alakítható át savaddíciós sókká, és viszont. A gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sók lehetnek szerves savakkal alkotott sók – ilyen például a hidrogénklorid – vagy szerves savakkal alkotott sók, amilyen például az oxalát vagy a hidrogén-maleát. Előnyösen alkalmazható só a hidrogén-maleát.

Az (I) képletű vegyület farmakológiai hatást mutat, s így indokolt gyógyszerként, például a gyógyászatban történő alkalmazása. Közelebbről az (I) képletű vegyület neuroleptikus hatást fejt ki, s ez az alábbi vizsgálatokkal igazolható.

Az (I) képletű vegyület gátolja a patkányok apomorfínnal előidézett rácsaló tevékenységét; ez a vizsgálati

eljárás P. A. Janssen és munkatársai módszerén alapszik [Arzneim. Forsch. 10, 1003 (1960)]. E vizsgálatokat az alábbiak szerint végeztük.

3–6 darab, 90–160 testsúlyú, vegyesnemű Sprague-Dawley patkányból (Süddeutsche Tierfarm, Tuttlingen, Német Szövetségi Köztársaság) álló csoportokat orálisan kezeltünk a vizsgálandó hatóanyaggal, majd előre meghatározott idő eltelté után intravénásan kezeltük az állatokat 2.0 mg/kg vizes apomorfín hidroklorid oldattal. Ezután az állatokat egyenként, hullámlemezzel bélelt ketrecekbe helyeztük. Az apomorfín adagolása után 10, 20, illetve 30 perccel minden egyes patkányt 1 percen át megfigyeltünk. Ha egy megfigyelési időszak során rácsalást észleltünk, akkor e megfigyelést pozitívnak értékeltük (pontoztuk). Így tehát minden egyes patkány esetében három pontozási értéket kaptunk. Az apomorfín szupramaximális dózisa az összes kontrollállatokon, az összes megfigyelési időpontokban rácsalást idézett elő. Feljegyeztük a pozitív megfigyelések számát az összes megfigyelések számához képest a kezelt csoportokban. Küszöbdózisnak tekintettük a hatóanyagnak azt az adagját, amely az apomorfín-előidézte rácsalást 100%-ban gátolta. Az (I) képletű vegyület orális küszöbdózisa 3 órás előkezelési idő esetében 0,2 mg/kg-nak, és 6 órás előkezelési idő esetében is 0,2 mg/kg-nak adódott.

Az (I) képletű vegyület továbbá kötődik a dopamin-receptorokhoz; ezt igazolja, hogy agyszövet-homogenizátumokban lévő, megfelelő kötőhelyekről a ³H-ligandumokat kiszorítja. A D-1 receptorokhoz való affinitását [v.ö.: W. Billard és munkatársai: Life Sci. 35, 1885 (1984)] ³H-(R)-(+)-8-klór-7-hidroxi-3-metil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin (az alábbiakban rövid jelöléssel ³H-SCH 23390) mint ligandum alkalmazásával a következőképpen határoztuk meg:

Borjúagyból származó friss striatum-szövetet 20-szoros térfogatú, 50 mM koncentrációjú, 7,4 pH értékű Tris-HCl pufferoldatban 25 °C hőmérsékleten Polytron típusú szövethomogenizálóban homogenizáltuk. Az így kapott homogenátumot 10 percig 50 000 g gyorsulással 4 °C-on centrifugáltuk, és a felülúszót elöntöttük. Az így kapott pelleteteket a fenti pufferoldatban ismét szuszpendáltuk, a szuszpenziót 20 percig 37 °C-on inkubáltuk, majd ismét centrifugáltuk. Az így kapott pelleteteket a receptorkötési kísérletekben történő felhasználásukig – 20 °C hőmérsékleten fagyaszta tároltuk. Kötési kísérlet céljából a pelleteteket 50 mM 7,4 pH értékű Tris-HCl pufferoldatban, amely 120 mM konyhasót tartalmazott, 37 °C hőmérsékleten szuszpendáltuk úgy, hogy a szuszpenzió 2 ml végtérfogata megközelítőleg 5 mg eredeti szövet súlyának megfelelő membránt tartalmazzon. Ezután annyi ³H-SCH 23390 ligandumot adtunk hozzá, hogy annak végkoncentrációja 0,1 nM legyen. A nem-specifikus kötés meghatározására végzett kísérletekben további 1 μ M jelzetlen SCH 23390 anyagot alkalmaztunk. A vizsgálandó vegyületet 5–9 különböző koncentrációban adtuk a szuszpenzióhoz. A vizsgálat során 50 percig 37 °C hőmérsékleten inkubáltuk, majd az elegyet Whatman GF/B szűrőn át vákuumban szűrtük. A szűrőket kétszer öblítettük 5 ml jéghideg Tris-HCl pufferoldattal, és utána megvizsgáltuk a szűrők radioaktivitását folyadékszintillációs számlálással. Az IC₅₀ értéket (azaz a vizsgálandó anyagnak azt a végkoncentrációját, amely a ³H-SCH 23390 ligandum specifikus kötődését 50%-ban gátolta) a Hill-görbékkel lineáris regressziós

Az ilyen alkalmazás céljára a megfelelő adag természetesen függ – például – az adagolás módjától, valamint a kezelendő betegség természetétől és súlyosságától; mindazáltal a javasolt napi adag körülbelül 1 mg-tól körülbelül 50 mg-ig, előnyösen 5 mg-tól 40 mg-ig terjed, amelyet naponta 1–4 részletben az adagolási egység alakjában vagy tartós felszabadulást biztosító formában adagolunk.

Az (I) képletű vegyületet adagolhatjuk a szabad bázis vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sója alakjában. E sók a szokásos módon állíthatók elő, és hatásuk a szabad bázis hatásával azonos nagyságrendű.

A találmány azoknak a gyógyászati készítményeknek az előállítására is vonatkozik, amelyek az (I) képletű vegyület szabad bázis vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sója alakjában legalább egy, gyógyászati szempontból elfogadható vivő- vagy hígítószerezrel összekeverve tartalmazzák.

Az (I) képletű vegyület bármilyen szokásos úton, elsősorban enterálisan, előnyösen orálisan, például tabletták vagy kapszulák alakjában adagolható; továbbá parenterálisan, például befecskendezhető oldatok vagy szuszpenzió formájában alkalmazható. Orális adagolás céljára – ami például tabletták vagy kapszulák alakjában történik – az (I) képletű vegyületet vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját a szokásos, gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyagokkal keverhetjük. Ilyen anyagok például: a közömbös hígítószerek, például a laktóz, mannit, kalcium-szulfát, mikrokristályos cellulóz; a tabletták szétesését elősegítő szerek, így a keményítő, a (karboxi-metil)-cellulóz-nátriumsó, a (karboxi-metil)-keményítő-nátriumsó, algin-sav, krospovidon; kötőanyagok, például cellulóz-származékok [így a metil-, (hidroxi-metil)-, (hidroxi-propil)-metil-cellulóz], povidon, zselatin; kenőanyagok, így a szilícium-dioxid, sztearinsav, magnézium- vagy kalcium-sztearát; hidrogénezett olajok, ricinusolaj; glicerin-észterek, így a palmito-sztearát; valamint ízesítő-, aromatiszáló-, színező- és édesítőszer. A tabletták lehetnek bevonatlanok, vagy ismert módszerekkel bevonhatjuk őket, hogy a gyomor-bélcsatornában szétesésüket és felszívódásukat késleltessük, és így hatásukat tartósabban fejthessék ki. Parenterális adagolás céljára célszerűen steril vizes vagy nem vizes oldatokat vagy szuszpenziókat alkalmazhatunk.

Az adagolási egységek az (I) képletű vegyületet vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját például körülbelül 0,25 mg-tól körülbelül 25 mg-ig terjedő mennyiségben tartalmazzák.

Tabletták előállítása céljából az (I) képletű vegyületet laktózzal keverhetjük, és vízzel, 0,5%-os nátrium-alginnal vagy 5%-os (hidroxi-propil)-metil-cellulóz oldattal granulálhatjuk. A szárított granulátumot körülbelül 20 tömeg% gabonakeményítő és 1 tömeg% magnézium-sztearát jelenlétében tablettákká préseljük. Ezen a módon például az alábbi összetételű tablettákat állíthatjuk elő:

Komponensek	Mennyiség 1 tablettában, mg
Az (I) képletű vegyület hidrogén-maleát-sója	10
Laktóz	100

Gabonakeményítő	30
(Hidroxi-propil)-metil-cellulóz	7,5
Magnézium-sztearát	1,5
Szilícium-dioxid	1
Összesen	150 mg

Ezekből a tablettákból – amelyeket osztóvonallal látunk el – naponta 1–4 alkalommal 1/2–1 darabot adagolhatunk.

A kapszulák a hatóanyagot önmagában vagy közömbös, szilárd – például a fentebb említett – vivőanyagokkal keverve tartalmazhatják.

Az alábbi komponenseket tartalmazó kapszulák a szokott módon állíthatók elő, és naponta 1–4 alkalommal egyenként adagolhatók.

Komponensek	Mennyiség 1 kapszulában
-------------	----------------------------

20	Az (I) képletű vegyület hidrogén-maleát-sója	10 mg
25	Közömbös szilárd vivőanyag (gabonakeményítő, laktóz, aeroszil, magnézium-sztearát)	190 mg

Ugyanígy állíthatunk elő olyan tablettákat és kapszulákat, amelyek 20 mg (I) képletű vegyületet tartalmaznak.

Az alábbi befecskendezhető oldatot a szokásos módon állítjuk elő a hatóanyag feltüntetett mennyiségével. Ez a befecskendezhető oldat naponként egyszeri adagolásra alkalmazható.

Komponensek	Mennyiség a steril befecskendezhető oldatban mg/ml
-------------	---

40	az (I) képletű vegyület hidrogén-maleát-sója	5,0
	Nátrium-klorid	9,0
	Etanol	150,0
45	Nátrium-hidrogén-karbonát, amennyi 7-es pH eléréséhez szükséges	
	Injekciós célra alkalmas víz, amennyi szükséges 1 ml-hez	

Az oldatokat 0,2 µm szűrőnyílású steril szűrőn szűrjük, majd aseptikus körülmények között ampullákba töltjük, és az ampullákat szén-dioxid atmoszférában zárjuk.

A találmány révén továbbá lehetővé válik az (I) képletű vegyület szabad bázisformájának vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sójának gyógyszerként való alkalmazása például neuroleptikumként, valamint antiparkinson hatású szerként, különösen az ilyen alkalmazásokkal kapcsolatban a fentiekben meghatározott konkrét indikációs területeken.

A találmány révén a fentiek alapján módszer áll rendelkezésünkre elmebetegségek vagy Parkinson-betegség, különösen a fentebb említett kóros állapotok kezelésére. E módszer abban áll, hogy egy ilyen kezelésre szoruló egyén számára az (I) képletű vegyület szabad bázisformáját vagy annak gyógyászati szempontból el-

fogadható savaddíciós sóját terápiásan hatásos mennyiségben adagoljuk.

A találmány révén rendelkezésünkre áll továbbá az (I) képletű vegyület szabad bázis vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen savaddíciós sója alakjában elmebetegségek vagy Parkinson-betegség kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány szerinti eljárást az alábbi, nem korlátozó jellegű kiviteli példában részletesen ismertetjük. E példában a hőmérséklet-értékeket Celsius-fokokban adjuk meg; ezek az értékek korrigálatlanok. Az $[\alpha]_D^{20}$ érték szintén korrigálatlan.

Példa

N-[(5R,8S,10R)-2,6-Dimetil-8-ergolinil]-2-etil-2-metil-butánamid előállítása

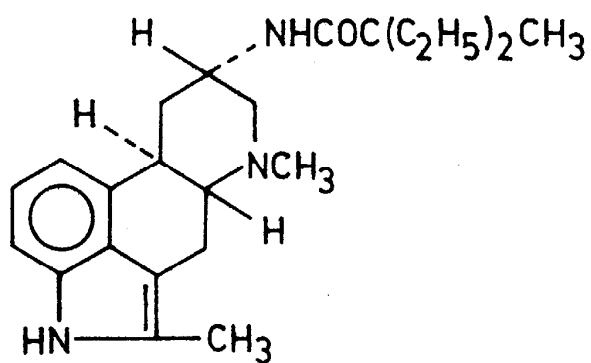
68 g 2,6 dimetil-8 α -amino-ergolin 1,5 liter diklór-metánnal készül szuszpenzióját előbb 4 °C-ra hűtjük, majd 78 ml trietil-amint adunk hozzá. Az így kapott keverékhez 25 perc alatt, keverés közben 40,5 g 2-metil-2-etil-vajsav-kloridot csepegtetünk, és utána a reakcióelegyet 30 percig keverjük, majd 3 liter vízbe öntjük. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot 800 g szilikagélén kromatografáljuk, eluálószerként diklór-metán és metanol 98 : 2 arányú elegyét alkalmazzuk. Így a cím szerinti vegyületet kapjuk, amely dietil-éterből való át-kristályosítás után 191–192 °C-on olvad.

Hidrogén-maleát-só készítése céljából 57,3 g fentiek szerint kapott bázist 500 ml etanolban oldunk, és ezt az oldatot 18,09 g maleinsav 250 ml etanollal készült oldattal kezeljük. A kezdődő kristályosodást 4 °C-on való hűtéssel teljessé tesszük, utána a kristályokat szűrőre gyűjtjük és megszáritjuk. Így a cím szerinti vegyület hidrogén-maleátjához jutunk, op.: 232–233 °C, $[\alpha]_D^{20} = -14,5'$ (c = 1,0; dimetil-formamidban).

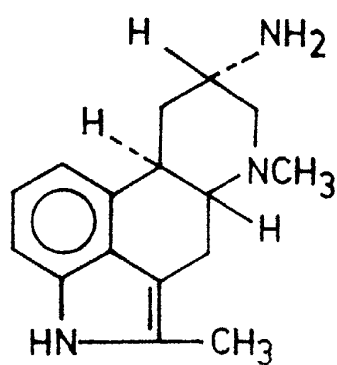
SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) képletű N-[(5R,8S,10R)-2,6-dimetil-8-ergolinil]-2-etil-2-metil-butánamid vagy annak valamilyen savaddíciós sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a (II) képletű 8- α -amino-2,6-dimetil-ergolint a (III) képletű savval, vagy annak valamilyen reakcióképes származékával reagáltatjuk, majd az így kapott (I) képletű vegyületet szabad bázis vagy annak valamilyen savaddíciós sója alakjában elkülönítjük.

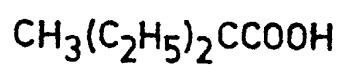
2. Eljárás neuroleptikus hatású, elmebetegségek és Parkinson-betegség kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) képletű vegyületet vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját a gyógyszerkészítésben szokásos hígító-, vivő- és segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.



(I)



(II)



(III)