

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

289 466

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1999 - 4245
(22) Přihlášeno: 27.05.1998
(30) Právo přednosti: 29.05.1997 GB 1997/9711043
(40) Zveřejněno: 15.03.2000
(Věstník č. 3/2000)
(47) Uděleno: 27.11.2001
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 16.01.2002
(Věstník č. 1/2002)
(86) PCT číslo: PCT/EP98/03125
(87) PCT číslo zveřejnění: WO 98/54183

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 D 457/04
A 61 K 31/48
A 61 P 25/24
A 61 P 25/14
A 61 P 25/28

(73) Majitel patentu:

NOVARTIS AG, Basel, CH;

(72) Původce vynálezu:

Pfaeffli Paul, Oberwil, CH;
Neumann Peter, Bern, CH;
Swoboda Robert, Koeniz, CH;
Stütz Peter, Vienna, AT;

(74) Zástupce:

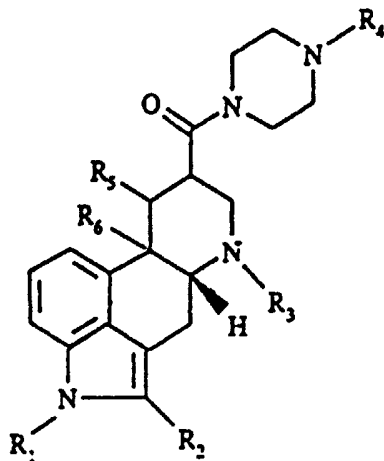
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název vynálezu:

**Deriváty ergolinu a jejich použití jako
antagonistů receptoru somatostatinu**

(57) Anotace:

Sloučeniny vzorce I, kde R₁ až R₆ mají specifické významy, a způsob jejich přípravy. Sloučeniny vzorce I jsou vhodné pro léčení deprese, úzkosti, bipolárních poruch a hyperaktivních poruch.



(I)

CZ 289466 B6

Deriváty ergolinu a jejich použití jako antagonistů receptoru somatostatinu

Oblast techniky

5

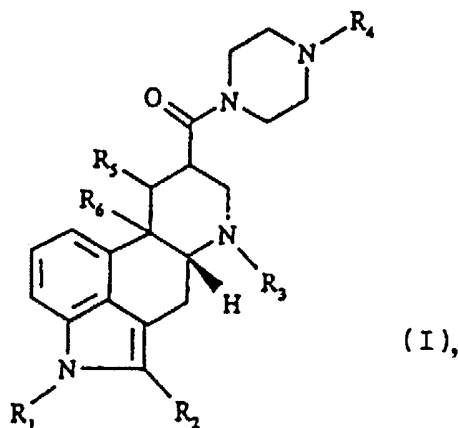
Předkládaný vynález se týká nových derivátů ergolinu, způsobu jejich přípravy, jejich použití jako léčiv a farmaceutických prostředků, které je obsahují.

10 Dosavadní stav techniky

Strukturně podobné deriváty ergolinu jsou známy z DE 1695682, ale zatímco byla popsána aktivita na receptorech somatostatinu pro deriváty benzo[g]chinolinu nesoucí podobné substituenty jako ergoliny podle předkládaného vynálezu (například WO 97/03054), nebyla tato aktivita nikdy popsána pro deriváty ergolinu.

Podstata vynálezu

20 Přesněji se předkládaný vynález týká sloučeniny obecného vzorce I



kde

25

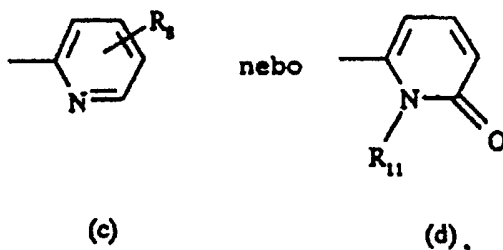
R₁ je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina vzorce a



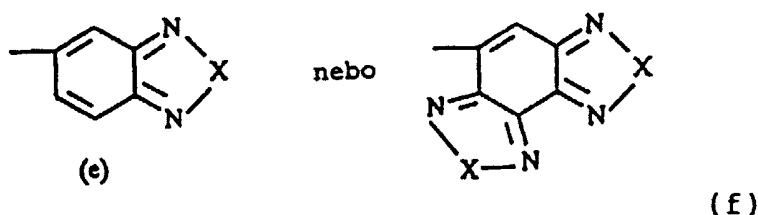
30 kde n je 1 až 4 a R₇ je atom fluoru, atom chloru, hydroxylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

R₂ je atom vodíku, atom chloru, atom bromu, atom jodu, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylthioskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, R₃ je atom vodíku nebo
35 alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

R_4 je (i) skupina vzorce c nebo d



- 5 kde R_8 je nitroskupina, a R_{11} je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylová skupina obsahující 2 až 5 atomů uhlíku nebo (ii) skupina vzorce e nebo f



- 10 kde X je atom kyslíku a

R_5 a R_6 jsou oba atom vodíku nebo společně tvoří další vazbu mezi dvěma atomy uhlíku, na kterých se nacházejí,

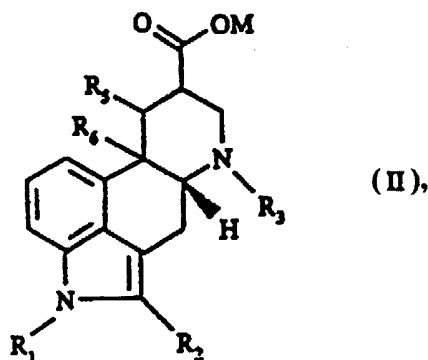
- 15 ve formě volné báze nebo ve formě kyselých adičních solí.

- Předkládaný vynález zahrnuje enantiomery a také jejich směsi, například epimerní nebo racemické směsi, které mohou být přítomny z důvodu přítomnosti asymetrických atomů uhlíku v polohách 5, 8 a 10. Konfigurace [5R,10R] je výhodná (5R odpovídá vodíku 5 β). Konfigurace 8 β je také výhodná.

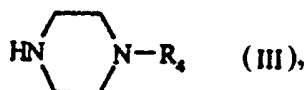
- 20

Výše definované alkylové skupiny, alkoxykupiny a alkylthioskupiny jsou s výhodou methylová skupina, methoxykupina a methylthioskupina.

- 25 V dalším provedení předkládaný vynález poskytuje způsob přípravy sloučenin vzorce I a jejich kyselých adičních solí, kdy se sloučenina vzorce II



- 30 kde R_1 , R_2 , R_3 , R_5 a R_6 jsou definovány výše a M je atom vodíku nebo alkalický kov, reaguje se sloučeninou vzorce III



5 kde R_4 je definováno výše a takto získaná sloučenina vzorce I se izoluje ve formě volné báze nebo kyselé adiční soli.

Reakce se může provádět podle známých způsobů pro přípravu amidů, jak je popsáno například v příkladu 1. Ve vzorci II je M jako alkalický kov například sodík.

10 Zpracování reakční směsi získané podle způsobu popsaného výše a čištění takto získaných sloučenin se může provést podle známých postupů.

15 Kyselé adiční soli se mohou připravit z volných bází známými způsoby a naopak. Kyselými adičními solemi vhodnými pro použití podle předkládaného vynálezu jsou například hydrochloridy.

Výchozí sloučenina vzorce III se může připravit pomocí reakce piperazinu se sloučeninou vzorce $R_4\text{-Cl}$, jak je popsáno například v příkladu 1.

20 Sloučeniny vzorce II a $R_4\text{-Cl}$ jsou známé nebo se mohou připravit pomocí způsobů, které jsou analogické známým způsobům.

25 Sloučeniny podle předkládaného vynálezu, například sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli, dále uváděné jako činidla podle předkládaného vynálezu, vykazují zajímavé farmakologické vlastnosti, pokud se testují *in vitro* za použití buněčné kultury exprimující SRIF receptor a na zvířatech, a jsou proto využitelné jako léčiva.

30 Činidla podle předkládaného vynálezu zejména váží receptory somatostatinu. Přesněji jsou selektivními antagonisty na receptorech Somatostatin sst_1 , dříve nazývaných jako receptor SSTR-1 (viz Hoyer a kol, *TIPS*, 1995, 16, 86-88), což se určí pomocí vazby radiologicky značených ligandů a pomocí „studie druhého posla“ (second messenger studies) [viz například K. Kaupmann a kol., *FEBS LETTERS* 1993, 331: 53-59].

35 Činidla podle předkládaného vynálezu jsou tedy vhodná pro léčbu úzkosti, deprese, schizofrenie, neurodegenerativních onemocnění, jako je demence, pro léčbu nádorů a cévních onemocnění a imunologických onemocnění.

40 Využitelnost činidel podle předkládaného vynálezu pro tyto indikace se ověřila pomocí mnoha standardních testovacích metod, které jsou popsány níže:

Při dávkách asi 0,3 až 3 mg/kg p.o., činidla podle předkládaného vynálezu zvyšují probatorní chování myši v otevřené rovině polouzavřené plošiny, což je model pomocí kterého se odhaduje anxiolytická aktivita (*Psychopharmacology*, 1986, 89: 31-37).

45 Na stejném modelu polouzavřené plošiny činidla podle předkládaného vynálezu ve výše uvedených dávkách také zvyšují bdělost myši. Sloučeniny jsou proto vhodné pro léčbu deprese, schizofrenie a demence, zejména stařecké demence Alzheimerova typu (SDAT).

50 Při testu s vetřelcem u myši [Triangle, 1982, 21:95-105; *J. Clin. Psychiatry*, 1994, 55:9 (dod. B) 4-7], činidla podle vynálezu zvyšují nesociální chování, sociální prozkoumávání a pohlavní pud a snižují defenzivní rozpolcenost u myšího vetřelce při dávkách 1 až 10 mg/kg s.c., což naznačuje

antidepresivní profil podobný jako má karbazepin a lithium, neuroleptický profil jako clozapin a anxiolytický profil jako diazepam.

- Dále při dávkách 3 až 30 mg/kg p.o. činidla podle předkládaného vynálezu snižují agresivní chování (útoky, honění, kousání) při „Matched Pairs Situation“ testu u myší [Dixon a kol., J. Clin. Psychiatry 55: (9) [dod. B] 4–7 (1994)]. Protože jak bylo uvedeno výše, sloučeniny podle vynálezu dále oslabují defenzivní chování při testu s myším vetřelcem, vykazují také etofarmakologický profil, který je velmi podobný profilu, jaký má karbazepin, chlorid lithný a clozapin. Jsou proto vhodné pro léčbu afektivních poruch, včetně bipolárních poruch, například maniodepresivní psychózy, extrémních psychotických stavů, například mánie, schizofrenie a nepřiměřené změny nálady, kdy je třeba stabilizovat chování. Dále jsou sloučeniny indikovány pro stavy úzkosti, všeobecné úzkosti a také společenské fobie a agorofobie, a také takové stavy chování, které se vyznačují odmítáním společnosti, jako například negativní symptomy.
- Činidla podle předkládaného vynálezu dále zlepšují průběh při různých testech chování u myší, například při testu „step-down passive avoidance paradigm“, při podávání jak před testem (p.o.), tak po testu (i.p.) v dávce asi 0,01 až 10 mg/kg, a při testu „step-through passive avoidance (p.o.)“ [Mondadori a kol., Behav. Neural. Biol. 60:62–68 (1993)] a částečně působí proti amnézii vyvolané elektrošokem (p.o.) [Mondadori a kol., Physiol. and Behav. 18: 1103–1109 (1997)].
- Činidla podle vynálezu konečně specificky zvyšují sociální rozlišení známých, ale neznámých mladých krys při dávkách 0,03 až 3 mg/kg p.o. Tato zjištění ukazují, že činidla napomáhají učení a paměti při nízkých dávkách. Tyto vlastnosti, společně s antiagresivními vlastnostmi a sociotropními vlastnostmi napovídají, že činidla podle předkládaného vynálezu jsou účinná při léčbě nedostatku pozornosti a hyperaktivních poruch (ADHD).
- Činidla podle předkládaného vynálezu jsou účinná při léčbě různých druhů nádorů, zejména nádorů nesoucích sst₁ receptory, což bylo určeno pomocí proliferačního testu s různými nádorovými buněčnými kmeny a při pokusech s růstem nádorů u nahých myší s hormonálně závislými nádory [viz například G. Weckenbecker a kol., Cancer Research 1994, 54: 6334–6337]. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou tedy indikovány pro léčení například rakoviny prsu, prostaty, tlustého střeva, slinivky břišní, mozku a plic (rakovina plic s malými buňkami). Pro všechny výše uvedené indikace se bude příslušná dávka samozřejmě měnit v závislosti například na použité sloučenině, pacientovi, způsobu podávání a povaze a závažnosti léčeného stavu. Obecně se však uspokojivým výsledkům u živočichů dosáhlo při denní dávce 0,1 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti živočicha. U vyšších savců, například u člověka, byla určena denní dávka v rozmezí 5 až 200 mg, s výhodou 10 až 100 mg sloučeniny, která se podává běžným způsobem v rozdělených dávkách například až čtyřikrát denně nebo ve formě s pomalým uvolňováním aktivní složky.
- Činidla podle předkládaného vynálezu se mohou podávat ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli. Tyto soli se mohou připravit běžným způsobem a jsou řádově stejně aktivní jako volné sloučeniny.
- Předkládaný vynález dále poskytuje farmaceutické prostředky obsahující činidlo podle předkládaného vynálezu společně s nejméně jedním farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem. Tyto prostředky se mohou formulovat známými způsoby. Jednotná dávkovací forma například obsahuje 0,25 až 50 mg činidla podle předkládaného vynálezu.
- Činidla podle předkládaného vynálezu se mohou podávat jakýmkoli běžným způsobem, například parenterálně, například ve formě injekčních roztoků nebo suspenzí nebo enterálně, s výhodou orálně, například ve formě tablet nebo tobolek nebo nasálně.

Pro výše uvedené indikace je výhodná sloučenina podle příkladu 1. Jmenovaná sloučenina má vysokou afinitu k nativním receptorům krys sst₁ (pIC₅₀ = 9,7) a nativním a rekombinantním

receptorů sst₁ člověka ($p\text{ IC}_{50} = 9,0$ a $8,8$), bez významnější aktivity vzhledem k širokému spektru receptorů neuropřenašečů. Při dávce 3 až 30 mg/kg p.o. sloučeniny zřetelně potlačují agresivní chování při výše uvedeném testu Matched Pairs Situation a mění sociální odmítání při výše popsaném testu s myším vetřelcem. Tyto účinky se také pozorují u protimanických léčiv jako je lithium a karbazepin při dávce 3–30 mg/kg s.c., což naznačuje podobné léčebné účinky u člověka. Bylo však zjištěno, že lithium a karbazepin jsou méně účinné a je o nich známo, že mají značné nevýhody, například úzké terapeutické okno a pomalý začátek působení.

Výhodnými indikacemi jsou deprese, úzkost, citové poruchy, včetně bipolárních poruch, například mánie a ADHD.

V souladu s tím, co bylo uvedeno výše předkládaný vynález také poskytuje činidlo podle vynálezu pro použití jako léčivo, například pro léčení deprese, úzkost, bipolárních poruch a ADHD.

Dále předkládaný vynález poskytuje činidlo podle předkládaného vynálezu pro přípravu léčiva pro léčení jakýchkoliv stavů uvedených výše, například deprese, úzkosti, bipolárních poruch a ADHD.

V dalším provedení předkládaný vynález poskytuje způsob léčení všech stavů uvedených výše, například deprese, úzkosti, bipolárních poruch a ADHD u pacienta, který takovou léčbu potřebuje, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství činidla podle předkládaného vynálezu tomuto pacientovi.

Vynález ilustrují následující příklady. Teploty jsou uvedeny ve stupních Celsia a nejsou korigovány.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

4-(1-methyl-1H-pyrid-6-on-2-yl)piperazinamid kyseliny [5R,8R,10R]-2-brom-9,10-dihydrolysergové

a) 2-Chlor-1-methylpyrid-6-on

51,82 g 2-chlorpyrid-6-onu (400 mmol) a 12,7 g 83% disperze hydridu sodného v minerálním oleji (440 mmol) se reaguje v 400 ml absolutního dimethylformamidu pod argonem při teplotě místnosti 15 minut. Přikape se 32,4 methyljodidu (520 mmol) a míchání pokračuje při 50 °C 5 hodin. Reakční směs se odpařuje na rotační odparce dokud nezačne destilovat rozpouštědlo z lázně o teplotě 60 °C.

b) 4-(1-methyl-1H-pyrid-6-on-2-yl)piperazin

Surový roztok 2-chlor-1-methylpyrid-6-onu získaný podle a) se smísí se 103 g piperazinu (1,2 mol) a reaguje se 6 hodin při 110 °C. Rozpouštědlo se odpaří na rotační odparce při 70 °C a 113 Pa. Odstranění přebytku piperazinu se provede pomocí jeho extrakce mezi 16% chlorid sodný ve vodě a směs toluen/1-propanol 50/50. Sloučenina uvedená v názvu se krystalizuje jako hydrogenoxalát z 2-propanolu a jako volná báze z toluenu. Teplota tání je 108 °C.

c) 4-(1-methyl-1H-pyrid-6-on-2-yl)piperazinamid kyseliny [5R,8R,10S]-2-brom-9,10-dihydrolysergové

- 2,794 g (8 mmol) kyseliny [5R,8R,10R]-2-brom-9,10-dihydrolysergové se suspenduje v 19,1 ml 38% anhydridu kyseliny propanfosfonové v dimethylformamidu (24 mmol) a 8 ml absolutního pyridinu a míchá se 15 minut při teplotě místnosti. Po přidání 1,546 g 4-(1-methyl-1H-pyrid-6-on-2-yl)piperazinu (8 mmol) pokračuje míchání přes noc. Reakční směs se extrahuje mezi směs toluen/2-propanol – 60/40 a 2M vodný amoniak, organická vrstva se odpaří a chromatograficky se čistí na 24 g silikagelu za eluce směsí toluen/ethanol/konc. vodný amoniak – 90/0,9/0,1. Hlavní složka se krystalizuje z ethylacetátu. Teplota tání je 250 až 253 °C (za rozkladu); $[\alpha]_{D,20} = -94,31^\circ$ (0,5 % v dimethylformamidu).

Sloučeniny obecného vzorce I definované dále a sloučeniny, které mají konfiguraci [5R,8R,10R] se připraví analogickým způsobem, jako je popsáno v příkladu 1.

V následujících sloučeninách jsou R_5 a R_6 atom vodíku.

Tabulka

Př.	R_1	R_2	R_3	R_4	T.t.	$[\alpha]_{D,20}^{**}$
2	H	Cl	CH ₃	(c); $R_8 = H$	210*	-99.7
3	H	H	CH ₃	(d); $R_{11} = CH_3$	250*	-66.0
4	(a); $n=1$, $R_7=4-F$	Cl	CH ₃	(c); $R_8 = H$	amorf.	-64.6
5	(a); $n=3$, $R_7=4-F$	Cl	CH ₃	(c); $R_8 = H$	amorf.	-54.2
6	H	Br	CH ₃	(c); $R_8 = H$	181	-54.5
7	H	H	H	(c); $R_8 = H$	230*	-46.2
8	H	Br	H	H	166*	-40.1
9	(a); $n=1$, $R_7=4-F$	Br	CH ₃	(c); $R_8 = H$	amorf.	-56.9
10	H	CH ₃	CH ₃	(c); $R_8 = H$	135	-102,5
11	H	SCH ₃	CH ₃	(c); $R_8 = H$	130	-101.7
12	(a); $n=1$, $R_7=2-CH_3$	Br	CH ₃	(c); $R_8 = H$	111	-88.4
13	H	Br	butyl	(c); $R_8 = H$	121	-84.3
14	(a); $n=1$, $R_7=4-F$	CH ₃	CH ₃	(c); $R_8 = H$	amorf.	-93.2
15	H	H	CH ₃	(b); $R_8 = 4-NO_2$; $R_9=R_{10}=H$	240	-105.6
16	H	CH ₃	CH ₃	(b); $R_8 = 4-NO_2$; $R_9=R_{10}=H$	170	-104.3
17	H	H	CH ₃	(d); $R_{11} = H$	260*	-96.9
18	H	Br	H	(d); $R_{11} = CH_3$	260*	-66.9
19	H	Br	CH ₃	(b); $R_8 = 4-NO_2$; $R_9=R_{10}=H$	174	-89.5
20	H	Cl	CH ₃	(b); $R_8 = 4-NO_2$; $R_9=R_{10}=H$	171	-95.6
21	H	Cl	CH ₃	(d); $R_{11} = CH_3$	272*	-102.8
22	H	Cl	CH ₃	(f); obě X = O	296	-89.6
23	H	Cl	CH ₃	(d); $R_{11} = \text{allyl}$	250*	-89.9
24	H	Br	CH ₃	(d); $R_{11} = \text{allyl}$	190***	
25	H	Br	CH ₃	(e); X = O	267	-90.0

V následující sloučenině tvoří R_5 a R_6 další vazbu:

26	H	CH ₃	CH ₃	(e); X = O	162	+7.4
----	---	-----------------	-----------------	------------	-----	------

* rozklad

** ° (0,5 % v DMF)

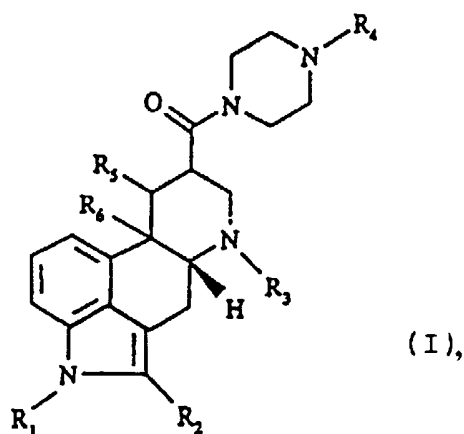
*** hydrochlorid

5

PATENTOVÉ NÁROKY

10

1. Derivát ergolinu obecného vzorce I



15

kde

R₁ je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina vzorce a



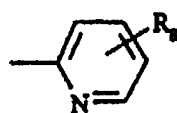
20

kde n je 1 až 4 a R₇ je atom fluoru, atom chloru, hydroxylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

25 R₂ je atom vodíku, atom chloru, atom bromu, atom jodu, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylthioskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

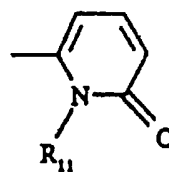
R₃ je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

30 R₄ je (i) skupina vzorce c nebo d



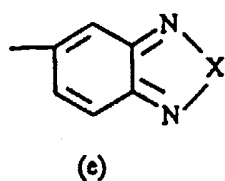
(c)

nebo

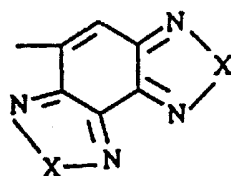


(d),

kde R_8 je nitroskupina a R_{11} je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylová skupina obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, nebo (ii) skupina vzorce e nebo f



nebo



5

kde X je atom kyslíku a

10 R_5 a R_6 jsou oba atom vodíku nebo společně tvoří další vazbu mezi dvěma atomy uhlíku, na kterých se nacházejí,

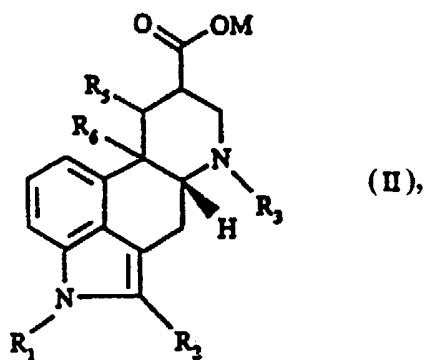
ve formě volné báze nebo ve formě kyselé adiční soli.

15 2. Derivát ergolinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R_4 je skupina vzorce d, ve formě volné báze nebo ve formě kyselé adiční soli.

3. Derivát ergolinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R_4 je skupina vzorce e, ve formě volné báze nebo ve formě kyselé adiční soli.

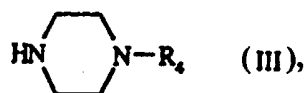
20

4. Způsob přípravy derivátu ergolinu podle nároku 1 obecného vzorce I nebo jeho soli, vyznačující se tím, že zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce II



25

kde R_1 , R_2 , R_3 , R_5 a R_6 jsou definovány v nároku 1 a M je atom vodíku nebo alkalický kov, se sloučeninou obecného vzorce III



30

kde R_4 je definováno v nároku 1, a izolaci takto získané sloučeniny vzorce I ve formě volné báze nebo ve formě kyselé adiční soli.

35

5. Derivát ergolinu podle kteréhokoli z nároků 1 až 3 ve formě volné báze nebo farmaceuticky přijatelné kyselé adiční soli pro použití jako léčivo.

6. Derivát ergolinu podle kteréhokoli z nároků 1 až 3 ve formě volné báze nebo farmaceuticky přijatelné kyselá adiční soli pro použití při léčení deprese, úzkosti, bipolárních poruch a hyperaktivních poruch.
- 5
7. Farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje derivát ergolinu podle kteréhokoli z nároků 1 až 3 ve formě volné báze nebo ve formě farmaceuticky přijatelné kyselá adiční soli, společně s farmaceutickým nosičem nebo ředidlem.
- 10
8. Použití derivátu ergolinu podle kteréhokoli z nároků 1 až 3 ve formě volné báze nebo ve formě farmaceuticky přijatelné kyselá adiční soli pro výrobu léčiva pro léčení deprese, úzkosti, bipolárních poruch a ADHD.

15

Konec dokumentu
