

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

C07D457/04

A61K 31/48 C07D457/02

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97192277.2

[43]公开日 1999 年 3 月 17 日

[11]公开号 CN 1211253A

[22]申请日 97.2.7 [21]申请号 97192277.2

[30]优先权

[32]96.2.15 [33]GB [31]9603226.3

[86]国际申请 PCT/EP97/00582 97.2.7

[87]国际公布 WO97/30050 英 97.8.21

[85]进入国家阶段日期 98.8.14

[71]申请人 法玛西雅厄普约翰公司

地址 意大利米兰

[72]发明人 S·曼特加尼 T·班迪拉 M·米洛尼

M·瓦拉斯

C·卡恰

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

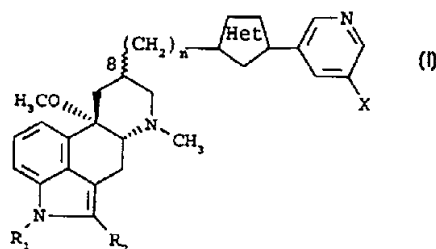
代理人 李华英

权利要求书 5 页 说明书 17 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 作为 5-HT_{1A} 受体配体的杂环麦角碱衍生物

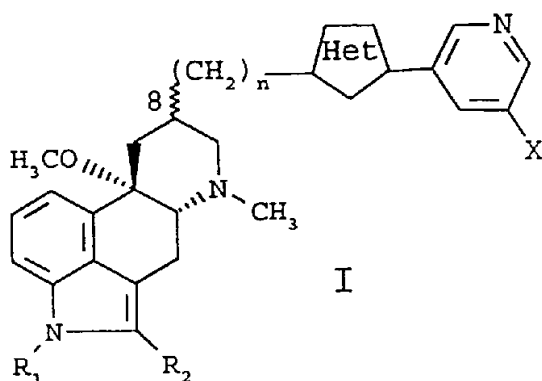
[57]摘要

式(I)麦角碱衍生物,其中 R₁为氢原子或 C₁₋₄烷基;R₂为氢、氯或溴原子、甲基或 C₁₋₄烷基硫基;n为0,1或2;位置8的取代基为α或β构型;Het代表芳族5元杂环,该环具有三个相同或不同的选自硫、氧和氮原子的杂原子,X为氢、氯或溴或氟原子,或其药学上可接受的酸加成盐,其在中枢神经系统水平上具有活性。还描述了它们的制备方法,以及含有它们的药物组合物。



权 利 要 求 书

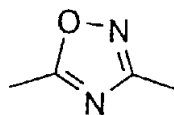
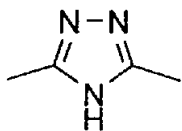
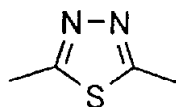
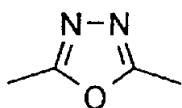
1. 式 I 麦角碱衍生物



其中 R_1 为氢原子或 C_1-4 烷基； R_2 为氢、氯或溴原子、甲基或 C_1-4 烷基； n 为 0, 1 或 2；位置 8 的取代基为 α 或 β 构型；Het 代表芳族 5 元杂环，该环具有三个相同或不同的选自硫、氧和氮原子的杂原子，X 为氢、氯或溴或氟原子；

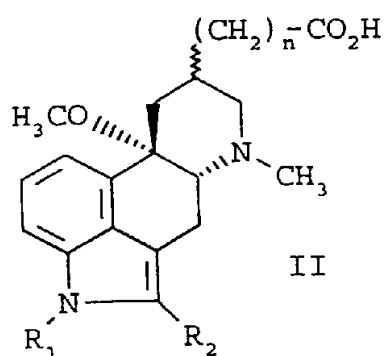
或其药学上可接受的酸加成盐。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其中由 Het 代表的 5 元杂环包括如下所示的通过碳原子与麦角碱基和吡啶基残基相连的噁二唑、噻二唑、三唑：

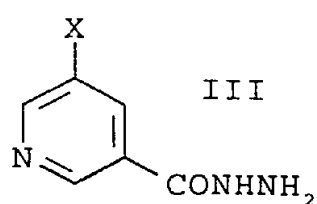


3. 一种药物组合物，包含药学上可接受的稀释剂或载体以及作为活性成分的如权利要求 1 或 2 所述的化合物。

4. 制备如权利要求 1 或 2 定义的化合物的方法，该方法包括
(i) 将式 II 化合物的活性衍生物

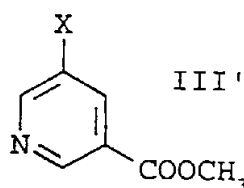


其中 R_1 , R_2 和 n 如权利要求 1 定义, 与式 III 化合物反应



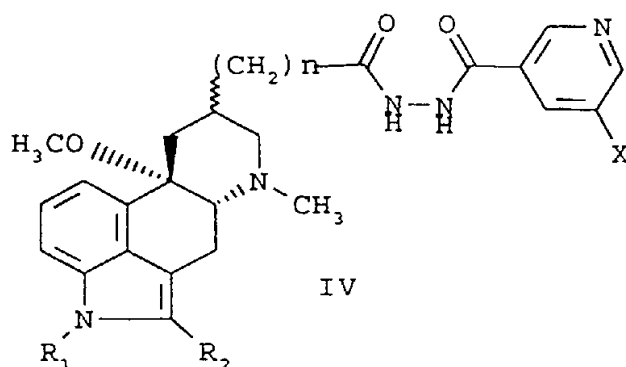
其中 X 如权利要求 1 定义; 或

(i') 将如上定义的式 II 化合物与水合肼反应, 接着将产生的酰肼衍生物与式 III' 化合物反应

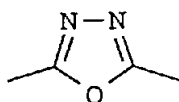


其中 X 如上定义;

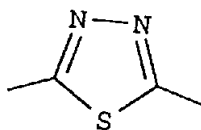
(ii) 将产生的式 IV 化合物



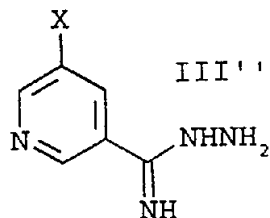
其中 R_1 , R_2 , n 和 X 如上定义, 与脱水剂反应, 产生式 I 化合物, 其中 Het 代表下式基团



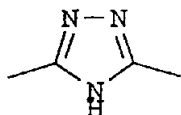
或(ii')将产生的如上定义的式 IV 化合物与硫化剂反应, 产生式 I 化合物, 其中 Het 代表下式基团



(i')将如上定义的式 II 化合物的活性衍生物与式 III', 化合物反应

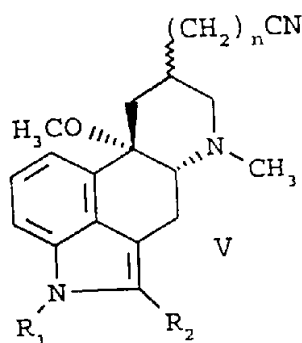


其中 X 如上定义, 产生式 I 化合物, 其中 Het 代表下式基团

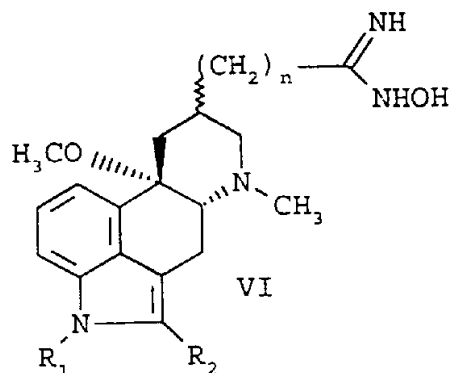


或

(i''')在碱存在下, 将式 V 化合物

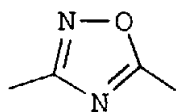


其中 R_1 , R_2 和 n 如上定义, 与羟基胺氯化物反应和 (ii''')将产生的式 VI 化合物

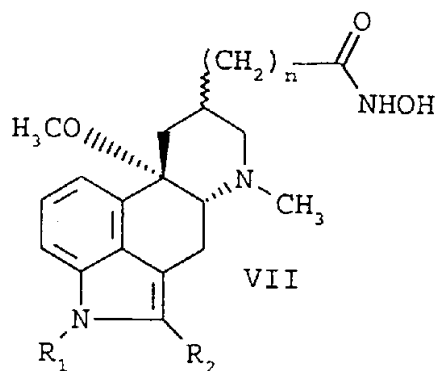


其中 n , R_1 和 R_2 如上定义, 与如上定义的式 III' 化合物反应, 产生式 I 化合物, 其中 Het 代表下式基团

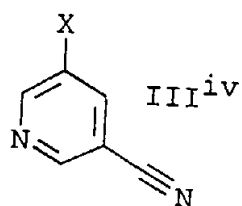
或



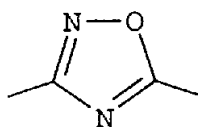
(i^{iv})将式 VII 化合物



其中 n , R_1 和 R_2 如上定义, 与式 III^{iv} 化合物反应

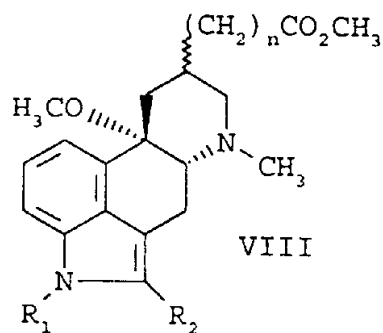


其中 X 如上定义, 产生式 I 化合物, 其中 Het 代表下式基团

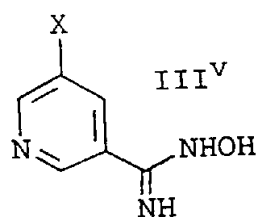


或

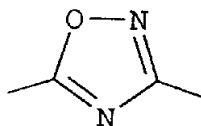
(i^v)将式 VIII 化合物



其中 R_1 , R_2 和 n 如上定义, 与式 III^v 化合物反应

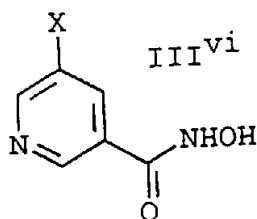


其中 X 如上定义，产生式 I 化合物，其中 Het 代表下式基团

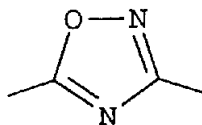


或

(i^{vi}) 将如上定义的式 V 化合物与式 III^{vi} 反应



其中 X 如上定义，产生式 I 化合物，其中 Het 代表下式基团



5. 根据权利要求 4 的方法，其进一步包括将其中 R₁ 为氢的式 I 的麦角碱衍生物烷基化，产生其中 R₁ 为 C₁-₄ 烷基的式 I 衍生物。

6. 根据权利要求 4 或 5 的方法，其进一步包括将其中 R₂ 为氢的式 I 的麦角碱衍生物转化成其中 R₂ 为氯、溴或 C₁-₄ 烷硫基的另一式 I 化合物。

7. 根据权利要求 4、5 或 6 的方法，其进一步包括将式 I 的麦角碱衍生物用酸处理，产生其药理学可接受的酸加成盐。

8. 如权利要求 1 或 2 定义的化合物，用于人或动物体的治疗中。

9. 如权利要求 8 中的化合物，用于治疗与血清素激活紊乱相关的疾病。

10. 如权利要求 9 中的化合物，用于治疗痴呆，记忆障碍，阿尔茨海默氏疾病和唐氏综合症。

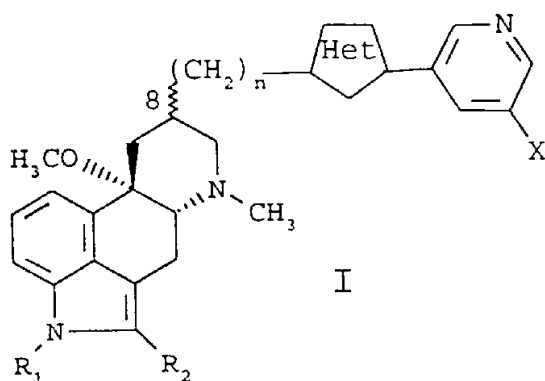
说明书

作为 5-HT_{1A} 受体配体的杂环麦角碱衍生物

本发明涉及新的杂环麦角碱衍生物，它们的制备方法，它们作为药物的应用和含有它们的药物组合物。

这种新的化合物通过与 5-HT_{1A} 受体结合作用于中枢神经系统并因此可被用于控制中枢神经系统的疾病。所述化合物可被采用来治疗各种与血清素激活紊乱相关的疾病，例如温度调节，记忆功能的损伤，睡眠失调，饱满感控制(即食欲或渴感)，药物瘾，停药反应的控制，高血压，剧吐，抑郁症，焦虑，精神病和局部缺血性损伤。

更具体地说，本发明涉及式 I 化合物



其中

R₁ 为氢原子或 C₁-4 烷基；R₂ 为氢、氯或溴原子、甲基或 C₁-4 烷基硫基；n 为 0, 1 或 2；位置 8 的取代基为 α 或 β 构型；Het 代表芳族 5 元杂环，该环具有三个相同或不同的选自硫，氧和氮原子的杂原子，X 为氢、氯或溴或氟原子，

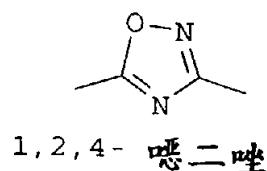
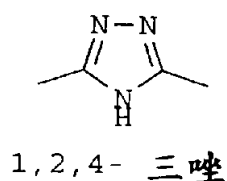
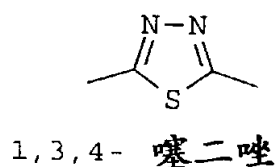
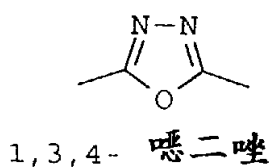
或其药学上可接受的酸加成盐。

本发明还提供包含式 I 化合物或适宜的含有与有机和无机酸形成的盐的药学上可接受的酸加成盐及药学上可接受的赋形剂的药物制剂。

在本说明书中，术语 C₁-4 烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基和叔丁基。

芳族 5 元杂环尤其包含一个或多个氮原子及至多一个硫或氧原子，但不同时包含它们。

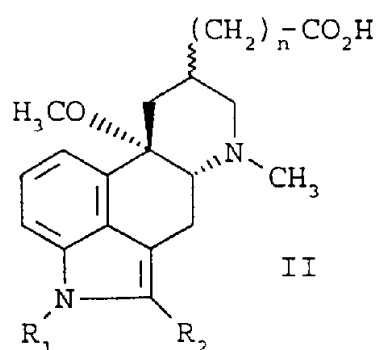
优选地这些 5 元杂环包括如下所示的通过碳原子与麦角碱基和吡啶基残基相连的噁二唑、噻二唑、三唑：



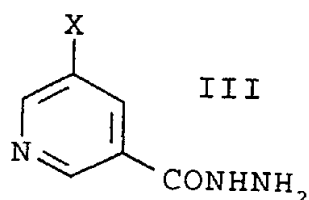
可以酸加成盐的形式使用的药理学可接受的酸，包括马来酸、柠檬酸、酒石酸、富马酸、甲磺酸、乙酸、苯甲酸、琥珀酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、mucoic、谷氨酸、抗坏血酸作为有机酸，或氢氯酸、氢溴酸、硫酸或磷酸作为无机酸。在通过采用酸获得的加成盐中，盐酸、磺酸、甲磺酸、柠檬酸和琥珀酸的盐是最优选的。

可使用在麦角碱骨架位置 8 的羧酸官能团的适宜的衍生物和适宜的 3-取代的吡啶作为起始物质，通过熟知的用于获得具有三个杂原子的五原子杂环的杂环化学反应制备式 I 化合物。

本发明还提供一种制备式 I 化合物或其酸加成盐的方法，该方法包括：
(i) 将式 II 化合物的活性衍生物

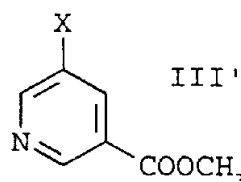


其中 R_1 , R_2 和 n 如上定义, 与式 III 化合物反应



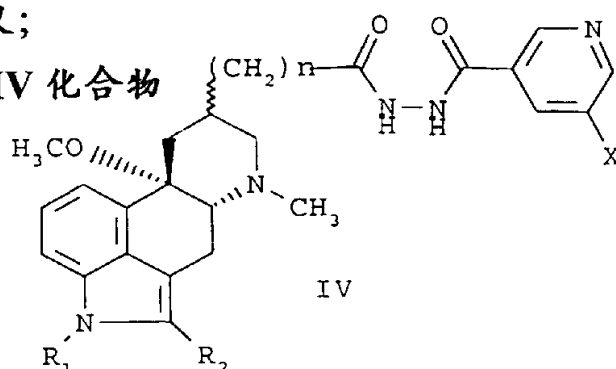
其中 X 如上定义; 或

(i') 将如上定义的式 II 化合物与水合肼反应, 接着将产生的肼衍生物与式 III' 化合物反应

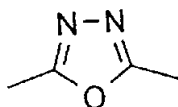


其中 X 如上定义;

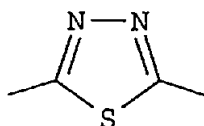
(ii) 将产生的式 IV 化合物



其中 R_1 , R_2 , n 和 X 如上定义, 与脱水剂反应, 产生式 I 化合物, 其中 Het 代表下式基团

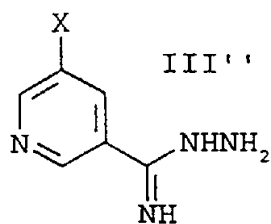


或(ii') 将产生的式 IV 化合物与硫化剂反应, 如 P_2S_5 等, 产生式 I 化合物, 其中 Het 代表下式基团

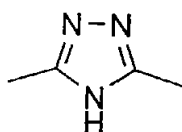


或

(i'') 将如上定义的式 II 化合物的活化衍生物与式 III'' 化合物反应

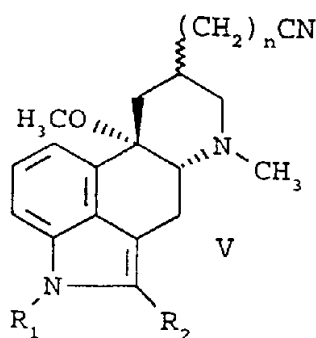


其中 X 如上定义, 产生式 I 化合物, 其中 Het 代表下式基团

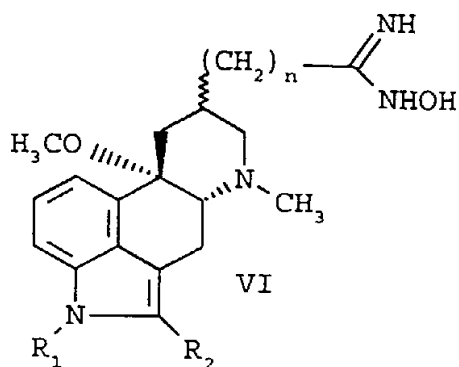


或

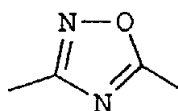
(i'') 在碱存在下, 将式 V 化合物与羟胺盐酸盐反应, 其中 R_1 , R_2 和 n 如上定义, 和



(ii'') 将产生的式 VI

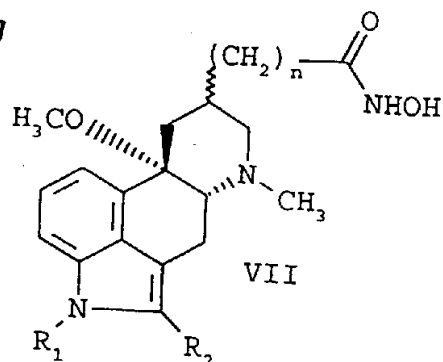


其中 n , R_1 和 R_2 如上定义, 与如上定义的式 III' 化合物反应, 产生式 I 化合物, 其中 Het 代表下式基团

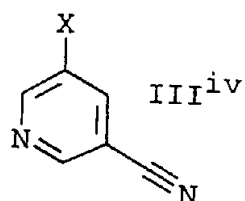


或

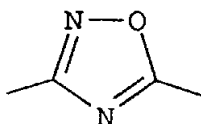
(i^{iv}) 将式 VII 化合物



其中 n , R_1 和 R_2 如上定义, 与式 III^{iv} 化合物反应

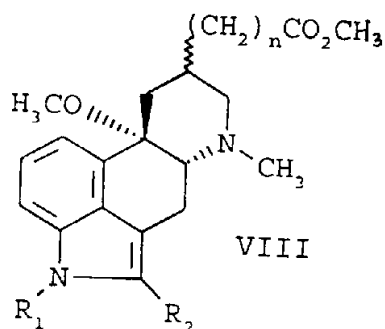


其中 X 如上定义, 产生式 I 化合物, 其中 Het 代表下式基团

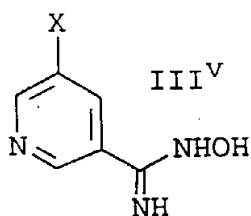


或

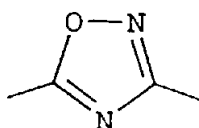
(i^v) 将式 VIII 化合物



其中 R_1 , R_2 和 n 如上定义, 与式 III^v 化合物反应

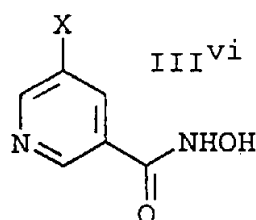


其中 X 如上定义，产生式 I 化合物，其中 Het 代表下式基团

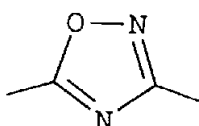


或

(i^{vi}) 将如上定义的式 V 化合物与式 III^{vi} 化合物反应

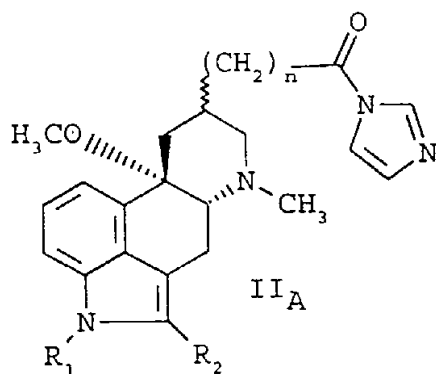


其中 X 如上定义，产生式 I 化合物，其中 Het 代表下式基团。



其中 R₁ 为 C₁ - 4 烷基的式 I 化合物可从其中 R₁ 为氢的相应的式 I 化合物通过适宜的烷基化作用获得。可通过适宜的反应将其中 R₂ 为氢的式 I 化合物转化为其中 R₂ 为氯、溴或 C₁ - 4 烷硫基的其他式 I 化合物。

式 II 化合物的活性衍生物包括式 II_A 化合物



其中 R₁, R₂ 和 n 如上定义，它通过将如上定义的式 II 化合物与 1, 1' 羰基二咪唑反应获得。

通过将式 I 化合物用所需的酸适当处理获得式 I 化合物的药物上可接受的酸加成盐。通常通过将式 III 化合物直接加入到式 II 化合物的活性衍生物的新配制的溶液中，接着回流 1 - 5 小时来进行步骤(i)。

通常通过去除溶剂，接着从乙醇或甲醇中结晶来回收式 IV 化合物。

通常通过在溶剂, 如回流甲苯或吡啶中, 将式 IV 化合物与脱水剂, 如五氯化磷或三氯乙酸酐或多磷酸反应或优选在回流甲苯中采用三甲基甲硅烷基多磷酸来进行步骤(ii)。

通常通过在回流吡啶中将式 IV 化合物与五硫化二磷或在回流甲苯中与 Lawesson 试剂[2, 4-双(4-甲氧基苯基)-1, 3-硫代-2, 4-二磷戊烷-2, 4-硫化物]反应来进行步骤(ii'')。

本发明的化合物已被发现显示令人感兴趣的对脑的 5-HT_{1A} 受体的亲合性, 而对其他受体, 尤其是 D₁ 和 D₂ 及 5-HT₂ 受体的亲合性较小。

通常通过在回流乙醇中, 在存在 1 当量的甲醇钠或乙醇钠时, 将式 II 化合物的活性衍生物与式 III'' 化合物反应来完成步骤(i'')。

通过在回流乙醇中, 将式 V 化合物与羟胺盐酸盐和 1 当量的乙醇钠反应来进行步骤(i''')。

当完全转化为式 VI 化合物后, 通过加入式 III' 化合物和 1 当量的乙醇钠并将反应混合物回流 4 - 15 小时来进行步骤(ii''')。

采用相同的方法将式 VII 化合物(容易通过在 50 - 100 °C 时在吡啶中将式 II 化合物的活性衍生物与羟胺盐酸化物反应而获得)与式 III^{iv} 化合物反应。

通常通过在回流乙醇中, 在存在 1 当量的乙醇钠时, 将式 VIII 化合物(容易通过回流下将式 II 化合物的活性衍生物与甲醇反应而获得)与式 III^v 化合物反应来完成步骤(i^v)。

在式 V 化合物与式 III^{vi} 化合物之间的反应中采用相同的方法。

可根据已知的吡啶 N-烷基化的方法进行其中 R₁ 为氢的式 I 化合物的 N-烷基化, 采用其中 R'₁ 为 C₁-₄ 烷基, Z 为离去基团(如氯, 溴, 碘)的式 R'₁-Z 化合物。反应通常在 10 - 35 °C 温度范围内, 在惰性溶剂, 如二甲亚砜中, 在存在强碱(如氢氧化钾或氢氧化钠)时进行。

也可根据已知方法, 使用标准的氯化试剂或溴化试剂, 如 N-Cl 或 N-Br 琥珀酰亚胺或磺酰氯或 C₁-₄ 烷基亚磺酰氯来进行其中 R₂ 为氢的式 I 化合物的氯化, 溴化或硫代烷基化作用。

通常在 -5 - 30 °C 温度范围内, 在惰性溶剂, 如氯仿、二氯甲烷或四氢呋喃中进行反应。

可在 25 - 50 °C 温度范围内, 在溶剂如四氢呋喃或 1, 4 - 二恶烷中, 将式 II 化合物与稍微过量的 N, N'-羰基二咪唑反应, 直至起始酸完全溶解而获得式 II 化合物的活性衍生物。

式 II, III, IIIⁱ, IIIⁱⁱ, III^{iv}, III^v, III^{vi}, V 的起始化合物为已知化合物或可根据已知方法制备。

本发明的化合物已被发现显示令人感兴趣的对脑中的 5 - HT_{1A} 受体的亲合性, 而对其他受体, 尤其是 D₁ 和 D₂ 受体的亲合性较小。

本发明的化合物可在治疗焦虑, 抑郁症, 精神分裂症和疼痛(药理学和毒理学 1989, 64, p.3 - 5, 未来的药物 1988, 13, (5), p.429 - 437, 神经传递)1988, 74, p.195 - 198), 治疗紧张(神经药理学, 1989, 25, (5), p.471 - 476), 减轻由于苯并二氮杂革, 可卡因, 乙醇和尼古丁的抑制而导致的停药反应(节制并发症)或减少食物摄取和性行为(受体研究杂志, 1988, 8, p.59 - 81), 缓解大脑局部缺血后的神经元损伤, 作为神经保护剂(中风 1990, 21 (IV)p.161; 脑血流代谢杂志 1991, 11(II), p.426; 脑局部缺血的药理学, 1990, Stuttgart 1990, p.493 - 497)中找到应用。

下面的生物实施例说明通式 I 化合物的结合特点。

实施例 a

与 5 - 羟色胺 1A(5 - HT_{1A})受体的亲合性 [³H - 8 - 羟基 - 2 - 二丙基氨基 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘(³H - 8 - OH - DPAT)结合试验]

根据 Hall 等在神经化学杂志, 44 卷, p.1685, 1985 中报道的方法进行粗突触体级分的制备和结合分析。将从大鼠中取出的冷冻的海马在 40 体积的冰冷的 50mM Tris-HCl 缓冲液(pH7.4)中匀浆, 0 °C 下, 将悬浮液以 500 × g 离心 10 分钟。

0 °C 下, 将上清以 40000 × g 离心 20 分钟, 将产生的沉淀均化在 40 体积的上述缓冲液中, 37 °C 保温 10 分钟。在反应完成后, 0 °C 下, 以 40000 × g 将悬浮液离心 20 分钟。将产生的沉淀用 40 体积上述缓冲液重新悬浮、离心洗涤两次, 最后悬浮在 60 体积含 1mM 氯化锰的冰冷的 50mM Tris-HCl 缓冲液中以用于下面的分析。

向突触体膜溶液的等分式样(900ml)中加入 50ml 氟标记的最终浓度为

0.2nM 的 8 - OH - DPAT 溶液和 50ml 试验化合物溶液或 50ml 它的介质, 37 ℃下, 保温 10 分钟。接着向混合物中加入 5ml 冰冷的 50mM Tris-HCl 缓冲液(pH7.4), 通过 Whatman^RGF/B 滤器迅速真空过滤, 用 5ml 相同的缓冲液洗涤两次。通过液体闪烁计数器测定存在于滤器上的残余物的放射活性。在存在 10^{-5} M 5 - 羟色胺(5 - HT)下测定非特异性结合。图解确定试验化合物的 50 %抑制浓度(IC₅₀)。结果总结在表中。

实施例 b

对 5 - 羟色胺 2(5-HT₂)受体的亲合性(³H - 酮色林结合试验)

根据 Leysen 等在分子药理学, 21 卷, p.301, 1981 中报道的方法进行粗突触体级分的制备和结合分析。将从大鼠中取下的冷冻的海马在 30 体积的冰冷的 0.32M 蔗糖溶液中匀浆, 0 ℃下, 将悬浮液以 1000 × g 离心 10 分钟。0 ℃下, 将上清以 40000 × g 离心 20 分钟, 将产生的沉淀均化在 30 体积冰冷的 50mM Tris-HCl 缓冲液(pH7.7)中, 37 ℃保温 10 分钟。0 ℃下, 再以 40000 × g 将悬浮液离心 20 分钟。将产生的沉淀均化在 100 体积上述缓冲液中, 产生突触体膜溶液用于下面的分析。

向突触体膜溶液的等分式样(900ml)中加入 50ml 最终浓度为 0.2mM 的 ³H - Ketanserin 溶液和 50ml 试验化合物溶液或 50ml 它的介质, 37 ℃下, 保温 20 分钟。在完成反应后, 通过 Whatman^RGF/B 滤器迅速真空过滤混合物。用 5ml 上述缓冲液将滤器洗涤三次, 接着通过液体闪烁计数器测定存在于滤器上的残余物的放射活性。在存在 10mM 米安色林下测定非特异性结合。图解确定试验化合物的 50 %抑制浓度(IC₅₀)。结果总结在表中。

实施例 c

对多巴胺 2(D₂)受体的亲合性(³H - 螺哌隆结合试验)

根据 L.Creese 等在欧洲药理学杂志, 46 卷, p.377, 1977 中报道的方法进行粗突触体级分的制备和结合分析。将从大鼠中取下的冷冻的海马在 100 体积的冰冷的 50mM Tris-HCl 缓冲液(pH7.7)中匀浆, 0 ℃下, 将悬浮液以 500 × g 离心 10 分钟。0 ℃下, 将上清以 50000 × g 离心 15 分钟, 将产生的沉淀均化在 100 体积上述缓冲液, 0 ℃下, 再以 50000 × g 将悬浮液离心 15 分钟。将产生的沉淀均化在 150 体积包含 120mM 氯化钾,

2mM 氯化钙, 1mM 氯化镁, 0.1%抗坏血酸和 10mM 优降宁的 50mM Tris-HCl 缓冲液(pH7.1)中。将悬浮液在 37℃下保温 10 分钟, 从而产生突触体膜溶液用于下面的分析。

向突触体膜溶液的等分式样(900ml)中加入 50ml 最终浓度为 0.2mM 的 ^3H - 螺哌隆溶液和 50ml 试验化合物溶液或 50ml 它的介质, 37℃下, 保温 20 分钟。在完成反应后, 通过 Whatman^RGF/B 滤器迅速真空过滤混合物。用 5ml 上述缓冲液将滤器洗涤三次, 接着通过液体闪烁计数器测定存在于滤器上的残余物的放射活性。在存在 100mM L - 舒必剂下测定非特异性结合。图解确定试验化合物的 50%抑制浓度(IC₅₀)。

结果总结在表中:

化合物制备于	D ₁	D ₂	5 - HT _{1A}	5 - HT ₂
实施例 2	1.12	3.64	0.2	2.4
实施例 4	1.4	2.93	0.3	3.4
实施例 8	2.04	1.95	0.009	0.027
实施例 10	2.48	2.51	0.011	0.89

而且, 出乎意料地发现式 I 化合物能调节不同脑区域, 如海马和纹状体的突触体的 PKC 易位。本发明的化合物从而可被用于治疗与 PKC 信号转导途径的机能降低相关的疾病, 如各种形式的痴呆, 记忆障碍, 阿尔茨海默氏疾病和唐氏综合症。

在不同脑区域的 PKC 易位

根据 Dunkley 描述的方法获得纯化的突触体(Dunkley P.P.,Health J.W.,Harrison S.M.,Jarvie P.E.,Glenfield P.J.和 Rostas J.A.P. 用于直接从 S1 级分中分离突触体的迅速渗滤梯度法: 亚细胞级分的均一性和形态学 脑研究 441: 59 - 71, 1988)。

30℃下, 在存在增加剂量的溶解在酒石酸(7.0)中的本发明的化合物或仅存在载体时, 将从大脑皮质, 海马纯化的突触体(10mg/ml)保温 15 分钟。

保温后, 将纯化的突触体收集在含有 10mM EGTA 的冷的 Krebs 缓冲液中, 接着根据 Shearmann 等的方法(Shearman M.S.,Shinomura T.,Oda T.

和 Nishizuka Y. 成年大鼠海马突触体中的蛋白激酶 C 亚种。通过二酰甘油和花生四烯酸的活化。FEBS Lett 279: 261 - 264, 1991) 进行处理。

4℃下, 将突触体在该溶液中搅拌溶胞 30 分钟。将溶胞的悬浮液以 100000g 离心 60 分钟。将产生的上清处理成“胞质级分”。4℃下, 将沉淀再在含有 0.1% Triton X-100 的溶胞缓冲液中重新悬浮 45 分钟。重复离心步骤, 得到的上清代表“膜级分”。用 SD - PAGE 分离存在于胞质和膜级分中的蛋白, 并在硝酸纤维素膜上印迹。用多克隆全 PKC 抗体(Upstate Biotechnology)检测蛋白质印迹上的 PKC。使用单克隆抗体(GIBCO)进行 PKC 同工酶的蛋白质印迹分析。用增强的化学发光检测抗原抗体复合物。用计算机辅助像分析分析结果, 以在对照条件下的 PKC 易位的百分数表示。

本发明化合物在海马突触体 PKC 易位中的数据示于下表中:

对照	100
实施例 4 中制备的化合物	126

在使用纯化和活突触体的生理学分析中, 本发明的化合物能增加 PKC 易位至膜部分。就在患阿尔茨海默氏疾病的脑各个区域的特定级分中 PKC 的浓度明显降低而论, 这些结果尤其令人感兴趣(Masliah E., Cole G., Shimohama S., Hansen L., De Teresa R., Terry R.D. 和 Saitoh T. 在阿尔茨海默氏疾病中涉及蛋白激酶 C 同工酶的分化。神经科学杂志 10: 2113 - 2124, 1990)。本发明化合物的毒性相对很小, 从而它们可安全地被用作药物。

按照本发明的方法来治疗病人, 该方法包括对病人施用有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。在该方法中, 式 I 化合物或其药学上可接受的盐可被用来控制由于血清素激活紊乱引起的疾病, 例如温度调节或记忆功能损伤, 睡眠紊乱, 药瘾, 高血压, 剧吐, 抑郁症, 焦虑或精神病, 或控制饱满感或停药反应, 大脑局部缺血。

本发明进一步提供一种药物组合物, 其包含具有通式 I 的麦角碱衍生物或其药学上可接受的盐, 与药学上可接受的稀释剂或载体混合。

本文描述的式 I 化合物和其盐可通过胃肠外或口服途径给药, 优选通过口服途径。取决于给药途径, 组合物可为固体, 半固体或液体剂型, 如例

如片剂，丸剂，胶囊，粉剂，液体剂，悬浮剂等。组合物包括常规药理学载体，辅助剂等。本药物的剂量根据病人的性别，年龄，身体状况或健康记录，以及给药的途径或目的而变化。通常，药物可以单剂或分开剂量给药，以提供如约 1 – 10mg/kg 体重/天的有效成分，优选约 0.1-5mg/kg 体重/天。

根据常规方法，制备含有本发明化合物的药理学组合物。

因此，对于口服给药，含有本发明化合物的药理学组合物优选为包含活性物质和稀释剂（如乳糖，葡萄糖，蔗糖，甘露糖醇，山梨糖醇，蔗糖，纤维素）、润滑剂，例如硅石，滑石，硬脂酸，硬脂酸镁或硬脂酸钙和或聚乙二醇的片剂，丸剂或胶囊剂；或它们还可含有黏合剂，例如淀粉，明胶，甲基纤维素，阿拉伯树胶，黄原胶，聚乙烯吡咯烷酮，崩解剂，如淀粉，藻酸，藻酸盐；泡腾混合物；染料；增甜剂，湿润剂，如卵磷脂，多乙氧基醚，硫酸月桂酯，和用于药理学制剂的通常的非毒性和药理学上非活性物质。可以已知方法生产所述药理学制剂，例如通过混合，成粒，压片，糖衣包裹或膜包裹方法。还可使用已知方法制备包含本发明化合物的所述药物配方，它们可为例如用于口服给药的糖浆剂或滴剂或片剂，用于注射的灭菌溶液剂或栓剂。

可如下制备片剂：

	重量 (mg/片)
活性成分	25
干淀粉	425
硬脂酸镁	10
总量	460

将上述成分混合在一起，压成每片重 460mg 的片剂。

下面的实施例说明本发明化合物的制备。

实施例 1

6 - 甲基 - 8β - 甲基 - [5 - (5 - 溴 - 吡啶 - 3 - 基) - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 3 - 基] - 10α - 甲氧基 - 麦角碱

向 5.5g 6 - 甲基 - 8β - 氟基甲基 - 10α - 甲氧基 - 麦角碱的 100ml

无水乙醇溶液中加入 1.55g 羟基胺盐酸盐，接着加入新制备的 0.52g 钠的 25ml 无水乙醇溶液。

室温下搅拌 1 小时后，过滤沉淀的(NaCl)，将产生的溶液回流 10 小时。

将溶液浓缩至 35ml，再加入 8.9g 3-甲氧基羰基-5-溴-吡啶和新制备的 1.1g 钠的 10ml 无水乙醇溶液。

将产生的溶液回流 5 小时。除去溶剂，残余物在硅胶上进行色谱，用乙酸乙酯/环己烷 1/1 洗脱。

在蒸发溶剂并从少量丙酮中结晶后，获得 2.7g 标题化合物，m.p.195-198 °C。

实施例 2

1, 6-二甲基-8 β -甲基-[5-(5-溴-吡啶-3-基)-1, 2, 4-噁二唑-3-基]-10 α -甲氧基-麦角碱

室温下，向 2g 6-甲基-8 β -甲基-[5-(5-溴-吡啶-3-基)-1, 2, 4-噁二唑-3-基]-10 α -甲氧基-麦角碱的 30ml 二甲亚砜溶液中加入 0.5g 磨得很细的氢氧化钠。搅拌 30 分钟后，加入 0.9g 甲基碘的 10ml 二甲亚砜溶液，继续搅拌 1 小时。

将产生的反应混合物用乙酸乙酯稀释，并用盐水充分洗涤。

干燥后，除去溶剂，残余物在硅胶上进行色谱，用乙酸乙酯/环己烷 1/3 洗脱，产生标题化合物，产率为 65%，m.p.176-179 °C。

实施例 3

6-甲基-8 β -甲基-[3-(5-溴-吡啶-3-基)-1, 2, 4-噁二唑-5-基]-10 α -甲氧基-麦角碱

向 4g 6-甲基-8 β -氟基甲基-10 α -甲氧基-麦角碱的 50ml 无水乙醇搅拌溶液中加入 5.6g 5-溴-烟酰异羟肟酸和新制备的 0.65g 钠的 15ml 无水乙醇溶液。将产生的溶液回流 24 小时，接着除去溶剂，将残余物上柱在硅胶上，用乙酸乙酯/环己烷 1/4 洗脱。

收集包含产物的级分，除去溶剂，在从乙醇中结晶后，产生 1.7g 标题化合物，m.p.201-206 °C。

实施例 4

1, 6-二甲基-8 β -甲基-[3-(5-溴-吡啶-3-基)-1, 2,

4 - 噁二唑 - 5 - 基] - 10 α - 甲氧基 - 麦角碱

如实施例 2 进行操作, 但是采用 6 - 甲基 - 8 β - 甲基 - [3 - (5 - 溴 - 吡啶 - 3 - 基) - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基] - 10 α - 甲氧基 - 麦角碱代替 6 - 甲基 - 8 β - 甲基 - [5 - (5 - 溴 - 吡啶 - 3 - 基) - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 3 - 基] - 10 α - 甲氧基 - 麦角碱, 获得标题化合物, 产率为 55%, m.p.185-189 °C。

实施例 5

1, 6 - 甲基 - 2 - 溴 - 8 β - 甲基 - [3 - (5 - 溴 - 吡啶 - 3 - 基) - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基] - 10 α - 甲氧基 - 麦角碱

向 2g 1,6 - 二甲基 - 8 β - 甲基 - [3 - (5 - 溴 - 吡啶 - 3 - 基) - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基] - 10 α - 甲氧基 - 麦角碱的 75ml 二噁烷溶液中分批加 0.9g N - 溴 - 琥珀酰亚胺。在 40 °C 下, 搅拌 2 小时后, 除去溶剂, 将残余物在硅胶上进行色谱, 用乙酸乙酯洗脱。

在从异丙醇中结晶后, 获得 1.3g 标题化合物, m.p.167-172 °C。

实施例 6

1, 6 - 二甲基 - 2 - 氯 - 8 β - 甲基 - [3 - (5 - 溴 - 吡啶 - 3 - 基) - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基] - 10 α - 甲氧基 - 麦角碱

- 5 °C 下, 向 2g 1,6 - 二甲基 - 8 β - 甲基 - [3 - (5 - 溴 - 吡啶 - 3 - 基) - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基] - 10 α - 甲氧基 - 麦角碱的 50ml 乙腈溶液和 0.5ml BF₃ - 2Et₂O 的搅拌溶液中滴加 0.6g 磺酰氯(SO₂Cl₂)的 15ml 乙腈溶液。

继续搅拌 1 小时后, 接着用乙酸乙酯稀释溶液, 并用 1M 氢氧化铵溶液洗涤。

干燥后, 除去溶剂, 残余物从丙酮中结晶两次, 产生 0.8g 标题化合物, m.p.159-164 °C。

实施例 7

6 - 甲基 - 8 β - [2 - (5 - 溴 - 吡啶 - 3 - 基) - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 5 - 基] - 10 α - 甲氧基 - 麦角碱

向 12g 6 - 甲基 - 8 β - 羧基 - 10 α - 甲氧基 - 麦角碱的 150ml 四氢呋喃的搅拌溶液中分批加 7.2g 1, 1' - 羧基二咪唑, 接着在 50 °C 下加热

15 分钟。

向清亮溶液中加入 8.5g 5-溴-烟酰基酰肼，将混浊的化合物回流加热 3 小时。

除去溶剂，残余物从甲醇中结晶，产生 12.3g N-(6-甲基-8 β -羧基-10 α -甲氧基-麦角碱)-N'-(5-溴-烟酰基)-肼，m.p.214-217 $^{\circ}\text{C}$ 。

将 3g N-(6-甲基-8 β -羧基-10 α -甲氧基-麦角碱)-N'-(5-溴-烟酰基)-肼的 100ml 甲苯的搅拌悬浮液用 10g 三甲基甲硅烷基多磷酸酯处理，接着回流 15 小时。将混浊溶液用 1M 氢氧化钠溶液，接着用盐水洗涤。

干燥和蒸发溶剂后，残余物在硅胶上进行色谱，用乙酸乙酯洗脱。从乙醇中结晶，产生 0.8g 的标题化合物，m.p.155-157 $^{\circ}\text{C}$ 。

实施例 8

1, 6-二甲基-8 β -甲基-[2-(5-溴-吡啶-3-基)-1, 3, 4-噁二唑-5-基]-10 α -甲氧基-麦角碱

如实施例 2 进行操作，但是采用 6-甲基-8 β -[2-(5-溴-吡啶-3-基)-1, 3, 4-噁二唑-5-基]-10 α -甲氧基-麦角碱代替 6-甲基-8 β -甲基-[5-(5-溴-吡啶-3-基)-1, 2, 4-噁二唑-3-基]-10 α -甲氧基-麦角碱，获得标题化合物，产率为 35%，m.p.183-186 $^{\circ}\text{C}$ 。

实施例 9

6-甲基-8 β -甲基-[2-(5-溴-吡啶-3-基)-1, 3, 4-二唑-5-基]-10 α -甲氧基-麦角碱

如实施例 7 进行操作，但是采用 6-甲基-8 β -羧基甲基-10 α -甲氧基-麦角碱代替 6-甲基-8 β -羧基-10 α -甲氧基-麦角碱，获得标题化合物，产率为 27%，m.p.196-198 $^{\circ}\text{C}$ 。

实施例 10

1, 6-二甲基-8 β -甲基-[2-(5-溴-吡啶-3-基)-1, 3, 4-噁二唑-5-基]-10 α -甲氧基-麦角碱

如实施例 2 进行操作，但是采用 6-甲基-8 β -甲基-[2-(5-溴

-吡啶-3-基)-1, 3, 4-噁二唑-5-基]-10 α -甲氧基-麦角碱代替 6-甲基-8 β -甲基-[5-(5-溴-吡啶-3-基)-1, 2, 4-噁二唑-3-基]-10 α -甲氧基-麦角碱, 获得标题化合物, 产率为 35%, m.p.171-174 $^{\circ}\text{C}$ 。

实施例 11

6-甲基-8 β -[5-(5-溴-吡啶-3-基)-1, 3, 4-噁二唑-5-基]-10 α -甲氧基-麦角碱

向 3.5g N-(6-甲基-8 β -羧基-10 α -甲氧基-麦角碱)-N'-(5-溴-烟酰基)-胍的 100ml 吡啶的搅拌溶液中加入 5g 五硫化磷。将黄色悬浮液回流 15 小时, 室温下冷却, 用 100ml 5M 氢氧化铵溶液处理。在搅拌 2 小时后, 将产生的绿色溶液用乙酸乙酯稀释, 并用盐水洗涤。

干燥和除去溶剂后, 残余物在硅胶上的小垫板上过滤, 用丙酮/环己烷 1/2 洗脱, 产生 1.2g 的标题化合物, m.p.157 - 163 $^{\circ}\text{C}$ 。

实施例 12

6-甲基-8 α -甲基-[2-(5-溴-吡啶-3-基)-1, 3, 4-噁二唑-5-基]-10 α -甲氧基-麦角碱

如实施例 7 进行操作, 但是采用 6-甲基-8 α -羧基甲基-10 α -甲氧基-麦角碱代替 6-甲基-8 β -羧基-10 α -甲氧基-麦角碱, 获得标题化合物, 产率为 15%, m.p.143-147 $^{\circ}\text{C}$ 。

实施例 13

6-甲基-8 β -[2-(5-溴-吡啶-3-基)-1, 2, 4-三唑-5-基]-10 α -甲氧基-麦角碱

向 5g 6-甲基-8 β -羧基-10 α -甲氧基-麦角碱的 100ml 1, 4-二恶烷的搅拌溶液中分批加 2.9g 1, 1'-二咪唑-羧基, 接着在 50 $^{\circ}\text{C}$ 下加热 15 分钟。

向清亮溶液中加入 6g 5-溴-烟酰基胍啉 (hydrazidine) 和 0.8g 新制备的乙醇钠, 接着将混浊的混合物回流加热 10 小时。

除去溶剂, 将溶解在乙酸乙酯中的残余物用盐水洗涤。

干燥后, 除去溶剂, 将粗反应混合物上柱至硅胶上, 用乙酸乙酯/环己烷 1/3 洗脱, 在从丙酮中结晶后, 产生 1.8g 标题化合物, m.p.178 - 181

℃。

实施例 14

6 - 甲基 - 8β - [2 - (5 - 溴 - 吡啶 - 3 - 基) - 1, 3, 4 - 三唑 - 5 - 基] - 10α - 甲氧基 - 麦角碱

如实施例 12 进行操作, 但是采用 6 - 甲基 - 8β - 羧基甲基 - 10α - 甲氧基 - 麦角碱代替 6 - 甲基 - 8β - 羧基 - 10α - 甲氧基 - 麦角碱, 获得标题化合物, 产率为 17 %, m.p.163-168 ℃。

实施例 15

6 - 甲基 - 8α - [2 - (5 - 溴 - 吡啶 - 3 - 基) - 1, 3, 4 - 三唑 - 5 - 基] - 10α - 甲氧基 - 麦角碱

如实施例 12 进行操作, 但是采用 6 - 甲基 - 8α - 羧基 - 10α - 甲氧基 - 麦角碱代替 6 - 甲基 - 8β - 羧基 - 10α - 甲氧基 - 麦角碱, 获得标题化合物, 产率为 23 %, m.p.142-146 ℃。

实施例 16

1, 6 - 二甲基 - 8β - [5 - (5 - 溴 - 吡啶 - 3 - 基) - 1, 3, 4 - 噻二唑 - 5 - 基] - 10α - 甲氧基 - 麦角碱

如实施例 2 进行操作, 但是采用 6 - 甲基 - 8β - [5 - (5 - 溴 - 吡啶 - 3 - 基) - 1, 3, 4 - 噻二唑 - 5 - 基] - 10α - 甲氧基 - 麦角碱代替 6 - 甲基 - 8β - 甲基 - [5 - (5 - 溴 - 吡啶 - 3 - 基) - 1, 2, 4 - 噻二唑 - 3 - 基] - 10α - 甲氧基 - 麦角碱, 获得标题化合物, 产率为 35 %, m.p.131-137 ℃。