

(19) HU

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)

(13)

187 798B

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(21) (3525/82)

(22) A bejelentés napja: 82. 11. 03.

A bejelentés elsőbbsége:

(33) CH

(32) 81. 11. 04.

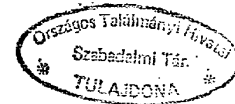
(31) (7056/81-8)

Nemzetközi
osztályjelzet:

(51) Int. Cl.₄:

C 07 D 457/02;

C 07 D 457/04



(41) (42) Közzététel napja: 83. 10. 28.

(45) A leírás megjelent: 88. 11. 10.

Feltaláló(k): (72)

dr. Ziegler René, vegyész, dr. Stütz Peter, vegyész, Bazel, Ch

Szabadalmas: (73)

Sandoz AG., Bazel, CH

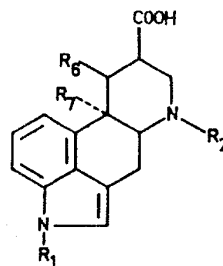
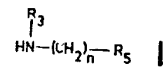
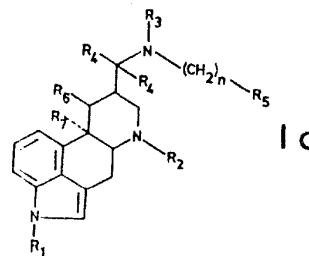
(54) ELJÁRÁS N-PIRAZINIL- VAGY OXIDO-PIRAZINIL-ERGOLIN- ÉS 9,10-DIDEHIDRO-ERGOLIN-8-KARBOXAMID- ÉS 8-AMINOMETIL-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű új vegyületek és savaddíciós sóik előállítására. A képletben

- R₁ hidrogénatom vagy alkilcsoport,
- R₂ hidrogénatom vagy alkilcsoport,
- R₃ hidrogénatom vagy alkilcsoport,
- mindkét R₄ hidrogénatom vagy együtt oxocsoport,
- R₅ adott esetben halogénatommal vagy hidroxilcsoporttal szubsztituált (a) képletű csoport vagy (b) képletű csoport,
- R₆ és R₇ hidrogénatom vagy együtt egy kötés,
- n 0, 1 vagy 2.

Az új vegyületek migrén és alacsony vérnyomás kezelésére használhatók.



A találmány tárgya eljárás új N-szubsztituált ergolin- és 9,10-didehidro-ergolin-8-karboxamid- és -8-aminometil-származékok, valamint azokat tartalmazó gyógyszerészeti készítmények előállítására.

A találmány szerint előállított új vegyületeket az I általános képlettel szemléltetjük;

a képletben:

- R_1 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy hidrogénatom;
- R_2 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;
- R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;
- az R_4 csoportok jelentése hidrogénatom vagy együttesen oxo-csoport;
- R_5 jelentése (a) képletű csoport, mely helyettesítetlen, vagy 3- vagy 5-helyzetben egy halogénatommal vagy egy hidroxilcsoporttal helyettesített; vagy (b) képletű csoport;
- R_6 és R_7 jelentése hidrogénatom vagy együttesen vegyértékkötés, és
- n értéke 0, 1 vagy 2.

A 8-helyzetű oldallánc konfigurációja lehet mind α , mind β .

A halogénatom fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom lehet, előnyösen klór- vagy brómatom, különösen klóratom.

A találmány szerinti I általános képletű vegyületek közül azok előnyösek, melyek képletében

- R_1 jelentése hidrogénatom;
- R_2 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport; előnyösen metil- vagy etilcsoport; különösen metilcsoport;
- R_3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport; különösen hidrogénatom;
- az R_4 csoportok jelentése együtt oxo-csoport;
- R_5 jelentése helyettesítetlen 2-pirazinil-, 4-oxido-2-pirazinil- vagy III-2-oxo-3-pirazinil-csoport; előnyösen helyettesítetlen 2-pirazinil-csoport;
- n jelentése 0 vagy 1; előnyösen 0;
- R_6 és R_7 mindegyikének jelentése hidrogénatom; és a 8-helyzetű oldallánc konfigurációja béta.

Különösen előnyösek azok az I általános képletű vegyületek, amelyek képletében

- R_1 jelentése hidrogénatom;
- R_2 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport;
- R_3 jelentése hidrogénatom;
- az R_4 csoportok jelentése együttesen oxo-csoport;
- R_5 jelentése helyettesített pirazinil-csoport;
- n jelentése 0;
- R_6 és R_7 mindegyikének hidrogénatom; és a 8-helyzetű oldallánc konfigurációja béta.

2

A találmány szerinti vegyületek egy csoportját képezik azok az Ia általános képletű vegyületek,

melyek képletében

- 5 R_{1n} jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;
- R_2 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;
- R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;
- 10 az R_4 csoportok jelentése hidrogénatom vagy együttesen oxo-csoport;
- R_{5a} jelentése (a) képletű csoport, mely lehet helyettesítetlen vagy egy halogénatommal helyettesített, vagy (b) képletű csoport;
- 15 R_6 és R_7 jelentése hidrogénatom vagy együttesen kötés;
- n jelentése 0 vagy 1.

20 A találmány szerinti I általános képletű vegyületek a találmány szerint oly módon állíthatók elő, hogy

- a) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, melyek képletében a két R_4 csoport együttesen oxo-csoportot jelent, valamely II általános képletű vegyületet – melynek képletében
- 25 R_3 , R_5 és n jelentése a korábban megadott – egy III általános képletű vegyülettel – melynek képletében
- 30 R_1 , R_2 , R_6 és R_7 jelentése a korábban megadott – vagy annak reakcióképes savszármazékával acilezünk;

- 35 b) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, melyek képletében a két R_4 csoport mindegyikének jelentése hidrogénatom, valamely Ib általános képletű vegyületet – melynek képletében
- 40 R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 és n jelentése a korábbi – redukálunk;

c) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, melyek képletében

- 45 R_1 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport; és/vagy
- R_2 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport; és/vagy
- R_3 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,
- valamely Ic általános képletű vegyületet – melynek képletében
- 50 R_1 – R_7 és n jelentése a korábban megadott, azzal a feltétellel, hogy az R_1 , R_2 és R_3 csoportok legalább egyikének jelentése hidrogénatom –
- 55 alkilezünk.

60 Az a) eljárás II és III általános képletű kiindulási anyagai ismertek – például a II általános képletű vegyületek előállítására lásd Gazz. Chim. Ital. 91, 1431 (1961) és 93, 339 (1963) vagy J. Org. Chem. 38, 2049 (1973) – vagy ismert vegyületekből ismert módon előállíthatók. A szokásos ergolin-amid szintézismódszerek alkalmazhatók, előnyösen a III általános képletű vegyület reaktív savszármazékának felhasználásával. Így a III általános képletű kiindulási anyagok

65

előnyösen amidálhatók ismert módon valamely aktív észter, például alkalmas oldószerben, például acetonitrilben, piridin jelenlétében oxalil-kloriddal és dimetil-formamiddal végzett reakció útján előállított aktív észter formájában valamely II általános képletű, amino-pirazin vegyülettel, például az 588 486. számú svájci szabadalmi leírásban leírt módon.

A b) eljárás szerint az Ib általános képletű amidok oxo-csoportját ismert módszerekkel, például katalitikus hidrogénezéssel vagy valamely inert oldószerben, valamely komplex fémhidriddel, például lítium-alumínium-hidriddel redukáljuk.

A c) eljárás során az alkilezést szokásos módszerekkel hajtjuk végre, a megfelelő csoport(ok) alkilezésére alkalmas alkilező szerek felhasználásával.

Az R

Az R₃ alkilcsoport bevezetése az oldallánca valamely alkilezőszer segítségével, bázis, például nátrium-hidrid jelenlétében, tetrahydrofuranban végezhető. Az R₃ csoportnak az utolsó lépésben történő bevezetése helyett azonban előnyösebb az a) eljárás alkalmazása olyan II általános képletű vegyületből kiindulva, melynek képletében R₃ jelentése a megfelelő alkil-csoport.

Az R₂ alkilcsoport bevitele a 6-helyzetbe történhet redukív alkilezéssel, például metil-csoport bevitele esetén formaldehiddal és nátrium-bór-hidriddel, vagy általában valamely alkil-halogeniddal valamely bázis, például kálium-karbonát jelenlétében.

Az I általános képletű vegyületek például szabad bázis vagy savaddíciós só formájában különíthetők el.

A reakciókban 8-alfa- és 8-béta-ergolin vegyületek keveréke keletkezhet. Ezek elválasztása szokásos módszerekkel, például vékonyréteg-kromatográfia vagy kristályosítás útján történhet. A két izomer a szokásos spektroszkópiai módszerekkel különböztethető meg egymástól, például NMR-spektroszkópiás módszerrel, mint később a 11. példában részletezzük.

Ismeretlen kiindulási anyagok a hasonló szerkezetű ismert anyagokkal, vagy a később itt leírtakkal analóg módon állíthatók elő.

Az I általános képletű vegyületek savaddíciós sói a szabad bázisokból, illetve megfordítva, szokásos módszerekkel állíthatók elő. Alkalmas savak például sósav, metán-szulfonsav, fumársav, maleinsav vagy borkósav.

Találmányunkat a következő példákon mutatjuk be anélkül, hogy az oltalmi kört a példákra korlátozánk. A példákban megadott hőmérséklet-adatok °C-ban értendők és nem korrigáltak.

1. példa

6-Metil-N-pirazinil-ergolin-8-béta-karboxamid

850 ml dimetil-formamidot és 700 ml acetonitril egy háromnyakú lombikban, nitrogén atmoszférában -20°-ra hűtünk. 98 g oxalil-klorid 200 ml acetonitriles oldatát csepegtetjük hozzá ezen a hőmérsékleten élénk keverés közben 25 perc alatt. A reakcióelegyet további 15 percig -20°-on keverjük, majd 189 g 6-metil-ergolin-8-béta-karbonsavat

adunk hozzá. A szürkés-zöld szuszpenziót 1 órán át 0°-on keverjük, majd 86,5 g amino-pirazin 500 ml piridines oldatát adjuk hozzá -35°-ra történt lehűtés után. Ezután 3 órán át 0°-on keverjük, majd a reakcióelegyet 2n nátrium-karbonát-oldatba öntjük és metilén-kloriddal extraháljuk. Az oldószer bepárlása után maradó nyers terméket etil-acetátból átkristályosítva tisztítjuk. Olvadáspont: 223-224°;

$[\alpha]_D^{20} = -122,1^\circ$ (c=1,89; dimetil-formamidban);

Hidroklorid: olvadáspont: 225° (bomlik);

$[\alpha]_D^{20} = -100,1^\circ$ (c = 1,62; dimetil-formamidban);

Hidrogén-fumarát (metanolból): olvadáspont:

245-248° (bomlik)

L(+)-tartarát (metanolból): olvadáspont:

215-225° (bomlik)

Metán-szulfonát (metanolból): olvadáspont:

258-261° (bomlik)

Hidrogén-maleát (metanolból): olvadáspont:

151-153° (bomlik)

2. példa

6-Etil-N-pirazinil-ergolin-8-béta-karboxamid

Az előző példában leírttal analóg módon állítjuk elő a nyers 6-etil-N-pirazinil-ergolin-8-béta-karboxamidot a 6-etil-ergolin-8-béta-karbonsavból kiindulva, amelyet viszont a megfelelő 6-nor-vegyület etilezésével, a Helvetica Chimica Acta 53, 2197-2201 (1970) szerint állítunk elő. A nyersterméket szilikagél oszlopon végzett kromatográfiával tisztítjuk, elucnsként 6% metanolt tartalmazó metilén-kloridot használva, majd a terméket metilén-klorid-n-hexán elegyből kristályosítjuk. Olvadáspont: 151-155° (bomlik); $[\alpha]_D^{20} = -109,2^\circ$ (c=1,63; dimetil-formamidban).

3. példa

1,6-Dimetil-N-pirazinil-ergolin-8-béta-karboxamid

A 2. példában leírttal analóg módon állítjuk elő az 1,6-dimetil-N-pirazinil-ergolin-8-béta-karboxamidot 1,6-dimetil-ergolin-8-béta-karbonsavból kiindulva, amelyet viszont 6-metil-ergolin-8-béta-karbonsavból a Helv. Chim. Acta 40, 1721 (1957) szerint állítunk elő. A terméket acetontól átkristályosítva tisztítjuk. 200° felett olvadás nélkül bomlik; $[\alpha]_D^{20} = -57,3^\circ$ (c=0,66; piridinben).

4. példa

1-Metoximetil-6-metil-N-pirazinil-ergolin-8-béta-karboxamid

4 g 6-metil-N-pirazinil-ergolin-8-béta-karboxamidot (lásd 1. példa) 42 ml ecetsavban oldva háromnyakú lombikba helyezünk és 200 ml vízzel hígítjuk. 42 ml súly %-os vizes formaldehid-oldatot adunk hozzá, és az elegyet 3 órán át 60-70°-n keverjük. Ezután 20°-ra hűtjük, 5n nátrium-hidroxid oldattal pH 8-ra állítjuk, és metilén-kloriddal extraháljuk. Az oldószer bepárlása után a kapott 3,28 g nyers 1-hidroximetil-6-

metil-N-pirazinil-ergolin-8-béta-karboxamidot 270 ml vízmentes metanolban oldjuk, majd 52 g borkósavat adunk hozzá és az elegyet 3 órán át 60°-on keverjük. Az oldószert ezután vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot vízzel felvesszük, 2n kálium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük, és metilénkloriddal extraháljuk. Az oldószert eltávolítása után nyert nyers terméket szilikagél oszlopon végzett kromatográfiával tisztítjuk. A terméket 3% metanolt tartalmazó metilénkloriddal eluáljuk, majd acetonban oldjuk. Két egyenértékűlynyi borkósav hozzáadásával borkósav-addíciós sóját különítjük el. A kristályos só 140° felett olvadás nélkül bomlik; $[\alpha]_D^{20} = -57,1^\circ$ (c=0,565; etanolban).

4. példa

1-Metoximetil-6-metil-N-pirazinil-ergolin-8-béta-karboxamid

4 g 6-metil-N-pirazinil-ergolin-8-béta-karboxamidot (lásd 1. példa) 42 ml ecetsavban oldva háromnyakú lombikba helyezünk és 200 ml vízzel hígítjuk. 42 ml 35 súly %-os vizes formaldehid oldatot adunk hozzá, és az elegyet 3 órán át 60–70°-on keverjük. Ezután 20°-ra hűtjük, 5n nátrium-hidroxid oldattal pH 8-ra állítjuk, és metilénkloriddal extraháljuk. Az oldószert bepárlása után a kapott 3,28 g nyers 1-hidroximetil-6-metil-N-pirazinil-ergolin-8-béta-karboxamidot 270 ml vízmentes metanolban oldjuk, majd 52 g borkósavat adunk hozzá és az elegyet 3 órán át 60°-on keverjük. Az oldószert ezután vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot vízzel felvesszük, 2n kálium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük, és metilénkloriddal extraháljuk. Az oldószert eltávolítása után nyert nyers terméket szilikagél oszlopon végzett kromatográfiával tisztítjuk. A terméket 3% metanolt tartalmazó metilénkloriddal eluáljuk, majd acetonban oldjuk. Két egyenértékűlynyi borkósav hozzáadásával borkósav-addíciós sóját különítjük el. A kristályos só 140° felett olvadás nélkül bomlik; $[\alpha]_D^{20} = -57,1^\circ$ (c=0,565; etanolban).

5. példa

6-Metil-N-(4-oxido-2-pirazinil)-ergolin-8-béta-karboxamid

Az 1. példában leírttal analóg módon állítunk elő 6-metil-N-(4-oxido-2-pirazinil)-ergolin-8-béta-karboxamidot 2-amin-pirazin-4-oxidből kiindulva, amelyet a Gazz. Chim. Ital. 93, 339 (1963) szerint állítunk elő. A reakcióelegyet 2 n nátrium-karbonát-oldatba öntve és 85:15 arányú metilén-klorid-etanol eleggyel extrahálva, majd az oldószert ledesztillálva nyert nyers terméket szilikagél oszlopon végzett kromatográfiával tisztítjuk. A terméket 10% metanolt tartalmazó metilén-kloriddal eluáljuk, majd metanolból kristályosítjuk. A termék 220° felett olvadás nélkül bomlik; $[\alpha]_D^{20} = -73,8^\circ$ (c=0,6; dimetil-formamidban).

6. példa

6,N-Dimetil-N-pirazinil-ergolin-8-béta-karboxamid

Az 1. példában leírttal analóg módon állítunk elő 6,N-dimetil-N-pirazinil-ergolin-8-béta-karboxamidot

4

metil-amino-pirazinból kiindulva, amelyet a J. Chem. Soc. (1960), 242. szerint állítunk elő. A reakcióelegyet 2n nátrium-hidrogén-karbonát oldatba öntve és 9:1 arányú metilén-klorid-etanol eleggyel extrahálva, majd az oldószert ledesztillálva a kapott nyers terméket szilikagél oszlopon kromatográfiával tisztítjuk. A terméket 9% metanolt tartalmazó metilén-kloriddal eluáljuk, majd etanolban oldjuk és egyenértékűlynyi mennyiségű 4n sósavval elegyítjük. A kapott sósavas só 256° felett olvadás nélkül bomlik; $[\alpha]_D^{20} = 54,1^\circ$; (c=1; dimetil-formamidban).

7. példa

6-Metil-N-(2-pirazinil-metil)-ergolin-8-béta-karboxamid

Az 1. példában leírttal analóg módon állítunk elő 6-metil-N-(2-pirazinil-metil)-ergolin-8-béta-karboxamidot aminometil-pirazinból kiindulva, amelyet a J. Org. Chem., 38, 2049 (1973) szerint állítunk elő. A reakcióelegyet 2 n nátrium-karbonát-oldatba öntve és metilén-kloriddal extrahálva, majd az oldószert bepárlolva kapott nyers terméket szilikagél oszlopon végzett kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 93:7:0,7 arányú metilén-klorid – metanol – tömény ammónia (NH₃) elegyet alkalmazva. A tisztított terméket etanol – n-hexán elegyhől kristályosítjuk. A termék 194° felett olvadás nélkül bomlik; $[\alpha]_D^{20} = -93^\circ$; (c=1,0; dimetil-formamidban).

8. példa

6-Metil-N-(1H-2-oxo-pirazin-3-il)-ergolin-8-béta-karboxamid

Az 1. példában leírttal analóg módon állítunk elő 6-metil-N-(1H-2-oxo-pirazin-3-il)-ergolin-8-béta-karboxamidot 3-amino-1H-2-oxo-pirazinból kiindulva, amelyet a J. Am. Chem. Soc., 78, 242 (1956) szerint állítunk elő.

A reakcióelegyet 2 n nátrium-karbonát-oldatba öntjük, nátrium-kloriddal telítjük és szűrjük. A maradékot szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítjuk. A terméket 20% metanolt tartalmazó metilén-kloriddal eluáljuk, majd metanolban oldjuk, és egyenértékűlynyi mennyiségű metán-szulfonsavval kezeljük. Az így kapott szilárd kristályos metán-szulfonsavas só 220° felett olvadás nélkül bomlik; $[\alpha]_D^{20} = -90,6^\circ$ (c=0,5; dimetil-formamidban).

9. példa

N-(5-Bróm-2-pirazinil)-6-metil-ergolin-8-béta-karboxamid

Az 1. példában leírttal analóg módon állítunk elő N-(5-bróm-2-pirazinil)-6-metil-ergolin-8-béta-karboxamidot 2-amino-5-bróm-pirazinból kiindulva, amelyet a J. Het. Chem. 19, 653 (1982) szerint állítunk elő.

A reakcióelegyet 2n nátrium-karbonát-oldatba öntve és 9:1 arányú metilén-klorid – etanol eleggyel extrahálva, majd az oldószert ledesztillálva a kapott

nyersterméket szilikagél oszlopon végzett kromatográfiával tisztítjuk. A terméket 97:3:0,3 arányú metilén-klorid – metanol – tömény ammónia (NH₃) eleggyel eluáljuk, majd etanolban oldjuk és egyenértéksúlynyi mennyiségű 4 n sósavval elegyítjük. Az így kapott sósav-addíciós só 235° felett olvadás nélkül bomlik; $[\alpha]_D^{20} = -74,6^\circ$ (c=1,0; dimetil-formamidban).

10. példa

6-Metil-N-pirazinil-ergolin-8-béta-metánamin

Háromnyakú lombikba 400 ml tetrahydrofuránt és 8,73 g lítium-alumínium-hidridet mérünk be. A szuszpenzióhoz nitrogén alatt, -5°-on 10 g 6-metil-N-pirazinil-ergolin-8-béta-karboxamid 200 ml tetrahydrofurános oldatát csepegtetjük. A zöldes-sárgás szuszpenziót 3,5 órán át 0°-on keverjük, majd 60 ml 1:1 arányú víz – tetrahydrofurán elegyet adunk hozzá. További 1,5 óra szobahőmérsékleten történő keverés után a reakcióelegyet szűrjük. A szűrlet bepárlásával nyert nyersterméket szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítjuk. A terméket 15 % metanolt tartalmazó metilén-kloriddal eluáljuk és metanolból kristályosítjuk. A termék 245°-on olvadás nélkül bomlik; $[\alpha]_D^{20} = -96,9^\circ$ (c=1,0; dimetil-formamidban).

11. példa

9,10-Didehidro-6-metil-N-pirazinil-ergolin-8-alfa-karboxamid

9,10-Didehidro-6-metil-N-pirazinil-ergolin-8-béta-karboxamid

Háromnyakú lombikba 18,8 g 9,10-didehidro-6-metil-ergolin-8-béta-karbonsavat és 210 ml acetonitrilt mérünk be, és nitrogén atmoszférában -20°-ra hűtjük. Ezen a hőmérsékleten 8 g trifluoecetsav és 14,7 g trifluoecetsav-anhidrid 40 ml acetonitriles oldatát adjuk hozzá 2 perc alatt. A barnás reakcióelegyet 15 percig -20°-on keverjük, majd ugyanezen a hőmérsékleten 4,75 g aminopirazin 75 ml piridines oldatát adjuk hozzá. Az elegyet ezután 15 perc alatt 0°-ra hagyjuk felmelegedni, majd 4,5 órát keverjük.

A reakcióelegyet 2 n nátrium-karbonát-oldatra öntjük, és metilén-kloriddal extraháljuk. Az oldószer elpárologtatásával kapott nyersterméket szilikagél oszlopon végzett kromatográfiával tisztítjuk. A termék, amelyet 2 % metanolt tartalmazó metilén-kloriddal eluálunk, a proton-rezonancia spektruma szerint az izomer 8-alfa- és 8-béta-karboxamidok 9:1 súlyarányú keveréke.

A proton-rezonancia spektrumban mindkét komponens 9-es helyzetű vinil-protonjai jól megkülönböztethető helyű és multiplicitású jeleket adnak. A 9,10-didehidro-6-metil-N-pirazinil-ergolin-8-alfa-karboxamid esetén ez a proton 6,59 ppm-nél (kloroformban, tetrametil-szilánhoz viszonyítva) 5,5 Hz vicinális csatolási állandójú duplettként, míg a 8-béta izomerben (azonos mérési körülmények közt) 6,45 ppm-nél széles szingulettként jelenik meg.

A találmány szerinti vegyületek farmakológiai hatással rendelkeznek, így gyógyszerként, gyógyászati célokra alkalmazhatók.

Nevezetesen, a találmány szerinti vegyületek ér-

szűkítő hatással bírnak, amely hatás in vitro kísérletben, kutya külső fej-verőérből preparált spirális csikokon demonstrálható [E. Müller-Schweinitzer, Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol. 292, 113–118 (1976)], 10⁻⁸–10⁻⁵ mol/liter koncentráció-tartományban.

Ezen túlmenően a találmány szerinti vegyületek képesek kutyán és macskán a feji részen előidézett, rövidrezárt arterio-vénés véráramlás dózis-függő csökkentésére.

Az egyik teszt során kloralóz-uretán anesztéziában levő macskák feji részén előidézett, rövidrezárt arterio-vénás véráramlás csökkenését mértük, az aktív anyag adagolása és mikroszférának a fejverőérbe történt injektálása után [a módszer leírását lásd R. P. Hof és mtsai, Basic Res. Cardiol. 75, 747–756, (1980)]. Jelentékeny véráramlás-csökkenést tapasztaltunk a találmány szerinti vegyületek 10–600 µg/testsúly kg koncentrációban történt intravénás adagolása során.

Egy másik teszt során az arterio-vénás rövidrezárt csökkentését normotenzív anesztetizált kutya feji részén a fej-arteria és a nyaki véna között az arterio-vénás oxigén-telítettség különbségének növekedésével mértük. Növekedést tapasztaltunk a találmány szerinti vegyületek 20–2000 µg/testsúly kg mennyiségben történt intravénás adagolásakor.

A találmány szerinti vegyületek tehát érrendszeri eredetű fejfájások, például migrén és kisugárzó fejfájások kezelésére alkalmasak. A vegyületek alkalmazhatók mind a meglévő fejfájások kezelésére, azaz akut terápiára, mind a fejfájások fellépésének megelőzésére, azaz időközi terápia céljára.

Az ajánlott napi dózis körülbelül 10–10 mg szájon át, vagy szublingválisan adagolva időközi terápia céljára, előnyösen napi két vagy három részletben, vagy lassú felszívódású készítmény formájában adva. Akut terápiára az ajánlott dózis körülbelül 0,5–5 mg, szublingválisan adható, gyógyszerészetileg elfogadható folyékony vagy szilárd hordozó- vagy hígítóanyagokat is tartalmazó készítmény formájában.

A találmány szerinti vegyületek az előbbieken túlmenően a vénás rendszer tónusának szelektív növekedését is kiváltják, mint az az ismert Mellander teszttel, a vegyületek körülbelül 5–45 mg/testsúly kg mennyiségével intravénásan kezelt macskákon kimutatható.

Ezzel szemben a rezisztens erek összehúzódása csak mérsékelt és rövid ideig tart.

Ily módon a vegyületek ortosztatikus hipotenzió (állandósult alacsony vérnyomás) kezelésére is alkalmazhatók.

A javasolt napi dózis körülbelül 5–20 mg hatóanyag, szilárd vagy folyékony gyógyszerészeti hordozó- vagy hígítóanyagokkal kikészítve, és előnyösen napi két vagy három részletben vagy lassú felszívódású készítmény formájában adagolva.

Különösen érdekes és értékes az 1. példa szerinti vegyület.

Az I általános képletű vegyületek mind szabad bázis, mind gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sók formájában alkalmazhatók. Ezek a sók a szabad bázissal azonos nagyságrendű hatékonysággal rendelkeznek.

Ugyancsak a találmány oltalmi körébe tartozik olyan gyógyszerészeti készítmények előállítása is, melyek a találmány szerinti vegyületeket szabad bázis vagy gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós só formájában, gyógyszerészeti hordozó- vagy hígítóanyagokkal együtt tartalmazzák. Ezek a készítmények ismert módszerekkel készíthetők ki ismert formákká, például kapszulákká vagy tablettákká.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az I általános képletű N-pirazinil- vagy N-oxido-pirazinil-ergolin- és 9,10-didehidro-ergolin-8-karboxamid- és -8-aminometil-származékok – a képletben

- R_1 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy hidrogénatom;
 R_2 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;
 R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport; az
 R_4 jelképek jelentése hidrogénatom vagy együttesen oxocsoport;
 R_5 jelentése (a) képletű csoport, amely helyettesítetlen vagy 3- vagy 5-helyzetben egy halogénatommal vagy egy hidroxilcsoporttal helyettesített, vagy (b) képletű csoport;
 R_6 és R_7 jelentése hidrogénatom vagy együtt vegyérték-kötés, és
 n értéke 0, 1 vagy 2 –

előállítására szabad bázis vagy savaddíciós só alakjában, *azzal jellemezve*, hogy

a) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében mindkét R_4 együtt oxocsoport, R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 és n a tárgyi körben megadott, egy II általános képletű vegyületet – a képletben R_3 , R_5 és n jelentése az előzőekben megadott – egy III általános képletű vegyülettel – a képletben R_1 , R_2 , R_6 és R_7 jelentése az előzőekben megadott – vagy annak reakcióképes savszármazékával acilezünk; vagy

b) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében mindkét R_4 jelentése hidrogénatom, R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 és n a tárgyi körben megadott, egy Ib általános képletű vegyületet – a képletben R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 és n jelentése az előzőekben megadott – redukálunk; vagy

c) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_1 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport és/vagy R_2 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport és/vagy R_3 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, R_4 , R_5 , R_6 , R_7 és n a tárgyi körben megadott, egy Ic általános képletű vegyületet, amelynek képletében R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 és n jelentése az előzőekben megadott, azzal a feltétellel, hogy R_1 , R_2 és R_3 legalább egyike hidrogénatom, alkilezünk, és kívánt esetben a kapott I általános képletű vegyületet szabad bázis vagy savaddíciós sója alakjában elkülönítjük. (Elsőbbsége: 1982. 11. 03.)

6

2. Az 1. igénypont szerinti a) c) eljárás bármelyike az Ia általános képletű vegyületek előállítására – a képletben

- 5 R_{1a} jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport; R_2 , R_3 , R_4 , R_6 és R_7 az 1. igénypontban meghatározottak;
 R_{5a} jelentése (a) képletű csoport, amely helyettesítetlen vagy egy 3- vagy 5-helyzetű halogénatommal helyettesített, vagy (b) képletű csoport és
 n értéke 0 vagy 1 –
azzal jellemezve, hogy

15 a) olyan Ia általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében mindkét R_4 együtt oxocsoport, R_{1a} , R_2 , R_3 , R_{5a} , R_6 , R_7 és n a fenti jelentésűek, egy II általános képletű vegyületet – a képletben R_3 a fenti jelentésű, R_5 jelentése azonos R_{5a} fenti jelentésével, n értéke 0 vagy 1 – egy III általános képletű vegyülettel – R_1 jelentése azonos R_{1a} fenti jelentésével, R_2 , R_6 és R_7 a fenti jelentésű – vagy reakcióképes származékával acilezünk; vagy

25 b) olyan Ia általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében mindkét R_4 hidrogénatom, R_{1a} , R_2 , R_3 , R_{5a} , R_6 , R_7 és n a fenti jelentésűek, egy Ib általános képletű vegyületet – a képletben R_2 , R_3 , R_6 és R_7 a fenti jelentésűek, R_1 és R_5 jelentése azonos R_{1a} és R_{5a} fenti jelentésével – redukálunk; vagy

30 c) olyan Ia általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_{1a} metilcsoport, R_2 1–4 szénatomos alkilcsoport és/vagy R_3 1–4 szénatomos alkilcsoport, R_4 , R_{5a} , R_6 és R_7 a fenti, n 0 vagy 1, egy Ic általános képletű vegyületet – a képletben R_2 , R_3 , R_4 , R_6 és R_7 az 1. igénypontban megadott, n 0 vagy 1, R_1 és R_5 jelentése azonos R_{1a} és R_{5a} fenti jelentésével, azzal a feltétellel, hogy R_1 , R_2 és R_3 legalább egyike hidrogénatom – alkilezünk. (Elsőbbsége: 1982. 11. 03.)

3. Az 1. igénypont szerinti a) vagy c) eljárás 6-metil-N-pirazinil-ergolin-8 β -karboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

45 a) olyan II általános képletű vegyületet, amelynek képletében R_3 hidrogénatom, R_5 pirazinilcsoport és n értéke 0, olyan III általános képletű vegyülettel vagy reakcióképes savszármazékával acilezünk, amelynek képletében R_1 hidrogénatom, R_2 metilcsoport, R_6 és R_7 hidrogénatom;

55 b) olyan Ic általános képletű vegyületet, amelynek képletében R_1 és R_3 hidrogénatom, mindkét R_4 együtt oxocsoport, R_5 pirazinilcsoport, n értéke 0, R_6 és R_7 hidrogénatom és R_2 hidrogénatom, metilezünk. (Elsőbbsége: 1982. 11. 03.)

60 4. Az 1. igénypont szerinti a)–c) eljárások bármelyike olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_1 hidrogénatom vagy metilcsoport, R_2 , R_3 , R_4 , R_6 és R_7 az 1. igénypontban meghatározottak, R_5 (a) képletű csoport, amely

65

helyettesítetlen vagy egy 3- vagy 5-helyzetű halogénatommal helyettesített vagy (b) képletű csoport, és n értéke 0 vagy 1, *azzal jellemezve*, hogy

a) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében mindkét R_4 együtt oxocsoport, $R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7$ és n ebben az igénypontban meghatározottak, egy II általános képletű vegyületet – R_3 az 1. igénypontban meghatározott, R_5 és n ebben az igénypontban meghatározott egy III általános képletű vegyülettel – a képletben R_1 ebben az igénypontban meghatározott, R_2, R_6 és R_7 az 1. igénypontban meghatározott – vagy reakcióképes származékával acilezünk; vagy

b) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében mindkét R_4 hidrogénatom, R_1, R_5 és n ebben az igénypontban meghatározott, R_2, R_3, R_6 és R_7 az 1. igénypontban meghatározott, egy Ib általános képletű vegyületet – a képletben R_1, R_5 és n ebben az igénypontban meghatározott, R_2, R_3, R_6 és R_7 az 1. igénypontban meghatározott – redukálunk; vagy

c) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_3 1–4 szénatomos alkilcsoport, R_1, R_5 és n ebben az igénypontban meghatározott, R_2, R_4, R_6 és R_7 az 1. igénypontban meghatározott, egy Ic általános képletű vegyületet – a kép-

letben R_1, R_5 és n ebben az igénypontban meghatározott, R_3 hidrogénatom, R_2, R_4, R_6 és R_7 az 1. igénypontban meghatározott, alkilezünk. (Elsőbbsége: 1981. 11. 04.)

5

10

15

20

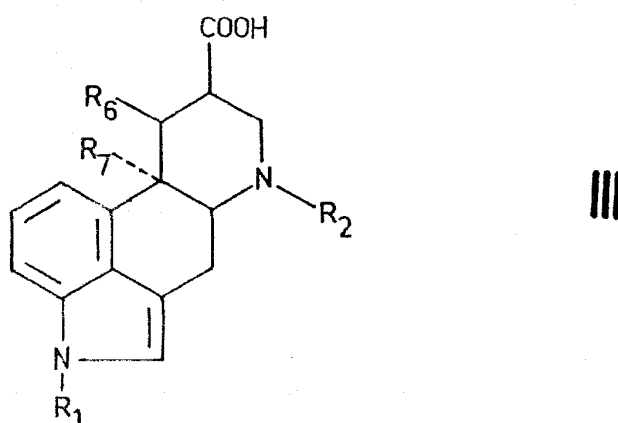
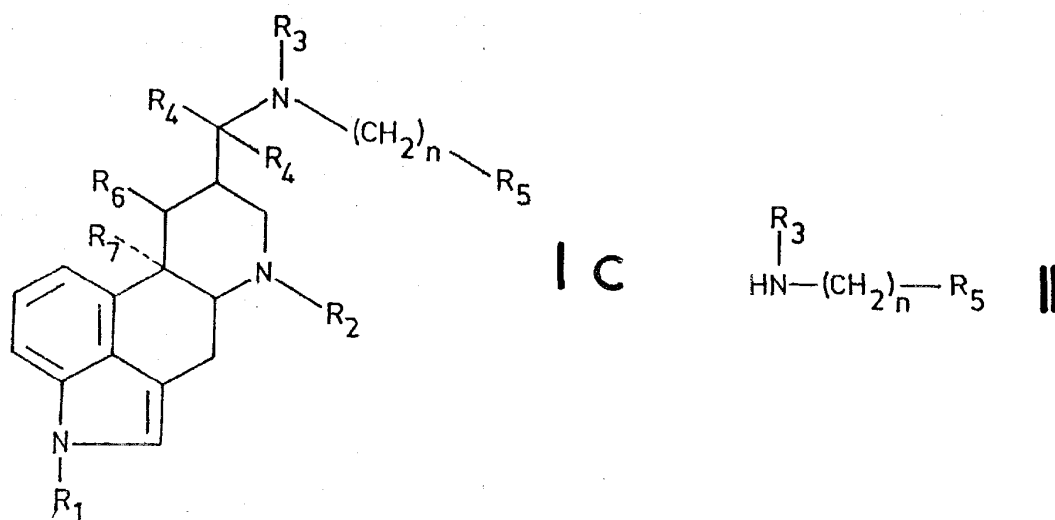
25

5. A 4. igénypont szerinti a) eljárás 6-metil-N-pirazinil-ergolin-8 β -karboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy olyan II általános képletű vegyületet, amelynek képletében R_3 hidrogénatom, R_5 pirazinilcsoport és n értéke 0, olyan III általános képletű vegyülettel vagy reakcióképes származékával acilezünk, amelynek képletében R_1 hidrogénatom, R_2 metilcsoport, R_6 és R_7 hidrogénatom. (Elsőbbsége: 1981. 11. 04.)

6. Eljárás migrén és ortosztatis hipotenzió kezelésére alkalmas, hatóanyagként 1–99 s% I általános képletű vegyületet vagy gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sóját tartalmazó perorális gyógyszerkészítmények előállítására – a képletben $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ és n az 1. igénypontban meghatározottak – *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerinti bármely eljárással előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítésben szokásos hordozó-, hígító-, töltő- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverve perorális gyógyszerkészítménnyé kikészítjük. (Elsőbbsége: 1982. 11. 03.)

2 db rajz

Nemzetközi osztályozás: C 07 D 457/02;
C 07 D 457/04



Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Illner Zoltán osztályvezető
Megjelent: a Műszaki Könyvkiadó gondozásában

COPYLUX Nyomdaipari és Szakszorosító Kiszövetkezet