



(12) 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 88107954.5

[51] Int.Cl⁴
C07D471/04

[43] 公开日 1989年5月31日

[22] 申请日 88.11.19

[30] 优先权

[32]87.11.20 [33]GB [31]8727236

[32]88.9.23 [33]GB [31]8822424.1

[71] 申请人 法米塔利亚·卡洛·埃巴公司

地址 意大利米兰

[72] 发明人 麦太德·布纳米西 罗伦佐·皮格拉西
亚力山德鲁·罗西
瑟吉欧·曼太加尼

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
代理部

代理人 唐跃

A61K 31/495

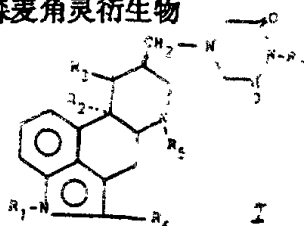
// (C07D 471/04, 221:00,
209:00)

说明书页数: 12 附图页数:

[54] 发明名称 抗巴金森麦角灵衍生物

[57] 摘要

结构式为
I 的化合物

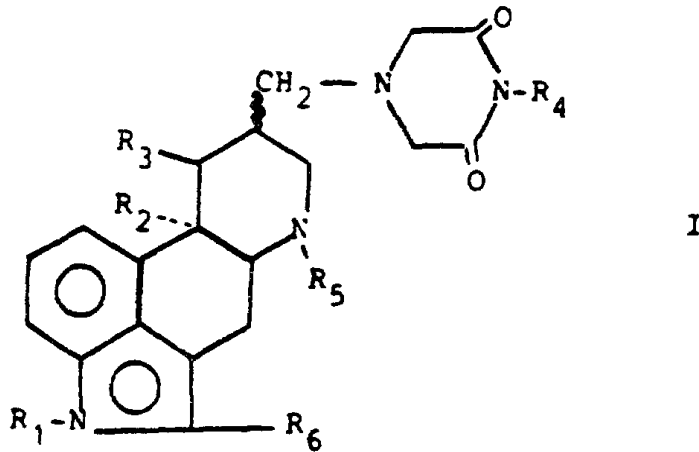


其中 R₁ 为氢原子或甲基, R₂ 和 R₃ 或者为氢原子或者为一个化学键, R₄ 为氢原子或 C₁-C₄ 烷基, R₅ 为 C₁-C₄ 烷基或烯丙基, R₆ 为氢或卤原子, 及其制药可接受盐, 在用于治疗锥体外束综合症如巴金森氏疾病组合物的制备中它们是有用的。

<20>

权 利 要 求 书

1. 制备治疗锥体外束综合症药物组合物及其药用盐的方法, 此方法包括将适量结构式为 I 的化合物与制药上可接受的稀释剂或载体相混合。



其中 R_1 为氢原子或甲基, R_2 和 R_3 或者为氢原子或者为一个化学键, R_4 为氢原子或 $C_1 - C_4$ 烷基, R_5 为 $C_1 - C_4$ 烷基或烯丙基, R_6 为氢或卤原子。

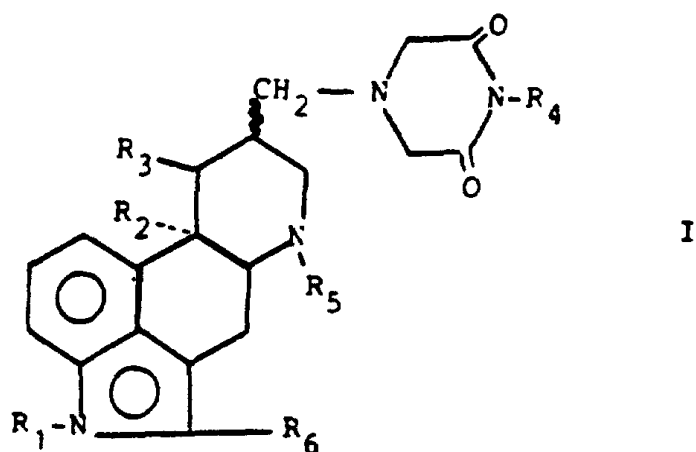
2. 根据权项 1 的方法, 其中结构式为 I 的化合物的量为从 0.01 - 2 mg。

3. 根据权项 1 的方法, 其中组合物是用来治疗巴金森氏疾病的。

4. 在制备治疗锥体外束综合症的组合物中, 使用权项 1 所定义的结构式为 I 化合物。

抗巴金森麦角灵衍生物

本发明涉及新治疗用途的麦角灵衍生物，其结构通式如 I 所示：



其中 R_1 为氢原子或甲基， R_1 和 R_2 或者为氢原子或者为化学键， R_4 为氢原子或 $C_1 - C_4$ 烷基， R_5 为 $C_1 - C_4$ 烷基或烯丙基， R_6 为氢原子或卤原子；以及其药用盐。

在 EP-A-0197241 中叙述了结构式为 I 的化合物和它们的制备。它说明了他们在正常老鼠中的抗多巴胺能的活性，这些化合物具有中等良好的抗高血压活性，是有用途的抗焦虑和抗精神病试剂。

已知溴化麦角隐亭，一个具有多巴胺能的活性的麦角衍生物，是一个有效的抗巴金森试剂。但其严重的副作用限制了临床的使用，溴化麦角隐亭的副作用包括呕吐、低血压、心脏节律失常、冷天气下趾血管痉挛，结膜收缩、复视、鼻塞，便秘和双侧红综合症，使下肢

水肿以及内分泌系统变化。这些问题是由于溴化麦角隐亭不仅对中枢而且对外周部分的多巴胺受体发挥了兴奋作用。

已经发现结构式为 I 的麦角灵衍生物可意想不到地被用来治疗其它不同于精神病和焦虑的疾病，在动物实验中，中枢多巴胺受体超敏性通过恰当的干扰而被诱导出来，结构式为 I 的化合物是惊人的高效多巴胺兴奋剂。

因此，本发明提供了治疗锥体外综合症例如巴金森氏疾病的药物组合物制备，它是将适量的结构式为 I 的化合物或制药上可接受的化合物 I 的盐与制药上可接受的稀释剂或载体相混合而成。

结构式为 I 的麦角灵衍生物和它们的盐同溴化麦角隐亭相比副作用较小。它们有强的多巴胺能的活性，这活性只是作用在中枢受体上，而这些受体能被锥体外综合症所减少（如在患有巴金森氏疾病时）。它们可以单独使用，或者同其它抗巴金森试剂联合使用。

在结构 I 中，R₄ 是甲基或氢较好。R₅ 可是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、异丁基或烯丙基。R₅ 是甲基较好。R₆ 是卤原子时，可是氟、氯或溴，R₆ 是氯或溴或氢较好。

结构式 I 中，波线 (w) 表示 δ 一位取代物或者是 α 一构型，即在环平面的下面，或者是 β 一构型，即在环平面的上面，或者是二者的混合物例如外消旋混合物。 δ 一位取代基为 β 构型较好。

本发明应用上较好的麦角灵衍生物见表 I

表 1

实验 号	化学名称	参 考
FCE23884	<p>6-甲基-9, 10-二去氢-8β- (3, 5-二氧代-咪唑-1- 基-甲基)-麦角灵</p> <p>(I: R₁=R₄=R₆=H, R₅=CH₃ R₂+R₃=键</p>	<p>EP-A- 197241 例 5</p>
FCE23952	<p>1, 6, 二甲基-8β-(3, 5-二 氧代-咪唑-1-基- 甲基)麦角灵</p> <p>(I: R₂=R₃=R₄=R₆=H, R₁=R₅=CH₃)</p>	<p>EP-A- 197241 例 2</p>
FCE23710	<p>6-甲基-8β-(3, 5-二氧代-4- 甲基-咪唑-1-基-甲基) 麦角灵</p> <p>(I: R₁=R₂=R₃=R₆=H, R₄=R₅=CH₃)</p>	<p>EP-A- 197241 例 3</p>
	<p>6-甲基-8β-(3, 5-二氧代- 咪唑-1-基-甲基)-麦角灵</p>	<p>EP-A- 197241 例 1</p>

表 1 (续)

实验号	化学名称	参考
	<p>(I: $R_1 = R_2 = R_3 = R_6 = H$, $R_4 = R_5 = CH_3$)</p> <p>6-甲基-9、10-二去氢-8α- (3、5-二氧代咪嗪-1-基- 甲基)-麦角灵 (I: $R_1 = R_4 =$ $= R_6 = H$, $R_5 = CH_3$, $R_2 + R_3 = \text{键}$)</p> <p>6-烯丙基-9、10-二去氢-8β- (3、5-二氧代咪嗪-1-基- 甲基)-麦角灵 (I: $R_1 = R_4 =$ $R_6 = H$, $R_5 = \text{烯丙基}$, $R_2 + R_3 = \text{键}$)</p> <p>6-丙基-9、10-二去氢-8α- (3、5-二氧代咪嗪-1-基- 甲基)-麦角灵 (I: $R_1 = R_4$</p>	

表 1 (续)

实验号	化学名称	参考
	<p> $R_6 = H,$ $R_5 = \text{丙基}, R_1 + R_3 = \text{键}$ </p> <p> 2-氯-6-甲基-9、10-二去氢-8β-(3、5-二氧代哌嗪-1-基-甲基)-麦角灵(I): $R_1 = R_4 = H,$ </p> <p> $R_5 = CH_3, R_6 = Cl,$ $R_2 + R_3 = \text{键}$ </p> <p> 2-溴-9、10-二去氢-8β-(3、5-二代哌嗪-1-基-甲基)-麦角灵(I): $R_1 = R_4 = H,$ $R_5 = CH_3, R_6 = Br,$ $R_2 + R_3 = \text{键}$ </p>	

结构式为 I 的麦角灵衍生物和它们的制药上可接受的盐在治疗锥体外束综合症例如巴金森氏病是有用的。因此它们可用来制备有效的抗巴金森氏疾病的药剂，当它们和其它抗巴金森试剂联合使用时，可通过控制副作用从而使之更加有效。

生物学试验

本发明中麦角灵衍生物在正常老鼠中的抗多巴胺能的活性按照对阿朴吗啡诱导攀爬的对抗作用 (PROTAS, P. et al., Psychopharmacology, 50, 1, 1976) 来估价的。

所得结果见表 2

表 2

化合物	(ED ₅₀ , mg/Kg, Po) 对阿朴吗啡的对抗作用
FCE23884	0.5
FCE 23952	0.9
FCE 23710	2.2
溴麦角隐亭	在 10mg/Kg 无作用

对 6-OHDA 损伤鼠恢复作用效果

结构式为 I 的化合物的多巴胺兴奋剂作用最初是通过诱导受损伤小鼠的对侧通道而发现的。这小鼠具有 6-羟基多巴胺导致的多巴胺能的黑色纹状体通道的单侧损伤。

(按照 U Ungeistedt 等的原理, Brain Research 24 (1970); P 485)

方法

雄 (ICR) Wistar 鼠 (290~310g) 用戊*巴比妥钠麻醉后, 放在 Stoelting 超实体构架中, 在黑质, 致密层部分单侧注射 6-羟基多巴胺 (6-OHDA) (8ug 游离碱溶在 4ul 冰浴下的含有 0.2% 抗坏血酸的盐水中, 注射速率 1ul/分)。

按照 Paxinos 和 Watson 法在下列部位用 10ul Hamilton 注射器注射神经毒素: A, 前额到耳间线的 3.7mm 处; V, 背部到耳间线的 2.2mm 处; L, 距中线 2.2mm 处, (超实体部位中的鼠脑. Academic Press Sidney Australia,

1982) 针在注射部位停留至少五分钟后, 慢慢抽出, 下面是鼠从麻醉中恢复过程, 鼠被放在笼子里面并配有供给食物和水的任意入口, 恢复 3 个星期后, 给鼠注射阿朴吗啡 (皮下 0.5mg/Kg); 并立即放在带有打印器的自动流量计槽内 3 个小时。

只有在控制时间内表现出总数至少 250 次对侧回转的鼠才能用做该化合物的实验。

皮下注射测试的化合物, 每次都在 6 小时内记录其旋转行为

按固定体积 (2ml/Kg 体重) 服用所有测试的化合物, 得到结果列于表

表 3

测试的化合物对6-OHDA损伤鼠恢复作用的效果

化合物	mg / Kg 皮下	恢复鼠 / 受试鼠	恢复鼠的对侧回转数
FCE23884	1.0	5 / 5	2146
	0.5	10 / 10	2591.7
	0.1	9 / 10	1317.5
FCE23952	1.0	4 / 4	710.5
FCE23710	1.0	4 / 4	1829.2
溴化麦角隐亭	1	6 / 9	1922.3

鼠中化合物 I 的定向急性毒性高于 300 mg/Kg - 口服

化合物由此表明能用做抗巴金森试剂

当然，这些活性化合物的量依赖于受治者，应用的强度，给药方式以及开处方医师的判断，可是，有效剂量的范围大约是 0.01 到 5 mg ，方便的是每天分成 1 到 5 次给药，每次的剂量为大约 0.01 到大约 2 mg 的该化合物或者采用缓释的形式。

给药和组合物

活性化合物和这里描述的其盐的给药可以通过抗巴金森试剂的任何可接受的给药形式。给药途径包括非肠道的、口的、颊的、口服的皮下的、鼻内的或其它合适的途径。根据需要的给药途径，其组成可用传统的方式配制或者采用治疗上需要的速度和程度的给药系统。

组合物包括常规的药物载体或赋形剂和结构式为 I 的活性化合物或其制药上可接受的盐，另外还可包括其它医疗试剂、制药试剂、载体、辅剂等等。例如，对固体成份，常规的无毒的固态载体包括：

制药级的甘露醇、乳糖、淀粉，硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁和其它类似物，例如，对制药上液态药用组合物，可通过溶解、分散等来制备如上述定义的活性化合物和适宜的载体中佐剂，如：水，盐水，水合葡萄糖，甘油，乙醇等类似物混合，以形成溶液或悬浮液。

号码为 F C E 2 3 8 8 4 的化合物是较好的化合物
一步说明本发明而没限定它。

例 1

在利血平处理的鼠中的运动失调活性

方法

用雄鼠 ($22-25 \text{ g}$) Crl: CD^R-1 (ICR) BR 种。
 100 g 体重注射 0.5 ml 药。每次处理后，每笼放 5 只动物，用两

个“C O L U M B U S 活性计”来检测鼠的运动失调活性(从5分钟至90分钟)。用被利血平处理后(5mg/Kg腹腔内),然后接受盐水的鼠(对照鼠)来作比较。每次用若干组鼠,每组5只。利血平处理18小时后的鼠皮下注射测试的化合物或阿朴吗啡或盐水。

5分钟后,按照D. Hinzen et al 法测试动物运动活性, European Journal of Pharmacology 131 (1986) 75-86

结果(见表N)

如表N所示, FCE 23884 在剂量1mg/Kg皮下引起的利血平处理的不动鼠的运动失调活性,与阿朴吗啡(典型的多巴胺能的兴奋剂)引起的比较

表 N

利血平处理鼠中运动失调活性(5mg/kg 腹腔内)

化合物	剂量 mg / Kg 皮下	动物数	85分内计数的数
利血平+ 盐水	—	10	15
利血平+ 阿朴吗啡	0.05	10	413
利血平+ FCE23884	1.0	15	625

例2

猴模型中 M P T P — 诱导的巴金森病

在非人类灵长目中，M P T P (1 - 甲基 - 4 - 苯基 - 1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶) 选择性破坏黑质致密层部中多巴胺能的神经元,正象在不同灵长类 (1) (2) 包括美洲小猴和狨上所表现的那样。

重复给药 M P T P 产生不同程度的不能动或运动迟缓并伴有肢体强直、失声和位置震颤。

早期由 M P T P 产生的运动缺乏酷似于人类巴金森氏疾病的主要症状,并且所有这些作用效果都能通过左旋多巴加卡别多巴或通过一些其它多巴胺能的药物来治愈。

按照 J e n n e r 等 (3) , 我们用狨和美洲小猴来作实验,我们给每只动物以不同的药量显示他们对 M P T P 的个体敏感性。

对 3 只美洲小猴,在 4 - 10 天中给药量的累积量为 11 - 29 mg / Kg (腹腔内)之间,对 2 只狨 4 天内的累积量在 10 - 12 mg / Kg (腹腔内)之间

所有这些猴都被严重感染了,完全的不能动,强直并带有失声,无眨眼反射、位置震颤以及不能自己进食。

为了避免 M P T P 给药的急性作用,冲洗 2 或 3 天后。我们皮下注射 F C E 2 3 8 8 4 化合物,开始从剂量为 0.1 mg / Kg 直至 2 mg / Kg, 我们观察到不能动的动物的恢复情况依赖于剂量。

在给 M P T P 悬浮剂后,为避免正常指述情况的改善,我们每 3 次治疗后代之以盐水。

我们观察不能动的逆转依赖于药量、最低量 (0.1 mg / Kg 皮下)、30 分钟后开始逆转、最高量 (2 mg / Kg 皮下) 5 分钟后开始逆转

相反我们的化合物，对没有用MPTP处理的猴子皮下注射，根据剂量显示出抗多巴胺能的化合物的镇定作用，再产生同样的在正常鼠中已经见过的行为方式。而在损伤动物中显示出多巴胺能的效应。

从所得结果，我们认为我们的化合物FCE23884在MPTP处理猴中用做多巴胺能的试剂以及在没有MPTP处理猴中做抗多巴胺能的试剂。

(1) Langston J. W. et al. , Brain Res 292: 390-394, 1984.

(2) Bumis R. S. et al , Pro. Natl Acad. Sci USA 80: 4546-4550, 1983.

(3) Jenner P et al , Neuronal Trans. Suppl 20: 11-39, 1986.