

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.⁷
C07D457/04



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 01807005.1

[45] 授权公告日 2005 年 2 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 1188412C

[22] 申请日 2001.3.19 [21] 申请号 01807005.1

[30] 优先权

[32] 2000.3.24 [33] GB [31] 0007308.0

[86] 国际申请 PCT/EP2001/003099 2001.3.19

[87] 国际公布 WO2001/070740 英 2001.9.27

[85] 进入国家阶段日期 2002.9.23

[71] 专利权人 法玛西雅意大利公司

地址 意大利米兰

[72] 发明人 A·托马斯 S·马格尼斯

M·安格里 G·雷米拉

G·帕兰扎

审查员 徐 赤

[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 唐伟杰

权利要求书 1 页 说明书 4 页 附图 8 页

[54] 发明名称 制备卡麦角林结晶 I 型的方法

[57] 摘要

生产卡麦角林 I 型结晶的方法, 该方法包括从含粗制卡麦角林的甲苯/乙醚混合物中结晶出所需的结晶型, 然后回收并干燥所得晶体。也提供可用作中间体的一种新的卡麦角林溶剂合物 V 型。

1. 生产卡麦角林结晶 I 型的方法, 该方法包括从甲苯/乙醚混合物中结晶出粗制卡麦角林, 其经历卡麦角林溶剂合物 V 型。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中卡麦角林结晶 I 型具有图 1 的 XRD 粉末图, 卡麦角林溶剂合物 V 型具有图 5 的 XRD 粉末图。

3. 根据权利要求 1 的方法, 其中结晶包括将粗制卡麦角林溶解于甲苯/乙醚混合物, 冷却所得溶液, 收集所得的具有图 5 所示 XRD 粉末图的卡麦角林溶剂合物 V 型, 并通过干燥将该溶剂合物转变为卡麦角林 I 型。

4. 根据权利要求 1 至 3 任一项的方法, 其中甲苯/乙醚混合物是 1:1 混合物。

5. 根据权利要求 1 至 3 任一项的方法, 其中甲苯/乙醚混合物冷却至 -25 到 -9℃ 的温度。

6. 根据权利要求 5 的方法, 其中甲苯/乙醚混合物被冷却至 -12℃。

7. 具有图 5 所示 XRD 粉末图的卡麦角林溶剂合物 V 型。

8. 生产权利要求 7 的卡麦角林溶剂合物 V 型的方法, 该方法包括在甲苯/乙醚混合物中溶解粗制的卡麦角林, 冷却所得溶液并收集所得卡麦角林溶剂合物 V 型。

9. 根据权利要求 8 的方法, 其中甲苯/乙醚混合物是 1:1 混合物。

10. 根据权利要求 8 或 9 的方法, 其中甲苯/乙醚混合物被冷却至 -25 到 -12℃ 的温度, 并且通过减压过滤或离心过滤收集溶剂合物 V 型, 然后平稳干燥所得固体。

制备卡麦角林结晶 I 型的方法

本发明涉及一种新的制备卡麦角林结晶 I 型的方法。

卡麦角林是一种与 D2 多巴胺受体相互作用的麦角碱衍生物，具有不同的有效药物活性，并用于对高催乳素血症、中枢神经系统病症（CNS）和其他相关疾病的治疗。

卡麦角林是美国专利第 4526892 中所记述并要求保护的 1((6-烯丙基麦角碱-8 β -基)-羰基)-1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙脲的俗名。Eur. J. Med. Chem., 24, 421, (1989)和 GB-2103603-B 中报道了卡麦角林分子的合成。卡麦角林结晶 I 型，卡麦角林的一种无水、非溶剂化的形式，可按 II Farmaco, 50(3), 175-178(1995)中所述方法，从乙醚中结晶制备得到。

卡麦角林 I 型，同卡麦角林一样，对催乳素有显著的抑止作用，具有能用于治疗处于催乳素水平异常相关病理状况的病人的治疗效性质，因此对人类和兽用医疗有用。卡麦角林，单独或复合使用，对可逆阻塞性呼吸道疾病的治疗、控制眼内压并治疗青光眼有活性。它也应用于兽医领域，用作抗催乳素药物并可以很大程度降低脊椎动物的增殖。在 WO9948484, WO9936095, US705510, WO9505176, EP040325 中有关于卡麦角林几种用途的例述。卡麦角林 I 型对治疗帕金森症（PD）、多动腿综合病症（RLS），治疗类似进行性核上麻痹（PSP）和多系统萎缩（MSA）的疾病特别有效。

在我们的开发工作中，我们发现了一种新的制备结晶 I 型的方法。因此，本发明涉及卡麦角林 I 型和可用作中间体的一种新的卡麦角林溶剂合物 V 型的制备方法。

附图简述

图 1，卡麦角林 I 型的 XRD 粉末图。

图 2，卡麦角林 I 型的 DSC 曲线。

图 3, 卡麦角林 I 型 (样品以 KBr 粉末技术制备) 的红外光谱。

图 4, 卡麦角林 I 型的固态 ^{13}C -核磁共振谱。

图 5, 卡麦角林溶剂合物 V 型的 XRD 粉末图。

图 6, 卡麦角林溶剂合物 V 型的 DSC 曲线。

图 7, 卡麦角林溶剂合物 V 型 (样品以 KBr 粉末技术制备) 的红外光谱。

图 8, 卡麦角林溶剂合物 V 型的固态 ^{13}C -核磁共振谱。

根据本发明, 从原料开始, 通过从甲苯/乙醚混合物中结晶, 经过一种新的卡麦角林溶剂合物 V 型可以容易地制得 I 型。本方法制备 I 型以其更高的重复性优于原有方法。

表征

使用 X 光粉末衍射 (XRD), 差示扫描量热法 (DSC), 红外 (IR) 光谱和固态 ^{13}C -NMR (核磁共振) 表征此新形式的性质。

X 光粉末衍射

用 Scintag X1 或 X2 先进衍射系统 (AdVanced Diffraction System), 分别在 Scintag DMS/NT Ver 1.30a 和 1.36b, 及微软 Windows NT4.0TM 软件下操作完成粉末 X-光衍射。该系统使用保持在 45kV 和 40mA、发射 1.5406 埃 $\text{CuK}\alpha 1$ 的铜 X 光源和固态 Peltier 冷却检测器。光束孔径用管分歧 (tube divergence)、2 及 4mm 的抗散射缝隙控制, 检测器用抗散射和 0.5 及 0.3mm 的接受缝控制。以每点一秒计时, 用每点 0.03° 扫描步长 (step scan), 从 2° 到 30° 的 $2-\theta$ 角搜集数据。样品用杵和研钵手工磨碎, 并包入带有 12mm (直径) $\times 0.5\text{mm}$ 空腔的铝样品盘。

DSC

用 Mettler TA 4000 热分析系统得到差示扫描量热测定的测量值。在 DSC 盘中准确称量约 8.5mg 样品。密封盘子, 并在盘盖上扎一个针孔。针孔用于释放压力, 而同时保证热反应在控制条件下进行。样品放入 DSC 炉, 以每分钟 5°C 速率最终加热到 135°C 。

IR 光谱

卡麦角林 V 型和 I 的 IR 光谱由 Perkin Elmer FT-IR 分光光度仪 PARAGON 1000 得到。样品由记录反射光谱的 KBr 粉末技术制备。

固态 ^{13}C - 核磁共振

固态 ^{13}C - 核磁共振谱获自备有固态设备和可变温度幻角度旋转探头的 MSL 300 Bruker 仪器。交叉极化 (cross polarisation) 实验由 50KHz 的去偶场及单脉冲幻角度旋转实验以从 10 到 100 记录范围循环次数完成。

I 型的 X 射线粉末衍射图 (图 1) 显示在大约 9.7, 10.4 和 24.8deg 2θ 处具有有用的特征峰的晶体结构。

I 型的 DSC 曲线 (图 2) 显示在大约 100-105 $^{\circ}\text{C}$ 处有熔融吸热。整体的熔融吸热有大约 60J/g 的熔化热。

图 3 显示 I 型的红外光谱。

图 4 显示 I 型的固态 ^{13}C -核磁共振谱。

这些数据说明卡麦角林 I 型是一种以 XRD 和固态 ^{13}C -核磁共振谱技术易于鉴定的结晶多晶型物。DSC 和 IR 是表征该多晶型物的另外两种有用的技术。本发明生产卡麦角林结晶 I 型的方法的特征在于是从甲苯/乙醚混合物中结晶。该方法包括, 以适量优选约 1:1 混合的甲苯/乙醚混合物溶解从 Eur. J. Med. Chem., 24, 421(1989)所述合成产生的最终油状卡麦角林粗品。将得到的溶液在 -25 到 -9 $^{\circ}\text{C}$, 优选 -12 $^{\circ}\text{C}$, 冷却 17 个小时。在此条件下, 得到一种甲苯溶剂合物, 称为 V 型, 其可以通过常规步骤回收, 例如通过减压过滤或离心过滤, 然后平稳干燥所得固体。进一步干燥, 所得 V 型晶体就会转变为 I 型。以本发明方法制备的卡麦角林 I 型晶体, 其多晶型物纯度优选 >95%, 更优选地 >98%。甲苯溶剂合物 V 型也是本发明的一个目的, V 型的 X 射线粉末衍射图 (图 5) 展示一种晶体结构。

溶剂合物 V 型的 DSC 曲线 (图 6) 显示在大约 60 - 65 $^{\circ}\text{C}$ 处有熔融吸热。

图 7 显示溶剂合物 V 型的红外光谱。

图 8 显示 V 型的固态 ^{13}C -核磁共振谱。

这些数据说明以 XRD、DSC 和固态 ^{13}C -核磁共振谱技术容易鉴定卡麦角林溶剂合物 V 型。IR, 结合另外的分析技术, 是鉴定该多晶型物的又一种技术。

本发明的溶剂合物 V 是具有固定组成, 即每摩尔卡麦角林约 0.5 摩尔甲苯的真溶剂合物。

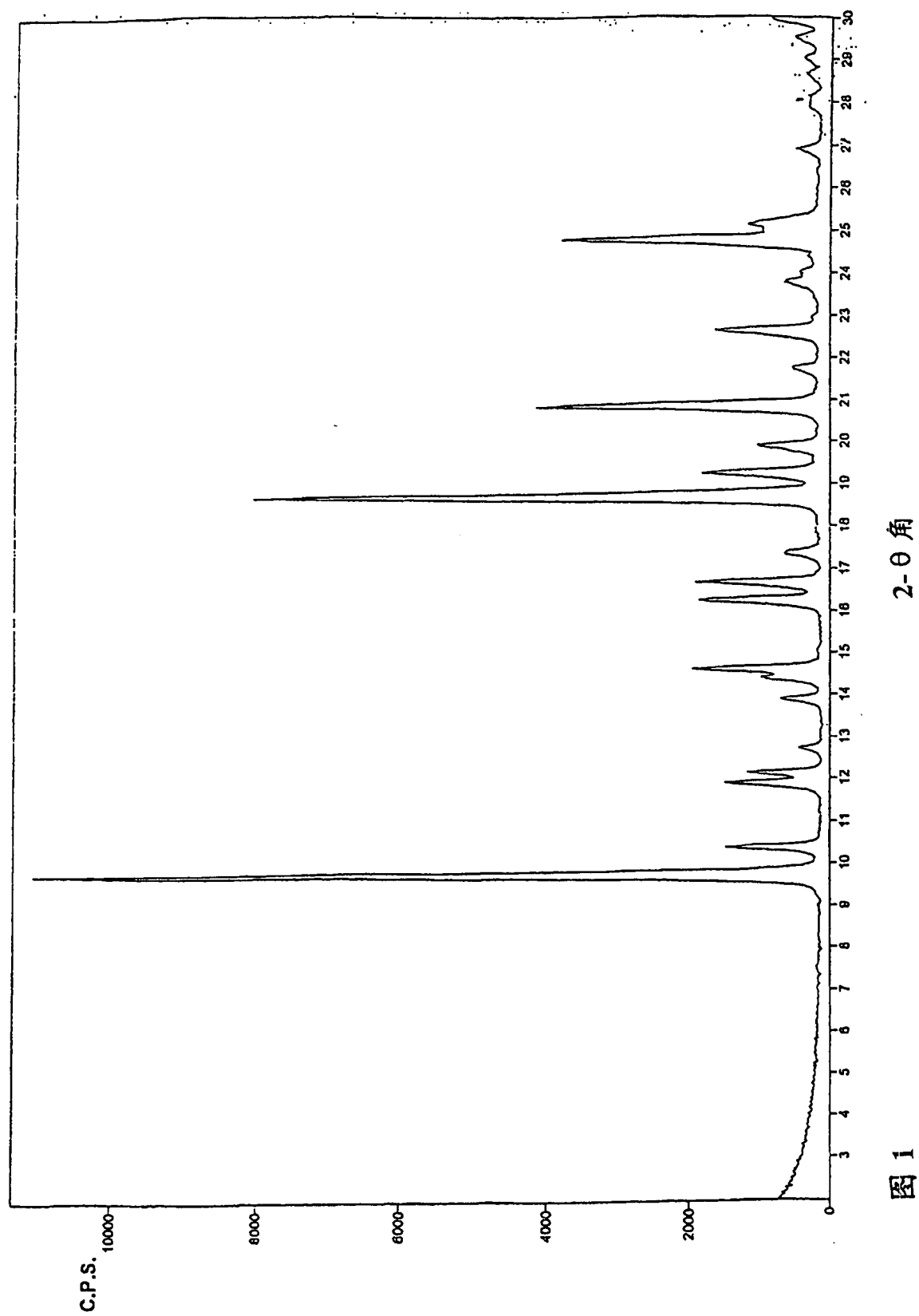
实施例 1

将在 Eur. J. Med. Chem., 24, 421(1989)所述制备的合成途径的最终步骤之后由色谱柱纯化得到的、含有 100g 纯卡麦角林的油溶解于甲苯, 得到 243g 的卡麦角林甲苯溶液。将溶液放入预冷到 -12°C 的反应器, 加入 182g 甲苯, 使溶剂中卡麦角林的浓度为 23.5%w/w。再冷至 -12°C 后, 加入 362ml 乙醚。再冷却至 -12°C , 并在此温度下搅拌约 17 个小时。得到的沉淀经真空过滤并平稳干燥。通过 XRD、DSC、IR 和 NMR 鉴定所得的溶剂合物 V 型晶体。图 5 到 8 分别展示相应数据。

基于纯的卡麦角林的起始含量的产率为约 45%w/w。

实施例 2

实施例 1 中得到的溶剂合物 V 型晶体在真空 40°C 到真空 65°C 之间干燥。干燥后, 通过 XRD、DSC、IR 和 NMR 鉴定所得的晶体 I 型。图 1 到 4 分别展示相应数据。基于纯的卡麦角林起始含量的产率为约 40%。测定的多晶型物纯度为 $>98\%$ 。



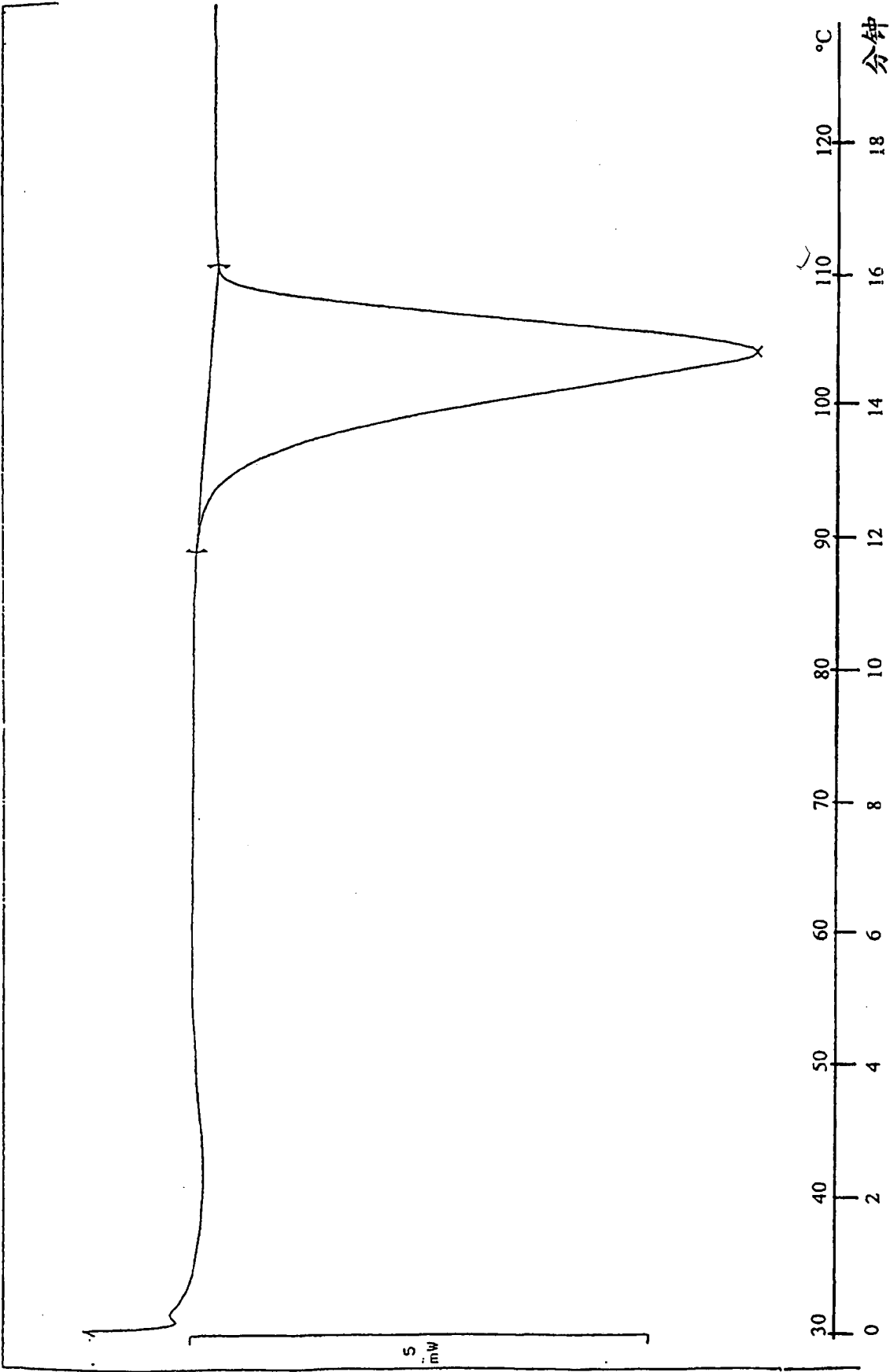


图 2

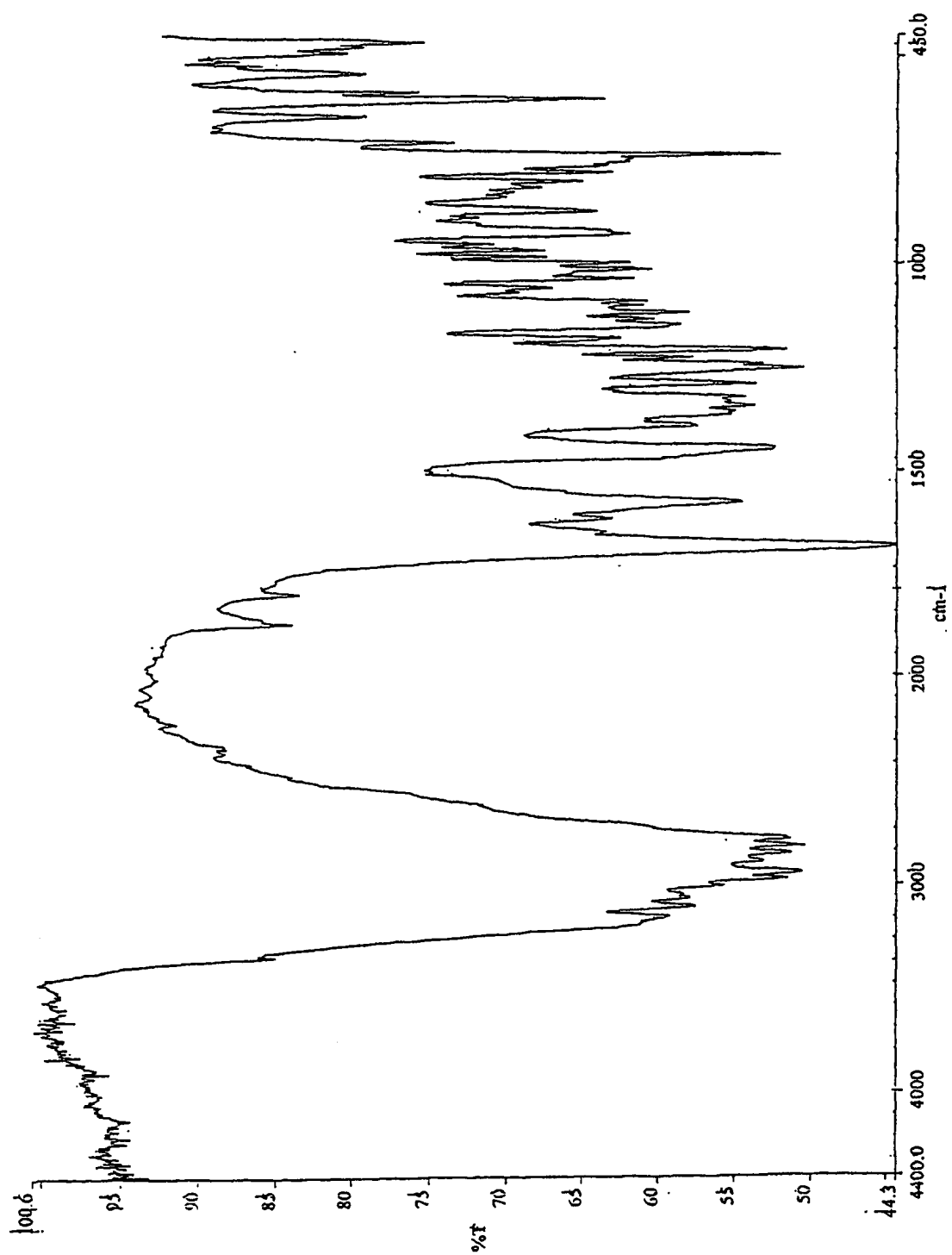


图 3

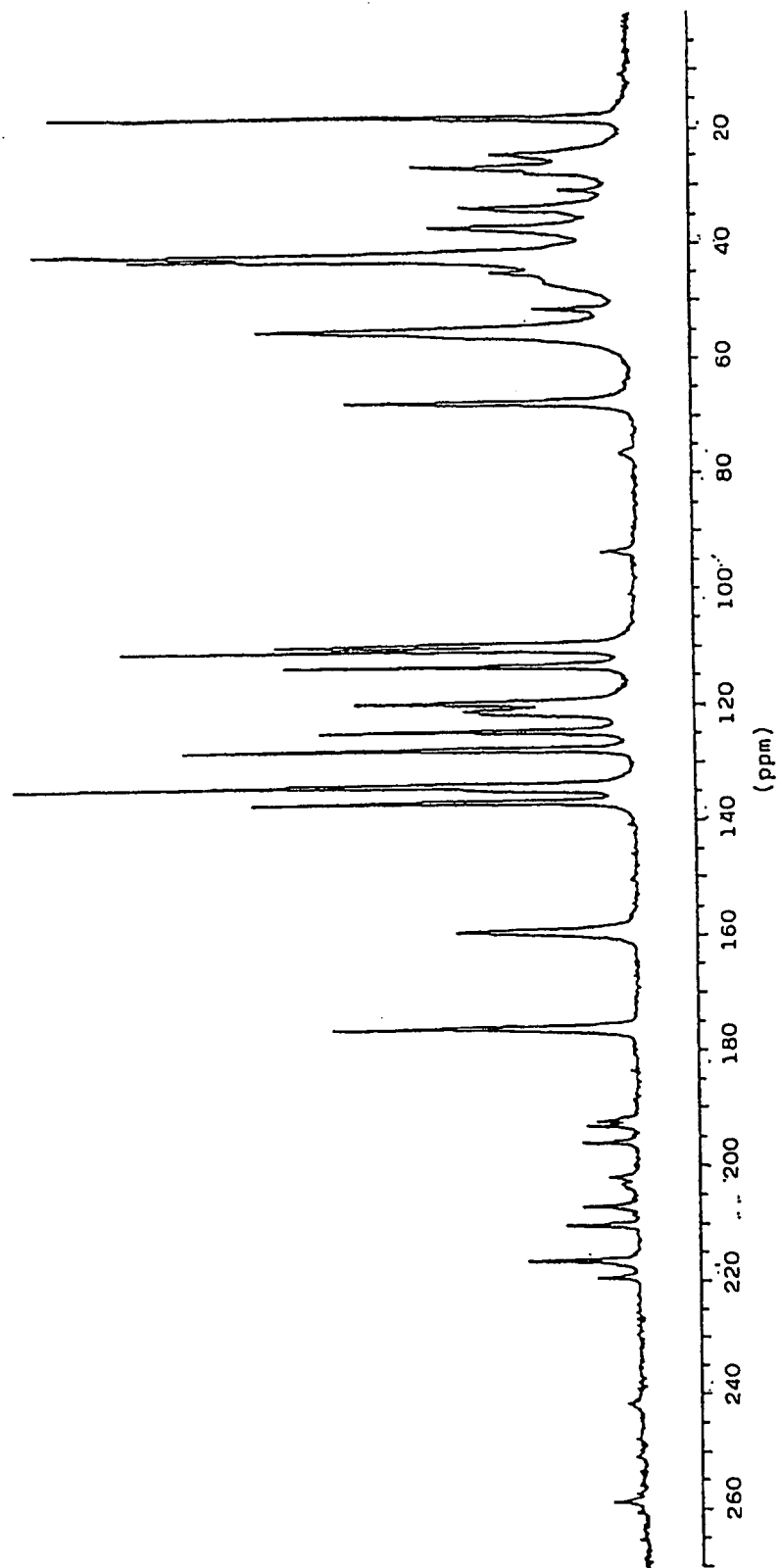


图 4

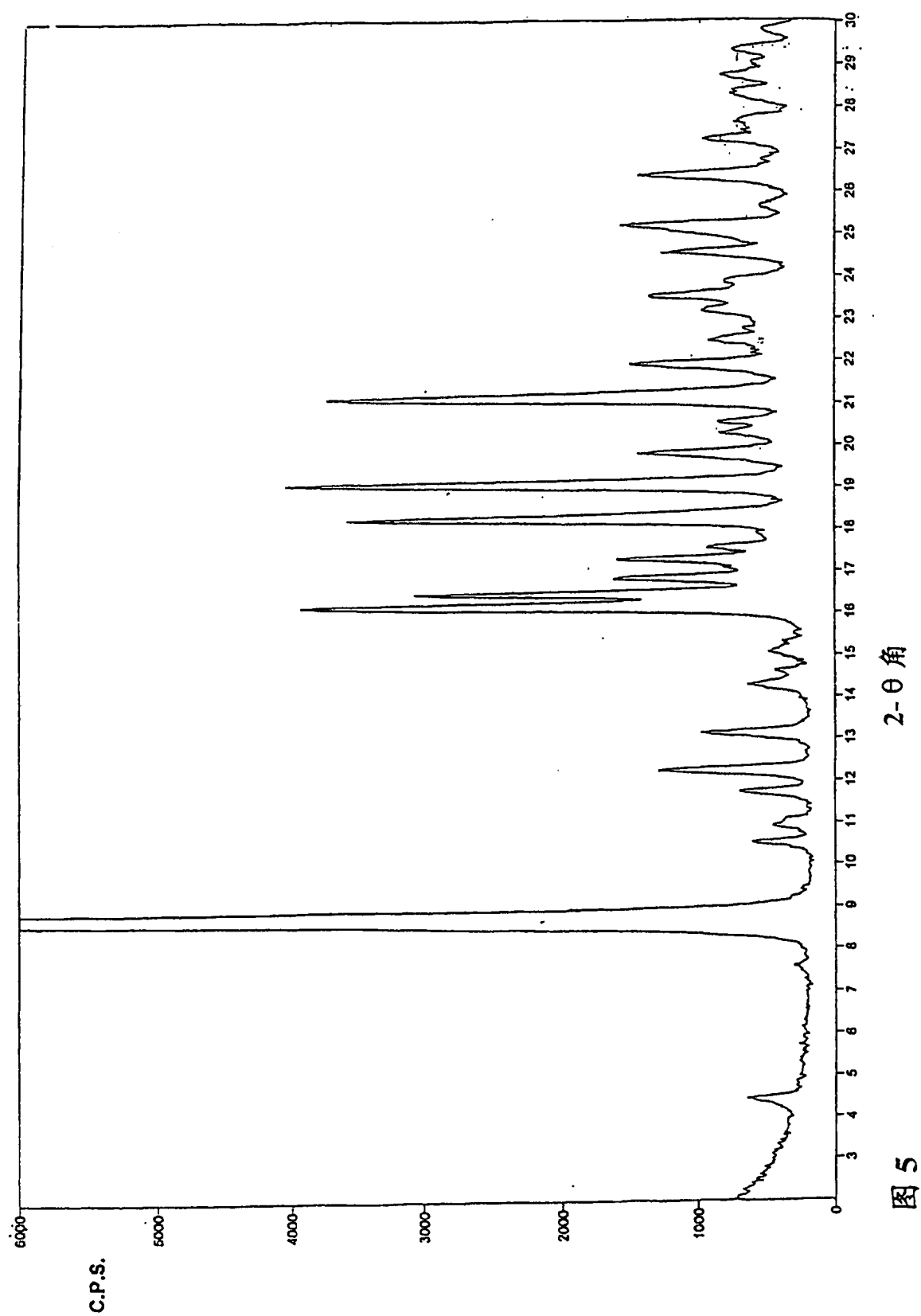
2- θ 角

图 5

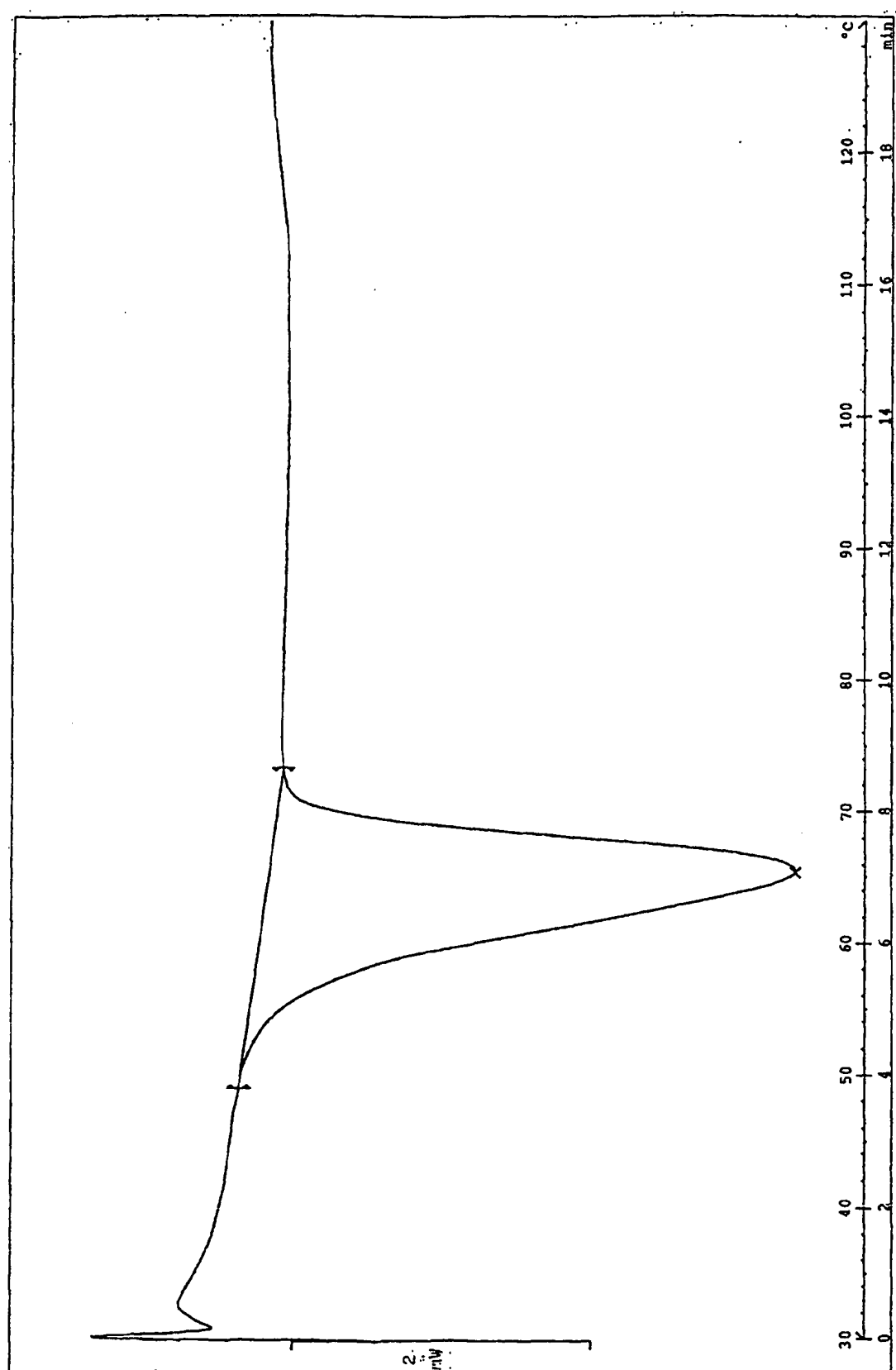


图 6

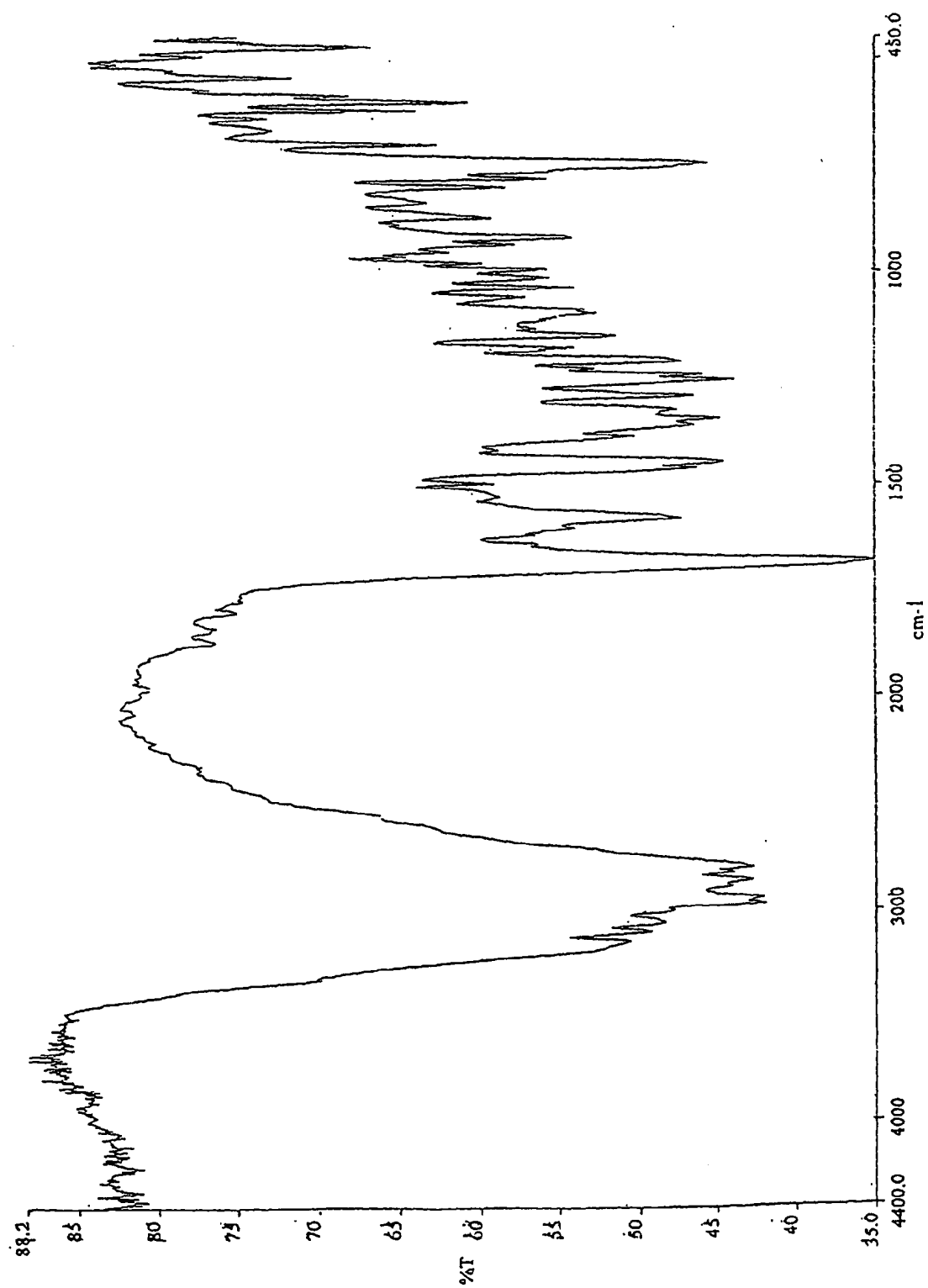


图 7

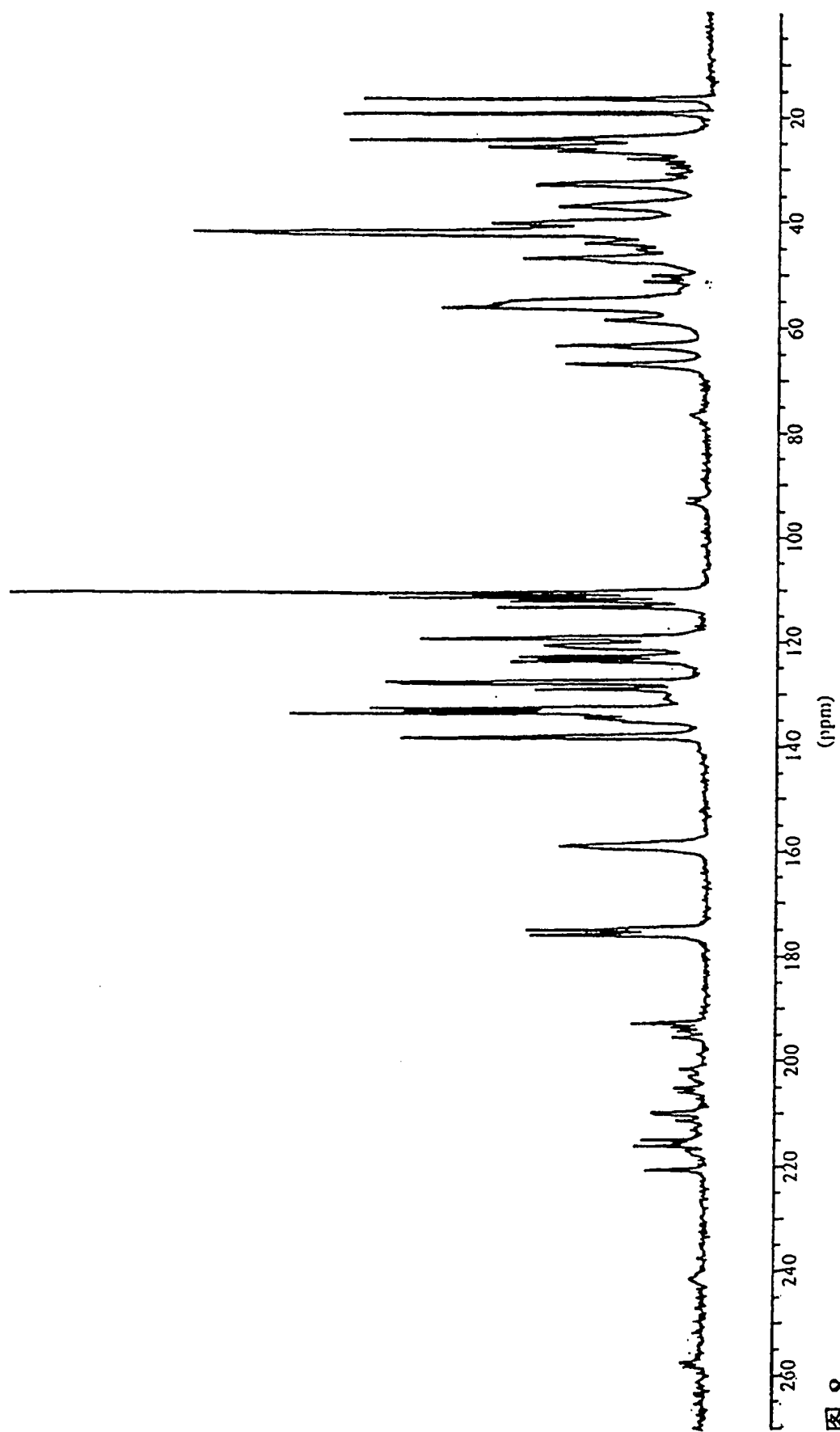


图 8