

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07D457/06

A61K 31/445



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 93102663.6

[45]授权公告日 1998年5月27日

[11] 授权公告号 CN 1038510C

[22]申请日 93.3.9 [24]颁证日 98.3.12

[21]申请号 93102663.6

[30]优先权

[32]92.3.12 [33]GB[31]9205439.4

[73]专利权人 法玛西雅厄普约翰公司

地址 意大利米兰

[72]发明人 I·坎迪尼 W·卡布里 A·博德西

F·乍利尼

[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 瑛

[56]参考文献

GBA2103603 1983. 2.23 C07D457/04

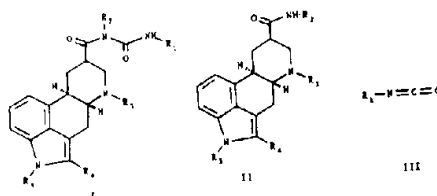
审查员 43 02

权利要求书 2 页 说明书 6 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 麦角灵衍生物的制备方法

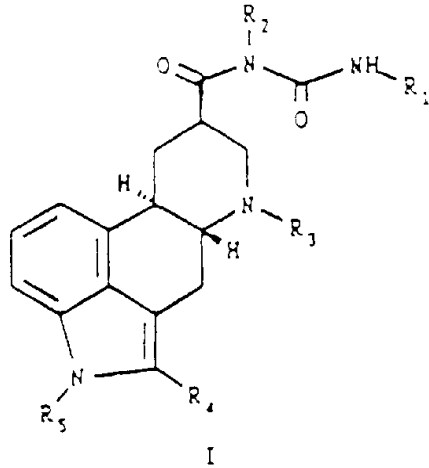
[57]摘要

本发明提供了一种制备式 I 的麦角灵衍生物的方法，该方法是在金属催化剂和磷化合物存在下使式 II 的麦角灵酰胺与式 III 的异氰酸酯反应，式 I 的化合物是有用的抗促乳素和抗帕金森氏病的药物。

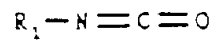
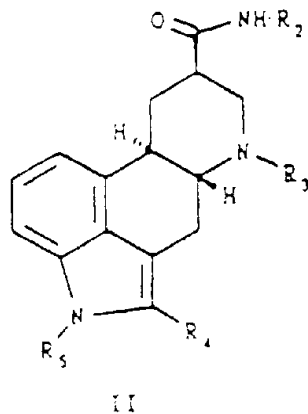


权 利 要 求 书

1. 一种制备式 I 的麦角灵衍生物的方法



其中 R_1 和 R_2 独立地表示 $C_1 - C_4$ 烷基，二甲氨基丙基， $R_3 = C_1 - C_4$ 烷基或烯丙基， $R_4 = R_5 =$ 氢原子，该方法是使式 II 的麦角灵酰胺与式 III 的异氰酸酯反应：



III

其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 具有上面所给的意义，其特征在于该

方法在 Ib 或 IIb 族的金属盐和 $PR_6R_7R_8$ 的磷化合物，其中 R_6 、 R_7 和 R_8 各自代表烷基或芳基，这些基团可被 1 个或多个选自 Cl、F、甲基和甲氧基的取代基所取代，或亚磷酸烷基酯存在下进行。

2. 根据权利要求 1 的方法，其特征是，Ib 和 IIb 族的金属盐是 $CuCl$ ， $CuCl_2$ ， $CuBr$ 或 CuI 。

3. 根据权利要求 1 的方法，其特征是磷化合物是三苯基磷或三对甲苯基磷。

4. 根据权利要求 1 的方法，其特征是，溶剂为二氯甲烷、1, 1-二氯乙烷、氯仿、甲苯、乙腈或二甲基甲酰胺，反应是在 $35\text{ }^\circ\text{C}$ - $60\text{ }^\circ\text{C}$ 下进行的。

5. 根据权利要求 1 的方法，其特征是， R_1 是乙基， R_2 是二甲氨基丙基， R_3 是烯丙基， R_4 和 R_5 是氢原子。

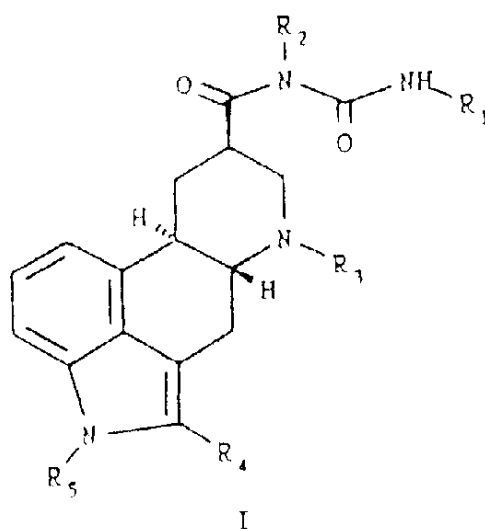
6. 根据权利要求 1 的方法，该方法还包括将式 (I) 的麦角灵衍生物转变为其药物上可接受的盐。

说明书

麦角灵衍生物的制备方法

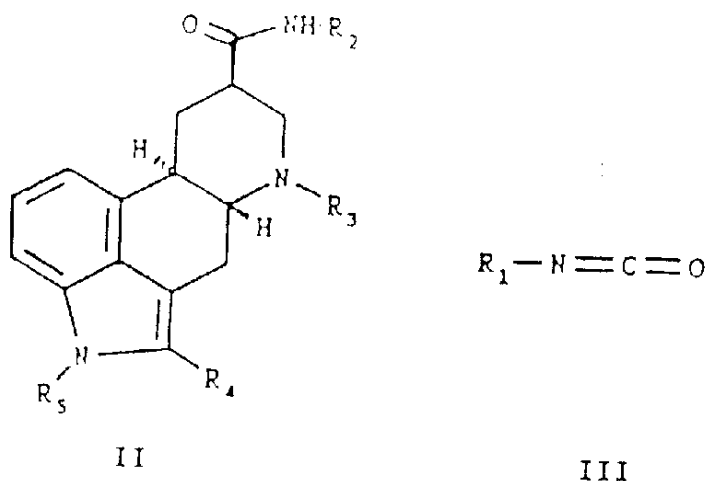
本发明涉及麦角灵衍生物的制备方法。

本发明提供了一种制备式 I 的麦角灵衍生物的方法



其中 R_1 代表具有 1—4 个碳原子的烷基, 环己基或苯基或二甲氨基烷基 $(CH_2)_nN(CH_3)_2$, 其中 n 是整数, R_2 是 R_1 所表示的任一个基团, 或氢原子或吡啶基、嘧啶基、哌嗪基、哒嗪基、噻唑基或噻二唑基, R_3 代表具有 1—4 个碳原子的烃基, R_4 代表氢或卤原子或甲硫基

或苯硫基, R_5 代表氢原子或甲基, 该方法是在金属催化剂和磷化合物存在下使式 II 的麦角灵酰胺与式 III 的异氰酸酯反应。



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 具有上面所给的意义。该反应一般在适宜的溶剂中, 于 0° — 80°C 下进行。

式 I 的化合物如在我们的英国专利说明书 2074566 和 2103603 中所描述的和所要求的那样, 是有用的抗催乳素和抗帕金森氏病的药物, 在该专利说明书中也揭示了两种制备式 I 化合物的方法, 一种是使 8-羧基麦角灵与碳化二亚胺反应, 另一种的特征在于使麦角灵酰胺与非常过量的异氰酸酯 (多达 36 当量) 反应, 反应温度为 70° — 120°C 。

后一种方法需要非常过量的式 III 化合物才能获得良好的转化 (见 *Eur. J. Med. Chem.* 24, (1989), 421—426)。

由于异氰酸酯危险的特性和毒性 (*N. Irving Sax Dangerous*

properties of industrial materials, 1968, Ed. Van Nostrand Reinhold ; *Schueler, D. Farbe Lack* 1987, 93, 19—21, C. A. ; 106 ; 72102q; *Mowe, G. Contact dermatitis*, 1980, 6, 44—45, C. A. 93; 31108r; *Davis, D. S. ; DeWolf, G. B. ; Nash, R. A. ; Stelling, J. S. Report*, 1989, DCN — 87 — 203 — 068 — 05 — 05, EPA/600/8—87/034M, C. A. 113; 11426w) , 在工业化生产过程中须避免大量使用这样的反应物。

再者,令人惊奇的是使用磷化合物可调控异氰酸酯的金属活化,从而避免其加到式 II 化合物的吡啶氮上(当 R_6 为氢原子时)。

本发明的方法比前述的安全得多,其反应条件也比以前所用的条件温和,可避免大量使用异氰酸酯;而且可以较高的选择性获得式 I 的产物。

适宜的金属催化剂包括 Ib 和 II b 族的金属盐(例如 Zn^I 或 Ag 盐),优选 Cu^I 和 Cu^I 盐。最优选的是 $CuCl$, $CuCl_2$, $CuBr$ 和 CuI 。适宜的磷化合物包括 $C_1—C_4$ 烷基,和任选取代的 $C_6—C_{10}$ 芳基,如苯基或萘基磷,其通式为 $PR^6R^7R^8$, 其中 R^6 、 R^7 和 R^8 可独自代表烷基或芳基,这些基团可被 1 个或多个选自 Cl 、 F 、甲基、甲氧基的取代基所取代;适宜的磷化合物也可以是亚磷酸烷基酯;优选的磷化合物是三芳基磷,更优选的是三苯基磷和三对甲苯基磷。适宜的溶剂为二氯甲烷、1,1—二氯乙烷、氯仿、甲苯、乙腈和二甲基甲酰胺;优选的溶剂为甲苯、氯仿、二氯甲烷和 1,1—二氯乙烷;最优选的溶剂

为二氯甲烷和二氯乙烷。

反应最好在 35°—60℃ 下进行。

式 III 化合物的用量为 1—4 当量, 优选 2—3 当量。

R_1 可代表的卤原子最好是氯或溴原子, 不过, 它也可以是氟原子。 R_2 可代表的烃基可以是烷基或环烷基或烯属或炔属不饱和基团。其实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、环丙基、甲基环丙基、乙烯基、烯丙基和炔丙基。

优选的是 R_1 为具有 1—4 个碳原子的烷基或环己基, 最优选的是 R_1 为具有 1—4 个碳原子的直链烷基; R_2 最好是二甲氨基甲基 $(CH_2)_nN(CH_3)_2$, 其中 $n=1, 2, 3$ 或 4; R_3 最好是烯丙基, R_4 和 R_5 为氢原子。在本发明方法中所用的起始原料可通过已建立的方法从已知的化合物开始制备, 而且某些式 II 化合物在以下文献中有述: 欧洲专利说明书 No. 70562, 比利时专利 No. 888243, 德国专利申请 No. 3112861 和日本专利申请 No. 81/48491。

可按照常规的方法, 例如层析法和/或结晶法和盐形成法分离和纯化反应产物。

可将式 (I) 的麦角灵衍生物转变为药物上可接受的盐。随后可将式 (I) 的麦角灵衍生物或其药物上可接受的盐与药物上可接受的载体或稀释剂一起配制成药物组合物。

下列实施例用来说明本发明。

实施例 1

6-烯丙基-8 β -[1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)-脲基羰基]-麦角灵 (I: $R_1 = C_2H_5$, $R_2 = (CH_2)_3N(CH_3)_2$, $R_3 = CH_2CHCH_2$)

在氮气环境下,将 5g 6-烯丙基-8 β -(3-二甲氨基丙基氨基甲酰基)-麦角灵和 3.1ml 异氰酸乙酯相继加入到 0.13g $CuCl$ 和 0.34g PPh_3 于 200ml CH_2Cl_2 的溶液中,于 35 $^{\circ}C$ 搅拌 15 小时。然后从反应混合物中除去溶剂并将剩余物加到装有 50g 硅胶(0.05-0.2mm)的层析柱中,用丙酮洗脱。减压蒸发含有产物的洗脱物,然后经结晶进行纯化,得到 3.95g 标题化合物。

实施例 2

6-烯丙基-8 β -[1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)-脲基羰基]-麦角灵 (I: $R_1 = C_2H_5$, $R_2 = (CH_2)_3N(CH_3)_2$, $R_3 = CH_2CHCH_2$)

方法同实施例 1,但使用 0.17g $CuCl_2$ 作为催化剂,并于 35 $^{\circ}C$ 下反应 24 小时,得到 3.67g 标题化合物。

实施例 3

6-烯丙基-8 β -[1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)-脲基羰基]-麦角灵 (I: $R_1 = C_2H_5$, $R_2 = (CH_2)_3N(CH_3)_2$, $R_3 = CH_2CHCH_2$)

方法同实施例 1,但使用 200ml $C_2H_4Cl_2$ 作为溶剂,并于 40 $^{\circ}C$ 下加热反应 12 小时,得到 4.32g 标题化合物。

实施例 4

6-烯丙基-8 β -[1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)-脲基羰基]-麦角灵 (I; $R_1 = C_2H_5$, $R_2 = (CH_2)_3N(CH_3)_2$, $R_3 = CH_2CHCH_2$)

方法同实施例 1, 但使用 200ml 甲苯作为溶剂, 并于 60 $^{\circ}C$ 下加热反应 24 小时, 得到 3.62g 标题化合物。