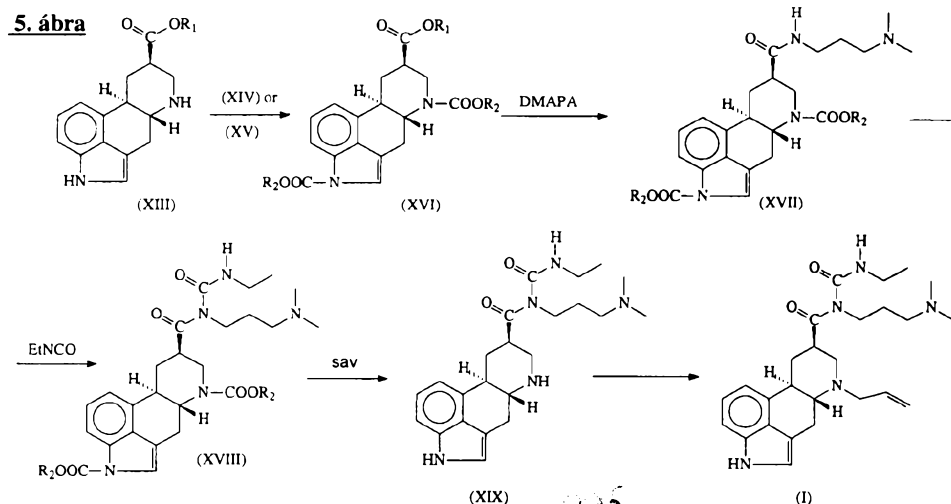


## KIVONAT

Eljárás az (I) képletű cabergolin előállítására a (XIII) képletű ergolin-8 $\beta$ -karbonsav észterből kiindulva úgy, hogy



a XVI, XVII, XVIII és XIX képletű intermedierek újak,

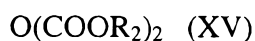
(a) a (XIII) képletű vegyületet - ahol a képletben  $R_1$  jelentése  $C_{1-4}$  alkil csoport - katalizátor jelenlétében

(i) a (XIV) képletű vegyülettel reagáltatjuk,



ahol  $R_2$  jelentése kívánt esetben szubsztituált, egyenes vagy elágazó láncú  $C_{1-6}$  alkil csoport, X jelentése bróm vagy klór,

(ii) vagy a (XV) képletű vegyülettel reagáltatjuk,



ahol  $R_2$  jelentése mint (XIV) esetén,

(b) a kapott (XVI) képletű karbamát származékot - ahol  $R_1$  és  $R_2$  jelentése mint a korábban definiált - katalizátor jelenlétében 3-(dimetilamino)-propilammal (DMAPA) reagáltatjuk,

(c) a kapott (XVII) képletű ergolin-8 $\beta$ -karboxamid származékot - ahol  $R_2$  jelentése mint (XIV) esetén - Ib és IIB fém csoport sói, mint katalizátor és ligandum(ok) jelenlétében etil-izocianáttal (EtNCO) reagáltatjuk,

(d) a kapott (XVIII) képletű védett N-acilkarbamid származékot - ahol  $R_2$  jelentése mint (XIV) esetén - erős vizes szervesen savval reagáltatjuk,

(e) a kapott (XIX) képletű szekunder amint valamely elektrofil allil-alkohol származékkal reagáltatjuk Pd vagy Ni tartalmú katalizátor és kívánt esetben ligandum(ok) jelenlétében, amikor az (I) képletű cabergolinhoz jutunk.

Továbbá az amorf módosulat és annak előállítási eljárása.

PC4 00 547

7800

12

ELSŐBBSEGI PÉLDÁNY

2004 MARCH 04

## SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

### Eljárás cabergolin előállítására

Richter Gedeon RT., Budapest

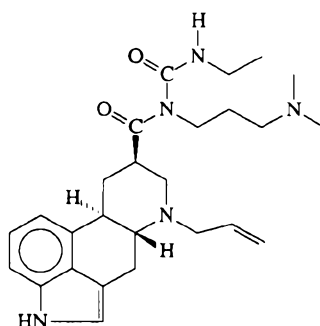
#### Feltalálók:

dr. Galambos János	41%
dr. Czibula László	17%
Sebők Ferenc	17%
Bálint Sándorné dr	6%
Kassai Ferencné	11%
Ignáczné dr. Szendrei Györgyi	4%
dr. Demeter Ádám	4%

Bejelentés napja: 2004. március 4.

A találmány tárgya új eljárás cabergolin előállítására, új intermedierek, valamint amorf cabergolin és annak előállítása.

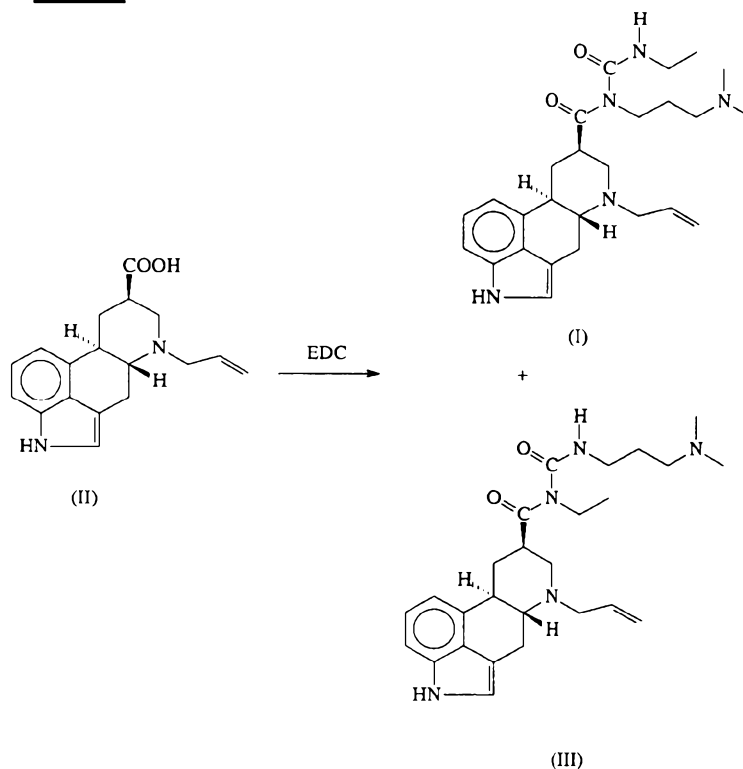
Az (I) képletű 6-allil-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-[(etilamino)karbonil]-ergolin-8 $\beta$ -karboxamid - nemzetközi szabadnevén cabergolin – hatásos dopamin agonista és prolaktin inhibitor, amelyet Parkinson kór elleni gyógyszerként alkalmaznak. (*Eur. J. Med. Chem.* **1989**, 24, 421-426 és US 5,382,669 szabadalmi leírás).



cabergolin (I)

Az (I) képletű cabergolint először az US 4,526,892 szabadalmi leírásban leírtak szerint állították elő a (II) képletű 6-allil-ergolin-8 $\beta$ -karbonsav és 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilkarbodiimid (EDC) reakciójával (1. ábra).

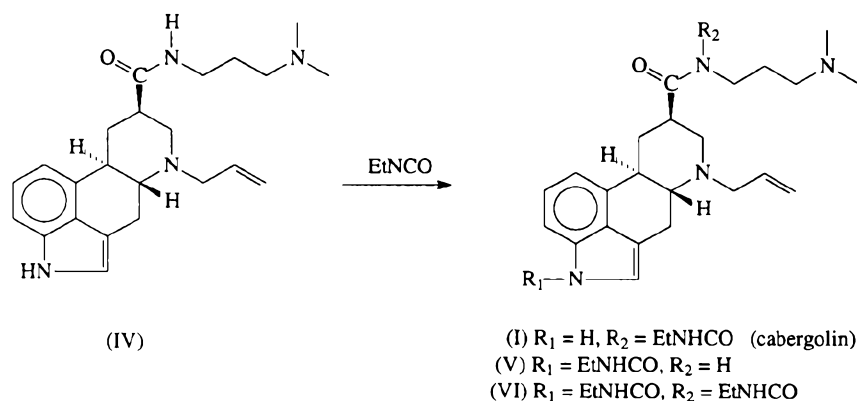
**1. ábra**



Ebben az esetben az (I) és (III) regioizomer egyaránt keletkezik, az izolálási nehézségek következtében az (I) képletű cabergolin hozama – figyelembe véve, hogy a (II) vegyület előállítását (XIII)-ból a technika állása szerint kb. 70% kitermeléssel valósítható meg – csak kb. 21 %.

Az *Eur. J. Med. Chem.* **1989**, 24, 421-426 egy másik cabergolin előállítási eljárást ismertet, amely a (IV) képletű 6-allil-N-[3-(dimetilamino)propil]-ergolin-8β-karboxamid etil-izocianáttal történő reakcióján alapul. (2. ábra)

## 2. ábra



Mint ahogy ez egyensúlyi reakció, a megfelelő konverzió eléréséhez nagyon nagy (40 ekvivalens) izocianát felesleg szükséges, a reakció 100 °C fölötti hőmérsékleten, toluolban több órát kevertetve megy végbe. A toxikus etil-izocianát ilyen különleges reakció körülmények közötti óriási feleslegben történő alkalmazása az (I) képletű cabergolin ipari méretű gyártása során komoly biztonsági kockázatot jelent. Ráadásul a konverzió nem teljes, a főreakcióval egyidejűleg részben acileződik az indol nitrogén is, amikor az (V) és (VI) képletű vegyületek képződnek. Ez a mellékreakció csökkenti a termelést, mely – figyelembe véve, hogy a (IV) vegyület előállítását (XIII)-ból a technika állása szerint kb. 72% kitermeléssel valósítható meg – csak kb. 58%, és megnehezíti a termék tisztítását.

Az US 5,382,669 szabadalmi leírás és *Syn. Lett.* **1995**, 605-606 által javasolt módszer rámutat, hogy réz só katalízis foszfin ligandum jelenlétében lehetővé teszi, hogy a reakció szobahőmérsékleten már 3 ekvivalens etil-izocianáttal lejártszódjon. Az enyhébb reakciókörülmények ellenére a konverzió, valamint az (I) képletű cabergolin és az (V) és (VI) képletű melléktermékek aránya nem nagyon különbözik a katalizátor nélküli termikus

reakciótól, a termelés – figyelembe véve, hogy a (IV) vegyület előállítása (XIII)-ból a technika állása szerint kb. 72% kitermeléssel valósítható meg – kb. 48% ill. 57%.

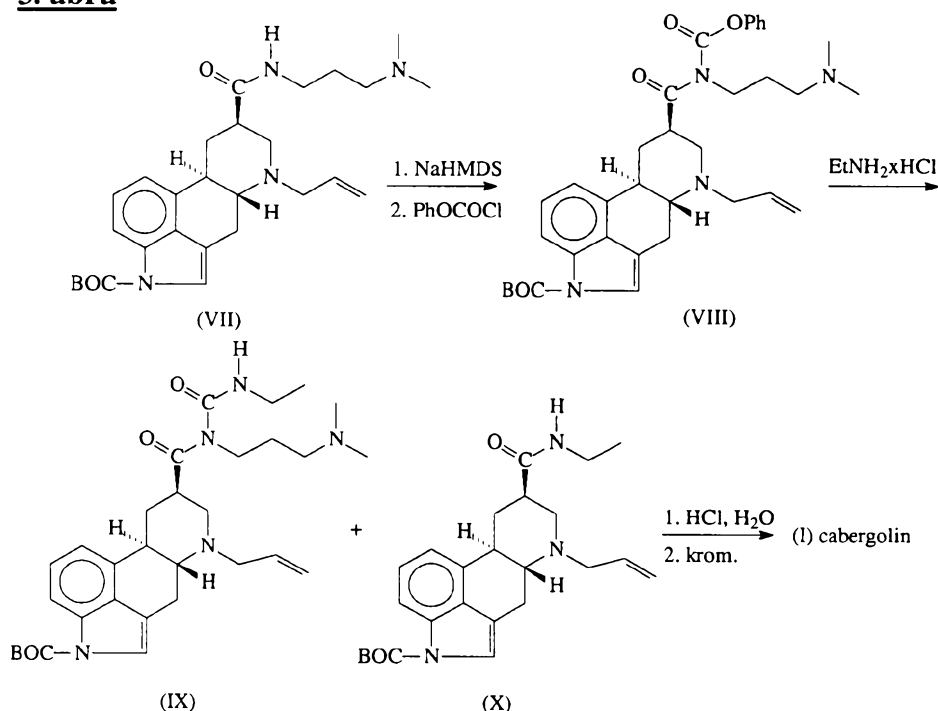
A *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7147-7150 etil-izocianát mentes módszert ír le az (I) képletű cabergolin előállítására, amely megoldja az indol nitrogéneen végbemenő párhuzamos acilezés problémáját is.

Ebben az eljárásban az első lépés a (IV) képletű amid vegyület indol nitrogénjének védeése előnyösen a (VII) képletű terc-butil-karbamát formájában.

Az amid oldallánc bővítését úgy végezték, hogy (VII) képletű vegyületet nátrium-hexametildiszilaziddal (NaHMDS) deprotonálták, majd ezt követően a keletkezett aniont fenil-kloroformáttal (PhOCOCl) reagáltatva nyerték a (VIII) képletű fenil-karbamátot.

A (VIII) képletű vegyületet etilamin hidrokloriddal (EtNH<sub>2</sub>xHCl) reagáltatva a (IX) képletű BOC-cabergolin képződik, de a (X) képletű etilamid is keletkezik. A védőcsoport eltávolítása a (IX) és (X) keveréknél 1 N sósav oldattal történt. A tiszta (I) képletű cabergolint ezután a reakcióelegy lúgosítása után kromatografiával kapták. (3. ábra.)

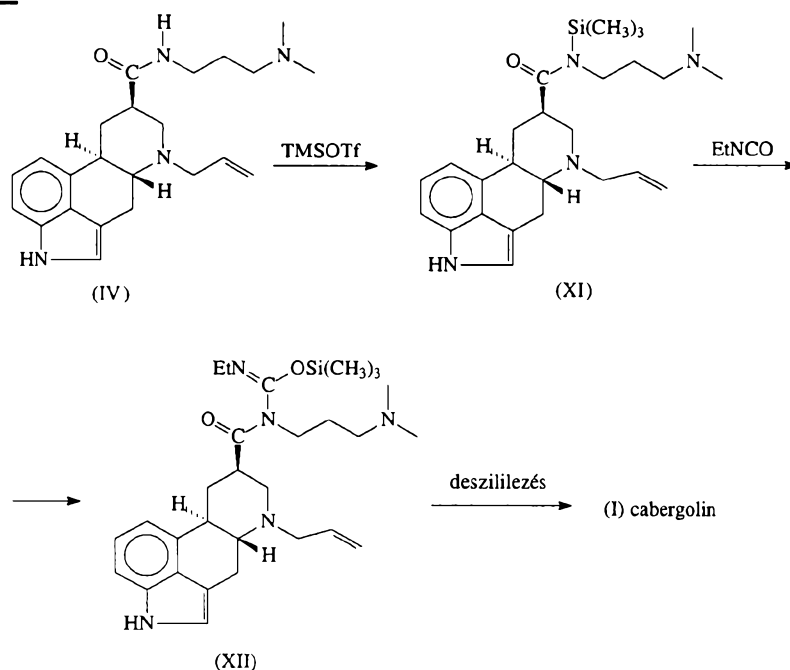
### 3. ábra



Ennél a szintézis változatnál a deprotonálási lépés speciális hideg reaktort és szigorúan vízmentes körülményeket igényel. Ezek a követelmények nagyméretű ipari gyártás esetén igen nehezen valósíthatók meg, és a kitermelés is – figyelembe véve, hogy a (VII) vegyület előállítása (XIII)-ból a technika állása szerint kb. 66% kitermeléssel valósítható meg – csak kb. 52%.

Az US 2002/0177709 A1 szabadalmi bejelentés szerint az (I) képletű cabergolin előállítható úgy is, hogy a (IV) képletű amidot (pl. trimetilszilil-trifluormetánszulfonáttal – TMSOTf) szililezik, a kapott (XI) képletű terméket etil-izocianáttal (EtNCO) reagáltatják, majd a (XII) intermediert deszililezik. (4. ábra)

**4. ábra**



Az eljárás hátránya, hogy a szililezési lépés szigorúan vízmentes körülményeket igényel, továbbá az etil-izocianátos reakció túl hosszú (24 óra), amely ipari méretű gyártás esetén fokozza a biztonsági kockázatot, és emellett a kitermelés is – figyelembe véve, hogy a (IV) vegyület előállítása (XIII)-ból a technika állása szerint kb. 72% kitermeléssel valósítható meg – csak kb. 65%.

Az (I) képletű cabergolinnak több kristályos módosulata ismeretes.

Az IL Farmaco **1995**, 50 (3), 175-178 szerzői az I. módosulatot állítják elő. A szolvatált anhidrát terméket dietil-éterből kristályosítják ki.

A WO 01/70740 A1 szabadalmi bejelentés új eljárást ír le az I. módosulat előállítására az új V. kristály módosulatból kiindulva. Az V. módosulatot - amely toluol szolvát - az (I) képletű tisztított cabergolin toluol és dietil-éter elegyből bonyolult eljárással, hosszú reakcióidővel, igen alacsony hőmérsékleten, mindössze 45 % hozammal állítják elő. Az I. módosulatot a fentiek szerint kapott V. módosulat vákuumban történő szárításával állítják elő.



A WO 01/72746 A1 szabadalmi bejelentés a VII. módosulat előállítását írja le az I. kristály módosulattól kiindulva. Az I. módosulattól n-heptánban vagy 1,4-dioxánban szuszpenziót készítenek, amelyet hosszú, 48 órás kevertetés után kiszűrve jutnak 45,2 % hozammal a VII. módosulathoz.

A WO 01/72747 szabadalmi bejelentés a II. módosulatot és annak előállítását írja le kb. 70 % hozammal, alacsony hőmérsékleten, több napon keresztüli kevertetéssel, éterből vagy más szerves oldószerből történő kristályosítással.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a találmány szerinti eljárásban alkalmazott új intermediereken keresztül az (I) képletű cabergolin előállítása a korábban ismert módszereknél sokkal gazdaságosabb, mert magasabb hozamot (kb. 78%) eredményez, enyhébb reakció körülményeket, és rövidebb reakció időt igényel. Az új intermedierek használatának másik előnye, hogy az ismert két bázikus funkciós csoportot tartalmazó intermedierekhez képest hidrofóbabbak, így szükség esetén a tisztítás normál fázisú kromatográfiával sokkal hatékonyabb, mert lényegesen nagyobb e vegyületek és a melléktermékek retenciói közötti különbség.

A találmány tárgya új eljárás az (I) képletű cabergolin előállítására ergolin-8 $\beta$ -karbonsav C<sub>1-4</sub> alkil észterekből kiindulva új intermediereken keresztül, továbbá az amorf módosulat.

Az eljárás szerint az ergolin-8 $\beta$ -karbonsav C<sub>1-4</sub> alkil észterek szekunder amin csoportját és az indol nitrogént karbamát származékként védjük, a kapott védett vegyületet 3-(dimetilamino)-propilaminnal amidáljuk, az amidot etil-izocianáttal reagáltatjuk, a védőcsoportokat lehasítjuk, és a kapott védőcsoport nélküli szekunder amin egy elektrofil allil-alkohol származékkal reagáltatva kapjuk az (I) képletű cabergolint.

A találmány tárgyát képezik az eljárásban használt új intermedierek is.

A találmány tárgya továbbá az (I) képletű cabergolin amorf módosulat, annak előállítása egyszerű feltételek mellett, rövid technológiai idővel és jó hozammal.

A találmány tehát új eljárás az (I) képletű cabergolin előállítására a (XIII) képletű ergolin-8 $\beta$ -karbonsav észterből kiindulva, úgy hogy

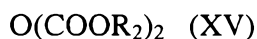
(a) a (XIII) képletű vegyületet - ahol  $R_1$  jelentése  $C_{1-4}$  alkil csoport – katalizátor jelenlétében

(i) a (XIV) képletű vegyülettel reagáltatjuk,



ahol  $R_2$  kívánt esetben szubsztituált egyenes vagy elágazó láncú  $C_{1-6}$  alkil csoport, X jelentése bróm vagy klór,

(ii) vagy a (XV) képletű vegyülettel reagáltatjuk,



ahol  $R_2$  jelentése, mint (XIV) esetén,

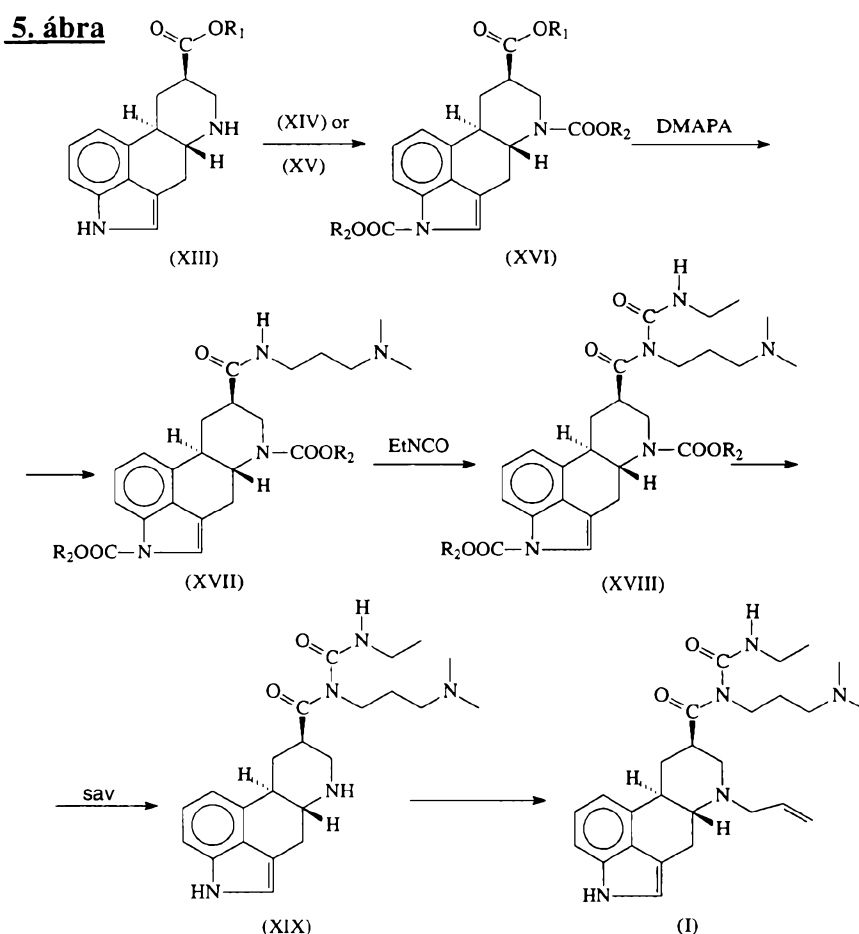
(b) a kapott (XVI) képletű karbamát származékot - ahol  $R_1$  és  $R_2$  jelentése, mint a korábban definiált – katalizátor jelenlétében 3-(dimetilamino)-propilaminnal (DMAPA) reagáltatjuk,

(c) a kapott (XVII) képletű ergolin-8 $\beta$ -karboxamid származékot - ahol  $R_2$  jelentése, mint (XIV) esetén - Ib és IIb fém csoport sói, mint katalizátor és ligandum(ok) jelenlétében etil-izocianáttal (EtNCO) reagáltatjuk,

(d) a kapott (XVIII) képletű védett N-acilkarbamid származékot - ahol  $R_2$  jelentése, mint (XIV) esetén – erős vizes szervesen savval reagáltatjuk,

(e) a kapott (XIX) képletű szekunder amin mint valamely elektrofil-allil alkohol származékkal reagáltatjuk Pd vagy Ni tartalmú katalizátor és kívánt esetben ligandum(ok) jelenlétében, amikor az (I) képletű cabergolinhoz jutunk,

A reakció folyamata az 5. ábrán látható.



Az eljárás (a) lépésében a (XIII) képletű ergolin-8 $\beta$ -karbonsav észter esetén  $R_1$   $C_{1-4}$  alkil csoport.

$R_2$   $C_{1-6}$  egyenes vagy elágazó láncú, kívánt esetben szubsztituált alkil csoport.

A (XIII) képletű kiindulási anyag a technika állása szerinti bármely módszerrel: pl. az US 4,166,182 szabadalmi leírás, vagy *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1983**, 48(5), 1483-1489 szerint állítható elő.

A szekunder amin és az indol nitrogén védésére egyaránt szolgáló eljárások jól ismertek az irodalomból. Ezek a funkciós csoportok védhetők pl. N-alkil, N-aril, N-szilil, N-szulfonil származékként vagy karbamátként. Számos védőcsoportot megvizsgálva azt találtuk, hogy a (XIII) képletű kiindulási anyag védeése a (XVI) képletű karbamátként a legjobb.

A (XIV) és (XV) képletű vegyületek a kereskedelemben kaphatók, vagy az irodalomban jól ismert analóg eljárásokkal előállíthatók.

A (XIV) vegyület előnyösen *tert*-butil-kloroformát, a (XV) képletű vegyület pedig előnyösen di-*tert*-butil-dikarbamát.

$R^1$  jelentése előnyösen metil,  $R^2$  előnyösen *tert*-butil.

A (XIV) és (XV) képletű vegyületeket a (XIII) képletű ergolin-8 $\beta$ -karbonsav észterhez viszonyítva 2-10 mól ekvivalens, előnyösen 2-5-szörös feleslegben alkalmazzuk.

A reakció -50 °C és az elegy reflux hőmérséklete között, szerves vagy szervesetlen bázis katalizátor jelenlétében, valamely alkalmas aprotikus szerves oldószerben megy végbe.

Az (a) lépés előnyösen 0-50 °C közötti hőmérsékleten, 4-dimetilamino-piridin katalizátor jelenlétében, halogénezett szénhidrogén oldószerben megy végbe.

Az eljárás (b) lépésében az (a) lépésben kapott (XVI) képletű karbamát származékot 3-(dimetilamino)-propilaminnal reagáltatjuk.

Az ergolin váz 6-os helyén bázikus nitrogént tartalmazó ergolin-8 $\beta$ -karbonsav észterek amidálása 3-(dimetilamino)-propilaminnal az ismert módszerek szerint történhet. A reakció nagy amin feleslegben megy végbe úgy, hogy

- (i) a reakcióelegyet 10-12 órát oldószer nélkül ecetsav katalizátor jelenlétében forraljuk (kb. 135 °C),
- (ii) a reagenseket 18 órát etilén-glikol oldószerben katalitikus mennyiségű 2-hidroxi-piridin jelenlétében 100 °C-on melegítjük.

Mindkét esetben a magas hőmérséklet okozta bomlási reakciók miatt a termelés kb. 85%.

Ezzel szemben megfigyelésünk szerint az ergolin váz D gyűrűjében lévő bázikus nitrogén hiányának jelentős hatása van az amidálási reakcióhoz szükséges időre és hőmérsékletre.

Így a (XVI) képletű karbamát származék 3-(dimetilamino)-propilaminnal történő reakciója az ismert módszerek szerint 70 °C alatt néhány óra alatt végbemegy. A kapott (XVII) képletű ergolin-8 $\beta$ -karboxamid származék az alacsony hőmérséklet következtében nagy tisztaságú, és a termelés 95 % feletti.

Az amidálás 40-70 °C közötti hőmérsékleten megy végbe.

Katalizátorok gyorsítják az amidálási reakciót. Minden ismert katalizátor használható, amely nem sérti a *terc*-butoxikarbonil védőcsoportot. Így pl. katalizátorok lehetnek a szerves és szervesetlen bázisok, mint pl. alkálifém- és alkáliföldfém-hidroxidok vagy karbonátok, alkálifém- és alkáliföldfém-alkoholátok, piridin vagy származékai, terciér aminok, sók mint pl. ammónium-klorid, réz(II)-acetát, magnézium-klorid, és más katalizátorok mint bórtribromid, dimetilaluminium-amid, vegyes ón(II)-amidok vagy ezek elegyei.

Az amidálás végbemehet oldószer nélkül vagy valamely alkalmas oldószerben.



A (b) lépés előnyösen 50-70 °C közötti hőmérsékleten, 2-hidroxi-piridin katalizátor jelenlétében, C<sub>1-6</sub> alkil alkohol oldószerben megy végbe.

A kapott (XVII) képletű amidot a szokásos módszerekkel izolálhatjuk, vagy izolálás nélkül is felhasználhatjuk a következő lépésben.

Az eljárás (c) lépésében a (b) lépésben kapott (XVII) képletű ergolin-8β-karboxamid származékot etil-izocianáttal (EtNCO) reagáltatjuk.

Az etil-izocianátot a (XVII) képletű amidhoz viszonyítva 1-4 mól ekvivalens, előnyösen 2-3-szoros feleslegben alkalmazzuk.

A (XVII) képletű amid etil-izocianáttal történő reakciója koordinációs kötés létrehozására képes vegyületek jelenlétében fém katalízissal gyorsítható. Alkalmas fém katalizátorok az Ib és IIb fém csoport sói, előnyösen réz (I) és réz (II) sók, legelőnyösebb a réz(I)-klorid, réz(II)-klorid, réz(I)-bromid és réz(I)-jodid.

Az Ib és IIb fémekkel alkotott vegyületek liganduma foszfor, nitrogén és/vagy oxigén atomot tartalmazhat. Ilyen ligandumok pl. triarilfoszfinok, tercier aminok, nitrilek, amidok és éter típusú vegyületek. A reakció valamely alkalmas aprotikus szerves oldószerben 0 °C és az elegy reflux hőmérséklete között játszódik le.

A (c) lépés előnyösen halogénezett szénhidrogén oldószerben, réz(I)-klorid és/vagy, réz(II)-klorid, és/vagy réz(I)-bromid, és/vagy réz(I)-jodid katalizátor, és trifenilfoszfin vagy tri(p-tolil)foszfin ligandum jelenlétében, 30-50 °C közötti hőmérsékleten megy végbe.

A termék a szokásos eljárásokkal izolálható és tisztítható. A kapott (XVIII) képletű védett N-acilkarbamid származék hidrofób (a két bázikus csoportot tartalmazó ismert intermedierekhez viszonyítva), ezért ha szükséges, normál fázisú kromatográfiával történő tisztítása nagyon hatékony a termék és a melléktermékek retenciós idői közötti nagyobb különbség következtében.

Az eljárás (d) lépésében a (c) lépésben kapott (XVIII) képletű védett N-acilkarbamid vegyületet erős vizes szerves savval reagáltatjuk, és így a (XIX) képletű N-[3-(dimetilamino)propil]-N-[(etilamino)karbonil]-ergolin-8β-karboxamidhoz jutunk.

A bázikus és indol nitrogénről történő karbamát típusú védőcsoport lehasítására szolgáló módszerek jól ismertek az irodalomban, de nem mindegyik alkalmas mindkét célra. Másrészt néhány szokásosan használt módszer esetén (pl. hangyasav vagy triklórecetsav) nem

észleltünk jelentős konverziót, míg más módszereket (pl. trifluor-ecetsav vagy trifluormetán-szulfonsav) a (XVIII) képletű szubsztrát és/vagy a (XIX) képletű termék nem toleráltak.

Ugyanakkor azt találtuk, hogy a (XVIII) képletű vegyületek karbamát típusú védőcsoportjai erős szerves savakkal könnyen eltávolíthatók. Az erős szerves sav kifejezés ebben az esetben olyan savakat jelent, amelyeknek a pK értéke vízben kisebb, mint 2, pl. sósav, hidrogénbromid, kénsav.

A védőcsoport eltávolítása 0 °C és az elegy reflux hőmérséklete között megy végbe.

A (XVIII) képletű szubsztrát és a (XIX) képletű termék a bázikus nitrogén funkciós csoportjuk következtében savas vizes közegben egyaránt jól oldódnak, ezért a védőcsoport eltávolításához szerves oldószerre nincs szükség.

A (d) lépés előnyösen 40-80 °C közötti hőmérsékleten, vizes sósav oldatban megy végbe.

A kapott (XIX) képletű vegyületet a szokásos módszerekkel izolálhatjuk, vagy a következő lépésben izolálás nélkül is felhasználhatjuk.

Az eljárás (e) lépésében a kapott (XIX) képletű 6-deallil-cabergolint valamely elektrofil allil-alkohol származékkal az (I) képletű cabergolinná alakítjuk.

A jelentős mennyiségű kvaterner ammónium származék képződése miatt a (XIX) képletű vegyület szekunder amin funkciós csoportja a szokásosan használt allilező szerekkel (pl. allil-halogenidek, allil-arilszulfonátok, allil-alkilszulfonátok) nem allilezhető. Ugyanakkor az (I) képletű vegyület nukleofil allil szubsztitúcióval történő előállításakor kvaterner melléktermékeket nem észleltünk. Így a (XIX) képletű vegyületet szerves oldószerben palládium vagy nikkal katalizátor és ligandum jelenlétében elektrofil allil-alkohol származékkal reagáltatva nagy tisztaságú (I) képletű cabergolinhoz jutunk. Az elektrofil allil-alkohol származék pl. allil-karboxilátok, így allil-acetát vagy allil-benzoát és allil-fenil éter lehetnek.

A katalitikus rendszer homogén vagy heterogén, előnyösen homogén.

A heterogén katalizátor lehet pl. aktív szénre vagy poliszitirénre lecsapott palládium foszfor tartalmú ligandok jelenlétében, vagy pl. poliszitirénre vagy szilikagélre kötött foszfin tartalmú ligandokkal képzett palládium komplexek.

Homogén katalizátor lehet pl. a tetrakis(trifenilfoszfin)palládium, tetrakis(trifenilfoszfin)nikkel, bis(ciklookta-1,5-dién)nikkel, [1,4-bis(difenilfoszfin)bután]nikkel, allil-palládium klorid dimer és cis,cis,cis-1,2,3,4-tetrakis(difenilfoszfinometil) ciklopentán.

A reakció valamely alkalmas aprotikus szerves oldószerben 0 °C és az elegy reflux hőmérséklete között játszódik le.

Az (e) lépésben előnyösen az elektrofil allil-alkohol származék allil-acetát, a katalizátor tetrakis(trifenilfoszfin)palládium(0), és a reakció aromás szénhidrogén oldószerben 20-50 °C közötti hőmérsékleten megy végbe.

A termék szokásos módon izolálható és tisztítható. Kívánt esetben az (I) képletű cabergolint gyógyászatilag elfogadható sóivá alakítjuk, majd ezt követően valamely gyógyászatilag elfogadható segédanyaggal készítménnyé alakítjuk.

A (XVI), (XVII), (XVIII) és a (XIX) képletű intermedier vegyületek újak.

Meglepő módon azt tapasztaltuk, ha a kromatográfiásan tisztított olajos állapotú (I) képletű cabergolint megfelelő szerves oldószerben oldjuk és az oldatról az oldószert max. 30 °C-on vákuumban eltávolítjuk úgy, hogy a részleges bepárlás során kapott olajos bepárlási maradékon többszöri oldószer eltávolítást hajtunk végre mindaddig, amíg nem olajos konzisztenciájú, hanem szilárd anyag, akkor az (I) képletű cabergolin új módosulatához jutunk, amelyet XRD, DSC és IR analitikai módszerekkel azonosítottunk.

Az (I) képletű cabergolin amorf módosulat kémiai tisztasága HPLC vizsgálat alapján: >99,5 %.

A találmány szerinti (I) képletű cabergolin amorf módosulat előállítási eljárásának előnye, hogy alacsony forráspontú oldószer alkalmazása esetén az oldószer-mentesítési technológiai idő igen rövid és az átalakítás és kinyerés határfoka gyakorlatilag kvantitatív.

Az oldószer előnyösen aceton, metilacetát vagy diklórmetán.

Vizsgálataink szerint az (I) képletű amorf cabergolin igen stabil módosulat, továbbá számos biológiailag aktív anyagnál szerzett tapasztalatainknak megfelelően az amorf módosulat kioldódási és felszívódási tulajdonsága kedvező. Így az (I) képletű cabergolin gyógyászati készítményben amorf módosulatként történő alkalmazása az ismert kristályos módosulatokkal szemben előnyösebb.



Találmányunk előnyeit az alábbiakban foglalhatjuk össze: az új intermedierek alkalmazása miatt a technika állása szerinti analóg reakció lépésekhez képest a kémiai átalakítások enyhébb körülmények között, kevesebb melléktermék képződése mellett és jobb kitermeléssel mennek végbe, ezáltal a termék tisztasága is jobb a korábban leírtaknál.

A találmányt az alábbi példákon mutatjuk be.

## 1. Példa

### **1,6-di(*terc*-butoxikarbonil)-ergolin-8 $\beta$ -karbonsav metil észter (XVI, R<sub>1</sub>=metil, R<sub>2</sub>=*terc*-butil) előállítás**

13,05 g (48,2 mmol) ergolin-8 $\beta$ -karbonsav metil észter (XIII, R<sub>1</sub>=metil) 400 ml diklórmetánnal készült oldatához hozzáadunk és 20 ml trietilamint 1,0 g 4-dimetilamino-piridint és 42,1 g (193,1mmol) di-*terc*-butil-dikarbonátot adunk, majd a reakcióelegyet 40 °C-on 5 órát kevertetjük. Az elegyet szobahőfokra hűtjük és 3x100 ml nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd vákumban bepároljuk. Hexánból kikristályosítva 21,6 g (95.2%) cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS, 500MHz)  $\delta$  1.46 (s, 9H, N(6)-COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1.66 (s, 9H, N(1)-COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1.88 (td, 1H, *J*=13.1Hz, 9.5Hz, H $\beta$ -9); 2.81 (ddd, 1H, *J*=13.1Hz, 8.1Hz, 3.7Hz, H $\alpha$ -9); 2.86-2.94 (m, 1H, H-8); 3.06 (ddd, 1H, *J*=14.9Hz, 11.6Hz, 2.1Hz, H $\alpha$ -4); 3.14 (td, 1H, *J*=13.2Hz, 3.6Hz, H-10); 3.31 (dd, 1H, *J*=15.1Hz, 4.0Hz, H $\beta$ -4); 3.65 (td, 1H, *J*=11.4Hz, 4.0Hz, H-5); 3.70 (dd, 1H, *J*=14.2Hz, 5.6Hz, H $\alpha$ -7); 3.73 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3.92 (dd, 1H, *J*=14.2Hz, 4.5Hz, H $\beta$ -7); 7.03 (d, 1H, *J*=7.2Hz, H-12); 7.20-7.30 (m, 2H, H-2, H-13); 7.80 (br d, 1H, H-14).

## 2. Példa

### **N-[3-(dimetilamino)propil]-1,6-di(*terc*-butoxikarbonil)-ergolin-8 $\beta$ -karboxamid (XVII, R<sub>2</sub>=*terc*-butil) előállítás**

14,7 g (31,24 mmol) 1,6-di(*terc*-butoxikarbonil)-ergolin-8 $\beta$ -karbonsav metil észter (XVI R<sub>1</sub>=metil, R<sub>2</sub>=*terc*-butil), 58,8 ml 3-(dimetilamino)-propilamin, 29,4 ml 2-propanol és 3,68 g 2-hidroxi-piridin elegyét 70 °C-on 8 órát kevertetjük. Az elegyet szobahőfokra hűtjük és 230 ml diklórmetánt adunk hozzá. A kapott elegyet 3x120 ml nátrium-klorid oldattal mossuk, majd a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. A szárított oldat a termék izolálása nélkül a következő lépésbe vihető, vagy vákumban bepároljuk és így 16,4 g (97,1%) cím szerinti vegyülethez jutunk.



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , TMS, 500MHz)  $\delta$  1.47 (s, 9H, N(6)-COOC( $\text{CH}_3$ ) $_3$ ); 1.62 (td, 1H,  $J=13.1\text{Hz}$ , 10.4Hz,  $\text{H}_\beta$ -9); 1.67 (s, 9H, N(1)-COOC( $\text{CH}_3$ ) $_3$ ); 1.66-1.76 (m, 2H, CONHCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ); 2.25 (s, 6H, CONHCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ); 2.36-2.45 (m, 2H, CONHCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ); 2.75-2.83 (m, 1H, H-8); 2.98 (ddd, 1H,  $J=13.4\text{Hz}$ , 8.2 Hz, 3.1Hz,  $\text{H}_\alpha$ -9); 3.05 (ddd, 1H,  $J=14.2\text{Hz}$ , 11.8Hz, 2.1Hz,  $\text{H}_\alpha$ -4); 3.13 (td, 1H,  $J=13.3\text{Hz}$ , 3.6Hz, H-10); 3.28 (dd, 1H,  $J=14.8\text{Hz}$ , 3.9Hz,  $\text{H}_\beta$ -4); 3.28-3.42 (m, 2H, CONHCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ); 3.60 (dd, 1H,  $J=14.8\text{Hz}$ , 6.0Hz,  $\text{H}_\alpha$ -7); 3.65 (td, 1H,  $J=11.4\text{Hz}$ , 3.9Hz, H-5); 3.92 (dd, 1H,  $J=14.8\text{Hz}$ , 3.7Hz,  $\text{H}_\beta$ -7); 7.04 (d, 1H,  $J=7.4\text{Hz}$ , H-12); 7.22-7.32 (m, 2H, H-2, H-13); 7.62 (t, 1H,  $J=5.0\text{Hz}$ , CONHCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ); 7.79 (br d, 1H, H-14).

### 3. Példa

#### N-[3-(dimetilamino)propil]-N-[(etilamino)karbonil]-1,6-di(*terc*-butoxikarbonil)-ergolin-8 $\beta$ -karboxamid (XVIII, $\text{R}_2=\textit{terc}$ -butil) előállítás

15,5 g (28,67 mmol) N-[3-(dimetilamino)propil]-1,6-di(*terc*-butoxikarbonil)-ergolin-8 $\beta$ -karboxamid (XVII,  $\text{R}_2=\textit{terc}$ -butil) 350 ml diklórmétánnal készült oldatához hozzáadunk 0,8 g trifenilfoszfint, 0,3 g of réz(I)-kloridot és 6,8 ml (86 mmol) etil-izocianátot, majd a reakcióelegyet 35 °C-on 4 órát kevertetjük. Az elegyet vákumban bepárolva és a terméket szilikagélen tisztítva 16,9 g (96,4%) cím szerinti vegyületet kapunk.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , TMS, 500MHz)  $\delta$  1.19 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ , CONHCH $_2$ CH $_3$ ); 1.46 (s, 9H, N(6)-COOC( $\text{CH}_3$ ) $_3$ ); 1.66 (s, 9H, N(1)-COOC( $\text{CH}_3$ ) $_3$ ); 1.78-1.96 (m, 2H, CONCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ); 1.98 (td, 1H,  $J=13.0\text{Hz}$ , 9.9Hz,  $\text{H}_\beta$ -9); 2.29 (s, 6H, CONCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ); 2.32-2.52 (m, 2H, CONCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ); 2.77 (ddd, 1H,  $J=13.2\text{Hz}$ , 7.1Hz, 3.7Hz,  $\text{H}_\alpha$ -9); 3.12-3.24 (m, 2H,  $\text{H}_\alpha$ -4, H-10); 3.26-3.34 (m, 3H,  $\text{H}_\beta$ -4, CONHCH $_2$ CH $_3$ ); 3.65 (td, 1H,  $J=11.7\text{Hz}$ , 4.2Hz, H-5); 3.50-3.88 (br m, 5H, H-8, H-7, CONCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ); 7.03 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ , H-12); 7.20-7.32 (m, 2H, H-2, H-13); 7.79 (br d, 1H, H-14); 9.40 (br t, 1H, CONHCH $_2$ CH $_3$ ).

### 4. Példa

#### N-[3-(dimetilamino)propil]-N-[(etilamino)karbonil]-ergolin-8 $\beta$ -karboxamid (XIX) előállítás

12,7 g (20.76 mmol) N-[3-(dimetilamino)propil]-N-[(etilamino)karbonil]-1,6-di(*terc*-butoxikarbonil)-ergolin-8 $\beta$ -karboxamidhoz (XVIII,  $\text{R}_2=\textit{terc}$ -butil) 230 ml 4 M vizes sósav oldatot adunk, majd az elegyet 35 °C-on 2 órát kevertetjük. A reakcióelegyet szobahőfokra hűtjük, 200 ml diklórmétánt adunk hozzá, majd a pH-t cc. vizes ammónia oldattal 11-re állítjuk. A szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist 2x60 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. A szárított oldat a termék izolálása nélkül a következő lépésbe vihető, vagy vákumban bepároljuk és így 8,1 g (94,8%) cím szerinti vegyülethez jutunk.



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , TMS, 500MHz)  $\delta$  1.19 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ,  $\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ ); 1.80-1.92 (m, 3H,  $\text{H}_{\beta-9}$ ,  $\text{CONCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 2.27 (s, 6H,  $\text{CONCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 2.39 (t, 2H,  $J=6.7\text{Hz}$ ,  $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 2.60 (br s, 1H, N(6)H); 2.68-2.90 (m, 4H,  $\text{H}_{\alpha-4}$ ,  $\text{H}_{\alpha-9}$ , H-5, H-10); 2.97 (t, 1H,  $J=12.3\text{Hz}$ ,  $\text{H}_{\beta-7}$ ); 3.07 (dd, 1H,  $J=14.5\text{Hz}$ , 4.0Hz,  $\text{H}_{\beta-4}$ ); 3.26-3.42 (m, 4H,  $\text{H}_{\alpha-7}$ , H-8,  $\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ ); 3.74-3.92 (m, 2H,  $\text{CONCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 6.84-6.90 (m, 2H, H-2, H-12); 7.10-7.20 (m, 2H, H-13, H-14); 8.16 (s, 1H, N(1)H); 9.45 (br t, 1H,  $\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ ).

## 5. Példa

### 6-allil-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-[(etilamino)karbonil]-ergolin-8 $\beta$ -karboxamid (I) (cabergolin) előállítás

9,0 g (21,87 mmol) N-[3-(dimetilamino)propil]-N-[(etilamino)karbonil]-ergolin-8 $\beta$ -karboxamid (XIX) 250 ml toluolos szuszpenziójához 0,5 g tetrakis(trifenilfoszfin) palládium(0)-ot és 5 ml allil-acetátot adunk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órát kevertetjük. A kapott elegyet 100 ml vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. A száraz oldatot vákuumban bepárolva és szilikagélen tisztítva 9,1 g olajos állapotú (92,3%) cím szerinti termékhez jutunk.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , TMS, 500MHz)  $\delta$  1.10 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ ); 1.47 (q, 1H,  $J=12.4\text{Hz}$ ,  $\text{H}_{\beta-9}$ ); 1.62-1.72 (m, 2H,  $\text{CONCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 2.15 (s, 6H,  $\text{CONCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 2.20-2.30 (m, 2H,  $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 2.32-2.40 (m, 2H, H-5,  $\text{H}_{\beta-7}$ ); 2.54 (dd, 1H,  $J=14.3\text{Hz}$ , 11.2Hz,  $\text{H}_{\alpha-4}$ ); 2.68-2.84 (m, 2H,  $\text{H}_{\alpha-9}$ , H-10); 3.08 (ddd, 1H,  $J=11.3\text{Hz}$ , 3.1Hz, 1.8Hz,  $\text{H}_{\alpha-7}$ ); 3.14-3.22 (m, 2H,  $\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ ); 3.26 (dd, 1H,  $J=14.7\text{Hz}$ , 7.3Hz,  $\text{H}_x\text{-N}(6)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 3.28-3.38 (m, 2H,  $\text{H}_{\beta-4}$ , H-8); 3.48 (dd, 1H,  $J=14.7\text{Hz}$ , 5.8Hz,  $\text{H}_y\text{-N}(6)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 3.58-3.68 (m, 2H,  $\text{CONCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 5.15 (d, 1H,  $J=10.3\text{Hz}$ ,  $\text{H}_x\text{-N}(6)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5.24 (d, 1H,  $J=17.2\text{Hz}$ ,  $\text{H}_y\text{-N}(6)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5.88-5.98 (m, 1H, N(6) $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 6.75 (d, 1H,  $J=7.0\text{Hz}$ , H-12); 6.97 (s, 1H, H-2); 7.01 (t, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ , H-13); 7.13 (d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ , H-14); 9.04 (t, 1H,  $J=5.0\text{Hz}$ ,  $\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ ); 10.60 (s, 1H, N(1)H).

## 6. Példa

### Cabergolin (I) amorf módosulat előállítás

a) 10 g kromatográfiásan tisztított olajos cabergolint (I) 50 ml acetonban oldunk. Az oldatot vákuumban, 25-30 °C közötti hőmérsékleten, kb. 15 g-ra pároljuk. A kapott olajos bepárlási maradékot 40 ml acetonban oldjuk, majd az oldatot 25-30 °C közötti hőmérsékleten, vákuumban kb. 12 g-ra pároljuk.. Az olajos bepárlási maradékot 30 ml acetonban újra oldjuk és az oldatot 25-30 °C között, vákuumban tömegállandóságig pároljuk. A kapott szilárd cabergolint (I) 25-30 °C-on vákuumban tömegállandóságig szárítjuk és így 9,8 g (98%) cím szerinti terméket kapunk.

A termék XRD, DSC és IR vizsgálatok alapján amorf módosulat.

b) Az a) példa szerinti eljárást aceton helyett azonos mennyiségű metil-acetát oldószerrel végezve 9,85 (98,5%) cím szerinti termékhez jutunk.

A termék XRD, DSC és IR vizsgálatok alapján amorf módosulat.

c) Az a) példa szerinti eljárást aceton helyett azonos mennyiségű diklórometán oldószerrel végezve 9,82 (98,2%) cím szerinti termékhez jutunk.

A termék XRD, DSC és IR vizsgálatok alapján amorf módosulat.

A cabergolin (I) amorf módosulatot XRD, DSC és IR analitikai vizsgálatokkal azonosítottuk.

### **Röntgendiffrakciós vizsgálat (XRD)**

Készülék: Philips PW 1840 Compact-por-diffraktométer

Mérési körülmények: Finoman fókuszált réz anód cső ( $K_{\alpha} = 1,542\text{Å}$ ),

40 kV és 40 mA szilárd fázisú detektor,

Bragg-Brentano típusú goniométer, 2-40° 2 $\Theta$  közötti adatgyűjtés

Goniométer sebesség: 0,05° 2  $\Theta$ /s, Rész szélesség: 0,05 mm, Tartomány:  $2 \times 10^3$  cps

### **Differenciál pásztázó kaloriméter (DSC)**

Készülék: Mettler Toledo DSC 821. Kb. 4-5 mg mintát mérünk pontosan a DSC bemérőjébe, amelyet hermetikusan lezárunk és a bemérőn lyukat szúrunk.

Fűtési sebesség 5 °C/perc, a végső hőmérséklet 135 °C.

A mellékelt DSC görbe szerint nincs endoterm csúccsal jellemezhető olvadás.

A 25 és 80 °C közötti endoterm csúcs a vízvesztést jelzi.

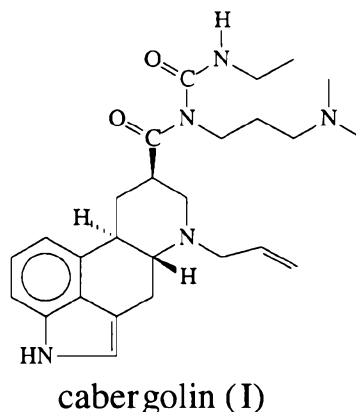
A 6. ábrán a cabergolin (I) amorf forma röntgendiffrakciós (XRD) spektruma,

A 7. ábrán a cabergolin (I) amorf forma differenciál pásztázó kaloriméter (DSC) spectruma,

A 8. ábrán a cabergolin (I) amorf forma infravörös (IR) spektruma látható.

## IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) képletű cabergolin előállítására a (XIII) képletű ergolin-8 $\beta$ -karbonsav észterből kiindulva azzal jellemezve, hogy



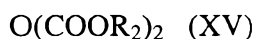
(a) a (XIII) képletű vegyületet, ahol a képletben  $R_1$  jelentése  $C_{1-4}$  alkil csoport – katalizátor jelenlétében -

(i) a (XIV) képletű vegyülettel reagáltatjuk,



ahol  $R_2$  jelentése kívánt esetben szubsztituált egyenes vagy elágazó láncú  $C_{1-6}$  alkil csoport, X jelentése bróm vagy klór,

(ii) vagy a (XV) képletű vegyülettel reagáltatjuk,



ahol  $R_2$  jelentése mint (XIV) esetén,

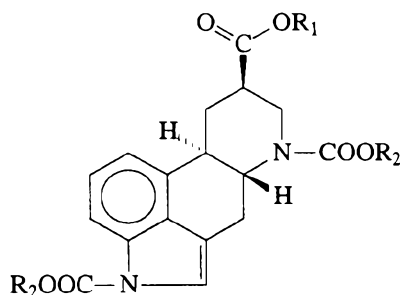
(b) a kapott (XVI) képletű karbamát származékot - ahol  $R_1$  és  $R_2$  jelentése mint a korábban definiált - katalizátor jelenlétében 3-(dimetilamino)-propilaminnal (DMPA) reagáltatjuk,

(c) a kapott (XVII) képletű ergolin-8 $\beta$ -karboxamid származékot - ahol  $R_2$  jelentése mint (XIV) esetén - Ib és Iib fém csoport sói, mint katalizátor és ligandum(ok) jelenlétében etil-izocianáttal (EtNCO) reagáltatjuk,

(d) a kapott (XVIII) képletű védett N-acilkarbamid származékot - ahol  $R_2$  jelentése mint (XIV) esetén - erős vizes szervesen savval reagáltatjuk,

(e) a kapott (XIX) képletű szekunder amint valamely elektrofil allil-alkohol származékkal reagáltatjuk Pd vagy Ni tartalmú katalizátor és kívánt esetben ligandum(ok) jelenlétében, amikor az (I) képletű cabergolinhoz jutunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy  $R_1$  metil és  $R_2$  *terc*-butil.
3. Az 1. és 2. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az (a) lépés 0-50 °C közötti hőmérsékleten, 4-dimetilamino-piridin katalizátor jelenlétében, halogénezett szénhidrogén oldószerben megy végbe.
4. Az 1. és 2. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a (b) lépés 50-70 °C közötti hőmérsékleten, 2-hidroxi-piridin katalizátor jelenlétében,  $C_{1-6}$  alkil alkohol oldószerben megy végbe.
5. Az 1. és 2. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a (c) lépés 30-50 °C közötti hőmérsékleten, réz(I)-klorid, réz(II)-klorid, réz(I)-bromid réz(I)-jodid katalizátor, és trifenil- vagy tri(*p*-tolil)foszfin ligandum jelenlétében, halogénezett szénhidrogén oldószerben megy végbe.
6. Az 1. és 2. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a (d) lépés 40-80 °C közötti hőmérsékleten, vizes sósav oldatban megy végbe.
7. Az 1. és 2. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az (e) lépésben az elektrofil allil-alkohol származék allil-acetát, a katalizátor tetrakis(trifenilfoszfin) palládium(0), a reakció 20-50 °C közötti hőmérsékleten, aromás szénhidrogén oldószerben megy végbe.
8. A (XVI) képletű vegyület

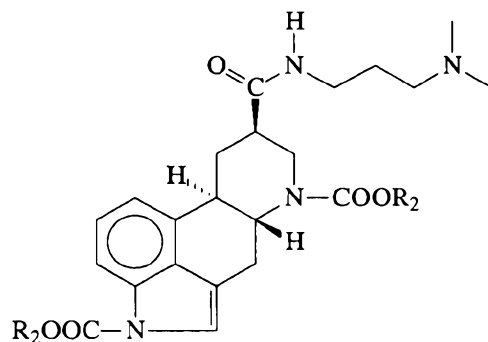


(XVI)

ahol  $R_1$  jelentése  $C_{1-4}$  alkil,  $R_2$  jelentése kívánt esetben szubsztituált  $C_{1-6}$  alkil csoport

9. A 8. igénypont szerinti vegyület ahol  $R_1$  metil és  $R_2$  *terc*-butil.

10. A (XVII) képletű vegyület

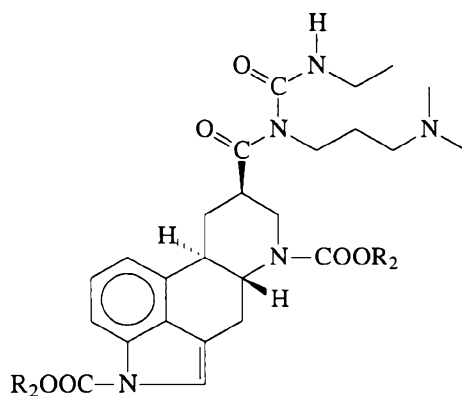


(XVII)

ahol  $R_2$  jelentése kívánt esetben szubsztituált  $C_{1-6}$  alkil.

11. A 10. igénypont szerinti vegyület ahol  $R_2$  *terc*-butil.

12. A (XVIII) képletű vegyület



(XVIII)

ahol  $R_2$  jelentése kívánt esetben szubsztituált  $C_{1-6}$  alkil.

13. A 12. igénypont szerinti vegyület ahol  $R_2$  *terc*-butil.



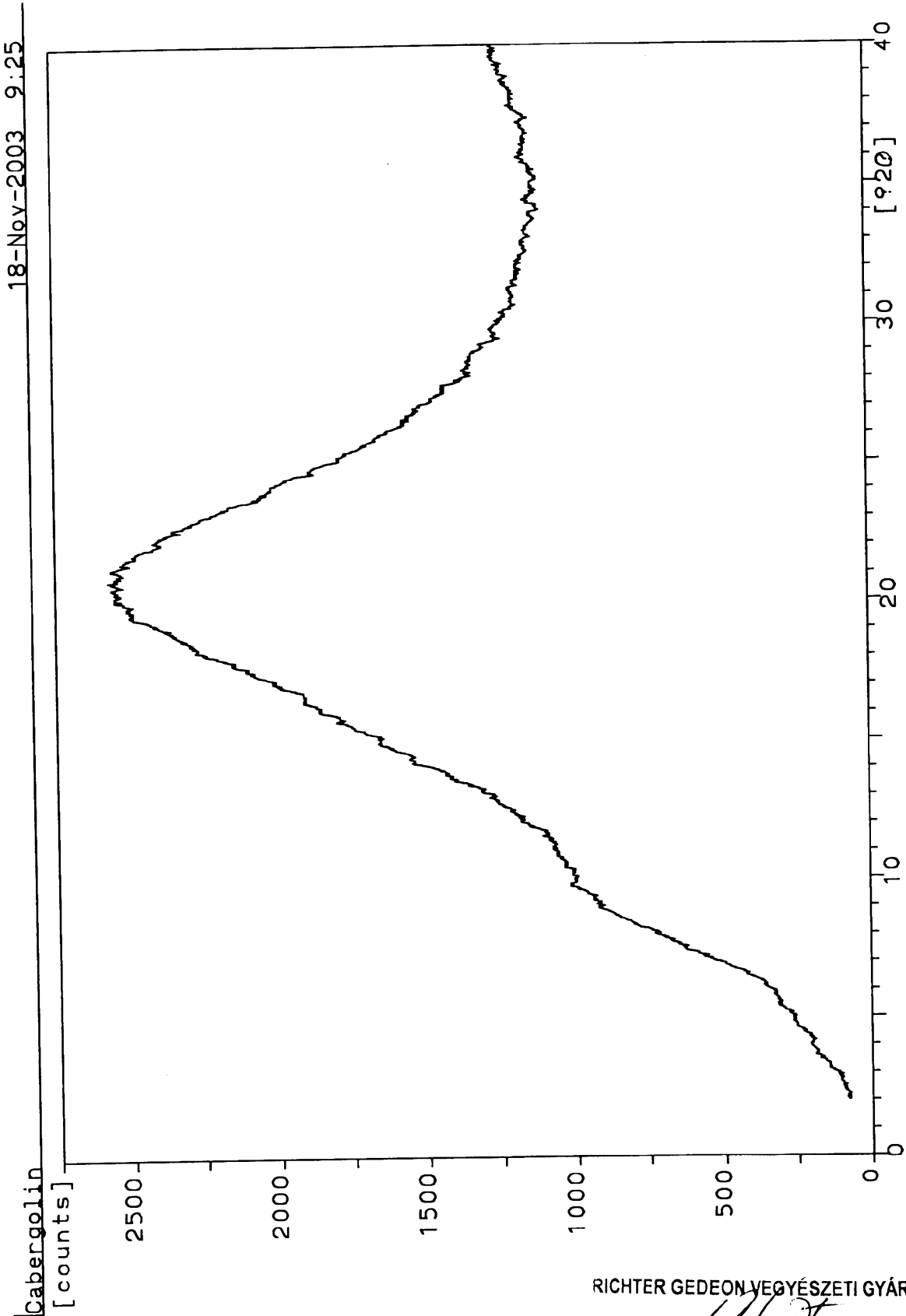
P0400517

7800

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.

3/1

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



6. ábra

03096233.RD  
RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT.

*[Signature]*  
Dr. Pótgár István  
osztályvezető

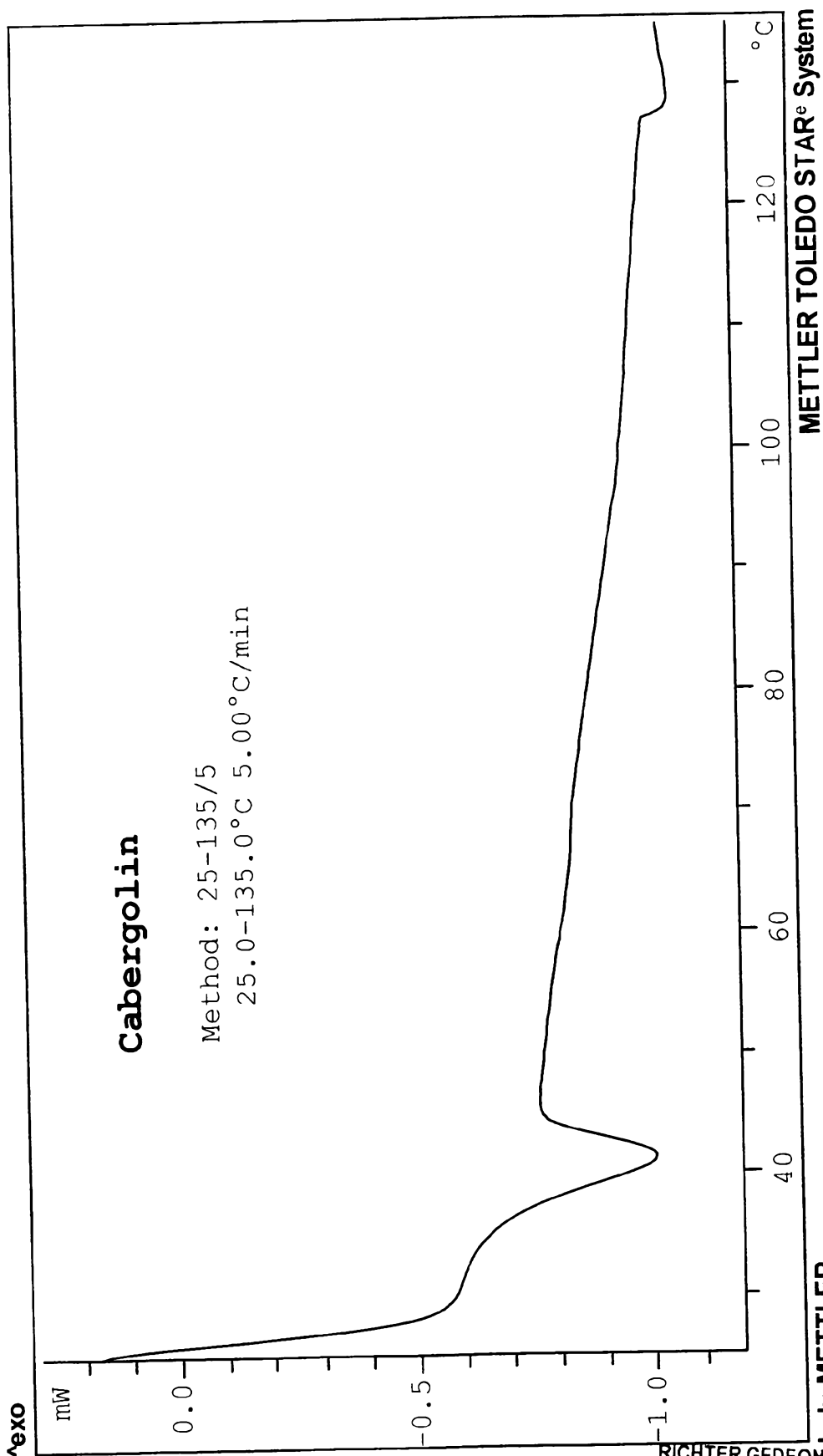
P0400517

7800

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.

3/2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



7. ábra

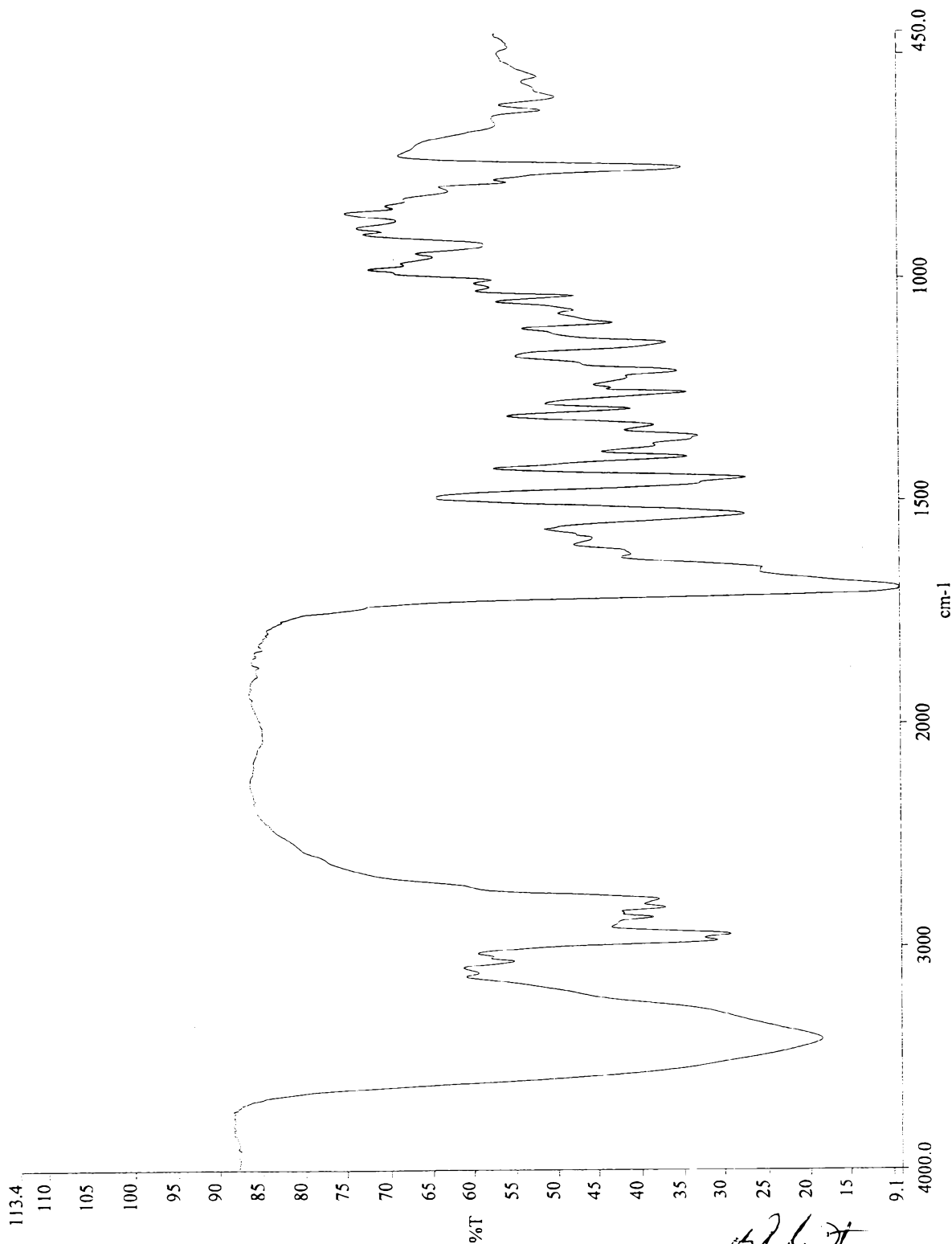
RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT.  
Dr. Polgár István  
osztályvezető

P0400517

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.

79.00

3/3



d:\ment\pel\_data\spectra\cabergolin\cabergolin.sp - acetontól krist.

8. ábra

*István Polgár*  
RICHTER GÉDEON-VEGYÉSZETI GYÁR RT.  
Dr. Polgár István  
osztályvezető