



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 953984

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 11.06.80(21) 2937551/23-04

(23) Приоритет - (32) 12.06.79

(31) 5476/79 (33) Швейцария
5477/79

Опубликовано 23.08.82. Бюллетень № 31

Дата опубликования описания 25.08.82

(51) М. Кл.³

C 07 D 519/02//
A 61 K 31/475

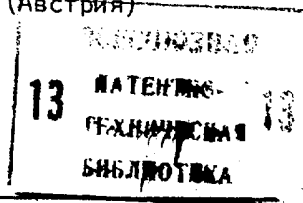
(53) УДК 547.945.
.1.07(088.8)

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Георг Боллигер (Швейцария) и Петер Штюцц (Австрия)

(71) Заявитель

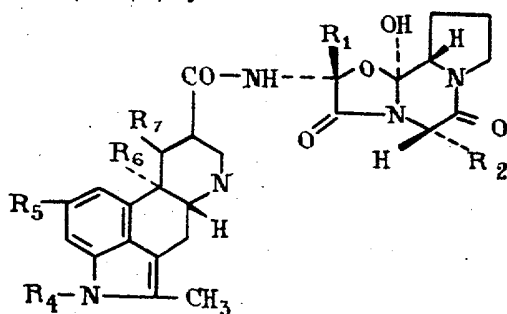
Иностранная фирма
"Сандос АГ"
(Швейцария)



(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ЭРГОПЕПТИНА ИЛИ ИХ СОЛЕЙ

1

Изобретение относится к способу получения новых производных эргопептина общей формулы



- где R₁ - алкил с 1-4 атомами углерода; 15
R₂ - алкил с 1-6 атомами углерода или бензил;
R₃ и R₄ - независимо друг от друга - водород или алкил с 1-4 атомами углерода; 20
R₅ - водород;
R₆ и R₇ - вместе образуют простую связь или R₆ и R₇ - водород,

2

или их солей, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

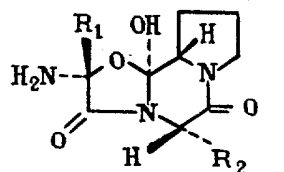
Соединения общей формулы (1) в литературе не описаны.

5 Известен способ получения производных эргопептина конденсацией реакционноспособного производного 2-метиллизергиновой кислоты с солью аминоклонида.

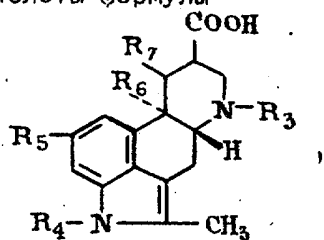
10 Применение известного способа позволяет получать новые производные эргопептина формулы (1), обладающие фармакологическими свойствами [1].

Цель изобретения - расширение арсенала средств воздействия на живой организм.

Для достижения цели согласно способу получения производных эргопептина общей формулы (1), заключающемуся в том, что соль соединения формулы



где R_1 и R_6 имеют вышеприведенные значения, подвергают конденсации с реакционно-способным производным λ -метиллизергиновой кислоты формулы



где $R_3 - R_7$ имеют вышеприведенные значения,

и полученные продукты выделяют или переводят в их соли.

Пример 1. 2-Метил- α -эргокриптинин и 2-метил- α -эргокриптин.

2,82 г (10 ммоль) безводной 2-метиллизергиновой кислоты растворяют в 25-мл абсолютного диметилформаида путем добавления 2,28 г (20 ммоль) трифторуксусной кислоты и при постоянном перемешивании доводят до -10°C . При этой температуре в течение 5 мин по каплям добавляют смесь 2,52 г (12 ммоль) ангидрида трифторуксусной кислоты в 12 мл абсолютного ацетонитрила и перемешивают прозрачный раствор еще 10 мин. После этого вводят при сильном охлаждении 12 мл пиридина и 1,81 г (5 ммоль) (2R, 5S, 10aS, 10 Δ S) -2-амино-5-изобутил-10 Δ -гидрокси-2-изопропил-октагидро-3,6-диоксо-8Н-оксазол-(3,2-а)пирроло(2,1-с)пиразингидро-35 хлорида и продолжают перемешивать реакционную смесь в течение 1 ч при температуре между минус 10 и 0°C .

Для приготовления разводят в 200 мл метиленхлорида и встряхивают с 100 мл 2 н. раствора соды. Водную фазу еще трижды дополнительно экстрагируют порциями метиленхлорида по 100 мл. Объединенные органические фазы высушивают над сульфатом натрия и выпаривают под вакуумом. Остаток подвергают хроматографированию на 50-кратном количестве силикагеля, причем чистый 2-метил- α -эргокриптинин элюируют 2% метанола в метиленхлориде и подвергают кристаллизации из смеси метиленхлорида и эфира.

Температура плавления $225-227^\circ\text{C}$ (разрушение); $[\alpha]_D^{20} = +412^\circ$ (с = 0,4 в хлороформе).

Смешанные фракции вначале, а затем и чистый 2-метил- α -эргокриптин элюируют 3% метанола в метиленхлориде, за-

тем после добавления 1 эквивалента фумаровой кислоты 2-метил- α -эргокриптин кристаллизуют из абсолютного этанола. Температура плавления - $181-184^\circ$ (разрушение); $[\alpha]_D^{20} = +25^\circ$ (с = 0,2 в этаноле).

Нижеследующие соединения по формуле (1) могут быть получены аналогично способу по примеру 1.

Пример 2. 2-Метил-эрготаминин.

Кристаллизация из смеси метиленхлорида и эфира. Температура плавления $219-221^\circ\text{C}$ (разрушение); $[\alpha]_D^{20} = +398^\circ$ (с = 1,0 в хлороформе).

Пример 3. 2-Метил-эрготамин. Кристаллизация из смеси метиленхлорида и бензола. Температура плавления $169-171^\circ\text{C}$ (разрушение); $[\alpha]_D^{20} = -100^\circ$ (с = 1,0 в хлороформе).

Пример 4. 1,2-Диметил-эрготамин.

Кристаллизация как гидротартрата из абсолютного этанола. Температура плавления $178-179^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +44^\circ$ (с = 1,0 в диметилформаиде).

Пример 5. 2-Метил-6-нор-изопропил-9,10-дигидроэрготамин.

Кристаллизация из метанола. Температура плавления 172°C (разрушение); $[\alpha]_D^{20} = -60,2^\circ$ (с = 1,3 в метиленхлориде).

Пример 6. 2-Метил-9,10-дигидро- β -эргокриптин.

Кристаллизация из метиленхлорида и эфира. Температура плавления $187-190^\circ\text{C}$ (разрушение); $[\alpha]_D^{20} = -3,8^\circ$ (с = 0,4 в хлороформе).

Пример 7. 2-Метил-9,10-дигидро-эрготамин.

Кристаллизация из метиленхлорида и уксусного эфира. Температура плавления $185-186^\circ\text{C}$ (разрушение); $[\alpha]_D^{20} = -77,5^\circ$ (с = 1,0 в пиридине).

Пример 8. 2-Метил-9,10-дигидроэргокристин.

Кристаллизация в виде гидрофумарата из метиленхлорида уксусного эфира. Температура плавления $191-192^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -13,9^\circ$ (с = 0,6 в метаноле).

Пример 9. 2-Метил-9,10-дигидро-эргонин.

Кристаллизация из метиленхлорида и бензола. Температура плавления $172-174^\circ\text{C}$ (разрушение); $[\alpha]_D^{20} = -57^\circ$ (с = 1,0 в пиридине).

Пример 10. 2-Метил-9,10-дигидро-эргокорнин.

Кристаллизация из метилхлорида и бензола. Температура плавления 172-174°C (разрушение); $[\alpha]_D^{20} = -58^{\circ}$ (с = 1,0 в пиридине).

Пример 11. 2-Метил-9,10-ди-5 гидро-эргокриптин.

Кристаллизация из метилхлорида и эфира. Температура плавления 179-182°C (разрушение); $[\alpha]_D^{20} = -2,4^{\circ}$ (с = 0,55 в хлороформе).

Пример 12. 2-Метил-2 β -изо-10 пропил-5 α -н-бутил-эргопентин.

Кристаллизация как гидрофумарата из уксусного эфира и ацетона. Температура плавления 157-160°C (разрушение) 15 $[\alpha]_D^{20} = +54^{\circ}$ (с = 0,55 в диметилформамиде).

Пример 13. 2-Метил-эргокриптин.

Кристаллизация из метилхлорида и изопропилового эфира. Температура плавления 165-168°C (разрушение); $[\alpha]_D^{20} = +40,9^{\circ}$ (с = 0,45 в диметилформамиде).

Пример 14. 2-Метил- β -эрго-25 криптин.

Кристаллизация из метилхлорида и изопропилового эфира. Температура плавления 177-180°C (разрушение); $[\alpha]_D^{20} = +30,0^{\circ}$ (с = 0,53 в диметилформамиде).

Пример 15. 2-Метил-эргокорнин.

Кристаллизация как гидрофумарата из смеси уксусного эфира и этанола. Температура плавления 186-189°C разрушение; $[\alpha]_D^{20} = +40,7^{\circ}$ с=0,59 в диметилформамиде).

Пример 16. 2-Метил-6-диметил-2 β -изопропил-5 α -изобутилэргопептин.

Кристаллизация из метилхлорида 40 и эфира. Температура плавления 172-175°C разрушение; $[\alpha]_D^{20} = +60,0^{\circ}$ (с = 0,21 в диметилформамиде).

Пример 17. 2-Метил-6-деметил-6-этил-2 β -изопропил-5 α -изобутил-эрго-45 пептин.

Кристаллизация как гидросульфата из смеси уксусного эфира и эфира. Температура плавления 142-147°C (разрушение); $[\alpha]_D^{20} = +43,2^{\circ}$, (с = 0,45 в диметил-50 формамиде).

Новые соединения формулы (1) на основании их допаминирующих свойств могут найти применение для лечения болезни Паркинсона.

Соединения согласно изобретению также обладают тормозящим действием в отношении секреции пролактина и по этой причине могут, например,

найти применение при лечении акромегалии.

Они проявляют свойства, повышающие вегильность и психостимулирующую активность. По этой причине они могут применяться при церебральных нарушениях сосудистой системы, при церебральном склерозе, при церебральной недостаточности или при потерях сознания на основании полученных травм черепа.

Кроме того, эти соединения проявляют антидепрессивное действие и могут применяться в качестве антидепрессантов.

Наконец, они обладают активностью в отношении тонизации сосудов, причем центральных, а также оказывают влияние на параметры кровообращения центрального и периферийного, и могут применяться при лечении мигрени и местных болей или применяться для профилактики тромбозов.

Соединения, полученные по предлагаемому способу, могут смешиваться с обычными используемыми в фармацевтической промышленности разбавителями или носителями и в случае необходимости с другими вспомогательными веществами и могут вводиться, например, орально или парентерально. Орально они могут применяться в виде таблеток, диспергирующей пудры, гранул, капсул, сиропа, суспензий, растворов и эликсиров; парентерально они могут вводиться в виде растворов или суспензий, например, в виде стерильных инъекционных водных растворов. Препараты, принимаемые орально, могут содержать одну или несколько добавок, таких как подслащивающее средство, добавки, придающие вкус, красители и консервирующие средства с тем, чтобы можно было приготовить хороший на вкус и хороший по внешнему виду препарат. В таблетках действующее вещество может быть перемешано с обычными для фармацевтической промышленности вспомогательными веществами, например, с инертными разбавителями, такими как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, тальк, средствами для гранулирования, средствами для разрушения таблеток, такими как крахмал или альгиновая кислота, связывающими веществами, такими как крахмал, желатин, с веществами, придающими скользкость, например, стеарат магния, стеариновая кислота и тальк. Таблетки известными

способами могут быть снабжены покрытиями с тем, чтобы их разрушение и всасывание в желудочно-кишечном тракте производилось бы с определенным запаздыванием, а их активность сохранялась бы в течение длительного промежутка времени. Точно также в суспензиях, сиропах и эликсирах действующее вещество может быть смешано с вспомогательными веществами, которые являются обычными для подобных лечебных препаратов, например, суспендирующими средствами, такими как метилцеллюлоза, трагакант и альгинат натрия, со смазывающими веществами, такими как лецитин, полиоксиэтиленстеарат и полиоксиэтиленорбитанмоноолеат, и консервирующими средствами, такими как этилпарагидроксibenзоат. Капсулы могут содержать активное вещество как единственный компонент или в смеси с другими твердыми разбавителями, такими как карбонат кальция, фосфат кальция или каолин. Инъецируемые препараты готовятся также обычным способом. Фармацевтические препараты содержат до 90% действующего вещества в смеси с носителями или добавками. В отношении производства и приема внутрь твердые формы препарата являются более предпочтительными, как таблетки или капсулы.

Фармацевтические формы изготавливаются известными способами.

Таблетки

Соединение по формуле (I), например,	Масса, кг
2-метил-9,10-дигидроэрготаминмесилат	1,025
Винная кислота	0,1
Лактоза	84,975
Кукурузный крахмал	8,0
Желатин	0,3
Стеарат магния	0,5
Стеариновая кислота	1,1
Тальк	4,0

Капсулы

Соединение по формуле (I), например	Масса, кг
2-метил-9,10-дигидроэрготамин	1,0
Разбавитель (крахмал и т.п.)	299 мг

Составитель И. Федосеева

Редактор Н. Джуган
Заказ 6299/83

Техред М. Рейвес
Тираж 445

Корректор С. Шекмар
Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

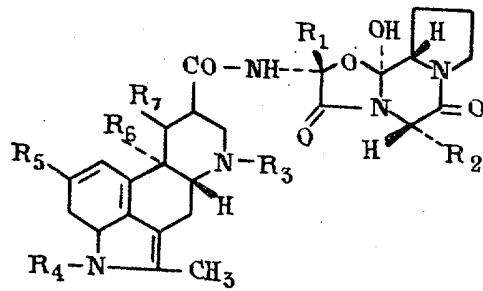
по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4

Формула изобретения

Способ получения производных эргопептина общей формулы I



где R_1 - алкил с 1-4 атомами углерода;

R_2 - алкил с 1-6 атомами углерода или бензил;

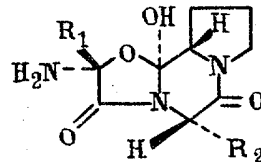
R_3 и R_4 - независимо друг от друга водород или алкил с 1-4 атомами углерода;

R_5 - водород;

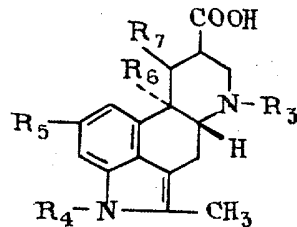
R_6 и R_7 - вместе образуют простую связь или

R_6 и R_7 - водород,

или их солей, отличающийся тем, что соль соединения общей формулы II



где R_1 и R_6 имеют приведенные значения подвергают конденсации с реакционноспособным производным 2-метиллизергиновой кислоты общей формулы III



где R_3 - R_7 имеют приведенные значения

и полученные продукты выделяют или переводят в их соли.

Источники информации,

50 принятые во внимание при экспертизе

1. Патент Швейцарии № 601321, кл. С 07 D 519/02. опублик. 1978.