



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1272988** **A3**

(51)4 C 07 D 457/12

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

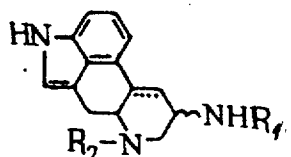
К ПАТЕНТУ

- (21) 3470940/23-04
(22) 03.08.82
(31) Р 3135305.3
(32) 03.09.81
(33) DE
(46) 23.11.86.Бюл. № 43
(71) Шеринг АГ (DE)
(72) Герхард Зауер и Грегор Хаффер (DE)
(53) 547.945.1.07(088.8)
(56) Каррер П. Курс органической химии. М.: Госхимиздат, 1960, с.163.

Патент ФРГ № 2924102,
кл. C 07 D 457/12, опублик. 1980.

- (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЭРГОЛИНОВ ИЛИ
ИХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ СОЛЕЙ

(57) Изобретение относится к замещен-
ным синтетическим эрголиновым алкало-
идам (I), в частности веществам общей
формулы



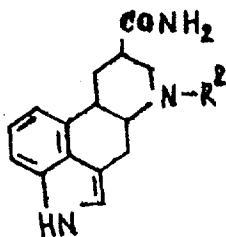
где R_1 - H или C(O);

R_2 - C_1 - C_3 -алкил, при этом груп-
па NHR_1 может находиться
в α - или β -положении, или

их физиологически приемлемых солей,
которые используются в медицине для
лечения заболеваний мозга. Для упро-
щения процесса получения (I) синтез
ведут из соответствующего амида эрго-
линилкарбоновой кислоты и ацетата
свинца (IV) в присутствии безводного
карбоната щелочного и щелочно-земель-
ного металла. Затем обрабатывают во-
дой в присутствии кислоты или диэтил-
амина с последующим при необходимости
переводом в соль физиологически при-
емлемой кислоты. Эти условия обеспе-
чивают сокращение стадий до двух про-
тив шести.

(19) **SU** (11) **1272988** **A3**

Изобретение относится к усовершенствованному способу получения эрголинов общей формулы



где R_1 - водород или остаток $\text{CON}(X)_2$ при X - этил, причем группа NHR_1 может находиться в α - или β -положении;

R_2 - низший алкил, имеющий 1-3 углеродных атома, $C_9 \dots C_{10}$ - простая или двойная углерод-углеродная связь, или их физиологически приемлемых солей, которые являются ценными фармакологически активными соединениями и также служат полупродуктами в синтезе таковых.

Целью изобретения является создание упрощенного способа получения эрголиновых соединений, позволяющего расширить ассортимент целевых продуктов и повысить стереоселективность процесса, что достигается обработкой соответствующего амида эрголинилкарбоновой кислоты ацетатом свинца (IV) в присутствии безводного карбоната щелочного металла или щелочно-земельного металла.

Пример 1. 534,6 мл амида изолизергиновой кислоты (2 ммоль) растворяют в 10 мл диметилформамида. После добавки 0,6 г карбоната калия при охлаждении ледяной водой в реакционную смесь порциями вводят 1,8 г ацетата свинца (IV) (98%-ного, 4 ммоль) в течение 3 мин, перемешивают 5 мин и прикапывают 8 мл свежеперегнанного диэтиламина. Спустя 10 мин разбавленный 50 мл метиленхлорида реакционный раствор промывают дважды по 10 мл 16%-ным водным раствором аммиака и дополнительно 500 мл воды. Высушенную над сульфатом магния и упаренную органическую фазу фильтруют на 50 г окиси алюминия (нейтральная, стадия активности II), элюируя с помощью смеси метиленхлорид - уксусный эфир 80:20. Остающийся после выпаривания остаток, который состоит из 3-(9,10-дидегидро-6-метил-8 β -эрголинил)-1,1-диэтилмочевины, растворяют в 10 мл этанола, добавляют раствор 0,25 г малеиновой кислоты в 5 мл этанола, выпаривают на 2/3 объема и оставляют кристаллизоваться после затравки кристаллов в течение ночи в холодильнике. Выделяют 0,51 г 3-(9,10-дидегидро-6-метил-8 α -эрголинил)-1,1-диэтилмочевиногидромалеата.

$[\alpha]_D^{25} = +288$, $c = 0,5$ (метанол).

Пример 2. 267,3 мл амида изолизергиновой кислоты (1 ммоль), как и в примере 1, вводят во взаимодействие с ацетатом свинца (IV). В реакционную смесь затем осторожно вносят в 25 мл 1 н.серной кислоты, которая предварительно подогрета до 85°C, дополнительно перемешивают в течение 5 мин, после охлаждения смешивают порциями с 2 г бикарбоната натрия и после добавки 25 мл метиленхлорида продолжают перемешивать в течение 15 мин. Весь реакционный раствор фильтруют через кизельгур, водную фазу экстрагируют дважды по 20 мл метиленхлоридом. Остаток после выпаривания объединенных метиленхлоридных фаз фильтруют с помощью смеси метанол - вода 95:5 через силикагель. Получают 84 мг 9,10-дидегидро-6-метилэрголин-8 α -амина.

$[\alpha]_D^{25} = +260$, $c = 0,5$ (пиридин).

Пример 3. Аналогично примеру 1 295 мг амида 9,10-дидегидро-6-н-пропил-8 α -эрголинкарбоновой кислоты вводят во взаимодействие с ацетатом свинца (IV) до получения изоцианата, который реагирует с диэтиламином с образованием соответствующей мочевины. После обработки получают, согласно хроматографии на окиси алюминия с помощью смеси метиленхлорид - уксусный эфир, 120 мг 3-(9,10-дидегидро-6-н-пропил-8 α -эрголинил)-1,1-диэтилмочевины.

Получение исходного материала.

Из 3,1 г метилового эфира 9,10-дидегидро-6-н-пропил-8 β -эрголинкарбоновой кислоты путем выдерживания при отстаивании в растворе аммиака в этиленгликоле получают смесь изомерных амидов, из которой хроматографически выделяют 1,2 г 9,10-дидегидро-6-н-пропил-8 α -эрголинкарбоновой кислоты.

$[\alpha]_D^{25} = +297$, $c = 0,5$ (пиридин).

Пример 4. 538 мг амида 6-метилэрголин-8 α -карбоновой кислоты (2 ммоль), как описано в примере 1,

вводят во взаимодействие с ацетатом свинца (IV) с получением изоцианата. Последний переводят в 1,1-диэтил-3-(6-метил-8 α -эрголинил)-мочевину с помощью диэтиламина. Выход 290 мг; $[\alpha]_D^{25} = +29^\circ$ (0,5%-ный раствор в хлороформе).

Получение исходного материала.

Примерно в 10 мл безводного аммиака при -70°C растворяют 100 мг лития 10 и при этой температуре добавляют 1 ммоль амида изолизергиновой кислоты и 1,5 ммоль анилина в 5 мл тетрагидрофурана в течение нескольких минут. Если раствор обесцвечивают, то добавляют еще незначительное количество лития. Затем перемешивают в течение 30 мин при -70°C , смешивают с хлористым аммонием вплоть до обесцвечивания и аммиак выпаривают. Остаток обрабатывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, насыщают поваренной солью и встряхивают с хлороформом или уксусным эфиром. Органическую фазу высушивают над сульфатом 25 натрия, выпаривают и остаток кристаллизуют из этанола. Получают амид 6-метилэрголин-8 α -карбоновой кислоты с выходом 90%.

$[\alpha]_D^{25} = 2^\circ$, $c=0,5$ (пиридин).

Пример 5. Аналогично примеру 1 амид 6-н-пропилэрголин-8 α -карбоновой кислоты, который получают за счет восстановления амида 9,10-дидегидро-6-н-пропилэрголин-8 α -карбоновой кислоты литием в жидком аммиаке, превращают в 1,1-диэтил-3-(6-н-пропил-8 α -эрголинил)-мочевину. После хроматографирования и взаимодействия с винной кислотой выделяют соединение в виде тартрата. Выход 45% от теории.

$[\alpha]_D^{25} = +15^\circ$ (0,5%-ный в пиридине).

Пример 6. Аналогично примеру 1 1 ммоль амида лизергиновой кислоты (267 мг) окисляют с помощью ацетата свинца (IV) и образовавшийся изоцианат вводят во взаимодействие с диэтиламином с получением 3-(9,10-дидегидро-6-метил-8 β -эрголинил)-1,1-диэтилмочевинной. Выход 210 мг.

$[\alpha]_D^{25} = +100^\circ$ (0,5%-ный в пиридине)

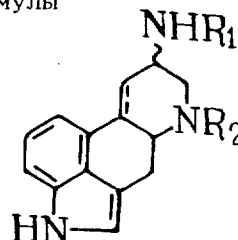
Пример 7. 267 мг амида лизергиновой кислоты (1 ммоль), как опи-

сано в примере 2, вводят во взаимодействие с ацетатом свинца (IV) и обрабатывают далее, причем получают 110 мг 9,10-дидегидро-6-метилэрголин-8 β -амин.

$[\alpha]_D^{25} = 94^\circ$ (0,5%-ный в пиридине).

Формула изобретения

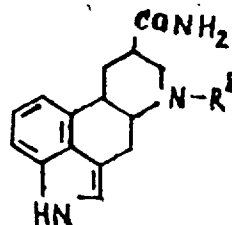
1. Способ получения эрголинов общей формулы



где R_1 - водород или остаток $\text{CON}(\text{X})_2$, при X - этил, причем группа NHR_1 может находиться в α - или β -положении;

R_2 - низший алкил, имеющий 1-3 углеродных атома, $\text{C}_9, \dots, \text{C}_{10}$ - простая или двойная углерод-углеродная связь,

или их физиологически приемлемые соли из реакционноспособных производных эрголинилкарбоновых кислот через образование промежуточного изоцианата, отличающийся тем, что, с целью упрощения процесса и расширения ассортимента целевых продуктов, амид эрголинилкарбоновой кислоты общей формулы



где R_2 имеет указанные значения, в апротонном растворителе, таком как диметилформамид, обрабатывают ацетатом свинца (IV) в присутствии безводного карбоната щелочного металла или щелочно-земельного металла и затем вводят во взаимодействие с водой в присутствии кислоты или диэтиламина, после чего при необходимости с помощью физиологически приемлемой кислоты переводят в соответствующую соль.

ВНИИПИ Заказ 6353/59 Тираж 379 Подписное

Произв.-полигр. пр-тие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4