



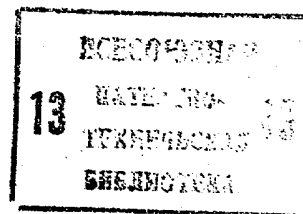
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU (11) 1022660 A**

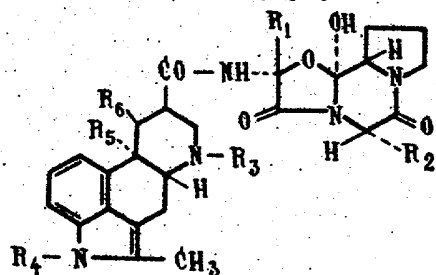
3(51) C 07 D 519/02 // A 61 K 31/48

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

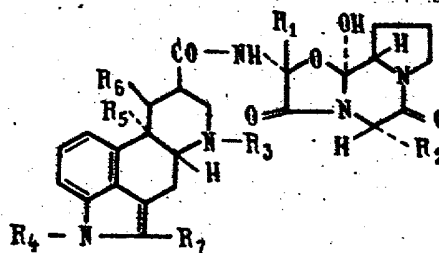
ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



- (21) 3299048/23-04
(22) 24.06.81
(23) 11.06.80
(31) 5478/79; 5479/79
(32) 12.06.79
(33) Швейцария
(46) 07.06.83. Бюл. № 21
(62) 2937551/23-04
(72) Георг Боллигер (Швейцария)
и Петер Штютц (Австрия)
(71) Сандос АГ (Швейцария)
(53) 547.945.1.07(088.8)
(56) 1. Патент США № 4091099,
кл. 424-268, опублик. 23.05.78.
2. Бартошевич Р. и др. Методы
восстановления органических соедине-
ний. М., 1960, с. 163-164.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
ЭРГОПЕПТИНА ИЛИ ИХ СОЛЕЙ.
(57) Способ получения производных
эргопептина общей формулы



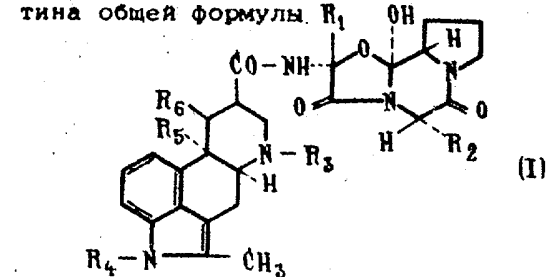
где R_1 - C_1 - C_3 -алкил;
 R_2 - C_3 - C_4 -алкил или бензил;
 R_3 - водород или C_1 - C_3 -алкил;
 R_4 - водород или метил;
 R_5 и R_6 образуют углерод-углерод-
ную связь или
 R_5 и R_6 - водород,
или их солей, отличающийся
от того, что соединение общей фор-
мулы



где R_1 - R_6 имеют указанные значения,
а R_7 - 1,3-дитиан-2-ил- или 2-(1,3)-
-дитиоланогруппа, восстанавливают с
использованием в качестве катализа-
тора никеля Ренея средней активности
или с помощью бориды никеля в этилен-
гликоле и полученные целевые соеди-
нения выделяют в свободном виде или
в случае необходимости переводят в
соли.

(19) **SU (11) 1022660 A**

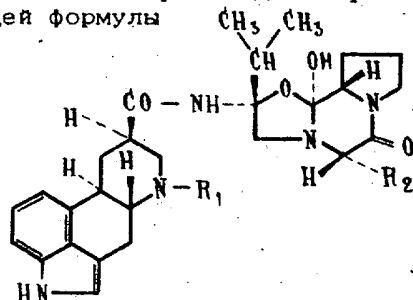
Изобретение относится к способу получения новых производных эргопептина общей формулы



где R_1 - C_1 - C_3 -алкил;
 R_2 - C_3 - C_4 -алкил или бензил;
 R_3 - водород или C_1 - C_3 -алкил;
 R_4 - водород или метил;
 R_5 и R_6 образуют углерод-углеродную связь или
 R_5 и R_6 - водород,
 или их солей, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Соединения формулы 1 могут находиться в форме двух изомерных групп, а именно с конфигурациями 8R и 8S. Предпочтительными являются соединения формулы 1 с конфигурацией 8R.

Известны производные эргопептина общей формулы



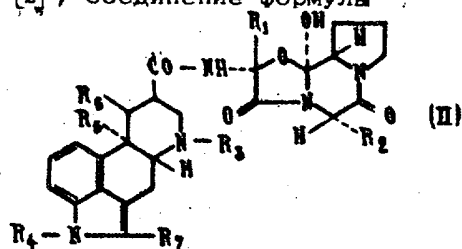
где R_1 - водород, C_2 - C_8 -алкил или C_7 - C_9 -фенилалкил;
 R_2 - разветвленный C_2 - C_4 -алкил или бензил,

получаемые конденсацией производного лизергиновой кислоты с соответствующим производным оксазолопирролизина, которые обладают фармакологической активностью [1].

Известен также способ восстановления сульфосодержащих групп до метильной группы [2].

Цель изобретения - получение новых производных эргопептина, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Поставленная цель достигается тем, что согласно предлагаемому способу, основанному на известном методе [2], соединение формулы



где R_1 - R_6 имеют указанные значения, а R_7 - 1,3-дитиан-2-ил- или 2-1,3-дитиоланогруппа, восстанавливают с использованием в качестве катализатора никеля Ренея средней активности или с помощью бориды никеля в этиленгликоле, и полученные целевые соединения выделяют в свободном виде или, в случае необходимости, переводят в соли.

Предварительную обработку скелетного никелевого катализатора производят, например, таким образом, что водную суспензию катализатора частично заменяют смесью ацетона и диметилформамида. Если в качестве восстановителя применяют борид никеля, то его получают предпочтительно *in situ*.

Предлагаемые соединения выделяют и очищают из реакционной смеси известными способами.

В случае, если соединения являются ненасыщенными в 9 и 10 положениях, то их получают в форме смесей изомеров 8R и 8S, которые разделяют известными способами, например хроматографическим. В случае необходимости 8R и 8S изомеры могут подвергаться известными способами эпимеризации, например посредством обработки кислотами.

Пример 1. 2-Метил- α -эргокриптин.

А. 2-(1,3-Дитиан-2-ил)- α -эргокриптин. К охлажденному до -15°C и хорошо перемешиваемому раствору примерно 1,2 эквивалента 2-хлор-1,3-дитиана в абсолютном хлороформе быстро по каплям добавляют раствор 11,5 г (20 ммоль) α -эргокриптина в хлороформе. Реакционную смесь нагревают примерно до $5-10^\circ\text{C}$ при немедленном выпадении черного осадка, затем перемешивают еще в течение 10 мин при этой же температуре.

Добавляя 2 М раствора соды, раствор подщелачивают и затем производят экстрагирование смесью метилхлорида и метанола в соотношении 9:1. Органические фазы промывают насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Получают 16,7 г оранжево-коричневого вещества в виде пены, которое может непосредственно применяться для удаления из него серы или после очистки на 50-кратном количестве силикагеля с 2% метанола в метилхлориде в качестве элюента или после добавления эквивалентного количества maleиновой кислоты кристаллизуются из смеси уксусного эфира и эфира в виде гидроmaleината.

Т.пл. $163-165^\circ\text{C}$ (разложение);
 $(\alpha)_D^{20} = +111^\circ$ ($c = 0,55$ в диметилформамиде).

Б. 2-Метил- α -эргокриптин. Водную суспензию 105 мл скелетного никелевого катализатора W6 в атмосфере азота неоднократно встряхивают в смеси ацетона и диметилформамида в соотношении 8:2 до тех пор, пока находящийся сверху раствор при разведении метиленхлоридом не будет давать никакой мути (примерно 3-4 раза).

7,5 г полученного по способу А сырого продукта в 150 мл ацетона, который содержит 20% диметилформамида, быстро добавляют к взвеси 105 мл предварительно обработанного скелетного никелевого катализатора в 100 мл той же самой смеси растворителей. Через 15 мин после непрерывного перемешивания при комнатной температуре (максимум 30°C) отфильтровывают катализатор, промывают в нескольких порциях (примерно 300 мл) вышеуказанной смеси растворителей и отгоняют растворители под вакуумом. Получают коричневую пенообразную массу, которая впитывает этанол, и после добавления эквивалента фумаровой кислоты кристаллизуют в виде гидрофумарата.

Т.пл. 181-184°C (разрушение); $(\alpha)_D^{20} = +25,1^\circ\text{C}$ ($c = 0,2$ в этаноле).

По аналогии со способом, описанным в примере 1, могут быть получены 2-метил- α -эргокриптинин (т.пл. 225-227°C (разложение) (из дихлорэтана эфир); $(\alpha)_D^{20} = +41,2^\circ\text{C}$ ($c = 0,4$ в хлороформе), и соединения по примерам 2 - 17.

Пример 2. 2-Метил-эрготамин. Кристаллизация из смеси метиленхлорида и эфира. Т.пл. 219-221°C (разрушение); $(\alpha)_D^{20} = +398^\circ\text{C}$ ($c = 1,0$ в хлороформе).

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

Пример 4. 1,2-Диметил-эрготамин. Кристаллизация в виде гидрогартрата из абсолютного этанола. Т.пл. 178-179°C ($\alpha)_D^{20} = +344^\circ\text{C}$ ($c = 1,0$ в диметилформамиде).

Пример 5. 2-Метил-6-нор-изопропил-9,10-дигидроэрготамин. Кристаллизация из метанола. Т.пл. 172°C (разрушение); $(\alpha)_D^{20} = -60,2^\circ\text{C}$ ($c = 1,3$ в метиленхлориде).

Пример 6. 2-Метил-9,10-дигидро- β -эргокриптин. Кристаллизация из метиленхлорида и эфира. Т.пл. 187-190°C (разрушение); $(\alpha)_D^{20} = -3,8^\circ\text{C}$ ($c = 0,4$ в хлороформе).

Пример 7. 2-Метил-9,10-дигидроэрготамин. Кристаллизация из метиленхлорида и уксусного эфира. Т.пл. 185-186°C (разрушение); $(\alpha)_D^{20} = -77,5^\circ\text{C}$ ($c = 1,0$ в пиридине).

Пример 8. 2-Метил-9,10-дигидроэргокриптин. Кристаллизация в виде гидрофумарата из метиленхлорида и уксусного эфира. Т.пл. 191-192°C; $(\alpha)_D^{20} = -13,9^\circ\text{C}$ ($c = 0,5$ в метаноле).

Пример 9. 2-Метил-9,10-дигидроэргонин. Кристаллизация из метиленхлорида и бензола. Т.пл. 172-174°C (разрушение); $(\alpha)_D^{20} = -57^\circ\text{C}$ ($c = 1,0$ в пиридине).

Пример 10. 2-Метил-9,10-дигидроэргокорнин. Кристаллизация из метиленхлорида и бензола. Т.пл. 172-174°C (разрушение); $(\alpha)_D^{20} = -58^\circ\text{C}$ ($c = 1,0$ в пиридине).

Пример 11. 2-Метил-9,10-дигидроэргокриптин. Кристаллизация из метиленхлорида и эфира. Т.пл. 179-182°C (разрушение); $(\alpha)_D^{20} = -2,4^\circ\text{C}$ ($c = 0,55$ в хлороформе).

Пример 12. 2-Метил-2' β -изопропил-5' α -н-бутилэргопептин. Кристаллизация в виде гидрофумарата из уксусного эфира и ацетона. Т.пл. 157-160°C (разрушение); $(\alpha)_D^{20} = +54^\circ\text{C}$ ($c = 0,55$ в диметилформамиде).

Пример 13. 2-Метил-эргокриптин. Кристаллизация из метиленхлорида и изопропилового эфира. Т.пл. 165-168°C (разрушение); $(\alpha)_D^{20} = +40,9^\circ\text{C}$ ($c = 0,45$ в диметилформамиде).

Пример 14. 2-Метил- β -эргокриптин. Кристаллизация из метиленхлорида и изопропилового эфира. Т.пл. 177-180°C (разрушение); $(\alpha)_D^{20} = +30,0^\circ\text{C}$ ($c = 0,53$ в диметилформамиде).

Пример 15. 2-Метил-эргокорнин. Кристаллизация в виде гидрофумарата из смеси уксусного эфира и этанола. Т.пл. 186-189°C (разрушение); $(\alpha)_D^{20} = +40,7^\circ\text{C}$ ($c = 0,59$ в диметилформамиде).

Пример 16. 2-Метил-6-диметил-2' β -изопропил-5' α -изобутилэргопептин. Кристаллизация из диметиленхлорида и эфира. Т.пл. 172-175°C (разрушение); $(\alpha)_D^{20} = +60,0^\circ\text{C}$ ($c = 0,21$ в диметилформамиде).

Пример 17. 2-Метил-6-диметил-6-этил-2' β -изопропил-5' α -изобутилэргопептин. Кристаллизация в виде гидросульфата из смеси уксусного эфира и эфира. Т.пл. 142-147°C (разрушение); $(\alpha)_D^{20} = +43,2^\circ\text{C}$ ($c = 0,45$ в диметилформамиде).

Пример 18. 2-Метил-6-нор-6-изопропил-9,10-дигидроэрготамин. К раствору 3,58 г (5 ммоль) 2-(2-(1,3-дифенил)-6-нор-6-изопропил-9,10-дигидроэрготамин и 11,9 г никель (II)-хлоридгексагидрата в 120 мл этилен-

гликоля по каплям добавляют 3,8 г натрийборгидрида в 50 мл воды, затем в течение 2 ч производят выдерживание при 90°C. Черную суспензию отделяют на нутч-филтре, а фильтрат акстирагуют метиленхлоридом. После про-

мывки водой, высушивания и выпаривания растворителя получают беловатую массу, которую подвергают хроматографированию на 50-кратном количестве силикагеля. Полученное соединение элюируют в метилхлориде с добавлением 3% метанола.

Т.пл. 172°C (разрушение); $(\alpha)_{\text{D}}^{20} = -60,2^{\circ}\text{C}$ ($c = 1,3$ в метилхлориде).

Исходный материал может быть получен следующим образом.

60 мл абсолютного диметилформамида при перемешивании охлаждают до -20°C и по каплям обрабатывают раствором 2,7 г оксалилхлорида в 8,5 мл ацетонитрила. Затем добавляют 7,1 г (17,7 моль) сухой 2-(2-(1,3-дитиолано)-6-нор-6-изопропил-9,10-дигидролизергинной кислоты, причем во время растворения выпадает темно-коричневый осадок. После 30 мин перемешивания при 0°C при сильном охлаждении разбавляют 18 мл абсолютного пиридина и вносят 3,24 г (8,8 г моль) (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-амино-5-бензил-10-гидрокси-2-метил-октагидро-3,6-диоксо-8Н-оксазол(3,2-а)-пироло(2,1-с) пиазингидрохлорида, энергично перемешивают в течение 2 ч и медленно поднимают температуру от -10 до 0°C . Для подработки при сильном охлаждении растворяют или разбавляют с 36 мл цитратного буфера (pH 4) и посредством 2 н. содового раствора доводят реакцию до щелочной. После экстракции метилхлоридом, высушивания и упаривания экстракта сырой продукт подвергают хроматографированию на 20-кратном количестве силикагеля, причем 2-(2-(1,3-дитиолано)-6-нор-6-изопропил-9,10-дигидроэрготамин получают в виде пенистой желтой массы, которую можно использовать для последующего удаления серы без дополнительной очистки.

Предлагаемые соединения в экспериментах на животных проявляют интересные фармакологические свойства, в особенности стимулирующее действие в отношении допаминирующих рецепторов.

Эти новые вещества на основании их допаминирующих свойств могут найти применение для лечения болезни Паркинсона. Кроме того, они обладают тормозящим действием в отношении секреции пролактина и по этой причине могут, например, найти применение при лечении акромегалии.

Соединения проявляют также свойства, повышающие бдительность и психостимулирующую активность. Поэтому их можно применять при церебральных нарушениях сосудистой системы, церебральном склерозе, церебральной недостаточности или при потерях сознания на основании травм черепа.

Кроме того, предлагаемые соединения проявляют антидепрессивное дей-

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

Предлагаемые соединения можно смешивать с обычными используемыми в фармацевтической промышленности разбавителями или носителями, а в случае необходимости - с другими вспомогательными веществами и можно вводить, например, орально или парентерально. Орально можно применять в виде таблеток, диспергирующей пудры, гранул, капсул, сиропа, суспензий, растворов и эликсиров и парентерально - в виде растворов или суспензий, например в виде стерильных инъектируемых водных растворов.

Препараты, принимаемые орально, могут содержать одну или несколько добавок, таких как подслащающее средство, добавки, придающие вкус, красители и консервирующие средства, с тем, чтобы можно было приготовить хороший на вкус и 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 и разрушения таблеток, такими как крахмал или альгинатная 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 с определенным запаздыванием, а их активность сохранялась бы в течение длительного промежутка времени. Точно так же в суспензиях, сиропах и эликсирах действующее вещество может быть смешано с вспомогательными веществами, например суспендирующими средствами, такими как метилцеллюлоза, трагакант и альгинат натрия, со смачивающими веществами, такими как лецитин, полиоксиэтиленстеарат и полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, и консервирующими средствами, такими как этилпарагидроксибензоат. Капсулы могут содержать активное вещество как единственный компонент или в смеси с другими твердыми разбавителями, такими как карбонат кальция, фосфат кальция или каолин. Инъектируемые препараты готовят 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 (например таблетки или капсулы).

Фармацевтические формы изготавливаются известными способами.

Таблетки

Соединение формулы 1, например 2-метил-9,10-дигидроэрготаминмези-лат, кг

1,025

5

10

15

Винная кислота, кг 0,1
Лактоза, кг 84,975
Кукурузный крахмал, кг 8,0
Желатин, кг 0,3
Стеарат магния, кг 0,5
Стеариновая кислота, кг 1,1
Тальк, кг 4,0

Капсулы

Соединение формулы 1, например 2-метил-9,10-дигидроэрготамин, мг 1,0
Разбавитель (крахмал и т.п.), мг 299

В таблице приведены составы суспензий.

Жидкие формы	Масса, мг	
	Стерильные инъекционные суспензии	Оральные жидкие суспензии
Соединения формулы 1, например 2-метил-9,10-дигидроэрготамин	0,5	0,5
Натрийкарбоксиметилцеллюлоза	1,25	12,5
Метилцеллюлоза	0,4	-
Поливинилпирролидон	5,0	-
Лецитин	3,0	-
Бензиловый спирт	0,01	-
Магниевоалюминиевый силикат	-	47,5
Вкусовая добавка	-	-
Краситель	-	-
Метилпарабен	-	4,5
Пропилпарабен	-	1,0
Полисорбат 80 (например твин 80)	-	5,0
70%-ный сорбитовый раствор	-	2500,0
Буфер для регулирования значения pH для обеспечения стабильности	-	-
Вода	1 мл	5 мл

Составитель И. Федосеева
Редактор М. Рачкулинец Техред Т.Фанта Корректор О. Билак
Заказ 4081/51 Тираж 418 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