



Государственный комитет  
СССР  
по делам изобретений  
и открытий

# О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

## К ПАТЕНТУ

(11) 795477

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 13.12.77 (21) 2553348/23-04

(23) Приоритет - (32) 23.12.76

(31) Р 3134/76 (33) СФРЮ

(51) М. Кл.<sup>3</sup>

С 07 D 457/02  
//А 61 К 31/48

Опубликовано 070181 Бюллетень № 1

(53) УДК 547.94.  
.07(088.8)

Дата опубликования описания 09.01.81

(72) Авторы  
изобретения

Иностранцы  
Рудольф Ручман, Яня Коршич и Милена Котар  
(СФРЮ)

(71) Заявитель

Иностранное предприятие  
"Лек товарна фармацевтских ин кемичних izdelkov" н. сол. о.  
(СФРЮ)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2-БРОМ- $\alpha$ -ЭРГОКРИПТИНА

31754

Предлагается усовершенствованный способ получения 2-бром- $\alpha$ -эргокриптина, являющегося биологически активным соединением.

Известен способ получения 2-бром- $\alpha$ -эргокриптина путем бромирования  $\alpha$ -эргокриптина с применением в качестве бромирующего агента N-бромсукцинимид, N-бромкапролактама, N-бромфталимида и элементарного брома в таком 10  
растворителе, как диоксан. Выход 2-бром- $\alpha$ -эргокриптина составляет 30-40% [1].

Однако, несмотря на большой избыток бромирующего агента, процесс про-15  
ходит неселективно и незначительно.

Цель изобретения - увеличение выхода целевого продукта и повышение селективности процесса.

Предлагаемый способ получения 2-бром- $\alpha$ -эргокриптина отличается тем, что  $\alpha$ -эргокриптин бромуют пирролидонгидротрибромидом или N-бромсахарином при температуре от комнатной до 25  
55°C в растворе простого циклического эфира - диоксана или тетрагидрофурана, причем процесс проводят в инертной атмосфере в присутствии 2,2'-азо-бис-(2-метилпропионитрила), 30

2  
взятого в качестве инициатора радикалов.

Преимуществом способа является повышение выхода целевого продукта и увеличение селективности процесса.

Инертной атмосферой может служить любой инертный газ, например азот. Для проведения реакции обменного разложения к раствору  $\alpha$ -эргокриптина в простом циклическом эфире добавляют при перемешивании в инертной атмосфере бромирующее средство и инициатор радикалов. При такой реакции обменного разложения образование побочных продуктов очень мало, во всяком случае 20  
значительно меньшее, чем при применении другого бромирующего средства.

На каждый моль  $\alpha$ -эргокриптина при-  
меняют 1-1,2 моль бромирующего сред-  
ства.

2-Бром- $\alpha$ -эргокриптин является менее полярным соединением, чем  $\alpha$ -эргокриптин. На пластинке из кизельгура (Марк 60) при проявлении с подвижной фазой в виде смеси хлороформа с метанолом 100:5 (объем на объем) 2-бром- $\alpha$ -эргокриптин характеризуется показателем  $R_f$  0,55, а  $\alpha$ -эргокриптин - показателем  $R_f$  0,40.

Чистый 2-бром- $\alpha$ -эргокриптин имеет т.пл. 215-217°C (с разложением), его удельное оптическое вращение составляет  $[\alpha]^{20}$  минус 190-192° (с = 1, метиленхлорид).

2-Бром- $\alpha$ -эргокриптин в форме свободного основания нерастворим и неприменим для терапевтических целей. По этой причине его переводит в водорастворимую физиологически приемлемую соль, являющуюся продуктом присоединения кислоты, предпочтительно метансульфокислоты.

**Пример 1.** 2,3 г (4,0 ммоль)  $\alpha$ -эргокриптина растворяют при 50°C в атмосфере азота в 100 мл чистого диоксана. При перемешивании добавляют раствор 2 г (4,03 ммоль) пирролидон-гидротрибромид и 0,12 г (0,7 ммоль) 2,2'-азо-бис-(2-метилпропионитрила) в 90 мл диоксана. Через 30 мин реакцию прекращают и растворитель выпаривают в вакууме.

Сухой остаток растворяют в 100 мл хлороформа и трехкратно экстрагируют, каждый раз 80 мл 1%-ного раствора карбоната натрия в воде. Хлороформную фазу высушивают сульфатом натрия и упаривают до 1/7 части первоначального объема. Концентрат помещают в колонку диаметром 5 см, заполненную 230 мл микропористых стекол СРБ-75, увлажненных хлороформом. Адсорбент отмывают хлороформом. Фракции, содержащие 2-бром- $\alpha$ -эргокриптин, концентрируют и упаривают в вакууме до суха. Сухой остаток перекристаллизуют из диизопропилового эфира. Получают 2,05 г (78,2% от теоретического выхода) 2-бром- $\alpha$ -эргокриптина с т.пл. 215-217°C,  $[\alpha]^{20}$  минус 190 (с = 1, метиленхлорид).

**Пример 2.** 2,07 г (3,59 ммоль)  $\alpha$ -эргокриптина растворяют в атмосфере азота в 100 мл чистого тетрагидрофурана. При перемешивании добавляют раствор 2 г (4,03 ммоль) пирролидон-гидротрибромид и 0,12 г (0,7 ммоль) 2,2'-азо-бис-(2-метилпро-

пионитрила) в 100 мл тетрагидрофурана. После двухдневного выдерживания при комнатной температуре растворитель выпаривают в вакууме. Сухой остаток отделяют и очищают, как указано в примере 1.

Получают 2,05 г (87,2% от теоретического) 2-бром- $\alpha$ -эргокриптина с т.пл. 216-218°C,  $[\alpha]^{20}$  минус 190° (с = 1, метиленхлорид).

**Пример 3.** 2,3 г (4,0 ммоль)  $\alpha$ -эргокриптина в атмосфере азота растворяют в 100 мл чистого тетрагидрофурана. При перемешивании добавляют раствор 1,08 г (4,12 ммоль) N-бромсахарина и 0,13 г (0,78 ммоль) 2,2'-азо-бис-(2-метилпропионитрила) в 90 мл тетрагидрофурана. После двухдневного выдерживания при комнатной температуре растворитель выпаривают в вакууме. Сухой остаток изолируют и очищают, как описано в примере 1.

Получают 2,1 г (80,1% от теоретического) 2-бром- $\alpha$ -эргокриптина с т.пл. 215-218°C,  $[\alpha]^{20}$  минус 192° (с = 1, метиленхлорид).

#### Формула изобретения

Способ получения 2-бром- $\alpha$ -эргокриптина путем бромирования  $\alpha$ -эргокриптина, растворенного в простом циклическом эфире - диоксане или тетрагидрофуране - при температуре от комнатной до +55°C, отличающийся тем, что, с целью повышения выхода целевого продукта и увеличения селективности процесса, в качестве агента бромирования используют пирролидон-гидротрибромид или N-бромсахарин и процесс проводят в инертной атмосфере в присутствии 2,2'-азо-бис-(2-метилпропионитрила) в качестве инициатора радикалов.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе  
1. Troxler F., Hofmann A. Helv. Chim. Acta, 40, (1957), 2160.

Составитель И. Федосеева

Редактор О. Кузнецова Техред Т. Маточка Корректор М. Шароши

Заказ 9491/77 Тираж 452 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

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

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