



УКРАЇНА

ДЕРЖАВНЕ  
ПАТЕНТНЕ  
ВІДОМСТВО

(19) **UA** (11) **26400** (13) **C1**  
(51) **C 07 D 457/06; A 61 K 31/48**

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

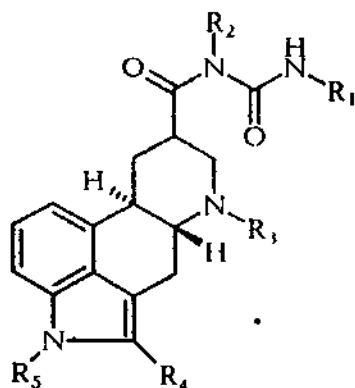
(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОХІДНОГО ЕРГОЛІНУ

1

2

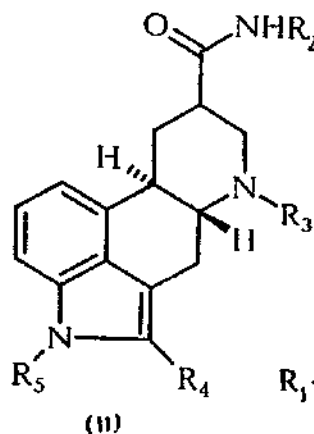
(21) 93003963  
(22) 15.02.93  
(24) 30.08.99  
(31) 9205439.4  
(32) 12.03.92  
(33) GB  
(85) 28.10.93  
(86) PCT/EP93/00360 (15 02.93)  
(46) 30.08.99. Бюл. № 5  
(56) 1. GB, A 2074566, кл. C 07 D 457/06, 1981.  
2. GB, A 2103603, кл. C 07 D 457/06, 1983.  
(72) Кандіані Іларіа (ІТ), Кабрі Уолтер (ІТ),  
Бедескі Анжело (ІТ), Заріні Франко (ІТ)  
(73) Фарміталіа Карло Ерба С.Р.Л. (ІТ)

(57) Способ получения производного эрго-  
лина формулы (I):

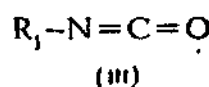


(1)

где  $R_1$  представляет этильную группу,  $R_2$  представляет диметиламинопропильную группу  $(CH_3)_2N(CH_2)_3$ ,  $R_3$  представляет аллил,  $R_4$  и  $R_5$  представляют атом водорода, отличающийся тем, что осуществляют взаимодействие амида эрголина формулы (II) с 1-4 эквивалентами изоцианата формулы (III):



(II)



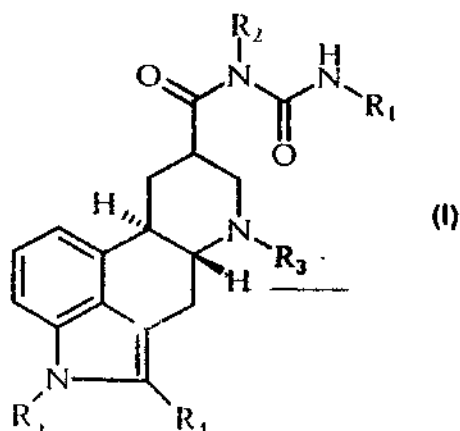
(III)

где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  имеют значения, данные выше, при этом реакцию проводят в растворителе, таком как дихлорметан, 1,1-дихлорэтан или толуол, при температуре от 35°C до 60°C, в присутствии  $CuCl$  или  $CuCl_2$  и соединения фосфора, выбранного из  $PPh_3$ ,  $P(n-C_4H_9)_3$ ,  $P(n-MePh)_3$  и  $MePh_2P$ .

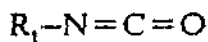
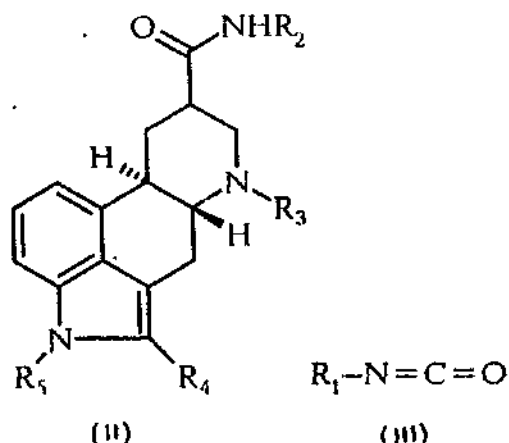
(19) **UA** (11) **26400** (13) **C1**

Изобретение относится к способу получения производных эрголина.

Изобретение обеспечивает способ получения производных эрголина формулы (I)



$R_1$  представляет алкильную группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, циклогексильную группу или фенильную группу или диметиламиноалкильную группу  $(CH_2)_n$  и  $N(CH_3)_2$ , в которой  $n$  представляет целое число,  $R_2$  представляет любую группу, в которой  $R_1$  может представлять или атом водорода, или пиридинильный, пиримидильный, пиразинильный, пиридазинильный, тиазолильный или тиадиазолильный остаток,  $R_3$  представляет углеводородную группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода,  $R_4$  представляет водород или атом галогена, или метилтио, или фенилтио группу и  $R_5$  представляет атом водорода или метильную группу, способ включающий взаимодействие амида эрголина формулы II с изоцианатом формулы III.



где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$  имеют значения данные выше, в присутствии металлсодержащего катализатора и соединения фосфора. Реакцию обычно проводят в соответствующем растворителе при температуре от 0 до 80°C.

Соединения формулы I являются полезными в качестве антипролактиновых и антипаркинсоновых агентов как описано и заявлено в нашем патенте British Patent Specifications 2103603 и 2074566, которые также раскрывают способы их получения, один, состоящий из реакции 8-карбоксилэрголина и карбодиимида и другой характеризуется реакцией амида эрголина с большим избытком изоцианата (вплоть до 36 эквивалентов) и при температуре от 70 до 120°C.

Этот последний способ требует большого избытка соединений формулы (III) для получения хорошей конверсии (см. Enr. J. Med. Chem. 24, 1989, 421-426).

Использование изоцианата в больших количествах избегается в промышленных способах из-за опасных свойств и токсичности таких соединений N. Irving Sax Dangerans properties of industrial materials 1968, Ed. von Nostrand Reinhold; Shueler. D. Farbe Lack 1987, 93, 19-21, C.A. 106, 72102q; Mowe G. Contact dermatitis 1980, 6, 44-45, C.A. 93: 31108 r; Davis D.S., De Wolf, G.B. Nash R.A. Stelling J.S. Report 1989, DCN-87-203-068-05-05, EPA /600/ 8/87/034 M, C.A. 113: 11426w/.

Однако использование соединений фосфора неожиданно понижает активацию изоцианата металлом, тем самым избегая его присоединения к индольному азоту соединений формулы (II), где  $R_5$  представляет атом водорода.

Способ настоящего изобретения является гораздо более безопасным и может быть выполнен при более мягких условиях, чем предыдущий способ, избегая использования большого избытка количества изоцианатов; кроме того продукты формулы I получают с более высокой селективностью.

Соответствующие металлсодержащие катализаторы включают соли металлов Ib и IIB группы (например,  $Zn^{II}$  или  $Ag$  соли) и предпочтительно,  $Cu^I$  и  $Cu^{II}$  соли. Наиболее предпочтительными представляются соли  $Cu - Cl$ ,  $CuCl_2$ ,  $CuBr$  и  $CuI$ . Соответствующие соединения фосфора включают  $C_1-C_4$  алкил и необязательно замещенный  $C_6-C_{10}$ , арил, такой как фенил или нафтилфосфины общей формулы  $P R_6 R_7 R_8$ , в которых  $R_6$ ,  $R_7$  и  $R_8$  могут быть каждый независимо алкильной или арильной группой необязательно замещенной одним или более заместителями выбранных из  $Cl$ ,  $F$ , метил, метокси, соответствующие соединения фосфора могут быть также алкилфосфитами, предпочтительными соединениями фосфора яв-

ляются триарил фосфин и более предпочтительными трифенилфосфин и трипара-  
толилфосфин. Соответствующие растворители представляют дихлорметан, 1,1-  
дихлорэтан, хлороформ, толуол, ацетонитрил и диметилформамид, предпочтительные растворители представляют толуол, хлороформ, дихлорметан и 1,1-  
дихлорэтан, наиболее предпочтительные растворители представляют дихлорметан и дихлорэтан.

Реакцию предпочтительно выполняют при температуре 35–60°C.

Используют от 1 до 4 эквивалентов соединения формулы III и предпочтительно от 2 до 3 эквивалентов.

Атом галоида, который  $R_4$  может представлять, является предпочтительно атомом хлора или брома, тем не менее это может быть атом фтора. Углеродная группа, которую  $R_3$  может представлять, может быть алкильной или циклоалкильной группой или этиленовой, или ацетиленовой ненасыщенной группой. Примеры включают метильную, этильную, n-пропильную, изопропильную, бутильную, трет-бутильную, изобутильную, циклопропильную, метилциклопропильную, винильную и пропаргильную группы.

Предпочтительно  $R_1$  представляет алкильную группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода или циклогексильную группу, наиболее предпочтительно  $R_1$  представляет линейные алкилы, имеющие от 1 до 4 атомов углерода, предпочтительно  $R_2$  представляет диметиламиноалкильную группу  $(CH_2)_n 4N(CH_3)_2$ , в которой  $n = 1, 2, 3$  или  $4$ ,  $R_3$  представляет предпочтительно аллил и  $R_4$  и  $R_5$  представляют атомы водорода. Исходные соединения, применяемые в способе изобретения, могут быть получены известными способами, исходя из известных соединений, кроме того, некоторые соединения формулы II описываются в нашем European Patent Specification № 70562, в нашем Belgian Patent № 888243, в нашем German Patent Application № 3112861 и в нашем Japanese Patent Application № 81/28491.

Продукт реакции может быть выделен и очищен следующими обычными способами, например, хроматографией и/или кристаллизацией и образованием соли.

Производные эрголина формулы I могут быть превращены в фармацевтически приемлемые соли. Производные эрголина формулы I или их фармацевтически приемлемые соли могут быть впоследствии введены в составы с фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями с

получением фармацевтических композиций.

**Пример 1.** 6-Аллил-8 β [1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-уреидокарбонил]-эрголин

(1:  $R_1 = C_2H_5$ ,  $R_2 = (CH_2)_3N(CH_3)_2$ ,  $R_3 = CH_2CHCH_2$ ).

5 г 6 аллил-8 β-(3-диметиламинопропил)-карбомоил-эрголина и 3,1 мл этилизоцианата добавляют последовательно к раствору 0,13 г  $CuCl$  и 0,34 г  $PPh_3$  в 200 мл  $CH_2Cl_2$  в атмосфере аргона и перемешивают при 35°C в течение 15 ч. Затем растворитель удаляют из реакционной смеси и остаток помещают в хроматографическую колонку, наполненную 50 г кизельгеля (0,05–0,2 мм) и элюируют ацетоном. Фракции элюата, содержащие продукт, упаривают при пониженном давлении и затем чистят перекристаллизацией с получением 3,95 г указанного в названии соединения.

**Пример 2.** 6-Аллил-8 β-[1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-уреидокарбонил]-эрголин

(1:  $R_1 = C_2H_5$ ,  $R_2 = (CH_2)_3N(CH_3)_2$ ,  $R_3 = CH_2CHCH_2$ ).

Реакцию проводят также, как в примере 1, но используют 0,17 г  $CuCl_2$  в качестве катализатора и оставляют реакцию при 35°C в течение 24 ч, получают 3,67 г указанного в названии соединения.

**Пример 3.** 6-Аллил-8β-[1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-уреидокарбонил]-эрголин

(1:  $R_1 = C_2H_5$ ,  $R_2 = (CH_2)_3N(CH_3)_2$ ,  $R_3 = CH_2CHCH_2$ ).

Реакцию проводят также, как в примере 1, но используют 200 мл  $C_2H_4Cl_2$  в качестве растворителя и нагревают реакцию при 40°C в течение 12 ч, получают 4,32 г указанного в названии соединения.

**Пример 4.** 6-Аллил-8β-[1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-уреидокарбонил]-эрголин

(1:  $R_1 = C_2H_5$ ,  $R_2 = (CH_2)_3N(CH_3)_2$ ,  $R_3 = CH_2CHCH_2$ ).

Реакцию проводят как в примере 1, но используют 200 мл толуола в качестве растворителя и нагревание реакционной смеси ведут при 60°C в течение 24 ч, получают 3,62 г указанного в названии соединения.

**Пример 5.** 6-Аллил-8β-[1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-уреидокарбонил]-эрголин

(1:  $R_1 = C_2H_5$ ,  $R_2 = (CH_2)_3N(CH_3)_2$ ,  $R_3 = CH_2CHCH_2$ ).

Реакцию проводят по способу примера 1, но используя 0,474 г лиганда

$P(pClPh)_3$  в качестве катализатора и оставляют реакционную смесь при 35°C в течение 24 ч. Получают 3,32 г соединения, указанного в названии примера.

Анализ ЖХВД 95%.

Пример 6. 6-Аллил-8β-[1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-уреидокарбонил]-эрголин

(1:R<sub>1</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

R<sub>3</sub> = CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>).

Реакцию проводят по способу примера 1, но используя 0,394 г лиганда  $P(pMePh)_3$  в качестве катализатора, 200 мл C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> в качестве растворителя и оставляют реакционную смесь при 35°C в

течение 24 ч. Получают 3,38 г соединения, указанного в названии. Анализ ЖХВД 96%.

Пример 7. 6-Аллил-8β-[1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-уреидокарбонил]-эрголин

(1:R<sub>1</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

R<sub>3</sub> = CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>).

Реакцию проводят по способу примера 1, но используя 0,259 г лиганда  $MePh_2P$  в качестве катализатора, 200 мл C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> в качестве растворителя и оставляют реакционную смесь при 35°C в течение 24 часов, получают 2,98 г соединения, указанного в названии. Анализ ЖХВД 98%.

Упорядник

Техред М. Калемеш

Коректор М.Самборська

Замовлення 505

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,  
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101