



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101999900732852
Data Deposito	27/01/1999
Data Pubblicazione	27/07/2000

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		

Titolo

PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI DERIVATI ALCHIMERCAPTOMETILERGOLINICI.

MI 99 A 000 146

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale a nome POLI INDUSTRIA
CHIMICA SPA.

27 GEN. 1999

La presente invenzione si riferisce alla preparazione di principi attivi farmaceutici, ed in particolare alla preparazione di farmaci attivi nel trattamento del morbo di Parkinson.

Stato dell'arte

Gli alcaloidi a struttura ergolinica mostrano un ampio spettro di effetti biologici che comprendono sia effetti periferici (effetto vasocostrittore e contrattile sulla muscolatura liscia dell'utero) che effetti sul sistema nervoso centrale (diversi siti di azione sono situati in centri vasomotori ed in centri inibitori cardiaci localizzati nel midollo allungato ed in strutture simpatiche localizzate nel diencefalo).

Alcuni di questi alcaloidi, come l'ergotamina, l'ergometrina, l'ergosina, l'ergocristina e l'ergocriptina, sono completamente di origine naturale, in quanto possono essere isolati dal fungo *Claviceps purpurea*. Questo fungo è un Ascomicete in grado di infestare molti cereali quali la segale, l'orzo ed il frumento; il suo sclerozio contiene una elevata percentuale (0,5-0,8% in peso) di alcaloidi a struttura ergolinica che sono responsabili delle sue note proprietà tossiche.

Altri composti sono di natura semisintetica e sono preparati per modificazione chimica di alcaloidi a struttura ergolinica di origine naturale.

Tra i sopracitati derivati semisintetici sono degni di nota la bromocriptina [CAS 25614-03-3], la lisuride [CAS 18016-80-3] e la pergolide (figura 1), ovvero la (8 β)-8-[(metiltio)metil]-6-propilergolina [CAS 66104-22-1];

quest'ultima, in particolare, è un ergolinico semisintetico utilizzato in terapia per il trattamento del morbo di Parkinson.

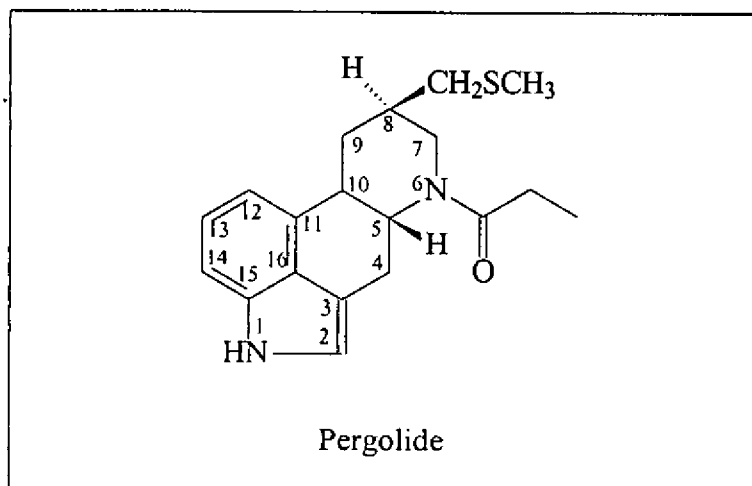
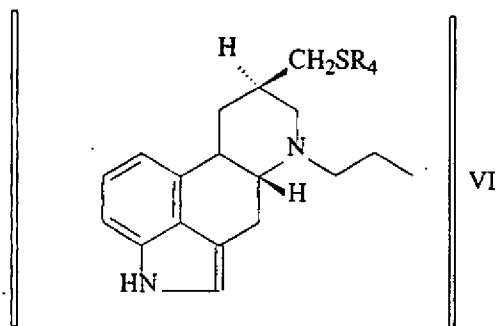


Figura 1

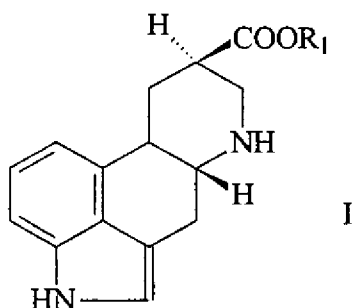
I procedimenti di sintesi e di purificazione di questa molecola sono descritti nei brevetti statunitensi US-4,166,182 e US-5,463,060; questi brevetti descrivono tuttavia approcci sintetici che, a detta degli stessi autori, non sono completamente soddisfacenti da parecchi punti di vista. Le impurezze che si originano durante i procedimenti di sintesi descritti in US-4,166,182 e US-5,463,060 sono infatti difficili da rimuovere senza significative perdite di rese (J.Kennedy et al. Org. Process Res. Dev. (1997), 1(1), 68-71); il processo descritto in US-4,166,182 presenta invece basse rese e richiede lunghi tempi di lavorazione (J. W. Misner et al, Book of Abstracts, 210th ACS National Meeting, Chicago, IL, August 20-24 (1995). Publisher: American Chemical Society, Washington, D. C.).

Più nel dettaglio, US-4,166,182 descrive la sintesi della pergolide mesilato con rese del 22% a partire dalla D-8β-metossicarbonilergolina. I passaggi di sintesi e di purificazione cromatografica rendono questa procedura



dove R_4 può essere indipendentemente un radicale alchilico, saturo od insaturo, C_{1-8} lineare, ramificato o ciclico, quali sono ad esempio i radicali metile, etile, propile, butile, isobutile, *t*-butile, pentile, ciclopentile, esile, cicloesile e ottile; il composto preferito include ma non si limita alla sola pergolide ($R_4=CH_3$).

Il procedimento di sintesi di tali composti, che costituisce l'oggetto principale della presente invenzione, utilizza quale materiale di partenza il composto qui sotto riportato di formula I, dove R_1 rappresenta un residuo alchilico saturo od insaturo C_{1-8} lineare, ramificato o ciclico, preferibilmente metile, etile, propile, butile, isobutile, *t*-butile, pentile, ciclopentile, esile, cicloesile e ottile, ancora più preferibilmente metile, ovvero la ben conosciuta e facilmente reperibile D-8 β -metossicarbonilergolina [CAS 30341-92-5].



In detto procedimento, i composti di formula I vengono fatti reagire con 3-alogeno e/o 2-alogeno propionilcloruro in un solvente organico aprotico in presenza di un opportuno accettore di protoni. I solventi che possono essere impiegati in questo passaggio sono preferibilmente selezionati tra acetone, metiletilchetone, tetraidrofurano e dimetilformamide; l'accettore di protoni è preferibilmente selezionato tra trietilamina, piridina e lutidina. Sia detto accettore di protoni che detto 3-alogeno e/o 2-alogeno propionilcloruro sono preferibilmente impiegati in quantità equimolecolare rispetto al composto di formula I.

Il composto o la miscela di composti IIa e IIb così ottenuti vengono quindi fatti reagire con calcioboroidruro in quantità preferibilmente compresa tra 5 e 9 moli/mole di substrato in tetraidrofurano. Il tetraidrofurano è preferibilmente presente in quantità compresa tra i 2 e gli 8 ml per grammo di substrato; eventualmente, esso può essere impiegato in miscela con solventi organici protici quali metanolo, etanolo o isopropanolo o con una soluzione idroalcolica degli stessi. La reazione viene condotta ad una temperatura compresa tra 10 e 65° C, preferibilmente a 60° C.

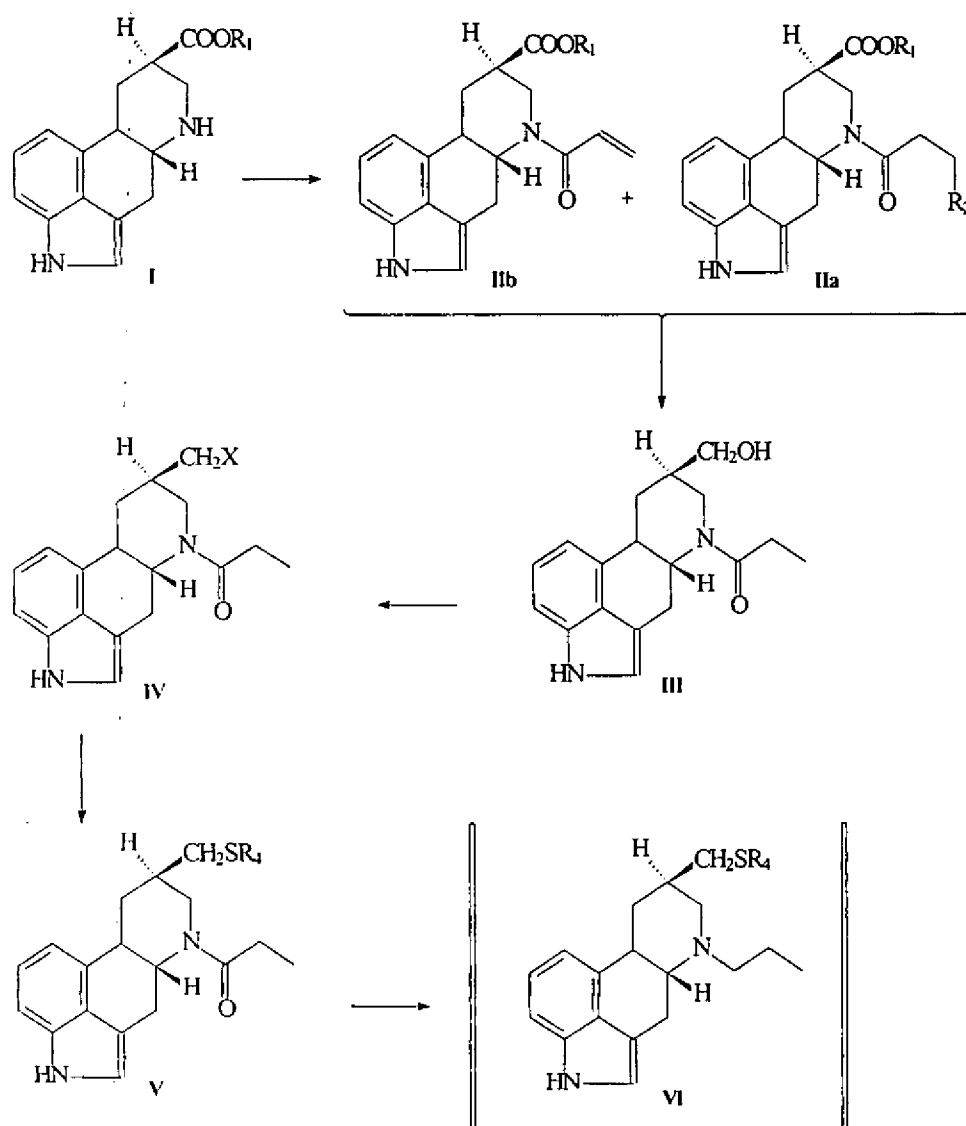
Il composto III così ottenuto viene fatto poi reagire in un solvente organico aprotico con un alchilsolfonilcloruro in presenza di un accettore di protoni ad una temperatura preferibilmente compresa tra 10 e 30° C; gli accettori di protoni sono preferibilmente selezionati tra piridina, trietilamina, lutidina; gli alchilsolfonilcloruri sono preferibilmente selezionati tra il metansolfonil cloruro, l'etansolfonil cloruro ed il p-toluensolfonil cloruro. Detto accettore di protoni e detto alchilsolfonilcloruro sono preferibilmente utilizzati in quantità rispettivamente 20÷30 e 1.2÷3 moli/mole di substrato.

Il composto IV così ottenuto viene quindi fatto reagire in un solvente organico aprotico con un composto di formula generale R_4SX , dove R_4 è un residuo alchilico saturo od insaturo C_{1-8} lineare, ramificato o ciclico, preferibilmente metile, ed X è un metallo alcalino, preferibilmente sodio. Detto composto R_4SX viene preferibilmente usato in una quantità pari a 4÷8 equivalenti rispetto al substrato; detto solvente organico apolare è preferibilmente dimetilformammide; la reazione viene preferibilmente effettuata ad una temperatura di 90-100°C.

Infine, il composto V così ottenuto viene convertito nel prodotto finale desiderato mediante trattamento con un agente riducente in un solvente organico aprotico ad una temperatura preferibilmente compresa tra 20 e 45°C. Gli agenti riducenti che possono essere impiegati in questo passaggio sono preferibilmente selezionati tra litio alluminio idruro e sodio diidrobis(2-metossietossi) alluminio; i solventi aprotici che possono essere usati in questo passaggio sono preferibilmente selezionati tra tetraidrofurano, diossano e toluene.

Per una maggiore chiarezza, il nuovo procedimento secondo la presente invenzione è raffigurato nei seguenti schemi di reazione 1, 2 o 3.

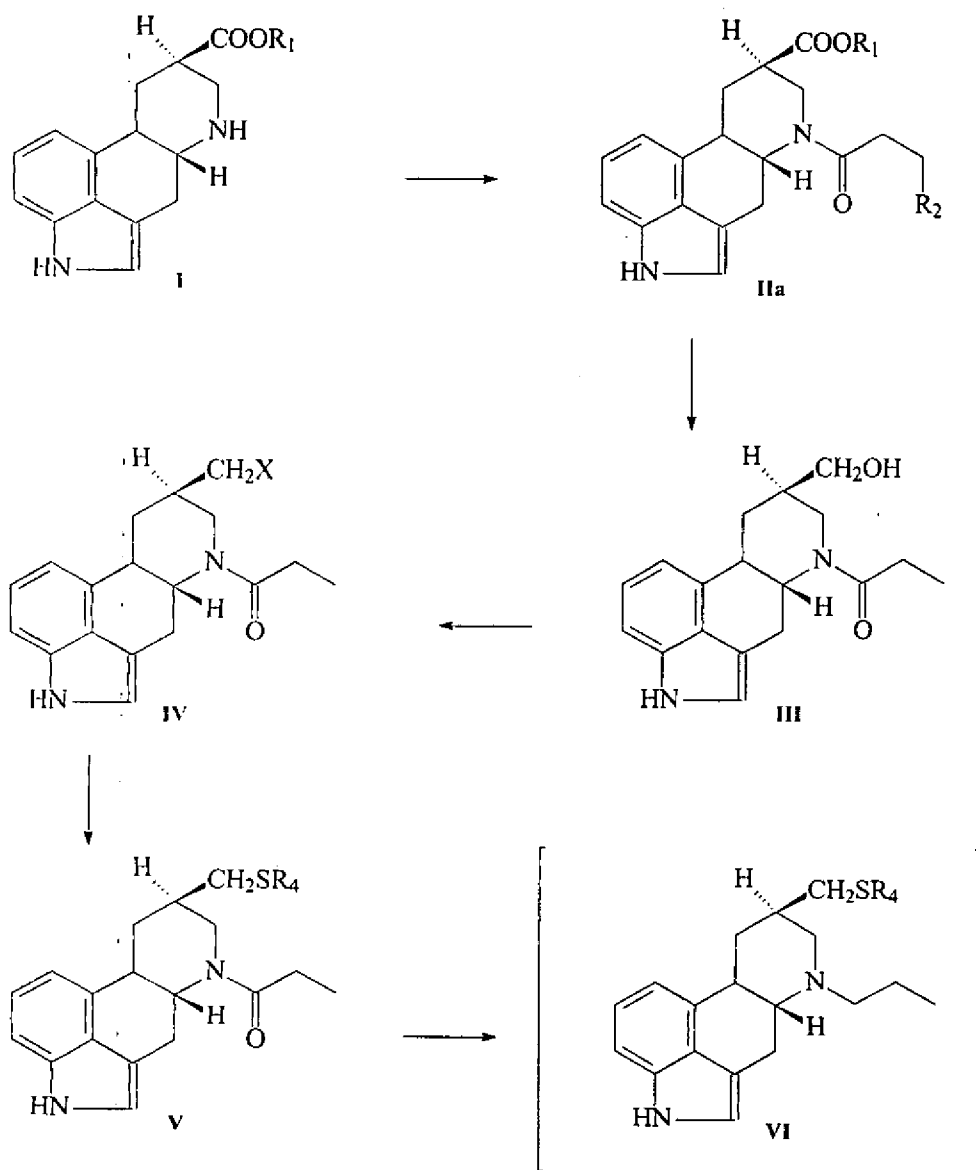
Schema 1



dove R₁ rappresenta un residuo alchilico saturo od insaturo C₁₋₈ lineare, ramificato o ciclico, quali sono ad esempio i radicali metile, etile, propile, butile, isobutile, t-butile, pentile, ciclopentile, esile, cicloesile e ottile, preferibilmente un gruppo metilico; R₂ è un alogeno (Cl, I, Br) preferibilmente un cloro (Cl), X è una molecola di iodio od un composto di formula generale R₅SO₃, dove R₅ è metile, etile o p-tolile, preferibilmente

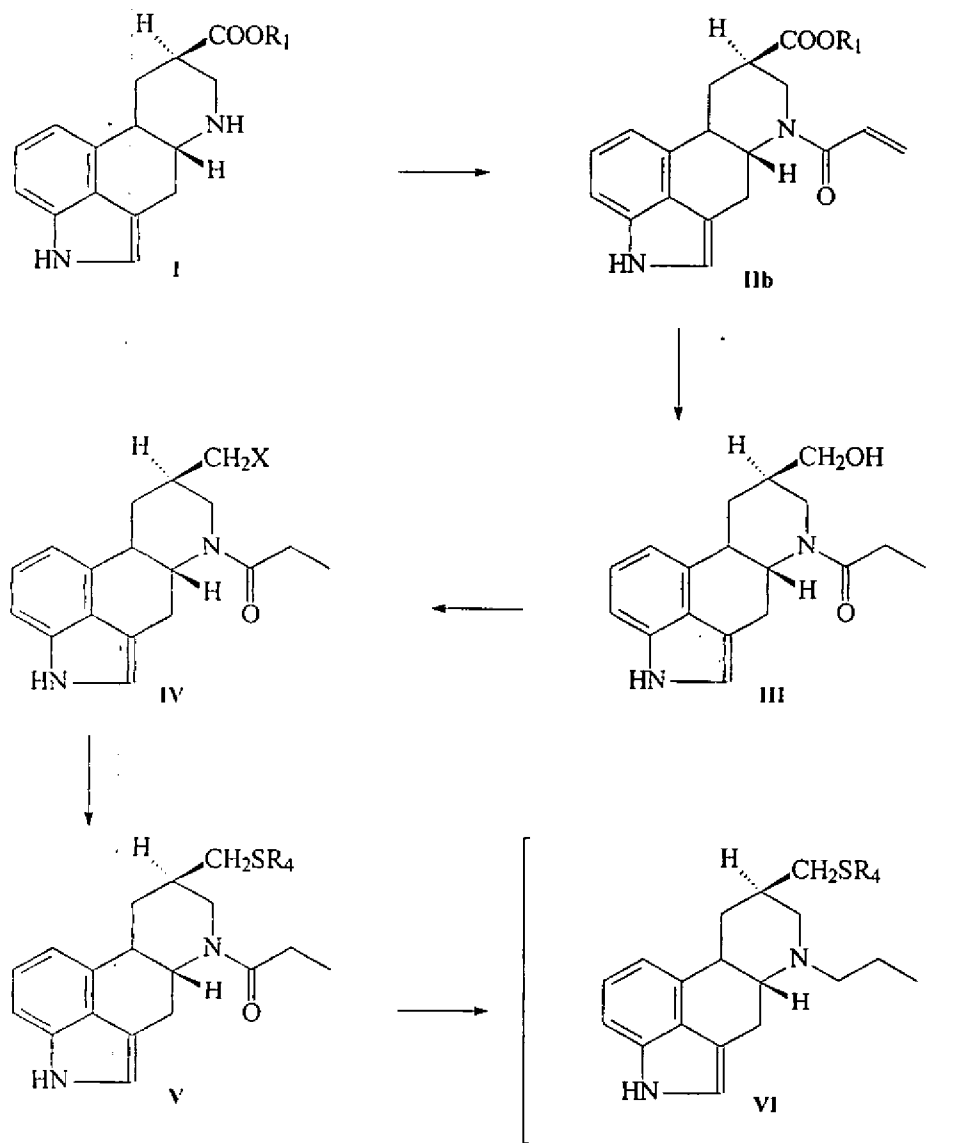
un metile; R_4 è indipendentemente un residuo alchilico saturo od insaturo C_{1-8} lineare, ramificato o ciclico, quali ad esempio i radicali metile, etile, propile, butile, isobutile, t-butile, pentile, ciclopentile, esile, cicloesile, preferibilmente un gruppo metile.

Schema 2



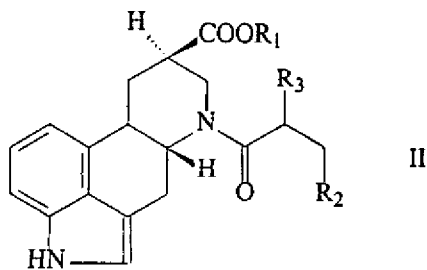
dove R_1 , R_2 , R_4 e X sono stati definiti precedentemente.

Schema 3

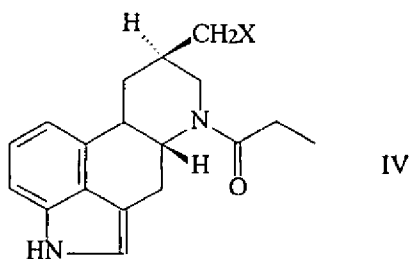
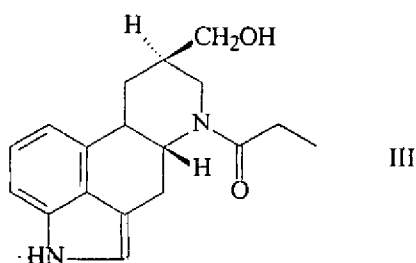


dove R_1 , R_4 e X sono stati precedentemente definiti.

I nuovi intermedi di formula II, III, IV e V, qui sotto riportati singolarmente per maggiore chiarezza, costituiscono un ulteriore oggetto dell'invenzione.



dove R_2 e R_3 possono essere rispettivamente un alogeno (Cl, I, Br) ed un idrogeno (H); in modo alternativo R_2 e R_3 possono essere direttamente legati tra loro dando origine ad un doppio legame; e R_1 rappresenta un residuo alchilico saturo od insaturo C_{1-8} lineare, ramificato o ciclico, quali sono ad esempio i radicali metile, etile, propile, butile, isobutile, *t*-butile, pentile, ciclopentile, esile, cicloesile e ottile; le molecole preferite sono rappresentate dai composti IIa ($R_3=H$; $R_2=Cl$; $R_1=CH_3$) e IIb (R_3 ed R_2 uniti tra loro a dare origine ad un doppio legame; $R_1=CH_3$).



dove X è un alogeno ($X=I$, composto IVb) od un composto di formula generale $R_5SO_3^-$ dove R_5 è metile, etile o *p*-tolile; la molecola preferita è rappresentata dal composto IVa ($X=CH_3SO_3^-$).

Abbiamo verificato sperimentalmente che la D-8 β -metossi carbonilergolina, impiegando una quota equimolare di 3-cloro propionilcloruro in presenza di un accettore di protoni in soluzione acetonica sotto agitazione a temperatura ambiente, dava, oltre al prodotto desiderato (D-6-(3'cloropropionil)-8 β -metossicarbonilergolina; composto IIa), un prodotto collaterale successivamente identificato come la D-6-(acriloil)-8 β -metossicarbonilergolina (composto IIb). La presenza del prodotto collaterale IIb fu inizialmente considerato un fatto critico per lo sviluppo in senso industriale di tale processo.

Infatti anche se la presenza del composto IIb poteva essere contenuta variando opportunamente le condizioni sperimentali (lenta aggiunta dell'agente acilante, basse temperature di reazione, basse concentrazioni dei reagenti) non si conosceva nulla sulla possibile influenza di tale prodotto collaterale nei successivi passaggi di sintesi.

Sorprendentemente, lo screening condotto su una serie di agenti riducenti in diverse condizioni sperimentali su di una miscela costituita al 50% dal composto IIb e dal composto IIa ha evidenziato che il calcio boroidruro in tetraidrofurano non solo era in grado di mostrare le desiderate caratteristiche di chemoselettività (allontanamento del cloro in posizione 3' e riduzione del gruppo 8 β -metossicarbonilico senza ridurre l'ammide in posizione 6) ma che anche il composto IIb veniva trasformato nel composto desiderato di formula III.

La sorprendente reattività del doppio legame del composto IIb con calcio boroidruro in tetraidrofurano ci ha dato la possibilità, non prevedibile in base a quanto noto dalla letteratura, di impiegare la miscela di reazione

direttamente ottenuta dalla reazione di acilazione della D-8 β -metossicarbonilergolina senza purificazione nel passaggio di reazione successivo.

Così, facendo reagire una miscela di D-8 β -metossicarbonilergolina in un solvente aprotico, in concentrazioni variabili dall'8 al 18% peso/volume, sotto agitazione a temperatura ambiente con una quantità equimolare di un opportuno accettore di protoni ed un equivalente di 3-alogeno o 2-alogeno propionilcloruro per un periodo variabile tra i 30' e le 2 ore, abbiamo ottenuto, dopo diluizione con acqua e filtrazione, una miscela costituita da circa il 50% di composto IIa e di composto IIb.

I solventi aprotici che possono venire impiegati in questo passaggio sono rappresentati da acetone, metiletilchetone, tetraidrofurano, dimetilformamide, preferibilmente acetone; gli accettori di protoni che si possono utilizzare sono la trietilamina, la piridina e la lutidina, preferibilmente la trietilamina.

La miscela di composto IIa e di composto IIb viene dispersa in tetraidrofurano con sodio boroidruro (da 5 a 9 moli per mole di substrato) e la sospensione così ottenuta viene aggiunta, ad una temperatura compresa tra gli 0 ed i +15°C sotto vigorosa agitazione, ad una soluzione di tetraidrofurano oppure ad una soluzione alcolica (metanolo, etanolo od isopropanolo) od idroalcolica contenente calcio cloruro (da 1,5 a 2 moli per moli di sodio boroidruro). Terminata l'aggiunta si porta la temperatura a 60°C e si mantiene la miscela di reazione sotto agitazione per un periodo variabile tra i 20' ed i 60'. Il composto III così ottenuto viene precipitato dalla miscela di reazione (dopo acidificazione della reazione, evaporazione

della fase organica e trattamento con carbonato acquoso) e recuperato per filtrazione.

In modo alternativo il calcio boroidruro, invece di essere generato "*in situ*", può essere utilizzato già preformato nelle forme commercialmente disponibili (per esempio come complesso bis-THF).

Sulla base dei dati ottenuti il composto III può essere preparato secondo lo Schema 1 con l'81% di rese globali a partire dalla D-8 β -metossicarbonilergolina.

In base ai risultati ottenuti risultava evidente che per sintetizzare il composto di formula III sarebbe stato altrettanto conveniente acilare direttamente il composto I con acriloil cloruro (Schema 3) od impiegare l'intermedio IIa ad elevato grado di purezza chimica (ottenibile attraverso l'acilazione con cloropropionilcloruro del composto I condotta a basse temperature (0-5°C) ed elevate diluizioni (0,05-0,2 molare); Schema 2) e ridurre l'intermedio IIb o IIa così ottenuti con calcio boroidruro nel successivo passaggio. La verifica sperimentale di queste due varianti ha confermato rese globali di ottenimento del composto III dal composto I sovrapponibili a quelle ottenute attraverso lo schema di sintesi 1 confermandone la validità come alternative per l'ottenimento del composto III.

Successivamente il composto III è stato fatto reagire, in soluzione con un accettore di protoni, con un alchilsolfonilcloruro sotto agitazione a temperatura ambiente per un periodo variabile da 1 a 2 ore a dare il composto IV ($X=R_3SO_2$; dove R_3 è metile, etile o p-tolile) con rese variabili dall'88 al 95%.

essere usati in questo passaggio sono rappresentati dal tetraidrofurano, dal disossano e dal toluene; il solvente preferito è il toluene. Le rese di questo passaggio sono comprese tra l'80 ed il 99%.

Le caratteristiche chimico-fisiche del prodotto VI ottenuto ($R_4=CH_3$) sono in buon accordo con i dati riportati in letteratura per questo prodotto; la purezza HPLC è risultata del 96%.

La buona purezza della pergolide base ottenuta (titolo HPLC del 96% sul grezzo di reazione), le elevate rese globali del processo (66%) a partire dalla D-8 β -metossicarbonilergolina e la buona reperibilità della materia prima di partenza rendono questo processo competitivo rispetto a quelli noti nello stato dell'arte.

ESEMPI

Esempio 1

Preparazione della D-6-n-propionil-8 β -idrossimetilergolina (composto III) secondo lo schema di reazione 1

Una miscela di D-8 β -metossicarbonilergolina (composto I) (g 10.8; 0.04 mol) sotto vigorosa agitazione in acetone (100 ml) viene scaldata a 40°C per 30', quindi a 55°C per altri 30'. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente si aggiunge trietilamina (0.04 mol). Dopo alcuni minuti si aggiunge, goccia a goccia, una soluzione di 3-cloropropionil cloruro (5,08g; 3,84 ml; 0.04 mol) in acetone (5 ml) mantenendo la temperatura di reazione tra i 20 ed i 25°C. Terminata l'aggiunta la miscela di reazione si mantiene sotto agitazione a temperatura ambiente per 30', quindi si versa in acqua (150 ml) mantenendo sotto agitazione per 30' la sospensione così ottenuta. Dopo questo periodo il solido precipitato viene recuperato per filtrazione,

sodio boroidruro (870 mg). La sospensione così ottenuta si aggiunge ad una soluzione, sotto vigorosa agitazione alla temperatura di 10°C, costituita da calcio cloruro (14.5 mmoli) in etanolo (16 ml). Terminata l'aggiunta si porta lentamente la temperatura della miscela di reazione a 60°C e si mantiene sotto agitazione a questa temperatura per 30'. Dopo questo periodo la reazione viene concentrata sotto vuoto ed il residuo così ottenuto acidificato con HCl 2N; la sospensione così ottenuta si mantiene sotto agitazione per 1,5 ore a temperatura ambiente quindi si recupera il precipitato per filtrazione. Il solido così ottenuto si risospende in metanolo (8 ml); questa miscela eterogenea si porta alla temperatura di riflusso mantenendola per 10'. Dopo aver raffreddato la sospensione a 15°C si aggiunge una soluzione di carbonato di potassio al 10% (15 ml) sotto vigorosa agitazione. Il solido cristallino così ottenuto viene recuperato per filtrazione, lavato abbondantemente con acqua ed essiccato sotto vuoto alla temperatura di 60°C a dare 965 mg di composto III (81% di resa globale dal composto I).

tlc=rf: 0,55 (eluente diclorometano/metanolo = 9/1)

Punto di fusione: 214-216°C

MS(EI)- M⁺: m/e = 298

¹H-NMR (60 MHz, DMSO-d₆) si riportano i segnali diagnostici (ppm):

0.85-1.25 (t, 3H, CH₃CH₂C=O); 2.15-2.80 (m); 2.85-4.00(m); 4.55-4.85 (sb, 1H, O-H); 6.35-7.05 (m, 4H, aromatici); 10.25-10.50 (sb, 1H, N-H).

Esempio 2

Preparazione della D-6-(propionil)-8β-mesilossimetilergolina (composto IVa)

Metansulfonilcloruro (0,962 g) è aggiunto lentamente ad una soluzione sotto vigorosa agitazione costituita dal composto III (0,984 g) e piridina (5,900 g) mantenendo la temperatura di reazione tra i 15 ed i 20°C. Terminata l'aggiunta si mantiene la reazione sotto agitazione a temperatura ambiente per 1 ora, quindi la si lavora aggiungendo una soluzione acquosa al 10% di potassio carbonato (15 ml) e proseguendo l'agitazione sino ad ottenimento di un solido cristallino che viene recuperato per filtrazione, lavato abbondantemente con acqua ed essiccato sotto vuoto a 60°C a dare 1,091 g di composto IV (rese dell'88%).

HPLC (colonna: LICHROART 125x4 mm impaccata con LICHROSPHER RP-18, 5 μ m; fase mobile: 60% tampone 20 mM di K₂HPO₄ portata a pH 6,5 con H₃PO₄ (85%) e trietilamina 10 mM; 40% acetonitrile; flusso 1,2 ml/minuto): rt 4'266".

Analisi elementare calcolata per C₁₉H₂₄N₂O₄S

teorica- C: 60.62%; H: 6.43%; N: 7.44%; O: 17.00%; S: 8.52%.

trovata- C: 60.66%; H: 6.49%; N: 7.45%; S: 8.48%.

Esempio 3

Preparazione della D-6-(propionil)-8 β -metiltiometilergolina (composto V)

Il composto IV (1,091 g) viene sospeso in dimetilformamide anidra (6,825 g) e la miscela di reazione così ottenuta scaldata (60-80°C) sotto agitazione sino ad ottenere una soluzione omogenea. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente viene aggiunta rapidamente una soluzione al 20% in metanolo di sodio metilmercaptopuro (5,250 g) sotto vigorosa agitazione. Dopo 1 ora la miscela di reazione viene lentamente scaldata sino a

raggiungere i 90-95°C distillando nel pieno il metanolo. Si prosegue quindi il riscaldamento della miscela di reazione sotto vigorosa agitazione per 4 ore. La miscela di reazione viene raffreddata a 10°C e si aggiungono 7.5 ml di acqua sotto agitazione. Il prodotto precipitato si recupera per filtrazione, si lava con acqua e si essicca sotto vuoto alla temperatura di 60°C a dare 0.905 g di composto V (95% di resa).

tlc= rf: 0.81 (eluente diclorometano/metanolo = 9/1)

HPLC (stesse condizioni sperimentali dell'esempio 2)= rt: 11'070"

Punto di fusione: 268°C (decomposizione)

Analisi elementare calcolata per $C_{19}H_{24}N_2OS$

teorica- C: 69.48%; H: 7.36%; N: 8.53%; O: 4.87%; S: 9.76%.

trovata- C: 69.51%; H: 7.31%; N: 8.48%; S: 9.78%.

Esempio 4

Preparazione della D-6-n-propil-8β-metiltiometilergolina (composto VI)

4,0 g di una soluzione al 70% di sodio diidro-bis(2-metossietossi) alluminato in toluene sono aggiunti lentamente ad una sospensione, sotto agitazione a temperatura ambiente, del composto V (0,905 g) in toluene (13.8 ml). Terminata l'aggiunta si mantiene la reazione sotto agitazione per un ora prima di cominciare il riscaldamento sino a raggiungere la temperatura finale di 45°C; tale temperatura si mantiene per 4 ore. Al termine di questo periodo la reazione si raffredda a temperatura ambiente e si acidifica con HCl 5% (25 ml). La miscela bifasica viene distillata sotto vuoto sino ad allontanare la fase organica; la sospensione acquosa rimasta viene filtrata sotto vuoto ed il solido così recuperato lavato con acqua. Il

come descritto nell'esempio 1 a dare il composto III con rese globali, a partire dall'intermedio I, dell'80%.

Esempio 7

Preparazione della D-6-(propionil)-8 β -iodometilergolina (IVb) a partire dal composto IVa.

Una miscela costituita dal composto IVa (1 mmoli; 376 mg) e litio ioduro (4 mmoli; 455 mg) in acetone (20 ml) sono posti sotto agitazione a riflusso per 8 ore. Dopo questo periodo la reazione si lavora diluendo la reazione con acqua (20 ml) e recuperando per filtrazione il solido così ottenuto lavandolo abbondantemente con acqua sul filtro ed essiccando sotto vuoto a 60°C per una notte. Si recuperano 392 mg (0,96 mmoli) di composto IVb.

MS(EI)- M^+ : $m/e = 408$

Analisi elementare calcolata per $C_{18}H_{21}N_2OI$

teorica- C: 52,95%; H: 5,18%; N: 6,86%; O: 3,92%; I: 31,08%.

trovata- C: 52,90%; H: 5,12%; N: 6,81%; I: 31,12%.

d) il composto così ottenuto al punto c) viene quindi fatto reagire in un solvente organico aprotico con un composto di formula R_4SX , dove R_4 ha il significato precedentemente riportato ed X è un metallo alcalino;

e) il composto così ottenuto al punto d) viene convertito nel composto VI mediante trattamento con un agente riducente in un solvente organico aprotico.

2) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che detto solvente organico aprotico di cui al punto a) è selezionato tra acetone, metiletilchetone, tetraidrofurano e dimetilformamide.

3) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che detto accettore di protoni di cui al punto a) è selezionato tra trietilamina, piridina e lutidina.

4) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che sia detto accettore di protoni che detto 3-alogeno e/o 2-alogeno propionilcloruro di cui al punto a) sono impiegati in quantità equimolecolare rispetto al composto I.

5) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che la reazione a) viene effettuata a temperatura ambiente.

6) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che nella reazione b) il calcioboroidruro è usato in quantità di 5÷9 moli/mole di substrato.

7) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che nella reazione b) il tetraidrofurano è presente in quantità di 2÷8 ml per grammo di substrato.

- 8) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che nella reazione b) il tetraidrofurano è impiegato in miscela con solventi organici protici o con una soluzione idroalcolica degli stessi.
- 9) Un procedimento secondo la rivendicazione 8 caratterizzato dal fatto che detti solventi organici protici sono selezionati tra metanolo, etanolo o isopropanolo
- 10) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che la reazione b) è effettuata ad una temperatura di 60° C.
- 11) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che la reazione c) è effettuata ad una temperatura di 10÷30° C.
- 12) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che detti accettori di protoni di cui al punto c) sono selezionati tra piridina, trietilamina, lutidina.
- 13) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che detti alchilsolfonilcloruri di cui al punto c) sono selezionati tra metansolfonil cloruro, etansolfonil cloruro e p-toluensolfonil cloruro.
- 14) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che detto accettore di protoni e detto alchilsolfonilcloruro di cui al punto c) sono preferibilmente utilizzati in quantità rispettivamente di 20÷30 e 1.2÷3 moli per mole di substrato.
- 15) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che R₁ è metile.
- 16) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che nella reazione d) X è sodio.

17) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che detto composto R_4SX di cui al punto d) è impiegato in una quantità di 4÷8 equivalenti rispetto al substrato.

18) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che detto solvente organico apolare di cui al punto d) è dimetilformammide.

19) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che la reazione d) è effettuata ad una temperatura di 90÷100°C.

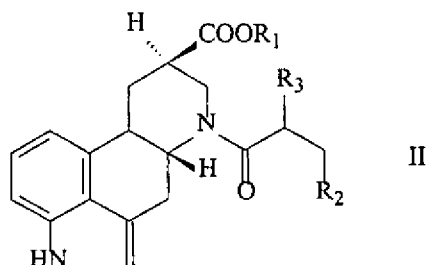
20) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che la reazione e) è effettuata ad una temperatura di 20÷45°C.

21) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che detti agenti riducenti di cui al punto e) sono selezionati tra litio alluminio idruro e sodio diidro-bis(2-metossietossi) alluminio.

22) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che detti solventi aprotici di cui al punto e) sono selezionati tra tetraidrofurano, diossano e toluene.

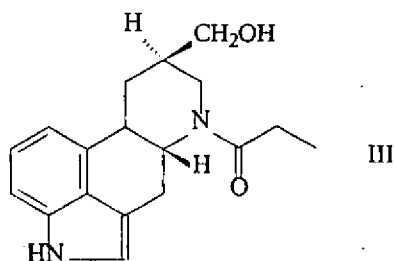
23) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che, prima di effettuare la reazione d), il composto ottenuto mediante la reazione c) viene convertito nel corrispondente derivato alogenato.

24) Un composto di formula II

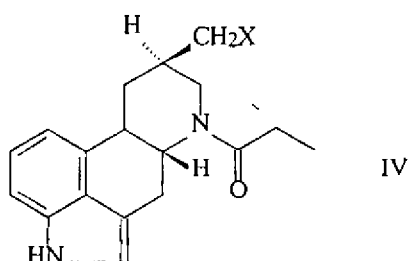


dove R_2 e R_3 sono rispettivamente alogeno ed idrogeno oppure sono legati tra con un doppio legame e R_1 rappresenta un residuo alchilico C_{1-8} saturo od insaturo.

25) Un composto di formula III

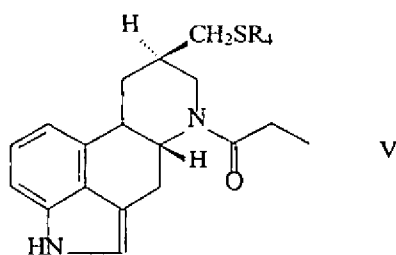


26) Un composto di formula IV



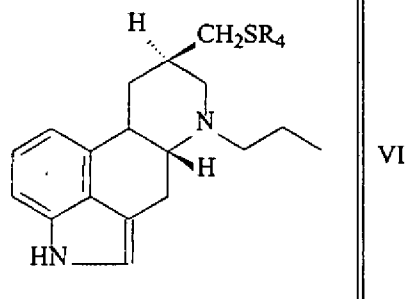
dove X è un alogeno od un composto di formula generale $R_5SO_3^-$ ed R_5 è selezionato tra metile, etile, p-tolile.

27) Un composto di formula V



dove R_4 è un residuo alchilico C_{1-8} saturo od insaturo.

28) Uso di uno qualsiasi dei composti secondo le rivendicazioni 24-27 quali intermedi nella preparazione di un composto di formula VI,



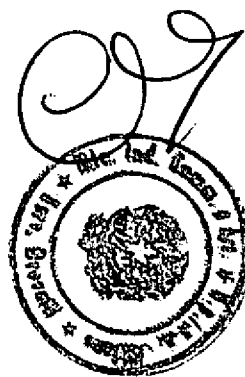
dove R_4 ha il significato sopra indicato.

p. Il Mandatario

Dott. Roberto Pistolesi

della DRAGOTTI & ASSOCIATI SRL

(Iscrit. albo No. 8533)



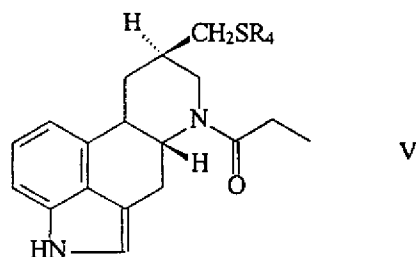
particolarmente elaborata; la pergolide base, ottenuta con il 38% di resa a partire dalla D-8 β -metossicarbonilergolina, richiede inoltre un ulteriore passaggio di purificazione attraverso la salificazione con acido metansolfonico.

US-5,463,060 descrive invece la sintesi della pergolide base a partire dalla 8,9-diidroelimoclavina con rese del 90.8% e con un titolo del 94,1%. La 8,9-diidroelimoclavina (CAS 18051-16-6) è tuttavia un derivato alcaloide semisintetico non facilmente reperibile in quanto ottenuto dall'acido lisergico attraverso numerosi passaggi di sintesi (si vedano ad esempio: HU 89-3223 890627; R.Voigt et al. *Pharmazie* (1973), 2; S.Miroslav et al. *Collect.Czech.Chem.Comm.* (1968), 33(2), 577-82); i passaggi di sintesi necessari per realizzare la sopracitata trasformazione sono inoltre particolarmente onerosi, prevedendo tra l'altro una idrogenazione stereoselettiva del doppio legame in posizione 9,10 e la riduzione della funzione carbossilica 8 β a funzione alcolica (previa trasformazione in metilestere).

Scopo della presente invenzione è pertanto quello di fornire un procedimento alternativo per la produzione della pergolide che consenta rese e purezze superiori a quelle di US-4,166,182 e che utilizzi un composto di partenza più facilmente accessibile rispetto alla 8,9-diidroelimoclavina.

Oggetto dell'invenzione

I farmaci attivi nel trattamento del morbo di Parkinson che possono essere preparati secondo il procedimento della presente invenzione comprendono prodotti che possiedono la seguente formula generale VI:



dove R_4 è indipendentemente un residuo alchilico saturo od insaturo C_{1-8} lineare, ramificato o ciclico, quali sono ad esempio i radicali metile, etile, propile, butile, isobutile, *t*-butile, pentile, ciclopentile, esile, cicloesile; la molecola preferita è rappresentata dal composto Va ($R_4=CH_3$).

Descrizione dettagliata dell'invenzione

Al fine di ottenere una trasformazione quantitativa della 8 β -metossicarbonilergolina nell'intermedio III sono stati valutati una serie di agenti acilanti quali i 3-alogeno ed i 2-alogeno propionilcloruri. Gli alogeno derivati testati sono stati cloro, iodo e bromoderivati.

Come ben noto agli esperti del settore, la presenza di un gruppo elettron attrattore (quale un atomo di cloro, di bromo o di iodio) in posizione alfa o beta ad un cloruro di un acido ne aumenta la reattività nelle reazioni di acilazione.

Durante il lavoro di ricerca che ha portato alla presente invenzione, si sperava di trovare, attraverso lo screening di agenti riducenti, un reattivo che mostrasse un elevato grado di chemoselettività nei confronti del cloroderivato intermedio di formula II (R_2 =alogeno, R_3 =H o R_2 =H, R_3 =alogeno). Tale riducente avrebbe dovuto sostituire l'alogeno in posizione alfa (o beta) alla funzione acilamidica con un atomo di idrogeno e ridurre la funzione metossicarbonilica in posizione 8 β a funzione alcolica senza ridurre il gruppo amidico in posizione 6.

Accettori di protoni adatti sono rappresentati da piridina, trietilamina, lutidina, preferibilmente piridina. Gli alchilsolfonilcloruri che possono essere impiegati sono rappresentati, ma non limitati, al metansolfonil cloruro, all'etansolfonil cloruro od al p-toluensolfonil cloruro, preferibilmente dal metanesolfonilcloruro.

Il composto IVa è trattato quindi con 4-8 equivalenti di sodio alchilmercaptopuro (composto di formula generale R_4SNa ; dove R_4 è indipendentemente un residuo alchilico saturo od insaturo C_{1-8} lineare, ramificato o ciclico) in dimetilformamide sotto agitazione a 90-100°C per un periodo variabile tra le 2 e le 5 ore a dare il composto V con rese variabili dal 90 al 95% ed un titolo HPLC del 97%.

Se il gruppo R_4 dell'alchilmercaptopuro è un radicale alchilico di dimensioni superiori al metile o all'etile, allo scopo di rendere più agevole la sostituzione nucleofila il composto IVa ($X=R_5SO_2$; dove R_5 è metile, etile o p-tolile) può essere precedentemente convertito in un derivato alogenato IVb (preferibilmente $X=I$). Quest'ultimo passaggio è effettuato in soluzione acetonica sotto agitazione a temperatura di riflusso in presenza di litio ioduro a dare con rese quantitative il composto IVb.

Il composto V è trasformato nel composto finale VI trattando una miscela eterogenea del composto V in un solvente aprotico con un agente riducente ad una temperatura variabile tra i 20 ed i 45°C per 2-6 ore. Gli agenti riducenti che possono essere impiegati in questo passaggio sono rappresentati dal litio alluminio idruro o dal sodio diidro-bis(2-metossietossi) alluminato; l'agente riducente preferito è rappresentato dal sodio diidro-bis(2-metossietossi) alluminato. I solventi aprotici che possono

lavato con acqua (100 ml) ed essiccato una notte sotto vuoto alla temperatura di 60°C a dare 12.8 g di una miscela 6/4 di composto IIa e di composto IIb.

A scopo analitico i due composti IIa e IIb possono essere isolati per cromatografia su gel di silice eluendo con diclorometano/metanolo = 9/1.

D-6-(3'cloropropionil)-8β-metossicarbonilergolina (composto IIa):

tlc=rf: 0,72 (eluente diclorometano/metanolo = 9/1)

¹H-NMR (60 MHz, DMSO-d₆) si riportano i segnali diagnostici (ppm):

0.50-1.50 (m); 2.10-2.90 (m); 3.30 (s); 2.90-4.00 (m); 6.30-6.75 (m, 4H, aromatici)

Analisi elementare: calcolata per C₁₉H₂₁N₂O₃Cl

teorica- C: 63.24 %; H: 5.87%; N: 7.76%; O: 13.30%; Cl: 9.83%

trovata- C: 63.29%; H: 5.84%; N: 7.67%; Cl: 9.88%

D-6-(acriloil)-8β-metossicarbonilergolina (composto IIb)

tlc=rf: 0.61 (eluente diclorometano/metanolo = 9/1)

MS(EI)- M⁺: m/e = 324

¹H-NMR (60 MHz, DMSO-d₆) si riportano i segnali diagnostici (ppm):

2.15-2.40 (m, 3H); 2.40-3.20 (m, 3H); 3.25 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.60-3.70 (m, 3H); 5.35-5.70 (m, 2H, CH₂=CH); 6.15 (m, 1H, CH₂=CH); 6.30-7.15 (m, 4H, aromatici); 9.25-9.50 (sb, 1H, N-H)

Analisi elementare calcolata per C₁₉H₂₀N₂O₃

teorica- C: 70.35%; H: 6.21%; N: 8.64%; O: 14.80%

trovata- C: 70.31%; H: 6.26%; N: 8.73%

La miscela di composti IIa e IIb (1 g), ottenuti direttamente dalla precedentemente reazione, viene dispersa in tetraidrofurano (4 ml) con

grezzo così ottenuto si risospende in metanolo (6 ml) e la sospensione così ottenuta si porta a riflusso per 30', quindi, raffreddata a temperatura ambiente e trattata con una soluzione acquosa al 10% di potassio carbonato (12 ml) sotto vigorosa agitazione. Dopo 2 ore sotto agitazione a temperatura ambiente la sospensione viene filtrata ed il solido così recuperato lavato con acqua ed essiccato sotto vuoto alla temperatura di 60°C a dare 0.826 g di composto VI (95% di resa).

Le caratteristiche chimico-fisiche del prodotto ottenuto sono in buon accordo con i dati di letteratura (come riportati in US-4,166,182).

Il titolo HPLC (stesse condizioni sperimentali riportate nell'esempio 2) del composto VI così ottenuto (rt 11'070'') risulta del 96%.

Esempio 5

Preparazione della D-6-(propionil)-8 β -idrossimetilergolina (composto III) secondo lo schema di reazione 3

5g (18,49 mmoli) di D-8 β -metossicarbonilergolina (composto I) vengono dispersi in acetone (50 ml) e la miscela di reazione scaldata a 40°C per 30', quindi a 55°C per altri 30'. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente vengono aggiunti sequenzialmente trietilamina (2,24 g; 3,1 ml; 22,18 mmoli) ed una soluzione di cloruro di acriloloile (2g; 1,8 ml; 22,18 mmoli) in acetone (5 ml) mantenendo la temperatura di reazione tra i 20 ed i 25°C. Terminata l'aggiunta la miscela di reazione si mantiene sotto agitazione a temperatura ambiente per 1 ora. La reazione si lavora versandola in acqua (100 ml) e mantenendo sotto agitazione per 30' la sospensione così ottenuta. Dopo questo periodo il solido precipitato viene recuperato per filtrazione, lavato con acqua (80 ml) ed essiccato sotto vuoto alla

temperatura di 60°C a dare (5,4 g ; 16,64 mmoli; 90% di resa) di composto IIb.

Le caratteristiche chimico-fisiche del prodotto IIb ottenuto sono uguali a quelle del prodotto ottenuto per purificazione cromatografica nell'esempio 1.

Il composto IIb viene quindi ridotto con calcio boroidruro generato "*in situ*", così come già descritto nell'esempio 1, a dare il composto III con rese globali del 78% a partire dal composto I.

Esempio 6

Preparazione della D-6-(propionil)-8 β -idrossimetilergolina (composto III) secondo lo schema di reazione 2

Una miscela di D-8 β -metossicarbonilergolina (composto I) (3,48 g; 12,9 mmoli) sotto vigorosa agitazione in acetone (65 ml) viene scaldata a 40°C per 30', quindi a 55°C per altri 30'. Dopo raffreddamento della miscela di reazione a 5°C si aggiunge trietilamina (13 mmoli) e mantenendo questa temperatura si aggiunge, nell'arco di 30' sotto vigorosa agitazione, una soluzione di 3-cloropropionil cloruro (1,64 g; 1,24 ml; 12,9 mol) in acetone (6,5 ml). Terminata l'aggiunta la miscela di reazione si mantiene sotto agitazione a temperatura ambiente per 30', quindi si versa in acqua (100 ml) mantenendo sotto agitazione per 30' la sospensione così ottenuta. Dopo questo periodo il solido precipitato viene recuperato per filtrazione, lavato con acqua (35 ml) ed essiccato una notte sotto vuoto alla temperatura di 60°C a dare 3,6 g di composto IIa (inquinato dal 5% di composto IIb). Tale grezzo può essere ridotto con calcio boroidruro generato "*in situ*" così

d) il composto così ottenuto al punto c) viene quindi fatto reagire in un solvente organico aprotico con un composto di formula R_4SX , dove R_4 ha il significato precedentemente riportato ed X è un metallo alcalino;

e) il composto così ottenuto al punto d) viene convertito nel composto VI mediante trattamento con un agente riducente in un solvente organico aprotico.

2) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che detto solvente organico aprotico di cui al punto a) è selezionato tra acetone, metiletilchetone, tetraidrofurano e dimetilformamide.

3) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che detto accettore di protoni di cui al punto a) è selezionato tra trietilamina, piridina e lutidina.

4) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che sia detto accettore di protoni che detto 3-alogeno e/o 2-alogeno propionilcloruro di cui al punto a) sono impiegati in quantità equimolecolare rispetto al composto I.

5) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che la reazione a) viene effettuata a temperatura ambiente.

6) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che nella reazione b) il calcioboroidruro è usato in quantità di 5÷9 moli/mole di substrato.

7) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che nella reazione b) il tetraidrofurano è presente in quantità di 2÷8 ml per grammo di substrato.

- 8) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che nella reazione b) il tetraidrofurano è impiegato in miscela con solventi organici protici o con una soluzione idroalcolica degli stessi.
- 9) Un procedimento secondo la rivendicazione 8 caratterizzato dal fatto che detti solventi organici protici sono selezionati tra metanolo, etanolo o isopropanolo
- 10) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che la reazione b) è effettuata ad una temperatura di 60° C.
- 11) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che la reazione c) è effettuata ad una temperatura di 10÷30° C.
- 12) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che detti accettori di protoni di cui al punto c) sono selezionati tra piridina, trietilamina, lutidina.
- 13) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che detti alchilsolfonilcloruri di cui al punto c) sono selezionati tra metansolfonil cloruro, etansolfonil cloruro e p-toluensolfonil cloruro.
- 14) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che detto accettore di protoni e detto alchilsolfonilcloruro di cui al punto c) sono preferibilmente utilizzati in quantità rispettivamente di 20÷30 e 1.2÷3 moli per mole di substrato.
- 15) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che R₁ è metile.
- 16) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che nella reazione d) X è sodio.

17) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che detto composto R_4SX di cui al punto d) è impiegato in una quantità di 4÷8 equivalenti rispetto al substrato.

18) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che detto solvente organico apolare di cui al punto d) è dimetilformammide.

19) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che la reazione d) è effettuata ad una temperatura di 90÷100°C.

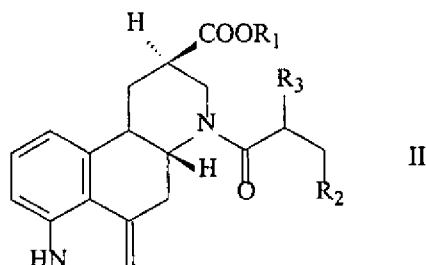
20) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che la reazione e) è effettuata ad una temperatura di 20÷45°C.

21) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che detti agenti riducenti di cui al punto e) sono selezionati tra litio alluminio idruro e sodio diidro-bis(2-metossietossi) alluminio.

22) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che detti solventi aprotici di cui al punto e) sono selezionati tra tetraidrofurano, diossano e toluene.

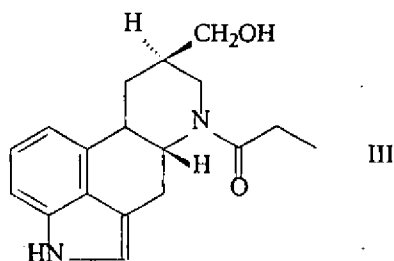
23) Un procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che, prima di effettuare la reazione d), il composto ottenuto mediante la reazione c) viene convertito nel corrispondente derivato alogenato.

24) Un composto di formula II

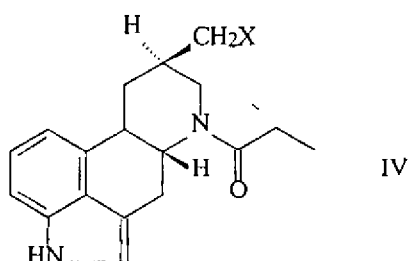


dove R_2 e R_3 sono rispettivamente alogeno ed idrogeno oppure sono legati tra con un doppio legame e R_1 rappresenta un residuo alchilico C_{1-8} saturo od insaturo.

25) Un composto di formula III

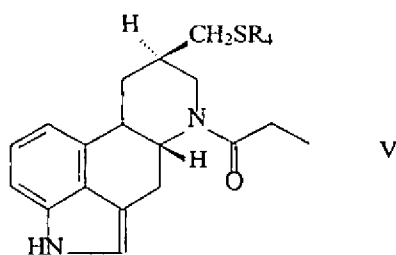


26) Un composto di formula IV



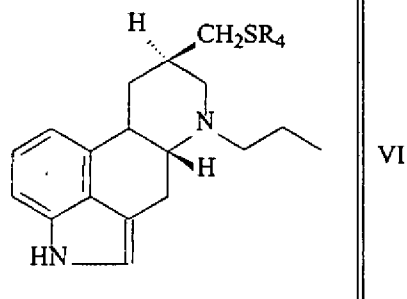
dove X è un alogeno od un composto di formula generale $R_5SO_3^-$ ed R_5 è selezionato tra metile, etile, p-tolile.

27) Un composto di formula V



dove R_4 è un residuo alchilico C_{1-8} saturo od insaturo.

28) Uso di uno qualsiasi dei composti secondo le rivendicazioni 24-27 quali intermedi nella preparazione di un composto di formula VI,



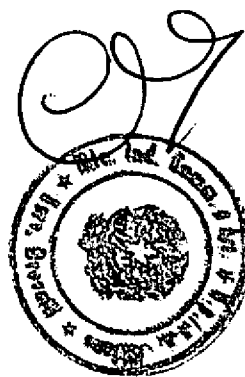
dove R_4 ha il significato sopra indicato.

p. Il Mandatario

Dott. Roberto Pistolesi

della DRAGOTTI & ASSOCIATI SRL

(Iscrit. albo No. 8533)



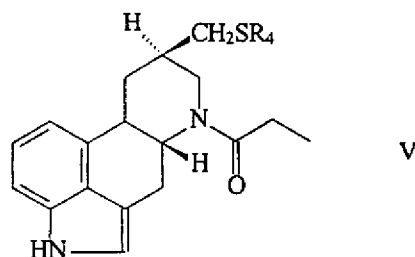
particolarmente elaborata; la pergolide base, ottenuta con il 38% di resa a partire dalla D-8 β -metossicarbonilergolina, richiede inoltre un ulteriore passaggio di purificazione attraverso la salificazione con acido metansolfonico.

US-5,463,060 descrive invece la sintesi della pergolide base a partire dalla 8,9-diidroelimoclavina con rese del 90.8% e con un titolo del 94,1%. La 8,9-diidroelimoclavina (CAS 18051-16-6) è tuttavia un derivato alcaloide semisintetico non facilmente reperibile in quanto ottenuto dall'acido lisergico attraverso numerosi passaggi di sintesi (si vedano ad esempio: HU 89-3223 890627; R.Voigt et al. *Pharmazie* (1973), 2; S.Miroslav et al. *Collect.Czech.Chem.Comm.* (1968), 33(2), 577-82); i passaggi di sintesi necessari per realizzare la sopracitata trasformazione sono inoltre particolarmente onerosi, prevedendo tra l'altro una idrogenazione stereoselettiva del doppio legame in posizione 9,10 e la riduzione della funzione carbossilica 8 β a funzione alcolica (previa trasformazione in metilestere).

Scopo della presente invenzione è pertanto quello di fornire un procedimento alternativo per la produzione della pergolide che consenta rese e purezze superiori a quelle di US-4,166,182 e che utilizzi un composto di partenza più facilmente accessibile rispetto alla 8,9-diidroelimoclavina.

Oggetto dell'invenzione

I farmaci attivi nel trattamento del morbo di Parkinson che possono essere preparati secondo il procedimento della presente invenzione comprendono prodotti che possiedono la seguente formula generale VI:



dove R_4 è indipendentemente un residuo alchilico saturo od insaturo C_{1-8} lineare, ramificato o ciclico, quali sono ad esempio i radicali metile, etile, propile, butile, isobutile, *t*-butile, pentile, ciclopentile, esile, cicloesile; la molecola preferita è rappresentata dal composto Va ($R_4=CH_3$).

Descrizione dettagliata dell'invenzione

Al fine di ottenere una trasformazione quantitativa della 8 β -metossicarbonilergolina nell'intermedio III sono stati valutati una serie di agenti acilanti quali i 3-alogeno ed i 2-alogeno propionilcloruri. Gli alogeno derivati testati sono stati cloro, iodo e bromoderivati.

Come ben noto agli esperti del settore, la presenza di un gruppo elettron attrattore (quale un atomo di cloro, di bromo o di iodio) in posizione alfa o beta ad un cloruro di un acido ne aumenta la reattività nelle reazioni di acilazione.

Durante il lavoro di ricerca che ha portato alla presente invenzione, si sperava di trovare, attraverso lo screening di agenti riducenti, un reattivo che mostrasse un elevato grado di chemoselettività nei confronti del cloroderivato intermedio di formula II (R_2 =alogeno, R_3 =H o R_2 =H, R_3 =alogeno). Tale riducente avrebbe dovuto sostituire l'alogeno in posizione alfa (o beta) alla funzione acilamidica con un atomo di idrogeno e ridurre la funzione metossicarbonilica in posizione 8 β a funzione alcolica senza ridurre il gruppo amidico in posizione 6.

Accettori di protoni adatti sono rappresentati da piridina, trietilamina, lutidina, preferibilmente piridina. Gli alchilsolfonilcloruri che possono essere impiegati sono rappresentati, ma non limitati, al metansolfonil cloruro, all'etansolfonil cloruro od al p-toluensolfonil cloruro, preferibilmente dal metanesolfonilcloruro.

Il composto IVa è trattato quindi con 4-8 equivalenti di sodio alchilmercaptopuro (composto di formula generale R_4SNa ; dove R_4 è indipendentemente un residuo alchilico saturo od insaturo C_{1-8} lineare, ramificato o ciclico) in dimetilformamide sotto agitazione a 90-100°C per un periodo variabile tra le 2 e le 5 ore a dare il composto V con rese variabili dal 90 al 95% ed un titolo HPLC del 97%.

Se il gruppo R_4 dell'alchilmercaptopuro è un radicale alchilico di dimensioni superiori al metile o all'etile, allo scopo di rendere più agevole la sostituzione nucleofila il composto IVa ($X=R_5SO_2$; dove R_5 è metile, etile o p-tolile) può essere precedentemente convertito in un derivato alogenato IVb (preferibilmente $X=I$). Quest'ultimo passaggio è effettuato in soluzione acetonica sotto agitazione a temperatura di riflusso in presenza di litio ioduro a dare con rese quantitative il composto IVb.

Il composto V è trasformato nel composto finale VI trattando una miscela eterogenea del composto V in un solvente aprotico con un agente riducente ad una temperatura variabile tra i 20 ed i 45°C per 2-6 ore. Gli agenti riducenti che possono essere impiegati in questo passaggio sono rappresentati dal litio alluminio idruro o dal sodio diidro-bis(2-metossietossi) alluminato; l'agente riducente preferito è rappresentato dal sodio diidro-bis(2-metossietossi) alluminato. I solventi aprotici che possono

lavato con acqua (100 ml) ed essiccato una notte sotto vuoto alla temperatura di 60°C a dare 12.8 g di una miscela 6/4 di composto IIa e di composto IIb.

A scopo analitico i due composti IIa e IIb possono essere isolati per cromatografia su gel di silice eluendo con diclorometano/metanolo = 9/1.

D-6-(3'cloropropionil)-8β-metossicarbonilergolina (composto IIa):

tlc=rf: 0,72 (eluente diclorometano/metanolo = 9/1)

¹H-NMR (60 MHz, DMSO-d₆) si riportano i segnali diagnostici (ppm):

0.50-1.50 (m); 2.10-2.90 (m); 3.30 (s); 2.90-4.00 (m); 6.30-6.75 (m, 4H, aromatici)

Analisi elementare: calcolata per C₁₉H₂₁N₂O₃Cl

teorica- C: 63.24 %; H: 5.87%; N: 7.76%; O: 13.30%; Cl: 9.83%

trovata- C: 63.29%; H: 5.84%; N: 7.67%; Cl: 9.88%

D-6-(acriloil)-8β-metossicarbonilergolina (composto IIb)

tlc=rf: 0.61 (eluente diclorometano/metanolo = 9/1)

MS(EI)- M⁺: m/e = 324

¹H-NMR (60 MHz, DMSO-d₆) si riportano i segnali diagnostici (ppm):

2.15-2.40 (m, 3H); 2.40-3.20 (m, 3H); 3.25 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.60-3.70 (m, 3H); 5.35-5.70 (m, 2H, CH₂=CH); 6.15 (m, 1H, CH₂=CH); 6.30-7.15 (m, 4H, aromatici); 9.25-9.50 (sb, 1H, N-H)

Analisi elementare calcolata per C₁₉H₂₀N₂O₃

teorica- C: 70.35%; H: 6.21%; N: 8.64%; O: 14.80%

trovata- C: 70.31%; H: 6.26%; N: 8.73%

La miscela di composti IIa e IIb (1 g), ottenuti direttamente dalla precedentemente reazione, viene dispersa in tetraidrofurano (4 ml) con

grezzo così ottenuto si risospende in metanolo (6 ml) e la sospensione così ottenuta si porta a riflusso per 30', quindi, raffreddata a temperatura ambiente e trattata con una soluzione acquosa al 10% di potassio carbonato (12 ml) sotto vigorosa agitazione. Dopo 2 ore sotto agitazione a temperatura ambiente la sospensione viene filtrata ed il solido così recuperato lavato con acqua ed essiccato sotto vuoto alla temperatura di 60°C a dare 0.826 g di composto VI (95% di resa).

Le caratteristiche chimico-fisiche del prodotto ottenuto sono in buon accordo con i dati di letteratura (come riportati in US-4,166,182).

Il titolo HPLC (stesse condizioni sperimentali riportate nell'esempio 2) del composto VI così ottenuto (rt 11'070'') risulta del 96%.

Esempio 5

Preparazione della D-6-(propionil)-8 β -idrossimetilergolina (composto III) secondo lo schema di reazione 3

5g (18,49 mmoli) di D-8 β -metossicarbonilergolina (composto I) vengono dispersi in acetone (50 ml) e la miscela di reazione scaldata a 40°C per 30', quindi a 55°C per altri 30'. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente vengono aggiunti sequenzialmente trietilamina (2,24 g; 3,1 ml; 22,18 mmoli) ed una soluzione di cloruro di acriloloile (2g; 1,8 ml; 22,18 mmoli) in acetone (5 ml) mantenendo la temperatura di reazione tra i 20 ed i 25°C. Terminata l'aggiunta la miscela di reazione si mantiene sotto agitazione a temperatura ambiente per 1 ora. La reazione si lavora versandola in acqua (100 ml) e mantenendo sotto agitazione per 30' la sospensione così ottenuta. Dopo questo periodo il solido precipitato viene recuperato per filtrazione, lavato con acqua (80 ml) ed essiccato sotto vuoto alla

temperatura di 60°C a dare (5,4 g ; 16,64 mmoli; 90% di resa) di composto IIb.

Le caratteristiche chimico-fisiche del prodotto IIb ottenuto sono uguali a quelle del prodotto ottenuto per purificazione cromatografica nell'esempio 1.

Il composto IIb viene quindi ridotto con calcio boroidruro generato "*in situ*", così come già descritto nell'esempio 1, a dare il composto III con rese globali del 78% a partire dal composto I.

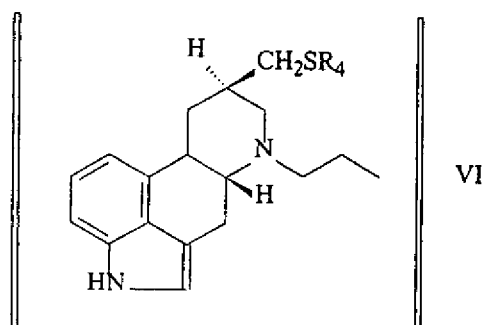
Esempio 6

Preparazione della D-6-(propionil)-8 β -idrossimetilergolina (composto III) secondo lo schema di reazione 2

Una miscela di D-8 β -metossicarbonilergolina (composto I) (3,48 g; 12,9 mmoli) sotto vigorosa agitazione in acetone (65 ml) viene scaldata a 40°C per 30', quindi a 55°C per altri 30'. Dopo raffreddamento della miscela di reazione a 5°C si aggiunge trietilamina (13 mmoli) e mantenendo questa temperatura si aggiunge, nell'arco di 30' sotto vigorosa agitazione, una soluzione di 3-cloropropionil cloruro (1,64 g; 1,24 ml; 12,9 mol) in acetone (6,5 ml). Terminata l'aggiunta la miscela di reazione si mantiene sotto agitazione a temperatura ambiente per 30', quindi si versa in acqua (100 ml) mantenendo sotto agitazione per 30' la sospensione così ottenuta. Dopo questo periodo il solido precipitato viene recuperato per filtrazione, lavato con acqua (35 ml) ed essiccato una notte sotto vuoto alla temperatura di 60°C a dare 3,6 g di composto IIa (inquinato dal 5% di composto IIb). Tale grezzo può essere ridotto con calcio boroidruro generato "*in situ*" così

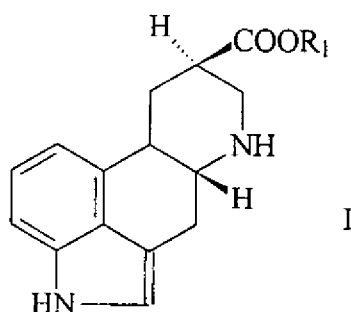
RIVENDICAZIONI

1) Un procedimento per la preparazione di un composto di formula VI,



dove R_4 è un radicale alchilico C_{1-8} , saturo od insaturo, comprendente i seguenti passaggi:

a) un composto di formula I,



dove R_1 rappresenta un residuo alchilico C_{1-8} , saturo od insaturo, viene fatto reagire con 3-alogeno e/o 2-alogeno propionilcloruro in un solvente organico aprotico in presenza di un accettore di protoni;

b) il composto o la miscela di composti così ottenuti al punto a) viene quindi fatta reagire con calcioboroidruo in tetraidrofurano ad una temperatura di $10-65^{\circ}C$;

c) il composto così ottenuto al punto b) viene fatto reagire in un solvente organico aprotico con un alchilsolfonilcloruro in presenza di un accettore di protoni;