

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **31.12.1999**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **27.01.1999**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/MI000146**
(33) Země priority: **IT**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.02.2002**
(Věstník č. 2/2002)
(86) PCT číslo: **PCT/EP99/10493**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/44748**

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 2640

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 457/02

(71) Přihlašovatel:
POLI INDUSTRIA CHIMICA SPA, Milano, IT;

(72) Původce:
Mangia Alberto, Basiglio, IT;
Grisenti Paride, Milano, IT;

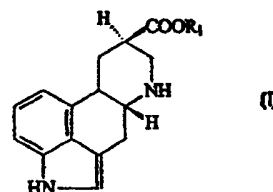
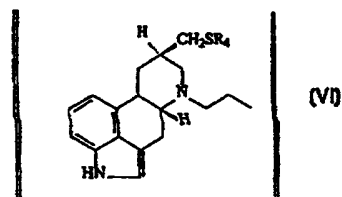
(74) Zástupce:
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob přípravy alkylmerkaptomethylergolinových derivátů

(57) Anotace:

Předkládaný vynález se týká přípravy substancí aktivních při léčbě Parkinsonovy nemoci majících obecný vzorec IV, kde R_4 může být, nezávisle, lineární, rozvětvený nebo cyklický, nasycený nebo nenasycený C_{1-8} alkylový radikál, jako je například radikál methylu, ethylu, propylu, butylu, isobutylu, terc.butylu, pentylu, cyklopentylu, hexylu, cyklohexylu a oktylu. Způsob syntézy těchto sloučenin využívá jako výchozího materiálu sloučeniny vzorce I, kde R_1 znamená lineární, rozvětvený nebo cyklický, nasycený nebo nenasycený C_{1-8} alkylový zbytek.



Způsob přípravy alkyl-merkapto-methylergolinových derivátů

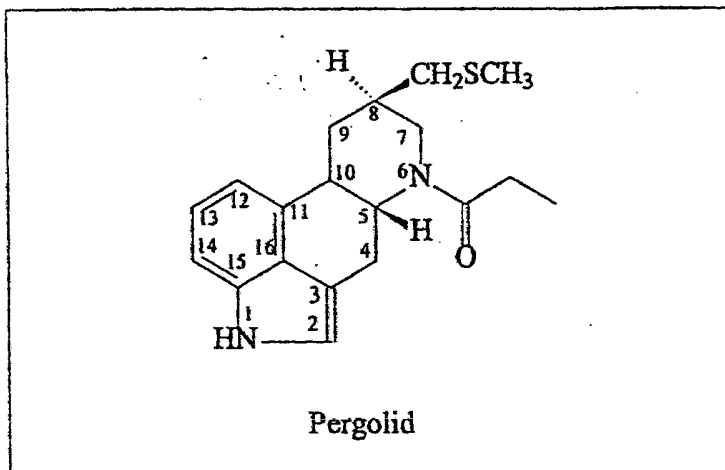
Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká přípravy farmaceuticky aktivních substancí, konkrétně přípravy léků aktivních v léčbě Parkinsonovi nemoci.

Dosavadní stav techniky

Alkaloidy s ergolinovou strukturou mají široké spektrum biologických účinků, mezi které patří jak periferní účinky (vasokonstrikční a kontraktilní efekt na hladké svalstvo dělohy), tak účinky na centrální nervový systém (různá místa účinku jsou lokalizována ve vasomotorických centrech a srdečních inhibičních centrech v medulla oblongata a v sympatických strukturách v diencephalonu).

Některé z těchto alkaloidů, jako je ergotamin, ergometrin, ergosin, ergocystin a ergokryptin, jsou zcela přirozené, protože mohou být izolovány z houby *Claviceps purpurea*. Tato houba patří do třídy Ascomycetes, která infikuje mnoho obilnin, jako je žito, ječmen a pšenice; její sclerotium obsahuje vysoké procento (0,5-0,8% hmotnostních) alkaloidů s ergolinovou strukturou, které jsou odpovědné za známé toxické vlastnosti. Další sloučeniny mají semi-syntetický charakter a jsou připraveny chemickou modifikací přirozených alkaloidů s ergolinovou strukturou. Z těchto semi-syntetických derivátů je významný bromokryptin (CAS 25614-03-3), lysurid (CAS 18016-80-3) a pergolid (obr. 1), což je (8)-8-[(methylthio)methyl]-6-propylergolin (CAS 66104-22-1); tato poslední uvedená sloučenina je semi-syntetický ergolin používaný v terapii Parkinsonovi nemoci.



Způsob syntézy a přečištění této molekuly je popsán v US patentech US 4166182 a US 5463060; tyto patenty popisují způsoby syntézy, které nejsou - podle samotných autorů - zcela uspokojivé v několika ohledech. nečistoty vznikající během způsobů syntézy popsaných v US 4166182 a US 5463060 je obtížné odstranit bez významného snížení výtěžku (J. Kennedy et al., Org. Process Res. Dev. (1997) 1(1): 68-71); dále, proces popsaný v US 4166182 má nízký výtěžek a dlouhou reakční dobu (J.W. Misner et al., Book of Abstract, 210. ACS National meeting, Chicago, IL, August 20-24 (1995). Vydavatel: American Chemical Society, Washington, D.C.).

Konkrétně, US 4166182 popisuje syntézu pergolid-mesylatu s výtěžkem 22% z D-8-methoxykarbonylergolinu. Syntetické stupně a stupně chromatografického přečištění činí proces značně komplikovaným; základní pergolid, získaný s 38% výtěžkem z D-8-methoxykarbonylergolinu, také vyžaduje přečištění vysolením za použití kyseliny methansulfonové.

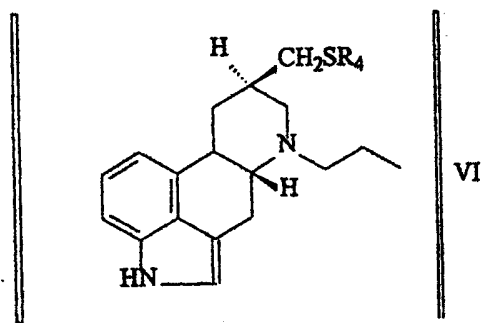
US 5436060 popisuje syntézu základního pergolidu z 8,9-dihydroelymoklavinu s 90,8% výtěžkem a s titrem 94,1%. 8,9-dihydroelymoklavin (CAS 18051-16-6) je, nicméně, semisyntetický derivát alkaloidu, který není snadno dostupný, protože je získán z kyseliny lysergové pomocí mnoha stupňů syntézy (viz například HU 89-3223 890627; R.Voight et al.,

Pharmazie (1973), 2; S. Miroslav et al., Collect. Czech. Chem. Commun. (1968), 33(2): 577-82); syntetické kroky nutné pro provedení výše uvedené konverze jsou také velmi obtížné, protože vyžadují, mimo jiné, stereoselektivní hydrogenaci dvojně vazby v pozici 9,10 a redukci 8-karboxylové funkce na alkoholovou funkci (po konverzi na methylester).

předmětem předkládaného vynálezu je proto alternativní způsob pro produkci pergolidu, který má vyšší výtěžnost a dosahuje vyšší čistoty než způsob podle US 4166482 a který využívá výchozích sloučenin, které jsou snadněji dostupné než 8,9-dihydroelymoklavin.

Podstata vynálezu

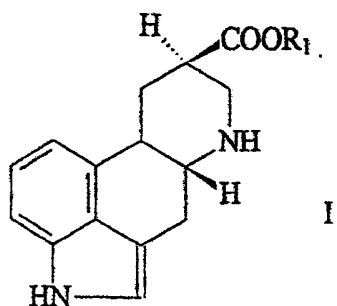
Léky aktivní při léčbě Parkinsonovi nemoci, které mohou být připraveny způsobem podle předkládaného vynálezu, obsahují sloučeniny obecného vzorce VI:



kde R_4 znamená, nezávisle, lineární, rozvětvený nebo cyklický, nasycený nebo nenasycený C_1 -8alkylový radikál, jako jsou například radikály methylu, ethylu, propylu, butylu, isobutylu, terc.butylu, pentylu, cyklopentylu, hexylu, cyklohexylu a oktylu; výhodnou sloučeninou je, bez omezení, pergolid ($R_4 = CH_3$).

Způsob syntézy sloučenin podle předkládaného vynálezu využívá jako výchozího materiálu sloučeniny vzorce I uvedené dále, kde R_1 znamená lineární, rozvětvený nebo cyklický,

nasycený nebo nenasycený C₁₋₈alkylový zbytek, jako například methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, terc.butyl, pentyl, cyklopentyl, hexyl, cyklohexyl a oktyl, nejvýhodněji methyl, nebo dobře známého a snadno dostupného D-8-methoxykarbonylergolinu (CAS 30341-92-5).



V tomto procesu reagují sloučeniny vzorce I s 3-halogen- a/nebo 2-halogen-propionylchloridem v aprotickém organickém rozpouštědle za přítomnosti vhodného akceptoru protonů. Rozpouštědla, která mohou být použita v tomto stupni, jsou výhodně vybrána ze skupiny zahrnující aceton, methylethylketon, tetrahydrofuran a dimethylformamid; akceptor protonů je výhodně vybrán ze skupiny zahrnující triethylamin, pyridin a lutidin. Jak akceptor protonů, tak 3-halogen- a/nebo 2-halogen-propionylchlorid jsou výhodně použity v ekvimolárních množstvích vzhledem ke sloučenině vzorce I. Takto získaná sloučenina nebo směs sloučenin vzorce IIa a IIb potom reaguje s borohydridem vápenatým v množství přibližně 5 až 9 molů/mol substrátu v tetrahydrofuranu. Tetrahydrofuran se výhodně použije v množství 2 až 8 ml/g substrátu; volitelně může být použit ve směsi s protickými organickými rozpouštědly, jako je methanol, ethanol nebo isopropanol, nebo

s jejich vodnými-alkoholovými roztoky. Reakce se provede při teplotách od 10 do 65 °C, výhodně při 60 °C.

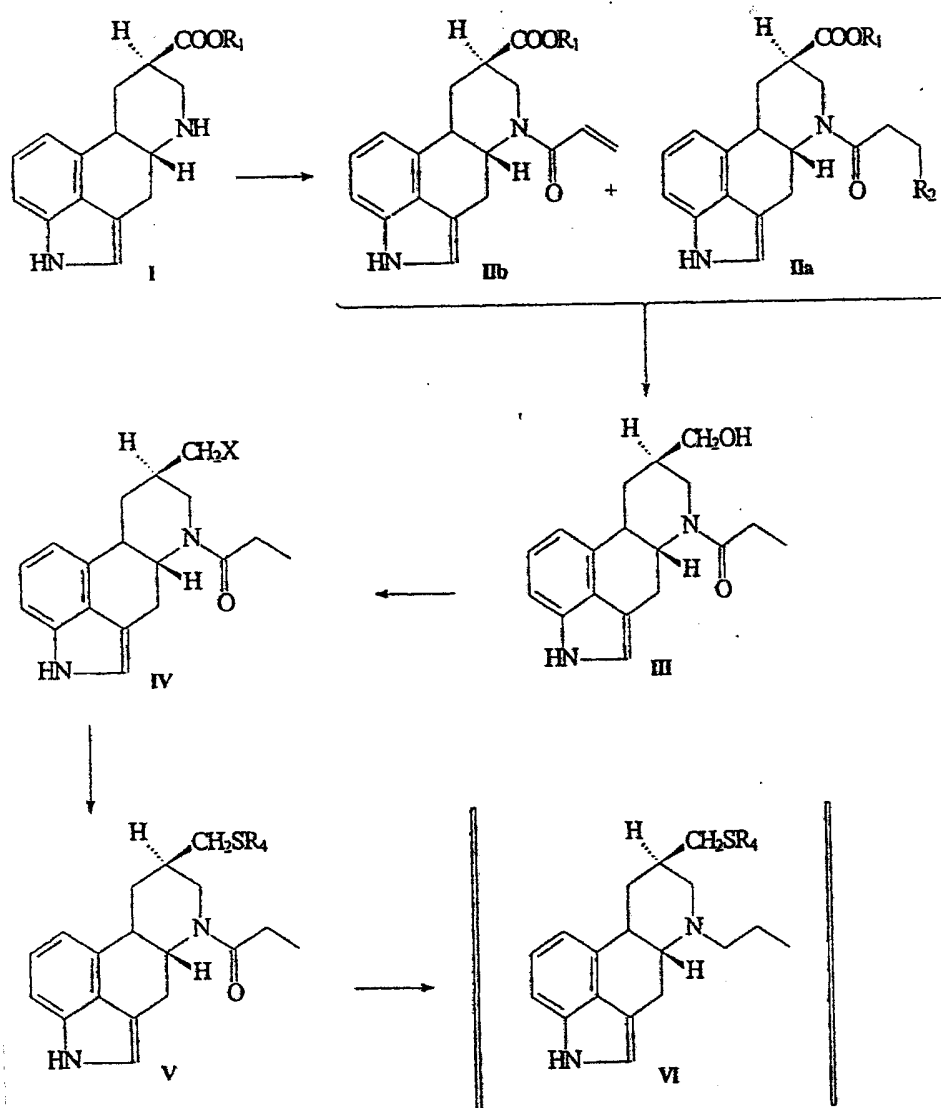
Takto připravená sloučeniny III potom reaguje v aprotickém organickém rozpouštědle s alkylsulfonylchloridem za přítomnosti akceptoru protonu při teplotě od 10 do 30 °C; akceptory protonů jsou výhodně vybrány ze skupiny zahrnující pyridin, triethylamin, lutidin; alkylsulfonylchloridy jsou výhodně vybrány ze skupiny zahrnující methansulfonylchlorid, ethansulfonylchlorid a p-toluensulfonylchlorid. Akceptor protonů a alkylsulfonylchlorid se výhodně použijí v množství 20 až 30 a 1,2 až 3 moly/mol substrátu, v příslušném pořadí.

Takto připravená sloučenina IV potom reaguje v aprotickém organickém rozpouštědle se sloučeninou obecného vzorce R_4SX , kde R_4 je lineární, rozvětvený nebo cyklický, nasycený nebo nenasycený C_1 -8alkylový zbytek, výhodně methyl, a X je alkalický kov, výhodně sodík. Sloučenina R_4SX se výhodně použije v množství rovném 4-8 ekvivalentům substrátu; apolární organické rozpouštělo je výhodně dimethylformamid; reakce se výhodně provede při teplotách 90 až 100 °C.

Nakonec se takto získaná sloučenina V přemění na požadovanou cílovou sloučeninu reakcí s redukčním činidlem v aprotickém rozpouštědle při teplotě od 25 do 45 °C. Redukční činidlo použité v tomto kroku je výhodně vybráno ze skupiny zahrnující hydrid lithno-hlinitý a dihydrido-bis(2-methoxyethoxy)hlinitan sodný, aprotické organické rozpouštělo použité v tomto kroku je výhodně vybráno ze skupiny zahrnující tetrahydrofuran, dioxan a toluen.

Nový způsob podle předkládaného vynálezu je popsán v následujících reakčních schématech 1, 2 a 3.

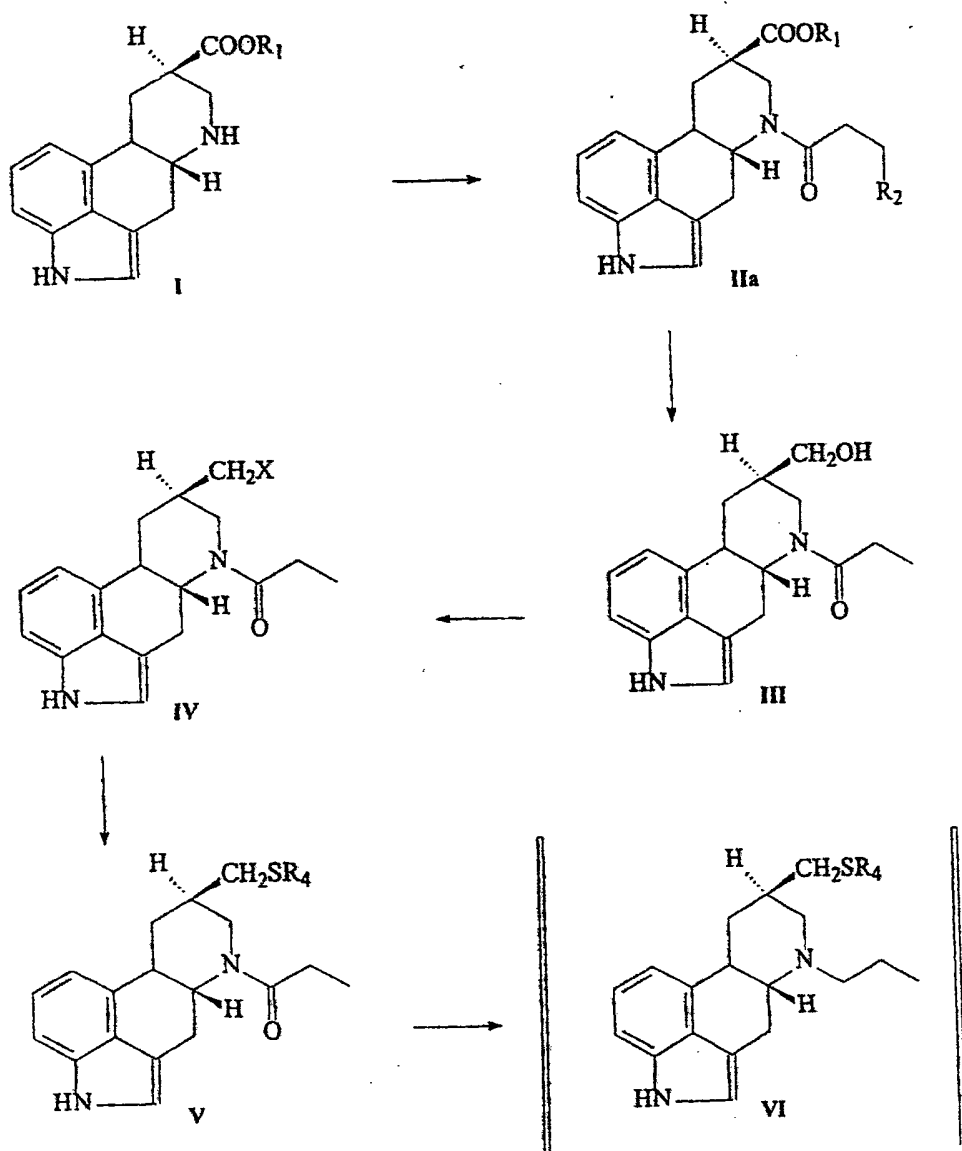
Schéma 1



kde R_1 znamená lineární, rozvětvený nebo cyklický, nasycený nebo nenasycený C_{1-8} alkyl, jako například methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, terc.butyl, pentyl, cyklopentyl, hexyl, cyklohexyl a oktyl, výhodně methyl; R_2 je halogen (Cl, I, Br), výhodně chlor (Cl), X znamená jod nebo sloučeninu obecného vzorce R_5SO_3 , kde R_5 znamená methyl, ethyl nebo p-

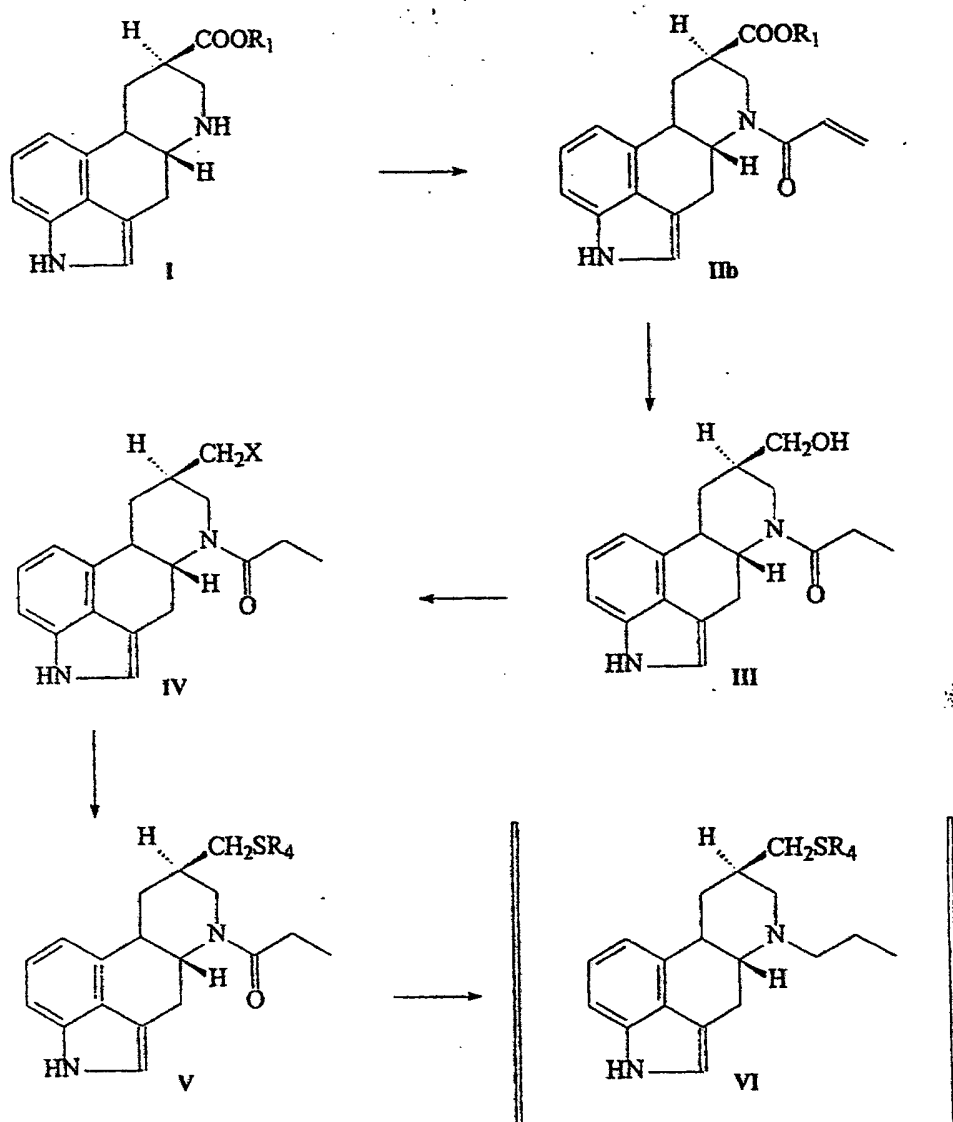
tolyl, výhodně methyl; R_4 znamená lineární, rozvětvený nebo cyklický, nasycený nebo nenasycený C_{1-8} alkyl, jako například methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, terc.butyl, pentyl, cyklopentyl, hexyl, cyklohexyl, výhodně methyl.

Schéma 2



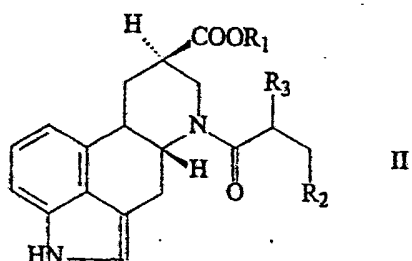
kde R_1 , R_2 , R_4 a X jsou stejné, jak byly definovány výše.

Schéma 3

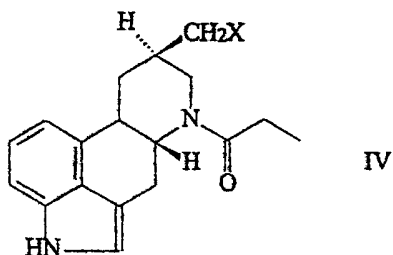
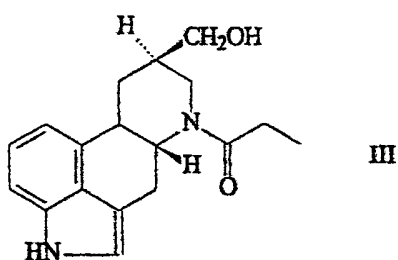


kde R₁, R₄ a X jsou stejné, jak byly definovány výše.

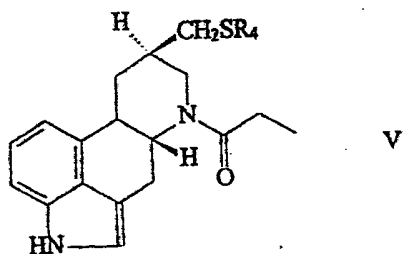
Nové meziprodukty vzorců II, III, IV a V, které jsou uvedeny jednotlivě pro přehlednost, tvoří další aspekt předkládaného vynálezu



kde R_2 a R_3 mohou být halogen (Cl, I, Br) a vodík (H), v příslušném pořadí; alternativně mohou být R a R_3 navázané na sebe za vzniku dvojné vazby; a R_1 znamená lineární, rozvětvený nebo cyklický, nasycený nebo nenasycený C_{1-8} alkyl, jako například methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, terc.butyl, pentyl, cyklopentyl, hexyl, cyklohexyl a oktyl; výhodnými molekulami jsou sloučeniny IIa ($R_3 = H$; $R_2 = Cl$; $R_1 = CH_3$) a IIb (R_3 a R_2 navázané na sebe za vzniku dvojné vazby; $R_1 = CH_3$).



kde X znamená halogen nebo sloučeninu obecného vzorce $R_5SO_3^-$, kde R_5 znamená methyl, ethyl nebo p-tolyl; výhodnou molekulou je sloučenina IVa ($X = CH_3SO_3^-$).



kde R_4 znamená, nezávisle, lineární, rozvětvený nebo cyklický, nasycený nebo nenasycený C_{1-8} alkyl, jako například methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, terc.butyl, pentyl,

cyklopentyl, hexyl, cyklohexyl; výhodnými molekulami jsou sloučeniny Va ($R_4 = CH_3$).

Podrobný popis vynálezu

Pro dosažení kvantitativní konverze 8-methoxykarbonyl-ergolinu na meziprodukt III se testovala série acylačních činidel, jako jsou 3-halogen- a 2-halogen-propionylchloridy. Testovanými halogenovými deriváty byly chlorové, jodové a bromové deriváty.

Jak je odborníkům v oboru dobře známo, přítomnost skupin přijímajících elektrony (jako je chlor, brom nebo jod) v alfa nebo beta pozici chloridu kyseliny zvyšuje aktivitu této sloučeniny v acylačních reakcích.

Během výzkumu, který vedl k předkládanému vynálezu, jsme doufali, že objevíme - pomocí testování redukčních činidel - činidlo s vysokou chemoselektivitou k meziproduktu, který je derivátem chloru, vzorce II ($R_2 = \text{halogen}$, $R_3 = H$ nebo $R_2 = H$, $R_3 = \text{halogen}$). Redukční činidlo mělo nahradit halogen v alfa (nebo beta) pozici acylamidové skupiny atomem vodíku a mělo redukovat methoxykarbonylovou funkci v 8 pozici na alkoholovou funkci bez redukce amidové skupiny v pozici 6.

Experimentálně jsme zjistili, že při použití ekvimolárního množství 3-chlorpropionylchloridu za přítomnosti akceptoru protonu v roztoku acetonu za mísení při teplotě místnosti se z D-8-methoxykarbonyl-ergolinu získá, kromě požadované sloučeniny (D-6-(3'-chlorpropionyl)-8-methoxykarbonyl-ergolin; sloučenina IIa), vedlejší produkt, který se potom identifikoval jako (D-6-(akryloyl)-8-methoxykarbonyl-ergolin (sloučenina IIb). Přítomnost tohoto vedlejšího produktu IIb se zprvu považovala za kritický faktor pro průmyslovou aplikaci procesu, protože

nic nebylo známo o možném vlivu tohoto vedlejšího produktu na následující stupně syntézy, i když bylo možno přítomnost sloučeniny IIb ovlivnit změnou experimentálních podmínek (pomalým přidáváním acylačního činidla, nízkými teplotami, nízkými koncentracemi činidel).

Překvapivě, testování mnoha redukčních činidel za různých experimentálních podmínek provedené na směsi tvořené z 50% sloučeninou IIb a sloučeninou IIa prokázalo nejen to, že borohydrid vápenatý v tetrahydrofuranu má požadovanou chemoselektivitu (odstranění chloru v pozici 3 a redukce 8-methoxykarbonylové skupiny bez redukce amidu v pozici 6), ale také to, že sloučenina IIb byla přeměněna na požadovanou sloučeninu vzorce III.

Překvapivá reaktivita dvojné vazby sloučeniny IIb s borohydridem vápenatým v tetrahydrofuranu dává možnost, která nebyla dříve známá z literatury, použití reakční směsi získané přímo z acylační reakce D-8-methoxakarbonylergolinu bez přečištění přímo v následujícím reakčním stupni.

Tak jsme získali reakcí směsi D-8-methoxakarbonylergolinu v aprotickém rozpouštědle, v koncentracích v rozmezí od 8 do 18% hmot./obj., za mísení při teplotě místnosti, s ekvimolárním množstvím vhodného akceptoru protonů a jedním ekvivalentem 3-halogen- nebo 2-halogen-propionylchloridu, po dobu od 30 minut do 2 hodin, po naředění vodou a filtraci, směs, která byla přibližně z 50% tvořena sloučeninou IIa a sloučeninou IIb.

Aprotická rozpouštědla, která mohou být použita v tomto stupni, jsou výhodně vybrána ze skupiny zahrnující aceton, methylethylketon, tetrahydrofuran a dimethylformamid, výhodně se použije aceton; akceptory protonů, které mohou být použity,

jsou výhodně vybrány ze skupiny zahrnující triethylamin, pyridin a lutidin, výhodně se použije triethylamin.

Směs sloučeniny IIa a sloučeniny IIb se disperguje v tetrahydrofuranu s borohydridem sodným (od 5 do 9 molů na mol substrátu) a takto získaná suspenze se přidá, při teplotě od 0 do +15 °C a za důkladného mísení, do roztoku tetrahydrofuranu nebo do alkoholového roztoku (methanolového, ethanolového nebo isopropanolového) nebo do vodného-alkoholového roztoku obsahujícího chlorid vápenatý (od 1,5 do 2 molů na mol borohydridu sodného). Po ukončení adice se teplota zvýší na 60 °C a reakční směs se mísí po dobu od 20 minut do 60 minut. Takto získaná sloučenina III se vysráží z reakční směsi (po okyselení reakční směsi, odpaření organické fáze a zpracování vodným roztokem uhličitanu) a získá se filtrací.

Alternativně může být borohydrid vápenatý, místo produkce "in situ", použit v komerčně dostupné formě (například jako bis-THF komplex).

Na základě získaných dat může být sloučenina III připravena podle schématu 1 s celkovým výtěžkem 81% z D-8-methoxykarbonylergolinu.

Ze získaných výsledků je jasné, že pro syntézu sloučeniny vzorce III je stejně výhodné provedení acylace sloučeniny I přímo akryloylchloridem (schéma 3) nebo použití meziproductu IIa s vysokým stupněm chemické čistoty (který je možno získat acylací sloučeniny I chlorpropionylchloridem při nízké teplotě (0-5 °C) a vysokém ředění (0,05-0,2 molárním); schéma 2) a redukcí meziproductu IIb nebo IIa tak, aby byl v dalším stupni získán borohydrid vápenatý. Experimentální ověření těchto dvou variant potvrdilo celkový zisk sloučeniny III ze

sloučeniny I stejný jako reakcí podle schématu 1, což potvrdilo jejich použitelnost jako alternativ pro získání sloučenin vzorce III.

Sloučenina III potom reagovala, v roztoku s akceptorem protonů, s alkylsulfonylchloridem za mísení při teplotě místnosti po dobu v rozmezí od 1 do 2 hodin, za zisku sloučeniny IV ($X=R_5SO_3$; kde R_5 znamená methyl, ethyl nebo p-tolyl, s výtěžkem 88-95%.

Akceptory protonů jsou výhodně vybrány ze skupiny zahrnující pyridin, triethylamin, lutidin, výhodně se použije pyridin. Alkylsulfonylchloridy jsou výhodně vybrány ze skupiny zahrnující methansulfonylchlorid, ethansulfonylchlorid a p-toluensulfonylchlorid, výhodně se použije methansulfonylchlorid.

Sloučenina IVa potom reaguje se 4 až 8 ekvivalenty alkylmerkaptidu sodného (sloučeniny obecného vzorce R_4SNa ; kde R_4 znamená, nezávisle, lineární, rozvětvený nebo cyklický, nasycený nebo nenasycený C_{1-8} alkylový zbytek) v dimethylformamidu za mísení při teplotě 90-100 °C po dobu 2-5 hodin za zisku sloučeniny V s výtěžkem 90-95% a HPLC titrem 97%.

Pokud je R_4 skupina alkylmerkaptidu alkylový radikál větší než methyl nebo ethyl, může být předtím sloučenina IVa ($X = R_5SO_3$; kde R_5 znamená methyl, ethyl nebo p-tolyl) konvertována na halogenovaný derivát IVb (výhodně $X = I$), aby se usnadnila nukleofilní substituce. Poslední stupeň se provede v acetonovém roztoku za mísení při teplotě zpětného toku za přítomnosti jodidu lithia za zisku sloučeniny IVb v kvantitativním výtěžku.

Sloučenina V se přemění na konečnou sloučeninu VI reakcí s heterogenní směsí sloučeniny V v aprotickém rozpouštědla s redukčním činidlem při teplotě 20-45 °C během 2-6 hodin. Redukčními činidly, které mohou být použity v tomto stupni, jsou hydrid lithno-hlinitý a dihydrido-bis(2-methoxyethoxy)-hlinitan sodný; výhodným redukčním činidlem je dihydrido-bis(2-methoxyethoxy)hlinitan sodný. Aprotickými rozpouštědly, které mohou být použity v tomto stupni, jsou tetrahydrofuran, dioxan a toluen; výhodným rozpouštědlem je toluen. Výtěžek tohoto stupně je 80-99%.

Fyzikálně-chemické charakteristiky získané sloučeniny VI ($R_4 = CH_3$) jsou v dobrém souladu s daty uvedenými pro tuto sloučeninu v literatuře; HPLC čistota je 96%.

Vysoký stupeň čistoty získané pergolidové baze (HPLC titr 96% pro surový reakční materiál), vysoký celkový výtěžek procesu (66%) za použití D-8-methoxykarbonylpergolinu jako výchozího materiálu, a snadná dostupnost primárního výchozího materiálu činí tento proces srovnatelným s procesy známými v oboru.

Může být připraveno několik solí sloučeniny VI (pergolidu), včetně adiční solí s anorganickými kyselinami a solí odvozených z netoxických organických solí. Příprava výše uvedených solí, a zejména methansulfonátu (mesylátu), může být provedena podle známých postupů uvedených v literatuře, stejně jako v US 4166182 a EP 0003667, které jsou zde uvedeny jako odkazy.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava D-6-n-propionyl-8-hydroxymethylergolinu (sloučeniny III) podle reakčního schématu 1

Směs D-8-methoxykarbonylerygolinu (sloučeniny 1) (10,8 g; 0,04 mol) se zahřívá za důkladného mísení v acetonu (100 ml) při teplotě 40°C po dobu 30 minut a potom při teplotě 55°C po dobu dalších 30 minut. Po ochlazení na teplotu místnosti se přidá triethylamin (0,04 mol). Po několika minutách se po kapkách přidá roztok 3-chlorpropionylchloridu (5,08 g; 3,84 ml; 0,04 mol) v acetonu (5 ml), za udržování reakční teploty v rozmezí 20 až 25°C. Po dokončení adice se reakční směs mísí při teplotě místnosti po dobu 30 minut, potom se vnese do vody (150 ml) a takto získaná suspenze se mísí po dobu 30 minut. Po této době se vysrážený pevný materiál odebere filtrací, promyje se vodou (100 ml) a suší se přes noc ve vakuu při teplotě 60°C za zisku 12,8 g 6/4 směsi sloučeniny IIa a sloučeniny IIb.

Pro analýzu mohou být sloučeniny IIa a IIb izolovány chromatografií na silikagelu eluované směsí dichlormethan/methanol = 9/1.

D-6-(3'-chlorpropionyl)-8-methoxykarbonylerygolin (sloučenina IIa): TLC=R_f: 0,72 (eluens: dichloromethan/methanol = 9/1)
¹H-NMR (60 MHz, DMSO-d₆) dává diagnostické signály (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, aromatický).

Prvková analýza: vypočtena pro $C_{19}H_{21}N_2O_3Cl$

teoreticky C: 63,24%; H:5,87%; N:7,76%; O:13,30%; Cl:9,83%.

Zjištěno: C:63,29%; H:5,84%; N:7,67%; Cl:9,88%

D-6-(akryloyl)-8-methoxykarbonylergolin (sloučenina IIb):

TLC= R_f : 0,61 (eluens dichlormethan/methanol = 9/1)

MS(EI)- M^+ : $m/e=324$

1H -NMR (60 MHz, DMSO- d_6) dává diagnostické signály (ppm):

2,15-2,40 (m, 3H); 2,40-3,20 (m, 3H); 3,25 (s, 3H, CO_2CH_3);

3,60-3,70 (m, 3H); 5,35-5,70 (m, 2H, $CH_2=CH$); 6,15 (m, 1H,

$CH_2=CH$); 6,30-7,15 (m, 4H, aromatický); 9,25-9,50 (sb, 1H, N-H).

Prvková analýza: vypočtena pro $C_{19}H_{20}N_2O_3$

teoreticky: C:70,35%; H:6,21%; N:8,64%; O:14,80%.

zjištěno C:70,31 %; H:6,26%; N:8,73%.

Směs sloučenin IIa a IIb (1 g), které se získají přímo z předešlé reakce, se disperguje v tetrahydrofuranu (4 ml) se borohydridem sodným (870 mg). Takto získaná suspenze se přidá, za důkladného mísení při teplotě $10^\circ C$, do roztoku tvořeného chloridem vápenatým (14,5 mmol) v ethanolu (16 ml). Po dokončení adice se teplota reakční směsi pomalu zvýší na $60^\circ C$ a směs se mísí při této teplotě po dobu 30 minut. Po této době se reakční směs zahustí ve vakuu a takto získaný zbytek se okyselí 2N HCl; takto získaná suspenze se mísí po dobu 1,5 hodiny při teplotě okolí a sraženina se odebere filtrací. Získaná pevná substance se resuspenduje v methanolu (8 ml); heterogenní směs se zahřeje na teplotu zpětného toku a udržuje se při této teplotě po dobu 10 minut. Po ochlazení suspenze na $15^\circ C$ se za důkladného mísení přidá 10% (15 ml) roztok uhličitanu draselného. Takto získaný krystalický pevný materiál se odebere filtrací, promyje se větším množstvím vody a suší se ve vakuu při teplotě $60^\circ C$ za zisku 965 mg sloučeniny III (81% celkový výtěžek ze sloučeniny I).

TLC= R_f : 0,55 (eluens dichlormethan/methanol = 9/1)

Teplota tání: 214-216°C

MS(EI) M^+ : $m/e=298$

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, DMSO- d_6) dává diagnostické signály~ (ppm):

0,85-1,25 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C=O}$); 2,15-2,80 (m); 2,85-4,00 (m);

4,55-4,85 (sb, 1H, O-H); 6,35-7,05 (m, 4H, aromatický); 10,25-

10,50 (sb, 1H, N-H).

Příklad 2

Příprava D-6-(propionyl)-8-mesyloxymethylergolinu (sloučeniny IVa)

Methansulfonylchlorid (0,962 g) se pomalu přidá do roztoku sloučeniny III (0,984 g) a pyridiny (5,900 g), za důkladného mísení a udržování reakční teploty mezi 15 a 20°C. Po dokončení adice se reakční směs mísí při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny a potom se zpracuje 10% vodným roztokem uhličitanu draselného (15 ml) a mísení pokračuje do získání krystalického pevného materiálu, který se odebere filtrací, promyje se velkým množstvím vody a suší se ve vakuu při teplotě 60°C za zisku 1,091 g sloučeniny IV (88% výtěžek). HPLC (kolona: LICHROART 125x4 mm naplněná LICHROSPHER RP-18, 5 m; mobilní fáze: 60% pufr 20 mM K_2HPO_4 s pH 6,5 upraveným H_3PO_4 (85%) a 10 mM triethylamin; 40% acetonitril; průtok 1,2 ml/minutu): retenční čas 4'266".

Prvková analýza: vypočtena pro $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$:

teoreticky C:60,62%; H:6,43%; N:7,44%; O: 17,00%; S:8,52%

zjištěno C:60,66%; H:6,49%; N:7,45%; S:8,48%

Příklad 3

Příprava D-6-(propionyl)-8-methylthiomethylergolinu (sloučeniny V)

Sloučenina IV (1,091 g) se suspenduje v bezvodém dimethylformamidu (6,825 g) a získaná reakční směs se zahřívá (60-80°C) az mísení do zisku homogenního roztoku. Po ochlazení na teplotu místnosti se rychle za mísení přidá 20% roztok methylmerkaptidu sodného (5,250 g) v methanolu. Po 1 hodině se reakční směs pomalu zahřívá do dosažení teploty 90-95°C za oddestilování veškerého methanolu. Reakční směs se potom dále zahřívá za důkladného mísení po dobu 4 hodin. Reakční směs se ochladí na 10°C a za mísení se přidá 7,5 ml vody. Vysrážený materiál se odebere filtrací, promyje se vodou a suší se ve vakuu při teplotě 60°C za zisku 0,905 g sloučeniny V (95% výtěžek).

TLC= R_f :0,81 (eluens dichlormethan/methanol = 9/1)

HPLC (stejně podmínky jako v příkladu 2) = retenční čas:

11'070"

Teplota tání: 268°C (rozklad)

Prvková analýza: vypočtena pro $C_{19}H_{24}N_2OS$

teoreticky C:69,48%; H:7,36%; N:8,53%; O:4,87%; S:9,76%

zjištěno C:69,51%; H:7,31%; N:8,48%; S:9,78%.

Příklad 4

Příprava D-6-n-propyl-8-methylthiomethylergolinu (sloučeniny VI)

4,0 g 70% roztoku dihydridro-bis(2-methoxyethoxy)hlinitanu v toluenu se pomalu přidá do suspenze sloučeniny V (0,905 g) v toluenu (13,8 ml) za mísení při teplotě místnosti. Po dokončení adice se reakční směs mísí po dobu 1 hodiny a potom se zahřeje na teplotu 45 °C; tato teplota se udržuje po dobu 4 hodin. Na konci této doby se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a okyselí se 5% HCl (25 ml). Dvojfázová směs se destiluje ve vakuu, dokud nedojde k eliminaci organické fáze; zbývající vodná suspenze se přefiltruje ve vakuu a získaný pevný materiál se promyje vodou. Takto získaný surový materiál

se resuspenduje v methanolu (6 ml) a takto získaná suspenze se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 30 minut, ochladí se na teplotu místnosti a zpracuje se 10% vodným roztokem uhličitanu draselného (12 ml) za důkladného mísení. Po 2 hodinách mísení při teplotě místnosti se suspenze přefiltruje a získaný pevný materiál se promyje vodou a suší se ve vakuu při teplotě 60°C za zisku 0,826 g sloučeniny VI (95% výtěžek).

Fyzikálně-chemické charakteristiky získaného materiálu jsou v dobrém souladu s daty uvedenými v literatuře (jak je popsáno v US-4,166,182).

HPLC titr (stejně podmínky jako v příkladu 2) takto získané sloučeniny VI (retenční čas 11'070") je 96%.

Příklad 5

Příprava D-6-(propionyl)-8-hydroxymethylergolinu (sloučeninu III) podle reakčního schématu 3

5 g (18,49 mmol) D-8-methoxykarbonylerygolinu (sloučeniny I) se disperguje v acetonu (50 ml) a reakční směs se zahřívá při teplotě 40°C po dobu 30 minut a potom při teplotě 55°C po dobu dalších 30 minut. Po ochlazení na teplotu místnosti se postupně přidá triethylamin (2,24 g; 3,1 ml; 22,18 mmol) a roztok akryloylchloridu (2 g; 1,8 ml; 22,18 mmol) v acetonu (5 ml) a během této adice se reakční teplota udržuje mezi 20 a 25°C. Po dokončení adice se reakční směs mísí při teplotě okolí po dobu 1 hodiny. Reakční směs vnese do vody (100 ml) a získaná suspenze se mísí po dobu 30 minut. Po této době se vysrážený pevný materiál získá filtrací, promyje se vodou (80 ml) a suší se ve vakuu při teplotě 60 °C za zisku (5,4 g; 16,64 mmol; 90% výtěžek) sloučeniny IIb.

Fyzikálně-chemické charakteristiky získaného materiálu IIb jsou v souladu s charakteristikami produktu získaného chromatografickým přečištěním v příkladu 1.

Sloučenina IIb se potom redukuje pomocí borohydridu vápenatého produkovaného "in situ", jak již bylo popsáno v příkladu 1, za zisku sloučeniny III s celkovým výtěžkem 78% ze sloučeniny I.

Příklad 6

Příprava D-6-(propionyl)-8-hydroxymethylergolinu (sloučeniny III) podle reakčního schématu 2

Směs D-8-methoxykarbonylerygolinu (sloučeniny I) (3,48 g; 12,9 mmol) se zahřívá, za důkladného mísení, v acetonu (65 ml) při 40°C po dobu 30 minut a potom při 55°C po dobu dalších 30 minut. Po ochlazení reakční směsi na 5°C se přidá triethylamin (13 mmol) a - za udržování této teploty - roztok 3-chlorpropionylchloridu (1,64 g; 1,24 ml; 12,9 mol) v acetonu (6,5 ml), který se přidá během 30 minut za důkladného mísení. Po dokončení adice se reakční směs mísí při teplotě místnosti po dobu 30 minut a potom se vnese do vody (100 ml) a vzniklá suspenze se mísí po dobu 30 minut. Po této době se vysrážený pevný materiál získá filtrací, promyje se vodou (35 ml) a suší se přes noc ve vakuu při teplotě 60 °C za zisku 3,6 g sloučeniny IIa (kontaminované 5% sloučenina IIb). Surový produkt může být redukován pomocí borohydridu vápenatého produkovaného "in situ", jak již bylo popsáno v příkladu 1, za zisku sloučeniny III s celkovým výtěžkem 80%, ze sloučeniny I.

Příklad 7:

Příprava D-6-(propionyl)-8-jodmethylerygolinu (sloučeniny IVb) ze sloučeniny IVa.

Směs tvořená sloučeninou IVa (1 mmol; 376 mg) a jodidem lithným (4 mmol; 455 mg) v acetonu (20 ml) se mísí při teplotě zpětného toku po dobu 8 hodin. Po této době se reakční směs naředí vodou (20 ml) a vzniklý pevný materiál se odfiltruje, na filtru se promyje velkým množstvím vody a suší se přes noc ve vakuu při 60 °C. Získá se 392 mg (0,96 mmol) sloučeniny IVb.

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

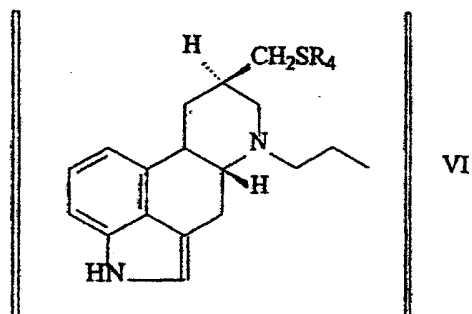
Prvková analýza: vypočtena pro $C_{18}H_{21}N_2OI$

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

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

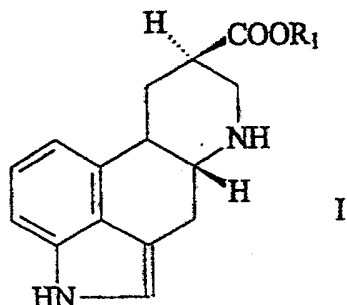
Patentové nároky

1. Způsob přípravy sloučeniny vzorce VI



kde R_4 je nasycený nebo nenasycený C_{1-8} alkylový radikál,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje následující
stupně:

(a) sloučenina vzorce I



kde R_1 znamená nasycený nebo nenasycený C_{1-8} alkylový zbytek,
reaguje s 3-halogen- a/nebo 2-halogen-propionylchloridem v
aprotickém organickém rozpouštědle za přítomnosti akceptoru
protonů;

(b) sloučenina mnebo směs sloučenin získaných ve stupni (a)
potom reaguje s borohydridem vápenatým v tetrahydrofuranu při
teplotě mezi 10 a 65 °C;

(c) sloučenina získaná ve stupni (b) reaguje v aprotickém
organickém rozpouštědle s alkylsulfonylchloridem za
přítomnosti akceptoru protonů;

(d) sloučenina získaná ve stupni (c) potom reaguje v aprotickém organickém rozpouštědle se sloučeninou vzorce R_4SX , kde R_4 má význam definovaný výše a X je alkalický kov;
(e) sloučenina získaná ve stupni (d) se přemění na sloučeninu VI reakcí s redukčním činidlem v aprotickém organickém rozpouštědle.

2. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že aprotické organické rozpouštědlo uvedené v bodě (a) je vybráno ze skupiny zahrnující aceton, methylethylketon, tetrahydrofuran a dimethylformamid.

3. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že akceptor protonů uvedený v bodě (a) je vybrán ze skupiny zahrnující triethylamin, pyridin a lutidin.

4. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že jak akceptor protonů, tak 3-halogen- a/nebo 2-halogen-propionylchlorid uvedené v bodě (a) jsou použity v ekvimolárních množstvích ve vztahu ke sloučenině I.

5. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že reakce (a) je provedena při teplotě místnosti.

6. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že v reakci (b) je borohydrid vápenatý použit v množstvích od 5 do 9 molů/mol substrátu.

7. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že v reakci (b) je tetrahydrofuran použit v množstvích od 2 do 8 ml na gram substrátu.

8. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že v reakci (b) je tetrahydrofuran použit ve směsi s protickými

organickými rozpouštědly nebo s jejich vodnými-alkoholovými roztoky.

9. Způsob podle nároku 8 v y z n a č u j í c í s e t í m, že protická organická rozpouštědla jsou vybrána ze skupiny zahrnující methanol, ethanol a isopropanol.

10. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že reakce (b) je provedena při teplotě 60 °C.

11. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že reakce (c) je provedena při teplotě mezi 10 a 30 °C.

12. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že akceptor protonů uvedený v bodě (c) je vybrán ze skupiny zahrnující triethylamin, pyridin a lutidin.

13. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že alkylsulfonylchloridy uvedené v bodě (c) jsou vybrány ze skupiny zahrnující methansulfonylchlorid, ethansulfonylchlorid a p-toluensulfonylchlorid.

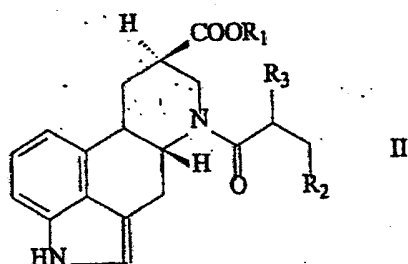
14. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že akceptor protonů a alkylsulfonylchlorid uvedené v bodě (c) jsou výhodně použity v množstvích od 20 do 30 a 1,2 do 3 molů, v příslušném pořadí, na mol substrátu.

15. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že R₄ znamená methyl.

16. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že v reakci (d) X znamená sodík.

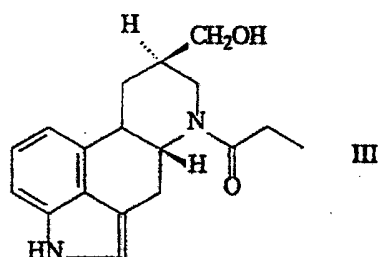
17. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučenina R_4SX uvedená v bodě (d) je použita v množství od 4 do 8 ekvivalentů vzhledem k substrátu.
18. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že apolárním organickým rozpouštědlem uvedeným v bodě (d) je dimethylformamid.
19. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že reakce (d) je provedena při teplotě od 90 do 100 °C.
20. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že reakce (e) je provedena při teplotě od 20 do 45 °C.
21. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že redukční činidla uvedená v bodě (e) jsou vybrána ze skupiny zahrnující hydrid lithno-hlinitý a dihydrido-bis(2-methoxyethoxy)hlinitan sodný.
22. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že aprotická rozpouštědla uvedená v bodě (e) jsou vybrána ze skupiny zahrnující tetrahydrofuran, dioxan a toluen.
23. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že před provedením reakce (d) se sloučenina získaná reakcí /cú přemění na příslušný halogenovaný derivát.
24. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený 3-halogen-propionylchlorid je 3-chlor-propionylchlorid.
25. Způsob přípravy pergolid-mesylatu v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje způsoby podle nároků 1-24.

26. Sloučenina vzorce II

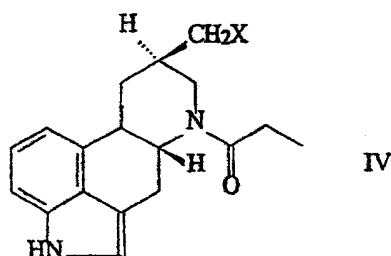


kde R_2 a R_3 znamenají halogen a vodík, v příslušném pořadí, nebo jsou navázány na sebe navzájem dvojnou vazbou, a R_1 znamená nasycený nebo nenasycený C_{1-8} alkylový zbytek.

27. Sloučenina vzorce III

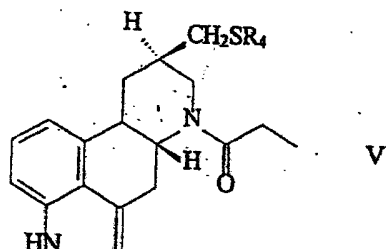


28. Sloučenina vzorce IV



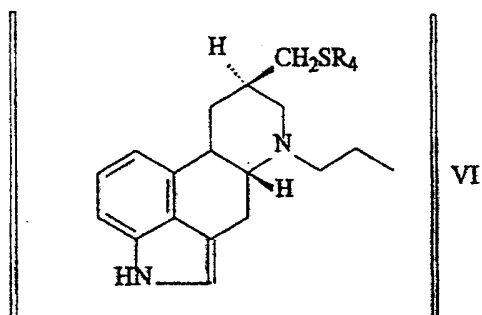
kde X znamená halogen nebo sloučenina vzorce $R_5SO_3^-$ a R_5 znamená methyl, ethyl nebo p-tolyl.

29. Sloučenina vzorce V



kde R_4 znamená nasycený nebo nenasycený C_{1-8} alkylový zbytek.

30. Použití jakékoliv ze sloučenin podle nároků 26 až 29 jako meziproduktů při přípravě sloučeniny vzorce VI



kde R_4 má významy uvedené výše.