

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 2001-2640
(22) Přihlášeno: 31.12.1999
(30) Právo přednosti: 27.01.1999 IT 1999MI/146
(40) Zveřejněno: 13.02.2002
(Věstník č. 2/2002)
(47) Uděleno: 08.06.2009
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: 15.07.2009
(Věstník č. 28/2009)
(86) PCT číslo: PCT/EP1999/010493
(87) PCT číslo zveřejnění: WO 2000/044748

(11) Číslo dokumentu:

300 684

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.:
C07D 457/02 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

EP 0213850.

J. W. MISNER ET AL.: "Pergolide: Process design challenges of a potent drug" CHEMTECH, vol. 25, no. 11, 1996, str. 28-33; J. W. MISNER ET AL.: "Integration of a Highly Selective Demethylation of a Quaternized Ergoline into a One-Pot Synthesis of Pergolide" ORG. PROCESS RES. DEV., vol. 1, no. 1, 1997, str. 77-80.

(73) Majitel patentu:

POLI INDUSTRIA CHIMICA SPA, Milano, IT

(72) Původce:

Mangia Alberto, Basiglio, IT
Grisenti Paride, Milano, IT

(74) Zástupce:

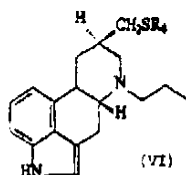
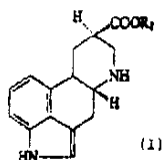
Dr. Karel Čermák, Národní třída 32, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

**Způsob přípravy
alkylmerkaptomethylelrgolinových derivátů**

(57) Anotace:

Způsob přípravy alkylmerkaptomethylelrgolinových derivátů, které jsou účinnými látkami při léčbě Parkinsonovy choroby obecného vzorce VI, kde R_4 může být, nezávisle, lineární, rozvětvený nebo cyklický, nasycený nebo nenasycený C_{1-8} alkylový zbytek, jako jsou například methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, terc-butyl, pentyl, cyklopentyl, hexyl, cyklohexyl a oktyl. Způsob syntézy těchto sloučenin využívá jako výchozího materiálu sloučeniny obecného vzorce I, kde R_1 znamená lineární, rozvětvený nebo cyklický, nasycený nebo nenasycený C_{1-8} alkylový zbytek.



CZ 300684 B6

Způsob přípravy alkylmerkaptomethylergolinových derivátů

Oblast techniky

5

Předkládaný vynález se týká přípravy farmaceuticky aktivních substancí, konkrétně přípravy léků aktivních v léčbě Parkinsonovy choroby.

10

Dosavadní stav techniky

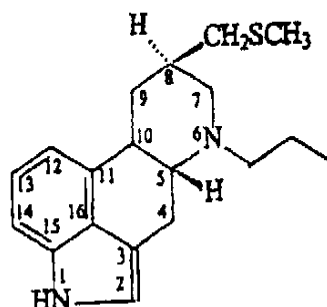
15

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 diencefalu).

20

25

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 až 0,8 % hmotnostních) alkaloidů s ergolinovou strukturou, které jsou odpovědné za známé toxické vlastnosti. Další sloučeniny mají semisyntetický charakter a jsou připraveny chemickou modifikací přirozených alkaloidů s ergolinovou strukturou. Z těchto semisyntetických derivátů je významný bromokryptin (CAS 25614-03-3), lysurid (CAS 18016-80-3) a pergolid, což je (8 β)-8-[(methylthio)methyl]-6-propylergolin (CAS 66104-22-1); tato poslední uvedená sloučenina je semisyntetický ergolin používaný v terapii Parkinsonovy choroby.



Pergolid

30

35

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 popsanych v US 4 166 182 a US 5 463 060 je obtížné odstranit bez významného snížení výtěžku (J. Kennedy et al., Org. Process Res. Dev. (1997) 1(1): 68–71); dále, proces popsáný 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.).

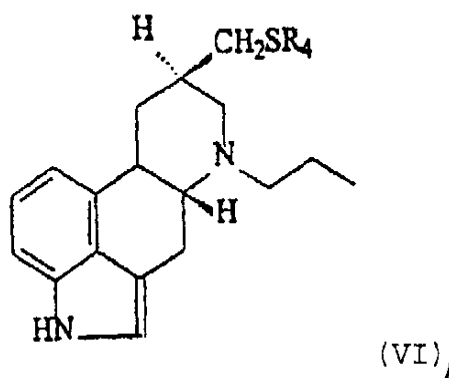
40

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

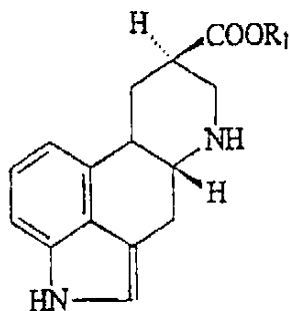
- US 5 436 060 popisuje syntézu základního pergolidu z 8,9-dihydroelymoklavinu s 90,8% výtěžkem a s titrem 94,1%. 8,9-dihydroelymoklavín (CAS 18051-16-6) je, nicméně, semisyntetický derivát alkaloidu, který není snadno dostupný, protože je získán z kyseliny lysergové pomocí mnoha stupňů syntézy (viz 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 dvojné vazby v pozici 9,10 a redukci 8 β -karboxylové funkce na alkoholovou funkci (po konverzi na methylester).
- 10 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-dihydroelymoklavín.

15 Podstata vynálezu

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



- 20 kde R_4 znamená, nezávisle, lineární, rozvětvený nebo cyklický, nasycený nebo nenasycený C_{1-8} alkylový zbytek, jako jsou například methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, terc-butyl, pentyl, cyklopentyl, hexyl, cyklohexyl a oktyl; výhodnou sloučeninou je, bez omezení, pergolid ($R_4 = CH_3$).
- 25 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 C_{1-8} alkylový 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 β -methoxykarbonylergolinu (CAS 30341-92-5).



(I)

V tomto procesu se nechávají reagovat 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 skupi-

ny 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-halogenpropionylchlorid jsou výhodně použity v ekvimolárních množstvích vzhledem ke sloučenině vzorce I. Takto získaná sloučenina nebo směs sloučenin vzorce IIa a IIb se potom nechá reagovat s tetrahydridoboritanem vápenatým v množství přibližně 5 až 9 mol/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 vodně-alkoholovými roztoky. Reakce se provede při teplotách od 10 do 65 °C, výhodně při 60 °C.

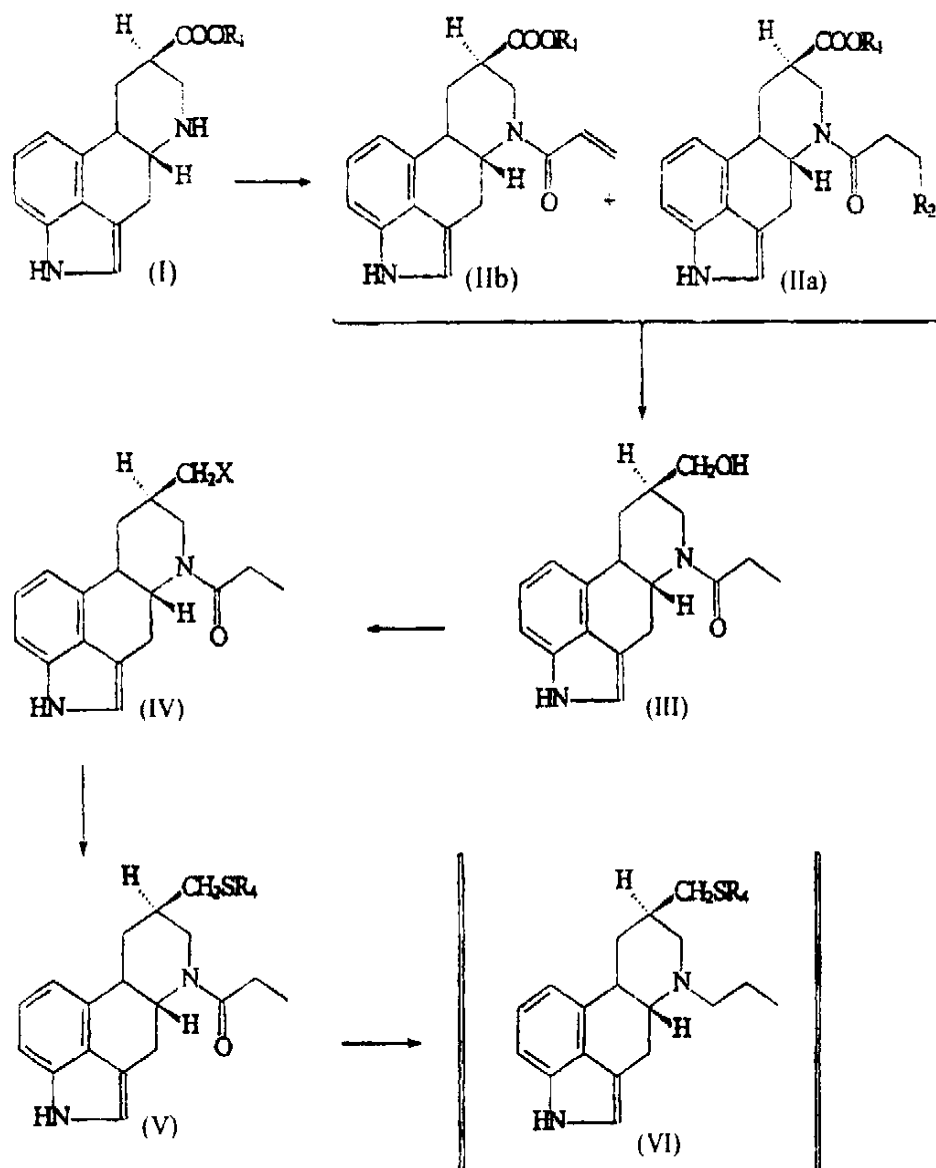
Takto připravená sloučenina III se potom nechá reagovat v aprotickém organickém rozpouštědle s alkylsulfonfylchloridem za přítomnosti akceptoru protonu při teplotě od 10 do 30 °C; akceptory protonů jsou výhodně vybrány ze skupiny zahrnující pyridin, triethylamin, lutidin; alkylsulfonfylchloridy jsou výhodně vybrány ze skupiny zahrnující methansulfonfylchlorid, ethansulfonfylchlorid a p-toluensulfonfylchlorid. Akceptor protonů a alkylsulfonfylchlorid se výhodně použijí v množství 20 až 30 a 1,2 až 3 mol/mol substrátu, v příslušném pořadí.

Takto připravená sloučenina IV se potom nechá reagovat v aprotickém organickém rozpouštědle se sloučeninou obecného vzorce R_4SX , kde R_4 je lineární, rozvětvený nebo cyklický, nasycený nebo nenasycený C_{1-8} alkylový zbytek, výhodně methyl, a X je alkalický kov, výhodně sodík. Sloučenina R_4SX se výhodně použije v množství rovném 4 až 8 ekvivalentům substrátu; apolární organické rozpouštědlo 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 tetrahydridohlinitan lithný a dihydrido-bis(2-methoxyethoxy)hlinitan sodný, aprotické organické rozpouštědlo 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.

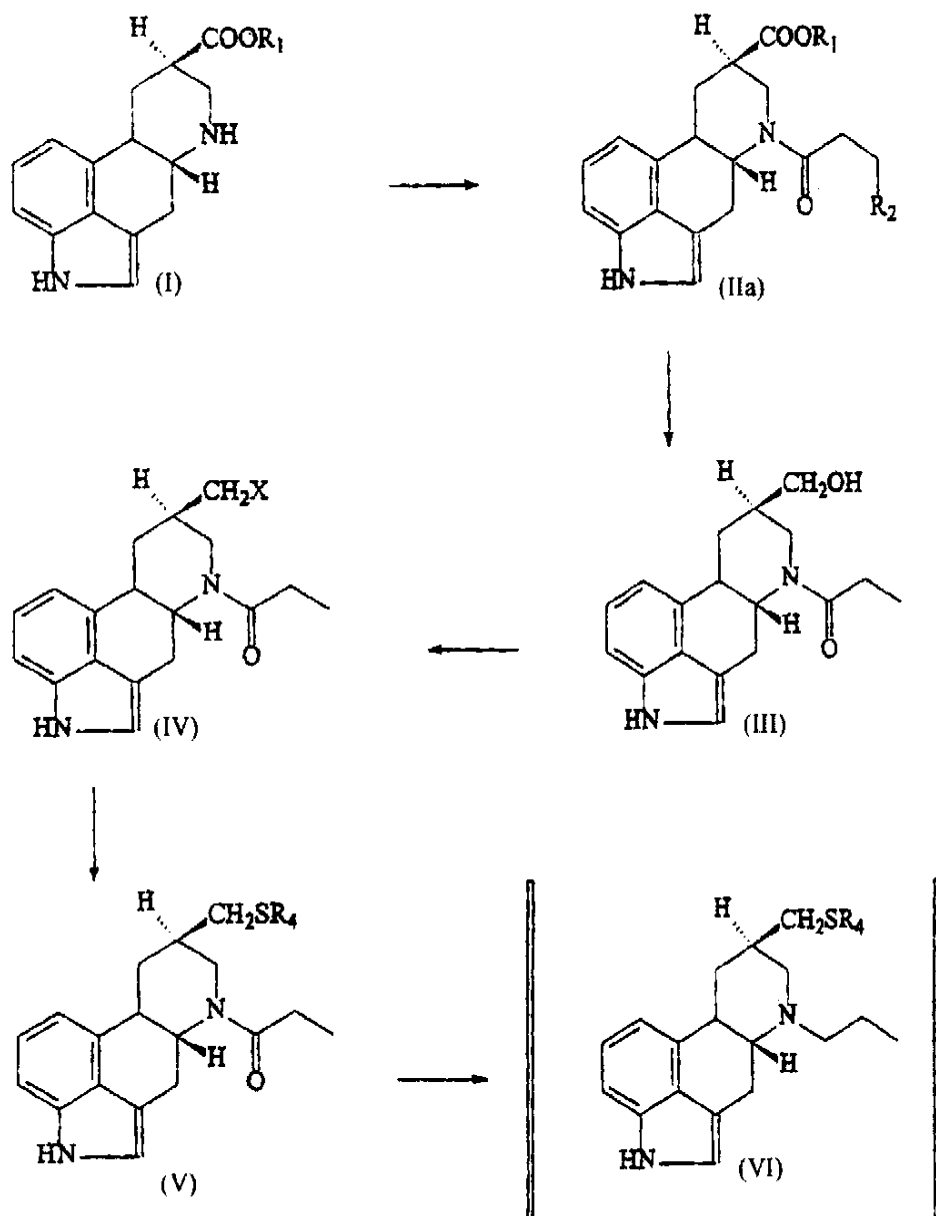
Schéma I



5 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 slou-

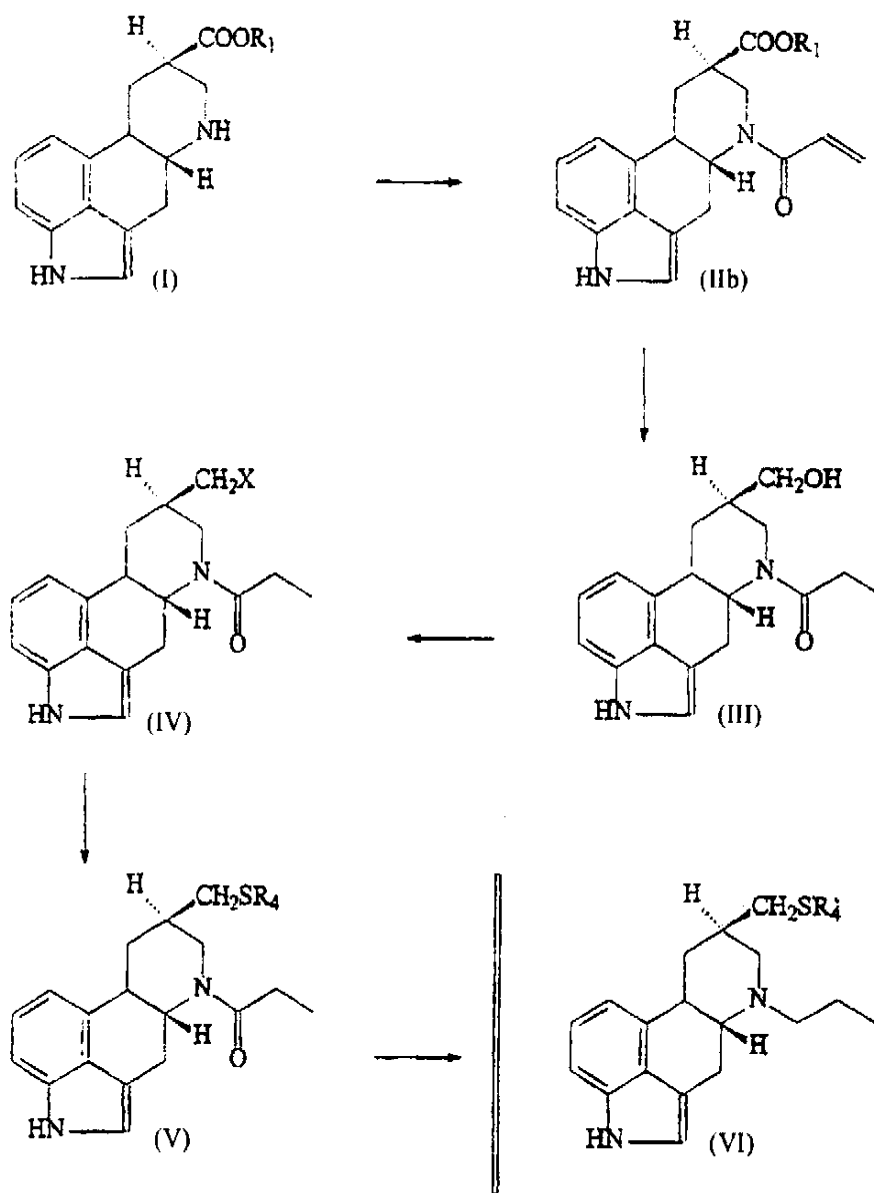
10 čeninu obecného vzorce R_5SO_3 , kde R_5 znamená methyl, ethyl nebo p-tolyl, výhodně methyl; R_4 znamená lineární, rozvětvený nebo cyklický, nasycený nebo nenasycený C_{1-8} alkyl, jako například methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, terc-butyl, pentyl, cyklopentyl, hexyl, cyklohexyl, výhodně methyl.

Schéma 2



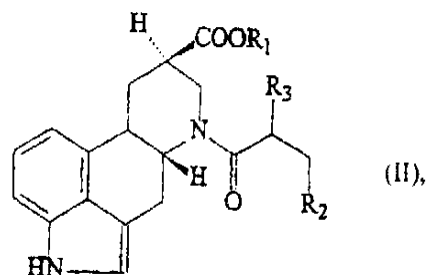
kde R₁, R₂, R₄ a X jsou stejné, jak byly definovány výše.

Schéma 3



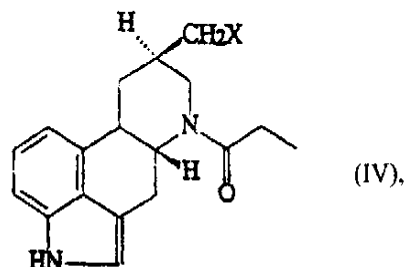
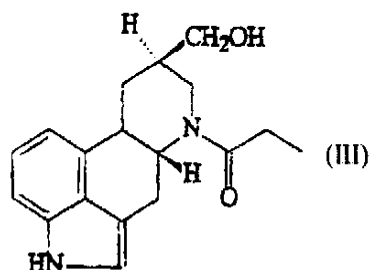
kde R₁, R₄ a X jsou stejné, jak byly definovány výše.

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

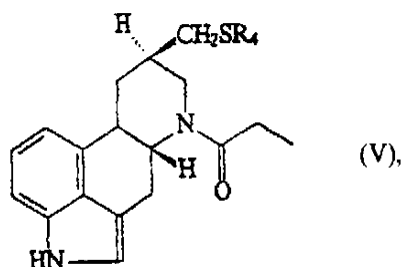


- 10 kde R₂ a R₃ mohou být halogen (Cl, I, Br) a vodík (H), v příslušném pořadí; alternativně mohou být R a R₃ navázané na sebe za vzniku dvojné vazby; a R₁ znamená lineární, rozvětvený nebo cyklický, nasycený nebo nenasycený C₁₋₈alkyl, jako například methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, terc-butyl, 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 ($R_4 = CH_3$).

Následuje podrobný popis vynálezu.

Pro dosažení kvantitativní konverze 8 β -methoxykarbonylergolinu 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 β 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 míchání při teplotě místnosti se z D-8 β -methoxykarbonylergolinu získá, kromě požadované sloučeniny (D-6-(3'-chlorpropionyl)-8 β -methoxykarbonylergolin; sloučenina IIa), vedlejší produkt, který se potom identifikoval jako (D-6-(akryloyl)-8 β -methoxykarbonylergolin (sloučenina IIb). Přítomnost tohoto vedlejšího produktu IIb se zprvu považovala za kritický faktor pro průmyslovou aplikaci procesu, protože ni 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 8β-methoxykarbonylové skupiny bez redukce amidu v pozici 6), ale také to, že
5 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-8β-methoxykarbonylergolinu bez přečištění přímo v následujícím reakčním
10 stupni.

Tak jsme získali reakční směsi D-8β-methoxykarbonylergolinu v aprotickém rozpouštědle, v koncentracích v rozmezí od 8 do 18 % hmotn./obj., za míchání při teplotě místnosti, s ekvivalentním množstvím vhodného akceptoru protonů a jedním ekvivalentem 3-halogen- nebo 2-halogenpropionylchloridu, po dobu od 30 minut do 2 hodin, po naředění vodou a filtraci, směs,
15 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
20 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 tetrahydridoboritanem sodným (od 5 do 9 mol na mol substrátu) a takto získaná suspenze se přidá, při teplotě od 0 do
25 +15 °C a za důkladného míchání, do roztoku tetrahydrofuranu nebo do alkoholového roztoku (methanolového, ethanolového nebo isopropanolového) nebo do vodně-alkoholového roztoku obsahujícího chlorid vápenatý (od 1,5 do 2 mol na mol tetrahydridoboritanu sodného). Po ukončení adice se teplota zvýší na 60 °C a reakční směs se míchá po dobu od 20 minut do 60 minut. Takto získaná sloučenina III se vysráží z reakční směsi (po okyselení reakční směsi, odpaření
30 organické fáze a zpracování vodným roztokem uhličitanu) a získá se filtrací.

Alternativně může být tetrahydridoboritan 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
35 výtěžkem 81% z D-8β-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 meziprojektu IIa s vysokým
40 stupněm chemické čistoty (který je možno získat acylací sloučeniny I chlorpropionylchloridem při nízké teplotě (0 až 5 °C) a vysokém ředění (0,05 až 0,2 molárním); schéma 2) a redukcí meziprojektu IIb nebo IIa tak, aby byl v dalším stupni získán tetrahydridoboritan vápenatý. Experimentální ověření těchto dvou variant potvrdilo celkový výtěžek sloučeniny III ze sloučeniny I stejný jako reakcí podle schématu 1, což potvrdilo jejich použitelnost jako alternativ pro
45 získání sloučenin vzorce III.

Sloučeniny III se potom nechala reagovat v roztoku s akceptorem protonů, s alkylsulfonfylchloridem za míchání při teplotě místnosti po dobu v rozmezí od 1 do 2 hodin, za získání sloučeniny
50 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. Alkylsulfonfylchloridy jsou výhodně vybrány ze skupiny zahrnující methansulfonfylchlorid, ethansulfonfylchlorid a p-toluensulfonfylchlorid, výhodně se použije
methansulfonfylchlorid.

Sloučenina IVa se potom nechá reagovat 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 dimethyl-formamidu za míchání při teplotě 90 až 100 °C po dobu 2 až 5 hodin za získání sloučeniny V s výtěžkem 90 až 95 % a HPLC titrem 97 %.

Pokud je R_4 skupinou alkylmerkaptidu alkylový zbytek větší než methyl nebo ethyl, může být před tím 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 míchání při teplotě refluxu za přítomnosti jodidu lithného za získání sloučeniny IVb v kvantitativním výtěžku.

Sloučenina V se přemění na konečnou sloučeninu VI reakcí s heterogenní směsí sloučeniny V v aprotickém rozpouštědle s redukčním činidlem při teplotě 20 až 45 °C během 2 až 6 hodin. Redukčními činidly, která mohou být použita v tomto stupni, jsou tetrahydridohlinitan lithný 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 až 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 báze (HPLC titr 96% pro surový reakční materiál), vysoký celkový výtěžek procesu (66%) za použití D-8β-methoxykarbonylergolinu 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.

35 Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

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

Směs D-8β-methoxykarbonylergolinu (sloučeniny 1) (10,8 g; 0,04 mol) se zahřívá za důkladného míchání 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 míchá při teplotě místnosti po dobu 30 minut, potom se vnese do vody (150 ml) a takto získaná suspenze se míchá 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 získání 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 β -methoxykarbonylergolin (sloučenina IIa): TLC= R_f : 0,72 (eluční činidlo: dichlormethan/methanol = 9/1)

¹H-NMR (60 MHz, DMSO- d_6) 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).

Elementární analýza pro $C_{19}H_{21}N_2O_3Cl$

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

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

D-6-(akryloyl)-8 β -methoxykarbonylergolin (sloučenina IIb): TLC= R_f : 0,61 (eluční činidlo: dichlormethan/methanol = 9/1) MS (EI)- M^+ : m/e = 324

15 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).

Elementární analýza pro $C_{19}H_{20}N_2O_3$

20

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

nalezeno 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 tetrahydridoboritanem sodným (870 mg). Takto získaná suspenze se přidá, za důkladného míchání při teplotě 10 °C, do roztoku tvořeného chloridem vápenatým (14,5 mmol) v ethanolu (16 ml). Po dokončení adice se teplota reakční směsi pomalu zvýší na 60 °C a směs se míchá při této teplotě po dobu 30 minut. Po této době se reakční směs zahustí ve vakuu a takto získaný zbytek se okyslí 2N HCl; takto získaná suspenze se míchá 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 refluxu a udržuje se při této teplotě po dobu 10 minut. Po ochlazení suspenze na 15 °C se za důkladného míchání 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 °C za získání 965 mg sloučeniny III (81% celkový výtěžek ze sloučeniny I). TLC= R_f : 0,55 (eluční činidlo dichlormethan/methanol = 9/1)

Teplota tání: 214 až 216 °C

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

¹H-NMR (60 MHz, DMSO- d_6) dává diagnostické signály (ppm): 0,85 – 1,25 (t, 3H, $CH_3CH_2C=O$); 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).

45

Příklad 2

Příprava D-6-(propionyl)-8 β -mesyloxymethylergolinu (sloučenina IVa)

50

Methansulfonylchlorid (0,962 g) se pomalu přidá do roztoku sloučeniny III (0,984 g) a pyridiny (5,900 g), za důkladného míchání a udržování reakční teploty mezi 15 a 20 °C. Po dokončení adice se reakční směs míchá při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny a potom se zpracuje 10% vodným roztokem uhličitanu draselného (15 ml) a míchání 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 získání 1,091 g sloučeniny IV (88% výtěžek). HPLC (kolona: LICH-ROCARD 125x4 mm naplněná LICHROSPHER RP-18, 5 µm; mobilní fáze: 60% pufr 20 mM K₂HPO₄ s pH 6,5 upraveným H₃PO₄ (85%) a 10 mM triethylamin; 40% acetonitril; průtok 1,2 ml/minutu): retenční čas 4'266".

Elementární analýza pro C₁₉H₂₄N₂O₄S:

vypočteno	C:60,62%; H:6,43; N:7,44%; O:17,00%; S:8,52%
nalezeno	C:60,66%; H:6,49; N:7,45%; S:8,48%

Příklad 3

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

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

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

HPLC (stejně podmínky jako v příkladu 2) = retenční čas: 11'070"

Teplota tání: 268°C (rozklad)

Elementární analýza pro C₁₉H₂₄N₂OS

vypočteno	C:69,48%; H:7,36%; N:8,53%; O:4,87%; S:9,76%
nalezeno	C:69,51%; H:7,31%; N:8,48%; S:9,78%.

Příklad 4

Příprava D-6-n-propyl-8β-methylthiomethylergoninu (sloučeniny VI)

4,0 g 70% roztoku dihydrido-bis(2-methoxyethoxy)hlinitanu v toluenu se pomalu přidá do suspenze sloučeniny V (0,905 g) v toluenu (13,8 ml) za míchání při teplotě místnosti. Po dokončení adice se reakční směs míchá 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 okyslí 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 refluxu po dobu 30 minut, ochladí se na teplotu místnosti a zpracuje se 10% vodným roztokem uhličitanu draselného (12 ml) za důkladného míchání. Po 2 hodinách míchání při teplotě místnosti se suspenze přefiltruje a získaný pevný materiál se promyje vodou a suší se ve vakuu při teplotě 60 °C za získání 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).

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

Příklad 5

- 10 Příprava D–6–(propionyl)–8β–hydroxymethylergolinu (sloučeniny III) podle reakčního schématu 3

5 g (18,49 mmol) D–8β–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 míchá při teplotě okolí po dobu 1 hodiny. Reakční směs vnese do vody (100 ml) a získaná suspenze se míchá 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 získání (5,4 g; 16,64 mmol; 90% výtěžek) sloučeniny IIb.

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

Sloučenina IIb se potom redukuje pomocí tetrahydridoboritanu vápenatého vyrobeného „in situ“, jak již bylo popsáno v příkladu 1, za získání sloučeniny III s celkovým výtěžkem 78% ze sloučeniny I.

Příklad 6

Příprava D–6–(propionyl)–8β–hydroxymethylerygolinu (sloučeniny III) podle reakčního schématu 2.

35 Směs D–8β–methoxykarbonylerygolinu (sloučeniny I) (3,48 g; 12,9 mmol) se zahřívá, za důkladného míchání, 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 míchání. Po dokončení adice se reakční směs míchá při teplotě místnosti po dobu 30 minut a potom se vnese do vody (100 ml) a vzniklá suspenze se míchá 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 získání 3,6 g sloučeniny IIa (kontaminované 5 % sloučeniny IIb). Surový produkt může být redukován pomocí tetrahydridoboritanu vápenatého vyrobeného „in situ“, jak již bylo popsáno v příkladu 1, za získání sloučeniny III s celkovým výtěžkem 80 %, ze sloučeniny I.

Příklad 7

50 Příprava D–6–(propionyl)–8β–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 míchá při teplotě refluxu 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^+ : $m/e = 408$

5 Elementární analýza pro $C_{18}H_{21}N_2OI$

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

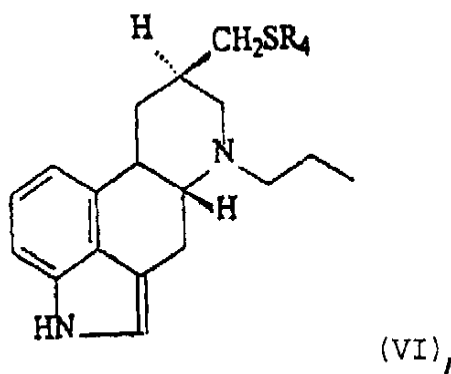
nalezeno C:52,90%; H:5,12%; N:6,81%; I: 31,12%.

10

PATENTOVÉ NÁROKY

15

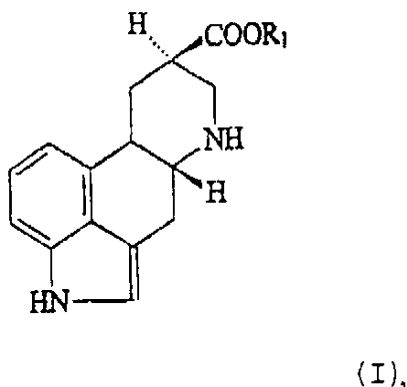
1. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce VI



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

20

(a) sloučenina obecného vzorce I



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

(b) sloučenina nebo směs sloučenin získaných ve stupni (a) se potom nechá reagovat s tetra-
hydridoboritanem vápenatým v tetrahydrofuranu při teplotě mezi 10 a 65 °C;

30

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

(d) sloučenina získaná ve stupni (c) se potom nechá reagovat 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, **vyznačující se tím**, že aprotické organické rozpouštědlo uvedené v bodě (a) je vybráno z acetonu, methylethylketonu, tetrahydrofuranu a dimethylformamidu.

3. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že akceptor protonů uvedený v bodě (a) je vybrán z triethylaminu, pyridinu a lutidinu.

4. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že jak akceptor protonů, tak 3-halogen- a/nebo 2-halogenpropionylchlorid uvedené v bodě (a) jsou použity v ekvimolárních množstvích ve vztahu ke sloučenině obecného vzorce I.

5. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že reakce (a) se provádí při teplotě místnosti.

6. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že v reakci (b) je tetrahydridoboritan vápenatý použit v množstvích od 5 do 9 mol/mol substrátu.

7. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že v reakci (b) je tetrahydrofuran použit v množstvích od 2 do 8 ml na gram substrátu.

8. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že v reakci (b) je tetrahydrofuran použit ve směsi s protickými organickými rozpouštědly nebo s jejich vodně-alkoholovými roztoky.

9. Způsob podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že protická organická rozpouštědla jsou vybrána z methanolu, ethanolu a isopropylalkoholu.

10. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že reakce (b) se provádí při teplotě 60 °C.

11. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že reakce (c) se provádí při teplotě mezi 10 a 30 °C.

12. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že akceptor protonů uvedený v bodě (c) je vybrán z triethylaminu, pyridinu a lutidinu.

13. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že alkylsulfonylchloridy uvedené v bodě (c) jsou vybrány z methansulfonylchloridu, ethansulfonylchloridu a p-toluensulfonylchloridu.

14. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že akceptor protonů a alkylsulfonylchlorid uvedené v bodě (c) jsou výhodně použity v množstvích od 20 do 30 a 1,2 do 3 mol, v příslušném pořadí, na mol substrátu.

15. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že R_4 znamená methyl.

16. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že v reakci (d) X znamená sodík.

17. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že sloučenina R_4SX uvedená v bodě (d) se použije v množství od 4 do 8 ekvivalentů vzhledem k substrátu.

18. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě 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 ě u j í c í s e t í m**, že reakce (d) se provádí při teplotě od 90 do 100 °C.

20. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že reakce (e) se provádí při teplotě od 20 do 45 °C.

21. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že redukční činidla uvedená v bodě (e) jsou vybrána z tetrahydridohlinitanu lithného a dihydrido-bis(2-methoxyethoxy)hlinitanu sodného.

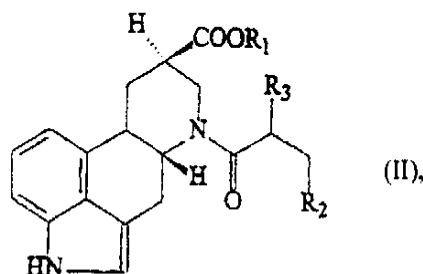
22. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že aprotická rozpouštědla uvedená v bodě (e) jsou vybrána z tetrahydrofuranu, dioxanu a toluenu.

23. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že před provedením reakce (d) se sloučenina získaná reakcí (c) přemění na příslušný halogenovaný derivát.

24. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že uvedeným 3-halogenpropionylchloridem je 3-chlorpropionylchlorid.

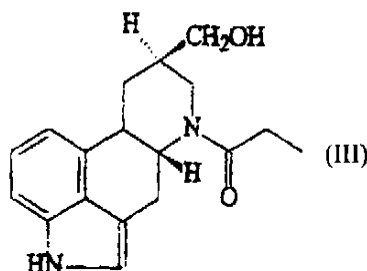
25. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 24 pro přípravu pergolid mesylátu, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se použije odpovídajících výchozích sloučenin poskytujících tento produkt.

26. Sloučenina obecného vzorce II

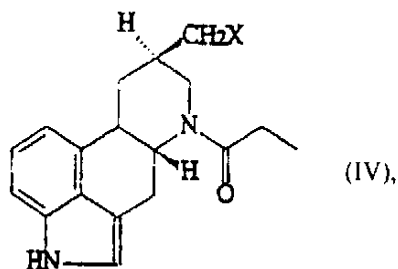


kde R_2 znamená halogen a R_3 znamená vodík, nebo jsou navázány na sebe navzájem dvojnou vazbou, a R_1 znamená nasycený nebo nenasycený C_{1-8} alkylový zbytek.

27. Sloučenina vzorce III

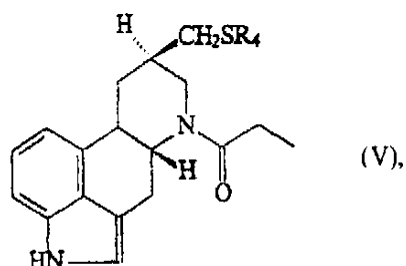


28. Sloučenina obecného vzorce IV



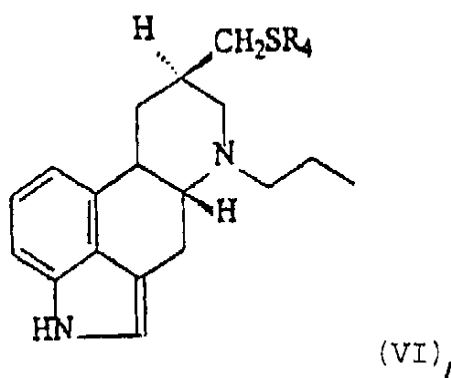
kde X znamená halogen nebo skupinu vzorce R_5SO_3- a R_5 znamená methyl, ethyl nebo p-tolyl.

5 29. Sloučenina obecného vzorce V



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

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



kde R_4 má významy uvedené výše.