

PATENTE DE INVENCION

Case 100-2728/I

3700/MO/PG.

Memoria Descriptiva

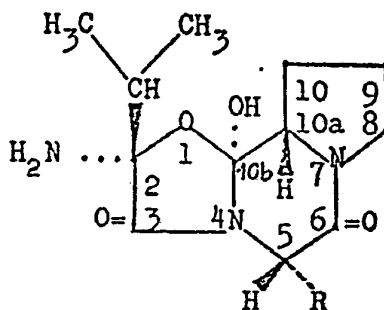
sobre:

356675

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE
LA PIRACINA.

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

La presente invención se relaciona con un
procedimiento para preparar derivados de piracina, de
fórmula general I,

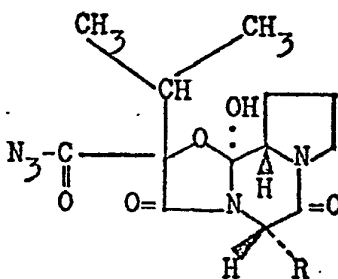


I

en la que R significa un radical isopropilo, isobutilo o bencilo.
 Es ventajoso que las sales sean de un ácido orgánico o inorgánico fuerte tal como, por ejemplo, ácido oxálico o ácido metanosulfónico, o, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico.

5

La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de sales de los compuestos de fórmula general I, caracterizado porque una azida de ácido de fórmula general II,



II

10

en la que R tiene el significado arriba indicado, se calienta directamente en un disolvente inerte con un ácido acuoso, por ejemplo aprox. la cantidad teórica de agua y ácido clorhídrico.

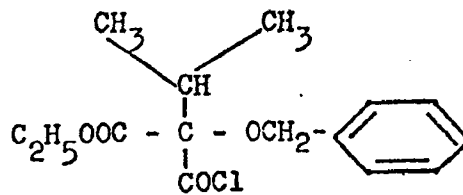
El procedimiento se efectúa preferentemente como sigue:
 Una azida de ácido de fórmula general II en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción y en el que las sales de los compuestos de fórmula general I sean poco solubles, por ejemplo



dimetoxi-etano o tetrahidrofurano, se calienta durante corto tiempo hasta 30 a 90°C con aprox. la cantidad teórica de ácido mineral y agua.

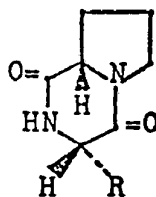
La síntesis de las nuevas sales de los compuestos de fórmula general I es de importancia particularmente con respecto a la síntesis total de los alcaloides péptidos del cornezuelo de centeno, por ejemplo ergocornina, ergocristina y ergocriptina (cuyo uso en el tratamiento de desórdenes vasculares periféricos y para la reducción de la presión sanguínea es bien conocido) y sus análogos 9,10-dihidro que pueden producirse haciendo reaccionar una sal de un compuesto de fórmula general I con el derivado funcional correspondiente del ácido lisérgico. Esto se ilustra mediante los Ejemplos siguientes 2 a 5.

Los compuestos de fórmula general II pueden obtenerse isopropilando éster dietílico del ácido 2-benciloximalónico o bencilando éster dietílico del ácido 2-hidroxi-2-isopropilmalónico, saponificando selectivamente el éster dietílico del ácido 2-benciloxi-2-isopropilmalónico resultante (que hasta ahora había sido un compuesto difícil de producir debido al impedimento estérico para la inserción de un segundo grupo grande en la posición 2) para dar éster monoetílico del ácido 2-benciloxi-2-isopropilmalónico, convirtiendo éste en éster monoetílico de cloruro del ácido 2-benciloxi-2-isopropilmalónico de fórmula IV,



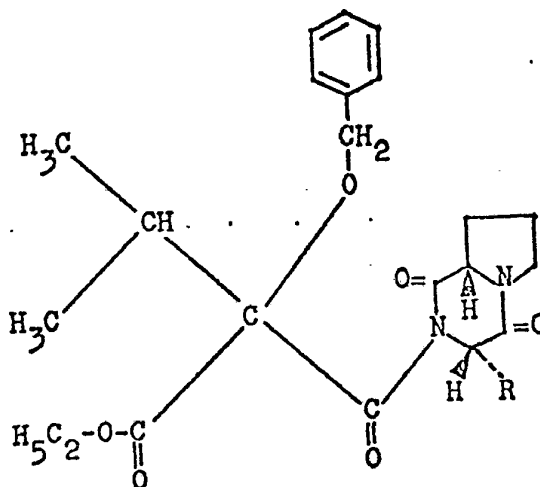
IV

condensando éste con compuestos de fórmula general V,



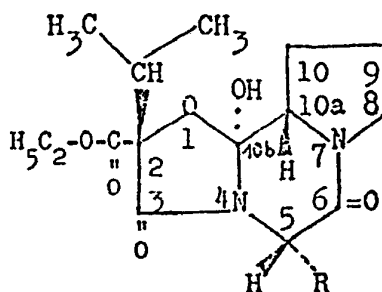
V

en la que R tiene el significado arriba indicado,
disociando el radical bencilo hidrogenolíticamente de los compuestos
resultantes de fórmula general VI,



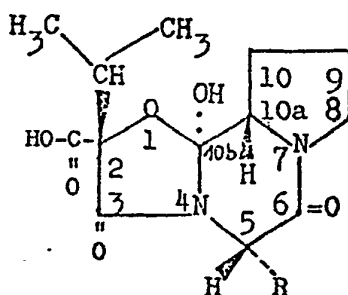
VI

5 en la que R tiene el significado arriba indicado,
con lo cual se produce un cierre de anillo estereoespecífico
espontáneo para dar compuestos de fórmula general VII,



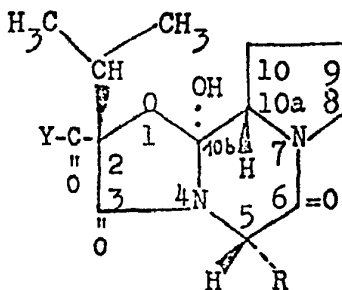
VII

en la que R tiene el significado arriba indicado,
saponificando éstos para dar compuestos de fórmula general VIII,



VIII

en la que R tiene el significado arriba indicado,
convirtiendo los compuestos de fórmula general VIII en compuestos de
5 fórmula general IX,



IX

en la que R tiene el significado arriba indicado, e
Y significa cloro o bromo,
y haciendo reaccionar éstos con azida de sodio para dar las azidas de
ácido de fórmula general II.



Hemos encontrado que la isopropilación del éster dietílico del ácido 2-benciloximalónico puede efectuarse con buen rendimiento en presencia de una base fuerte, por ejemplo un hidruro de metal alcalino, amida de metal alcalino o alcoholato de metal alcalino, preferentemente en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, con reactivos de isopropilación, por ejemplo sulfato diisopropílico, yoduro isopropílico o bromuro isopropílico. También hemos encontrado que la bencilación del éster dietílico del ácido 2-hidroxi-2-isopropilmalónico puede efectuarse con buen rendimiento en presencia de una base fuerte, por ejemplo un hidruro de metal alcalino, amida de metal alcalino o alcoholato de metal alcalino, en un disolvente polar que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo acetamida dimetílica o sulfóxido dimetílico, con agentes de bencilación, por ejemplo haluros bencilícos, éster bencilíco del ácido p-toluenosulfónico y éster bencilíco del ácido m-nitrobencenosulfónico. El éster dietílico del ácido 2-benciloxi-2-isopropilmalónico resultante se saponifica, preferentemente con una solución de un hidróxido de metal alcalino en un alcohol alifático inferior para dar el éster monoetílico del ácido malónico correspondiente.

En la etapa de este éster monoetílico del ácido malónico es posible efectuar una separación en los isómeros ópticos, convirtiendo el éster monoetílico del ácido malónico racémico con bases ópticamente activas, por ejemplo pseudoefedrina, en una mezcla de diastereoisómeros, la que se separa mediante cristalización fraccionada en los 2 diastereoisómeros, de los cuales pueden obtenerse en forma de por sí



conocida los dos ésteres monoetílicos del ácido 2-benciloxi-2-isopropilmalónico, ópticamente activos.

El éster monoetílico del ácido 2-benciloxi-2-isopropilmalónico se convierte en su cloruro de ácido mediante reacción, facultativamente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, con un agente de cloración, y facultativamente en presencia de una amida de ácido N-dialquilo(inferior) substituida de un ácido monocarboxílico alifático que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Son disolventes adecuados para esta reacción, por ejemplo cloroformo, cloruro metilénico o la amida de ácido N-dialquilo(inferior) substituida misma.

El éster monoetílico de cloruro del ácido 2-bencil-2-isopropilmalónico resultante (fórmula IV) se condensa luego en presencia de una amina terciaria, por ejemplo piridina o N-metilmorfolina, a aprox. 5 a 70°C con un compuesto de fórmula general V. El radical bencilo se disocia hidrogenolíticamente del producto de acilación resultante de fórmula general VI, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica a presión normal, usando como catalizador paladio/carbón vegetal activo o níquel de Raney, con lo cual se produce espontáneamente el cierre de anillo estereoespecífico (con respecto al átomo C en la posición 10b) para dar los compuestos de fórmula general VII.



Una separación en los estereoisómeros también puede efectuarse en la etapa de los compuestos de fórmula general VI o VII mediante cromatografía, por ejemplo sobre gel de sílice, pudiendo usarse como eluyente cloruro metilénico con contenidos diferentes de metanol.

5

Los compuestos de fórmula general VII se saponifican, por ejemplo con hidróxido sódico a temperatura ambiente, para dar los ácidos libres de fórmula general VIII, los que se convierten en los haluros de ácido de fórmula general IX, por ejemplo con pentacloruro de fósforo recién sublimado a temperatura ambiente, o en la forma de sus sales sódicas mediante reacción con cloruro oxalílico en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo éter o mezclas de éter de petróleo/éter. Los compuestos de fórmula general IX se hacen reaccionar en forma de por sí conocida con azida de sodio para dar los compuestos de fórmula general II.

10

15

Los Ejemplos siguientes, en los que todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado, ilustran el invento sin limitarlo en forma alguna.

20

Los puntos de fusión se determinaron en un tubo abierto sobre un aparato de Tottoli y son corregidos. Cuando no se indica especialmente un disolvente, los espectros infrarojos se tomaron en una suspensión de nujol. Los espectros ultravioleta se tomaron en



solución de metanol. Las determinaciones del pK se efectuaron en el sistema metilcellosolve/agua en una proporción por volumen de 80:20. Los espectros de resonancia magnética nuclear se tomaron con tetrametilsilano como referencia interna, haciéndose las indicaciones en valores δ .

5

Los materiales iniciales son conocidos o pueden producirse en forma de por sí conocida.



EJEMPLO 1: Clorhidrato de (2R,5S,10aS,10bS)-2-amino-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2,5-diisopropilooctahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina.

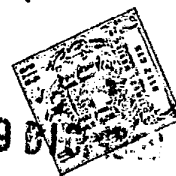
132 g de (2R,5S,10aS,10bS)-2-azidocarbonil-3,6-dioxo-10b-
5 hidroxí-2,5-diisopropilooctahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]-
piracina bruta se secan a 25° en un alto vacío hasta que se obtiene
un peso constante después de aprox. 24 horas. La banda N_3 (2110 cm^{-1})
desaparece a continuación en el espectro infrarojo y es reemplazada
cuantitativamente por la banda de isocianato (2210 cm^{-1}). El compuesto
10 resultante se disuelve a 30° en 650 cc de tetrahidrofurano anhidro, se
añaden a continuación 7,2 cc de agua y 100 cc de tetrahidrofurano/
ácido clorhídrico 4 normal, se agita la mezcla a 30° hasta que se di-
suelve completamente el material, se añaden unos cuantos cristales de
clorhidrato de (2R,5S,10aS,10bS)-2-amino-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2,5-
15 diisopropilooctahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina con el
fin de inducir la cristalización, y se deja reposar a 30° durante
16 horas. El producto final precipita en forma de costra cristalina,
mientras que el licor madre adquiere un color amarillo claro a oscuro.
Después de 6 horas a 0° se echa el licor madre, se trata
20 la costra de cristales en 500 cc de tetrahidrofurano anhidro que ha
sido enfriado a 0°, se filtra, se lava 2 veces con 1000 cc de éter
anhidro cada vez y se séca en un alto vacío a 30°. Se obtiene el clor-
hidrato de (2R,5S,10aS,10bS)-2-amino-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2,5-diiso-
propilooctahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina con un P.F.
25 de 200-202°. $[\alpha]_D^{20} = +58,8^\circ$ (c = 1, formamida dimetilica).



La (2R,5S,10aS,10bS)-2-azidocarbonil-3,6-dioxo-10b-
hidroxi-2,5-diisopropiloctahidro-8H-oxazolo[5,2-a]pirrolo[2,1-c]-
piracina usada como material inicial puede producirse como sigue:

a) Ester monoetilico del ácido 2-benciloxi-2-isopropilmalónico.

5 924 g (3,0 milimoléculas-gramo) de éster dietílico del
ácido 2-benciloxi-2-isopropilmalónico [producido de acuerdo con el
Ejemplo 1, etapa a)], se disuelven en 2400 cc de etanol, se añaden
4400 cc (6,15 milimoléculas-gramo) de una solución 1,40 normal de



hidróxido potásico en etanol, y se agita la mezcla de la reacción a 25° durante 16 horas. Después de la adición de 3000 g de hielo, se ajusta el pH de la mezcla a 8,0 con aprox. 120 cc de ácido fosfórico concentrado, y se separa el etanol a 30-40° en un vacío. Después de la adición de 3000 cc de agua destilada, se ajusta el valor pH a 8-9 con 5 aprox. 180 cc de hidróxido sódico 4 normal. La solución de color amarillo claro resultante se extrae 3 veces con 1000 cc de éter cada vez, con lo cual se contraextrae el extracto de éter cada vez con 60 cc de una solución de bicarbonato sódico al 10 %, y se añaden los 10 extractos combinados de bicarbonato sódico a la solución acuosa. Las fases combinadas de éter se extraen 3 veces con 500 cc de una solución de sal común al 30 % cada vez, y se secan sobre sulfato sódico. La solución alcalina acuosa se enfría a -5°, se cubre con una capa de 3000 cc de éter, y luego se acidifica lentamente con aprox. 840 cc de 15 ácido fosfórico concentrado hasta un pH de 2, mientras se agita energicamente. Las 2 fases se separan, y la fase acuosa se extrae nuevamente 2 veces con 600 cc de éter cada vez. Las soluciones combinadas de éter se lavan con 600 cc de agua cada vez (4 a 5 veces) hasta que el agua de lavado tenga un valor pH de 4, con lo cual el 20 agua de lavado se extrae de vuelta cada vez con 100 cc de éter. Las soluciones combinadas de éter se lavan 2 veces con 600 cc de una solución de cloruro sódico al 30 % cada vez, se secan sobre sulfato sódico, se separan por filtración, se concentran y se secan en un alto vacío hasta se obtiene un peso constante. Se obtiene un aceite 25 viscoso, ligeramente amarillento, el que es homogéneo de acuerdo con



la cromatografía de capa delgada (gel de sílice), eluyente: metanol y cloroformo/metanol (7:3). $n_D^{20} = 1,4988$.

b) Ester monoetílico del ácido d-2-benciloxi-2-isopropilmalónico.

1460 g (8,83 moléculas-gramo) de 1-pseudoefedrina, secada
5 a 50° en un alto vacío durante 16 horas, se añaden a una solución de
2330 g (8,32 moléculas-gramo) de éster monoetílico del ácido
d,1-2-benciloxi-2-isopropilmalónico en 15 litros de éter sobre
alambre de sodio, mientras se agita enérgicamente y en ausencia de
humedad, se efectúa la introducción de cristales para inducir la
10 cristalización con 1 g del diastereoisómero formado de la 1-pseudo-
efedrina y el éster monoetílico del ácido 1-2-benciloxi-2-isopropil-
malónico, y se deja reposar la mezcla a 0° durante 2 días. Se forma
una costra de cristales, la que se decanta y se lava con 1000 cc de
éter anhidro. Se añaden 3000 g de hielo a la solución de éter y ésta
15 se acidifica mediante la cuidadosa adición de ácido fosfórico con-
centrado mientras se agita enérgicamente. Después de separar las fases
se extrae nuevamente la fase acuosa 3 veces con 1000 cc de éter cada
vez. Las fases combinadas de éter se lavan 5 veces con 2000 cc de agua
cada vez y el agua de lavado se extrae cada vez con 500 cc de éter,
20 los que se añaden a la fase de éter combinada. El pH del agua de
lavado último deberá ascender a aprox. 4. Después de lavar la fase de
éter con 2000 cc de una solución de sal común al 30 %, se seca sobre
sulfato sódico y se seca la solución. Se obtiene un residuo aceitoso,
viscoso, el que se seca a 30° en un alto vacío durante 16 horas en un
25 evaporador rotatorio con rotación lenta, hasta que se obtiene un peso



constante. El aceite resultante, rico en éster monoetilico de ácido d-2-benciloxi-2-isopropilmalónico, se disuelve en 12 litros de éter sobre alambre de sodio, y se añaden 1127 g (6,81 moléculas-gramo) de d-pseudoefedrina, secada a 50° en un alto vacío durante 16 horas,

5 mientras se agita enérgicamente y en ausencia de humedad. Después de la solución (2 a 3 minutos) y de efectuar la introducción de cristales para inducir la cristalización con un diastereoisómero formado de d-pseudoefedrina y éster etílico del ácido d-2-benciloxi-2-isopropilmalónico, se deja reposar la solución a 0° durante dos

10 días. La costra de cristales se decanta y la masa cristalina se lava 5 veces con 1000 cc de éter anhidro cada vez. El diastereoisómero resultante, formado de éster monoetilico del ácido d-2-benciloxi-2-isopropilmalónico y d-pseudoefedrina, se suspende en 5000 cc de éter, se añaden 3000 g de hielo y 685 cc de ácido fosfórico concentrado

15 mientras se agita, se separan las fases, se extrae la fase acuosa tres veces con 1000 cc de éter cada vez, y se lavan las soluciones combinadas de éter 5 veces con 1000 cc de agua cada vez, y se contralavan cada vez con 300 cc de éter. El pH del agua de lavado último deberá ascender a 4. Las soluciones combinadas de éter se lavan con 1000 cc

20 de una solución de sal común al 30 %, se secan sobre sulfato sódico, se evaporan hasta sequedad y se secan en un alto vacío en un evaporador rotatorio con rotación lenta. El residuo es homogéneo de acuerdo con la cromatografía de capa delgada sobre gel de sílice en cloroformo/metanol (7:3) (desarrollo con permanganato de potasio).

25 $[\alpha]_D^{20} = +8,2^\circ$ (c = 5,0 en etanol).



c) Ester monoetilico de cloruro del ácido
d-2-benciloxi-2-isopropilmalónico.

981 g (3,5 milimoléculas-gramo) de éster monoetilico del ácido d-2-benciloxi-2-isopropilmalónico se disuelven en 1500 cc de cloruro metilénico, la solución se enfría a -20°, se añade una solución de 560 cc (3,85 milimoléculas-gramo) de formamida dimetilica en 530 cc de cloruro metilénico, y a continuación se añade por gotas, mientras se agita energicamente, una solución de 328 cc (4,55 milimoléculas-gramo) de cloruro tionílico en 328 cc de cloruro metilénico, se separa el baño de enfriamiento y se agita la mezcla de la reacción a 25° durante otras 16 horas. Se separa el cloruro metilénico por evaporación a 30° en un vacío de bomba de agua, y a continuación se eleva la temperatura de baño de 30° a 70°. Tan pronto como se detiene la destilación, ésta se continúa en un alto vacío a una temperatura de baño de 70° durante otras 3 horas, con lo cual se sublima un subproducto blanco, que da una reacción violenta con agua. Se obtiene una mezcla heterogénea de color pardo oscuro, la que se mantiene durante la noche a -15°. Se separa una masa cristalina oscura. Se decanta el líquido en ausencia de humedad y se destila 2 veces sin fraccionamiento en un alto vacío a una temperatura de baño de 140° y en ausencia de humedad, no debiendo exceder cada destilación un período de 3 horas (temperatura de destilación 120°/0,3 mm de Hg y 105°/0,05 mm de Hg). Se obtiene así un líquido ligeramente amarillento. $n_D^{20} = 1,5008$, $[\alpha]_D^{20} = +51,3^\circ$ (c = 5,0 en benceno).



d) (2R,5S,10aS,10bS)-2-carboxi-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2,5-diisopropil-
octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina.

155 g (520 milimoléculas-gramo) de éster monoetilico de
cloruro del ácido d-2-benciloxi-2-isopropilmalónico se añaden a una
5 suspensión de 99,8 g (509 milimoléculas-gramo) de (3S,8aS)-1,4-
dioxo-3-isopropiloctahidropirrolo[1,2-a]piracina en 155 cc de
N-metilmorfolina, y se calienta la mezcla hasta 70° mientras se agita
durante 2 horas y media. La masa espesa resultante se disuelve en
1000 cc de metanol, y se hidrogena en presencia de 50 g de paladio /
10 carbón vegetal al 10 %. Una vez finalizada la absorción de hidrógeno
se añaden otros 25 g de catalizador y se continúa la hidrogenación.
Se separa el catalizador por filtración, se evapora el filtrado hasta
sequedad a 40° y se lava el residuo con agua. La (2R,5S,10aS,10bS)-
2-etoxicarbonil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2,5-diisopropiloctahidro-8H-
15 oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina resultante se disuelve en 500 cc
de hidróxido sódico 2 normal y se mantiene a 25° durante 4 horas. La
solución se enfría a 0°, el pH se ajusta a 2 con ácido sulfúrico
4 normal, la masa cristalina precipitada se separa por filtración, se
lava con agua hasta neutralidad y se seca en un alto vacío. La
20 (2R,5S,10aS,10bS)-2-carboxi-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2,5-diisopropilocta-
hidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina resultante contiene
1/2 molécula-gramo de agua de cristalización y tiene un P.F. de
147-149° (descomp.). $[\alpha]_D^{20} = -15^\circ$ (c = 1, piridina).

25 e) (2R,5S,10aS,10bS)-2-cloroformil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2,5-
diisopropiloctahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina.



Una suspensión de 135 g (644 milimoléculas-gramo) de pentacloruro de fósforo en una mezcla de 800 cc de éter dietílico anhidro y 800 cc de éter de petróleo se agita a 25° durante 60 minutos, se enfría a 10°, se añaden 109,6 g (322 milimoléculas-gramo) de
5 (2R,5S,10aS,10bS)-2-carboxi-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2,5-diisopropilocta-
hidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina, y la suspensión se agita a 25° durante 3 horas. Después de filtrar, se lava la masa cristalina con éter/éter de petróleo (1:1) y se seca en un alto vacío en ausencia de humedad, con lo cual se obtiene la
10 (2R,5S,10aS,10bS)-2-cloroformil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2,5-diisopropil-
octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina con un P.F. de 150° (descomp.); como el compuesto es inestable debe ser usado tan rápida-

15 f) (2R,5S,10aS,10bS)-2-azidocarbonil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2,5-
diisopropiloctahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina.

111,6 g (311 milimoléculas-gramo) de (2R,5S,10aS,10bS)-2-cloroformil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2,5-diisopropiloctahidro-8H-oxazolo-
[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina se añaden gradualmente a -5° y mientras se agita enérgicamente a una mezcla de 1000 cc de cloruro metilénico,
20 160 cc de agua y 57 g (870 milimoléculas-gramo) de azida de sodio, y la mezcla se agita a continuación durante 6 minutos más. Después de separar las fases se extrae la fase acuosa con 100 cc de cloruro metilénico, se lavan las fases orgánicas combinadas con una solución de hidrogen-carbonato de sodio 1 normal, se secan sobre sulfato de
25 sodio, y la azida bruta se evapora hasta sequedad.



Los compuestos siguientes pueden obtenerse en una forma análoga a la descrita en el Ejemplo arriba indicado:

5 Clorhidrato de (2R,5S,10aS,10bS)-2-amino-5-bencil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2-isopropil-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]-piracina; cristales que contienen una molécula de tetrahydrofurano, P.F. 123-124° (descomp.)

Clorhidrato de (2R,5S,10aS,10bS)-2-amino-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2-isopropil-5-(2-metilpropil-1)-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]-pirrolo[2,1-c]piracina; P.F. 137° (descomp.).



EJEMPLO 2: Ergocristina.

3,37 g (7,2 milimoléculas-gramo) de (2R,5S,10aS,10bS)-2-amino-5-bencil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2-isopropiloctahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina, conteniendo 1 molécula-gramo de
5 tetrahidrofurano de cristalización, y 4,8 g (14,8 milimoléculas-gramo) de clorhidrato de cloruro del ácido d-lisérgico se enfrían a -10° en 40 cc de cloruro metilénico absoluto, y se añaden por gotas a esta temperatura 6,0 cc de piridina absoluta. Seguidamente se agita la mezcla a 0° durante media hora y luego a 20° durante 4 horas. Para
10 seguir elaborando se diluye la mezcla de la reacción con 50 cc de cloruro metilénico y 10 cc de piridina, se agita bien y luego se añaden 50 cc de una solución de carbonato sódico 2 normal. Después de agitar esta mezcla durante 20 minutos, se obtiene una solución prácticamente homogénea, la que se extrae 3 veces con cloruro
15 metilénico. Después de separar el disolvente y de secar en un alto vacío, se obtiene un residuo, el que de acuerdo con el análisis de cromatografía de capa delgada consiste casi exclusivamente de ergocristina y ergocristinina. La mezcla bruta de bases se recoge en metanol y se le añade una traza de ergocristinina auténtica para
20 inducir la cristalización, después de lo cual comienza inmediatamente la cristalización de este alcaloide. Se obtiene un material casi puro con un P.F. de 223-224° (descomp.). Después de recrystalar 2 veces en metanol, se obtiene del mismo el alcaloide puro en la forma de prismas largos, delgados, con un P.F. de 226-227° (descomp.); no
25 puede observarse depresión del P.F. en el P.F. mixto con la



ergocristinina natural. $[\alpha]_D^{20} = +370^\circ$ (c = 0,4 en cloroformo),
 $[\alpha]_D^{20} = +471^\circ$ (c = 0,35 en piridina). Reacción cromática
 de Keller: azul, cambiando a verde aceituna en el transcurso de
 aprox. 10 segundos.

5 Espectro UV: $\lambda_{\max} = 313 \text{ m}\mu$ (log $\epsilon = 3,96$), mínimo a 271,5 m μ
 (en metanol/cloruro metilénico, 1:1).

Espectro de RMN en CDCl_3 : doblete 0,90/3H/J7/, doblete 1,13/3H/J7/,
 multiplete 1,6-2,4/6H/, singlet 2,61/3H/, multiplete 2,7-3,9/10H/,
 triplete 4,64/1H/J6/, doblete, indefinido 6,5-6,65/1H/,

10 singlet 6,86/1H/, multiplete 7,0-7,35/8H/, multiplete alrededor de
 7,42/1H/, desaparece con la adición de D_2O , singlet 8,36/1H/,
 singlet 9,69/1H/.

Espectro IR idéntico a aquel de la ergocristinina natural.

15 Los licores madres combinados se cromatografían sobre una
 cantidad 70 veces mayor de óxido de aluminio Merck, actividad I.
 Se eluye una cantidad adicional de ergocristinina de la columna con
 cloruro metilénico y 0,1 % de metanol, y a continuación se purifica
 adicionalmente mediante cristalización de metanol.

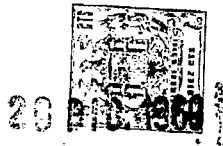
20 La ergocristina se lava de la columna con cloruro
 metilénico conteniendo 0,2 % de metanol, y se purifica mediante
 cristalización de acetona: P.F. indefinido 160-170°, el P.F. mixto
 con ergocristina natural no indica depresión. Prismas largos, cortados
 oblicuamente, de forma típica. Reacción cromática de Keller: azul,
 cambiando rápidamente a verde aceituna. Los cristales contienen una
 25 molécula de acetona de cristalización, la que desprenden muy



lentamente al secar a 80° en un alto vacío. Por lo tanto, los datos
siguientes se determinaron para la ergocristina conteniendo una
molécula de acetona de cristalización, ya que precipita después de
secar durante corto tiempo a 80°: $[\alpha]_D^{20} = -173^\circ$ (c = 0,7 en cloro-
5 formo), $[\alpha]_D^{20} = -101^\circ$ (c = 0,8 en piridina).
Espectro UV: $\lambda_{\max} = 312 \text{ m}\mu$ (log $\epsilon = 3,91$), mínimo a 270 m μ .

EJEMPLO 3: 9,10-dihidroergocristina.

6,50 g (20 milimoléculas-gramo) de clorhidrato de cloruro
del ácido 9,10-dihidrolisérgico y 4,7 g (10 milimoléculas-gramo) de
10 clorhidrato de (2R,5S,10aS,10bS)-2-amino-5-bencil-3,6-dioxo-10b-
hidroxi-2-isopropilooctahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina
se suspenden en 50 cc de formamida dimetílica y se agitan a -10°. Se
añaden por gotas en el transcurso de 15 minutos 20 cc de piridina
anhídrica, con lo cual se disuelve gradualmente la suspensión, y se
15 agita a 25° durante 90 minutos más. Durante este tiempo se separa un
precipitado cristalino. Después de la adición de 20 cc de agua, se
evapora hasta sequedad a presión reducida, se disuelve el residuo en
una mezcla de 200 cc de cloruro metilénico/metanol (8:2) y 50 cc de
ácido clorhídrico/ normal,
20 2 veces con 50 cc de ácido clorhídrico 1 normal cada vez. Las fases
acuosas combinadas se extraen 4 veces con 50 cc de cloruro metilénico
/metanol (8:2) cada vez, las fases orgánicas combinadas se lavan con
100 cc de una solución de carbonato sódico 4 normal, se secan sobre
sulfato sódico y se evaporan hasta sequedad. El residuo se
25 disuelve en 50 cc de acetona caliente y la solución se deja

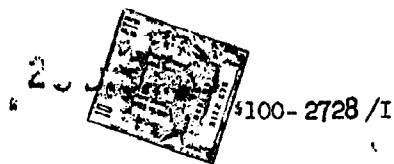


crystalizar a 0°. Después de filtrar y de secar, se obtiene la 9,10-dihidroergocristina con un P.F. de 192° (descomp.).

$$[\alpha]_D^{20} = -53^\circ \text{ (c = 1, piridina).}$$

EJEMPLO 4: 9,10-dihidroergocriptina.

5 6,5 g (20 milimoléculas-gramo) de clorhidrato de cloruro del ácido 9,10-dihidrolisérgico y 3,6 g (10 milimoléculas-gramo) de clorhidrato de (2R,5S,10aS,10bS)-2-amino-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2-isc-propil-5-(2-metilpropil-1)octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]-piracina se suspenden en 50 cc de formamida dimetífica y se agitan a
10 -10°. Se añaden por gotas en el transcurso de 15 minutos 2 cc de piridina anhidra, con lo cual se disuelve gradualmente la suspensión. Se agita a 25° durante 90 minutos más, con lo cual se separa un precipitado cristalino. Después de la adición de 10 cc de una solución de carbonato sódico 4 normal, se evapora la mezcla hasta sequedad a
15 presión reducida a 30°, se disuelve el residuo en una mezcla de 100 cc de cloruro metilénico/metanol (8:2) y 20 cc de una solución de carbonato sódico 4 normal, y se separan las fases. La fase orgánica se lava 3 veces con 20 cc de una solución de carbonato sódico 4 normal cada vez, las fases acuosas combinadas se extraen 4 veces con 50 cc de
20 cloruro metilénico/metanol (8:2) cada vez, las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y carbón animal y se evaporan hasta sequedad. El residuo se disuelve en 20 cc de etanol caliente, se añade éter hasta que se vuelve turbia la solución, y se deja cristali-
25 zar la solución. Se obtiene la 9,10-dihidroergocriptina con un P.F. de 236° (descomp.). $[\alpha]_D^{20} = -41^\circ \text{ (c = 1, piridina).}$



Puede obtenerse una mezcla de ergocriptina y ergo-
criptinina bajo las mismas condiciones a partir del ácido lisérgico
y el clorhidrato de (2R,5S,10aS,10bS)-2-amino-3,6-dioxo-10b-hidroxi-
2-isopropil-5-(2-metilpropil-1)octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo-
5 [2,1-c]piracina. La ergocriptina cristalina puede aislarse de esta
mezcla en forma de por sí conocida; esta ergocriptina es idéntica en
todo sentido al producto natural.

EJEMPLO 5: 9,10-dihidroergocornina.

6,5 g (20 milimoléculas-gramo) de clorhidrato de cloruro
10 del ácido 9,10-dihidrolisérgico y 3,5 g (10 milimoléculas-gramo) de
clorhidrato de (2R,5S,10aS,10bS)-2-amino-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2,5-
diisopropilooctahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina se
suspenden en 50 cc de formamida dimetílica y se agitan a -10°. Se
añaden por gotas en el transcurso de 15 minutos 2 cc de piridina
15 anhidra, con lo cual se disuelve gradualmente la suspensión. Después
de agitar a -10° a 0° durante 1 hora, se añaden 10 cc de una solución
de carbonato sódico 4 normal, y se evapora la mezcla de la reacción
hasta sequedad a 30° y presión reducida. Se disuelve el residuo en una
mezcla de 100 cc de cloruro metilénico/metanol (8:2) y 20 cc de una
20 solución de carbonato sódico 4 normal, se separan las fases, se lava
la fase orgánica 3 veces con 20 cc de una solución de carbonato
sódico 4 normal cada vez, se extraen las fases acuosas combinadas
4 veces con 50 cc de cloruro metilénico/metanol (8:2) cada vez, las
fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y carbón
25 animal y se evaporan hasta sequedad. El residuo se disuelve en 20 cc



de etanol caliente, se añade éter hasta que se vuelve turbia la solución, y se deja cristalizar la solución. Se obtiene 9,10-dihidro-ergocornina con un P.F. de 185° (descomp.). $[\alpha]_D^{20} = -47^\circ$ (c = 1, piridina).

5 Puede obtenerse una mezcla de ergocornina y ergocornina bajo las mismas condiciones a partir de ácido lisérgico y clorhidrato de (2R,5S,10aS,10bS)-2-amino-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2,5-diisopropiloctahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina. La ergocornina cristalina se separa de esta mezcla en forma de por sí conocida; esta ergocornina es idéntica en todo sentido al producto
10 natural.

N O T A

Describe suficientemente la naturaleza del invencio, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuenta no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Suiza con el número y fecha siguiente: 10 899/67 de 2 de agosto de 1.967, acogién-
15 dose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita una patente de invención por 20 años, sobre: PROCEDI
20 MIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE LA PIRACINA;
25



2.- Procedimiento para la producción de derivados de la piracina; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de 26 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 8 1930
SANDOZ, A.G.
A. GOMEZ AGUILO Y CA
w.p. Firmado: [illegible]