

36872

PATENTE DE INVENCION

Case 10-2936.

3700/KU/MK.

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	C-07 A61
SUBCLASE	D H



-1 MA

# Memoria Descriptiva

sobre:

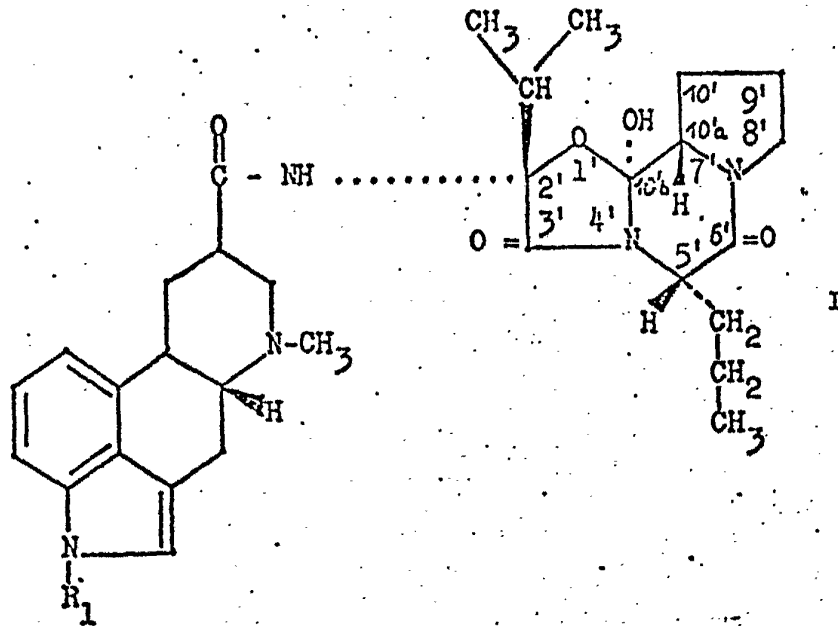
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE ERGOPEPTINA.

\*\*\*\*\*

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

\*\*\*\*\*

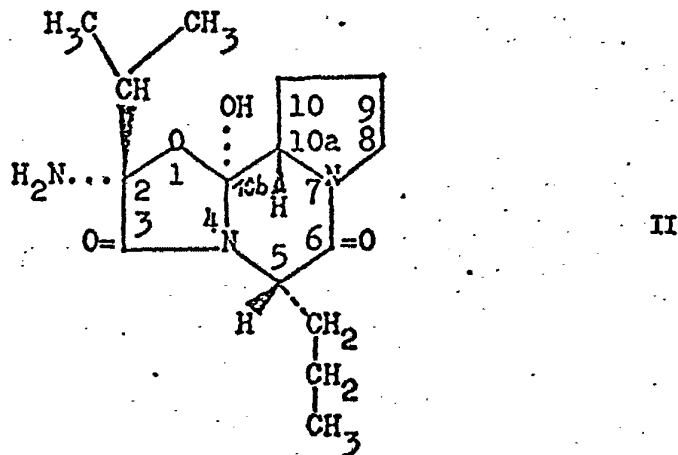
La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de 2'-beta-isopropil-5'-alfa-n-propil-9,10-dihidro-ergopeptina de fórmula general I,



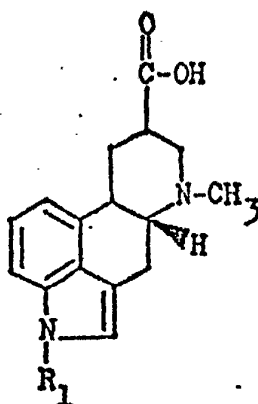
en la que R<sub>1</sub> significa hidrógeno o el radical metilo,  
y sales de adición de ácido de los mismos.

Una compuesto de fórmula general I y una sal de adición de  
ácido del mismo pueden obtenerse de acuerdo con la invención con-  
densando una sal del compuesto de fórmula II,

5



en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción y  
en presencia de un agente de condensación básico, con un derivado  
funcional reactivo de un ácido de fórmula general III,



III

en donde  $R_1$  tiene el significado arriba indicado,  
y salificando cuando se requiere una sal de adición de ácido del compuesto resultante de fórmula general I.

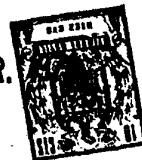
5 Son derivados funcionales reactivos adecuados de los ácidos de fórmula general III sus clorhidratos de cloruro de ácido, sus anhídridos mixtos con ácido sulfúrico, o sus azidas.

La condensación del compuesto de fórmula II en la forma de una sal con el derivado funcional reactivo de un ácido de fórmula general III se efectúa, por ejemplo, suspendiendo un clorhidrato de cloruro de ácido de un ácido de fórmula general III en un disolvente  
10 que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo cloruro metilénico, y luego haciéndolo reaccionar a una temperatura entre aprox.  $-10^\circ$  y aprox.  $0^\circ\text{C}$  con una sal del compuesto de fórmula II, en presencia de una base orgánica terciaria o inorgánica débil.

15 Otro método para la condensación arriba indicada es como sigue:

El anhídrido mixto de un ácido de fórmula general III con ácido sulfúrico se condensa en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo dimetilformamida, y en

- 1 MAR.



- 4 -

10-2936

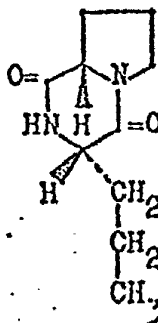
presencia de una base orgánica terciaria, a una temperatura entre aprox.  $-10^{\circ}$  y aprox.  $0^{\circ}\text{C}$ , con una sal del compuesto de fórmula II.

De acuerdo con un método de la presente invención se hace reaccionar una solución de una azida de un ácido de fórmula general  
5. III con una sal del compuesto de fórmula II a una temperatura entre aprox.  $0^{\circ}\text{C}$  y temperatura ambiente, en presencia de una base orgánica terciaria.

La (2R,5S,10aS,10bS)-2-amino-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2-isopropil-5-(propil-1)octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]-  
10. piracina de fórmula II, usada como material inicial, es nueva y también forma parte de la presente invención. Esta piracina de fórmula II se produce de acuerdo con la invención condensando éster metílico de L-norvalina con N-carbobenzoxi-L-prolina con un reactivo  
15. adecuado para la obtención de un enlace péptido, por ejemplo un anhídrido de ácido mixto o etoxi-acetileno, sin embargo, usando de preferencia carbodiimida dicitclohexílica, en un disolvente o mezcla de disolventes que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, para dar éster metílico de N-carbobenzoxi-L-prolil-L-norvalina. El  
20. éster metílico de N-carbobenzoxi-L-prolil-L-norvalina resultante se hidrogena luego catalíticamente en estado bruto, con lo cual se separa

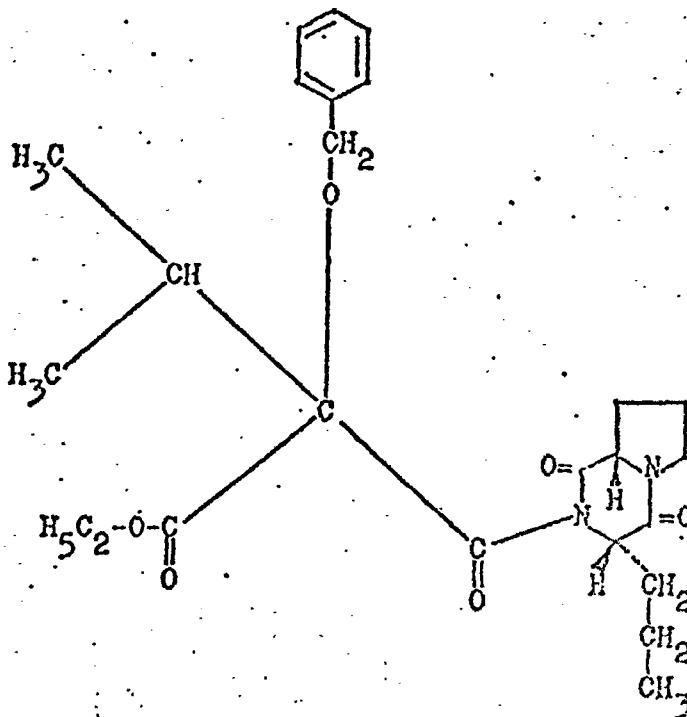


el radical protector carbobenzoxi. El éster de dipéptido resultante pasa por un cierre de anillo con la ayuda de un catalizador ácido, por ejemplo ácido benzoico, para formar (3S,8aS)-1,4-dioxo-3-(prolil-1)-octahidropirrolo[1,2-a]piracina de fórmula V.



V

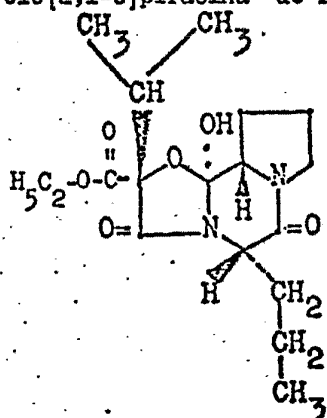
- 5 Esta se acila luego con éster monoetilico de cloruro del ácido S(+)-2-benciloxi-2-isopropilmalónico en presencia de una amina terciaria, por ejemplo piridina o N-etil-diisopropilamina, en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo dioxano, preferentemente a una temperatura de  $-10^{\circ}$  a  $+90^{\circ}\text{C}$ ,
- 10 para dar el compuesto de fórmula VI.



VI

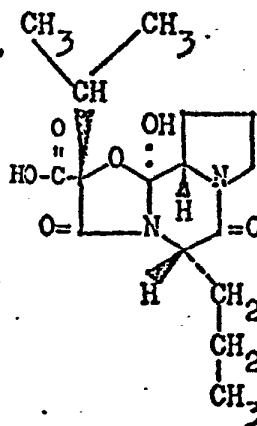


Este se disuelve en un disolvente o mezcla de disolventes que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo acetato de etilo, metanol, etanol o ácido acético glacial/agua, y el radical O-bencilo se separa seguidamente mediante hidrogenólisis, preferentemente con un catalizador de paladio prehidrogenado, con lo cual se produce la ciclización espontánea para dar (2R,5S,10aS,10bS)-2-etoxicarbonil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2-isopropil-5-(propil-1)octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina de fórmula VII.



VII

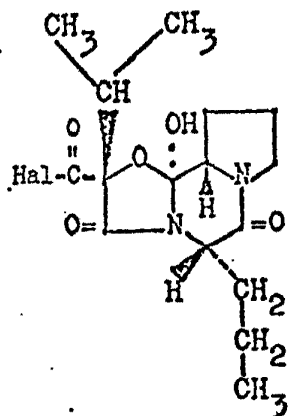
Este compuesto se saponifica luego mediante la acción de una lejía alcohólica acuosa diluida, o una lejía acuosa diluida en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo dioxano, para dar (2R,5S,10aS,10bS)-2-carboxi-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2-isopropil-5-(propil-1)octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina de fórmula VIII,



VIII



y luego se convierte con pentacloruro de fósforo o pentabromuro de fósforo, en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo éter, en un compuesto de fórmula general IX,



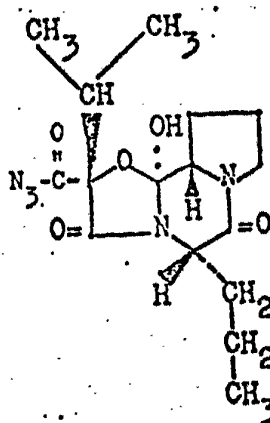
IX

en donde Hal significa cloro o bromo.

5

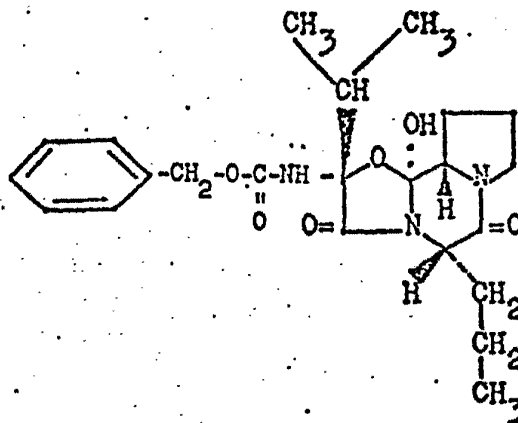
La producción del haluro de ácido de fórmula IX también puede efectuarse a través de una sal de metal alcalino de (2R,5S,10aS,10bS)-2-carboxi-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2-isopropil-5-(propil-1)octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina con cloruro de oxalilo. La reacción de (2R,5S,10aS,10bS)-2-cloroformil o 2-bromoformil -3,6-dioxo-10b-hidroxi-2-isopropil-5-(propil-1)octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]-pirrolo[2,1-c]piracina, disuelta en un disolvente inerte, por ejemplo cloruro metilénico, con azida de sodio luego proporciona la azida de ácido, algo inestable, de fórmula X.

10



X

La azida de ácido se calienta luego hasta ebullición durante corto tiempo con un pequeño exceso de alcohol bencilico en un disolvente inerte, por ejemplo cloroformo, con lo cual se obtiene  
 (2R,5S,10aS,10bS)-2-benciloxi-carbonilamino-3,6-dioxo-10b-hidroxi-  
 2-isopropil-5-(propil-1)octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]-  
 5 piracina de fórmula XI,



XI

con desprendimiento de nitrógeno, a través delisocianato intermedio.  
 El radical benciloxicarbonilo se disocia luego hidrogenolíticamente en  
 solución ácida con la formación de una sal de (2R,5S,10aS,10bS)-2-  
 10 amino-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2-isopropil-5-(propil-1)octahidro-8H-  
 oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina de fórmula II.



Los compuestos de fórmula general I, obtenidos de acuerdo con la invención, son compuestos cristalinos a temperatura ambiente y con ácidos orgánicos fuertes o ácidos inorgánicos forman sales estables que son cristalinas a temperatura ambiente. Son ácidos adecuados para la formación de sales los ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico, y los ácidos orgánicos, por ejemplo ácido oxálico, maleico, tartárico y metanosulfónico.

Los compuestos de fórmula general I son medicamentos, que se caracterizan por una serie de propiedades farmacológicas, por ejemplo un apaciguamiento central de los reflejos circulatorios, una reducción del tono vasomotor y un efecto simpaticolítico periférico acompañado de vasodilatación. Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado en el tratamiento de enfermedades circulatorias, por ejemplo desórdenes de la circulación sanguínea cerebral o periférica, y en la profilaxis de dolores de cabeza vasculares. Su uso también está indicado en el tratamiento sintomático de la hipertensión, ya que ejercen una influencia favorable sobre sus dolencias subjetivas. Los nuevos compuestos de fórmula general I además producen una secreción acrecentada de orina. La dosificación diaria asciende a 0,1 a 0,5 mg para aplicación parentérica o 0,5 a 10 mg para aplicación peroral.

Los nuevos compuestos pueden usarse por sí mismos como medicamentos o en la forma de preparaciones medicinales apropiadas para aplicación oral, entérica o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con



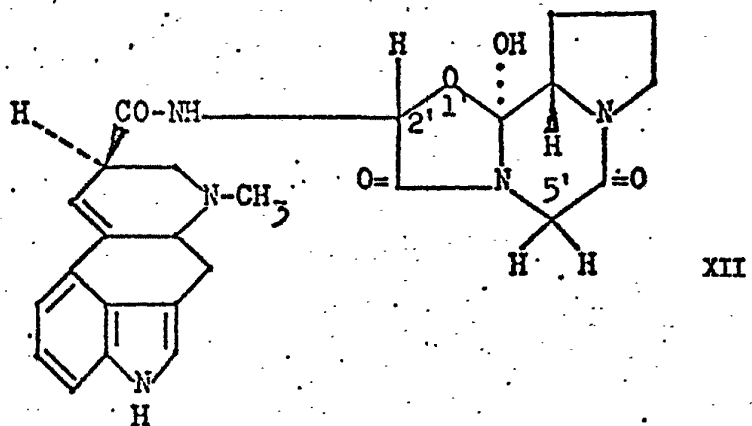
adyuvantes farmacológicamente inertes. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

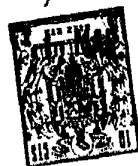
- para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;
- 5 para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales;
- para supositorios : aceites naturales o endurecidos y ceras.

Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, 10 edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son sin corregir.

Los compuestos de fórmula general I han sido designados con nombres vulgares en forma análoga a los nombres de otros alcaloides 15 péptidos del cornezuelo de centeno ya conocidos, o su nombre se deriva de la estructura básica de fórmula XII.





El compuesto de fórmula XII ha sido nombrado ergopeptina. Los alcaloides de fórmula general I se caracterizan por el prefijo "9,10-dihidro". En el caso de los compuestos de fórmula general I, en la que  $R_1$  significa metilo, se ha colocado el prefijo "1-metilo" delante del nombre.

EJEMPLO 1: 2'β-Isopropil-5'α-n-propil-9,10-dihidro-ergopeptina.  
de cloruro

39 g (120 milimoléculas-gramo) de clorhidrato/del ácido 9,10-dihidro-lisérgico y 20 g (58 milimoléculas-gramo) de clorhidrato de (2R,5S,10aS,10bS)-2-amino-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2-isopropil-5-(propil-1)octahidro-8H-oxazolo[5,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina se suspenden en 300 cc de dimetilformamida, y la suspensión se agita a -10°. Se añaden por gotas en el transcurso de 15 minutos 12 cc de piridina anhidra, con lo cual se disuelve gradualmente la suspensión. La solución se agita a 25° durante 90 minutos, con lo cual se obtiene un precipitado cristalino. Después de la adición de 10 cc de una solución 4 normal de carbonato de sodio, la mezcla de la reacción se evapora hasta sequedad a 30° y a presión reducida, el residuo se disuelve en una mezcla de 100 cc de cloruro metilénico/metanol (8:2) y 20 cc de una solución 4 normal de carbonato de sodio, y las fases se separan. La fase orgánica se lava 3 veces con 20 cc de una solución 4 normal de



5. carbonato de sodio 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 secan sobre sulfato de sodio y carbón animal y se evaporan hasta sequedad. El residuo se recristaliza de acetato de etilo. Se obtiene la 2' $\beta$ -isopropil-5' $\alpha$ -n-propil-9,10-dihidro-ergopeptina con un P.F. de 218-221° (descomp.),  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +18° (c = 1, dimetilformamida).

10 La 1-metil-2' $\beta$ -isopropil-5' $\alpha$ -n-propil-9,10-dihidro-ergopeptina puede prepararse por un procedimiento análogo al precedentemente descrito, con clorhidrato de cloruro se aciló 1-metil-9,10-dihidro-lisérgico como material de partida.

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

a) (3S,8aS)-1,4-Dioxo-3-(propil-1)octahidropirrolo[1,2-a]piracina.



24,9 g (0,1 molécula-gramo) de N-carbobenzoxi-L-prolina y 13,3 g (0,1 molécula-gramo) de éster metílico de L-norvalina, recién destilado, se disuelven en 100 cc de acetato de etilo, y a la solución se le añaden por gotas a 5-10° con agitación 22,6 g (0,11 moléculas-gramo) de carbodiimida dicitclohexílica en 25 cc de acetato de etilo. La mezcla de la reacción se agita a 40° durante una hora, la urea dicitclohexílica precipitada se separa mediante filtración, y el filtrado se lava con ácido clorhídrico normal y luego con hidróxido de amonio normal. Después de concentrar la solución de acetato de etilo, se añade éter de petróleo, y el éster metílico de N-carbobenzoxi-L-prolil-L-norvalina que cristaliza se separa mediante filtración. P.F. 98°,  $[\alpha]_D^{22} = +8^\circ$  (c = 1, ácido acético).

36,2 g (0,1 molécula-gramo) de éster metílico de N-carbobenzoxi-L-prolil-L-norvalina se disuelven en 400 cc de metanol y se efectúa la hidrogenación con 2 g de paladio (10 %) sobre carbón activo a temperatura ambiente y a presión normal. Después de separar el catalizador mediante filtración, se separa el disolvente en un vacío y se disuelve el residuo aceitoso en 100 cc de m-xileno. Se le añaden 40 mg de ácido benzoico a la solución, se separan aprox. 20 cc del disolvente mediante destilación, y a continuación se hierve la mezcla de la reacción al reflujo durante 5 horas. Después de enfriar la solución, ésta se deja cristalizar. Después de reposar a aprox. 0° durante varios días se obtiene la (3S,8aS)-1,4-dioxo-3-(propil-1)-octahidropirrolo[1,2-a]piracina (fórmula V), cristalina. P.F. 134°,  $[\alpha]_D^{20} = -135^\circ$  ( $\pm 2^\circ$ ) (c = 1, etanol).



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

78,4 g (400 milimoléculas-gramo) de (3S,8aS)-1,4-dioxo-3-(propil-1)octahidro-pirrolo[1,2-a]piracina (fórmula V) se disuelven  
5 en 200 cc de dioxano, se añaden 144 g de N-etil-diisopropilamina y 120 g (400 milimoléculas-gramo) de éster monoetílico de cloruro del ácido d-2-benciloxi-2-isopropil-malónico, y la mezcla se calienta hasta 70° con agitación durante 3 horas. La masa espesa resultante, que contiene el compuesto de fórmula VI, se disuelve en 600 cc de  
10 ácido acético glaciale, y la solución se hidrogena en presencia de 25 g de paladio sobre carbón vegetal al 10%, a 50° y a presión normal. Una vez finalizada la absorción de hidrógeno, se añaden otros 5 g de catalizador y se continúa la hidrogenación. El catalizador se separa mediante filtración, el filtrado se seca a 30° y el residuo se disuel-  
15 ve en acetato de etilo, la solución se lava con ácido clorhídrico normal y a continuación con una solución normal de bicarbonato de sodio, y la solución orgánica se evapora hasta sequedad. La (2R,5S,10aS,10bS)-2-etoxicarbonil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2-isopropil-  
20 resultante 5-(propil-1)octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina / (fórmula VII) se disuelve en una mezcla de 100 cc de dioxano y 550 cc de una solución 2 normal de sosa cáustica, y la solución se deja reposar a 25° durante 4 horas. Después de enfriar a 0°, se ajusta el pH de la solución a 7,5 con ácido sulfúrico 4 normal, se concentra la solución mediante evaporación hasta la mitad de su volumen, se lava  
25 con acetato de etilo, y la fase acuosa se acidifica hasta un pH de 1



con ácido sulfúrico 4 normal y se extrae con acetato de etilo. Este extracto de acetato de etilo se seca sobre sulfato de sodio, se evapora hasta sequedad, y el residuo se recristaliza de éter. La (2R,5S,10aS,10bS)-2-carboxi-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2-isopropil-5-(propil-1)octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina (fórmula VIII) resultante tiene un P.F. de 147-149° (descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = +29^\circ$  (c = 1, dimetilformamida).

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

27 g (130 milimoléculas-gramo) de pentacloruro de fósforo se suspenden en una mezcla de 320 cc de éter dietílico anhidro y 320 cc de éter de petróleo, la suspensión se agita a 25° durante 60 minutos, se enfría a 10°, se añaden 34 g (100 milimoléculas-gramo) de (2R,5S,10aS,10bS)-2-carboxi-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2-isopropil-5-(propil-1)octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina, y la suspensión se agita a 25° durante 4 horas. Después de filtrar se lava la masa cristalina con éter/éter de petróleo (1:1) y se seca en un vacío en ausencia de humedad. Se obtiene la (2R,5S,10aS,10bS)-2-cloroformil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2-isopropil-5-(propil-1)octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina (fórmula IX, Hal = Cl). P.F. 115-117° (descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = +33^\circ$  (c = 1, cloruro metilénico).

Este compuesto es inestable y se usa tan rápidamente como sea posible para la etapa de síntesis siguiente. Cuando se usa pentabromuro de fósforo como agente de halogenación, se obtiene la (2R,5S,10aS,10bS)-2-bromoformil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2-isopropil-5-(propil-1)octahidro-



8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina (fórmula IX, Hal = Br),  
correspondiente.

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

23,5 g (67 milimoléculas-gramo) de (2R,5S,10aS,10bS)-2-  
cloroformil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2-isopropil-5-(propil-1)octahidro-  
8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina se añaden gradualmente a -5°  
y mientras se agita enérgicamente, a una mezcla de 250 cc de cloruro  
10 metilénico, 34 cc de agua y 11,3 g (173 milimoléculas-gramo) de azida  
de sodio, y la mezcla se agita durante 6 minutos más. Después de  
separar las fases, la fase acuosa se extrae con 100 cc de cloruro  
metilénico, las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución  
normal de hidrogenocarbonato de sodio, se secan sobre sulfato de sodio  
15 y se evaporan hasta sequedad. El residuo, que contiene el compuesto de  
fórmula X, se disuelve en 130 cc de cloroformo anhidro y exento de  
alcohol, se añaden 10,3 g (96 milimoléculas-gramo) de alcohol  
bencilico, la solución se calienta al reflujo durante 90 minutos, se  
concentra mediante evaporación, y el residuo cristalino se crista-  
20 liza de éter dietílico. Se obtiene la (2R,5S,10aS,10bS)-2-benciloxi-  
carbonilamino-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2-isopropil-5-(propil-1)-  
octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina (fórmula XI).  
P.F. 204-205°,  $[\alpha]_D^{20} = +35^\circ$  (c = 1, piridina).

Los mismos productos de reacción de fórmulas X y XI pueden  
25 obtenerse en forma análoga al procedimiento arriba descrito, usando

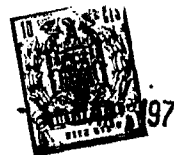


(2R,5S,10aS,10bS)-2-bromoformil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2-isopropil-5-(propil-1)octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina como material inicial.

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

49,5 g (111 milimoléculas-gramo) de (2R,5S,10aS,10bS)-2-benciloxi-carbonilamino-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2-isopropil-5-(propil-1)-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina se disuelven en una mezcla de 200 cc de dimetilformamida y 500 cc de dioxano, se añaden 34 cc de una solución 4 normal de ácido clorhídrico en dioxano y 12 g de paladio sobre carbón vegetal al 10 %, se efectúa la hidrogenación a temperatura ambiente y a presión normal. Una vez finalizada la absorción de hidrógeno, se filtra, se lava el catalizador con cloruro metilénico y se seca el filtrado. Después de cristalizar el residuo de 100 cc de tetrahidrofurano, se obtiene el clorhidrato de (2R,5S,10aS,10bS)-2-amino-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2-isopropil-5-(propil-1)octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina (fórmula II). P.F. 142° (descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = +15^\circ$  (c = 1, dimetilformamida).

20 El éster monoetílico de cloruro del ácido d-2-benciloxi-2-isopropilmalónico, usado como material inicial en la etapa b), puede producirse como sigue:



a') Ester dietílico del ácido 2-benciloxi-2-isopropil-malónico.

Una solución de alcoholato de sodio, preparada de 15 g de sodio y 300 cc de etanol absoluto, se añade por gotas con agitación y mientras se enfría ligeramente (hasta aprox. 35-45°) a 133 g,  
5 (0,5 moléculas-gramo) de éster dietílico del ácido 2-benciloxi-malónico y 110 g (0,6 moléculas-gramo) de sulfato diisopropílico en el transcurso de 90 minutos. La mezcla de la reacción se agita seguidamente a 45° durante 2 horas y luego a 60° durante 1 hora. La mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente, se neutraliza con ácido  
10 acético glacial, y se añaden 1,5 litros de agua. Se efectúa la elaboración posterior extrayendo varias veces con éter, lavando las fases etéreas combinadas con una solución diluída acuosa de carbonato de sodio y a continuación con agua. Los extractos etéreos se secan sobre sulfato de sodio y el disolvente se evapora. El aceite  
15 amarillo restante se purifica mediante destilación a una temperatura del baño de 200° y a 0,1 mm de Hg.

El éster dietílico del ácido 2-benciloxi-2-isopropil-malónico también puede producirse como sigue:

Una solución de 5,75 g (0,25 moléculas-gramo) de sodio en  
20 125 cc de etanol absoluto se añade lentamente por gotas a 45° a una mezcla de 53,2 g (0,2 moléculas-gramo) de éster dietílico del ácido 2-benciloxi-malónico y 51,0 g (0,3 moléculas-gramo) de yoduro isopropílico, mientras se agita enérgicamente y se pasa una corriente de nitrógeno en el transcurso de 2 horas y media, y la solución de la  
25 reacción viscosa, de color oro, se agita a continuación a 45° durante



2 horas y media. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añaden  
aprox. 50 cc de agua helada, el valor pH de la solución se ajusta a 5  
con ácido fosfórico 10 normal y se extrae con éter. La fase etérea  
se lava hasta neutralidad con una solución saturada de sal común, se  
5 seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Después de destilar el re-  
siduo en un alto vacío con la separación de una pequeña cantidad de  
primer licor de destilación, se obtiene un aceite incoloro con un  
P.E. de 125-127°/0,03 mm de Hg,  $n_D^{21} = 1,4827$ . El aceite es puro de  
acuerdo con la cromatografía de gas, el espectro de resonancia  
10 magnética nuclear determina la estructura.

Otro procedimiento para la producción de éster dietílico  
del ácido 2-benciloxi-2-isopropil-malónico es como sigue:

218 g (1 molécula-gramo) de éster dietílico del ácido  
2-hidroxi-2-isopropil-malónico se añaden por gotas con enfriamiento a  
15 20-30°, a 6,3 g (1,3 moléculas-gramo) de una dispersión de hidruro de  
sodio al 50 % en aceite de parafina. Una vez finalizado el  
desprendimiento de hidrógeno, se calienta la mezcla de la reacción  
hasta 70° y se añaden por gotas con ligero enfriamiento (70-75°)  
205 g (1,2 moléculas-gramo) de bromuro bencílico. La mezcla de la  
20 reacción se calienta seguidamente a 75° durante 2 horas, se añaden  
130 cc de alcohol absoluto y la temperatura se mantiene a 75° durante  
30 minutos más. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla  
de la reacción se neutraliza con ácido acético glacial, se añaden  
4 litros de agua y se extrae con éter, y el extracto etéreo se lava  
25 con agua y una solución de bicarbonato de sodio. La fase etérea se



seca sobre sulfato de sodio, el éter se separa mediante destilación, y el residuo se destila en un alto vacío a una temperatura del baño de 180°. Se obtiene el éster dietílico del ácido 2-benciloxi-2-isopropil-malónico, puro, con un P.E. de 120-140°/0,2 mm de Hg.

5 b') Ester monoetílico del ácido 2-benciloxi-2-isopropil-malónico.

924 g (3,0 milimoléculas-gramo) de éster dietílico del ácido 2-benciloxi-2-isopropil-malónico se disuelven en 2400 cc de etanol, se añaden 4400 cc (6,15 milimoléculas-gramo) de una solución 1,40 normal de hidróxido de potasio en etanol con agitación, y la  
10 mezcla de la reacción se agita a 25° durante 16 horas. Después de la adición de 3000 g de hielo se ajusta el pH de la solución a 8,0 con aprox. 120 cc de ácido fosfórico concentrado, y el etanol se separa en un vacío a 30-40°. Después de la adición de 3000 cc de agua  
15 destilada, se ajusta el pH de la solución a 8 a 9 con aprox. 180 cc de una solución 4 normal de sosa cáustica. La solución resultante de color amarillo pálido se extrae 3 veces con 1000 cc de éter cada vez, con lo cual se contraextrae el extracto etéreo cada vez con 60 cc de una solución de bicarbonato de sodio al 10 %, y los extractos combinados de bicarbonato de sodio se añaden a la solución acuosa. La  
20 solución acuosa, alcalina, se enfría a -5°, se cubre con una capa de 3000 cc de éter, y a continuación se acidifica hasta un pH de 2 mediante la lenta adición de aprox. 840 cc de ácido fosfórico concentrado mientras se agita enérgicamente. Las dos fases se separan y la fase acuosa se extrae 2 veces con 600 cc de éter cada vez. Las  
25 soluciones combinadas de éter se lavan (4 a 5 veces) con 600 cc de agua



5 cada vez hasta que el agua de lavado tenga un valor pH de 4 ,  
contraextrayéndose el agua de lavado cada vez con 100 cc de éter. Las  
soluciones etéreas combinadas se lavan 2 veces con 600 cc de una  
solución de cloruro de sodio al 30 % cada vez, se secan sobre sulfato  
de sodio, se filtran, se concentran y se secan en un alto vacío hasta  
que se obtiene un peso constante. Se obtiene un aceite ligeramente  
amarillento, viscoso, el que es homogéneo de acuerdo con la cromato-  
grafía de capa delgada (gel de sílice), eluyente: metanol y  
cloroformo/metanol (7:3).  $n_D^{20} = 1,4988$ .

10 c') Ester monoetilico del ácido R(+)-2-benciloxi-2-isopropil-malónico.

1460 g (8,83 moléculas-gramo) de 1-pseudo-efedrina, que ha  
sido secada en un alto vacío a 50° durante 16 horas, se añaden a una  
solución de 2330 g (8,32 moléculas-gramo) de éster monoetilico del  
ácido 2-benciloxi-2-isopropil-malónico, racémico, en 15 litros de éter  
15 sobre alambre de sodio, y la mezcla de la reacción se calienta con 1 g  
de diaestereoisómero formado de la 1-pseudo-efedrina y del éster  
monoetilico del ácido S(-)-2-benciloxi-2-isopropil-malónico, y se deja  
reposar a 0° durante 2 días. Se forma una costra cristalina, la que  
se decanta y se lava con 1000 cc de éter anhidro. Se le añaden a la  
20 solución etérea 3000 g de hielo, y la solución se acidifica mediante  
la cuidadosa adición de ácido fosfórico concentrado mientras se agita  
enérgicamente. Después de separar las fases, la fase acuosa se extrae  
3 veces con 1000 cc de éter cada vez. Las fases etéreas combinadas se  
lavan 5 veces con 2000 cc de agua cada vez, y el agua de lavado se  
25 extrae cada vez con 500 cc de éter, los que se añaden a la fase de



éter combinada. El pH del agua de lavado último deberá ser de  
aprox. 4. Después de lavar la fase etérea con 2000 cc de una solución  
de sal común al 30 %, se seca sobre sulfato de sodio y se seca la  
solución. Se obtiene un residuo aceitoso, viscoso, el que se seca en  
5 un evaporador rotatorio con rotación lenta a 30°, en un alto vacío  
durante 16 horas, hasta que se obtiene un peso constante. El aceite  
resultante, enriquecido con éster monoetílico del ácido R(+)-2-bencil-  
oxi-2-isopropil-malónico, se disuelve en 12 litros de éter sobre  
alambre de sodio, y se añaden 1127 g (6,81 moléculas-gramo) de  
10 d-pseudo-efedrina, que ha sido secada en un alto vacío a 50° durante  
16 horas, mientras se agita enérgicamente y en ausencia de humedad.  
Una vez disuelto el material (2 a 3 minutos) y después de haber  
introducido cristales del diaestereoisómero formado de la d-pseudo-  
efedrina y el éster etílico del ácido R(+)-2-benciloxi-2-isopropil-  
15 malónico para inducir la cristalización, se deja reposar la solución  
a 0° durante 2 días. La costra cristalina se decanta y la masa  
cristalina se lava 5 veces con 1000 cc de éter anhidro cada vez.  
El diaestereoisómero resultante formado del éster monoetílico del  
ácido R(+)-2-benciloxi-2-isopropil-malónico y de la d-pseudo-  
20 efedrina, se suspende en 5000 cc de éter, se añaden 3000 g de hielo  
y 685 cc de ácido fosfórico concentrado mientras se agita, las fases  
se separan, la fase acuosa se extrae 3 veces con 1000 cc de éter cada  
vez, y las soluciones etéreas combinadas se lavan 5 veces con 1000 cc  
de agua cada vez y se contralavan cada vez con 300 cc de éter. El agua  
25 de lavado último deberá tener un pH de 4. Las soluciones etéreas



combinadas se lavan con 1000 cc de una solución de sal común al 30 %, se secan sobre sulfato de sodio, 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 el cromatograma de capa delgada

5 sobre gel de sílice en cloroformo/metanol (7:3) (revelado con permanganato de potasio).  $[\alpha]_D^{20} = +8,2^\circ$  (c = 5,0, etanol).

d') Ester monoetilico del ácido S(+)-2-benciloxi-2-isopropil-malónico.

981 g (3,5 moléculas-gramo) de éster monoetilico del ácido R(+)-2-benciloxi-2-isopropil-malónico se disuelven en 1500 cc de  
10 cloruro metilénico, la solución se enfría a  $-20^\circ$ , se añade una solución de 560 cc (3,85 moléculas-gramo) de dimetilformamida en 530 cc de cloruro metilénico, y a continuación se añade por gotas con agitación enérgica una solución de 328 cc (4,55 moléculas-gramo) de cloruro  
15 tionílico en 328 cc de cloruro metilénico, el baño de enfriamiento se separa y la mezcla de la reacción se agita a  $25^\circ$  durante  
16 horas. El cloruro metilénico se separa mediante evaporación en un vacío a  $30^\circ$  y la temperatura del baño se sube a continuación de  $30^\circ$  a  $70^\circ$ . Tan pronto como cesa la destilación, ésta se continúa en un  
20 alto vacío a una temperatura del baño de  $70^\circ$  durante 3 horas más, con lo cual sublima un subproducto blanco, el que reacciona violentamente con agua. Se obtiene una mezcla heterogénea, de color pardo oscuro, la que se mantiene a  $-15^\circ$  durante la noche.

Se separa una masa cristalina, oscura.

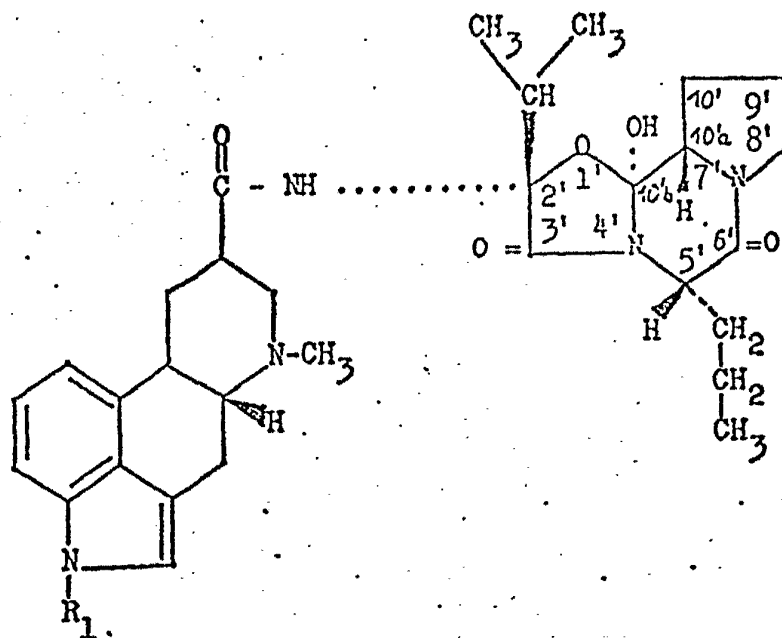


- El líquido se decanta en ausencia de humedad y se destila 2 veces en un alto vacío a una temperatura del baño de 140°, sin fraccionamiento y en ausencia de humedad, con lo cual cada destilación no deberá sobrepasar las 3 horas (temperatura de destilación 120°/0,3 mm de Hg y 105°/0,05 mm de Hg). Se obtiene un líquido ligeramente amarillento.
- 5.

$$n_D^{20} = 1,5008, [\alpha]_D^{20} = + 51,3^\circ (\alpha = 5,0, \text{benzono}).$$

N O T A

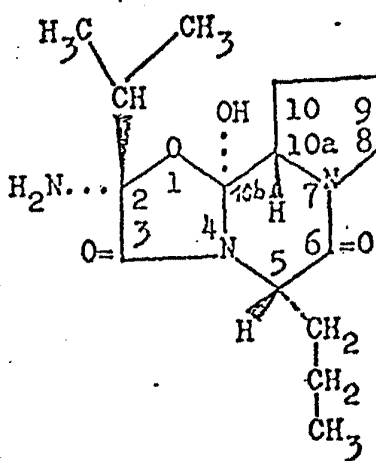
10. Describa suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos solicitudes de patentes presentadas presentadas en Suiza con los números y fechas siguientes: 9515/68 de fecha 25 de junio de 1968 y 6968/69 de fecha 7 de mayo de 1969, acogiéndose 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 Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE ERGOPEPTINA; caracterizándose por lo siguiente:
- 15.
- 20.
25. 1.- Procedimiento para la obtención de derivados de ergopeptina de fórmula I.



en donde  $R_1$  significa hidrógeno o metilo,

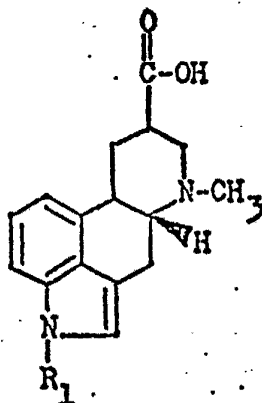
caracterizado porque

se condensa una sal del compuesto de fórmula II,





en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción y en presencia de un agente de condensación básico, con un derivado funcional reactivo de un ácido de fórmula general III,



III

5.

en donde  $R_1$  tiene el significado arriba indicado,

10.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la condensación se efectúa suspendiendo el derivado funcional del ácido de fórmula III en un disolvente inerte y luego haciéndolo reaccionar con la sal del compuesto de fórmula II, a una temperatura entre aprox.  $-10^{\circ}$  y aprox.  $0^{\circ}\text{C}$ , y en presencia de una base orgánica terciaria o inorgánica débil.

15.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el derivado funcional del ácido de fórmula III usado en el procedimiento de condensación es un clorhidrato de cloruro de ácido o un anhídrido mixto con ácido sulfúrico del ácido de fórmula III.

20.

4.- Procedimiento para la obtención de derivados de ergopeptina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

SANDOZ A.G.

1 MAR. 1971

J. GÓMEZ ACEBO Y MODER  
F. Hernández Ruiz