

371452



PATENTE DE INVENCION

Case 100-2729/II

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>C-07</u> <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>H</u>

371452

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados de la piracina.

=====

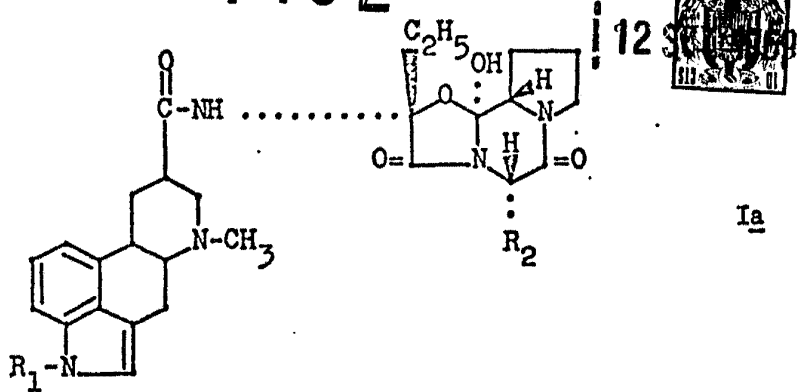
Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

=====

La presente invención se relaciona con compuestos heterocíclicos y con procedimientos para su producción.

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general Ia,

371452



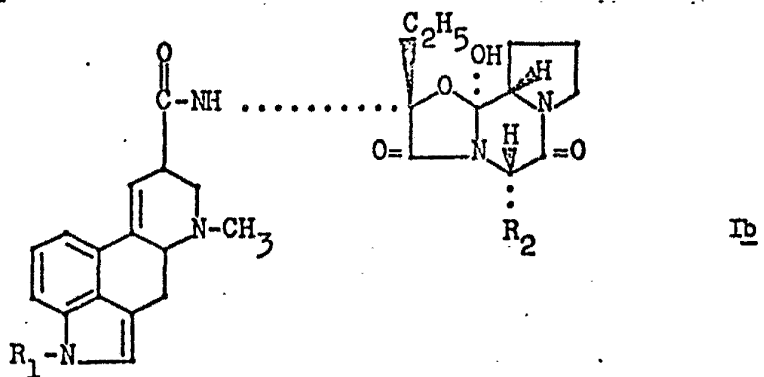
en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o radical metilo, y

R_2 significa el radical isopropilo o isobutilo,

5 y sus sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos.

La presente invención proporciona un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula Ia, caracterizado porque se hidrogena un compuesto de fórmula general Ib,

10



en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados.

371452



100-2729/II

Los compuestos de fórmula general Ia obtenidos de acuerdo con el procedimiento arriba indicado se convierten luego opcionalmente en sus sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos.

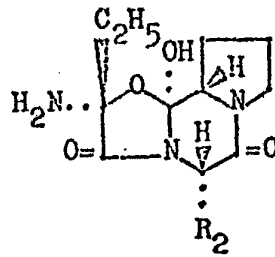
- 5 La hidrogenación de los compuestos de fórmula general Ib puede efectuarse catalíticamente o con un metal alcalino en amoníaco líquido. La hidrogenación catalítica se efectúa preferentemente en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo etanol, o en una mezcla de disolventes, por ejemplo etanol /
- 10 cloruro metilénico, preferentemente a temperatura ambiente y presión normal, pero esta hidrogenación también puede efectuarse a una temperatura o presión elevada. De los catalizadores de hidrogenación habituales son especialmente adecuados los catalizadores de paladio, particularmente paladio sobre un soporte tal como el óxido de aluminio.
- 15 Una vez finalizada la absorción de hidrógeno se sigue trabajando la mezcla de la reacción, por ejemplo separando el catalizador por filtración y aislando los productos finales del filtrado y purificando en forma de por sí conocida.

Los compuestos de fórmula general Ib usados como

20 materiales iniciales pueden producirse

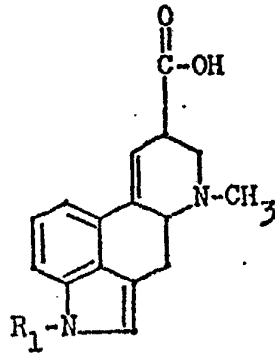
- a) haciendo reaccionar una sal de un compuesto de fórmula general II,

371452



II

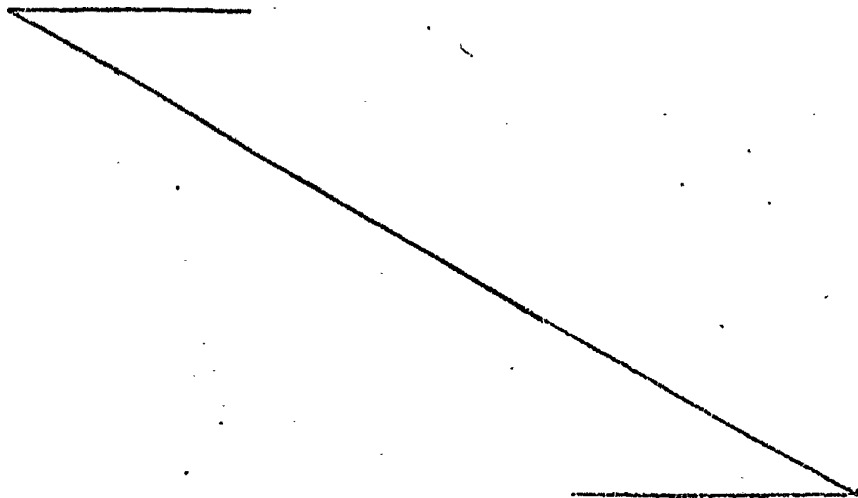
en la que R_2 tiene el significado arriba indicado,
con un derivado funcional reactivo de un ácido de fórmula general III,



III

5 en la que R_1 tiene el significado arriba indicado,
en un disolvente o mezcla de disolventes que sea inerte bajo las con-
diciones de la reacción y en presencia de un agente de condensación
básico;

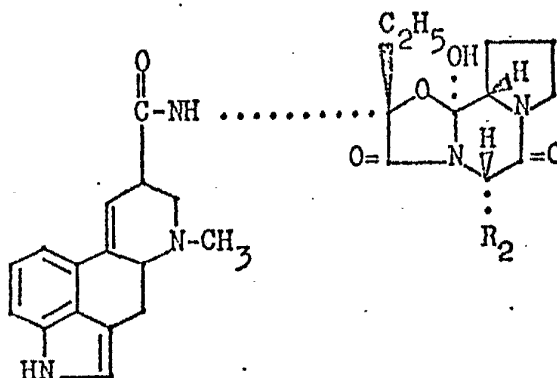
o b) metilando un compuesto de fórmula general Id,



371452



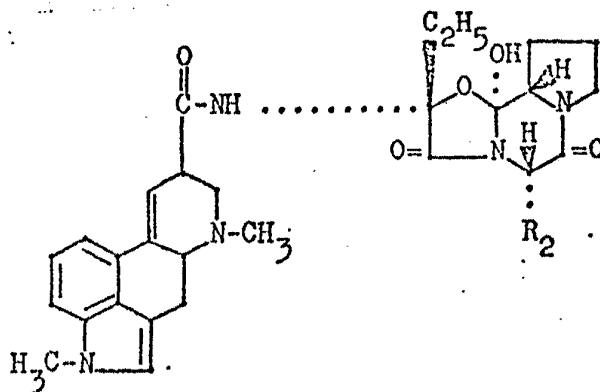
100-2729/II



Id

en la que R_2 tiene el significado arriba indicado, en presencia de una base fuerte y en un disolvente o mezcla de disolventes que sea inerte bajo las condiciones de la reacción,

5 para producir un compuesto de fórmula general Ic,



Ic

en la que R_2 tiene el significado arriba indicado.

371452



100-2729/II

Son derivados funcionales reactivos de ácidos de fórmula general III adecuados que pueden usarse en la condensación de acuerdo con el procedimiento a), sus anhídridos mixtos con ácido sulfúrico, sus azidas y, preferentemente, sus clorhidratos de cloruro de ácido. Son ejemplos de disolventes adecuados que son inertes bajo las condiciones de la reacción: formamida dimetilica, acetonitrilo, cloruro metilénico y cloroformo, y ejemplos de agentes de condensación básicos adecuados son particularmente las bases orgánicas terciarias, por ejemplo piridina o trietilamina, y bases inorgánicas débiles, por ejemplo carbonatos de metal alcalino, prefiriéndose la piridina. La función del agente de condensación básico es algo complicada y puede incluir uno o más de las siguientes, dependiendo del derivado de ácido funcional reactivo particular que se use:

- a) liberación del aminociclol de fórmula II de su sal,
- b) ligación del ácido liberado en la condensación,
- c) formación de complejo y
- d) una función de disolvente.

La reacción se efectúa a una temperatura entre aprox. -20 y +20°C, dependiendo del tipo de derivado de ácido reactivo funcional que se use. Las temperaturas preferidas para los derivados de ácido funcionales reactivos particulares se indican más abajo. Por lo general la temperatura particular^{que}/se adopte depende de una transigencia entre una temperatura baja que favorece la reducción de la tendencia del aminociclol libre de fórmula II a transponerse, y una temperatura elevada que favorece la reactividad del derivado de ácido. Los compuestos de

371452

- 7 - 12 S



100-2729/II

fórmula general II se usan en la condensación del invento en la forma de sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos fuertes, ya que entendemos que los compuestos de fórmula II son inestables en la forma libre. Los siguientes son ejemplos de ácidos adecuados para formación de sales: entre otros el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, oxálico, maleico, metanosulfónico y tartárico.

Un método preferido para efectuar el procedimiento a) consiste en que se hace reaccionar un clorhidrato de cloruro de ácido de un ácido de fórmula general III con una sal de un compuesto de fórmula general II arriba indicada, por ejemplo en suspensión de cloruro metilénico, mientras se enfría hasta aprox. -15 a 0°C, en presencia de una base orgánica terciaria, por ejemplo piridina. Luego se deja reposar la mezcla de la reacción opcionalmente a temperatura ambiente durante algún tiempo con el fin de completar la reacción. Una vez finalizada la reacción, puede aislarse el compuesto resultante de fórmula general I_b de la mezcla de la reacción en forma de por sí conocida, por ejemplo diluyendo con el mismo disolvente u otro disolvente, lavando la solución con soluciones de lavado básicas y a continuación con agua, secando y concentrando la solución mediante evaporación y sometiendo el residuo a la cromatografía.

Otro método para efectuar el procedimiento a) es como sigue:

El anhídrido mixto de un ácido de fórmula general III con ácido sulfúrico se condensa a -15 a 0°C, en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo formamida

3714522⁸ 1969



100-2729/II

5 dimetflica, y en presencia de una base orgánica terciaria, por ejemplo piridina, con un compuesto de fórmula general II, que se usa en la forma de una sal arriba indicada, y el compuesto resultante de fórmula general Ib se aísla de la mezcla de la reacción y se purifica en forma de por sí conocida.

10 De acuerdo con otro método del procedimiento a) se efectúa la condensación haciendo reaccionar una solución de una azida de un ácido de fórmula general III, por ejemplo en presencia de una base orgánica terciaria, a una temperatura de aprox. 0°C a temperatura ambiente (20°C), en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, con un compuesto de fórmula general II en la forma de una sal.

15 La metilación de acuerdo con el procedimiento b) se efectúa usando como bases fuertes preferentemente alcoholatos de metal alcalino y amidas de metal alcalino, y como disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, preferentemente amoniaco líquido, o una amina inferior.

20 . Un método preferido para efectuar este procedimiento de metilación consiste en añadir en porciones sodio o potasio metálico a una solución de un alcohol alifático inferior, por ejemplo etanol, en amoniaco líquido, y esperar que se produzca el descolorimiento de la solución. El compuesto que se ha de metilar se añade a la suspensión resultante del alcoholato de metal a aprox. -40°C mientras se agita bien, y una vez ocurrida la solución, se añade yoduro

371452

- 9 -



100-2729/II

metílico. Seguidamente se separa el amoníaco por evaporación en un vacío y se divide el residuo entre una solución acuosa de carbonato de metal alcalino en cloruro metilénico, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato sódico, y se separa el cloruro metilénico.

5 En esta reacción se usan preferentemente 1 a 8 moléculas-gramo, preferentemente aprox. 5 moléculas-gramo, de un alcoholato de metal alcalino o amida de metal alcalino, y aprox. el mismo exceso de yoduro metílico por cada molécula-gramo del compuesto que se ha de metilar.

10 Los alcaloides de fórmula general I_a producidos de acuerdo con el invento son compuestos cristalinos a temperatura ambiente, y con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos fuertes forman sales estables que son cristalinas a temperatura ambiente. Los siguientes son ejemplos de ácidos para la formación de sales:

15 ácidos minerales tales como el ácido clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico, ácidos orgánicos fuertes tales como el ácido tartárico, ácido oxálico o ácido metanosulfónico.

20 Los compuestos de fórmula general I_b se designan con nombres triviales en forma análoga a la de otros alcaloides péptidos del cornezuelo de centeno ya conocidos; los alcaloides de fórmula general I_a se designan con el prefijo "9,10-dihidro", seguido por el nombre trivial. En los compuestos de fórmula general I_c se coloca el prefijo "1-metil" antes del nombre.

371452¹⁰



100-2729/II

5 Los compuestos de fórmula general Ia y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables exhiben una serie de propiedades farmacológicas interesantes, por ejemplo un fuerte efecto adrenolítico y una influencia sobre la presión sanguínea, particularmente un efecto presórico, pero también un efecto depresórico. Los compuestos de fórmula general Ia, en la que R_1 significa metilo, ejercen además un pronunciado efecto antiserotonínico, de modo que su uso está indicado en el tratamiento a largo plazo de la jaqueca.

10 Los compuestos de fórmula general Ia pueden usarse por sí mismos o en la forma de sus sales de adición de ácido en el tratamiento de ataques y en el tratamiento periódico de dolores de cabeza vasculares, por ejemplo jaqueca. Su uso está además indicado en el tratamiento de hipotonía ortostática, desórdenes de la circulación sanguínea periférica,
15 distonía neurocirculatoria y sensibilidad a los cambios del tiempo, Herpes zoster, Herpes labialis, Herpes genitalis y enfermedades herpéticas del ojo. También ejercen un efecto salidiurético y por lo tanto su uso está indicado para expeler edemas de orígenes diversos y para reducir la presión sanguínea que ha sido elevada
20 patológicamente. Su uso está indicado además en el tratamiento de los efectos secundarios simpaticotónicos de diversos productos farmacéuticos.

Una dosificación diaria adecuada de los compuestos de fórmula general Ia es entre 0,1 y 10 mg.

371452

- 11 -



100-2729/II

Los compuestos de fórmula general Ia y sus sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicarse, por ejemplo en forma oral, entérica o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas, pueden combinarse los compuestos con adyuvantes farmacéuticamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

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

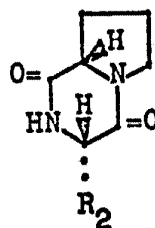
Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

Entendemos que los compuestos de fórmula general II sólo son estables en la forma de sus sales.

Los compuestos de fórmula general II pueden producirse etilando éster dietílico del ácido 2-benciloximalónico o bencilando éster dietílico del ácido 2-hidroxial-2-etilmalónico, saponificando selectivamente el éster dietílico del ácido _____

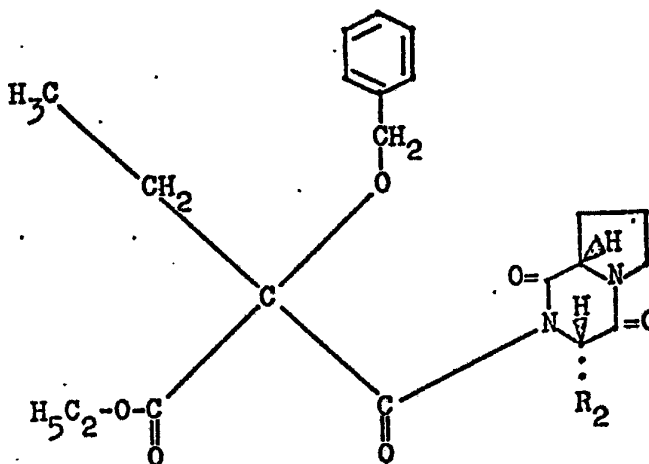


2-benciloxi-2-etilmalónico resultante para dar éster monoetilico del ácido 2-benciloxi-2-etilmalónico, convirtiendo éste en éster monoetilico de cloruro del ácido 2-benciloxi-2-etilmalónico o éster monoetilico de bromuro del ácido 2-benciloxi-2-etilmalónico, el que se condensa con compuestos de fórmula general IV,



IV

en la que R_2 tiene el significado arriba indicado, se disocia el radical bencilo hidrogenolíticamente de los compuestos resultantes de fórmula general V,



V

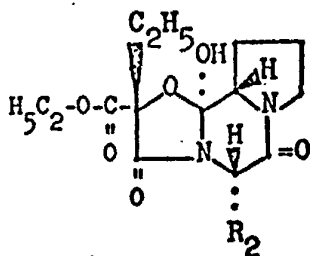
en la que R_2 tiene el significado arriba indicado, con lo cual se produce un cierre de anillo estereoespecífico espontáneo para dar compuestos de fórmula general VI,

371452

- 13 - 129

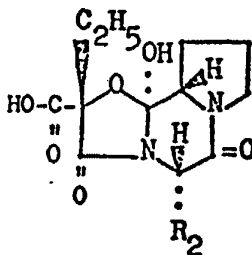


100-2729/II



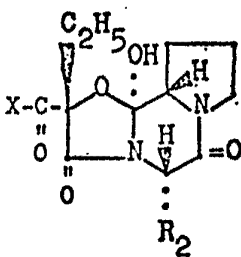
VI

en la que R_2 tiene el significado arriba indicado,
 éstos se saponifican para dar compuestos de fórmula general VII,



VII

en la que R_2 tiene el significado arriba indicado,
 los compuestos de fórmula general VII se convierten en compuestos de
 fórmula general VIII,

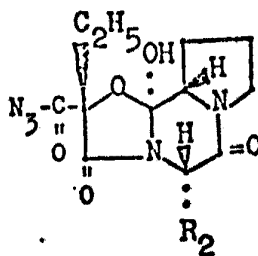


VIII

en la que R_2 tiene el significado arriba indicado, y
 X significa cloro o bromo,
 éstos se hacen reaccionar con azida de sodio para dar las azidas de
 ácido de fórmula general IX,

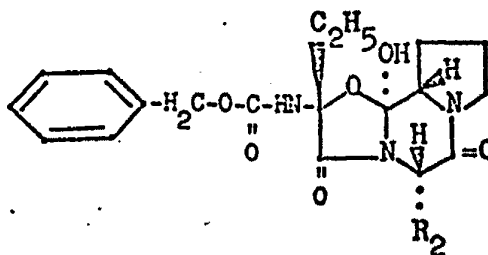
371452

12



IX

en la que R₂ tiene el significado arriba indicado,
 éstas se calientan con un ácido acuoso, por ejemplo un pequeño exceso
 de agua y ácido clorhídrico, o se hacen reaccionar con alcohol
 bencílico, y el radical benciloxycarbonilo se disocia hidrogeno-
 5 líticamente en solución ácida de los uretanos resultantes de
 fórmula general X,



X

en la que R₂ tiene el significado arriba indicado,
 para dar los compuestos de fórmula general II en la forma de las
 sales correspondientes. La configuración establecida para el átomo C
 10 en la posición 2 en la fórmula general II se obtiene durante las
 etapas/de la síntesis que conducen del éster dietílico del ácido
 2-benciloxi-2-etilmalónico a los compuestos de fórmula general II,
 separando los estereoisómeros ya sea en la etapa del éster mono-
 etílico del ácido 2-benciloxi-2-etilmalónico con una base ópticamente
 15 activa, o en la etapa de los compuestos de las fórmulas generales
 V, VI o X mediante cromatografía.

371452

- 15 - 12



100-2729/II

La etilación del éster dietílico del ácido 2-benciloxi-
malónico se efectúa en presencia de una base fuerte, por ejemplo un
hidruro de metal alcalino, una amida de metal alcalino o un
alcoholato de metal alcalino, preferentemente en un disolvente que sea
5 inerte bajo las condiciones de la reacción, con reactivos tales como
el sulfato dietílico, el yoduro etílico o el bromuro etílico. La
bencilación del éster dietílico del ácido 2-hidroxi-2-etilmalónico
se efectúa en presencia de una base fuerte, por ejemplo un hidruro de
metal alcalino, amida de metal alcalino o alcoholato de metal
10 alcalino, en un disolvente polar que sea inerte bajo las condiciones
de la reacción, por ejemplo acetamida dimetílica o sulfóxido
dimetílico, con un agente de bencilación, por ejemplo un haluro
bencilico, éster bencilico del ácido p-toluenosulfónico o éster
bencilico del ácido m-nitrobencenosulfónico.

15 El éster dietílico del ácido 2-benciloxi-2-etilmalónico
resultante se saponifica preferentemente con una solución de un
hidróxido de metal alcalino en un alcohol alifático inferior para
dar éster monoetílico del ácido 2-benciloxi-2-etilmalónico. Este
éster monoetílico del ácido malónico puede separarse en sus isómeros
20 ópticos haciendo reaccionar el éster monoetílico del ácido malónico
racémico con una base ópticamente activa, por ejemplo con pseudo-
efedrina o cinconidina, para formar una mezcla de diaestereoisómeros,
la que se separa mediante cristalización fraccionada en los dos
diaestereoisómeros, de los cuales pueden obtenerse los dos ésteres
25 monoetílicos del ácido 2-benciloxi-2-etilmalónico, ópticamente
activos, en forma de por sí conocida.



El éster monoetílico del ácido 2-benciloxi-2-etilmalónico se convierte en el haluro de ácido deseado con agentes de cloración o bromación, opcionalmente en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, en presencia de una amida de ácido N-di-alquil(inferior) substituida de un ácido monocarboxílico alifático que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los siguientes son ejemplos de disolventes adecuados para esta reacción: cloroformo, cloruro metilénico o la amida de ácido N-di-alquil(inferior) substituida misma.

El éster monoetílico de haluro del ácido 2-benciloxi-2-etilmalónico resultante se condensa en presencia de una amina terciaria, por ejemplo piridina, trietilamina, N-etil-diisopropilamina o N-metilmorfolina, a aprox. 20-80°C con compuestos de fórmula general IV. Esta condensación puede efectuarse en presencia de un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo dioxano, o sin disolvente. El radical bencilo se disocia del producto de acilación resultante de fórmula general V mediante hidrogenólisis, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica a presión normal y a una temperatura entre 10 y 80°C, en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo un alcohol inferior, acetato etílico o una mezcla de ácido acético glacial y agua, con el uso de paladio/carbón vegetal activo o níquel de Raney como catalizador, con lo cual se produce espontáneamente un cierre de anillo estereoespecífico (con relación al átomo C en la posición 10b) para dar compuestos de fórmula general VI.

371452¹⁷ -

12



100-2729/II

También puede efectuarse una separación de los diaestereo-
isómeros en la etapa de los compuestos de fórmulas generales V, VI o X
mediante cromatografía, por ejemplo sobre gel de sílice,
usándose, por ejemplo, cloruro metilénico con contenidos diferentes
5 de metanol como eluyente.

Los compuestos de fórmula general VI se saponifican, por
ejemplo con hidróxido sódico acuoso diluido, a temperatura ambiente,
para dar los ácidos libres de fórmula general VII, éstos se convierten
en los cloruros de ácido de fórmula general VIII, por ejemplo con
10 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 VIII se hacen reaccionar en forma de por
15 sí conocida con azida de sodio para dar compuestos de fórmula general
IX, los que después de su transposición al isocianato con alcohol
bencílico en un disolvente inerte, por ejemplo cloroformo, pro-
porcionan los uretanos correspondientes de fórmula X. El radical
benciloxicarbonilo puede dissociarse, por ejemplo mediante
20 hidrogenación con paladio/carbón vegetal activo, a temperatura
ambiente en solución ácida, con lo cual se obtienen los compuestos
de fórmula general II en la forma de las sales correspondientes.

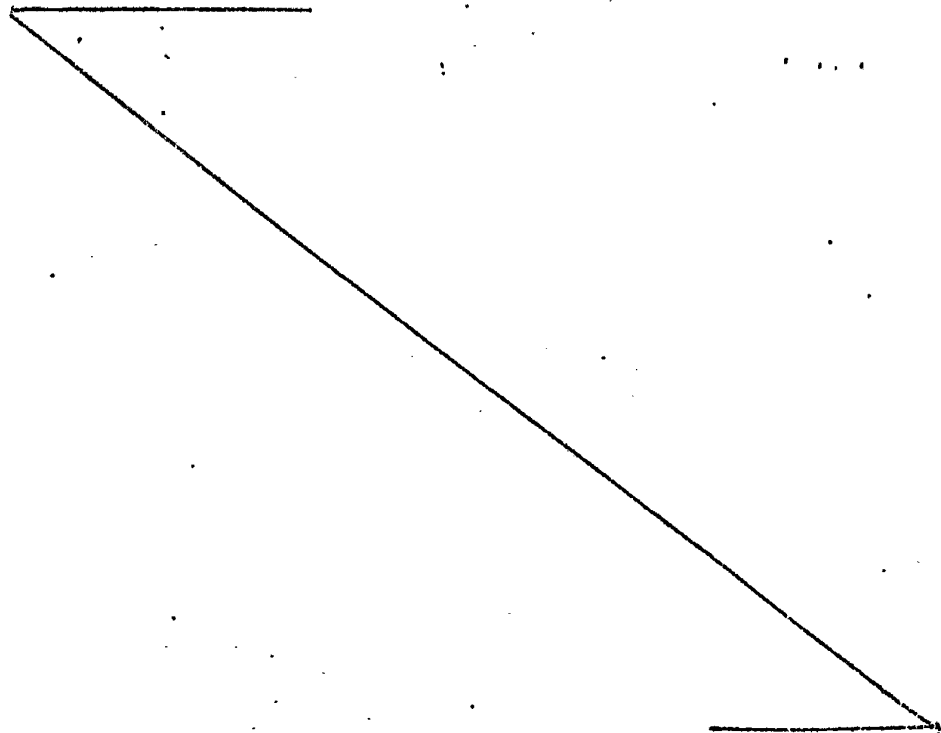


Sin embargo, los clorhidratos de los compuestos de fórmula general II también pueden obtenerse calentando azidas de fórmula general IX en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción y en el que los compuestos de fórmula general II sean poco
5 solubles, por ejemplo dimetoxi-etano, con aprox. la cantidad teórica de ácido clorhídrico y agua.

En cuanto no se describa la producción de los materiales iniciales necesarios, éstos son conocidos o pueden producirse de acuerdo con métodos conocidos o en forma análoga a los procedimientos
210 descritos en los Ejemplos.

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

Las determinaciones del pK se efectuaron en el sistema
15 metilcellosolve/agua a una proporción por volumen de 80 : 20 .



371452

19 12



100-2729/II

EJEMPLO 1: 1-metil-9,10-dihidro-ergonina.

5,62 g de 1-metil-ergonina se disuelven en 100 cc de etanol con la adición de una pequeña cantidad de cloruro metilénico, y se hidrogena sobre 3 g de paladio sobre óxido de aluminio (5 % de paladio) a presión normal y a temperatura ambiente. Después de 4 horas se han absorbido 230 cc de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración, se lava con cloruro metilénico, se concentra el filtrado hasta obtenerse una espuma, y el compuesto del título se cristaliza de acetato etílico. P.F. 205-208° (descomp.),

10 $[\alpha]_D^{20} = -55^\circ$ (c = 1, piridina).

La 1-metil-ergonina usada como material inicial puede prepararse como sigue:

a) (3S,8aS,αS)-2-(α-etoxicarbonil-α-benciloxibutiril)-3-isopropil-1,4-dioxo-octahidro-pirrolol[1,2-a]piracina.

15 Una mezcla de 19,6 g de (3S,8aS)-1,4-dioxo-3-isopropil-octahidro-pirrolol[1,2-a]piracina, 15 cc de piridina absoluta, 28,5 g de éster monoetílico de cloruro del ácido S(+)-2-etil-2-benciloxi-malónico y 12 cc de dioxano se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y seguidamente a 75° durante 1 hora y media. Después de enfriar se diluye la mezcla de la reacción con 700 cc de éter, se sacude con ácido clorhídrico ^{2 normal} / helado, se lava con una solución acuosa de bicarbonato sódico y se seca sobre sulfato sódico. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida a una temperatura de baño de 50°, se obtiene un aceite viscoso, rojizo, el que puede 25 seguirse elaborando inmediatamente.

371452⁻²⁰

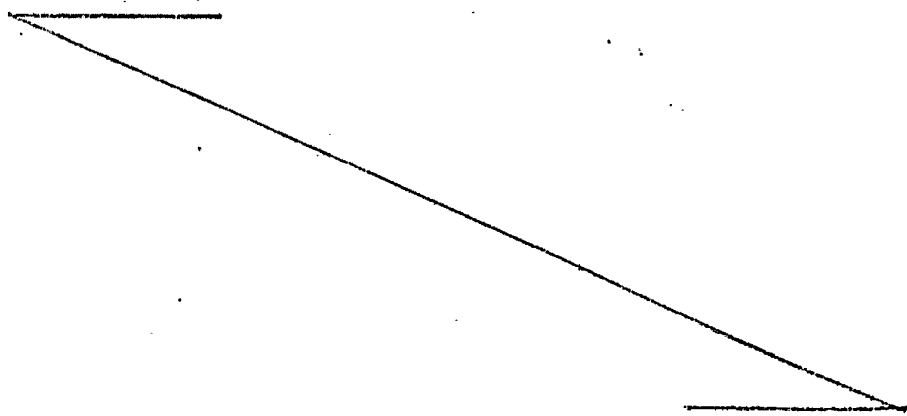


1971 100-2729/II

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

La (3S,8aS,αS)-2-(α-etoxicarbonil-α-benciloxibutiril)-3-isopropil-1,4-dioxo-octahidro-pirrolo[1,2-a]piracina se hidrogena en 5 800 cc de ácido acético acuoso al 70 % sobre 10 g de un catalizador prehidrogenado de paladio/carbón vegetal (5 % de Pd) a temperatura ambiente y a presión normal. Después de aprox. 20 horas queda finalizada la absorción de hidrógeno. Para seguir elaborando se separa el catalizador por filtración y se concentra el filtrado tanto como sea 10 posible en un vacío a 50°. El residuo se cromatografía sobre una cantidad 20 veces mayor de gel de sílice. La (2R,5S,10aS,10bS)-2-etoxicarbonil-2-etil-5-isopropil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina se eluye con 1 % de metanol en 15 cloruro metilénico y se obtiene de éter isopropílico en forma de cristales incoloros con un P.F. de 90-93°.

Después de recrystalizar 1 vez la (2R,5S,10aS,10bS)-2-etoxicarbonil-2-etil-5-isopropil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina analíticamente pura tiene un P.F. de 94-95°, $[\alpha]_D^{20} = +0,8^\circ$ (c = 2, etanol), $pK_{MCS} = 11,1$.

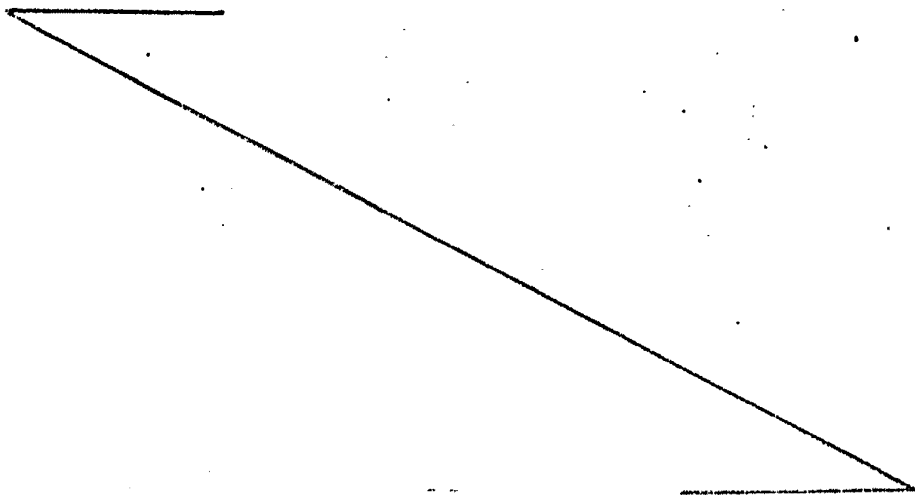




371452

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

35,4 g de (2R,5S,10aS,10bS)-2-etoxicarbonil-2-etil-5-isopropil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo-
5 [2,1-c]piracina se disuelven en 150 cc de una solución acuosa de hidróxido sódico 1 normal y la solución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución ligeramente turbia se sacude una vez con acetato etílico, luego se acidifica claramente con ácido clorhídrico 2 normal helado e inmediatamente se extrae completamente
10 4 veces con 300 cc de acetato etílico cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se concentran en un vacío a una temperatura de baño de 30°, con lo cual la (2R,5S,10aS,10bS)-2-carboxi-2-etil-5-isopropil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo-
15 [3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina se obtiene con 1 molécula-gramo de acetato etílico de cristalización en la forma de cristales incoloros con un punto de descomposición de 154-155°. El ácido libre de disolventes puede obtenerse después de volver a precipitar 1 vez de acetato etílico/n-heptano. Punto de descomposición 147-148°, $[\alpha]_D^{20} = -2,2^\circ$ (c = 2, piridina), $pK_1 = 3,92$ en MCS, $pK_2 = 12,4$ en MCS.





371452

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

32,6 g de (2R,5S,10aS,10bS)-2-carboxi-2-etil-5-isopropil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]-piracina se añaden a una solución enfriada a 0° de 23,1 g de pentacloruro de fósforo recién sublimado en 500 cc de éter absoluto, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos. Después de la adición de 700 cc de éter de petróleo absoluto, se finaliza la cristalización dejando reposar la mezcla a una temperatura entre 0° y -10° durante 1 hora. Después de filtrar se obtiene la (2R,5S,10aS,10bS)-2-cloroformil-2-etil-5-isopropil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina incolora, cristalina; este compuesto es muy sensible a la humedad y por lo tanto debe seguirse elaborando inmediatamente.

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

34,4 g de (2R,5S,10aS,10bS)-2-cloroformil-2-etil-5-isopropil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina se disuelven en 500 cc de cloruro metilénico absoluto, la solución se enfría a 0° y después de cubrir con una capa de una solución fría de 15 g de azida de sodio en 70 cc de agua, se somete a una vibración energética durante 4 minutos. Después de la adición de 100 cc de una solución saturada de hidrogen-carbonato de



371452

potasio, se somete a vibración a 0° durante otro minuto, y después de separar en un embudo de separación se extrae la fase acuosa nuevamente 2 veces con 300 cc de cloruro metilénico. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se concentran a una temperatura de

5 baño de 20° en un vacío hasta obtenerse una espuma amarillenta que se sigue elaborando inmediatamente.

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

10 Se disuelve (2R,5S,10aS,10bS)-2-azidocarbonil-2-etil-5-isopropil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo-[2,1-c]piracina bruta en 400 cc de cloroformo absoluto, y la solución se calienta bajo reflujo durante 15 minutos. Después de la adición de 30 cc de alcohol bencílico se calienta la mezcla de la reacción al re-

15 flujo durante otros 45 minutos y se concentra tanto como sea posible a presión reducida, finalmente en un alto vacío a 80°. El residuo parcialmente cristalino se recoge en 100 cc de acetato etílico, y después de dejar reposar a 0° durante 1 hora, se filtra. La

(2R,5S,10aS,10bS)-2-benciloxicarbonilamino-2-etil-5-isopropil-3,6-

20 dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina, analíticamente pura, se obtiene así en la forma de un polvo blanco finamente cristalino con un punto de descomposición de 216-218°.

$[\alpha]_D^{20} = +40,2^\circ$ (c = 1, etanol), $= +41^\circ$ (c = 1, cloroformo).

371452



100-2729/II

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

43,1 g de (2R,5S,10aS,10bS)-2-benciloxycarbonilamino-2-
5 etil-5-isopropil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]-
pirrolo[2,1-c]piracina se recogen en 800 de tetrahidrofurano absoluto
en los que se han disuelto 4,2 g de gas de ácido clorhídrico, y se
hidrogena sobre 25 g de un catalizador prehidrogenado de paladio/
carbon vegetal (10 % de Pd) a temperatura ambiente y presión normal.
10 Después de aprox. 40 minutos queda finalizada la absorción de
hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración (el filtrado puede
desecharse) y se lava en varias porciones con un total de 1 litro de
cloruro metilénico/metanol (1:1). El producto de elución se concentra
15 a una temperatura de baño de 20° en un vacío hasta obtenerse una
espuma amarillenta, la que se recoge en 300 cc de dimetoxi-etano ab-
soluta; después de raspar y de dejar reposar a una temperatura entre
0° y -10° durante 30 minutos, se obtiene el clorhidrato de
(2R,5S,10aS,10bS)-2-amino-2-etil-5-isopropil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-
octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina en la forma de
20 finos cristales amarillentos con un punto de descomposición de
172-173°. El compuesto es suficientemente puro para el trabajado
posterior y no puede ser recrystalizado sin descomposición.
 $[\alpha]_D^{20} = +17^\circ$ (c = 0,9, cloruro metilénico/metanol = 1:1).

37 452



100-2729/II

h) Ergonina.

Se añaden por gotas en el transcurso de 15 minutos 7,9 cc de piridina absoluta a una suspensión agitada, enfriada a -10° , de 3,3 g de clorhidrato de (2R,5S,10aS,10bS)-2-amino-2-etil-5-isopropil-
5 3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]-piracina y 6 g de clorhidrato de cloruro del ácido d-lisérgico en 40 cc de cloruro metilénico absoluto, de tal modo que se mantenga la misma temperatura. Luego se agita la suspensión parda durante otros 30 minutos a 0° y a continuación durante 3 horas a 20° . Para seguir
10 elaborando se diluye con 100 cc de cloruro metilénico y se sacude con 100 cc de una solución acuosa de sosa / ^{2 normal.} Se extrae nuevamente tres veces con 50 cc de cloruro metilénico conteniendo 5 % de piridina, se lavan las fases orgánicas combinadas 1 vez con 50 cc de una solución
15 de sal común al 10 % y se secan sobre sulfato sódico. Después de separar el disolvente por destilación en un vacío a una temperatura de baño de 60° , se separa la piridina aún presente mediante digestión del residuo 2 veces con 40 cc de tolueno caliente cada vez y separando
seguidamente por destilación. La espuma de color pardo claro resultante se seca a 60° en un alto vacío durante 1 hora y se cromatografía
20 sobre una cantidad 50 veces mayor de óxido de aluminio (actividad II-III). La ergonina se eluye con 0,1 % de metanol en cloruro metilénico y se obtiene de metanol en la forma de prismas incoloros con un punto de descomposición de $206-207^{\circ}$. (Después de recrystalizar
2 veces de cloruro metilénico/metanol el punto de descomposición sube
25 a $219-220^{\circ}$.) $[\alpha]_D^{20} = +42^{\circ}$ (c = 1, cloroformo).

371452



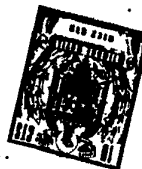
100-2729/II

La ergonina se eluye con 0,5 % de metanol en cloruro metilénico y se cristaliza de etanol. Punto de descomposición 207-208°, $[\alpha]_D^{20} = -182^\circ$ (c = 1, cloroformo).

Bimaleato: De etanol, punto de descomposición 183-185°, $[\alpha]_D^{20} = +88^\circ$ (c = 1, piridina).

1) 1-metil-ergonina.

3,67 g de potasio metálico se añaden cuidadosamente a una solución de 8,2 cc de etanol absoluto en 500 cc de amoníaco líquido, y la solución azul resultante se descolora con otros 6,3 cc de etanol absoluto. Luego se disuelven 10 g de ergonina en la solución resultante mientras se agita enérgicamente, y se añade rápidamente por gotas a -40 a -50° una solución de 13,0 g de yoduro metílico en 10 cc de éter. La mezcla de la reacción parda se agita a esta temperatura durante otros 90 minutos, y el amoníaco líquido se separa por succión en un vacío de bomba de agua calentando cuidadosamente. El residuo polvoroso amarillo se diluye con agua y se extrae 4 veces, cada vez con 200 cc de cloruro metilénico. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato sódico con la adición de carbón vegetal activo y se concentran cuidadosamente en un vacío después de filtrar sobre Hyflo. El residuo se recoge en 60 cc de acetona acuosa al 90 %, con lo cual cristaliza la 1-metil-ergonina con una pureza de aprox. 99 %. Los



371452

cristales se obtienen en forma analíticamente pura disolviéndolos en acetona, añadiendo agua por gotas y raspando. Punto de descomposición 155-157° (secados en un alto vacío a 100° durante 4 horas).

$[\alpha]_D^{20} = -16,9^\circ$ (c = 1, piridina).

- 5 Bitartrato: De etanol absoluto, punto de descomposición 175-178°, $[\alpha]_D^{20} = +80,5^\circ$ (c = 1, metanol).

EJEMPLO 2: 9.10-dihidro-ergoptina.

5,62 g de ergoptina se disuelven en 50 cc de cloruro metilénico/metanol (1:1) y se hidrogena sobre 2,5 g de paladio prehidrogenado sobre óxido de aluminio en 15 cc de etanol a temperatura ambiente y presión normal. Después de 2 horas se han absorbido 200 cc de hidrógeno y queda finalizada la hidrogenación. Se separa el catalizador por filtración, se lava con cloruro metilénico, se concentra el filtrado hasta obtenerse una espuma, y la 9,10-dihidro-
10 ergoptina se cristaliza de acetato etílico/éter. Después de secar en un alto vacío a 100° durante 4 horas: punto de descomposición 218-220°, $[\alpha]_D^{20} = +4,5^\circ$ (c = 0,75, cloruro metilénico/metanol = 1:1).

Clorhidrato: De etanol/éter: punto de descomposición 225-226°, $[\alpha]_D^{20} = +17,6^\circ$ (c = 0,5, cloruro metilénico/metanol = 1:1).
20

La ergoptina usada como material inicial puede producirse como sigue:



371452

a) (3S,8aS,αS)-2-(α-etoxicarbonil-α-benciloxibutiril)-3-isobutil-1,4-dioxo-octahidro-pirrolol[1,2-a]piracina.

34 g de éster monoetílico de cloruro del ácido S(+)-2-etil-2-benciloxi-malónico se añaden por gotas en el transcurso de 5 minutos a una suspensión agitada, calentada a 70°, de 21,0 g de (3S,8aS)-1,4-dioxo-3-isobutil-octahidro-pirrolol[1,2-a]piracina en 50 cc de dioxano absoluto y 17,4 g de N-etil-di-isopropilamina, y la mezcla de la reacción se agita durante otras 2 horas y media a esta temperatura. La mezcla de la reacción se diluye seguidamente con 600 cc de éter, se lava 2 veces, cada vez con 100 de ácido clorhídrico 2 normal helado, 1 vez con 100 cc de agua helada y 1 vez con 100 cc de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, y después de separar el disolvente por destilación en un vacío a 50° proporcionan la (3S,8aS,αS)-2-(α-etoxicarbonil-α-benciloxibutiril)-3-isobutil-1,4-dioxo-octahidro-pirrolol[1,2-a]piracina en forma de aceite que se sigue elaborando inmediatamente.

La (3S,8aS)-1,4-dioxo-3-isobutil-octahidro-pirrolol[1,2-a]piracina pura, con un P.F. de 164-165°, puede ser recuperada de las fases acuosas combinadas extrayendo con cloruro metilénico, secando sobre sulfato sódico, separando el disolvente por destilación y cristalizando a continuación de acetona.

b) (2R,5S,10aS,10bS)-2-etoxicarbonil-2-etil-5-isobutil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolol[3,2-a]pirrolol[2,1-c]piracina.

La (3S,8aS,αS)-2-(α-etoxicarbonil-α-benciloxibutiril)-3-isobutil-1,4-dioxo-octahidro-pirrolol[1,2-a]piracina se hidrogena a

12 S
- 29 -
371452



100-2729/II

50° a presión normal sobre 20 g de un catalizador de paladio/carbón vegetal (10 % de Pd) en 800 cc de alcohol no desnaturalizado. Después de 4 a 6 horas queda finalizada la absorción de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración y se evapora el filtrado sobre un evaporador rotatorio a 50°. Se recoge el residuo en 100 cc de éter isopropílico, con lo cual ya se obtiene una porción de (2R,5S,10aS,10bS)-2-etoxicarbonil-2-etil-5-isobutil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina pura con un P.F. de 94-95°. El filtrado se concentra nuevamente y se cromatografía sobre una cantidad 20 veces mayor de gel de sílice. El rendimiento de (2R,5S,10aS,10bS)-2-etoxicarbonil-2-etil-5-isobutil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina ^{pura,} con un P.F. de 94-96°, puede mejorarse considerablemente mediante elución con 1 % de metanol en cloruro metilénico y subsiguiente cristalización. $[\alpha]_D^{20} = -3,5^\circ$ (c = 1, cloruro metilénico), $pK_{MCS} = 10,8$.

c) (2R,5S,10aS,10bS)-2-carboxi-2-etil-5-isobutil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina.
36,8 g de (2R,5S,10aS,10bS)-2-etoxicarbonil-2-etil-5-isobutil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina se disuelven en 150 cc de una solución acuosa de hidróxido sódico 1 normal, y la solución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de enfriar la solución clara a 0°, ésta se acidifica claramente con una solución de ácido clorhídrico 2 normal helada, y se extrae completamente con acetato etílico.



371452

Después de lavar con agua, de secar sobre sulfato sódico y de concentrar el disolvente hasta aprox. 300 cc en un vacío a 30°, se añaden 500 cc de n-hexano y se completa la cristalización dejando reposar la mezcla a una temperatura entre 0° y -10° durante 1 hora.

.5 Después de separar por filtración y de secar los cristales a temperatura ambiente en un alto vacío durante 16 horas, se obtiene la (2R,5S,10aS,10bS)-2-carboxi-2-etil-5-isobutil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina como monohidrato con un punto de descomposición de 138-140°.

10 El ácido anhidro puede obtenerse disolviendo el monohidrato en acetato etílico absoluto, dejando reposar durante 2 horas sobre un microfiltro de Linde 4 Å y cristalizando seguidamente mediante dilución con n-hexano, con lo cual el punto de descomposición se eleva a 142-143°. $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$ (c = 1, piridina),

15 $pK_{MCS} = 3.98$ y 12.3.

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

34,0 g de (2R,5S,10aS,10bS)-2-carboxi-2-etil-5-isobutil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]-piracina se añaden a una solución agitada, enfriada a 0°, de 23 g de pentacloruro de fósforo recién sublimado en 1400 cc de éter absoluto, con lo cual se sigue agitando la mezcla de la reacción a temperatura ambiente hasta que se obtiene una solución clara (aprox. 1 hora). La mezcla de la reacción se concentra hasta la mitad de su volumen a 20° y se añade cuidadosamente ciclohexano absoluto mientras se raspa hasta

- 31 -
371452



100-2729/II

que empieza la cristalización del cloruro de ácido. Después de reposar a una temperatura entre 0° y -10° durante 1 hora, se obtiene la (2R,5S,10aS,10bS)-2-cloroformil-2-etil-5-isobutil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina pura, extremamente sensible a la humedad, y con un punto de descomposición de 113-115°, la que debe seguirse elaborando inmediatamente.

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

38,6 g de (2R,5S,10aS,10bS)-2-cloroformil-2-etil-5-isobutil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina recién cristalizada se disuelven en 1000 cc de cloruro metilénico absoluto a 0°, y la solución se somete a una vibración enérgica a una temperatura entre -5 ° y 0° durante 4 minutos con una solución de 55 g de azida de sodio en 250 cc de agua. Después de la adición de 300 cc de una solución acuosa saturada de bicarbonato potásico, se somete la mezcla a vibración a esta temperatura durante otro minuto, y después de separar las fases se extrae nuevamente dos veces con 300 cc de cloruro metilénico. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua helada, se secan sobre sulfato sódico y se concentran en un vacío a 20°. El residuo cristaliza de éter absoluto/éter de petróleo. P.F. no característico con deflagración. La (2R,5S,10aS,10bS)-2-azidocarbonil-2-etil-5-isobutil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina así obtenida se sigue elaborando inmediatamente.

371452



100-2729/II

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

39,3 g de (2R,5S,10aS,10bS)-2-azidocarbonil-2-etil-5-isobutil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina recién cristalizada se disuelven en 750 cc de cloroforno absoluto, se añaden 32 cc de alcohol bencílico, y la mezcla se introduce tan rápidamente como sea posible en un baño de aceite previamente calentado de modo que el desprendimiento de nitrógeno comience inmediatamente. Después de calentar hasta ebullición al reflujo durante 40 minutos, se separa el disolvente por destilación y se libera el residuo del exceso de alcohol bencílico en un alto vacío a 80°. Después de cristalizar de acetato etílico, la (2R,5S,10aS,10bS)-2-benciloxycarbonilamino-2-etil-5-isobutil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina, que ya es pura según la cromatografía de capa delgada, se obtiene en forma de polvo finamente cristalino con un punto de descomposición de 212-214°.

$[\alpha]_D^{20} = -2,8^\circ$ (c = 2, cloruro metilénico).

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

Una solución de 44,5 g de (2R,5S,10aS,10bS)-2-benciloxycarbonilamino-2-etil-5-isobutil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina en 480 cc de tetrahidrofurano absoluto, en los que se han disuelto 120 milimoléculas-gramo de gas de

371452



100-2729/II

ácido clorhídrico, se añade por gotas a una suspensión de 30 g de catalizador prehidrogenado de paladio/carbón vegetal (10 % de Pd) en 400, cc de tetrahidrofurano absoluto. A continuación se hidrogena a temperatura ambiente y a presión normal. Después de 40 minutos se han
5 absorbido aprox. 2 litros de hidrógeno y queda finalizada la hidrogenación. Luego se separa el catalizador por filtración y se desecha el filtrado. El catalizador se lava bien en varias fracciones de cloruro metilénico/metanol (1:1) y el filtrado se concentra en un vacío a 20° hasta que se obtiene una espuma amarilla. El clorhidrato
10 de (2R,5S,10aS,10bS)-2-amino-2-etil-5-isobutil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina cristaliza de dimetoxi-etano y después de secar durante la noche en un alto vacío aún contiene aprox. 1/4 de molécula-gramo de dimetoxi-etano de cristalización. Punto de descomposición 181-182°.

15 h) Ergoptina.

7,9 cc de piridina absoluta se añaden por gotas en el transcurso de 15 minutos a una suspensión agitada, enfriada a -10°, de 3,44 g de clorhidrato de (2R,5S,10aS,10bS)-2-amino-2-etil-5-isobutil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]-
20 piracina y 6 g de clorhidrato de cloruro del ácido d-lisérgico en 40 cc de cloruro metilénico absoluto, de tal modo que se mantenga la misma temperatura. Seguidamente se agita la mezcla de la reacción parda resultante durante otros 30 minutos a 0° y durante 3 horas a temperatura ambiente. Para seguir elaborando se diluye con 100 cc de
25 cloruro metilénico y se sacude con 100 cc de una solución acuosa de



371452

sosa 2 normal. Luego se extrae nuevamente 3 veces, cada vez con 50 cc de cloruro metilénico conteniendo 5 % de piridina, las fases orgánicas combinadas se lavan 1 vez con 50 cc de una solución de sal común al 10 % y se secan sobre sulfato sódico. Después de separar el disolvente por destilación en un vacío a 60°, la piridina aún presente se separa mediante digestión del residuo 2 veces con 40 cc de tolueno caliente cada vez y separando a continuación por destilación. La espuma parda resultante se seca en un alto vacío a 60° durante 1 hora y se cromatografía sobre una cantidad 50 veces mayor de óxido de aluminio (actividad II-III). La ergoptinina se eluye con 0,1 % de metanol en cloruro metilénico y cristaliza de metanol en la forma de pequeñas placas incoloras con un punto de descomposición de 198-200° (coloración negra por encima de 193°).

$$[\alpha]_D^{20} = +408^\circ \text{ (c = 0,5, cloroformo).}$$

La ergoptina se eluye con cloruro metilénico al 0,5 % y cristaliza de acetona acuosa al 70 % en la forma de prismas de color beige claro. Después de secar en un alto vacío a 100° durante 4 horas: punto de descomposición 198-200°,

$$[\alpha]_D^{20} = -180^\circ \text{ (c = 1, cloroformo).}$$

Bimaleato monohidrato: De etanol, punto de descomposición 176-178°,

$$[\alpha]_D^{20} = +100,5^\circ \text{ (c = 1; cloruro metilénico/metanol = 1:1).}$$

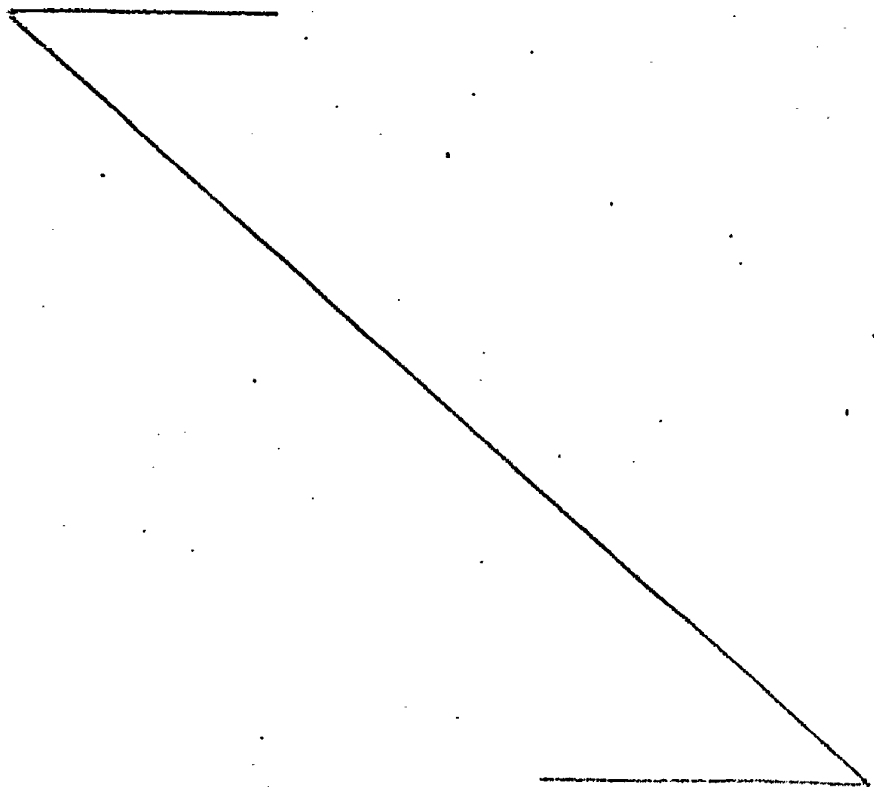
37 1 4 5 2¹⁵



El éster monoetílico de cloruro del ácido
S-(+)-2-etil-2-benciloxi-malónico usado como material
inicial en los procedimientos de los Ejemplos 1 a) y 2 a)
puede producirse como sigue:

5 a) Ester dietílico del ácido 2-etil-2-benciloxi-malónico (método 1).

200 cc de dimetilacetamida y 11,5 g de una dispersión de
hidruro sódico se colocan en un matraz de sulfonación provisto de un
agitador, termómetro, tubo de cloruro de calcio y embudo de gotas. Se
añaden por gotas 40,8 g de éster dietílico del ácido 2-etil-2-
10 hidroxí-malónico a una temperatura entre 20 y 30° con enfriamiento.
Una vez completado el desprendimiento de hidrógeno se calienta el
contenido del matraz hasta 50° y se añade cloruro bencílico.



371452



1969-100-2729/II

Seguidamente se calienta la mezcla hasta 60-65° durante 4 horas. Se añade una solución de 0,46 g de sodio en 26 cc de alcohol absoluto y se sigue agitando a 60° durante media hora. Luego se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se neutraliza con ácido acético glacial.

5 Después de la adición de 1 litro de agua se extrae con éter y se lava la solución de éter con agua y una solución acuosa de bicarbonato sódico. Después de secar con sulfato sódico, se separa el éter por destilación. El residuo se destila en un alto vacío a una temperatura de baño de 180° y proporciona el éster dietílico del ácido 2-etil-2-
10 benciloxi-malónico puro. P.E. 120-140°/0,2 mm de Hg.

b) Ester dietílico del ácido 2-etil-2-benciloxi-malónico (método 2).

133 g de éster dietílico del ácido 2-benciloxi-malónico y 92,5 g de sulfato dietílico se colocan en un matraz de sulfonación (agitador, condensador de reflujo, termómetro). Se añade por gotas en el transcurso de 1 hora y media con ligero enfriamiento una solución
15 de etilato sódico preparada de 15,0 g de sodio y 300 cc de etanol, manteniéndose la temperatura entre 35 y 45°. Seguidamente se agita la mezcla durante otras 2 horas a 45° y durante 1 hora a 60°. Luego se enfría la mezcla de la reacción a temperatura ambiente, se neutraliza
20 con ácido acético glacial y se añade 1 litro y medio de agua. Para seguir elaborando se extrae varias veces con éter, se lava la solución de éter con una solución acuosa de bicarbonato sódico y seguidamente con agua. Se seca con sulfato sódico y se evapora el éter. El residuo se destila en un alto vacío a aprox. 0,1 mm de Hg,
25 calentándose el baño de aceite hasta aprox. 200°, con lo cual



371452

destila el éster dietílico del ácido 2-etil-2-benciloxi-malónico puro, con un P.E. de 120-140°/0,1 mm de Hg.

c) Ester monoetilico del ácido 2-etil-2-benciloxi-malónico racémico.

605 g (2,06 moléculas-gramo) de éster dietílico del ácido
5 2-etil-2-benciloxi-malónico bruto se disuelven en 1730 cc de etanol absoluto, y la solución se enfría a +10°. Se le añade a esta solución por gotas una solución de 118 g de hidróxido de potasio (2,11 moléculas-gramo) en 1150 cc de etanol absoluto a 10-15° mientras se agita en el transcurso de media hora. Seguidamente se deja reposar la
10 mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Antes de seguir elaborando se separa el etanol a una temperatura de baño de 50°, se diluye el residuo con 500 g de hielo, 500 cc de una solución acuosa saturada de hidrogen-carbonato de sodio y 300 cc de agua, y se extrae la solución alcalina acuosa 3 veces, cada vez con 1 litro de
15 tolueno, con el fin de separar la porción neutra. La solución acuosa de la sal sódica del semiéster se acidifica a continuación (pH 2,5-3) con ácido fosfórico diluido helado, y se extrae 3 veces, cada vez con 1 litro y medio de benceno, las soluciones de benceno se lavan dos veces, cada vez con medio litro de agua, y se secan con 500 g de
20 sulfato sódico. El disolvente se separa a 50-60°, con lo cual se obtiene como residuo el semiéster (un aceite viscoso, de color amarillo).

$$n_D^{20} = 1,4980.$$

37³⁸ 1452



100- 2729 /II

d) Ester monoetílico del ácido (+)-2-etil-2-benciloxi-malónico.

532 g (2,13 moléculas-gramo) de éster monoetílico del ácido
2-etil-2-benciloxi-malónico racémico, bruto, y 630 g de cinconidina
(2,13 moléculas-gramo) se disuelven mientras están calientes en una
5 cantidad tan pequeña como sea posible de acetato etílico, y después de
enfriar se diluye con 700 cc de heptano, con lo cual empieza lenta-
mente la cristalización. Se deja reposar la mezcla a +5° durante un
día, con lo cual se obtiene una pasta cristalina espesa de la sal de
cinconidina del éster monoetílico del ácido (-)-2-etil-2-benciloxi-
malónico. Los cristales se recrystalizan nuevamente de acetato etílico.
10 La sal de cinconidina del éster monoetílico del ácido (-)-2-etil-2-
benciloxi-malónico se obtiene en forma ópticamente pura: agujas in-
coloras con un P.F. de 147-148°, $[\alpha]_D^{20} = -66^\circ$ (c = 1, etanol).

El primer licor madre, que contiene la sal de cinconidina
15 del éster monoetílico del ácido (+)-2-etil-2-benciloxi-malónico, en-
riquecida, se disocia en cinconidina y éster monoetílico del ácido (+)-
2-etil-benciloxi-malónico enriquecido mediante distribución entre
éter y ácido fosfórico acuoso al 10 %. Después de evaporar el éter
que ha sido secado sobre sulfato sódico, se obtiene el éster mono-
20 étílico del ácido (+)-2-etil-2-benciloxi-malónico en forma de aceite
pardo. $[\alpha]_D^{20} = +2,3^\circ$ (c = 4, etanol), $n_D^{22} = 1,4965$.



969

- 39 -

100-2729/II

371452

e) Ester monoetílico de cloruro del ácido S-(+)-2-etil-2-benciloxi-malónico.

55,5 g de dimetilformamida absoluta se añaden a 187 g de éster monoetílico del ácido (+)-2-etil-2-benciloxi-malónico en 200 cc de cloruro metilénico absoluto y la mezcla se enfría a +10°. Se añaden por gotas a esta solución a +10° en el transcurso de 1 hora 55,5 cc de cloruro tiónílico recién destilado y se deja reposar la mezcla a 20° durante 2 días. Los componentes volátiles se separan luego en un vacío de bomba de agua, primero a temperatura ambiente y seguidamente en un baño de aceite a 100°. De este modo puede separarse por destilación la dimetil-formamida, acompañada por pequeñas cantidades de otros productos desconocidos. Luego se destila el residuo en un alto vacío, con lo cual se obtiene el éster monoetílico de cloruro del ácido S-(+)-2-etil-2-benciloxi-malónico en forma de aceite prácticamente incoloro con un P.E. de 85-90°/0,001 mm de Hg.

$n_D^{20} = 1,5000$, $[\alpha]_D^{20} = +19^\circ$ (c = 2, benceno).

En forma análoga a la descrita en los Ejemplos precedentes, pueden obtenerse los compuestos siguientes:

1-metil-9,10-dihidro-ergoptina; P.F. 232-234° (descomp.),

20 $[\alpha]_D^{20} = -41^\circ$ (c = 1, piridina), y

9,10-dihidro-ergonina; punto de descomposición 245-247°,

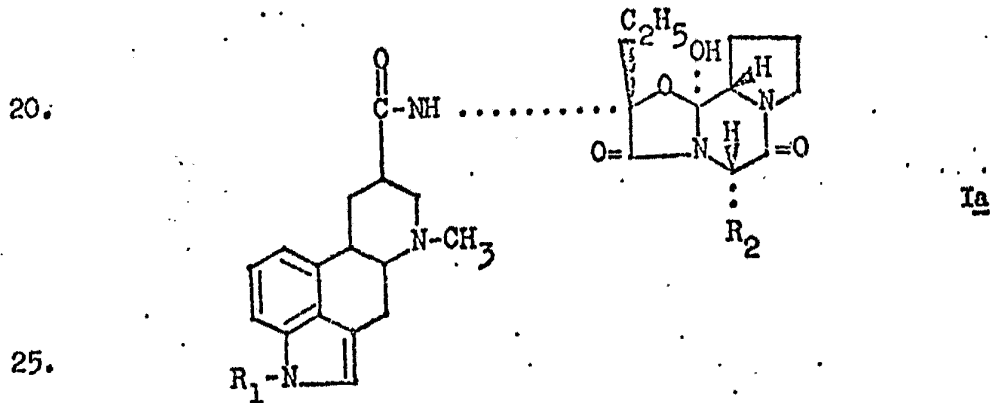
$[\alpha]_D^{20} = +26,1^\circ$ (c = 1, cloruro metilénico/metanol = 1:1).



N O T A

5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo 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 una solicitud de Patente presentada en Suiza con el número 10 900/67 de 2 de Agosto de 1967, 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 OBTENCION DE DERIVADOS DE LA PIRACINA, caracterizándose por lo siguiente:

10. 1. -- Procedimiento para la obtención de derivados de la piracina, de fórmula general Ia,



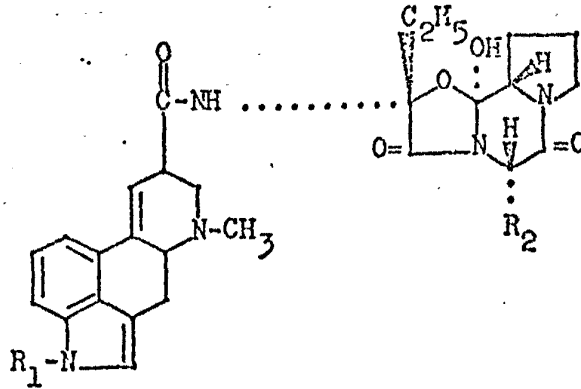
30. en la que R₁ significa un átomo de hidrógeno o radical metilo, y R₂ significa el radical isopropilo o isobutilo, caracterizado porque se hidrogena un compuesto de fórmula general



371452

Ib,

5.



Ib

10.

en la que R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados.

15. 2.- Procedimiento para la obtención de derivados de la piracina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

12 SET. 1969

SANDOZ, A.G.

SOMEZ ACEBO Y MODA
por Firmados F. Hernández Ruiz

POOR
QUALITY