

PATENTE DE INVENCION

Case 100-3094/II.

3700/RO/PV.

3877 14



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

Memoria Descriptiva

sobre:

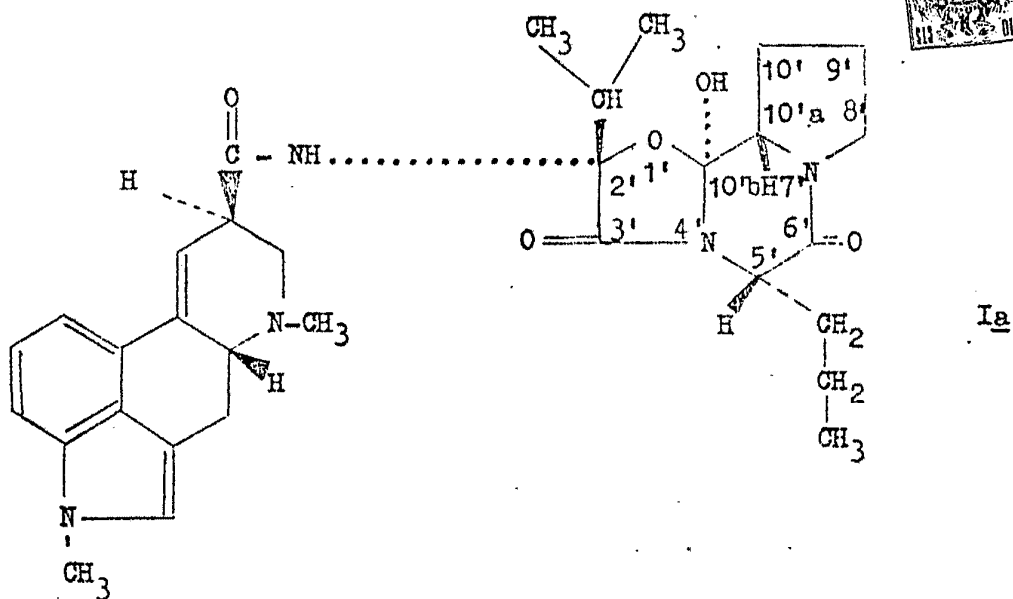
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA
ERGOPEPTINA.

=====

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

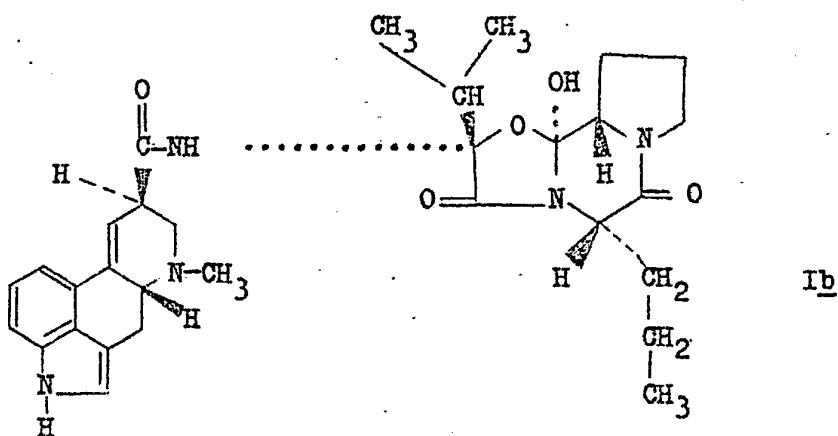
=====

La presente invención se relaciona con un nuevo
compuesto heterocíclico de fórmula Ia,



De acuerdo con la invención, un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula Ia está caracterizado porque se metila un compuesto de fórmula Ib

5.



en un disolvente inerte y en presencia de una base fuerte.

10. Un método preferido para efectuar el procedimiento de metilación de la invención consiste en añadir sodio o potasio metálico en porciones a una solución de un alcohol alifático inferior, por ejemplo etanol, en amoníaco líquido, y en esperar hasta que se produzca el descolorimiento de la solución. El compuesto de fórmula Ib se añade a aproximada-



- mente -40°C mientras se agita bien a la solución resultante del alcoholato de metal alcalino, y después de su disolución se añade yoduro de metilo, se separa el amoniaco mediante evaporación en vacio y se divide el residuo entre una
5. solución acuosa de carbonato de metal alcalino y cloruro de metileno, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, y el cloruro de metileno se separa. Para esta reacción se prefiere usar aproximadamente 5 moléculas-
10. gramo de un alcoholato de metal alcalino y aproximadamente el mismo exceso de yoduro de metilo por cada molécula-gramo del compuesto de fórmula I_b.

- El nuevo compuesto heterocíclico de fórmula I_a ejerce una influencia sobre la secreción de la hormona luteotrópica (prolactina), ya sea inhibiéndola o estimulándola,
15. sin exhibir efectos circulatorios o efectos centrales sustanciales. La influencia específica sobre la secreción de prolactina puede usarse para regular (o controlar) la producción de leche en mamíferos grandes o económicamente importantes y otros procesos fisiológicos y patológicos que dependen
20. de la prolactina.

El estímulo de la prolactina se indica por ensayos en ratas. Para los efectos arriba indicados una dosificación adecuada asciende a 0,1 a 3 mg/kg.

- Una dosificación diaria adecuada del compuesto de
25. fórmula I_a para los mamíferos más grandes fluctúa entre 1 y 15 mg, aplicados convenientemente en dosis divididas 2 a 3 veces. Por lo tanto, una forma de dosis única contiene entre aproximadamente 0,3 y 15 mg del agente activo, en asociación con un soporte o diluyente farmacéuticamente aceptable.

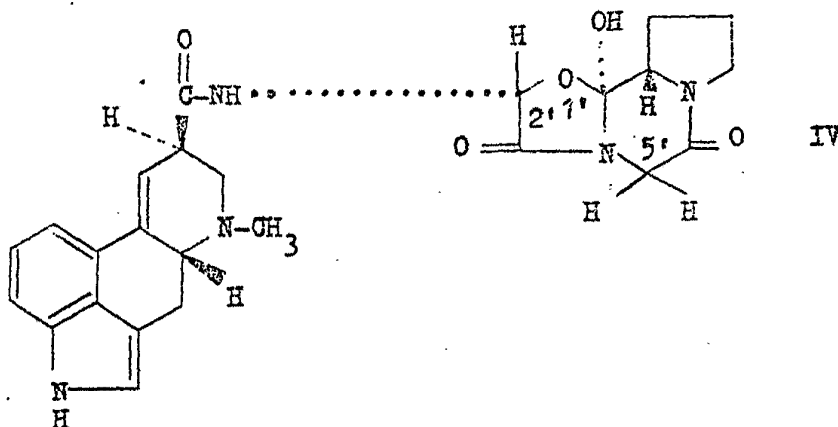
30. El nuevo compuesto puede usarse por sí mismo como



medicamento o en la forma de preparaciones medicinales apropiadas para aplicación oral, entérica o parentérica.

5. El compuesto forma sales de adición estables con ácidos inorgánicos u orgánicos. Son ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido, el ácido clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico, o los ácidos orgánicos tal como el ácido tartárico u oxálico. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables exhiben el mismo orden de actividad como la base libre.

10. Los compuestos de fórmulas Ia y Ib se designan con nombres triviales en forma análoga a los nombres de otros alcaloides de cornezuelo ya conocidos, o sus nombres se derivan de la estructura básica de fórmula IV.



15. El compuesto de fórmula IV lleva el nombre de ergopeptina. El prefijo "1-metil" se coloca delante del nombre en el caso del compuesto de fórmula Ia.

20. En el ejemplo siguiente, que ilustra el procedimiento sin limitar en forma alguna el alcance de la invención, todas las temperaturas están indicadas en grados centígrado y son sin corregir.

EJEMPLO: 1-Metil-ergonorcornina



(1-metil-2'β-isopropil-5'α-n-propil-ergopeptina)

- Una solución de 2 cc de etanol absoluto en 2,5 cc de éter absoluto se añade por gotas en el transcurso de 20 minutos y con agitación a una solución de 0,49 g de metal de sodio en 100 cc de amoniaco líquido, con lo cual se descolora la solución que inicialmente tiene un color azul oscuro. A continuación se añaden 1,31 g de ergonorcornina seca, se agita durante 5 minutos hasta que el material se disuelve completamente, y se añaden por gotas a -40° en el transcurso de 5 minutos 1,65 g de yoduro de metilo en 2 cc de éter absoluto. Después de agitar durante media hora a la misma temperatura, se calienta cuidadosamente la solución clara y se elimina el amoniaco mediante succión en vacío parcial. El residuo amarillo restante se disuelve en una mezcla de 50 cc de cloruro de metileno y 50 cc de una solución concentrada acuosa de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lava con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y luego con una solución al 30 % de sal común. Después de secar las fases orgánicas combinadas y de separar el disolvente mediante destilación a 50°, el residuo se recoge y se cristaliza en etilacetato, con lo cual se obtiene una 1-metil-ergonorcornina, ya pura de acuerdo con la cromatografía de capa delgada, y que tiene un punto de descomposición de 223°. $[\alpha]_D^{20} = -88^\circ$ (c = 1,1 en piridina).
25. La ergonorcornina (2'β-isopropil-5'α-n-propil-ergopeptina), usada como material inicial, puede producirse como sigue:
- 2,68 g (10 milimoléculas-gramo) de una mezcla anhidra de 40 % de ácido d-lisérgico, 40 % de ácido 6-metil- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carboxílico y 20 % de ácido isolisérgico se di-
- 30.



- suelven en 25 cc de dimetilformamida absoluta mediante la adición de 2,28 g (20 milimoléculas-gramo) de ácido trifluoroacético, y la temperatura de la mezcla se ajusta a -10° con agitación. Una mezcla de 2,52 g (12 milimoléculas-gramo) de anhídrido de ácido trifluoroacético en 12 cc de acetonitrilo absoluto se añade por gotas a esta temperatura en el transcurso de 5 minutos, y la solución se agita durante 10 minutos más. A continuación se añaden con fuerte enfriamiento 1,73 g (5 milimoléculas-gramo) de 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 y 12 cc de piridina, y la mezcla de la reacción se agita a una temperatura entre -10° y 0° durante una hora más. La elaboración posterior se efectúa diluyendo con 200 cc de cloruro de metileno y sacudiendo perfectamente con 100 cc de una solución 2 normal de carbonato de sodio. La fase acuosa se extrae nuevamente 3 veces con 100 cc de cloruro de metileno cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran mediante evaporación en vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice con etilacetato. Después de recristalizar con etilacetato se obtiene la ergonorcornina con un P.F. de $175-177^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20} = -75^{\circ}$ (c = 1,5 en piridina).
5. 10. 15. 20.

25. Alternativamente, la ergonorcornina puede producirse como sigue:

- 37,2 g (115 milimoléculas-gramo) de clorhidrato de cloruro de ácido d-lisérgico y 20,8 g (60 milimoléculas-gramo) de clorhidrato de (2R,5S,10aS,10bS)-2-amino-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2-isopropil-5-propil-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina se suspenden en 300 cc de dimetilfor-
- 30.



- memida, y la mezcla se agita a -10° . Se añaden por gotas en el transcurso de 15 minutos, 11,5 cc de piridina anhidra, con lo cual la suspensión se disuelve gradualmente. Se sigue agitando a 25° durante 90 minutos. Después de la adición de
5. 60 cc de una solución 4 normal de carbonato de sodio, la solución se evapora hasta sequedad a 30° y a presión reducida, el residuo se disuelve en una mezcla de 1000 cc de cloruro de metileno/metanol (8:2) y 200 cc de una solución 4 normal de carbonato de sodio, y las fases se separan. La fase orgánica se lava 3 veces con 200 cc de una solución 4 normal de carbonato de sodio cada vez, las fases acuosas combinadas se extraen 4 veces con 500 cc de cloruro de metileno/metanol (8:2) cada vez, las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y carbón animal y se evaporan hasta sequedad.
10. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice con etilacetato. Después de recristalizar con etilacetato se obtiene la ergonorcornina con un P.F. de $175-177^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20} = -75^{\circ}$ ($c = 1,5$ en piridina).
- 15.

El clorhidrato de (2R,5S,10aS,10bS)-2-amino-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2-isopropil-5-(propil-1)-octahidro-8H-oxazol[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina, usado como material inicial en la producción de la ergonorcornina arriba indicada, se produce como sigue:

20. a) (3S,8aS)-1,4-dioxo-3-(propil-1)-octahidro-pirrolo[1,2-a]-piracina.

25. 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 etilacetato, y se añaden por gotas a $5-10^{\circ}$ con agitación 22,6 g (0,11 moléculas-gramo) de carbodiimida dicitclohexílica en

30.



25 cc de etilacetato. La mezcla de la reacción se agita a 40° durante 1 hora, la urea dicitclohexilica que precipita se separa mediante filtración, y el filtrado se lava primero con ácido clorhídrico normal y luego con hidróxido de amonio normal. Después de concentrar la solución de etilacetato, 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°, $[\alpha]_D^{22} = +8^\circ$ en ácido acético.

10. 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 vegetal activo a temperatura ambiente y a presión normal. Después de separar el catalizador mediante filtración, se separa el disolvente en vacío y se disuelve

15. el residuo aceitoso en 100 cc de m-xileno. A la solución se le añaden 40 mg de ácido benzoico, se separan aproximadamente 20 cc del disolvente mediante destilación y la mezcla de la reacción se hierve a continuación al reflujo durante 5 horas. Después de enfriar se deja cristalizar la solución. Después de reposar a aproximadamente 0° durante varios días, se obtiene la (3S,8aS)-1,4-dioxo-3-(propil-1)-octahidro-pirrolol[1,2-a]piracina cristalina. P.F. 134°, $[\alpha]_D^{20} = -135^\circ (+2^\circ)$, c = 1 en etanol.

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

30. 78,4 g (400 milimoléculas-gramo) de (3S,8aS)-1,4-dioxo-3-(propil-1)-octahidro-pirrolol[1,2-g]piracina se disuelven en 200 cc de dioxano, se añaden 144 g de N-etil-diisopropilamina y 120 g (400 milimoléculas-gramo) de éster

387714



- monoetilico de cloruro de ácido d-benciloxi-2-isopropil-malónico, y la mezcla se calienta hasta 70° con agitación durante 3 horas. La masa espesa resultante se disuelve en 600 cc de ácido acético glacial y se hidrogena en presencia de 25 g de paladio (10 %) sobre carbón vegetal 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 disuelve en etilacetato. La solución se lava con ácido clorhídrico normal y a continuación con solución normal de bicarbonato de sodio, y la solución orgánica se evapora hasta sequedad. La (2R,5S,10aS,10bS)-2-etoxi-carbonil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2-isopropil-5-(propil-1)-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]-piracina resultante
5. 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 mantiene a 25° durante 4 horas. Después de enfriar a 0°, el pH de la solución se ajusta a 7,5 con ácido sulfúrico 4 normal, la solución se concentra mediante evaporación hasta la
10. mitad de su volúmen, se lava con etilacetato, y la fase acuosa se acidifica hasta un pH de 1 con ácido sulfúrico 4 normal y se extrae con etilacetato. Este extracto de etilacetato 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 resultante tiene un P.F. de 152-153° (descomposición), $[\alpha]_D^{20} = +31^{\circ}$ (c = 1 en dimetilformamida).
15. c) (2R,5S,10aS,10bS)-2-clorofornil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-
20. 2-isopropil-5-(propil-1)-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]-
25. pirrolo[2,1-c]piracina
- 30.



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
5. 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, la masa originalina se lava con éter/éter de petróleo (1:1) y se seca en 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 con un P.F. de 115-117° (descomposición); $[\alpha]_D^{20} = +33^{\circ}$ en cloruro de metileno. Este compuesto es inestable y se usa tan rápidamente como sea posible para la siguiente etapa de la síntesis.
- 10.
- 15.

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 correspondiente.

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

25. 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 con fuerte agitación a una mezcla de 250 cc de cloruro de metileno, 34 cc de agua y 11,3 g (173 milimoléculas-gramo) de azida de sodio, y la mezcla se agita
- 30.



- durante 6 minutos más. Después de separar las fases, la fase acuosa se extrae con 100 cc de cloruro de metileno, las fases orgánicas combinadas se lavan con solución normal de hidrogenocarbonato de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan hasta sequedad. El residuo se disuelve en 130 cc de cloroformo libre de agua y de alcohol, se añaden 10,3 g (96 milimoléculas-gramo) de alcohol bencílico, la mezcla se calienta al reflujo durante 90 minutos, se concentra mediante evaporación, y el residuo cristalino se cristaliza de éter dietílico. Se obtiene así la (2R,5S,10aS,10bS)-2-benciloxycarbonilamino-3,6-dioxo-10b-hidroxi-2-isopropil-5-(propil-1)-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina con un P.F. de 205-207°, $[\alpha]_D^{20} = +39^{\circ}$ (c = 1 en piridina).
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.
10. 49,5 g (111 milimoléculas-gramo) de (2R,5S,10aS,10bS)-2-benciloxycarbonilamino-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 (10 %) sobre carbón vegetal, y se hidrogena a presión normal y a temperatura ambiente. Una vez finalizada la absorción de hidrógeno, se filtra, se lava el catalizador con cloruro de metileno y se seca el filtrado. Después de cristalizar el residuo de 100 cc de tetrahydrofurano 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 con un P.F. de 142° (descomposición), $[\alpha]_D^{20} = +29^{\circ}$
15. 20. 25. 30.

3877 14



(c = 2 en ácido trifluoracético).

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

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

10. 133 g (0,5 moléculas-gramo) de éster dietilico del ácido 2-benciloxi-malónico y 110 g (0,6 moléculas-gramo) de sulfato diisopropilico se mezolan, y se añade por gotas en el transcurso de 90 minutos con agitación y ligero enfriamiento (hasta aproximadamente 35-45°) una solución de alcoholato de sodio preparada de 15 g de sodio y 300 cc de etanol absoluto. A continuación la mezcla de la reacción se agita 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 acético glacial, y se añaden 1,5 litros de agua. La elaboración posterior se efectúa extrayendo varias veces con éter, lavando las fases etéreas combinadas con una solución diluida acuosa de carbonato de sodio y a continuación con agua. Los extractos etéreos se secan sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa mediante evaporación. El aceite amarillo restante se destila a 0,1 mm de Hg y a una temperatura del baño de 200° con fines de purificación.

15. 20. b') Ester monoetilico del ácido 2-benciloxi-2-isopropil-malónico.

25. 924 g (3,0 milimoléculas-gramo) de éster dietilico del ácido 2-benciloxi-2-isopropil-malónico se disuelven en 2400 cc de etanol, se añaden con agitación 4400 cc (6,15 milimoléculas-gramo) de una solución 1,40 normal de hidróxido de potasio en etanol, y la mezcla de la reacción se agita a

30.



- 25^o durante 16 horas. Después de la adición de 3000 g de hielo, el pH de la mezcla de la reacción se ajusta a 8,0 con aproximadamente 120 cc de ácido fosfórico concentrado, y el etanol se separa en vacío a 30-40^o. Después de la adición
5. de 3000 cc de agua destilada, el pH de la mezcla de la reacción se ajusta a 8 a 9 con aproximadamente 180 cc de una solución 4 normal de sosa cáustica. La solución resultante de color amarillo claro se extrae 3 veces con 1000 cc de éter cada vez, con lo cual el extracto etéreo se contraextrae
10. cada vez con 60 cc de una solución de bicarbonato de sodio al 10 % cada vez, y los extractos combinados de bicarbonato de sodio se añaden a la solución acuosa. La solución acuosa, alcalina, se enfría a -5^o, se cubre con una capa de 3000 cc de éter y luego se acidifica lentamente hasta un pH de 2 con
15. aproximadamente 840 cc de ácido fosfórico concentrado mientras se agita energicamente. Las dos fases se separan y la fase acuosa se extrae nuevamente 2 veces con 600 cc de éter cada vez. Las soluciones de éter combinadas 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 agua de lavado se
20. extrae de vuelta 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 separan mediante filtración, se concentran y se secan en alto vacío hasta que se obtiene un peso
25. constante. Se obtiene un aceite viscoso, ligeramente amarillento, el que es homogéneo de acuerdo con el cromatograma de capa delgada (gel de sílice), eluyente: metanol y cloroformo/metanol (7:3). $n_D^{20} = 1,4988$.
30. c') Ester monoetilico del ácido R(+)-2-benciloxi-2-isopropil-



malónico.

- 1460 g (8,83 moléculas-gramo) de 1-pseudoefedrina, secada a 50° en alto vacío 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
5. 15 litros de éter sobre alambre de sodio mientras se agita energicamente y en ausencia de humedad, se induce la cristalización mediante la adición de 1 g del diastereoisómero formado de 1-pseudoefedrina y éster monoetilico del ácido
10. S(-)-2-benciloxi-2-isopropil-malónico, y la mezcla 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. A la solución etérea se le añaden 3000 g de hielo, y la solución se acidifica cuidadosamente con ácido fosfórico concentrado mientras se agita energicamente. Después de separar
15. las fases, la fase acuosa se extrae nuevamente 3 veces con 1000 cc de éter cada vez. Las fases etéreas combinadas se lavan luego 5 veces con 2000 cc de agua cada vez, y el agua de lavado se extrae cada vez con 500 cc de éter, que se añaden a la fase de éter combinada. El pH del último agua de lavado deberá ser aproximadamente 4. Después de lavar la fase
20. etérea con 2000 cc de una solución al 30 % de sal común, se seca sobre sulfato de sodio, y se seca la solución. Se obtiene un residuo aceitoso, viscoso, el que se seca a 30° en
25. alto vacío durante 16 horas sobre un evaporador rotatorio con rotación lenta, hasta que se obtiene un peso constante. El aceite resultante, enriquecido con éster monoetilico del ácido R(+)-2-benciloxi-2-isopropil-malónico, se disuelve en
30. 12 litros de éter sobre alambre de sodio, y se añaden con agitación enérgica 1127 g (6,81 moléculas-gramo) de d-pseudo-



- efedrina, secada en alto vacío a 50° durante 16 horas. Después de la disolución (2 a 3 minutos) y de inducir la cristalización con el diastereoisómero formado de d-pseudoefedrina y éster etílico del ácido R(+)-2-benciloxi-2-isopropil-malónico, 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 diastereoisómero resultante formado de éster monoetílico del ácido R(+)-2-benciloxi-2-isopropilmalónico y d-pseudoefedrina se suspende en 5000 cc de éter, se añaden con agitación 3000 g de hielo y 685 cc de ácido fosfórico concentrado, 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 pH del último agua de lavado deberá ascender a 4. Las soluciones etéreas combinadas se lavan con 1000 cc de una solución al 30 % de sal común, se secan sobre sulfato de sodio, se evaporan hasta sequedad y se secan en alto vacío sobre un evaporador rotatorio con rotación lenta. El residuo es homogéneo de acuerdo con el cromatograma de capa delgada sobre gel de sílice en cloroformo/metanol (7:3) (desarrollo con permanganato de potasio). $[\alpha]_D^{20} = +8,2^\circ$ (c = 5,0 en etanol).

25. d') Ester monoetílico de cloruro del ácido S(+)-2-benciloxi-2-isopropil-malónico.

- 981 g (3,5 milimoléculas-gramo) de éster monoetílico del ácido R(+)-2-benciloxi-2-isopropil-malónico se disuelven en 1500 cc de cloruro de metileno, la solución se enfría a -20°, se añade una solución de 560 cc (3,85 milimoléculas-gramo) de dimetilformamida en 530 cc de cloruro de me-
- 30.



- tileno, y a continuación se añade por gotas mientras se agita energicamente una solución de 328 cc (4,55 milimolécúlas-gramo) de cloruro de tionilo en 328 cc de cloruro de metileno, se quita el baño de enfriamiento y la mezcla de la
5. reacción se agita a 25° durante 16 horas más. El cloruro de metileno se separa mediante evaporación en vacío a 30° y la temperatura del baño se sube a continuación de 30° a 70°. Tan pronto como cesa la destilación, ésta se continúa en alto vacío a una temperatura del baño de 70° durante 3 horas
10. 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 durante la noche a -15°. Se separa una masa cristalina oscura. El líquido se decanta en ausencia de humedad y se destila 2 veces
15. sin fraccionamiento a una temperatura del baño de 140°, en alto vacío y en ausencia de humedad, con lo cual cada destilación no deberá exceder 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. $n_D^{20} = 1,5008$, $[\alpha]_D^{20} = +51,3^{\circ}$
20. (c = 5,0 en benceno).

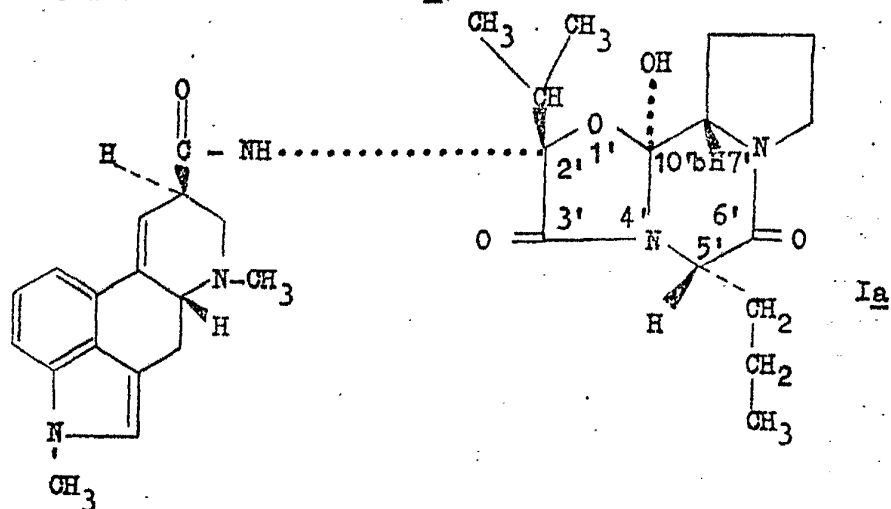
N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son
25. 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 nº 9.462/69 de 20 de junio de 1.969, acciéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Con-
30. venios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la

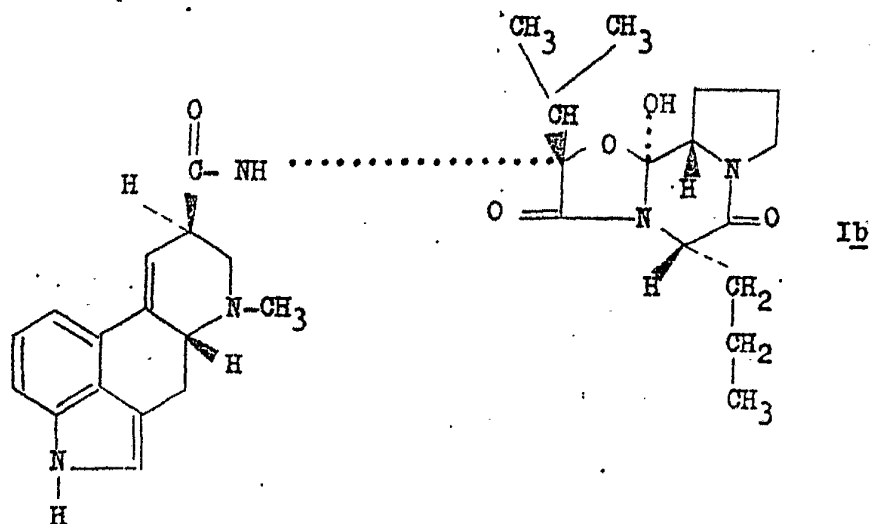


esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA ERGOPEPTINA; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1.- Procedimiento para la obtención de derivados de la ergopeptina, de fórmula Ia,



caracterizado porque se metila el compuesto de fórmula Ib



10. en un disolvente inerte y en presencia de una base fuerte.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la metilación del compuesto de fórmula Ib se efectúa añadiendo el compuesto de fórmula Ib a una solución



de alcoholato de metal alcalino a aproximadamente -40°C , y añadiendo luego yoduro de metilo.

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la solución de alcoholato de metal alcalino se prepara de sodio o potasio metálico, un alcohol alifático inferior y amoniaco líquido.

10. 4.- Procedimiento según la reivindicación 2 ó 3, caracterizado porque se emplean 5 moléculas-gramo de alcoholato de metal alcalino y aproximadamente el mismo exceso de yoduro de metilo por cada molécula-gramo del compuesto de fórmula Ib.

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

15. Esta Memoria consta de 18 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 11 SET. 1973

SANDOZ, A.G.

L. GONZALEZ ACEBO Y INDEY
c. l. Plomador, L. Garcia Fernández