



PATENTE DE INVENCION

ES	(11) NUMERO	A 1
	(21) 441.257	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
13087/74	27.9.74	SUIZA

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

(64) TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR AMINOCICLOLES

(71) SOLICITANTE (ES)

SANDOZ, A.G.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Basilea, Suiza

(72) INVENTOR (ES)

Paul Stadler., Henri Depoortere

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET

PATENTE DE INVENCION

Case 100-4231

3700/RA/HP

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR AMINOCICLOLES

=====

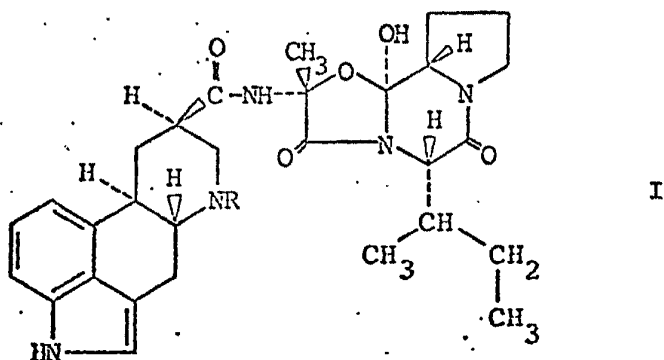
Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

=====

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar aminocicloles que tienen un grupo metilo en la posición 2 y un grupo butilo sec. en la posición 5, y alcaloides del cornezuelo de centeno derivados de los mismos.

5 De acuerdo con la invención se proporcionan nuevos compuestos de fórmula I,

5



en donde R es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono.

10

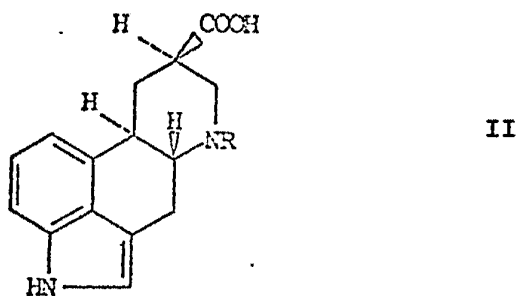
R especialmente significa metilo o un radical alquilo ramificado en una posición α con relación al átomo de nitrógeno al que está ligada R, tal como isopropilo.

15

Además, un compuesto de fórmula I puede obtenerse de acuerdo con la invención mediante un procedimiento caracterizado porque

- a) se condensa un derivado funcional reactivo de un ácido de fórmula II,

20

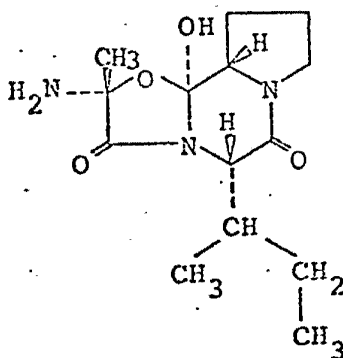


25

en donde R tiene el significado previamente indicado,

con el compuesto de fórmula III

5



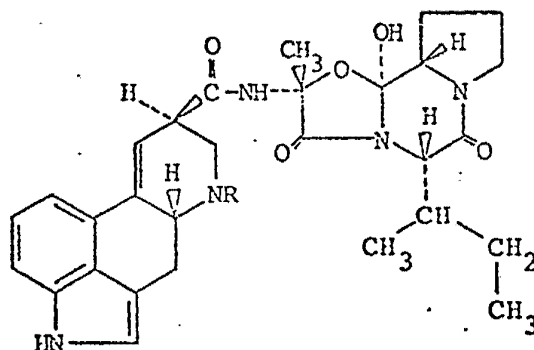
III

10

en forma de sal de adición de ácido, en presencia de un agente de condensación en un disolvente,

o b) se hidrogena un compuesto de fórmula IV,

15



IV

20

en donde R tiene el significado
previamente indicado,
en presencia de un catalizador.

La reacción de la invención de acuerdo con la variante a) del procedimiento es una reacción de condensación para amidas.

25

Los derivados funcionales reactivos del ácido 9,10-dihidrolisérgico, que pueden usarse para tales

reacciones, y las condiciones bajo las cuales pueden llevarse a cabo estas reacciones, son conocidas en la química del cornezuelo de centeno.

5 P.ej., puede usarse el clorhidrato del cloruro de ácido, la azida de ácido o un anhídrido mixto de un ácido de fórmula II con ácido sulfúrico o ácido trifluoroacético como derivado funcional reactivo de un ácido de fórmula II.

10 Se prefiere usar los derivados funcionales reactivos que pueden obtenerse mediante reacción de un ácido de fórmula II con un amidocloruro formado de un agente de cloración y una amida de ácido N-dialquil- (inferior) substituido de un ácido carboxílico alifático de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos de
15 agentes de cloración que pueden usarse son: cloruro de tionilo, fosgeno o cloruro de oxalilo. Las amidas de ácido adecuadas para la formación del amidocloruro requerido son, p.ej.: dimetilformamida o dimetilacetamida.

20 Ejemplos de disolventes adecuados para la reacción son: cloroformo, cloruro de metileno, dimetilformamida y acetonitrilo.

25 Ejemplos de agentes de condensación son: bases orgánicas terciarias, p.ej. trietilamina, preferentemente piridina.

La reacción puede efectuarse a una temperatura entre -30 y +20°C y bajo presión normal.

5 Es conveniente usar 1,2 a 2,4 moléculas-gramo de un derivado funcional reactivo de un ácido de fórmula II por cada molécula-gramo del compuesto de fórmula III en forma de sal de adición de ácido.

La forma de sal preferida del compuesto de fórmula III es el clorhidrato.

10 La hidrogenación de acuerdo con la invención [variante b) del procedimiento] puede efectuarse de acuerdo con métodos conocidos para la hidrogenación de alcaloides del cornezuelo de centeno para obtener compuestos de ergolina I.

15 P.ej., un derivado de ácido lisérgico de fórmula IV se recoge en un disolvente o mezcla de disolventes inertes, y se añade un catalizador, p.ej. cloruro de paladio o paladio sobre carbón activo.

20 Ejemplos de disolventes inertes adecuados son: disolventes neutros tal como dioxano, amidas de ácidos carboxílicos alifáticos tal como dimetilformamida, o alcoholes inferiores.

25 La hidrogenación puede efectuarse a temperatura ambiente o a una temperatura ligeramente elevada. La presión no es crítica y puede variar desde la presión normal hasta aprox. 81 atmósferas; generalmente es

conveniente usar la presión normal.

Una vez finalizada la absorción de hidrógeno, es conveniente separar el catalizador mediante filtración.

5 Las formas de base libre de los compuestos de fórmula I pueden convertirse en formas de sal de adición en la forma usual y viceversa. Un ácido adecuado para la formación de sales de adición de ácido es el ácido clorhídrico.

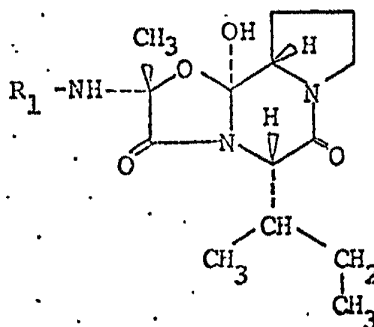
10 De los compuestos de fórmula II, requeridos como materiales iniciales, son conocidos los compuestos en donde R es metilo y etilo. Los nuevos compuestos de fórmula II pueden producirse en forma análoga a los procedimientos descritos para la producción del ácido 6-nor-6-etil-9,10-dihidrolisérgico.

15

El compuesto de fórmula III, en adelante denominado aminociclol, es nuevo.

El aminociclol puede obtenerse separando el grupo R_1 de un compuesto de fórmula V,

20



V

25

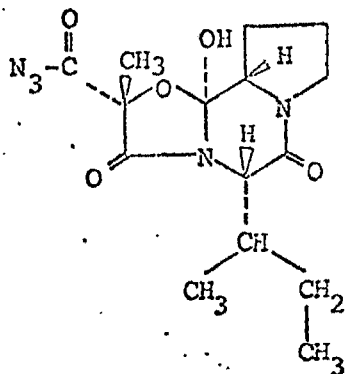
en donde R_1 es un radical protector capaz de ser disociado selectivamente.

La separación selectiva del grupo protector, p.ej. del grupo benciloxicarbonilo, puede efectuarse en forma análoga a los métodos conocidos en la química de los péptidos.

Cuando R_1 es el grupo benciloxicarbonilo, la separación de este radical puede efectuarse, p.ej., como sigue:

El grupo protector se disocia mediante hidrogenólisis en un medio ácido. La hidrogenación se efectúa convenientemente en presencia de un catalizador de metal noble. El paladio es especialmente adecuado para esta reacción. Como soporte para el paladio puede usarse, p.ej., carbón activo. La hidrogenólisis catalítica se efectúa bajo condiciones ácidas, p.ej. en presencia de 1,2 a 1,5 moléculas-gramo de un ácido. Los medios de reacción adecuados son, p.ej., mezclas de disolventes orgánicos inertes, tal como dimetilformamida con dioxano, o metanol con tetrahidrofurano, con ácido clorhídrico como ácido. La hidrogenación se efectúa convenientemente a temperatura ambiente y a presión normal.

Los compuestos de fórmula V pueden obtenerse de acuerdo con métodos conocidos, p.ej. a partir de la azida de ácido correspondiente de fórmula VI.



VI

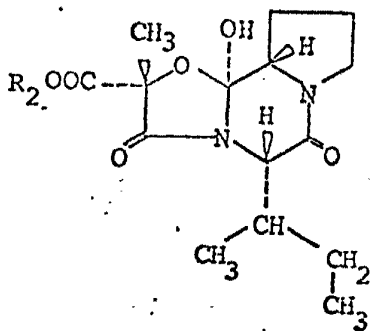
5

10

La azida de ácido de fórmula VI también puede convertirse en el aminociclol como tal mediante tratamiento con aprox. la cantidad teórica de agua y ácido, p.ej. ácido clorhídrico, en un disolvente inerte.

15

En principio, las síntesis de aminociclol arriba mencionadas son etapas parciales del método de Curtius o modificaciones del mismo y pueden efectuarse usando compuestos de fórmula VII,



VII

20

25

en donde R_2 es alquilo inferior, p.ej. etilo, como materiales iniciales. Los ésteres de fórmula VII se convierten de acuerdo con métodos conocidos en sus ácidos libres correspondientes, a través del cloruro de

ácido carboxílico, en la azida de ácido de fórmula VI, la cual, después de llevar a cabo las reacciones antes descritas, proporciona el aminociclol.

5 La producción de compuestos de fórmula VII puede efectuarse de acuerdo con métodos conocidos, usando lactama de L-isoleucil-L-prolina y cloruro de éster monoetílico del ácido S-(+)-metil-benciloxi-malónico como material inicial.

10 Los compuestos de fórmula IV pueden obtenerse de acuerdo con métodos conocidos reaccionando el aminociclol de fórmula III con un derivado funcional reactivo del ácido lisérgico correspondiente, p.ej. tal como se describe en la parte experimental.

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

20 Los compuestos de fórmula IV pueden obtenerse en forma análoga a la descrita previamente como procedimiento a).

En los siguientes Ejemplos no limitativos, todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

EJEMPLO 1: 2'β-metil-5'α-butilo sec.-9,10-dihidro-ergopeptina
(denominada más adelante dihidro-β-ergosina)

5 300 cc de dimetilformamida absoluta se colo-
can en un matraz de sulfonación, se enfría hasta -20°,
y se añade, por gotas, a esta temperatura, una solución
de 12,3 cc (0,143 moléculas-gramo) de cloruro de oxalilo
recién destilado en 65 cc de acetonitrilo absoluto, en
10 el transcurso de 20 minutos mientras se agita. La sus-
pensión amarilla resultante se agita durante 15 minutos
más, y se esparcen sobre la misma a -20° 38,6 g (0,143
moléculas-gramo) de ácido dihidrolisérgico, finamente
pulverizado, secado al vacío. La mezcla de la reacción
15 se agita durante 30 minutos más, con lo cual sube la tem-
peratura hasta 0°. Se enfría nuevamente hasta -20°, y
se añaden, por gotas tan rápidamente como sea posible,
143 cc de piridina absoluta. Luego se esparcen sobre
la mezcla de la reacción 31,6 g (0,0713 moléculas-
20 gramo) de clorhidrato de aminociclol cristalino [pre-
parado tal como se describe más abajo y conteniendo por
cada molécula-gramo 1 molécula-gramo de dimetil-
formamida y 0,5 moléculas-gramo de tetrahydrofurano
(peso molar 442,9)], con lo cual sube la temperatura
25 hasta -10° y se forma una suspensión espesa de color
pardo-naranja, la que se agita durante 1 hora más. La ela-

boración posterior se efectúa enfriando nuevamente hasta -20° y añadiendo, por gotas, 200 cc de una solución reguladora de fosfato con un pH de 4. La mezcla de la reacción se vierte luego sobre 2,6 litros de
5 solución de carbonato de sodio 2 normal y se extrae 3 veces con cloruro de metileno. Las soluciones de cloruro de metileno se lavan con 700 cc de agua, se secan luego con sulfato de sodio y se evaporan hasta sequedad sobre un evaporador rotatorio. Se obtiene una resina espumosa,
10 la que se cromatografía sobre una cantidad 15 veces mayor de óxido de aluminio, actividad II. La dihidro- β -ergosina casi pura, resultante, se recristaliza de cloruro de metileno/metanol.

P.F. $180-183^{\circ}$ (descomp.), $[\alpha]_D^{20} = -44^{\circ}$ (c = 3, piridina).

15 El aminociclol se obtiene como sigue:

17,2 g de un compuesto de fórmula V ($R_1 = C_6H_5-CH_2O-CO$) (40 milimoléculas-gramo) se disuelven en 90 cc de dimetilformamida absoluta y se vierten en un
matraz de Widmer que ha sido enjuagado previamente con
20 nitrógeno. A continuación se añaden 6 g de catalizador de paladio (10% de paladio sobre carbón), y se enjuaga con 80 cc de tetrahidrofurano absoluto. Después de la
adición de 8 cc de cloruro de hidrógeno 6,5 normal en
25 tetrahidrofurano (52 milimoléculas-gramo), se efectúa

inmediatamente la hidrogenación. Una vez finalizada la hidrogenación (25 minutos), se separa el catalizador mediante filtración, y el tetrahidrofurano y la dimetilformamida se separan mediante evaporación sobre un evaporador rotatorio en un vacío a una temperatura máxima de 25°. El residuo se disuelve en 100 cc de dimetilformamida, la solución se raspa con una espátula. El aminociclol cristaliza como el clorhidrato, cada molécula-gramo teniendo una molécula-gramo de dimetilformamida y 1/2 molécula-gramo de tetrahidrofurano, y después de ser separado mediante filtración y lavado con tetrahidrofurano, tiene un P.F. de 122-123°.

En el transcurso de la síntesis del compuesto de fórmula V (P.F. 188-189°) se forman los intermedios siguientes:

- Ester de fórmula VII, $R_2 = C_2H_5$, P.F. 124-125°.
- El ácido correspondiente a este éster, P.F. 168° (descomp.).
- La azida de ácido de fórmula VI, usada como tal para la reacción siguiente.

EJEMPLO 2: 6-nor-6-isopropil-2'β-metil-5'α-butilo sec.-
9,10-dihidro-ergopeptina
(6-nor-6-isopropil-dihidro-β-ergosina)
El procedimiento se efectúa en forma

análoga a la descrita en el Ejemplo 1, excepto que se usan 13,4 g de ácido 6-nor-6-isopropil-dihidro-lisérgico, seco, en lugar de ácido dihidrolisérgico, con lo cual se obtiene el compuesto del título con un P.F. de 182-183° (descomp.), $[\alpha]_D^{20} = -15,5^\circ$ (c = 1, cloruro de metileno).

El ácido 6-nor-6-isopropil-9,10-dihidro-lisérgico, usado como material inicial, puede obtenerse, por ejemplo, como sigue:

- 10 a) La alquilación de éster metílico del ácido 6-nor-9,10-dihidro-lisérgico con bromuro de isopropilo proporciona éster metílico del ácido 6-nor-6-isopropil-9,10-dihidro-lisérgico, el que cristaliza de etanol en forma de cristales incoloros con un P.F. de 194°; $[\alpha]_D^{20} = -80,2^\circ$ (c = 0,582 en cloruro de metileno).
- 15
- b) La saponificación del éster obtenido en la sección a) precedente con una solución de sosa cáustica en metanol/cloruro de metileno proporciona ácido 6-nor-6-isopropil-9,10-dihidro-lisérgico; P.F. 290° (descomp.); $[\alpha]_D^{20} = -101^\circ$ (c = 0,6 en metanol).
- 20

EJEMPLO 3: Dihidro-β-ergosina

5 5,48 g (0,01 moléculas-gramo) de β-ergosina
[P.F. 203-205° (descomp.), $[\alpha]_D^{20} = -140,2^\circ$ (c = 1, cloro-
formo)] se disuelven en 100 cc de etanol absoluto y
100 cc de dimetilformamida, y se efectúa la hidrogenación
con 2 g de un catalizador de paladio/carbón activo
(5 % de paladio) a presión normal y a temperatura am-
biente. Una vez que se han absorbido 2,5 litros de
10 hidrógeno, la reacción se calma considerablemente, se
detiene la hidrogenación, se separa el catalizador me-
diante filtración y se evapora el filtrado hasta sequedad
en un vacío. El residuo se recristaliza dos veces de
15 cloruro de metileno/metanol, con lo cual se obtiene el
compuesto del título como material homogéneo según la
cromatografía de capa delgada, P.F. 181-183° (descomp.),
 $[\alpha]_D^{20} = -45^\circ$ (c = 3 , piridina).

La β-ergosina se obtiene como sigue:

20 24,1 g de ácido lisérgico se suspenden en
270 cc de acetonitrilo y se enfría hasta -20°. Una mez-
cla de 12,5 cc de anhídrido de ácido trifluoroacético,
6,88 cc de ácido trifluoroacético y 100 cc de acetonitrilo
se añade, por gotas a esta temperatura, en el transcurso
de aprox. 4 minutos. Se agita durante 5 minutos, se
25 esparcen 26,6 g de clorhidrato de aminociclol sobre la

mezcla de la reacción a -20° e inmediatamente después se añaden, por gotas tan rápidamente como sea posible, a -20° , 90 cc de piridina, con lo cual sube la temperatura hasta 0° . Se agita nuevamente a 0° durante una hora y media, se enfría hasta -20° y se añaden, por gotas, 270 cc de solución reguladora de fosfato, pH 4. La mezcla de la reacción se vierte luego sobre un litro de solución de sosa 2 normal y se extrae tres veces con cloruro de metileno. Las soluciones de cloruro de metileno se lavan con agua, se secan y se concentran mediante evaporación. Se obtiene una espuma, la que se purifica sobre una cantidad 30 veces mayor de óxido de aluminio con cloruro de metileno/0,4 a 0,6 % de metanol. La β -ergosina se lava de la columna con cloruro de metileno/0,6 a 1 % de metanol, y se cristaliza de cloruro de metileno/acetato de etilo.

Después de la recristalización, se seca la β -ergosina en un alto vacío. P.F. $203-205^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20} = +11,1^{\circ}$ (c = 3,5 en piridina).

EJEMPLO 4: 6-nor-6-isopropil-2' β -metil-5' α -butilo sec.-
9,10-dihidro-ergopeptina
(6-nor-6-isopropil-dihidro- β -ergosina)

El procedimiento se efectúa en forma

análoga a la descrita en el Ejemplo 3 mediante hidrogenación de 6-nor-6-isopropil- β -ergosina, con lo cual se obtiene el compuesto del título con un P.F. de 182-183° (descomp.); $[\alpha]_D^{20} = 15,5^\circ$ (c = 1, cloruro de metileno).

5

10

15

20

25

Los compuestos de fórmula I exhiben actividad farmacológica. El compuesto del Ejemplo 1 exhibe un perfil de actividad farmacológica particularmente ventajoso, como lo indican los ensayos mencionados a continuación. Los compuestos particularmente exhiben una actividad aumentadora de la vigilancia, como puede comprobarse en los ensayos standard con animales, bien conocidos.

5

P.ej., en un ensayo standard los compuestos se aplican s.c. a ratones. El aumento de la excitabilidad de los ratones se observa luego durante un periodo de, p.ej., 2 horas.

10

En otro ensayo standard siguiendo el método descrito en Depoortere H. y Loew D. en *The Nature of Sleep*, Int.Symp. pp. 101-104, Fischer, Stuttgart, Depoortere H., *First European Congress on Sleep Research*, pp. 360-364, Basilea 1972, Karger, Basilea 1973, y en Depoortere H. y Matejcek M., *Symposium Sandoz*, pp.65-74, Monte Carlo 1972, los compuestos se aplican a ratas que tienen electrodos implantados crónicamente en el cerebro. El aumento de la fase de vigilia y la disminución de las fases del sueño paradójico y sueño clásico se determinan en la forma usual usando un electroencefalógrafo.

15

20

25

Otro ensayo es el ensayo del potencial máximo en el cuerpo geniculado lateral, que puede llevarse a cabo de acuerdo con el método descrito en la literatura de Depoortere H. y Depoortere y Matejcek, arriba mencionada. En este ensayo se les aplica a gatos i.p. 0,5 mg/kg de peso del cuerpo del animal de reserpina. Después de la aplicación de los compuestos se observa la reducción del número de potenciales máximos en el cuerpo geniculado lateral. Este ensayo indica un estímulo triptaminérgico central.

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes aumentadores de la vigilancia.

Para este uso una dosificación diaria indicada es de aprox. 5 a aprox. 60 mg, aplicados convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de unidad de dosis que contiene de aprox. 1 a aprox. 30 mg, o en forma de preparación de acción prolongada.

Los compuestos de fórmula I pueden aplicarse en forma de sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable. Tales formas de sal de adición de ácido exhiben el mismo orden de actividad como las formas de base libre y se preparan fácilmente en la forma usual.

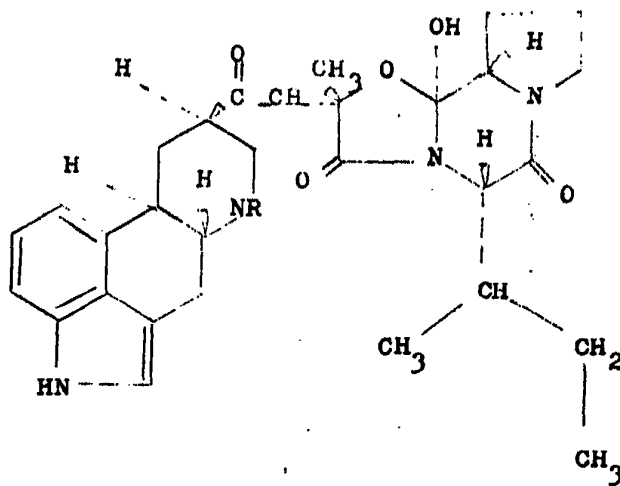
NOTA .-

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones
5 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,
10 bajo el número 13087/74, de fecha de 27 de septiembre de 1.974, acogándose 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 PREPARAR AMINOCICLOLES;
15 caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar aminocicloles, de fórmula I,

20

25

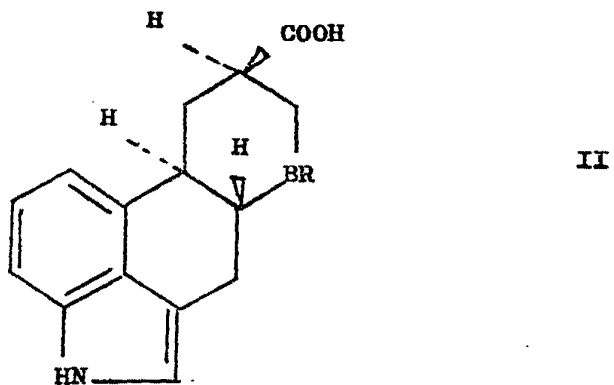


30

en donde R es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, ca-
racterizado porque

se condensa un derivado funcional reactivo de
un ácido de fórmula II,

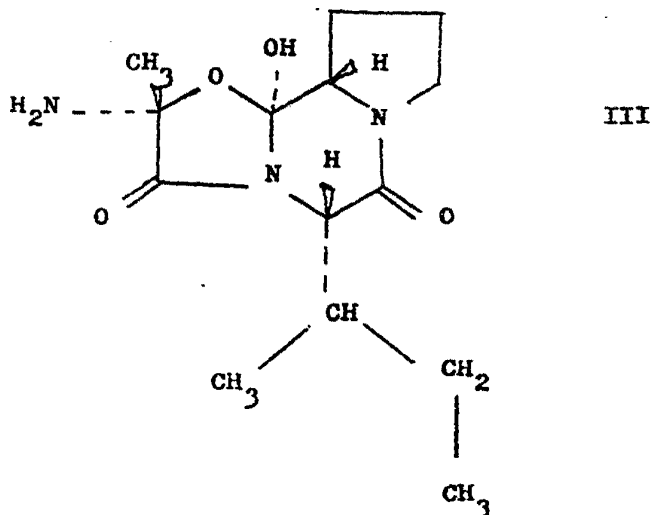
5



10

en donde R tiene el significado previamente indicado,
con el compuesto de fórmula III

15



20

25

en forma de sal de adición de ácido, en presencia de
un agente de condensación en un disolvente.

2.- Procedimiento para preparar aminocicloles; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 22 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid,

15 FEB. 1977

SANDOZ, A.G.

GÓMEZ ACEBO Y RIVERA

Dr. Firmador L. Goeta Firmador

