

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



6 NOV. 1978

ES

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

NUMERO

H62080

A1

FECHA DE PRESENTACION

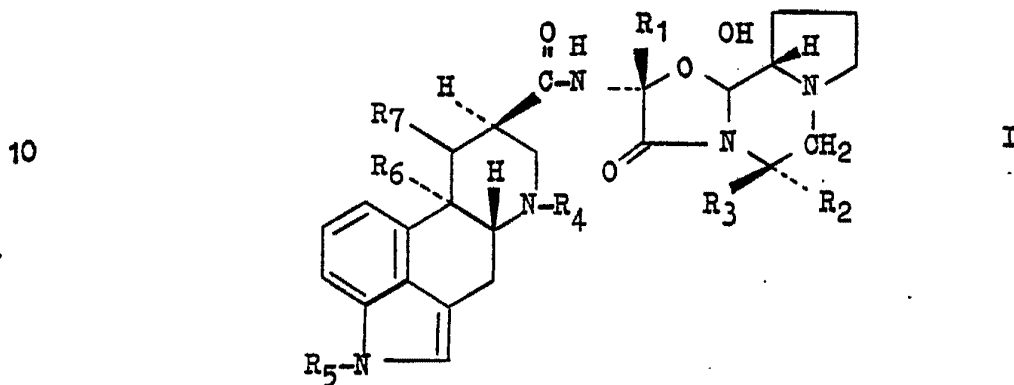
2-9-77

PATENTE DE INVENCION

<b>30</b> PRIORIDADES:		
<b>31</b> NUMERO	<b>32</b> FECHA	<b>33</b> PAIS
11286/76	6 de septiembre de 1.976	SUIZA
11287/76	6 de septiembre de 1.976	SUIZA
<b>47</b> FECHA DE PUBLICIDAD	<b>51</b> CLASIFICACION INTERNACIONAL	<b>62</b> PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	
<b>64</b> TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE ALCALOIDES PEPTIDICOS DEL CORNEZUELO DE CENTENO.		
<b>71</b> SOLICITANTE (S)		
SANDOZ, A.G.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Basilea, Suiza.		
<b>72</b> INVENTOR (ES)		
Dr. Peter Stütz., Dr. Paul Stadler.		
<b>73</b> TITULAR (ES)		
<b>74</b> REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO		

La presente invención se relaciona con derivados de alcaloides peptídicos del cornezuelo de centeno.

5 La presente invención proporciona compuestos de fórmula I,

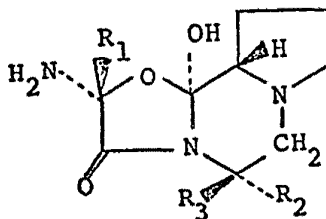


15 en donde  $R_1$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  
 $R_2$  es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o bencilo,  
 $R_3$  y  $R_5$ , independientemente, son hidrógeno o metilo,  
20  $R_4$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y  
 $R_6$  y  $R_7$ , juntas, forman un enlace simple, o



en donde  $R_1$  a  $R_7$  tienen los significados previamente indicados, o

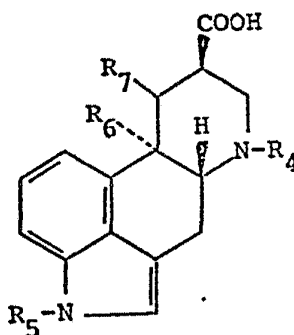
b) se condensa una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula III,



III

5 en donde  $R_1$  a  $R_3$  tienen los significados previamente indicados,

con un derivado ácido reactivo de un compuesto de fórmula IV,



IV

en donde  $R_4$  a  $R_7$  tienen los significados previamente indicados.

10

El procedimiento a) puede efectuarse

como procedimiento de una sola etapa, si se desea, usando borano reactivo, por ej. diborano. El procedimiento puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida para las reducciones con diborano bajo condiciones suaves. Es conveniente emplear de 5 a 15 moles de borano reactivo por cada mol de un compuesto de fórmula II. Puede emplearse tetrahidrofurano, éter dietílico o cloruro de metileno como disolvente. Las temperaturas de reacción adecuadas pueden ser de  $-20^{\circ}$  a  $20^{\circ}\text{C}$ .

5  
10 El procedimiento b) puede efectuarse convenientemente en forma de por sí conocida para las condensaciones que producen alcaloides peptídicos cíclicos del cornezuelo de centeno, análogos.

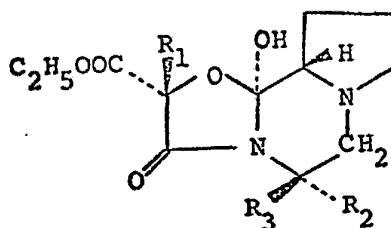
Una sal de adición de ácido adecuada de un compuesto de fórmula III es la sal de ácido 2,5-naftaleno-disulfónico.

Los derivados ácidos reactivos adecuados de un compuesto de fórmula IV incluyen el cloruro de ácido, la azida de ácido y el anhídrido mixto con ácido sulfúrico o trifluoroacético. Se prefiere usar el producto de adición de un compuesto de fórmula IV con dimetilformamida o acetamida y cloruro de tionilo, fosgeno o cloruro de oxalilo. Es preferible que se

encuentre presente trietilamina o piridina durante la reacción. Los disolventes adecuados incluyen: cloroformo, cloruro de metileno, dimetilformamida y acetonitrilo.

5 Las temperaturas de reacción adecuadas son de  $-30^{\circ}$  a  $+20^{\circ}\text{C}$ .

Los materiales de partida son conocidos o pueden producirse en forma de por sí conocida a partir de compuestos conocidos. Así, un compuesto de fórmula  
 10 III puede ser preparado en forma conocida para la preparación de un aminociclol a partir de un compuesto de fórmula V,

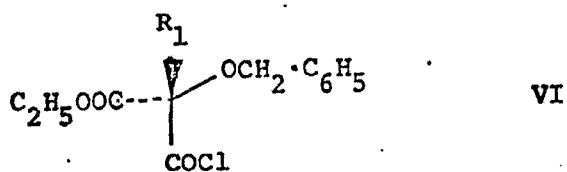


V

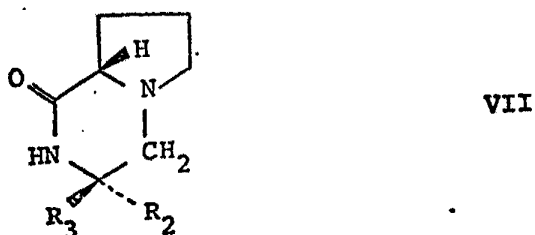
en donde  $R_1$  a  $R_3$  tienen los significados previamente indicados.

15 Por ejemplo, puede formarse primero el ácido correspondiente y luego convertirse éste a través del cloruro de ácido en la amida de ácido correspondiente, la que a su vez se convierte en la amina.

Un compuesto de fórmula V puede producirse mediante reacción de un compuesto de fórmula VI,



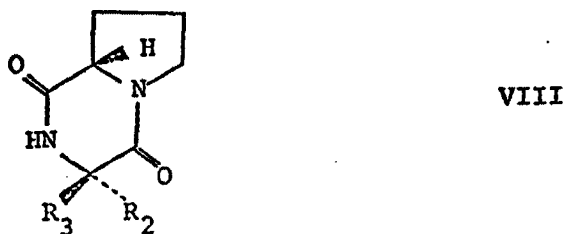
en donde  $R_1$  tiene el significado previamente indicado, con un compuesto de fórmula VII,



5 en donde  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados previamente indicados,

e hidrogenación del producto resultante.

Un compuesto de fórmula VII puede producirse mediante reducción de un compuesto de fórmula VIII,



en donde  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados previamente  
indicados,

con hidruro de litio y aluminio.

Las formas de base libre de los compuestos  
5 de fórmula I pueden convertirse en las formas de sal  
de adición de ácido en forma de por sí conocida y vice-  
versa. Los ácidos adecuados para la formación de sales  
incluyen: los ácidos clorhídrico y metanosulfónico.

En los ejemplos siguientes todas las tempe-  
10 raturas están indicadas en grados Celsius y son sin  
corregir.

EJEMPLO 1: 6'-desoxo-9,10-dihidro-β-ergocriptina  
[procedimiento a)]

1,15 g de 9,10-dihidro-β-ergocriptina  
(2 milimoléculas-gramo) se suspenden y agitan a 0° en  
5 25 cc de tetrahidrofurano absoluto y luego se añade,  
por gotas, una solución recién preparada de 20 mili-  
moléculas-gramo de borano reactivo (por ej. de BH<sub>4</sub>Na  
y eterato de trifluoruro de boro) en 35 cc de tetra-  
hidrofurano absoluto. Después de agitar durante 4  
10 horas a 0°, la solución se enfría. La mezcla de la  
reacción se trata cuidadosamente con 9 cc de ácido  
clorhídrico 6 normal y luego se agita durante otros  
30 minutos a +60°, se enfría, se alcaliniza con  
hidróxido de sodio al 30%, y luego se extrae perfecta-  
15 mente con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro  
de metileno se cromatografían sobre alúmina (actividad  
II-III) para obtener el compuesto del título en forma  
de base libre, la que se recristaliza a partir de  
cloruro de metileno/éter. P.F. 159-160°;  $[\alpha]_D^{20} = -4^\circ$   
20 (c = 0,5 DMF).

El compuesto del título también puede ser  
preparado de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2.

EJEMPLO 2: 1-metil-6'-desoxo-9,10-dihidroergocristina  
[procedimiento b)]

Una solución de 1,14 cc (17,14 milimoléculas-gramo) de cloruro de oxalilo en 15 cc de acetonitrilo absoluto se añade, por gotas, a 150 cc de dimetilformamida absoluta a -15°. Luego se añaden 4,87 g (17,14 milimoléculas-gramo) de ácido 1-metil-9,10-dihidrolisérgico seco, con lo cual precipita un sedimento gris de la mezcla de la reacción. Después de agitar durante 30 minutos a 0°, la mezcla se enfría y se trata con 37,5 cc de piridina absoluta, y luego se añaden 5,14 g de ácido (2R,5S,10aS,10bS)-2-amino-2-isopropil-3-oxo-5-bencil-10b-hidroxi-perhidrooxazolo[3,2-a)-pirrolo[2,1-c]piracina-2,5-naftaleno-disulfónico (aprox. 8,5 milimoléculas-gramo). La mezcla se agita energicamente durante 2 horas y luego se deja aumentar lentamente la temperatura de -10° a 0°. La mezcla se enfría luego nuevamente y se diluye con 40 cc de solución reguladora de citrato (pH = 4) y luego se alcaliniza con solución de sosa 2 normal. Después de extraer con cloroformo conteniendo una pequeña cantidad de etanol, el extracto se seca y se evapora. El producto bruto se cromatografía sobre gel de sílice con

el fin de obtener el compuesto del título en forma de base libre al eluir con metanol al 4% en cloruro de metileno y se recristaliza de acetona.

P.F. 183° - 185°;  $[\alpha]_D^{20} = -77^\circ$  (c = 1, piridina).

5 El compuesto del título también puede ser preparado mediante el procedimiento del ejemplo 1.

El ácido 2-amino-2-isopropil-3-oxo-5-bencil-10b-hidroxiperhidrooxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]-piracina-2,5-naftalenodisulfónico se obtiene como sigue:-

10 a) (2S,7aS)-2-bencil-perhidro-8-oxo-pirrolo[2,1-c]-piracina

36,4 g (960 milimoléculas-gramo) de hidruro de litio y aluminio se suspenden en 1,3 litros de tetrahidrofurano absoluto en una atmósfera de nitrógeno, y se añade, por gotas, una solución de 117,2 g (480 milimoléculas-gramo) de L-Phe-L-Pro-lactama en 1,4 litros de tetrahidrofurano absoluto en el transcurso de 45 minutos. Después de agitar a -10° durante 18 horas, la mezcla de la reacción se diluye cuidadosamente a esta temperatura con 350 cc de acetato de etilo y luego 350 cc de agua. La mezcla resultante se filtra. La extracción repetida de la torta del filtro con cloruro de

15

20

metileno hirviente se efectúa con el fin de obtener una cantidad adicional del producto. Las fases orgánicas y filtrado, combinados, se secan con sulfato de sodio y se evaporan. El compuesto del título puro, en forma de base libre, cristaliza directamente a partir de cloruro de metileno/éter como cristales de color beige claro; P.F. 135° - 140°;  $[\alpha]_D^{20} = -3,5^\circ$  (c = 1 en etanol).

b) (2R,5S,10aS,10bS)-2-carboxi-2-isopropil-3-oxo-5-bencil-10b-hidroxi-perhidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina

b)i) 47,8 g (207 milimoléculas-gramo) de (2S,7aS)-2-bencil-perhidro-8-oxo-pirrolo[2,1-c]piracina en 160 cc de dioxano absoluto se tratan con 74,4 g (249 milimoléculas-gramo) de cloruro de monoácido de éster monoetílico del ácido S-(+)-isopropil-benciloxi-malónico y 34,9 g (270 milimoléculas-gramo) de N-etildiisopropilamina. La mezcla se agita durante una hora a +70°. Después de diluir con un litro de éter, la mezcla se sacude dos veces con solución saturada de bicarbonato de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el disolvente, se obtienen

138 g de un aceite parduzco conteniendo (2S,7aS)-  
(2'S-2'-benciloxi-2'-isopropil-O-etilmalononil)-  
2-bencil-perhidro-8-oxo-pirrolo[2,1-c]piracina.

5 b)ii) Este aceite se disuelve en 1,5 litros de  
etanol y se hidrogena a 60° después de la adición  
de 60 g de paladio-carbón activo (10% peso/peso  
de Pd), en donde se absorben aprox. 6,5 litros de  
hidrógeno después de 14 horas. Después de filtrar  
y de evaporar el filtrado, el compuesto del título  
10 se recristaliza de éter isopropílico en forma de  
prismas amarillentos con un P.F. de 99° - 100°;  
 $[\alpha]_D^{20} = -57,7^\circ$  (c = 0,65 en CHCl<sub>3</sub>).

15 c) (2R,5S,10aS,10bS)-2-carboxi-2-isopropil-3-oxo-5-  
bencil-10b-hidroxi-perhidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo-  
[2,1-c]piracina

20 39,3 g (97,8 milimoléculas-gramo) de  
(2R,5S,10aS,10bS)-2-carboxi-2-isopropil-3-oxo-  
5-bencil-10b-hidroxi-perhidro-oxazolo[3,2-a]-  
pirrolo[2,1-c]piracina se disuelven en 245 cc de  
metanol y 245 cc de hidróxido de sodio 2 normal.  
La mezcla se agita durante 3 horas a temperatura  
ambiente, se ajusta a un pH de 4,5 a 0° con ácido  
clorhídrico 2 normal, y luego se extrae repetida-

mente con acetato de etilo. Después de secar el extracto orgánico y de evaporar el disolvente a una temperatura inferior a +30°, cristaliza el compuesto del título después de la dilución con éter. P.F. 126° - 128° (descomp.). Después de secar a 30° en un alto vacío durante 5 horas, los cristales contienen ~ 1/2 mol de agua por mol de compuesto del título.

- 5
- d) ácido (2R,5S,10aS,10bS)-2-amino-2-isopropil-3-oxo-5-bencil-10b-hidroxi-perhidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina-2,5-naftaleno-disulfónico
- 10
- di) Una solución de 3,84 cc (45 milimoléculas-gramo) de cloruro de oxalilo en 15 cc de acetonitrilo absoluto se añade, por gotas en el transcurso de 10 minutos, a una mezcla agitada de
- 15
- 4,33 cc (56,3 milimoléculas-gramo) de dimetilformamida absoluta y 30 cc de acetonitrilo absoluto que se enfría hasta -15°. La mezcla se agita durante otros 10 minutos. Después de diluir la mezcla con 45 cc de éter absoluto, se añaden rápidamente 11,25 g (30 milimoléculas-gramo) de (2R,5S,10aS,10bS)-2-carboxi-2-isopropil-3-oxo-5-bencil-10b-hidroxi-perhidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]-
- 20

piracina.  $\frac{1}{2}$  H<sub>2</sub>O. Se produce una solución clara, la que se agita durante otros 10 minutos a -10°, produciéndose así el cloruro de ácido.

- dii) Una solución de 20 g de azida de sodio en 100 cc de agua, diluída con 300 cc de cloruro de metileno, se añade a la solución de cloruro de ácido, y la mezcla de dos fases se sacude energicamente durante 4 minutos. Luego se añaden 150 cc de solución saturada de bicarbonato de sodio, fría como el hielo. La fase orgánica se separa y se seca bien sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el disolvente a una temperatura inferior a 30°, se añade una solución de 7,78 g (27 milimoléculas-gramo) de ácido 2,5-naftaleno-disulfónico en 200 cc de dimetoxietano y 20 cc de acetonitrilo. La mezcla se concentra luego lentamente en un vacío. Después de diluir la mezcla con éter absoluto, se aísla la azida de ácido en forma de la sal de 2,5-naftaleno-disulfonato.
- diii) 6,35 g ( $\sim$ 9 milimoléculas-gramo) de la sal se calientan durante una hora hasta 80° en presencia de 120 cc de dimetoxietano que contiene 0,166 cc de agua. El compuesto del título se obtiene, con

raspado continuo, en forma de polvo semicristalino parduzco, que puede ser usado directamente después de enfriar, de filtrar y de secar a temperatura ambiente en un alto vacío.

5 Los compuestos de fórmula I siguientes también pueden ser obtenidos en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1 ó 2.

EJEMPLO 3: 6'-desoxo-9,10-dihidro- $\alpha$ -ergocriptina

10 P.F. 182° - 185°;  $[\alpha]_D^{20} = +14^\circ$  (c = 0,3 en dimetilformamida).

EJEMPLO 4: 6'-desoxo-9,10-dihidroergocornina

P.F. 166° - 167° (descomp.);  $[\alpha]_D^{20} = -18,5^\circ$  (c = 0,66 en dimetilformamida).

EJEMPLO 5: 6'-desoxo-9,10-dihidro- $\beta$ -ergosina

15 P.F. 194° - 196° (sinterización a partir de 185°);  $[\alpha]_D^{20} = -18^\circ$  (c = 0,3 en dimetilformamida).

EJEMPLO 6: 6-nor-6-isopropil-6'-desoxo-9,10-dihidro-ergotamina

20 P.F. 186° - 190°;  $[\alpha]_D^{20} = -63^\circ$  (c = 0,3 en dimetilformamida).

EJEMPLO 7: 6'-desoxo-ergotamina

P.F. 176° - 180°;  $[\alpha]_D^{20} = +17^\circ$  (c = 0,35 en dimetilformamida).

EJEMPLO 8: 6'-desoxo-ergocristina

5 EJEMPLO 9: 6'-desoxo-β-ergocriptina

EJEMPLO 10: 6'-desoxo-α-ergocriptina

EJEMPLO 11: 6'-desoxo-9,10-dihidroergocristina

P.F. 208° - 209° (descomp.);  $[\alpha]_D^{20} = -75^\circ$  (c = 0,8, piridina).

10 EJEMPLO 12: 6'-desoxo-9,10-dihidroergotamina

P.F. 165° - 168° (descomp.);  $[\alpha]_D^{20} = -78^\circ$  (c = 1, piridina).

Los compuestos de fórmula I exhiben actividad farmacológica. Los compuestos de fórmula I exhiben particularmente una actividad terapéutica coronaria tal como puede comprobarse por una dilatación coronaria y vasodilatación en el experimento del "gato con tórax abierto" con una dosis eficaz de aprox. 0,03 a aprox. 1 mg/kg i.v.

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes terapéuticos coronarios, por ej. para el tratamiento de angina pectoris.

Los compuestos también exhiben una actividad antihipertensiva como puede comprobarse por una reducción de la presión sanguínea en el experimento del gato con tórax abierto antes mencionado.

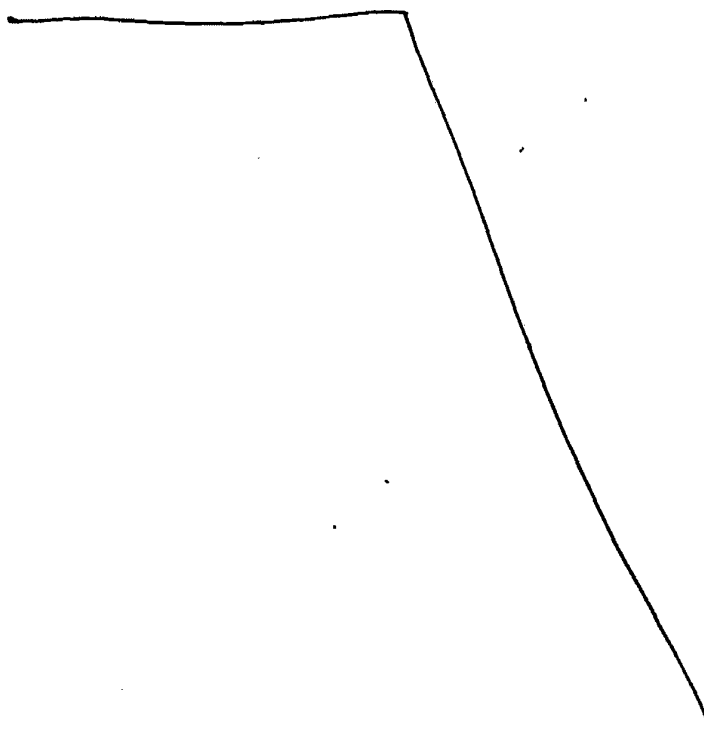
Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como antihipertensivos.

Una dosificación diaria indicada es de aprox. 10 a aprox. 300 mg , aplicada convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de unidad de dosis que contiene de aprox. 2 mg a aprox. 150 mg o en forma de preparación de acción retardada.

El compuesto del ejemplo 1 es el compuesto preferido.

Los compuestos pueden administrarse en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Tales formas de sal tienen el mismo orden de actividad como las formas de base libre. La presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I, tal como definido con anterioridad, en asociación con un diluyente o soporte farmacéutico. Tal composición puede ser formulada en forma de por sí conocida y puede presentarse, por ejemplo, en forma de solución o de tableta.

En un grupo de compuestos  $R_1$  es metilo, etilo o isopropilo,  $R_2$  es H,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ , n- ó iso- $C_3H_7$ , n-, iso- o sec.-butilo o bencilo,  $R_4$  es H,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ , n- ó iso- $C_3H_7$  ó n-, iso- ó sec.-butilo, y o cada una de  $R_6$  y  $R_7$  es hidrógeno o juntas forman un enlace.

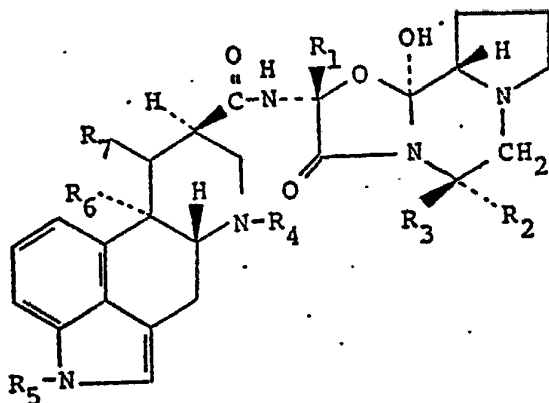


REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de alcaloides peptídicos del cornezuelo de centeno, de fórmula I,

5

10

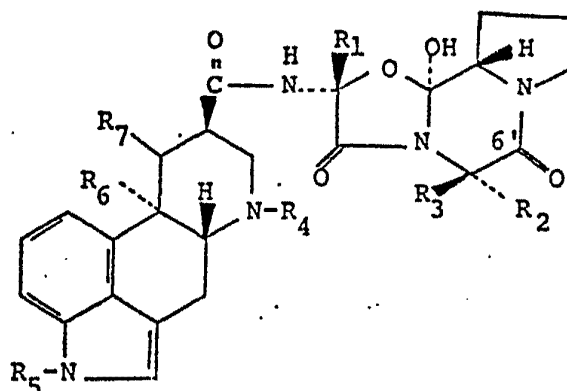


15

20

en donde  $R_1$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $R_2$  es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o bencilo,  $R_3$  y  $R_5$ , independientemente, son hidrógeno o metilo,  $R_4$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y  $R_6$  y  $R_7$ , juntas, forman un enlace simple, o cada una de  $R_6$  y  $R_7$  es hidrógeno, o  $R_6$  es metoxi y  $R_7$  es hidrógeno, caracterizado porque: a) se reduce el grupo carbonilo 6' en un compuesto de fórmula II,

5

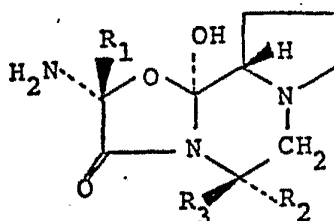


II

10

en donde  $R_1$  a  $R_7$  tienen los significados previamente indicados, o b) se condensa una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula III,

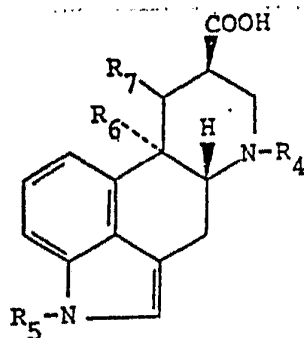
15



III

20

en donde  $R_1$  a  $R_3$  tienen los significados previamente indicados, con un derivado ácido reactivo de un compuesto de fórmula IV,



IV

en donde  $R_4$  a  $R_7$  tienen los significados previamente in-  
dicados.

5                    2ª.- Procedimiento para la obtención de de-  
rivados de alcaloides peptídicos del cornezuelo de cente-  
no, tal y como queda sustancialmente descrito en la pre-  
sente Memoria.

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

Madrid    2<sup>a</sup> JUL. 1978

SANDOZ, A.G.

10

~~Dr. J. Suárez Díez~~  
p. p. Fleming J. Suárez Díez

