

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

476972

10 ES	11 NUMERO	12 A1
21	22 FECHA DE PRESENTACION	
	10 ENE. 1979	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
622/78	20 de enero de 1.978	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 DERIVADOS DE ALCALOIDES PEPTIDOS DEL CORNEZUELO DE CENTENO.

71 SOLICITANTE (S)
SANDOZ, A.G.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
CH-4002 Basilea, Suiza.

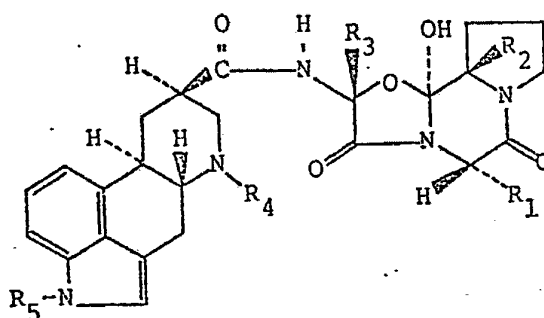
72 INVENTOR (ES)
Dr. Paul Stadler., Dr. Franz Troxler

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar con derivados de alcaloides péptidos del cornezuelo de centeno.

La invención proporciona un compuesto de fórmula I,



I

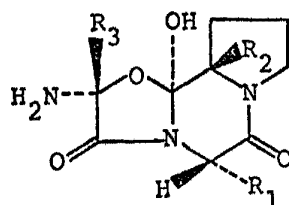
en donde R_1 es bencilo o bencilo substituído por hidroxí, cloro, flúor, carbamoilo, amino, alcanoilamino de 2 a 5 átomos de carbono, alquilo, alquilamino, alquilcarbamoilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, dialquilcarbamoilo o dialquilamido, cada grupo alquilo de los dos últimos radicales conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono,

R_2 , R_4 y R_5 son alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

R_3 es alquilo de 2 a 4 átomos de carbono.

El alcanilo generalmente contiene 2 átomos de carbono. Cada otro grupo de 1 a 4 átomos de carbono generalmente tiene un átomo de carbono. R_3 preferentemente es ramificada y significa, por ejemplo, isopropilo. R_1 generalmente significa bencilo, que puede ser monosustituído, y preferentemente es bencilo.

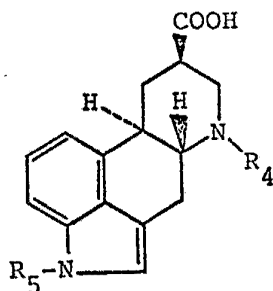
La presente invención también se relaciona con procedimientos para la producción de un compuesto de fórmula I, caracterizados porque se condensa una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula II,



II

en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados previamente indicados,

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



III

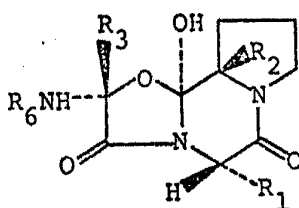
en donde R_4 y R_5 tienen los significados previamente indicados.

El procedimiento puede llevarse a cabo en forma análoga a los métodos conocidos de condensación para la producción de alcaloides péptidos del cornezuelo, cíclicos, análogos.

El derivado de ácido reactivo de un compuesto de fórmula III puede ser formado, por ejemplo, in situ. Preferentemente se emplea el producto de adición de un compuesto de fórmula III con dimetilformamida o dimetilacetamida y cloruro de oxalilo. La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de trietilamina o piridina. Disolventes adecuados son, por ejemplo, cloroformo, cloruro de metileno, dimetilformamida o acetonitrilo.

La reacción puede llevarse a cabo a temperaturas entre -30° y $+20^\circ\text{C}$.

Los compuestos de fórmula II son nuevos y forman parte de la presente invención. De acuerdo con la invención puede obtenerse una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula II mediante escisión del grupo protector de un compuesto de fórmula IV,



IV

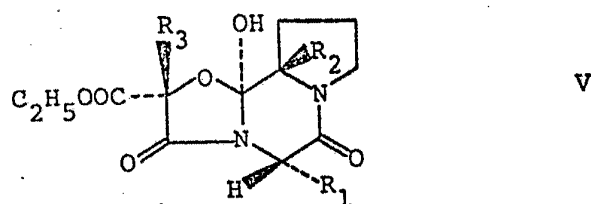
en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados previamente indicados, y

R_6 es un grupo protector,

en presencia de un ácido. El procedimiento puede efectuarse en forma análoga a los métodos conocidos para la escisión de grupos protectores de péptidos sensibles a las bases, análogos, por ejemplo mediante hidrogenólisis. El grupo protector preferentemente es el grupo benciloxycarbonilo. Es conveniente emplear como ácido un ácido mineral tal como ClH.

El compuesto de fórmula IV, en donde $R_6 =$ benciloxycarbonilo, puede ser producido formando primero el ácido correspondiente en forma de por sí

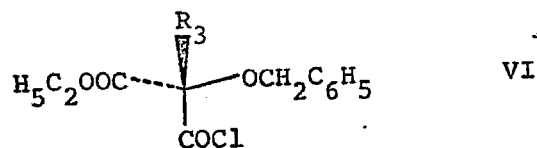
conocida a partir de un compuesto de fórmula V,



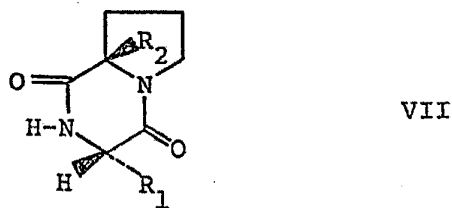
en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados previamente indicados,

convirtiendo luego en el compuesto benciloxicarbonil-amino correspondiente a través del cloruro de ácido y de la azida de ácido.

Un compuesto de fórmula V puede ser producido mediante reacción de un compuesto de fórmula VI,

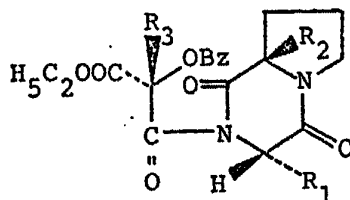


con un compuesto de fórmula VII,



10 y subsiguiente hidrogenación del producto resultante

de fórmula VIII.



VIII

En cuanto no se describa particularmente la producción de los materiales de partida, éstos son conocidos o pueden ser producidos de acuerdo con métodos de por sí conocidos, por ejemplo para la producción de péptidos.

Las sales de adición de ácido pueden ser producidas en forma de por sí conocida a partir de las bases libres de los compuestos de fórmula I y viceversa. Sales adecuadas incluyen: el clorhidrato y el metanosulfonato.

Los compuestos de fórmula I, es decir los compuestos de fórmula I en forma libre o en forma de sus sales fisiológicamente tolerables, se caracterizan por propiedades farmacodinámicas interesantes. Dichos compuestos pueden ser usados como medicamentos.

Dichos compuestos producen un estímulo de la secreción de prolactina. El efecto fomentador de

la secreción de prolactina puede ser comprobado en ratas machos a dosis desde 0,1 hasta 10 mg/kg s.c. por el método del ensayo de radioinmunidad mediante análisis de la concentración de prolactina en el suero.

5 En ratas hembras adultas también puede comprobarse la inducción de la pseudogravidez como indicadora de una secreción aumentada de prolactina, a dosis de 0,25 a 5,0 mg/kg s.c. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I pueden emplearse para la inhibición de la ferti-
10 lidad.

En la rata hembra juvenil (aprox. 40 g) puede comprobarse una inducción de la pubertad a dosis de 2 x 3 mg/animal oral por día después de un tratamiento de 10 días. Por lo tanto, los compuestos de
15 fórmula I pueden ser empleados en el tratamiento de la Pubertas tarda.

En ratas hembras adultas puede comprobarse un efecto mamotrópico en animales tratados previamente con estrógeno a dosis de 2 x 3 mg/kg s.c. por día
20 después de 5 días. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I pueden usarse en el caso de producción láctea deficiente.

Para los usos antes indicados, la dosis diaria es de aprox. 5 a 100 mg. Esta dosis puede administrarse facultativamente en dosis más pequeñas 2 a 4 veces por día o en forma de preparación de acción retardada. Una unidad de dosis, por ejemplo una tableta adecuada para administración oral, puede contener entre 1 y 50 mg del agente activo junto con los adyuvantes farmacéuticamente inertes, adecuados.

Los compuestos de fórmula I en forma libre o en forma de sus sales fisiológicamente tolerables, pueden ser administrados solos o en formas de dosificación adecuadas. Las formas medicamentosas, por ejemplo una tableta, pueden ser producidas de acuerdo con métodos conocidos.

Por lo tanto, la invención también se relaciona con medicamentos que contienen los compuestos de la invención, así como con la producción de dichos medicamentos en forma de por sí conocida. Para su producción pueden emplearse los adyuvantes y materiales de soporte generalmente usados en la farmacia.

En un grupo de compuestos R_1 significa bencilo o bencilo substituído por hidroxilo, amino, cloro, flúor, alquilo, alcoxi, alcancilamino o di-

alquilcarbamoilo, R_4 y R_5 significan alquilo con el significado antes mencionado, R_2 significa metilo y R_3 significa isopropilo.

Es sabido que mediante un grupo funcional, tal como, por ejemplo, el grupo amino, tal como se encuentra presente en un compuesto de fórmula II, puede sintetizarse un gran número de alcaloides péptidos del cornezuelo. Por ejemplo, un alcaloide péptido del cornezuelo, que tiene un grupo alquilo (C_{1-4}) en la posición 10'a y un grupo alquilo (C_{2-4}) en la posición 2', puede ser producido mediante condensación de un compuesto de fórmula II con un derivado de ácido reactivo de un ácido lisérgico, pudiéndose convertir facultativamente el producto resultante en un alcaloide péptido del cornezuelo que tiene un grupo alquilo (C_{1-4}) en la posición 10'a y un grupo alquilo (C_{2-4}) en la posición 2'.

El ejemplo siguiente ilustra la invención. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius y son sin corregir.

EJEMPLO: 1,10'- $\alpha\beta$ -dimetil-9,10-dihidro-ergocristina

[formaula I: $R_1 = CH_2C_6H_5$, $R_3 = R_4 = R_5 = CH_3$, $R_2 = CH(CH_3)_2$]

5 5,08 g (0,04 moléculas-gramo) de cloruro de oxalilo, diluïdos con 7 cc de acetonitrilo absoluto, se añaden, por gotas en el transcurso de 10 minutos a 100 cc de dimetilformamida absoluta enfriada hasta -20°. Después de otros 10 minutos a -20°, se le añade a la suspensión amarilla 11,35 g (0,04 moléculas-

10 gramo) de ácido 1-metil-9,10-dihidrolisérgico y se sigue agitando a -10 a 0° durante 30 minutos. Después de enfriar nuevamente hasta -20° se añaden lo más rápidamente posible, a la misma temperatura, 40 cc de piridina absoluta, seguidos de 9,65 g (0,02 moléculas-

15 gramo) de clorhidrato de (2R,5S,10aS,10bS)-2-amino-2-isopropil-5-bencil-10b-hidroxi-10a-metil-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina, obtenido en la forma descrita en la sección e) siguiente. Con el fin de finalizar la reacción, se agita a 0°

20 durante 2 horas, luego se enfría la suspensión hasta -15° y se añaden 40 cc de solución reguladora de citrato con un pH de 4, de tal modo que la temperatura no exceda -15°. Luego se vierte sobre solución de sosa 2 normal y se extrae con cloruro de metileno.

Después de secar las soluciones y de separar los componentes volátiles en un vacío, se obtiene un producto bruto cristalizado, el que se purifica mediante cromatografía sobre una cantidad 10 veces mayor de óxido de aluminio, actividad II. Con cloruro de metileno se eluye un producto casi incoloro, el que después de ser recristalizado de cloruro de metileno/alcohol proporciona el compuesto del título. P.F. 202 - 203° (descomposición); $[\alpha]_D^{20} = +2,9^\circ$ (c = 1,6, cloruro de metileno).

El compuesto requerido como material de partida se obtiene como sigue:-

a) (2'S,3S,9S)-2-(2'-benciloxi-2'-isopropil-O-etil-malonil)-1,4-dioxo-3-bencil-9-metil-octahidropirrolol[1,2-a]piracina

Una suspensión de 67,8 g de lactama de L-fenilalanil-L- α -metil-prolina $[[\alpha]_D^{20} = -86^\circ$ (c = 1, etanol)] en 40 cc de piridina absoluta y 35 cc de dioxano absoluto se enfría hasta 0° y se le añade, con agitación, 74,8 g de cloruro de éster monoetílico del ácido S-(+)-isopropil-benciloximalónico a 0-5° en el transcurso de 5 minutos. La suspensión blanca se calienta hasta 60° en el transcurso de 20 minutos y

se mantiene a esta temperatura durante 7 horas. Luego se vierte sobre hielo, se acidifica con ClH 2 normal y se extrae con éter. Los extractos de éter se lavan con agua de hielo, con solución de hidrogenocarbonato de sodio y nuevamente con agua de hielo. Las soluciones etéreas se secan bien con SO_4Na_2 y se libran cuidadosamente del disolvente. Después de secar en un alto vacío se obtiene una espuma de color naranja.

10 b) (2R,5S,10aS,10bS)-2-etoxicarbonil-2-isopropil-5-bencil-10b-hidroxi-10a-metil-3,6-dioxo-octa-hidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina

132 g del compuesto obtenido en la sección a) se hidrogenan en 1800 cc de alcohol con 35 g de paladio sobre carbón activo (10 % de Pd) como catalizador a 40 - 42° y a presión normal durante 20 horas. Una vez finalizada la absorción de hidrógeno, se separa el catalizador mediante filtración y se separa el disolvente en un vacío. El residuo se cristaliza de éter isopropílico/cloruro de metileno, con lo cual se obtiene el compuesto del título, puro, que tiene un P.F. de 105 -107°; $[\alpha]_D^{20} = +48,3^\circ$ (c = 1, etanol).

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

43 g del compuesto del título de la sección

5 b) se dejan reposar a temperatura ambiente en 105 cc de NaOH 2 normal durante 6 horas. La solución clara se ajusta a un pH de 7 con 26,5 cc de ClH 4 normal y se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase acuosa se ajusta a un pH de aprox. 1 con 26,5 cc de

10 ClH 4 normal, se enfría en un baño de hielo, con lo cual cristaliza el compuesto del título. Después de filtrar y de lavar nuevamente con un poco de agua de hielo, se obtiene el compuesto del título conteniendo 1 molécula-gramo de agua de cristalización. P.F. 116-

15 118° (descomposición); $[\alpha]_D^{20} = +25^\circ$ (c = 1, etanol).

d) (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-N-benciloxicarbonil-amino-2-isopropil-5-bencil-10b-hidroxi-10a-metil-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina

20 12,7 g de cloruro de oxalilo, diluídos con 20 cc de cloroformo absoluto, se añaden, por gotas, a una mezcla enfriada hasta -25° de 9,12 g de dimetilformamida absoluta y 50 cc de cloroformo absoluto en

el transcurso de 10 minutos. La solución clara, incolora, se sigue agitando a aprox. -10° durante 10 minutos, se le añade 21 g del compuesto del título de la sección c) junto con 50 cc de cloroformo absoluto, luego se deja reaccionar a -10 a -15° durante 10 minutos, con lo cual se obtiene una solución clara del compuesto de la sección c) en forma de cloruro de ácido. Luego se añaden de una vez 13 g de azida de sodio disueltos en 40 cc de agua a la solución de cloruro de ácido previamente enfriada hasta -25° , con fuerte agitación. Después de agitar enérgicamente durante 3 minutos a -5 a 0° , se añaden cuidadosamente 250 cc de solución de hidrogenocarbonato de potasio al 20%, se extrae tres veces con cloroformo frío, las fases orgánicas se secan bien con sulfato de sodio y la solución filtrada, clara se concentra hasta un volumen de aprox. 250 cc a una temperatura del baño de a lo más 25° . Luego se añaden 10,8 g de alcohol bencílico y una gota de ácido clorhídrico concentrado y se hierve al reflujo durante 40 minutos. La solución de la reacción se libra de los componentes volátiles tan completamente como posible en un vacío de chorro de agua y luego en un alto vacío a 90° y el residuo

se cristaliza de acetato de etilo/éter isopropílico.

El compuesto del título tiene un P.F. de 176-178°

(cloruro de metileno/acetato de etilo); $[\alpha]_D^{20} = +37^\circ$

(c = 2, etanol).

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

40,6 g del compuesto del título obtenido en la sección d) se hidrogenan en una mezcla de 120 cc de dimetilformamida absoluta, 275 cc de tetrahydrofurano absoluto y 18,5 cc de solución 5,6 normal de tetrahydrofurano/ácido clorhídrico en presencia de 9 g de catalizador de paladio/carbón activo (10% de Pd) a 20° y a presión normal. Después de agitar energicamente durante 10 minutos y después de una absorción de 1,75 litros de hidrógeno, queda finalizada la hidrogenación. El catalizador se separa mediante filtración y el filtrado incoloro se concentra en un vacío hasta que se obtiene un aceite viscoso. El aceite se recoge en 40 cc de tetrahydrofurano absoluto y 100 cc de éter absoluto, con lo cual cristaliza el compuesto del título. Los cristales se separan mediante filtración, se lavan con una mezcla de una parte de tetra-

10

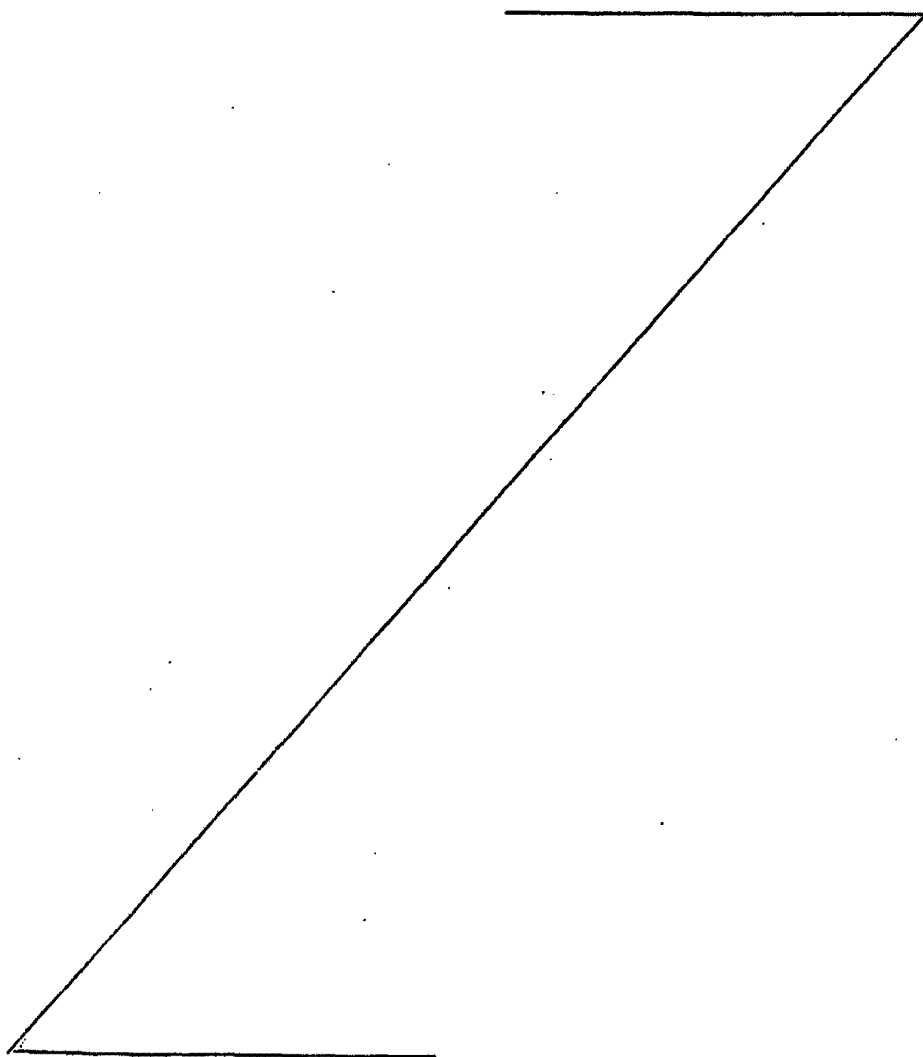
15

20

hidrofurano y 2 partes de éter, luego se secan en un
alto vacío a 20°; se obtienen cristales romboidales,
incoloros con una molécula de dimetilformamida de
cristalización. P.F. 107-109° (descomposición);

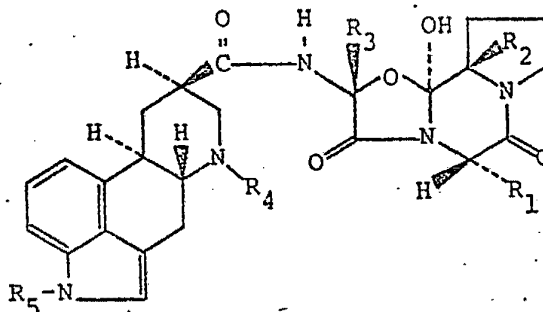
5 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +19,8^{\circ}$ (c = 1, dimetilformamida).

Descrita suficientemente la naturaleza
del invento, así como la manera de realizarlo en la prácti
ca, debe hacerse constar que las disposiciones anterior-
mente indicadas son susceptibles de modificaciones de
detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES:-

1.- Procedimiento para preparar derivados de alcaloides péptidos del cornezuelo de centeno, de fórmula I

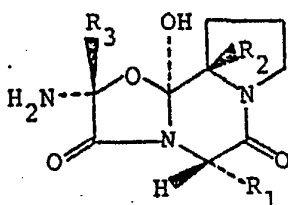


I

en donde R_1 es bencilo o bencilo substituído por
 hidroxí, cloro, flúor, carbamoilo, amino,
 5 alcanoilamino de 2 a 5 átomos de carbono,
 alquilo, alquilamino, alquilcarbamoilo o
 alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, di-
 alquilcarbamoilo o dialquilamido, cada
 grupo alquilo de los dos últimos radicales
 10 conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono,
 R_2 , R_4 y R_5 son alquilo de 1 a 4 átomos de
 carbono, y

R_3 es alquilo de 2 a 4 átomos de carbono,
 y sus sales de adición de ácido, caracterizado por-
 15 que se condensa una sal de adición de ácido de un

compuesto de fórmula II,

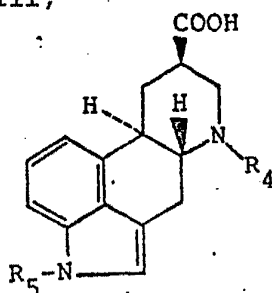


II

en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados previamente indicados,

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

5



III

en donde R_4 y R_5 tienen los significados previamente indicados,

y los compuestos de fórmula I resultantes se obtienen en forma de bases o de sales de adición de ácido.

10

2.- Procedimiento para preparar derivados de alcaloides péptidos del cornezuelo de centeno, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 20 hojas escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid, 10 ENE. 1979

SANDOZ, A.G.

~~J. W. GOMEZ ACEBO Y POMER~~

D. p. Firmado: J. Suarez Diaz

