



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A1
	21	484.445
	22	FECHA DE PRESENTACION
		25.9.79

PATENTE DE INVENCION

Expedida al Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente solicitud y con el contenido de la Memoria adjunta.

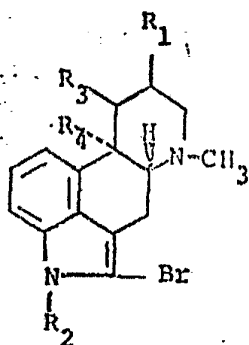
30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 2268/78	26.9.78	YUGOSLAVIA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 519/02	
60 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA BROMACION DE DERIVADOS DE ALCALOIDES DEL CORNEZUELO DEL CENTENO.		
71 SOLICITANTE (S)		
SANDOZ AG.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
CH-4002 BASLE - SUIZA.		
72 INVENTOR (ES)		
Milan Jurgec; Rudolf Rucman; Branko Stanovnik y Miha Tisler, todos de nacionalidad yugoslava.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.		

PERFECCIONAMIENTOS EN O RELACIONADOS CON COMPUESTOS
ORGANICOS

La presente invención se relaciona con procedimientos de bromación, especialmente para la bromación selectiva de compuestos sensibles tales como los alcaloides del cornezuelo de centeno, por ejemplo α -ergocriptina.

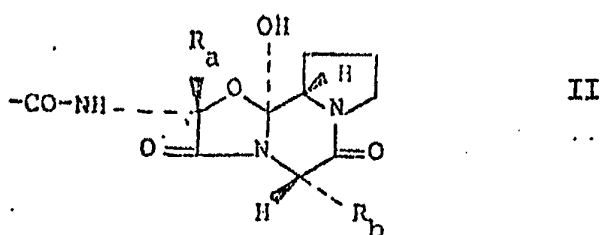
La bromación de α -ergocriptina con un agente de bromación suave, por ejemplo N-bromosuccinimida, N-bromocaprolactama, N-bromoftalamida y bromo/dioxano es conocida [véase la Patente Suiza no. 507249]. Recientemente también se ha propuesto la bromación de α -ergocriptina empleando pirrolidona-(2)-tribromhidrato o N-bromosacarina en presencia de un iniciador de radicales (Memoria de Patente Alemana para publicación 2752532).

La presente invención proporciona un procedimiento novedoso y ventajoso para la producción de un compuesto de fórmula I:



I

en donde R_1 es carboxilo, alcoxi(C_{1-5}) carbonilo, amido, alquil(C_{1-5})amido, di(alquil(C_{1-5})amido o un radical amido de fórmula II:



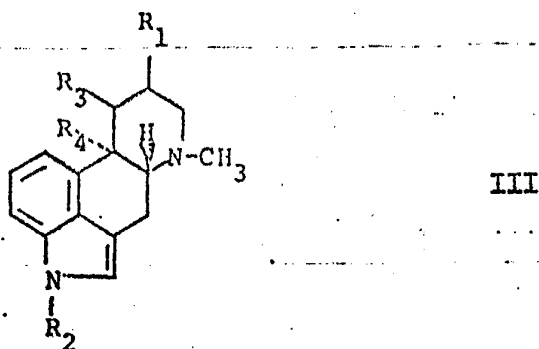
5 en donde R_a es alquilo (C_{1-4}), y

R_b es alquilo (C_{1-4}) o bencilo,

R_2 es hidrógeno o alquilo (C_{1-4}), y

6 R_3 es hidrógeno y R_4 es hidrógeno o alcoxi (C_{1-4}),

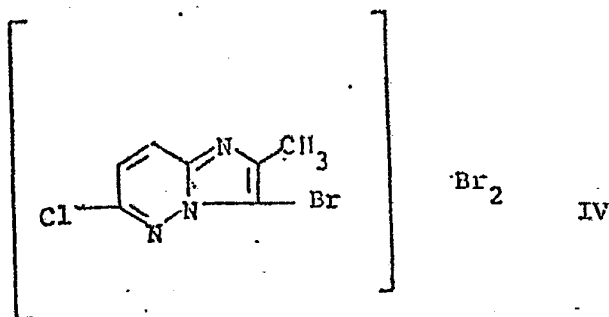
10 R_3 y R_4 , juntas, son un enlace simple, caracterizado porque se broma un compuesto de fórmula III:



20 en donde R_1 a R_4 tienen los significados previamente indicados,

con un complejo de bromo de 3-bromo-6-cloro-2-metil-imidazo [1,2-b] piridacina.

25 Este agente de bromación puede prepararse, por ejemplo, reaccionando 3-bromo-6-cloro-2-metil-imidazo [1,2-b] piridacina ó 6-cloro-2-metil-imidazo [1,2-b] piridacina con un exceso de bromo. Se cree que el producto comprende dibromuro de 3-bromo-6-cloro-2-metil-imidazo [1,2-b] piridacina de fórmula IV:



El agente de bromación posee propiedades especialmente ventajosas. Por ejemplo, tal agente es selectivo y no conduce a grandes cantidades de productos laterales; es soluble en una gran diversidad de disolventes orgánicos, por ejemplo disolventes halogenados, y es estable en solución; un exceso de agente de bromación puede ser destruido con facilidad y el producto bromado puede ser separado fácilmente de la mezcla de la reacción. El agente de bromación puede ser regenerado fácilmente de la 3-bromo-6-cloro-2-metilimidazo[1,2-b]piridacina formada en la reacción.

En las fórmulas I y III la cadena lateral en la posición 8 puede tener la configuración α ó preferentemente la configuración β . La reacción de bromación tiene lugar estereoespecíficamente porque la epimerización en la posición 8 es inesperadamente mínima.

Para los alcaloides del cornezuelo de centeno antes mencionados, es preferible usar una proporción de 1 molécula-gramo de alcaloide del cornezuelo y 1,2 a 1,5 moléculas-gramo de agente de bromación (basado en la fórmula IV). La reacción de bromación se efectúa preferentemente usando cloruro de metileno u otro alcano (C_{1-3}) clorado, apropiado, como disolvente. Temperaturas de reacción adecuadas son por ejemplo, de aprox. $-10^{\circ}C$ a aprox. $100^{\circ}C$. A la temperatura ambiente pueden obtenerse sorprendentemente rendimientos satisfactorios, por ejemplo, en unos cuantos minutos.

1 Un exceso de agente de bromación en la mezcla de
la reacción puede ser desactivado mediante la adición de,
por ejemplo, acetona e hidróxido de amonio. Con esto se fa
cilita el aislamiento del producto bromado. Pueden usarse
5 métodos de aislamiento de por sí conocidos, por ejemplo,
la extracción líquido/líquido y la cromatografía de colum
na, con el fin de obtener el producto bromado en forma pura

De la mezcla de la reacción puede aislarse 3-bro
mo-6-cloro-2-metil-imidazo[1,2-b]piridacina. Esta puede ser
10 convertida de nuevo en el agente de bromación mediante tra
tamiento con un exceso de bromo en ácido acético concentra
do.

El agente de bromación puede ser producido ini
cialmente mediante reacción de 3-bromo-6-cloro-2-metil-imi
15 dazo[1,2-b]piridacina o 6-cloro-2-metil-imidazo[1,2-b] piri
dacina con un exceso de bromo en ácido acético concentrado,
y recogiendo el precipitado resultante.

La bromación de 6-cloro-2-metil-imidazo[1,2-b] pi
ridacina ha sido descrita por Kobe et al Tetrahedron, 24,
20 239 (1968), pero no se indica allí que el complejo de bromo
formado puede ser usado como agente de bromación. La 3-bro
mo-6-cloro-2-metil-imidazo[1,2-b]piridacina puede ser prepa
rada en la forma descrita en el artículo Tetrahedron antes
mencionado y puede ser bromada en forma análoga a la broma
25 ción de 6-cloro-2-metil-imidazo[1,2-b]piridacina y el com
plejo de bromo puede ser purificado en forma de por sí co
nocida. El rendimiento de agente de bromación puede ser
aumentado convenientemente mediante la bromación de cual
quier material de partida no reaccionado en el complejo de
30 bromo, el complejo puede purificarse además mediante recris

1 talización a partir del ácido acético, lavando los cristales con éter y secando, por ejemplo, a 30^o centígrados en vacío.

5 El complejo puede contener bromo además del representado por la fórmula IV, por ejemplo, en forma de HBr.

En los ejemplos siguientes todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius y son sin corregir.

EJEMPLO 1: 2-bromo-9,10-dihidroergotamina

10 0,584 g (1 milimol) de 9,10-dihidroergotamina se disuelven en 20 cc de cloruro de metileno. La solución se agita y se añaden 0,612 g (1,5 milimoles) de dibromuro de 3-bromo-6-cloro-2-metil-imidazo[1,2-b]piridacina en 180 cc de cloruro de metileno. Después de haber agitado la mezcla durante 2 minutos a temperatura ambiente, se añaden 10 cc de acetona y 100 cc de hidróxido de amonio acuoso al 2%. La fase de cloruro de metileno se separa y la fase acuosa se extrae dos veces con porciones de 200 cc de cloruro de metileno. Los extractos combinados de cloruro de metileno se concentran para dar un residuo seco.

15 Este residuo se aplica a una columna conteniendo 50 g de gel de sílice. Usando un eluyente de cloruro de metileno conteniendo 5% de etanol, se eluyen 0,23 g de 3-bromo-6-cloro-2-metil-imidazo[1,2-b]piridacina.

20 La elución ulterior proporciona 2-bromo-9,10-dihidro-ergotamina pura; 0,33 g; rendimiento del 50%. P.F. 198-200^o y $[\alpha]_D^{20} = -84^{\circ}$ (c = 1, piridina).

25 Reemplazando la 9,10-dihidro-ergotamina por una cantidad equivalente de:

- 30 a) α -ergosina;
b) 9,10-dihidro- α -ergosina;

1 c) α -ergocriptina;

d) α -ergosinina;

e) dietilamina de ácido (5R,8R)lisérgico; 6

f) éster metílico de ácido 1-metil-9,10-dihidrolisérgico,
se obtienen, respectivamente:-

5 a) 2-bromo- α -ergosina; rendimiento del 81%, P.F.

183-185 Ω (descomp.) $[\alpha]_D^{20} = -91,6\Omega$ (c = 1, cloroformo);

b) 2-bromo-9,10-dihidroergosina; rendimiento del 69%,

P.F. 186-188 Ω (descomp.) $[\alpha]_D^{20} = -40\Omega$ (c = 1, metanol);

10 c) 2-bromo- α -ergocriptina; rendimiento del 75%, P.F.

215-218 Ω $[\alpha]_D^{20} = -98\Omega$; (c = 1, piridina); $[\alpha]_D^{20} = -195\Omega$;

(c = 1, cloruro de metileno);

d) 2-bromo- α -ergosinina; rendimiento del 70%, P.F.

188-190 Ω ; $[\alpha]_D^{20} = +403\Omega$; (c = 1, cloroformo);

15 e) dietilamida de ácido (5R,8R)-2-bromo-lisérgico; rendi-

miento del 73,4% después de la recristalización a partir
de éter del residuo seco antes de la cromatografía, P.F.

122-125 Ω ; $[\alpha]_D^{20} = +17\Omega$ (c = 1, piridina);

20 f) éster metílico de ácido 2-bromo-1-metil-9,10 dihidroli-

sérgico; rendimiento del 65% después de la recristaliza-
ción del residuo seco a partir de metanol/agua (85:15 por

volumen) antes de la cromatografía; P.F. 166-168 Ω ; $[\alpha]_D^{20}$

$[\alpha]_D^{20} = -94\Omega$ (c = 0,5, cloroformo)

25 EJEMPLO 2: Regeneración de dibromuro de 3-bromo

6-cloro-2-metil-imidazo[1,2-b]pirida

cina

0,23 g (0,93 milimoles) de 3-bromo-6-cloro-2-me-
til-imidazo[1,2-b]piridacina, obtenida del ejemplo 1, se
disuelven en 2 cc de ácido acético concentrado y se trata
30 con 1,39 milimoles de bromo elemental. Después de un rato

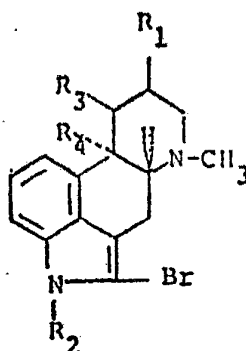
1 cristaliza de la mezcla de la reacción el dibromuro de 3-
bromo-6-cloro-2-metil-imidazo [1,2-b] piridacina. Este se
separa mediante filtración y se seca. Rendimiento: 0,38 g,
(89,4%), P.F. 217-220°.

5 En resumen, La Patente de Invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la bromación de derivados
de alcaloides del cornezuelo del centeno de fórmula I:

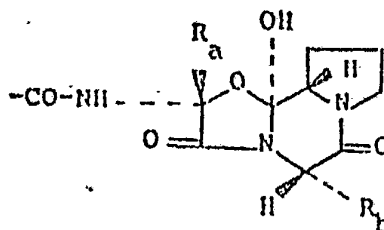
10



15

donde R₁ es carboxilo, alcoxi(C₁₋₅)carbonilo, amido, alquil
(C₁₋₅)amido, di(alquil(C₁₋₅)) amido o un radical
amido de fórmula II:

20



25

donde R_a es alquilo(C₁₋₄), y
R_b es alquilo(C₁₋₄) o bencilo,

30

1

R₂ es hidrógeno o alquilo (C₁₋₄), y

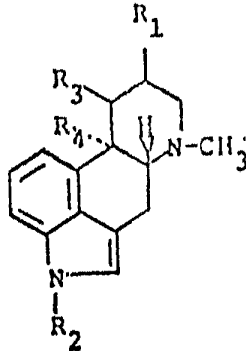
6

R₃ es hidrógeno y R₄ es hidrógeno o alcoxi (C₁₋₄),

6

R₃ y R₄, juntas, son un enlace simple, caracteriza
do porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula III:

5



10

15

donde R₁ a R₄ tienen los significados previamente indicados,
con un complejo de bromo de 3-bromo-6-cloro-2-metil-imidazo
[1,2-b] piridacina.

20

2. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita
por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA BROMACION DE DERIVADOS DE AL-
CALOIDES DEL CORNEZUELO DEL CENTENO.

25

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de nueve páginas me-
canografiadas.

Madrid, 25 Septiembre 1.979
BERNARDO UNGRIA

30