

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 158**

51 Int. Cl.:

**C07D 457/02** (2006.01)

**C07D 457/04** (2006.01)

**C07D 457/06** (2006.01)

**A61K 31/48** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2009 E 09738141 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.02.2015 EP 2294067**

54 Título: **Preparación de ésteres alquílicos del ácido 9-10-dihidrolisérgico N-6 desmetilados**

30 Prioridad:

**29.04.2008 EP 08155371**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**02.06.2015**

73 Titular/es:

**LEK PHARMACEUTICALS D.D. (100.0%)  
Verovskova 57  
1526 Ljubljana, SI**

72 Inventor/es:

**CASAR, ZDENKO y  
MESAR, TOMAZ**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 537 158 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Preparación de ésteres alquílicos del ácido 9-10-dihidrolisérgico N-6 desmetilados

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un proceso para producir ésteres alquílicos del ácido 9,10-dihidrolisérgico N-6 desmetilados, que comprende una etapa de N-6 desmetilación de ésteres alquílicos del ácido 9,10-dihidrolisérgico con cloroformatos, que pueden formar una etapa en la síntesis de fármacos alcaloides del cornezuelo del centeno.

Antecedentes de la invención

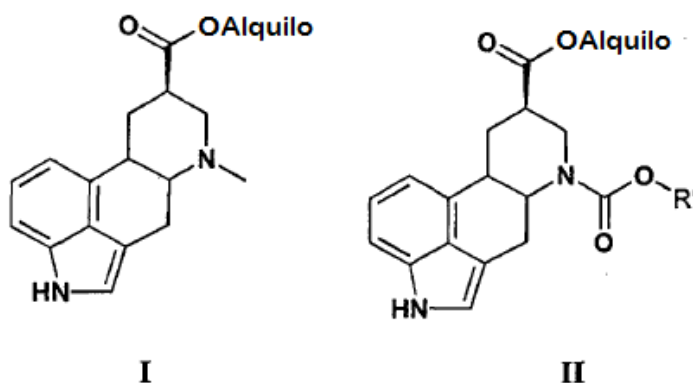
10 La N-6 desmetilación de ésteres alquílicos del ácido 9,10-dihidrolisérgico (en las próximas veces abreviado como DHLSAlquilo, por ejemplo su éster metílico (DHLSMe), puede constituir una etapa útil en la síntesis química de diversos fármacos alcaloides del cornezuelo de centeno, los cuales tienen una serie de actividades médicas. Una síntesis conveniente para la N-6 desmetilación fue revelada hace unas décadas por A. M. Crider et al. in Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 70 (12), pp. 1319-1321 (1981).

15 El objeto de la presente invención es proveer un proceso mejorado para producir ésteres alquílicos del ácido 9,10-dihidrolisérgico N-6 desmetilados, y proveer mejores fármacos de alcaloides del cornezuelo del centeno y productos intermedios de los mismos.

Resumen de la invención

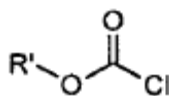
20 De acuerdo con un aspecto, la presente invención provee un proceso para producir el éster alquílico del ácido 9,10-dihidrolisérgico N-6 desmetilado, que comprende una etapa de N-6 desmetilación de un éster alquílico del ácido 9,10-dihidrolisérgico con cloroformato, **caracterizado porque** la etapa de N-6 desmetilación se lleva a cabo en presencia de una base orgánica como un catalizador orgánico.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención provee un proceso para convertir un compuesto de fórmula I (DHLSAlquilo) en un compuesto de fórmula II (DHLSAlquilo-F),



en donde R' es un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, proceso que comprende las etapas de:

- 25
- proveer y mantener preferiblemente un medio de reacción libre de agua y/o HCl, y
  - hacer reaccionar el DHLSAlquilo con cloroformato, que se define por la fórmula



30 con R' que tiene el significado mencionado anteriormente, en dicho medio de reacción libre de agua y/o HCl, opcionalmente en presencia de una base orgánica como un catalizador orgánico para obtener el compuesto de fórmula II (DHLSAlquilo-F), donde al menos se realiza una etapa adicional de eliminación de agua y/o HCl.

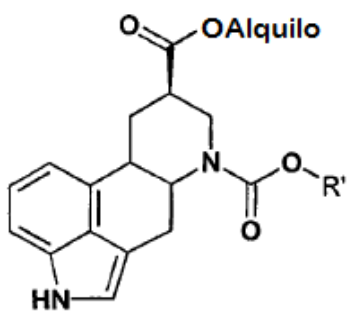
En otro aspecto, la presente invención provee un proceso como se define anteriormente, en donde la relación de cloroformiato usado en total en comparación con el éster alquílico del ácido 9,10-dihidrolisérgico utilizado en total para la etapa de *N*-6 desmetilación es menor que 5 equivalentes para 1 equivalente, respectivamente.

5 El proceso definido en los aspectos anteriores se puede utilizar beneficiosamente en un proceso para la preparación de fármacos alcaloides del cornezuelo del centeno.

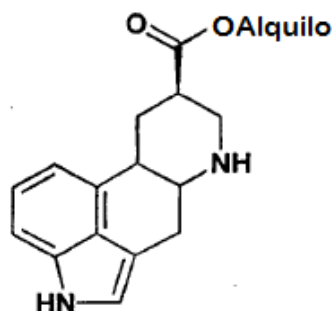
Los compuestos y fármacos mencionados anteriormente se obtienen proporcionando los medios de reacción correspondientes, respectivamente, que contienen dichos compuestos y fármacos, por ejemplo, el medio de reacción de desmetilación a partir de la *N*-6 desmetilación del éster alquílico del ácido 9,10-dihidrolisérgico de la invención, pero que es libre, preferiblemente totalmente libre de las impurezas definidas anteriormente. Luego, los compuestos y fármacos deseados, se pueden aislar en forma pura.

Por lo tanto, en una realización particular, la presente invención provee un proceso para la preparación de un fármaco alcaloide del cornezuelo de centeno, que comprende: un proceso como se define anteriormente para la obtención de

un compuesto intermedio de fórmula II (DHLSAlquilo-F) o un compuesto intermedio de fórmula III (H-DHLSAlquilo),

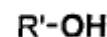
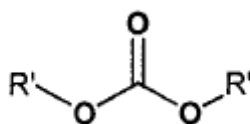
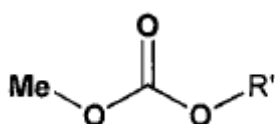


II

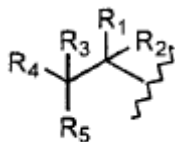


III

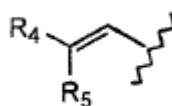
15 dicho compuesto intermedio de fórmula II (DHLSAlquilo-F) o de fórmula III (H-DHLSAlquilo) que es libre de cualquiera de las impurezas de fórmula



20 en donde R' es un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, particularmente en donde R' se define por la fórmula IV o V



IV



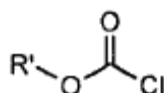
V

25 en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, son iguales o diferentes y pueden ser átomos de hidrógeno o se seleccionan de los átomos de halógenos (F, Cl, Br, I), y en donde R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, y R<sub>5</sub>, son iguales o diferentes y pueden ser átomos de hidrógeno o se seleccionan de átomos de halógenos (F, Cl, Br, I), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, y cicloalqueno C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido o arilo;

y realizando nuestras etapas adicionales de síntesis para obtener el fármaco alcaloide del cornezuelo de centeno.

5 El término "alquilo" usado en este documento, si no se especifica lo contrario, se corresponde con el significado típico de, por ejemplo, grupos alquilo orgánicos de cadena lineal o de cadena ramificada, no sustituidos o sustituidos, que posiblemente contienen enlaces dobles C = C y/o heteroátomos tales como O, S, N con otros sustituyentes opcionales, convenientemente por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo, o similares.

El término "N-6 desmetilación" utilizado en este documento significa el reemplazo de un grupo metilo por otro grupo, más particularmente significa sustitución por un grupo formiato que se define por



con R' que tiene el significado mencionado anteriormente, o una sustitución por hidrógeno.

10 Por lo tanto, el objeto mencionado anteriormente básicamente se resuelve por el objeto de las actuales reivindicaciones 1, 5, 10, 12, 13 y 14. Las realizaciones preferidas se exponen en las sub-reivindicaciones de las mismas.

#### Breve descripción de los dibujos

15 La Fig. 1 muestra la química del proceso basado en la técnica anterior, de la cual resultarán evidentes las adaptaciones y optimizaciones de acuerdo con una realización de la presente invención;

La Fig. 2 muestra la química del proceso organocatalítico, que reemplaza el sistema de bicarbonato inorgánico de la Fig. 1, formando la base para otra realización de la presente invención;

La Fig. 3 muestra de forma ilustrativa un posible esquema de síntesis para la obtención de fármacos alcaloides del cornezuelo de centeno, tal como por ejemplo cabergolina o pergolida.

20 Fig. 4 muestra una comparación de la cinética de conversión del DHLMe al DHLMe-F para el estándar adaptado y optimizado (en el sentido de la adición continua de TCECF), y para los procesos organocatalíticos de acuerdo con diversas realizaciones de la presente invención.

#### Descripción detallada de la invención, sus ventajas y realizaciones preferidas

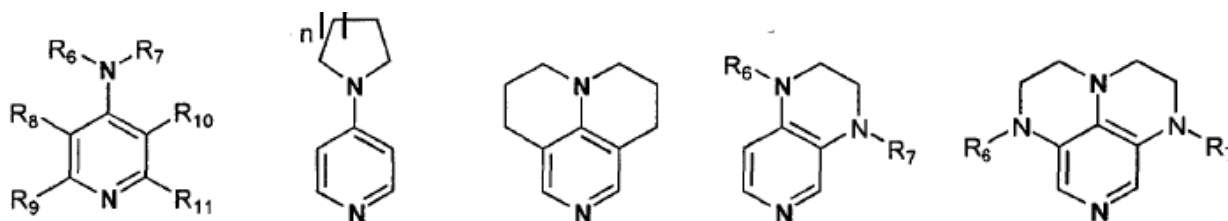
25 En la presente invención, se constató que el sistema de síntesis descrito por Crider et al., no es aplicable de forma industrial debido a su no escalabilidad de la escala de laboratorio a la escala industrial. Se reconoció que los bicarbonatos inorgánicos, como se requiere en la ruta de síntesis revelada por Crider et al., ejercen un efecto perjudicial mediante la introducción de un ciclo auto-sostenible (conducción, conservación) de las reacciones químicas que producen y acumulan agua, HCl y otros productos secundarios tales como carbonatos orgánicos en el sistema, lo que eventualmente bloquea la reacción de desmetilación. Las reacciones químicas que son  
30 presumiblemente relevantes en el sistema de reacción de la etapa de desmetilación se muestran en la Fig. 1, como se ilustra por el ejemplo en donde el cloroformiato se materializa por cloroformiato de tricloroetilo (TCECF). Sin adaptaciones y control del sistema de reacción apropiados, esto produce que por un ciclo, al menos se liberen 3 moléculas de agua de una molécula inicial de agua (que se origina a partir del solvente o la humedad) a través de la liberación de 3 moléculas de HCl por ciclo y su reacción con HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Por lo tanto, la presencia de agua se  
35 amplificaría y se acumularía a partir de agua inicial en el sistema durante la reacción y eventualmente bloquearía el progreso de la reacción de desmetilación a través del HCl liberado y co-acumulado, este último que protona el átomo de nitrógeno 6-N de la estructura de ergolina básica y por lo tanto lo bloquea para reaccionar con el cloroformiato (en este documento TCECF). Se ha encontrado que los problemas de acumulación de agua y HCl identificados por los presentes inventores, se vuelven pronunciados especialmente cuando el sistema de reacción sea ampliado.

40 Sin embargo, se encontró ahora, sorprendentemente, que cuando se aplica el catalizador orgánico en la etapa de N-6 desmetilación, como se muestra en la Fig. 2 de forma ilustrativa haciendo referencia de nuevo a la utilización del reactivo cloroformiato de tricloroetilo (TCECF), una liberación de agua y por lo tanto se evita la acumulación de agua durante su función. En consecuencia, se pueden prevenir o minimizar así la liberación y la acumulación del HCl. Esto conduce a un aumento significativo del rendimiento del producto, especialmente a escala industrial, en  
45 comparación con el procedimiento original revelado por Crider et al. Por lo tanto, de acuerdo con un enfoque de solución de la presente invención, la etapa de N-6 desmetilación se lleva a cabo en presencia de un catalizador orgánico. En este enfoque, el bicarbonato de potasio u otros bicarbonatos o posiblemente también otras bases inorgánicas, y los problemas asociados con los mismos, seguramente se pueden evitar.

Además, los hallazgos de la presente invención proveen otro enfoque de solución alternativo de los problemas asociados con el sistema de síntesis por Crider et al. A saber, si se observa un cuidado especial para asegurar una ausencia y preferiblemente una ausencia total de agua inicial, la probabilidad de reacciones de liberación de HCl y de acumulación de agua como se muestra en la Fig. 1 se reduce y minimiza significativamente, incluso si no se utiliza un catalizador orgánico. Por lo tanto, proporcionando un medio de reacción libre de agua y/o HCl ya desde el principio antes de que se inicie la reacción de desmetilación para proceder mediante la adición de un sustrato correspondiente, tiene un notable y - especialmente cuando se ve desde una escala de laboratorio - efecto impredecible de aumentar significativamente el rendimiento del producto. Este efecto se vuelve particularmente importante en una escala industrial, cuando se utilizan bases inorgánicas tales como bicarbonatos como eliminadores de ácidos liberados.

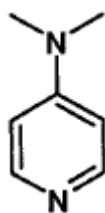
Los enfoques de solución de la presente invención descritos anteriormente se pueden combinar ventajosamente.

Cuando se utiliza un catalizador orgánico para la etapa de *N*-6 desmetilación en el proceso de acuerdo con la presente invención, se selecciona un compuesto orgánico que tiene una función de aceptor de protones. Un compuesto orgánico que tiene una función de aceptor de protones puede actuar como el catalizador para la reacción de desmetilación. Y puede capturar cualquier HCl remanente durante la reacción. Por consiguiente, el catalizador orgánico por lo general es una base orgánica. El catalizador orgánico preferido de acuerdo con la presente invención se selecciona del grupo que consiste en aminas orgánicas estéricamente impedidas, aminas orgánicas secundarias y terciarias, aminas aromáticas y aminas orgánicas heterocíclicas. Los ejemplos apropiados de tales aminas orgánicas incluyen, pero no se limitan a trietilamina, piridina y derivados de piridina, formas sustituidas o no sustituidas de dialquilaminopiridina y particularmente dimetilaminopiridina, *N*-etilmorfolina, imidazol, *N*-etil-diisopropilamina, *N*-etilmorfolina trietilamina, 1,5-diazabicyclo [4.3.0] non-5-eno, y similares. El catalizador orgánico utilizado según la presente invención, particularmente se selecciona del grupo de compuestos que consisten de dimetilaminopiridina (DMAP) y análogos de DMAP de las siguientes fórmulas generales:



en donde  $R_6$  a  $R_{11}$  independientemente uno del otro, significan H o grupo alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , y  $n$  es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

Más preferiblemente 4- (dimetilamino) piridina (DMAP)



se utiliza como el catalizador orgánico.

El uso de DMAP y otros análogos de la misma como catalizador en la síntesis orgánica de tales reacciones de acilación se describen, por ejemplo, en D.J. Berry et al. ARKIVOC 2001 (i), pp. 201-226, and R. Murugan and E.F.V Scriven, Aldrichimica Acta 2003, 36, pp. 21 - 27.

Cuando, en la realización alternativa de la presente invención, no se utiliza un catalizador orgánico para la etapa de *N*-6 desmetilación o si es sólo opcional, es importante que un medio de reacción libre de agua y/o HCl, más preferiblemente totalmente libre de agua se proporcione por adelantado de partida, o a más tardar simultáneamente con la realización de la etapa de desmetilación real y, específicamente, al convertir un compuesto de fórmula I (DHLSAlquilo) en un compuesto de fórmula II (DHLSAlquilo-F). La importancia de esta condición es más pronunciada, ya que el sistema de reacción se escala a partir de escala de laboratorio a escala de banco y sobre todo a escala industrial. Esto se aplica particularmente cuando se utilizan a gran escala en una cantidad por encima de 1 kg del éster alquílico del ácido 9,10-dihidrolisérgico (compuesto de fórmula I; DHLSAlquilo), debido a que el aumento de la escala incrementa el riesgo de que cualquier cantidad mínima de agua inicial esté presente en el sistema, que con el tiempo se acumulen más moléculas de agua y se liberen más moléculas de HCl por ciclo de



en un momento deseado. Un medio de reacción que contiene cloroformiato preferiblemente se somete a un tratamiento térmico, preferiblemente bajo reflujo, durante algunos períodos de tiempo, por ejemplo al menos 1, preferiblemente al menos 2 y más preferiblemente al menos 3 horas. Opcionalmente, después del enfriamiento, el medio de reacción se puede purgar con flujo de gas inerte, tal como purga de nitrógeno y/o puede ser sometido a evacuación. Posteriormente, el catalizador orgánico como se describe anteriormente se puede adicionar en este punto y se puede mezclar con el medio de reacción durante un período de tiempo, opcionalmente seguido por otra etapa de eliminación de agua y/o HCl, tal como la purga de gas inerte y/o evacuación. De acuerdo con la realización preferida, no antes de ese momento se adiciona el sustrato DHLSAlquilo, para comenzar con la reacción real de desmetilación.

En otra optimización de una etapa desmetilación de acuerdo con una realización preferida de la presente invención, que se puede utilizar con cualquier realización descrita anteriormente, o ambas, se adiciona de forma continua cloroformiato al sistema de reacción. El término "se adiciona continuamente" significa que bien sea se adiciona lenta y gradualmente una cantidad dada de cloroformiato, o se adiciona una cantidad dada de cloroformiato intermitentemente pero en múltiples porciones, tales como en dos, preferiblemente en tres y más preferiblemente en cuatro o más porciones.

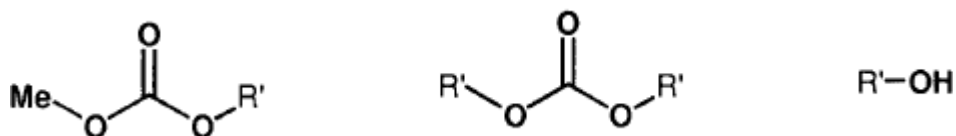
Después de la reacción de *N*-6 desmetilación, el grupo carbamato del compuesto de fórmula II (DHLSAlquilo-F) se puede someter a otras reacciones de acuerdo con las opciones y la elección del experto en la técnica, tal como la ruta adicional de síntesis diseñada para obtener un fármaco alcaloide del cornezuelo del centeno deseado. El grupo carbamato del compuesto de fórmula II (DHLSAlquilo-F) se puede escindir por métodos conocidos en la técnica, para dar el compuesto de fórmula III (HDHLSAlquilo). El compuesto de fórmula III (H-DHLSAlquilo) del mismo modo puede ser sometido a otras etapas de reacción y de síntesis para obtener diversos fármacos alcaloides del cornezuelo del centeno, por métodos conocidos o aparentes para el experto en la técnica.

Una realización particularmente ventajosa de la presente invención reside en que la relación molar del cloroformiato co-reactante utilizado en total en comparación con el éster alquílico del ácido 9,10-dihidrolisérgico utilizado en total para la etapa de *N*-6 desmetilación puede reducirse significativamente en comparación con la técnica anterior. Sorprendentemente, el proceso de la presente invención permite una reducción de la relación anteriormente mencionada a menos de 5 equivalentes de cloroformiato para 1 equivalente de éster alquílico del ácido 9,10-dihidrolisérgico en la etapa de *N*-6 desmetilación.

Por lo tanto, la presente invención provee un proceso robusto, fiable, económico y escalable para la *N*-6 desmetilación de ésteres alquílicos del ácido 9,10- dihidrolisérgico con cloroformiato, con particular importancia del aumento de rendimiento del producto a escala industrial. Por lo tanto, el proceso de acuerdo con la presente invención es particularmente apropiado para ser realizado en una gran escala mediante el uso de una cantidad de éster alquílico del ácido 9,10- dihidrolisérgico por encima de 1 kg, más preferiblemente por encima de 2 kg e incluso por encima de 4 kg. Seguir el concepto de la presente invención permite que la etapa de desmetilación, para la obtención de un compuesto intermedio de fórmula II (DHLSAlquilo-F), se termine en menos de 24 horas.

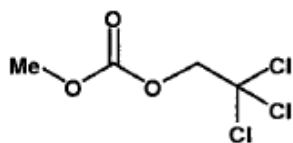
Por lo tanto, otro aspecto particularmente ventajoso de la presente invención es el uso del proceso de acuerdo con la presente invención como se describe anteriormente en un proceso para la preparación de fármacos alcaloides del cornezuelo del centeno. Las ventajas de la presente invención son variables para todo el esquema de preparación de la síntesis del fármaco alcaloide del cornezuelo del centeno total.

Una adicional ventaja y realización particularmente preferida de la presente invención es que los compuestos intermedios de DHLSAlquilo-F o H-DHLSAlquilo, y en consecuencia cualquier fármaco alcaloide del cornezuelo del centeno final obtenido de la misma, son factibles de ser libres, beneficiosamente en su totalidad libres de las impurezas de las siguientes fórmulas, que de otro modo aparecerían siguiendo las rutas de síntesis convencionales:

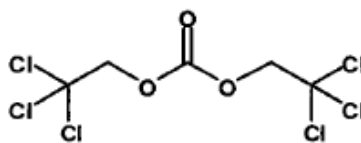


en donde R' es el grupo hidrocarburo derivado del reactivo de cloroformiato. Específicamente, R' es como se define anteriormente.

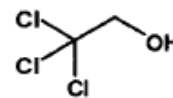
Basándose en la realización preferida de la presente invención el uso de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (TCECF) como cloroformiato para la *N*-6 desmetilación de los ésteres alquílicos del ácido 9,10-dihidrolisérgico, el producto intermedio definido por cualquiera de las fórmulas II o III (DHLSAlquilo-F o H-DHLSAlquilo), y los fármacos alcaloides del cornezuelo de centeno son libres y preferiblemente totalmente libres de las siguientes impurezas de clorados correspondientes:



metil 2,2,2-tricloroetil carbonato



bis(2,2,2-tricloroetil) carbonato



2,2,2-tricloroetanol

Como se utiliza en este documento, "totalmente libre" significa no detectable por métodos como GC, HPLC o espectrometría de masas. Como método de detección de referencia apropiado, se puede utilizar GC.

- 5 Una ventaja de la presente invención reside en que cuando se proveen los compuestos intermedios indicados de DHLSAalquilo-F o H-DHLSAlquilo obtenidos mediante un proceso mencionado anteriormente, en un estado libre, preferiblemente en su totalidad libres de las impurezas definidas anteriormente, es posible obtener con más seguridad un producto final correspondiente puro, especialmente el fármaco alcaloide del cornezuelo del centeno deseado. Evitando la formación de las impurezas mencionadas particularmente se contribuye a no afectar las otras etapas de reacción, y se evita la generación de impurezas adicionales.
- 10 Un posible esquema de síntesis para la obtención de fármacos alcaloides del cornezuelo del centeno, tales como preferentemente cabergolina o pergolida, se muestra de forma ilustrativa en la Fig. 3, en donde las rutas de síntesis proceden mediante el uso de los compuestos de fórmulas I, II, y III. De acuerdo con la realización preferida, el alquilo es metilo (Me), y por lo tanto la síntesis de fármacos alcaloides del cornezuelo de centeno procede a través de DHLMe-F y H-DHLMe.
- 15 La presente invención se describirá con más detalle a continuación con referencia a ejemplos ilustrativos, que sin embargo se dan sólo a modo de ejemplo, y no deberán interpretarse de ninguna manera limitante. Más bien, el experto puede utilizar modificaciones o encontrar equivalentes dentro de la experiencia ordinaria. Por ejemplo, el uso preferido del cloroformiato, del cloroformiato del 2,2,2-tricloroetilo (TCECF) se describe en los ejemplos y las figuras, mientras que el experto apreciará que, también se pueden utilizar como corresponde, cloroformiatos alternativos según se describe anteriormente de forma genérica.
- 20

### Ejemplos de Referencia

Procedimiento de la literatura repetido a partir de A. M. Crider et al., *J. Pharm. Sci.* 1981, 70, 1319-1321.

#### Éster Metílico del Ácido 6-Nor-6- (2,2,2-tricloroetoxicarbonilo)-9,10-dihidrolisérgico

- 25 Una mezcla del éster metílico del ácido 9,10-dihidrolisérgico (0.425g, 0.0015 moles), bicarbonato de potasio (0.729 g, 0.0073 moles), y cloroformiato de 2,2,2, tricloroetilo (0.619 g, 0.0029 moles) en 60 mL de cloruro de metileno absoluto se sometió a reflujo durante 24 horas. Se adicionó cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (1.48 g, 0.0070 moles) y se continuó el reflujo durante 24 horas adicionales. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró, y se evaporó bajo presión reducida para dar un sólido de color blanco. La recristalización en metanol absoluto proporcionó 0.602 g (90%) del producto cristalino, pf 208-210 °; IR (KBr): 3485 (N-H, indol) y 1740 (C=O, éster y carbamato)  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN (dimetil sulfóxido- $d_6$ ):  $\delta$  3.70 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 4.90 (s, 2H; OCH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>), 6.67-7.20 (m, 4H, aromático), y 7.27 (s, 1 H, NH). Anal.-Calc. Para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 51.19; H, 4.30; Cl, 23.86; N, 6.29. Encontrado: C, 51.14; H, 4.20; Cl, 24.21; N, 6.13.
- 30

Se realizaron dos lotes en escala de 2.13 g:

- 2.13 g de DHLMe
- 35 3.645 g de KHCO<sub>3</sub>
- 300 mL de DCM
- 2.01 mL de TCECF, reflujo 24 h
- 4.80 mL de TCECF, reflujo 24 h

Primer lote



## ES 2 537 158 T3

Cinética de la reacción:

t (h)	DHLSMe [HPLC % de A]	DHLSMeF [HPLC % de A]
4	93.69	5.55
24	81.70	15.54
29	73.71	25.32
48	62.95	35.85

Segundo lote

Cinética de la reacción:

t (h)	DHLSMe [HPLC % de A]	DHLSMeF [HPLC % de A]
4	93.08	5.53
24	83.77	15.53
29	73.53	25.54
48	49.38	50.62

5

La mezcla de reacción se enfrió, se filtró, y se evaporó bajo presión reducida para dar un sólido de color blanco.

La recristalización en metanol absoluto dio:

Primer lote: 1.02 g (30 %) HPLC: 99.67 % de área

Segundo lote: 1.16 g (35 %) HPLC: 99.40 % de área

10 del producto cristalino.

### Ejemplo 1

Sistema de reacción química optimizado, a escala de laboratorio (5.0 g)

15 5.0 g (17.58 mmol) del éster metílico del ácido 9,10-dihidrolisérgico se disolvieron en 200 mL de cloruro de metileno absoluto, después se adicionaron 7.2 g (85.8 mmol) de bicarbonato de sodio y la mezcla se calentó a reflujo. A continuación, se adicionaron lentamente 16.5 mL (25,39 g, 120 mmol) de cloroformiato de 2,2,2, tricloroetilo en 24 horas. Después de que la adición se completó, la mezcla de reacción se sometió a reflujo adicionalmente durante 24 horas. Después de 48 horas, la mezcla de reacción se enfrió, se filtró sobre óxido de aluminio (10 g), se lavó con 150 mL de cloruro de metileno y se evaporó bajo presión reducida y se adicionaron 50 mL de metanol absoluto y se agitó, durante 2 horas. El producto cristalino se filtró y se secó para producir unos 5.92 g (76%) del producto como un sólido de color blanco.

20

Cinética de la reacción:

t (h)	DHLSMe [HPLC % de A]	DHLSMeF [HPLC % de A]
2	95.35	3.95
4	90.45	8.68

t (h)	DHLSMe [HPLC % de A]	DHLSMeF [HPLC % de A]
6	84.00	16.00
8	71.59	27.81
13	49.95	49.41
22	23.98	72.58
31	17.27	81.09
48	15.69	83.25

### Ejemplo 2

Sistema de reacción química optimizado, a escala de banco (600 g):

5 Se disolvieron 600 g (2.11 moles) de éster metílico del ácido 9,10-dihidrolisérgico en 24 L de cloruro de metileno absoluto, después se adicionaron 864 g (10.3 mmol) de bicarbonato de sodio. La mezcla obtenida se calentó a reflujo y aprox. 2 L de cloruro de metileno se separaron por destilación. A continuación, se adicionaron 2.515 L (3.87 kg, 18.3 mol) de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo en cuatro porciones ( $t_{0h} = 640$  mL,  $t_{1.5h} = 625$  mL,  $t_{28h} = 625$  mL,  $t_{70h} = 625$  mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 90 horas, a continuación, la mezcla de reacción se enfrió, se filtró sobre óxido de aluminio (6.2 kg), se lavó con 20 L de cloruro de metileno y se evaporó bajo presión reducida a 4 L. Después se adicionaron 4.5 L de n-hexano y se agitó durante 2 horas a 0 °C. El producto cristalino se filtró y se secó para producir 553 g (59%) de un sólido de color blanco.

Cinética de la reacción:

t (h)	DHLSMe [HPLC % de A]	DHLSMeF [HPLC % de A]
4	75.15	22.47
12	54.02	42.98
28	26.53	71.05
70	21.45	75.04
72.5	19.45	71.35
90	17.90	76.80

### Ejemplo 3

15 Sistema de reacción química optimizado, a escala industrial (4.6 kg):

20 Un reactor de 250 L inerte con nitrógeno seco, se cargó con 4.6 kg de DHLSMe, 6.6 kg de bicarbonato de sodio y 210 kg de diclorometano seco. A continuación, se cargó el cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (TCECF) (7,0 kg) en el reactor. La mezcla se calentó a reflujo y se agitó a reflujo durante 92 horas. Una cantidad adicional (18,5 kg) de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (TCECF) se cargó en el reactor, durante la agitación a reflujo. Después la mezcla de reacción se enfrió a  $10 \pm 5$  °C y se filtró a través de un lecho de alúmina. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se concentraron y se enfriaron  $10 \pm 5$  °C. A continuación, se adicionó heptano a la solución concentrada y el producto precipitado se recogió por centrifugación. Después de secar, se obtienen 4.1 kg (56%) de DHLSMe-F.



Cinética de la reacción:

t (h)	DHLSMe [HPLC % de A]	DHLSMeF [HPLC % de A]
0	100	0
1	90,87	8,71
2	63,55	36,10
4	53,1	46,32
6	34,28	65,07
8	30,2	69,14
10	27,12	71,77
12	20,38	78,44
14	15,98	83,34
18	12,39	86,01
20	12,08	86,62
22	11,67	86,90

**Ejemplo 5**

5 Las relaciones molares de co-reactivos, cinética de las producciones de los sistemas de reacción química usados en el Ejemplo de Referencia y en los Ejemplos 1 a 4 fueron seguidos y monitoreados.

Las ventajas del proceso organocatalítico sobre el proceso estándar se muestran en la Tabla 1, que presenta la comparación de rendimientos, tiempo de reacción y la estequiometría del reactivo (relación molar entre TCECF y DHLSMe).

Tabla 1

	Tipo y escala de reacción	Tiempo de reacción [h]	Rendimiento [%]	Relación molar TCECF/DHLSMe
Ej. de Referencia	Datos de literatura, a escala de laboratorio (0.425 g)	48	90	6.6: 1
Ej. de Referencia	Datos de literatura repetidos, a escala de laboratorio (2.13 g)	48	30-35	6.6: 1
Ejemplo 1	Optimizado, a escala de laboratorio (5,0 g)	48	76	6.8: 1
Ejemplo 2	Optimizado, a escala de banco (600 g)	90	59	8.7: 1
Ejemplo 3	Optimizado, a escala industrial (4,6 kg)	92	57	7.4: 1
Ejemplo 4	Organocatálisis, a escala industrial (4,4 kg)	<b>22</b>	<b>76</b>	<b>4.7: 1</b>

Además, la comparación de la cinética de conversión de DHLSMe a DHLSMe-F se presenta en la Figura 4 (la escala se basa en la cantidad del éster metílico del ácido 9,10-dihidrolisérgico inicial = DHLSMe que entra en la reacción) para versiones adaptadas y optimizadas de la reacción estándar, utilizando una base de bicarbonato inorgánica a escala de laboratorio (5 g), a escala de banco (600 g), a escala industrial = PIL-estándar (4.6 kg) y mediante la aplicación de organocatálisis con DMAP a escala industrial = PIL-org. cat. (4.4 kg).

De la Figura 4, son claramente visibles los efectos mejorados significativamente del proceso de acuerdo con la presente invención, especialmente cuando se utiliza organocatálisis sobre el proceso estándar. El Ejemplo 4 provee una mayor conversión de DHLSMe a DHLSMe-F en un tiempo más corto.

**Ejemplo 6**

10 Comparación del proceso de la técnica Anterior y aplicación del catalizador de base orgánica

Los siguientes experimentos se realizaron en la misma escala, se aplicaron el mismo solvente y régimen de temperatura, se adicionaron todos los demás reactivos en la misma cantidad y el tiempo de reacción fue el mismo.

	KHCO <sub>3</sub>	DMAP
Procedimiento	En un matraz de 2000 ml que contiene 1400 mL de diclorometano seco se adicionaron 10 g de DHLSMe (solvato tolueno), 17.15 g de KHCO <sub>3</sub> y 9.25 mL de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (TCECF). La mezcla se calentó a reflujo y se sometió a reflujo durante 24 horas. Se adicionaron 22 mL de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (TCECF) y se continuó el reflujo por 24 horas adicionales. Después la mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para producir un sólido de color blanco. El producto se cristalizó a partir de 120 mL de metanol.	En un matraz de 2000 ml que contiene 1400 mL de diclorometano seco se adicionaron 10 g de DHLSMe (solvato tolueno), 200 mg de DMAP y 9.25 mL de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (TCECF). La mezcla se calentó a reflujo y se sometió a reflujo durante 24 horas. Se adicionaron 22 mL de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (TCECF) y se continuó el reflujo durante 24 horas adicionales. Después la mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para producir un sólido de color blanco. El producto se cristalizó a partir de 120 mL de metanol.
Reactivos	DCM 1400 mL  DHLSMe 10 g                      30.3 mmol;      1.00 eq (87.4%);  TCECF (9.25 + 22              232 mmol;      7.73 eq mL);  DMAP 200 mg;                      171 mmol;      5.64 eq	DCM 1400 ml  DHLSMe 10 g                      30.3 mmol;      1.00 eq (87.4%);  TCECF (9.25 + 22              232 mmol;      7.73 eq mL);  KHCO <sub>3</sub> 17.15 g;                      1.64 mmol;      0.05 eq
m	8.01 g	9.52 g
HPLC	DHLSMe-F - 98.84% de área  DHLSMe - 1.16% de área	DHLSMe-F - 96.50% de área  DHLSMe - 3.50% de área
Ensayo (HPLC)	83.93% (el ensayo bajo se debe a las impurezas de carbonato que se generan en el proceso de la técnica anterior)	101.25%
Rendimiento (mol.)	= m X Ensayo = <u>49.1%</u>	= m X Ensayo = <u>70.4%</u>

15 La comparación directa anterior demuestra claramente el efecto favorable del catalizador de base orgánica en el resultado de la reacción. En particular, la aplicación del catalizador de base orgánica en lugar de KHCO<sub>3</sub> en el

proceso descrito en A. M. Crider et al. in Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 70 (12), pp. 1319-1321 (1981) tiene una ventaja significativa. Esta ventaja se refleja en un rendimiento del 70.4% obtenido por ejemplo, cuando se utiliza el catalizador de DMAP en comparación con el rendimiento de 49.1% mediante el proceso de la técnica anterior donde se utiliza  $\text{KHCO}_3$ . Además, el producto de la técnica anterior tiene un ensayo bajo debido al alto nivel de impurezas de carbonato que no son detectables por HPLC.

5

### Ejemplo 7

Proceso de acuerdo con la presente invención con efecto de eliminación de agua

El uso del catalizador orgánico se puede mejorar aún más mediante un diseño apropiado del proceso global mediante la eliminación total de agua como se revela en el proceso descrito a continuación. Ambos experimentos se llevaron a cabo en la misma escala, se aplicaron el mismo solvente y régimen de temperatura, se adicionaron todos los demás reactivos en la misma cantidad y el tiempo de reacción fue el mismo. Esto demuestra claramente el efecto favorable del catalizador DMAP sobre el resultado de la reacción.

10

	$\text{KHCO}_3$	DMAP
Procedimiento	Un matraz de 1000 mL que contiene 560 mL de diclorometano seco, se cargó con 22.2 ml (35 g) de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (TCECF) a 20 °C. La mezcla se calentó a reflujo y se mantuvo a reflujo durante 1 hora. Después la mezcla se enfrió a 20 °C. El matraz se purgó con nitrógeno y se cargó con 17.15 g de $\text{KHCO}_3$ a 20 °C. A continuación, la mezcla obtenida se agitó a 20 °C, durante 15 min. El matraz se purgó con nitrógeno durante 15 min., y se cargó con 10 g de DHLMe (solvato tolueno) a 20 °C. La mezcla obtenida se calentó entonces a reflujo y se sometió a reflujo durante 22 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió a $10 \pm 5$ °C y se filtró a través de un lecho de alúmina 1-2 cm. El diclorometano se evaporó y se adicionaron 200 mL de n-heptano y el producto precipitado se recogió por filtración. Después de secar se obtienen 13.70 g de DHLMe-F.	Un matraz de 1000 mL que contiene 560 mL de diclorometano seco, se cargó con 22.2 ml (35 g) cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (TCECF) a 20 °C. La mezcla se calentó a reflujo y se mantuvo a reflujo durante 1 hora. Después la mezcla se enfrió a 20 °C. El matraz se purgó con nitrógeno y se cargó con 200 mg de DMAP a 20 °C. A continuación, la mezcla obtenida se agitó a 20 °C durante 15 min. El matraz se purgó con nitrógeno durante 15 min., y se cargó con 10 g de DHLMe (solvato tolueno) a 20 °C. La mezcla obtenida se calentó entonces a reflujo y se sometió a reflujo durante 22 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió a $10 \pm 5$ °C y se filtró a través de un lecho de alúmina 1-2 cm. El diclorometano se evaporó y se adicionaron 200 mL de n-heptano y el producto precipitado se recogió por filtración. Después de secar se obtienen 13.55 g de DHLMe-F.
Reactivos	DCM 560 mL  DHLMe 10 g (87.4 30.3 mmol; 1.00 eq %);  TCECF 22.2 mL; 164.9 mmol; 5.44 eq  $\text{KHCO}_3$ 17.15 g; 171 mmol; 5.64 eq	DCM 560 ml  DHLMe 10 g (87.4 30.3 mmol; 1.00 eq %);  TCECF 22.2 mL; 164.9 mmol; 5.44 eq  DMAP 200 mg; 1.64 mmol; 0.05 eq
m	13.70 g	13.55 g
HPLC	DHLMe-F - 69.71% de área  DHLMe-F - 30.21% de área	DHLMe-F - 98.32% de área  DHLMe - 1.68% de área
Ensayo	73.77% (el ensayo bajo es debido a las impurezas DHLMe y carbonato sin reaccionar que se generan en el proceso de la técnica anterior)	97.40%
Rendimiento (mol.)	= m X Ensayo = <u>73.8%</u>	= m X Ensayo = <u>96.3%</u>

Cuando se utilizó el nuevo proceso con eliminación de agua, incluso cuando se aplicó la base convencional  $\text{KHCO}_3$ , el rendimiento fue tan alto como 73.8%. Cuando este nuevo concepto se combinó con el uso por ejemplo, del catalizador de DMAP, el rendimiento seguía aumentando significativamente, en este caso con un rendimiento del 96.3%. Del mismo modo, el proceso que aplica el catalizador de base orgánica tiene un ensayo mejorado.

#### 5 Ejemplo 8:

Proceso Industrial a Gran Escala de acuerdo con la invención

Un reactor industrial que contiene 1220 kg de diclorometano seco, se cargó con 182.7 kg de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (TCECF) a  $20 \pm 5$  °C. La mezcla se calentó a reflujo y se sometió a reflujo durante al menos 3 horas. Después la mezcla se enfrió a  $20 \pm 5$  °C. El reactor se cargó con 1022 g de DMAP a  $20 \pm 5$  °C. A continuación, la mezcla obtenida se agitó a  $20 \pm 5$  °C durante al menos 1 hora. A continuación, el reactor se cargó con 51 kg de DHLMe en  $20 \pm 5$  °C disuelto en diclorometano seco (720 kg). Luego, la mezcla obtenida se calentó a reflujo y se sometió a reflujo durante 30 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió a  $10 \pm 5$  °C y se filtró a través de un lecho de alúmina. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se concentraron y se enfriaron a  $0 \pm 5$  °C. A continuación, se adicionó heptano a la solución concentrada y el producto precipitado se filtró sobre un filtro secador. Después de secar, se obtienen 75.1 kg (94%) de DHLMe-F. El ensayo de DHLMe-F es 100%, determinado por HPLC.

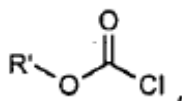
Cinética de la reacción:

t (h)	DHLMe [HPLC % de A]	DHLMeF [HPLC % de A]
0	100	0
4	35,7	64,30
9	83,05	16,95
26	5,86	94,14
30	5,89	94,11

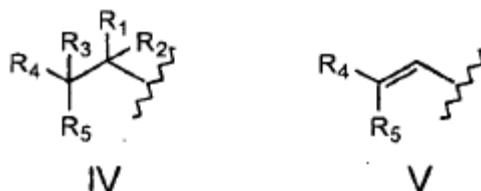
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para producir el éster alquílico del ácido 9,10-dihidrolisérgico *N*-6 desmetilado, que comprende una etapa de *N*-6 desmetilación de un éster alquílico del ácido 9,10-dihidrolisérgico con un cloroformiato, en donde la etapa de *N*-6 desmetilación se realiza en presencia de una base orgánica como un catalizador orgánico.

5 2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el cloroformiato se define por la fórmula



en donde R' es un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, particularmente en donde R' se define por la fórmula IV o V

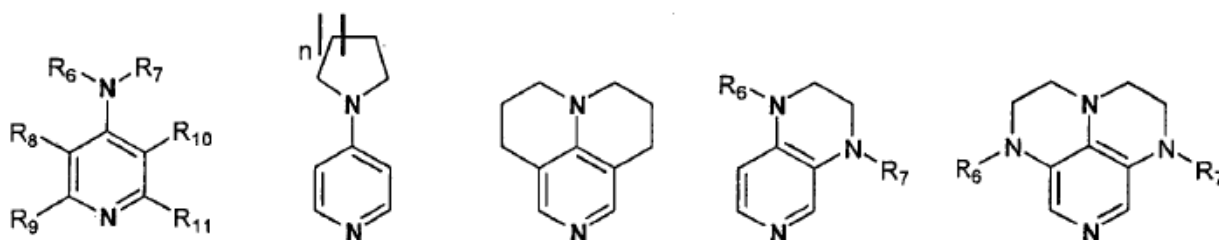


10 en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, son iguales o diferentes y pueden ser átomos de hidrógeno o se seleccionan de átomos de halógenos (F, Cl, Br, I),

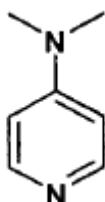
y en donde R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, y R<sub>5</sub>, son iguales o diferentes y pueden ser átomos de hidrógeno o se seleccionan de átomos de halógenos (F, Cl, Br, I), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, y cicloalqueno C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido o arilo.

15 3. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el catalizador orgánico es una amina orgánica, preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en aminas orgánicas estéricamente impedidas, aminas orgánicas secundarias y terciarias, y aminas orgánicas heterocíclicas.

20 4. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el catalizador orgánico se selecciona del grupo de compuestos que consiste de dimetilaminopiridina (DMAP) y los análogos de DMAP de las siguientes fórmulas generales:

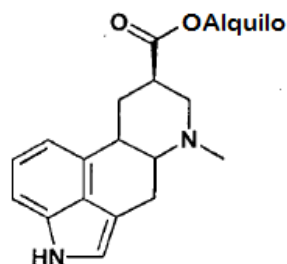


en donde R<sub>6</sub> a R<sub>11</sub> independientemente uno de otro, significan H o grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, y n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6, en donde preferiblemente el catalizador orgánico es 4-(dimetilamino)piridina (DMAP).

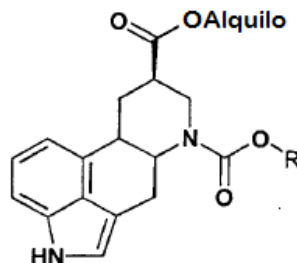




5. Un proceso para convertir un compuesto de fórmula I (DHLSAlquilo) en un compuesto de fórmula II (DHLSAlquilo-F),



I



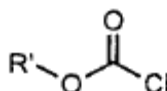
II

5 en donde R' es un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, preferiblemente un grupo como se define en la reivindicación 2 por la fórmula IV o V,

el proceso que comprende las etapas de:

proveer un medio de reacción libre de agua y/o HCl, y

hacer reaccionar el DHLSAlquilo con cloroformiato que se define por la fórmula



10 en dicho medio de reacción libre de agua y/o HCl, opcionalmente en presencia de una base orgánica, como un catalizador orgánico, para obtener el compuesto de fórmula II (DHLSAlquilo-F).

en donde se lleva a cabo al menos una etapa adicional de eliminación de agua y/o de HCl.

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde

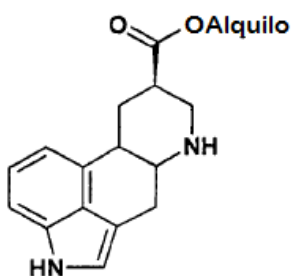
15 a) antes de adicionar el DHLSAlquilo, dicho cloroformiato se adiciona al medio de reacción, y el medio de reacción se calienta a reflujo,

b) el medio de reacción opcionalmente, se purga con nitrógeno, o se somete a evacuación,

c) se adiciona DHLSAlquilo a la mezcla anterior resultante de a) y, opcionalmente, b)

d) hacer reaccionar la mezcla obtenida durante un tiempo suficiente para producir el producto N-6 desmetilado.

20 7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, que comprende además la etapa de escisión del grupo carbamato del compuesto de fórmula II (DHLSAlquilo-F), para producir el compuesto de fórmula III (H-DHLSAlquilo):



III

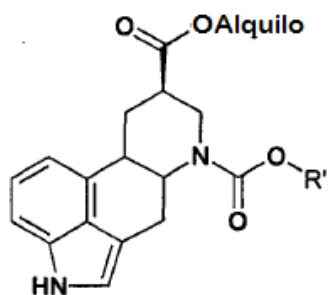
8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la relación de cloroformiato usada en total en comparación con éster alquílico del ácido 9,10-dihidrolisérgico utilizado en total para la etapa de N-6 desmetilación es inferior a 5 equivalentes para 1 equivalente, respectivamente.

5 9. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se realiza a gran escala mediante el uso de una cantidad de éster alquílico del ácido 9,10-dihidrolisérgico (compuesto de fórmula I; DHLSAlquilo) por encima de 1 kg, preferiblemente en donde la etapa de desmetilación para obtener el compuesto de fórmula II (DHLSAlquilo-F) se termina en menos de 30 horas, preferiblemente en menos de 24 horas.

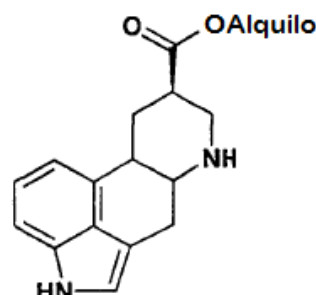
10. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde se adiciona cloroformiato de forma continua al sistema de reacción.

10 11. Un proceso para la preparación de fármacos alcaloides del cornezuelo del centeno, que comprende un proceso como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12. Un proceso para preparar un fármaco alcaloide del cornezuelo de centeno que comprende llevar a cabo un proceso como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 5 para la obtención de un compuesto intermedio de fórmula II (DHLSAlquilo-F) o un compuesto intermedio de fórmula III (HDHLSAlquilo),



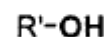
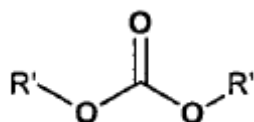
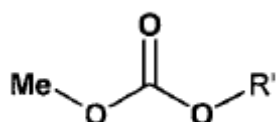
II



III

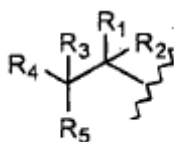
15

dicho compuesto intermedio de fórmula II (DHLSAlquilo-F) o de fórmula III (H-DHLSAlquilo) está libre de cualquiera de las impurezas de fórmula

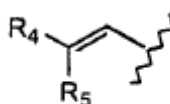


20

en donde R' es un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, particularmente en donde R' se define por la fórmula IV o V



IV



V

en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, son iguales o diferentes y pueden ser átomos de hidrógeno o se seleccionan de los átomos de halógenos (F, Cl, Br, I),

25

y en donde R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, y R<sub>5</sub>, son iguales o diferentes y pueden ser átomos de hidrógeno o se seleccionan de átomos de halógenos (F, Cl, Br, I), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, y cicloalquenilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido o arilo;

y realizando nuestras etapas adicionales de síntesis para obtener el fármaco alcaloide del cornezuelo de centeno.

13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en donde el fármaco alcaloide del cornezuelo de centeno es la cabergolina o la pergolida.





Fig. 3

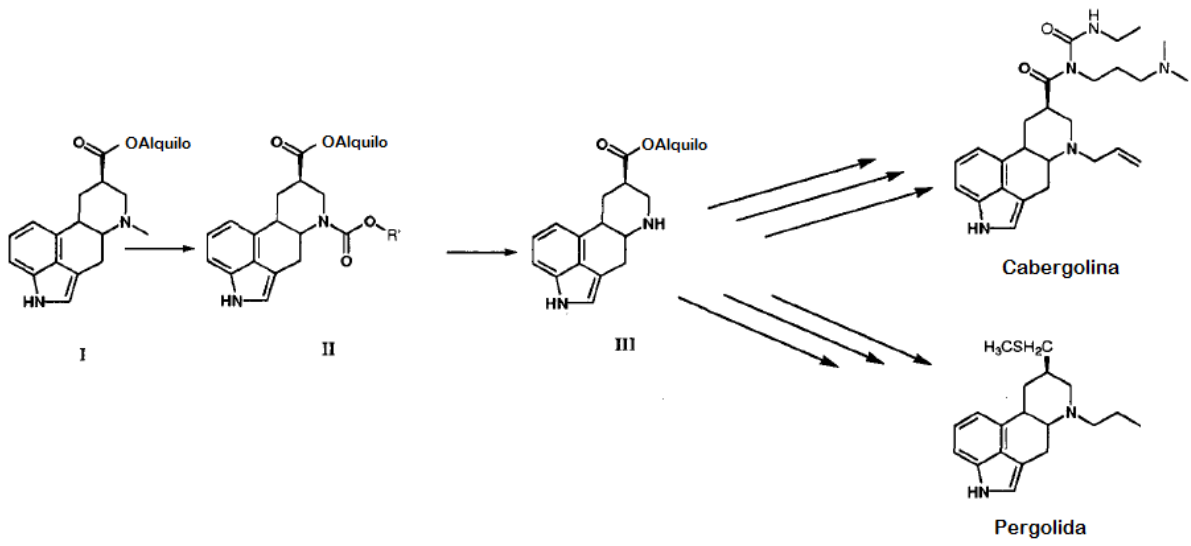


Fig. 4

