



CASE G. 180

284046

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA NUEVA CLASE DE DERIVADOS DE LA 6-METIL- Y 1,6-DIMETIL-ERGOLINA I", a favor de la firma italiana SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA, domiciliada en MILAN (Italia), Largo Guido Donegani 1-2.

= . =

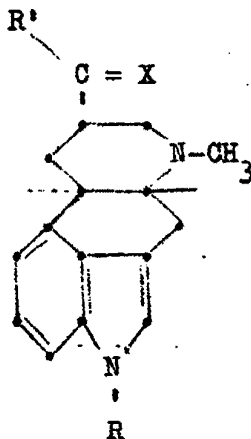
MEMORIA DESCRIPTIVA

5. Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de una nueva clase de derivados de la 6-metil- y 1,6-dimetil-ergolina I útiles como sustancias de actividad farmacológica y como intermediarios para la síntesis de productos de empleo terapéutico. Más particularmente, los productos preparados por el procedimiento de este invento tienen la fórmula estructural siguiente:



284046

5.



10.

en la que R es H, CH<sub>3</sub>  
R' es CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
X es O, N-OH,  
R'' es H, Ac.



15.

Ac es el radical acílico de un ácido alifático, cicloalifático, aromático o heterocíclico con 1 a 10 átomos de carbono.

20.

En cuanto se conoce por la literatura, los compuestos de la 6-metil- y de la 1,6-dimetil-ergolina I y II provistos en posición 8 de una cadena lateral con dos o más átomos de carbono no se habían descrito hasta ahora.



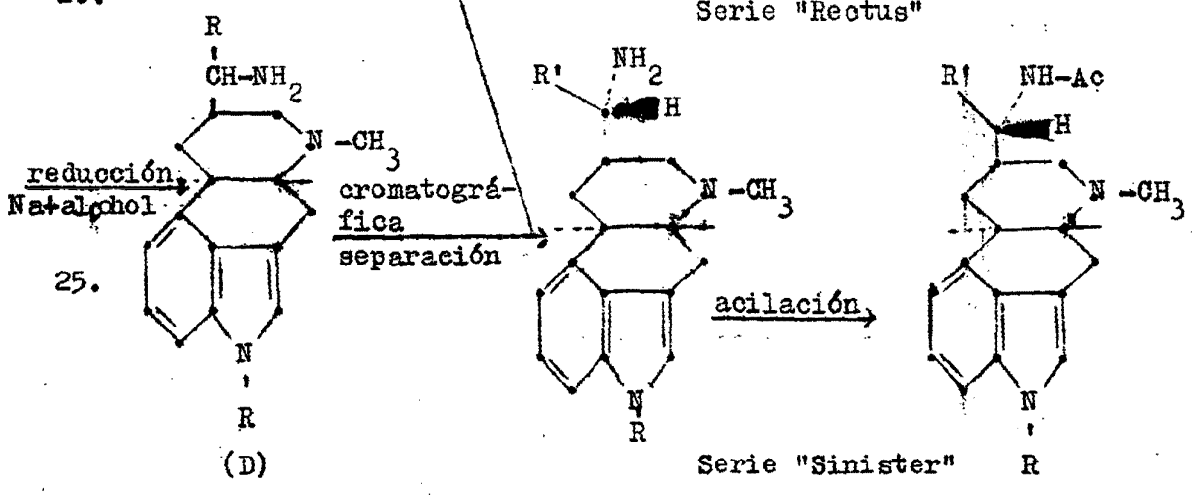
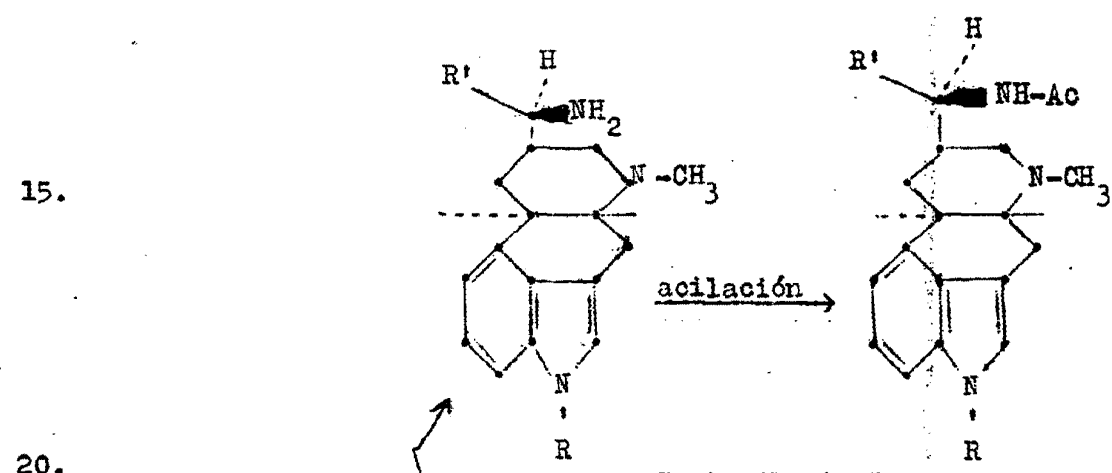
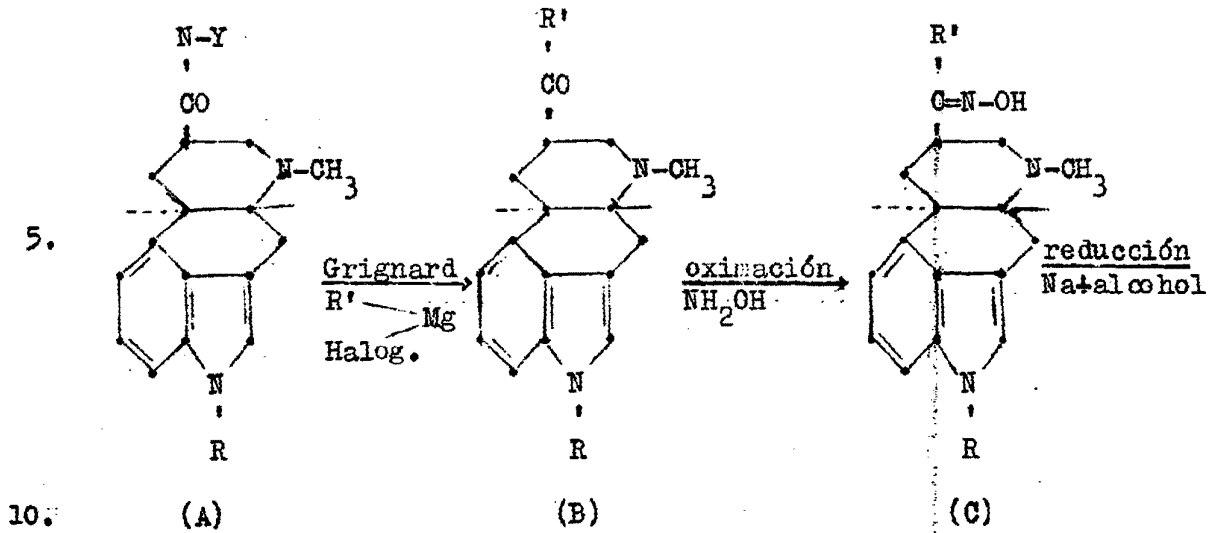
284046

El procedimiento de este invento constituye una ulterior y notable contribución a la síntesis de nuevos derivados de la 6-metil- y de la 1,6-dimetil-ergolina I terapéuticamente útiles.

5. El procedimiento, que más adelante se describi-  
ra aquí en detalle, consiste en hacer reaccionar la  
6-metil- (o la 1,6-dimetil-) -8-carboxamido- (alquilado  
o no en el átomo de nitrógeno) -ergolina I (A) con un  
haluro de alquil-magnesio, para obtener la cetona (B)  
10. correspondiente, que luego se transforma en oxima (C).

Reduciendo dicha oxima se obtiene la correspon-  
diente 8-(alfa-amino-alquil)-6-metil-(o 1,6-dimetil)-ergo-  
lina I (D) bruta, que está constituida por dos estereoisó-  
meros alrededor del átomo de carbono 17. Los dos estereo-  
15. isómeros, llamados respectivamente "Rectus" y "Sinister"  
según la convención de Ingold, Cahn y Prelog (Exp. 12,  
1956, pág. 81), pueden estar acilados en el grupo amino  
en posición 17.

20. El procedimiento de este invento puede representar-  
se por el esquema reaccional siguiente:



30.



284046

donde R es hidrógeno o metilo,

R' es metilo o etilo,

Ac es un radical acílico de un ácido orgánico alifático, cicloalifático, aromático o heterocíclico con 1 a 10 átomos de carbono, e

5.

Y es  $H_2$  o  $(alquilo)_2$ .

La 6-metil- y la 1,6-dimetil-8-carboxamido-ergolina I, productos de partida del procedimiento de este invento, pueden tener la forma dextrógira, o levógira o ser los racematos correspondientes.

10.

Como es bien sabido por la literatura, el símbolo "I", que se pone a continuación del nombre de los nuevos derivados de ergolina de este invento, indica que el hidrógeno en posición 10 tiene la configuración alfa.

15.

Los mencionados productos de partida (A), disueltos o suspendidos en un disolvente orgánico anhidro, tomado en el grupo de los hidrocarburos aromáticos o los éteres, como el benceno y el tetrahydrofurano, se hacen reaccionar en caliente, de preferencia a la temperatura de ebullición del disolvente empleado, con un exceso de reactivo Grignard, de preferencia el bromuro de metil-magnesio o de etil-magnesio, por un período de tiempo que varía entre 10 y 30 horas, de preferencia de 20 horas, para obtener la correspondiente cetona (B), que se aísla de la mezcla reaccional y se purifica por cristalización o por cromatografía.

20.

25.



284046

- Se ha descubierto que los mejores resultados se obtienen empleando un exceso de reactivo Grignard igual a 10-15 equivalentes respecto al producto de partida. La cetona (B) así obtenida se trata con un exceso (4 a 6 equivalentes) de hidroxilamina, en un alcohol alifático inferior tal como el etanol y en caliente, de preferencia en reflujo, y la oxima (C) correspondiente se aísla y se purifica como de ordinario. La reducción de dicha oxima a la amina (D) correspondiente se efectúa con un agente reductor capaz de reducir el grupo cetoxímico a grupo amínico, de preferencia con sodio o potasio en un alcohol alifático inferior tal como el metanol o el etanol. La reducción se lleva a cabo a temperatura ambiente, pero es preferible completarla en caliente. La 8-(alfa-amino-alkil)-6-metil (o 1,6-dimetil)-ergolina I así obtenida está constituida por una mezcla de dos formas estereoisómeras en C-17, designadas respectivamente con R y S (Rectus y Sinister). Estas dos formas pueden separarse por cromatografía y cristalización, pues presentan notable diferencia de velocidad migratoria en la elución. Cada estereoisómero de la forma R o S puede acilarse como de ordinario con un agente acilante tal como el anhídrido o el cloruro de un ácido alifático, cicloalifático, aromático y heterocíclico que tenga de 1 a 10 átomos de carbono, en presencia o no de aminas terciarias tales como la piridina, sus homólogos y la dimetilaminilina. La acilación puede efectuarse también sobre la mezcla de los dos estereoisómeros
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



284046

- R y S; los dos derivados acíclicos estereoisómeros se separan por cromatografía. Ejemplos típicos de derivados acíclicos preparados según el invento aquí expuesto son los derivados de los ácidos siguientes: acético, propiónico,
5. butírico, valeriano, hexanoico, heptanoico, octanoico, decanoico, ciclopentancarboxílico, ciclopentilpropiónico, succínico, benzoico, 2,6-dimetoxi-benzoico, 3,4,5-trimetoxi-benzoico, fenilpropiónico, fenoxiacético, alfa-fenoxi-propiónico, etilcarbámico, nicotínico y análogos.
20. Los productos preparados por el procedimiento de este invento son sólidos cristalinos, incoloros o de color amarillo, solubles en los disolventes orgánicos usuales y en los ácidos.
15. Los productos descritos en este invento manifiestan buena actividad farmacológica y, en particular, son útiles como oxióticos, antienteramínicos, adrenolíticos, hipotensores y sedantes.
- Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar este invento, pero sin limitarlo.
20. EJEMPLO 1.  
8-acetil-6-metil-ergolina I
25. En una suspensión hirviente de 12 g de dihidro-lisergamida, I, preparada según STOLL Y HOFMANN (Helv. Chim. Acta 29, 1946, pág. 635), en 1200 cc de tetrahidrofurano anhidro, se instila una solución de bromuro de metil-magnesio (preparada a base de 12 g de magnesio metá-



284046

lico) y se mantiene la mezcla reaccional en reflujo durante 20 horas.

5. Después de descomponer el complejo magnésico con una solución de cloruro amónico enfriada por hielo y de separar la capa orgánica, se extraen con benceno las aguas madres.

Los extractos se secan sobre sulfato sódico anhidro y se concentran en vacío, con lo que se obtiene un residuo espumoso, que pesa 11,60 g.

10. Este residuo, recogido con benceno y cromatografiado sobre alúmina neutra, proporciona 3,30 g de 8-acetil-6-metil-ergolina I, que funde a 204-206°C;  $[\alpha]_D^{20} = -87^\circ$  (c = 0,3 en piridina).

15. EJEMPLO 2.

8-acetil-6-metil-ergolina I

20. En 600 cc de una solución hirviente de bromuro de metil-magnesio en benceno (preparada a base de 20 g de magnesio metálico) se vierten 20 g de dietilamida del ácido dihidrolisérgico I, preparado según STOLL y HOFMANN (Helv. Chim. Acta 38, 1955, pág. 421), disueltos en 600 cc de benceno anhidro y se mantiene la mezcla en ebullición durante 20 horas. Después de descomponer el complejo magnésico con una solución acuosa de cloruro amónico,

25. de separar la capa orgánica y de extraer con benceno las aguas madres, se secan los extractos sobre sulfato sódico



284046

anhidro y se los concentra en vacío. El residuo se recoge con 100 cc de éter caliente, con lo que cristaliza la 8-acetil-6-metil-ergolina I. Se obtienen 10,19 g, que funden a 204-206°C;  $[\alpha]_D^{20} = -85^\circ$  (c = 0,28 en piridina).

5. Las aguas madres, cromatografiadas sobre alúmina neutra, proporcionan otros 1,170 g de producto, que funde a 203-205°C.

EJEMPLO 3.

10. 8-acetil-1,6-dimetil-ergolina I

En 700 cc de una solución hirviente de bromuro de metil-magnesio en benceno (preparada a base de 24 g de magnesio) se vierten 24 g de dietilamida del ácido 1-metil-dihidrolisérgico I (preparada según TROXLER y HOFMANN, Helv. Chim. Acta 40, 1957, pág. 1721) disueltos en 15. 700 cc de benceno anhidro y se hierve en reflujo la mezcla reaccional durante 20 horas.

20. Después de descomponer el complejo magnésico con una solución acuosa de cloruro amónico, de separar la capa bencénica y de extraer todavía con benceno las aguas madres, los extractos combinados se secan sobre sulfato sódico anhidro y se concentran en vacío. El residuo se recoge con benceno y se cromatografía sobre alúmina neutra, con lo que se obtienen 11,41 g de 8-acetil-1,6-dimetil-ergolina I, que funde a 97-100°C;  $[\alpha]_D^{20} = -87^\circ$  (c = 0,38 en piridina).
- 25.



284046

EJEMPLO 4.

Oxima de la 8-acetil-6-metil-ergolina I

La oxima de la 8-acetil-6-metil-ergolina I se obtiene calentando en baño maría, durante 10 minutos, una solución de 10 g de 8-acetil-6-metil-ergolina I en 5. 650 cc de etanol que contienen 12 g de hidroxilamina y manteniendo luego la mezcla reaccional a temperatura ambiente durante 2 días. Se obtienen 9,63 g de oxima, que, después de recristalización en etanol, funde a 252-254°C;  $[\alpha]_D^{20} = -115^\circ$  (c = 0,21 en piridina).

10.

EJEMPLO 5.

Oxima de la 8-acetil-1,6-dimetil-ergolina I

4 g de 8-acetil-1,6-dimetil-ergolina I se disuelven en 280 cc de etanol que contienen 5 g de hidroxilamina. Se hierve en reflujo durante 10 minutos y luego se deja la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días.

15.

Se obtienen 3,42 g de oxima de la 8-acetil-1,6-dimetil-ergolina I, que funde a 247-249°C;  $[\alpha]_D^{20} = -115^\circ$  (c = 0,32 en piridina).

20.



284046

EJEMPLO 6.

(17 R) y (17 S)-8-(alfa-amino-etil)-6-metil-ergolina I

5. A una solución de 2 g de oxima de la 8-acetil-6-metil-ergolina I en 80 cc de etanol absoluto hirviente se añaden despacio, en el curso de unas 2 horas, 8 g de sodio metálico.

10. Una vez terminada la adición, se diluye la mezcla reaccional con 40 cc de etanol absoluto hirviente y a continuación se añaden, en el curso de 1 hora, 4 g de sodio metálico.

Luego se mantiene la mezcla en caliente hasta la disolución total del sodio. Se enfria la mezcla hasta unos 50°C y se neutraliza el etilato sódico, casi completamente, con ácido acético acuoso al 25%.

15. La amina, extraída con cloroformo, se lava con una solución diluida de bicarbonato sódico y luego con agua. Se concentra la solución en vacío y se obtiene un residuo espumoso, de color pardo y que pesa 1,92 g.

20. Este producto está constituido por una mezcla de dos estereoisómeros con estereoisomería alrededor del átomo de carbono 17.

25. Las dos formas pueden separarse por cromatografía y cristalización, pues manifiestan una notable diferencia de velocidad migratoria en la elución. La separación cromatográfica se realiza empleando FLORISIL (marca comercial registrada) y, como eluyente, cloroformo/éter etílico.



284046

Después de investigaciones químico-físicas, se ha atribuido a las dos formas estereoisómeras su configuración. Según la convención de Ingold, Cahn y Prelog (Exp. 12, 1956, pág. 81), se ha atribuido la configuración R (= Rectus) a la amina más móvil [punto de fusión = 223-225°C;  $[\alpha]_D^{20} = -135^\circ$  ( $c = 0,27$  en piridina)] y la configuración S (= Sinister) a la amina menos móvil [punto de fusión = 226-229°C;  $[\alpha]_D^{20} = -139^\circ$  ( $c = 0,3$  en piridina)].

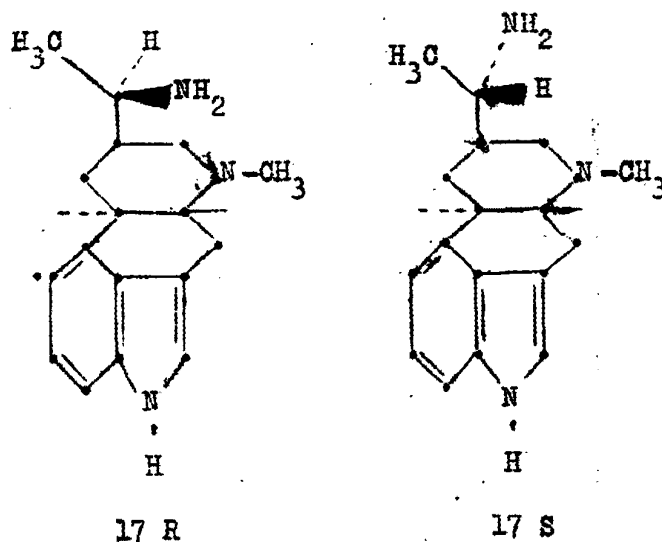
5.

10.

Las formas estructurales son las siguientes:

15.

20.



La relación ponderal entre las dos aminas es del 60% aproximadamente de amina R por 40% de amina S.

25.



284046

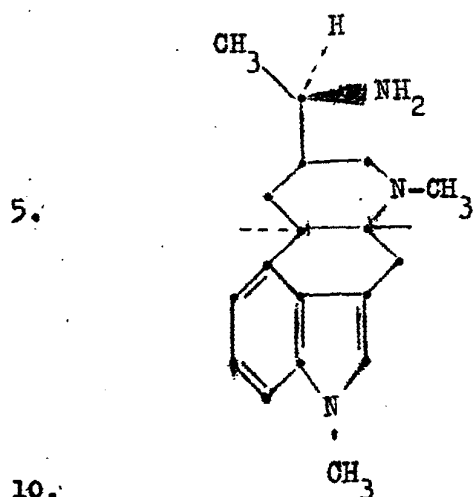
EJEMPLO 7.

(17 R) y (17 S)-8-(alfa-amino-etil)-1,6-dimetil-ergolina I

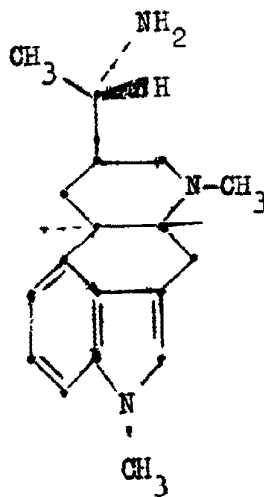
5. A 2 g de oxima de la 8-acetil-1,6-dimetil-ergolina I, disueltos en 80 cc de etanol hirviente, se añaden en el curso de unas dos horas 8 g de sodio metálico. Terminada la adición, se añaden 40 cc de etanol y se mantiene el conjunto en ebullición mientras se añaden, en el curso de 1 hora aproximadamente, 4 g más de sodio metálico. Al final de la adición, se sigue hirviendo hasta que desaparece el sodio. Se enfría la mezcla reaccional y se ajusta el pH a 8 aproximadamente con ácido acético acuoso al 25%. Se extrae la amina con cloroformo, se lava el extracto con solución de bicarbonato sódico, se seca y por último se evapora hasta sequedad en vacío. Se obtienen 1,98 g de un residuo oleoso, de color anaranjado.
- 10.
15. Efectuando la separación cromatográfica con la misma técnica que se ha expuesto en el ejemplo anterior, se obtienen las dos aminas (17 R) y (17 S), que tienen las fórmulas estructurales siguientes:



284046



17 R



17 S

EJEMPLO 8.

15. (17 R)-8-(alfa-acetil-amino-etil)-6-metil-ergolina I

Se enfria hasta alrededor de  $-10^{\circ}\text{C}$  una solución de 0,35 g de (17 R)-8-(alfa-amino-etil)-6-metil-ergolina I disueltos en 2,5 cc de piridina anhidra y se le añaden 0,25 cc de cloruro de acetilo. Se mantiene la mezcla reaccional a la citada temperatura durante 20 minutos y luego a temperatura ambiente durante 20 minutos más. Después de diluir la mezcla con cloroformo y una pequeña cantidad de metanol, se la lava con solución acuosa de hidróxido sódico, con solución de bicarbonato sódico y por último con agua.

25.



34046

5. Después de eliminar el disolvente por destilación en vacío, se cristaliza el residuo en acetona/éter de petróleo. Se obtienen 0,27 g de (17 R)-8-(alfa-acetilamino-etil)-6-metil-ergolina I, que funde a 256-257°C;  $[\alpha]_D^{20} = -44^\circ$  (c = 0,27 en piridina).

EJEMPLO 9.

(17 S)-8-(alfa-acetilamino-etil)-6-metil-ergolina I

10. Procediendo de la misma manera que en el ejemplo 8, a partir de 0,35 g de (17 S)-8-(alfa-amino-etil)-6-metil-ergolina I en 2,5 cc de piridina anhidra y 0,25 cc de cloruro de acetilo y recristalizando en acetona/éter de petróleo se obtienen 0,24 g de (17 S)-8-(alfa-acetilamino-etil)-6-metil-ergolina I, que funde a 175-176°C;  $[\alpha]_D^{20} = -116^\circ$  (c = 0,23 en piridina).

15.

EJEMPLO 10.

(17 R) y (17 S)-8-(alfa-acetilamino-etil)-6-metil-ergolina I

20. Procediendo de la misma manera que en el ejemplo 8, a partir de 1 g de una mezcla de amina 17 R y 17 S en 7 cc de piridina anhidra y 0,7 cc de cloruro de acetilo y después de cromatografía del producto bruto sobre alúmina neutra y elución con cloroformo/benceno, se obtienen los dos derivados acetílicos:



- 16 - 284046

- la (17 R)-8-(alfa-acetilamino-etil)-6-metil-ergolina I,  
de punto de fusión 256-257°C;  $[\alpha]_D^{20} = -44^\circ$  (c = 0,27  
en piridina)
- y la (17 S)-8-(alfa-acetilamino-etil)-6-metil-ergolina I,  
de punto de fusión 175-176°C;  $[\alpha]_D^{20} = -116^\circ$  (c = 0,23  
en piridina).

5.

EJEMPLO 11.

(17 R)-8-(alfa-benzoilamino-etil)-6-metil-ergolina I

10. Procediendo de la misma manera que en el ejemplo 8, a partir de 0,35 g de (17 R)-8-(alfa-amino-etil)-6-metil-ergolina I en 2,5 cc de piridina anhidra y 0,7 cc de cloruro de benzoilo y recristalizando en benceno/éter de petróleo se obtienen 0,21 g de (17 R)-8-(alfa-benzoil-amino-etil)-6-metil-ergolina I, que funde a 138-140°C;
15.  $[\alpha]_D^{20} = -153^\circ$  (c = 0,28 en piridina).

EJEMPLO 12.

(17 S)-8-(alfa-benzoilamino-etil)-6-metil-ergolina I

20. Procediendo de la misma manera que en el ejemplo 8, a partir de 0,350 g de (17 S)-8-(alfa-amino-etil)-6-metil-ergolina I en 2,5 cc de piridina anhidra y 0,7 cc de cloruro de benzoilo y cristalizando en benceno/éter de petróleo se obtienen 0,190 g de (17 S)-8-(alfa-benzoil-



284046

amino-etil)-6-metil-ergolina I, que funde a 149-150°C;  
 $[\alpha]_D^{20} = -40^\circ$  (c = 0,23 en piridina).

EJEMPLO 13.

5. (17 R)-8-(alfa-etoxicarbamido-etil)-6-metil-ergolina I

La preparación se efectua como antes, a partir de 0,350 g de (17 R)-8-(alfa-amino-etil)-6-metil-ergolina I en 2,5 cc de piridina anhidra y 0,25 cc de clorocarbonato de etilo y cristalizando en benceno/éter de petróleo, con lo que se obtienen 0,190 g de (17 R)-8-

10. -(alfa-etoxi-carbamido-etil)-6-metil-ergolina I, que funde a 87-91°C con descomposición;  $[\alpha]_D^{20} = -81^\circ$  (c = 0,3% en piridina).

15. EJEMPLO 14.

(17 R) y (17 S)-8-(alfa-acetilamino)-1,6-dimetil-ergolina I

20. Se enfrían, hasta unos -10°C, 1,980 g de 8-(alfa-amino-etil)-1,6-dimetil-ergolina I, disueltos en 15 cc de piridina anhidra, y se les añaden 1,5 cc de cloruro de acetilo. Se mantiene la mezcla reaccional a dicha temperatura durante 20 minutos y luego a temperatura ambiente durante 20 minutos más.

Se diluye la mezcla con cloroformo y una pequeña cantidad de metanol y se la lava luego con solución



284046

acuosa de hidróxido sódico, con una solución de bicarbonato sódico y por último con agua. Se elimina el disolvente en vacío y se obtiene así un residuo espumoso, que se recoge con benceno, se cromatografía sobre alúmina neutra y luego se eluye con cloroformo/benceno.

5.

Cristalizando los dos eluatos, se obtienen respectivamente la (17 R)-8-(alfa-acetilamino-etil)-1,6-dimetil-ergolina I, que funde a 224-226°C,  $[\alpha]_D^{20} = -52^\circ$  (c = 0,29 en piridina), y la (17 S)-8-(alfa-acetilamino-etil)-1,6-dimetil-ergolina I, que funde a 247-249°C,  $[\alpha]_D^{20} = -104^\circ$  (c = 0,38 en piridina).

10.

EJEMPLO 15.

Derivados de la 8-(alfa-amino-propil)-6-metil- (y 1,6-dimetil)-ergolina I.

15.

La preparación de estos derivados, que con homólogos superiores de la 8-(alfa-amino-etil)-6-metil- (o 1,6-dimetil)-ergolina I, se efectúa haciendo reaccionar la dihidrolisergamida o la 1-metil-dihidrolisergamida de sus derivados N-alquílicos, en el nitrógeno amídico, con bromuro de etil-magnesio, en lugar de bromuro de metil-magnesio, y procediendo luego como en los ejemplos precedentes.

20.



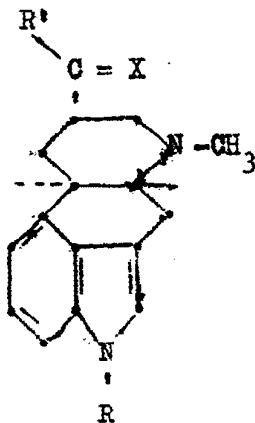
284046

NOTA

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente italiana Nº 463/62 del 11 de enero de 1.962.

- 5. 1. Un procedimiento para la preparación de una nueva clase de derivados de la 6-metil- y 1,6-dimetil-ergolina I que tienen la fórmula estructural siguiente:

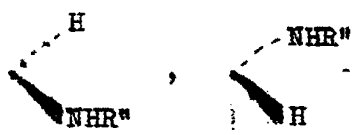
10.



15.

en la que R es H, CH<sub>3</sub>  
 R' es CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
 X es O, N-OH,  
 R'' es H, Ac

20.





284046

- 20 -

(Ac es el radical acílico de un ácido orgánico alifático, cicloalifático, aromático o heterocíclico con 1 a 10 átomos de carbono), caracterizado por el hecho de que la 6-metil- (o 1,6-dimetil)-8-carboxamido (opcionalmente alquilado en el átomo de nitrógeno amídico)-ergolina I se somete a la reacción de Grignard con un haluro de alquil-magnesio elegido en el grupo constituido por el bromuro y el yoduro de metil-magnesio y etil-magnesio, la correspondiente 6-metil- (o 1,6-dimetil)-8-acetil (o 8-propionil)-ergolina I se convierte en la oxima correspondiente por reacción con hidroxilamina, la mencionada oxima se reduce con sodio o potasio, en un alcohol alifático inferior tal como el metanol o el etanol, a la correspondiente 6-metil- (o 1,6-dimetil)-8-(alfa-aminoetil)- o 8-(alfa-amino-propil)-ergolina I y los dos estereoisómeros en C-17, indicados respectivamente por R y S ("Rectus" y "Sinister"), se separan por cromatografía y se acilan como de ordinario con el anhídrido o el haluro de un ácido alifático, cicloalifático, aromático o heterocíclico que tenga de 1 a 10 átomos de carbono, si se quiere en presencia de aminas terciarias.

284046



2. Un procedimiento para la preparacion de una nueva clase de derivados de la 6-metil- y 1,6-dimetil-ergolina I.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 21 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 10 de enero de 1963.

SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA

p. a.

JAIMÉ ISEFÍN MIRALLES

P. P.