



288826

CASE G.184

288826

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

por «PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS LUMIERGOLINICOS», a favor de la firma italiana SOCIETA FARMA-CEUTICI ITALIA, domiciliada en Largo Guido Donegani 1-2, Milan (Italia).

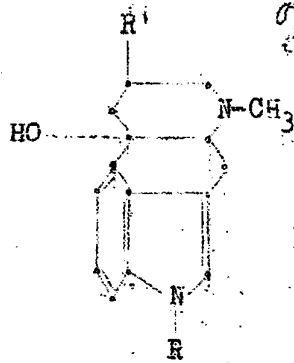
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de una nueva clase de derivados de la 6-metil- y la 1,6-dimetil-lumiergolina, útiles en terapéutica. Más particularmente, los productos preparados por el procedimiento de este invento tienen la fórmula general siguiente:



288826



donde R = hidrógeno o metilo

10.

R' = CONH_2 , $\text{CH}_2\text{NHR}''$ y

R'' = hidrógeno o el radical de un ácido

orgánico carboxílico o sulfónico, tomado del grupo de los ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos o heterocíclicos con 1 a 10 átomos de carbono, substituidos o no por halógenos, por grupos amino libres o alquilados, por grupos nitro, hidroxilo, alquilo y alcoxi o por grupos tioetéreos y sulfónicos.

15.

20.

Los productos preparados por el procedimiento de este invento representan una contribución más a la búsqueda de nuevas sustancias de la clase de la 6-metil- y la 1,6-dimetil-ergolina dotadas de acción terapéutica.

El procedimiento de este invento consiste en añadir una molécula de agua al enlace doble en posición 9,10 de la lisergamida o de la 1-metil-lisergamida, bajo



288826

acción de la luz ultravioleta, para obtener la lumilisergamida o la 1-metil-lumilisergamida, y en reducir dicha amida a la amina correspondiente, que si se quiere puede acilarse para convertirla en derivados amídicos.

5.

La preparación de la lumilisergamida o la 1-metil-lumilisergamida se efectúa irradiando con luz ultravioleta una solución acuosa de ácido acético al 5 a 15%, que contenga la lisergamida o la 1-metil-lisergamida, por un periodo de 3 a 12 horas.

10.

La metilación del ácido de nitrógeno en la posición 1 del anillo ergolíneo puede efectuarse antes o después de la irradiación con luz ultravioleta. Dicha metilación consiste fundamentalmente en hacer reaccionar el compuesto ergolíneo con un haluro de metilo, de preferencia el yoduro de metilo, en amoníaco líquido y en presencia de potasio metálico.

15.

La reducción de lumilisergamida o la 1-metil-lumilisergamida así obtenidas se efectúa con un agente reductor cualquiera capaz de reducir el grupo amídico a grupo aminico, de preferencia con el hidruro de litio y aluminio. La reacción se produce a temperatura ambiente, pero es preferible completarla con calor; se actúa en presencia de un disolvente, inerte respecto a los agentes reductores y que pertenezca al grupo de los éteres, como el éter dietílico, el éter propílico, el tetrahidrofurano,

20.

25.

288826



el éster dimetilico de etilenglicol y análogos. La lumilisergamina o la 1-metil-lumilisergamina resultantes se aislan como tales en forma bruta cristalina concentrando la mezcla reaccional, enfriándola consecutivamente y, si se quiere, purificándola por recristalización en disolventes,

Los derivados N-acilados correspondientes se preparan haciendo reaccionar la lumilisergamina o la 1-metil-lumilisergamina con un agente acilante, tal como el anhídrido o el cloruro de un ácido orgánico carboxílico o sulfónico, tomado del grupo de los ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos y heterocíclicos con 1 a 10 átomos de carbono, sustituidos o no por halógenos, por grupos amino libres o alquilados, por grupos nitro, hidroxi, alkilo o alcoxi, por grupos tioétereos y por grupos sulfónicos, en presencia, si se quiere, de aminas terciarias, como la piridina, la dietilanilina, la trietilamina, etc.

Ejemplos típicos de derivados acilo preparados conforme a este invento son los derivados de los ácidos siguientes: acético, trimetilacético, propiónico, butírico, valerianoico, hexanoico, heptanoico, octanoico, decanoico, ciclopentanocarboxílico, ciclopentilpropiónico, succínico, benzoico, 2-nitro-benzoico, 3-cloro-benzoico, salicílico, toluico, 2-metoxi-benzoico, metil-tiosalicílico, 2,6-dimetoxi-benzoico, 3,4,5-trimetoxi-benzoico, fenilpropiónico, fenoxiacético, alfa-fenoxipropiónico, dietilcarbámico,

288826



5. cloroacético, N,N-dietyl-aminoacético, alfa-fenoxi-butírico, butil-carbónico, isobutil-carbónico, etil-carbónico, propil-carbónico, isopropil-carbónico, N-etil-antranílico, N,N-dietyl-antranílico, p-toluensulfónico, metansulfónico,
10. pirrol-2-carboxílico, N-pirrolidin-acético, nicotínico, isonicotínico, piridin-3,5-dicarboxílico, piridin-3-sulfónico, lutidínico, piridin-acético, picolínico, piridin-3-isobutírico, piperidin-2-carboxílico, 3- y 4-piperidil-acético, indol-3-acético, imidazol-4-acético, pirazinoico, piperazin-1-acético, piperazin-2-dimetil-aminoetil-1-carboxílico, pirimidin-4-carboxílico, pirimidin-5-bromo-2-carboxílico, pirimidin-5-amino-2-metil-4-carboxílico, furan-3-metil-2-carboxílico, furan-2-carboxílico, piran-2,6-dicarboxílico, tiofen-3-carboxílico, tiofen-2,4-disulfónico,
15. isooxazol-3-carboxílico, isooxazol-5-amino-3-metil-4-carboxílico, N-morfolino-acético, tiomorfolin-3,5-dicarboxílico, tiazol-2-carboxílico, tiazol-4-metil-2-carboxílico, tiazol-2-amino-4-carboxílico, tiazol-2-hidroxi-4-carboxílico, tiazol-2-acético y análogos.

20. Los productos preparados por el procedimiento de este invento son sólidos cristalinos, solubles en los disolventes orgánicos corrientes y en los ácidos. Presentan buena actividad oxitócica, antienteramínica, andrenolítica, hipotensora y sedante, al par que escasa toxicidad.

25. En la terapéutica humana se los puede administrar



288826

por vía oral, intramuscular, subcutánea e intravenosa y se emplean particularmente en la medicina interna (hemicránea, cófílea, taquicardia nerviosa, atonía del estómago, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, neuralgia del trigémino, enfermedades de la circulación periférica) y en obstetricia y ginecología (metrorragias, puerperio, lagrado, aborto, toxemia gravídica, atonía del útero).

Las dosis clínicas para los seres humanos pueden variar de 0,1 a 5 mg por día de compuesto activo, según el caso. Las composiciones terapéuticas normalmente empleadas incluyen o más compuestos de este invento con cierta cantidad de vehículo sólido o líquido. Las composiciones pueden prepararse en forma de pastillas, polvos, píldoras y otras formas farmacéuticas aptas para administración oral. Para la administración parenteral, pueden emplearse diluentes líquidos, debidamente esterilizados. Pueden emplearse diversos excipientes, entre los cuales los más apropiados son el almidón, la lactosa, el talco, el estearato de magnesio y análogos. Las pastillas pueden prepararse con sustancias empleadas normalmente en la práctica farmacéutica, o bien pueden utilizarse los envases de uso corriente, como cápsulas de gelatina.

Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar este invento, pero sin limitarlo.



E J E M P L O 1.

288826

Lumilisergamida

5. 10 g de lisergamida disueltos en 1 litro de ácido acético al 10% se irradian con una lámpara de luz ultravioleta durante 6 horas, hasta que la fluorescencia se desvanece por completo y la solución adquiere color oscuro.

10. Entonces se la alcaliniza con amoníaco y se la extrae totalmente con una mezcla de cloroformo/metanol 1:1. Se secan los extractos sobre sulfato sódico anhidro y se los concentra en vacío hasta sequedad. Se recoge el residuo

15. con un poco de cloroformo y se le cromatografía en una columna de alúmina. Se desechan las primeras fracciones, que son ligeramente fluorescentes y contienen algo del producto de partida. Se evapora el eluato en vacío hasta sequedad y se recristaliza el residuo en benceno. Se obtienen 8,5 g de lumilisergamida, fundente a 270-271°C.

$$\alpha_D^{20} = -16^\circ \quad (c = 0,4 \text{ en piridina}).$$

E J E M P L O 2.

1-metil-lumilisergamida

20. Efectuando la preparación de la misma manera que en el ejemplo 1, pero utilizando 1-metil-lisergamida como material de partida en lugar de lisergamida, se obtiene 1-metil-lumilisergamida, que funde a 247-250°C.



EJEMPLO 3.

288826

Lumilisergamina

7 g de lumilisergamida, obtenida irradiando
lisergamida con luz ultravioleta, se hierven en reflujo
5. durante 3 horas con una solución de 8 g de hidruro de
litio y aluminio en 2000 cc de tetrahidrofurano anhidro.
Después de enfriar, se añade a la mezcla tetrahidrofurano
acuoso para destruir el exceso de reactivo y se filtra
la mezcla. Después de evaporar la solución de tetrahidro-
10. furano hasta volumen reducido, se precipita el producto
por adición de éter. Se obtienen 4,7 g de lumilisergamina,
que funde a 235-237°C.

EJEMPLO 4.

N-benzoil-lumilisergamina

15. A 0,130 g de lumilisergamina en 1,5 cc de
piridina, enfriados a -10°C, se añade 0,1 cc de cloruro de
benzoilo. Se deja la mezcla a -10°C durante 10 minutos,
luego a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego
se la diluye con una pequeña cantidad de metanol, con agua
20. y se la mantiene a temperatura ambiente durante 1 hora.
Se extrae la mezcla con cloroformo, se la lava con solución
de hidróxido sódico y luego con agua y se destila el disol-
vente. Por adición de acetona/éter de petróleo cristalizan
del residuo 0,050 g de N-benzoil-lumilisergamina, fundente
25. a 248-250°C.



288826

EJEMPLO 5.

N-nicotinil-lumilisergamina

5. Efectuando la preparación de la misma manera que en el ejemplo 4, pero empleando cloruro de ácido nicotínico, se obtiene N-nicotinil-lumilisergamina, que funde a 268-270°C.

EJEMPLO 6.

N-acetil-lumilisergamina

10. Efectuando la preparación de la misma manera que en el ejemplo 4, pero empleando anhídrido acético, se obtiene N-acetil-lumilisergamina, que funde a 238-240°C.

EJEMPLO 7.

N-carbetoxi-lumilisergamina

15. Efectuando la preparación de la misma manera que en el ejemplo 4, pero empleando clorocarbonato de etilo, se obtiene N-carbetoxi-lumilisergamina, que funde a 138-140°C.

EJEMPLO 8.

1-metil-lumilisergamina

20. Se hierven en reflujo durante 3 horas 0,700 g de 1-metil-lumilisergamida con 100 cc de tetrahidrofurano y 0,700 g de hidruro de litio y aluminio. Después de destruir el exceso de reactivo por adición de tetrahidrofurano acuoso, se filtra la solución y se la destila en vacío.



288826

El residuo cristaliza por adición de éter etílico, proporcionando 0,380 g de 1-metil-lumilisergamina, fundente a 198-200°C.

EJEMPLO 9.

5. N-benzoil-1-metil-lumilisergamina

A una solución de 0,300 g de 1-metil-lumilisergamina en 2 cc de piridina, enfriada a -10°C, se añaden 0,2 cc de cloruro de benzoilo. Se mantiene la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, se la diluye con una pequeña cantidad de metanol, con cloroformo y se la lava con una solución de sosa cáustica al 1%. Después de destilar el disolvente, se recristaliza el residuo en acetona/éter de petróleo.

Se obtienen 0,320 g de N-benzoil-1-metil-lumilisergamina, fundente a 193-195°C.

15. EJEMPLO 10.

N-nicotinil-1-metil-lumilisergamina

Efectuando la preparación de la misma manera que en el ejemplo 9, se obtiene N-nicotinil-1-metil-lumilisergamina, que funde a 238-240°C

20. EJEMPLO 11.

N-carbetoxi-1-metil-lumilisergamina

Efectuando la preparación de la misma manera que

= 11 =



288826

en el ejemplo 9, se obtiene N-carbetoxy-1-metil-lumiliser-
gamina, que funde a 75-78°C.



288826

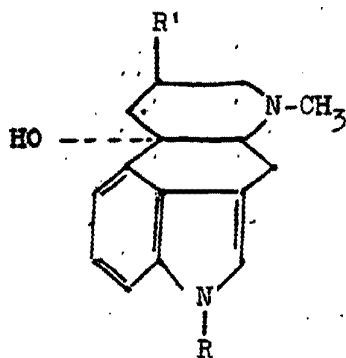
NOTA

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente italiana Nº 11582/62 del 8 de Junio de 1962.

5.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados lumiergolinicos, en especial nuevos derivados de 6-metil- y 1,6-dimetil-lumiergolina, de la fórmula estructural siguiente:

10.



15.

donde R = hidrógeno o metilo

R' = CONH₂, CH₂NHR''

20.

R'' = hidrógeno o el radical de un ácido

orgánico carboxílico o sulfónico, tomado del grupo de los



288826

- ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos y heterocíclicos con 1 a 10 átomos de carbono, que puedan estar sustituidos por halógenos, por grupos amino libre o alquilados, por grupos nitro, hidroxilo, alquilo o alcoxi, por grupos
5. tioetéreos y sulfónicos, caracterizado por el hecho de que se transforma lisergamida o 1-metil-lisergamida en lumilisergamida o 1-metil-lumilisergamida, respectivamente, por acción de la luz ultravioleta en solución de ácidos orgánicos diluidos, de preferencia ácido acético diluido, la lumilisergamida o la 1-metil-lumilisergamida así obtenidas se
10. reducen con un agente reductor capaz de reducir el grupo amídico a grupo amínico y la lumilisergamina o la 1-metil-lumilisergamina así obtenidas se acilan con el cloruro o el anhídrido de un ácido orgánico carboxílico o sulfónico,
15. de 1 a 10 átomos de carbono.

2. Procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la lumilisergamida o la 1-metil-lumilisergamida se reducen a lumilisergamina o a 1-metil-lumilisergamina, respectivamente, por
20. medio de hidruro de litio y aluminio, en presencia de un disolvente, inerte respecto a los agentes reductores, tomado en el grupo de los éteres, tal como el éter etílico, el éter propílico, el tetrahidrofurano, el éter dimetílico de
25. etilenglicol y análogos.



288826

3. Procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la lumilisergamina y la 1-metil-lumilisergamina se acilan con el anhídrido o el cloruro de un ácido orgánico carboxílico o sulfónico de 1 a 10 átomos de carbono, tomado en el grupo de los ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos y heterocíclicos, que pueden estar substituidos o no por halógeno, por grupos amino libres o alquilados, por grupos nitro, hidroxilo, alquilo o alcoxi o por grupos tioetéreos y sulfónicos, en presencia, si se quiere, de aminas terciarias como la dietilanilina, la piridina, la trietilamina y análogos.
- 5.
- 10.

4. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados lumiergolínicos.
- 15.

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

20. Madrid, a 7 de junio de 1.963.

SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA

p. a.

JAVIER ISERN MIRALLES

P.B.