



CASE G.185

288887

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 NUEVOS DERIVADOS DE LA 6-METIL- Y LA 1,6-DIMETIL-ERGOLINA", a favor de la firma italiana SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA, domiciliada en Largo Guido Donegani 1-2, MILAN (Italia).

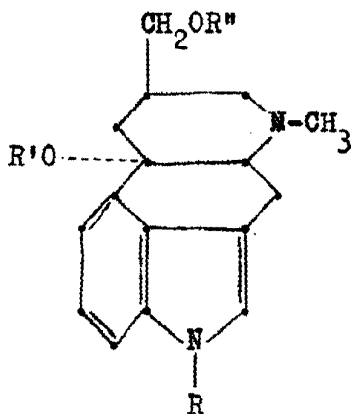
= . =
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados del lumilisergol y del 1-metil-lumilisergol, útiles en terapéutica. Más particularmente, los productos preparados por el procedimiento de este invento tienen la fórmula general siguiente:

5.



238887



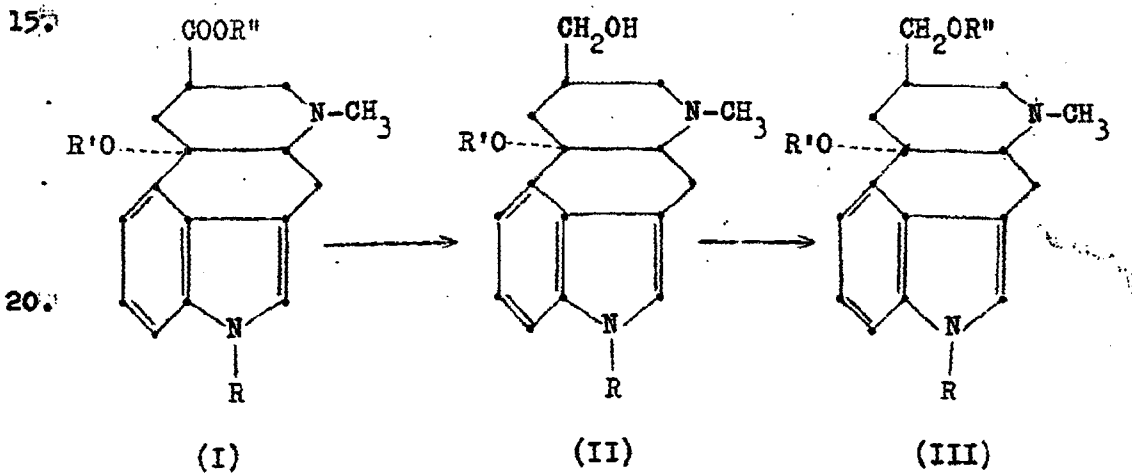
10. donde R es hidrógeno o metilo
R' es hidrógeno o un radical de alquilo inferior
R'' es hidrógeno o un radical de un ácido orgánico
carboxílico o sulfónico tomado del grupo de los
ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos
y heterocíclicos con 1 a 10 átomos de carbono,
15. substituidos o no por halógenos, por grupos
amino libres o alquilados, por grupos nitro,
hidroxi, alquilo y alcoxi o por grupos tioetéreos
y sulfónicos.

20. Los productos preparados por el procedimiento de
este invento constituyen una contribución más a la búsqueda
de nuevas substancias de la clase de la 6-metil- y la 1,6-



288887

-dimetil-ergolina dotadas de acción terapéutica. El procedimiento de este invento comprende en esencia la reducción de un compuesto elegido en el grupo constituido por el ácido lumilisérgico, el ácido l-metil-lumilisérgico y los correspondientes derivados 8-estereos-10-etéreos, para dar un compuesto elegido en el grupo constituido por el lumilisergol, el l-metil-lumilisergol y los correspondientes derivados 10-etéreos, y la esterificación final, facultativa, de estos últimos productos de manera conocida, para formar los correspondientes derivados acilo. El procedimiento de este invento pueden ilustrarse mediante el siguiente esquema de reacción:



donde R es hidrógeno o metilo

25. R' = R'' es hidrógeno o alquilo inferior y
R''' es acilo.

288887

5. El ácido lumilisérgico y el ácido l-metil-lumilisérgico, que constituyen los productos de partida para el procedimiento de este invento, pueden prepararse de manera conocida por irradiación ultravioleta del ácido correspondiente disuelto en un ácido mineral diluido, de preferencia ácido clorhídrico diluido.

10. La metilación del átomo de nitrógeno en la posición 1 del anillo ergolínicico puede efectuarse antes o después de la irradiación con luz ultravioleta. Dicha metilación consiste en esencia en hacer reaccionar el derivado ergolínicico de partida con un haluro de metilo, de preferencia yoduro de metilo, en amoníaco líquido y en presencia de potasio metálico.

15. La transformación del grupo carboxílico en posición 8 de la ergolina en un grupo de alcohol primario se efectua de preferencia sobre un derivado de dicho grupo carboxílico, por ejemplo sobre los ésteres o anhídridos mixtos correspondientes, preparados de manera conocida. Ejemplos de ésteres apropiados para tal fin pueden ser los
20. ésteres metílicos o etílicos, y el anhídrido mixto preferido es el que se obtienen por reacción del ácido con un clorocarbonato alquílico.

25. Los derivados 8-estereos-10-etéreos del ácido lumilisérgico o del ácido l-metil-lumilisérgico, que son los productos de partida para la preparación de los derivados



288887

10-etéreos del lumilisergol o del l-metil-lumilisergol, se preparan a partir del ácido lumilisérgico o del ácido l-metil-lumilisérgico por esterificación simultánea en la posición 8 y esterificación en la posición 10 del núcleo ergolínic, actuando en una solución fría del alcohol que se va a esterificar y eterificar y en presencia de ácido clorhídrico anhidro.

La reducción del derivado de ácido lumilisérgico o de ácido l-metil-lumilisérgico al correspondiente derivado de lumilisergol (paso de I a II) se efectua mediante un agente reductor capaz de reducir el grupo carboxílico a grupo alcohólico, tal como el hidruro de litio y aluminio. La reacción se efectua a temperatura ambiente, pero es preferible completarla con calor; se realiza en presencia de un disolvente, estable respecto a los agentes reductores y elegido en el grupo de los éteres, tal como el éter etílico, el éter propílico, el tetrahidrofurano, el éter dimetílico de etilenglicol y análogos. El lumilisergol o el l-metil-lumilisergol se aislan como tales en forma cristalina bruta por concentración de la mezcla reaccional y enfriamiento consecutivo, y si se quiere pueden purificarse por recristalización en un disolvente. Los derivados O-acilo correspondientes se preparan (paso de II a III) haciendo reaccionar lumilisergol o l-metil-lumilisergol con un agente acilante, tal como el anhídrido o el cloruro de un ácido orgánico



288887

5. carboxílico o sulfónico del grupo de los ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos y heterocíclicos con 1 a 10 átomos de carbono, substituidos o no por halógenos, 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 tales como la piridina, la dietil-anilina, la trietilamina, etc.

Ejemplos típicos de derivados acilo preparados conforme a este invento son los derivados de los ácidos siguientes:

10. acético, trimetilacético, propionico, butírico, valeriano, hexanoico, heptanoico, octanoico, decanoico, ciclopentancarboxílico, ciclopentilpropionico, succínico, benzoico, 2-nitro-benzoico, 3-cloro-benzoico, salicílico, toluico, 2-metoxi-benzoico, metil-tiosalicílico, 2,6-dimetoxi-

15. -benzoico, 3,4,5-trimetoxi-benzoico, fenilpropionico, fenoxiacético, alfa-fenoxipropionico, dietilcarbámico, cloroacético, N,N-dietil-aminoacético, alfa-fenoxi-butírico, butil-carbónico, isobutil-carbónico, etil-carbónico, propil-carbónico, isopropil-

20. -carbónico, N-etil-antranílico, N,N-dietil-antranílico, p-toluensulfónico, metansulfónico, pirrol-2-carboxílico, N-pirrolidin-acético, nicotínico, isonicotínico, piridin-3,5-

-dicarboxílico, piridin-3-sulfónico, lutidínico, piridin-acético, picolínico, piridin-3-isobutírico, piperidin-2-

25. -carboxílico, 3- y 4-piperidin-acético, indon-3-acético, imidazol-4-acético, pirazinoico, piperazin-1-acético,



288887

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, 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.

5.
10. Los productos preparados por el procedimiento de este invento son sólidos cristalinos, incoloros o amarillentos. Muestran buena actividad oxiótica, antienteramínica, adrenolítica, hipotensora y sedante, al par que escasa toxicidad.

15.
20. En la terapéutica humana se los puede administrar por vía oral, intramuscular, subcutánea e intravenosa y se emplean particularmente en la medicina interna (hemicránea, cefalea, taquicardia nerviosa, atonía del estómago, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, neuralgia del trigémino, enfermedades de la circulación periférica) y en obstetricia y ginecología (metrorragias, puerperio, legrado, aborto, toxemia gravídica, atonía del útero).

25. 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



288887

incluyen uno o más compuestos de este invento con cierta cantidad de vehículo sólido o líquido.

5. 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
10. pueden prepararse con sustancias empleadas normalmente en la práctica farmacéutica, o bien pueden prepararse cápsulas y envases empleados normalmente, tales como las cápsulas de gelatina.

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

EJEMPLO 1.

Lumilisergol

20. En una solución de 550 cc de tetrahidrofurano anhidro y 18 cc de trietilamina, se depositan 12 g de ácido lumilisérgico y luego se añaden a gotas, agitando y a temperatura ambiente, 15 cc de cloroformiato isobutílico. A continuación se deja la mezcla reaccional en agitación a temperatura ambiente, durante la noche. Se separa por filtración
25.



288887

5.
10.
la cantidad de ácido lunilisérgico que no ha reaccionado y se añade la solución filtrada, a gotas, a una suspensión de 24 g de hidruro de litio y aluminio en 1400 cc de tetrahidrofurano anhidro, a la temperatura de 55°C; luego se hierve en reflujo (63°C) durante 2 horas. Una vez enfriada la mezcla, se le añade tetrahidrofurano acuoso para destruir el exceso de reactivo y luego se la filtra. Después de destilar el tetrahidrofurano, queda un residuo anarillo (9,5 g), que es desecho en cloroformo caliente. Se obtiene, 6,8 g de lunilisergol, fundente a 275-277°C (con descomposición); $[\alpha]_D^{20} = +16^\circ$ (c = 0,42 en piridina).

EJEMPLO 2.

15.
1-metil-lunilisergol

20.
Efectuando la preparación como en el ejemplo 1, pero con empleo de ácido 1-metil-lunilisérgico en lugar de ácido lunilisérgico, se obtiene 1-metil-lunilisergol, que funde a 225-226°C (con descomposición); $[\alpha]_D^{20} = +15^\circ$ (c = 0,45 en piridina).

EJEMPLO 3.

8-benzoato de lunilisergol

25.
A 0,410 g de lunilisergol en 15 cc de piridina anhidra se añade 1 cc de cloruro de benzoilo y se mantiene



288887

esta solución durante 30 minutos en agitación a temperatura ambiente. Luego se añade 1 cc de agua, se mantiene la mezcla en agitación durante 10 minutos y se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo oleoso y verdusco se disuelve en cloroforno, se lava con solución diluida de sosa cáustica, luego con solución de bicarbonato y por último con agua. Se la seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra, se lava y se evapora la solución en vacío hasta sequedad, después de recoger varias veces con acetona. Por último, se disuelve en acetona caliente la espuma residual, de color amarillo pardusco, se decolora con carbón y se concentra hasta volumen reducido. Añadiendo con precaución éter de petróleo, cristalizan 0,520 g de 8-benzoato de lumilisergol, fundente a 151-153°.

$$[\alpha]_D^{20} = + 10^{\circ} \quad (c = 0,3 \text{ en piridina}).$$

EJEMPLO 4.

8-acetato de lumilisergol

Efectuando la preparación de la misma manera que en el ejemplo 3, pero empleando anhídrido acético, se obtiene 8-acetato de lumilisergol, fundente a 95-97°C.

$$[\alpha]_D^{20} = + 19^{\circ} \quad (c = 0,4 \text{ en piridina}).$$



EJEMPLO 5.

8-nicotinato de lumilisergol

La preparación se efectúa de la misma manera que en el ejemplo 3, pero empleando cloruro de ácido nicotínico.

5. Se obtiene 8-nicotinato de lumilisergol, fundente a 120-123°C.

$$[\alpha]_D^{20} = + 17^\circ \quad (c = 0,6 \text{ en piridina}).$$

EJEMPLO 6.

10.

Derivados acilados de 1-metil-lumilisergol

De la misma manera que se ha descrito para el lumilisergol, se pueden preparar los derivados acílicos del 1-metil-lumilisergol, tales como el 8-acetato, el 8-benzoato y el 8-nicotinato de 1-metil-lumilisergol, todos ellos amorfos.

15.

8-acetato de 1-metil-lumilisergol: $[\alpha]_D^{20} = + 16^\circ$ (c = 0,2 en piridina)

8-benzoato de 1-metil-lumilisergol: $[\alpha]_D^{20} = + 13^\circ$ (c = 0,36 en piridina)

20.

8-nicotinato de 1-metil-lumilisergol: $[\alpha]_D^{20} = + 15^\circ$ (c = 0,4 en piridina).



288887

EJEMPLO 7.

Acido lumilisérgico-8-metiléster-10-metiléter

5. En una suspensión de 10 g de ácido lumilisérgico en 600 cc de metanol absoluto se hace burbujear durante 1 1/2 horas, con refrigeración intensa, una corriente de ácido clorhídrico anhidro. Luego se suspende la corriente de ácido clorhídrico, se deja reposar la mezcla durante 30 minutos a 0°C y se la evapora en vacío hasta sequedad. Se
10. recoge el residuo con agua enfriada por hielo, se alcaliniza con amoníaco concentrado y se extrae con cloroformo. Los extractos clorofórmicos combinados se lavan con una solución al 5% de bicarbonato sódico y luego con agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro y por último se evaporan en vacío hasta sequedad. El residuo, cristalizado en éter, da
15. 8,97 g de producto, que funde a 181-183°C; $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$ (c = 0,47 en piridina).

20. Procediendo de la misma manera, pero partiendo del ácido l-metil-lumilisérgico, se obtiene ácido l-metil-lumilisérgico-8-metiléster-10-metiléter.

Substituyendo el metanol con otros alcoholes alifáticos inferiores, como el etanol, el n-propanol y el n-butanol, pueden obtenerse los derivados 8-estéreos-10-etéreos correspondientes.



EJEMPLO 8.

Eter 10-metílico de lumilisergol

5. A una suspensión hirviente de 2 g de hidruro de litio y aluminio en 50 cc de tetrahidrofurano anhidro se añade a gotas una solución de 1 g de ácido lumilisérgico-8-metiléster-10-metiléter en 20 cc de tetrahidrofurano anhidro y se hierve en reflujo durante 2 horas todavía. Después del enfriamiento, se añade a la mezcla tetrahidrofurano acuoso, para destruir el exceso de reactivo, y se filtra. Luego se destila el tetrahidrofurano y se recristaliza el residuo en acetona/éter de petróleo.

10. Se obtienen 0,615 g de producto fundente a 225-227°C.

$$[\alpha]_D^{20} = 0^\circ \quad (c = 0,5 \text{ en piridina}).$$

15. Procediendo de la misma manera, pero partiendo de ácido 1-metil-lumilisérgico-8-metiléster-10-metiléter, se obtiene 1-metil-lumilisergol-10-metiléter, fundente a 212-214°C;

$$[\alpha]_D^{20} = -20^\circ \quad (c = 0,6 \text{ en piridina}).$$

EJEMPLO 9.

Lumilisergol-8-benzoato-10-metiléter

25. A una solución de 0,4 g de lumilisergol-10-metiléter en 15 cc de piridina anhidra se añade a temperatura ambiente



288887

5.

1 cc de cloruro de benzoilo y se mantiene la mezcla en agitación durante 1 hora. Luego se añaden 1 cc de agua y 1 cc de metanol y se mantiene el conjunto en agitación durante 1 hora. Se extrae la mezcla con cloroformo y se lava con sosa cáustica al 1%, con solución de bicarbonato sódico al 5% y con agua. Se seca la solución sobre sulfato sódico anhidro y se destila el disolvente.

10.

Por recristalización del residuo en acetona/éter de petróleo se obtienen 0,390 g de lumilisergol-8-benzoato-10-metiléter, fundente a 199-200°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -36^\circ \quad (c = 0,3 \text{ en piridina}).$$

EJEMPLO 10.

Lumilisergol-8-nicotinato-10-metiléter

15.

Efectuando la preparación de la misma manera que en el ejemplo 9, pero empleando como agente acilante cloruro de ácido nicotínico, se obtiene el lumilisergol-8-nicotinato-10-metiléter, fundente a 125-126°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -43^\circ \quad (c = 0,35 \text{ en piridina}).$$

20.

EJEMPLO 11.

1-metil-lumilisergol-8-benzoato-10-metiléter

Se efectua la preparación de la misma manera que

25.



en el ejemplo 9, pero empleando como material de partida l-metil-lumilisergol-10-metiléter y utilizando cloruro de benzoilo como agente acilante. Se obtiene así l-metil-lumilisergol-8-benzoato-10-metiléter, fundente a 167-169°C.

5. $[\alpha]_D^{20} = -40^\circ$ (c = 0,3 en piridina).

EJEMPLO 12.

l-metil-lumilisergol-8-acetato-10-metiléter

10. Efectuando la preparación de la misma manera que en el ejemplo 9, pero empleando l-metil-lumilisergol-10-metiléter como material de partida y utilizando cloruro de acetilo como agente acilante, se obtiene l-metil-lumilisergol-8-acetato-10-metiléter, fundente a 115-117°C.

15. $[\alpha]_D^{20} = -10^\circ$ (c = 0,2 en piridina).

EJEMPLO 13.

l-metil-lumilisergol-8-nicotinato-10-metiléter

20. Efectuando la preparación de la misma manera que en el ejemplo 9, pero empleando l-metil-lumilisergol-10-metiléter como material de partida y utilizando cloruro de nicotinoilo como agente acilante, se obtiene l-metil-lumilisergol-8-nicotinato-10-metiléter, fundente a 202-203°C.

25. $[\alpha]_D^{20} = -12^\circ$ (c = 0,2 en piridina).



288887

EJEMPLO 14.

1-metil-lumilisergol-8-(6'-metilnicotinato)-10-metiléter

Se efectua la preparación de la misma manera que en el ejemplo anterior, pero empleando cloruro de 6'-metilnicotinoilo como agente acilante. El producto funde a 144-146°C.



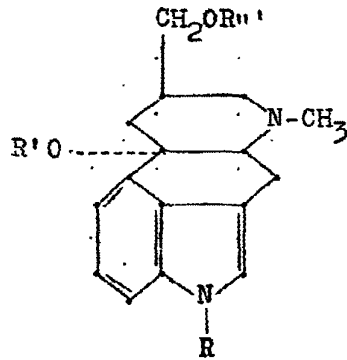
N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente italiana Nº 11670/62 del 11 de Junio de 1.962.

5.

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la 6-metil- y la 1,6-dimetil-ergolina, de la fórmula estructural siguiente:

10.



15.

donde R es hidrógeno o metilo

R' es hidrógeno o un radical alquílico inferior

R'' es hidrógeno o un radical de un ácido orgánico

20.

carboxílico o sulfónico, tomado del grupo

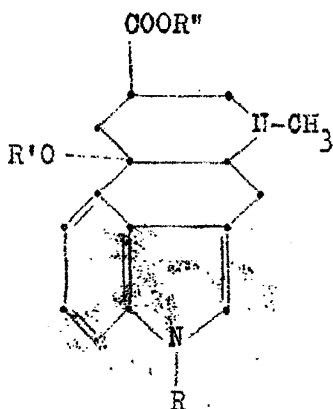


288887

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

caracterizado por el hecho de que un derivado del ácido lumilisérgico o del ácido 1-metil-lumilisérgico de la fórmula estructural siguiente:

10.



15.

20.

donde R es hidrógeno o metilo

R' = R'' es hidrógeno o un radical alquílico inferior,

se reduce mediante un agente reductor capaz de reducir el grupo carboxílico a grupo alcohólico primario y el producto



288887

asi obtenido se acila con el anhídrido o con el cloruro de un ácido orgánico carboxílico o sulfónico provisto de 1 a 10 átomos de carbono.

5. 2. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que un compuesto elegido en el grupo constituido por el ácido lumilisérgico, el ácido l-metil-lumilisérgico y los correspondientes derivados 8-estéreos-10-etéreos se reduce a un compuesto elegido en el grupo constituido por el lumilisergol, el l-metil-lumilisergol y los correspondientes derivados 10-etéreos por medio de hidruro de litio y aluminio en presencia de un disolvente estable frente a los agentes reductores del grupo de los éteres, como el éter etílico, el tetrahydrofurano, el éter dimetilico del etilenglicol y análogos.

25. 3. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que un compuesto elegido en el grupo constituido por el lumilisergol, el l-metil-lumilisergol y los correspondientes derivados 10-etéreos se esterifica con el anhídrido o el cloruro de un ácido orgánico carboxílico o sulfónico de 1 a 10 átomos de carbono, elegido en el grupo constituido por los ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos y heterocíclicos, substituidos o no por halógenos, por grupos amino libres



288887

o alquilados, por grupos nitro, hidroxilo, alquilo o alcoxi
o por grupos tioetéreos o sulfónicos, en presencia si se
quiere de aminas terciarias como la dietilanilina, la
piridina, la trietilamina y análogos.

5. 4. Un procedimiento para la preparación de nuevos
derivados de la 6-metil- y la 1,6-dimetil-ergolina.

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

10. Madrid, a 10 de junio de 1.963.

SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA

p. a.

JAME ISEPN MRALLES

P.F.