

289046



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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE LA 6-METIL Y LA 1,6-DIMETIL-8-(ALFA-HIDROXI-ALQUIL)-ERGO-LINA I", 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 de la 6-metil- y la 1,6-dimetil-8-(alfa-hidroxi-alquil)-ergolina I, útiles como substancias de actividad farmacológica y como intermedios para la síntesis de productos de uso terapéutico.

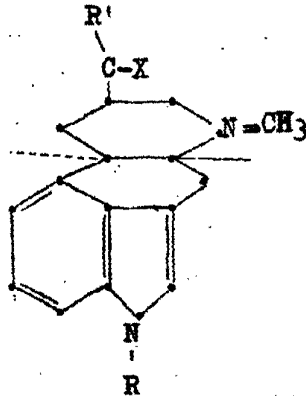
Más particularmente, los productos preparados por el procedimiento de este invento tienen la fórmula es-



289046

estructural siguiente:

5.





10.

donde R es hidrógeno o metilo

R' es metilo o etilo

15.

X es  (forma Rectus)  (forma Sinister)

R'' es hidrógeno o el radical de un ácido alifático, cicloalifático, aromático o heterocíclico con 1 a 10 átomos de carbono.

20.

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

25.

El procedimiento del invento que aquí se expone constituye una contribución ulterior a la síntesis de nuevos derivados de la 6-metil- y la 1,6-dimetil-ergolina I terapéuti-



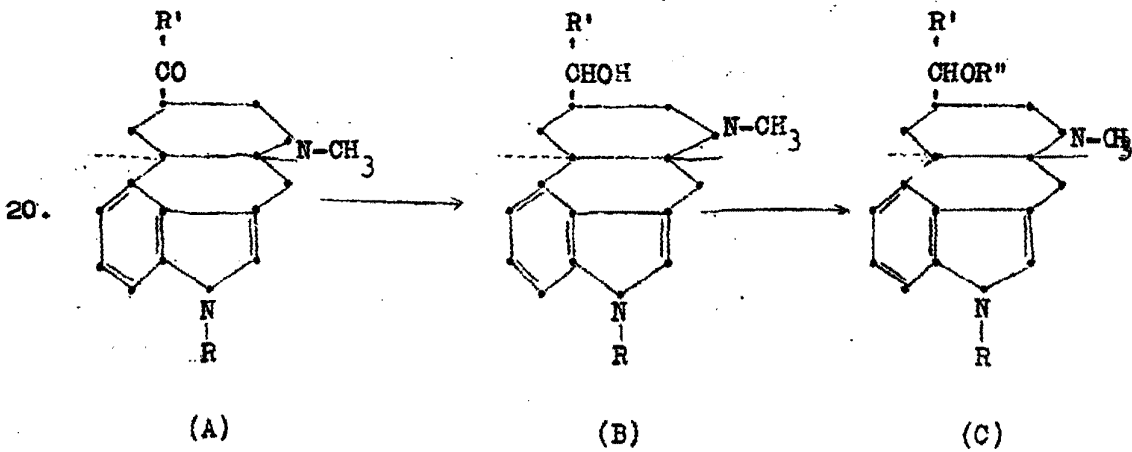
289046

camente útiles.

5. El procedimiento de este invento consiste en hacer reaccionar la 6-metil-(o 1,6-dimetil-)-8-acil-ergolina I (A) con un agente reductor capaz de reducir un grupo cetónico a grupo alcohólico secundario, de preferencia el hidruro de litio y aluminio, para obtener la correspondiente 8-(alfa-hidroxi-alkil)-6-metil (o 1,6-dimetil)-ergolina I (B) bruta, constituida por dos estereoisómeros entorno al átomo de carbono en posición 17.

10. Los dos estereoisómeros, llamados "Rectus" y "Sinister" según la convención de Ingold, Cahn y Prelog (Exp. 12, 1956, página 81), pueden acilarse en el grupo hidróxilo en posición 17.

15. El procedimiento de este invento puede representarse por el esquema de reacción siguiente:



25.

289046



donde R es hidrógeno o metilo

R' es metilo o etilo y

R'' es el radical de un ácido orgánico carboxílico alifático, cicloalifático, aromático o heterocíclico con 1 a 10 átomos de carbono.

5. La 6-metil- y la 1,6-dimetil-8-acil-ergolina I (A) productos de partida del procedimiento de este invento, pueden prepararse haciendo reaccionar dihidrolisergemida o 1-metil-
10. -dihidrolisergemida con un bromuro de alquil-magnesio, para formar la correspondiente cetona mixta alquil-ergolinica (A).

Como se sabe por la literatura, el símbolo "I" que sigue al nombre de los nuevos derivados ergolinicos de este invento indica que el hidrógeno en la posición 10 tiene la configuración alfa. La reducción de la mencionada cetona
15. mixta alquil-ergolinica al correspondiente alcohol secundario (B) se efectua por medio de un agente reductor capaz de reducir el grupo cetónico a grupo alcohólico secundario, de preferencia el hidruro de litio y aluminio, en un disolvente inerte a los agentes reductores del grupo de los éteres,
20. como el éter etílico, el éter propílico, el tetrahidrofurano y el éter dimetílico de etilenglicol. La reducción se efectua a temperatura ambiente, pero se prefiere completarla en caliente. La 8-(alfa-hidroxi-alquil)-6-metil-(o 1,6-
-dimetil-)-ergolina I (B) así obtenida consta de una mezcla
25. de dos formas estereoisómeras en C-17, llamadas R (Rectus)



289046

- y S (Sinister). Las dos formas pueden separarse por cristalización fraccionada o por cromatografía. Ambos estereoisómeros R y S pueden acilarse de manera conocida con un agente acilante como el anhídrido o el cloruro de un ácido carboxílico alifático, cicloalifático, aromático o heterocíclico con 1 a 10 átomos de carbono, en presencia o no de aminas terciarias como la piridina, sus homólogos y la dimetilanilina. La acilación puede efectuarse también sobre la mezcla de los dos estereoisómeros; los dos derivados acilo estereoisómeros se separan por cristalización fraccionada o por cromatografía. Ejemplos típicos de derivados acilo preparados según el invento aquí expuesto son los derivados del ácido acético, propiónico, butírico, valerianoico, hexanoico, heptanoico, octanoico, decanoico, ciclopentancarboxílico, ciclopentilpropiónico, succínico, benzoico, 2,6-dimetoxi-benzoico, 3,4,5-trimetoxi-benzoico, fenil-propiónico, fenoxiacético, alfa-fenoxi-propiónico, etil-carbámico, nicotínico y sus análogos. Los productos preparados por el procedimiento de este invento son sólidos cristalinos, incoloros o amarillos, solubles en los disolventes orgánicos comunes y en los ácidos. Los productos de este invento muestran buena actividad farmacológica y resultan útiles en particular como medicamentos oxitócicos, antienteremínicos, adrenolíticos, hipotensores y sedantes.



289046

Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar el invento sin limitarlo.

EJEMPLO 1.

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

5. Se hierven en reflujo durante 3 horas, 4 g de 8-acetil-1,6-dimetilergolina I con 205 cc de tetrahidrofurano anhidro y 4 g de hidruro de litio y aluminio. Después del enfriamiento, se añade a la mezcla un poco de tetrahidrofurano acuoso para destruir el exceso de reactivo y se filtra.
10. Se evapora en vacío hasta sequedad la solución resultante y quedan 4,120 g de residuo. Este está constituido por una mezcla de dos formas epiméricas con estereoisomerismo en el átomo de carbono 17. Las dos formas pueden separarse por cromatografía o por cristalización fraccionada. Se han
15. logrado buenos resultados disolviendo dicho residuo en la cantidad mínima de éter etílico y, una vez producida la solución, rascando las paredes del recipiente con una varilla de vidrio para cebar la cristalización. La primera
- partida que así se obtiene consta del isómero R puro, que funde a 181-183°C.
20. $[\alpha]_D^{20} = -108^{\circ}$ (c = 0,4 en piridina); rendimiento, 202 g.

Por concentración de las aguas madres hasta 1/3 de su volumen, se separan 0,210 g de producto cristalino,



289046

constituido por la mezcla de los dos isómeros; este producto funde a 135-160°C. Por ulterior concentración hasta volumen reducido, se separa el epímero S, que funde a 147-149°C; $[\alpha]_D^{20} = -87^\circ$ (c = 0,35 en piridina); rendimiento, 0,930 g.

E J E M P L O 2.

1,6-dimetil-8-(alfa-benzoxi-etil)-ergolina I R

A 0,4 g de 1,6-dimetil-8-(alfa-hidroxi-etil)-ergolina I R en 15 cc de piridina anhidra se añade 1 cc de cloruro de benzilo agitando y a temperatura ambiente. Al cabo de 30 minutos se añaden 1 cc de agua y 1 cc de metanol y luego se mantiene la mezcla durante 1 hora en agitación a temperatura ambiente. Se extrae la mezcla con cloroformo y se la lava con solución de hidróxido sódico al 1%, con solución de bicarbonato sódico al 5% y con agua. Se secan los extractos sobre sulfato sódico anhidro y se destila el disolvente en vacío. Por recristalización del residuo en acetona/éter de petróleo, se obtienen 0,380 g de producto que funde a 87-89°C.

$[\alpha]_D^{20} = -60^\circ$ (c = 0,35 en piridina).



289046

EJEMPLO 3.

1,6-dimetil-8-(alfa-benzoxi-etil)-ergolina I S

Se efectua la preparaci3n de la misma manera que en el Ejemplo 2, pero empleando el estereois3mero S. Se obtiene 1,6-dimetil-8-(alfa-benzoxi-etil)-ergolina I S. Aislada en forma de maleato, funde a 165-168°C (descomposici3n); $[\alpha]_D^{20} = -37^{\circ}$ (c = 0,47 en piridina).

EJEMPLO 4.

1,6-dimetil-8-(alfa-nicotiniloxi-etil)-ergolina I R

Se efectua la preparaci3n de la misma manera que en el Ejemplo 2, pero empleando como agente acilante cloruro de 3cido nicot3nico. Se obtiene la 1,6-dimetil-8-(alfa-nicotiniloxi-etil)-ergolina I R. Aislada en forma de maleato, funde a 173-175°C (descomposici3n); $[\alpha]_D^{20} = -58^{\circ}$ (c = 0,4 en piridina).

EJEMPLO 5.

1,6-dimetil-8-(alfa-nicotiniloxi-etil)-ergolina I S

La preparaci3n se efectua de la misma manera que en el Ejemplo 4, pero empleando el estereois3mero S. Se obtiene la 1,6-dimetil-8-(alfa-nicotiniloxi-etil)-ergolina I S. Aislada en forma de maleato, funde a 115-117°C; $[\alpha]_D^{20} = -39^{\circ}$ (c = 0,53 en piridina).



289046

EJEMPLO 6.

N-etilcarbamato de 1,6-dimetil-8-(alfa-hidroxi-etil)-
-ergolina I R

5. A una solución de 0,4 g de 1,6-dimetil-8-(alfa-
-hidroxi-etil)-ergolina I R en 15 cc de piridina anhidra
se añaden 0,8 cc de isocianato de etilo y se calienta esta
mezcla durante 8 horas a 100°C. Después de enfriar hasta
temperatura ambiente, se añade 1 cc de agua y se deja la
mezcla en reposo durante la noche. Luego se la evapora
10. en vacío hasta sequedad, se recoge el residuo con cloroformo
y la solución resultante se extrae a fondo con una solución
diluida de ácido tartárico. Se alcaliniza el extracto
ácidoacuoso con hidróxido sódico diluido y se le extrae
con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se lavan con
15. solución de bicarbonato sódico al 5% y con agua y luego se
secan sobre sulfato sódico anhidro; el disolvente se evapora
en vacío hasta sequedad. Por recristalización del residuo
en éter etílico, se obtienen 0,380 g de N-etilcarbonato de
1,6-dimetil-8-(alfa-hidroxi-etil)-ergolina I R, que funde
20. a 175-177°C; $[\alpha]_D^{20} = -100^{\circ}$ (c = 0,27 en piridina).



289046

EJEMPLO 7.

N-etilcarbonato de 1,6-dimetil-8-(alfa-hidroxi-etil)-
-ergolina I S

5: Se efectua la preparaci3n de la misma manera que en el Ejemplo 6 pero empleando el estereocis3mero S. Se obtiene el N-etilcarbamatato de 1,6-dimetil-8-(alfa-hidroxi-etil)-ergolina I S, que funde a 212-213°C; $[\alpha]_D^{20} = -105^{\circ}$ (c = 0,36 en piridina).

EJEMPLO 8.

10: Derivados de la 6-metil-8-(alfa-hidroxi-etil)-ergolina I

15: Empleando la 6-metil-8-acetil-ergolina I como material de partida en lugar de la 1,6-dimetil-8-acetil-ergolina I y procediendo como en los Ejemplos anteriores, se obtienen los correspondientes derivados de la 6-metil-8-(alfa-hidroxi-etil)-ergolina I.

EJEMPLO 9.

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

20: Empleando 6-metil- o 1,6-dimetil-8-propionil-ergolina I como material de partida en vez de la 6-metil- y la 1,6-dimetil-8-acetil-ergolina I y procediendo como en los Ejemplos anteriores, se obtienen los correspondientes derivados de la 6-metil- y de la 1,6-dimetil-8-(alfa-hidroxi-propil)-ergolina I.

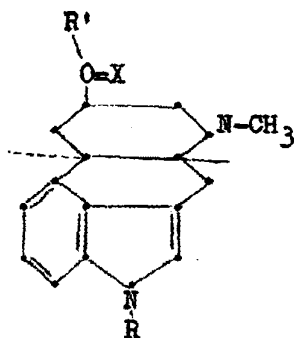


N O T A 289046

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente italiana Nº 12092/62 del 15 de junio de 1962.

5. 1. Un procedimiento para preparar nuevos derivados de la 6-metil y la 1,6-dimetil-8-(alfa-hidroxi-alquil)-ergolina I, de la fórmula estructural siguiente:



10.



15.

donde R es hidrógeno o metilo

R' es metilo o etilo

X es  (forma "Rectus"),  (forma "Sinister")

20.

R" es hidrógeno o el radical de un ácido carboxílico alifático, cicloalifático, aromático o heterocíclico con 1 a 10 átomos de carbono,

caracterizado por el hecho de que un compuesto elegido en el grupo constituido por la 6-metil- y la 1,6-dimetil-8-

289046



5. -acetil-ergolina I y por la 6-metil- y la 1,6-dimetil-8-propionil-ergolina I se reduce con un agente reductor capaz de reducir el grupo cetónico a grupo alcohólico secundario y el correspondiente compuesto carbinólico, separado en los dos estereoisómeros "Rectus" y "Sinister", se acila con el anhídrido o el cloruro de un ácido carboxílico orgánico provisto de 1 a 10 átomos de carbono.
10. 2. Un procedimiento conforme se ha definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que un compuesto elegido en el grupo constituido por la 6-metil- y la 1,6-dimetil-8-acetil-ergolina I y por la 6-metil- y la 1,6-dimetil-8-propionil-ergolina I se reduce a un compuesto elegido en el grupo constituido por la 6-metil- y la 1,6-dimetil-8-(alfa-hidroxi-etil)-ergolina I y por la 6-metil- y la 1,6-dimetil-8-(alfa-hidroxi-propil)-ergolina I
15. por medio de hidruro de litio y aluminio, en presencia de un disolvente inerte a los agentes reductores del grupo de los éteres, y las dos formas "R" y "S" se separan de la manera ordinaria por procedimientos físicos, tales como
20. cristalización fraccionada y cromatografía.
25. 3. Un procedimiento conforme se ha definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que un compuesto elegido en el grupo constituido por la 6-metil- y la 1,6-dimetil-8-(alfa-hidroxi-etil)-ergolina I y por la 6-metil- y la 1,6-dimetil-8-(alfa-hidroxi-propil)-ergolina I,



separado en los dos estereoisómeros "Rectus" y "Sinister" se esterifica con el anhídrido o el cloruro de un ácido carboxílico orgánico alifático, cicloalifático, aromático o heterocíclico provisto de 1 a 10 átomos de carbono, en presencia o no de aminas terciarias como la dietilanilina, la piridina, la trietilamina y análogos.

4. Un procedimiento para preparar nuevos derivados de la 6-metil y la 1,6-dimetil-8-(alfa-hidroxi-alkil)-ergolina I.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 13 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 14 de junio de 1963.

SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA.

p. a.

JAIMÉ ISERN MIRALLES