



289641

CASE G. 186

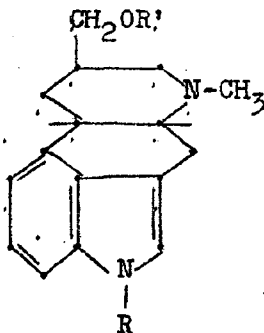
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS COMPUESTOS DE LA  
6-METIL- Y LA 1,6-DIMETIL-ERGOLINA II", a favor de la fir-  
ma italiana SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA, domiciliada en  
Largo Guido Donegani 1-2, Milan (Italia).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para  
preparar una nueva clase de derivados de la 6-metil- y la  
1,6-dimetil-8-hidroxi-metil-ergolina II útiles en terapéu-  
tica. Más particularmente, los productos de este invento  
5. tienen la fórmula general siguiente:



10.



289641

donde R es hidrógeno o metilo y

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

5.

Los productos preparados por el procedimiento de este invento constituyen una ulterior contribución a la búsqueda de nuevas sustancias de la clase de la 6-metil-y la 1,6-dimetil-ergolina dotadas de acción terapéutica: en efecto, presentan gran actividad oxiótica, antienteramínica, adronolítica, hipotensora y sedante, tanto in vivo como in vitro, además de escasísima toxicidad.

10.

Como es sabido en la literatura (Manske - The alkaloids VII - Academic Press - 1960), el símbolo "II" que sigue al nombre de los nuevos derivados ergolínicos de este invento indica que el átomo de hidrógeno en la posición 10 tiene la configuración beta. Los ésteres de la 6-metil-y la 1,6-dimetil-8-carboxi-ergolina II, llamadas también ácido dihidro-lisérgico II y ácido 1-metil-dihidro-lisérgico II, que constituyen los materiales de partida para el procedimiento del invento aquí expuesto, pueden ser de la serie D o L o la mezcla racémica y pueden prepararse según el método general descrito por A. Stoll y colaboradores (Helv. Chim. Acta 29, 1946, página 635). Dicho método consiste en transformar la hidrazida del ácido dihidro-lisérgico o del

15.

20.

25.

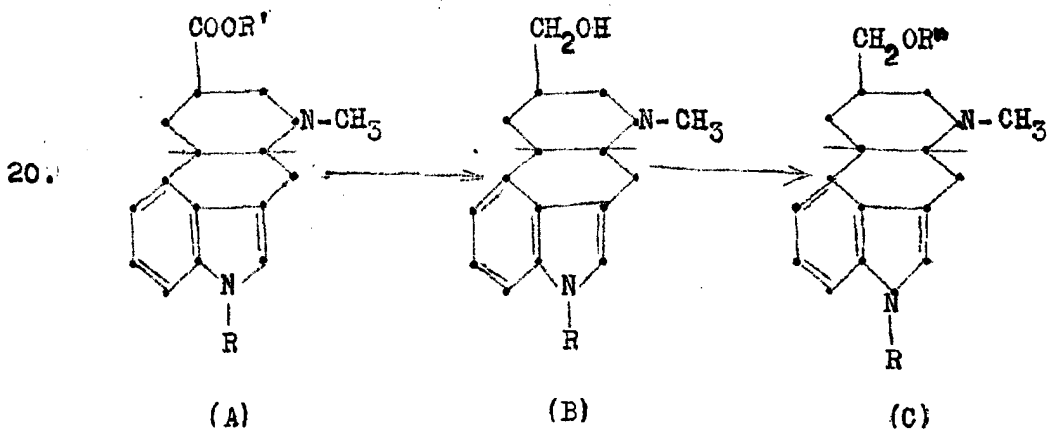


289641

ácido 1-metil-dihidro-lisérgico en la azida correspondiente, que se hace reaccionar con un alcohol para dar el éster correspondiente.

5. El procedimiento del invento aquí expuesto consiste en esencia en reducir un éster alquílico inferior de un compuesto tomado en el grupo constituido por el ácido dihidro-lisérgico II y el ácido 1-metil-dihidro-lisérgico II para convertirlo en un compuesto tomado en el grupo constituido por el dihidro-lisergol II y el 1-metil-dihidro-lisergol II, seguido eventualmente por esterificación de dicho compuesto con el anhídrido o el cloruro de un ácido orgánico alifático, cicloalifático, aromático o heterocíclico con 1 a 10 átomos de carbono.

15. Este procedimiento puede representarse por el esquema reaccional siguiente:



25.



289641

donde R es hidrógeno o metilo,

R' es un radical alquílico inferior con 1 a 4 átomos de carbono y

5. R<sup>''</sup> es el radical de un ácido orgánico alifático, cicloalifático, aromático o heterocíclico con 1 a 10 átomos de carbono.

- La reducción de los ésteres alquílicos inferiores del ácido dihidro-lisérgico II o del ácido 1-metil-dihidro-lisérgico II (A) se efectúa por medio de un agente reductor capaz de reducir el grupo carboxílico a grupo alcohólico primario, de preferencia por medio de hidruro de litio y aluminio. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente, pero es preferible completarla en caliente, en presencia de un disolvente inerte frente a los agentes reductores y que pertenezca al grupo de los éteres, como el éter etílico, el éter propílico, el tetrahidrofurano, el éter dimetílico de etilenglicol y análogos. El dihidro-lisergol II o el 1-metil-dihidro-lisergol II (B) se aísla como tal en forma cristalina por concentración de la mezcla reaccional, enfriamiento sucesivo y eventual recristalización en disolventes.
- 10.
- 15.
- 20.

- Los ésteres correspondientes (C) se preparan haciendo reaccionar el dihidro-lisergol II o el 1-metil-dihidro-lisergol II con un agente acilante, como el anhídrido o el cloruro de un ácido orgánico alifático,
- 25.



289641

cicloalifático, aromático o heterocíclico con 1 a 10 átomos de carbono, en presencia o ausencia de aminas terciarias, como la piridina, la dietil-anilina, la trietilamina, etc.

Ejemplos típicos de derivados acilo preparados según el invento aquí expuesto son los de los ácidos siguientes: acético, trimetilacético, propiónico, butírico, valerianico, hexanoico, heptanoico, octanoico, decanoico, ciclopentan-carboxílico, ciclopentilpropiónico, succínico, benzoico, 2,6-dimetoxi-benzoico, 3,4,5-trimetoxi-benzoico, fenilpropiónico, fenoxi-acético, alfa-fenoxi-propiónico, etilcarbámico, nicotínico, isonicotínico y 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.

Muestran buena actividad oxitócica, antienteromínica, adrenolítica, hipotensora y sedante, así como escasa toxicidad. En terapéutica humana pueden administrarse por vía oral, intramuscular, subcutánea o intravenosa y son particularmente útiles en la medicina interna (hemigránea, cefalea, taquicardia nerviosa, atonía del estómago, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, neuralgia del trigémino, afecciones vasculares periféricas) y en obstetricia y ginecología (metrorragia, puerperio, legrado, aborto,



289641

toxemia gravídica, atonía del útero).

Las dosis clínicas para los seres humanos son de 0,1 a 5 mg de compuesto activo por día, según el caso.

Las composiciones terapéuticas empleadas de ordinario

5. incluyen uno o más compuestos de este invento con cierta cantidad de vehículo sólido o líquido. Las formulaciones aptas para administración oral pueden ser comprimidos, polvos, píldoras u otras. Cabe emplear excipientes, y entre ellos los más apropiados son el almidón, la lactosa, el talco, el estearato de magnesio y análogos.
- 10.

Los ejemplos que siguen tienen por objeto ilustrar este invento, pero no implican limitación.

#### EJEMPLO 1

15. Dihidro-lisergol II

- A una suspensión de 6 g de hidruro de litio y aluminio en 200 cc de tetrahidrofurano anhidro a temperatura de 55°C, se añade gota a gota una solución de 3 g de éster metílico del ácido dihidro-lisérgico II (preparado por el método general descrito por A. Stoll y colaboradores, Helv. Chim. Acta 29, 1946, página 635) en 60 cc de tetrahidrofurano anhidro. Se hierve la mezcla reaccional en reflujo durante 2 horas y después del enfriamiento se añade tetrahidrofurano acuoso para destruir el exceso de reactivo y se filtra.
- 20.



289641

Después de destilar el tetrahidrofurano, queda un residuo (3,2 g), que, recristalizado de una pequeña cantidad de metanol, da 2,280 g de dihidro-lisergol II, fundente a 224-226°C (descomposición),  $[\alpha]_D^{20} = + 54^{\circ}$  (c = 0,44 en

5. piridina). Se obtiene el mismo producto empleando como material de partida el éster etílico o butílico del ácido dihidro-lisérgico II.

E J E M P L O 2

10. 1-metil-dihidro-lisergol II

Procediendo como en el Ejemplo 1 y empleando un éster alquílico inferior del ácido 1-metil-dihidro-lisérgico II en vez del ácido dihidro-lisérgico II, se obtiene 1-metil-dihidro-lisergol II.

15.

E J E M P L O 3

8-nicotinato de dihidro-lisergol II

20. A 0,4 g de dihidro-lisergol II en 20 cc de piridina anhidra se añaden 1,1 g de clorhidrato de cloruro de nicotinilo, manteniendo el conjunto en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de añadir 2 cm de agua, se mantiene todavía en agitación durante 1 hora y luego se evapora en vacío hasta sequedad.



289641

- Se disuelve el residuo en cloroformo y se lava la solución con hidróxido diluido, con bicarbonato sódico al 5% y con agua, se la seca sobre sulfato sódico anhidro y se la evapora en vacío hasta sequedad. El residuo es
5. recristalizado de acetona/éter de petróleo y da 0,310 g de 8-nicotinato de dihidro-lisergol II, fundente a 123-125°C.  
 $[\alpha]_D^{20} = +75^\circ$  (c = 0,9 en piridina).

EJEMPLO 4

10. 8-benzoato de dihidro-lisergol II

Se efectúa la preparación del mismo modo que en el Ejemplo 3, empleando como agente acilante cloruro de benzoilo. Se obtiene 8-benzoato de dihidro-lisergol II, fundente a 135-136°C.

15.  $[\alpha]_D^{20} = +63$  (c = 0,6 en piridina).

EJEMPLO 5

- 8-acetato de dihidro-lisergol II

20. Se efectúa la preparación de la misma manera que en el Ejemplo 3, pero empleando como agente acilante anhídrido acético. Se obtiene 8-acetato de dihidro-lisergol II, fundente a 172-174°C.

25.  $[\alpha]_D^{20} = +66$  (c = 0,8 en piridina).



289641

E J E M P L O 6

8-N-etilcarbamato de dihidro-lisergol II

5. A una solución de 0,4 g de dihidro-lisergol II en 15 cc de piridina anhidra se añaden 0,6 cc de isocianato de etilo y se calienta el conjunto a 100°C durante 8 horas. Después de enfriado a temperatura ambiente, se le añade 1 cc de agua y se le deja en reposo durante la noche; luego se evapora en vacío hasta sequedad. Se recoge el residuo con cloroformo y la solución obtenida se extrae a fondo con ácido tartárico diluido. El extracto ácido acuoso se alcaliniza con hidróxido sódico diluido y se extrae con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se lavan con una solución al 5% de bicarbonato sódico, luego con agua y luego se secan sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora el disolvente en vacío hasta sequedad y se recristaliza el residuo en 10. éter etílico/éter de petróleo, lo que da 0,370 g de 8-etilcarbamato de dihidro-lisergol II, fundente a 181-182°C. 15.  $[\alpha]_D^{20} = +40^\circ$  (c = 0,3 en piridina).

E J E M P L O 7

20. 8-ésteres del 1-metil-dihidro-lisergol II

Actuando como en los Ejemplos anteriores y haciendo reaccionar 1-metil-dihidro-lisergol II en vez del dihidro-lisergol II, se obtienen los ésteres correspondientes.



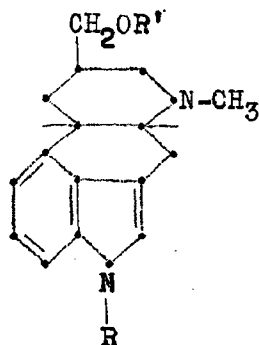
289641

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 13410/62 del 5 de julio de 1.962.

5. 1. Un procedimiento para preparar nuevos compuestos de la 6-metil- y la 1,6-dimetil-ergolina II de la fórmula estructural siguiente:

10.



15.

donde R es hidrógeno o metilo y

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

20.

caracterizado por el hecho de que ésteres alquílicos inferiores de un compuesto tomado en el grupo constituido por



289641

- el ácido dihidro-lisérgico II y el ácido l-metil-dihidro-lisérgico II se reduce con un agente reductor capaz de reducir el grupo carboxílico a grupo alcohólico primario y el producto así obtenido se esterifica con el anhídrido
5. u el cloruro de un ácido orgánico provisto de 1 a 10 átomos de carbono.
2. Un procedimiento según se ha definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de un éster alquílico inferior de un compuesto tomado en el grupo constituido por
10. el ácido dihidro-lisérgico II y el ácido l-metil-dihidro-lisérgico II se reduce a un compuesto tomado en el grupo constituido por el dihidro-lisergol II y el l-metil-dihidro-lisergol II por medio de hidruro de litio y aluminio, en
15. presencia de un disolvente inerte frente a los agentes reductores y perteneciente al grupo de los éteres, como el éter etílico, el tetrahidrofurano, el éter dimetílico de etilenglicol y análogos.
20. 3. Un procedimiento según se ha definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que un compuesto tomado en el grupo constituido por el dihidro-lisergol II y el l-metil-dihidro-lisergol II se esterifica con el anhídrido o
25. el cloruro de un ácido orgánico alifático, cicloalifático, aromático o heterocíclico con 1 a 10 átomos de carbono, en



= 12 =

289641

presencia o no de aminas terciarias, como la dietilanilina, la piridina, la trietilamina y análogos.

4. Procedimiento para preparar nuevos compuestos de la 6-metil- y la 1,6-dimetil-ergolina II.

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

Madrid, a 4 de julio de 1963.

SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA.

p. a.

**JAIWE ISEBN MIRALLES**