

CASE G.166/c



302 396

C E R T I F I C A D O
D E
A D I C I O N

por "MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 277.764",
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVA-
DOS DE 6-METIL- Y 1,6-DIMETIL-ERGOLINA 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
preparar nuevos derivados de 1,6-dimetil-ergolina. Más
particularmente, el objeto de este invento es el proce-
dimiento para preparar 1-metil-N-carbobenzoxi-dihidro-
5. lisergamina y sus sales utiles en terapéutica.

En la solicitud de patente principal Nº 277.764
la solicitante ha descrito y reivindicado un procedi-
miento para preparar derivados de 6-metil- y 1,6-dimetil-
ergolina y precisamente la dihidrolisergamina, la 1-metil-
10. -dihidrolisergamina y sus derivados acilo útiles en tera-
péutica.



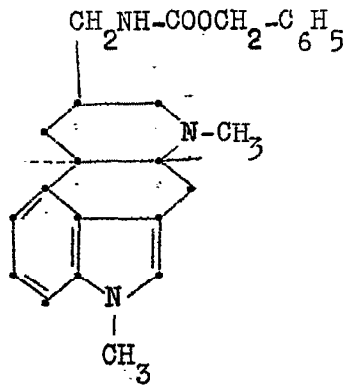
24 1964

= 2 =

30232

Ahora la peticionaria ha descubierto que un nuevo derivado de 1,6-dimetil-ergolina, a saber, la 1-metil-N-carbobenzoxi-dihidro-lisergamina, que tiene la fórmula estructural siguiente:

5.



10.

15. y sus sales atóxicas aceptables en farmacia manifiestan gran actividad biológica, acción prolongada y escasa toxicidad, lo que hace que sean particularmente útiles en clínica como remedios contra la cefalea, antialérgicos y anti-inflamatorios.

20.

Los productos preparados por el procedimiento de este invento constituyen un progreso notable tanto en comparación con los productos descritos en la antes mencionada solicitud de patente de la peticionaria, como en comparación con los productos empleados terapéuticamente para



302387

los mismos fines:

El producto de partida para la preparación de los productos de este invento es la 1-metil-dihidro-lisergamina, descrita en la solicitud de patente 277.764.

5. Según el procedimiento de este invento, la 1-metil-dihidro-lisergamina, si se quiere disuelta en un disolvente inerte del grupo de los hidrocarburos alifáticos o aromáticos, halogenados o no, como hexano, cloroformo, tricloroetileno, benceno, tolueno o xileno, o del grupo de los éteres, como el tetrahydrofurano y el éter dimetilico de etilenglicol, se hace reaccionar con oxiclóruo carbobenzóico, en presencia de una amina terciaria, como la piridina, la dietilanilina y la trimetilamina,
- 10.

- La condensación se efectúa de preferencia entre -15° y +5°C y se completa la reacción a temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción, se añade una solución acuosoalcalina diluida, como las soluciones acuosas de hidróxido sódico o potásico al 5-10%, hasta un pH alcalino y se extrae con un disolvente inmiscible en agua del grupo que se ha citado antes.
- 15.
- 20.

Se evapora el extracto orgánico y se aísla del residuo la 1-metil-N-carbobenzoxi-dihidro-lisergamina según las técnicas conocidas de cristalización a partir de un disolvente orgánico o de cromatografía en alúmina y elución



1964

= 4 =

302300

consecutiva con un disolvente orgánico.

Este producto puede ser transformado de manera conocida, mediante adición de un equivalente de ácido, en sus sales atóxicas y farmacéuticamente aceptables de adición

5. de ácidos inorgánicos u orgánicos, como clorhidrato, sulfato, fosfato, tartrato, maleato, citrato, ascorbato, succinato, salicilato y las otras utilizadas corrientemente en terapéutica.

10. El producto preparado por el procedimiento de este invento es un sólido cristalino, incoloro, estable tanto a la luz como al calor y soluble en los disolventes orgánicos y en los ácidos.

15. En terapéutica humana, la l-metil-N-carbobenzoxi-dihidro-lisergamina o una de sus sales puede administrarse por vía oral, rectal o parenteral, y halla empleo particularmente en las indicaciones clínicas siguientes: hemi-cránea, cefalea, neuralgia trigeminal, alergia en general y estados inflamatorios.

20. Las composiciones terapéuticas que suelen emplearse incluyen la l-metil-N-carbobenzoxi-dihidro-lisergamina o una de sus sales con cierta cantidad de vehículo sólido o líquido. Las composiciones terapéuticas pueden prepararse en forma de comprimidos, polvos, píldoras, elixir u otras formas aptas farmacéuticamente para administración
25. oral.



1964

= 5 =

302390

- Para la administración parenteral se emplean diluentes líquidos, debidamente esterilizados. Cabe emplear algunos excipientes, entre los cuales los más comunes son: el almidón, la lactosa, el talco, el estearato de magnesio u otros excipientes utilizados de ordinario en la técnica farmacéutica. También pueden emplearse comprimidos con sustancias utilizadas normalmente para fines farmacéuticos, o cápsulas y recipientes usados normalmente, como las cápsulas de gelatina.
- 5.
10. El ejemplo que sigue sirve para ilustrar el invento, pero no lo limita.

E J E M P L O 1

1-metil-N-carbobenzoxi-dihidro-lisergamina

- Mediante calentamiento suave, se disuelven en 80 cc de piridina anhidra 16 g de 1-metil-dihidro-lisergamina. A la solución, enfriada hasta -10°C , se añaden a gotas, bastante rápidamente y agitando, 18 cc de oxiclórico carbobenzoico al 85% (en tolueno), diluidos en 36 cc de cloroformo. La mezcla reaccional, bien agitada, se mantiene a -10°C durante la adición y luego otra vez a la misma temperatura durante 10 minutos; seguidamente se aparta la refrigeración y se deja que la temperatura se remonte al nivel de la ambiente en el curso de unos 10 minutos.
- 15.
- 20.



= 6 =

392396

El conjunto se diluye con 240 cc de cloroformo y se lava rápidamente con 80 cc de solución de hidróxido sódico al 5%, luego con solución saturada de bicarbonato sódico y por último con agua.

5. La solución clorofórmica se seca brevemente sobre sulfato sódico anhidro y se evapora en vacío y a 40° hasta sequedad. El residuo oleoso se recoge en 160 cc de benceno y se pasa por una columna que contiene 48 g de Al_2O_3 . Luego se eluye la columna con otros 160 cc de benceno. Los eluatos recogidos se evaporan en vacío y a 40°, y se añade al residuo oleoso y espeso una pequeña cantidad de éter anhidro; al cabo de algún tiempo se obtiene una masa cristalina, que se recoge y se lava con una pequeña cantidad de benceno y de éter etílico.
- 10.
15. Se obtienen así 12 g de cristales blancos, fundentes a 146-148°C; $[\alpha]_D^{28} = 7^\circ \pm 2^\circ$.

En vez de la cromatografía, el producto puede obtenerse directamente por cristalización a partir de benceno/éter etílico.

20. El producto puede ser transformado, conforme a las técnicas conocidas, en sus sales atóxicas de ácido orgánico o inorgánico, como clorhidrato, sulfato, fosfato, tartrato, malcato, citrado, ascorbato, succinato, salicilato y otras que se emplean corrientemente en terapéutica.



1964

= 7 =

302396

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud patente italiana nº 15700/63 del 26 de Julio de 1963.

5. 1. Mejoras en el objeto de la patente principal Nº 277.764, por "Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 6-metil- y 1,6-dimetil-ergolina I", en especial un compuesto elegido en el grupo constituido por la 1-metil-N-carbobenzoxi-dihidro-lisergamina y sus sales atóxicas y farmacéuticamente aceptables de adición de ácido orgánico e inorgánico, caracterizadas por el hecho de que se hace reaccionar 1-metil-dihidro-lisergamina con oxiclóruo carbobenzoico, en presencia de una amina terciaria, y de que la 1-metil-N-carbobenzoxi-dihidro-lisergamina aislada de la mezcla reaccional se transforma si se quiere, de manera conocida, en sus sales atóxicas de adición de ácido orgánico e inorgánico.
- 10.
- 15.
20. 2. Mejoras en el objeto de la patente principal Nº 277.764, por "Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 6-metil- y 1,6-dimetil-ergolina I".



1964

302396

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 8 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras, acompañadas de la documentación reglamentaria.

5. Madrid, a 24 de Julio de 1.964.

SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA

p. a.

JAIME ISERN

p. p.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'JAIME ISERN', written over a horizontal line.