

343513

CASE G.239



JUL 1967

343513

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE 1,6-DIMETIL-
-10alfa-ERGOLINA", a favor de la firma italiana SOCIETA
FARMACEUTICI ITALIA, domiciliada en MILANO (Italia), Largo
G. Donegani, 1-2.

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

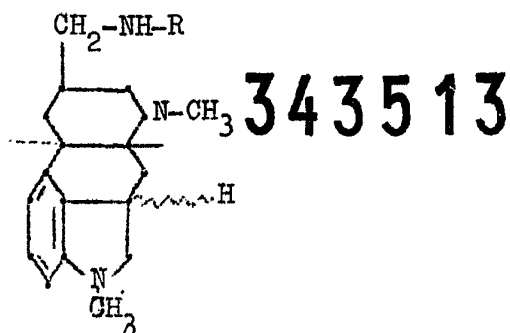
Este invento se refiere a un procedimiento para
preparar nuevos derivados de 1,6-dimetil-10alfa-ergolina,
útiles en terapéutica.

Más particularmente, el objeto de este invento es
5. un procedimiento para preparar nuevos derivados de ergolina
hidrogenados, de la fórmula

**POOR
QUALITY**



= 2 =



5. donde R se toma del grupo constituido por hidrógeno y un radical de un ácido carboxílico o sulfónico alifático, cicloalifático o heterocíclico, con 1 a 10 átomos de carbono, sustituido o no por halógenos, grupos de hidroxilo, nitro, amino o alquilamino, grupos alquílicos, arílicos, alcoxílicos, ariloxílicos, tioetéreos o sulfónicos, de un ácido alquil- o aril-carbónico o dialquil-carbémico.

10. Se conocen en la literatura (patente inglesa nº 959 261, de la peticionaria) derivados 8beta-N-acilaminométicos de la 1,6-dimetil-10alfa-ergolina, que tienen actividad antientorramínica, oxitócica, adrenolítica, hipotensora y sedante.

15. Ahora se ha descubierto, sorprendentemente, que los productos de este invento manifiestan gran actividad antientorramínica, oxitócica, adrenolítica, hipotensora y sedante, combinada con una asimilación más favorable en comparación con los respectivos productos no hidrogenados en la posición 2,3.



1967

= 3 =

343513

Los productos preparados por el procedimiento de este invento presentan por lo tanto notable ventaja terapéutica respecto a los conocidos, por cuanto su acción es más rápida y se los puede usar en dosis menores.

5. El procedimiento consiste en reducir la 1,6-dimetil-8beta-aminometil-10alfa-ergolina (reivindicada por la patente inglesa nº 959 261 antes citada) y en acilar sucesivamente la 1,6-dimetil-8beta-aminometil-2,3-dihidro-10alfa-ergolina así obtenida. La reducción de la 1,6-dimetil-8beta-aminometil-10alfa-ergolina se efectúa preferentemente por el
10. método descrito por Smith A. y colaboradores (Chem. Communication 1965, nº 18, pág. 427). Este método, que según el invento se aplica por la primera vez con éxito a los derivados de ergolina, consiste en tratar el producto de partida
15. con una solución de ácido fluorobórico, u otro ácidos fuertes, en un disolvente polar del grupo de los alcoholes, o agua, o sus mezclas, por ejemplo etanol, en presencia de un catalizador, como el óxido de platino, a la temperatura ambiente y con presión atmosférica. La 1,6-dimetil-8beta-
20. -aminometil-2,3-dihidro-10alfa-ergolina así obtenida se aísla de la mezcla reaccional después de alcalinización y sucesiva extracción con un disolvente orgánico apropiado.

- Los correspondientes derivados N-acílicos se preparan haciendo reaccionar 1,6-dimetil-8beta-aminometil-2,3-
25. -dihidro-10alfa-ergolina con un agente acilante, como el



1957

= 4 =

343513

anhídrido o el cloruro de un ácido idóneo, tal como se ha definido antes, en presencia eventualmente de una amina terciaria, como la piridina, la dietilamina o la trietilamina.

Ejemplos típicos de derivados acílicos preparados

5. según el procedimiento de este invento son los derivados de los ácidos siguientes: acético, trimetilacético, propiónico, butírico, valerianico, hexanoico, heptanoico, octanoico, decanoico, ciclopentanocarboxílico, ciclopentilpropiónico,
10. succínico, benzoico, 2-nitro-benzoico, 3-cloro-benzoico, salicílico, metilbenzoico, 2-metoxi-benzoico, metiltiosalicílico, 2,6-dimetoxi-benzoico, 3,4,5-trimetoxi-benzoico, fenilpropiónico, fenoxi-acético, alfa-fenoxipropiónico, dietilcarbámico, cloroacético, N,N-dietil-amino-acético, alfa-fenoxi-butírico, butilcarbónico, isobutilcarbónico,
15. etilcarbónico, propilcarbónico, isopropilcarbónico, bencilcarbónico, N-etil-antranílico, N,N-dimetilantranílico, p-toluen-sulfónico, metansulfónico, pirrol-2-carboxílico, N-pirrolidino-acético, nicotínico, isonicotínico, piridin-3,5-dicarboxílico, piridin-3-sulfónico, lutidínico, piridin-3-acético,
20. picolínico, piridin-3-isobutírico, piperidin-2-carboxílico, 3-etil-piperidin-4-acético, indol-3-acético, imidazol-4-acético, piracínico, piperacín-1-acético, piperacín-2-dimetilaminoetil-1-carboxílico, pirimidin-4-carboxílico, pirimidin-5-bromo-2-carboxílico, pirimidin-5-amino-2-metil-
25. -4-carboxílico, furan-3-metil-2-carboxílico, furan-2-carboxí-



1967

= 5 =

343513

- lico, 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 y tiazol-2-acético.

Los productos de este invento son particularmente útiles como medicamentos anticefalálgicos, antialérgicos y antiinflamatorios.

10. En la terapéutica humana, los productos de este invento pueden administrarse por vía oral, rectal o parenteral, y hallan empleo particularmente en los estados clínicos siguientes: jaquecas, cefalálgia, neuralgia del trigémino, alergia en general y estados inflamatorios.
15. Las composiciones terapéuticas que se emplean de ordinario incluyen 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 pastillas, polvos, píldoras, elixires u otras farmacéuticamente aptas para la administración oral. Para la administración parenteral, pueden emplearse diluentes líquidos, debidamente esterilizados. Cabe emplear algunos excipientes, entre los cuales son los más idóneos: el almidón, la lactosa, el talco, el estearato de magnesio u
20. otros excipientes que suelen emplearse en farmacia. Las pas-
- 25.



= 6 =

343513

tillas pueden prepararse también con sustancias empleadas normalmente para usos farmacéuticos, o bien pueden emplearse cápsulas y receptáculos de uso normal, como las cápsulas de gelatina.

5. La actividad biológica de la 1,6-dimetil-8beta--N-carbobenzoxiaminometil-2,3-dihidro-10alfa-ergolina demuestra ser antagonista de la acción de la serotonina y se ha ensayado tanto "in vitro" como "in vivo" y comparado con la de la 1-metil-N-carbobenzoxi-dihidro-lisergamina. La actividad antiserotonínica se ha determinado "in vitro" según el método descrito por Stone y col. (J. Pharm. exp. Ther. 131, 1961, página 73), que se basa en la inhibición de la acción contractora de la serotonina sobre el útero de la rata.
- 10.

15. La tabla 1 que sigue da los resultados obtenidos de EC_{50} , o sea la concentración (en γ/cm^3) capaz de producir la inhibición del 50% de los efectos espasmógenos causados por la serotonina..



343513

TABLA 1

5.	Serotonina (0,01 gammas/ cm ³)	1,6-dimetil-8beta-N-carbo- benzoxiaminometil-2,3-di- hidro-10alfa-ergolina EC ₅₀ (gammas/cm ³)	1-metil-N-carbo- benzoxi-dihidro- -lisergamina EC ₅₀ (gammas/cm ³)
10.		0,000001	0,0000007

In vivo, la actividad antiserotonínica se comprobó por el método descrito por W. Doepfner y A. Cerletti (Int. Arch. Allergy 12, páginas 89-97, 1958), que se basa en la inhibición del 50% del edema causado por la serotonina en la garra de una rata. La tabla 2 reseña los resultados obtenidos de ED₅₀, o sea la dosis (en mg/kg) capaz de producir el 50% de inhibición de los efectos causados por la serotonina en los animales tratados con dosis graduales de los productos en examen y en diferentes períodos de tiempo desde la administración del antagonista hasta la administración del agonista.



= 8 =

343513

TABLA 2

5.	Tiempo desde la administración del antagonista hasta la del agonista (en horas)	1,6-Dimetil-8beta-N-carbobenzoxiamino-metil-2,3-dihidro-10alfa-ergolina ED ₅₀ (mg/kg)		1-Metil-N-carbobenzoxi-dihidro-lisergamina ED ₅₀ (mg/kg)	
		vía sub-cutánea	vía oral	Vía sub-cutánea	Vía oral
	0,5	-	0,300	0,083	0,380
	1	0,025	0,055	0,052	0,165
	2	-	0,100	0,038	-
	3	0,023	0,080	0,015	0,075
10.	4	-	-	0,025	-
	5	-	-	0,026	-
	6	-	0,220	0,033	0,105
	7	-	-	0,039	-

15. La toxicidad de la 1,6-dimetil-8beta-N-carbobenzoxiaminometil-2,3-dihidro-10alfa-ergolina se comprobó según los ensayos efectuados de ordinario con medicamentos derivados del ácido lisérgico.

Se obtuvieron los resultados siguientes:



JUL. 1967

= 9 =

343513

Animales	DL ₅₀ (mg/Kg)	Vía de administración y disolventes utilizado
5. Conejo	15 - 25	endovenosa, 1,5% de ácido ascórbico
Ratón	28	"
"	170	intraperitoneal, goma arábiga
10. "	78	intraperitoneal, ácido ascórbico/etanol

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

EJEMPLO 1.

1,6-Dimetil-8beta-aminometil-2,3-dihidro-10alfa-ergolina

20.

A la solución obtenida de 2 g de 1,6-dimetil-8beta-aminometil-10alfa-ergolina en 15 cc de etanol y 20 cc de ácido fluorobórico al 31%, se añaden 110 mg de óxido de platino (catalizador de Adams) y se hidrogena la mezcla bajo



= 10 =

343513

- presión atmosférica y a la temperatura ambiente. Se sigue la reducción por el examen del espectro ultravioleta de la solución obtenida al diluir con metanol una parte alícuota de la mezcla reaccional, y se la considera terminada cuando dicho espectro muestra las características típicas de los derivados de 2,3-dihidro-indol. Se alcaliniza la mezcla con carbonato sódico y la 1,6-dimetil-8beta-aminometil-2,3-dihidro-10alfa-ergolina obtenida se extrae con cloruro de metileno. Por recristalización en metanol/éter, se obtienen 600 mg del producto, fundente a 134-136°C. (Máximos ultravioleta en 252 y 292 milimicras).
- 5.
- 10.

EJEMPLO 2.

- 1,6-Dimetil-8beta-N-carbobenzoxiaminometil-2,3-dihidro-10alfa-ergolina
- 15.

- Se suspenden en una mezcla de piridina (0,6 cc) y cloroformo (3 cc) 600 mg de 1,6-dimetil-8beta-aminometil-2,3-dihidro-10alfa-ergolina y se trata la suspensión con una solución de 0,65 cc de cloroforniato de bencilo en 5 cc de cloroformo, gota a gota, a temperatura de -10° a 0°C. Luego se mantiene la mezcla a la temperatura ambiente durante una hora y a continuación se la extrae con solución acuosa de bicarbonato y con agua. Se evapora la fase orgánica, se recoge el residuo con éter etílico y se recupera la 1,6-dimetil-8beta-N-carbobenzoxiaminometil-2,3-dihidro-10alfa-ergolina.
- 20.
- 25.



= 13 =

343513

Por recristalización en acetona/éter, se obtienen 500 mg del producto, fundente a 161-163°C; $[\alpha]_D = -54^\circ$ (c = 0,25 en piridina); (Máximos ultravioleta en 252 y 292 milimicras).

EJEMPLO 3.

5. 1,6-dimetil-8beta-acetamidometil-2,3-dihidro-10alfa-ergolina

Se disuelven en 11 cc de piridina 500 mg de 1,6-dimetil-8beta-aminometil-2,3-dihidro-10alfa-ergolina y se trata esta solución con 0,25 cc de cloruro de acetilo, gota a gota y a la temperatura de 15°C. Luego se deja reposar durante 30 minutos a esta temperatura y a continuación una hora a la temperatura ambiente y con agitación; el precipitado obtenido al principio se desvanece.

Se vierte el conjunto en una mezcla de 60 cc de cloroformo, 10 cc de metanol y 10 cc de hidróxido sódico l-n.

15. Se lava a fondo con agua la fase orgánica, se la evapora y se recristaliza el residuo en acetona. Se obtienen 300 mg del producto, fundente a 223-226°C; $[\alpha]_D = -79,2^\circ$ (c = 0,25 en piridina); (máximos ultravioleta en 252 y 293 milimicras).

EJEMPLO 4.

20.

1,6-dimetil-8beta-ciclopentilpropionamidometil-2,3-dihidro-10alfa-ergolina.



= 12 =

343513

- Se tratan con 550 mg de cloruro de beta-ciclopentilpropionilo, gota a gota y a 0°C, 500 mg de 1,6-dimetil-8beta-aminometil-2,3-dihidro-10alfa-ergolina disueltos en 11 cc de piridina. Se mantiene la mezcla a 0°C durante
5. 30 minutos y luego una hora a la temperatura ambiente, siempre con agitación. A continuación se vierte la solución en una mezcla de 65 cc de cloroformo, 10 cc de metanol y 10 cc de hidróxido sódico l-n. Se lava con agua la fase orgánica, se la evapora y se recristaliza el residuo en acetona. Se
10. obtienen 400 mg de producto, fundente a 203-205°C; $[\alpha]_D = -60,3^\circ$ (c = 0,22 en piridina); (máximos ultravioleta en 252 y 293 milimicras).

EJEMPLO 5.

1,6-dimetil-8beta-benzamidometil-2,3-dihidro-10alfa-ergolina

15. Se disuelven en 11 cc de piridina 500 mg de 1,6-dimetil-8beta-aminometil-2,3-dihidro-10alfa-ergolina y se trata esta solución con 0,35 cc de cloruro de benzoilo, gota a gota a temperatura de -15° a -10°C. Se deja reposar la mezcla a esta temperatura durante 30 minutos, con agitación,
20. y luego a la temperatura ambiente durante una hora. Se vierte la solución en una mezcla de 60 cc de cloroformo, 10 cc de metanol y 10 cc de hidróxido sódico l-n. Se separa la fase orgánica, se la lava con agua y luego se la evapora. Recristalizando el residuo en acetona, se obtiene 350 mg de produc-



JUL. 1967

= 13 =

343513

to, fundente a 239-241°C; $[\alpha]_D = -75,2^\circ$ (c = 0,25 en piridina); (máximo ultravioleta en 294 milimicras).

EJEMPLO 6.

1,6-Dimetil-8beta-nicotinamidometil-2,3-dihidro-10alfa-ergolina

5. Se tratan poco a poco con 800 mg de cloruro de nicotinoilo, durante 30 minutos, a la temperatura ambiente y con agitación, 500 mg de 1,6-dimetil-8beta-aminometil-2,3-dihidro-10alfa-ergolina disueltos en 20 cc de piridina. El precipitado obtenido al principio se desvanece cuando se ha añadido aproximadamente la mitad del reactivo. Se mantiene la solución una hora a la temperatura ambiente y luego se la vierte en una mezcla de 140 cc de cloroformo, 20 cc de metanol y 30 cc de hidróxido sódico l-n. Se lava con agua la fase orgánica, se la evapora y se recristaliza el residuo en acetona.
- 10.
15. Se obtienen 300 mg del producto, fundente a 230-232°C; $[\alpha]_D = -60^\circ$ (c = 0,21 en piridina); (máximos ultravioleta en 253 y 294 milimicras).
- Por el mismo procedimiento pueden prepararse otros productos de la fórmula general expuesta antes, de los cuales los más representativos son: la 1,6-dimetil-8beta-carboetoxiaminometil-2,3-dihidro-10alfa-ergolina, la 1,6-dimetil-8beta-propionamidometil-2,3-dihidro-10alfa-ergolina y la 1,6-dimetil-8beta-fenilacetamidometil-2,3-dihidro-10alfa-ergolina.
- 20.



= 14 =

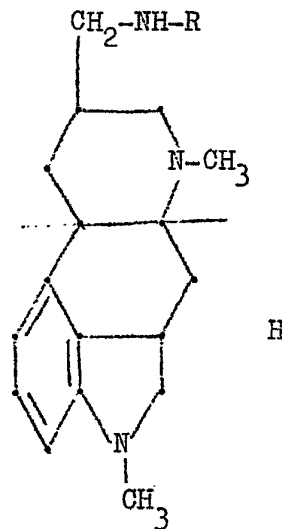
343513

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad italiana nº 20851/66 del 29 de julio de 1966:

1. Un procedimiento para la preparación de 1,6-dimetil-10alfa-ergolina, de la fórmula estructural siguiente:

10.



15.

donde R se toma del grupo constituido por hidrógeno y un radical de un ácido carboxílico o sulfónico alifático, ciclo-



= 15 =

343513

- alifático o heterocíclico, con 1 a 10 átomos de carbono, sustituido o no por halógeno, grupos de hidroxilo, nitro, amino o alquilamino, grupos alquílicos, arílicos, alcoxílicos, ariloxílicos, tioésteres o sulfónicos, de un ácido alquil- o aril-carbónico o dialquil-carbámico, caracterizado por reducirse 1,6-dimetil-8beta-aminometil-10alfa-ergolina por reacción con una solución de ácido fluorobórico en etanol, en presencia de un catalizador, y aislarse la 1,6-dimetil-8beta-aminometil-2,3-dihidro-10alfa-ergolina así obtenida, como tal o transformada en derivados acílicos por acilación con el cloruro o el anhídrido de un ácido del grupo que se ha reseñado antes.
- 5.
- 10.

2. Un procedimiento para la preparación de 1,6-dimetil-10alfa-ergolina.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 15 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 28 de Julio de 1967

p. a. **JAIMS ISERN**

Firmado Luis Rey Padilla