



Case G.254

85553

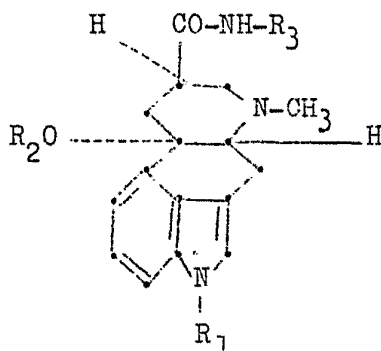
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS
ERGOLÍNICOS", a favor de la firma italiana SOCIETA FARMA-
CEUTICI ITALIA, residente en MILAN (Italia), Largo G. Do-
negani 1-2.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para
preparar nuevos derivados ergolínicos, útiles en terapéutica.
Más particularmente, el objeto de este invento es un procedi-
miento para preparar los derivados de la 10alfa-alcoxi-9,10-
5. -dihidro-ergolina que tienen la fórmula estructural siguiente:



5.

donde R_1 se toma del grupo constituido por H y alquilo con

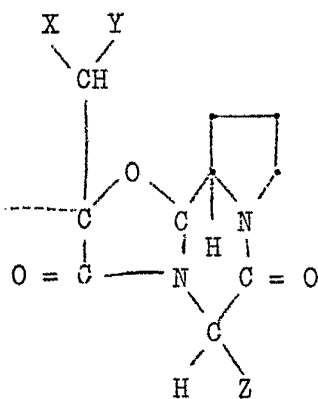
10.

1 a 4 átomos de carbono;

R_2 es un alquilo con 1 a 4 átomos de carbono; y

R_3 se toma del grupo constituido por

15.



20.

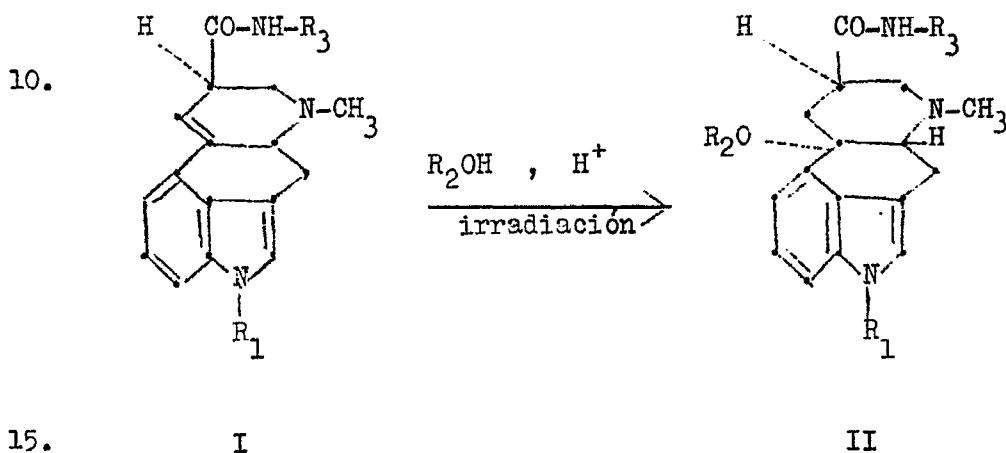
en el que X e Y se toman del grupo constituido por H y CH_3 , mientras que



Z se toma del grupo constituido por los radicales de bencilo, isopropilo e isobutilo.

Los productos obtenidos por el procedimiento de este invento muestran actividad adrenolítica, hipotensora y reguladora del sistema cardiovascular y se emplean en terapéutica humana.

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



donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado que se ha expuesto antes.

Los productos de partida de la fórmula I son conocidos en la literatura (A. Hofmann, Die Mutterkorn Alkaloide, 1964).



La alquilación del átomo de nitrógeno en posición 1 del anillo ergolíneo puede efectuarse antes o después de la irradiación. Esta alquilación consiste en esencia en hacer reaccionar el compuesto con un haluro de alquilo (como el yoduro de alquilo) en amoníaco líquido y en presencia de potasio metálico.

La introducción del grupo alcoxílico en posición 10 se efectúa mediante irradiación luminosa del compuesto de partida (I), disuelto en un alcohol de fórmula R_2OH , en presencia de un ácido orgánico (como el ácido fórmico o el acético), de un ácido inorgánico débil o de un ácido inorgánico fuerte diluido.

La reacción puede efectuarse a temperatura variable y por un período de tiempo variable, dado que, de hecho, estas condiciones no limitan la reacción.

Se prefiere actuar a temperatura desde 0° hasta $30^\circ C$, por un período de 1 a 30 horas. La reacción se lleva a cabo en un gas exento de oxígeno (por ejemplo, anhídrido carbónico).

Los productos (II) así obtenidos se separan y purifican según las técnicas conocidas de extracción y cristalización.

Compuestos típicos del invento pertenecientes a esta clase son: la 10alfa-metoxi-9,10-dihidroergotamina, la 1-metil-10alfa-metoxi-9,10-dihidroergotamina, la 10alfa-



- metoxi-9,10-dihidroergosina, la l-metil-10alfa-metoxi-9,10-dihidroergosina, la 10alfa-metoxi-9,10-dihidroergocristina, la l-metoxil-10alfa-metoxi-9,10-dihidroergocristina, la 10alfa-metoxi-9,10-dihidroergocriptina, la l-metil-10alfa-metoxi-9,10-dihidroergocriptina, la 10alfa-metoxi-9,10-dihidroergocornina y la l-metil-10alfa-metoxi-9,10-dihidroergocornina.
- 5.

- Los productos obtenidos por el procedimiento de este invento tienen gran actividad adrenolítica, hipotensora y reguladora del sistema cardiovascular y presentan escasa toxicidad.
- 10.

Su actividad adrenolítica in vitro se ha determinado sobre la vesícula seminal del caballo.

- En la tabla 1 se exponen los índices de la dosis inhibidora del 50%, Cl 50 (en γ /cc), que indica la concentración inhibidora del 50% del efecto de la adrenalina, en comparación con los índices de los productos conocidos ergotamina y ergocriptina.
- 15.



TABLA 1

	COMPUESTOS	CI50 (γ/ml)
	- ergotamina	0,07
5.	- ergocriptina	0,02
	- 10alfa-metoxi-9,10-dihidroergotamina	0,005
	- 1-metil-10alfa-metoxi-9,10-dihidroergotamina	0,005
	- 10alfa-metoxi-9,10-dihidroergocriptina	0,005
	- 1-metil-10alfa-metoxi-9,10-dihidroergocriptina	0,001
10.	- 10alfa-metoxi-9,10-dihidroergocristina	0,005
	- 1-metil-10alfa-metoxi-9,10-dihidroergocristina	0,005

La actividad adrenolítica in vivo de los productos de este invento se ha determinado en la rata, administrando los productos por via endovenosa y oral.

15. En la tabla 2 se exponen, en comparación con la ergocriptina, los resultados obtenidos por administración endovenosa de la dosis inhibidora del 50%, DI 50 (expresada en mg/kg), o sea la dosis que inhibe el 50% del efecto letal de la adrenalina.



= 7 =

TABLA 2

	COMPUESTOS	DI 50(mg/kg), via endovenosa
5.	- ergocriptina	0,1
	- 10alfa-metoxi-9,10-dihidroergotamina	0,06
	- 1-metil-10alfa-metoxi-9,10-dihidroergotamina	0,03
	- 10alfa-metoxi-9,10-dihidroergocriptina	0,02

10. En la tabla 3 se exponen, en comparación con la 9,10-dihidroergotamina, los resultados de la dosis inhibidora del 50%, DI 50 (expresada en mg/kg), de los productos administrados por via oral 60 minutos antes de la administración de una dosis letal de adrenalina.

15. TABLA 3

	COMPUESTOS	DI 50 (mg/ kg), via oral
	- 9,10-dihidroergotamina	15,0
	- 1-metil-10alfa-metoxi-9,10-dihidroergotamina	< 2,5
20.	- 10alfa-metoxi-9,10-dihidroergocriptina	2,0
	- 1-metil-10alfa-metoxi-9,10-dihidroergocriptina	0,6
	- 10alfa-metoxi-9,10-dihidroergocristina	> 2,5



La actividad hipotensora se ha determinado en la rata vigil, experimentalmente hipertensa.

En la Tabla 4 se exponen los índices de hipotensión, en mg/kg, obtenidos en la rata uninefrectomizada,

5. hecha experimentalmente hipertensa por administración de acetato de desoxicorticosterona y cloruro sódico.

Los compuestos se administraron por vía subcutánea a las dosis señaladas en la tabla. Los resultados están comparados con los de los productos conocidos 9,10-dihidroergotamina y 9,10-dihidro-ergocriptina.

TABLA 4

	Compuestos	Dosis (mg/kg) por vía subcutánea	Hipotensión, en mm de Hg
	9,10-dihidroergotamina	1 5	40 21
15.	9,10-dihidroergocriptina	1 5	30 50
	10alfa-metoxi-9,10-dihidroergotamina	1 5	15 29
	1-metil-10alfa-metoxi-9,10-dihidroergotamina	0,1 1 2	16 40 62
	10alfa-metoxi-9,10-dihidroergocriptina	1 5	45 43
20.	1-metil-10alfa-metoxi-9,10-dihidroergocriptina	0,1 0,5 1	51 65 72
	10alfa-metoxi-9,10-dihidroergocristina	0,1 1 5	25 42 56



Los productos de este invento no muestran efectos secundarios indeseados. En realidad, la acción hipertermizante está completamente ausente en el conejo con la 1-metil-10alfa-metoxi-9,10-dihidroergotamina y la 1-metil-10alfa-
 5. -metoxi-9,10-dihidroergocriptina, mientras que se nota un aumento de temperatura con la 9,10-dihidroergocriptina que se compara.

La tabla 5 que sigue muestra los resultados obtenidos por la administración endovenosa de los productos.

10.

TABLA 5

	COMPUESTOS	Dosis (mg/kg) por via endovenosa	Cambios de la temperatura rectal en el conejo, en °C
15.	9,10-dihidroergocriptina	5	+ 1,8
		10	+ 3,4
		15	+ 3,7
20.	1-metil-10alfa-metoxi-9,10-dihidroergotamina	1	0
		5	0
		15	0
20.	1-metil-10alfa-metoxi-9,10-dihidroergocriptina	1	0
		5	+0,4
		15	0



Se ha descubierto que, mientras la administración por via endovenosa, en el perro, de 9,10-dihidroergocriptina causa vómitos en el 100% de los animales tratados ya a la dosis de 0,020 mg/kg, la 1-metil-10alfa-metoxi-9,10-dihidro-5. ergotamina y la 1-metil-10alfa-metoxi-9,10-dihidroergocriptina carecen de toda acción emética incluso a la dosis de 0,2 mg/kg.

En el campo humano, los productos de este invento se administran por via oral o parenteral; sus aplicaciones 10. clínicas son, preferentemente: hipertireosis, diversas formas de hipertensión, crisis hipertensivas, hipertiroidismo, hemicraneas, insuficiencia cardíaca, afecciones vasculares periféricas y feocromocitoma.

Las composiciones terapéuticas empleadas normalmente 15. comprenden uno o más compuestos de este invento con cierta cantidad de vehículo sólido o líquido. Las composiciones pueden prepararse en forma de pastillas, polvos, píldoras u otras formas farmacéuticamente aptas para la administración oral o parenteral. Los diluentes líquidos, debidamente 20. esterilizados, se emplean para la administración parenteral. Se pueden emplear algunos excipientes; entre ellos, los más indicados son: el almidón, la lactosa, el talco, el estearato magnésico y análogos. Los ejemplos que siguen tienen por fin ilustrar este invento, sin limitarlo.



EJEMPLO 1.

10alpha-metoxi-9,10-dihidroergotamina

5. Se disuelven 6 g de ergotamina en 300 cc de alcohol metílico anhidro a los que se han añadido 80 cc de ácido fórmico al 99%. Se irradia la solución, durante 24 horas, con dos lámparas Philips HPLR de 250 vatios, colgadas a 6 cm de la superficie del matraz de vidrio Pirex que contiene la solución.
10. Durante la reacción, se mantiene la temperatura a 18-20°C con un serpentín de circulación de agua, sumergido en el líquido, y se hace burbujear despacio anhídrido carbónico. Al final de la reacción, se añaden a la solución de color castaño 800 cc de agua y hielo triturado y 200 cc de cloroformo. Se alcaliniza luego la mezcla por adición de
15. bicarbonato sódico, se separa la fase cloroformica y se reextrae la fase acuosa dos veces con 100 cc de cloroformo cada vez. Los extractos cloroformicos, lavados con agua, se secan con sulfato sódico anhidro y se filtran sobre una
20. capa de carbón activo. El residuo obtenido por evaporación de los extractos se recoge con un poco de cloroformo y se pasa por una columna que contiene 12 g de gel de sílice. El producto de la reacción se eluye con cloroformo que contiene
25. 1% de metanol y se lo recupera de los eluatos por evaporación hasta sequedad y precipitación de solución acetónica con éter etílico.



- Se obtienen 1,40 g de 10alfa-metoxi-9,10-dihidroergotamina, fundente a 180°C (descomposición); $[\alpha]_D^{20} = -16^\circ$ (c = 0,5 en piridina). El espectro ultravioleta en etanol al 96% muestra máximos de adsorción en 288 milimicras y 294 milimicras.
- 5.

EJEMPLO 2.

1-metil-10alfa-metoxi-9,10-dihidroergotamina

- En un matraz de 500 cc se condensan 240 cc de amoníaco anhidro. Agitando, se añaden hasta decoloración completa 600 mg de potasio metálico. Se enfría la solución hasta -60°C y se añaden 1,5 g de 10alfa-metoxi-9,10-dihidroergotamina, obtenida como en el ejemplo 1, molida y secada, y una solución de 2,1 g de yoduro de metilo en 15 cc de éter etílico anhidro, enfriada hasta -40°C. Se somete la mezcla reaccional a reflujo por 30 minutos y luego se evapora el amoníaco. Se recoge el residuo con 45 cc de metanol, se alcaliniza con una solución acuosa de hidróxido sódico y, después de diluir con 90 cc de agua, se extrae con 180 cc de cloroformo. La fase acuosa se reextrae con 100 cc de cloroformo, y los extractos cloroformicos, combinados, se evaporan hasta sequedad (rendimiento: 1,1 g del producto bruto). Este producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice y elución con cloroformo que contiene 0,5% de metanol. Después de dos cristalizaciones en acetona,
- 10.
- 15.
- 20.



= 13 =

se obtienen 300 mg del producto analíticamente puro, fundente a 220-221°C (descomposición); $[\alpha]_D^{20} = -16^{\circ}$ (c = 0,5 en piridina). El espectro ultravioleta muestra un máximo en 296 milimicras.

5. EJEMPLO 3.

10alfa-metoxi-9,10-dihidroergocristina

Se disuelven 0,5 g de ergocristina en 300 cc de alcohol etílico y se añaden 75 cc de ácido fórmico al 99%. Se irradia la mezcla reaccional en las condiciones que se han descrito antes en el ejemplo 1, por un período de 4 horas.

10. Separando el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 1, se obtienen 100 mg de 10alfa-metoxi-9,10-dihidroergocristina, fundente a 188-191°C (descomposición), por cristalización en acetona/éter etílico. $[\alpha]_D^{20} = -8^{\circ}$ (c = 0,4 en piridina). El espectro ultravioleta muestra máximos en 285 milimicras y 292 milimicras (en alcohol etílico al 96%).

EJEMPLO 4.

1-metil-10alfa-metoxi-9,10-dihidroergocristina

20. Procediendo como en el ejemplo 2 y a partir de 420 mg de 10alfa-metoxi-dihidroergocristina, se obtienen 200 mg de producto, que después de cristalización en acetona funde a 215-218°C (con descomposición); $[\alpha]_D^{20} = -7^{\circ}$ (c =



0,38 en piridina). El espectro ultravioleta muestra un máximo de absorción en 295 milimicras, en alcohol etílico al 96%.

EJEMPLO 5.

5. 10alfa-metoxi-9,10-dihidroergocriptina

Se disuelve 1,0 g de ergocriptina en 150 cc de metanol y se añaden a la solución 40 cc de ácido fórmico al 99%. Se irradia la mezcla reaccional durante 4 horas de la manera que se ha descrito en el ejemplo 1 y, efectuando la recuperación del producto igual que en dicho ejemplo, se obtienen de acetona 400 mg de 10alfa-metoxi-9,10-dihidroergocriptina cristalina, fundente a 190°C (descomposición). $[\alpha]_D^{20} = +32$ (c = 0,6 en piridina).

15. El espectro ultravioleta muestra máximos en 285 milimicras y 293 milimicras, en alcohol etílico al 96%.

EJEMPLO 6.

1-metil-10alfa-metoxi-9,10-dihidroergocriptina

20. La reacción se efectúa como en el ejemplo 2, a partir de 0,5 g de 10alfa-metoxi-9,10-dihidroergocriptina, se obtienen 220 mg de producto que, cristalizado en acetona, funde a 222-224°C (descomposición); $[\alpha]_D^{20} = +142$ (c = 0,56 en piridina).



El espectro ultravioleta muestra un máximo en 295 milimicras, en alcohol etílico al 96%.

EJEMPLO 7.

1-metil-10 α -metoxi-9,10-dihidroergotamina

5. Se disuelven en 100 cc de metanol anhidro 0,50 g de 1-metil-ergotamina, preparada a partir de ergotamina según el método descrito por F. Troxler y A. Hofmann en Helv. Chim. Acta 40, 1721 (1957), y se añaden 25 cc de ácido fórmico al 99%.

10. La solución obtenida se irradia en las condiciones que se han descrito para la ergotamina y se prosigue el tratamiento durante 8 horas. Luego se neutraliza la mezcla reaccional con bicarbonato sódico, se la evapora en vacío y se recoge con cloroformo. El extracto clorofórmico se pasa por una columna que contiene 15 g de gel de sílice
15. y se eluye el producto con cloroformo que contiene de 0,5% a 1% de metanol.

Por cristalización en acetona, se obtienen 90 mg de producto, fundente a 220°C (descomposición); $[\alpha]_D^{20} = -16^{\circ}$ (c = 0,5 en piridina).

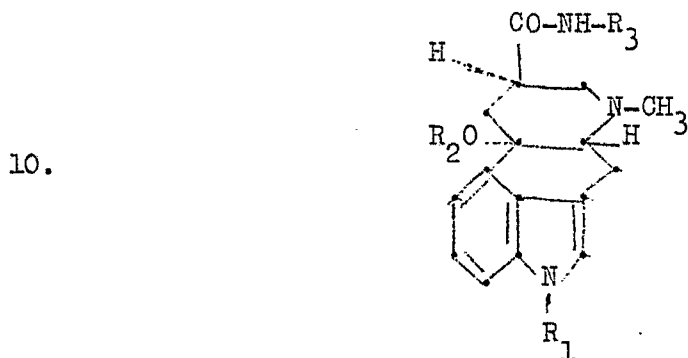


= 16 =

N O T A

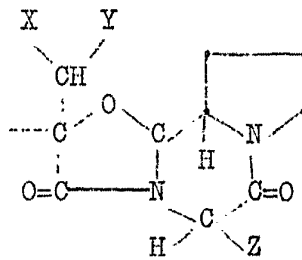
Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 17750 A/67 del 28 de junio de 1967:

5. 1. Un procedimiento para la preparación de derivados ergolínicos, de la fórmula



donde

15. R_1 se toma del grupo constituido por H y alquilo con 1 a 4 átomos de carbono;
- R_2 es un alquilo con 1 a 4 átomos de carbono; y
- R_3 se toma del grupo constituido por



5. donde

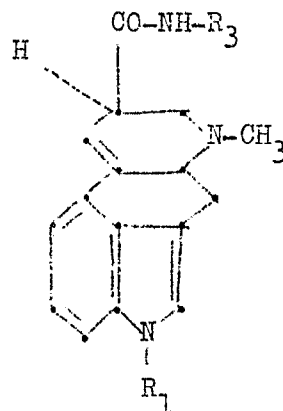
X e Y se toman del grupo constituido por H y CH_3 ,
mientras que

Z se toma del grupo constituido por los radicales
de bencilo, isopropilo e isobutilo,

10.

caracterizado en que un compuesto de la fórmula

15.



donde

R_1 y R_3 tienen el mismo significado que se ha
expuesto antes,



disuelto en un alcohol de la fórmula R_2OH y en presencia de un ácido del grupo constituido por un ácido orgánico, un ácido inorgánico débil y un ácido inorgánico diluido, se somete a irradiación luminosa, y el respectivo derivado

5. 10alfa-alcoxi-9,10-dihidro que así se obtiene se separa y se purifica de manera conocida.

2. Un procedimiento para la preparación de derivados ergolínicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 18 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

10.

Madrid, a 27 JUN 1968

p.a.

JAIME ISERA

Firmado: FOUZ SANZ HERRERO