



372227

Cas G.269

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

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u>
SUBCLASE <u>D</u>

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA NUEVA CLASE DE DERIVADOS ERGOLINICOS", a favor de la firma italiana SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA, residente en MILAN (Italia).

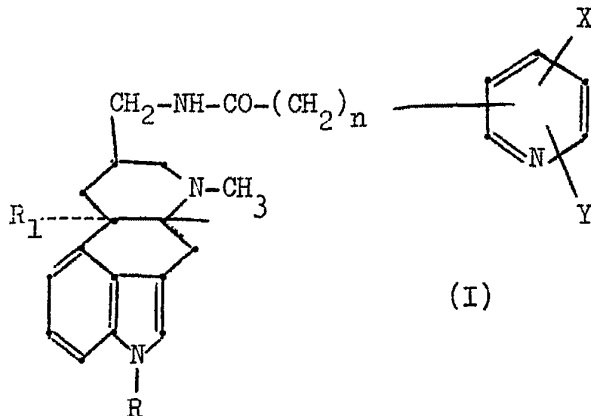
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a una nueva clase de derivados ergolínicos útiles en terapéutica y al procedimiento para prepararlos.

Más particularmente, los productos de este invento, 5. tienen la fórmula estructural siguiente:

10.



BAD ORIGINAL



372227

en la que R se toma del grupo constituido por H y CH₃;

R = H cuando Y se toma del grupo constituido por halógeno, nitro y el grupo alcoxílico;

R₁ = -OCH₃ cuando Y se toma del grupo constituido por H, halógeno, nitro y el grupo alcoxílico;

5.

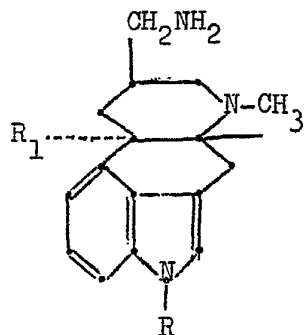
X se toma del grupo constituido por H y halógeno;

y

n se toma del grupo constituido por 0 y 1.

El procedimiento según este invento consiste

10. en hacer reaccionar el derivado 8beta-aminometílico de partida que tiene la fórmula:



(II)

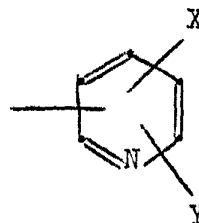
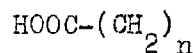
15.

en la que R y R₁ tienen el significado que se ha expuesto

20.

antes,

con un ácido de la fórmula:



en la



372227

que X, Y y n tienen el mismo significado que antes, en el que el grupo carboxílico esté activado, por ejemplo mediante la formación del cloruro de ácido o del anhídrido mixto.

5. Es preferible actuar en presencia de una amina terciaria y aislar y purificar según las técnicas conocidas el producto obtenido. El producto de partida de la fórmula II se prepara de manera conocida por reducción con hidruro de litio-aluminio del derivado 8-amídico correspondiente, el cual se prepara de manera conocida a partir del respectivo derivado 8-etéreo por tratamiento con amoniaco en solución metanólica.

15. Los productos de este invento tienen buena actividad adrenolítica e hipotensora, sin que concorra ningún efecto secundario, y por lo tanto son útiles en terapéutica.

La actividad hipotensora de los productos de este invento se ha determinado en la rata experimentalmente hipertensa con acetato de desoxicorticosterona.

20. En la Tabla 1 figuran los resultados obtenidos, expresados en DE, o sea la dosis (en mg/kg por vía oral) que produce una hipotensión superior a 20 mm de mercurio.

25. La actividad adrenolítica se ha determinado en la rata tratada con 0,2 mg/kg de adrenalina por vía endovenosa, y en la Tabla 1 se exponen los índices de DI₅₀, o sea la dosis (en mg/kg por vía oral) que inhibe el 50%

372227



de la mortalidad causada por la adrenalina.

Los resultados obtenidos están comparados con los del compuesto conocido dihidroergotamina.

TABLA 1

5.	Compuesto	DE (mg/kg)	DI ₅₀ (mg/Kg)
	Dihidroergotamina	Inactiva	15
10.	1,6-dimetil-8beta-(5-bromo-nicotinamido)-metil-10alfa-ergolina	5	2,2
	1,6-dimetil-8beta-(5-cloro-nicotinamido)-metil-10alfa-ergolina	10	2,1
15.	1,6-dimetil-8beta-nicotinamido-metil-10alfa-metoxi-ergolina	10	5,0
	1,6-dimetil-8beta-(2-cloronicotinamido)-metil-10alfa-ergolina	15	>5
20.	1,6-dimetil-8beta-(5-fluoro-nicotinamido)-metil-10alfa-ergolina	10	2
	6-metil-8beta-(5-fluoronicotinamido)-metil-10alfa-ergolina	15	7
25.	6-metil-8beta-(2-cloronicotinamido)-metil-10alfa-ergolina	20	10



372227

Los productos de este invento pueden administrarse por vía oral o parenteral.

Las composiciones terapéuticas normalmente empleadas constan de uno o más compuestos de este invento con

5. cierta cantidad de un vehículo sólido o líquido. Las composiciones pueden prepararse en forma de pastillas, píldoras u otras modalidades farmacéuticas aptas para la administración oral. Para la administración parenteral se emplean algunos diluentes líquidos.
10. Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar el invento, sin limitarlo.

EJEMPLO 1

1,6-Dimetil-8beta-nicotinamidometil-10alfa-metoxi ergolina

15. Se disuelven 10 g de 10-metoxidihidrolisergato de metilo en 100 cc de metanol y se añaden 100 cc de amoníaco anhidro. Se deja reposar la mezcla por 15 días, se la evapora y, por cristalización en metanol, se obtiene 10alfa-metoxidihidrolisergamida, que funde a 253-254°C.

20. Se añaden 2,8 g de potasio y algunos cristallitos de nitrato férrico a 700 cc de amoníaco anhidro. Cuando se desvanece la coloración azul, se añaden 9 g de 10alfa-metoxidihidrolisergamida y, al cabo de una hora de agitación, se agregan 6,16 g de yoduro de metilo diluidos con

372227



- 50 cc de éter anhidro. Se deja evaporar el amoníaco a la temperatura ambiente, se recoge el residuo con metanol, se le diluye con agua y con hidróxido sódico y se extrae con cloroformo. Por evaporación del cloroformo se obtiene un
5. residuo que, por cristalización en acetona, da 6 g de l-metil-10alfa-metoxidihidrolisergamida, fundente a 231-232°C, $[\alpha]_D^{20} = -23^\circ$ (c = 0,5 en piridina).
- Se vierten en un matraz 200cc de tetrahidrofurano anhidro y 5,6 g de LiAlH_4 y, a 60°C, se añaden 2 g de
10. l-metil-10alfa-metoxidihidrolisergamida.
- Se somete la mezcla a reflujo por 2 horas, se separa el exceso de hidruro de litio-aluminio con un poco de agua, se filtra la mezcla, se evapora el tetrahidrofurano, se recoge el residuo con cloroformo y luego se lava
15. con bicarbonato sódico. Por evaporación del cloroformo se obtienen 1,6 g de 1,6-dimetil-8beta-aminometil-10alfa-metoxi ergolina, que se disuelven en 70 cc de piridina y se juntan con 3,5 g de clorhidrato de cloruro de ácido nicotínico. Al cabo de 4 horas se evapora la mezcla y se
20. recoge el residuo con cloroformo y con hidróxido sódico diluido. Se evapora el cloroformo, se cromatografía el residuo sobre alúmina y las fracciones útiles, combinadas, se cristalizan en acetona. Se obtiene así 1,6-dimetil-8beta-nicotibamidometil-10alfa-metoxi ergolina, fundente
25. a 230-231°C.



372227

EJEMPLO 2

1,6-Dimetil-8beta-(5-bromonicotinamido)-metil-10alfa-
-metoxi ergolina

- Actuando como en el Ejemplo 1, pero haciendo
5. reaccionar 1,6-dimetil-8beta-aminometil-10alfa-metoxi ergolina con cloruro de ácido 5-bromonicotínico, se obtiene 1,6-dimetil-8beta-(5-bromonicotinamido)-metil-10alfa-metoxi ergolina, que funde a 158-160°C.

EJEMPLO 3

10. 1,6-Dimetil-8beta-(5-cloronicotinamido)-metil-10alfa-
-metoxi ergolina

- Actuando como en el Ejemplo 1, pero haciendo reaccionar 1,6-dimetil-8beta-aminometil-10alfa-metoxi ergolina con el cloruro de ácido 5-cloronicotínico, se obtiene
15. 1,6-dimetil-8beta-(5-cloronicotinamido)-metil-10alfa-metoxi ergolina, fundente a 159-161°C.

EJEMPLO 4

1,6-Dimetil-8beta-(5-cloronicotinamido)-metil-10alfa-
ergolina

20. Se añaden 1,8 g de cloruro de ácido 5-cloro-nicotínico a 1 g de 1,6-dimetil-8beta-aminometil-10alfa-



- ergolina en 30 cc de piridina. Se deja reposar la mezcla durante una noche y luego se la evapora, se recoge el residuo con cloroformo y con hidróxido sódico diluido, se evapora el cloroformo y, por cristalización en acetona acuosa, se obtiene 1,6-dimetil-8beta-(5-cloronicotinamido)-metil-10alfa-ergolina, fundente a 119-120°C, que por cristalización da el producto puro, fundente a 184-188°C.
- 5.

EJEMPLO 5

- 1,6-Dimetil-8beta-(5-bromonicotinamido)-metil-10alfa-ergolina
- 10.

- Actuando como en el Ejemplo 4, pero haciendo reaccionar 1,6-dimetil-8beta-aminometil-10alfa-ergolina con cloruro de ácido 5-bromonicotínico, se obtiene 1,6-dimetil-8beta-(5-bromonicotinamido)-metil-10alfa-ergolina, que funde a 189-191°C.
- 15.

EJEMPLO 6

- 1,6-Dimetil-8beta-(2-cloronicotinamido)-metil-10alfa-ergolina
- Actuando como en el Ejemplo 4, pero haciendo reaccionar 1,6-dimetil-8beta-aminometil-10alfa-ergolina
- 20.



372227

con cloruro de ácido 2-cloronicotínico, se obtiene 1,6-dimetil-8beta-(2-cloronicotinamido)-metil-10alfa-ergolina, que funde a 185-187°C.

EJEMPLO 7

5. 1,6-Dimetil-8beta-(5-fluoronicotinamido)-metil-10alfa-ergolina

Actuando como en el Ejemplo 4, pero haciendo reaccionar 1,6-dimetil-8beta-aminometil-10alfa-ergolina con cloruro de ácido 5-fluoronicotínico, se obtiene

10. 1,6-dimetil-8beta-(5-fluoronicotinamido)-metil-10alfa-ergolina, que funde a 193-194°C.

EJEMPLO 8

1,6-Dimetil-8beta-(5,6-dicloronicotinamido)-metil-10alfa-ergolina

15. Actuando como en el Ejemplo 4, pero haciendo reaccionar 1,6-dimetil-8beta-aminometil-10alfa-ergolina con cloruro de ácido 5,6-dicloronicotínico, se obtiene 1,6-dimetil-8beta-(5,6-dicloronicotinamido)-metil-10alfa-ergolina, que funde a 221-222°C.

= 10 =

372227



EJEMPLO 9

6-Metil-8beta-(5-fluoronicotinamido)-metil-10alfa-ergolina

5. Actuando como en el Ejemplo 4, pero haciendo reaccionar 6-metil-8beta-aminometil-10alfa-ergolina con cloruro de ácido 5-fluoronicotínico, se obtiene 6-metil-8beta-(5-fluoronicotinamido)-metil-10alfa-ergolina, que funde a 194-196°C.

EJEMPLO 10

6-Metil-8beta-(2-cloronicotinamido)-metil-10alfa-ergolina

10. Actuando como en el Ejemplo 4, pero haciendo reaccionar 6-metil-8beta-aminometil-10alfa-ergolina con cloruro de ácido 2-cloronicotínico, se obtiene 6-metil-8beta-(2-cloronicotinamido)-metil-10alfa-ergolina, que funde a 237-239°C.

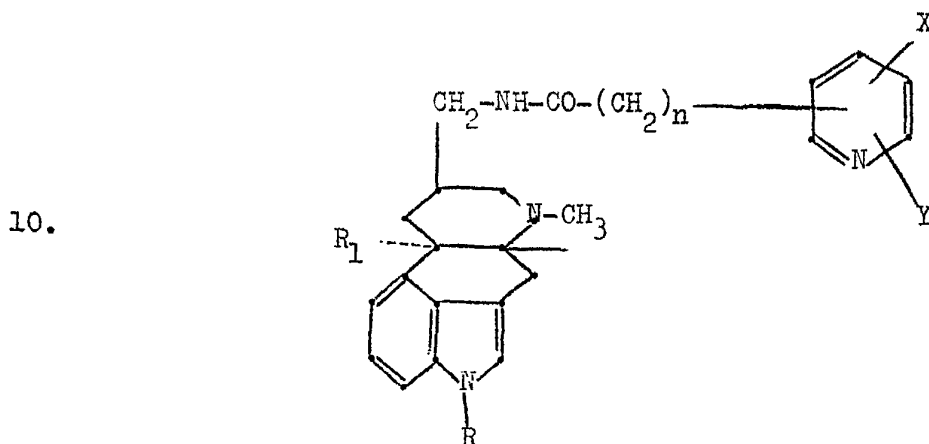
372227



REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 22176 A/68 del 7.10.68.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de una nueva clase de derivados ergolínicos de la fórmula



15. en la que

R se toma del grupo constituido por H y CH₃;
R₁ = H cuando Y se toma del grupo constituido

372227



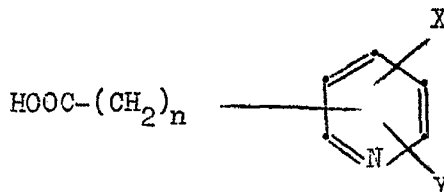
con halógeno, nitro y el grupo alcoxílico;

$R_1 = -OCH_3$ cuando Y se toma del grupo constituido por H, halógeno, nitro y el grupo alcoxílico;

5. X se toma del grupo constituido por H y halógeno; y

n se toma del grupo constituido por 0 y 1, caracterizado por hacerse reaccionar el derivado β -aminometílico respectivo con un ácido de la fórmula:

10.



15.

en la que X, Y y n tienen el significado que se ha expuesto antes,

en el que el grupo carboxílico está activado por el cloruro de ácido o el anhídrido mixto, actuando en presencia de una amina terciaria.

372227

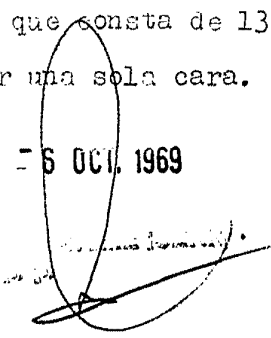


2. Un procedimiento para la preparación de una nueva clase de derivados ergolínicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 13 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 16 OCT. 1969

p.a.


Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ