

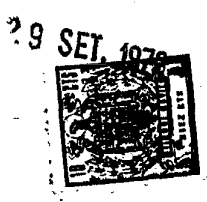
PATENTE DE INVENCION

Case 100-2824/II

3700/RO/PG

SECCION TERCERA	
CLASIFICACION, P.C.	AGI
CLASE A61	R
SUBCLAS. A61K	

Coz
C



Memoria Descriptiva

sobre:

380741

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE METILERGOLENO.

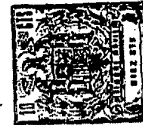
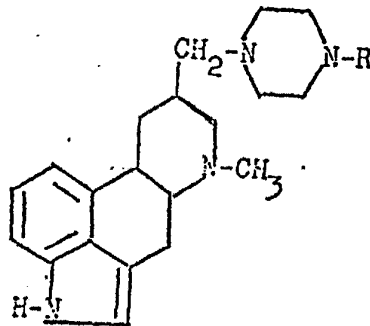
————— **380741**

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

—————

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de derivados de metilergoleno de fórmula general Ia,

380741



Ia

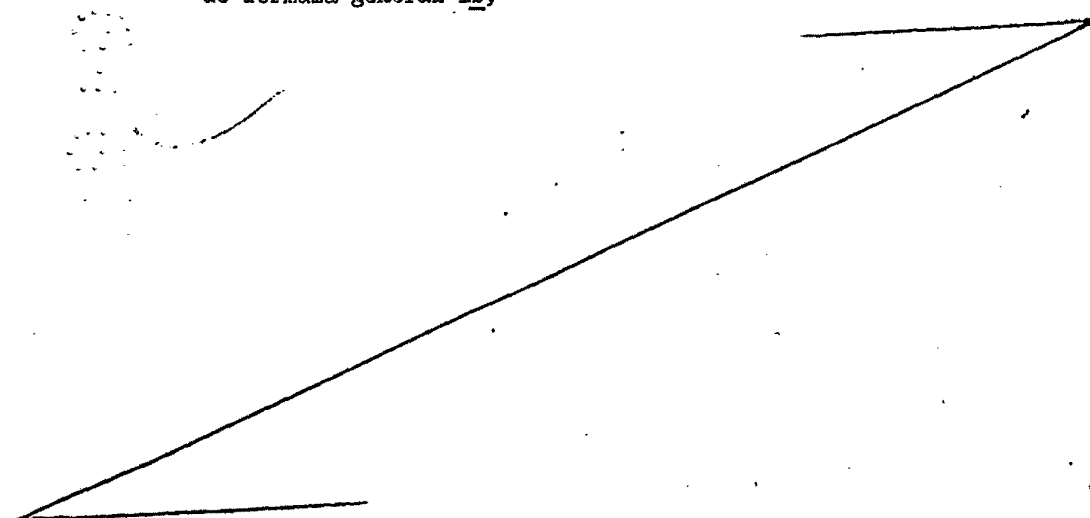
5

en la que R significa un radical aralquilo de 7 a 9 átomos de carbono o un radical arilo, pudiendo cualquiera de ellos tener facultativamente uno o más de los sustituyentes halógeno, radical alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, radical alcoxi inferior de 1 a 4 átomos de carbono, radical amino o acilamino, cuyo radical acilo se deriva de un ácido carboxílico alifático de 2 a 5 átomos de carbono, o de un ácido carboxílico aromático,

10

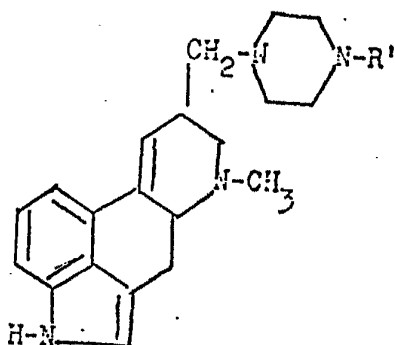
y procedimientos para la producción de los mismos.

De acuerdo con la invención se obtiene un compuesto de fórmula general Ia mediante hidrogenación catalítica de un compuesto de fórmula general Ib,





380741



Ib

en la que R' significa un radical aralquilo de 7 a 9 átomos de carbono o un radical arilo, pudiendo cualquiera de ellos tener facultativamente uno o más de los substituyentes halógeno, radical alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, radical alcoxi inferior de 1 a 4 átomos de carbono o radical amino, el radical amino teniendo facultativamente un radical protector,

5

10

en un disolvente o mezcla de disolventes que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, disociando cualquier radical protector que se halle presente después de la reducción arriba indicada compuesto resultante que tiene un radical amino, y cuando se desea un compuesto de acil-amino acilando el compuesto resultante con un derivado funcional reactivo, de un ácido carboxílico alifático de 2 a 5 átomos de carbono, o de un ácido carboxílico aromático.

15

La reducción catalítica puede efectuarse con compuestos



380741

de fórmula general I_b, en donde el radical arilo o aralquilo tiene uno o más radicales amino, en la forma de compuestos de amino libres o en la forma de compuestos de amino, cuyo radical amino tiene un radical protector. El radical tosilo o el radical tritilo puede usarse especialmente como radical protector. Este radical protector que puede hallarse presente puede ser separado después de la reducción como, por ejemplo, el radical tritilo, el que puede ser separado en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante la acción de ácidos.

10 La hidrogenación catalítica se efectúa preferentemente usando un catalizador de paladio, por ejemplo paladio sobre óxido de aluminio o carbón vegetal activo o cloruro de paladio, a temperatura ambiente o a una temperatura ligeramente elevada y a una presión entre presión normal y aprox. 81 atmósferas. El etanol puede, por ejemplo, usarse como disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

15 La hidrogenación puede, por ejemplo, efectuarse como sigue: El compuesto que se ha de hidrogenar se disuelve en etanol y se hidrogena en presencia de paladio sobre óxido de aluminio como catalizador, a temperatura ambiente y a presión normal. Una vez finalizada la absorción de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y el producto resultante se purifica facultativamente en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante cristalización.

20 La acilación de compuestos de fórmula general I_a que tienen radicales amino, puede efectuarse antes o después de la hidrogenación.

25

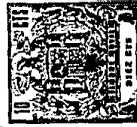


380741

La acilación puede efectuarse con derivados reactivos, funcionales, de ácidos carboxílicos alifáticos que contengan de 2 a 5 átomos de carbono, o de ácidos carboxílicos aromáticos, preferentemente cloruros de ácido o anhídridos de ácido, en presencia de agentes de condensación básicos, preferentemente bases orgánicas terciarias, por ejemplo piridina, facultativamente en un disolvente o mezcla de disolventes que sea inerte bajo las condiciones de la reacción. La elaboración posterior de la mezcla de la reacción se efectúa en forma de por sí conocida.

10 Los compuestos de fórmula general Ia generalmente son compuestos cristalinos a temperatura ambiente, y con ácidos orgánicos fuertes o ácidos inorgánicos forman sales estables que a menudo son cristalinas a temperatura ambiente. Son ácidos adecuados para la formación de sales inter alia los ácidos inorgánicos ácido clor-
15 hídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico, y los ácidos orgánicos ácido oxálico, maleico, tartárico o metanosulfónico.

El uso de los compuestos de fórmula general Ia está indicado como medicamentos y estos se caracterizan por propiedades farmacológicas valiosas, particularmente un efecto sobre el
20 sistema nervioso central. El efecto estimulante sobre el sistema nervioso central es especialmente pronunciado en el caso de 6-metil-8β-(4-fenil-1-piperacínil)metilergolina.



380741

El estímulo del sistema nervioso central se manifiesta, por ejemplo, por un pronunciado estímulo en ratones y ratas, por una inhibición del síndrome producido por la tetrabenacina y la reserpina, y por un refuerzo del síndrome de excitación inducido por DOPA. El compuesto arriba indicado además exhibe propiedades anticolinérgicas centrales en forma análoga a la imipramina. El uso del compuesto arriba especificado está indicado como un antideprimente

El efecto sedante sobre el sistema nervioso central es especialmente pronunciado en el caso de los compuestos siguientes:

- 10 6-metil-8β-[4-(o-clorofenil)-1-piperacínil]metilergolina, y
- 6-metil-8β-[4-(p-metoxifenil)-1-piperacínil]metilergolina.

El efecto sedante sobre el sistema nervioso central se manifiesta por un refuerzo de la narcosis con barbitúricos y por una reducción de la actividad locomotor espontánea e inducida por la amfetamina en ratones. El uso de dichos compuestos está indicado en la psiquiatría, especialmente en el tratamiento de psicosis y esquizofrenia. Una dosificación diaria adecuada para la terapia antihipertensiva o antideprimente es de 1 a 40 mg. Una dosificación diaria adecuada para la terapia sedante es de 10 a 400 mg. Los compuestos pueden aplicarse en dosis divididas 2 a 3 veces por día o en forma retard.

Los compuestos nuevos pueden usarse por sí mismos como medicamentos o en forma de preparaciones medicinales adecuadas para apli-



380741

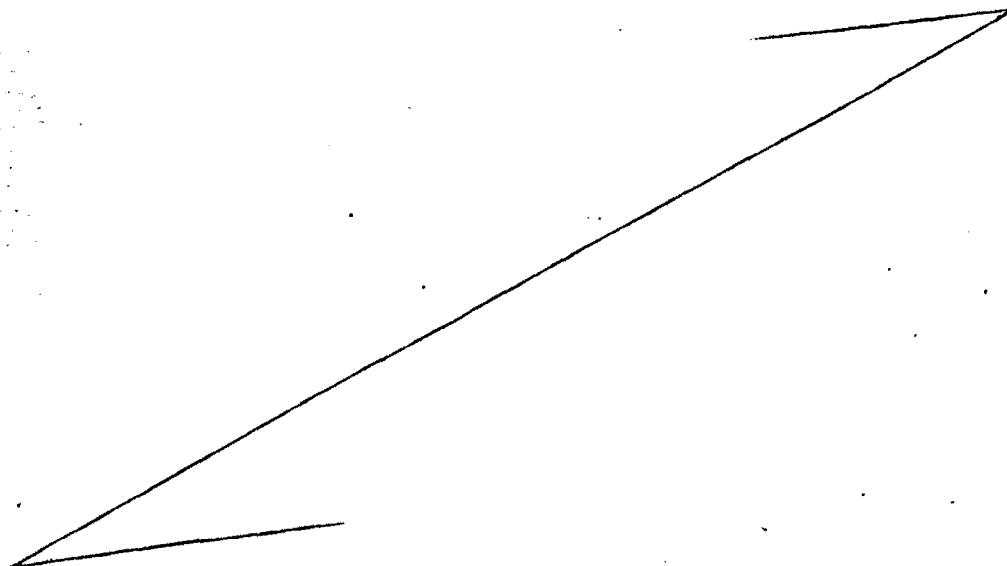
cación oral, entérica o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas, estos compuestos se elaboran con adyuvantes farmacológicamente inertes. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

- 5 para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;
- para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales;
- para supositorios : aceites naturales o endurecidos y ceras.

10 Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

15 Los materiales iniciales, cuya producción no se haya descrito en la presente Solicitud, son conocidos o pueden producirse en forma de por sí conocida.

En el Ejemplo siguiente que ilustra el procedimiento sin limitar el alcance de la invención, todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son sin corregir.



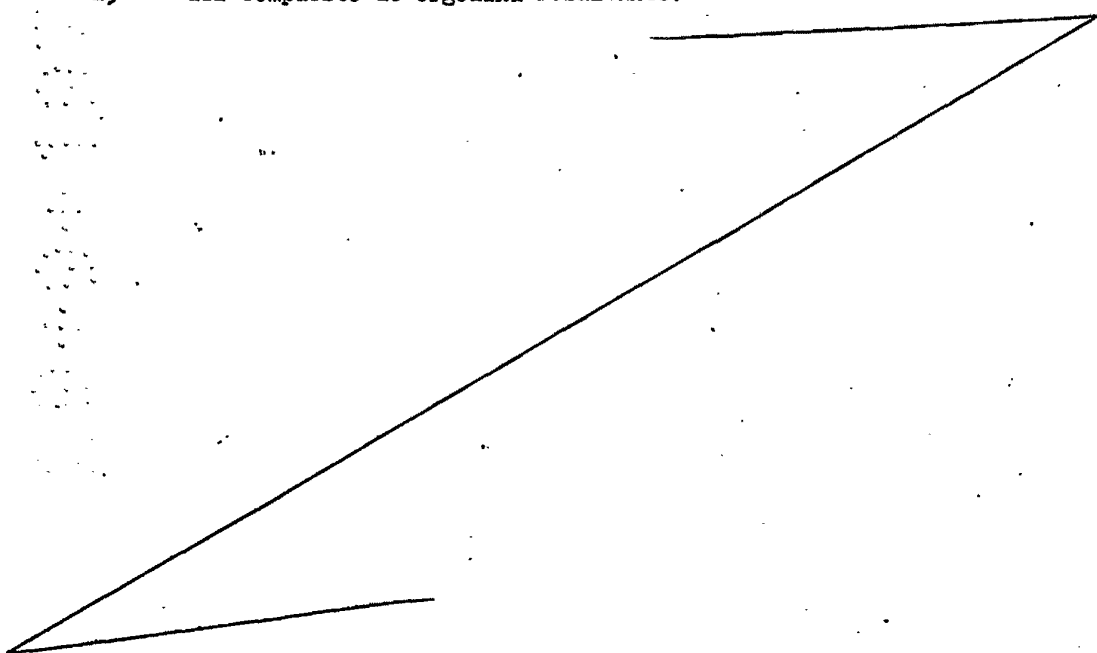


380741

EJEMPLO : 6-metil-8β-[4-(p-metoxifenil)-1-piperacinil]metilergolina

4,28 g (0,01 molécula-gramo) de 6-metil-8β-[4-(p-metoxi-
fenil)-1-piperacinil]metilergoleno se disuelven en 100 cc de etanol
absoluto con la adición de una pequeña cantidad de cloruro metilénico,
5 y la solución se hidrogena sobre 4 g de paladio sobre óxido de
aluminio (5 % de Pd) a temperatura ambiente y a presión normal.
Después de 4 horas cesa la absorción de hidrógeno. Se separa el cata-
lizador por filtración, se lava con cloruro metilénico/metanol (1:1),
se concentra la solución en un vacío, con lo cual empieza rápidamente
10 la cristalización. El compuesto del título se obtiene en forma pura.
P.F. 257-261° (descomp.), $[\alpha]_D^{20} = -64^\circ$ (c = 1, piridina).

La 6-metil-8β-[4-(p-metoxifenil)-1-piperacinil]metilergolina
con un P.F. de 258-261° (descomp.), $[\alpha]_D^{20} = -64,2^\circ$ (c = 1, piridina)
puede producirse en forma análoga mediante reducción catalítica
15 del compuesto de ergolina resultante.



380741

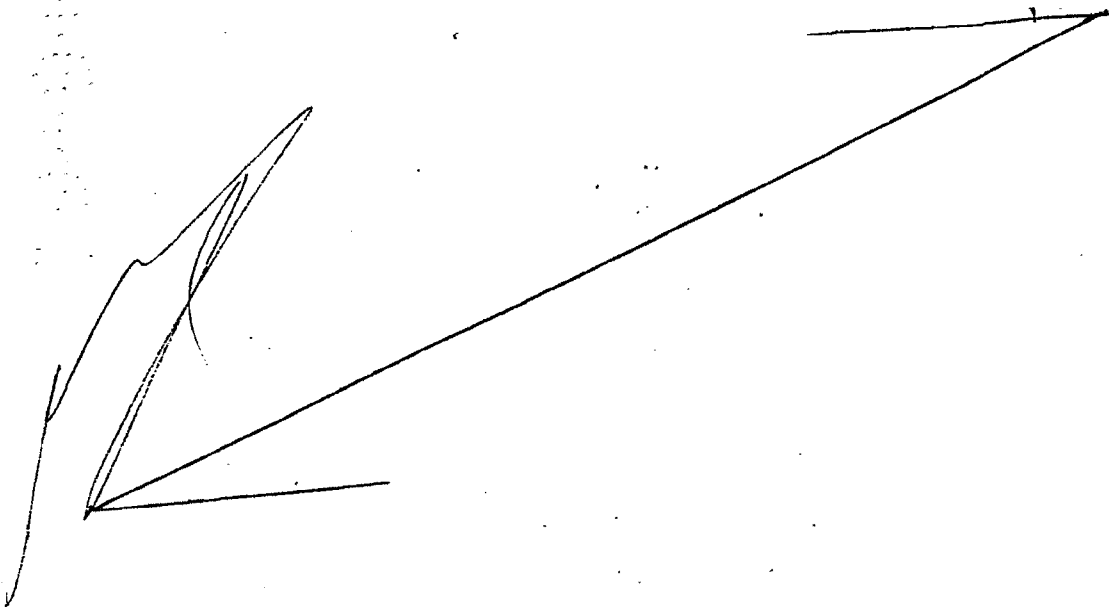
- 9 -



NOTA

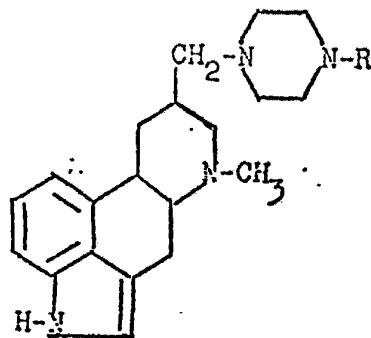
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a tres solicitudes de patente presentadas en Suiza nos.: 783/68 de 18 de enero de 1968; 16390/68 de 4 de noviembre de 1968 y 18776/68 de 16 de diciembre de 1968, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE METILERGOLENO, caracterizándose por lo siguiente:
- 5.
 - 10.
 - 15.

1.- Procedimiento para la producción de derivados de metilergoleno de fórmula general Ia,



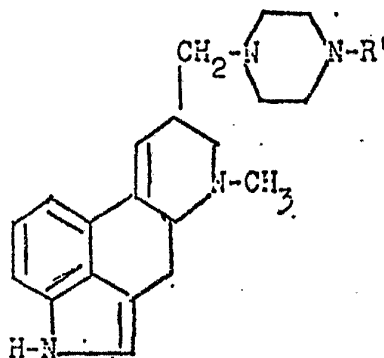


380741

Ia

en la que R significa un radical aralquilo de 7 a 9 átomos de carbono o un radical arilo, pudiendo cualquiera de ellos tener facultativamente uno o más de los substituyentes halógeno, radical alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, radical alcoxi inferior de 1 a 4 átomos de carbono, radical amino o acilamino, cuyo radical acilo se deriva de un ácido carboxílico alifático de 2 a 5 átomos de carbono, o de un ácido carboxílico aromático,

10 caracterizado por una hidrogenación catilítica de un compuesto de fórmula general Ib,

Ib

380741



en la que R' significa un radical aralquilo de 7 a 9 átomos
de carbono o un radical arilo, pudiendo
cualquiera de ellos tener facultativamente uno
o más de los substituyentes halógeno, radical
alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono,
radical alcoxi inferior de 1 a 4 átomos de
carbono o radical amino, el radical amino
teniendo facultativamente un radical protector,

5

en un disolvente o mezcla de disolventes que sea inerte bajo las
condiciones de la reacción,

10

disociando cualquier radical protector que se halle presente
después de la reducción arriba indicada del compuesto resultante
que tiene un radical amino, y cuando se desea un compuesto de
acilamino acilando el compuesto de amino resultante con un deri-
vado funcional, reactivo, de un ácido carboxílico alifático de 2 a 5
átomos de carbono, o de un ácido carboxílico aromático.

15

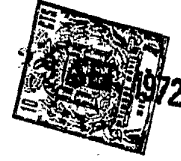
2.- Procedimiento según la reivindicación 1, carac-
terizado porque la hidrogenación se efectua usando un cata-
lizador de paladio.

20

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2,
caracterizado porque la hidrogenación se efectua a una pre-
sión de 1 a 81 atmósferas.



380741



4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizado porque el disolvente es etanol.

5. 5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la acilación se efectúa con un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido.

6.- Procedimiento para la producción de derivados de metilergoleno, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10. Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

29 SET. 1972

SANDOZ, A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MOUET

p. p. Firmados J. Gomez Acebo y Mouet

J. Gomez Acebo y Mouet