

402823



PATENTE DE INVENCION
Case 100-3496/I
3700/RA/HP

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL
ERGOLENO.

Int. Cl. C07D 1/0615

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

=====

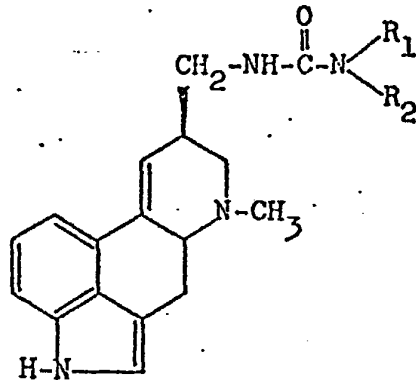
Esta invención se relaciona con un
procedimiento para la preparación de derivados de ergo-
leno, de fórmula I,

402823

- 2 -



100-3496/I



I

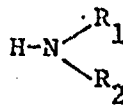
en donde cada una de R_1 y R_2 es hidrógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o

R_1 y R_2 juntas forman una cadena alquílica de a lo sumo 5 átomos de carbono,

5 y sales de adición de ácido de los mismos.

Además, de acuerdo con la invención puede obtenerse un compuesto de fórmula I, o una sal de adición de ácido del mismo, mediante un procedimiento caracterizado porque

se reacciona una amina de fórmula III,



III

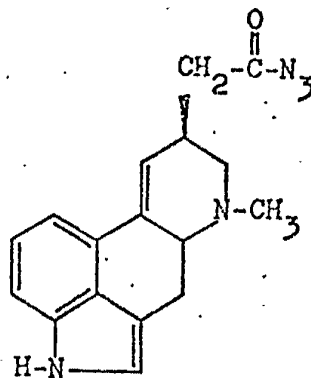
10 en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, con la azida de ácido de fórmula II

402823

- 3 -



100-3496/I



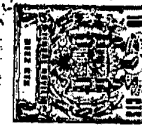
II

en un disolvente aprótico, después de su transposición al isocianato,

y, cuando se requiere una sal de adición de ácido, se convierte el compuesto resultante de fórmula I en dicha sal.

- 5 Los siguientes son ejemplos de disolventes apróticos que pueden usarse en la procedimiento: benceno, cloroformo y tolueno. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura que fluctúa de 50-80°C, y la reacción se efectúa convenientemente en cloroformo a la temperatura de ebullición del mismo.
- 10 Es preferible usar 1 a 3 moléculas-gramo de un compuesto de fórmula III por cada molécula-gramo del compuesto de fórmula II.

15 Un método preferido para efectuar este procedimiento consiste en disolver la azida de ácido de fórmula II en cloroformo. La solución se hierve al reflujo durante 15 minutos, se añade un compuesto de fórmula III, y la mezcla se mantiene a la temperatura de reflujo durante aprox. 30 minutos. Mediante la elaboración posterior usual de la mezcla de la reacción se aislan los compuestos de fórmula I, si se desea en la forma de sus sales.



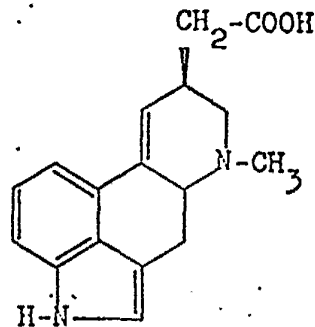
100-3496/I

- 4 -

402823

La azida de ácido de fórmula II puede producirse de acuerdo con el procedimiento siguiente:

Un derivado funcional reactivo del ácido de fórmula IV,



IV

5 en un disolvente orgánico inerte o en una mezcla de tales disolventes, se convierte en la azida de ácido de fórmula II con una azida de álcali.

Se prefiere usar como derivado reactivo del ácido de fórmula IV el producto de reacción resultante de la reacción del ácido de fórmula IV con un agente de cloración o bromación, p.ej. 10 cloruro de tionilo, fosgeno, oxiclorigeno de fósforo, oxibromuro de fósforo o cloruro de oxalilo, y una amida de ácido N-dialquil(inferior) substituído de un ácido monocarboxílico 15 o dimetilacetamida.

Sin embargo, también es posible usar otro derivado reactivo del ácido de fórmula IV, p.ej. el clorhidrato del cloruro de ácido, el producto de adición con carbodiimida, o anhídridos mixtos del ácido de fórmula IV con ácido sulfúrico o ácido 20 trifluoroacético.



La reacción de un derivado funcional reactivo del ácido de fórmula IV con una azida de álcali se efectúa preferentemente a una temperatura de -25 a $+10^{\circ}\text{C}$. Los siguientes son ejemplos de disolventes orgánicos inertes que pueden usarse: cloroformo, cloruro de metileno, acetonitrilo y dimetilformamida, o mezclas de los mismos.

La reacción se efectúa preferentemente añadiendo el ácido de fórmula IV, suspendido en una mezcla de acetonitrilo y cloruro de metileno, a una temperatura de -15°C , al producto de la reacción de dimetilformamida y cloruro de oxalilo, en un disolvente orgánico inerte, preferentemente acetonitrilo. (Sin embargo, la reacción no depende del orden de sucesión de la adición de los reactivos.) La mezcla resultante se agita a 0°C durante 1 hora, y a continuación se añade una solución acuosa de azida de sodio. La solución de la reacción se enfría hasta -5°C , y se agita turbulentamente durante 5 minutos. La elaboración posterior se efectúa vertiendo la solución sobre cloruro de metileno, sacudiendo perfectamente con una bicarbonato de solución saturada de/sodio, y extrayendo con cloruro de metileno. La fase orgánica se sigue tratando en forma de por sí conocida. La azida de ácido de fórmula II resultante puede usarse sin mayor purificación.

En cuanto no se describa particularmente la producción de los materiales iniciales, éstos son conocidos o pueden producirse de acuerdo con procedimientos conocidos, o en forma análoga a los procedimientos aquí descritos o a procedimientos conocidos.

Los compuestos de fórmula I, producidos de acuerdo con la invención, son compuestos cristalinos a temperatura ambiente, y con ácidos inorgánicos u orgánicos forman sales que son cristalinas a temperatura ambiente.

402823 - 6 -



100-3496/I

Los compuestos de fórmula I exhiben propiedades farmacológicas interesantes y, por lo tanto, su uso está indicado como medicamentos.

Así, los compuestos de fórmula I exhiben propiedades antihipertensivas, demostradas, por ejemplo, por una reducción de la presión sanguínea en la rata de Grollman despierta, hipertónica, y en el perro de Goldblatt, despierto, hipertónico. Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes antihipertensivos. Para tal uso, las dosis que se usen variarán naturalmente dependiendo del modo de aplicación y de la condición que se va a tratar. La dosificación diaria indicada fluctúa de 1 a 200 mg, aplicados convenientemente 2 a 3 veces por día en forma de dosis única, en la que la cantidad del compuesto de fórmula I fluctúa de 0,3 a 100 mg, o en forma de preparación de acción prolongada.

Un compuesto particularmente interesante es el 6-metil-8 β -(3-dimetilureidometil)ergoleno.

Los compuestos de fórmula I pueden aplicarse en forma de sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable. Tales sales poseen el mismo orden de actividad como las bases libres y se preparan fácilmente en la forma convencional. Tales formas de sal adecuadas incluyen las sales de ácido orgánico, tales como el fumarato, tartrato, metanosulfonato y citrato, y las sales de ácido mineral, tales como el clorhidrato y el sulfato.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o soporte farmacéutico. Una forma farmacéutica adecuada es una cápsula.

402823-7-



100-3496/I

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado.

EJEMPLO 1: 6-Metil-8 β -(3-dimetilureidometil)ergoleno

5 10,91 g (35,6 milimoléculas-gramo) de azida de ácido
6-metil-9-ergoleno-8 β -acético se disuelven en 200 cc de cloroformo
absoluto, y la solución se hierve al reflujo durante 15 minutos.
Se añade una solución de 3,5 g (77,8 milimoléculas-gramo) de
10 dimetilamina en 90 cc de cloroformo, y la mezcla se calienta al
reflujo durante 35 minutos más. Después de separar el disolvente
sobre un evaporador rotatorio, la espuma parda resultante se
disuelve en 400 cc de acetona y se descolora con carbón vegetal
activo. La solución se concentra hasta un pequeño volumen mediante
evaporación, con lo cual se obtiene un producto cristalino, el que
15 se cristaliza nuevamente de acetona y luego tiene un P.F. de
191-192° (Descomp., alto vacío). $[\alpha]_D^{20} = +67,3^\circ$ (c = 0,508 en
metanol).

La azida de ácido 6-metil-9-ergoleno-8 β -acético, usada
como material inicial, puede producirse como sigue:

20 13,6 cc (0,159 moléculas-gramo) de cloruro de oxalilo,
disueltos en 20 cc de acetonitrilo, se añaden por gotas, a -15°, a
una mezcla de 160 cc de dimetilformamida y 80 cc de acetonitrilo.
El complejo resultante se agita a -15° durante 10 minutos más, y
luego se añaden 40 g (0,142 moléculas-gramo) de ácido 6-metil-9-
25 ergoleno-8 β -acético, que han sido previamente suspendidos en 250 cc

402823 - 8 -



100-3496/I

de cloruro de metileno y 40 cc de acetonitrilo. Después de agitar a
0° durante 1 hora, se añade una solución de 35,2 g (0,54 moléculas-
gramo) de azida de sodio en 144 cc de agua. La solución se agita
turbulentamente a -5° durante 5 minutos y luego se vierte sobre
5 2 litros de cloruro de metileno. A esta solución se le añaden
800 cc de solución saturada de bicarbonato de sodio, y luego se
sigue sacudiendo. La extracción usual con cloruro de metileno, la
separación del disolvente sobre un vacío de bomba de agua a 30°
y el secamiento en alto vacío, proporcionan la azida deseada
10 en forma de espuma clara.

EJEMPLO 2: 6-Metil-8β-(n-butil-ureidometil)ergoleno

9,1 g (29,6 milimoléculas-gramo) de azida de ácido
6-metil-9-ergoleno-8β-acético se hierven en 300 cc de cloroformo
15 durante 15 minutos, se añaden 2,95 cc (30 milimoléculas-gramo) de
n-butilamina, y la mezcla se calienta al reflujo durante 30 minutos.
La elaboración posterior se efectúa vertiendo la mezcla sobre agua
y extrayendo 3 veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas
se lavan 2 veces con agua y se secan con sulfato de sodio. Después
20 de separar el disolvente sobre un vacío de bomba de agua, se
obtiene la base bruta, la que se obtiene en forma pura mediante
cristalización de acetona. P.F. 173°.

El clorhidrato cristalizado de etanol tiene un P.F.
de 274° (descomp.). $[\alpha]_D^{20} = +104^\circ$ (c = 1,0 en metanol).

EJEMPLO 3: 6-Metil-8 β -(3-metil-3-etil-ureidometil)ergoleno

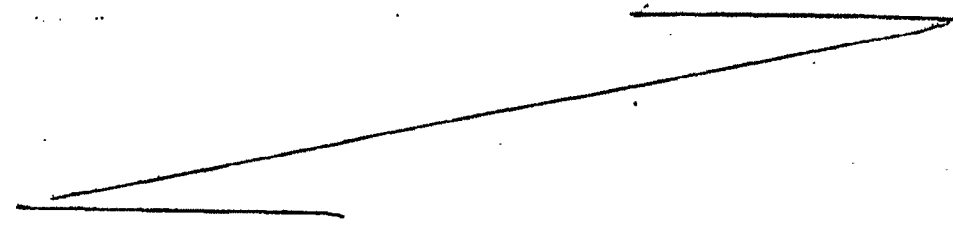
18,7 g (60,9 milimoléculas-gramo) de azida de ácido
6-metil-9-ergoleno-8 β -acético se disuelven en 200 cc de cloroformo,
5 y la solución se hierve durante 15 minutos. Después de la adición
de 7,1 g (120 milimoléculas-gramo) de metiletilamina, se calienta
la mezcla al reflujo durante 35 minutos más. Los componentes
volátiles se separan sobre un vacío de bomba de agua, y la base
bruta resultante se cristaliza de isopropanol. P.F. 98-99°
10 (descomp.). $[\alpha]_D^{20} = +57,9^\circ$ (c = 1,061 en metanol).

EJEMPLO 4: 6-Metil-8 β -(3-dietil-ureidometil)ergoleno

15 15 g (48,9 milimoléculas-gramo) de azida de ácido
6-metil-9-ergoleno-8 β -acético, disueltos en 200 cc de cloroformo,
se reaccionan con 10,1 cc (97,8 milimoléculas-gramo) de dietil-
amina, y se efectúa la elaboración posterior tal como se describe
en el Ejemplo 3. La base bruta cristaliza de isopropanol.
P.F. 104-105° (descomp.). $[\alpha]_D^{20} = +59,4^\circ$ (c = 1,049 en metanol).

EJEMPLO 5: 6-Metil-8 β -(1-pirrolidino-carbamoilmetil)ergoleno

20 10,8 g (35,2 milimoléculas-gramo) de azida de ácido
6-metil-9-ergoleno-8 β -acético, disueltos en 150 cc de cloroformo,
se reaccionan con 5,96 cc (70,4 milimoléculas-gramo) de
pirrolidina, y se efectúa la elaboración posterior tal como se
25 describe en el Ejemplo 3. La cristalización de la base bruta
a partir de isopropanol proporciona un producto puro con un P.F. de
241-242° (descomp.). $[\alpha]_D^{20} = +59,5^\circ$ (c = 1,154 en metanol).



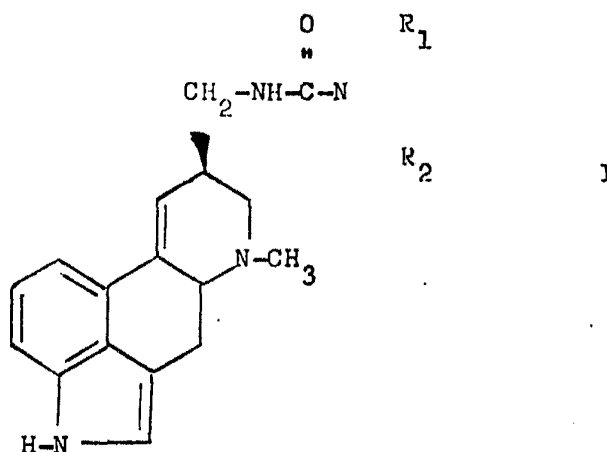
402823



N O T A .-

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 solicitudes de patentes, presentadas en Suiza, bajo los números 7379/71, de fecha de 19 de mayo de 1.971, y 18262/71, de fecha de 15 de diciembre de 1.971, 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 OBTENCIÓN DE DERIVADOS DEL ERGOLENO; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados del ergoleno, de fórmula I



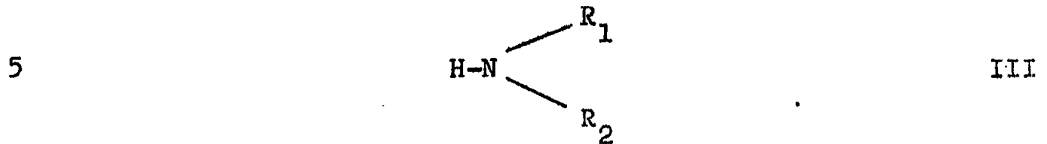
en donde cada uno de los radicales R_1 y R_2 es, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de car-

402823



-11-

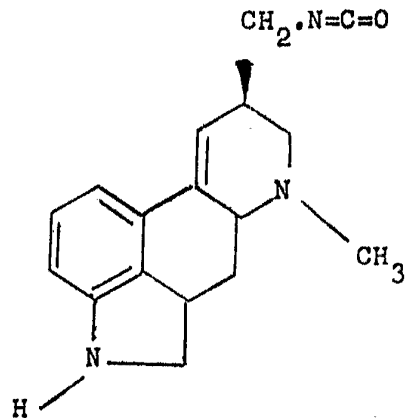
bono o R_1 y R_2 forman juntos una cadena de alquileo de a lo sumo 5 átomos de carbono, caracterizado porque comprende hacer reaccionar una amina de fórmula III



en donde R_1 y R_2 significan como antes, con un isocianato de fórmula

10

15



20

en un disolvente aprótico, con preferencia benceno, cloroformo, a una temperatura convenientemente de 50 a 80°C, con preferencia usando un ligero exceso del compuesto de fórmula III.

25

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el isocianato se obtiene mediante transposición de la azida de ácido de fórmula II

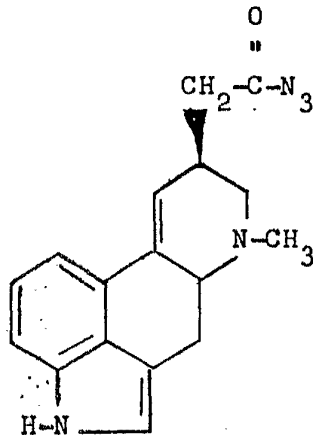
~~_____~~
~~_____~~
~~_____~~

402823



-12-

5



II

10

3a.- Procedimiento para la obtención de derivados del ergoleno; tal y como queda sustancialmente descrito e ilustrado en la presente Memoria.

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

Madrid, -5 SET. 1974

SANDOZ A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
P. p. Firmado: L. Gaeta Fernández