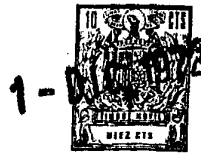


409189

CASE G. 298

409189



Int. Cl.<sup>2</sup> 607D

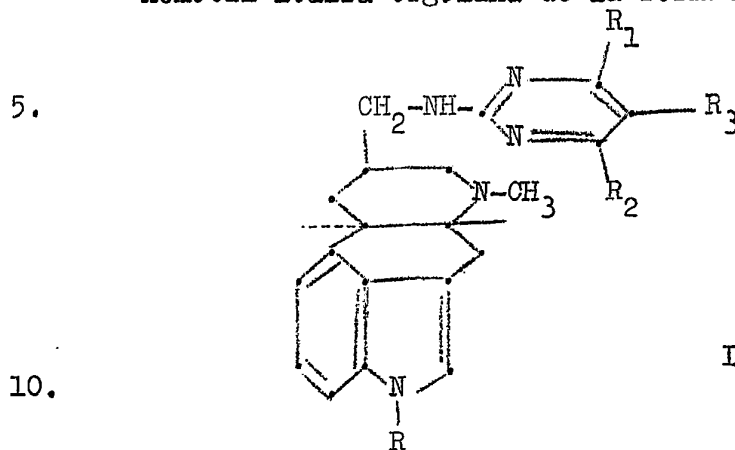
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 8-BETA-PIRIMIDINO-AMINOMETIL-10ALFA-ERGOLINA", a favor de la firma italiana SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA, residente en MILAN (Italia).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de 8beta-pirimidino-aminometil-10alfa-ergolina de la fórmula:



10:5:76



409 189

en la que

R se toma del grupo constituido por hidrógeno y metilo;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se toman del grupo constituido por hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono y fenilo;

5.

y

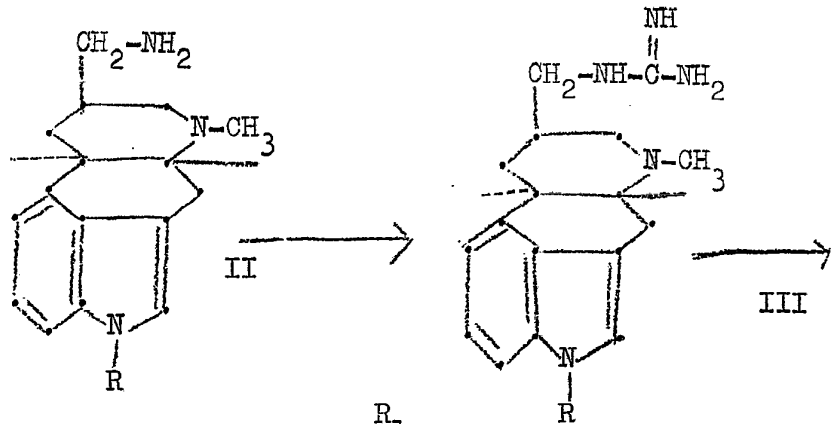
R<sub>3</sub> se toma del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, fenilo, nitro, amino, acilamino, ciano y carboxamido.

10.

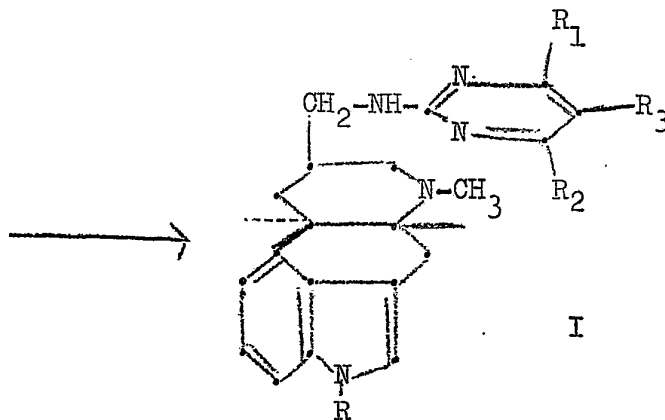
Objeto del invento es un nuevo procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula I anteriores partiendo de la dihidrolisergamina o la 1-metil-dihidrolisergamina y la formación del intermedio derivado 8beta-guanidinometílico de la 6-metil- y 1,6-dimetil-10alfa-ergolina según el esquema siguiente:

15.

20.



25.





C. 1972

409 189

donde

R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el mismo significado que se les ha atribuído antes.

5. La dihidrolisergamina y la 1-metil-dihidrolisergamina (II), productos de partida para el procedimiento de este invento, están descritas en la literatura (Gazz. Chim. Ital. 94, 1964, pág. 936).

10. La 6-metil- o 1,6-dimetil-8beta-guanidinometil-10alfa-ergolina (III) se obtiene haciendo reaccionar el compuesto II anterior con un compuesto capaz de transformar el grupo amínico en un grupo guanidínico, como, por ejemplo, cianamida, 1-guanidil-3,5-dimetilpirazol, S-alquilisotiourea, O-alquilisourea o sus sales. La reacción se efectúa en un disolvente orgánico y en caliente, de preferencia a la temperatura de ebullición del disolvente.

20. Si el reactivo empleado se halla en forma de sal, la sal respectiva del derivado 8beta-guanidinometílico así obtenida se transforma sucesivamente en la base libre por tratamiento con álcali, de manera conocida. A continuación, el derivado 8beta-guanidinometílico III se condensa con un compuesto 8beta-dicarbonílico de la fórmula:



en la que

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el mismo significado que se les ha atribuído antes.



Se actúa en presencia de un disolvente orgánico, a temperatura entre 10° y 150° C y por un período que varía entre 1 hora y 6 días.

5. El derivado 8beta-pirimidino-aminometílico (I) obtenido se aísla y se purifica por cristalización o cromatografía según técnicas conocidas.

Los productos de este invento tienen actividad adrenolítica muy prolongada y escasa toxicidad, y por lo tanto resultan útiles en Terapéutica.

10. La actividad adrenolítica se ha investigado in vitro, en comparación con la dihidroergotamina, sobre la vesícula seminal del cobayo aislada y suspendida en solución fisiológica. La tabla 1 muestra los índices de concentración obtenidos capaces de producir el 50 % de inhibición (CI<sub>50</sub>) del efecto espasmógeno causado por la drenalina.
- 15.

TABLA 1

	Compuestos	CI <sub>50</sub> en mcg/ml
20.	1,6-dimetil-8beta-(5-nitro-pirimidino-aminometil)-10alfa-ergolina	0,007
	dihidroergotamina	0,015

25. La actividad adrenolítica de los compuestos de este invento se ha determinado in vivo sobre la rata en comparación con la dihidroergotamina. La tabla 2 muestra las dosis en mg/kg (DI<sub>50</sub>) capaz de reducir al 50 % los efectos letales causados por la adrenalina, después de la administración de los productos por vía



409 1819

oral (os) y por vía endovenosa (i.v.) en comparación con la dihidroergotamina y con la nicergolina, es decir, <sup>la</sup> 1,6-dimetil-8beta-(5'-bromo-nicotinoiloximetil)-10alfa-metoxi-ergolina. (Br. J. Pharmac., 34,700 1968).

5.

TABLA 2

Compuestos		DI <sub>50</sub> en mg/kg	
		(i.v.)	(os)
10.	1,6-dimetil-8beta-(4,6-dimetil-2-pirimidino-aminometil)-10alfa-ergolina	-	1,25
	1,6-dimetil-8beta-(5-nitro-2-pirimidino-aminometil)-10alfa-ergolina	0,009	0,04
	1,6-dimetil-8beta-(5-amino-2-pirimidino-aminometil)-10alfa-ergolina	-	0,5
15.	1,6-dimetil-8beta-(5-cloro-2-pirimidinoaminometil)-10alfa-ergolina	-	0,14
	dihidroergotamina	0,08	15,00
20.	1,6-dimetil-8beta-(5'-bromo-nicotinoiloximetil)-10alfa-metoxi-ergolina (nicergolina)	-	7,0

Algunos de los compuestos reseñados en la Tabla 2 tienen un efecto muy duradero, hasta de 24 horas, como se desprende de la Tabla 3.

TABLA 3

Protección en % del efecto letal de la adrenalina

25.

Compuesto	Dosis en mg/Kg (os)	Horas después de la administración de los fármacos							
		0.5	1	2	4	8	16	24	
1,6-dimetil-8beta-(4,6-dimetil-2-pirimidino-aminometil)-10alfa-ergolina	2.5	-	80	60	30	-	-	-	
	5	-	100	80	50	20	-	-	
	10	-	100	100	60	-	-	-	
30. 1,6-dimetil-8beta-(5-nitro-2-pirimidino-aminometil)-10alfa-ergolina	0.1	50	90	60	70	60	10	-	
	0.5	100	100	100	90	80	30	20	

409 189 1-



5. Se puede indicar además, que la nicergolina es metabolizada rápidamente en presencia de sangre "in vitro" (Arcamone et al Bioch. Pharmac. 21, 2205, 1972), mientras que los compuestos de la presente invención pe-  
 10. manecen prácticamente inalterados en las mismas condiciones. Asimismo se confirma la citada mayor estabilidad por la determinación de la dosis de inhibición submáxima que protege el 80% de los animales experimentados (ratas) en una dosis única de adrenalina (200 mg/kg de peso del cuerpo) inyectada 8 horas después de la administración de los medicamentos experimentados. Los datos se relacionan en la Tabla 4.

Tabla 4

15.	Compuestos	DI <sub>80</sub> mg/kg de peso del cuerpo per os (en ratas) después de 8 horas
	1,6-dimetil-8beta-(5-nitro-2-pirimidino-amino-metil)-10alfa-ergolina	0,5
20.	1,6-dimetil-8beta-(5-amino-2-pirimidino-amino-metil)-10alfa-ergolina	1
	1,6-dimetil-8beta-(5-cloro-2-pirimidino-amino-metil)-10alfa-ergolina	1
	dihidroergotamina	>20
25.	1,6-dimetil-8beta-(5'-bromonicotinoiloximetil)-10alfa-metoxiergolina (nicergolina)	>20

La DL<sub>50</sub> media de los fármacos experimentados es 300 mg/kg de peso del cuerpo per os en ratas.

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

409 189



Ejemplo 1

1,6-dimetil-8beta-(5-nitro-2-pirimidino-aminometil)-  
-10alfa-ergolina

5. Se somete a reflujo por 7 horas una solución de 5 g de 1-metil-dihidrolisergamina y 4 g de nitrato de 1-guanil-3,5-dimetilpirazol en 200 cc de etanol. Se concentra hasta que se inicia la cristalización y se obtienen así 4 g de nitrato de 1,6-dimetil-8beta-guanidinometil-10alfa-ergolina, fundente a 242°-244° C. A una solución en metanol (120 cc) de 3 g del producto así obtenido se añaden 4,8 g de sal sódica de dialdehído nitromalónico (organic Synthesis 27, 60) y 0,1 cc de piperidina.

10. Se agita por 8 horas y luego se recoge el precipitado de 2,5 g de 1,6-dimetil-8beta-(5-nitro-2-pirimidino-aminometil)-10alfa-ergolina, fundente a 204°-206° C.

Ejemplo 2

1,6-dimetil-8beta-(4,6-dimetil-2-pirimidino-aminometil)-10alfa-ergolina

20. Se somete a reflujo por 4 horas, con 2 equivalentes de cianamida, una solución de 4 g de 1-metil-dihidrolisergamina en 150 cc de etanol. Se neutraliza con ácido nítrico y se concentra hasta cristalización incipiente. Se separan 2 g de nitrato de 1,6-dimetil-8beta-guanidinometil-10alfa-ergolina, fundente a 242°-244° C.

25. Por adición de un equivalente de metilato sódico al nitrato de 1,6-dimetil-8alfa-guanidinometil-

10-5-75



409 189 1-DIC. 1972

-10alfa-ergolina se obtiene la base libre respectiva.

Se disuelven 0,9 g de 1,6-dimetil-8beta-guanidinometil-10alfa-ergolina base en 20 cc de acetilacetona y se somete la solución a reflujo por 3 horas. Evaporando el residuo y cromatografiándolo en alúmina, se obtienen 0,6 g de 1,6-dimetil-8beta-(4,6-dimetil-2-pirimidino-aminometil)-10alfa-ergolina, fundente a 129°-131° C.

Ejemplo 3

10. 1,6-dimetil-8beta-(4-metil-6-fenil-2-pirimidino-aminometil)-10alfa-ergolina

Se calientan a 80° C durante 65 horas 1 g de 1,6-dimetil-8beta-guanidinometil-10alfa-ergolina base y 5 g de benzoilacetona. Concentrando luego en vacío y cromatografiando el residuo en alúmina, se obtienen 0,5 g de 1,6-dimetil-8beta-(4-metil-6-fenil-2-pirimidino-aminometil)-10alfa-ergolina, fundente a 192°-194° C.

Ejemplo 4

20. 1,6-dimetil-8beta-(5-cloro-2-pirimidino-aminometil)-10alfa-ergolina

Se calientan en butanol, a 110° C y durante 4 horas, 2 g de 1,6-dimetil-8beta-guanidinometil-10alfa-ergolina base y 2 equivalentes de dialdehído cloromalónico (J. Chem. Soc. 1949, pág. 1550). Concentrando luego en vacío y cromatografiando el residuo sobre alúmina se obtienen 1,2 g de 1,6-dimetil-8beta-(5-cloro-2-pirimidino-aminometil)-10alfa-ergolina, fundente a 190°-192° C.

409 189 1-12



Ejemplo 5

1,6-dimetil-8beta-(5-nitro-2-pirimidino-amino-  
metil)-10alfa-ergolina

5. Se hace reaccionar en etanol al 80 %, a 50° C y durante 3 horas, un equivalente de 1-metil-dihidrolisergamina con un equivalente de clorhidrato de S-etilisotiourea. El clorhidrato de 1,6-dimetil-8beta-guanidinometil-10alfa-ergolina que así se obtiene se condensa con la sal sódica del dialdehído nitromalónico
10. (1:1) de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 6

1,6-dimetil-8beta-(5-nitro-2-pirimidino-amino-  
metil)-10alfa-ergolina

15. Actuando tal como se ha descrito en el Ejemplo 5, pero reemplazando el clorhidrato de S-etilisotiourea por clorhidrato de O-etilisourea, se obtiene de la misma manera clorhidrato de 1,6-dimetil-8beta-guanidinometil-10alfa-ergolina.

Ejemplo 7

1,6-dimetil-8beta-(5-amino-2-pirimidino-amino-  
metil)-10alfa-ergolina

20. Actuando tal como se ha descrito en el Ejemplo 1, se obtiene 1,6-dimetil-8beta-(5-amino-2-pirimidino-aminometil)-10alfa-ergolina, fundente a
25. 176°-178° C.

Ejemplo 8

6-metil-8beta-(5-nitro-2-pirimidino-aminometil)-  
-10alfa-ergolina

409189

= 10 =

409 189



- Se somete a reflujo por 7 horas una solución en etanol de dihidrolisergamina y nitrato de 1-guanil-3,5-dimetilpirazol. De la mezcla reaccional se obtiene, por cristalización, nitrato de 6-metil-8beta-guanidinometil-10alfa-ergolina, fundente a 235<sup>o</sup>-237<sup>o</sup>C. El producto así obtenido se hace reaccionar con dialdehido nitromalónico actuando tal como se ha descrito en el Ejemplo 1, y se obtiene 6-metil-8beta-(5-nitro-2-pirimidino-aminometil)-10alfa-ergolina.

- Al actuar como se ha descrito en el ejemplo 1, se han preparado los compuestos siguientes:
- la 1,6-dimetil-8beta-[2-pirimidino-aminometil]-10alfa-ergolina,
  - 15. la 1,6-dimetil-8beta-[5-fenil-2-pirimidino-aminometil]-10alfa-ergolina,
  - la 1,6-dimetil-8beta-[5-dimetilamino-2-pirimidino-aminometil]-10alfa-ergolina,
  - la 1,6-dimetil-8beta-[5-acetilamino-2-pirimidino-aminometil]-10alfa-ergolina,
  - 20. la 1,6-dimetil-8beta-[5-metoxi-2-pirimidino-aminometil]-10alfa-ergolina
  - la 1,6-dimetil-8beta-[5-ciano-2-pirimidino-aminometil]-10alfa-ergolina.

= . . =

25.

N O T A

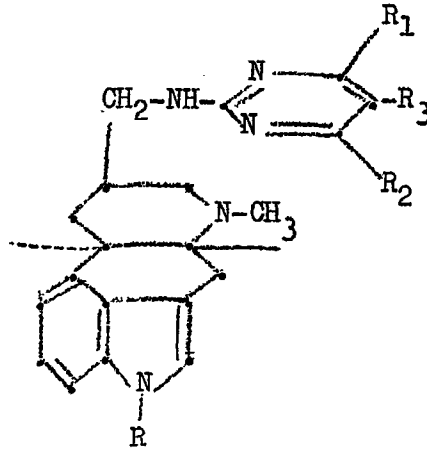
Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente italiana n<sup>o</sup> 31.932 A/71 del 2.12.71.



# 409 189

1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 8beta-pirimidino-aminometil-10alfa-ergolina, de la fórmula

5.



10.

en la que

R se toma del grupo constituido por hidrógeno y metilo;

15.

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se toma del grupo constituido por hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono y fenilo;

y

R<sub>3</sub> se toma del grupo constituido por hidrógeno,

halógeno, metilo, etilo, metoxilo, etoxilo,

20.

fenilo, nitro, amino, acilamino, ciano y

carboxamido,

caracterizado por hacerse reaccionar dihidroliserga-

mina o 1-metil-dihidrolisergamina con un compuesto

capaz de transformar el grupo amínico en grupo guani-

25.

dínico y por hacerse reaccionar la respectiva 6-metil-

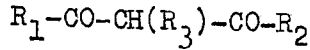
o 1,6-dimetil-8beta-guanidinometil-10alfa-ergolina asi

obtenida con un compuesto beta-dicarbonílico de la fór-

mula

pe

409 189



en la que

$R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes,

5. a temperatura de 10° a 150°C y por un período que varía entre 1 hora y 6 días, y aislarse y purificarse el respectivo derivado de 6-metil- o 1,6-dimetil-8beta-pirimidino-aminometil-10alfa-ergolina así obtenidos.

10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el compuesto capaz de transformar el grupo amínico en grupo guanidínico se toma del grupo constituido por la cianamida, el 1-guanil-3,5-dimetil-pirazol, la S-alquil-isotiourea, la O-alquilisourea y sus sales.

15. 3. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 8-beta-pirimidino-aminometil-10alfa-ergolina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 1 Diciembre 1972

JAIME ISERN

p.a.

p.p.

Firmado: JOSE F. NIETO