



⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ A 1
	438.704	
⑫	FECHA DE PRESENTACION	

**PATENTE DE INVENCION**

③① PRIORIDADES: ③② NUMERO	③② FECHA	③③ PAIS
8533/74	21.6.74	SUIZA

④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	⑤① CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑥② PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D	

④④ TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ERGOPECTINA

⑦① SOLICITANTE(S)
SANDOZ, A.G.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Basilea, Suiza

⑦② INVENTOR(ES)
Theodor Fehr., Paul Stadler

⑦③ TITULARES

⑦④ REPRESENTANTE
D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET

PATENTE DE INVENCION

Case 100-4192

3700/RA/HP

## *Memoria Descriptiva*

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ERGOPECTINA.

=====

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

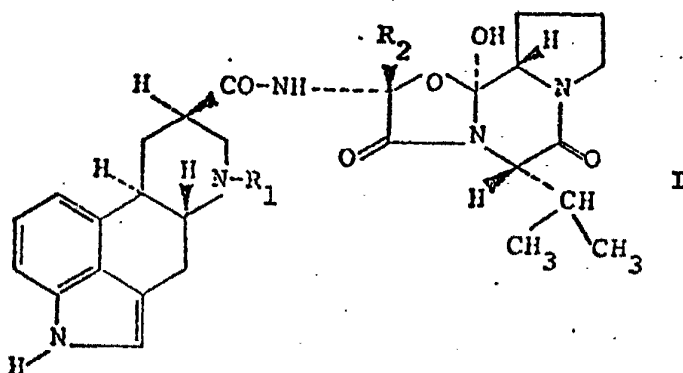
=====

La presente invención se relaciona  
con un procedimiento para preparar derivados de  
ergopectina.

De acuerdo con la invención se propor-  
cionan nuevos compuestos de fórmula I,

5

5



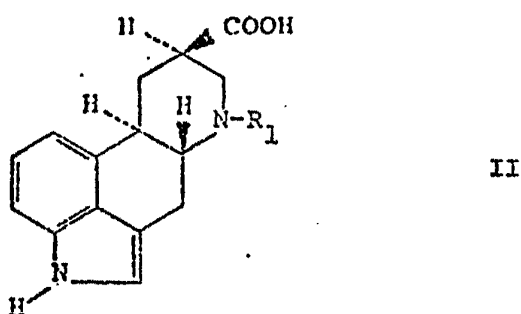
10

en donde  $R_1$  es alquilo de 2 a 5 átomos de carbono, y  
 $R_2$  es metilo o etilo.

15

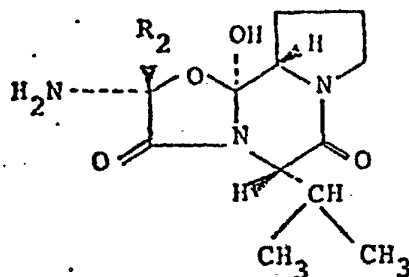
Además, de acuerdo con la invención puede obtenerse un compuesto de fórmula I mediante un procedimiento caracterizado porque se condensa un derivado funcional reactivo de un ácido de fórmula II,

20



25

en donde  $R_1$  tiene el significado previamente indicado,  
con un compuesto de fórmula III,



III

5

en donde  $R_2$  tiene el significado previamente indicado, en forma de sal de adición de ácido.

10

$R_1$  preferentemente es ramificada, especialmente en la posición  $\alpha$  con relación al átomo de nitrógeno al que está ligada.

15

La reacción de la invención es una reacción de condensación para amidas. Esta puede llevarse a cabo en forma análoga a métodos conocidos.

La condensación se efectúa en un disolvente o mezcla de disolventes orgánicos inertes en presencia de un agente ligador de ácidos.

20

Por ejemplo, la condensación puede efectuarse usando como derivado funcional reactivo de un ácido de fórmula II el producto de adición resultante de la reacción de un ácido de fórmula II con un agente de cloración y una amida de ácido N-dialquil(inferior) substituido de un ácido carboxílico alifático de 1 a 3 átomos de carbono, tal como dimetilformamida o dimetil acetamida. Otros derivados reactivos de un ácido de fórmula II, que pueden producirse de acuerdo con métodos

25

conocidos, p.ej. el clorhidrato de cloruro de ácido, la azida de ácido o los anhídridos mixtos de un ácido de fórmula II con ácido sulfúrico o ácido trifluoroacético, pueden usarse alternativamente.

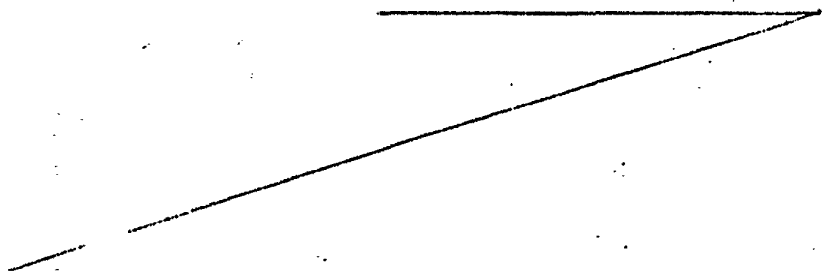
5 Disolventes orgánicos adecuados son, p.ej., cloroformo, cloruro de metileno, acetonitrilo o dimetilformamida, y agentes ligadores de ácido adecuados son las bases orgánicas terciarias, p.ej. piridina u homólogos de la misma. Ejemplos de agentes de cloración que pueden  
10 usarse son: cloruro de tionilo, fosgeno o cloruro de oxalilo. La reacción puede efectuarse a una temperatura entre -30 y 0°C y a presión normal.

Es conveniente usar 1,2 a 2,4 moléculas-gramo de un ácido de fórmula II por cada molécula-gramo de un compuesto de fórmula III en forma de sal. La forma de sal  
15 preferida de los compuestos de fórmula III es el clorhidrato. El transcurso de la reacción es independiente de la secuencia de adición de los reactivos.

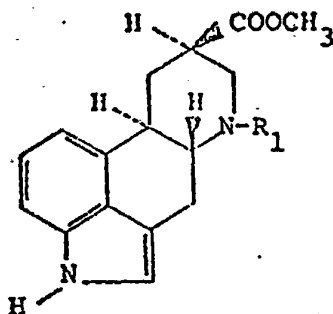
La elaboración posterior de la mezcla de la  
20 reacción y el aislamiento de los compuestos de fórmula I pueden efectuarse en forma conocida.

Las formas de sal de adición de ácido pueden obtenerse en forma conocida a partir de las bases libres y viceversa. Un ácido adecuado es el ácido tartárico.

25 Los compuestos de fórmula II, requeridos como materiales iniciales, son nuevos y pueden obtenerse de



de acuerdo con métodos conocidos. P.ej., un compuesto de fórmula IV,



IV

en donde  $R_1$  tiene el significado previamente indicado, puede saponificarse bajo condiciones alcalinas suaves, convenientemente mediante tratamiento con solución de sosa cáustica en un disolvente o mezcla de disolventes orgánicos, y puede luego acidificarse débilmente.

Los compuestos de fórmula IV pueden obtenerse mediante alquilación de éster metílico del ácido 6-nor-9,10-dihidrolisérgico.

Los compuestos de fórmula III son conocidos.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius y son sin corregir.

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



EJEMPLO 1: 6-nor-6-isopropil-9,10-dihidro-2'8-  
metil-5'α-isopropil-ergopeptina

8,6 cc de cloruro de oxalilo disueltos en  
5 20 cc de acetonitrilo se añaden, por gotas, a -10 a  
-15° y en el transcurso de 10 minutos, a una solución de  
300 cc de dimetilformamida y 150 cc de acetonitrilo, y se  
agita durante 10 minutos más. 32 g de ácido 6-nor-6-  
isopropil-9,10-dihidrolisérgico, anhidro, se esparcen  
10 luego sobre la solución a -20°, y se agita a -10° durante  
30 minutos. Después de enfriar hasta -20°, se añaden  
200 cc de piridina y 16,3 g de clorhidrato de  
(2R,5S,10aS,10bS)-2-amino-2-metil-5-isopropil-3,6-dioxo-  
10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]-  
15 piracina, y se agita a 0° durante 2 horas. La elaboración  
posterior se efectúa añadiendo 100 cc de una solución  
reguladora pH = 4 y distribuyendo la mezcla de la  
reacción entre cloruro de metileno y una solución de sosa  
2 normal. Las fases orgánicas se lavan 2 veces con agua,  
20 se secan con sulfato de sodio y se evaporan hasta sequedad  
sobre un evaporador rotatorio. Después de secar en alto  
vacío, la base bruta resultante se disuelve en aprox.  
150 cc de etanol y a la solución supersaturada se le  
introducen cristales con el fin de inducir la cristaliza-  
25 ción. El compuesto del título tiene un P.F. de 194°  
(descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = -32,3^\circ$  (c = 0,995 en metanol).

Producción de la forma de hidrogentartrato:

8,3 g de la base ( $C_{31}H_{41}N_5O_5$ ) se disuelven en 120 cc de etanol a aprox. 50°, y se añaden 2,22 g de ácido L-tartárico disueltos en aprox. 10 cc de etanol. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, cristaliza la sal. La sal precipitada se separa del licor madre, se lava con una pequeña cantidad de etanol y luego se seca en alto vacío a 80°. P.F. 200° (descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = -18,4^\circ$  (c = 1,0 en etanol).

El ácido 6-nor-6-isopropil-9,10-dihidrolisérgico, usado como material inicial, puede obtenerse, p.ej., mediante alquilación de éster metílico del ácido 6-nor-9,10-dihidrolisérgico con bromuro de isopropilo y saponificación del éster metílico del ácido 6-nor-6-isopropil-9,10-dihidrolisérgico resultante (P.F. 194°).

El ácido 6-nor-6-isopropil-9,10-dihidrolisérgico tiene un P.F. de 290° (descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = -101^\circ$  (c = 0,6 en metanol).

EJEMPLO 2: 6-nor-6-isopropil-9,10-dihidro-2'6-etil-5' $\alpha$ -isopropil-ergopeptina

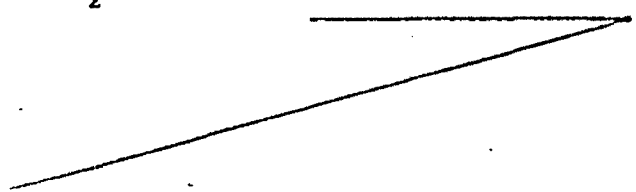
La producción se efectúa en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. El compuesto del título tiene un P.F. de 176-178° (descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = -23^\circ$  (c = 0,5 en cloruro de metileno).

Los compuestos exhiben actividad farmacológica. Particularmente exhiben una actividad vasoconstrictora, como puede comprobarse por la actividad presora indicada en los ensayos usuales, p.ej. en el ensayo de la rata con espinazo perforado [Gillespie y Muir, Br.J.Pharmac. 30, 78-87 (1967)] y en el ensayo del gato de Mellander [Angiologica 3, 77-99 (1966)] por un efecto vasotónico arterial.

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes vasoconstrictores posiblemente para el tratamiento de la jaqueca. Para este uso, una dosificación diaria indicada es de aprox. 0,1 a aprox. 3 mg, aplicados convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de unidad de dosis que contiene de aprox. 0,02 a aprox. 1,5 mg, o en forma de preparación de acción retardada.

Los compuestos de fórmula I pueden aplicarse en forma de sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o soporte farmacéutico. Tales composiciones pueden formularse en la forma usual y pueden presentarse, p.ej., como solución o como tableta.

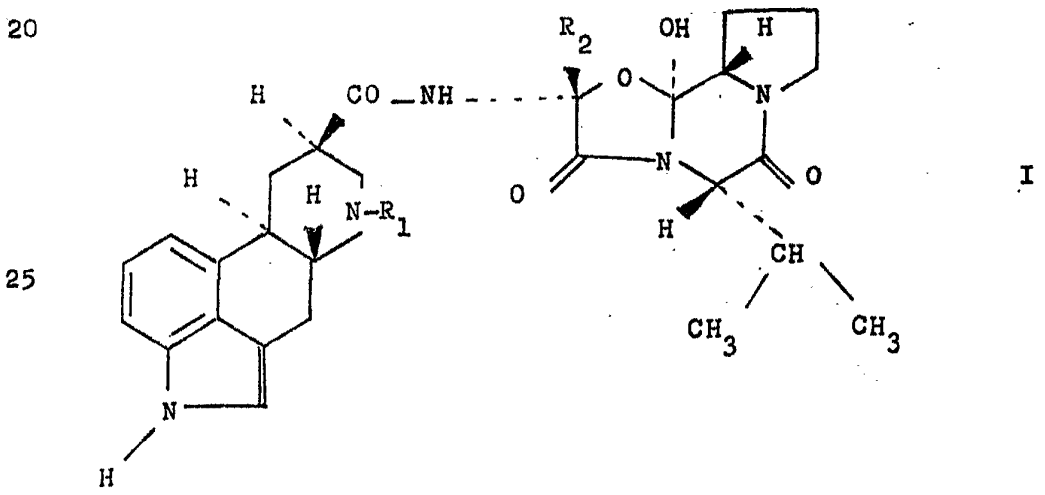
En un grupo de compuestos  $R_1$  es isopropilo y especialmente  $R_2$  es metilo.



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 una solicitud de patente, presentada en Suiza, bajo el número 8533/74, de fecha de 21 de junio de 1.974, 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 preparar derivados de ergopectina; caracterizándose por lo siguiente:

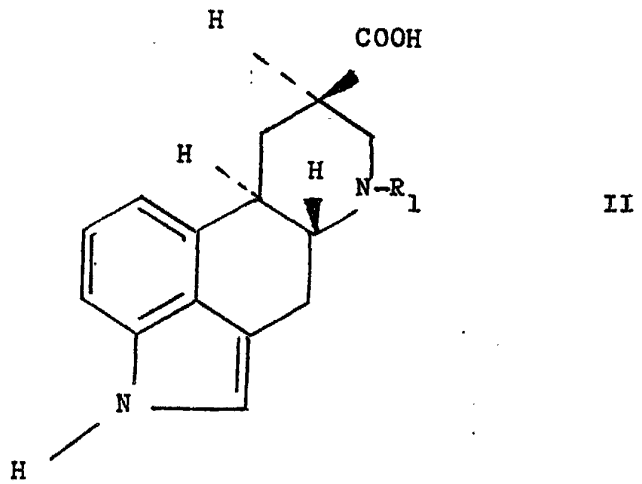
1.- Procedimiento para preparar derivados de ergopectina, de fórmula I,



*me*

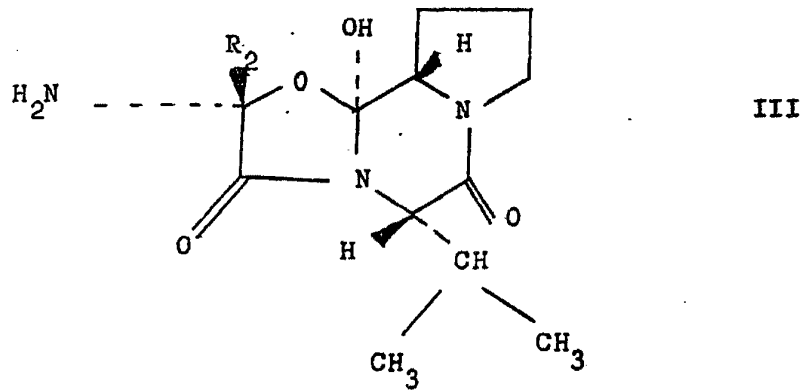
en donde  $R_1$  es alquilo de 2 a 5 átomos de carbono, y  $R_2$  es metilo o etilo, caracterizado porque se condensa un derivado funcional reactivo de un ácido de fórmula II,

5



en donde  $R_1$  tiene el significado previamente indicado, con un compuesto de fórmula III,

20



30

MG

en donde  $R_2$  tiene el significado previamente indicado, en forma de sal de adición de ácido.

5

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa en dimetilformamida.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa a una temperatura de  $-30$  a  $0^{\circ}\text{C}$ .

10

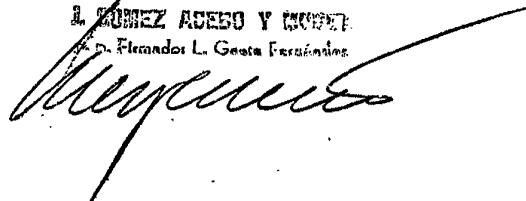
4.- Procedimiento para preparar derivados de ergopectina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, - 1 FEB. 1977

SANDOZ, A.G.

L. RUIZ ACEBO Y COMP.  
D. Firmador: L. Geata Fernández



m/e