



ESPAÑA

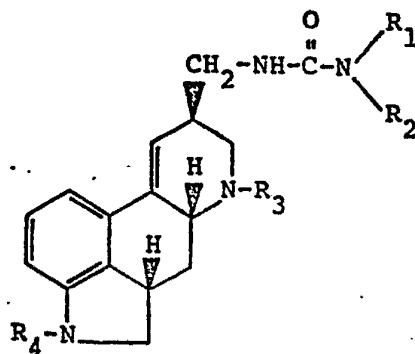
10 ES	11 6007531	10 A1
21	FECHA DE PRESENTACION	
22		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
3814/77	25.3.77	SUIZA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	
64 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL CORNEZUELO DEL CENTENO.		
71 SOLICITANTE (ES)		
SANDOZ, A.G.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
CH-4002 Basilea, Suiza.		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Peter Gull., Dr. Hartmut Hauth., Dr. Paul Pfäffli		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.		

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar derivados del cornezuelo del centeno.

La presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula I,



I

5 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 alquilidénica de 2 a 5 átomos de carbono,

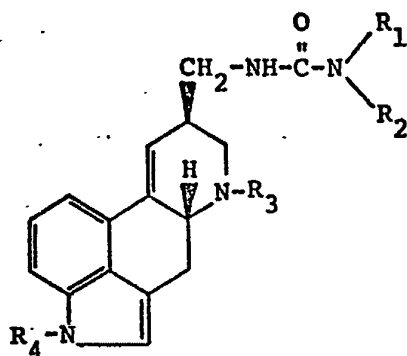
10 R_3 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

y R_4 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno

con la condición de que el átomo de carbono α no lleve un halógeno, o alcóximetilo de 2 a 5 átomos de carbono, y sus sales de adición de ácido.

5 Halógeno significa bromo, pero especialmente flúor y cloro. Alquilo significa preferentemente metilo o etilo, a menos que se hagan otras indicaciones. Alcoxi preferentemente es metoxi. Alquilideno preferentemente es tetrametileno o pentametileno. Cuando
10 el alquilo está substituído por halógeno, entonces el átomo de halógeno se encuentra preferentemente en el átomo de carbono terminal. Cuando el alquilo está substituído por halógeno, entonces éste preferentemente contiene 2 átomos de carbono. R_1 y R_2 significan preferentemente alquilo. R_3 significa preferentemente
15 metilo o isopropilo y R_4 hidrógeno.

La presente invención también proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula I, caracterizado porque se reduce selectivamente en la posición 2,3 un compuesto de fórmula II,
20



II

en donde R_1 a R_4 tienen los significados previamente
indicados,

y los compuestos resultantes de fórmula I se convier-
ten facultativamente en sus sales de adición de ácido.

5 El procedimiento se lleva a cabo en forma
análoga a métodos conocidos. La reducción puede efec-
tuarse con un hidruro complejo, como por ejemplo boro-
hidruro de sodio, por ejemplo en presencia de ácido
trifluoacético. Como disolvente puede emplearse ácido
10 trifluoacético, éter, tetrahidrofurano, dioxano o mez-
clas de los mismos. La reducción también puede efec-
tuarse con polvo de cinc en ácido clorhídrico concentra-
do.

La reducción puede llevarse a cabo, por
15 ejemplo, a temperaturas de 0 a +40°C.

Los productos de partida son conocidos o

pueden ser producidos de acuerdo con métodos de por sí conocidos a partir de compuestos conocidos.

Los compuestos de fórmula I pueden existir en forma libre como base o en forma de sales de adición de ácido. A partir de las bases libres pueden producirse sales de adición de ácido en forma de por sí conocida y viceversa.

Las sales adecuadas incluyen el hidrofumarato y el clorhidrato.

Los compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos se caracterizan por propiedades interesantes y, por lo tanto, pueden ser empleados como medicamentos.

Así, los compuestos de la invención pueden ser usados para el tratamiento de la hipertonia. La invención también se relaciona con medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I en forma libre o en forma de sus sales de adición de ácido, fisiológicamente tolerables. Estos medicamentos, por ejemplo una solución o una tableta, pueden ser producidos de acuerdo con métodos de por sí conocidos, empleando los materiales de soporte y adyuvantes usuales.

Los ejemplos siguientes ilustran la inven-

ción. Las temperaturas están indicados en grados Celsius y son sin corregir.

EJEMPLO 1: 1,1-Dimetil-3-[6-metil-2,3 β -dihidro-9-ergolen-8 β -ilmetil]urea

5 10,5 g de 1,1-dimetil-3-[6-metil-9-ergolen-8 β -ilmetil]urea se disuelven en 115 cc de ácido trifluoacético. Se añaden, en porciones, 1,95 g de borohidruro de sodio. Una vez finalizada la adición de borohidruro de sodio, se agita a temperatura ambiente
10 durante 20 minutos y a continuación se vierte sobre hielo/agua. Se añade carbonato de potasio sólido, con fuerte agitación, hasta que el pH de la suspensión es 8, y se extrae tres veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas, combinadas, se secan con sulfato
15 de sodio, se filtran y se concentran mediante evaporación. Se obtiene una espuma beige, la que se cromatografía sobre 120 g de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol (9 : 1) + 0,3 % de NH₃ (conc.). La base resultante se convierte en el clorhidrato o en el
20 hidrogenfumarato.

Sal ClH:

P.F.: a partir de 185° (descomp.)

$[\alpha]_D^{20} = +50^\circ$ (c = 0,675 en etanol/agua [1 : 1]).

Hidrogenfumarato:

P.F.: a partir de 120° (descomp.)

$[\alpha]_D^{20} = +20,9^\circ$ (c = 0,44 en etanol/agua [1 : 1]).

5 Procediendo en forma análoga al ejemplo 1 y empleando los compuestos de partida de fórmula II correspondientes se obtienen los compuestos de fórmula I siguientes:

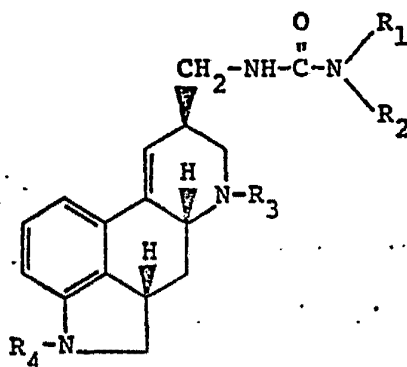
Ej. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Caracterización	
					P.F.	$[\alpha]_D^{20}$
2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	143-145° 1)	-67,5° (c = 0,68 en CHCl ₃)
3	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃	a partir de 165° (descomp.) 1)	-58,2° (c = 0,86 en CHCl ₃)

1) base libre

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.

REIVINDICACIONES:-

1.- Procedimiento para preparar derivados del cornezuelo del centeno, de fórmula I,



en donde cada una de

R_1 y R_2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o

5

R_1 y R_2 , juntas, forman una cadena alquili-
dénica de 2 a 5 átomos de carbono,

R_3 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

y R_4 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de

10

carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono

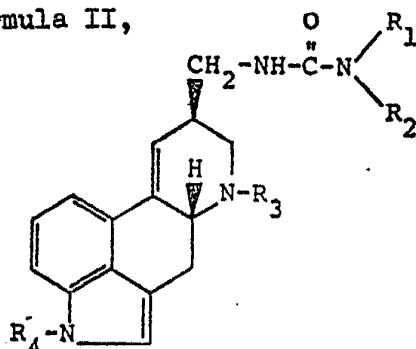
substituído por 1 a 3 átomos de halógeno,

con la condición de que el átomo de carbono α

no lleve un halógeno, o alcoximetilo de 2

a 5 átomos de carbono,

y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se reduce selectivamente en la posición 2,3 un compuesto de fórmula II,



5 en donde R_1 a R_4 tienen los significados previamente indicados, en presencia de un disolvente, a temperaturas entre 0 y $+40^\circ\text{C}$ aproximadamente, y, si se desea, se convierten los compuestos de fórmula I resultantes en sus sales de adición de ácido.

10 2.- Procedimiento para preparar derivados del cornezuelo del centeno, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 9 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 6 AGO. 1979

SANDOZ, AG.

J. M. GOMEZ PONS Y FERRER
P. P. Firmado: J. Suarez Diaz