

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

ES	11	NUMERO	478.812	10	A1
	12	FECHA DE PRESENTACION	20 Marzo 1979		

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

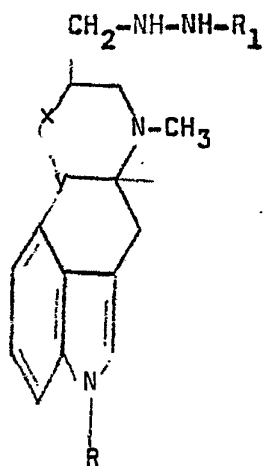
PATENTE DE INVENCION

60	PRIORIDADES:	62	FECHA	63	PAIS
	61	NUMERO			
		GO-1394	20 Marzo 1978		HUNGRIA
64	FECHA DE PUBLICIDAD	65	CLASIFICACION INTERNACIONAL	66	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D519/02; A61K31/08		
67	TITULO DE LA INVENCION	" PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS 8 BETA-HIDRAZINOMETIL-ERGOLINOS BIOLÓGICAMENTE ACTIVOS Y DE SUS SALES DE ADICION ACIDAS "			
67	SOLICITANTE (ES)	RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT			
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE	19, Gyömrői ut, BUDAPEST X (Hungria)			
68	INVENTOR (ES)	Tivadar Rettagi; Erzsébet Magó nacida Karácsony; Dr. Lajos Toldy; Dr. József Borsai; Dr. László Tardos			
69	TITULAR (ES)				
70	REPRESENTANTE	VICTOR GIL VEGA			

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se relaciona con nuevos derivados  $\beta$ -hidrazinometil-ergolínicos de fórmula general (I):

5



(I)

10

15

en la que

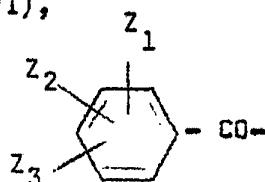
X y representa un grupo  $-\text{CH}_2-\overset{|}{\text{CH}}-$  ó  $-\overset{|}{\text{CH}}=\text{C}$

R representa hidrógeno o grupo metilo, y

R<sub>1</sub> representa hidrógeno, un grupo acilo inferior, un grupo d-(inferior)-alquilaminocarbonilo, un grupo de

20

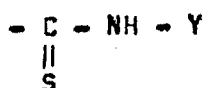
fórmula general (VI),



(VI)

25

en la que Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> y Z<sub>3</sub> representan, cada una de ellas, hidrógeno, halógeno o un grupo trifluorometilo, o un grupo de fórmula general (VII),



(VII)

5 En la que Y representa un grupo alquilo inferior, un grupo alilo o un grupo fenilo; y con sales de adición ácidas de los mismos; y además con composiciones farmacéuticas que contengan estos nuevos compuestos. La invención consiste en un procedimiento para la preparación de los nuevos derivados 8beta-hidrazinometil-ergolinos citados.

10 Como es sabido, en los últimos años fueron sintetizados varios compuestos semisintéticos con esqueleto ergolano o ergolino e introducidos en la terapia junto con los alcaloides ergóticos naturales (H.G. Floss: Tetrahedron 32, 873-912/1976). Ejemplos de estos compuestos semisintéticos son la butanolamida del ácido 1-metil-lisérgico (Deseryl), la butanolamida del ácido lisérgico (metegrin), la 1,6-dimetil-8beta-carbobenciloxi-aminometil-10alfa-ergolina (Metergolina), el 1-metil-10alfa-metoxi-dihidro-lisergol-5'-bromo-nicotinato (Nicergoline), la 6-metil-8beta-acetilamonimetil-ergolina (Uterdina) y la 2-cloro-6-metil-8beta-cianometil-ergolina (Lergotril).

20 Sin embargo, los derivados 8beta-hidrazinometil-ergolinos no han sido descritos hasta ahora en la literatura.

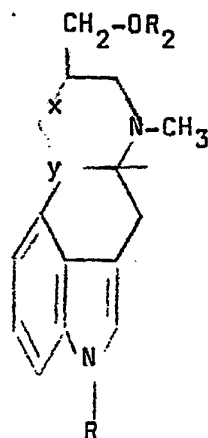
25 Se ha descubierto ahora que los nuevos compuestos de fórmula general (I) y sus sales de adi-

ción ácidas poseen valiosas propiedades terapéuticas. Estos compuestos pueden aplicarse también como sustancias iniciales en la síntesis de otros derivados ergolínicos biológicamente activos.

5 Los nuevos compuestos de fórmula general (I) se preparan de acuerdo con la invención como sigue:

Se reacciona un compuesto de fórmula general (II),

10



(II)

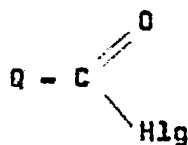
15

en la que x y y R son como se definen anteriormente y R<sub>2</sub> represente un grupo tosil o mesilo, con hidrazina saca (anhidra) y, si se desea,

20

a) al resultante compuesto se reacciona con un haluro de acilo de fórmula general (III),

25



(III)

en la que Q representa un grupo alquilo inferior, un grupo d-(inferior)-alquil-amino o un grupo de fórmula general (VI), en la cual Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> y Z<sub>3</sub> son como se definen anteriormente, o con un anhídrido ácido de fórmula general (IV),



en la que Q es como se define anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula general (I), en la que R<sub>1</sub> representa un grupo acilo inferior, un grupo di-(inferior)-alquilaminocarbonilo o un grupo de fórmula general (VI), o

(b) el compuesto resultante se reacciona con un derivado isotiocianato de fórmula general (V),



en la que Y es un grupo alquilo inferior, un grupo alilo o un grupo fenilo, para obtener un compuesto de fórmula general (I), en la que R<sub>1</sub> representa un grupo de fórmula general (VII).

Si se desea, los resultantes compuestos de fórmula general (I) se conviertan en sus sales de adición ácidas mediante su contacto con un ácido farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un método preferido de la invención, se procede como sigue:

La sustancia inicial de fórmula general (II) se pone en suspensión en hidrazina seca, se hierve la suspensión durante 30 minutos bajo atmósfera de nitrógeno en un baño de aceite calentado a 150°C y seguidamente los cristales separados son filtrados y secados en vacío. Se disuelve el compuesto resultante en cloroformo, se añade una base terciaria y se introduce el cloruro de acilo de fórmula general (III) en la mezcla con enfriamiento. El progreso de la acilación se supervisa mediante cromatografía en capa delgada. El resultante producto puede purificarse mediante cristalización o mediante cromatografía en columna. Si se desea, el producto pueda convertirse en su sal de adición ácida. Como agente de formación de la sal, se aplica preferiblemente ácido maleico o ácido clorhídrico.

De acuerdo con otro método, se reacciona primeramente el ácido adecuado de fórmula general  $R-COOH$  con cloroformato isobutílico en presencia de N-metil-morfolina y se reacciona el resultante anhídrido mezclado de fórmula general (IV) con una solución en formamida dimetánica de un compuesto de fórmula general (I), en la que  $R_1$  es hidrógeno.

Los compuestos de fórmula general (I), en la que  $R_1$  representa un grupo de fórmula general (VII), se preparan preferiblemente de manera que un compuesto de fórmula general (I), en la que  $R_1$  es hidrógeno, se disuelva en tetrahidrofurano seco, y se trata la solu-

ción con un isotiocianato de fórmula general (V).

Los compuestos de fórmula general (II), aplicados como sustancias iniciales en el procedimiento objeto de la invención, pueden prepararse como se describe en la patente húngara nº 170.271.

5

Como se indica anteriormente, los nuevos compuestos según la invención ejercen valiosas actividades terapéuticas. Algunos representantes de los nuevos compuestos antagonizan los receptores de serotonina, en tanto que otros ejercen un efecto antidepresivo o hipotensivo.

10

El efecto antiserotonina de los nuevos compuestos fue examinado bajo condiciones *in vitro* e *in vivo*. Los ensayos *in vitro* se realizaron sobre úteros de ratas aislados y sensibilizados con estilboestrol diestérico (véase J.H. Gaddum: Brit. J. Pharmacol. 9, 240/1954. Los ensayos *in vivo* se efectuaron de acuerdo con el método de I.L. Bonta (Arch. Int. Pharmacodyn. 132, 147/1961), inyectando 50 µg de serotonina en la región plantar de ratas y midiendo los efectos inhibidores de edema de los compuestos objeto de examen. En estos ensayos se aplicó Methysergide (butanolamida del ácido l-metil-lisérgico) como sustancia de referencia. Los resultados de los ensayos se resumen en la

15

20

25

Tabla 1.

Tabla 1  
Actividad de la antiserotonina

5	Compuesto (Ejemplo nº)	Ensayo in vitro, ED <sub>50</sub> , g/ml	Ensayos in vivo, ED <sub>50</sub> (inhibición 50% del edema)	
			s.c.	p.o.
	4	10 <sup>-6</sup> a 10 <sup>-9</sup>	0.3	3.0
	6	10 <sup>-6</sup> a 10 <sup>-9</sup>	0.05	3.0
	7	10 <sup>-6</sup> a 10 <sup>-9</sup>	0.03	3.0 - 10.0
10	8	10 <sup>-9</sup>	0.160	3.0
	9	10 <sup>-9</sup>	0.055	0.780
	Methysergide	5 x 10 <sup>-9</sup>	0.026	0.649

15 Los datos de la Tabla 1 indican que todos los compuestos ensayados bloquean competitivamente el efecto contractor de músculos lisos de la serotonina - sobre órganos aislados, ejerciendo este efecto bloqueador en concentraciones muy pequeñas. Además, los compuestos inhiben fuertemente el edema inducido por la serotg  
20 nina tras su administración tanto parentérica como oral. El 6-metil-8beta-(N'-acetil-hidrazino/-metil)-ergol-9-eno, compuesto preparado de acuerdo con el Ejemplo 9, - demostró ser notablemente eficaz.

25 Algunos representantes de los nuevos derivados 8-beta-hidrazino-metilergolinos muestran efectos antidepressivos. La actividad antidepressiva se ensayó -

sobre ratones que padecían depresión inducida por reserpina. Se aplicó una dosificación intraperitoneal de 5 mg/kg de reserpina para inducir la depresión. Dieciocho horas después la temperatura corporal de los animales fue medida, se administraron intraperitonealmente a los animales 30 mg/kg del compuesto objeto de examen y se midió cada hora la temperatura de aquéllos durante 5 horas. El incremento máximo de temperatura (es decir, la máxima temperatura corporal medida después de administrar el compuesto, menos el valor inicial) se consideró como medida de la actividad antidepresiva. En estos ensayos se aplicó Imipramine como sustancia de referencia. Los resultados se indican en la Tabla 2.

Tabla 2

Actividad antidepresiva

15

20

25

Compuesto (Ejemplo nº)	$\Delta t$	RC
1	+	2,8
5	+	1,5
6	+	2,5
7	+	2,4
8	+	1,6
14	+	7,8
Imipramin (5-/3-dimetilamino-propil/- 10,11-dihidro-5H-dibanzo(b,f)azepina))	+	5,0

El 6-metil-8beta-(/N'-metiltiocarbamoil-  
hidrazino/-metil)-ergol-9-eno, el compuesto preparado  
de acuerdo con el Ejemplo 14, demostró ser notablemen-  
te eficaz en el anterior ensayo. La actividad antide-  
5 presiva de este compuesto es superior a la de la Imi-  
pramina.

Un grupo de los nuevos compuestos de a-  
cuerdo con la invención ejerce un efecto hipotensivo  
sobre animales anestesiados en dosis bajas. Los ensa-  
10 yos se efectuaron sobre gatos anestesiados con una do-  
sificación intraperitoneal de 30 mg/kg de Pantothal.  
Se midió la presión sanguínea arterial en la arteria  
carótida derecha y fue registrada por un polígrafo -  
de tipo Mellige. Los compuestos objeto de examen se  
15 administraron en una dosificación intravenosa de 0,5  
mg/kg. Se administró dihydroergotamina, aplicado como  
sustancia de referencia, en una dosificación intrave-  
nosa de 2,0 mg/kg. Los resultados de los ensayos se  
indican en la Tabla 3.

Tabla 3  
Actividad hipotensiva

	Compuesto (Ejemplo nº)	Disminución de presión sanguínea, mm Hg	Duración del efecto, horas
5	6	20 a 30	0.5 a 1.0
	14	50 a 60	1.0 a 1.5
	8	50 a 70	2.0 a 3.0
	9	20 a 40	1.0 a 2.0
10	Dihydroergotamina	30 a 40	1.0 a 1.5

Como aparece en la Tabla, algunos de los nuevos compuestos son superiores a la dihidroergotamina, tanto en actividad como en relación con la duración del efecto.

Los nuevos compuestos de fórmula general (I) y sus sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables pueden aplicarse en la terapia como tales o en forma de composiciones farmacéuticas, tales como tabletas, tabletas revestidas, cápsulas, supositorios, soluciones inyectables, etc., adecuadas para una administración entérica o parentérica. De las sales, las solubles en agua son preferibles. Las composiciones farmacéuticas se preparan por métodos convencionales, utilizando vehículos inertes convencionales, orgánicos o minerales (tales como lactosa, almidón, talco, ácido -

esteárico, agua, alcoholes, aceites naturales y endurecidos, ceras, etc.) y/o agentes auxiliares (tales como preservadores, agentes estabilizantes, agentes humectantes, auxiliares de disolución, agentes edulcorantes, colorantes, agentes aromatizantes, etc.).

La invención se expone con detalle con ayuda de los siguientes Ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1

6-metil-8beta-hidrazinometil-ergolina

Se suspenden 5 g (0,0146 moles) de 6-metil-8beta-mesiloximetil-ergolina en 25 ml de hidrazina seca destilada de hidróxido sódico. Se refluja la suspensión bajo atmósfera de nitrógeno en un baño de aceite calentado a 150°C durante 20 minutos después de la completa disolución de los sólidos. En esta operación debe excluirse la humedad atmosférica cuidadosamente. Se enfría esta mezcla y se deja reposar en un refrigerador. Los cristales separados son filtrados, lavados con agua y luego secados *in vacuo*. Se obtienen 2,8 g (71%) de 6-metil-8beta-hidrazinometil-ergolina; p.f., 171-172°C,  $[\alpha]_D^{20} = -62,8^\circ$  (c = 0,2, en tetrahydrofurano).

Ejemplo 2

6-metil-8beta-hidrazinometil-ergol-9-eno

Se procede tal como se describe en el Ejemplo 1, con la diferencia de que se aplican 5 g de 6-metil-8beta-mesiloximetil-ergol-9-eno como sustancia inicial. Se obtienen 2,7 g (68%) de 6-metil-8beta-hi-

drazinometil-ergol-9-eno; p.f., 162-163°C,  $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$   
(c = 0,2, en tetrahidrofurano).

Ejemplo 3

1,6-dimetil-8beta-hidrazinometil-ergolina

5 Se procede tal como se describe en el -  
Ejemplo 1, con la diferencia de que se aplican como -  
sustancia inicial 5,4 g de 1,6-dimetil-8beta-tosiloxi-  
metil-ergolina. Se obtiene 2,2 g (56%) de 1,6-dimetil-  
8beta-hidrazinometil-ergolina; p.f., 102-103°C, -  
10  $[\alpha]_D^{20} = -60,4^\circ$  (c = 0,2, en tetrahidrofurano).

Ejemplo 4

6-metil-8beta-(/N'-acetil-hidrazino/-  
metil)-ergolina

15 Se introducen 0,6 g (0,0021 mol) de 6-mg  
til-8beta-hidrazino-metil-ergolina, con vigorosa agi-  
tación, en una solución de 0,28 ml (0,0025 mol) de -  
N-metil-morfolina en 60 ml de cloroformo seco. Cuando  
se disuelve por completo el sólido, se añade a gotas  
una solución de 0,184 g (0,0023 mol) de cloruro de acetil-  
20 tilo en 2 ml de acetronitrilo a la mezcla; en 5 minutos.  
Después de la adición, se comprueba el pH de la mezcla  
y, cuando es inferior a 6, se introduce N-metil-morfo-  
lina. Se agita la mezcla en reacción a temperatura am-  
biente durante una hora, seguidamente se diluye con 30  
25 ml de agua y se ajusta el pH de la mezcla a 8 con amoníaco acuoso. Se agita la mezcla, se separan las fases  
entre sí, se lava la fase orgánica dos veces con agua,

se seca y se evapora hasta su secamiento en vacío. El residuo seco se cristaliza a partir de etanol. Los cristales separados son filtrados, lavados con una pequeña cantidad de etanol frío (5°C) y secados en vacío. Se obtiene 0,5 g (72,4%) de 6-metil-8beta-(/N'-acetil-hidrazino/-metil)-ergolina; p.f., 213-215°C,  $[\alpha]_D^{20} = -38,7^\circ$  (c = 1, en etanol al 96%).

Ejemplo 5

Hidrogenomaleato de 6-metil-8beta-(/N'-/4'-fluorobenzoil/-hidrazino)-metil)-ergolina

Se procede tal como se describe en el Ejemplo 4, con la diferencia de que se aplican como sustancias iniciales 1,1 g (0,0039 mol) de 6-metil-8beta-hidrazino-metil-ergolina y 0,68 g (0,0047 mol) de cloruro de 4-fluorobenzoil. La resultante base se trata con una solución alcohólica de ácido maleico para formar la sal. Se obtiene 0,7 g (45,6%) de hidrogeno-maleato de 6-metil-8beta-(N'-/4'-fluorobenzoil/-hidrazino)-metil)ergolina; p.f., 215-217°C,  $[\alpha]_D^{20} = -27,5^\circ$  (c = 1, en etanol al 96%).

Ejemplo 6

6-metil-8beta-(/N'-dimetilcarbamoil-hidrazino/-metil)ergolina

Se procede tal como se describe en el Ejemplo 4, con la diferencia de que se aplican como sustancias iniciales 0,6 g (0,00213 mol) de 6-metil-8beta-hidrazinometil-ergolina y 0,25 g (0,00234 mol) de cloruro

de dimetilcarbamoilo. Se obtiene 0,5 g (69%) del producto del epígrafe; p.f., 205-206°C,  $\alpha_D^{20} = -36,2^\circ$  (c = 1, en etanol al 96%).

Ejemplo 7

5

1,6-dimetil-8beta-(N'-acetil-hidrazino/  
-metil)-ergolina

10

15

20

25

Se disuelve 0,6 g de ácido acético en 25 ml de acetonitrilo con agitación. Se enfría la solución a -15°C y se añaden 1,39 ml de cloroformato isobutílico y 1,1 ml de N-metil-morfolina. Después de 5 minutos de agitación, se añade a la mezcla una solución de 2,8 g de 1,6-dimetil-8beta-hidrazinometil-ergolina en 10 ml de acetonitrilo. Se calienta esta mezcla lentamente (en 30 minutos) a temperatura ambiente, se agita a la misma temperatura durante 2 horas y luego se evapora en vacío. Se disuelve el residuo en 200 ml de cloroformo y se añaden 100 ml de agua. Se ajusta el pH de la fase acuosa a 8 con amoníaco acuoso al 10% y se agita la mezcla. Se separa la fase orgánica y se extrae dos veces la fase acuosa con 100 ml de cloroformo. Se combinan las fracciones cloroformicas y se evaporan hasta su secamiento en vacío. Se somete el residuo a cromatografía en columna para separar las impurezas ocasionales. Se aplican 60 g de gel de sílice como adsorbente y se eluye la columna con una mezcla 30:0, 3:9 de cloroformo:agua:metanol. Se analiza el efluente mediante cromatografía en capa delgada. Las fracciones que -

contienen una sustancia con un valor  $R_f$  de 0,75 son combinadas, evaporadas en vacío y el residuo es cristalizado a partir de alcohol. Se obtienen 1,9 g (60,4%) del producto del epígrafe; p.f., 190-192°C,  $[\alpha]_D^{20} = -29,7^\circ$  (c = 1, en etanol al 96%).

5

Ejemplo 8

6-metil-8beta-(/N'-dimetilcarbamoil-hidrazino/-metil)-ergol-9-eno.

Se procede como se describe en el Ejemplo 4, con la diferencia de que se aplican 1,2 g (0,0043mol) de 6-metil-8beta-hidrazinometil-ergol-9-eno y 0,51 g (0,0047 mol) de cloruro de dimetilcarbamilo como sustancias iniciales. Se obtiene 0,75 g (49,5%) de producto del epígrafe; p.f., 185-187°C.

10

15

Ejemplo 9

6-metil-8beta-(/N'-acetil-hidrazino/metil)-ergol-9-eno

Se procede como se describe en el Ejemplo 7, con la diferencia de aplicarse 1,2 g (0,0043 mol) de 6-metil-8beta-hidrazinometil-ergol-9-eno y 0,25 ml de ácido acético como sustancias iniciales y de omitirse la purificación cromatográfica. El residuo seco obtenido después de evaporar la solución clorofórmica se cristalice a partir de alcohol. Se obtiene 0,6 g (48,4%) del producto del epígrafe; p.f., 158-160°C,  $[\alpha]_D^{20} = +11,6^\circ$  (c = 1, en etanol al 96%).

20

25

Ejemplo 10

Hidrogenomalato de 6-metil-8beta-/(N'-/3'  
-trifluorometil-benzoil/-hidrazino)-metil/  
-ergol-9-eno.

5 Se procede como se describe en el Ejemplo 4, con la diferencia de que se aplican 1,5 g (0,0054 mol) de 6-metil-8beta-hidrazinometil-ergol-9-eno y 1,13 g (0,0059 mol) de fluoruro de 3-trifluorometil-benzoil como sustancias iniciales. Se trata la resultante base con una solución alcohólica de ácido maleico para formar la sal. Se obtienen 1,3 g (53%) del producto del epígrafe; p.f., 159-160°C,  $\frac{[alpha]_D^{20}}{c} = +81^{\circ}$  (c = 1, en etanol al 96%).

10

Ejemplo 11

15 6-metil-8beta-/(N'-metiltiocarbamoil-hidrazino/-metil)-ergolina

Se disuelven 1,2 g (0,0043 mol) de 6-metil-8beta-hidrazinometil-ergolina en 120 ml de tetrahidrofurano seco, se enfría la solución a 0,5°C y se añade 0,38 g (0,0052 mol) de isotiocianato metílico, con agitación. Se agita la mezcla en reacción durante una hora y se destila el disolvente en vacío. Se somete el residuo a cromatografía en una columna rellena de 40 g de gel de sílice; se aplica una mezcla 100:0, 3:20 de cloroformo:agua:metanol como agente eluyente. Los efluentes que contienen un solo compuesto con un valor  $R_f$  de 0,45 se combinan y evaporan y el residuo seco se cris-

20

25

taliza a partir de etanol. Se obtienen 1,1 g (76,8%) del producto del epígrafe; p.f., 220-221°C,  $[\alpha]_D^{20} = -45,7^\circ$  (c = 1, en etanol al 96%).

Ejemplo 12

5

6-metil-8beta-(/N'-feniltiocarbamoil-  
hidrazino/-metil)-ergolina

10

Se procede como se describe en el Ejemplo 11, con la diferencia de que se aplican 0,7 g (0,0025 mol) de 6-metil-8beta-hidrazinometil-ergolina y 0,38 g (0,0028 mol) de isocianato fenílico como sustancias iniciales. Las fracciones que contienen una sola sustancia de un valor  $R_f$  de 0,60 se combinan y evaporan y el residuo seco se cristaliza a partir de etanol. Se obtiene 0,85 g (81,5%) del producto del epígrafe; p.f., 205-206°C,  $[\alpha]_D^{20} = -54,5^\circ$  (c = 1, en etanol al 96%).

15

Ejemplo 13

6-metil-8beta-(/N'-aliltiocarbamoil-hidra  
zino/-metil)-ergolina

20

Se procede como se describe en el Ejemplo 11, con la diferencia de que se aplican 4 g (0,142 mol) de 6-metil-8beta-hidrazino-metil-ergolina y 1,68 g (0,0170 mol) de isotiocianato de alilo como sustancias iniciales. Las fracciones que contienen una sola sustancia de un valor  $R_f$  de 0,70 se combinan y evaporan y el residuo seco se cristaliza a partir de alcohol. Se obtienen 3,8 g (72,6%) de producto del epígrafe; p.f., 207-208°C,  $[\alpha]_D^{20} = -53,2^\circ$  (c = 1, en etanol al 96%).

25

Ejemplo 14

6-metil-8beta-(/N'-metiltiocarbamoil-  
hidrazino/-metil)-ergol-9-eno.

Se procede como se describe en el Ejemplo  
5 11, con la diferencia de que se aplican 1,0 g (0,0036mol)  
de 6-metil-8beta-hidrazino-metil-ergol-9-eno y 0,31 g  
(0,0043 mol) de isotiocianato metilico como sustancias  
iniciales. Se obtiene 0,9 g (70,7%) de producto del -  
epígrafe; p.f., 218-220°C.

10

Ejemplo 15

Preparación de una composición farmacéutica

Pueden prepararse tabletas orales que con-  
tengan 1 mg de agente activo para fines terapéuticos, a  
partir de los siguientes componentes:

15

6-metil-8beta-(N'-metil-tiocarba moil-hidrazino)-metil)-ergoleno	1 mg
azúcar de leche	246,5 mg
almidón de maíz	25 mg
pirrolidona polivinílica	10 mg
20 talco	15 mg
estearato magnésico	<u>2,5 mg</u>
peso medio	300,0 mg

Las tabletas son dotadas de una película o  
revestimiento de azúcar.

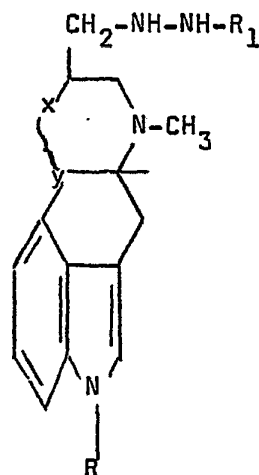
25

Los términos en que se ha redactado esta  
memoria deberán ser tomados siempre en sentido amplio,  
no limitativo.

REIVINDICACIONES

Se reivindica como de propia y nueva invención, a favor de Richter Gedeon Vegyészeti Gyár RT, con domicilio en 19, Gyömrői ut, Budapest X (Hungria) lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados 8beta-hidrazinometil-ergolinos biológicamente activos, de fórmula general (I),



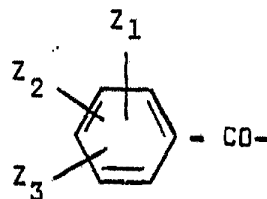
(I)

en la que

x y representa un grupo  $\begin{matrix} | \\ -CH-CH- \\ | \end{matrix}$  ó  $\begin{matrix} | \\ -CH=C- \\ | \end{matrix}$ ,

20 R representa hidrógeno o un grupo metilo y

R<sub>1</sub> representa hidrógeno, un grupo acilo inferior, un grupo di(inferior)-alquilaminocarbonilo, un grupo de fórmula general (VI),



en la que  $Z_1$ ,  $Z_2$  y  $Z_3$  representan, cada una de ellas, hidrógeno, halógeno o un grupo trifluorometilo, o un grupo de fórmula general (VII),

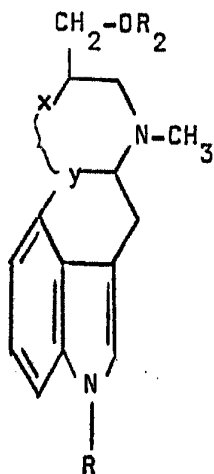
5



en la que Y representa un grupo alquilo inferior, un grupo alilo o un grupo fenilo, y de sus sales de adición ácidas, caracterizado por un compuesto de fórmula general (II),

10

15



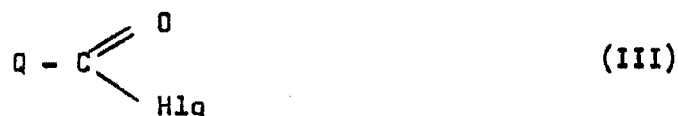
(II)

20

en la que  $x$  y  $y$  y R son como se definen anteriormente y  $R_2$  representa un grupo tosiló o mesilo, se hace reaccionar con hidrazina seca y, si se desea,

25

(a) el resultante compuesto se hace reaccionar con un haluro de acilo de fórmula general (III),



en la que Hlg es halógeno y Q representa un grupo al-  
quilo inferior, un grupo di-(inferior)-alquilamino o  
un grupo de fórmula general (VI), en cuya última fó-  
mula  $Z_1$ ,  $Z_2$  y  $Z_3$  son como se definen anteriormente,  
5 o con un anhídrido ácido de fórmula general (IV),



en la que Q es como se define anteriormente, para ob-  
10 tener un compuesto de fórmula general (I), en la que  
 $R_1$  representa un grupo acilo inferior, un grupo di-  
(inferior)-alquilaminocarbonilo o un grupo de fórmula  
general (VI), ó

(b) el resultante compuesto se hace reac-  
15 cionar con un derivado isotiocianato de fórmula gene-  
ral (V),



en la que Y es un grupo alquilo inferior, un grupo ali-  
20 lo o un grupo fenilo, para obtener un compuesto de fó-  
mula general (I), en la que  $R_1$  representa un grupo de  
fórmula general (VII),

y, si se desea, cualquiera de los resultan-  
tes compuestos se convierte en su sal de adición ácida.

25 2.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUE-  
VOS DERIVADOS 8 BETA-HIDRAZINOMETIL-ERGOLINOS BIOLOGI-

CAMENTE ACTIVOS Y DE SUS SALES DE ADICION ACIDAS".

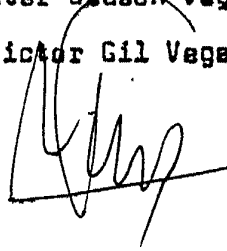
Tal y como se deja descrito en la memoria precedente, que consta de veintidos hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

5

Madrid, 20 de Marzo de 1979

P.A. de Richter Gódon Vegyészeti Gyár RT

Victor Gil Vega:

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'Victor Gil Vega', written over the typed name. The signature is stylized and somewhat cursive.