

25 SEP. 1950  
SOMLIANO

PATENTE DE INVENCION

Case 1082.

25 2300

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de 6-metilo-ergoleno, básicamente sustituidos".

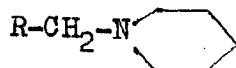
=====

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

=====

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de 6-metilo-ergoleno, básicamente sustituidos, de la fórmula general I,

5.



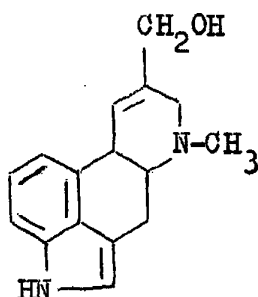
I

25 23 00

25 SEP

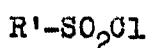


donde R significa el resto de 6-metilo-ergoleno(8)il(8), de 6-metilo-ergoleno(9)il(8) o de 6-metilo-isoergoleno (9)il(8), y sus sales y compuestos cuaternarios. De acuerdo con la presente invención, los compuestos de la fórmula I se obtienen si por tratamiento de elimoclavina de la fórmula II,



II

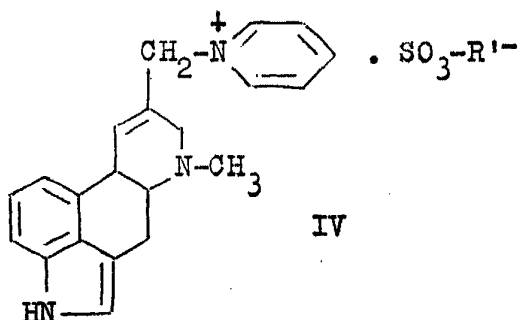
10. con un cloruro del ácido alquilo-, arilo- o alcarilo-sulfónico de la fórmula general III,



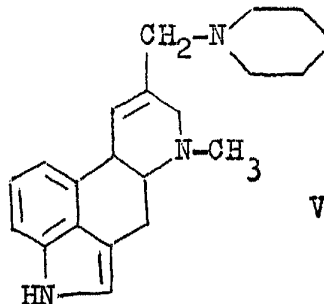
III

donde R' significa un resto alifático, aromático o alquiloaromático, en presencia de piridina, se transforma en la sal piridínica de la fórmula general IV,

15.



IV



V

25 SEP.



- 3 -

25 2300

- donde R' tiene el significado de arriba, ésta se hidrata directamente o después de intercambiar el ion de alquilo-, arilo- o alcarilsulfonato por otro anión, por ejemplo OH, Cl, Br, ClO<sub>4</sub>,  $\left[SO_4\right]_{1/2}$ , a los correspondientes
5. derivados de 6-metilo-ergoleno(8) de la fórmula general V, éstos, en caso dado, se isomerizan mediante tratamiento con una base fuerte a los derivados de 6-metilo-ergoleno(9) y 6-metilo-isoergoleno(9) y/o, en caso dado, mediante tratamiento con ácidos orgánicos o inorgánicos
10. o sus ésteres alquílicos se transforman en las sales correspondientes o compuestos cuaternarios.
- Es conocido, que la sulfonización da alcoholes primarios, tanto al emplearse bases inorgánicas como también orgánicas terciarias en calidad de agente de
15. condensación, por regla general, de los correspondientes ésteres del ácido sulfónico. Sobre el comportamiento de alcoholes primarios  $\alpha, \beta$ -insaturados durante la sulfonilización se conoce muy poco. Debido a la más elevada capacidad de reacción del grupo de alcohol alílico son
20. de esperar, además de los ésteres de ácido sulfónico normales, también productos que pudieran formarse por una reacción ulterior. Así la sulfonilización de la elimoclavina efectuada en el presente caso, preferentemente con cloruro p-toluolsulfónico en piridina a 0-20°,
25. no dá el éster O-tosílico normal esperado, sino sorprendentemente, se obtiene el piridinotosilato higroscópico y amorfo, que es soluble en alcohol y agua de la fórmula IV (R' = CH<sub>3</sub>.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-) formado por cuarterización de la piridina empleada en la reacción con el éster toluólico.
30. La sulfonilización efectuada en forma análoga con cloruro

25 SEP. 1954

25 2300



- mesílico (= cloruro metanosulfónico) y cloruro nasílico (= cloruro del ácido  $\beta$ -naftalín-sulfónico) da las sales piridínicas correspondientes al tosilato asimismo no cristalizadas, el mesilato y el nasilato. Los sulfonatos piridínicos se pueden transformar en cualquier otras sales por ejemplo, cloruro, bromuro, perclorato, sulfato, hidróxido, etc. empleándose un intercambiador de iones, por ejemplo Amberlita IRA 410, de las cuales, son bromuro metílico, el asimismo no cristalizabile bromuro piridínico da un metobromuro cristalizado.

Asimismo de la base amónica terciaria correspondiente, con ácido picrínico, un bis-picrato cristalizado.

- La hidratación parcial del tosilato piridínico, que se puede efectuar por ejemplo en ácido acético glacial o alcohol con carbón de paladio a temperatura de ambiente y presión normal, dá, después de recibir tres equivalentes moleculares de hidrógeno, el 6-metilo-8-piperidinometilo-ergoleno(8) con un rendimiento de un 40-50%.

- En lugar de con tosilato, la hidratación se puede efectuar en igual forma con otras sales piridínicas, por ejemplo, cloruro, bromuro, sulfato, formándose el compuesto piperidinometílico en igual rendimiento.

- Los compuestos se pueden transformar con halogenuros alquílicos, por ejemplo bromuro o yoduro metílico, en las sales bis-amónicas cristalizadas, solubles en agua.

- Por la reacción de bases fuertes, por ejemplo

252300



- hidróxido potásico en metanol, butilato sódico en n-butanol, a 120-140°, sobre los derivados de 6-metilo-ergoleno(8) de la fórmula general I se traslada la doble unión en posición 8,9 en conjugación al sistema anular indólico donde se forman en cada caso dos compuestos C 8 epímeros separables por cromatografía en óxido de aluminio, que son los derivados del 6-metilo-ergoleno(9) y del 6-metilo-isoergoleno(9).
- 5.
- La disposición configurativa indicada de los epímeros se basa en la comparación del comportamiento absorbtivo en óxido de aluminio, en los puntos de fusión y en los giros ópticos con los datos de los derivados de ácido lisérgico, que figuran a continuación, de configuración ya conocida.
- 10.
- Los compuestos I, hasta ahora desconocidos, y sus sales poseen propiedades farmacodinámicas de aplicación terapéutica. Se caracterizan especialmente por un pronunciado efecto sedante, potenciador de narcosis y analgético. La verificación del efecto analgético de 6-metilo-8-piperidino-metilo-ergoleno(9) (I), -isoergoleno(9) (II) y ergoleno(8) (III) en el ensayo de placas calientes en ratones dá, 30-60 minutos después de la aplicación subcutánea de las sustancias, la siguiente prolongación media del tiempo de reacción:
- 15.
- 20.
- 25.

25 SEP 19



252830

Substancia	Prolongación del tiempo de reacción después de			Pot.narcosis ED <sub>50</sub> mg/kg
	1,0	3,0	10,0 mg/kg	
I	24 %	57 %	61 %	2,1
II	-	28 %	47 %	3,0
III	19 %	30 %	49 %	1,7

Para la comprobación del efecto potenciador de narcosis se determina el ED<sub>50</sub> en los ratones 30 minutos después del tratamiento previo subcutáneo (ED<sub>50</sub> = dosis efectiva en mg/kg, después de cuya administración en 50 % de los animales de ensayo por administración de dosis de tiopental inferiores se presenta narcosis por lo menos de 3 minutos). Como se puede apreciar por la tabla de arriba las substancias demuestran ser muy eficaces.

10. Es la primera vez que en la amplia serie de los derivados de ergoleno naturales y sintéticos se encuentran compuestos que tengan propiedades analgéticas y potenciadores de narcosis. Los nuevos derivados de la Fórmula I arriba indicada se han de introducir en la terapia.

15. En los siguientes ejemplos, que aclaran la ejecución del procedimiento pero en ninguna forma lo limitan, se indican las temperaturas en grados Celsio. Los puntos de fusión y de ebullición están sin corregir.

20. En la presente descripción se describen las



25 2300



entonces sobre una columna de 75 g de óxido de aluminio suspendida con cloroformo y se cromatografía. Con cloroformo-2% de metanol se eluye la elimoclavina invariada. Los eluados de cloroformo-5% de metanol contienen el

5. tosilato de D-6-metilo-8-piridina-metilo-ergoleno(8) que se obtiene como espuma higroscópica, casi incolora, soluble en agua, metanol y etanol y que no se puede cristalizar.

Espectro UV: máxima en 218, 268, 284 y 294 m $\mu$  (en etanol).

10.

EJEMPLO 2:            Mesilato de D-6-metilo-8-piridinametilo-ergoleno(8)

La solución de 1 g de elimoclavina en 20 cm<sup>3</sup> de piridina se mezcla enfriando con 0,4 cm<sup>3</sup> de cloruro metanosulfónico y la mezcla se agita durante 3 horas a temperatura de ambiente. Después de descomponer el sulfocloruro en exceso con agua se elabora como indicado en el ejemplo 1. El mesilato de D-6-metilo-8-piridinametilo-ergoleno(8) se obtiene como espuma higroscópica casi

15. incolora, soluble en etanol y agua.

20.

$$[\alpha]_D^{20} = -81^{\circ} \text{ (c = 0,4 en metanol).}$$

Espectro UV: máxima en 214, 266, 283 y 294 m $\mu$ .

EJEMPLO 3:            Nasilato de D-6-metilo-8-piridina-metilo-ergoleno(8)

1 g de elimoclavina con 20 cm<sup>3</sup> de piridina se reacciona como indicado en el ejemplo 1 con 1,2 g de cloruro de ácido  $\beta$ -naftalinasulfónico. El nasilato de D-6-metilo-8-piridinametilo-ergoleno(8) se obtiene como espuma higroscópica que no se puede cristalizar.

25.

30.  $[\alpha]_D^{20} = -63^{\circ} \text{ (c = 0,3 en etanol).}$

25 SEP. 1957



EJEMPLO 4: Hidrocloruro del cloruro de D-6-  
metilo-8-piridinametilo-ergoleno(8)

5. 1 g de tosilato de D-6-metilo-8-piridinametilo-ergoleno(8) (2 milimolec.) en 10 cm<sup>3</sup> de agua se filtra a través de una columna de 5 g de amberlita IRA 410 previamente tratada con ácido clorhídrico y lavada neutro con agua, y el filtrado, después de acidificar con ácido clorhídrico 2-n, se evapora en vacío hasta secar. El residuo no se puede cristalizar ni de agua,
10. metanol ni etanol, El hidrocloruro del cloruro de D-6-metilo-8-piridinametilo-ergoleno(8) forma, después de descolorear con carbón activo, filtrar y evaporar el filtrado, un polvo higroscópico casi incoloro.

EJEMPLO 5. D-6-metilo-8-piperidinometilo-ergoleno(8)

15. 1,5 g de etiope paladio se hidratan previamente en 25 cm<sup>3</sup> de etanol y a continuación se agrega una solución de 4,0 g de tosilato de D-6-metilo-8-piridinametilo-ergoleno(8) (aprox. 8 milimoléc.) en 25 cm<sup>3</sup> de etanol. Después de recibirse 600 cm<sup>3</sup>
20. de hidrógeno (24 milimoléc.) se interrumpe la hidratación y se filtra el catalizador. El filtrado se evapora en vacío hasta secar, la solución del residuo en cloroformo se agita con hidrogenocarbonato sódico y agua, se seca con sulfato sódico y se evapora en
25. vacío. El residuo se disuelve en benzol y se vierte en una columna de 75 g de óxido de aluminio y se cromatografía. De las dos primeras fracciones del eluato benzólico se aísla, como producto secundario, la D-6,8-dimetilcoergolina(1) que, después de recrystalizar de acetona y metanol, funde a 242-243°.
- 30.

25 SEP.



252300

Las ulteriores fracciones del eluado benzólico contienen el D-6-metilo-8-piperidinometilo-ergoleno(8) que, después de repetida recristalización de acetona funde a 169-170° y a 160 se puede sublimar en alto vacío. Reacción de color seg. Keller: azul; ácido sulf. conc. amarillo Espectro UV: máxima en 226, 284 y 294 m $\mu$ .

EJEMPLO 6.            Bis-metobromuro de D-6-metilo-8-piperidinometilo-ergoleno(8)

10.                    Una solución de 250 mg de D-6-metilo-8-piperidinometilo-ergoleno(8) en 10 cm<sup>3</sup> de metanol y 4 cm<sup>3</sup> de bromuro metílico se funde en una ampolla y se calienta durante una hora a 70°. A continuación se concentra la solución de reacción en vacío hasta secar. El bis-metobromuro cristaliza al frotar con etanol en agujas enmarañadas incoloras. Después de recristalizar de metanol-etanol muestra el producto el punto de fusión 188-189° (descomp.).  $[\alpha]_D^{20} = -53^{\circ}$  (c = 0,4 en agua).

20.                    EJEMPLO 7.            Bis-metoyoduro de D-6-metilo-8-piperidinometilo-ergoleno(8)

25.                    Una solución de 200 mg de D-6-metilo-8-piperidinometilo-ergoleno(8) en 5 cm<sup>3</sup> de etanol se hierve al reflujo durante 1 hora después de regar 3 cm<sup>3</sup> de yoduro metílico. El bis-metoyoduro empieza a cristalizar ya en el calor en cristales incoloros. Después de recristalizar de agua-etanol funde el bis-metoyoduro a 186-187° (descomp.).  $[\alpha]_D^{20} = -31^{\circ}$  (c = 0,3 en agua).



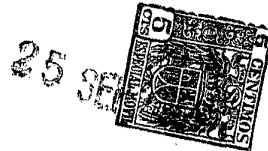
252300

EJEMPLO 8.

D-6-metilo-8-piperidinometilo-ergoleno(9) y

D-6-metilo-8-piperidinometilo-isoergoleno(9)

- Una solución de 740 mg de D-6-metilo-8-piperidinometilo-ergoleno(8) en 30 cm<sup>3</sup> de metanol y 5 g de potasa cáustica se funden en el tubo de bomba y agitando de vez en cuando se calienta durante 1½ horas a 135°. El producto de reacción se disuelve en benzol, se vierte en una columna de 30 g de óxido de aluminio y se cromatografía. De las fracciones de 25 cm<sup>3</sup> cada una 1-3 del eluado benzólico se obtiene, por cristalización de acetona, el D-6-metilo-8-piperidinometilo-isoergoleno(9) que, después de recrystalizar repetidas veces de acetona, funde a 154-156°.
5.  $[\alpha]_D^{20} = +173^{\circ}$  (c = 0,25 en piridina).  
Espectro UV: máxima en 227, 243 y 315 mμ (en etanol).
10. Las fracciones 4-6 del eluado benzólico son mezclas de los dos isómeros mientras que de los siguientes eluados se obtiene el D-6-metilo-8-piperidinometilo-ergoleno(9) del punto de fusión 185-187°. Recrystalizando repetidas veces de acetona se limpia el producto que cristaliza en prismas. P.F. 201-202°.  $[\alpha]_D^{20} + 48^{\circ}$  (c = 0,4 en piridina).
15. N O T A
20. 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
- 25.
- 30.



25 2300

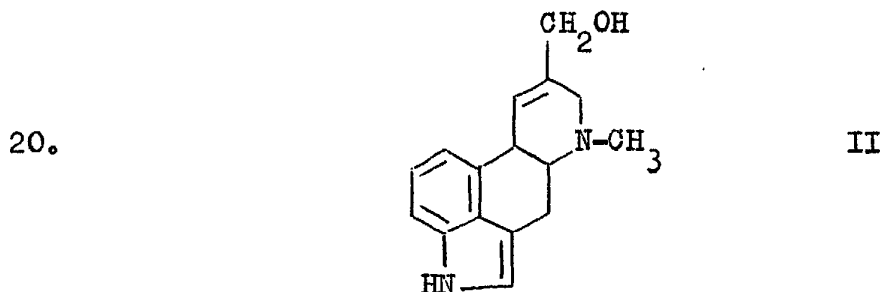
de patente presentada en Suiza con fecha 26 de septiembre de 1958, nº 64.380, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del

5. referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de 6-metilo-ergoleno, básicamente sustituidos"; caracterizándose por lo siguiente:

10. 1º.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de 6-metilo-ergoleno básicamente sustituidos de la fórmula general I,



15. donde R' significa el resto de 6-metilo-ergoleno(8)il(8), de 6-metilo-ergoleno(9)il(8) o de 6-metilo-iso-ergoleno(9)il(8), y de sus sales y compuestos cuaternarios, caracterizado porque por tratamiento de elimo-clavina de la fórmula II,

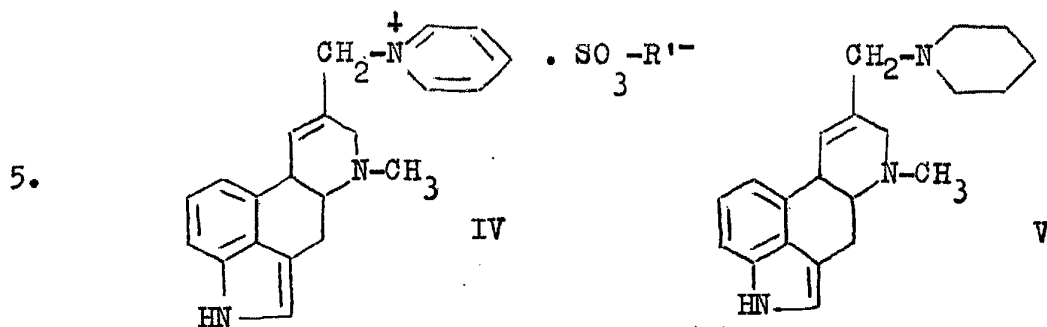


con un cloruro del ácido alquilo-, arilo- o alcarilo-sulfónico de la fórmula general III,





donde R' significa un resto alifático, aromático o alquiloaromático, se transforma en presencia de piridina en la sal piridínica de la fórmula general IV,



donde R' tiene el significado de arriba, ésta se hidrata directamente o después de intercambiar el ion de alquilo-, arilo- o alcarilosulfonato por otro anión,

10. por ejemplo, OH, Cl, Br, ClO<sub>4</sub>,  $\sqrt{\text{SO}_4}$ <sub>1/2</sub>, a los correspondientes derivados de 6-metilo-ergoleno(8) de la fórmula general V, éstos en caso dado por tratamiento

15. con una base fuerte se isomerizan a los derivados de 6-metilo-ergoleno(9) y 6-metilo-isoergoleno(9) y en caso dado, mediante tratamiento con ácidos orgánicos e inorgánicos o sus ésteres alquílicos, se transforman en las sales correspondientes o compuestos cuaternarios.

20. 2ª.- Procedimiento según reivindicación 1ª, caracterizado porque, para el cambio del ion de alquilo-, arilo - alcarilosulfonato contra otro anión, se emplea un intercambiador de aniones.

3ª.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de 6-metilo-ergoleno, básicamente

25 SEP



25 2300

sustituídos; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria, que consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 25 SEP. 1959

SANDOZ, A.G.

J. GÓMEZ ARCEO Y MODET