

332984

PATENTE DE INVENCION

Case 2236.

37/KU/KM.



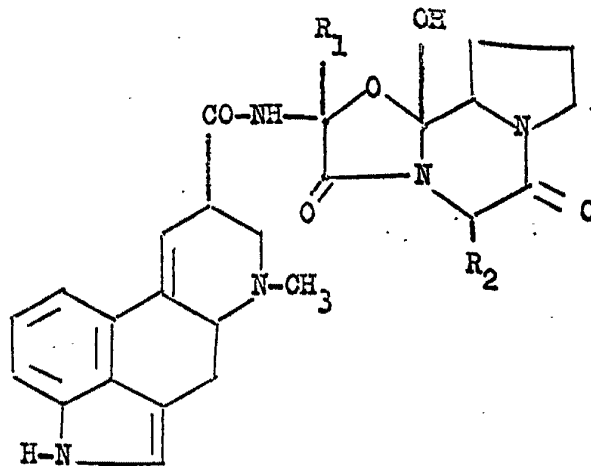
Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la producción de derivados del
ácido 6-metil- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carboxílico"

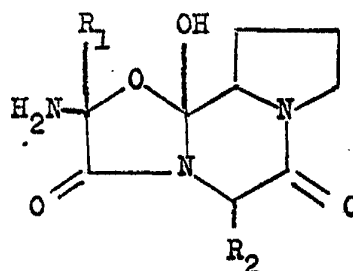
Solicitante: SANDOZ, A.G.,
entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

La presente invención se relaciona
con un procedimiento para la producción de deriva-
dos del ácido 6-metil- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carboxílico
de fórmula general I,



I

5. en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, y R_2 significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive o bencilo, y sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar una sal de un compuesto de fórmula general II,



II

10. en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, con clorhidrato del cloruro de 6-metil- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carboxililo, o una mezcla de clorhidrato del cloruro de 6-metil- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carboxililo y clorhidrato del cloruro de d-lisergilo, a una temperatura de -20°



- a + 30°C en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción mientras se añade lentamente un agente ligador de ácidos, y se aísla y purifica el compuesto resultante de fórmula general I y luego se convierte opcionalmente en sus sales de adición de ácido. Puede usarse para la reacción una sal de un compuesto de fórmula general II con cualquier ácido mineral deseado.
5. El procedimiento del invento se efectúa preferentemente suspendiendo el clorhidrato de un compuesto de fórmula general II y una mezcla de clorhidrato del cloruro de 6-metil- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carboxililo y clorhidrato del cloruro de d-lisergilo (en la que la cantidad de clorhidrato del cloruro de 6-metil- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carboxililo preferentemente no excede el 60%) en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo cloroformo, cloruro metilénico, acetonitrilo o dimetil formamida. Se añade gradualmente por gotas a la suspensión piridina u otra amina terciaria a una temperatura de -20° a +30°C mientras se enfría y se mantiene la mezcla de la reacción resultante a la misma temperatura durante media hora a 15 horas. Después de haberse finalizado la reacción se diluye la mezcla de la reacción con cloruro metilénico o cloroformo y se separan las porciones ácidas lavando primero con una solución acuosa de carbonato sódico y luego con una solución acuosa de sal común. Se extraen las soluciones usadas para los lavados dos veces más con cloruro metilénico o
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



cloroformo, se secan las fases orgánicas combinadas y se separan cuidadosamente en un vacío las porciones de fácil volatilidad.

5. Seguidamente se aislan y purifican los compuestos resultantes de fórmula general I, por ejemplo mediante cromatografía y/o cristalización, opcionalmente en la forma de sus sales. Las bases libres de fórmula general I producidas de acuerdo con el procedimiento del invento pueden luego opcionalmente convertirse en sus sales de adición de ácido.
- 10.

15. Puede obtenerse una mezcla con cualquier composición deseada de clorhidrato del cloruro de 6-metil- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carboxililo y clorhidrato del cloruro de d-lisergilo clorando una mezcla de cualquier composición deseada de ácido 6-metil- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carboxílico y ácido d-lisérgico con un agente de cloración, por ejemplo tricloruro de fósforo o pentacloruro de fósforo, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo cloroformo.
- 20.

25. Los compuestos de fórmula general I, que tienen una actividad farmacológica, por ejemplo ergotamina, ergosina, ergostina o ergovalina, son conocidos y solo han podido ser producidos hasta ahora mediante la reacción de derivados ácidos funcionales reactivos del ácido d-lisérgico con sales de los compuestos de fórmula general II. El ácido d-lisérgico usado como material inicial para la producción de los derivados ácidos funcionales reactivos arriba indica-
- 30.



dos se obtuvo mediante hidrólisis de las d-lisergi-
amidas, las cuales se aislaron de los filtrados de
cultivo de diversas cepas de Claviceps.

5. Este procedimiento tiene una serie de
inconvenientes: El ácido d-lisérgico es un compuesto
que cristaliza con relativa dificultad y por lo tan-
to no es fácilmente filtrable y está sujeto a la des-
composición hasta cierto grado durante el procedi-
miento de filtración. Además, el ácido d-lisérgico
10. se isomeriza fácilmente al ácido d-isolisérgico, con
lo cual se reduce considerablemente el rendimiento
de los derivados de ácido d-lisérgico en las reaccio-
nes subsiguientes. Como la producción del ácido
d-lisérgico en la forma arriba descrita requiere la
15. etapa de disociar la amida, el ácido d-lisérgico re-
sultante es un material inicial relativamente caro.

- En el procedimiento del presente invento
se usa preferentemente como material inicial una mez-
cla de clorhidrato del cloruro de 6-metil- $\Delta^{8,9}$ -
20. -ergolen-8-carboxílico y clorhidrato de cloruro del
ácido d-lisérgico; ésta puede obtenerse como sigue:

- El ácido 6-metil- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carbo-
xílico o una mezcla del mismo con ácido d-lisérgico
puede obtenerse fácilmente con un buen rendimiento
25. del filtrado de cultivo del hongo Claviceps paspali
Stevens et Hall, espécimenes del cual han sido depo-
sitados con el Departamento de Agricultura de los
Estados Unidos (Northern Utilization Research and
Development División), Peoria, Ill., bajo la refe-
30. rencia NRR 3080 Δ H. Kobel, E. Schreier y J. Rutschmann,



- Helv. chim. Acta 47, 1052 (1964)⁷. El ácido 6-metil- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carboxílico bruto resultante que contiene impurezas de ácido d-lisérgico puede seguirse usando como tal y sin procedimientos de separación adicionales costosos. En contraste con el ácido d-lisérgico éste es de fácil filtración, cuya propiedad no pudo ser prevista en vista de la semejanza estructural con el ácido d-lisérgico. Además, el ácido 6-metil- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carboxílico
5. no se isomeriza como tal al ácido d-isolisérgico no deseado, sino solo a través del ácido d-lisérgico. La transposición del ácido 6-metil- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carboxílico, del cual no existe una forma iso, al ácido d-lisérgico puede evitarse hasta un grado considerable tomando las precauciones necesarias.
10. La migración espontánea, cuantitativa e irreversible del doble enlace de la posición 8,9 a la posición 9,10 de la estructura ergolénica que ocurre durante la etapa de condensación del invento, es sorprendente ya que el agente ligador de ácidos se añade gradualmente y se agota inmediatamente (se liberan 3 moléculas-gramo de HCl durante la condensación). Por lo tanto, las condiciones bajo las cuales de acuerdo con las experiencias pasadas \square H. Kobel,
15. E. Schreier y J. Rutschmann, Helv. chim. Acta 47, 1052 (1964)⁷ puede ocurrir la migración del doble enlace arriba indicada, no se presentan en ningún momento durante el procedimiento del invento.
20. De los hechos arriba indicados puede verse que el procedimiento del invento permite la
25. 30.



5. producción de los compuestos de fórmula general I con una alta actividad farmacológica a partir de materiales iniciales de fácil obtención técnica, los que son considerablemente más económicos que los usados hasta ahora. Esto resulta en una considerable disminución de los costos de producción de los compuestos obtenidos de acuerdo con el procedimiento del presente invento.

10. Los compuestos de fórmula general II son conocidos o pueden producirse mediante procedimientos conocidos.

15. Los compuestos del invento son medicamentos conocidos. Tienen particularmente una actividad adrenosimpaticolítica y uterotónica y, por lo tanto, su uso está indicado inter alia como oxitócicos y para el tratamiento de la jaqueca.

20. Los compuestos I producidos de acuerdo con el invento son cristalinos a la temperatura ambiente; con ácidos orgánicos fuertes o inorgánicos forman sales estables que son cristalinas a la temperatura ambiente. Los siguientes son ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido: ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico, o ácidos orgánicos fuertes, por ejemplo ácido oxálico, tartárico o metanosulfónico.

25. En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son sin corregir. Los puntos de fusión de los compuestos I, que generalmente quedan

30.



alrededor de 200°C, deben considerarse más como puntos de descomposición y pueden variar en algunos grados dependiendo de la velocidad del calentamiento. Los puntos de fusión se determinaron en tubos abiertos en un aparato de punto de fusión Tottoli.

5.

EJEMPLO 1 - Ergotamina y ergotaminina.

10.

Se enfrían hasta -10° 1,63 g de clorhidrato del cloruro de 6-metil- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carboxililo puro y 1,84 g de clorhidrato de 2-amino-2-metil-5-bencil-10 β -hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo- $\left[3,2-a\right]$ pirrolo- $\left[2,1-c\right]$ piracina en 25 cc de cloruro

15.

metilénico absoluto y se añaden por gotas a esta mezcla 3,7 cc de piridina absoluta mientras se agita a la misma temperatura. Seguidamente se agita durante otra media hora a 0° y luego durante otras 3 horas a la temperatura ambiente. Para seguir elaborando se diluye la mezcla de la reacción con cloruro metilénico y se extrae primero con una solución acuosa de soda y seguidamente con una solución acuosa de sal

20.

común. Se sacuden las fases acuosas 2 veces más con cloruro metilénico, seguidamente se combinan las fases orgánicas, se secan y se separa cuidadosamente el disolvente por destilación en un vacío. Se cromatografía el residuo amorfo sobre una cantidad 30 veces mayor de óxido de aluminio, actividad I. Se eluye

25.

la ergotaminina de la columna con cloruro metilénico que contiene 0,1% de metanol y se recristaliza en cloruro metilénico/metanol con fines de mayor purificación, con lo cual se obtienen cristales ligeramente amarillentos con un P.F. de 229-230° (descomp.).

30.



- Al mezclarse con la ergotaminina natural no se observó ninguna depresión en el punto de fusión. En la cromatografía de capa delgada sobre placas de gel de sílice y de óxido de aluminio el compuesto muestra un comportamiento idéntico al del material de comparación. Espectro ultravioleta en metanol/cloruro metilénico (1:1): $\lambda_{\max} = 312 \text{ m}\mu$, $\log \xi = 3,90$. Espectro infrarojo en suspensión de Nujol: idéntico al del material de comparación. $[\alpha]_D^{20} = +372^\circ$
5. (c = 0,5 en cloroformo). La ergotaminina se lava de la columna con cloruro metilénico que contiene 0,3 a 0,5% de metanol y se recristaliza seguidamente en acetona diluida, con lo cual se obtienen cristales rectangulares característicos con un P.F. de 173-176° (descomp.). Al mezclarse con la ergotamina natural no se observó depresión alguna en el punto de fusión. En la cromatografía de capa delgada sobre placas de gel de sílice y de óxido de aluminio el compuesto muestra un comportamiento idéntico al del material de comparación auténtico. Después de secar los cristales a 80° en un alto vacío (con el fin de separar el agua y la acetona de cristalización) el espectro infrarojo en suspensión de Nujol es idéntico al de la ergotamina anhidra. Espectro ultravioleta:
10. $\lambda_{\max} = 312 \text{ m}\mu$, $\log \xi = 3,91$ en metanol. $[\alpha]_D^{20} = -152,2^\circ$ (c = 1 en cloroformo).
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 2 - Ergotaminina y ergotamina.

- a) Mezcla de clorhidrato del cloruro de 6-metil-
- Δ 8,9-ergolen-8-carboxililo y clorhidrato
del cloruro de d-lisergilo.
- 30.



- Se colocan 56 cc de tetrahidrofurano absoluto en un matraz de sulfonación provisto con agitador, termómetro, embudo gotero y tubo de cloruro de calcio, se enfría hasta 0° y se añaden por gotas y mientras se agita a 0° 18 cc de tricloruro de fósforo recién destilado y a continuación 70 cc de cloroformo absoluto. Luego se añade una suspensión de 10 g de una mezcla secada en un alto vacío de cantidades iguales por peso de ácido 6-metil-
5. - $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carboxílico y ácido d-lisérgico
10. en 50 cc de cloroformo absoluto, con lo cual la temperatura sube algo temporalmente. Se enfría nuevamente la mezcla de la reacción a 0°, se añade por gotas a 0° mientras se agita vigorosamente durante el
15. transcurso de 30 minutos una solución de 9,35 g de pentacloruro de fósforo recién sublimado en una mezcla de 24 cc de tricloruro de fósforo y 62 cc de cloroformo absoluto y se agita la mezcla resultante de color verde oscuro o pardo oscuro a 0° du-
20. rante otras 4 horas. Con el fin de cristalizar la mezcla resultante de clorhidrato de cloruro de ácido tan completamente como sea posible se añaden 400 cc de éter de petróleo absoluto y se agita durante otros 15 minutos. Se filtra y se lava bien el residuo con
25. éter de petróleo absoluto en ausencia de aire y se seca a 20° en un vacío y luego en un alto vacío hasta que se obtiene un peso constante. De acuerdo con el espectro ultravioleta el polvo gris oscuro resultante es una mezcla de clorhidrato del cloruro de d-lisérgico y clorhidrato del cloruro de
- 30.



6-metil- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carboxililo ($\approx 1:1$), máximos: a 295 ($\log \epsilon = 3,73$) y 325 m/μ ($\log \epsilon = 3,65$) en dimetil sulfóxido absoluto.

b) Ergotaminina y ergotamina.

5. La conversión en el alcaloide péptido se efectúa suspendiendo 11,5 g de la mezcla de clorhidrato de cloruro de ácido obtenida de acuerdo con el Ejemplo 2 a) y 8,04 g de clorhidrato de 2-amino-2-metil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-
10. -oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina en 105 cc de cloruro metilénico absoluto, enfriando a -10° y añadiendo a esta mezcla por gotas 14,7 cc de piridina absoluta mientras se agita a -10° . Seguidamente se deja reaccionar la mezcla de la reacción primero a 0° durante media hora y luego a la temperatura ambiente durante 3 horas. Para seguir elaborando se añaden 125 cc de cloruro metilénico y 22,5 cc de piridina y se agita durante 5 minutos y luego se añaden 125 cc de una solución 2 N de soda y se agita
15. durante media hora. Se diluye la mezcla de dos fases con 500 cc de cloruro metilénico, se sacude bien y se extrae la fase acuosa que ha sido separada en un embudo separador 4 veces, cada vez con 500 cc de cloruro metilénico. Se lavan las soluciones de cloruro
20. metilénico nuevamente con 125 cc de solución de sal común, se seca sobre sulfato sódico y se separa el disolvente a vacío. Se suspende el residuo en tolueno y luego se separa el disolvente por destilación con el fin de separar la piridina, y a continuación
25. se seca el residuo a 80° a alto vacío. Se obtiene un
- 30.



- polvo de color pardo-beige que según el espectro ultravioleta y el análisis de cromatografía de capa delgada consiste prácticamente solo de ergotamina y ergotaminina. La cristalización en metanol proporciona ergotaminina prácticamente pura con un P.F. de 227-228° (descomp.), $[\alpha]_D^{20} = +367^{\circ}$ (c = 0,2 en cloroformo). Cristalizando una vez más en cloruro metilénico/metanol se obtiene ergotaminina pura, cuyos datos físicos concuerdan con los indicados en la literatura. Los licores madres combinados, conteniendo principalmente ergotamina, se evaporan hasta sequedad, se disuelven en 14 cc de ácido acético glacial y se convierten en sulfato de ergotamina mediante la adición de una solución de 600 mg de ácido sulfúrico en 70 cc de metanol. Al inocular con una traza de sulfato de ergotamina auténtico la cristalización ocurre rápidamente. Se deja reposar la mezcla durante la noche a +5°, se filtra, se lava la precipitación con metanol y se seca en un alto vacío a 80°, con lo cual se obtiene con buen rendimiento en sulfato de ergotamina casi puro de color ligeramente gris, con un P.F. de 197-198° (descomp.). Al mezclarse con sulfato de ergotamina auténtica no se observó depresión alguna en el punto de fusión. La base liberada del sulfato y la ergotamina natural son idénticas en todas sus propiedades.

EJEMPLO 3 - Ergostina y ergostinina.

- Se suspenden 4,25 g de clorhidrato del cloruro de 6-metil- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carboxililo puro y 3,20 g de clorhidrato de 2-amino-2-etil-5-bencil-



- 10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina en 40 cc de cloruro metilénico absoluto, se enfría a -10° y se añaden por gotas a -10° mientras se agita 5,4 cc de piridina absoluta.
5. Se sigue agitando la mezcla a 0° durante media hora y luego a la temperatura ambiente durante 3 horas. Para seguir elaborando se diluye la mezcla de la reacción viscosa de color oscuro con 35 cc de cloruro metilénico y 8 cc de piridina y se agita durante 5
10. minutos. Luego se añaden 150 cc de cloruro metilénico y 100 cc de una solución 2 N de soda y se sacude perfectamente. Se extrae nuevamente la fase acuosa 3 veces, cada vez con 150 cc de cloruro metilénico, se lavan las soluciones combinadas de cloruro metilénico con 40 cc de solución de sal común, se seca sobre sulfato sódico y se separa el disolvente en un
15. vacío. Se obtiene una espuma parda, de la cual se aíslan los componentes individuales mediante cromatografía sobre una cantidad 30 veces mayor de óxido de aluminio, actividad I. La ergostinina se lava de la
20. columna con cloruro metilénico que contiene 0,1% de metanol y luego se obtiene en forma pura mediante cristalización en metanol: prismas puntiagudos con un P.F. de $215-216^{\circ}$ (descomp.). Al mezclarse con la ergostinina auténtica no se observó depresión alguna en el punto de fusión. $[\alpha]_D^{20} = + 357^{\circ}$ (c = 1 en cloroformo). El espectro infrarojo, tomado en una suspensión de Nujol, es idéntico al de la ergostinina natural. La ergostina se eluye de la
25. columna con cloruro metilénico que contiene 0,3% de me-
- 30.



-14-

5. tanol y se sigue purificando mediante cristalización en acetato etílico: prismas alargados con un P.F. de 204-205°. Al mezclarse con la ergostina natural no se observó depresión alguna en el punto de fusión. El espectro infrarojo en una suspensión de Nujol es idéntico al de la ergostina natural. $[\alpha]_D^{20} = -168^\circ$ (c = 0,5 en cloroformo). Espectro ultravioleta en metanol: $\lambda_{\text{max}} = 311,5 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,97$).

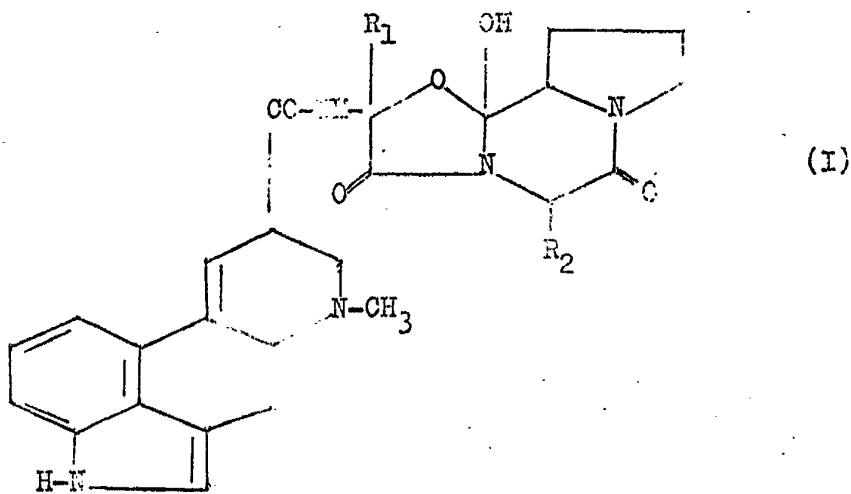
10.

N O T A

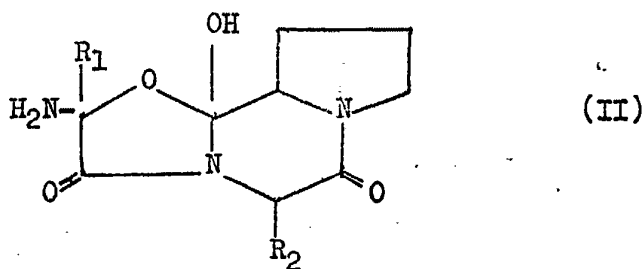
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a una Solicitud de Patente presentada en Suiza nº 15.114/55 de 2 de noviembre de 1.965 accogiéndose, 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: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DEL ACIDO 6-METIL- $\Delta^{8,9}$ -ERGOLEN-8-CARBOXILICO"; caracterizándose por lo siguiente:

25.

1ª - Procedimiento para la producción de derivados del ácido 6-metil- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carboxílico de fórmula general I



en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, y R_2 significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive o bencilo, caracterizado por que se hace reaccionar una sal de un compuesto de fórmula general II.



en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, con clorhidrato de cloruro/^{de}6-metil- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carboxililo o una mezcla de clorhidrato de cloruro/^{de}6-metil- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carboxililo y clorhidrato de cloruro de d-lisérgilo, a una temperatura de -20° a $+30^\circ\text{C}$ en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción mientras se añade lentamente un agente ligador

**POOR
QUALITY**



de ácidos.

2º-Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque, cuando se usa como material inicial una mezcla de clorhidrato de cloruro ^{de} 6-metil- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carboxililo y clorhidrato de cloruro de d-lisérgilo, la cantidad de clorhidrato de cloruro de 6-metil- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carboxililo no excede el 60%

3.-Procedimiento para la producción de derivados del ácido 6-metil- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carboxílico, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

SANDOZ A.G.

J. GÓMEZ ACEBO Y MOPET
p. Firmado: F. Hernández Ruiz

2 NOV