



Int. Cl.<sup>2</sup>: C07D/A61K

438313

## MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS  
Indiana, Estados Unidos.

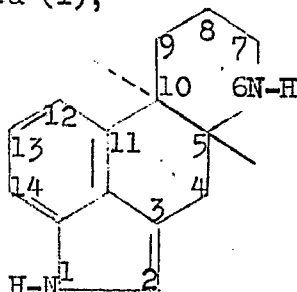
ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE 3-TIOMETILERGOLINAS.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 477.136 del 6-6-74.

TR



1 Los compuestos basados en el sistema de anillo  
de ergolina de la fórmula (I),



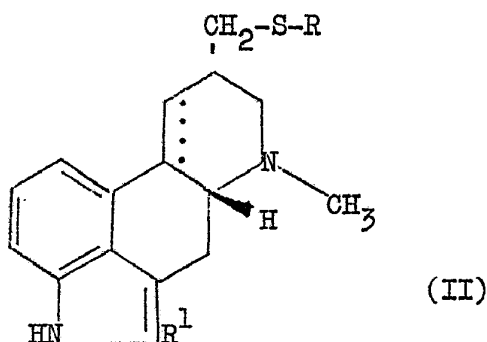
(I)

5  
10 tienen una variedad sorprendente de actividades farmacéuti-  
cas. Por ejemplo, el ácido lisérgico y el ácido isolisérgi-  
co son 8-carboxi-6-metil-Delta<sup>9</sup>-ergolinas (9,10-dideshidroer-  
golinas). Las amidas del ácido lisérgico, muchas de las cua  
15 les tienen propiedades farmacológicas valiosas y singulares  
incluyen los alcaloides oxitócicos que se representan natu-  
ralmente - ergocornina, ercokriptina, ergonovina, ergocris-  
tina, ergosina, ergotamina, etc. - y los oxitócicos sintéti-  
cos tales como la metergina, así como también el alucinóge-  
no sintético, la dietilamida del ácido lisérgico o LSD. Las  
20 amidas de la 6-metil-8-carboxi ergolina, conocidas genérica-  
mente como alcaloides de dihidroergot son agentes oxiócici-  
cos de potencia inferior y también de toxicidad más baja  
que los alcaloides de ergot por sí mismos. La ergotamina,  
una Delta<sup>9</sup>-ergolina, se ha utilizado en el tratamiento de -  
25 jaquecas y recientemente tanto la ergocornina como la 2-bro-  
mo-alfa-ergokriptina, han mostrado ser inhibidoras de la  
prolactina y de los tumores inducidos por dimetilbenzantra-  
ceno (DMBA) en ratas, de conformidad con Nagasawa y Meites,  
Pro. Soc. Exp'tl. Biol. Med. 135, 469(1970) y a Heuson y -  
30 otros, Europ. J. Cancer, 353 (1970). (Ver también las Paten-  
tes de los Estados Unidos 3.752.888 y 3.752.814).



1                    La D-6-metil-8-cianometilergolina se preparó  
primero por Smonsky y colaboradores, Coll. Czech. Chem. -  
Commun, 33, 577 (1968), y su empleo para evitar la preñez  
5 en ratas se publicó por el mismo grupo en Nature, 221, 666  
(1969). (Ver también la Patente de los Estados Unidos -  
3.732.231). Se pensó que el compuesto interfería con la se-  
creción de la hormona leuteotrópica hipofisial y las gona-  
dotropinas hipofisiales. Se sugirió también que el compues-  
to inhibía la secreción de prolactina. [ Ver Seda y otros,  
10 Reprod. Fert. 24, 265 (1971) y Mantle y Finn, id. 441 ]  
Semonsky y colaboradores, Coll. Czech. Chem. Comm, 36, 220  
(1971), describieron la preparación de D-6-metil-8-ergoli-  
nilacetamida, un compuesto que se establece tiene efectos  
contra la fertilidad y contra la lactancia en las ratas. El  
15 efecto de estos compuestos en enfermedades neoplásticas es  
desconocido. Las ergolinas con un substituyente tiometilo o  
un derivado del mismo, no se han preparado previamente.

Esta invención proporciona 8-tiometilergolinas  
de la fórmula:



25 en donde R es H, CN,  $\overset{\text{O}}{\parallel}$ C-alq, fenilo, o alq;

$R^1$  es H, Cl, o Br;

alq es alquilo de  $C_1-C_3$ ; y

30

la línea punteada representa la presencia op-

1

cional de un doble enlace, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, no tóxica de las mismas.

5

El término alq en la fórmula anterior que comprende los grupos alquilo de  $C_1-C_3$ , incluye los siguientes radicales: metilo, etilo, n-propilo, e isopropilo. En la fórmula (II), cuando el enlace Delta<sup>9,10</sup> está saturado, los compuestos se denominan genéricamente como D-6-metil-8-tiometil (o mercaptometil) ergolinas. Cuando el enlace Delta<sup>9,10</sup> está insaturado, los compuestos resultantes se conocen genéricamente como D-6-metil-8-tiometil o mercaptometil-9,10-dideshidroergolinas. Los compuestos ilustrativos del alcance de la fórmula anterior incluyen los siguientes:

10

D-2-cloro-6-metil-8-propioniltiometilergolina

15

D-2-cloro-6-metil-8-butiriltiometil-9,10-dideshidroergolina

D-2-cloro-6-metil-8-fenilmercaptometil-9,10-dideshidroergolina

D-2-bromo-6-metil-8-fenilmercaptometil-9,10-dideshidroergolina

D-2-cloro-6-metil-8-etilmercaptometil-9,10-dideshidroergolina

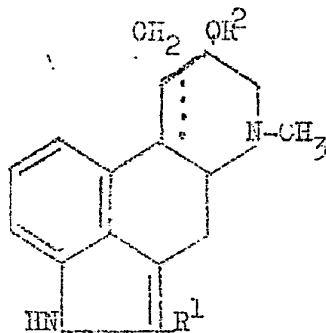
D-6-metil-3-n-propilmercaptometilergolina

20

D-6-metil-8-isopropilmercaptometilergolina.

Los compuestos de la fórmula (II) se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula

25



(III)

30



1 en donde R<sup>1</sup> y la línea punteada son según se definió ante-  
riormente; y R<sup>2</sup> es un éster de metansulfonato o un éster de  
p-toluensulfonato con un reactivo nucleofílico de la fórmu-  
la



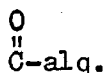
en donde R<sup>3</sup> es CN,  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{alq}$ , fenilo o alq, seguido por hidrolisis

10 cuando R<sup>3</sup> es  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{alq}$ , y se desean los compuestos de la fórmula  
(II) en donde R es H.

Los compuestos de esta invención, en los cuales  
R es diferente de H, se preparan haciendo reaccionar a tra-  
vés de desplazamiento nucleofílico, un éster de una D-6-me-  
til-8-hidroximetilergolina o de una 9,10-dideshidroergolina,  
15 opcionalmente substituida en C-2 con cloro o bromo, con sa-  
les de ácido tiocianico, tiofenol, un ácido tioalcanóico  
(alq-COSH) o un alquiltio (alq-SH). Los ésteres útiles como  
materiales de partida en el procedimiento sintético anterior  
incluyen el mesilo, (metansulfonilo), el p-toluensulfonilo  
20 (p-tosilo) y ésteres similares formados con el grupo hidro-  
xi de la 8-hidroximetil-6-metilergolina, 8-hidroximetil-6-  
metil-9,10-dideshidroergolina, o de un derivado de 2-halóge-  
no de cualquiera de los compuestos Delta<sup>9</sup> de la fórmula II.  
Estos derivados mesiloxi y p-tosiloxi son ya sea compuestos  
25 conocidos o pueden prepararse de los derivados hidroxí co-  
rrespondientes, mediante procedimientos disponibles en la  
técnica. Al llevar a cabo las reacciones con tiofenol o con  
un alquiltiol, la sal de sodio del grupo mercaptano se for-  
ma usualmente, utilizando metilato de sodio o hidruro de so-  
30 dio. También, se utiliza un tiocianato de metal alcalino.



1 La reacción de desplazamiento nucleofílico se lleva a cabo  
en un disolvente inerte tal como dimetilformamida (DMF), o  
5 sulfóxido de dimetilo (SODM). Ordinariamente, la reacción  
se lleva a cabo a temperatura ambiente o si se desea calen-  
tando a una temperatura en la escala de la temperatura am-  
biente a 100°C. Los productos de la reacción se aíslan -  
usualmente mediante técnicas usuales y se purifican median-  
te cromatografía, preferiblemente sobre florisil. Los com-  
10 puestos de esta invención en donde R es H, se preparan me-  
diante hidrólisis en base del compuesto correspondiente en  
donde R es



15 Los compuestos de esta invención son sólidos  
cristalinos blancos y forman sales farmacéuticamente acep-  
tables con ácidos no tóxicos. Estas sales farmacéuticamente  
aceptables están incluidas dentro del alcance de esta inven-  
ción. Los ácidos no tóxicos útiles en la formación de las  
20 sales de esta invención, incluyen ácidos inorgánicos tales  
como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, áci-  
do sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido ni-  
troso, ácido fosforoso y similares, así como también ácidos  
orgánicos no tóxicos incluyendo ácidos mono y dicarboxíli-  
cos alifáticos, ácidos alcanóicos fenilo substituidos, áci-  
dos hidroxialcanóicos y alcandióicos, ácidos aromáticos y  
25 ácidos sulfónicos aromáticos y alifáticos. Tales sales far-  
macéuticamente aceptables incluyen de esta manera, sulfato,  
pirosulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfa-  
to, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato,  
30 pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro, acetato,



1 propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, iso-  
butirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malona  
to, succinato, suberato sebacato, fumarato, maleato, butin-  
5 tilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoa  
to, ftalato, tereftalato, bencensulfonatos, toluensulfona  
tos, clorobencensulfonato, xilensulfonato, fenilacetato, fe  
nilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, beta-hidro  
xibutirato, glicolato, malato, tartrato, metansulfonato, -  
10 propansulfonatos, naftalen-1-sulfonato y naftalen-2-sulfona  
to.

Los compuestos de esta invención son útiles co-  
mo inhibidores de la prolactina. La inhibición de la secre-  
ción de prolactina mediante los compuestos de esta inven-  
15 ción, se hace evidente mediante el siguiente experimento:  
se utilizaron ratas macho adulto de la raza Sprague-Dawley  
que pesan aproximadamente 200 g. Todas las ratas se aloja-  
ron en un cuarto con aire acondicionado, con iluminación -  
controlada, (luces de 6 a.m. a 8 pm) y se alimentaron con  
20 comida de laboratorio y se les suministró agua ad libitum.

En cada experimento las ratas fueron muertas me  
diante decapitación y se analizaron alícuotas de 150 µl de  
suero en cuanto a la prolactina. Cada rata macho recibió  
una inyección intraperitoneal de 2,0 mg. de reserpina en -  
25 suspensión acuosa 18 horas, antes de la administración del  
derivado de ergolina. El propósito de la reserpina fue man-  
tener los niveles de prolactina uniformemente elevados. Los  
derivados se disolvieron en etanol al 10 % a una concentra-  
ción de 10 µg/ml y se inyectaron intraperitonealmente a una  
30 dosis estándar de 50 µg/kg. Cada compuesto se administró a



1 un grupo de 10 ratas, y un grupo de control de 10 machos  
intactos recibieron una cantidad equivalente de etanol al  
10 %. Una hora después del tratamiento, todas las ratas -  
fueron muertas mediante decapitación y el suero se recogió  
5 y se analizó en cuanto a la prolactina, según se describió  
previamente. Los resultados se valoraron estadísticamente  
utilizando la prueba "t" de estudiante (una comparación ma-  
temática entre promedios) para calcular el nivel del signi-  
ficado, "p".

10 La diferencia entre el nivel de prolactina de  
las ratas tratadas y el nivel de prolactina de las ratas de  
control, dividido por el nivel de prolactina de las ratas  
de control, da el porcentaje de inhibición de la secreción  
de prolactina atribuible a los compuestos de esta inven-  
15 ción. El cuadro que sigue da porcentajes de inhibición de  
prolactina para una serie de compuestos que entran dentro  
del alcance de la fórmula (II) anterior. En el cuadro, la  
columna 1, da el nombre del compuesto; la columna 2, el ni-  
vel de dosis del compuesto en la prueba de inhibición de  
20 prolactina; la columna 3, el porcentaje de inhibición de  
prolactina; y la columna 4, el nivel de significación.

25 Siendo inhibidores de la prolactina, los com-  
puestos de esta invención son también potencialmente útiles  
para suprimir el desarrollo de adenocarcinomas del busto en  
mamíferos hembra. Por ejemplo, la D-6-metil-8-tiocianometiler-  
golina ha demostrado una capacidad para suprimir el desarro-  
llo de carcinomas inducidos por la administración de dime-  
tilbenzantraceno en ratas hembra, a un nivel de dosis de  
1,2 mg/kg. El compuesto se administra a la rata hembra sus-  
30 pendido en aceite de maíz, aunque también sería practicable



1     administrar el compuesto en la forma de una sal de adición  
de ácido farmacéuticamente aceptable, en solución acuosa.

      Esta invención se ilustra adicionalmente por  
los ejemplos 1 a 6 que siguen.

5

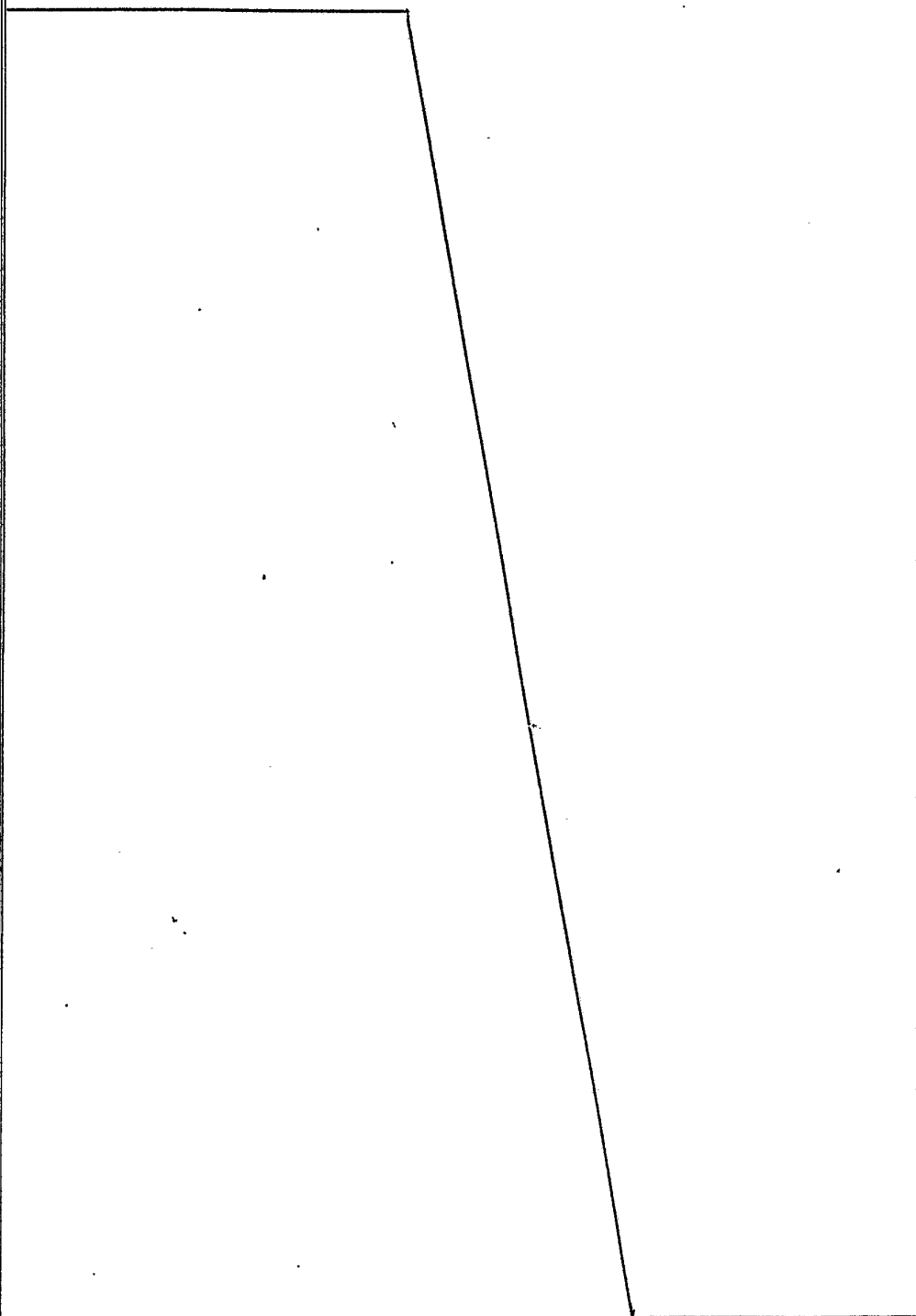
10

15

20

25

30





6

CUADRO

Nombre del compuesto	Dosis	% de inhibición de la Prolactina	Valor "p"
D-6-metil-8-fenilmercapto- metil-9,10-dideshidroergolina	10 µg	50	< 0,05
D-6-metil-8-metilmercapto- metil-9,10-dideshidroergolina	10 µg	62	< 0,01
D-6-metil-8-acetil- tiometil-ergolina	10 µg	40	< 0,01
D-6-metil-8-mercaptometil- ergolina	10 µg	66	< 0,001
D-6-metil-8-metilmercapto- metilergolina	10 µg	49	< 0,001
D-2-cloro-6-metil-8-metil- mercaptometilergolina	10 µg	46	< 0,001
D-6-metil-8-tiocianometil- ergolina	10 µg	41	< 0,001
D-6-metil-8-acetil- tiometil-9,10-dideshidroergolina	10 µg	44	< 0,01

1

5

10

15

20

25

30

CUADRO

	Nombre del compuesto	Dosis	% de inhib la Prola
1			
5	D-6-metil-8-fenilmercapto- metil-9,10-dideshidroergolina	10 µg	50
	D-6-metil-8-metilmercapto- metil-9,10-dideshidroergolina	10 µg	62
	D-6-metil-8-acetiltiometil- ergolina	10 µg	40
10	D-6-metil-8-mercaptometil- ergolina	10 µg	66
	D-6-metil-8-metilmercapto- metilergolina	10 µg	49
	D-2-cloro-6-metil-8-metil- mercaptometilergolina	10 µg	46
	D-6-metil-8-tiocianometil- ergolina	10 µg	41
15	D-6-metil-8-acetiltiometil- 9,10-dideshidroergolina	10 µg	44

20

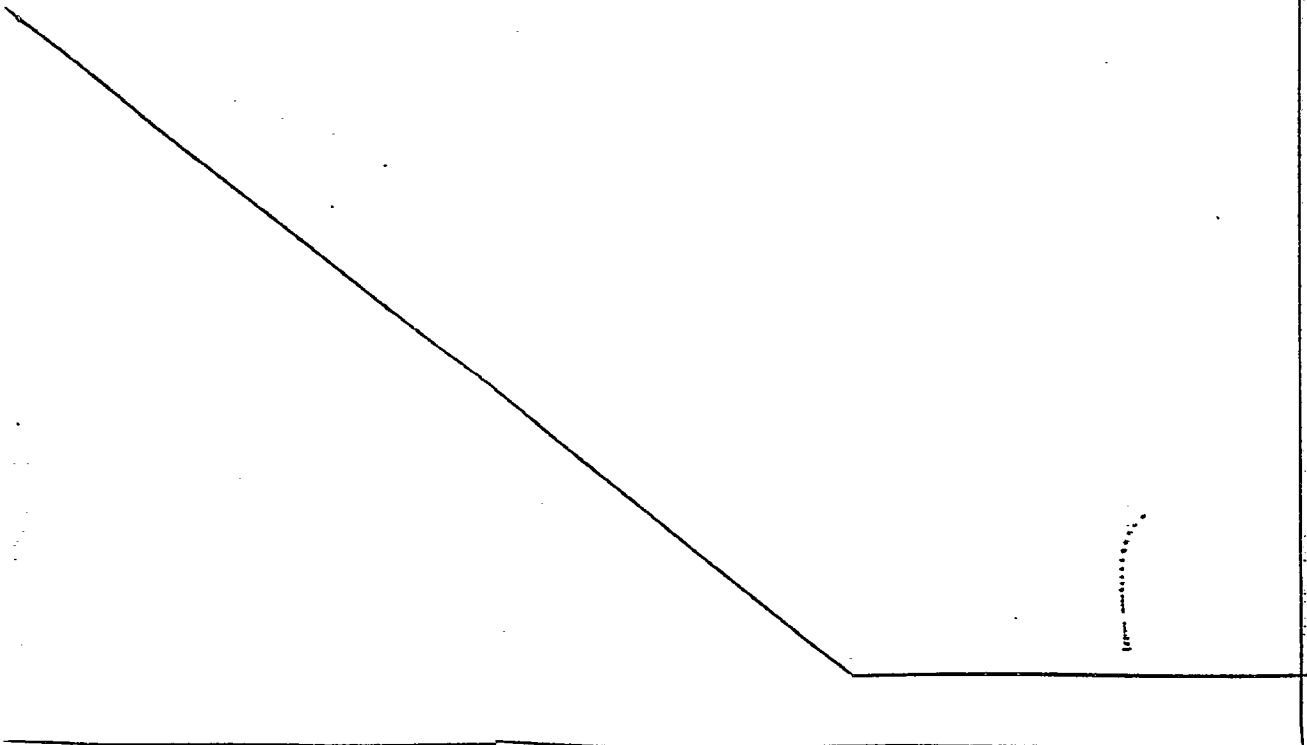
25

30



CUADRO

Dosis	% de inhibición de la Prolactina	Valor "p"
10 µg	50	< 0,05
10 µg	62	< 0,01
10 µg	40	< 0,01
10 µg	66	< 0,001
10 µg	49	< 0,001
10 µg	46	< 0,001
10 µg	41	< 0,001
10 µg	44	< 0,01





1

Ejemplo 1

Se preparó una mezcla de reacción a partir de 2 g. de D-6-metil-8-p-toluensulfoniloximetilergolina, 2 g. de tiocianato de sodio y 100 ml. de sulfóxido de dimetilo (SODM). La mezcla se calentó en la escala de 100-110°C. durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se vertió sobre una mezcla de agua helada. La 6-metil-8-tiocianometilergolina fue insoluble en agua y precipitó. El sólido se recogió mediante filtración y fundió a aproximadamente 181-3°C. con descomposición después de recristalización en una mezcla disolvente de éter-hexano.

5

10

Análisis: Calculado: C, 68,65; H, 6,44 N, 14,13; S, 10,78;

15

Encontrado: C, 68,31; H, 6,66; N, 13,99; S, 10,48.

Ejemplo 2

Se preparó una suspensión de 10 g. de D-6-metil-8-hidroxi-metilergolina en 200 ml. de piridina. A esta suspensión se agregó lentamente una solución que contiene 6,0 ml. de cloruro de metansulfonilo y 200 ml. de piridina. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, durante aproximadamente media hora y después se vertió en 2,5 litros de bicarbonato de sodio acuoso, saturado. La capa acuosa alcalina se diluyó en 6 litros con agua, y la capa diluida se dejó reposar a temperatura ambiente. La D-6-metil-8-mesiloximetilergolina formada en la reacción anterior cristalizó lentamente. La solución se enfrió a aproximadamente 0°C. a fin de provocar que precipite más del compuesto. La solución se filtró entonces y la torta del filtro se recristalizó en etanol. Se obtuvo -

20

25

30



1 una cantidad adicional de D-6-metil-8-mesiloximetilergolina  
mediante extracción del filtrado con acetato de etilo, se-  
parando la capa de acetato de etilo y separando el acetato  
de etilo de la misma mediante evaporación al vacío. La re-  
5 cristalización de D-6-metil-8-mesiloximetilergolina prepa-  
rada como antes a partir de etanol, produjo un material que  
funde a aproximadamente 192-4°C. con descomposición.

Análisis calculado: C, 61,05; H, 6,63; N, 8,38  
S, 9,59;

10 Encontrado: C, 60,85; N, 6,46; N, 8,45; S, 9,30

Se preparó una solución de 2,5 ml. de tiofenol  
en 25 ml. de sulfóxido de dimetilo. Se agregaron 1,1 g. de  
metilato de sodio. Después se agregó una solución de 700 mg  
de D-6-metil-8-mesiloximetilergolina en 50 ml. de sulfóxido  
15 de dimetilo en forma de gotas a la solución de tiofenato de  
sodio. Después de que se hubo completado la adición, la mez-  
cla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una at-  
mósfera de nitrógeno durante aproximadamente 2 horas, y des-  
pués se vertió en una solución acuosa, saturada, de ácido  
20 tartárico. La capa ácida se extrajo con cloroformo. El ex-  
tracto clorofórmico se separó y se desechó. La capa ácida  
se hizo después básica con el exceso de hidróxido de amonio  
14 normal, y la capa alcalina resultante se extrajo con clo-  
roformo. El extracto clorofórmico se separó y se secó. La  
25 evaporación del cloroformo dejó un residuo que se disolvió  
en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se la-  
vó concienzudamente con agua, seguida por un lavado con so-  
lución acuosa, saturada, de cloruro de sodio. La capa de ace-  
tato de etilo se secó. La separación del acetato de etilo  
30 por evaporación al vacío produjo un residuo que comprende



1 D-6-metil-8-fenilmercaptometilergolina que se recristalizó  
en etanol y que funde a  $194-5^{\circ}\text{C}$  con descomposición. El com-  
puesto se disolvió después en cloroformo y se cromatografió  
5 sobre florisil (25 g.). El cromatograma se reveló con una  
mezcla disolvente de cloroformo-metanol (19:1). Se combina-  
ron las fracciones que contienen D-6-metil-8-fenilmercapto  
metilergolina según se determina mediante cromatografía en  
capa delgada. La evaporación del disolvente de las fraccio-  
nes combinadas, y la recristalización del residuo resultan-  
10 te de una mezcla disolvente de éter-hexano, produjo la D-6-  
metil-8-fenilmercaptometilergolina; PF =  $195-6^{\circ}\text{C}$ . con des-  
composición.

Análisis: calculado: C, 75,82; H, 6,95; N, 8,04  
S, 9,20;

15 Encontrado: C, 75,85; H, 6,69; N, 7,97; S, 9,19

Siguiendo el procedimiento anterior, se hizo reac-  
cionar la D-6-metil-8-mesiloximetil-9,10-dideshidroergolina  
con tiofenol para producir D-6-metil-8-fenilmercaptometil-  
9,10-dideshidroergolina que fundió a aproximadamente  $200-3^{\circ}\text{C}$   
20 con descomposición después de recristalización en metanol.

Análisis: Calculado: C, 76,26; H, 6,40; N, 8,08  
S, 9,25;

Encontrado: C, 76,02; H, 6,42; N, 7,99; S, 9,02.

Se preparó la sal 9,10-dideshidromaleato corres-  
25 pondiente, disolviendo el compuesto en tetrahidrofurano y  
agregando una cantidad equivalente de ácido maléico, también  
en tetrahidrofurano. La sal maleato fundió a  $188-9^{\circ}\text{C}$ . des-  
pués de recristalización en metanol.

30 Análisis: Calculado: C, 67,51; H, 5,67; N, 6,06;  
S, 6,93;



1                    Encontrado: C, 67,29; H, 5,89; N, 5,79; S, 6,71.

Ejemplo 3

5                    Se enfriaron 10 ml. de dimetilformamida (DMF) a  
aproximadamente 0°C., se agregó 1 ml. de metanotiol seguido  
por 1 g. de hidruro de sodio como una suspensión al 50% en  
aceite mineral, en porciones. La mezcla resultante se agitó  
durante aproximadamente 1 hora y después se dejó calentar  
a temperatura ambiente. Después, siguiendo el procedimiento  
del ejemplo 2, se agregó una solución de 1 g. de D-6-metil-  
10                    8-mesiloximetilergolina en 50 ml. de DMF en forma de gotas,  
a la sal de sodio del metanotiol. El producto resultante  
se aisló y se purificó mediante el procedimiento del ejem-  
plo 2 para producir D-6-metil-8-metilmercaptometilergolina  
que funde a aproximadamente 153-5°C. La recristalización -  
15                    del compuesto así obtenido, (omitiendo la etapa de purifi-  
cación cromatográfica del ejemplo 2,) a partir de una mez-  
cla disolvente de éter-hexano produjo D-6-metil-8-metilmer-  
captometilergolina, P.F. = 153-4°C.

20                    Análisis: Calculado: C, 71,28; H, 7,74; N, 9,78  
S, 11,19;

                    Encontrado: C, 71,08; H, 7,59; N, 9,83; --  
S, 10,99.

25                    Siguiendo el procedimiento anterior, se preparó  
la D-6-metil-8-metil-mercaptometil-9,10-dideshidroergolina,  
a partir del derivado 8-mesiloximetílico correspondiente  
mediante reacción con metilmercaptano. El compuesto fundió  
a 181-3°C. con descomposición después de recristalización  
en una mezcla disolvente de éter-hexano.

30                    Análisis: Calculado: C, 71,79; H, 7,09; N, 9,85  
S, 11,27;



1                    Encontrado: C, 72,01; H, 6,84; N, 9,62; S, 11,27.

La sal 9,10-dideshidromaleato correspondiente se preparó disolviendo el compuesto en éter y agregando una cantidad equivalente de ácido maléico también en éter. La sal maleato fundió a 159-160°C. con descomposición.

5                    Análisis: Calculado: C, 62,98; H, 6,07; N, 6,99  
S, 8,01;

Encontrado: C, 62,99; H, 6,13; N, 6,78; S, 7,86.

Ejemplo 4

10                   Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, se hizo reaccionar ácido tiaácetico (como la sal de sodio) con D-6-metil-8-mesiloximetilergolina en solución de DMF para producir D-6-metil-8-acetil-mercaptometilergolina que se aisló y se purificó mediante el procedimiento de ese ejemplo. La cromatografía del producto crudo sobre florisil utilizando cloroformo que contiene 2% de etanol como eluyente, produjo D-6-metil-8-acetilmercaptometilergolina purificada, P.F. 153-5°C., con descomposición.

15                   Análisis: Calculado: C, 68,75; H, 7,05; N, 8,91  
20                   S, 10,20;

Encontrado: C, 68,70; H, 7,22; N, 8,62; S, 10,47.

25                   Siguiendo el procedimiento anterior, se preparó D-6-metil-8-acetilmercaptometil-9,10-dideshidroergolina a partir del compuesto 8-mesiloximetílico correspondiente. El compuesto purificado así preparado, fundió en la escala de 165-7°C. con descomposición después de recristalización en una mezcla disolvente de éter-hexano.

30                   Análisis: Calculado: C, 69,20; H, 6,45; N, 8,97  
S, 10,26;

Encontrado: C, 69,48; H, 6,71; N, 9,00; S, 10,56



1 La sal 9,10-dideshidromaleato correspondiente se preparó disolviendo la base en éter y agregando una cantidad equivalente de ácido maléico en éter. La sal maleato fundió a 178-9°C. con descomposición.

5 Análisis: Calculado: C, 61,67; H, 5,65; N, 6,54; S, 7,48;

Encontrado: C, 61,95; H, 5,50; N, 6,84; S, 7,63

Se preparó también mediante el procedimiento anterior la D-2-cloro-6-metil-8-acetilmercaptometilergolina. La recristalización del residuo que permanece después de combinar las fracciones de la cromatografía, muestra que contiene D-2-cloro-6-metil-8-acetilmercaptometilergolina mediante cromatografía en capa delgada, utilizando una mezcla disolvente de éter y hexano para la recristalización, produciendo un material purificado que funde a 140-1°C.

15 Análisis: Calculado: C, 61,97; H, 6,07; N, 8,03; S, 9,19; Cl, 10,16;

Encontrado: C, 61,75; H, 5,78; N, 7,75; S, 9,41; Cl, 10,32.

20 Ejemplo 5

Se puso a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas y media, una mezcla de reacción que contiene 1 g. de D-6-metil-8-acetilmercaptometilergolina (del ejemplo 4) 100 ml. de etanol y 100 ml. de ácido clorhídrico acuoso 4 normal. La mezcla de reacción se enfrió y se hizo básica con un exceso de hidróxido de amonio 14 normal. La capa alcalina acuosa se extrajo con cloroformo, y el cloroformo produjo un residuo que comprende D-6-metil-8-mercaptometilergolina formada en la reacción anterior. El residuo se cromatografió sobre 75 g. de florisil utilizando cloroformo



6 JUN 1976

1 que contiene 5% de etanol como el eluyente. La D-6-metil-8-mercaptometilergolina se identificó en fracciones cromatográficas mediante cromatografía en capa delgada como un material más polar y, por lo tanto que se mueve más lentamente, que  
5 el material de partida. Las fracciones que contienen D-6-metil-8-mercaptometilergolina se combinaron y se recristalizaron en etanol. El compuesto así purificado fundió a -- 255-7°C. con descomposición.

10 Análisis: Calculado: C, 70,55; H, 7,40; N, 10,28 S, 11,77;

Encontrado: C, 70,31; H, 7,65; N, 10,04; S, 12,00

15 Se repitió el procedimiento anterior excepto que se utilizó metilmercaptano en lugar de ácido tioacético para la reacción con D-2-cloro-6-metil-8-mesiloximetilergolina para formar D-2-cloro-6-metil-8-metilmercaptometilergolina. La cromatografía sobre florosil del residuo obtenido combinando fracciones cromatográficas, mostró que contiene el material deseado utilizando una mezcla de éter-hexano para la recristalización y produjo la D-2-cloro-6-metil-8-metilmercaptometilergolina purificada que funde a 194-5°C.  
20

Análisis calculado: C, 63,63; H, 6,60; N, 8,73; S, 9,99; Cl, 11,05;

25 Encontrado: C, 63,42; H, 6,55; N, 8,47; --- S, 10,12; Cl, 11,35.

#### Ejemplo 6

30 Una mezcla de reacción que contiene 2,16 g. de D-6-metil-8-mesiloximetil-9,10-dideshidroergolina (preparada del derivado 8-hidroximetílico correspondiente mediante el procedimiento del ejemplo 2), y 2 g. de tiocianato de sodio en 100 ml. de SODM se calentó a una temperatura en la



1 escala de 50-70°C. bajo una atmósfera de nitrógeno durante  
aproximadamente una hora, y después durante una hora adicio  
nal en la escala de 70-100°C. La mezcla de reacción se enfrió  
se diluyó con agua, y la capa acuosa se extrajo con acetato  
5 de etilo. La capa de acetato de etilo se separó y se filtró  
para separar un producto de descomposición púrpura insolu-  
ble. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y con clo  
ruro de sodio acuoso saturado y después se secó. El solven-  
te se separó del mismo mediante evaporación al vacío. El re  
10 siduo resultante se cromatografió sobre 30 g. de florisil  
utilizando un eluyente compuesto de cloroformo que contiene  
15 % de etanol. Las fracciones que mostraron contener D-6-  
metil-8-tiociano-metil-9,10-dideshidroergolina (formada en  
la reacción anterior) mediante cromatografía en capa delga-  
da se combinaron, el disolvente se separó de las mismas, y  
el residuo resultante se recromatografió sobre florisil uti  
lizando cloroformo como eluyente. Nuevamente las fracciones  
que muestran contener D-6-metil-8-tiocianometil-9,10-dides  
hidroergdina mediante cromatografía en capa delgada se com-  
binaron y el disolvente se separó de las mismas mediante eva  
poración. La recristalización del residuo resultante de una  
mezcla solvente de éter-hexano produjo la D-6-metil-8-tiocia  
nometil-9,10-dideshidroergolina purificada que funde a aproxi  
madamente 190-1°C. con descomposición.

25 Análisis: Calculado: C, 69,12; H, 5,80; N, 14,22  
S, 10,85;

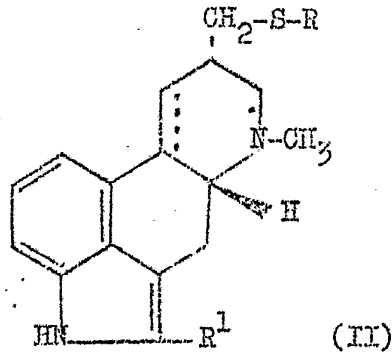
Encontrado: C, 69,03; H, 5,85; N, 14,40; S, 11,32.

En resumen, la Patente de Invención que se soli-  
cita deberá recaer sobre las siguientes:

30

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de 3-tiometilergolíneas de la fórmula



en donde R es H, CN,  $\overset{\text{O}}{\parallel}$ C-alq, fenilo o alq;

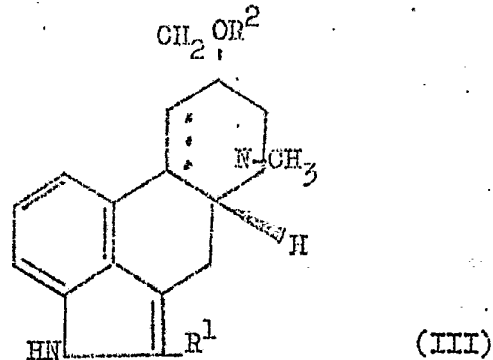
R<sup>1</sup> es H, Cl, o Br;

alq es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y

15 la línea punteada representa la presencia opcional de un doble enlace, o

una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable no tóxica, del mismo,

que se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



en donde R<sup>1</sup> y la línea punteada son según se definió antes; y

R<sup>2</sup> es un éster de metansulfonato o un éster de p-toluensulfonato,

con un reactivo nucleofílico de la fórmula

29

1

FORM<sup>3</sup>

(IV)

O

"

en donde R<sup>3</sup> es CH, C-alq, fenilo, o alq, en un disolvente  
inerte a una temperatura de 20-100°C, seguido por hidrólisis

5

O

"

sis cuando R<sub>3</sub> es C- alq, y se descan los compuestos de la  
fórmula (II) en donde R es H.

10

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3-TIOMETIL-  
LERGOLINAS.

15

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de veinte páginas mecanografiadas.

20

Madrid, 6 de Junio de 1975  
BERNARDO UNGRIA  
D.P.

25