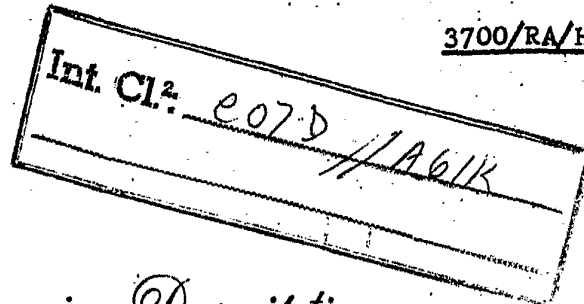


PATENTE DE INVENCION

Case 100-4208

3700/RA/HP



## Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE  
ERGOLINA.

\*\*\*\*\*

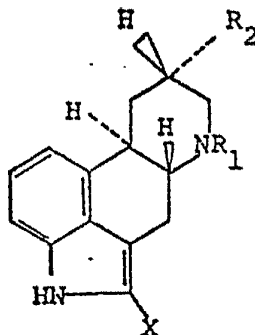
439548

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

\*\*\*\*\*

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos compuestos orgánicos.

De acuerdo con la invención se proporcionan nuevos compuestos de fórmula I,



I

en donde

X es hidrógeno, cloro o bromo,

R<sub>1</sub> es metilo o etilo, y

R<sub>2</sub> es CH<sub>2</sub>-CN, o un grupo NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>,

en donde

R<sub>3</sub> es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

y R<sub>4</sub> es formilo, alcanilo de 2 a 5 átomos de carbono

en la totalidad del mismo, alcoxicarbonilo de

2 a 5 átomos de carbono en la totalidad del mismo,

mono- a trihalogenalcoxicarbonilo de 3 a 5 átomos

de carbono en la totalidad del mismo, estando sub-

stituido el radical alcoxi del mismo por halógeno

en una posición que no sea la posición  $\alpha$  con re-

lación al oxígeno, o el radical SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>,

en donde R<sub>5</sub> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

mono- a trihalogenalquilo de 1 a 4

átomos de carbono, fenilo, piridilo,

fenilo monosustituido por halógeno

o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

o un grupo  $NR_6R_7$ ,

en donde cada una de

$R_6$  y  $R_7$ , independientemente, es

hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos

de carbono, o

$R_6$  y  $R_7$  juntas son uno de los grupos

$(CH_2)_n$  o  $(CH_2)_2-A-(CH_2)_2$ ,

en donde

n es un número de 3 a 7, y

A es oxígeno, azufre o nitrógeno

substituido por alquilo de 1 a 4

átomos de carbono o fenilo.

X preferentemente significa cloro, especialmente hidrógeno.

$R_1$  especialmente significa metilo.

$R_3$  especialmente significa hidrógeno, metilo o etilo, preferentemente hidrógeno.

Cuando el radical  $R_4$  o  $R_5$  tiene un sustituyente halógeno, éste significa flúor, cloro o bromo. Cuando el radical  $R_4$  o  $R_5$  es di- o trihalogenado, los sustituyentes halógeno de estos radicales preferentemente son idénticos.

Los radicales  $R_4$  preferidos son: metoxi-carbonilo, etoxicarbonilo, (2,2,2-trihalogenalcoxi)-

carbonilo o el grupo  $SO_2R_5$  preferentemente en donde  $R_5$  es alquilo o fenilo.

Cualesquier substituyentes halógeno en el radical  $R_4$  especialmente significan flúor o cloro.

Cuando  $R_5$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o mono- o trihalogenalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, estos radicales preferentemente contienen 1 ó 2 átomos de carbono.

Cuando  $R_5$  es fenilo monosustituido por alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, el substituyente alcoxi especialmente contiene 1 ó 2, preferentemente 1 átomo de carbono.

$R_5$  preferentemente significa metilo, fenilo, piridilo o un grupo  $NR_6R_7$ .

Cuando ambos símbolos  $R_6$  y  $R_7$  son alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cada uno de estos grupos preferentemente contiene 1 ó 2 átomos de carbono.

n preferentemente es 5.

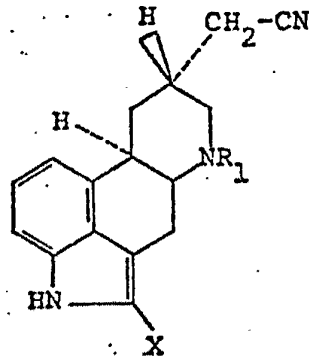
A especialmente significa oxígeno, o nitrógeno substituido por metilo o fenilo.

$NR_6R_7$  preferentemente significa amino, dimetilamino, dietilamino o el grupo 4-metil-1-piperacínilo.

Además, de acuerdo con la invención puede obtenerse un compuesto de fórmula I mediante un

procedimiento caracterizado porque

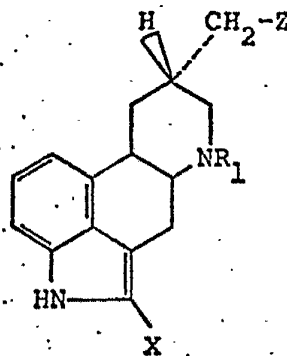
a) se produce un compuesto de fórmula Ia,



Ia

en donde X y R<sub>1</sub> tienen los significados  
previamente indicados,

intercambiando el radical Z por un grupo ciano  
en un compuesto de fórmula II,

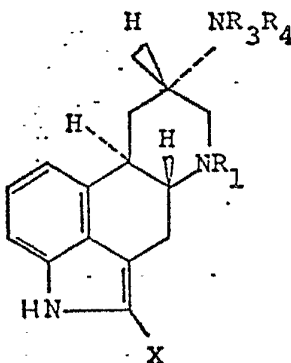


II

en donde Z es un radical capaz de ser intercambiado  
en una reacción de sustitución nucleo-  
fílica, y

X y R<sub>1</sub> tienen los significados previamente  
indicados,

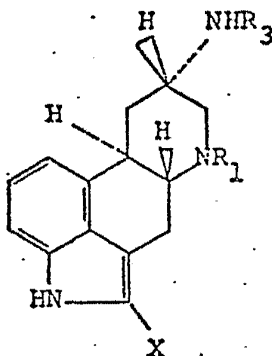
o b) se produce un compuesto de fórmula Ib,



Ib

en donde X, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen los significados  
previamente indicados,

acilando un compuesto de fórmula III,



III

en donde X, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados  
previamente indicados,

con un derivado funcional reactivo de un ácido  
R<sub>4</sub>OH, en donde R<sub>4</sub> tiene el significado  
previamente indicado.

La reacción de un compuesto de fórmula II para la obtención de un compuesto de fórmula Ia [procedimiento a)] y la reacción de un compuesto de fórmula III para obtener un compuesto de fórmula Ib [procedimiento b)] pueden efectuarse de acuerdo con métodos conocidos.

El radical Z en los compuestos de fórmula II puede significar, p.ej., halógeno tal como cloro o bromo, o un radical sulfoniloxi aromático o alifático, preferentemente el radical mesiloxi o p-tosiloxi. La reacción puede efectuarse, p.ej., reaccionando un compuesto de fórmula II con un donador de grupos ciano, p.ej. un cianuro de metal alcalino tal como cianuro de sodio o de potasio.

La reacción se efectúa preferentemente en solución. Es conveniente usar disolventes apróticos tales como dimetilformamida, triamida de ácido hexametilfosfórico o acetonitrilo, en caso necesario en mezcla con una pequeña porción de agua.

La reacción se efectúa preferentemente con calentamiento, p.ej. hasta 50-100°C.

El procedimiento b) es un procedimiento de N-acilación. Los derivados funcionales reactivos de R<sub>4</sub>OH siguientes pueden usarse, p.ej., para la introducción del radical R<sub>4</sub> en un compuesto de fórmula III:

para la introducción del radical formilo el anhídrido mixto de ácido fórmico con ácido acético, para la introducción de los demás radicales  $R_4$  un haluro correspondiente al ácido, p.ej. el cloruro de ácido o bromuro de ácido, y para la introducción de un radical alcanóilo los anhídridos correspondientes [(alcanóilo) $_2$ O].

El procedimiento b) se efectúa convenientemente en solución. Disolventes adecuados son, p.ej.: cloruro de metileno y dioxano. Cuando se usa un anhídrido como agente de acilación, también es posible usar un exceso del anhídrido como disolvente.

Generalmente se efectúa la reacción convenientemente a una temperatura de reacción entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y aprox. temperatura ambiente. Sin embargo, la N-formilación con el anhídrido mixto de ácido acético y ácido fórmico se efectúa convenientemente a una temperatura ligeramente elevada, p.ej. aprox.  $40-60^{\circ}\text{C}$ .

El procedimiento b) se efectúa convenientemente en presencia de una base terciaria tal como trietilamina, o preferentemente en presencia de piridina o un homólogo de la misma.

Los compuestos obtenidos de acuerdo con los procedimientos a) y b) pueden obtenerse en forma de una base o en forma de sales de adición de ácido de los



EJEMPLO 1: 6-metil-8 $\alpha$ -cianometilergolina I

3,35 g (10 milimoléculas-gramo) de 6-metil-8 $\alpha$ -mesiloximetilergolina I se disuelven en 20 cc de dimetilformamida, y se añade una solución de 3,25 g de cianuro de potasio (50 milimoléculas-gramo) en 4 cc de agua. Después de reposar a 80° durante 48 horas, la solución de la reacción se vierte dentro de un exceso de una solución 2 normal de sosa, el precipitado se separa mediante filtración, se seca al aire y a continuación se cromatografía sobre 150 g de óxido de aluminio, actividad II-III. El compuesto del título se eluye con 0,2 % de metanol en cloruro de metileno y cristaliza de metanol [P.F. 160-162°,  $[\alpha]_D^{20} = -96^\circ$  (c = 0,3, dimetilformamida)].

La 6-metil-8 $\alpha$ -mesiloximetilergolina I, requerida como material inicial, se obtiene como sigue:

(a) 100 g de éster metílico del ácido  $\Delta^{7,8}$ -lisérgico se disuelven en 900 cc de dimetilformamida con calentamiento, se diluye con 1,5 litros de ácido acético glacial, y después de la adición de 10 g de óxido de platino, se efectúa la hidrogenación a +40-50° y a presión normal hasta que cesa la absorción de hidrógeno. El catalizador se separa mediante filtración y el filtrado se sigue hidrogenando bajo las condiciones arriba indicadas después de la adición de 5 g de

óxido de platino. La elaboración posterior se efectúa filtrando y evaporando el filtrado hasta sequedad. La resina resultante se disuelve en 1,5 litros de cloruro de metileno conteniendo 5 % de alcohol metílico, la solución se agita bien con 20 g de carbón activo, se filtra, y después de enfriar bien se cubre lentamente con una capa de 1 litro de solución 2 normal de carbonato de sodio y se sacude cuidadosamente. La fase acuosa se extrae nuevamente 2 veces con 500 cc de cloruro de metileno. Después de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio y de concentrar hasta aprox. 1/5 del volumen original, se diluye con aprox. 500 cc de éter y se raspa. Después de reposar a 0° durante 2 horas, cristaliza el éster metílico del ácido 9,10-dihidroisolisérgico I. La elaboración posterior del residuo de la evaporación de acuerdo con métodos conocidos proporciona una cantidad adicional de éster metílico del ácido 9,10-dihidroisolisérgico I. Después de recristalizar de cloruro de metileno/acetato de etilo o etanol, el éster tiene un P.F. de 178-180°,  $[\alpha]_D^{20} = -82^\circ$  (c = 1, piridina).

(b) 38 g de hidruro de litio y aluminio se suspenden en 2,5 litros de tetrahidrofurano absoluto bajo nitrógeno, se enfría hasta 0°, y se añade, por gotas, una solución de 200 g de éster metílico del ácido

9,10-dihidroisolisérgico I en 2,5 litros de tetrahydrofurano absoluto, en el transcurso de 15 minutos mientras se agita enérgicamente. El producto de la reacción se diluye a continuación con 2,5 litros de tetrahydrofurano absoluto y se agita durante 30 minutos más. La elaboración posterior se efectúa mediante la cuidadosa adición sucesiva, por gotas, de 100 cc de acetato de etilo, 100 cc de metanol y 50 cc de agua. A continuación se diluye con 2 litros de metanol al 30 % en cloruro de metileno y se filtra. El residuo se extrae nuevamente hirviendo 4 veces con cantidades de 1 litro de metanol al 30 % en cloruro de metileno. Después de concentrar y de cristalizar de metanol, los filtrados combinados proporcionan 9,10-dihidroisolisérgico I con un P.F. de 189-193°. Puede aislarse una cantidad adicional de 9,10-dihidroisolisérgico I del licor madre mediante cromatografía.

(c) 100 g de 9,10-dihidroisolisérgico I se suspenden en 500 cc de piridina absoluta y 1,1 litros de acetonitrilo absoluto, y se añade, por gotas, una solución de 80 cc de metano-sulfocloruro en 200 cc de acetonitrilo absoluto, a 0° mientras se agita. Después de separar el baño de enfriamiento, la mezcla de la reacción se agita durante una hora más a temperatura ambiente, con lo cual se obtiene un precipitado amarillento. La

elaboración posterior se efectúa enfriando nuevamente hasta 0° y añadiendo una solución 2 normal de amoníaco hasta que se obtiene una reacción alcalina. Después de raspar, cristaliza la 6-metil-8 $\alpha$ -metano-sulfoniloxi-metilergolina I [P.F. 139-141°,  $[\alpha]_D^{20} = -54,6^\circ$  (c = 1, dimetilformamida)].

Los compuestos siguientes de fórmula Ia se obtienen en forma análoga a la descrita en el procedimiento (a) precedente, usando los compuestos de fórmula II correspondientes (Z = mesiloxi):

Ej. No.	X	R <sub>1</sub>	P.F.
2	Cl	CH <sub>3</sub>	del clorhidrato 267-268°
3	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	182° (base)
.....	.....	.....	.....



EJEMPLO 4: 6-metil-8 $\alpha$ -N,N-dimetilsulfamilamino-ergolina I

2,41 g (10 milimoléculas-gramo) de 6-metil-8 $\alpha$ -aminoergolina I se disuelven en una mezcla de 200 cc de cloruro de metileno y 25 cc de piridina absoluta, y se añade, por gotas, una solución de 3,58 g (25 milimoléculas-gramo) de cloruro de dimetilsulfamilo en

25 cc de cloruro de metileno, mientras se agita a temperatura ambiente. Después de agitar durante 12 horas se efectúa la elaboración posterior en la forma descrita en el Ejemplo 1. La base bruta de color rojo naranja se cromatografía sobre una cantidad 50 veces mayor de gel de sílice, con lo cual se eluye el compuesto del título con 2 % de metanol en cloruro de metileno. P.F. 223-226° de etanol; agujas amarillentas.  $[\alpha]_D^{20} = -51,6^\circ$  (c = 0,5 en piridina).

Los compuestos siguientes de fórmula Ib se obtienen en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4, mediante acilación de los compuestos correspondientes de fórmula III con el cloruro de ácido:

Ej. No.	X	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	P.F.
5	H	CH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	desde 120° desc. (base) $[\alpha]_D^{20} = -29^\circ$ (c = 0,35; dimetilformamida)
6	H	CH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	del clorhidrato: 279-280°
7	H	CH <sub>3</sub>	H	COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	de la base: 199-200°
7a	H	CH <sub>3</sub>	H	NHSO <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	

Ej. No.	X	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	P.F.
8	H	CH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub>	117-119°
9	H	CH <sub>3</sub>	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	
10	H	CH <sub>3</sub>	H	SO <sub>2</sub> NH-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	
11	H	CH <sub>3</sub>	H	SO <sub>2</sub> -N 	
12	H	CH <sub>3</sub>	H	SO <sub>2</sub> -N  NCH <sub>3</sub>	

EJEMPLO 13: 6-metil-8α-formilaminoergolina I

2,41 g (10 milimoléculas-gramo) de 6-metil-8α-aminoergolina I se disuelven en 5 cc de ácido fórmico, y se añaden, por gotas, 5 cc de anhídrido acético a 50-60° con agitación. Después de agitar durante 1 hora, cesa el desprendimiento de gas; a continuación se enfría hasta 0° y la mezcla de la reacción se neutraliza cuidadosamente con una solución 4 normal de potasa y se extrae con cloroformo conteniendo metanol. Después de secar y de concentrar las fases orgánicas mediante evaporación, cristaliza el compuesto del título de etanol, y se obtiene en forma pura después



Los compuestos de fórmula I exhibten actividad farmacológica. Los compuestos exhiben particularmente una actividad estimulante dopaminérgica central, como puede comprobarse en los ensayos usuales, por ejemplo de acuerdo con los principios de U. Ungerstedt, Acta Physiol. Scand. Suppl. (1971) 367, 69-93, por una inducción de movimientos giratorios contralaterales en ratas que han sido lesionadas unilateralmente en la Substantia nigra con 6-hidroxidopamina, y por una inducción del comportamiento estereotipado de olfatear, lamer y morder en la rata, dependiente de la dosis, de acuerdo con el ensayo siguiente:

Ratas con un peso de 180-222 g se colocan en cilindros de perspex con un diámetro de 30 cm, sobre un piso de enrejado de alambre. Después de haber transcurrido 30 minutos con el fin de que los animales puedan acostumbrarse a la jaula, se les inyecta a las ratas el compuesto que se va a someter a examen. Se observa el comportamiento de las ratas durante 2 minutos a intervalos de 30 minutos durante un período de 2 horas y luego a intervalos de 60 minutos durante un total de hasta 7 horas. El grado de comportamiento estereotipado observado se estima usando un sistema de registro basado en el descrito por Costall, Naylor y Olley [Euro J. Pharmac. 18, 83-94 (1972)].

Los registros y criterios son como sigue:

1. Olfateo intermitente
2. Olfateo persistente, lamedura poco frecuente
3. Lamedura, mordedura poco frecuente
4. Mordedura intensa y persistente.

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes estimulantes dopaminérgicos centrales, por ejemplo en el tratamiento de Morbus Parkinson. Para este uso una dosificación indicada es de aprox. 0,5 a 100 mg, especialmente 1 - 50 mg, aplicada convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de unidad de dosis que contiene desde aprox. 0,1 hasta aprox. 50 mg, o en forma de preparación de acción retardada.

El compuesto del Ejemplo 1 exhibe una actividad interesante.

Los compuestos exhiben además una actividad inhibidora de la secreción de prolactina, comprobada en los ensayos usuales, por ejemplo en ratas por una inhibición de la implantación del óvulo, como sigue:

El compuesto que se está examinando se aplica a hembras de ratas 5 días después del coito y después de haber comprobado la presencia del esperma mediante el exámen del frotis vaginal. Las ratas se sacrifican al 12° día y sus úteros se examinan mediante

la reacción de Salewski para comprobar que el proceso de nidación ha sido interrumpido [Arch.exp.Path. Pharm. 247, 367 (1967)].

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes inhibidores de la secreción de prolactina. Para este uso una dosificación diaria indicada es de aprox. 0,05 a aprox. 10 mg, aplicada convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de unidad de dosis que contiene desde aprox. 0,01 hasta aprox. 5 mg, o en forma de preparación de acción retardada.

El compuesto del Ejemplo 4 exhibe una actividad interesante.

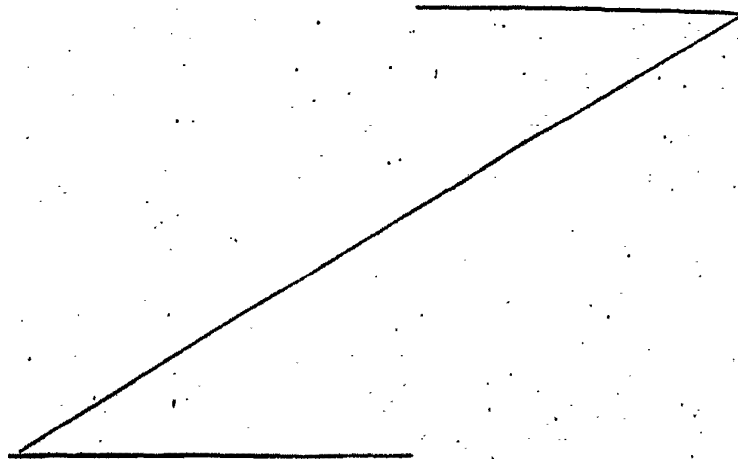
Los compuestos de fórmula I pueden aplicarse en forma de sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable. Tales formas de sal de adición de ácido exhiben el mismo orden de actividad como las formas de base libre y se preparan fácilmente en la forma usual. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I, en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o soporte farmacéutico. Tales composiciones pueden formularse en la forma usual

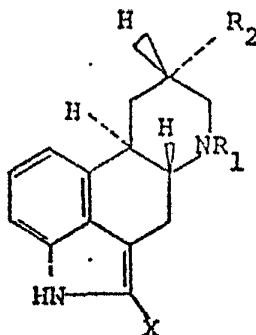


N O T A :-

5                    Descrita suficientemente la natu-  
raleza del invento, así como la manera de realizarlo  
en la práctica, debe hacerse constar, que las disposi-  
ciones anteriormente indicadas, son susceptibles de  
modificaciones de detalle en cuanto no alteren su prin-  
cipio fundamental; también se hace constar, que el  
invento corresponde a solicitudes de patentes, presen-  
tadas en Suiza, bajo los números 9983/74 y 11031/74,  
10                    de fechas de 19 de julio de 1.974 y 13 de agosto de  
1.974, respectivamente, acogiéndose por lo tanto a  
los beneficios que conceden los Convenios Internaciona-  
les en vigor, siendo lo que constituye la esencia del  
referido invento y por lo que se solicita Patente de  
15                    Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO  
PARA PREPARAR DERIVADOS DE ERGOLINA; caracterizándose  
por lo siguiente:

                  1a.- Procedimiento para preparar  
derivados de ergolina, de fórmula I,





I

en donde

X es hidrógeno, cloro o bromo,

R<sub>1</sub> es metilo o etilo, y

R<sub>2</sub> es CH<sub>2</sub>-CN, o un grupo NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>,

en donde

R<sub>3</sub> es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

y R<sub>4</sub> es formilo, alcanilo de 2 a 5 átomos de carbono

en la totalidad del mismo, alcoxicarbonilo de

2 a 5 átomos de carbono en la totalidad del mismo,

mono- a trihalogenalcoxicarbonilo de 3 a 5 átomos

de carbono en la totalidad del mismo, estando sub-

stituido el radical alcoxi del mismo por halógeno

en una posición que no sea la posición  $\alpha$  con re-

lación al oxígeno, o el radical SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>,

en donde R<sub>5</sub> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

mono- a trihalogenalquilo de 1 a 4

átomos de carbono, fenilo, piridilo,

fenilo monosustituido por halógeno

o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,  
o un grupo  $NR_6R_7$ ,  
en donde cada una de

$R_6$  y  $R_7$ , independientemente, es  
hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos  
de carbono, o

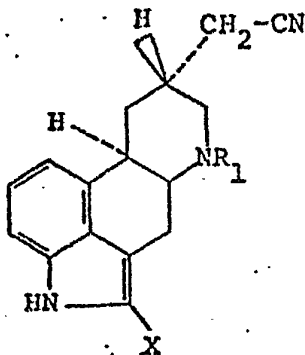
$R_6$  y  $R_7$  juntas son uno de los grupos  
 $(CH_2)_n$  o  $(CH_2)_2-A-(CH_2)_2$ ,  
en donde

$n$  es un número de 3 a 7, y

$A$  es oxígeno, azufre o nitrógeno  
substituido por alquilo de 1 a 4  
átomos de carbono o fenilo,

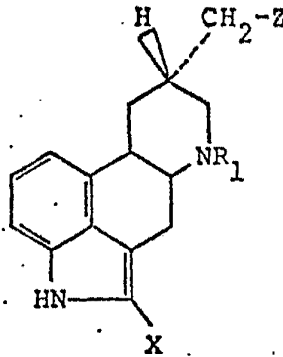
caracterizado porque

a) se produce un compuesto de fórmula Ia,



en donde  $X$  y  $R_1$  tienen los significados  
previamente indicados,

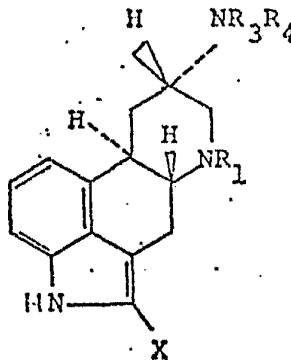
intercambiando el radical  $Z$  por un grupo ciano  
en un compuesto de fórmula II,



II

en donde Z es un radical capaz de ser intercambiado en una reacción de sustitución nucleofílica, y X y R<sub>1</sub> tienen los significados previamente indicados,

o b) se produce un compuesto de fórmula Ib,

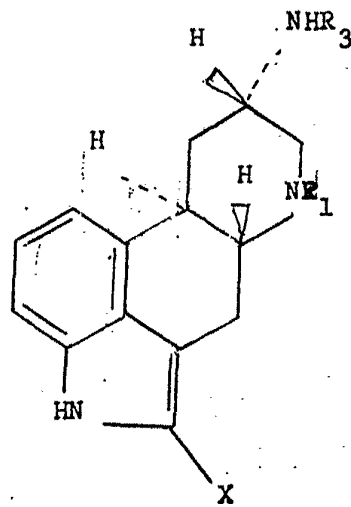


Ib

en donde X, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen los significados previamente indicados, acilando un compuesto de fórmula III,

5

10



III

15

en donde X, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados previamente indicados, con un derivado funcional reactivo de un ácido R<sub>4</sub>OH, en donde R<sub>4</sub> tiene el significado previamente indicado.

20

21.- Procedimiento para preparar derivados de ergolina; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 25 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 3 ENE. 1977

SANDOZ, A.G.

LA MEMORIA ADJUNTA Y SU CONTENIDO  
se p. Firmado en la Sede Española