

442886

Int. Cl. C07D/A61K

(Como divisional de la Solicitud de Patente
No 417.078 del 20 de Julio de 1973)

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, U.S.A.

ENUNCIADO: " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE UNA NUEVA D-6-METIL-ERGOLINA 2-SUSTI
TUIDA Y 8-SUSTITUIDA "

Prioridad: Patente estadounidense.º 273.902 del 21-7-72

27 DIC. 1976

CONFORME

1 -metílico seguido de reacción del grupo bromometilo con
cianuro sódico proporciona los compuestos de la estructura
deseada. Finalmente, los compuestos en los que X es ciano
5 se preparan por reacción de una ergolina 2-no sustituida
con isocianato de clorosulfonilo y trietilamina [H. Vor-
brüggen, Tetrahedron Letters, 1631 (1968)] .

El prefijo "D" en la denominación de los com-
puestos de la estructura anterior indica que la estereo-
química del derivado de ergolina es idéntica a la del áci-
10 do D-lisérgico que es la forma que se encuentra en la na-
turalidad.

Las sales de las ergolinas representadas por la
fórmula anterior pueden formarse con ácidos orgánicos e
15 inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Estas sales son
los sulfatos, como sulfato, piro-sulfato y bisulfato; sulfitos,
como sulfito y bisulfito; nitrato; fosfatos, como fosfato,
fosfato monohidrógeno, fosfato dihidrógeno, metafosfato y
pirofosfato; haluros, como cloruro, bromuro, yoduro y fluoruro;
20 carboxilatos alifáticos C_1-C_{10} , como acetato, propionato, bi-
carbonato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caproa-
to, heptanoato y propiolato; dicarboxilatos alifáticos C_2-C_{10}
como oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fuma-
rato, maleato, butil-1,4-dioato y hexin-1,6-dioato; benzoatos,
25 como benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato,
hidroxibenzoato y metoxibenzoato; ftalatos, como ftalato y te-
ftalato; arilsulfonatos, como toluensulfonato, benzosulfonato, naftalen-
sulfonato, p-clorobenzosulfonato y xilensulfonato; citrato;
 α -hidroxialcanoatos C_2-C_5 , como lactato, β -hidroxibutirato y
30 glicolato; α -hidroxialcanodicoatos C_4-C_6 como maleato y tar-

1 trato; y alquilsulfonatos C₁-C₃ como metanosulfonato y propa-
nosulfonato.

5 Los ácidos lisérgico e isolisérgico son 8-carboxi-
6-metil- Δ^9 -ergolinas. Las amidas del ácido lisérgico, muchas
de las cuales poseen propiedades farmacológicas únicas y va-
riosas, incluyen los alcaloides oxitócicos naturales - ergo-
cornina, ergokriptina, ergonovina, ergocristina, ergosina,
ergotamina, etc - y oxitócicos sintéticos como metergina así
10 como el alucinógeno sintético - dietilamida de ácido lisérgico
o LSD. Las amidas de la 6-metil-8-carboxiergolina, conocidas
genéricamente como alcaloides dihidroergot, son agentes oxi-
tócicos de menor potencia y también de menor toxicidad que
los alcaloides ergot propiamente dichos. La ergotamina, una
15 Δ^9 -ergolina, ha sido utilizada en el tratamiento de la migra-
ña y recientemente se ha demostrado que la ergocornina y la
2-bromo- α -ergokriptina son inhibidores de los tumores induci-
dos en ratas por la prolactina y el dimetilbenzantraceno
(DMBA), de acuerdo con Nagasawa y Meites, Proc. Soc. Exp't'l.
20 Biol. Med. 135, 469 (1970) y Heuson y colaboradores, Europ.
J. Cancer, 353 (1970).

25 La D-6-metil-8-cianometilergolina fué preparada
por primera vez por Semonsky y colaboradores en Coll. Czech.
Chem. Commun., 33, 577 (1968), y su uso en la prevención de
la gravidez en ratas fué publicado por el mismo grupo en
Nature, 221, 666 (1969). Se indica que el compuesto interfiere
con la secreción de la hormona leuteotrópica hipofisal y
de las gonadotropinas hipofisales. También se ha sugerido que
el compuesto inhibe la secreción de prolactina. [Véase Seda
30 y colaboradores, J. Reprod. Fert., 24, 263 (1971) y Mantle y

1 Finn, id, 441)]. Semonsky y colaboradores, Coll. Czech. Chem
2 Comm., 36, 2200 (1971), han descrito la preparación de D-6-
3 metil-8-ergolinilacetamida, un compuesto que según se afirma
4 posee efectos antifertilizantes y antilactantes en las ratas.
5 El efecto de estos compuestos sobre las enfermedades neoplás-
6 ticas es desconocido.

7 Esta invención es ilustrada además por los siguientes
8 ejemplos específicos.

9 EJEMPLO 1

10 Preparación de D-2,6-dimetil-8-cianometilergolina

11 Se disuelven unos 2,6 g de D-6-metil-8-cianometilergo-
12 lina en 100 ml de cloroformo a los que se han añadido 50 ml
13 de formiato de metilo. A continuación se agregan 1,84 g de
14 etanoditiol. Se añade una solución de 4,4 ml de tetracloruro
15 de titanio en 50 ml de cloroformo, lentamente, a la solución
16 anteriormente preparada. La mezcla resultante se agita bajo
17 atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente durante unas
18 63 horas y después se enfría a unos 0°C. Se añaden 25 ml de
19 metanol. La mezcla de reacción se alcaliniza con solución
20 acuosa de hidróxido amónico 15 N. Se separa la capa orgánica,
21 se lava con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico,
22 se separa de nuevo y se seca. Por evaporación del disolvente
23 a vacío queda como residuo el etilenditioacetal formado con
24 el grupo aldehído en la posición 2 del anillo de ergolina,
25 a saber, D-2-(1',3'-ditiaciclo-pentan-2'-il)-6-metil-8-ciano-
26 metilergolina formada en la reacción anterior. Por cromato-
27 grafía sobre Florisil empleando una mezcla disolvente de clo-
28 roformo-etanol 19:1 como eluyente se obtiene la fracción en
29 la que en cromatografía de capa fina predomina una mancha
30 distinta de la atribuible al material de partida. Estas frac

1 ciones se combinan, se separan los disolventes por evapora-
ción a vacío y el residuo resultante se recristaliza de éter
para dar D-2-(1',3'-ditiaciclo-pentan-2'-il)-6-metil-8-ciano-
metilergolina que funde a unos 239-242°C con descomposición.

5 Análisis:

Calculado: C, 65,00; H, 6,27; N, 11,37; S, 17,35

Encontrado: C, 64,73; H, 6,02; N, 11,12; S, 17,38

10 Una suspensión acuosa de níquel Raney W-6 se lava
con etanol hasta que el agua ha sido desplazada por el eta-
nol. Se suspenden 19 ml de una parte alícuota de esta sus-
pensión etanólica en una mezcla de 16 ml de dimetilformamida
y 16 ml de acetona. A esta solución se agrega otra de 1,7 g
de D-2-(1',3'-ditiaciclo-pentan-2'-il)-6-metil-8-cianometil-
ergolina en 70 ml de acetona y 70 ml de dimetilformamida.

15 La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante hora y
media aproximadamente. El catalizador de níquel Raney se sepa-
ra por filtración y la torta del filtro se lava varias veces
con acetona. Después el filtrado se diluye con agua y con
solución acuosa de bicarbonato sódico. A continuación el fil-
20 trado se extrae con cloroformo, se separa la capa clorofórmi-
ca y se seca y el cloroformo se evapora a vacío. El residuo
resultante se diluye con agua para dar un aceite amarillo
que se disuelve en acetato de etilo. La solución en acetato
de etilo se separa, se lava sucesivamente con agua y solución
25 acuosa saturada de cloruro sódico y se seca. El acetato de
etilo se separa por evaporación a vacío para dar un residuo
que contiene D-2,6-dimetil-8-cianometilergolina. Por crista-
lización del residuo de etanol se obtiene el material de par-
tida que no ha reaccionado. Una solución clorofórmica del só-
30 lido procedente del filtrado se cromatografía sobre Florisil

1 empleando como eluyentes el cloroformo y una mezcla disolvente
de cloroformo-etanol 19:1. Los eluatos más polares dan
D-2,6-dimetil-8-cianometilergolina que funde a 285°C con des-
composición, después de recristalizada de benceno.

5

Análisis:

Calculado: C, 77,38; H, 7,58; N, 15,04

Encontrado: C, 77,65; H, 7,36; N, 15,06

EJEMPLO 2

Preparación de D-6-metil-8-bromometilergolina

10

15

20

25

30

Una solución de 5,2 g de triflenilfosfina disueltos
en 100 ml de acetonitrilo se coloca en atmósfera de nitrógeno
y se inicia la agitación. Se añaden gota a gota 1,0 ml de
bromo a la solución de trifenilfosfina. Una vez completada la
adición, y mediante una ligera calefacción se obtiene una
solución transparente e incolora que indica que la reacción
es completa. Se añaden de una sola vez 505 mg de D-6-metil-8-
hidroximetilergolina a la solución de bromuro de trifenilfos-
fonio. La mezcla de reacción se agita durante unas 6,5 horas
a la temperatura ambiente, protegida con un tubo desecador de
cloruro cálcico. Después la solución se vierte en solución
acuosa saturada de bicarbonato sódico y la materia orgánica
se extrae con cloroformo. A continuación la capa clorofórmica
se pone en contacto con solución acuosa saturada de ácido tar-
tárico, formando así los tartratos solubles en agua de las
ergolinas bases presentes. Se separa la capa acuosa despre-
ciando la capa clorofórmica. Después la capa acuosa se alcali-
niza con bicarbonato sódico sólido. La ergolina base, al
ser insoluble en solución alcalina acuosa, se separa y se di-
suelve en cloroformo. La capa clorofórmica se separa y seca.

1 Por evaporación del cloroformo a vacío se obtiene un residuo que comprende la D-6-metil-8-bromoetilergolina formada en la reacción anterior.

Análisis:

5 Calculado: C, 60,20; H, 6,00; N, 8,78; Br, 25,03

Encontrado: C, 60,11; H, 6,06; N, 8,59; Br, 25,35

EJEMPLO 3

* Preparación de D-6-metil-8-cianometilergolina

10 Se prepara una suspensión de 10 g de D-6-metil-8-hidro
ximetilergolina en 200 ml de piridina. A esta suspensión se
añade lentamente una solución que contiene 6,0 ml de cloruro
de metanosulfonilo y 200 ml de piridina. La mezcla resultante
se agita a la temperatura ambiente bajo atmósfera de nitróge-
15 no durante media hora aproximadamente y después se vierte en
2,5 litros de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico.
La capa acuosa alcalina se diluye hasta 6 litros con agua y
la capa diluida se deja en reposo a la temperatura ambiente.
La D-6-metil-8-mesiloximetilergolina formada en la reacción
20 anterior cristaliza. La solución se enfría a unos 0°C para
que precipite más cantidad de la sustancia deseada. Después
la solución se filtra y la torta del filtro se recrystaliza
de etanol. Se obtiene una nueva cantidad de D-6-metil-8-me-
siloximetilergolina extrayendo el filtrado con acetato de etil
25 lo, separando la capa de acetato de etilo y eliminando el
acetato de etilo por evaporación a vacío. Por recrystaliza-
ción de la D-6-metil-8-mesiloximetilergolina así preparada
de etanol se obtiene una sustancia que funde a unos 192-194°C
con descomposición.

30

1 Análisis:

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

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

5 Se calientan 12,5 g de D-6-metil-8-mesiloximetilergolina, preparada como antes, con 12 g de cianuro sódico en presencia de 350 ml de dimetilsulfóxido a 100-105°C, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 45 minutos. La mezcla de reacción se vierte en 2 litros de solución acuosa saturada de cloruro sódico y se filtra la mezcla resultante. La sustancia sólida así obtenida se suspende en agua caliente y se filtra de nuevo para dar unos 8,4 g de D-6-metil-8-cianometil ergolina.

10 Las sales de los compuestos de esta invención (Fórmula I anterior) con ácidos farmacéuticamente aceptables pueden prepararse disolviendo una cantidad de la ergolina base particular en éter y añadiendo un equivalente del ácido farmacéuticamente aceptable, también disuelto en éter. Las sales así preparadas son en general insolubles en éter y pueden ser 15 aisladas por filtración y purificadas por recristalización. Alternativamente, la ergolina base puede ser disuelta en metanol y el ácido farmacéuticamente aceptable puede ser agregado en una cantidad equivalente también en solución etanólica. En este caso, las sales son solubles y se recuperan 20 por separación del disolvente por evaporación a vacío. El residuo resultante, si no es cristalino, puede ser fácilmente cristalizado de etanol u otros disolventes adecuados.

25 Los compuestos de esta invención son útiles como inhibidores de la gonadatropina. Como tales, inhiben la lactancia y son específicamente inhibidores de la prolactina. Los 30

1 compuestos son útiles en el tratamiento de la lactancia ina-
propiada tales como la lactancia post-partum y la galacto-
rrea. Además, los compuestos pueden ser utilizados para tra-
tar los adenocarcinomas dependientes de la prolactina y los
5 tumores de la pituitaria que secretan prolactina, así como
los siguientes trastornos: síndrome de Forbes-Albright, sín-
drome de Chiari-Frommel, ginecomastia genuina y ginecomastia
producida como resultado de la administración de esteroides
estrogénicos para la hipertrofia prostática, enfermedad fi-
10 brocística de mama (nódulos benignos), tratamiento profilác-
tico del cáncer de mama y desarrollo del pecho resultante
de la administración de drogas sicotrópicas, por ejemplo
toracina.

15 Los compuestos de esta invención producen una regresión
significativa de los tumores de mama después de su administra-
ción subcutánea u oral como se indica en el experimento ante-
rior.

20 Los compuestos de esta invención presentan una toxicidad
muy reducida en comparación con los compuestos de la técnica
anterior en los que la posición 2 no está sustituida.

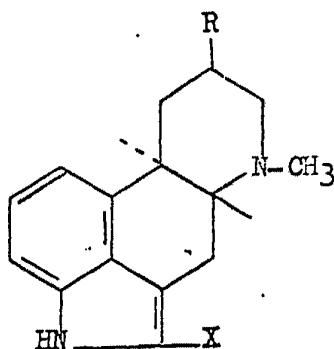
En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

25 1. Un procedimiento para la preparación de una nueva
D-6-metil-ergolina 2-sustituida y 8-sustituida de fórmula I:

30





1
5
10
15
donde X es metilo y R es $\text{CH}_2\text{-CN}$ o $\text{CH}_2\text{-C(=O)-NH}_2$ y sus sales formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables, cuyo procedimiento se caracteriza por formular D-6-metil-8-ciano metil-, -u 8-carboxamidometil-ergolina en presencia de etanoditiol para dar el ditiacetal del grupo 2-formilo y después desulfurar el ditiacetal resultante para dar el compuesto 2-metílico deseado y después, si se desea, formar las sales de ácidos farmacéuticamente aceptables.

20
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 UNA NUEVA D-6-METIL ERGOLINA 2-SUSTITUIDA Y 8-SUSTITUIDA.

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

25
Madrid, 21 noviembre 1.975
BERNARDO UNGRIA

p.p.
