

442.887

REF: U.S. Serial No 273.902  
Case X3806C

Int. Cl. CO 7D/A61K

(Como Divisional de la Solicitud de Patente  
nº 417.078 de 20 de Julio de 1973 )

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un...a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

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

ENUNCIADO: " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE UN NUEVO COMPUESTO D-6-METIL-ERGOLINA  
8-SUSTITUIDA "

Prioridad: Patente estadounidense nº 417.078 del 20-7-72)

27 DIC. 1976

CONCEDIDA

POOR  
QUALITY



1        donde X es halógeno, metilo o ciano y R es  $\text{CH}_2\text{-CN}$  o  
2         $\text{CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-NH}_2$  y sus sales formadas con ácidos farmacéuticamen  
3        te aceptables.

5        Los compuestos de acuerdo con la fórmula ante-  
6        rior en los que X es halógeno se preparan por la acción  
7        de N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida u otro agente  
8        halogenante positivo sobre la D-6-metil-8-cianometilergo-  
9        lina o D-6-metil-8-carboxamidometilergolina, preparadas  
10       por los métodos de Semonsky y colaboradores (Loc. cit.).  
11       Alternativamente, los compuestos donde R es  $\text{CH}_2\text{-CN}$  pueden  
12       ser preparados por reacción de un agente halogenante po-  
13       sitivo sobre una D-6-metil-8-halometilergolina seguido de  
14       sustitución del átomo de halógeno del grupo halometilo  
15       por un grupo ciano, empleando cianuro sódico o un reac-  
16       tivo similar para efectuar el desplazamiento. La conver-  
17       sión del grupo ciano en un grupo amido puede realizarse  
18       por procedimientos conocidos en la técnica. Una haloge-  
19       nación similar de la D-6-metil-8-mexiloximetil(u 8-tosilo-  
20       ximetil)ergolina en la posición 2 conduce fácilmente a un  
21       producto intermedio que puede reaccionar con cianuro só-  
22       dico o con otro cianuro orgánico similar, en un disolven-  
23       te inerte, para dar compuestos comprendidos dentro de la  
24       fórmula anterior.

25       Los compuestos en los que X es metilo se pre-  
26       paran haciendo reaccionar D-6-metil-8-cianometil(u 8-car-  
27       boxamidometil)ergolina con formiato de metilo y etanodi-  
28       tiol para dar el ditioetilenacetal de una D-2-formil-6-  
29       metilergolina 8-sustituída.

30       Por desulfuración del ditioacetal resultante se

1 obtiene el derivado 2-metílico deseado [P. Stutz y D. A.  
Städler, Helv. Chem. Acta, 55, 75 (1972)]. De nuevo,  
5 alternativamente, una 6-metil-8-bromometilergolina puede  
ser formilada en la posición 2 en presencia de etanoditiol  
para dar el ditioacetal del derivado 2-formílico.  
La desulfuración del ditioacetal para dar el derivado 2-  
metílico seguido de reacción del grupo bromometilo con  
cianuro sódico proporciona los compuestos de la estructura  
10 deseada.

Finalmente, los compuestos en los que X es ciano  
no se preparan por reacción de una ergolina 2-no sustituida  
con isocianato de clorosulfonilo y trietilamina [H.  
Vorbrüggen, Tetrahedron Letters, 1631 (1968)].

15 El prefijo " D " en la denominación de los  
compuestos de la estructura anterior indica que la este-  
reoquímica del derivado de ergolina es idéntica a la del  
ácido D-lisérgico que es la forma que se encuentra en la  
naturaleza.

20 Las sales de las ergclinas representadas por  
la fórmula anterior pueden formarse con ácidos orgánicos  
e inorgánicos farmacéuticamente aceptables.

Estas sales son los sulfatos, como sulfato,  
pirosulfato y bisulfato; sulfitos, como sulfito y bisul-  
25 fito; nitrato; fosfatos, como fosfato, fosfato monohidró-  
geno, fosfato dihidrógeno, metafosfato y pirofosfato; ha-  
luros, como cloruro, bromuro, yoduro y fluoruro; carbo-  
xilatos alifáticos C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, como acetato, propionato, bicar-  
bonato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caproa-

1 to, heptanoato y propiolato; dicarboxilatos alifáticos C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>,  
como oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fuma-  
rato, maleato, butil-1,4-dioato y hexin-1,6-dioato; benzoatos,  
como benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato,  
5 hidroxibenzoato y metoxibenzoato; ftalatos, como ftalato y te-  
reftalato; arilsulfonatos, como toluensulfonato, benzosulfonato, naftalen-  
sulfonato, p-clorobenzosulfonato y xilensulfonato; citrato;  
α-hidroxiálcanoatos C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, como lactato, β-hidroxiúbutirato y  
glicolato; α-hidroxiálcanodioatos C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> como maleato y tar-  
10 trato; y alquilsulfonatos C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> como metanosulfonato y propa-  
nosulfonato.

Los ácidos lisérgico e isolisérgico son 8-carboxi-  
6-metil-Δ<sup>9</sup>-ergolínas. Las amidas del ácido lisérgico, muchas  
de las cuales poseen propiedades farmacológicas únicas y ya-  
15 liosas, incluyen los alcaloides oxi-tóxicos naturales - ergo-  
cornina, ergokriptina, ergonovina, ergocristina, ergosina,  
ergotamina, etc - y oxi-tóxicos sintéticos como metérgina así  
como el alucinógeno sintético - dietilamida de ácido lisérgico  
o LSD. Las amidas de la 6-metil-8-carboxiérgolina, conocidas  
20 genéricamente como alcaloides dihidroérgot, son agentes oxi-  
tóxicos de menor potencia y también de menor toxicidad que  
los alcaloides érgot propiamente dichos. La érgotamina, una  
Δ<sup>9</sup>-érgolina, ha sido utilizada en el tratamiento de la migra-  
ña y recientemente se ha demostrado que la ergocornina y la  
25 2-bromo-α-érgokriptina son inhibidores de los tumores induci-  
dos en ratas por la prolactina y el dimetilbenzantraceno  
(DMBA), de acuerdo con Nagasana y Meites, Proc. Soc. Exp't'l.  
Biol. Med. 135, 469 (1970) y Heuson y colaboradores, Europ.  
J. Cancer, 353 (1970).

1                   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 prevencion de  
la gravidez en ratas fué publicado por el mismo grupo en  
5                   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  
y colaboradores, J. Reprod. Fert., 24, 263 (1971) y Mantle y  
10                   Finn, id, 441)]. Semonsky y colaboradores; Coll. Czech. Chem.  
Comm., 36, 2200 (1971), han descrito la preparación de D-6-  
metil-8-ergolinilacetamida, un compuesto que según se afirma  
posee efectos antifertilizantes y antilactantes en las ratas.  
El efecto de estos compuestos sobre las enfermedades neoplás-  
15                   ticas es desconocido.

Esta invención es ilustrada además por los siguientes  
ejemplos específicos.

EJEMPLO 1

Preparación de D-2-cloro-6-metil-8-cianometilergolina

20                   Se disuelven 400 mg de N-clorosuccinimida en 30 ml de  
dioxano y la solución se agrega gota a gota, a una tempera-  
tura de unos 60°C, sobre una suspensión agitada de 535 mg de  
D-6-metil-8-cianometilergolina disueltos en 25 ml de dioxa-  
no. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se  
25                   calienta en atmósfera de nitrógeno entre 60 y 65°C, durante  
un periodo de unas 4,5 horas. Después la mezcla de reacción  
se enfría y se diluye con agua. Se añade bicarbonato sódico  
sólido a la mezcla y después se extrae con cloroformo. La ca-  
pa clorofórmica se separa y seca y el cloroformo se elimina  
30                   por evaporación a vacío. El residuo crudo resultante presenta

1 dos manchas por cromatografía en capa fina. Por lo tanto, el  
residuo se disuelve en cloroformo y se cromatografía sobre  
Florisol. La cromatografía en capa fina realizada sobre ca-  
5 da una de las fracciones del eluato de cloroformo indica que  
las fracciones 7-12 contienen las mayores cantidades de un  
nuevo componente (que no es el material de partida). Se combi-  
nan las fracciones que presentan una cantidad relativamente  
grande de este nuevo componente por cromatografía en capa fi-  
na y se evapora el cloroformo. El residuo resultante, por re-  
10 cristalización de éter, da 165 mg de D-2-cloro-6-metil-8-cia-  
nometilergolina que funde a 270-273°C.

Siguiendo el procedimiento anterior, la D-6-metil-8-  
cianometilergolina es bromada con N-bromosuccinimida para dar  
D-2-bromo-6-metil-8-cianometilergolina que funde con descom-  
15 posición a unos 244-247°C después de recristalizada de etanol.

Análisis:

Calculado: C, 59,31; H, 5,27; N, 12,21; Br, 23,21

Encontrado: C, 59,33; H, 5,37; N, 11,96; Br, 23,39.

20 Siguiendo el procedimiento anterior, la D-6-metil-8-  
cianometilergolina se hace reaccionar con N-yodosuccinimida  
para dar D-2-yodo-6-metil-8-cianometilergolina que funde con  
descomposición a unos 211-213°C después de recristalizada de  
éter.

Análisis:

25 Calculado: C, 52,19; H, 4,64; N, 10,74; I, 32,44

Encontrado: C, 51,90; H, 4,51; N, 10,58; I, 32,17

EJEMPLO 2

Preparación de D-2-ciano-6-metil-8-cianometilergolina

30 Siguiendo el procedimiento de H. Vorbrüggen, Tetrahe-  
dron Letters, 1631 (1968), se disuelven 325 mg de D-6-metil-

1 8-carbometoxi ergolina en 40 ml de acetonitrilo. Se añade  
rápidamente a la solución original, gota a gota, una solución  
que contiene 310 mg de isocianato de clorosulfonilo en 10 ml  
de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agita a la tempera-  
5 tura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante unas 68 ho-  
ras. La cromatografía en capa fina de una parte alícuota de  
la mezcla de reacción indica la presencia de un material me-  
nos polar que el material de partida. Se añaden alrededor de  
3 ml de tributilamina y la mezcla resultante se agita duran-  
10 te unas 3 horas. Después la mezcla de reacción se vierte en  
solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla re-  
sultante se extrae con acetato de etilo. Se separa la capa de  
acetato de etilo, se lava varias veces con volúmenes iguales  
de agua, se lava una vez con un volumen igual de solución  
15 acuosa saturada de cloruro sódico, se separa y después se se-  
ca. Por evaporación del disolvente se obtiene un residuo que  
se disuelve en cloroformo y la solución resultante se cromato-  
grafía sobre 20 g de Florisil. Del desarrollo del cromato-  
grama con cloroformo que contiene 2 % de etanol se obtienen  
20 dos fracciones de unos 150 ml cada una, que contienen la D-2-  
ciano-6-metil-8-carbometoxi ergolina sintetizada en la reac-  
ción anterior. Los disolventes se evaporan de las fracciones  
combinadas y el residuo se recristaliza de una mezcla de éter  
y hexano. La D-2-ciano-6-metil-8-carbometoxi ergolina así pre-  
25 parada funde a unos 210-211°C con descomposición.

Análisis:

Calculado: C, 69,88; H, 6,19; N, 13,58

Encontrado: C, 70,16; H, 6,36; N, 13,77

30 Por reducción del carbometoxi-derivado anterior con bo-  
rohidruro sódico se obtiene fácilmente la correspondiente D-

1 2-ciano-6-metil-8-hidroximetilergolina. Por reacción del gru  
po hidroxil con cloruro de metanosulfonilo por un procedimien-  
to descrito más adelante en el Ejemplo 6, se obtiene fácilmente  
5 el derivado mesilato del grupo 8-hidroximetilo. Por reac-  
ción del mesilato con cianuro sódico como se indica en el  
Ejemplo 7 para la reacción de un compuesto 8-bromometílico  
y cianuro sódico, se obtiene fácilmente la D-2-ciano-6-metil-  
8-cianometilergolina.

EJEMPLO 3

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

Se disuelven unos 2,6 g de D-6-metil-8-cianometilergo-  
lina en 100 ml de cloroformo a los que se han añadido 50 ml  
de formiato de metilo. A continuación se agregan 1,84 g de  
etanoditiol. Se añade una solución de 4,4 ml de tetracloruro  
15 de titanio en 50 ml de cloroformo, lentamente, a la solución  
anteriormente preparada. La mezcla resultante se agita bajo  
atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente durante unas  
63 horas y después se enfría a unos 0°C. Se añaden 25 ml de  
metanol. La mezcla de reacción se alcaliniza con solución  
20 acuosa de hidróxido amónico 15 N. Se separa la capa orgánica,  
se lava con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico,  
se separa de nuevo y se seca. Por evaporación del disolvente  
a vacío queda como residuo el etilenditiacetil formado con  
el grupo aldehído en la posición 2 del anillo de ergolina,  
25 a saber, D-2-(1',3'-ditiaciclopentan-2'-il)-6-metil-8-ciano-  
metilergolina formada en la reacción anterior. Por cromato-  
grafía sobre Florisil empleando una mezcla disolvente de clo-  
roformo-etanol 19:1 como eluyente se obtiene la fracción en  
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 evaporación 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

Una suspensión acuosa de níquel Raney W-6 se lava con etanol hasta que el agua ha sido desplazada por el etanol. Se suspenden 19 ml de una parte alícuota de esta suspensión 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-cianometilergolina en 70 ml de acetona y 70 ml de dimetilformamida.

10 La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante hora y media aproximadamente. El catalizador de níquel Raney se separa 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 filtrado se extrae con cloroformo, se separa la capa cloroformica 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 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 cristalización del residuo de etanol se obtiene el material de partida que no ha reaccionado. Una solución cloroformica del sólido procedente del filtrado se cromatografía sobre Florisil

15

20

25

30

1 empleando como eluyentes el cloroformo y una mezcla disolven-  
te 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.

8 Análisis:

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

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

EJEMPLO 4

Preparación de D-2-bromo-6-metil-8-carboxamidometilergolina

10 Se prepara una solución que contiene 240 mg de D-6-me-  
til-8-carboxamidometilergolina y 25 ml de dioxano, a una tem-  
peratura de 65 a 70°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añade  
gota a gota una solución de 180 mg de N-bromosuccinimida en  
20 ml de dioxano. La mezcla resultante se calienta dentro del  
15 mismo intervalo de temperatura con agitación, durante media  
hora aproximadamente y después se vierte sobre solución acu-  
sa saturada de ácido tartárico. La mezcla resultante se extrae  
con cloroformo y se despreja la capa clorofórmica. Se filtra  
20 la capa acuosa y después se alcaliniza con hidróxido amónico  
diluído. La D-2-bromo-6-metil-8-carboxamidometilergolina for-  
mada en la reacción anterior es insoluble en la solución alcali-  
lina acuosa y se separa. El compuesto separado se disuelve en  
cloroformo. La capa de cloroformo se separa y seca. Por eva-  
poración de los disolventes a vacío se obtiene D-2-bromo-6-  
25 metil-8-carboxamidometilergolina que funde a unos 238-241°C  
con descomposición, después de cristalizada de éter.

EJEMPLO 5

Preparación de D-6-metil-8-bromometilergolina

30 Una solución de 5,2 g de triflenilfosfina disueltos  
en 100 ml de acetonitrilo se coloca en atmósfera de nitrógeno

1 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  
5 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  
10 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-  
15 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.  
Por evaporación del cloroformo a vacío se obtiene un residuo  
20 que comprende la D-6-metil-8-bromoetilergolina formada en la  
reacción anterior.

Análisis:

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 6

Preparación de D-6-metil-8-cianometilergolina

30 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

1 se agita a la temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno 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  
5 la capa diluída se deja en reposo a la temperatura ambiente. La D-6-metil-8-mesiloximetilergolina formada en la reacción 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  
10 de etanol. Se obtiene una nueva cantidad de D-6-metil-8-mesiloximetilergolina extrayendo el filtrado con acetato de etilo, separando la capa de acetato de etilo y eliminando el acetato de etilo por evaporación a vacío. Por recrystalización de la D-6-metil-8-mesiloximetilergolina así preparada  
15 de etanol se obtiene una sustancia que funde a unos 192-194°C con descomposición.

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

20 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  
25 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-cianometilergolina.

---

EJEMPLO 7

Preparación alternativa de D-2-bromo-6-metil-8-cianometil-  
érgolina

Una solución de 955 mg de D-6-metil-8-bromometilergo-  
lina, preparada por el procedimiento del Ejemplo 5, en 50 ml  
de dioxano se calienta a 60-65°C en atmósfera de nitrógeno.  
Se añade gota a gota una solución de 600 mg de N-bromosuc-  
cinimida en 70 ml de dioxano. La mezcla de reacción se ca-  
lienta hasta 60-65°C durante media hora más después de haber  
agregado la totalidad de la N-bromosuccinimida. Después la  
mezcla de reacción se enfría y se añade solución acuosa de  
ácido tartárico, formando así los tartratos solubles en  
agua de las ergolinas bases presentes. La mezcla resultante  
se extrae con cloroformo y se despreja la capa clorofórmi-  
ca. Se filtra la capa acuosa y después se alcaliniza por adi-  
ción de bicarbonato sódico sólido en el que son insolubles  
las ergolinas bases. La capa acuosa se extrae con cloroformo  
y la capa clorofórmica se separa y seca, eliminando el  
cloroformo por evaporación a vacío. Por cromatografía del  
residuo resultante sobre Florisil, empleando cloroformo co-  
mo eluyente, se obtienen las fracciones que contienen, como  
mancha predominante en un cromatograma en capa fina, un ma-  
terial distinto del material de partida. Estas fracciones  
se combinan, se separa el disolvente por evaporación a va-  
cío y el residuo resultante se recrystaliza de éter para  
dar D-2-bromo-6-metil-8-bromoetilergolina producida en la  
reacción anterior. El compuesto funde a unos 215°C con des-  
composición.

Análisis:

Calculado: C, 48,27; H, 4,56; N, 7,04; Br, 40,14

1 Encontrado: C, 48,01; H, 4,66; N, 7,16; Br, 40,38.

Se disuelven 90 mg de la D-2-bromo-6-metil-8-bromometilergolina preparada como antes en 10 ml de dimetilsulfóxido. Se añaden 100 mg de cianuro sólido y la mezcla resultante se calienta a 105°C en atmósfera de nitrógeno, durante  
8 unos 45 minutos. Se enfría la mezcla de reacción, se diluye con agua y se filtra. La torta del filtro se disuelve en una mezcla disolvente de etanol-cloroformo y los disolventes se separan por evaporación a vacío. Por recristalización del  
10 residuo de éter se obtiene la D-2-bromo-6-metil-8-cianometilergolina preparada en la reacción anterior. El compuesto funde a unos 240-243°C con descomposición.

15 Siguiendo el procedimiento anterior, la D-6-metil-8-mesiloximetilergolina (del Ejemplo 6) puede ser halogenada en la posición 2 por el procedimiento del Ejemplo 1 para dar D-2-cloro-6-metil-8-mesiloximetilergolina, D-2-bromo-6-metil-8-mesiloximetilergolina o D-2-yodo-6-metil-8-mesiloximetilergolina, cada una de las cuales puede convertirse a su vez en  
20 el derivado 8-cianometílico por reacción con cianuro sódico como antes.

Los derivados 8-tosiloximetílicos, preparados sustituyendo el cloruro de metanosulfonilo por cloruro de p-toluen-sulfonilo en el procedimiento del Ejemplo 6, pueden ser halogenados en la posición 2 y el derivado 2-halogenado puede reaccionar con cianuro sódico para dar los mismos compuestos.  
25

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  
30

1 preparadas son en general insolubles en éter y pueden ser  
aisladas por filtración y purificadas por recristalización.  
Alternativamente, la ergolina base puede ser disuelta en me-  
tanol y el ácido farmacéuticamente aceptable puede ser agre-  
5 gado en una cantidad equivalente también en solución etanó-  
lica. En este caso, las sales son solubles y se recuperan  
por separación del disolvente por evaporación a vacío. El re-  
siduo resultante, si no es cristalino, puede ser fácilmente  
cristalizado de etanol u otros disolventes adecuados.

10 Preparación de las sales

Se prepara una solución conteniendo 560 mg de D-2-bro-  
mo-6-metil-8-cianometilergolina en unos 40 ml de tetrahidro-  
furano. A la solución de la ergolina base se añaden, con agi-  
tación, unos 10 ml de una solución preparada disolviendo 1 g  
15 de ácido maleico en 50 ml de tetrahidrofurano. Se añaden unos  
200 ml de éter y el precipitado resultante se separa por fil-  
tración. El maleato ácido de D-2-bromo-6-metil-8-cianometil-  
ergolina así preparado funde a unos 207-209°C con descompo-  
sición.

20 Siguiendo el procedimiento anterior se prepara el ma-  
leato ácido de D-2-cloro-6-metil-8-cianometilergolina que fun-  
de con descomposición a unos 204-206°C.

25 Siguiendo el procedimiento anterior, se disuelven  
320 mg de D-2-cloro-6-metil-8-cianometilergolina en 15 ml de  
tetrahidrofurano. A esta solución se agrega otra de ácido me-  
tanosulfónico en tetrahidrofurano, una gota cada vez, hasta  
que la adición de una gota ya no produce ningún precipitado.  
La solución en tetrahidrofurano se diluye con éter y la mezcla  
30 resultante se filtra para dar la sal del ácido metanosulfóni-  
co de la D-2-cloro-6-metil-8-cianometilergolina que funde con

1 descomposición a unos 295°C después de recristalizada en una  
mezcla disolvente de etanol-éter.

Análisis:

Calculado: C, 54,61; H, 5,60; N, 10,61; Cl, 8,95; S, 8,10

5. Encontrado: C, 54,43; H, 5,79; N, 10,86; Cl, 9,22; S, 8,18.

Siguiendo el procedimiento anterior, se disuelven  
220 mg de D-2-cloro-6-metil-8-cianometilergolina en 15 ml de  
tetrahidrofurano. Se añade un exceso de una solución satura-  
da de ácido d-tartárico en tetrahidrofurano. Se produce un  
10 precipitado gelatinoso que cristaliza lentamente. La mezcla  
se diluye con éter y se filtra para dar el tartrato de D-2-  
cloro-6-metil-8-cianometilergolina que funde a unos 247-249°C  
después de recristalizado en una mezcla disolvente de etanol-  
éter. Análisis:

15 Calculado: C, 60,88; H, 5,65; N, 11,21; Cl, 9,46

Encontrado: C, 60,66; H, 5,41; N, 11,41; Cl, 9,49.

Los compuestos ergolina D-2 sustituidos producidos por  
el producto intermedio de esta invención son útiles como i  
20 hibidores de la gonadatropina. Como tales, inhiben la lactan-  
cia y son específicamente inhibidores de la prolactina. Los  
compuestos son útiles en el tratamiento de la lactancia ina-  
propia tales como la lactancia post-partum y la galacto-  
25 rrea. Además, los compuestos pueden ser utilizados para tra-  
tar los adenocarcinomas dependientes de la prolactina y los  
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  
30 producida como resultado de la administración de esteroides  
estrogénicos para la hipertrofia prostática, enfermedad fi-  
brocística de mama (nódulos benignos), tratamiento profilác-

1 tico del cáncer de mama y desarrollo del pecho resultante  
de la administración de drogas sicotrópicas, por ejemplo  
toracina.

5 La puesta en práctica de nuestro nuevo método de control,  
utilizando los compuestos de esta invención para inhibir  
la prolactina, una 6-metilergolina 2,8-disustituída de  
acuerdo con la fórmula I o una sal de la misma con un ácido  
farmacéuticamente aceptable se suspende en aceite de maiz y  
10 se inyecta parenteralmente o se propina a un mamífero hembra  
en cantidades que oscilan entre 0,01 y 10 mg/día/kg de peso  
del mamífero. Se prefiere la administración oral. Si se emplea  
la administración parenteral, la inyección se realiza  
preferiblemente por vía subcutánea aunque son igualmente efica-  
15 ces otras formas de administración parenteral como intrape-  
ritoneal, intramuscular o intravenosa. Para estas otras vías  
de administración parenteral, como se sabe en esta técnica, de-  
ben utilizarse otros vehículos distintos del aceite de maiz.  
En especial, en el caso de la administración intravenosa o  
intra muscular, habitualmente se emplea una sal farmacéutica-  
20 mente aceptable y soluble de la D-6-metil-8-cianometilergo-  
lina. Para la administración oral, un compuesto de Fórmula I  
o una de sus sales también puede mezclarse con los excipien-  
tes farmacéuticos habituales e introducirse en cápsulas de  
gelatina remotas vacías o comprimirse en tabletas.

25 La inhibición de la secreción de prolactina por los com-  
puestos de ergolina D-2 sustituidos producidos por el pro-  
ducto intermedio de esta invención se pone en evidencia me-  
diante el siguiente experimento: Unos grupos de ratas hembras  
lactantes, en la fase de post-partum, reciben la droga al ca-  
30 bo de 4 a 8 días después del parto (el día 0 es el del parto).  
Un grupo de control recibe solamente 0,2 ml de aceite de maiz

1 al día y otros grupos reciben D-2-bromo-6-metil-8-cianometil  
ergolina o el correspondiente compuesto clorado a diferentes  
dosis. Al empezar el tratamiento, las camadas de las ratas  
se redujeron a 6 crías cada una y se registró el peso total  
5 de cada camada. Tanto las camadas como las hembras lactan-  
tes se pesaron en los días 4, 6 y 8. Al 8º día, las hembras  
lactantes se separaron de sus camadas y se decapitaron inme-  
diatamente. Se recogió la sangre y el suero resultante se  
analizó mediante un ensayo radioinmunológico para determinar  
10 el contenido en prolactina. La tabla que sigue registra los  
resultados de este experimento. En la tabla, la columna 1  
contiene el tratamiento administrado, la columna 2 el número  
de ratas en el grupo tratado, la columna 3 las variaciones  
del peso medio de la camada reducida, la columna 4 la varia-  
15 ción del peso corporal medio de la hembra lactante y la co-  
lumna 5 los niveles medios de prolactina en suero al 8º día.

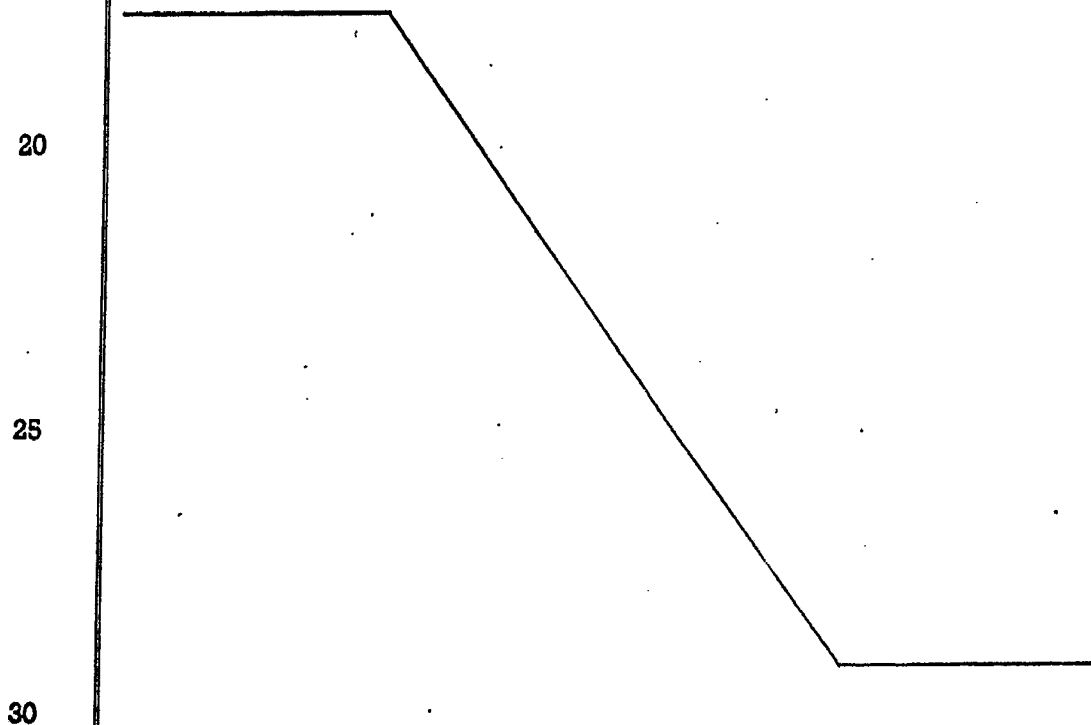


TABLA I

Tratamiento (día 4-día 8 post-partum)	Número de ratas	Variación del peso medio de la camada reducida (día 4-día 8)	Variación del peso medio corporal de la hembra lactante)	Niveles medios de prolactina en suero de las hembras lactantes
Control				
Aceite de maiz (0,2 ml/día)	30	+43,8 ± 1,9 g	+11,3 ± 3,2 g	60,6 ± 4,8 ng/ml
2-Bromo-6-metilergolin-88-acetonitrilo (0,6 mg/día)	11	+24,9 ± 4,2 g*	+18,5 ± 5,1 g <sup>NS</sup>	11,9 ± 1,9 ng/ml*
2-Bromo-6-metilergolin-88-acetonitrilo (1,0 mg/día)	10	+14,8 ± 2,0 g*	+ 3,9 ± 4,0 g <sup>NS</sup>	12,4 ± 1,3 ng/ml* <sup>α</sup>
2-Cloro-6-metilergolin-88-acetonitrilo (0,6 mg/día)	11	+ 5,5 ± 2,6 g*	+ 0,9 ± 4,7 g <sup>NS</sup>	11,8 ± 1,0 ng/ml*

\* Significativamente diferente de los controles P 0,001

NS No significativamente diferente

α Este valor se basa en 5 animales

TABLA I

1

5

10

15

20

25

30

Tratamiento (día 4-día 8 post-partum)	Número de ratas	Variación del peso medio de la camada reducida (día 4-día 8)	Variación lio corpora l
Control			
Aceite de maiz (0,2 ml/día)	30	+43,8 ± 1,9 g	+11,3 ± 3
2-Bromo-6-metilergolin-8β-acetonitrilo (0,6 mg/día)	11	+24,9 ± 4,2 g <sup>x</sup>	+18,5 ± 5
2-Bromo-6-metilergolin-8β-acetonitrilo (1,0 mg/día)	10	+14,8 ± 2,0 g <sup>x</sup>	+ 3,9 ± 4
2-Cloro-6-metilergolin-8β-acetonitrilo (0,6 mg/día)	11	+ 5,5 ± 2,6 g <sup>x</sup>	+ 0,9 ± 4

<sup>x</sup> Significativamente diferente de los controles P 0,001

NS No significativamente diferente

α Este valor se basa en 5 animales

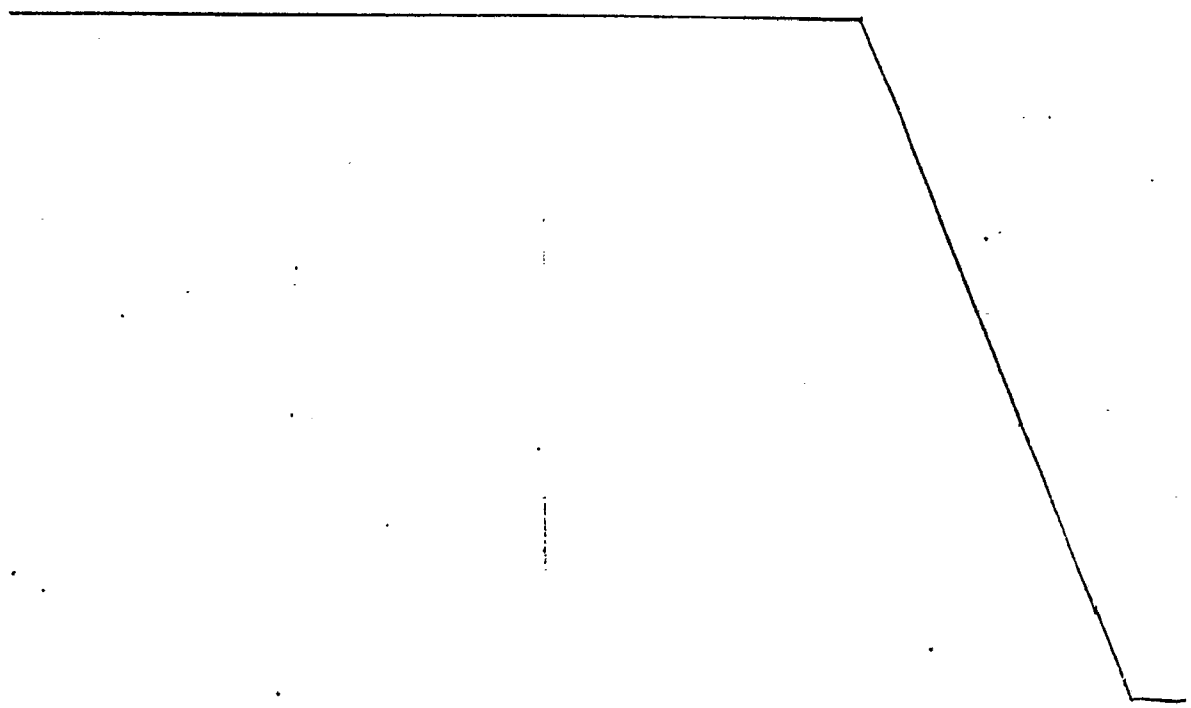


TABLA I

Variación del peso medio de la camada reducida (día 4-día 8)

Variación del peso medio corporal de la hembra lactante)

Niveles medios de prolactina en suero de las hembras lactantes

+43,8 ± 1,9 g

+11,3 ± 3,2 g

60,6 ± 4,8 ng/ml

+24,9 ± 4,2 g<sup>x</sup>

+18,5 ± 5,1 g<sup>NS</sup>

11,9 ± 1,9 ng/ml<sup>x</sup>

+14,8 ± 2,0 g<sup>x</sup>

+ 3,9 ± 4,0 g<sup>NS</sup>

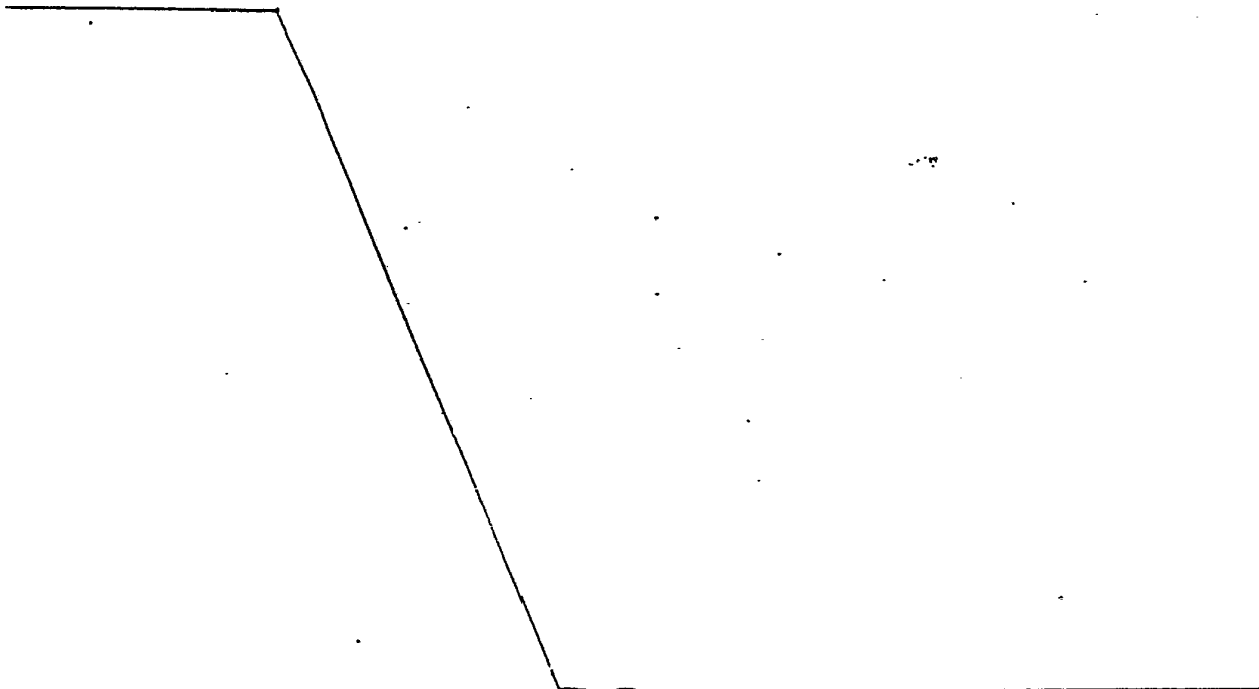
12,4 ± 1,3 ng/ml<sup>xα</sup>

+ 5,5 ± 2,6 g<sup>x</sup>

+ 0,9 ± 4,7 g<sup>NS</sup>

11,8 ± 1,0 ng/ml<sup>x</sup>

los controles P 0,001



1. Como puede observarse en la tabla anterior, los dos-  
compuestos comprendidos dentro de la fórmula I disminuyen  
considerablemente los niveles de prolactina y por lo tanto  
la secreción de prolactina en las ratas hembra lactantes.

5 Los experimentos destinados a poner de manifiesto la  
actividad de los compuestos de esta invención en la supresión  
del crecimiento de los adenocarcinomas en las hembras de los  
mamíferos son ilustrados por el siguiente experimento en el  
que, con fines ilustrativos solamente, se utilizaron ratas  
10 como ejemplares de mamíferos hembra susceptibles al adenocar-  
cinoma. La determinación se realizó de la siguiente forma:

15 Se indujeron unos tumores de mama en ratas mediante  
una sola administración oral de 20 mg de 7,12-dimetilbenzan-  
traceno (DMBA). Las glándulas mamarias se palparon para de-  
terminar la presencia de tumores a intervalos de una semana.  
Las ratas se seleccionaron para la experimentación cuando  
tenían por lo menos un tumor mensurable de unos 0,5 cm de  
diámetro. Los animales con tumores se dividieron en grupos de  
5 y se trataron diariamente con varias dosis de D-2-halo-6-  
20 metil-8-cianometilergolina suspendida en aceite de maíz. Un  
grupo de ratas de control fué tratado con aceite de maíz so-  
lamente. Los resultados se encuentran en la Tabla II. En es-  
ta tabla, la columna 1 contiene el nombre del compuesto en  
ensayo, la columna 2 da la dosis empleada, la columna 3 da  
25 la vía de administración, la columna 4 el diámetro original  
del tumor, la columna 5 el diámetro del tumor después de 12  
días de tratamiento y la columna 6 da el porcentaje de varia-  
ción.

	Nombre del compuesto	Dosis mg/kg	Vía de administración	Diámetro del tumor original en mm	Diámetro del tumor después de 12 días de tratamiento en mm	Porcentaje de cambio
1	D-2-bromo-6-metil-8-cianometil ergolina	5	S.C. <sup>x</sup>	6,7	2,8	-58
5		7	S.C.	7,7	5,6	-27
		5	P.O. <sup>xxx</sup>	7,1	3,1	-56
		10	P.O.	7,7	4,5	-42
	Control, 0,2 ml del vehículo aceite de maíz	-	P.O.	7,0	8,9	+27
10	D-2-cloro-6-metil-8-cianometil ergolina	5	S.C.	7,5	5,3	-29
		7	S.C.	6,3	4,8	-24
		5	P.O.	7,1	4,5	-37
		10	P.O.	7,2	4,5	-38

\* S.C. = Subcutánea  
 \*\*\* P.O. = Por la boca.

Los compuestos ergolina D-2-sustituídos producidos por los productos intermedios de esta invención producen una regresión significativa de los tumores de mama después de su administración subcutánea u oral como se indica en el experimento anterior.

Los compuestos ergolina D-2-sustituídos producidos por los productos intermedios 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. Por ejemplo, los estudios de toxicidad aguda en ratones indican que las D-2-halo-6-metil-8-cianometil(u 8-carboxamidometil)ergolinas presentan una DL<sub>50</sub> del orden de 1000mg/kg. Por otra parte, la D-6-metil-8-cianometilergolina tiene una DL<sub>50</sub> de unos 100mg/kg en ratones. Como inhibidores de la prolactina, sin embargo, los compuestos 2-halogenados de la invención son igualmente potentes que las D-6-metil-8-cianometil(u 8-

1 carboxamidometil-ergolinas no sustituidas de la técnica an-  
terior.

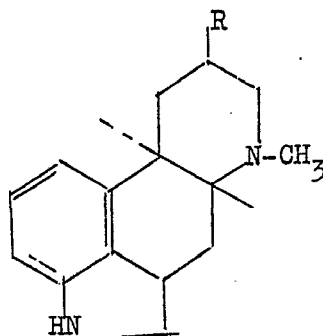
En resumen, la Patente de Invención que se so-  
licita deberá recaer sobre las siguientes

5

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación del  
nuevo compuesto D-6-metil-ergolina 8-sustituída de fórmula  
I:

10



15

donde R es  $-O-SO_2-CH_3$ , cuyo procedimiento se caracteriza por  
hacer reaccionar D-6-metil-8-hidroximetilergolina con un  
haluro de metanosulfonilo para producir el compuesto deseado.

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 UN NUEVO COMPUESTO  
D-6-METIL-ERGOLINA 8-SUSTITUIDA.

25

30

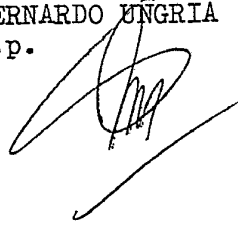
1

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

5

Madrid, 21 de Noviembre 1975

BERNARDO UNGRIA  
P.P.



10

15

20

25

30