

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



23 MAY 1977
PATENTE DE INVENCION

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	443.275		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			5-12-1975		

50	PRIORIDADES:	52	FECHA	53	PAIS
	51 NUMERO				
	530 518		6-12-1974		Estados Unidos

47	FECHA DE PUBLICACION	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	52	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D		

54	TITULO DE LA INVENCION
	UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 6-METIL-8 β (SUSTITUIDO) METILERGOLINAS.

71	SOLICITANTE (S)
	ELI LILLY AND COMPANY.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS, Indiana 46206, Estados Unidos.

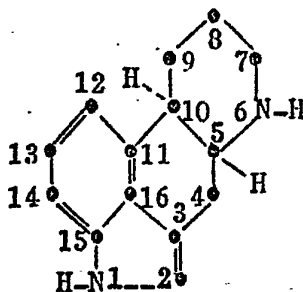
72	INVENTOR (ES)
	Edmund Carl Korneld y Nicholas James Bach, ambos de nacionalidad estadounidense.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 Esta invención se relaciona con un procedi-
miento para la preparación de nuevas 6-metil-8-(substituí-
da)metilergolinas las cuales son inhibidoras de la prolac-
tina.

5 Los compuestos farmacológicamente activos de-
rivados del grano que ha desarrollado el cornezuelo, a los
que se hará referencia genéricamente como alcaloides del -
cornezuelo, se han conocido hace siglos. Los alcaloides del
cornezuelo han mostrado que poseen una amplia variedad de
10 actividades fisiológicas valiosas. Casi todos los alcaloi-
des del cornezuelo y sus derivados son similares en el hecho
de que poseen el mismo sistema general de anillo tetracíclico
representado por la fórmula:



Los compuestos alcaloides del cornezuelo que
contienen el sistema de anillo anterior usualmente se cla-
sifican en una de dos clases:

25 aquellos que son amidas de D-6-metil-8-carboxi- Δ^9 -ergoli-
na, (ácido lisérgico); y aquellos que son derivados de D-6-
metil-8-metil- Δ^8 o Δ^9 -ergolina, (las clavinas). En
una forma típica, los compuestos de la clase clavina poseen
hasta cierto grado una actividad inhibidora de la prolacti-
30 na. Debido a esta actividad única, estos compuestos son úti-

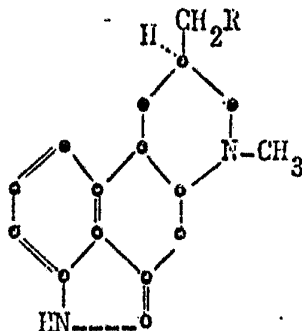
1 les en el tratamiento de las condiciones que dependen de la
prolactina en las cuales la secreción de prolactina tiene -
un efecto adverso.

5 Numerosos derivados semi-sintéticos del alcaloide del cornezuelo de la clase clavina recientemente se
han llegado a preparar y han demostrado que poseen propieda
des útiles. Por ejemplo, Camerino y colaboradores prepara-
ron y evaluaron numerosas 8-acilaminometilergolinas, según
se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 3.238.211.
10 Erich y colaboradores prepararon una amplia variedad de 8-
aciloximetilergolínas, las cuales demostraron una acción -
fuerte de contracción del útero. Adicionalmente Arcamone y
colaboradores prepararon una variedad de derivados de ergo-
lina incluyendo los derivados 8-acilaminometilergolina, ver
15 la Patente de los Estados Unidos No. 3.324.133.

En esta invención se tiene el objeto de propor
cionar un procedimiento para la preparación de nuevos com-
puestos del alcaloide del cornezuelo caracterizado por ser
de la clase clavina.

20 Esta invención se relaciona con un procedimien
to para la preparación de nuevas 6-metil-8 β -(substituido)
metilergolinas, útiles como inhibidoras de prolactina, de -
fórmula general

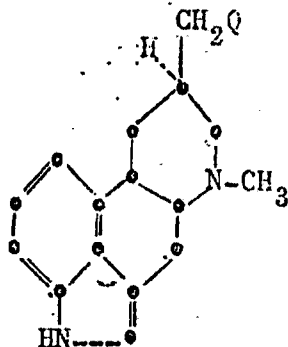
25



(II)

30

1 en donde: R es CH_2SOCH_3 , NHR_1 , en la cual R_1 es metanosul-
fonilo o formilo; y las sales de adición ácida farmacéuti-
camente aceptables que no son tóxicas, las cuales se caracte-
rizan por reaccionar un compuesto de la fórmula:



(III)

15 en donde: Q es un grupo fácil de reemplazar, con un deriva-
do carbanión nucleofílico de dimetilsulfoxido, formamida o
metanosulfonamida en un disolvente no acuoso, a una tempe-
ratura de -70 a 100°C durante 1 a 30 horas en la presencia
de una base fuerte.

20 Debido a que las ergolinas nuevas que aquí se
proporcionan se caracterizan todas por tener un substituy-
ente en la posición 8β -, como se puede evidenciar por la
fórmula (II) por la línea de unión sólida entre C_8 del sis-
tema de anillo de la ergolina y CH_2R , la designación se -
omitirá de aquí en adelante cuando se nombre a los nuevos -
compuestos. Se entenderá de acuerdo a esto que todos los -
compuestos de la fórmula (II) tienen un substituyente 8β -
(substituido)-metilo.

25 Los compuestos de la fórmula (II) se pueden -
preparar generalmente por procedimientos que son conocidos
por los entendidos en la materia. Los materiales de parti-
da que se emplean en la preparación de las nuevas ergoli-
nas son compuestos conocidos y se pueden preparar fácilmen-
30

1 te por medio de procedimientos ya establecidos.

5 Las 6-metil-8-(substituido)metilergolinas representadas por la fórmula (II) pueden prepararse reaccionando una ergolina que tenga un grupo 8-(substituido)-metilo, en donde el substituyente es un grupo que puede salir y que es fácilmente reemplazable, la fórmula (III) anterior, con un carbanión nucleofílico derivado de sulfóxido de dimetilo, formamida o metanosulfonamida. Un grupo que puede salir y que es fácilmente desplazable es un grupo que se puede reemplazar fácilmente por medio de la reacción con una sustancia nucleofílica. Tales grupos que pueden salir y que son fácilmente desplazables son bien conocidos por los químicos orgánicos y normalmente incluyen, por ejemplo, los átomos de halógeno como el yodo, bromo o cloro, así como ciertos ésteres, particularmente metanosulfoniloxi o p-toluensulfoniloxi. Los materiales de partida de ergolina típicos que tienen un grupo que puede salir y que es fácilmente desplazable unido al substituyente 8-metilo incluyen a las ergolinas tales como la D-6-metil-8-bromometilergolina, D-6-metil-8-clorometilergolina, D-6-metil-8-yodometilergolina, D-6-metil-8-metanosulfoniloximetilergolina, y D-6-metil-8-(p-toluensulfoniloxi)metilergolina. Tales derivados de ergolina substituidos adecuadamente son bien conocidos y se encuentran disponibles en una forma fácil. Por ejemplo, la D-6-metil-8-clorometilergolina se puede preparar de acuerdo al procedimiento que se indica en la Patente de Semonsky y colaboradores de los Estados Unidos No. 3,732.231.

25
30 Por consiguiente, un derivado de ergolina substituido y que es adecuado se trata con el carbanion formado por la reacción de dimetil sulfóxido, formamida o metanosul

1 fonamida con una base fuerte, causando con ello el despla-
zamiento del grupo que puede salir y que es fácilmente despla-
zable de la ergolina substituida adecuada e insertando en -
5 su lugar un substituyente representado por CH_2SOCH_3 o NHR_1
en la fórmula (II). El carbanion de dimetil sulfóxido es un
derivado reactivo bien conocido y se puede preparar por la
reacción de dimetil sulfóxido con cualquiera de un número -
de bases fuertes, incluyendo el hidruro de sodio, n-butil -
litio, litio metoxido o litio diisopropilamida. El carba-
10 nion de formamida o metanosulfonamida se forma por un proce-
dimiento similar al del dimetilsulfóxido.

La reacción de la ergolina substituida adecua-
damente, por ejemplo 6-metil-8-bromometilergolina, y el car-
banion de dimetil sulfóxido generalmente se lleva a cabo en
15 un disolvente no acuoso. Los disolventes típicos comunmente
utilizados para dichas reacciones de desplazamiento inclu-
yen al dietil eter, tetrahidrofurano, dioxano y disolventes
relacionados. La reacción de desplazamiento generalmente se
conduce a la temperatura que se encuentra entre -70° y 100°
20 C., y la reacción usualmente se completa en una forma subs-
tancial dentro de un período de 1 a 30 horas. El producto se
puede aislar como una base libre o como una sal de adición -
de ácido por medio del ajuste apropiado del pH. En un proce-
dimiento de aislamiento típico, por ejemplo, la reacción al-
25 calina, en forma de mezcla se puede diluir con agua y el pro-
ducto insoluble en agua se puede extraer de la mezcla con -
cualquiera de un número de disolventes orgánicos inmiscibles
en agua, incluyendo el eter de dietil, el etil acetato o -
30 cloroformo. La evaporación del disolvente orgánico proporció-
na el nuevo compuesto de la fórmula (II) como la base libre,

1 el cual puede purificarse posteriormente si se deseara por
medio de métodos generales tales como recristalización, cro-
matografía y formación de sales.

5 Los compuestos de la fórmula (II) generalmente
existen como sólidos cristalinos blancos. Ellos forman fá-
cilmente sales de adición ácida que no son tóxicas y que —
son aceptables farmacéuticamente con un cierto número de —
ácidos, incluyéndose ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos.
10 Los ácidos inorgánicos comunmente utilizados son los ácidos
minerales como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el
ácido fosfórico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico,
el ácido nítrico y los ácidos relacionados. Adicionalmente,
las sales se pueden formar por medio de reacción con el de-
15 rivado alcaloide cornezuelo con un ácido orgánico tal como
el ácido metanosulfónico, p-toluensulfónico, n-butírico, -
isobutírico, malónico, benzoico, maleico, succínico, fenila-
cético, y los ácidos p-hidroxifenilacéticos.

20 Generalmente, las sales de adición ácida que -
son farmacéuticamente aceptables de las ergolinas de la fó-
mula (II) se preparan por métodos ya establecidos tales co-
mo la reacción de la base ergolina con una cantidad equiva-
lente de un ácido o un exceso de ácido si así se deseara.
La reacción se lleva a cabo típicamente de un disolvente -
25 tal como el eter de dietilo, el etilacetato, el tetrahidro-
furano o similares. En una forma alternativa, la sal de adi-
ción ácida se puede formar por medio de un ajuste apropiado
del pH de la mezcla de reacción por medio de la adición de
un ácido adecuado y mediante aislamiento de la sal corres-
30 pondiente.

Los compuestos de la fórmula II son inhibido-

1 res de prolactina útiles. La inhibición de la secreción de
prolactina por medio de los compuestos de la fórmula II se
puede evidenciar por el siguiente experimento: Ratas adul-
tas macho de la variedad Spraque-Dawley que pesaban 200 g.
5 se utilizaron en este experimento. Todas las ratas se me-
tieron en una habitación con aire acondicionado y alumbrado
bajo control (encendido de lámparas de 6 am. a 8 p.m.) -
y se alimentaron con alimento de laboratorio y agua ad li-
bitum.

10 En cada experimento las ratas se mataron por
decapitación y alicuotas de 150 microlitros de suero se en-
sayaron para prolactina. Cada rata macho recibió una inyec-
ción intraperitoneal de 2,0 mg. de reserpina en suspensión
acuosa previo a la administración del derivado de ergonina.

15 El propósito de la reserpina fue el de mante-
ner niveles de prolactina uniformemente elevados. Los deri-
vados de ergolina bajo prueba se disolvieron en etanol al -
10% a una concentración de 10 µg./ml y se inyectaron intra-
peritonealmente a una dosis standard de 50 µg./kg. Cada com-
20 puesto se administró a grupos de 10 ratas y un grupo de con-
trol de 10 machos intactos recibió una cantidad equivalente
de etanol al 10%. Una hora posterior al tratamiento fueron
muertas todas las ratas por decapitación y el suero se re-
cuperó y ensayó para prolactina como se describió previamen-
25 te.

30 La diferencia entre el nivel de prolactina de
las ratas tratadas y el nivel de prolactina para las ratas
de control, dividido por el nivel de prolactina en las ra-
tas de control, proporciona el porcentaje de inhibición pa-
ra la secreción de prolactina atribuible a los compuestos -

1 de fórmula II. La tabla que a continuación se presenta pro-
porciona porcentajes de inhibición para prolactina en una -
serie de compuestos que caen dentro del alcance de la fórmu-
5 la II probada anteriormente al nivel de 10 µg./rata. En la
tabla, la columna 1 provee el nombre del compuesto y la co-
luna 2, el porcentaje de inhibición para prolactina.

TABLA

Nombre del Compuesto	% de Inhibición Prolactina
10 D-6-metil-8-(2-metilsulfiniletil) ergolina	65
D-6-metil-8-(N-formil)aminometilergolina	56
D-6-metil-8-(N-metanosulfonil)aminometilergolina	50

15 Otros compuestos proporcionados por la fórmula II tienen una acción de inhibición de la prolactina a un nivel de 10 ug./por rata pero tendría una acción más significativa a niveles más altos (100 ug. a 1 mg.).

20 Como inhibidores de prolactina, los compuestos son útiles en el tratamiento de la lactación apropiada tal como la lactación posterior al parto indeseada así como la galactorrea. Adicionalmente, se pueden utilizar para tratar adenocarcinomas dependientes de la prolactina y tumores -
de la pituitaria que segregan prolactina así como otro tipo de males, como los siguientes: síndrome de Forbes - Albright, síndrome de Chiari-Frommel, ginecomastia propiamente dicha
25 y ginecomastia ocurrente como un resultado de la administración de esteroides estrogenicos para la hipertrofia prostática, el mal fibrocistico del busto (nódulos benignos) tratamiento profiláctico del cáncer del busto, así como el desarrollo del busto resultante de la administración de drogas
30 psicótropicas, por ejemplo, tórazina, o para tratamien-

1 to de hipertrofia prostática misma.

5 Las nuevas ergolinas de la fórmula (II), incluyendo las sales de estas que son farmacéuticamente aceptables se pueden administrar a un sujeto para inhibir la secreción de prolactina. El compuesto se puede formular en una forma adecuada y administrarse parenteralmente u oralmente a un sujeto en cantidades que varían desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 10 mg./kg., de peso del cuerpo desde 1 hasta 4 veces cada día. Los nuevos compuestos de la fórmula (II) son especialmente adecuados para la administración oral, y se formulan preferiblemente para la administración oral y se suministran en tabletas, suspensiones o en cápsulas. La administración parenteral se puede efectuar formulando los nuevos compuestos para la inyección subcutánea, intravenosa e intramuscular. Los compuestos de la fórmula (II) se formularán en procedimientos standard utilizando diluyentes comunes, excipientes y vehículos tales como almidón, lactosa, talco, estearato de magnesio u otros excipientes comunmente empleados en farmacia.

15
20 Los siguientes ejemplos que se detallan se proporcionan como modalidades representativas de la presente invención. Sin embargo, estos ejemplos no deberían de entenderse como limitadores de la invención a aspectos particulares que se mencionan en ellos.

25 EJEMPLO 1

30 Una solución de 2,4 g. de hidruro de sodio en 60 ml. de dimetilsulfoxido se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta elevar su temperatura a 80°C., durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 25°C y se le agregó en una forma de goteo

1 una suspensión de 1,44 g. de D-6-metil-8-clorometilergolina
en 100 ml. de dimetil sulfóxido durante 60 minutos. La
mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno
a la temperatura ambiente durante 3 1/2 horas. La mezcla
5 de reacción se enfrió hasta 5°C en un baño de agua helada
y se agregaron 100 ml. de agua. La mezcla de reacción acuosa
se extrajo con diclorometano y los extractos orgánicos
se lavaron con agua, se secaron y el disolvente se eliminó
por medio de presión reducida, proporcionando una espuma.
10 La espuma se recristalizó en etanol para proporcionar 1,30
g. de D-6-metil-8-(2-metilsulfiniletil)ergolina.

El punto de fusión fue de 203-205°C.

Análisis Calculado para $C_{13}H_{24}N_2OS$

15 Teórico: C, 68,32; H, 7,64; N, 8,85; S, 10,13

Encontrado: C, 68,07; H, 7,71; N, 9,00; S, 10,49

EJEMPLO 2

Una solución de 410 mg. de D-6-metil-8-(2-metilsulfiniletil)ergolina, preparada como se describió en el
Ejemplo 1 anterior, en 75 ml. de tetrahydrofurano se agitó
20 mientras que se agregaron 0,10 ml. de ácido metanosulfónico
en 10 ml. de tetrahydrofurano. La mezcla de reacción se filtró,
se recristalizó en una mezcla de metanol tetrahydrofurano
y se secó para producir 340 mg. de D-6-metil-8-(2-metilsulfiniletil)ergolina metanosulfonato como un sólido cristalino.
25 El punto de fusión fue de 224-5°C.

Análisis Calculado para $C_{19}H_{28}N_2O_4S_2$

Teórico: C, 55,31; H, 6,84; N, 6,79; S, 15,54

Encontrado: C, 55,08; H, 7,10; N, 6,62; S, 15,25

1

EJEMPLO 3

5

Una solución de 960 mg. de hidruro de sodio en 100 ml. de dimetilsulfóxido se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 80°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua helada y se agregaron en forma de goteo 1,0 ml. (25 mM) de formamida. La mezcla de reacción se calentó hasta llevarla a una temperatura de 250°C y se agregó una suspensión de 1,0 g. de D-6-metil-8-metanosulfonilmetilergolina en 50 ml. de dimetilsulfóxido. La mezcla de reacción se calentó hasta una temperatura de 700°C., bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 - 1/2 horas y luego se enfrió a 250°C., se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se saturó con cloruro de sodio, se se-
15
có con sulfato de sodio y se evaporó para producir 410 mg. de D-6-metil-8-(N-formil)aminometilergolina caracterizada por un infrarrojo con un máximo en 1670 cm⁻¹ para la amida > C=O, y un patrón en el espectrógrafo de masas con un pico en m/e = 283.

10

15

20

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

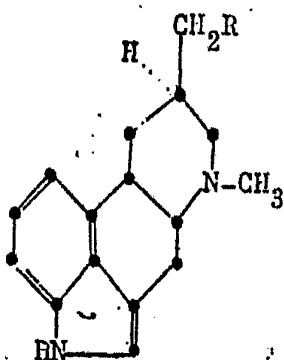
REIVINDICACIONES

25

1. Un procedimiento para la preparación de nuevas 6-metil-8 β -(sustituído)metilergolinas útiles como inhibidoras de la prolactina de fórmula general

30

1



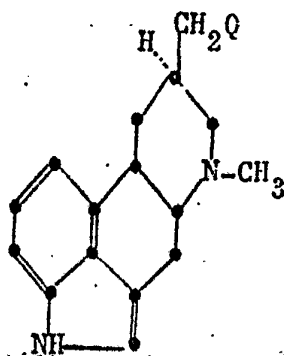
5

(II)

10

en donde: R es CH₂SOCH₃, o NHR₁ en la cual R₁ es metanosulfo-
fonilo o formilo; y las sales de adición ácida farmacéuti-
camente aceptables que no son tóxicas, cuyo procedimiento
se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de la fórmu-
mula

15



(III)

20

donde Q es un grupo fácil de reemplazar, con un derivado -
carbanion nucleofilico de dimetil sulfóxido, formamida o
metanosulforamida en un disolvente no acuoso, a una tempe-
ratura de -70 a 100°C, durante 1 a 30 horas en presencia -
de una base fuerte.

25

2. El procedimiento de la reivindicación 1
para la preparación de D-6-metil-8-(2-metilsulfiniletil)-
ergolina el cual se caracteriza por la reacción de D-6-me-
til-8-clorometilergolina con dimetil sulfóxido en la presen-
cia de una base fuerte.

30

3. El procedimiento de acuerdo a la reivin-
dicación 2 en donde la base fuerte es hidruro de sodio.

4. El procedimiento de la reivindicación 1

1

para la preparación de D-6-metil-8-(N-formil)aminometilergolina el cual se caracteriza por la reacción de la D-6-metil-8-metanosulfonilmetilergolina con formamida en la presencia de una base fuerte.

5

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4 en donde la base fuerte es hidruro de sodio.

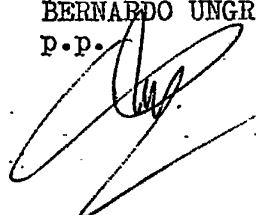
6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 6-METIL-8
-(SUSTITUIDO)METILERGOLINAS.

10

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

15

Madrid, 5 de Diciembre 1.975
BERNARDO UNGRIA
P.P.



20

25

30