



ESPAÑA

| | | |
|---------|----------------------------|----------|
| (10) ES | (11) NUMERO | (12) A 1 |
| | 443.279 | |
| (13) | (14) FECHA DE PRESENTACION | |
| | 5 Diciembre 1975 | |

Δ1 443.279 770416 C 07 D 45/704

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|-------------------|-------------------|----------------|
| (15) PRIORIDADES: | (16) FECHA | (17) PAIS |
| (18) NUMERO | 6 Diciembre 1.974 | ESTADOS UNIDOS |
| 530.320 | | |

| | | |
|--------------------------|----------------------------------|--|
| (19) FECHA DE PUBLICIDAD | (20) CLASIFICACION INTERNACIONAL | (21) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07D, A61K | |

(22) TITULO DE LA INVENCION:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 6-METILERGOLINAS 8,8-DISUBSTITUIDAS.

(23) SOLICITANTE (S)
ELI LILLY AND COMPANY

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

(24) INVENTOR (ES)
Nicholas James Bach y Edmund Carl Kornfeld, ambos de nacionalidad estadounidense, Dichos inventores ceden sus derechos a la compañía solicitante.-

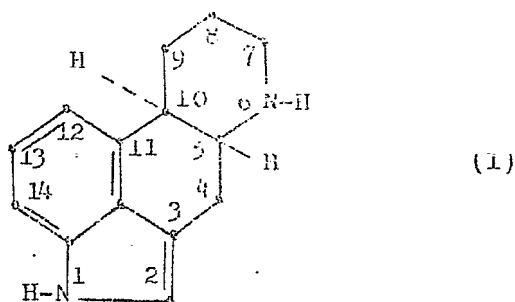
(25) TITULAR (ES)

(26) REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOEBEL

BAD ORIGINAL

1 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar 6-metilergolinas 8,8-disustituidas y sus derivados de las mismas que son inhibidores de la prolactina.

5 Los compuestos a base del sistema cíclico de ergolina



10 tienen una variedad sorprendente de actividades farmacéuticas. Por ejemplo, el ácido lisérgico e isolisérgico son 8-carboxi-6-metil-9-ergolenos. Las amidas del ácido lisérgico, muchas de las cuales tienen propiedades farmacológicas valiosas y únicas, incluyen los alcaloides oxitócicos que se presentan en forma natural - ergocornina, ergocriptina, ergonovina, ergocristina, ergosina, ergotamina - y oxitócicos sintéticos tales como metergina, así como también el alucinógeno sintético - diotilamida de ácido lisérgico o LSD. Las amidas correspondientes de la 6-metil-8-carboxi-ergolina, conocidas generalmente como alcaloides dihidroergot, son agentes oxitócicos de potencia inferior y también de toxicidad inferior que los alcaloides ergot. Recientemente, se ha encontrado por Clement Semonsky, Meites y sus diversos colaboradores, que muchas drogas relacionadas con ergot tienen actividad como inhibidor de la prolactina, incluyendo la ergocornina, la dihidroergocornina, la 2-bromo-alfa-ergocriptina y la d-6-metil-8-ciano-6-metilergolina. Las referencias que modalizan algunas de las

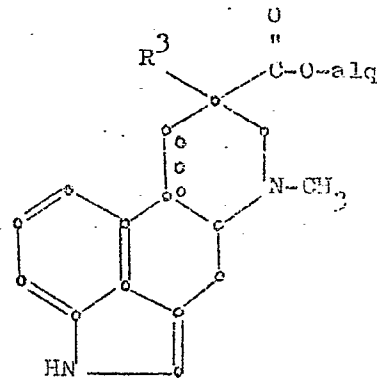
15
20
25
30

1 hallazgos más recientes en este campo de la farmacología de
la ergolina son las siguientes: Nagasawa y Meites, Proc. Soc.
Exp't'l. Biol. Med. 135, 469 (1970); Lutterbeck y otros,
Brit. Med. J., 228 (24 de julio de 1971); Heuson y otros,
5 Europ. J. Cancer, 353 (1970); Coll. Czech. Chem. Commun., 33,
577 (1968); Nature, 221, 666 (1969); Seda y otros, J. Reprod.
Fert., 24, 263 (1971); Mantle y Finn. id, 441; Semonsky y co.
laboradores, Coll. Czech. Chem. Comm., 36, 2200 (1971); Schaar
y Clemens, Endocr., 90, 285-8 (1972); Clemens y Schaar. Proc.
10 Soc. Exp. Biol. Med., 139, 659-662 (1972) y Sweeney, Clemens,
Kornfeld y Poore, 64th Annual Meeting, American Association
Cancer Research, Abril de 1973. Las patentes recientemente
concedidas en el campo de los derivados de la ergolina o los
derivados del ácido lisérgico, incluyen las siguientes: Pa-
15 tente de los Estados Unidos 3,704,233, Patente de los Estados
Unidos 3,709,891, Patente de los Estados Unidos 3,585,201, -
Patente de los Estados Unidos 3,666,762, Patente de los Esta-
dos Unidos 3,586,683, Patente de los Estados Unidos 3,717,640
y Patente de los Estados Unidos 3,592,816.

20 Se han preparado únicamente unas cuantas ergo-
linas 8,8-disustituidas. La mayoría de estos compuestos tam-
bién tiene un sustituyente en el nitrógeno del indol produ-
ciendo de esta manera un derivado 1,8,8-trisustituido. Por
ejemplo, Baker y otros, en una publicación en Molecular Phar-
25 macology, 9, 23 (1973), reportó la p-bromoanilida del ácido
1,8-dimetil-D-lisérgico. Este compuesto no mostró actividad
alucinogénica, en contraste con la p-bromoanilida de ácido -
5-lisérgico. El mismo compuesto se menciona en Science, 178,
614 (1972). Troxler y Hofmann, Helvetica Chemica Acta. 40,
30 1722 (1957) prepararon el derivado 8-metilico de la dietilamini-

1 da del ácido D-isolisérgico, estableciendo que, sin embargo,
fueron incapaces de obtener sustitución en C₈ utilizando el
éster metílico del ácido dihidrolisérgico y el agente de al-
5 quilación utilizado con éxito con el ácido lisérgico mismo; a
saber, el yoduro de metilo y la amida de potasio. Estos auto-
res también prepararon la dietilamida del ácido 8-etil-D-isolisérgico y la dietilamida del ácido 1,8-dimetil-D-isolisérgico.
10 No se menciona en la literatura el 9-ergoleno 8,8-disubstituido en el cual los substituyentes en 8 son diferentes a los grupos amida y en donde la posición 1 no está substituida.
No se mencionan en la literatura las 6-metil-ergolinas 8,8-disubstituidas.

El procedimiento para preparar los compuestos
novedosos de la fórmula general

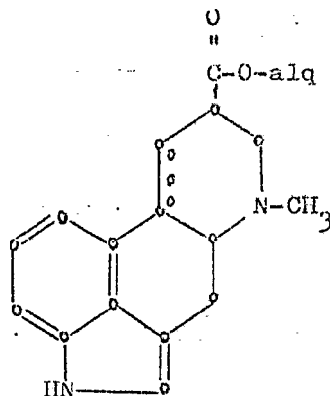


15 en donde R³ es carboalcoxi de C₁-C₃ o CH₂Z', en donde Z' es
-H o -CN;

Alq es alquilo de C₁-C₃;

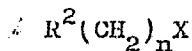
25 la línea discontinua representa la presencia opcional de un doble enlace; y

30 las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, no tóxicas de los mismos, se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general



(III)

en donde alq y la línea discontinua se definen como antes, con un reactivo de fórmula



en donde R^2 es $-CH_3$, $-CH_2$,

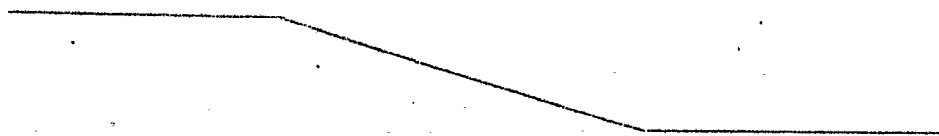
$-C(=O)-O-$ alq, en donde alq se define como antes;

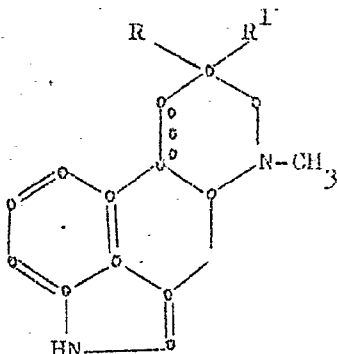
n es 0 o 1; y

X es halógeno, en presencia de una base no hidrolítica.

Se utiliza una base no hidrolítica fuerte tal como amida de sodio, amida de litio, amida de potasio, tetrametilpiperidida de litio y diisopropilamida de potasio, para reemplazar el hidrógeno en C_8 para formar un anión, cuyo anión reacciona después con el reactivo $R^2(CH_2)_nX$.

Los compuestos de la fórmula IV pueden hacerse reaccionar adicionalmente para formar otros compuestos valiosos. Estos otros compuestos valiosos formados de los compuestos de la fórmula IV están representados por un compuestos de la fórmula general





(II)

en donde R es alq o carboalcoxi de C₁-C₃;
 R¹ es carboxilo, carboalcoxi de C₁-C₃, o CH₂Z,
 en donde Z es H, OH, CN, OSO₂alq, Y-fenilo, o
 Y-alq, en donde Y es S u O;
 alq es alquilo de C₁-C₃; y
 la línea discontinua representa la presencia op-
 cional de un doble enlace; y
 sus sales de adición de ácido farmacéuticamente
 aceptables, no tóxicas.

Los compuestos de la fórmula II, en los cuales
 R es carboxilo, se preparan hidrolizando el compuesto carboni-
 coxi correspondiente de la fórmula IV. Los compuestos de la
 fórmula II, en los cuales R¹ es CH₂Z, en donde Z es hidroxilo
 se preparan mediante reducción con hidruro de litio aluminio
 del agrupamiento éster correspondiente de los compuestos de
 la fórmula IV. Los compuestos de la fórmula II, en los cuales
 Z es cianuro se preparan formando primero el éster mesilato
 del derivado de hidroximetilo (los compuestos de la fórmula
 II, en donde R¹ es CH₂Z, y Z es OH) y reemplazando después el
 radical mesilato con cianuro mediante el empleo de cianuro de
 sodio. Los compuestos de la fórmula II, en los cuales Z es Y-
 fenilo o Y-alq, se preparan en una forma similar haciendo reac-
 cionar el éster mesilato con fenol o fenilmercaptano, un alcali-

1 no1 inferior o un alquilmercaptano inferior.

 También incluidas dentro del alcance de esta
 invención, se encuentran las sales de adición de ácido far-
 macéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula IV
5 formadas con un ácido no tóxico. Estas sales farmacéuticamen-
 te aceptables incluyen sales derivadas de ácidos inorgánicos
 tales como: ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfóri-
 co, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, -
 ácido nitroso y ácido fosforoso, así como también sales deri-
10 vadas de ácidos orgánicos no tóxicos tales como ácidos alifá-
 ticos mono y dicarboxílicos, ácidos alcanóicos fenilo-subs-
 tituido, ácidos hidroxialcanóicos y alcanodióicos, ácidos arc-
 máticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos. Dichas sa-
 les farmacéuticamente aceptables incluyen también el sulfato,
15 el piro sulfato, el bisulfato, el sulfito, el bisulfito, el -
 nitrato, el fosfato, el fosfato monoácido, el fosfato diácido,
 el metafosfato, el pirofosfato, el cloruro, el bromuro, el
 yoduro, el fluoruro, el acetato, el propionato, el decanoato,
 el caprilato, el acrilato, el formiato, el isobutirato, el ca-
20 prato, el heptanoato, el propiolato, el oxalato, el malonato,
 el succinato, el suberato, el sebacato, el fumarato, el malea-
 to, el mandelato, el butin-1,4-dicato, el hexino-1,6-dicato,
 el benzoato, el clorobenzoato, el metilbenzoato, el dinitroben-
 zoato, el hidroxibenzoato, el metoxibenzoato, el ftalato, el
25 tereftalato, el bencenosulfonato, el toluensulfonato, el clo-
 robencenosulfonato, el xilensulfonato, el fenilacetato, el
 fenil-propionato, el fenilbutirato, el citrato, el lactato,
 el beta-hidroxi-butirato, el glicolato, el malato, el tartra-
 to, el metanosulfonato, el propanosulfonato, el naftalen-1-su-
30 fonato y el naftalen-2-sulfonato.

1 En la fórmula IV, el alquilo de C_1-C_3 incluye
los grupos metilo, etilo, propilo e isopropilo. El término
alcoxi de C_1-C_3 incluye de esta manera los términos metoxi,
etoxi y propoxi y el término carboalcoxi de C_1-C_3 incluye los
5 términos carbometoxi, carboetoxi, carbopropoxi y carboisopro-
poxi. En la fórmula IV, cuando el enlace Delta^{9,10} está satu-
rado, el compuesto se denomina una ergolina, pero cuando la
unión Delta^{9,10} está insaturado, el compuesto se denomina un
9-ergoleno. Los siguientes compuestos son ilustrativos del -
10 alcance de los compuestos de la fórmula IV:

Sulfato de D-6-metil-8alfa-etil-8beta-carbome-
toxi-ergolina

Acido D-8alfa-isopropil lisérgico

ácido D-8alfa-etil-lisérgico,

15 ácido D-8alfa-etil-dihidrolisérgico,

ácido D-8beta-metilolisérgico

maleato de D-6-metil-8beta-etil-8alfa-carbo-
propoxi-9-ergoleno,

20 D-6-metil-8beta-cianometil-8alfa-carboetoxi-9-
ergoleno

citrate de D-6-metil-8alfa-metoximetil-8beta-
carboetoxi-ergolina

lactato de D-6-metil-8beta-etoximetil-8alfa-
carboisopropoxi-9-ergoleno,

25 metanosulfonato de D-6-metil-8alfa-fenoximetil-
8beta-carbometoxi-ergolina,

D-6-metil-8beta-fenoximetil-8alfa-carboetoxi-9-
ergoleno

Acido D-8alfa-fenilmercaptometil-lisérgico

30 toluensulfonato de ácido D-8alfa-metilmercapto-

1 metil-iserérgico

ácido D- β -n-propilmercaptometil-isolisérgico.

5 Los compuestos de la fórmula IV son sólidos -
cristalinos blancos como lo son sus sales de adición de áci-
do formadas con ácidos no tóxicos.

10 Los compuestos de la fórmula IV son útiles como
inhibidores de la prolactina y/o tienen actividad en el sis-
tema nervioso central. La inhibición de la secreción de pro-
lactina por los compuestos de la fórmula IV, se hace evidente
por el siguiente experimento. Se utilizaron ratas macho adul-
to de la cepa Spraque-Dawley que pesan aproximadamente 200 g.
Todas las ratas se alojaron en un cuarto con aire acondiciona-
do con iluminación controlada (luces de 6 a.m. a 8 p.m.) y se
15 alimentaron con comida de laboratorio y agua ad libitum.

20 En cada experimento, las ratas fueron extermina-
das mediante decapitación, y se analizaron en cuanto a prolac-
tina alícuotas de 150 μ l de suero. Cada rata macho recibió una
inyección intraperitoneal de 2.0 mg. de reserpina en suspen-
sión acuosa, 18 horas antes de la administración del derivado
de ergolina. El propósito de la reserpina fue mantener los ni-
veles de prolactina uniformemente elevados. Los derivados de
ergolina bajo pruebas se disolvieron en etanol al 10 por cien-
to en una concentración de 10 μ g/ml, y se inyectaron intrape-
ritonealmente en una dosis normal de 50 μ g/kg. Cada compuesto
se administró a un grupo de 10 ratas y un grupo de control de
25 10 machos intactos recibió una cantidad equivalente de etanol
al 10 por ciento. Una hora después del tratamiento, se exte-
minaron todas las ratas mediante decapitación, y el suero se
30 recogió y se analizó en cuanto a prolactina, según se descri-

1 bió previamente.

5 La diferencia entre el nivel de prolactina de las ratas tratadas y el nivel de prolactina de las ratas de control da el porcentaje de inhibición de la secreción de - prolactina atribuible a los compuestos de la fórmula IV. El cuadro que sigue da los porcentajes de inhibición de prolactina para una serie de compuestos que entran dentro del alcance de la fórmula IV anterior, probada en el nivel de 10 $\mu\text{g}/\text{rata}$. En el cuadro, la columna 1 da el nombre del compuesto y la columna 2, el porcentaje de inhibición de prolactina.

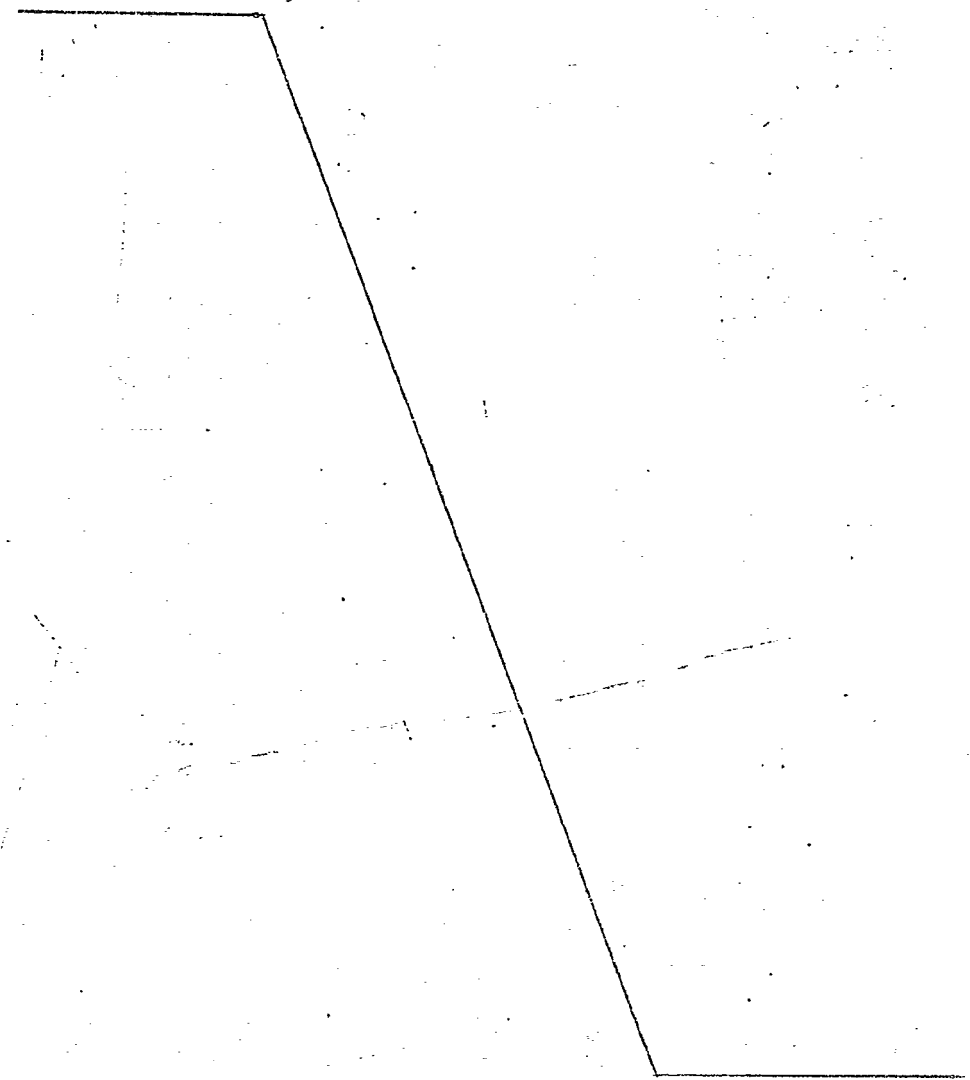
10

15

20

25

30



CUADRO

% de Inhibición
de Prolactina

Nombre del compuesto

D-6-metil-8alfa-cianometil-8beta-carbometoxi-ergolina

D-6,8alfa-dimetil-8beta-carbometoxi-ergolina

D-6,8alfa-dimetil-8beta-carbometoxi-9-ergoleno

57

62

45

1

5

10

15

20

25

30

1

CUADRO

5

Nombre del compuesto

D-6-metil-8alfa-cianometil-8beta-carbometoxiergolina

D-6,8alfa-dimetil-8beta-carbometoxiergolina

10

D-6,8alfa-dimetil-8beta-carbometoxi-9-ergoleno

15

20

25

30

CUADRO

% de Inhibición
de Prolactina

ergolina

57

62

10.

45

1 Otros compuestos proporcionados por la fórmula
IV tienen una acción de inhibición de prolactina en el nivel
de 10 µg/rata, pero tendrían una acción más significativa a
niveles más elevados (100 µg a 1 mg.).

5 Como inhibidores de la prolactina, los compues-
tos son útiles en el tratamiento de una lactancia inapropia-
da tal como la galactorrea y la lactancia pos-parto indesea-
da. Además pueden utilizarse para tratar adenocarcinomas de-
pendientes de la prolactina y tumores de la pituitaria de se-
10 creción de prolactina, así como también las siguientes alte-
raciones: síndrome de Forbes - Albright, síndrome de Chiari -
Frommel, la ginecomastia misma y la ginecomastia que se pre-
senta como resultado de la administración de esteroides estro-
génicos para la hipertrofia prostática, la enfermedad fibro-
15 cística del busto (nódulos benignos), el tratamiento profilác-
tico del cáncer del busto y del desarrollo del busto que re-
sulta de la administración de medicamentos psicotrópicos, por
ejemplo, toracina o para la hipertrofia prostática misma.

20 Al emplear los compuestos de la fórmula IV para
inhibir la secreción de prolactina, se suspende una 6-metilergo-
lina 8,8-disustituida o una sal de la misma con un ácido far-
macéuticamente aceptable en aceite de maiz y la suspensión se
inyecta parenteralmente o se suministra como alimento a un ma-
25 mífero hembra en cantidades que varían de 0,01 a 10 mg/kg/día
de peso del mamífero. Se prefiere la administración oral. Si
se utiliza la administración parenteral, la inyección es pre-
feriblemente por vía subcutánea, utilizando una formulación far-
macéutica apropiada. Otras formas de administración parentera-
30 les tales como las vías intraperitoneal, intramuscular o intra-
venosa son igualmente efectivas. En particular, con la adminis-

1 tración intravenosa o intramuscular, una sal farmacéuticamen-
te aceptable, soluble, de una 6-metilergolina 8,8-disubsti-
tuida, preferiblemente la sal metanosulfonato, de conforma-
5 de una sal de la misma, puede mezclarse también con excipien-
tes farmacéuticos normales y cargarse en cápsulas de gelati-
na telescopiables vacías o prensarse en tabletas.

Los compuestos tienen también una actividad de-
presora del sistema nervioso central y, por lo tanto, son úti-
10 les como sedantes generales. Por ejemplo, el maleato de D-6-
metil-8alfa-carbometoxi-8beta-cianometil-9-ergoleno y el com-
puesto 8alfa-carbometoxi-8beta-metilico correspondientes, ma-
nifiestan dicha actividad.

Los siguientes ejemplos de referencia, designa-
15 dos con letras, ilustran los compuestos de la fórmula II, los
cuales pueden obtenerse mediante la reacción ulterior de los
compuestos de la fórmula IV.

EJEMPLO A

20 Se preparó una solución que contiene 700 mg. de
D-6,8beta-dimetil-8alfa-carbometoxi-ergolina en 100 ml. de tetra-
hidrofurano a los cuales se agregaron en pequeñas porcio-
nes 700 mg. de hidruro de litio aluminio. La mezcla resultant-
te se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de ni-
trógeno durante aproximadamente tres cuartos de hora. La mez-
25 cla de reacción se enfrió y el hidruro de litio aluminio en
exceso se descompuso mediante la adición de acetato de etilo.
La mezcla de reacción se diluyó después con agua y la D-6,8beta-
ta-dimetil-8alfa-hidroxi-ergolina formada en la reacción
anterior se extrajo en cloroformo. La capa cloroformica se se-
30 paró y se secó. La evaporación del disolvente dejó como resi-

1 duo D-6, 8beta-dimetil-8alfa-hidroxi-metilergolina que fundió a aproximadamente 219-221° C. con descomposición después de recristalización en una mezcla disolvente de éter-hexano.

 Análisis Calculado: C, 75,52; H, 8,20; N, 10,30;

5 Encontrado: C, 75,46; H, 8,24; N, 10,08.

 La reducción anterior se repitió con D-6,8alfa-dimetil-8beta-carbometoxi-ergolina para preparar D-6,8alfa-dimetil-8beta-hidroxi-metilergolina que funde a aproximadamente 222-4°C, con descomposición después de recristalización en acetato de etilo.

10

 Análisis calculado: C, 75,52; H, 8,20; N, 10,36;

 Encontrado: C, 75,43; H, 8,37; N, 10,11.

EJEMPLO B

 Siguiendo el procedimiento del ejemplo A, se redujeron 2,1 g. de D-6,8alfa-dimetil-8beta-carbometoxi-ergolina al derivado 8beta-hidroxi-metilico correspondiente con hidruro de litio aluminio. El producto crudo de la reacción se disolvió en 50 ml. de piridina y se agregaron 0,9 ml. de cloruro de metanosulfonilo (cloruro de mesilo) en forma de gotas. La mezcla de reacción se tapó, se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 minutos, y después se vertió en bicarbonato de sodio acuoso. La D-6,8alfa-dimetil-8beta-mesiloxi-metilergolina formada en la reacción anterior se extrajo con cloroformo. La separación y el secado de la capa clorofórmica seguidos por la evaporación del cloroformo, dió origen a un residuo el cual proporcionó D-6,8alfa-dimetil-8beta-mesiloxi-metilergolina que funde a 176-8°C., después de recristalización en etanol.

15

20

25

 Análisis calculado: C, 62,04; H, 6,94; N, 8,04;

30 Encontrado: C, 61,98; H, 7,10; N, 7,96.

1 La reacción anterior se repitió con la D-6,8beta-
ta-dimetil-8alfa-carbomoxi ergolina como material de parti-
da. La D-6,8beta-dimetil-8alfa-mesiloximetilergolina así pre-
parada, fundió a aproximadamente 160°C., con descomposición
5 después de recristalización en éter.

Análisis calculado: C, 62,04; H, 6,94; N, 8,04;
S, 9,20;

Encontrado: C, 61,75; H, 7,20; N, 8,31;
S, 9,19.

10 EJEMPLO C

Se preparó una mezcla de reacción a partir de
200 mg. de D-6,8beta-dimetil-8alfa-metiloximetilergolina,
200 mg. de cianuro de sodio en 25 ml. de sulfóxido de dimeti-
lo (SODM). La mezcla se calentó a 100-120°C., durante aproxi-
15 madamente 2,25 horas. La mezcla de reacción se vertió después
en agua y la D-6,8beta-dimetil-8alfa-cianometilergolina for-
mada en la reacción anterior se extrajo con acetato de etilo.
El extracto de acetato de etilo se separó y se secó y se eva-
poró del mismo el acetato de etilo. La recristalización del
20 residuo resultante en etanol produjo D-6,8beta-dimetil-8alfa-
cianometilergolina que funde a 250-5°C., con descomposición.

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

Encontrado: C, 77,58; H, 7,78; N, 15,12.

25 Siguiendo el procedimiento anterior, se hizo re-
accionar D-6,8alfa-dimetil-8beta-mesiloximetilergolina con
cianuro de sodio para producir el compuesto 8beta-cianometil-
co correspondiente. El compuesto se separó del material de par-
tida mediante cromatografía sobre florisil utilizando cloroformo
que contiene 2 por ciento de etanol como eluyente. La D-6,8-
30 alfa-dimetil-8beta-cianometilergolina así preparada fundió a

1 195-6°C., después de recristalización del material purificado mediante cromatografía a partir de una mezcla disolvente de benceno-hexano.

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

5 Encontrado: C, 77,72; H, 7,57; N, 14,63.

EJEMPLO D

10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo C, se hizo reaccionar D-6,8beta-dimetil-8alfa-mesiloximetilergolina con la sal de sodio de tiofenol en dimetilformamida para producir D-6,8beta-dimetil-8alfa-fenilmercaptometilergolina. La mezcla de reacción se sometió a un lavado de hidróxido de potasio al 5% para separar cualquier tiofenol sin reaccionar. La D-6,8beta-dimetil-8alfa-fenilmercaptometilergolina así formada se purificó mediante cromatografía sobre Florisil utilizando cloroformo que contiene 2 por ciento de etanol como eluente. La recristalización del residuo que resulta de la evaporación del disolvente de las fracciones cromatográficas, mostró que contenía D-6,8beta-dimetil-8alfa-fenilmercaptometilergolina mediante cromatografía en capa delgada dando origen a un material purificado que funde a 157-8°C., después de recristalización en etanol.

15

20

Análisis calculado: C, 76,20; H, 7,23; N, 7,73;

S, 8,84;

Encontrado: C, 75,99; H, 7,04; N, 7,50;

25

S, 8,99.

30

Se llevó a cabo el mismo procedimiento en el material de partida de 8beta-mesiloxi correspondiente para producir D-6,8alfa-dimetil-8beta-fenilmercaptometilergolina que fundió a 217-8°C., con descomposición después de recristalización en etanol.

1 rofórmico se desechó. La capa acuosa alcalina se concentró a
aproximadamente 50 ml. y se filtró la torta del filtro se la
vó con agua, etanol y éter, y se disolvió en una pequeña can-
5 tidad de hidróxido de amonio, y la solución resultante se di-
luyó con agua. La solución alcalina resultante se concentró
al vacío y después se diluyó a un volumen de aproximadamente
50 ml. con agua. La solución se enfrió a aproximadamente
0°C., toda la noche y el precipitado resultante se separó me-
diante filtración. La torta del filtro se lavó nuevamente con
10 agua, etanol y éter. El secado de la torta del filtro produjo
D-6,8beta-dimetil-8alfa-carboxi-9-ergoleno (ácido alfa-meti-
lisolisérgico) que funde a 230-2°C., con descomposición.

Análisis calculado: C, 72,32; H, 6,43; N, 9,92;

Encontrado: C, 72,04; H, 6,22; N, 9,64.

15 Esta invención se ilustra adicionalmente por
los siguientes ejemplos específicos que muestran la prepara-
ción de los compuestos de la fórmula IV.

EJEMPLO 1

20 Se enfrió a aproximadamente -10°C., una solución
que contiene 11,5 g. de tetrametilpiperidina en 100 ml. de
tetrahidrofurano (THF). Se agregaron 50 ml. de n-butillitio
como una solución 1,6 molar en hexano, a un régimen tal que
la temperatura permaneció en la escala de -10 a -2°C., la mez-
cla resultante se agitó con enfriamiento bajo una atmósfera de
25 nitrógeno durante aproximadamente 20 minutos. Después se agre-
gó una solución de 5,7 g. de dihidrolisergato de metilo en 125
ml. de tetrahidrofurano a la mezcla de reacción, a un régimen
suficiente para mantener la temperatura en la escala de -10 a
-5°C. La mezcla de reacción resultante se agitó con enfriamien-
30 to bajo una atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 15

1
5
10
15
20
25
30

minutos, después de cuyo tiempo, se agregó rápidamente una solución de 3,6 g. de yoduro de metilo en 50 ml. de tetrahidrofurano. La temperatura se elevó de -9°C., a aproximadamente 1°C., y se dejó que continuara elevándose a 6°C., durante un período de 35 minutos. La mezcla de reacción se descompuso después mediante la adición de ácido acético acuoso. La capa ácida se diluyó con agua y después de hizo básica mediante la adición de bicarbonato de sodio sólido. La D-6,8-dimetil-8-carbometoxi-ergolina formada en la reacción anterior fue insoluble en la capa alcalina y se separó. El compuesto separado se extrajo en cloroformo. La capa cloroformica se separó y se secó, y el cloroformo se separó mediante evaporación. La cromatografía en capa delgada del residuo resultante indicó dos manchas menos polares que el material de partida de dihidroisergato de metilo. Estas manchas correspondieron a los dos isómeros, los isómeros alfa-metílico y beta-metílico, producidos mediante la reacción anterior. El residuo se redisolvió en cloroformo y se filtró a través de 250 g. de Florisil para producir una mezcla de dos isómeros que tienen la estructura de D-6,8-dimetil-8-carbometoxi-ergolina. Esta mezcla se cromatografió sobre 250 g. de florisil, utilizando una mezcla disolvente de cloroformo-éter como el eluyente, para producir D-6,8beta-dimetil-8alfa-carbometoxi-ergolina que funde a aproximadamente 136-8°C., en un rendimiento de 18 por ciento y el isómero 8alfa-metil-8beta-carbometoxi correspondiente que funde a aproximadamente 223-5°C., con descomposición que representa aproximadamente un rendimiento de 35 por ciento.

Análisis para D-6,8beta-dimetil-8alfa-carbometoxi-ergolina.

Calculado: C, 72,46; H, 7,53; N, 9,39;

1

Encontrado: C, 72,29; H, 7,28; N, 9,43.

Análisis para D-6,8alfa-dimetil-8beta-carbometoxi-ergolina.

Calculado : C, 72,46; H, 7,43; N, 9,39;

5

Encontrado: C, 72,73; H, 7,69; N, 9,64.

EJEMPLO 2

10

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, se alquiló 9,10-dihidrolisergato de metilo con cloroacetoni-
trilo en presencia de tetrametilpiperidina y n-butil litio en
tetrahidrofurano como disolvente para dar origen a una mezcla
de los isómeros 8alfa-carbometoxi-8beta-cianometílico y 8al-
fa-cianometil-8beta-carbometoxilico. El residuo que contiene

15

la mezcla de isómeros, preparado mediante la evaporación del
extracto de cloroformo de la elaboración de la mezcla de reac-
ción original, se sometió a cromatografía sobre fluorisil uti-
lizando cloroformo que contiene 5 por ciento de etanol como
eluyente. Se combinaron las fracciones que mostraron contener
cada isómero mediante cromatografía en capa delgada, el disol-
vente se evaporó de las mismas y se recristalizó el residuo.

20

La D-6-metil-8beta-cianometil-8alfa-carbometoxi-ergolina fue
el menos polar de los dos isómeros y se encontró en las pri-
meras fracciones. Este isómero fundió a 179-180°C., después
de recristalización en una mezcla disolvente de éter-hexano.

25

Análisis: C, 70,57; H, 6,55; N, 12,99;

Encontrado: C, 70,41; H, 6,55; N, 13,19.

30

La D-6-metil-8alfa-cianometil-carbometoxi-ergoli-
na isomérica fue más polar que su isómero pero menos polar
que el material de partida. El compuesto fundió a 220-3°C., con
descomposición después de separación mediante cromatografía y
cristalización en una mezcla disolvente de éter-hexano.

1 reacción se trató con ácido acético acuoso para descomponer
los compuestos organometálicos presentes y después se diluyó
con agua. La capa acuosa se hizo básica con hidróxido de amonio
acuoso diluido. El D-6,8beta-dimetil-8alfa-carbometoxi-9-
5 ergoleno y su isómero 8alfa-metil-8beta-carbometoxílico for-
mados en la reacción anterior, que son insolubles en la capa
alcalina acuosa se separaron y se extrajeron con acetato de
etilo. El extracto de acetato de etilo se separó, se lavó con
agua y después con cloruro de sodio acuoso saturado. Después
10 de separación y secado, se eliminaron los constituyentes vo-
látiles de la capa orgánica, mediante evaporación. Se filtró
una solución de cloroformo del residuo resultante a través de
florisil y se cristalizó D-6,8beta-dimetil-8alfa-carbometoxi-
9-ergoleno en la misma. La recristalización de D-6,8beta-di-
15 metil-8alfa-carbometoxi-9-ergoleno de una mezcla de éter-hexa-
no produjo cristales que funden a 117-9°C.

Análisis calculado: C, 72,95; H, 6,80; N, 9,45;

Encontrado: C, 73,17; H, 6,89; N, 9,24.

La cromatografía sobre florisil del residuo que
20 resulta de la evaporación a sequedad del licor madre de la re-
cristalización anterior utilizando cloroformo como eluyente,
produjo un material de partida de D-6,8beta-dimetil-8alfa-car-
bometoxi-9-ergoleno, y en fracciones intermedias, el D-6,8al-
fa-dimetil-8beta-carbometoxi-9-ergoleno que funde a 206-8°C.,
25 con descomposición después de recristalización en éter.

Análisis calculado: C, 72,95; H, 6,80; N, 9,45;

Encontrado: C, 72,68; H, 7,05; N, 9,43.

EJEMPLO 5

30 Se preparó una solución que contiene 1,6 g. de
diisopropilamina en 20 ml. de tetrahidrofurano. La solución se

1 enfrió a aproximadamente -45°C ., y se agregaron 10 ml. de so-
lución de n-butil-litio a la solución de diisopropilamina a
un régimen tal que la temperatura se mantuvo en la escala de
-45 a -35°C . El n-butil litio fue aproximadamente 1,6 moles
5 en solución de hexano. Después de que se completó la adición
de n-butil litio, la mezcla de reacción se agitó y se enfrió
bajo una atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 15
minutos. Se agregó una solución de 1,15 g. de lisergato de me-
tilo en 25 ml. de tetrahidrofurano, a un régimen tal que la
10 temperatura de la reacción podría mantenerse por debajo de
aproximadamente -35°C . Se agregaron 10 ml. de tetrahidrofura-
no adicional para disminuir la viscosidad de la solución. La
mezcla de reacción se enfrió y se agitó bajo una atmósfera de
nitrógeno durante aproximadamente 15 minutos. Después, se
15 agregó una solución que contiene 1,2 gramos de cloroacetoni-
trilo en 10 ml. de tetrahidrofurano. La temperatura de la mez-
cla de reacción se dejó calentar a aproximadamente 6°C ., du-
rante un período de 25 minutos, después del cual tiempo, la
mezcla de reacción se descompuso con ácido acético acuoso. La
20 mezcla de reacción ácida se diluyó con agua, y después se hizo
básica mediante la adición de bicarbonato de sodio sólido. La
capa alcalina se extrajo con cloroformo. El D-6-metil-8-ciano-
metil-8-carbometoxi-9-ergoleno, formado en la reacción anterior
que es insoluble en la solución alcalina, se hizo pasar a la
25 solución de cloroformo. La capa de cloroformo se separó y se
secó. La evaporación del cloroformo produjo un residuo que se
cromatografió sobre florisil utilizando cloroformo como eluyen-
te. El D-6-metil-8-cianometil-8-carbometoxi-9-ergoleno fue el
segundo componente que se eluye. Se combinaron las fracciones
30 que mostraron contener este compuesto y el disolvente se eva-

1 poró de las mismas. El residuo resultante se disolvió en éter,
y se agregó una solución de éter de ácido maleico para formar
maleato de D-6-metil-8-cianometil-8-carbometoxi-9-ergoleno
que fundió a 158-161°C., con descomposición después de recris-
5 talización en etanol. La sal maleato se convirtió nuevamente
a la base libre y se llevó a cabo un procedimiento de extrac-
ción de ácido-base normal. La re-extracción de D-6-metil-8-
cianometil-8-carbometoxi-9-ergoleno de la capa acuosa alcali-
na seguida por la conversión del residuo resultante a la sal
10 maleato correspondiente, reprodujo maleato de D-6-metil-8-
cianometil-8-carbometoxi-9-ergoleno que fundió a 176-7°C., con
descomposición, después de recristalización en éter.

Análisis calculado: C, 63,15; H, 5,30; N, 9,61;

Encontrado: C, 63,14; H, 5,05; N, 9,87.

15 EJEMPLO 6

Se preparan sales de las bases libres de la fór-
mula IV, diferentes a las sales maleato cuya preparación se
ilustra en el ejemplo 5, disolviendo la base libre en éter y
agregando una cantidad equivalente de un ácido no tóxico ade-
20 cuado, también en éter. Las sales así formadas, como por ejem-
plo las sales sulfato y fosfato, son insolubles en éter y pue-
den aislarse mediante filtración. Alternativamente, la base de
amina puede disolverse en etanol y agregarse un equivalente
del ácido como una solución etanólica. En este caso, ya que
25 las sales así formadas son solubles en la mezcla de reacción,
se aíslan por evaporación del disolvente, al vacío. Las sales
que pueden formarse mediante el procedimiento anterior, inclu-
yen entre otras las sales clorhidrato, sulfato, bromhidrato,
fosfato, fosfato ácido, fosfato diácido, acetato, maleato, -
30 succinato, tartrato, citrato, benzoato y p-toluensulfonato.

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

5

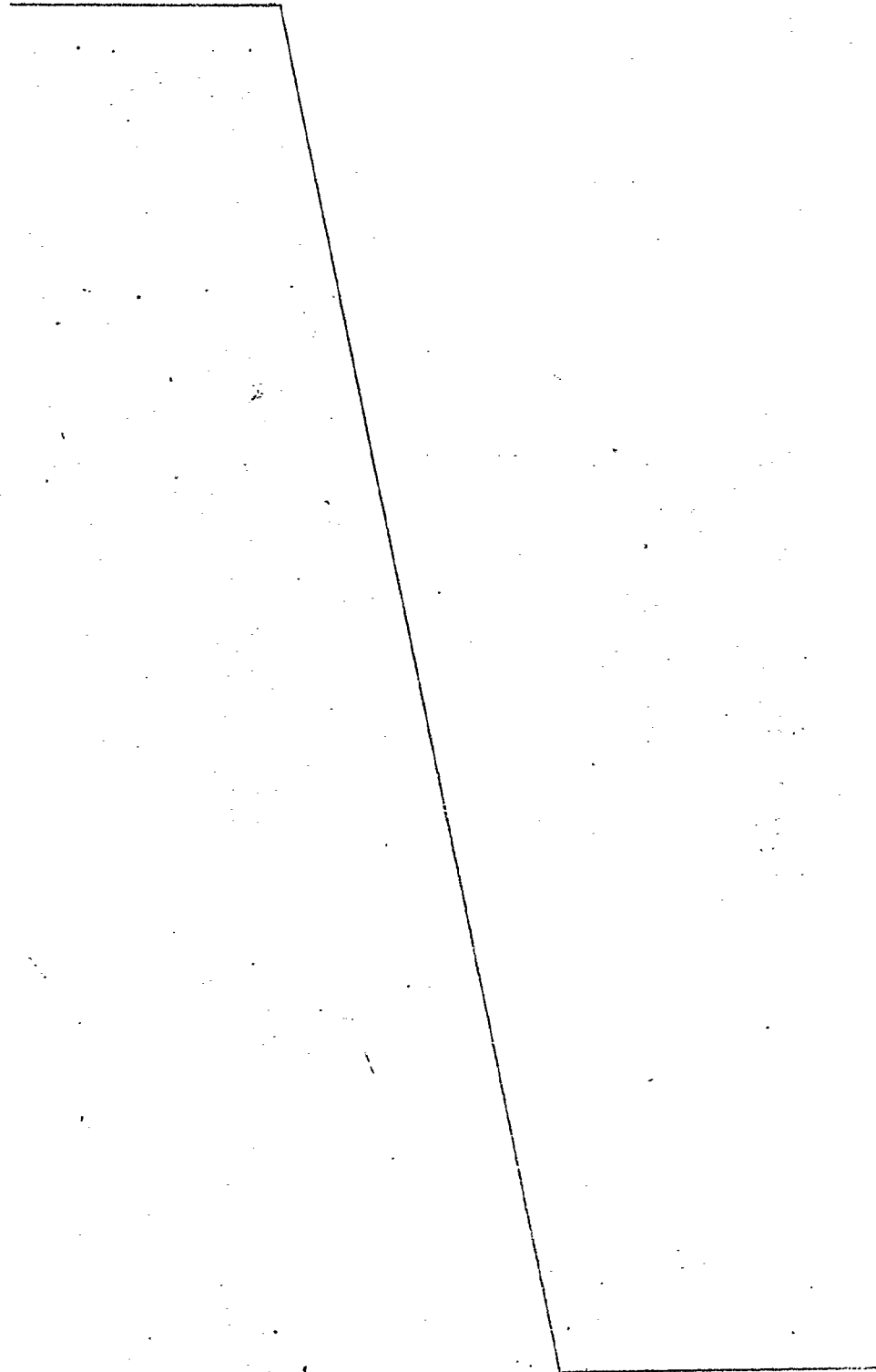
10

15

20

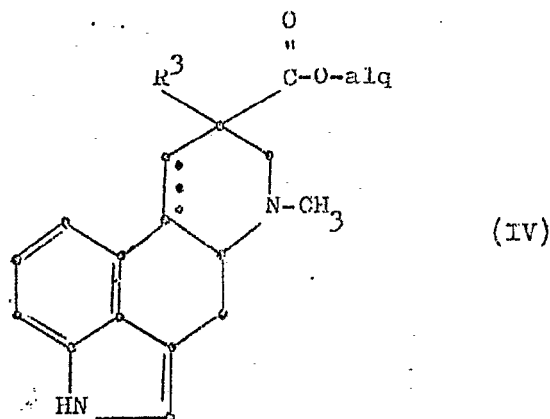
25

30



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de 6-metilergolinas 8,8-disubstituidas de fórmula general:



en donde R^3 es carboalcoxi de C_1-C_3 o CH_2Z' , en donde Z' es
-H o -CN;

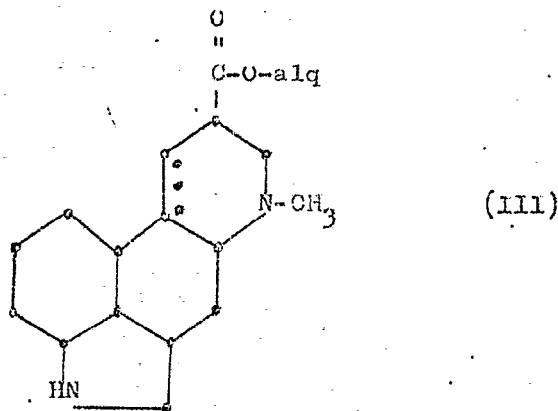
alk es alquilo de C_1-C_3

15 la línea discontinua representa la presencia opcional de un doble enlace; y

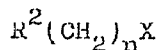
las sales de adición de ácido farmacéuticamente

aceptables, no tóxicas, de los mismos, que se ca-

20 racteriza por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general



1 en donde alq y la línea discontinua se definen como antes, con
un reactivo de la fórmula



5 en donde R² es -CH₃, -CN, O, en la cual alq es definida
como antes; -C-O-alq

n es 0 o 1; y

X es halógeno,

en presencia de una base no hidrolítica.

10 2. El procedimiento para la preparación de D-6,
8alfa-dimetil-8beta-carbometoxi ergolina que se caracteriza por
hacer reaccionar dihidrolisergato de metilo con yoduro de me-
tilo.

15 3. El procedimiento para la preparación de D-6,
8beta-dimetil-8alfa-carbometoxi ergolina que se caracteriza por
hacer reaccionar dihidrolisergato de metilo con yoduro de me-
tilo.

20 4. El procedimiento para la preparación de D-6-
metil-8beta-cianometil-8alfa-carbometoxi ergolina que se carac-
teriza por hacer reaccionar 9,10-dihidrolisergato de metilo con
cloroacetnitrilo.

25 5. El procedimiento para la preparación de D-6-
metil-8alfa-cianometil-8beta-carbometoxi ergolina que se carac-
teriza por hacer reaccionar 9,10-dihidrolisergato de metilo -
con cloroacetnitrilo.

6. El procedimiento para la preparación de D-6-
metil-8,8-dicarbometoxi ergolina que se caracteriza por hacer
reaccionar 9,10-dihidrolisergato de metilo con clorocarbonato
de metilo.

30 7. El procedimiento para la preparación de D-6,
8beta-dimetil-8alfa-carbometoxi-9-ergoleno que se caracteriza

1 por hacer reaccionar lisergato de metilo con yoduro de metilo

5 8. El procedimiento para la preparaci3n de D-6-
8alfa-dimetil-8beta-carbometoxi-9-ergolepo, que se caracteri-
za por hacer reaccionar lisergato de metilo con yoduro de me-
tilo.

9. El procedimiento para la preparaci3n de D-6-
metil-8-cianometil-8-carbometoxi-9-ergolepo que se caracteri-
za por hacer reaccionar lisergato de metilo con cloroacetoni-
trilo.

10 10. Se reivindica por 3ltimo como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invenci3n que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 6-METILERGOLINAS
8-8-DISUBSTITUIDAS.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado
en la presente memoria descriptiva que consta de veintiocho
p3ginas mecanografiadas.

Madrid, 5 de diciembre 1.975.

20 BERNARDO UNGRIA

P.P.


25

30