



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO 46789	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 7-Abril-1976	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
273.902	21-7-1972	ESTADOS UNIDOS.
16 FEB. 1977		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07B//A.61K	Nº 412.028 de 20-7-73

54 TITULO DE LA INVENCION
" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA NUEVA D-6-METIL-
ERGOLINA 2-SUSTITUIDA Y 8-SUSTITUIDA "

71 SOLICITANTE (S)
ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS, Indiana, U.S.A.

72 INVENTOR (ES) JAMES ALLEN CLEMENS; EDMUND CARL KORNFELD; y NICHOLAS
JAMES BACH, todos de nacionalidad estadounidense.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

CM.-

1 puestos de la estructura anterior indica que la estereoquí-
mica del derivado de ergolina es idéntica a la del ácido D-
lisérgico que es la forma que se encuentra en la naturale-
za.

5 Las sales de las ergolinas representadas por
la fórmula anterior pueden formarse con ácidos orgánicos e
inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Estas sales son
los sulfatos, como sulfato, piro-sulfato y bisulfato; sulfi-
tos, como sulfito y bisulfito; nitrato; fosfatos, como fos-
fato, fosfato monohidrógeno, fosfato dihidrógeno, metafosfa-
to y pirofosfato; haluros, como cloruro, bromuro, yoduro y
10 fluoruro; carboxilatos alifáticos C_1-C_{10} , como acetato, pro-
pionato, bicarbonato, caprilato, acrilato, formiato, isobu-
tirato, caproato, heptanoato y propiolato; dicarboxilatos
15 alifáticos C_2-C_{10} , como oxalato, malonato, succinato, sube-
rato, sebacato, fumarato, maleato, butil-1,4-dioato y hexin-
1,6-dioato; benzoatos, como benzoato, clorobenzoato, metil-
benzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato y metoxibenzoato;
ftalatos, como ftalato y tereftalato; arilsulfonatos, como
20 toluensulfonato, benzosulfonato, naftalensulfonato, p-cloro
benzosulfonato y xilensulfonato; citrato; α -hidroxialcano-
tos C_2-C_5 , como lactato, β -hidroxibutirato y glicolato; α -
hidroxialcanodioatos C_4-C_6 como maleato y tartrato; y al-
quilsulfonatos C_1-C_3 como metanosulfonato y propanosulfona-
to.

25 Los ácidos lisérgico e isolisérgico son 8-car-
boxi-6-metil- Δ^9 -ergolinas. Las amidas del ácido lisérgico,
muchas de las cuales poseen propiedades farmacológicas úni-
cas y valiosas, incluyen los alcaloides oxicóticos natura-
les - ergocornina, ergokriptina, ergonovina, ergocristina,
30

1 ergosina, ergotamina, etc. - y oxitócicos sintéticos como
metergina así como el alucinógeno sintético -. dietilamida
de ácido lisérgico o LSD. Las amidas de la 6-metil-8-carbo-
5 xiergolina, conocidas genéricamente como alcaloides dihidro
ergot, son agentes oxitócicos de menor potencia y también
de menor toxicidad que los alcaloides ergot propiamente di-
chos. La ergotamina, una Δ^9 -ergolina, ha sido utilizada en
el tratamiento de la migraña y recientemente se ha demostra
do que la ergocornina y la 2-bromo- α -ergokriptina son inhi
10 bidores de los tumores inducidos 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).

15 La D-6-metil-8-cianometilergolina fué prepara
da por primera vez por Semonsky y colaboradores en Coll.
Czech. Chem. Commun., 33, 577 (1968), y su uso en la preven
ción de la gravidez en ratas fué publicado por el mismo gru
po en Nature, 221, 666 (1969). Se indica que el compuesto
interfiere con la secreción de la hormona leuteotrópica hi-
20 pofisal y de las gonadotropinas hipofisales. También se ha
sugerido que el compuesto inhibe la secreción de prolacti-
na. [Véase Seda y colaboradores, J. Reprod. Fert., 24, 263
(1971) y Mantle y Finn, id., 441]. Semonsky y colaborado-
res, Coll. Czech. Chem. Comm., 36, 2200 (1971), han descri-
25 to la preparación de D-6-metil-8-ergolinilacetamida, un com
puesto que según se afirma posee efectos antifertilizantes
y antilactantes en las ratas. El efecto de estos compuestos
sobre las enfermedades neoplásticas es desconocido.

30 Esta invención es ilustrada además por los si
guientes ejemplos específicos.

PROCEDIMIENTO-1

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

Se disuelven unos 2,6 g de D-6-metil-8-cianometilergolina 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 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 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, a saber, D-2-(1',3'-ditiaciclo-pentan-2'-il)-6-metil-8-cianometilergolina formada en la reacción anterior. Por cromatografía sobre Florisil empleando una mezcla disolvente de cloroformo-etanol 19:1 como eluyente se obtiene la fracción en la que en cromatografía de capa fina predomina una mancha distinta de la atribuible al material de partida. Estas fracciones 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-cianometilergolina que funde a unos 239-242°C con descomposición.

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

1 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 sus-
pensión etanólica en una mezcla de 16 ml de dimetilformami-
5 da 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-ciano-
metilergolina en 70 ml de acetona y 70 ml de dimetilformami-
da. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante ho-
ra y media aproximadamente. El catalizador de níquel Raney
10 se separa por filtración y la torta del filtro se lava va-
rias veces con acetona. Después el filtrado se diluye con
agua y con solución acuosa de bicarbonato sódico. A conti-
nuación el filtrado se extrae con cloroformo, se separa la
capa clorofórmica y se seca y el cloroformo se evapora a va-
15 cío. El residuo resultante se diluye con agua para dar un
aceite amarillo que se disuelve en acetato de etilo. La so-
lución 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
20 para dar un residuo que contiene D-2,6-dimetil-8-cianometil-
ergolina. Por cristalización del residuo de etanol se obtie-
ne el material de partida que no ha reaccionado. Una solu-
ción clorofórmica del sólido procedente del filtrado se cro-
matografía sobre Florisil empleando como eluyentes el cloro-
25 formo y una mezcla disolvente de cloroformo-etanol 19:1.
Los eluatos más polares dan D-2,6-dimetil-8-cianometilergo-
lina que funde a 285°C con descomposición, después de re-
cristalizada de benceno.

Análisis:

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

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

PROCEDIMIENTO-2

Preparación del compuesto inicial D-6-metil-8-bromometil-ergolina

5 Una solución de 5,2 g de triflenilfosfina disueltos en 100 ml de acetonitrilo se coloca en atmósfera de nitrógeno y se inicia la agitación. Se añaden gota a gota 1,0 ml de bromo a la solución de trifenilfosfina. Una vez completada la adición, y mediante una ligera calefacción se
10 obtiene una solución transparente e incolora que indica que la reacción es completa. Se añaden de una sola vez 505 mg de D-6-metil-8-hidroximetilergolina a la solución de bromuro de trifenilfosfonio. La mezcla de reacción se agita durante unas 6,5 horas a la temperatura ambiente, protegida
15 con un tubo desecador de cloruro cálcico. Después la solución se vierte en solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la materia orgánica se extrae con cloroformo. A continuación la capa clorofórmica se pone en contacto con solución acuosa saturada de ácido tartárico, formando así
20 los tartratos solubles en agua de las ergolinas bases presentes. Se separa la capa acuosa despreciando la capa clorofórmica. Después la capa acuosa se alcaliniza con bicarbonato sódico sólido. La ergolina base, al ser insoluble en solución alcalina acuosa, se separa y se disuelve en cloroformo.
25 La capa clorofórmica se separa y seca. Por evaporación del cloroformo a vacío se obtiene un residuo que comprende la D-6-metil-8-bromoetilergolina formada en la reacción anterior.

Análisis:

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

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

PROCEDIMIENTO-3

5 Se disuelven 90 mg de la D-2-bromo-6-metil-8-bromometilergolina 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 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 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.

10 Siguiendo los procedimientos anteriores, la D-6-metil-8-bromometilergolina (del Procedimiento-2) se formula y desulfuriza según el Procedimiento-1, para dar D-2-metil-6-metil-8-bromometilergolina, la cual puede convertirse a su vez mediante el Procedimiento-3 en el derivado 8-cianometílico por reacción con cianuro sódico como antes.

15 Las sales de los compuestos de esta invención (Fórmula I anterior) con ácidos farmacéuticamente aceptables pueden prepararse disolviendo una cantidad de la ergolina base particular en éter y añadiendo un equivalente del ácido farmacéuticamente aceptable, también disuelto en éter. Las sales así preparadas son en general insolubles en éter y pueden ser aisladas por filtración y purificadas por recristalización. Alternativamente, la ergolina base puede ser disuelta en metanol y el ácido farmacéuticamente aceptable puede ser agregado en una cantidad equivalente también en solución etanólica. En este caso, las sales son solubles

20

25

30

1 y se recuperan por separación del disolvente por evapora-
ción a vacío. El residuo resultante, si no es cristalino,
puede ser fácilmente cristalizado de etanol u otros disol-
ventes adecuados.

5 Los compuestos de esta invención son útiles
como inhibidores de la gonadotropina. Como tales, inhiben
la lactancia y son específicamente inhibidores de la prolac-
tina. Los compuestos son útiles en el tratamiento de la lac-
tancia inapropiada tales como la lactancia post-partum y la
10 galactorrea. Además, los compuestos pueden ser utilizados
para tratar los adenocarcinomas dependientes de la prolacti-
na y los tumores de la pituitaria que secretan prolactina,
así como los siguientes trastornos: síndrome de Forbes-Al-
bright, síndrome de Chiari-Frommel, ginecomastia genuina y
15 ginecomastia producida como resultado de la administración
de esteroides estrogénicos para la hipertrofia prostática,
enfermedad fibrocística de mama (nódulos benignos), trata-
miento profiláctico del cáncer de mama y desarrollo del pe-
cho resultante de la administración de drogas sicotrópicas,
20 por ejemplo toracina.

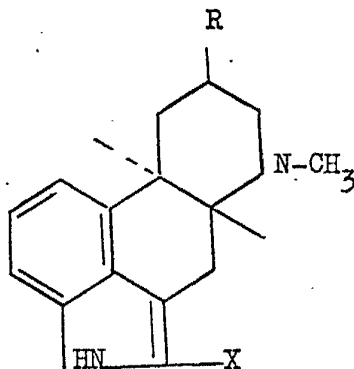
Los compuestos de esta invención producen una
regresión significativa de los tumores de mama después de
su administración subcutánea u oral como se indica en el ex-
perimento anterior.

25 Los compuestos de esta invención presentan
una toxicidad muy reducida en comparación con los compues-
tos de la técnica anterior en los que la posición 2 no está
sustituída.

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

REIVINDICACIONES

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



donde X es metilo, y R es $\text{CH}_2\text{-CN}$ y sus sales formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables, caracterizado por formular D-6-metil-8-halometilergolina en la posición 2 en presencia de etanoditiol para dar el ditiocetal de 2 formil y después desulfurizar para proporcionar el grupo 2 metilo y después hacer reaccionar con un cianuro inorgánico.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, caracterizado por formilizar la D-6-metil-8-bromometilergolina y hacerla reaccionar con cianuro sódico.

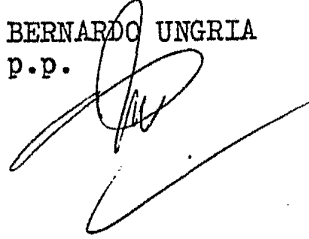
3. El procedimiento de la reivindicación 1, caracterizado por la formación de sales deseadas farmacéuticamente aceptables.

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA NUEVA D-6-METIL-ERGOLINA-2-SUSTITUIDA y 8-SUSTITUIDA".

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado
en la presente Memoria Descriptiva que consta de once pá-
ginas mecanografiadas.

Madrid, 7 de Abril de 1976

5 BERNARDO UNGRIA
p.p.



10

15

20

25

30