



ESPAÑA

| | | |
|---------|----------------------------|----------|
| (10) ES | (11) NUMERO 454.442 | (12) A I |
| (21) | (22) FECHA DE PRESENTACION | |

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|-------------------------------------|--|----------------|
| (30) PRIORIDADES: | (32) FECHA | (33) PAIS |
| (31) NUMERO: 16680/75 6188/76 | 23 de Diciembre 1.975 18 de Mayo de 1.976 | Suiza Suiza |

| | | |
|---------------------------|--|--|
| (47) FECHA DE PUBLICACION | (51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A01K | (62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|---------------------------|--|--|

(64) TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE ERGOLINA".

(71) SOLICITANTE (S)
SANDOZ, A.G., entidad suiza

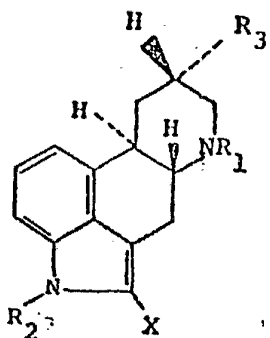
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Basilea, Suiza.

(72) INVENTOR (ES)
DR. PETER STÜTZ, DR. THEODOR FEHR, DR. PAUL STADLER.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos compuestos de fórmula I,



en donde X es hidrógeno, cloro o bromo,

5

R₁ es metilo o etilo,

R₂ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alilo,

y

R₃ es CH₂-CN o un grupo NR₄R₅, en donde

R₄ es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

R₅ es alcanilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxycarbonilo de 2 a 5 átomos de carbono o

mono- a tri-halogenalcóxicarbonilo de 3 a

5 átomos de carbono, el radical alcoxi del cual no pudiendo estar substituído en una posición α con relación al oxígeno, o

R_5 es el radical SO_2R_6 , en donde

5 R_6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, mono- a tri-halogenalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, piridilo, fenilo monosubstituído por halógeno o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o

10 R_6 es un grupo NR_7R_8 , en donde

R_7 y R_8 significan, cada una independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o

15 R_7 y R_8 juntas significan uno de los grupos $(CH_2)_n$ o $(CH_2)_2-A-(CH_2)_2$, en donde

n es un número de 3 a 7 y

A es oxígeno, azufre o nitrógeno substituído por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o fenilo,

20 en forma libre o en forma de sus sales de adición de ácidos.

X significa preferentemente hidrógeno.

Un grupo alquilo o alcoxi contiene prefe-

rentemente 2 átomos de carbono, particularmente 1 átomo de carbono, a menos que se hagan otras indicaciones.

R_1 significa preferentemente metilo.

R_2 significa preferentemente alquilo.

5 R_3 significa preferentemente un radical

NR_4R_5 .

R_4 significa preferentemente hidrógeno.

Cuando R_5 significa alcancilo o alcoxi-carbonilo, entonces éstos contienen preferentemente 3
10 ó 2 átomos de carbono. Cuando el radical R_5 ó R_6 tiene un sustituyente halógeno, entonces éste significa flúor, cloro o bromo y particularmente cloro o flúor. Cuando R_5 o R_6 contiene más de un sustituyente halógeno, entonces estos radicales preferentemente son idénticos.

15 R_5 significa preferentemente el radical

SO_2R_6 .

Cuando R_6 es alquilo o mono-, di- o tri-halogenalquilo, entonces éstos contienen preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono. Cuando R_6 es fenilo mono-
20 sustituido, entonces este sustituyente significa preferentemente halógeno y particularmente cloro o flúor.

R_6 significa preferentemente alquilo, fenilo, fenilo monosustituido, piridilo o un grupo NR_7R_8 .

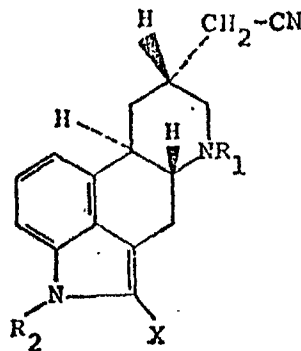
Cuando R_7 y/o R_8 significan alquilo, entonces éste contiene preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono, y particularmente 2 ó 1 átomo de carbono.

R_7 y R_8 preferentemente son idénticos. n preferentemente es un número 4 ó 5. A preferentemente significa oxígeno.

Los compuestos de la invención preferidos incluyen los compuestos de fórmula I, en donde X es hidrógeno, cada una de R_1 y R_2 es metilo y R_3 es $NH-SO_2R_6^I$ en donde R_6^I es alquilo, fenilo, fenilo mono-substituído por halógeno, piridilo o l-morfolino.

De acuerdo con la invención se obtienen los compuestos de fórmula I mediante un procedimiento caracterizado porque

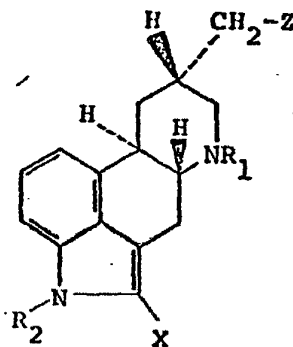
a) se producen compuestos de fórmula Ia,



Ia

en donde X, R₁ y R₂ tienen los significados previamente
indicados,

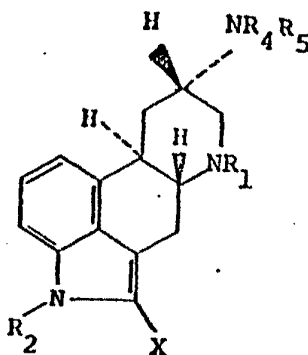
mediante intercambio del radical Z por un grupo ciano
en compuestos de fórmula II,



II

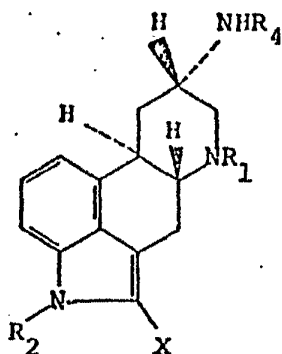
- 5 en donde Z es un radical capaz de ser intercambiado en
una reacción de sustitución nucleófila, y
X, R₁ y R₂ tienen los significados previamente
indicados, o

b) se producen compuestos de fórmula Ib,



Ib

en donde X, R₁, R₂, R₄ y R₅ tienen los significados previamente indicados,
mediante reacción de compuestos de fórmula III,

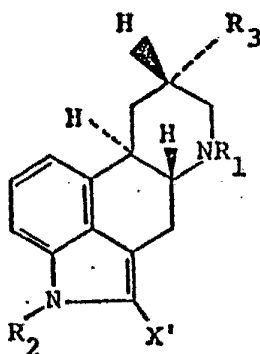


III

en donde X, R₁, R₂ y R₄ tienen los significados previamente indicados,
5 con un derivado funcional reactivo de un ácido R₅OH,

en donde R_5 tiene el significado previamente indicado, o

c) se producen compuestos de fórmula Ic,



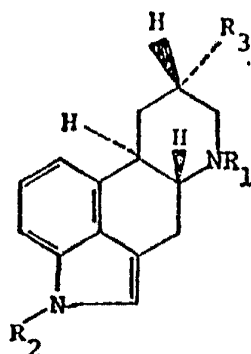
Ic

en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados previamente indicados, y

X' es cloro o bromo;

5

mediante introducción de un radical X' , que tiene el significado previamente indicado, en la posición 2 de la estructura de ergolina de compuestos de fórmula Id,



Id

en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados previamente indicados,

Los procedimientos a), b) y c) pueden llevarse a cabo de acuerdo con métodos de por sí conocidos.

5 El radical Z en los compuestos de fórmula II significa, por ejemplo cloro o bromo, o un radical sulfoxiloxi alifático o aromático, preferentemente el radical mesiloxi o p-tosiloxi. El procedimiento se efectúa, por ejemplo reaccionando compuestos de fórmula II con un
10 donador de grupos ciano, por ejemplo un cianuro de metal alcalino tal como cianuro de sodio o de potasio.

La reacción se efectúa ventajosamente con calentamiento, por ejemplo hasta 50 a 100°C.

El procedimiento b) es un procedimiento de

N-acilación. Pueden emplearse, por ejemplo los siguientes derivados funcionales reactivos de R_5OH para la introducción del radical R_5 en los compuestos de fórmula III: para la introducción del radical formilo el anhídrido mixto de ácido fórmico con ácido acético, para la introducción de los demás radicales R_5 un cloruro o bromuro correspondiente al ácido, y para la introducción de un radical alcanilo los anhídridos correspondientes [(alcanilo) $_2O$].

10 El procedimiento b) se lleva a cabo convenientemente en solución. Disolventes adecuados son, por ejemplo: cloruro de metileno o dioxano. Cuando se emplea el anhídrido como agente de acilación, entonces también puede usarse un exceso del anhídrido como disolvente.

15 Por lo general es ventajoso trabajar a una temperatura de reacción que queda entre $-10^{\circ}C$ y aproximadamente la temperatura ambiente. La N-formilación con el anhídrido mixto de ácido acético y ácido fórmico, sin embargo, se lleva a cabo convenientemente a una temperatura ligeramente elevada, por ej. a aprox. 40 a $60^{\circ}C$.

20 El procedimiento b) se lleva a cabo convenientemente en presencia de una base terciaria, tal como trietilamina, o ventajosamente en presencia de

piridina o 2,6-lutidina.

Agentes de halogenación adecuados de acuerdo con el procedimiento c) son: N-X'-succinimida o imida de ácido N-X'-ftálico, en donde X' tiene el significado
5 previamente indicado. Como disolvente puede seleccionarse entonces un disolvente inerte tal como dioxano o cloroformo. La reacción puede efectuarse en un alcance de temperatura de 10 a 100°C.

Los compuestos de fórmula I pueden existir
10 por ejemplo en forma libre como base, o en forma de sus sales de adición de ácido. Las sales de adición de ácido pueden producirse en forma de por sí conocida a partir de las bases libres y viceversa. Las sales adecuadas incluyen el clorhidrato.

15 Los productos de partida son conocidos o pueden producirse de acuerdo con métodos de por sí conocidos, por ejemplo tal como se describe en los ejemplos.

Los compuestos de fórmula I en forma libre o en forma de sales de adición de ácido, fisiológicamente tolerables (compuestos de la invención) se
20 caracterizan por propiedades farmacodinámicas interesantes. Por lo tanto, pueden ser usados como medicamentos. Así, debido a sus propiedades dopaminérgicas,

los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento de Morbus Parkinson y de condiciones de depresión.

Los compuestos de la invención también poseen un efecto de inhibición de la secreción de prolactina. Los compuestos inhibidores de la secreción de prolactina pueden emplearse, por ejemplo, en la profilaxis y terapia de la lactancia fisiológica y de la galactorrea.

Los compuestos de fórmula I de la invención, en donde R_3 es $NH-SO_2N(CH_3)_2$, poseen un efecto de inhibición de la secreción de prolactina particularmente pronunciado.

La invención también se relaciona con medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I en forma libre o en forma de sus sales de adición de ácido, fisiológicamente tolerables. Estos medicamentos, por ejemplo una solución o una tableta, pueden producirse de acuerdo con métodos de por sí conocidos, usando los materiales de soporte y adyuvantes usuales.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius y son sin corregir.

EJEMPLO 1: 1,6-Dimetil-8 α -(N,N-dimetilsulfamoylamino)-
ergolina I

2,55 g (10 milimoléculas-gramo) de 1,6-
dimetil-8 α -aminoergolina I se disuelven en 20 cc de
5 2,6-lutidina y en el transcurso de 10 minutos se añade,
por gotas, una mezcla agitada de 3,58 g (25 milimolécu-
las-gramo) de cloruro de ácido N,N-dimetilsulfámico,
40 cc de cloruro de metileno y 10 cc de 2,6-lutidina.
Después de agitar a temperatura ambiente durante una
10 hora, se añaden otros 1,5 cc de cloruro de ácido N,N-
dimetilsulfámico y se agita otras 2 horas a temperatura
ambiente. La elaboración posterior se efectúa añadiendo
a 0° amoníaco 2 normal hasta que se obtiene una reacción
básica y extrayendo con una mezcla de 10% de metanol en
15 cloruro de metileno. Después de secar sobre sulfato de
sodio, se clarifica la fase orgánica con carbón activo
y se concentra mediante evaporación en un evaporador
rotatorio. La espuma verdosa, así obtenida, se cromato-
grafía sobre 150 g de gel de sílice, con lo cual se eluye
20 el compuesto del título con 2% de metanol en cloruro de
metileno en forma de resina amarillenta. El clorhidrato
del compuesto del título cristaliza de etanol, P.F. 226-
228°. $[\alpha]_D^{20} = -23^\circ$ (c = 0,3 en piridina).

La 1,6-dimetil-8 α -amino-ergolina I, requerida como compuesto de partida, se obtiene mediante hidrogenación de éster metílico del ácido 1-metil- $\Delta^{7,8}$ -lisérgico después de la adición de óxido de platino, reacción
5 del éster metílico del ácido 1-metil-9,10-dihidro-
isolisérgico I resultante (P.F. 150-151°) con una mezcla de hidrato de hidracina y diclorhidrato de hidracina, y conversión de la hidracida del ácido 1-metil-9,10-
dihidro-isolisérgico I resultante (P.F. 208-211°) de
10 acuerdo con Curtius.

Los compuestos siguientes se obtienen en forma análoga al ejemplo 1:

1,6-Dimetil-8 α -N-etoxicarbonil-N-metilamino-ergolina I (clorhidrato), P.F. 228-230°; $[\alpha]_D^{20} = -26^\circ$ (c = 0,3 en
15 dimetilformamida).

1,6-Dimetil-8 α -etoxicarbonilamino-ergolina I (clorhidrato), P.F. 300-301° (descomp.); $[\alpha]_D^{20} = +43^\circ$ (c = 0,3 en dimetilformamida).

20 EJEMPLO 2: 1,6-Dimetil-8 α -(N,N-dietilsulfamoilamino)-ergolina I

Se reacciona 1,6-dimetil-8 α -aminoergolina I

con cloruro de ácido N,N-dietilsulfámico en forma análoga al ejemplo 1. El metanosulfonato tiene un P.F. de 199-201°; $[\alpha]_D^{20} = -25^\circ$ (c = 0,3 en dimetilsulfóxido).

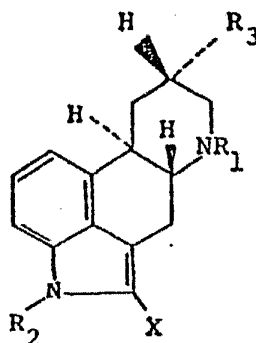
EJEMPLO 3: 1,6-Dimetil-2-bromo-8α-(N,N-dimetil-sulfamoilamino)-ergolina I

5
1,5 g de 1,6-dimetil-8α-(N,N-dimetil-sulfamoilamino)-ergolina I se añaden a 125 cc de dioxano (absoluto). Se añaden por gotas, con agitación, 1,2 g de N-bromo-succinimida en 100 cc de dioxano, y la
10 solución parda resultante se sigue agitando a temperatura ambiente durante 2 horas más. La mezcla de la reacción se concentra mediante evaporación, se disuelve en cloruro de metileno, se trata con carbón activo y se sigue elaborando en la forma usual. El residuo se seca
15 en un alto vacío a 60° durante 30 minutos. El clorhidrato del compuesto del título (de etanol) tiene un P.F. de 252-254° (con descomposición). La rotación óptica es $[\alpha]_D^{20} = +10^\circ$ (c = 1 en dimetilformamida).

20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

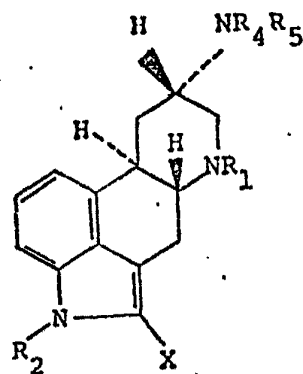
1. Procedimiento para la producción de derivados de ergolina, de fórmula I,



I

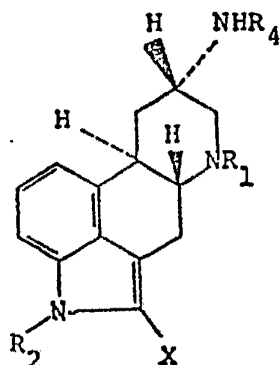
5 en donde X es hidrógeno, cloro o bromo,
 R₁ es metilo o etilo,
 R₂ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o
 alilo, y
 R₃ es CH₂-CN o un grupo NR₄R₅, en donde
10 R₄ es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
 y
 R₅ es alcanoilo de 1 a 5 átomos de carbono,
 alcoxicarbonilo de 2 a 5 átomos de carbono
 o mono- a tri-halogenalcoxicarbonilo de 3 a 5 á-
15 tomos de carbono, el radical alcoxi del
 cual no pudiendo estar substituído en una

posición α con relación al oxígeno, o R_5 es el radical SO_2R_6 , en donde R_6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, mono- a tri-halogenalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, piridilo, fenilo monosustituido por halógeno o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o R_6 es un grupo NR_7R_8 , en donde R_7 y R_8 significan, cada una independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o R_7 y R_8 juntas significan uno de los grupos $(CH_2)_n$ o $(CH_2)_2-A-(CH_2)_2$, en donde n es un número de 3 a 7 y A es oxígeno, azufre o nitrógeno sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o fenilo, y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se producen compuestos de fórmula Ib,



Ib

15 en donde X , R_1 , R_2 , R_4 y R_5 tienen los significados previamente indicados, mediante reacción de compuestos de fórmula III



. III

5 en donde X, R₁, R₂ y R₄ tienen los significados previamente indicados, con un derivado funcional reactivo de un ácido R₅OH, en donde R₅ tiene el significado previamente indicado, convenientemente en presencia de un disolvente, a temperaturas entre -10°C y la temperatura ambiente aproximadamente.

10 2.- Procedimiento para la producción de derivados de ergolina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 17 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 23 de Mayo de 1971

SANCHEZ, A.G.

Concedido: 1. 3. 1971