



5 ABR. 1978
CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

462302 (10) A1
FECHA DE PRESENTACION
12-9-77

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
723,378	15-9-76	ESTADOS UNIDOS

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	

(54) TITULO DE LA INVENCION

UN NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA 2-CLOROERGOLINA.

(71) SOLICITANTE (ES)

ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

307 East McCarty Street - Indianapolis, Indiana - Estados Unidos.

(72) INVENTOR (ES)

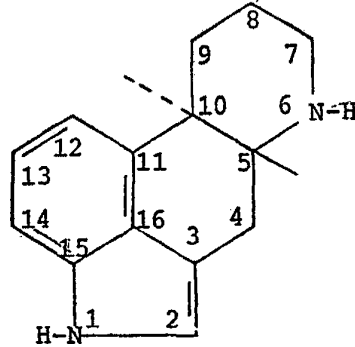
Nicholas James Bach, de nacionalidad estadounidense.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1 Los compuestos a base del sistema cíclico de la
ergolina:



10 presentan una sorprendente variedad de actividades farma-
céuticas. Por ejemplo, el ácido lisérgico y el isolisérgico
son D-8-carboxi-6-metil- Δ^9 -ergolinas (9,10-dideshidroergoli-
nas o 9-ergolenos). Las amidas del ácido lisérgico presentan
valiosas y únicas propiedades farmacológicas e incluyen los
15 alcaloides péptidos naturales, ergocornina, ergokriptina,
ergonovina, ergocristina, ergosina, ergotamina y otros;
alcaloides oxióticos sintéticos tales como la metergina y
el alucinógeno sintético, dietilamida del ácido lisérgico o
LSD. La ergotamina, un 9-ergoleno, con una cadena lateral
20 "peptídica", ha sido utilizada en el tratamiento de la migra-
ña y, recientemente, se ha demostrado que la ergocornina y
la 2-bromo- α -ergokriptina son inhibidores de la prolactina
y de los tumores inducidos por el dimetilbenzantraceno (DMBA)
en ratas, de acuerdo con Nagasawa y Meites, Proc.Soc.Exp'tl.
25 Bio.Med. 135, 469 (1970) y Heuson y colaboradores, Europ. J.
Cancer, 353 (1970). (Véanse también las patentes estadouni-
denses 3.752.888 y 3.752.814).

30 Los ergot-derivados no peptídicos, tanto naturales
como total o parcialmente sintéticos, comparten estas múlti-
ples propiedades farmacológicas con los derivados peptídicos.

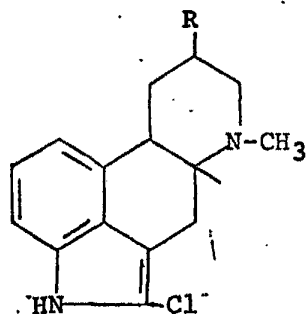
1 Por ejemplo, la D-6-metil-8-cianometilergolina, fué prepara-
da por Semonsky y colaboradores, Coll. Czech. Chem. Comm.,
33, 577 (1968) y se encontró que era útil en la prevención
5 del embarazo en ratas - Nature, 221, 666 (1969) (véase tam-
bién la patente estadounidense 3.732.231) - por interferen-
cia con la secreción de la hormona leuteotrópica hipofisal
y las gonadotropinas hipofisales o por inhibición de la se-
creción de prolactina. { Véase Seda y colaboradores, Reprod.
10 Fert., 24, 263 (1971) y Mantle y Finn, id. 441)}. Semonsky
y colaboradores, Coll. Czech. Chem. Comm., 36, 220 (1971), tam-
bién han preparado la D-6-metil-8-ergolinilacetamida, un
compuesto que se asegura que ejerce efectos antifertilizan-
tes y antilactantes en las ratas. Se han preparado los deri-
vados 2-halogenados de la D-6-metil-8-cianometilergolina y
15 de la D-6-metil-8-ergolinilacetamida y se ha hallado que son
activos inhibidores de la prolactina (M.J. Sweeney, J.A.
Clemens, E.C. Kornfeld y G.A. Poore, 64 th Annual Meeting
Amer. Assoc. Cancer Research, Abril 1973. Véase también la
patente estadounidense 3.920.664).

20 La D-2-cloro-6-metil-8-cianometilergolina (nombre
genérico: lergotriilo), uno de los derivados 2-halogenados
antes mencionados, puede ser preparada por cloración de la
D-6-metil-8-cianometilergolina con agentes halogenantes como
25 N-clorosuccinimida, N-cloroacetanilida, N-cloroftalimida,
N-clorotetracloroftalimida, 1-clorobenzotriazol, N-cloro-
2,6-dicloro-4-nitroacetanilida, N-cloro-2,4,6-tricloroaceta-
nilida y cloruro de sulfurilo. El lergotriilo también puede
ser preparado por cloración de cualquiera de los compuestos
intermedios utilizados por Semonsky y colaboradores (loc.
30 cit.) para la preparación de D-6-metil-8-cianometilergolina,

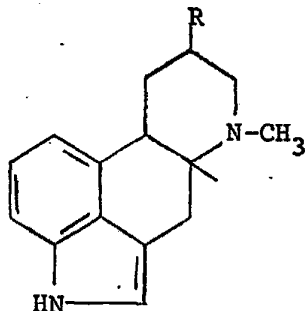
1 incluido el dihidrolisergato de metilo o D-6-metil-8-hidro-
ximetilergolina o con el nuevo intermediario del Ejemplo 6
de la patente estadounidense 3.920.664 tal como la D-6-me-
til-8-metilsulfoniloximetilergolina.

5 Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento
de cloración de cualquiera de los derivados de ergolina ante-
riores para formar lergotril o un compuesto fácilmente con-
vertible en aquél, con rendimientos superiores a los de cual-
quier agente de cloración utilizado hasta ahora en este
10 campo.

Esta invención proporciona un nuevo procedimiento
para la preparación de una 2-cloroergolina de fórmula general:



20 donde R es carbo-C₁-C₃-alcoxi, (C₁-C₄-alcoxicarboniloxi)me-
tilo, hidroximetilo, halometilo (C₁-C₄-alquilsulfoniloxi)me-
tilo o cianometilo, cuyo procedimiento se caracteriza por
hacer reaccionar una ergolina de fórmula general:



30

1 donde R es el definido anteriormente, con cloruro de sulfu-
rilo en presencia de eterato de trifluoruro de boro en un
disolvente inerte.

5 La etapa de cloración anterior se lleva a cabo sus-
pendiendo o disolviendo una ergolina de fórmula (I) donde X
es H en un disolvente inerte, por ejemplo acetonitrilo, ni-
trometano o dicloruro de metileno. Normalmente la suspensión
o solución se enfría a una temperatura comprendida entre
10 -10 y +10°C. Después se añade un exceso (2-3 veces) de ete-
rato de trifluoruro de boro y la ergolina suspendida, si no
se encuentra ya en solución, se disuelve mediante esta adi-
ción. Se agrega a continuación gota a gota un exceso (habi-
tualmente del 10 %) de cloruro de sulfurilo en un disolven-
te inerte como dicloruro de metileno. La mezcla de reacción
15 se agita con enfriamiento durante unos 15 minutos y después
la reacción se apaga por dilución con una base acuosa como
solución acuosa de hidróxido amónico al 10 %. La 2-cloroergo-
lina así producida se extrae después en un disolvente orgá-
nico no miscible con agua y se separa la capa orgánica. La
20 solución orgánica separada se lava, por ejemplo, con una so-
lución acuosa saturada de cloruro sódico o se purifica de
alguna otra forma, se separa de nuevo y después se seca. Por
evaporación del disolvente se obtiene, como residuo, una
25 2-cloroergolina que responde a la fórmula (I) anterior, for-
mada en la reacción anterior. La 2-cloroergolina puede ser
purificada de nuevo por cromatografía o cristalización. Los
rendimientos del compuesto clorado varían entre 40 y 75 %,
predominando las operaciones que dan un rendimiento superior
al 70 % del compuesto deseado.

30 El uso de eterato de trifluoruro de boro como coadyu-

1 vante en la cloración convencional con cloruro de sulfurilo
no solamente aumenta el rendimiento de producto clorado al
solubilizar la ergolina para formar un sistema de reacción
homogéneo y no heterogéneo sino que también aparentemente
5 dirige la cloración preferentemente a la posición 2 del ani-
llo de ergolina, reduciendo así la cantidad de subproducto
formado y aumentando el rendimiento del derivado 2-clorado
deceado.

10 Aunque el procedimiento de esta invención es útil
cuando se aplica a los compuestos de fórmula (II) donde R
es el definido anteriormente, es especialmente valioso debi-
do a los rendimientos globales de la cloración y a la facili-
dad de manipulación a escala industrial, cuando se aplica a
15 materiales de partida de fórmula (I) donde R es carbo-C₁-C₃-
alcoxi, (C₁-C₃-alcoxycarboniloxi)metilo o (C₁-C₄-alquilsul-
foniloxi)metilo.

20 En la fórmula (I) anterior, cuando R es carbo-C₁-C₃-
alcoxi (CO-O-C₁-C₃-alquilo), este término incluye grupos co-
mo carbometoxi, carboetoxi o carbopropoxi, siendo los compues-
tos en cuestión los ésteres metílico, etílico, n-propílico
e isopropílico del ácido dihidrolisérgico. Cuando R es halo-
metilo, el término incluye los radicales clorometilo, bromo-
metilo y yodometilo. Cuando R es (C₁-C₄-alcoxycarboniloxi)-
25 metilo, el término incluye los formil-, acetyl-, propionil- y
butiril-carbonatos de D-6-metil-8-hidroximetilergolina o de
su 2-cloro-derivado. Cuando R es (C₁-C₄-alquilsulfoniloxi)me-
tilo, el término incluye los ésteres metilsulfonílico (mesí-
lico), n-propilsulfonílico, isobutilsulfonílico y similares
30 del compuesto 8-hidroximetílico.

Como se ha indicado anteriormente, el procedimiento

1 de esta invención es útil para la preparación del activo in-
hibidor de la prolactina y droga anti-Parkinson, el lergo-
trilo (fórmula (I) donde R es $-\text{CH}_2-\text{CN}$), cuando se somete a
cloración un compuesto de fórmula (II) donde R es $-\text{CH}_2-\text{CN}$.
5 El procedimiento también es útil para la síntesis de inter-
mediarios que pueden ser convertidos en el lergotrilo. Por
ejemplo, la cloración de un éster del ácido dihidrolisérgico
produce un éster del ácido 2-clorodihidrolisérgico. Por
reducción del grupo éster con LiAlH_4 se obtiene la D-2-clo-
10 ro-6-metil-8-hidroximetilergolina. Este compuesto puede ser
convertido después en un derivado 2-cloro-8-halometilado o
puede ser esterificado para formar, por ejemplo, el deriva-
do 2-cloro-8-mesiloximetílico. Cualquiera de estos deriva-
dos puede ser convertido fácilmente en el compuesto 2-clo-
15 ro-8-cianometílico (lergotrilo). Además, cualquiera de los
intermediarios anteriores, el compuesto 8-hidroximetílico,
los compuestos 8-halometílicos o los ésteres del compuesto
8-hidroximetílico, también pueden ser preparados por clora-
ción directa en la posición 2 del correspondiente derivado
20 no clorado mediante el procedimiento de esta invención. Como
antes, estos 2-cloro-intermediarios pueden ser convertidos
en lergotrilo por los procedimientos descritos en la técnica
anterior.

25 Los materiales de partida de fórmula (II) útiles en
el procedimiento de esta invención son fácilmente asequibles.
El dihidrolisergato de metilo es un compuesto muy conocido
así como los ésteres alquílicos superiores del ácido dihidro-
lisérgico. La reducción del grupo éster con hidruro de litio
y aluminio para formar compuestos de fórmula (II) donde R es
30 hidroximetilo (también conocido como D-dihidrolisergol) se

1 realiza por el procedimiento de Semonsky y colaboradores,
Coll. Czech. Chem. Comm., 33, 577 (1968). La conversión de es-
te compuesto intermedio en compuesto de fórmula (II) donde
5 R es halometilo se realiza por el procedimiento de Semonsky
y colaboradores, patente estadounidense 3.732.231, así como
la preparación de los derivados 8-cianometílicos. La patente
estadounidense 3.920.664 describe la preparación de los co-
rrespondientes compuestos 8-bromometílicos y de los compues-
10 tos 8-mesiloximetílicos así como su conversión en compuestos
8-cianometílicos. Los ésteres alcoxycarbonílicos inferiores
de los compuestos 8-hidroximetílicos útiles como materiales
de partida en el Ejemplo 5 dado más adelante se preparan
de forma análoga a la de los ésteres mesiloxi.

15 El material de partida de fórmula (II) donde R es
(C₁-C₄-alquilsulfoniloxi)metilo se prepara por el procedimien-
to del Ejemplo 6 de la patente estadounidense 3.920.664 que
describe específicamente la preparación de la D-6-metil-8-
mesiloximetilergolina. El correspondiente derivado n-butil-
sulfoniloxi (D-6-metil-8-n-butilsulfoniloximetilergolina) se
20 prepara por reacción de cloruro de n-butilsulfonilo con hi-
droximetilergolina, en presencia de piridina. Este éster pre-
senta la inesperada propiedad de ser soluble en los disolven-
tes inertes empleados en el proceso de cloración de esta in-
vención, a diferencia del éster mesílico del D-dihidroliser-
25 gol. La D-6-metil-8-n-butilsulfoniloximetilergolina funde a
168-169°C después de recristalizar en metanol.

Análisis:

Calculado : C, 63,80; H, 7,50; N, 7,44; S, 8,52.

Encontrado: C, 63,62; H, 7,40; N, 7,19; S, 8,41.

30 Esta invención es ilustrada además mediante los si-

1 guientes ejemplos específicos.

EJEMPLO 1

5 Se suspenden 810 mg de D-6-metil-8-cianometilergo-
lina en 50 ml de acetonitrilo y la suspensión se enfría en-
tre -5 y 0°C. Se añaden 1,25 ml de eterato de trifluoruro
de boro, solubilizando así a la ergolina. A continuación se
agrega gota a gota una solución de 0,27 ml de cloruro de sul-
furilo en 20 ml de dicloruro de metileno. La mezcla de reac-
10 ción se agita y se enfría durante 30 minutos y después se
diluye con hidróxido amónico. La solución diluída se extrae
con una mezcla disolvente de cloroformo-isopropanol 3:1. Se
separa la capa orgánica, se lava con una solución acuosa sa-
turada de cloruro sódico, se seca y se evapora el disolven-
te. El residuo que contiene el lergonitrilo formado en el
15 proceso de cloración anterior se cromatografía sobre fluoro-
sil utilizando cloroformo que contiene 2 % de metanol como
eluyente; se obtienen 660 mg de lergotrilo que funde a 268-
271°C (con descomposición), rendimiento: 72 %.

20 Se repite la reacción anterior pero utilizando nitro-
metano en lugar de acetonitrilo como disolvente de la ergo-
lina. El rendimiento es del 66 %.

EJEMPLO 2

25 Se suspenden 770 mg de D-6-metil-8-hidroximetilergo-
lina en 50 ml de acetonitrilo. Se enfría la suspensión a una
temperatura comprendida entre -5 y 0°C. Se añaden alrededor
de 1,25 ml de eterato de trifluoruro de boro y se disuelve
la ergolina suspendida. A continuación se añaden gota a gota
0,27 ml de cloruro de sulfurilo disueltos en 20 ml de diclo-
ruro de metileno. La mezcla de reacción se agita con refrige-
30 ración durante unos 15 minutos y se diluye después con hidró-

1 xido amónico acuoso diluido. La D-2-cloro-6-metil-8-hidroxi-
metilergolina formada en la reacción anterior se aísla y
purifica por el procedimiento del Ejemplo 1. El residuo se
5 cromatografía sobre 30 g de fluorosil utilizando cloroformo
que contiene 5 % de metanol como eluyente. Se obtienen 340 mg
de D-2-cloro-6-metil-8-hidroximetilergolina, que funde a
259-261°C (con descomposición); rendimiento: 40 %.

EJEMPLO 3

10 Se suspenden 855 mg de D-6-metil-8-mesiloximetilergo-
lina en 50 ml de nitrometano. La suspensión se enfría a una
temperatura comprendida entre -5 y 10°C. Se añaden alrededor
de 1,25 ml de éterato de trifluoruro de boro produciéndose
la disolución inmediata de la ergolina. A continuación se
añade gota a gota una solución de 0,23 ml de cloruro de sul-
15 furilo en 20 ml de dicloruro de metileno. La mezcla de reac-
ción se agita con refrigeración durante 30 minutos y después
la 2-cloroergolina se aísla y purifica por el procedimiento
del Ejemplo 1. Por cromatografía sobre 30 g de fluorosil uti-
lizando cloroformo que contiene 2 % de metanol como eluyente,
20 se obtienen 610 mg (rendimiento: 65 %) de D-2-cloro-6-metil-
8-mesiloximetilergolina que funde a 140-143°C.

Otros ésteres alquilsulfonílicos de la D-6-metil-8-
hidroximetilergolina pueden ser clorados de forma similar.

EJEMPLO 4

25 Se disuelven 855 mg de dihidrolisergato de metilo
en 50 ml de dicloruro de metileno. Se añaden 0,95 ml de éte-
rato de trifluoruro de boro y la mezcla de reacción se en-
fría a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C. Se añade
gota a gota una solución de 0,27 ml de cloruro de sulfuri-
30 lo en 20 ml de dicloruro de metileno. La mezcla de reacción

1 se agita y enfría durante unos 15 minutos y después se apa-
ga vertiéndola sobre una mezcla de hielo e hidróxido amóni-
co diluido. El éster metílico de la D-2-cloro-6-metil-8-car-
boxiergolina o 2-clorodihidrolisergato de metilo formado en
5 la reacción anterior se aísla y purifica por el procedimien-
to del Ejemplo 1. Por cromatografía sobre-fluorosil utilizan-
do metanol al 2 % en cloroformo se obtienen 730 mg (rendi-
miento: 74 %) de un material cristalino que funde a 206-
208°C con descomposición.

10 Otros ésteres del ácido dihidrolisérgico, tales como
los ésteres etílico, n-propílico e isopropílico, pueden ser
clorados para dar el correspondiente compuesto 2-clorado por
el procedimiento anterior.

EJEMPLO 5

15 Se suspenden 960 mg de D-6-metil-8-metoxicarboniloxi-
metilergolina en 50 ml de acetonitrilo y la suspensión se
enfría a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C. Se añaden
1,25 ml de eterato de trifluoruro de boro seguidos de la adi-
ción gota a gota de 0,27 ml de cloruro de sulfurilo en 25 ml
20 de dicloruro de metileno. La mezcla de reacción se agita con
refrigeración durante unos 30 minutos y la D-2-cloro-6-metil-
8-metoxicarboniloximetilergolina formada en la reacción ante-
rior se aísla por el procedimiento del Ejemplo 1. Por cro-
matografía utilizando cloroformo conteniendo 1 % de metanol
25 como eluyente, se obtienen 785 mg (rendimiento: 74 %) de D-
2-cloro-6-metil-8-metoxicarboniloximetilergolina que funde a
161-163°C.

30 El procedimiento anterior puede ser aplicado igual-
mente bien a la cloración en la posición 2 de la D-6-metil-8-
etoxicarboniloximetilergolina y a la cloración de los corres-

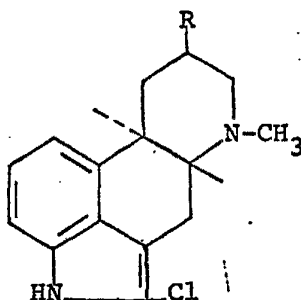
1 pondientes ésteres n-propil- e isopropil-carbónicos de la D-6-metil-8-hidroximetilergolina.

5 El procedimiento del Ejemplo 1 también puede ser aplicado a la cloración de la D-6-metil-8-halometilergolinas para dar la D-2-cloro-6-metil-8-clorometilergolina, D-2-cloro-6-metil-8-bromometilergolina y D-2-cloro-6-metil-8-yodometilergolina.

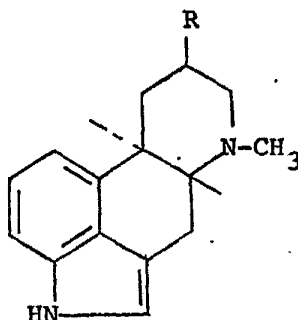
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

10 REIVINDICACIONES

1. Un nuevo procedimiento para la preparación de una 2-cloroergolina de fórmula general:



20 donde R es carbo-C₁-C₃-alcoxi, (C₁-C₄-alcoxicarboniloxi)metilo, hidroximetilo, halometilo, (C₁-C₄-alquilsulfoniloxi)metilo o cianometilo, cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar con cloruro de sulfurilo una ergolina de fórmula general:



30 donde R es el definido anteriormente, en presencia de eterato

1 de trifluoruro de boro y en un disolvente inerte.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque el cloruro de sulfurilo y el eterato de trifluoruro de boro se encuentran en exceso molar sobre el
5 número de moles de ergolina presentes.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque R es carbo-C₁-C₃-alcoxi, (C₁-C₃-alcoxicar
boniloxi)metilo o (C₁-C₄-alquilsulfoniloxi)metilo.

4. Se reivindica por último como objeto sobre el
10 que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA 2-CLOROERGOLINA.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva, que consta de trece páginas mecanografiadas.

Madrid, 13 Septiembre 1.977

BERNARDO UNGRÍA

P.P.



20

25

30

