

367828

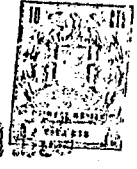
5

PATENTE DE INVENCIÓN

SECCIÓN TÉCNICA
CLASIFICACIÓN
C-07
A-61
SUBCLASIFICACIÓN
D
K

Case 10-2905

3700/KU/MK.



25 MAR 1950

Memoria Descriptiva

sobre:

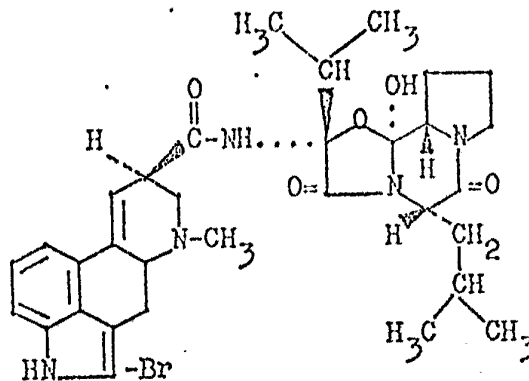
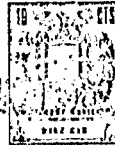
PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE 2-BROMO- α -ERGOCRIPTINA

Solicitante: SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar 2-bromo- α -ergocriptina de fórmula I,

POOR QUALITY

29 M



I

y sales de adición de ácido de la misma.

La 2-bromo- α -ergocriptina y sus sales de adición de ácido pueden obtenerse de acuerdo con la invención bromando ergocriptina en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, con un agente de bromación suave, por ejemplo N-bromoftalimida, N-bromo-

5 succinimida o N-bromocaprolactama, purificando la 2-bromo- α -ergocriptina resultante en forma de por sí conocida y convirtiéndola luego facultativamente en sus sales de adición de ácido.

Agentes de bromación adecuados son las amidas o imidas, bromadas en el átomo de nitrógeno, de ácidos sulfónicos o carboxílicos,

10 alifáticos o aromáticos, por ejemplo N-bromoftalimida, N-bromo-succinimida o N-bromocaprolactama (1 a 3 moléculas-gramo) o un complejo de bromo-dioxano (0,5 moléculas Br₂).

La bromación se efectúa convenientemente en un disolvente polar, inerte, por ejemplo dioxano, acetonitrilo o cloruro metilénico,

15 a una temperatura entre 10 y 80°C.

La purificación de la 2-bromo- α -ergocriptina, bruta, resultante, puede efectuarse en la forma usual, por ejemplo mediante cromatografía y/o recristalización.



29 MAR 1969

La 2-bromo- α -ergocriptina es una substancia cristalina a temperatura ambiente y con ácidos orgánicos o inorgánicos forma sales estables, las que son cristalinas a temperatura ambiente. Los siguientes son ejemplos de ácidos que pueden usarse para la formación de sales: ácidos ⁱⁿorgánicos, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico, o ácidos orgánicos, tal como ácido oxálico, tartárico o metanosulfónico.

La 2-bromo- α -ergocriptina y sus sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, inhiben la secreción de hormona luteotrópica (prolactina) y son útiles debido a sus propiedades de anti-fertilidad, y difieren de representantes similares del grupo de la ergotoxina, por ejemplo la α -ergocriptina o la ergocornina, por el hecho de que

1. su efecto es más específico, y
2. su tolerancia es mejor.

La 2-bromo- α -ergocriptina y sus sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, exhiben las propiedades arriba indicadas a dosificaciones diarias que fluctúan entre aprox. 0,6 miligramos y aprox. 2,5 miligramos por kilogramo de peso del cuerpo del animal. Sin embargo, para los mamíferos más grandes, las dosificaciones diarias adecuadas fluctúan entre aprox. 2 y aprox. 20 miligramos, en vista de la especificidad de la acción.

Las propiedades arriba indicadas de la 2-bromo- α -ergocriptina pueden comprobarse como sigue:



1. Efecto de antifertilidad.

Cada una de dos ratas hembras, fértiles (animal de control y de ensayo) se coloca con un animal macho con experiencia en una jaula durante un período de 19 días. La preparación de ensayo o el disolvente puro se inyecta subcutáneamente a las ratas hembras en el 5, 10. y 15. día del ensayo. Durante la autopsia en el 19. día se examinan los cuernos uterinos bajo un lente de aumento para observar las implantaciones y las reabsorciones. El grupo para cada dosis consiste de 11 animales de ensayo y el mismo número de animales de control. La evaluación del ensayo se efectúa haciendo que la fertilidad de los animales de ensayo equivalga a 100 % y expresando la disminución de la fertilidad de los animales de ensayo en forma de porcentaje. Estos ensayos se repiten con dosis diferentes con el fin de establecer la relación entre la dosis y el efecto y de determinar una DE_{50} .

La Tabla I da un resumen de los resultados de tal serie de ensayos. Una DE_{50} de 0,75 mg/kg puede calcularse de los valores de inhibición de fertilidad de acuerdo con el método de ensayo de Litchfield y Wilcoxon, J.Pharmacol. 96, 99 (1949).



Tabla I

dosis mg/kg	efecto de anti- fertilización %	número de fetos por cada animal preñado		número de reabsorciones	
		V	K	V	K
0.25	0	10.3	10.3	5	8
0.5	0	10.9	11.3	8	10
0.65	40	11.2	10.4	4	8
0.75	50	12.2	9.3	0	9
0.85	55	11.6	11.3	11	6
1.0	80	12.0	10.7	3	9
1.25	91	12.0	10.6	1	4
2.5	100	--	10.9	0	3
20.0	100	--	11.2	0	9

V : animales de ensayo , K : animales de control .

2. Determinación de la especificidad del efecto de antifertilidad.

En lo que sigue se examinan las relaciones cuantitativas entre la inhibición de la implantación y la inhibición de la lactancia de la 2-bromo- α -ergocriptina, y se comparan con aquellas de la α -ergocriptina.

El método usado para determinar la inhibición de la lactancia es como sigue:

Cada una de una serie de ratas hembras con un peso del cuerpo de 180 a 200 g se coloca junto con un macho de cría. Aprox. 18 a 19



días más tarde, es decir poco antes de los partos, los animales hembras preñados se colocan individualmente en cubetas frescas. Se dejan solamente 8 animales de una camada con las ratas madres. Las crías se pesan con la exactitud de un gramo a partir del primer día en la mañana. La substancia de ensayo se inyecta subcutáneamente a las ratas madres lactantes en el 6., 7. u 8. día después del parto, al anochecer. Al día siguiente se pesan las crías en la mañana y al anochecer, y en los días siguientes sólo en la mañana.

Evaluación de la relación entre dosis y efecto:

Los animales jóvenes de camadas de control, cuyos animales madre sólo se trataron con disolvente, muestran un aumento de peso de promedio en porcentaje desde el día de la inyección hasta la mañana del día siguiente del 100 % al 114,2 %. La diferencia de 14,2 % da la norma para determinar la inhibición de la lactancia. Un aumento de peso de promedio en porcentajes de un animal joven a partir de la mañana de la inyección hasta la primera pesada en la mañana siguiente del 14,2 % se define como una inhibición de la lactancia de 0 %. Por lo tanto, un aumento de peso de solamente 7,1 % se considera como una inhibición de la lactancia del 5 % y una detención completa del aumento de peso durante el período en cuestión se considera como una inhibición de la lactancia del 100 %.

Los resultados obtenidos con la 2-bromo- α -ergocriptina y la α -ergocriptina se indican en la Tabla II siguiente.



1969

Tabla II

2-bromo- α -ergocriptina		α -ergocriptina	
dosis mg/kg	inhibición de la lactancia %	dosis mg/kg	inhibición de la lactancia %
0.33	14	--	--
0.50	24	0.60	58
0.75	28	--	--
1.10	29	--	--
1.70	46	1.15	71
2.50	40	1.50	69
3.80	45	2.1	89

Como ya se ha indicado en la Tabla I, la 2-bromo- α -ergocriptina ejerce una inhibición de la fertilidad que depende fuertemente de la dosis. El compuesto también inhibe la lactancia, dependiendo de la dosis. Sin embargo, es sorprendente que la relación entre dosis y efecto de la inhibición de la lactancia progresa más lentamente que la inhibición de la fertilidad. Por lo tanto los valores para la DE₅₀ son diferentes. Después de repetidos ensayos la DE₅₀ para la inhibición de la fertilidad es de 0,7 a 0,8 mg/kg s.c. y para la inhibición de la lactancia aprox. 3,5 mg/kg s.c. o mayor. Por lo tanto, es posible obtener una inhibición de la implantación casi completa con dosis que sólo perjudican ligeramente el suministro de leche de las crías. Esto significa que los dos efectos de la



29 MAR 1969

2-bromo- α -ergocriptina, es decir la inhibición de la implantación y la inhibición de la lactancia, indican dependencias de la dosis muy diferentes.

5 En oposición a esto, la dependencia de la dosis de la inhibición de la fertilidad y la inhibición de la lactancia en el caso de la α -ergocriptina es muy similar. En el caso de la α -ergocriptina una dosis que ejerce una inhibición completa de la implantación también inhibe completamente la lactancia.

10 Sin embargo, la 2-bromo- α -ergocriptina indica un efecto de inhibición de la implantación específico en las ratas.

3. Tolerancia.

a) Toxicidad aguda.

15 La DL_{50} (dosis para una mortalidad del 50 %) al aplicarse en forma oral o intravenosa se determinó en ensayos con conejos. El período de observación después de una sola aplicación del compuesto fué de 7 días. Los resultados pueden verse en la Tabla III, la que también contiene los datos de comparación para la α -ergocriptina.

T a b l a III

preparación	DL_{50} mg/kg	
	oral	i.v.
2-bromo- α -ergocriptina	>1000	12.0
α -ergocriptina	---	0.95



b) Efecto emético.

Los perros despiertos reaccionan con vómitos cuando se les aplican ciertas dosis de alcaloides del cornezuelo de centeno en forma parentérica; ésto puede interpretarse como un efecto nervioso central de estos alcaloides péptidos. Estos vómitos pueden provocarse mediante la lenta aplicación intravenosa de ergotamina con una DE_{50} de $2,5 \mu\text{g}/\text{kg}$. La α -ergocriptina muestra una actividad similar; la DE_{50} es de $2,6 \mu\text{g}/\text{kg}$. La 2-bromo- α -ergocriptina también tiene un efecto emético, pero su DE_{50} es de $7,5 \mu\text{g}/\text{kg}$. Por lo tanto, la 2-bromo- α -ergocriptina tiene un efecto emético que es 2,8 veces menor que aquel de la α -ergocriptina y 3 veces menor que aquel de la ergotamina.

El efecto vasotónico de la 2-bromo- α -ergocriptina también es débil en comparación con aquel de alcaloides del cornezuelo de centeno conocidos, naturales u obtenidos en forma parcialmente sintética.

La 2-bromo- α -ergocriptina puede usarse por sí misma como medicamento o en la forma de preparaciones medicinales apropiadas para aplicación entérica o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas el compuesto puede combinarse con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean farmacológicamente inertes. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:



29 MAR 1969

- para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;
- para jarabes : soluciones de azúcar de caña, azúcar invertido y glucosa;
- 5 para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales;
- para supositorios : aceites naturales o endurecidos y ceras.

Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la
10 solución, edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

En los siguientes Ejemplos no limitativos, todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son corregidas.



EJEMPLO 1: 2-Bromo- α -ergocriptina.

29 MAYO 1969

Una solución de 3,4 g de N-bromosuccinimida en 60 cc de dioxano absoluto se añade por gotas en la oscuridad y en el transcurso de 5 minutos a una solución agitada, calentada a 60°, de 9,2 g de ergocriptina en 180 cc de dioxano absoluto. La mezcla de la reacción se agita a esta temperatura durante 70 minutos y se concentra hasta una consistencia de jarabe en un evaporator rotatorio a una temperatura de baño de 50°. A continuación la mezcla de la reacción se diluye con 300 cc de cloruro de metileno, se cubre con una capa de aprox. 200 cc de solución de carbonato de sodio 2 normal en un embudo de separación y se sacude perfectamente. La fase acuosa se extrae 3 veces con 100 cc de cloruro de metileno cada vez. Las fases orgánicas combinadas se lavan una vez con 50 cc de agua, se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente separa en un vacío.

La espuma parda resultante se cromatografía sobre una cantidad 50 veces mayor de óxido de aluminio de actividad II-III con etanol al 0,2 % en cloruro de metileno como eluyente, con lo cual el compuesto del título se eluye inmediatamente después de una fracción secundaria que migra algo más rápidamente que las fracciones conteniendo el compuesto del título. Las últimas fracciones que salen del óxido de aluminio contienen cantidades variantes de material inicial junto con el compuesto del título, y pueden someterse directamente, como fracciones mixtas, a una bromación posterior de acuerdo con el método arriba descrito. Las fracciones que contienen el compuesto del título puro se combinan y se cristalizan de cetona metil-etílica/



éter isopropílico. P.F. 215-218° (descomp.), $[\alpha]_D^{20} = -195^\circ$
 (c = 1, cloruro metilénico).

Identificación mediante cromatografía sobre papel:

Fase estacionaria: formamida al 25 %

5 Fase móvil: éter/tetracloruro de carbono (1:1)

Valores Rf: 2-bromo- α -ergocriptina 0,88

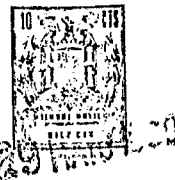
α -ergocriptina 0,70

Metanosulfonato:

10 De cetona metil-etílica. P.F. 192-196° (descomp.),
 $[\alpha]_D^{20} = +95^\circ$ (c = 1, metanol:cloruro metilénico = 1:1).

EJEMPLO 2: 2-Bromo- α -ergocriptina.

Una solución de 9,2 g de ergocriptina en 200 cc de dioxano absoluto se combina con una solución de 5,1 g de N-bromo-caprolactama en 300 cc de dioxano, y la mezcla de la reacción oscura
 15 resultante se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de la reacción se concentra mediante evaporación y luego se sigue elaborando en la forma indicada en el Ejemplo 1. La espuma resultante se cromatografía sobre una cantidad 50 veces mayor de gel de sílice con 3 % de etanol en cloruro de metileno como eluyente. El compuesto
 20 del título se obtiene inmediatamente en forma pura. Los datos físicos de este compuesto concuerdan con los indicados en el Ejemplo 1.



EJEMPLO 3: 2-Bromo- α -ergocriptina.

Una solución de 92,5 g de ergocriptina en 2 cc de dioxano absoluto se combina con una solución de 43,4 mg de N-bromoftalimida en 2 cc de dioxano, y la mezcla de la reacción oscura resultante se
5 agita a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de la reacción se concentra mediante evaporación y luego se sigue elaborando en la forma indicada en el Ejemplo 1. La espuma resultante se cromatografía sobre una cantidad 50 veces mayor de gel de sílice con 3 % de etanol en cloruro de metileno como eluyente. El compuesto del
10 título se obtiene inmediatamente en forma pura. Los datos físicos de este compuesto concuerdan con los indicados en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 4: 2-Bromo- α -ergocriptina.

Una solución de 922 mg de ergocriptina en 18 cc de dioxano absoluto se combina con una solución de 0,04 cc de Br₂ en
15 6 cc de dioxano, y la mezcla de la reacción oscura resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de la reacción se concentra mediante evaporación y luego se sigue elaborando en la forma indicada en el Ejemplo 1. La espuma resultante se cromatografía sobre una cantidad 50 veces mayor de gel de sílice con 3 % de etanol
20 en cloruro de metileno como eluyente. El compuesto del título se obtiene inmediatamente en forma pura. Los datos físicos de este compuesto concuerdan con los indicados en el Ejemplo 1.



29 MAYO 1969

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos solicitudes de patente presentada en Suiza nos. 8168/68 de fecha 31 de mayo de 1.968 y 5894/69 de fecha 18 de abril de 1.969, acciéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE 2-BROMO- α -ERGOCRIPTINA, caracterizándose por lo siguiente:

1^o.- Procedimiento para la producción de 2-bromo- α -ergocriptina, caracterizado porque se bromo argocriptina con un agente de bromación suave, en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

2^o.- Procedimiento según la reivindicación 1^o, caracterizado porque la bromación se efectúa con un compuesto seleccionado entre N-bromoftalamida, N-bromosuccinimida, N-bromocaprolactama y un complejo de bromo-dioxano.

3^o.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el disolvente se elige entre dioxano, acetonitrilo y cloruro metilénico.

4^o.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicacio-



nes anteriores, caracterizado porque la bromación se efectúa a una temperatura entre 10° y 80°C.

5. 5º.- Procedimiento para la producción de 2-bromo- α -ergo-criptina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

29 MAYO 1909

SANDOZ, A. G.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODESTO
 por D. Fernando F. Hernández Ruiz