

MINISTERIO DE INDUSTRIA

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

465096
FECHA DE PRESENTACION
15 DIC. 1977

20 JUL. 1978

PATENTE DE INVENCION

90 PRIORIDADES:		
91 NUMERO	92 FECHA	93 PAIS
3134/76	23 Diciembre 1976	Yugoslavia
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-BROMO-ALFA-ERGO-CRIPTINA"		
71 SOLICITANTE (S)		
LEK tovarna farmacevtskih in kemičnih izdelkov n.sol.o		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Celovška, 135 LJUBLJANA (Yugoslavia).-		
72 INVENTOR (ES)		
Rudolf RUCMAN Janja KORŠIC Milena KOTAR.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON JOSE LOPEZ CORTES.		

15



-2-

MEMORIA DESCRIPTIVA
=====

El presente invento se refiere a un proceso para preparar 2-bromo-alfa-ergocriptina.

5

2-bromo-alfa-ergocriptina es un compuesto conocido que inhibe la secreción de la hormona prolactina y de la hormona de crecimiento. Se aplica terapéuticamente en el tratamiento de la amenorrea-galactorrea (Del Pozo et al., J.Clin. Endocrinol. Metab., 38:910, 1974) y de la acromegalia (A. Liuzzi et al., J.Clin. Endocrinol. Metab., 38-910, 1974). Como inhibidor para prolactina afecta ventajosamente aquellos tipos de cancer, sobre todo cancer del pecho, en los que la activación y la reactivación depende de prolactina (R.W. Turlington, L.E. Underwood y J.J. Van Wyk, N.Engl. J. Med., 285 (1971) 707). Estimula receptores de dopamina en el sistema nervioso central y es eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (D.B. Caine et al., Brit. Med. 4 (1974) 442).

10

15

El primer procedimiento para preparar 2-bromo-derivados de ergotalcaloides fué descrito por F. Troxler y A. Hofman en Helv. Chim. Acta 40 (1957) 2160. En la patente Suiza 507 249 se citan como agentes bromantes para ergocriptina N-bromo-succinimida, N-bromo-caprolactama, N-bromo-ftalimida y bromo elemental en dioxano. Sin embargo, a pesar de un exceso considerable del agente bromante, la reacción no es ni selectiva ni cuantitativa. Debido a la gran sensibilidad de ergocriptina no se controlan las reacciones en otras direcciones,

20



de modo que una parte considerable de la sustancia de partida se descompone en productos coloreados oscuramente, en parte resinosos y no identificados. Una parte de la sustancia de partida queda tambien sin reaccionar.

5 El objeto del procedimiento, segun el invento, es el empleo de un agente bromante mas suave y mas selectivo en la presencia de un iniciador radical. Como esta reaccion toma su curso de acuerdo con el mecanismo radical, se hace mas fácil con compuestos que puedan formar radicales libres.

10 El procedimiento, segun el invento, para preparar 2-bromo-alfa-ergocriptina se caracteriza porque alfa-ergocriptina es bromada, en una atmosfera inerte, con pirrolidona hidrotribromuro ó N-bromo-sacarina en la solución de un eter cíclico en presencia de un iniciador radical a temperatura de ambiente ó ligeramente elevada.

15 Como eter cíclico puede emplearse, por ejemplo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano ó dioxano. El eter cíclico preferido es dioxano. La reaccion en acetonitrilo ó cloroforma es menos selectiva.

20 Como iniciador radical puede emplearse 2,2'-azobis-(2-metil-propionitrilo) (G.Bianchi y P.Grunanger, Tetrahedron Letters 21 (1965) 817).

25 Se completa la reaccion a la temperatura ambiente en 48 horas y a la temperatura de 50°C de agitacion durante 20 a 30 minutos. No son aconsejables temperaturas por encima de 50°C.

Para la atmosfera inerte puede emplearse cualquier gas inerte, por ejemplo nitrógeno.

..//..

15 Dic 1977



-4-

La reacción se lleva a cabo añadiendo el agente bromante y el iniciador radical, a la solución de alfa-ergo criptina en un eter cíclico, bajo agitación en una atmósfera inerte. La formación de productos secundarios en el curso de esta reacción es pequeña, en cualquier caso considerablemente mas pequeña que con otros agentes bromantes.

Para 1 mol de alfa-ergocriptina se emplea 1 a 1,2 moles de agente bromante.

Todas las sustancias de partida se describen en la literatura y estan disponibles en el mercado.

2-bromo-alfa-ergocriptina es aislado de la mezcla de reacción por la separación en una columna llena de un portador de vidrio microporoso, por ejemplo vidrio CPG-75 con 200-400 mallas y diametro de poro de aproximadamente 69 Å, que es un producto de la Firma ElectroNucleonics, Fairfield, Nueva Jersey, EE.UU. Como agente eluyente se emplea cloroformo.

Del eluido se obtiene, despues de la evaporación del disolvente y despues de la cristalización de diisopropil eter, 2-bromo-alfa-ergocriptina pura.

2-Bromo-alfa-ergocriptina es un compuesto menos polar que alfa-ergocriptina. En una placa Merck 60 de gel de silice, en desarrollo con la fase móvil de cloroformo/metanol 100:5 vol./vol., 2-bromo-alfa-ergocriptina tiene un valor R_f de 0,55 y alfa-ergocriptina tiene un valor R_f de 0,40.

2-Bromo-alfa-ergocriptina pura tiene un punto de fusión de 215°-217°C (descomp.), su rotación especifica sube a $[\alpha]_D^{20} = -190^\circ$ a 192° (c = 1, cloruro de metileno).

../..



2-Bromo-alfa-ergocriptina en la forma de base libre es insoluble y no apropiado para el uso terapeutico. Por ello se convierte en una sal de adición ácida, soluble en agua, físicamente aceptable, preferiblemente la sal de ácido metanosulfónico.

El procedimiento se ilustra, pero no se limita, con los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1

2,3 g (4,0mmoles) de alfa-ergocriptina se disuelven en 100 ml. de dioxano puro a 50°C en atmósfera de nitrógeno. Agitando, se añade una solución de 2 g (4,03 moles) de hidrottribromuro de pirrolidona y 0,12 g (0,7mmoles) de 2,2'-azobis-(2-metil-propionitrilo) en 90 ml de dioxano. Después de 30 minutos se interrumpe la reacción y el disolvente se evapora al vacío.

Se disuelve el residuo seco en 100 ml de cloroformo y se extrae tres veces con 80 ml de partes de una solución de 1% de agua de carbonato sódico. La fase de cloroformo se seca con sulfato sódico y se evapora hasta un septimo del volumen original. El concentrado se coloca en una columna con un diametro de 5 cms, que se llena con 230 ml de vidrio microporoso CPG-75 humedecido con cloroformo. Es eluido con cloroformo. Las fracciones conteniendo 2-bromo-alfa-ergocriptina se combinan y se evaporan a sequedad al vacío. El residuo seco se vuelve a cristalizar de diisopropileter.

Se obtienen 2,05 g ó 78,2% en teoría de 2-bromo-alfa-ergocriptina con un punto de fusión de 215°C-217°C y

15 D 10 197



-6-

$[\alpha]_D^{20} = 190^{\circ}\text{C}$ ($c = 1$, cloruro de metileno).

Ejemplo 2

Se disuelven 2,07 g (3,59 mmoles) de alfa-ergocriptina en 100 ml. de tetrahidrofurano puro en atmósfera de nitrógeno. Agitando, se añade una solución de 2 g (4,03 mmoles) de hidrotribromuro de pirrolidona y 0,12 g (0,7 mmoles) de 2,2'-azo-bis-(2-metilpropionitrilo) en 100 ml. de tetra hidrofurano. Despues de dejarlo estar 2 dias a la temperatura de ambiente, se evapora el disolvente al vacío.

Se aísla el residuo seco y se purifica como se describe en el ejemplo 1.

Se obtienen 2,05 g ó 87,2% en teoria de 2-bromo-alfa-ergocriptina con un punto de fusión de 216°-218°C y $[\alpha]_D^{20} = -190^{\circ}$ ($c = 1$, cloruro de metilano).

Ejemplo 3

Se disuelven 2,3 g (4,0 mmoles) de alfa-ergocriptina en 100 ml. de tetrahidrofurano puro en atmósfera de nitrógeno. Agitando, se añade una solución de 1,08 g (4,12 mmoles) de N-bromo-sacarina y 0,13 g (0,78 mmoles) de 2,2'-azo-bis-(2-metilpropionitrilo) en 90 ml de tetrahidrofurano. Despues de dejarlo estar 2 dias a la temperatura de ambiente, se evapora el disolvente al vacío.

Se aísla el residuo seco y se purifica como se describe en el ejemplo 1.

Se obtienen 2,1 g ó 80,1 % en teoría de 2-bromo-alfa-ergocriptina con un punto de fusión de 215°-218°C y $[\alpha]_D^{20} = -192^{\circ}$ ($c = 1$, cloruro de metileno).

../..



REIVINDICACIONES
=====

5 1.- Procedimiento para la preparación de 2-bromo-
alfa-ergocriptina caracterizado por efectuar el bromado de
alfa-ergocriptina en una atmósfera inerte con hidrotribro-
muro de pirrolidona ó N+bromsacarina en la solución de un
eter cíclino en presencia de un iniciador radical a la tem-
peratura ambiente ó ligeramente elevada.

2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, carac-
terizado por el empleo de dioxano como eter cíclino.

10 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, carac-
terizado por que, como iniciador radical se emplea 2,2-azo-
bis-(2-metilpropionitrilo).

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, carac-
terizado porque su realización se lleva a cabo en una tempe-
ratura de hasta 55°C.

15 5.-"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-BROMO-
ALFA-ERGO-CRIPTINA"

De conformidad en un todo en lo esencial y fines
industriales a lo descrito en la precedente memoria descrip-
tiva.

20 Esta memoria consta de SIETE hojas escritas o meca-
nografiadas por una sola cara a doble espacio.

Madrid, 15 DIC. 1977

Por autorización de la interesada.

JOSE LOPEZ CORTES
P. P.

