

PATENTE DE INVENCION
=====

Case 1295.
=====



267802

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de obtención de derivados de ácido dihidrolisérgico y sus sales ácidas de adición"

=====

Solicitante:

S A N D O Z, A.G.
entidad suiza, residente en
BASILEA, Suiza.

=====

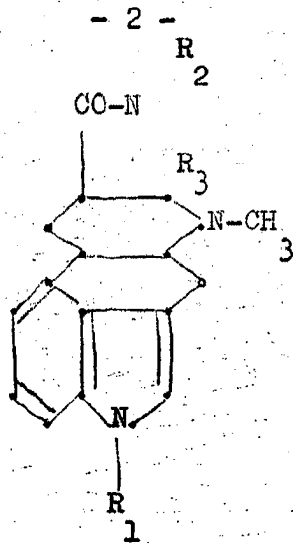
Este invento se refiere a nuevos derivados de ácido dihidrolisérgico, y a un procedimiento para su obtención.

Este invento proporciona derivados de ácido dihidrolisérgico de la fórmula general I

5.



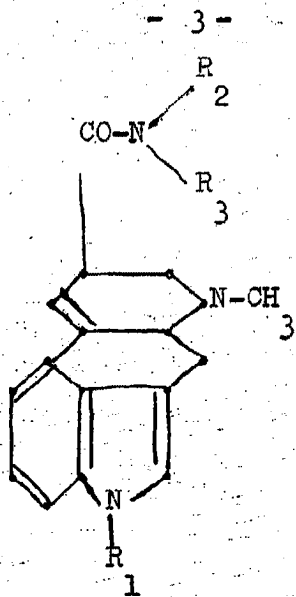
267802



5. -en la que R_1 representa un grupo alkilo que contenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive, o un grupo aralkilo que contiene de 7 á 13 átomos de carbono inclusive, representando R_2 un átomo de hidrógeno o un grupo alkilo que contenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive y R_3 un grupo alkilo o hidroxialkilo que contenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive, o un grupo cicloalkilo que contenga por lo más 7 átomos de carbono inclusive, o R_1 junto con R_2 representan un radical alkileno de cadena lineal que contenga, como máximo, 5 átomos de carbono- y sus sales ácidas de adición y compuestos farmacéuticos que contenga, además de un soporte inerte, un compuesto I y/o una sal ácida de adición del mismo.
- 10.
15. Este invento proporciona además un procedimiento para la obtención de los compuestos I y de sus sales ácidas de adición, caracterizado porque un compuesto de la formula general II



267802



II

- en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado anterior-
se reduce en solución, bien con hidrógeno catalíticamen-
te activado o con una solución de un metal alcalino en
amoníaco líquido, y cuando se desea obtener una sal áci-
da de adición, se lleva a cabo la salificación con un
ácido inorgánico u orgánico. Como ejemplos de ácidos
adecuados para la salificación pueden citarse los siguien-
tes: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, oxá-
lico, tartárico, succínico, maleico, acético, benzoico,
hexahidrobenczoico, metanosulfónico, fumárico, gálico y
iodhídrico.

- La reducción en el procedimiento de este in-
vento, se realiza con preferencia mediante hidrógeno
catalíticamente activado. Los catalizadores apropiados
para este objeto, son metales del grupo octavo del sis-
tema periódico, por ejemplo paladio, rhodio, platino o
níquel.

- La hidrogenación puede llevarse a cabo con o
sin calefacción, y a la presión atmosférica o superior.
Como ejemplos de disolventes para la hidrogenación pue-
den citarse los alcoholes alifático líquidos, el ácido



acético glacial, el acetato de etilo, el dioxano o las mezclas de dichos disolventes con agua.

Un método para aplicar el procedimiento de este invento, es por ejemplo, el siguiente: a una so-

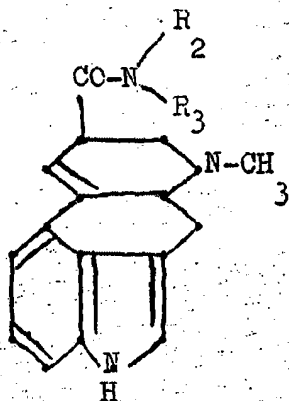
5. lución en un disolvente orgánico inerte de una sal de un compuesto II, se añade una solución de cloruro de paladio (II) en ácido clorhídrico acuoso (1 a 10% de paladio sobre la base del peso del derivado empleado de ácido lisérgico) y se realiza la agitación con hidró-
10. geno durante varias horas, a una presión ligeramente superior a la atmosférica, hasta que no se absorbe más hidrógeno. El catalizador se separa por filtración, el filtrado se reduce a un pequeño volumen, el residuo se sacude entre carbonato ácido de sodio diluido, car-
15. bonato sódico o solución de hidróxido sódico y un disolvente inmiscible en agua (por ejemplo cloroformo) y luego se practica la purificación por cristalización y adsorción cromatográfica.

- La mayoría de los compuestos I son incolores y, a la temperatura ambiente, constituyen sustancias cristalizables. Con el reactivo cromático de Keller (cloruro de hierro (III) que contenga ácido acético glacial y ácido sulfúrico concentrado) proporcionan una reacción cromática positiva que varía con la naturaleza de los sustituyentes. Los compuestos I, están dotados de interesantes propiedades farmacodinámicas y/o constituyen productos intermedios para la fabricación de fármacos. Por ejemplo, por administración subcutánea de 50 μ g (kg. de butanolamida-(2')) del ácido 1-metil-
- 20.
 - 25.
 30. 9,10-dihidro-D-lisérgico a los ratones, se inhibe el



edema de la pata producido por la serotonina. Por lo menos algunos de los compuestos I, muestran efectos anti-artríticos, anti-alérgicos o anti-inflamatorios.

5. Los materiales se partida II anteriores que son nuevos, pueden producirse bien (a) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general III



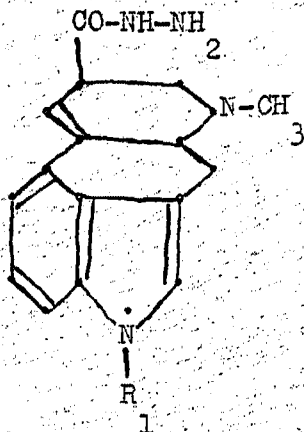
III

10. -en la que R₂ y R₃ tienen el significado anterior- en amoniaco líquido, con una amida alcalina y reaccionando la sal de metal alcalino resultante, en el mismo disolvente, con un compuesto halógeno orgánico de la fórmula general IV.



IV

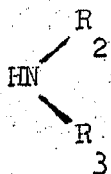
15. en la que R₁ tiene el significado anterior y Hal representa un átomo de bromo o de iodo, o (b) convirtiendo en la azida correspondiente una hidrazida del ácido lisérgico, de la fórmula general V



V



-en la que R₁ tiene el significado anterior- y haciendo reaccionar el compuesto resultante con una amina de la fórmula general VI.



VI

en la que R₂ y R₃ tienen el significado anterior.

5. Los ejemplos siguientes aclaran la aplicación práctica del procedimiento de este invento, sin limitarlo desde luego. Todas las temperaturas se indican en grados centígrados, y los puntos de fusión están corregidos.

10. EJEMPLO I - Butanolamida-(2') del ácido 1-metil-9,10-dihidro-D-lisérgico-(+)

Se añaden 8 c.c. de solución de cloruro de paladio (II) (preparada partiendo de 100 g. de cloruro de paladio (II), 300 c.c. de HCl 2N y 200 c.c. de agua) a una solución de 35 g. de butanolamida -(2')-bismaleinato de ácido 1-metil-D-lisérgico-(+) en 2,5 litros de dioxano al 40% y, a una presión de 61 atmosferas y a la temperatura ambiente, la mezcla se sacude con hidrógeno hasta que no se absorbe más hidrógeno. El catalizador se retira a continuación por filtración, el filtrado se concentra a pequeño volumen y el residuo se sacude entre una solución acuosa diluída de carbonato ácido de sodio y cloroformo. A la solución de cloroformo concentrada a unos 20 c.c., se añaden de 100 á 200 c.c. de éter, haciendo que cristalice la butanolamida-(2') del ácido 1-metil-9,10-dihidro-D-lisérgico, en forma de prismas incoloros de punto de fusión 235-237°.



20
(α)_D = - 156° (c = 0,5 en piridina). Reacción cromática de Keller: azul.

5. Tartrato- Una solución de 23,5 g. de butanolamida-(2') de ácido l-metil-9,10-dihidro-D-lisérgico-(*) en 320 c.c. de metanol hirviendo, se agrega a una solución de 5,2 g. de ácido tartárico en 30 c.c. de metanol. Después de la ulterior adición de 500 c.c. de éter y de enfriar a 0° cristaliza el tartrato en forma de agujas incoloras de un punto de fusión de 135° que no está bien definido

10. y no es característico. (α)_D²⁰ = -50° (c = 0,5 en agua).

Los compuestos de los Ejemplos 2 a 7 siguientes, se preparan de modo análogo al descrito en el Ejemplo 1.

15. EJEMPLO - 2. (L)-propanolamida-(2') del ácido l-bencil-9,10 -dihidro-D-lisérgico.

Prismas en cloroformo/éter; punto de fusión 215°. (α)_D²⁰ = -114° (c = 0,5 en piridina). Reacción cromática de Keller: Verde oliva.

20. EJEMPLO - 3. Metilamida del ácido l-metil-9,10-dihidro D-lisérgico.

Bismaleinato.- Agujas en etanol; punto de fusión 130 - 131°. (α)_D²⁰ = - 71,5° (c = 0,5 en etanol acuoso al 50%). Reacción cromática de Keller: azul.

25. La substancia de partida, o sea la metilamida del ácido l-metil-D-lisérgico, se prepara tratando metilamida del ácido D-lisérgico con amida potásica en amoniaco líquido, y haciendo reaccionar la sal potásica así formada, con ioduro de metilo.

30. Bismaleinato.- Punto de fusión 197 - 199° (descomposición) en etanol. (α)_D²⁰ = + 23° (c = 0,2 en etanol acuoso)



al 50%).

EJEMPLO - 4. Etilamida del ácido l-metil-9,10-dihidro-D-lisérgico.

5. Prismas en cloroformo/éter; punto de fusión 259 - 260°. $(\alpha)_{D}^{20} = -128^{\circ}$ (c = 0,5 en piridina). Reacción cromática de Keller: azul.

EJEMPLO - 5. Dipropilamida del ácido l-metil-9,10-dihidro-D-lisérgico.

10. Prismas en éter/éter de petróleo; punto de fusión 126 - 127°. $(\alpha)_{D}^{20} = -105^{\circ}$ (c = 0,5 en piridina). Reacción cromática de Keller: azul.

15. La sustancia inicial, o sea la dipropilamida del ácido l-metil-D-lisérgico, se prepara tratando dipropilamida del ácido D-lisérgico con amida sódica en amoníaco líquido, y metilando la sal sódica así obtenida, con ioduro metílico.

Bismaleinato. Punto de fusión 207 - 209° (descomposición) en etanol. $(\alpha)_{D}^{20} = +13^{\circ}$ (c = 0,2 en etanol acuoso al 50%).

20. EJEMPLO 6. Piperidida del ácido l-metil-9,10-dihidro-D-lisérgico.

Bismaleinato.- Agujas en etanol, punto de fusión 201 - 203°. $(\alpha)_{D}^{20} = -71^{\circ}$ (c = 0,5 en etanol acuoso al 50%). Reacción cromática de Keller: azul.

25. La sustancia de partida, a saber la piperidida del ácido l-metil-D-lisérgico, se prepara tratando piperidida del ácido D-lisérgico con amida sódica en amoníaco líquido, y metilando la sal sódica así formada, con ioduro de metilo.

30. Bismaleinato.- Punto de fusión 197 - 99° (descomposición) en etanol. $(\alpha)_{D}^{20} = -8,5^{\circ}$ (c = 0,2 en etanol acuoso).



267802

so al 50%).

EJEMPLO - 7. Ciclopentil-amida del ácido l-metil-9,10-dihidro-D-lisérgico.

5. Prismas en éster etílico de ácido acético, punto de fusión 248 - 249°. $(\alpha)_{D}^{20} = -130^{\circ}$ (c = 0,5 en piridina). Reacción cromática de Keller: azul.

10. La sustancia primitiva, a saber, la ciclopentilamida del ácido l-metil-D-lisérgico, se prepara convirtiendo la hidrazina del ácido l-metil-D-lisérgico en la azida, y haciendo reaccionar ésta con ciclopentilamida. Prismas en éster etílico de ácido acético, punto de fusión 163 - 165°. $(\alpha)_{D}^{20} = -38^{\circ}$ (c = 0,2 en piridina). La hidrazina del ácido l-metil-D-lisérgico se obtiene, por ejemplo, escindiendo la l-metil-ergotamina con hidrazina, separando la hidrazida racémica del ácido

15. l-metil-isolisérgico en sus formas ópticamente antípodas y realizando la reagrupación de la forma D en la hidrazida del ácido l-metil-D-lisérgico. Prismas en etanol, punto de fusión 194 - 195°. $(\alpha)_{D}^{20} = +14^{\circ}$ (c = 0,5 en piridina).

20.

EJEMPLO - 8. (L)-propanolamida-(2') del ácido l-metil-9,10-dihidro-D-lisérgico.

25. Se añaden 2,6 c.c. de una solución de cloruro de paladio (II) (preparada partiendo de 100 g. de cloruro de paladio (II), 300 c.c. de ácido clorhídrico 2N y 200 c.c. de agua) a una solución de 10 g. de (L)-propanolamida-(2') del ácido l-metil-D-lisérgico en 500 c.c. de dioxano al 40%, y la mezcla se sacudé con hidrógeno a una presión de 61 atmósferas y a la temperatura ambiente,

30. te, hasta que no se absorbe más hidrógeno. En estas con-



- diciones se elimina el catalizador por filtración, el filtrado se concentra a un volumen muy pequeño, y el residuo se sacude entre una solución acuosa diluida de sosa caustica, y cloroformo. La solución clorofórmica se seca sobre sulfato sódico, y el disolvente se separa.
5. El producto bruto resultante se cromatografía en una columna de 40 g. de alúmina, lavándose en el filtrado, con cloroformo, (L)-propanolamida-(2') del ácido l-metil-9,10-dihidro-D-lisérgico, pura y blanca. Prismas de punto de fusión 214 - 217°. (α)_D²⁰ = -129° (c = 0,5 en piridina). Reacción cromática de Keller: azul.
- 10.

EjemPlo - 9. n-propilamida del ácido l-metil-9,10-dihidro-D-lisérgico.

- Se añade 0,1 g. de platino a una solución de 1 g. de n-propilamida del ácido l-metil-D-lisérgico en 20 c.c. de ácido acético glacil y la misma cantidad de etanol, y la mezcla se sacude con hidrógeno a la temperatura ambiente y a la presión normal, hasta no absorber más hidrógeno. A continuación se separa el catalizador por filtración, y el filtrado se sacude entre una solución acuosa de carbonato sódico y cloroformo. Después de evaporar la solución clorofórmica, el residuo resultante se recristaliza en ester etílico de ácido acético. Punto de fusión 252 - 253°. (α)_D²⁰ = -121° (c = 0,5 en piridina). Reacción cromática de Keller: azul.
- 15.
- 20.
- 25.

- La substancia primitiva, o sea la n-propilamida del ácido l-metil-D-lisérgico, se prepara convirtiendo hidrazida del ácido l-metil-D-lisérgico en la azida, mediante ácido nitroso de modo convencional, y haciendo reaccionar la azida con n-propilamida. El
- 30.



bismaleinato cristaliza en acetona en forma de agujas de punto de fusión $141^{\circ} (\alpha)_{20} = +51^{\circ} (c = 0,5 \text{ en etanol/agua } 1:1)$.

EJEMPLO - 10. n-butilamida del ácido 1-metil-9,10-dihidro-D-lisérgico.

5.

Se añade 0,5 g. de platino a una solución de 1 g. de n-butilamida del ácido 1-metil-D-lisérgico (prismas en etanol, punto de fusión $190 - 192^{\circ}$) en 100 c.c. de éster etílico de ácido acético, y la mezcla se sacude

10.

con hidrógeno a la temperatura ambiente y a la presión normal, hasta que no se absorbe más hidrógeno. El catalizador se retira a continuación por filtración, y el filtrado se sacude con una solución acuosa de carbonato sódico. El producto bruto que permanece después de la

15.

evaporación de la fase orgánica, se recristaliza en éter etílico de ácido acético. Punto de fusión 232° .

$(\alpha)_{20} = -121^{\circ} (c = 0,5 \text{ en piridina})$. Reacción cromática de Keller: azul.

20.

Bismaleinato. Agujas en etanol/éter, punto de fusión $158 - 160^{\circ}$. La n-butilamida del ácido 1-metil-D-lisérgico, utilizada como material de partida, se prepara en modo análogo al descrito en el ejemplo 9.

EJEMPLO - 11. n-amilamida del ácido 1-metil-9,10-dihidro-D-lisérgico.

25.

Una solución de 1 g. de n-amilamida del ácido 1-metil-D-lisérgico, en 100 c.c. de metanol, junto con 1 g. de catalizador de paladio en alúmina, como soporte, se sacude con hidrógeno a la temperatura ambiente y a la presión normal hasta que no se absorbe más hidrógeno.

30.

El catalizador se retira a continuación por filtración,



el filtrado se hieve hasta la sequedad y el residuo se cristaliza en ester etílico de ácido acético. El compuesto cristaliza en forma de prismas de punto de fusión 223° . $(\alpha)_{D}^{20} = -120^{\circ}$ (c = 0,5 en piridina). Reacción cromática de Keller. azul.

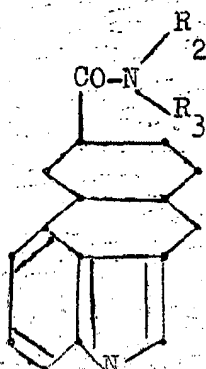
5. Bismaleinato. Agujas en etanol/éter, punto de fusión 177 - 179°. La n-amilamida del ácido l-metil-D-lisérgico, utilizada como material de partida, se prepara de modo análogo al descrito en el Ejemplo 9. Se obtiene un bismaleinato que cristaliza en etanol en forma de agujas. Punto de fusión 182-183° $(\alpha)_{D}^{20} = +43^{\circ}$ (c = 0,5 en etanol/agua, 1:1).

N O T A

Describe 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, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS DE ACIDO DIHIDROLISERGICO Y SUS SALES ACIDAS DE ADICION"; caracterizándose por lo siguiente:

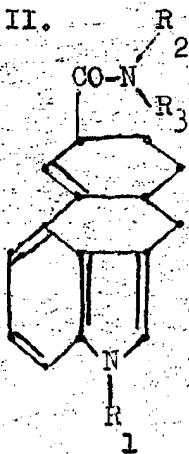
1.º.- Procedimiento de obtención de derivados de ácido dihidrolisérgico y sus sales ácidas de adición, caracterizado porque aquellos son de la fórmula general I

267802



I

- en la que R₁ representa un grupo alquilo que contiene de 1 á 4 átomos de carbono inclusive, o un grupo aralquilo que contiene de 7 á 13 átomos de carbono inclusive, representando R₂ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que contenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive y R₃ un grupo alquilo o hidroxialquilo que contenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive, ó un grupo cicloalquilo que contenga por lo más 7 átomos de carbono inclusive, o R₂ junto con R₃ representan un radical alquilenoleno de cadena lineal que contenga como máximo 5 átomos de carbono- y, además, por reducirse un compuesto de la fórmula general II.
- 5.
- 10.



II



-en la que R₁, R₂ y R₃ tienen los significados anteriores en solución, bien con hidrógeno catalíticamente activado o con una solución de un metal alcalino en amoniaco líquido, y cuando se desea obtener una sal ácida de adición, se salifica con un ácido inorgánico u orgánico.

5.

2ª.- Procedimiento de obtención de derivados de ácido dihidrolisérgico y sus sales ácidas de adición, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

10.

Esta memoria consta de catorce hojas escritas a máquina por una solacera.

Madrid,

S. A. N. D. O. Z., A.G.

J. GOMEZ RUIZ Y MORFI