

270931

AGENCIA DE INVENCIÓN

Case 1420.

270931



## Memoria Descriptiva

sobre:

" Procedimiento de obtención de derivados de ácido  
" lisérgico y de ácido dihidrolisérgico ".

=====

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

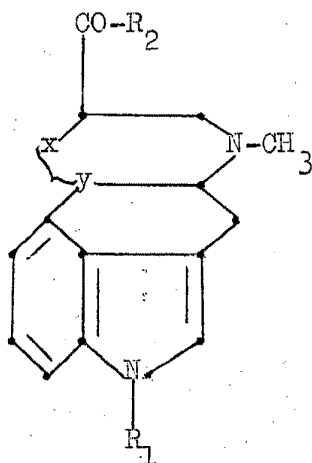
=====

Este invento se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados de ácido lisérgico y de ácido dihidrolisérgico.

Este invento proporciona un procedimiento para obtener compuestos de la fórmula general I

5.

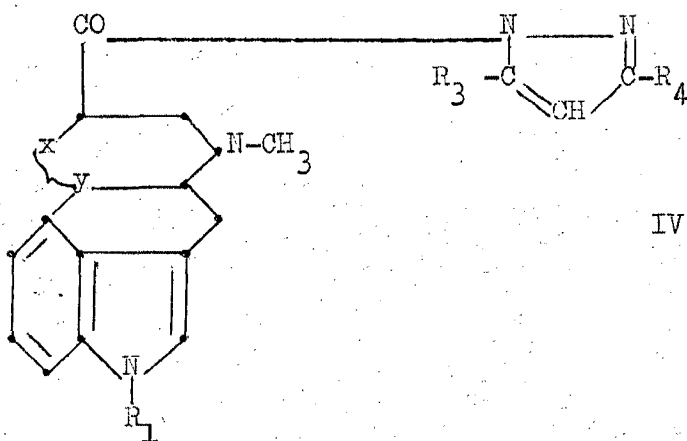
21054



I

-en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, un radical alkilo que contenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive, o un radical alkenilo que contenga de 2 á 4 átomos de carbono inclusive;  $R_2$  significa

5. un radical hidroxil, un radical alquilamino que contenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive, o un radical hidroxialkilamino que contenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive, y  $x$  y  $y$  significa el radical  $-\text{CH}=\overset{\diagup}{\text{C}}$  ó  $-\text{CH}_2-\overset{\diagdown}{\text{C}}-$  y sus sales ácidas de adición, caracterizado porque un derivado pirazólico de fórmula general IV
- 10.



IV

072031

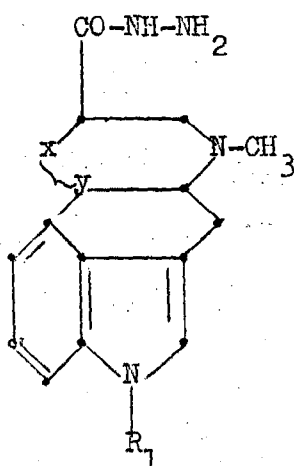


5. en la que  $R_1$  tiene el significado anterior y  $R_3$  y  $R_4$  significan, cada uno, un radical alquilo que con tenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive, se hace reaccionar, en solución con un compuesto de la fórmula general V,



10. en la que  $R_2$  tiene el significado anterior; la reacción se lleva a cabo en presencia de un álcali o un ácido cuando  $R_2$  en el compuesto V significa  $-OH$ , y cuando se desea una sal, la salificación se lleva a cabo con un ácido orgánico o inorgánico.

El compuesto IV puede obtenerse haciendo reaccionar una hidrazida del ácido lisérgico o dihidrolisérgico de fórmula general II



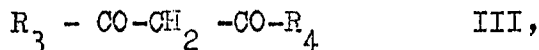
II

en la que  $R_1$  y  $x$  y tiene el significado anterior,

270931



con una diketona de fórmula general III



5. en la que  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado antes indicado, en presencia de una cantidad de ácido inorgánico ligeramente superior a la cantidad equivalente.

10. Los compuestos I, en los que  $R_2$  significa un radical hidroxilo, y  $R_1$  y  $x$  y tienen el significado anterior, pueden obtenerse además haciendo reaccionar el compuesto II con el compuesto III en presencia de por lo menos 2 equivalentes de un ácido inorgánico; en este caso, también, el compuesto intermedio se obtiene, pero no se aísla.

15. El procedimiento de acuerdo con este invento puede llevarse a cabo, por ejemplo del modo siguiente. Se dejan reposar a la temperatura ambiente hasta completar la reacción ( por ejemplo al cabo de 15 á 30 minutos) 1 mol de un compuesto II, por ejemplo hidrazida del ácido D-lisérgico, 2
20. moles de compuesto III, por ejemplo acetyl-acetona; 1,1 á 1,5 moles de ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, agua y un disolvente inerte, por ejemplo dimetoxi-etano. Al neutralizar, se precipita el compuesto IV a la temperatura ambiente. En lugar de utilizar dimetoxi-etano como disolvente, pueden emplearse como tal éteres miscibles con el agua, tetrahidrofurano, dioxano o alcoholes alifáticos inferiores.
- 25.



- Los compuestos I, en los que  $R_2$  significa un radical alquilamino o hidroxialkilamino que contenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive, y  $R_1$  y  $x$  y tienen los significados anteriores, se obtienen dejando reposar una alquilamina o un amino-alcohol con el compuesto IV durante varias horas a la temperatura ambiente o superior. Después de retirar la amina o el amino-alcohol en exceso y el pirazol, que se escinde por la reacción, el residuo se purifica por cristalización y/o cromatografía para obtener el compuesto I deseado. La reacción puede acelerarse aumentando la temperatura. Si el punto de ebullición de la amina empleada lo permite, la temperatura a que se lleva a cabo la reacción, es, con preferencia, del orden de 100° C.
- 5.
- 10.
- 15.

- Si se utiliza un exceso relativamente elevado de un amino-compuesto V (5 á 20 partes en peso por parte ponderal de compuesto IV), no es necesaria la adición de un disolvente inerte, ya que en tal caso el exceso actúa como disolvente. Sin embargo si se utiliza solamente un pequeño exceso, la conversión ha de realizarse en presencia de disolvente inerte, por ejemplo cloroformo. Se ha comprobado que la producción de amidas de la serie del ácido lisérgico, vá acompañada por una transposición en mayor o menor grado. El ácido D-lisérgico (+)-butanolamida-(2') así como el ácido D-isolisérgico (+)-butanolamida-(2') se obtienen del 1-(D-lisérgil)-3,5-dimetil-pirazol y (+)-butanol-amina-(2').
- 20.
- 25.
- 30.



te por los métodos corrientes, tal como la cromatografía.

- Los compuestos I en los que  $R_2$  significa el radical, hidroxilo, y  $R_1$  y  $x$  tienen el significado anterior, pueden producirse también, por ejemplo,
5. como sigue, debiendo tenerse presente que en este caso no se aisla el producto intermedio IV. Se añaden 2 moles de acetilacetona a una solución de 1 mol de compuesto II, por ejemplo hidrazida de ácido D-isolisérgico, en 2 equivalentes de ácido clorhídrico N y etanol; la mezcla se deja reposar hasta que la reacción sea completa a la temperatura ambiente (no es preciso el caldeo) y
  10. luego se neutraliza con una solución de hidróxido de metal alcalino, el compuesto I se separa en forma cristalina y se lava con cloroformo después de secarse. Como disolvente inerte son adecuados los éteres miscibles con agua, por ejemplo dimetoxietano, tetrahidrofurano, dioxano, así como los alcoholes alifáticos inferiores. Por cada mol del
  15. compuesto II empleado se utilizan por lo menos 2, y con preferencia alrededor de 5, equivalentes de un ácido mineral que forme una sal con el material de partida, que sea soluble en el disolvente usado, con preferencia ácido clorhídrico. En las condiciones anteriores, la reacción se termina después de 1 a 3 horas. La solución se modifica neutralizando la mezcla de reacción con hidróxido sódico o potásico, separándose el producto final deseado en forma cristalina.
  - 20.
  - 25.
  - 30.



Los compuestos I pueden utilizarse como productos farmacéuticos o como intermedios en la obtención de especialidades farmacéuticas.

Por lo menos algunos de los compuestos I en los que  $R_2$  significa un radical alquilamino, o un radical hidroxialkilamino, tienen propiedades farmacéuticas útiles, mientras que aquellos en los que  $R_2$  significa el radical hidroxilo, son en general materiales de partida valiosos para la obtención de productos farmacéuticos. Sin embargo, con anterioridad, los ácidos libres solo han podido obtenerse con enormes dificultades, y se utilizaban como materiales de partida los alcaloides naturales del cornezuelo de centeno. La síntesis de este invento es relativamente más sencilla que los métodos anteriormente conocidos. Tiene la ventaja de que los materiales de partida empleados son estables a la temperatura ambiente y, por tanto, pueden manejarse con gran facilidad.

Este invento permite aislar los compuestos I en un estado muy puro después de la separación de la amina en exceso y del pirazol escindido; esta ventaja es de importancia especial industrialmente, y permite la producción comercial de los compuestos I.

Este invento proporciona también compuestos farmacéuticos que contengan, además de un soporte inerte, un producto obtenido por el procedimiento del invento.

En los ejemplos no-limitativos siguientes



tes, todas las temperaturas se indican en grados centígrados y no estan corregidas.

EJEMPLO 1. - etilamida del ácido 9,10-dihidro-D-lisérgico.

5. Se deja reposar durante una hora, con 1 g. de acetilacetona, a la temperatura ambiente, una solución de 1,41 g. de hidrazida del ácido 9,10-dihidro-D-lisérgico en 5,5 cc de ácido clorhídrico N, 5 cc de agua y 5 cc de etanol; la mezcla
10. a continuación se neutraliza por adición de 5,5 cc de hidróxido sódico N; el 1-(9', 10'-dihidro-D-lisergil)-3,5-dimetil-pirazol, se separa por filtración y se lava con agua. El producto bruto se seca en vacío a 60° y luego se cristaliza en cloroformo, por adición de éter.
- 15.

- Se obtienen hojuelas triangulares de un punto de fusión de 215 - 216°,  $(\alpha)_D^{20} = -89^\circ$  (c = 0,5 en piridina). Reacción cromática de Keller, azul. Se dejan reposar durante 15 horas
20. a la temperatura ambiente, 100 mg. de 1-(9', 10'-dihidro-D-lisergil)-3,5-dimetil-pirazol y 2 cc de etilamina, que luego se evapora a sequedad y el residuo se calienta durante pocos minutos en vacío a 100° y la etilamida del ácido 9,10-dihidro-D-lisérgico restante, se cristaliza en cloroformo/éter de petróleo. Se obtienen hojuelas de un punto de fusión de 257 - 263°.  $(\alpha)_D^{20} = -136^\circ$  (c = 0,5 en piridina).
- 25.

- EJEMPLO 2. - Acido 9,10-dihidro-D-lisérgico (+)-butanolamida-(2')
- 30.

2031



5. Se calientan durante 2 horas a 100°, 400 mg. de 1-(9',10'-dihidro-D-lisergil.)-3,5-dimetil-pirazol y 2,5 cc de (+)-butanolamina-(2') y el ácido 9,10-dihidro-D-lisérgico (+)-butanolamida-(2') restante, se cristaliza en una mezcla de cloroformo/ metanol añadiendo éter de petróleo. Se obtienen agujas de un punto de fusión 247 - 248°,  $(\alpha)_D^{20} = -149^\circ$  (c = 0,5 en piridina).
10.  EjemPlo 3. - Acido D-lisérgico (+)-butanolamida-(2') y ácido D-isolisérgico (+)-butanolamida-(2').

15. Se deja reposar durante 15 minutos a la temperatura ambiente, una solución de 1,41 g. de hidrazida de ácido D-lisérgico en 5,5 cc de ácido clorhídrico, N, 5 cc de agua y 3,5 cc de dimetoxietano y 0,75 g. de acetilacetona; luego se neutraliza por la adición de 5,5 cc de hidróxido sódico N; el 1-(D-lisergil)-3,5-dimetil-pirazol, se separa por filtración y se lava con agua. El producto
20. bruto secado en un vacío a 60°, se cristaliza a continuación en cloroformo, por la adición de éter. Se obtienen prismas de un punto de fusión de 175 - 177°.  $(\alpha)_D^{20} = +70^\circ$  (c = 0,5 en piridina). Reacción cromática de Keller, azul.

25. Se mezclan 200 mg de 1-(D-lisergil)-3,5-dimetil-pirazol, con 3 cc de (+)-butanolamina-(2') y la mezcla se deja reposar durante 6 horas a la temperatura ambiente; en este período se realiza lentamente la disolución completa. La butanolamina en exceso y el 3,5-dimetil-pirazol, se
- 30.



- retiran por caldeo en un vacío elevado a 110°, y la mezcla restante de ácido D-lisérgico (+)-butanolamida-(2') y de ácido D-isolisérgico (+)-butanolamida-(2') se cromatografía en una columna de 8 g. de óxido de aluminio. El ácido D-lisérgico (+)-butanolamido-(2') se leviga con cloroformo que contenga 0,2 % de etanol. Se obtienen agujas de un punto de fusión 160 - 170°, del cloroformo.  $(\alpha)_D^{20} = -45^\circ$ .
5. (c = 0,5 en piridina) A continuación se leviga con cloroformo que contenga 1% de etanol, el ácido D-isolisérgico (+)-butanolamida-(2'); se obtienen agujas de un punto de fusión de 188°, del cloroformo.  $(\alpha)_D^{20} = + 385^\circ$  ( c = 0,5 en piridina).
10. EJEMPLO 4. - Acido D-isolisérgico.
- Se dejan reposar a la temperatura ambiente durante 90 minutos, una solución de 1,41 g. de hidrazida de ácido D-isolisérgico, en 10 cc de ácido clorhídrico N que contenga 5 cc de etanol y 1 g. de acetilacetona; la mezcla de reacción se neutraliza a continuación con 10 cc de hidróxido sódico N, se filtra y el residuo se lava con agua, después de lo cual se suspende en 10 cc de cloroformo después de secar en un vacío a 60°; el ácido D-isolisérgico puro, permanece prácticamente sin disolver. Punto de fusión 213 - 218°.  $(\alpha)_D^{20} = + 271^\circ$  ( c = 0,5 piridina).
15. EJEMPLO 5. - Acido 9,10-dihidro-D-lisérgico.
- Se deja reposar a la temperatura ambiente, durante 2 horas, una solución de 1,42 g. de hi-
- 20.
- 25.
- 30.

210931



5. drazida del ácido 9,10-dihidro-D-lisérgico en 20 cc de ácido clorhídrico N y 10 cc de etanol, y 1 g. de acetilacetona; la mezcla de reacción se neutraliza por la adición de 20 cc de hidróxido sódico, se filtra y el precipitado se lava con agua, después de lo cual se suspende en 10 cc de una solución de hidróxido sódico N. El compuesto sin disolver se separa por filtración y el ácido 9,10-dihidro-D-lisérgico puro, se precipita añadiendo 10 cc de ácido clorhídrico N, a gotas. Punto de fusión 315°.
10.  $(\alpha)_D^{20} = -121^\circ$  ( c = 0,5 piridina).
- EJEMPLO 6. - Acido 1-etil-9,10-dihidro-D-lisérgico.
15. Se dejan reposar a la temperatura ambiente durante 2 horas, una solución de 312 mg de hidrazida de ácido 1-etil-9,10-dihidro-D-lisérgico en 5 cc de ácido clorhídrico N y 2 cc de cinco-tioxetano, junto con 160 mg de acetilacetona; al
20. final de este período se presenta la cristalización espontánea del hidrocioruro de ácido 1-etil-9,10-dihidro-D-lisérgico en forma de prismas incoloros. Para completar la cristalización, la solución se deja durante otra hora a 0°, se filtra y se
25. lava con un poco de agua fría. Punto de fusión 318 - 319°.  $(\alpha)_D^{20} = -68^\circ$  ( c = 0,5 en piridina). Reacción cromática de Keller, azul.

EJEMPLO 7. - Acido 1-alil-9,10-dihidro-D-lisérgico.

30. Se dejan reposar durante 2 horas a la



- temperatura ambiente, 380 mg de hidrazida del ácido 1-alil-dihidro-D-lisérgico en 6 cc de ácido clorhídrico N y 3 cc de dimetoxi etano y 1,9 g. de acetilacetona; se presenta la cristalización espontánea del hidrocioruro de ácido 1-alil-9,10-dihidro-D-lisérgico en prismas incoloros. Para completar la cristalización, la solución se deja descansar durante un corto tiempo a 0°, se filtra y luego se lava con un poco de agua fría. Punto de fusión 280 - 285°.  $(\alpha)_D^{20} = -62^\circ$  ( c = 0,3 en agua)
5. Reacción cromática de Keller, azul
- 10.

EJEMPLO 8. - Acido 1-metil-9,10-dihidro-D-lisérgico.

- Se añaden 7 cc de dimetoxietano, 1,35 g. de acetilacetona y 5 g. de hielo, a una solución de 2.96 g. de hidrazida de ácido 1-metil-9,10-dihidro-D-lisérgico en 12 cc de ácido clorhídrico N; la mezcla se sacude vigorosamente y se deja reposar durante 3 horas a la temperatura ambiente.
15. La mezcla a continuación, se neutraliza añadiendo 12 cc de solución de hidróxido sódico, gota a gota, se agita con cloroformo y la solución seca de cloroformo se evapora hasta la consistencia siruposa, y se añade lentamente éter, separándose en forma microcristalina el 1-(1'-metil-9', 10'-dihidro-D-lisergil)-3,5-dimetil-pirazol. Punto de fusión. 148 - 150°.  $(\alpha)_D^{20} = -90^\circ$  ( c = 0,5 en piridina). Una solución de 1 g. de este pirazol y 30 cc de dimetoxi-etano se deja reposar en 10 cc de solución de hidróxido sódico 1N, durante 3
- 20.
- 25.
- 30.



horas a la temperatura ambiente; la solución se neutraliza por adición de 10 cc de ácido clorhídrico 1N gota a gota, y el ácido 1-metil-9,10-dihidro-D-lisérgico separado, se retira por filtración y se lava con agua.

5.

Punto de fusión 335° (descomposición).

$$(\alpha)_D^{20} = -111^{\circ} \pm 20^{\circ} \quad (c = 0,05 \text{ en piridina}).$$

N O T A

10.

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

15.

invento se refiere a cuatro solicitudes de patente presentadas en Suiza, con fechas de 6, 7, 7, y 26 de octubre de 1.960, números respectivos, 11.222, 11.264, 11.265, y 11.975; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la

20.

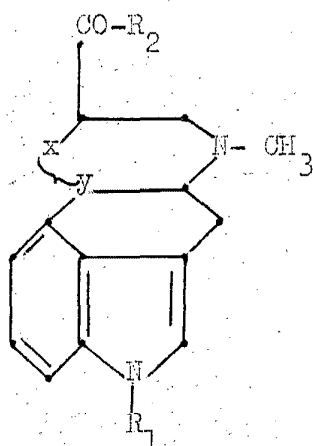
esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España:

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE ÁCIDO LISÉRGICO Y DE ÁCIDO DIHIDROLISÉRGICO"; caracterizándose por lo siguiente:

25

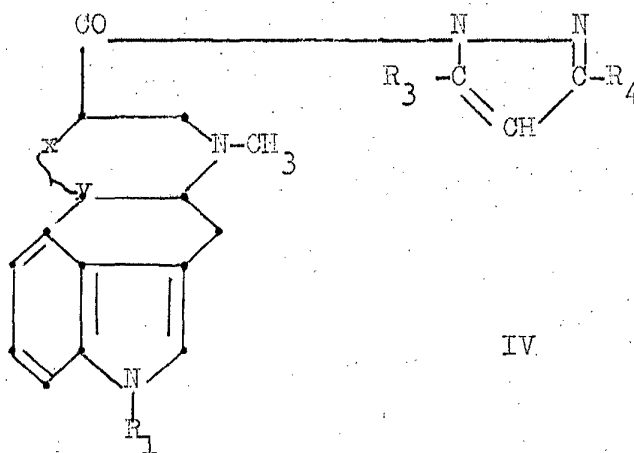
1ª.- Procedimiento de obtención de derivados de ácido lisérgico y de ácido dihidrolisérgico, caracterizado por ajustarse a la fórmula general I

200931



I

5. -en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo que contiene de 1 á 4 átomos de carbono inclusive, o un radical alvenilo que contiene de 2 á 4 átomos de carbono inclusive;  $R_2$  significa un radical hidroxilo, un radical alkilamino que contenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive, o un radical hidroxialkilamino que contenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive, y  $x$  y  $y$  significa el radical  $-CH=C$  ó  $-CH_2-CH-$  y sus sales ácidas de adición, y porque un derivado pirazólico de fórmula general IV
- 10.



IV

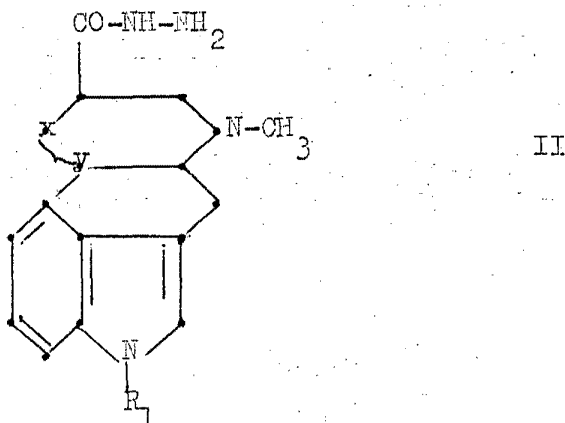


5. en la que  $R_1$  tiene el significado anterior, y  $R_3$  y  $R_4$  significan, cada uno, un radical alquilo que contenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive, se hace reaccionar, en solución con un compuesto de fórmula general V



10. en la que  $R_2$  tiene el significado anterior, llevándose a cabo la reacción en presencia de álcali o ácido cuando  $R_2$  en el compuesto V significa  $-OH$ , y cuando se precise una sal, se lleva a cabo la salificación con un ácido orgánico o inorgánico.

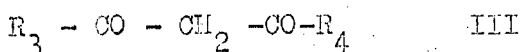
15. 2ª.- Procedimiento de obtención de derivados de ácido lisérgico y de ácido dihidro-lisérgico, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque un compuesto IV se obtiene haciendo reaccionar una hidrazida de ácido lisérgico o dihidro-lisérgico de la fórmula general II



31



- en la que R<sub>1</sub> y x y tienen el significado indicado en la reivindicación anterior- con una diketona de la fórmula general III



5. - en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el significado indicado en la reivindicación 1ª- en presencia de una cantidad de ácido inorgánico ligeramente superior a la equivalente.

10. 3ª.- Procedimiento de obtención de derivados de ácido lisérgico y de ácido dihidro-lisérgico, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque un compuesto I indicado en dicha reivindicación, y en el que R<sub>2</sub> significa un radical hidroxil y R<sub>1</sub> y x y tienen el significado indicado en la reivindicación citada, se obtiene haciendo reaccionar el compuesto II con el compuesto III en presencia de, por lo menos, 2 equivalentes de un ácido inorgánico, no aislándose el compuesto IV formado como intermediario.

20. 4ª.- " Procedimiento de obtención de derivados de ácido lisérgico y de ácido dihidro-lisérgico"; tal y como substancialmente se des-

27331



1951

cribe en la presente memoria.

Esta memoria consta de diecisiete ho-  
jas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

- OCT. 1951

SAIDOZ, A. G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET  
P. P.