

271075  
PATENTE DE INVENCION  
Case 1427.

271075



## Memoria Descriptiva

sobre:

" Procedimiento de obtención de derivados de  
" ácido lisérgico, y sus sales ácidas de adición "

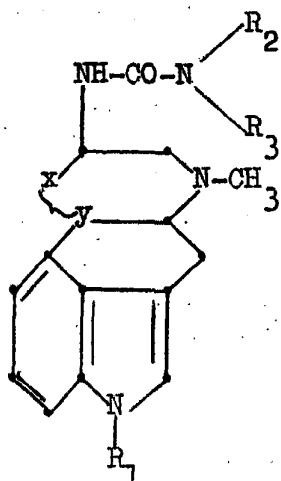
*Solicitante:* S A N D O Z, A. G., entidad suiza, residente en:  
BASILEA, Suiza.

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

Este invento proporciona compuestos de la  
5. fórmula general I,



271075



I

- en la que  $R_1$  significa un radical alquilo que contenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive, un radical aralkilo monocíclico que contenga de 7 á 10 átomos de carbono inclusive, y contiene
5. un radical alquilenilo o alkenilo que contenga de 2 á 4 átomos de carbono inclusive, y cada uno de los  $R_2$  y  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo que contenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive, un radical alquilhidroxilo que contenga
10. de 1 á 4 átomos de carbono inclusive, o un radical alkenilo que contenga de 2 á 4 átomos de carbono inclusive, un radical arilo monocíclico o aralkilo monocíclico que contenga de 7 á 10 átomos de carbono inclusive, y contenga un radical alkenilo que tenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive, y  $x$  y significa el radical  $-\text{CH}=\text{C} \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} \begin{matrix} \text{O} \\ \text{O} \end{matrix}$  ó  $-\text{CH}_2-\text{CH} \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} \begin{matrix} \text{O} \\ \text{O} \end{matrix}$ , - sus sales ácidas de adición y composiciones farmacéuticas que contengan, además de un
- 15.

10 OCT 1958  
U.S. PATENT OFFICE  
WASHINGTON, D.C.

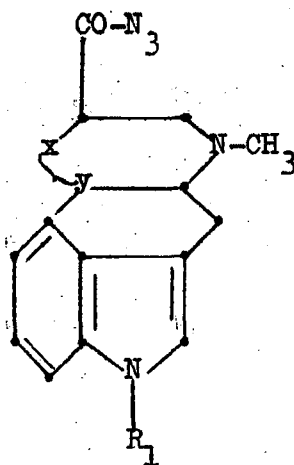
271075

soporte inerte, un compuesto I y/o una sal ácida de adición del mismo.

Debe observarse que en los compuestos I,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  no es preciso que sean distintos.

5.

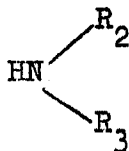
Este invento proporciona también un procedimiento de obtención para los compuestos I y sus sales ácidas de adición, caracterizado porque una azida de la fórmula general II



II

10.

- en la que  $R_1$  y  $x$  y tienen los significados anteriores- se convierten en el isocianato correspondiente, que se hace reaccionar con un amino-compuesto de la fórmula general III



III



271075

en la que  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados anteriores, y cuando se desea una sal ácida de adición, la salificación se lleva a cabo con un ácido orgánico o inorgánico.

5. Los compuestos II pueden obtenerse de las hidrazidas correspondientes de los ácidos lisérgico y dihidrolisérgico, de acuerdo con métodos conocidos.
10. Este invento, por ejemplo, puede aplicarse del modo siguiente: Se añade la cantidad calculada de nitrito, por ejemplo una solución acuosa de nitrito sódico, a una solución acuosa del hidrocloreuro de una hidrazida de ácido lisérgico o dihidrolisérgico y se añade gota a gota ácido clorhídrico acuoso, a baja temperatura, con preferencia a  $0 - 10^{\circ} C$  aprox., mientras se agita. Después de alcalinizar la mezcla de reacción por adición de bicarbonato sódico, se extrae de ella la azida resultante, con un disolvente inerte inmisible en agua ( con preferencia benceno o tolueno ). El compuesto II resultante, se seca por ejemplo con carbonato potásico, y luego se calienta rápidamente a una temperatura de  $50 - 100^{\circ} C$ , aunque generalmente basta una temperatura de  $50 - 80^{\circ} C$  aproximadamente.
15. La mezcla se deja reposar durante pocos minutos a esta temperatura, y se añade el compuesto III. Aunque la adición de la cantidad teórica de compuesto III es suficiente para la reacción, el empleo de un exceso de compuesto III dá por resultado un rendimiento superior. La mezcla se calien-
- 20.
- 25.
- 30.



271075

ta durante un corto tiempo y luego se evapora, a sequedad.

5. En el caso de usarse hidrazidas de ácido dihidrolisérgico (  $\overset{x}{\text{---}} \overset{y}{\text{---}} = -\text{CH}_2-\text{CH}$  ) como materiales de partida, no se presenta transposición alguna durante la reacción anterior, y el producto bruto, por regla general, puede purificarse fácilmente por recristalización. En el caso de hidrazidas no hidrogenadas de ácido lisérgico (  $\overset{x}{\text{---}} \overset{y}{\text{---}} = -\text{CH} = \overset{\text{C}}{\text{---}}$  ), sin embargo, se obtiene una mezcla de derivados de los ácidos lisérgico e isolisérgico correspondientes, que puede separarse por cristalización y/o cromatografía.
- 10.

15. Los compuestos I son cuerpos sólidos cristalinos a la temperatura ambiente, poco solubles en agua y de ligera a fácil solubilidad en disolventes orgánicos. Generalmente dan una reacción característica con el reactivo cromático de Keller (cloruro férrico que contenga ácido acético glacial y ácido sulfúrico concentrado ).
- 20.

25. Los compuestos I pueden usarse como productos farmacéuticos o como cuerpos intermedios en la producción de dichos productos. Por lo menos algunos de ellos tienen un efecto sedante sobre las funciones motoras y psíquicas y ejercen influencia sobre el tono de los vasos.

30. Por lo menos algunos de los compuestos I, tienen un enérgico efecto inhibitor de la serotonina; tienen propiedades farmacéuticas interesantes en el tratamiento de enfermedades psíquicas



271075

y de afecciones reumáticas, así como en el tratamiento de alergias e inflamaciones y jaqueca. Algunos de los compuestos I tienen un efecto específico de reducción de la tensión sanguínea.

5. Las hidrazidas de los ácidos de las series lisérgica y dihidrolisérgica, utilizadas como materiales de partida, pueden obtenerse por reacción de derivados de los alcaloides naturales del cornezuelo de centeno sustituidos en la posición 1, o de sus dihidro-derivados, con hidrazina anhidra a una temperatura elevada, de acuerdo con métodos conocidos.

10. En los ejemplos no limitativos siguientes, todas las temperaturas se dan en grados centígrados. Los puntos de fusión no están corregidos.

15. EJEMPLO 1 - Anilida del ácido 1,6-dimetil-ergolil-(8)-carbámico.

20. Se añaden 14,5 cc. de una solución 1 N de nitrito sódico, a una solución de 4,235 g. de hidrazida de ácido 1-metil-9,10-dihidro-D-lisérgico en 145 cc de ácido clorhídrico 0,1 N enfriada en un baño de hielo, y se agregan gota a gota 20 cc de ácido clorhídrico 1 N, a una temperatura de 2 á 5º, mientras se agita. El baño de hielo se retira a continuación y la mezcla se agita durante otros 15 minutos y luego se sacude rápidamente entre una solución de carbonato sódico a la temperatura delhielo, y benceno. La solución de benceno se seca sobre carbonato potásico y se ca-
- 25.
- 30.



271675

- lenta a ebullición lo más rápidamente posible, manteniéndose a esta temperatura durante 5 minutos. Se añaden a la solución 5 g. de anilina, la mezcla se calienta durante otros 5 minutos, y se agregan
5. 500 cc de éter de petróleo a la solución que se ha evaporado hasta un pequeño volumen; se precipita anilida de ácido 1,5-dimetil-ergolil-(8)-carbámico que se separa por filtración. Después de la recristalización en benceno y éter de petróleo, el compuesto
10. se obtiene en forma de sustancia gelatinosa microcristalina. Punto de fusión: No funde hasta los 300°; descomposición aproximadamente a 250°;  $(\alpha)_D^{20} = -80^\circ$  (c = 0,5 en piridina. Reacción cromática de Keller, azul.
15. La hidrazida del ácido 1-metil-9,10-dihidro-D-lisérgico, usada como material de partida, se obtiene calentando 1-metil-dihidroergocriptina con hidrazina anhidra. Punto de fusión 259-262°.  $(\alpha)_D^{20} = -118^\circ$  (c = 0,5 en piridina). Reacción cromática de Keller, azul.
20. EJEMPLO 2 - Dietilamida de ácido 1,6-dimetil-ergolil-(8)-carbámico.
- Se convierten en la azida 4,235 g. de hidrazida de ácido 1-metil-9,10-dihidro-D-lisérgico,
25. de modo análogo al descrito en el Ejemplo 1, y la solución bencénica de la misma se calienta a ebullición lo más rápidamente posible, y se mantiene a esta temperatura durante 5 minutos. A continuación se agregan 5 cc de dietilamina a la mezcla y esta se calienta a ebullición durante otros 5 mi-
- 30.



271075

nutos y se evapora a sequedad. El residuo se recrystaliza en benceno, añadiendose éter de petróleo. Se obtienen prismas, punto de fusión 142-143°.

$$(\alpha)_D^{20} = -60^\circ \text{ (c = 0,5 en piridina).}$$

5. EJEMPLO 3. - Dietilamida del ácido 1,6-dimetilergolenil-(8)-carbámico, y dietilamida del ácido 1,6-dimetil-isoergolenil-(8)-carbámico.

10. Se añaden 6,15 cc de una solución 1 N de nitrito sódico a una solución de 1,8 g. de hidrazida de ácido 1-metil-D-lisérgico, en 61,5 cc de ácido clorhídrico 1 N; la mezcla se enfría a 0,5° y se añaden gota a gota 8,5 cc de ácido clorhídrico 1 N a esta temperatura, mientras se agita. Al cabo de 15 minutos la mezcla de reacción se hace alcalina con bicarbonato sódico y se sacude rápidamente con benceno. La solución bencénica que se ha secado perfectamente sobre carbonato potásico, se calienta con la mayor rapidez posible, a ebullición y se mantiene a esta temperatura durante 5 minutos. Luego se agregan a la solución 2,5 g. de dietilamina. La mezcla se calienta de nuevo durante algunos minutos y luego se evapora a sequedad. El residuo se cromatografía en una columna de 55 g. de óxido de aluminio. Al revelar el cromatograma con cloroformo, la dietilamida del ácido 1,6-dimetil-isoergolenil-(8)-carbámico se lava primero en el interior del filtrado. Se obtienen prismas incoloros en acetato de etilo con un punto de fusión de 114-116°.

30.  $(\alpha)_D^{20} = +290^\circ \text{ (c = 0,5 en piridina).}$



271075

Reacción cromática de Keller azul.

5. La dietilamida del ácido 1,6-dimetil-ergolenil-(8)-carbámico, se lava a continuación en el filtrado con cloroformo que contenga 0,5% de etanol. Del metanol se obtiene un bimalato en forma de agujas cristalinas. Punto de fusión 176-179°  $(\alpha)_D^{20} = +70^\circ$  (c = 0,5 en agua).

Reacción cromática de Keller, azul.

10. Los dos compuestos pueden obtenerse análogamente si se emplea hidrazida de ácido 1-metil-D-isolisérgico, como material de partida, en lugar de hidrazida de ácido 1-metil-D-lisérgico.

15. Las hidrazidas usadas como materiales de partida, pueden obtenerse calentando hidrocloreto de 1-metil-ergotamina, junto con hidrazina a unos 90° y cromatografiando la mezcla formada de hidrazida de ácido 1-metil-D-lisérgico e hidrazida de ácido 1-metil-D-isolisérgico, en óxido de aluminio después de separar por destilación la hidrazina sin reaccionar. La hidrazida de ácido 1-metil-D-isolisérgico, se lava en el filtrado con cloroformo que contenga 0,5% de etanol y luego cristaliza en etanol en forma de hojuelas de punto de fusión de 201-204°.
- 20.
- 25.

$$(\alpha)_D^{20} = +440^\circ \text{ (c = 0,5 en piridina).}$$

30. La hidrazida de ácido 1-metil-D-lisérgico, se lava en el filtrado con cloroformo que contenga 2% de etanol y se cristaliza en etanol, en forma de prismas de un punto de fusión 194-195°.



2 75

$(\alpha)_D^{20} = + 10^\circ$  ( c = 0,5 en piridina ).

EJEMPLO 4. - (+)-butanolamida-(2') del ácido  
1,6-dimetil-ergolenil-(8)-carbá-  
mico.

5. Se añaden 4,5 cc de solución 1 N de nitrito sódico a una solución de 1,25 g. de hidrazida del ácido 1-metil-D-lisérgico en 42,5 cc de ácido clorhídrico 0,1 N a 5° y se añaden gota a gota 5 cc de ácido clorhídrico 1 N a una temperatura de 5 á 10°, con agitación; la mezcla se agita durante otros 15 minutos a la temperatura ambiente, se hace alcalina con bicarbonato sódico mientras se enfría con hielo, y luego se sacude con benceno. La solución bencénica se seca 3 veces sobre potasa, y se lleva a ebullición lo más rápidamente posible manteniéndose en el punto de ebullición durante 5 minutos después de lo cual se añade 2 cc de (+)-butanolamina-(2). Después de otros 5 minutos, la mezcla se concentra en vacío
- 10.
- 15.
20. a unos 50 cc, y se añaden 200 cc de éter de petróleo. El precipitado escamoso separado, se separa por filtración y se cristaliza en una mezcla de cloroformo/ metanol añadiendo cuidadosamente éter, obteniéndose agujas planas incoloras. Punto de fusión 227°  $(\alpha)_D^{20} = + 21^\circ$  ( c = 0,5 en piridina ).
25. Reacción cromática de Keller, azul.

El bitartrato cristaliza en agujas pequeñas de un punto de fusión de 191 - 192°  $(\alpha)_D^{20} = + 23^\circ$  ( c = 0,3 en agua ).

30. La hidrazida del ácido 1-metil-D-lisér-



271075

- gico, usada como material de partida puede obtenerse, por ejemplo, calentando una amida de ácido l-metil-D-lisérgico, tal como l-metil-ergotamina, con hidrazina, en presencia de protones y por cromatografía de la mezcla resultante de hidrazida del ácido l-metil-D-lisérgico e hidrazida del ácido l-metil-D-isolisérgico. Se obtienen, del metanol, prismas de punto de fusión 194 - 195°  $(\alpha)_D^{20} = + 10^\circ$  (c = 0,5 en piridina ).
5. EJEMPLO 5. - (+)-butanolamida-(2') del ácido l,6-dimetil-ergolil-(8)-carbámico.
- De modo análogo al descrito en el Ejemplo 4, se convierten 2,98 g. de hidrazida del ácido l-metil-9,10-dihidro-D-lisérgico en la azida, y la solución bencénica de la misma se concentra añadiendo a continuación 1,5 cc de (+) butanolamina. La butanolamida se separa espontáneamente en forma de jalea, y se filtra con aspiración cristalizándose en una mezcla de cloroformo/ metanol, añadiendo éter, se obtiene una substancia microcristalina no-característica de un punto de fusión superior a 350° (descomposición).  $(\alpha)_D^{20} = - 109^\circ$  ( c = 0,5 en piridina). Reacción cromática de Keller, azul.
15. El metanosulfonato cristaliza en acetato de etilo/éter en forma de prismas, de un punto de fusión de 232°  $(\alpha)_D^{20} = - 45^\circ$  ( c = 0,5 en agua).
20. La hidrazida del ácido l-metil-9,10-dihidro-D-lisérgico, utilizada como material de
- 25.
- 30.



2 075

- partida puede obtenerse, por ejemplo, calentando l-metil-9,10-dihidroergocristina con hidrazina, separandose hidrazida del ácido l-metil-9,10-dihidro-D-lisérgico en forma de agujas largas, por enfriamiento.
- 5.

Punto de fusión  $259-262^{\circ}$  ( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>20</sup> =  $118^{\circ}$  (c = 0,5 en piridina).

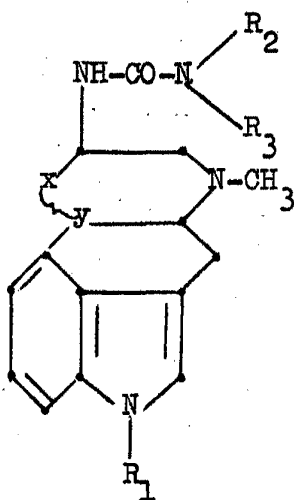
N O T A

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
15. el invento se refiere a dos solicitudes de Patente presentadas en Suiza con fechas 12 de octubre de 1.960 y Adición 3 de marzo de 1.961, números respectivos 11.426 y 2.635 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que concenden los Convenios Internacionales
20. en vigor y 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 LISERGICO, Y SUS SALES ACIDAS DE ADICION"; caracterizándose
25. por lo siguiente.

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

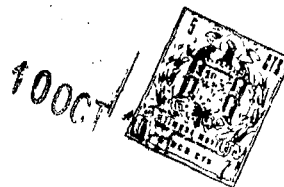


271075



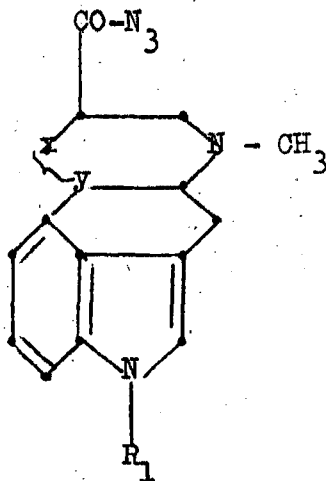
I

- en la que  $R_1$  significa un radical alkilo que contenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive, un radical aralkilo monocíclico que contenga de 7 á 10 átomos de carbono inclusive y que
5. contenga un radical alkileno o alkenilo que contenga de 2 á 4 átomos de carbono inclusive, y cada uno de los  $R_2$  y  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno, un radical alkilo que contenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive, un radical alkilhidroxi que contenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive o un radical alkenilo que contenga de 2 á 4 átomos de carbono inclusive, un radical arilo monocíclico o aralkilo monocíclico que contenga de 7 á 10 átomos de carbono inclusive y contenga un radical alkenilo que con-
- 10.
- 15.



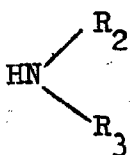
271075

tenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive, y  $x$  y significa el radical  $-CH = \overset{\text{C}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}} \text{ ó } -CH_2 -CH$  y, además, porque una azida de la fórmula general II



II

5. - en la que  $R_1$  y  $x$  y tienen los significados anteriores - se convierte en el isocianato correspondiente que se hace reaccionar con un amino compuesto de la fórmula general III



III

10. en la que  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados anteriores, y cuando se desea una sal ácida de adición la salificación se realiza con un ácido inor-



271075

génico u orgánico.

5. 2ª.- "Procedimiento de obtención de derivados de ácido lisérgico, y sus sales ácidas de adición "; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

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

Madrid,

10 OCT 1961

SANDOZ, A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET  
P. P.