

271076

Case 1428.



## Memoria Descriptiva

sobre:

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

=====

*Solicitante:*

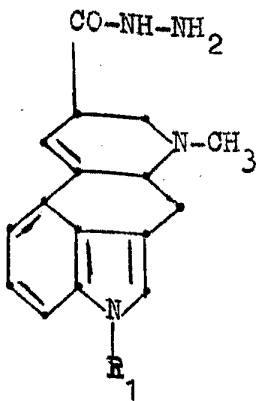
SANDOZ, A.G. entidad suiza,  
residente en BASILEA, Suiza.

=====

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

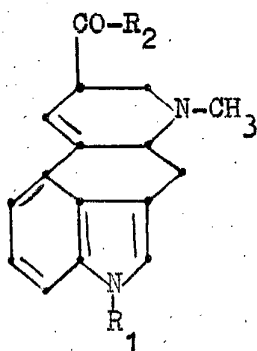
Este invento proporciona un procedimiento  
5. para la obtención de los compuestos de la fórmula I

271076



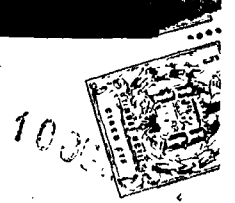
I

5. -en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, un radical alkilo que contenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive, un radical alkenilo que contenga de 2 á 4 átomos de carbono inclusive, o un radical aralkilo que contenga de 7 á 10 átomos de carbono inclusive- y sus sales ácidas de adición, caracterizado porque un derivado de ácido lisérgico de la fórmula general II



II

271076



- en la que  $R_1$  tiene el significado anterior, y  $R_2$  significa un radical alcoxí que contenga de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, un radical amino (incluyendo un radical amino primario, alquilamino o hidroxialkilamino en el que la parte alifática contiene de 1 á 4 átomos de carbono inclusive) o el radical tripéptido de un alcaloide natural del cornezuelo de centeno- se hace reaccionar con hidrazina en solución en presencia de protones y,
5. cuando se precise una sal ácida de adición, la salificación se realiza con un ácido orgánico o inorgánico.
- 10.

- En general, no es necesario añadir disolvente, dado que la misma hidrazina actúa como tal, cuando se utiliza en exceso. Para algunos compuestos II, que no son muy solubles en hidrazina, debe añadirse sin embargo un disolvente inerte, por ejemplo etanol, metanol, glicol o éter para conseguir que la reacción se realice en solución.
- 15.

- En el procedimiento a que este invento se refiere, es posible reducir al mínimo la racemización, eligiendo adecuadamente las condiciones de reacción; el factor principal implicado es la presencia de protones, dado que ésta permite usar unas condiciones de reacción relativamente suaves (lo cual "per se" es una ventaja), pero el tiempo de reacción y las condiciones de temperatura son también de importancia para reducir al mínimo la racemización. La cantidad de protones presente ha de ser, por lo menos, de 1 mol por cada mol de
- 20.
- 25.
- 30.

271035

700



- compuesto II, pero cuando se emplea una relación de cantidades molares de protones: compuesto II superior a 1:1, debe haber un exceso de hidrazina presente para conseguir la presencia de, por lo menos, algo de hidrazina no protonizada. La cantidad de hidrazina no protonizada presente, ha de ser por lo menos de 2 moles por cada mol de compuesto II de partida, para que la reacción se aproxima a la terminación, pero cuando la hidrazina se utiliza como disolvente, se precisan desde luego cantidades superiores de hidrazina no-protonizada. Es muy conveniente una temperatura de reacción de 80-90°C, dado que a temperaturas superiores, aunque se obtiene más hidrazina, se presenta mayor racemización. Hay que evitar los períodos largos de reacción, ya que un aumento de los mismos dá por resultado también la mayor racemización además de mejorar los rendimientos de las hidrazidas I. La reacción, con preferencia, se lleva a cabo a temperaturas de 80 á 90°C. A 90°C, el período óptimo de reacción es del orden de pocas horas, mientras que a 135° es de pocos minutos solamente.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- El procedimiento de acuerdo con este invento puede aplicarse, por ejemplo, como sigue: Se calienta 1 parte en peso de compuesto II, en forma de una sal por ejemplo hidrocioruro de ergotamina, con 4 partes en peso de hidrazina anhidra, durante una hora a 90°C. La mezcla de reacción se diluye a continuación preferentemente con agua, el exceso de hidrazina y agua se separa por destilación azeo-
- 25.
- 30.



271375

trópica, y el residuo se sacude entre ácido tartárico acuoso y un disolvente inerte inmisible en agua, por ejemplo cloroformo o éter. La fase acuosa se alcaliniza y el producto final se recoge en un disolvente inmisible en agua, por ejemplo cloroformo.

5. Si se usara un compuesto II, en el que  $R_2$  significara  $NH_2$  o el radical de una alquilamina o hidroxialquilamina de 1 á 4 átomos de carbono inclusive en la parte alquílica, el producto de reacción podría extraerse con un disolvente inmisible en agua, por ejemplo cloroformo, después de calentar con hidrazina y de diluir con agua y, si se desea, después de añadir amoniaco.

10. El producto bruto obtenido después de la evaporación del disolvente, es generalmente una mezcla de las hidrazidas de los ácidos de las series lisérgica e isolisérgica, susceptibles de separarse de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo por cristalización y/o cromatografía o por conversión en una sal, mediante un ácido adecuado.

15. Los compuestos I pueden usarse como productos farmacéuticos o intermediarios en la obtención de aquéllos. Por lo menos parte de ellos tienen un efecto sedante sobre las funciones motrices y psíquicas, afectan el tono de los vasos y tienen un efecto inhibitor sobre la monoamino oxidasa.

20. De los compuestos I, la hidrazida de ácido 1-metil-D-lisérgico, y la hidrazida del ácido 1-metil-D-isolisérgico, son nuevas y están compren-

30.

1000



didadas dentro del alcance de este invento.

Este invento proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden, además de un soporte inerte, uno o los dos compuestos I nuevos

5. antes indicados y/o un producto obtenido por el procedimiento de este invento.

En los ejemplos no-limitativos siguientes, todas las temperaturas se indican en grados centígrados y no están corregidas.

10. EJEMPLO - 1 Hidrazida del ácido D-isolisérgico e hidrazida del ácido D-lisérgico.

Se calientan 1,16 g de hidrocioruro de ergotamina con 4 cc de hidrazida, durante una hora, a 90° y se añaden a continuación 20 cc de agua; el

15. agua y el hidrato de hidrazida se separan por destilación y el residuo se sacude entre ácido tartárico y éter. Las bases liberadas después de alcalinizar la fase acuosa, se agitan con cloroformo y el producto bruto resultante después de evaporar el cloroformo, se cromatografía en óxido de aluminio.
20. La hidrazida del ácido D-isolisérgico resultante, se lava en el filtrado con cloroformo que contenga 0,5 % de etanol. Se obtienen prismas en metanol/éter. Punto de fusión 202° ( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 445° (c=0,5 en piridina).

25. A continuación se lava una pequeña cantidad de hidrazida de ácido D-lisérgico, en el filtrado, con cloroformo que contenga 2% de etanol. Se obtienen prismas en metanol/éter. Punto de fusión 215°.

30. ( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 10° (c = 0,5 en piridina).



EJEMPLO - 2 Hidrazida del ácido D-isolisérgico.

5. Se calienta 1 g de hidrocioruro de amida del ácido isolisérgico, con 4 cc de hidrazida, a 90° durante 50 minutos y luego se añaden 20 cc de agua y 5 cc de amoniaco concentrado, y la mezcla se agita con cloroformo. El producto bruto que queda después de la evaporación del cloroformo, se calienta con 15 cc de metanol; la hidrazida resultante del ácido D-lisérgico, permanece sin disolver. Punto de fusión 216° ( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 10° (c = 0,5 en piridina). La solución metanólica se evapora a sequedad y el residuo se cromatografía en óxido de aluminio. La hidrazida del ácido D-isolisérgico, se lava en el filtrado con cloroformo que contenga 0,5% de etanol. El punto de fusión y la rotación óptica son análogos a los indicados en el ejemplo 1.

EJEMPLO- 3 Hidrazida del ácido 1-metil-D-isolisérgico. y

20. Hidrazida del ácido 1-metil-D-lisérgico.
25. Durante una hora se calienta a 90° C una solución de 1,6 g de cloruro de 1-metil-ergotamina en 6,4 cc de hidrazida anhidra; la mezcla se diluye con 50 cc de agua, ésta y el hidrato de hidrazida se separan por destilación y después de la adición de otros 6,4 cc de hidrazina anhidra se repite el procedimiento restante. El residuo
30. se sacude a continuación entre solución de ácido



- tartárico diluida y cloroformo. Las bases liberadas después de haberse alcalinizado la solución de ácido tartárico, se sacuden con cloroformo y el producto bruto restante después de la evaporación del cloroformo, se cromatografía en una columna de 25 g de óxido de aluminio. La hidrezida del ácido 1-metil-D-isolisérgico se lava en el filtrado con cloroformo que contenga 0,5% de etanol. El compuesto cristaliza en etanol, en forma de hojuelas de buen aspecto. Punto de fusión 201-204°.  $(\alpha)_D^{20} = + 400^\circ$  (c = 0,5 en piridina). Reacción cromática de Keller, azul.

- La hidrazida de ácido 1-metil-D-lisérgico se lava a continuación en el filtrado con 1 á 2% de etanol. Se obtienen prismas en el etanol. Punto de fusión 194-195°.  $(\alpha)_D^{20} = + 14^\circ$  (c = 0,5 en piridina). Reacción cromática de Keller, azul.

N O T A

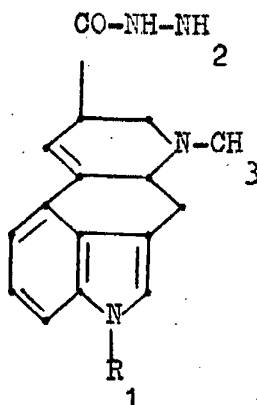
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica debe hacerse constar que todas las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a dos solicitudes de patente presentadas en Suiza con fechas 12 y 25 de octubre de 1.960, números respectivos 11.427 y 11.896, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del re-



ferido invento y por lo que se solicita patente de invención por 20 años en España: " PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS DE ACIDO LISERGICO, Y DE SUS SALES ACIDAS DE ADICION "; caracterizándose

5. por lo siguiente:

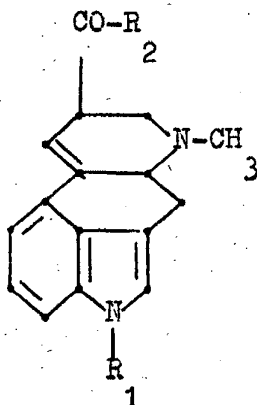
1a.- Procedimiento de obtención de derivados de ácido lisérgico, y de sus sales ácidas de adición, caracterizado porque aquellos son de la fórmula general I



I

10. -en la que R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno, un radical alkilo que contenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive, un radical alkenilo que contenga de 2 á 4 átomos de carbono inclusive, o un radical aralkilo que contenga de 7 á 10 átomos de carbono inclusive, y porque un derivado de ácido lisérgico de la fórmula general II
- 15.

271076



II

5. -en la que R<sub>1</sub> tiene el significado anterior y R<sub>2</sub> significa un radical alkoxi que contenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive, un radical amino o el radical tripéptido de un alcaloide natural de cornezuelo de centeno- se hace reaccionar con hidrazina en solución, en presencia de protones y, cuando se precisa una sal ácida de adición, se salifica con un ácido orgánico o inorgánico.
10. 2ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque como material de partida se utiliza un compuesto II en el que R<sub>1</sub> significa un radical alkilo.
15. 3ª.- " Procedimiento de obtención de derivados de ácido lisérgico y de sus sales ácidas de adición" ; tal y como queda sustancialmente des-

7 OCT



crita en la presente memoria.

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

Madrid, 0 OCT, 1961

SANJOZ, A.G.

GOMEZ ACEBO Y MODEY