

PATENTE DE INVENCION

Case 1489²

274130



Memoria Descriptiva

sobre:

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

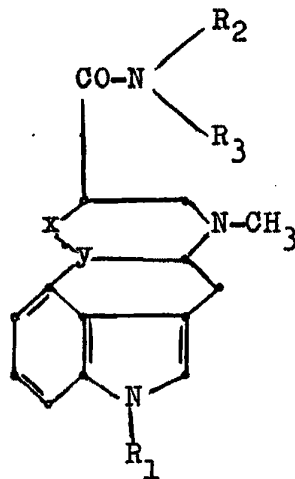
Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en BASILEA, Suiza.

Este invento se refiere a nuevos derivados de ácido lisérgico y de ácido dihidrolisérgico, y a procedimientos para la obtención de dichos derivados.

5. Este invento proporciona un primer



procedimiento para obtener derivados de ácido lisérgico y de ácido dihidrolisérgico, de la fórmula general I

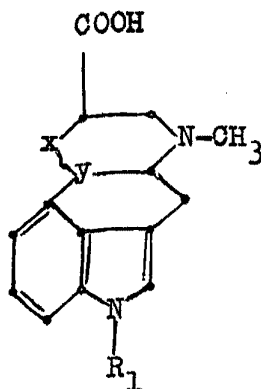


I

- 5. -en la que R_1 significa un radical alquílico que contenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive, un radical alkenílico que contenga de 2 á 4 átomos de carbono inclusive, o un radical aralquílico que contenga de 7 a 10 átomos de carbono inclusive; R_2 y R_3 significan, cada una, un átomo de hidrógeno, un radical alquílico que contenga de 1 a 6 átomos de carbono inclusive, un radical hidroxialquílico que contenga de 1 a 6 átomos de carbono inclusive, un radical aralquílico que contenga de 7 a 10 átomos de carbono inclusive, o un radical cicloalquílico que
- 10. contenga como máximo 6 átomos de carbono; o R_2 y R_3 , juntas, significan un radical alquilénico que contenga, como máximo, 5 átomos de carbono y x y y significa el radical $-CH=C$ o $-CH_2-CH-$, procedimiento que se caracteriza porque un ácido lisérgico o un
- 15. ácido dihidrolisérgico sustituido en el átomo de
- 20.

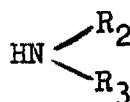


nitrógeno indólico de la fórmula general II,



II

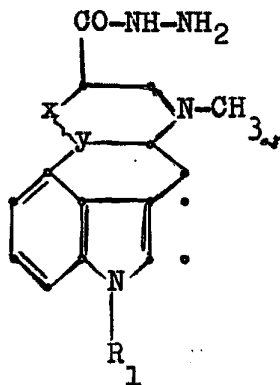
5. -en la que R_1 y X y tienen el significado anterior- se hace reaccionar primero con trióxido de azufre y luego con una amina de la fórmula general III



III

en la que R_2 y R_3 tienen el significado indicado.

10. Este invento proporciona además un segundo procedimiento para obtener los compuestos I, caracterizado porque una hidrazida de la fórmula general IV



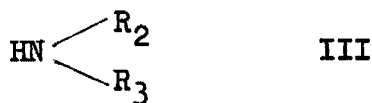
IV



1130

-en la que R_1 y x y tienen el significado anterior, se convierte en la azida por un método conocido para convertir una hidrazida en la azida correspondiente, y la azida resultante se hace reaccionar con un compuesto III

5.



en el que R_2 y R_3 tienen el significado anterior, para obtener el compuesto I deseado.

- Un método de obtención de los compuestos I puede ser, por ejemplo el siguiente: 1 mol de una sal de metal alcalino del compuesto II se disuelve en una solución de 2 moles de trióxido de azufre en acetonitrilo o una dialkilformamida, tal como dimetilformamida, en ausencia de humedad, La mezcla se deja reposar durante unos minutos a una temperatura de entre -30° y $+20^{\circ}\text{C}$ y se añaden al anhídrido mezclado resultante, de 3 a 5 moles de un compuesto III que, con preferencia, se haya diluido en el disolvente utilizado para disolver la sal del compuesto III. La mezcla de reacción se deja reposar a la misma temperatura, durante pocos minutos. Para el laboreo de esta solución, el complejo de trióxido de azufre se descompone a baja temperatura, por ejemplo por la adición de agua, y la solución resultante se sacude con un disolvente inmiscible en agua, por ejemplo acetato de etilo. Después de secar el extracto en acetato
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



24130

de etilo, se evapora el disolvente, y el producto bruto restante puede purificarse por cromatografía y/o cristalización, o por salificación con un ácido orgánico o inorgánico.

5. Un segundo método de obtención de los compuestos I, puede aplicarse del modo siguiente: Se disuelve un compuesto IV en una mol de un ácido inorgánico acuoso, por ejemplo ácido clorhídrico, y se añade 1 mol de una solución de nitrito sódico
10. acuosa; sin embargo, un exceso de nitrito sódico, no es perjudicial. Luego se agrega gota a gota otra mol del ácido inorgánico, a temperatura baja, por ejemplo 0 - 5°C y la solución se agita durante pocos minutos a la misma temperatura. Después de alcalinizar la mezcla con una solución de bicarbonato sódico, se agita con un disolvente inmiscible en agua, por ejemplo éter o benceno. A la solución
15. etérea o bencénica, que ha sido secada perfectamente sobre carbono potásico y si es necesario, concentrada a pequeño volumen, se le añaden por lo menos 2 moles de compuesto III y la mezcla se deja reposar algunas horas a temperaturas comprendidas entre 0° y 50°C.

- Otro método de obtención de los compuestos I puede realizarse suspendiendo carbonato potásico en la solución secada, en éter o benceno, del compuesto IV, y añadiendo luego el compuesto III mientras se agita. En este caso basta un pequeño exceso de compuesto III, por ejemplo un ex
25. ceso del 10% Al terminar la reacción, la solu-
- 30.

274130



- ción orgánica se agita con agua o una solución de bicarbonato sódico, al disolvente orgánico se evapora, y el residuo se purifica por cromatografía y/o cristalización o por salificación, preferiblemente con ácido maleico o tartárico,
- 5.
- Algunos de los compuestos I, tienen una reacción cromática de Keller positiva, y son cristalinos a la temperatura ambiente; forman sales solubles en agua, estables, con los ácidos inorgánicos ú otrgánicos, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, oxálico, tartárico, succínico, maleico, málico, acético, benzoico, hexahidro benzoico, metanosulfónico, fumárico, gálico y iodhídrico.
- 10.
- La obtención de amidas de ácido lisérgico o de ácido dihidrolisérgico, sustituidas en el átomo de nitrógeno indólico, por tratamiento de amidas de ácido lisérgico o dihidrolisérgico, en amoniaco líquido con una amida alcalina, y tratando las sales alcalinas resultantes, en el mismo disolvente, con un haluro alquílico, alkenílico o aralkílico, se ha sugerido con anterioridad. Este procedimiento, sin embargo, dá lugar a rendimientos que varían de acuerdo con los materiales de
- 15.
- partida empleados. Esto se debe a la formación de productos de descomposición y de subproductos indeseables. Estos últimos se presentan especialmente cuando la molécula del material de partida tiene otras posiciones susceptibles de reacción, por ejemplo radicales hidroxilo, o átomos de hi-
- 20.
- 25.
- 30.



- drógeno activo en el átomo de nitrógeno de la amida. Si se utilizan como materiales de partida amidas no-hidrogenadas del ácido lisérgico ($\overset{x}{\text{N}}-\overset{y}{\text{C}} = -\text{CH}=\overset{\text{C}}{\text{C}}$), el átomo de hidrógeno del átomo de carbono en la octava posición de la estructura del ácido lisérgico, a menudo queda sustituido también, cuando esto no se desea. Como resultado de la formación de estos subproductos, antes de obtenerse el producto final puro, han de llevarse a cabo molestas purificaciones, por ejemplo cromatografía de absorción. En muchos casos este procedimiento anteriormente sugerido, no es además económico, ya que la sustitución en la posición I, que se realiza en la última etapa de la síntesis, requiere materiales de partida costosos, y, algunas veces, solamente proporciona rendimientos bajos.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los procedimientos a que este invento se refiere son especialmente útiles para la obtención comercial de los compuestos I, dado, que existe un peligro muy pequeño o nulo de que se produzcan subproductos indeseados, del modo indicado para el procedimiento anteriormente sugerido. Debe observarse que pueden obtenerse varios productos finales partiendo de un solo compuesto II o de un solo compuesto IV. Por ejemplo, la hidrazida del ácido l-metil-D-lisérgico, puede convertirse en la hidrazida correspondiente que luego puede convertirse con una mono- o dialkilamina, una hidroxialkilamina, una amina cicloalifática o heterocíclica,
- 20.
- 25.
- 30.



para proporcionar diversos compuestos I; lo mismo ocurre para los derivados hidrogenados del ácido lisérgico (\bar{x} y = $-\text{CH}_2-\overset{|}{\text{CH}}$).

- El hecho de que los materiales de partida sean fácilmente asequibles y relativamente económicos, constituye una ventaja más de este procedimiento. Por ejemplo, pueden obtenerse calentando un alcaloide del cornezuelo, por ejemplo l-metil-ergotamina, o l-metil-9,10-dihidro-ergotamina, en alcohol con hidróxido bórico, precipitando los iones de bario con ácido sulfúrico, y filtrando. Después de añadir amoníaco y de concentrar el filtrado, cristaliza el ácido deseado, sustituido en el átomo de nitrógeno indólico.
5. En la obtención del compuesto IV, pueden utilizarse cualesquiera derivados adecuados de ácido lisérgico que no den lugar a reacciones complementarias indeseables por ejemplo ergotamina u otros que den por resultado alcaloides terapéuticamente inútiles, en forma de subproductos, durante la fabricación del alcaloide de cornezuelo; como ejemplos de estos alcaloides terapéuticamente inútiles, pueden citarse la ergosina, la ergocornina y la ergocriptina. Estos se sustituyen en la posición 1 tratándolos con un haluro alquílico, alkenílico o aralquílico, si es necesario después de hidrogenación en la posición 9,10 de la parte de ácido lisérgico. Los derivados de ácido lisérgico resultantes, sustituidos en la posición 1, se hacen reaccionar a continuación con hidrazina. Si se utiliza
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- un derivado no hidrogenado de ácido lisérgico ($\overset{x}{\text{---}} \overset{y}{\text{---}} = -\text{CH}=\overset{C}{\text{---}}$), es deseable la presencia de protones para disminuir la racemización. Esta condición se lleva a cabo más fácilmente cuando se utilizan para la
5. reacción sales ácidas de adición de uno los materiales de partida o de ambos. En este caso, el componente ácido de la sal proporciona los protones necesarios. Así, por ejemplo, hidrocioruro de l-metil-ergotamina, puede convertirse con hidrazina
10. o l-metil-ergotamina con cloruro de hidrazina. Esta reacción con hidrazina, puede por ejemplo realizarse como sigue: 1 parte en peso de un derivado de ácido lisérgico, en forma de sal ácida de adición, por ejemplo, cloruro de l-metil-ergotamina,
15. se calienta con 4 partes de peso de hidrazina anhidra durante 1 hora, a 90°C. La mezcla de reacción se diluye a continuación con agua, la hidrazina en exceso se separa azeotrópicamente por destilación con agua y el residuo se agita entre ácido
20. tartárico acuoso y un disolvente inerte, inmisible en agua, por ejemplo cloroformo o éter. Los productos de reacción básica, que se aíslan por un método conocido en esencia, se purifican después de evaporar el disolvente, por cromatografía y/o cristalización.
- 25.

Si como materiales de partida se usan hidrazidas hidrogenadas de la fórmula II ($\overset{x}{\text{---}} \overset{y}{\text{---}} = -\text{CH}_2-\overset{C}{\text{---}}\text{H}$), no es preciso añadir protones durante la reacción con hidrazina. Este procedimiento, por

30. ejemplo, puede llevarse a cabo calentando l-metil-



- o 1-bencil-9,10-dihidro-ergocriptina, con hidrazina anhidra, durante 10 minutos a 24 horas, a una temperatura de 85-130°C. Después de enfriar, si es preciso, después de añadir agua la mezcla se filtra y el producto bruto se purifica por cristalización.
5. Los compuestos I pueden utilizarse como productos intermedios en la obtención de farmacos, o por si mismos tienen cualidades farmacéuticas. Algunos de ellos tienen una acción de inhibición de la serotonina, cualidad útil para combatir la artritis, las alergias o las inflamaciones o cuando la formación de serotonina, por el síndrome carcinoide es anormalmente elevada, o, también, en el tratamiento de desarreglos psíquicos.
10. Los compuestos I anteriores forman sales ácidas de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, oxálico, tartárico, succínico, maleico, málico, acético, benzoico, hexahidrobenczoico, metanosulfónico, fumárico, gálico y iodhídrico, y están comprendidas en este invento lo mismo que las preparaciones farmacéuticas que contienen, además de un soporte inerte, un compuesto I o una sal ácida de adición del mismo. El método de obtener dichas sales ácidas de adición se aplica de un modo conocido en esencia. La denominación "conocido", indica un método actualmente empleado, o descrito en la literatura sobre este asunto.
15. Los compuestos I anteriores forman sales ácidas de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, oxálico, tartárico, succínico, maleico, málico, acético, benzoico, hexahidrobenczoico, metanosulfónico, fumárico, gálico y iodhídrico, y están comprendidas en este invento lo mismo que las preparaciones farmacéuticas que contienen, además de un soporte inerte, un compuesto I o una sal ácida de adición del mismo. El método de obtener dichas sales ácidas de adición se aplica de un modo conocido en esencia. La denominación "conocido", indica un método actualmente empleado, o descrito en la literatura sobre este asunto.
20. Los compuestos I anteriores forman sales ácidas de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, oxálico, tartárico, succínico, maleico, málico, acético, benzoico, hexahidrobenczoico, metanosulfónico, fumárico, gálico y iodhídrico, y están comprendidas en este invento lo mismo que las preparaciones farmacéuticas que contienen, además de un soporte inerte, un compuesto I o una sal ácida de adición del mismo. El método de obtener dichas sales ácidas de adición se aplica de un modo conocido en esencia. La denominación "conocido", indica un método actualmente empleado, o descrito en la literatura sobre este asunto.
25. Los compuestos I anteriores forman sales ácidas de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, oxálico, tartárico, succínico, maleico, málico, acético, benzoico, hexahidrobenczoico, metanosulfónico, fumárico, gálico y iodhídrico, y están comprendidas en este invento lo mismo que las preparaciones farmacéuticas que contienen, además de un soporte inerte, un compuesto I o una sal ácida de adición del mismo. El método de obtener dichas sales ácidas de adición se aplica de un modo conocido en esencia. La denominación "conocido", indica un método actualmente empleado, o descrito en la literatura sobre este asunto.
30. Los compuestos I anteriores, en los que el radical R_2 o el radical R_3 representa un



- radical cicloalquílico que contenga por lo menos 8 átomos de carbono o un radical aralkílico que contenga de 7 a 10 átomos de carbono inclusive, siendo R_1 tal como antes se indicó, son compuestos nuevos y están comprendidos en este invento.
5. Además, los compuestos I anteriormente indicados en los que los radicales R_2 y R_3 juntos, significan un radical alquilénico que contenga por lo menos 5 átomos de carbono, siendo R_1 como antes se indicó, son también nuevos y forman parte de este invento.
- 10.

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

EJEMPLO 1 - (+)-butanolamida-(2') del ácido 1-metil-D-lisérgico.

15. Se disuelven con agitación, en 150 cc de metanol absoluto, 1 g de ácido 1-metil-D-lisérgico y 86 mg de hidróxido lítico (89%); se añade 0,5 g de carbón de madera activado y la mezcla se filtra a través de una capa de talco; el filtrado se evapora a sequedad y la mezcla se calienta luego a 80° durante 2 horas en un vacío elevado. La sal seca de litio del ácido 1-metil-D-lisérgico, se disuelve luego en 30 cc de dimetil formamida y se añade a la solución, a 0°, una solución de 547 mg de trióxido de azufre en 5,5 cc de dimetil formamida. La mezcla se mantiene a 0° durante 10 minutos, y luego se enfría a -10°, se añaden 1,5 g de (+)-butanolamina-(2) y la mezcla se conserva a -10° durante otros 10 minutos. Para descomponer el comple-
- 20.
- 25.
- 30.



- jo de trióxido de azufre, se añaden a -60° 250 cc de agua, y la mezcla se agita con acetato de etilo. Después de la evaporación de la solución en acetato de etilo, que se había secado sobre carbonato potásico, se obtiene un producto bruto del que se consigue la (+)-butanolamida-(2') del ácido l-metil-D-lisérgico puro, en forma de bimalato, del modo siguiente. El producto bruto se disuelve en 5 cc de metanol, se añade una solución de 350 mg de ácido maleico en 2 cc de metanol, y se agregan lentamente 15 cc de éter a la mezcla, que cristaliza espontáneamente. Se forman agujas en el metanol. Punto de fusión no característico, descomposición por encima de 165° . $(\alpha)_{\text{D}}^{20} = +44^{\circ}$ (c = 0,3 en agua). Reacción cromática de Keller, azul.
- 5.
- 10.
- 15.

- El ácido l-metil-D-lisérgico usado como material de partida, se obtiene calentando una solución metanólica de l-metil-ergotamina con hidróxido bórico, precipitando los iones de bario con ácido sulfúrico, añadiendo amoníaco después de la filtración y concentrando la solución a un pequeño volumen, cristalizándose el ácido l-metil-D-lisérgico. Punto de fusión 224° .
- 20.

EJEMPLO 2 - Diclopentilamida del ácido l-alil-D-lisérgico.

- Se disuelven, con agitación, en 150 cc de metanol, 1,1 g de ácido l-alil-D-lisérgico y 86 mg de hidróxido lítico (89%); se añaden 0,5 g de carbón de madera activo, la mezcla se filtra a través de una capa de talco, el filtrado se evapo-
- 25.
- 30.



- ra a sequedad y luego se calienta a 80° durante 2 horas, en un vacío elevado. La sal lítica del ácido 1-alil-D-lisérgico, seca, se disuelve luego en 50 cc de dimetilformamida, y a 0°, se añade a la
5. solución una solución de 547 mg de trióxido de azufre en 5,5 cc de dimetil formamida. La mezcla se conserva a 0° durante 10 minutos, se enfría, a -10° y se añaden 1,5 g de ciclopentilamina, y la mezcla se conserva a -10°, durante otros 10 minutos.
10. Para descomponer el complejo de trióxido de azufre se añaden 250 cc de agua a -60° y la mezcla se sacude con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre potasa, se evapora a sequedad y el residuo seco se cromatografía en una columna de 30 g
15. de óxido de aluminio. La ciclopentilamida del ácido 1-alil-D-lisérgico, se lava en el filtrado, con cloroformo. Cristaliza en benceno/éter en forma de prismas de un punto de fusión de 148-150°.
- (α)_D²⁰ = -65°. (c = 0,2 en piridina). Reacción cromática de Keller, de marrón claro o rosa; reacción cromática de Van Urk, rosa pálido.
- 20.

EJEMPLO 3 - Propilamida del ácido 1-metil-D-lisérgico.

- En 100 cc de ácido clorhídrico 0,1 N
25. se disuelven 2,96 g de hidrazida del ácido 1-metil-D-lisérgico, se añaden 11 cc de una solución 1 N de nitrito sódico y 15 cc de ácido clorhídrico 1 N, gota a gota, y a una temperatura de 5°. La mezcla se agita a la misma temperatura durante otros 10
30. minutos, se alcaliniza con 50 cc de una solución

274130



- 1 N de bicarbonato sódico, se sacude rapidamente con 300 cc de éter, la solución etérea se seca sobre carbonato potásico, y se añaden luego 1,2 g de n-propilamina. Después de reposar 2 horas a 10°; la
5. solución en bicarbonato sódico se sacude, la solución etérea se seca sobre carbonato potásico, el disolvente se evapora y el producto bruto se cromatografía en 100 g de óxido de aluminio. La propilamida de ácido l-metil-D-lisérgico, se lava en el filtra-
10. do, con cloroformo que contenga 1% de etanol. En forma de base libre, el compuesto es amorfo. El bimalcato se forma en la acetona en agujas de un punto de fusión de 141-142°. $(\alpha)_D^{20} = + 51^\circ$ (c = 0,5 en etanol al 50%). Reacción cromática de Keller,
15. azul.
- La hidrazida del ácido l-metil-D-lisérgico, empleada como material de partida se obtiene del modo siguiente: Se calientan durante una hora y a 90°, 1,6 g de cloruro de l-metil-ergotamina,
20. con 6,4 cc de hidrazina; la mezcla se diluye con 50 cc de agua; ésta y la hidrazina se separan por destilación, y el residuo se sacude entre una solución acuosa de ácido tartárico, y cloroformo. Los productos de reacción básica se aíslan del modo corriente y se cromatografían con 25 g de óxido
25. de aluminio, lavándose la hidrazida del ácido l-metil-D-lisérgico, en el filtrado, con cloroformo que contenga de 1 a 2% de etanol. En el etanol se forman prismas de un punto de fusión de 194-195°.
30. $(\alpha)_D^{20} = + 14^\circ$ (c = 0,5 en piridina).

274130



EJEMPLO 4 - Ciclopentilamida del ácido l-metil-D-lisérgico.

5. A una solución de 2,96 g de hidrazida de ácido l-metil-D-lisérgico en 100 cc de ácido clorhídrico 0,1 N se añaden 10 cc de solución de nitrito sódico 1 N a 5°, y luego se agregan gota a gota 12 cc de ácido clorhídrico 1 N, mientras se agita a 5-10°. Después de otros cinco minutos, la solución se alcaliniza mientras se enfría
10. con hielo y se sacude con benceno; a la solución bencénica secada sobre potasa, se agregan 20 g de potasa seca y 1 g de ciclopentilamina, y la mezcla se agita durante 5 horas a la temperatura ambiente. La mezcla se filtra a continuación, la
15. solución bencénica se evapora a sequedad, y el residuo se cristaliza en acetato de etilo. Se obtienen prismas incoloros de un punto de fusión de 163-165°; $(\alpha)_D^{20} = -38^\circ$ (c = 0,2 en piridina). La hidrazida del ácido l-metil-D-lisérgico, uti-
20. lizada como material de partida, puede obtenerse calentando l-metil-ergotamina con hidrazida en presencia de protones y cromatografiando en hidróxido de aluminio la mezcla resultante de hidra-
25. zida del ácido l-metil-D-lisérgico, e hidrazida del ácido l-metil-D-isolisérgico. Se obtienen prismas en metanol de un punto de fusión de 215° $(\alpha)_D^{20} = +10^\circ$ (c = 0,5 en piridina).
30. De modo análogo al descrito en el ejemplo 3, se obtienen los compuestos siguientes partiendo de hidrazida del ácido l-metil-D-lisér-



gico y una amina de la fórmula general III

T A B L A I

Ej.		Punto de fusión (Disolvente)	²⁰ () _D Reacción cromática de Keller (K)	Amina Fórmula III
5	butilamida terciaria del ácido l-metil-D-lisérgico bimalcato	190-192°, prismas en etanol 203-204°, agujas en etanol	+48° (c = 0,5 en etanol al 50%) K : azul	butilamina terciaria
6	bencilamida del ácido l-metil-D-lisérgico, bimalcato	amorfo 185-187°, agujas en metanol	+16,5° (c = 0,5 en etanol al 50%) K : azul	bencilamina
7	(+)-pentanolamida (2') del ácido l-metil-D-lisérgico bimalcato	amorfo 188-19°, agujas en etanol	+ 30° (c = 0,5 en etanol al 50%) K : azul	(+)-pentanolamina-(2)
8	n-butilamida-(2') del ácido l-metil-D-lisérgico bimalcato	amorfo 190-192°, prismas en etanol	+37° (c = 0,5 en etanol al 50%) K : azul	2-aminobutano



T A B L A I (Continuación)

Ej.	Compuesto	Punto de fusión (Disolvente)	(α) ²⁰ _D Reacción cromática de Keller (K)	Amina Fórmula III
9	isopropilamida del ácido l-metil-D-lis- sérgico bimaleato	Amorfo 184-185°, agujas en etanol	+31° (c = 0,5 en etanol al 50%) K: azul	isopropilami- na
10	n-butilamida del ácido l-metil-D-lis- sérgico bimaleato	amorfo 174-176°, agujas en etanol	+44,5° (c = 0,5 en etanol al 50%) K: azul	n-butilamina
11	n-amilamida del áci- do l-metil-D-lisér- gi- co bimaleato	amorfo 182-183°, agujas en etanol	+43°)c = 0,5 en etanol al 50%) K: azul	n-amilamina
12	butanolamida-(2') del ácido l-metil- D-lisérgico	194-196° de CHCl ₃	-45° (c = 0,5 en piridina) K: azul	butanolamina- (2)
13	propanolamida-(2')- del ácido l-metil- D-lisérgico	178-179°, vari- llas en CHCl ₃	-22° (c = 0,5 en piridina) K: azul	propanolami- na-(2)



T A B L A I (Continuación)

Ej.	Compuesto	Punto de fusión (Disolvente)	$(\alpha)_D^{20}$ = Reacción cromática de Keller (K)	Amina (Formula III)
14	etilamida del ácido l-metil-D-lisérgico	185°, láminas en acetato de etilo	-4° (c = 0,5 en piridina) K: azul	etilamina
15	pirrolidida del áci- do l-metil-D-lisér- gi- co bitartrato	115-120°, agujas en acetona/éter	+28° (c = 0,5 en piridina) +33° (c = 0,5 en agua) K: azul	pirrolidina
16	dietilamida del áci- do l-metil-D-lisér- gi- co bitartrato	110-120°, agujas en acetona/éter	+20° (c = 0,5 en piridina) +30° (c = 0,3 en agua) K: azul	dietilamina
17	metilamida del ácido l-metil-D-lisérgico Bimaleato	amorfo 197-199°, prismas en etanol	+23° (c = 0,2 en etanol/agua 1:1)	metilamina

271189



Los compuestos que figuran en la Ta-
bla II se obtienen partiendo de hidrazida del áci-
do 1-metil-9,10-dihidro-D-lisérgico, y de una ami-
na de la fórmula general III, de modo análogo al
descrito en el ejemplo 3. La hidrazida del ácido
1-metil-9,10-dihidro-D-lisérgico, usada como mate-
rial de partida se obtiene como sigue: se calien-
tan a ebullición 55 g de 1-metil-9,10-dihidro-ergo-
criptina, en 500 cc de hidrazida anhidra, durante
24 horas; la mezcla se filtra después de enfriar-
se y el producto se cristaliza en etanol. Agujas
incoloras de un punto de fusión de 259-262°.

$$(\alpha)_D^{20} = -118^{\circ} \text{ (c = 0,5 en piridina).}$$

274130



T A B L A II

Ej.	Compuesto	Punto de fusión (Disolvente)	$(\alpha)_D^{20}$ Reacción cromática de Keller (K)	Amina (Fórmula III)
18	n-propilamida del ácido l-metil-9,10-dihidro-D-lisérgico	252-253 ^o , prismas en acetato de etilo	-121 ^o (c = 0,5 en piridina) K: azul	n-propilamina
19	n-butilamida del ácido l-metil-9,10-dihidro-D-lisérgico	232 ^o , prismas en acetato de etilo	-121 ^o (c = 0,5 en piridina) K: azul	n-butilamina
20	n-amilamida del ácido l-metil-9,10-dihidro-D-lisérgico	223 ^o , prismas en acetato de etilo	-120 ^o (c = 0,5 en piridina) K: azul	n-amilamina
21	bimaleato de metilamida del ácido l-metil-9,10-dihidro-D-lisérgico	130-131 ^o , agujas en etanol	-71,5 ^o (c = 0,5 en etanol al 5%) K: azul	metilamina
22	etilamida del ácido l-metil-9,10-dihidro-D-lisérgico	259-260 ^o , primas en CHCl ₃ /éter	-128 ^o (c = 0,5 en piridina) K: azul	etilamina
23	dipropilamida del ácido l-metil-9,10-dihidro-D-lisérgico	126-127 ^o , primas en éter/éter en petróleo	-105 ^o (c = 0,5 en piridina) K: azul	dipropilamina
24	bimaleato de piperidida del ácido l-metil-9,10-dihidro-D-lisérgico	201-203 ^o , agujas en etanol	-71 ^o (c = 0,5 en etanol al 50%) K: azul	piperidina



T A B L A II (Continuación)

Ej.	Compuesto	Punto de fusión (Disolvente)	$(\alpha)_D^{20}$ Reacción aromática de Keller (K)	Amina (Fórmula III)
25	ciclopentilamida del ácido l-metil-,10- dihidro-D-lisérgico	248-249°, prismas en acetato de etil- lo	-130° (c = 0,5 en piridina) K: azul	ciclopentil- amina
26	(+)-pentanolamida- (2') del ácido l-me- til-9,10-dihidro-D- lisérgico	239-240°, prismas en etanol	-146° (c = 0,5 en piridina) K: azul	(+)-petanol- amina-(2)
27	dietilamida del áci- do l-metil-9,10-dihi- dro-D-lisérgico	131-132°, pequeños bloques bastos en benceno	-111° (c = 0,5 en piridina) K: azul puro	dietilamina

Los compuestos que figuran en la Tabla III se obtienen partiendo de hidrazida del ácido l-bencil-9,10-dihidro-D-lisérgico y l-propanolamina-(2) así como de hidrazida del ácido l-alil-9,10-dihidro-D-lisérgico, y de un compuesto III de modo análogo al descrito en el Ejemplo 3. La hidrazida del ácido l-bencil-9,10-dihidro-D-lisérgico, usada como material de partida, se obtiene como sigue: Se calienta con reflujo 4 g de l-bencil-9,10-dihidro-ergocriptina, con 20 cc de hidrazina anhidra, durante una hora; después del enfriamiento se añaden 11 cc de agua; la mezcla se filtra y el producto se cristaliza en metanol. Punto



- de fusión 217-219°. $(\alpha)_D^{20} = - 58^\circ$ (c = 1 en cloroformo). La hidrazida del ácido 1-alil-9,10-dihidro-D-lisérgico, usada como material de partida, se obtiene calentando 8,5 g de 1-alil-9,10-dihidro-
5. ergocornina con 130 cc de hidrazina anhidra, durante 2 horas, con reflujo. Después del enfriamiento, se añaden 70 cc de agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se filtra y el producto se cristaliza en etanol. Agujas de un punto de fusión de 222-
10. 223°. $(\alpha)_D^{20} = - 117^\circ$ (c = 0,5 en piridina).

274130



T A B L A III

Ej.	Compuesto	Punto de fusión (Disolvente)	$(\alpha)_D^{20}$ Reacción cromática de Keller (K)	Amina (Fórmula III)
28	L-propanolamida-(2')- del ácido l-bencil- 9,10-dihidro-D-lisér- gico	215 ² , prismas en CHCl ₃ /éter	-114 ² (c = 0,5 en piridina) K: verde oliva	L-propanolami- na
29	L-propanolamida-(2') del ácido l-alil- 9,10-dihidro-D-lisér- gico	200-201 ² , prismas en CHCl ₃ /éter	-138 ² (c = 0,5 en piridina) K: azul grisáceo	L-propanolami- na
30	Etilamida del ácido l-alil-9,10-dihidro- D-lisérgico bimaleato	227-228 ² , prismas en CHCl ₃ /éter 182-184 ² , agujas en metanol	-50 ² (c = 0,5 en agua) K: azul grisáceo	etilamina
31	Dietilamida del áci- do l-alil-9,10-dihí- dro-D-lisérgico bimaleato	amorfo 167-170 ² , agujas en metanol	-64 ² (c = 0,5 en agua) K: azul grisáceo	dietilamina



EJEMPLO 32 - Etilamida del ácido l-alil-D-lisérgico.

- Mientras se sacuden en 150 cc de metanol absoluto, se disuelven 1 g de ácido l-alil-D-lisérgico (punto de fusión 209-211^o) y 88 mg de hidróxido lítico (89%), luego se agregan 0,5 g de carbón de madera activado y la mezcla se filtra a través de una capa de talco; el filtrado se evapora a sequedad y luego se calienta a 80^o en un vacío elevado, durante 2 horas. La sal seca de litio del ácido l-alil-D-lisérgico, se disuelve a continuación en 30 cc de dimetilformamida, y se agrega a la solución, a 0^o, una solución de 510 mg de trióxido de azufre en 5 cc de dimetil formamida. La mezcla se mantiene a 0^o durante 10 minutos, luego se enfría a -10^o, se agregan 0,72 g de etilamina anhidra, y la mezcla se conserva a -10^o durante otros 10 minutos. Para descomponer el complejo de trióxido de azufre, se añaden 250 cc de agua a -60^o y la mezcla se agita con cloroformo. Después de la evaporación de la solución clorofórmica secada sobre carbontato potásico y queda un producto bruto que se cristaliza por adición de acetato de etilo. Después de cristalizar una vez en acetato de etilo/hexano, se obtienen agujas incoloras de un punto de fusión de 169^o. $(\alpha)_D^{20} = -16,5^{\circ}$ (c = 0,3 en piridina).
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

La etilamida pura del ácido l-alil-D-lisérgico, puede obtenerse también del producto bruto, en forma de bimalato. El producto bruto se disuelve en 5 cc de metano, se agrega lenta-

30.



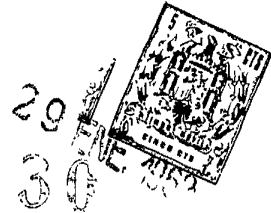
29
74130

- mente una solución de 350 mg de ácido maleico en 2 cc de metanol, y 15 cc de éter, a la mezcla que cristaliza espontáneamente. Agujas en metanol, de un punto de fusión de 190° (descomposición). Reacción cromática de Keller, azul.
- 5.

- El ácido 1-alil-D-lisérgico utilizado como material de partida, se obtiene como sigue: Se oxida con nitrato férrico una solución de 1,4 g de sodio en 200 cc de amoniaco acuoso, para formar amida sódica, y se agregan 5 g de ácido D-lisérgico, a la solución decolorada. Después de 5 minutos, se añade a la solución una mezcla de 10 g de bromuro de alilo y 20 cc de éter. Después de otros 5 minutos se evapora el amoniaco y el residuo se recoge en, aproximadamente, 100 cc de agua. A continuación se separa por filtración el hidróxido de hierro, el filtrado se eleva a un valor del pH de 4 a 6, por la adición de ácido acético, se decanta el ácido 1-alil-D-lisérgico, oleaginoso separado, y el compuesto se cristaliza en metanol. Punto de fusión 209-211°. $(\alpha)_D^{20} = +99^\circ$. (c = 0,5 en ácido metanosulfónico 0,1 N) reacción cromática de Keller azul gris.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 33 - Etilamida del ácido 1-etil-D-lisérgico.

- Se disuelven con agitación 2,5 g de ácido 1-etil-D-lisérgico (punto de fusión 219-220°) y 221 mg de hidróxido lítico (89%), en 150 cc de metanol; se añaden 0,5 g de carbón de madera activado, la mezcla se filtra a través de una capa de talco, el filtrado se evapora a sequedad y luego se calienta durante otras 2 horas a 80° en vacío
- 25.
- 30.



- elevado. La sal lítica seca del ácido l-etil-D-lisérgico, se disuelve a continuación en 60 cc de dimetilformamida, y se añaden 14,7 cc de una solución compleja de trióxido de azufre y dimetil formamida
5. (conteniendo 94 mg de SO_3 por cc de dimetil formamida) a la solución, a 0° . La mezcla se mantiene a 0° durante 10 minutos, luego se enfría a -10° se agregan 1,91 g de etilamina y la mezcla se mantiene a -10° , durante otros 10 minutos. Para descomponer el complejo de trióxido de azufre, se añaden a
10. continuación 250 cc de agua a -60° , y la mezcla se sacude con cloroformo. Después de evaporar la solución clorofórmica secada sobre carbonato potásico, queda un producto bruto del que se obtiene la
15. etilamida pura del ácido l-etil-D-lisérgico en forma de bimaleato. El producto bruto se disuelve en 10 cc de metanol, se añade una solución de 805 mg de ácido maleico en 5 cc de metanol, y se agregan lentamente 15 cc de éter a la mezcla, que cristaliza espontáneamente. Se obtienen agujas en metanol, de un punto de fusión de $179-180^\circ$ (descomposición).
20. Reacción cromática de Keller, azul. El ácido l-etil-D-lisérgico, usado como material de partida, se obtiene partiendo de 5 g de ácido D-lisérgico, 1,4 g de sodio y 12 g de ioduro de etilo en 200 cc de amoniaco líquido, de modo análogo a la obtención del ácido l-alil-D-lisérgico (ejemplo 5, párrafo final). Se obtienen prismas en metanol, de un punto de fusión de $219-220^\circ$. $(\alpha)_D^{20} = +113^\circ$ (c = 0,5 en ácido metanosulfónico 0,1 N). Reacción cromática de Keller,
- 25.
- 30.



4130

azul.

EJEMPLO 34 - (+)-butanolamida-(2') del ácido l-o-propil-D-lisérgico.

- A una solución de 2,39 g de sal lítica
5. de ácido l-o-propil-D-lisérgico en 30 cc de dimetil formamida, a 0°, se agrega una solución de 1,2 g de trióxido de azufre en 12 cc de dimetil formamida. La mezcla se conserva a 0° durante 10 minutos.
10. Se añaden a -10°, 3,37 g de (+)-butanolamina-(2) y la mezcla se mantiene a -10° durante otros 10 minutos. Para descomponer el complejo de trióxido de azufre, se añaden 200 cc de agua a la mezcla de reacción a -60° y la mezcla se sacude con cloroformo. La solución cloroformo/dimetilformamida, que se ha
15. secado sobre carbonato potásico, se evapora a continuación a 40° y finalmente a una presión de aproximadamente 0,01 mm de mercurio y se evapora a sequedad. El residuo, la (+)-butanolamida-(2') del ácido l-o-propil-D-lisérgico, se convierte en el
20. maleato cristalino del modo siguiente: La amida se disuelve en 40 cc de metanol, se agrega una solución de 1 g de ácido maleico en 10 cc de metanol y se añaden cuidadosamente alrededor de 50 cc de éter; el bimalcato de (+)-butanolamida-(2') del ácido
25. l-o-propil-D-lisérgico, cristaliza en forma de agujas incoloras de un punto de fusión de 194-197°
- ()_D²⁰ = +36° (c = 0,25 en agua). Reacción cromática de Keller, azul. El ácido l-o-propil-D-lisérgico, usado como material de partida, se obtiene
30. tratando ácido D-lisérgico en amoníaco líquido,



con amida sódica y añadiendo ioduro de n-propilo a la sal sódica resultante, en el mismo disolvente. Punto de fusión 206-208° (α)_D²⁰ = +102° (c = 0,5 en ácido metanosulfónico 0,1 N). Reacción cromática de Keller, azul;

5.

N O T A

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 invento se refiere a cinco solicitudes de patente presentadas en Suiza con fecha 30 de enero de 1961, nº 1046/61; 3 de febrero de 1.961, nº 1284/61; 16 de febrero de 1.961, nº 1892/61; 3 de marzo de 1.961, nº 2636/61 y 7 de noviembre de 1.961, nº 12883/61, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales 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 DE ACIDO DIHIDROLISERGICO"; caracterizándose por lo siguientes:

10.

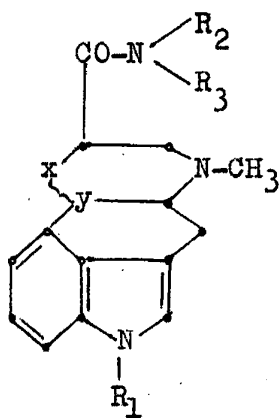
15.

20.

25.

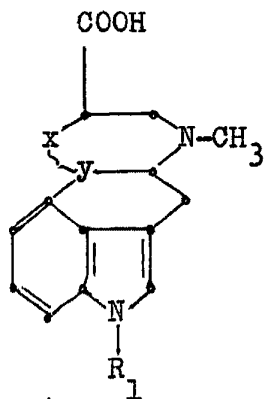
1ª.- Procedimiento de obtención de derivados de ácido lisérgico y de ácido dihidrolisérgico, caracterizado por ajustarse estos a la fórmula general I

274130



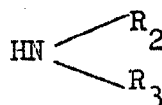
I

- en la que R_1 significa un radical alquílico que contenga de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, un radical alkenílico que contenga de 2 a 4 átomos de carbono inclusive, o un radical aralquílico que contenga de 7 a 10 átomos de carbono inclusive; R_2 y R_3 significa, cada una, un átomo de hidrógeno, un radical alquílico que contenga de 1 a 6 átomos de carbono inclusive, un radical hidroxialquílico que contenga de 1 a 6 átomos de carbono inclusive, un radical aralquílico que contenga de 7 a 10 átomos de carbono inclusive, o un radical cicloalquílico que contenga, como máximo, 8 átomos de carbono; o R_2 y R_3 , juntas, significan un radical alquilénico que contenga como máximo 5 átomos de carbono, y x y y significa el radical $-\text{CH}=\overset{\text{C}}{\text{C}}$ ó $-\text{CH}_2-\overset{\text{C}}{\text{C}}-$ y porque un ácido lisérgico o dihidrolisérgico sustituido en el átomo de nitrógeno indólico, de la fórmula general II



II

en la que R_1 y x y tienen el significado anterior, se hace reaccionar primeramente con trióxido de azufre y luego con una amina de la fórmula general III

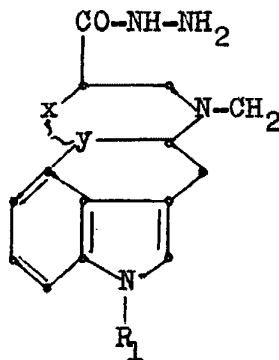


III

en la que R_2 y R_3 tienen los significados anteriores.

5.

2ª.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque los compuestos I de la misma se obtienen convirtiendo una hidrazida de la fórmula general IV

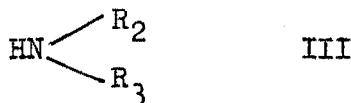


IV

274130



- en la que R_1 y x y tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª, por un método conocido, para convertir una hidrazida en la azida correspondiente, y haciendo reaccionar la azida resultante con un compuesto de la fórmula general
5.
III



en la que R_2 y R_3 tienen los significados de la reivindicación 1ª, para obtener el compuesto I deseado.

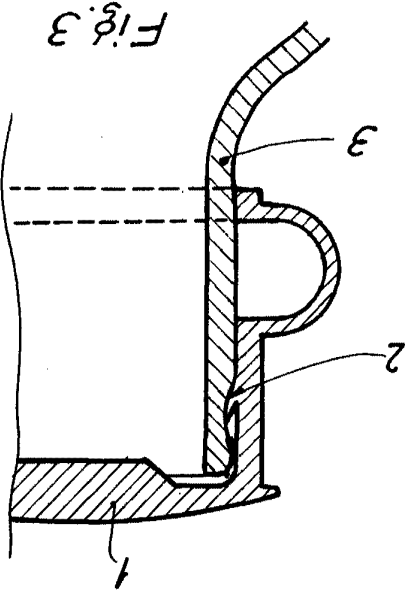
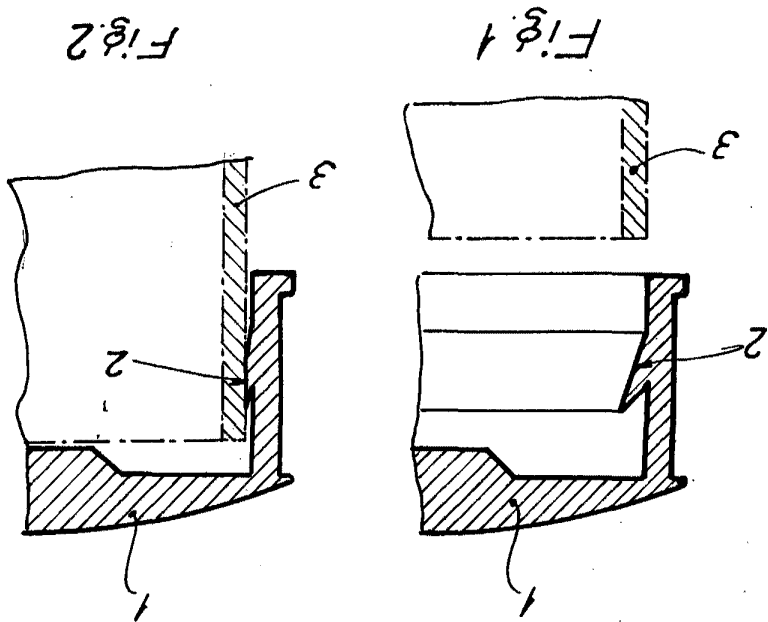
10. 3ª.- Procedimiento de obtención de derivados de ácido lisérgico y de ácido dihidrolisérgico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15. Esta Memoria consta de treinta y una hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

SANDOZ, A.G.,
J. GOMEZ ACEBO Y MODET

ENE 1902



Madrid, 29 de Enero de 1962