

PATENTE DE INVENCION

Case 1595

282271



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de obtención de nuevos derivados
ergolénicos y ergolínicos y sus sales".

- - - - -

Solicitante:

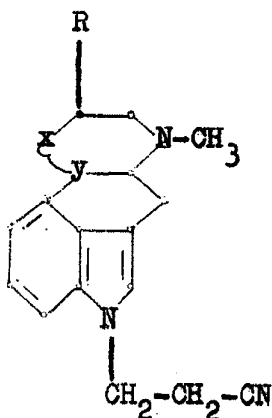
S A N D O Z, A.G., entidad suiza,
residente en BASILEA, Suiza.

- - - - -

La presente invención se relaciona
con nuevos derivados ergolénicos y ergolínicos
y con un procedimiento para su obtención.

Esta invención proporciona compues
5. tos de fórmula general I,

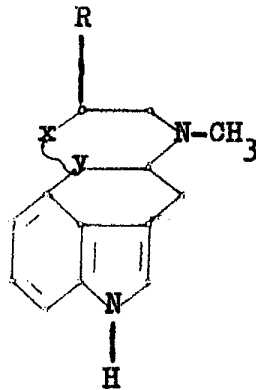
282271



I

5. en la que R significa un radical alcoxicarbonilo, dialquilcarbamoilo, hidroxialquilcarbamoilo, dialquillureido o alcoxicarbonilamino, en el que la porción alquímica en cada caso contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, un radical hidroximetilo o un radical carbonilo substituído con el radical triptido de un alcaloide natural del cornezuelo de centeno, y x y significa el radical $-\text{CH}=\text{C}$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}$, sus sales de adición ácida y composiciones farmacéuticas que contengan, además de un soporte inerte, un compuesto I y/o una sal de adición ácida del mismo.
- 10.

15. También proporciona esta invención un procedimiento para la producción de compuestos I y sus sales de adición ácida, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general II,



II

5. en la que R y x y tienen los respectivos significados anteriores, con acrilonitrilo en presencia de un aceptor de protones, y, cuando se requiere una sal de adición ácida, se lleva a cabo la salificación con un ácido orgánico o inorgánico en forma de por si conocida.

10. La denominación "conocido", tal como se emplea en este caso, indica un método actualmente en uso o descrito en la literatura sobre el asunto.

15. Como ejemplos de ácidos adecuados para la salificación pueden citarse los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, tartárico, succínico, maleico, málico, acético, benzoico, hexahidrobenzoico, metanosulfónico, fumárico, gálico e iodhídrico.

Las posibilidades de obtener variaciones de la molécula del ácido lisérgico y sus derivados, de los cuales los más importantes son los



- alcaloides naturales del cornezuelo de centeno y sus compuestos 9,10-dihidro, por medio de la sustitución química, son muy limitadas. Las conversiones químicas son difíciles debido a la tendencia de la molécula del ácido lisérgico a descomponerse, debido a su susceptibilidad hacia los ácidos, bases y agentes de oxidación, aún al oxígeno del aire y a la luz y debido a la facilidad con que se forman isómeros. Fué por lo tanto sorprendente encontrar que el radical cianoetílico podía ser introducido fácilmente en la posición 1 de la molécula del ácido lisérgico.
- 5.
- 10.

- El procedimiento de esta invención puede llevarse a cabo por ejemplo del modo siguiente:
- 15.
- 20.
- 25.

- 30.



- do tartárico acuoso. El compuesto I deseado se obtiene de la capa ácida acuosa, llevándose a cabo el aislamiento y la purificación de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo por cromatografía sobre óxido de aluminio y/o recristalización. Cuando se
5. usa acrilonitrilo como disolvente y un alcoholado sólido de metal alcalino como aceptor de protones, éste último puede simplemente ser separado por filtración, el acrilonitrilo se evapora y sus productos de polimerización se separan recogiendo el residuo
10. en cloroformo y cromatografiando la solución en cloroformo del producto en bruto.

- Los compuestos I son sólidos a la temperatura de ambiente. Dan reacciones cromáticas positivas con los reactivos de van Urk y Keller en matices que difieren de las reacciones correspondientes de los materiales iniciales.
- 15.

- Los compuestos I pueden usarse como compuestos intermedios en la producción de productos farmacéuticos o tienen por sí mismos propiedades farmacéuticas. Por lo menos algunos de ellos tienen una acción inhibitoria de la histamina de modo que pueden ser usados en el tratamiento de enfermedades psíquicas y reumáticas así como de alergias, inflamaciones y jaqueca. Se ha encontrado que
20. la (+)-butanolamida-(2') del ácido l-cianoetil-D-lisérgico tiene una acción inhibitoria de la serotonina especialmente fuerte.
- 25.

- En los siguientes ejemplos no limitativos todas las temperaturas se indican en grados
- 30.



centígrados. Los puntos de fusión están corregidos.

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

- 51 Se deja reposar una solución de 1 g de metiléster del ácido 9,10-dihidro-D-lisérgico en 10 cc de dioxano con 10 cc de acrilonitrilo y 0,05 g de hidróxido bencil-trimetil-amónico a la temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla se calienta por si misma ligeramente y se vuelve de color amarillo. La mezcla se sacude entonces entre éter y una solución acuosa de ácido tartárico al 1% y las bases, que han sido liberadas de la fase acuosa por medio de la adición de bicarbonato sódico, se recogen en cloroformo. La cristalización a partir de benceno del producto en bruto que queda después de la evaporación del cloroformo, proporciona agujas incoloras con un punto de fusión de 134-135°. $(\alpha)_D^{20} = -94^{\circ}$ (c = 0,5 en piridina). Reacción cromática de Keller: azul claro, más tenue que el material inicial. Reacción cromática de van Urk: rosa.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 2 - Dietilamida del ácido 1-cianoetil-D-lisérgico.

25. Se deja reposar una solución de 1 g de dietilamida del ácido D-lisérgico en 10 cc de dioxano con 10 cc de acrilonitrilo y 0.05 g hidróxido benciltrimetil-amónico durante dos horas a 20°. 30. La mezcla se calienta por si misma muy ligeramente



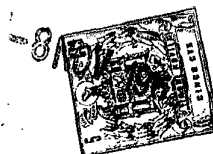
-7-

- y se vuelve amarilla. La mezcla se sacude luego entre éter y ácido tartárico acuoso al 1% y las bases que han sido liberadas de la fase acuosa por medio de la adición de bicarbonato sódico,
5. se recogen en cloroformo. El producto en bruto, obtenido por evaporación del disolvente, es cromatografiado sobre una columna de 50 g de óxido de aluminio. La dietilamida del ácido 1-cianoetil-D-lisérgico es lavada dentro del filtrado con
10. benceno que contenga 0.1% de etanol. $(\alpha)_D^{20} = + 14^\circ$ (c = 0.5 en piridina). Reacción cromática de Keller: azul claro. Reacción cromática de van Urk: gris tenue.

- Bioxalato: agujas microcristalinas
15. de un punto de fusión de 199-200° a partir de acetona. $(\alpha)_D^{20} = + 16^\circ$ (c = 0.4 en agua).

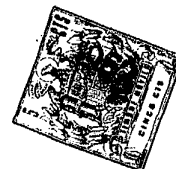
EJEMPLO 3: - 1-cianoetil-9,10-dihidro-ergocornina.

- Se calientan hasta ebullición y al reflujo 1.7 g de 9,10-dihidro-ergocornina con 10 cc de acrilonitrilo y 0.2 g de hidróxido bencil-trimetil-amónico durante dos horas. Luego se sacude la
20. mezcla entre ácido tartárico acuoso al 1% y éter y las bases en bruto, que han sido aisladas en
25. la forma usual, se cromatografían sobre una columna de 55 g de óxido de aluminio. La 1-cianoetil-9,10-dihidro-ergocornina es lavada dentro del filtrado con cloroformo absoluto y cristaliza a partir de acetato etílico en forma de pequeñas láminas conteniendo acetato etílico y con
- 30.



un punto de fusión de 177-179°. $(\alpha)_D^{20} = -26^\circ$
(c = 0,5 en piridina). Reacción cromática de Keller: azul claro tenue. Reacción cromática de van Urk: gris-rosa muy tenue.

5. EJEMPLO 4 - (+)-butanolamida-(2') del ácido 1-cianoetil-D-lisérgico.
- Se hierve durante 3 1/2 horas una solución de 5 g de (+)-butanolamida-(2') del ácido D-lisérgico en 150 cc de acrilonitrilo junto con 0,5 g de metilato sódico cristalino. La mezcla se filtra, se evapora en vacío hasta que tenga la consistencia de un jarabe, se recoge el residuo en 200 cc de cloroformo, se filtra nuevamente y el filtrado se evapora hasta sequedad, cromatografiándose el residuo sobre 240 g de óxido de aluminio. Se utiliza cloroformo que contenga 0,1% de alcohol para lavar primeramente el sub-producto y luego la (+)-butanolamida-(2') del ácido 1-cianoetil-D-lisérgico dentro del filtrado. Se obtienen prismas de un punto de fusión de 135-137° a partir de acetato etílico. $(\alpha)_D^{20} = -47^\circ$
(c = 0,5 en piridina).
10. Bimaltato: A partir de metanol/éter se obtienen agujas de un punto de fusión de 199-201°. $(\alpha)_D^{20} = +10^\circ$
(c = 0,2 en agua).
15. EJEMPLO 5 - (+)-butanolamida-(2') del ácido 1-cianoetil-9,10-dihidro-D-lisérgico.
- Se hierve durante una hora una solución de 5 g de (+)-butanolamida-(2') del ácido 9,10-dihidro-D-lisérgico y 1 g de metilato sódico cristalino en 150 cc de acrilonitrilo. La mezcla se filtra, se
- 20.
- 25.
- 30.



- evapora en un vacío hasta la consistencia de un jarabe, el residuo se recoge en 200 cc de cloroformo, se filtra nuevamente, el filtrado se evapora hasta sequedad y el residuo se cromatografía sobre 200 g de óxido de aluminio. Los subproductos se lavan dentro del filtrado con cloroformo que contenga 1% de alcohol y a continuación la (+)-butanolamida-(2') del ácido 1-cianoetil-9,10-dihidro-D-lisérgico es lavada dentro del filtrado con el mismo disolvente conteniendo 1-2% de alcohol. A partir de metanol/éter se obtienen agujas incoloras con un punto de fusión de 249-251°. $(\alpha)_D^{20} = -125^\circ$ (c = 0,5 en piridina).
- EJEMPLO 6 - 1-cianoetil-lisergol.
15. Se hierven 5 g de lisergol y 1,5 g de etilato sódico cristalino junto con 300 cc de acrilonitrilo durante 2 1/2 horas al reflujo. La mezcla se filtra, se evapora hasta sequedad en un vacío y el residuo se recoge en 200 g. de óxido de aluminio. Los sub-productos se lavan primeramente dentro del filtrado con cloroformo que contenga 0,5% de alcohol y luego el 1-cianoetil-lisergol se lava dentro del filtrado con cloroformo que contenga 1% de alcohol. El 1-cianoetil-lisergol cristaliza a partir de acetato etílico en forma de prismas con un punto de fusión de 148-149°. $(\alpha)_D^{20} = +29^\circ$ (c = 0,5 en piridina). Bimaleato: a partir de metanol/éter se obtienen agujas con un punto de fusión de 185-186°.
20. $(\alpha)_D^{20} = +90^\circ$ (c = 0,5 en agua).
- 25.
- 30.



EJEMPLO 7 - Dietilamida del ácido 1-cianoetil-6-metil-ergolenil-(8)-carbámico.

5. Se añade 0,1 g de etilato sódico cristalino a una solución de 1,6 g de dietilamida del ácido 6-metil-ergolenil-(8)-carbámico en 50 cc de acrilonitrilo, se agita la solución durante 10 minutos a 50° y luego se calienta al reflujo durante 1 hora. Después de haber destilado la porción mayor del acrilonitrilo, se sacude la mezcla
10. entre cloroformo y una solución de ácido tartárico al 1% y los productos de la reacción básicos, quehan sido aislados en la forma usual, se cromatografían sobre 100 g de óxido de aluminio. El compuesto cianoetílico se lava dentro del filtrado con cloroformo, que contenga 0,1% de alcohol.
15. El compuesto cianoetílico deseado cristaliza a partir de acetato etílico en forma de prismas con un punto de fusión de 198-200°.
20. Bimaleato: Agujas de metanol. Punto de fusión 175-176°. $(\alpha)_D^{20} = +48^\circ$ (c = 0.5 en agua). Reacción cromática de Keller: azul. Reacción cromática de van Urk: color salmón muy tenue.

EJEMPLO 8 - Etiléster del ácido 1-cianoetil-6-metil-isoergolenil-(8)-carbámico.

25. Se agita una solución de 1,9 g de etiléster del ácido 6-metil-isoergolenil-(8)-carbámico en 50 cc de acrilonitrilo junto con 110 mg de etilato sódico cristalino durante 15 minutos a la temperatura ambiente, luego durante media
30. hora a 50°, se añaden otros 50 mg de etilato só



- dico y la mezcla se calienta a 50° durante 45 minutos. Después de separar por destilación la porción mayor de acrilonitrilo, la mezcla se sacude entre cloroformo y una solución de ácido tartárico al 1%, después de lo cual el producto básico de la reacción, que ha sido aislado en la forma usual, es cristalizado a partir de metanol.
5. Se obtienen prismas con un punto de fusión de 129-141°. $(\alpha)_D^{20} = +280^\circ$ (c = 0,5 en piridina).
10. Reacción cromática de Keller: azul. Reacción cromática de van Urk: color salmón muy tenue.

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 dos solicitudes de Patente presentadas en Suiza, nº 13071/61 de 10 de noviembre de 1.961 y nº 11100/62 de 21 de septiembre de 1.962, 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:
20. "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS ERGOLENICOS Y ERGOLINICOS Y SUS SALES"; caracterizándose por lo siguiente:
- 25.
- 30.

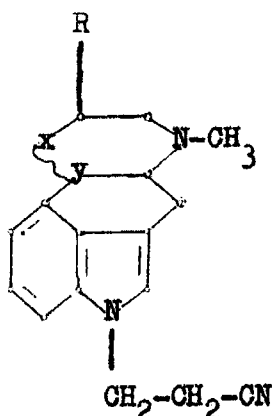
1ª - Procedimiento de obtención de

382271



-12-

nuevos derivados ergolénicos y ergolínicos y sus sales, que se ajustan a la fórmula general

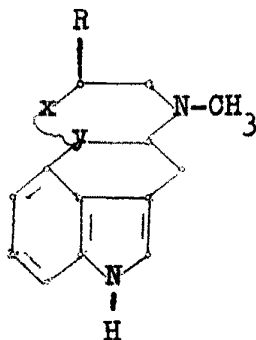


I

en la que R significa un radical alcóxicarbonilo, dialquilarbamoilo, hidroxialquilarbamoilo,

5. dialquilarureido o alcóxicarbonilamino, en el que la porción alquilar en cada caso contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, un radical hidroximetilo o un radical carbonilo substituído con el radical tripéptido de un alcaloide natural del cornezuelo de centeno, y

10. x y significa el radical $-\text{CH}=\overset{\text{O}}{\text{C}}$ o $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{H}$, y sus sales de adición ácida, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general II,



II

282271^{8 NC}



-13-

5. en la que R y x[~] y tienen los respectivos significados anteriores, con acrilonitrilo en presencia de un aceptor de protones, y, cuando se requiere una sal de adición ácida, se lleva a cabo la salificación con un ácido orgánico o inorgánico en forma de por sí conocida.

10. 2^a - Procedimiento de obtención de nuevos derivados ergolénicos y ergolínicos y sus sales, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

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

9. GONZALEZ ACEBO Y MODESTO
S. P.