

283570

PATENTE DE INVENCION

Case 1.619.



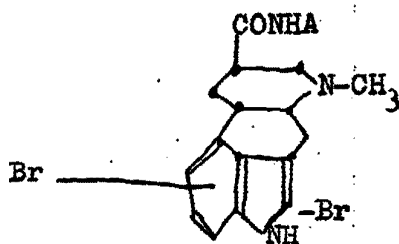
Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de obtención de derivados
del ácido 9,10-dihidro-D-lisérgico"

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

Esta invención proporciona compuestos
que se ajustan a la fórmula general I,



I

en la que A significa aquel radical de una amida de un aminoácido natural o éster alquílico.

(alquilo $C_1 - C_4$) de un aminoácido natural, restante después de la omisión del radical amino -



5. en la posición a, y sus sales de adición con ácidos y composiciones farmacéuticas que contengan, además de un soporte inerte, un compuesto I y/o una sal de adición con ácidos del mismo.

10. También proporciona esta invención un procedimiento para la producción de compuestos I y sus sales de adición con ácidos, caracterizado porque se hace reaccionar azida del ácido dibromo-9,10-dihidro-D-lisérgico con un compuesto de la fórmula general II,

15. NH_2A II

en la que A tiene el significado anterior, y si se desea una sal de adición con ácidos, se lleva a cabo la salificación en forma de por si conocida.

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

25. La azida del ácido dibromo-9,10-dihidro-D-lisérgico puede producirse convirtiendo hidrazida del ácido dibromo-9,10-dihidro-D-lisérgico en forma conocida para convertir una hidrazida en la correspondiente azida.

30. La hidrazida del ácido dibromo-9,10-dihidro-D-lisérgico puede producirse de acuerdo

283570



con esta invención, bromando un éster alquílic^o del ácido 9,10-dihidro-D-lisérgico (la porción alquílica conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono) es un disolvente orgánico inerte y convirtiendo esto en la hidrazida en forma de por si conocida.

- 5.
- El procedimiento de la producción puede llevarse a cabo, por ejemplo, como sigue: Se añade hidrobromuro de perbromuro de piridina a
10. una solución de éster alquílico del ácido 9,10-dihidro-D-lisérgico en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo ácido acético glacial, cloroformo o una mezcla de ambos. Se agita la mezcla por algún tiempo y luego se sigue la preparación en forma conocida. Sin embargo, la bromación también puede llevarse a cabo con otros -
15. agentes de bromación, por ejemplo N-bromo-succinimida o con bromo elemental. Aunque la adición de la cantidad teórica de agente de bromación es suficiente para la reacción, un exceso del
20. 10 - 20% aumenta el rendimiento.

- La hidrazida se produce calentando el éster alquílico del ácido dibromo-9,10-dihidro-D-lisérgico resultante con hidracina anhidra en
25. un baño de María y añadiendo agua caliente a la mezcla, cristalizando la hidrazida correspondiente al enfriar. La conversión de la hidrazida en la azida correspondiente se lleva a cabo en forma conocida con ácido nitroso. Con este fin se
30. vierte la solución en ácido acético de la hidra

2835701c

zida en ácido sulfúrico diluido, se añade la cantidad calculada de una solución acuosa de nitrito sódico mientras se enfría y se deja reposar la mezcla durante algún tiempo mientras se agita



5. a una temperatura baja. Se extrae la azida resultante con un disolvente inmiscible en agua, por ejemplo acetato etílico, de la mezcla de reacción que ha sido alcalinizada por la adición de carbonato sódico. La solución de la azida del ácido dibromo-9,10-dihidro-D-lisérgico resultante se seca y se añade una amida o un éster de un aminoácido natural, ya sea directamente o en un disolvente. Se sigue luego la preparación de la amida del ácido lisérgico resultante en forma conocida.
- 10.
- 15.

A la temperatura ambiente los compuestos I son compuestos sólidos y cristalinos que forman sales con ácidos orgánicos o inorgánicos.

- Los compuestos I pueden ser usados como
20. intermedios en la producción de preparaciones farmacéuticas o tienen por si mismos propiedades farmacéuticas. Por lo menos algunos de ellos tienen una acción oxitócica, la que en algunos casos, al efectuarse ensayos in situ e in vitro en el útero de conejos, se ha encontrado que es 30 a 40 veces más activa que Methergin (marca registrada). Algunos de los compuestos tienen un efecto midriático y potenciador de la narcosis. Se ha encontrado que la dibromo-9,10-dihidro-D-
- 25.
30. lisergilglicinamida tiene una acción oxitócica



particularmente marcada.

- En los siguientes ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados. Los puntos de fusión no están corregidos.
- 5.

EJEMPLO 1: Dibromo-9,10-dihidro-D-lisergil-glicinamida.

- Se añaden a 02 7,0 g de hidrobromuro de perbromuro de piridina a una solución de 2,84 g de éster metílico del ácido 9,10-dihidro-D-lisérgico en 50 cc de ácido acético glacial y 25 cc de cloroformo, se deja reposar la mezcla a la temperatura de ambiente durante una hora mientras se agita y luego se vierte sobre hielo. A continuación se lleva la mezcla a un valor pH de 8 - 9 con carbonato potásico y se extrae con cloroformo. El extracto clorofórmico, que ha sido concentrado a 50 cc, se filtra a través de una columna de 2 x 15 cc de óxido aluminico. Se retira el cloroformo con acetato etílico, cristalizando el éster metílico del ácido dibromo-9,10-dihidro-D-lisérgico. Punto de fusión 260-261°; $[\alpha]_D^{20} = -81.5^\circ$ (c = 0.5 en piridina).
- 10.
- 15.
- 20.

- Se calientan 6,4 g de éster metílico del ácido dibromo-9,10-dihidro-D-lisérgico junto con 30 cc de hidracina anhidra durante una hora en baño de María, se diluye la mezcla con 30 cc de agua caliente y la hidracida del ácido dibromo-9,10-dihidro-D-lisérgico, que cristaliza al enfriar, es separada por filtración. Punto de fu
- 25.
- 30.

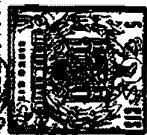
- sión 285º (descomposición). Se añade una solución de 4,42 g de hidracida del ácido dibromo-9,10-dihidro-D-lisérgico en 39 cc de ácido acético glacial a 125 cc de ácido sulfúrico 2 N mientras se agita. Se añaden 10,5 cc de una solución de nitrito sódico 1 N a la mezcla, que ha sido enfriada con hielo, dentro de un minuto y se deja reposar la mezcla durante media hora a 0º mientras se agita. Luego se añaden 300 cc de acetato etílico y una solución de 60 g de carbonato sódico en 200 cc de agua a la mezcla que luego se agita y la capa acuosa se extrae otras tres veces con acetato etílico. Los extractos combinados en acetato etílico (aproximadamente 1000 cc) se secan con carbonato potásico y se dejan reposar durante 5 minutos a la temperatura de ambiente bajo una presión de 12 mm Hg. Se añade una solución de 2,6 g de glicinamida en 80 cc de isopropanol a la solución resultante de la azida y se deja reposar durante 12 horas, con lo cual cristaliza la dibromo-9,10-dihidro-D-lisergil-glicinamida. Se obtiene el compuesto puro de una solución de una pequeña cantidad de ácido acético glacial, diluyendo con metanol y precipitando con amoníaco. Punto de fusión 297 - 298º. $[\alpha]_D^{20} = -77.4^\circ$ (c = 0.2 en piridina).

EJEMPLO 2: Ester metílico de dibromo-9,10-dihidro-D-lisergil-glicina.

- Se añade una solución de 250 mg de éster metílico de glicina en un poco de acetato



283570



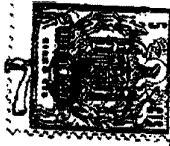
etilico a una solución de la azida producida en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1 y se deja reposar hasta el día siguiente. Después de la preparación usual, se obtiene el éster metílico de dibromo-9,10-dihidro-D-lisergil-glicina por cristalización a partir de metanol. Punto de fusión 276 - 277° y rotación específica $[\alpha]_D^{20} = -84,1^{\circ}$ (c = 0.2 en piridina).

10. EJEMPLO 3: Ester metílico de dibromo-9,10-dihidro-D-lisergil-L-fenilalanina.

El procedimiento se efectúa en la forma - descrita en el ejemplo 2, excepto que se emplean 500 mg de éster metílico de L-fenilalanina como el éster de aminoácido. El éster metílico de dibromo-9,10-dihidro-D-lisergil-L-fenilalanina se obtiene después de la preparación usual y cristalización a partir de metanol/acetona. Punto de fusión 197 - 200°, $[\alpha]_D^{20} = -80^{\circ}$ (c = 0.2 en piridina).

20. EJEMPLO 4: Dibromo-9,10-dihidro-D-lisergil-L-alaninamida.

Se añade una solución de 1,54 g de L-alaninamida en 40 cc de isopropanol a una solución de la azida que ha sido producida en la forma descrita en el ejemplo 1. Se deja reposar la mezcla a la temperatura de ambiente hasta el día siguiente, luego se sacude con una solución diluida de bicarbonato y la fase orgánica, que ha sido secada sobre carbonato potásico, se evapora hasta sequedad en un vacío. Se convierte el producto en bruto al tartrato con fines de purificación. (Prismas de me



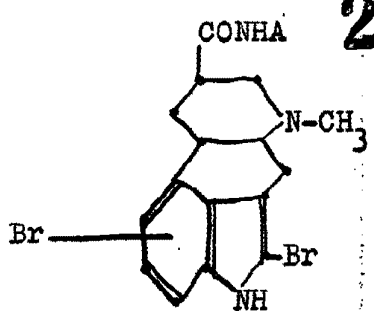
tanol, punto de fusión 239-241°). La base pura obtenida del mismo es difícilmente soluble en la mayoría de los disolventes orgánicos. Punto de fusión 286 - 290° (descomposición). $[\alpha]_D^{20} = -91°$

5. (c = 0.25 en piridina). Reacción cromática de Keller: violeta, al sacudir azul. Reacción cromática de van Urk: negativa.

NOTA

- Descrita suficientemente la naturaleza
10. 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
15. constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con fechas de 22 de diciembre de 1961 y de 10 de octubre de 1962. bajo los números 14919/61 y 11891/62 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los
20. 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 obtención de derivados del ácido 9,10-dihidro-D-lisérgico"; caracterizándose por lo siguiente:
25. 1º.- "Procedimiento de obtención de derivados del ácido 9,10-dihidro-D-lisérgico" que se ajustan a la fórmula general I,

283570



5. en la que A significa aquel radical de una ami
da de un aminoácido natural o éster alquílico
 (alquilo C₁ - C₄) de un aminoácido natural, res
tante después de la omisión del radical amino
 en la posición y sus sales de adición con áci
 dos, caracterizado porque se hace reaccionar
 azida del ácido dibromo-9,10-dihidro-D-lisérgi
 co con un compuesto de fórmula general II,



II

10. en la que A tiene el significado anterior, y,
 si se desea una sal de adición con ácidos, se
 lleva a cabo la salificación en forma de por si
 conocida.

15. 2ª.- Procedimiento, según lo especificado en -
 la reivindicación 1ª, en el que se produce la
 azida del ácido dibromo-9,10-dihidro-D-lisérgi
 co convirtiendo hidrazida del ácido dibromo-9,10
 dihidro-D-lisérgico en forma conocida para con-
 vertir una hidrazida en la correspondiente azi-
 da.

20. 3ª.- Procedimiento, según lo especificado en -
 la reivindicación 2ª, en el que se produce la
 hidrazida del ácido dibromo-9,10-dihidro-D-lisér
 gico por bromación de un éster alquílico del áci
 do 9,10-dihidro-D-lisérgico, la porción alquíli-
 ca conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, en un
 25.

283570

- 10 -

disolvente orgánico inerte y conversión en la hidrazida en forma de por sí conocida.

- 4º.- "Procedimiento de obtención de derivados - del ácido 9,10-dihidro-D-lisérgico"; tal y como queda substancialmente descrita en la presente Memoria.
- 5.

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

Madrid,



20 DIC 1932

SANDOZ, A.G.,

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI