

289110

PATENTE DE INVENCION

Case 1673.



289110

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento para la producción de nuevos uretanos"

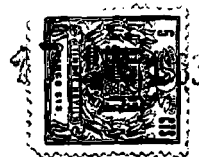
-----

*Solicitante:*

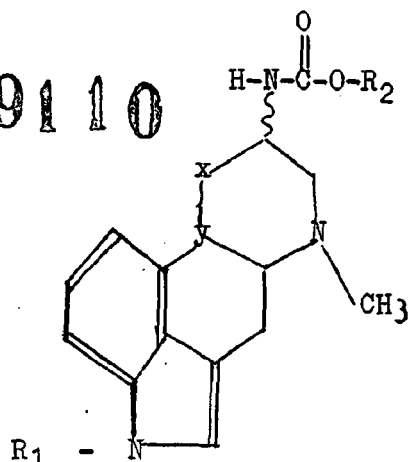
SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en  
Basilea, Suiza.

-----

La presente invención se relaciona con  
un procedimiento para la producción de nuevos ure-  
tanos de fórmula general I,

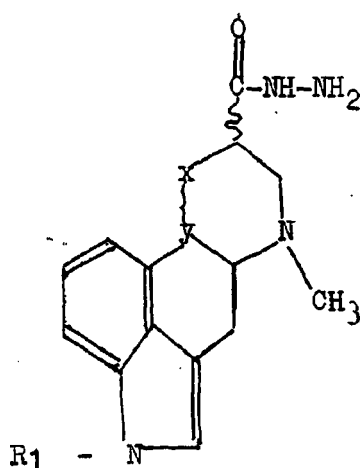


289110



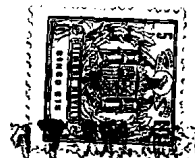
5. en la que  $R_1$  representa un grupo alquilo o aralquilo inferior,  $R_2$  representa un grupo alquilo, aralquilo o cicloalquilo, pudiendo el grupo alquilo ser substituído por halógeno, hidroxilo o un grupo amino, y  $x$  y representa un grupo  $-CH=C$  o  $-CH_2-CH$ .

De acuerdo con este invento, se producen los nuevos uretanos de fórmula I por conversión de una hidrazida de fórmula general II,



10. en la que  $R_1$  y  $x$  y tienen el significado antes indicado, a través de la azida, en el correspondiente isocianato y por reacción de dicho isocianato con

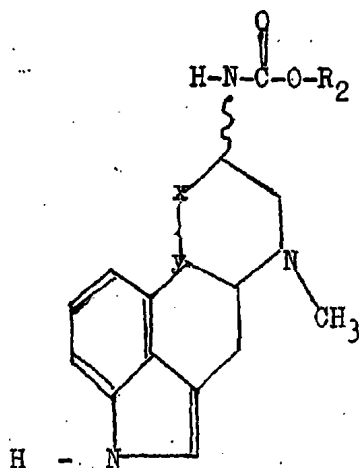
289110 - 3 -



un compuesto de fórmula general III,

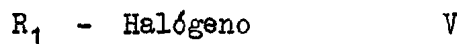


en la que  $R_2$  tiene el significado arriba indicado,  
o por reacción de un uretano de fórmula general IV,



IV

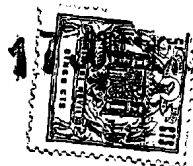
5. en la que  $R_2$  y  $x$  y  $y$  tienen el significado antes  
indicado, con un compuesto de fórmula general V.



en la que  $R_1$  tiene el significado antes indicado.

10. El procedimiento de este invento puede  
llevarse a cabo como sigue: Se enfría hasta  $0^\circ \text{C}$   
la solución de un compuesto de fórmula general II  
en ácido diluido. se añade una solución acuosa de  
nitrito sódico y se añade a gotas y a una tempera-  
tura de  $0 - 5^\circ$ , ácido diluido. Después de algunos  
minutos se cubre con una capa de disolvente orgáni-  
co no miscible con agua (por ejemplo benceno) y se  
añade solución acuosa de bicarbonato sódico hasta  
15. que la mezcla de una ligera reacción alcalina.

289110<sup>-4</sup>



5. La solución de azida ácida así obtenida se seca a temperatura elevada sobre sulfato sódico, se calienta por breve tiempo hasta ebullición, luego se añade un compuesto de fórmula general III y con el fin de completar la formación de uretano se mantiene nuevamente a ebullición por breve tiempo. El producto bruto obtenido después de la evaporación del disolvente, es purificado por métodos conocidos, por cristalización y/o adsorción cromatográfica.

10.

Para la sustitución directa de los uretanos de fórmula general IV en la posición 1, se tratan estos compuestos en amoníaco líquido con un alcanolato de metal álcali y se hace reaccionar la sal de metal álcali resultante, en el mismo disolvente, con un compuesto halógeno orgánico de fórmula general V. A continuación se separa el amoníaco por evaporación, se recoge el residuo en un disolvente binario, por ejemplo cloruro metilénico y agua, y se purifica de acuerdo con métodos conocidos, por cristalización y/o adsorción cromatográfica.

15.

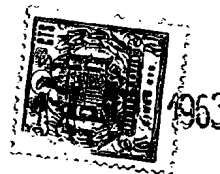
20.

A la temperatura ambiente, los nuevos uretanos son compuestos sólidos que cristalizan fácilmente, los que con ácidos orgánicos u inorgánicos forman sales fácilmente cristalizables y generalmente solubles en agua.

25.

Con el reactivo de Keller (cloruro férrico conteniendo ácido acético glacial y ácido sulfúrico concentrado) dan una coloración característica azul violáceo. Con el reactivo de Van Urk dan

30.



289110<sup>-5</sup> -

coloración azul intensa, la que es positiva aún con solo una pequeña cantidad del reactivo (algunos  $\gamma$ ).

5. Los nuevos uretanos producidos de acuerdo con el procedimiento de este invento no pueden ser convertidos en sus fórmulas isómeras por la acción de solución acuosa de hidróxido sódico o ácido fosfórico, por lo cual se diferencian de los otros derivados del ácido lisérgico.

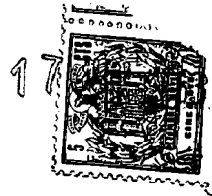
10. Los uretanos producidos de acuerdo con este invento son fuertes antagonistas de la serotonina y poseen además una acción analéptica. También pueden ser usados como productos intermedios en la producción de otras preparaciones farmacéuticas.

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

20. EJEMPLO 1: Ester etílico del ácido (1,6-dimetil-8-aminoergolenil)-carbámico.

25. Se disuelven 1,48 g de hidrazida del ácido 1-metil-D-lisérgico en 50 cc de ácido clorhídrico 0.1N, se enfría la solución a 0° y se añaden 5 cc de solución acuosa de nitrito sódico 1 N, mientras se agita. Después de 3 minutos, se añade a gotas y mientras se agita bien a 0°, 5 cc de ácido clorhídrico 1 N, se cubre la solución acuosa durante 5 minutos con 200 cc de benceno y se añade solución acuosa saturada de bicarbonato sódico helada, en tal cantidad que la mezcla de la reacción

30.



289110

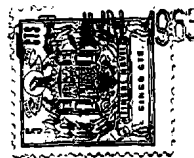
- 6 -

- indique una ligera reacción alcalina. Después de separada la fase acuosa, se extrae dos veces, cada 200 cc de benceno, se lavan las soluciones bencénicas combinadas, hasta nuestro, con solución diluída, helada, de cloruro sódico acuoso, se seca exhaustivamente dos veces sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se calienta rápidamente hasta la temperatura de ebullición y se hierve 5 minutos con reflujo. Luego se añaden 100 cc de etanol absoluto y se mantiene la mezcla de reacción a ebullición durante otros 5 minutos. El residuo que queda después de la evaporación de los componentes volátiles, es ulteriormente purificado por cromatografía sobre 50 g de óxido de aluminio. La elución con 70% de cloruro metilénico y 30% de benceno proporciona el uretano deseado, el que después de ser recristalizado de benceno, tiene un punto de fusión de 196-197° (descomposición). Agujas incoloras; reacción cromática de Keller azul violáceo;  $[\alpha]_D = +42^\circ$  (cloroformo).

20. EJEMPLO 2: Ester etílico del ácido  
(1,6-dimetil-8-aminoisergolenil)-carbámico.

- En forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, se convierten 2,0 g de hidrazida del ácido 1-metil-D-isolisérgico en el uretano con 50 cc de etanol absoluto y se purifica cromatografiando dos veces sobre 400 g de óxido de aluminio. Se lava el uretano dentro del filtrado con una mezcla de 75 % de cloruro metilénico y 25 % de benceno y se purifica por recristalización de benceno: cristales esféricos de un punto de fusión de 177-178° (descom-

289110-7-



posición);  $[\alpha]_D = +322^\circ$  (en cloroformo). Reacción cromática de Keller azul violáceo.

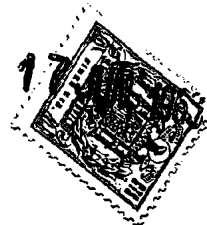
EJEMPLO 3: Ester ciclohexílico del ácido (1,6-dimetil-8-amino-isoergolenil)-carbámico.

5. En forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, se convierten 3,0 g de hidrazida del ácido 1-metil-D-isolisérgico en el uretano con 50 g de ciclohexanol absoluto. El tiempo de reacción del isocianato con el ciclohexanol se aumenta a 2 horas,
10. a  $80^\circ$ , debido a que el ciclohexanol tiene una reacción más lenta. Después de evaporar los componentes volátiles, se elimina el ciclohexanol menos volátil, en un alto vacío, y se cromatografía el residuo sobre 600 g de óxido de aluminio. Se eluye
15. el uretano con una mezcla de cloruro de metilénico/benceno 2:1 y se purifica por recristalización de etanol: placas romboidales, incoloras, de un punto de fusión de  $137-138^\circ$ ;  $[\alpha]_D = +267^\circ$  (en cloroformo). Reacción cromática de Keller azul violáceo.

20. EJEMPLO 4: Ester bencílico del ácido (1,6-dimetil-8-amino-ergolenil)-carbámico.

25. En forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, se convierten 2,5 g de hidrazida del ácido 1-metil-D-lisérgico en el uretano con 50 g de alcohol bencílico absoluto. El tiempo de reacción del isocianato con el alcohol bencílico es de 90 minutos, la temperatura de reacción  $80^\circ$ . Después de evaporar el disolvente, se elimina el exceso de alcohol bencílico en un alto vacío y se recristaliza el residuo de alcohol: agujas incoloras, punto de fusión
- 30.

289110 - 8 -



165-166°;  $[\alpha]_D = +35^\circ$  (en cloroformo). Reacción cromática de Keller azul violáceo.

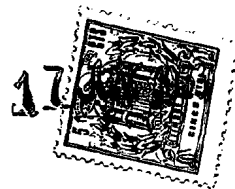
EJEMPLO 5: Ester bencílico del ácido (1,6-dimetil-8-amino-isoergolenil)-carbámico.

5. En forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, se convierten 2,96 g de hidrazida del ácido 1-metil-D-isolisérgico en el uretano con 50 g de alcohol bencílico absoluto; (el tiempo de reacción del isocianato con el alcohol bencílico a 80° es de 1 hora). El exceso de alcohol bencílico que todavía queda después de la eliminación del disolvente, se elimina por calentamiento en un altovacío y el residuo de cromatografía sobre 500 g de óxido de aluminio. Se eluye el uretano con una mezcla de cloruro metilénico/benceno 3:1 y se purifica por recristalización de alcohol: agujas de un punto de fusión de 153-154°,  $[\alpha]_D = +266^\circ$  (en cloroformo); reacción cromática de Keller azul violáceo.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 6: Ester  $\beta$ -cloro-etílico del ácido (1,6-dimetil-8-amino-isoergolenil)-carbámico.

20. En forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, se convierten 3,0 g de hidrazida del ácido 1-metil-D-isolisérgico en el uretano con 50 cc de clorhidrina etilénica. El tiempo de reacción del isocianato con la clorhidrina etilénica es de 5 minutos a 80°. La solución bencénica, enfriada a la temperatura de ambiente, es extraída una serie de veces con una solución de  $\text{NaHCO}_3$  con el fin de eliminar la clorhidrina etilénica y luego con agua.
- 25.
30. Se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evapora el benceno. Se

289110<sup>9</sup>-



5. cromatografía el residuo sobre 375 g de óxido de aluminio y después de eluir el uretano con cloruro metilénico, se recristaliza de benceno: hojitas que en combinación forman drusas; punto de fusión 147-149;  $[\alpha]_D = +252^\circ$  (en cloroformo); reacción cromática de Keller azul violáceo.

EJEMPLO 7: Ester glicólico del ácido (1,6-dimetil-8-amino-isoergolenil)-carbámico.

10. En forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, se convierten 2,96 g de hidrazida del ácido 1-metil-D-isolisérgico en el uretano con 100 cc de glicol etilénico absoluto (el tiempo de reacción del isocianato con el glicol etilénico es de 1 hora a 80°). Con el fin de eliminar el glicol etilénico,
15. se sacude la solución bencénica, enfriada, tres veces con agua y luego se separa el disolvente por destilación a presión reducida. Se cromatografía el residuo sobre 160 g de óxido de aluminio y se lava el uretano de la columna en el filtrado con cloruro metilénico que contiene 0,2 % de metanol. Se recristaliza de benceno y una pequeña cantidad de heptano: punto de fusión 150°;  $[\alpha]_D = +260$  (en cloroformo); reacción cromática de Keller azul violáceo.

25. EJEMPLO 8: Ester N-dietilamino-etílico del ácido (1,6-dimetil-8-amino-ergolenil)-carbámico.

30. En forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, se convierten 2,0 g de hidrazida del ácido 1-metil-D-lisérgico en el uretano con 40 g de etanol dietilamínico (el tiempo de reacción es de 5 minutos a 80°). Después de separar los componentes



5. volátiles de la reacción, en un vacío, se cromatografía el residuo sobre 560 g de óxido de aluminio. Se eluye el uretano con cloruro metilénico y se recristaliza de benceno/heptano: punto de fusión 95,5-96,5°;  $[\alpha]_D = +35^\circ$  (en cloroformo); reacción cromática de Keller azul violáceo.

EJEMPLO 9: Ester N-dietilamino-etílico del ácido (1,6-dimetil-8-amino-isoergolenil)-carbámico.

10. En forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, se convierten 2,0 g de hidrazida del ácido 1-metil-D-isolisérgico en el uretano con 45 g de etanol dietilamínico (el tiempo de reacción es de 5 minutos a 80°). Después de retirar el benceno y el exceso de etanol dietilamínico, en un vacío, se cromatografía el residuo sobre 460 g de óxido de aluminio, se eluye el uretano con cloruro metilénico y se recristaliza de benceno/heptano: punto de fusión 116,5-117°;  $[\alpha]_D = +255^\circ$  (en cloroformo). Reacción cromática de Keller azul violáceo.

15. EJEMPLO 10: Ester n-propílico del ácido (1-bencil-6-metil-8-amino-ergolil)-carbámico.

20. En forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, se convierten 2,5 g de hidrazida del ácido 1-bencil-9,10-dihidro-lisérgico en uretano con 50 cc de n-propanol absoluto (el tiempo de reacción del isocianato con el n-propanol es de 5 minutos a 80°). El residuo que queda después de separar los componentes volátiles por succión, se cromatografía sobre 100 g de óxido de aluminio, el uretano se eluye con cloruro metilénico y se recristaliza de cloruro metilénico/hep-
- 25.
- 30.

289110

- 11 -



tano: punto de fusión 186-187°;  $[\alpha]_D = -68^\circ$  (en cloroformo); reacción cromática de Keller azul.

EJEMPLO 11: Ester metílico del ácido (1,6-dimetil-8-amino-ergolil)-carbámico.

5. En forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, se convierten 1,195 g de hidrazida del ácido 1-metil-9,10-dihidro-lisérgico en el uretano con 100 cc de metanol absoluto (temperatura de reacción 80°, tiempo de reacción del metanol con el isocianato 5 minutos). Después de separar los componentes volátiles por succión en un vacío, se cromatografía el residuo sobre 50 g de óxido de aluminio. Se eluye el uretano con cloruro metilénico y se recristaliza de benceno. Punto de fusión 243-246°;  $[\alpha]_D = -59,7^\circ$ ;
10. reacción cromática de Keller azul de cobalto, agujas incoloras.
- 15.

EJEMPLO 12: Ester etílico del ácido (1,6-dimetil-8-amino-isoergolenil)-carbámico.

20. A una solución de 1,5 g de potasio en 100 cc de amoníaco líquido se añaden a gotas y mientras se agita 3,1 g de butanol terciario absoluto en 15 cc de éter absoluto, con lo cual desaparece el color azul de la solución dentro de algunos minutos. A continuación se añaden 2,0 g de éster etílico del ácido (6-metil-8-amino-isoergolenil)-carbámico, finamente pulverizado, y se sigue agitando a -45° durante 15 minutos, con lo cual se disuelve parcialmente el uretano, adquiriendo un color verde, fluorescente. Luego se vierte de una vez una solución de 5,5 g de ioduro metílico en 5 cc de éter absoluto sobre la mezcla y
- 25.
- 30.



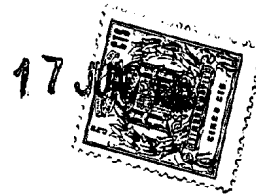
- se deja reaccionar ésta durante 100 minutos a una temperatura de  $-45^{\circ}$  a  $-50^{\circ}$ . Para el trabajado ulterior se separa el amoníaco por succión en un vacío, se recoge el residuo en cloruro metilénico y agua y se cromatografía la solución sobre 400 g de óxido alu-
5. mánico. El éster etílico del ácido (1,6-dimetil-8-amino-isoergolenil)-carbámico se eluye con cloruro metilénico/benceno 2:1 y es obtenido en forma pura por cristalización de benceno: cristales esféricos de
10. un punto de fusión de  $177-178^{\circ}$ . Al mezclarse con el éster etílico del ácido (1,6-dimetil-8-amino-isoergolenil)-carbámico, producido de acuerdo con el Ejemplo 2, el punto de fusión no indica depresión.  $[\alpha]_D = +314^{\circ}$  (en cloroformo); los espectros infrarojo y ultravioleta son idénticos a los espectros del material de
15. comparación.

- EJEMPLO 13: Ester propílico del ácido (1,6-dimetil-8-amino-ergolenil-carbámico y Ester propílico del ácido (1,6-dimetil-8-amino-isoergolenil)-carbámico.
- 20.

- En forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, se convierten 4,48 g de hidrazida del ácido 1-metil-D-lisérgico en la azida, la solución bencénica de ésta se hierve otros 5 minutos. El residuo que queda después de la evaporación de los
25. componentes volátiles es separado en los dos isómeros por medio de la cromatografía sobre 40 partes de óxido de aluminio.

- Ester propílico del ácido (1,6-dimetil-8-amino-isoergolenil-carbámico.
- 30.

289110<sup>13</sup> -



- La forma iso migra más rápidamente a través de la columna y es lavada dentro del filtrado con benceno. Cristaliza de benceno/éter, punto de fusión 130-132°. Reacción cromática de Keller: azul oscuro.
5. Reacción cromática de Van Urk: violeta.  $[\alpha]_D^{20} = +308^\circ$  (en piridina).

Ester propílico del ácido (1,6-dimetil-8-amino-ergolenil)-carbámico.

- Este compuesto se adhiere más fuertemente a la columna y es lavado dentro del filtrado con cloroformo. Cristaliza de benceno/éter de petróleo, punto de fusión 141-143°. Reacción cromática de Keller: azul oscuro. Reacción cromática de Van Urk: violeta.
10.  $[\alpha]_D^{20} = +43^\circ$  (en piridina).

15. EJEMPLO 14: Ester metílico del ácido (1,6-dimetil-8-amino-ergolenil)-carbámico y éster metílico del ácido (1,6-dimetil-8-amino-isoergolenil)-carbámico.

- En forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, se convierten 4,48 g de hidrazida del ácido 1-metil-D-lisérgico en la azida, la solución bencénica de ésta se hierve nuevamente durante 5 minutos. El residuo que queda después de la evaporación de los componentes volátiles, se separa en los dos isómeros por medio de la cromatografía sobre 100 partes de óxido de aluminio.
- 20.
- 25.

Ester metílico del ácido (1,6-dimetil-8-amino-isoergolenil)-carbámico.

- La forma iso migra más rápidamente a través de la columna y es lavada dentro del filtrado con cloroformo. Cristaliza de benceno/éter, punto de fu-
- 30.



sión 159-161°.

289110

Reacción cromática de Keller: azul oscuro. Reacción cromática de Van Urk: violeta.  $[\alpha]_D^{20} = +325^\circ$  (en piridina).

5. Ester metílico del ácido (1,6-dimetil-8-amino-ergolenil)-carbámico.

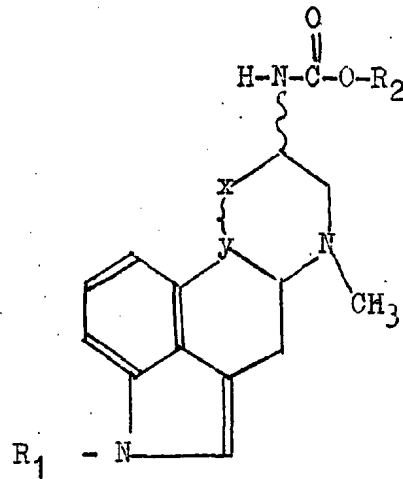
Este compuesto se adhiere algo más fuertemente a la columna y es lavado dentro del filtro con cloroformo y 0,2% de etanol. Cristaliza de cloro-

10. formo/éter, punto de fusión 191-193°. Reacción cromática de Keller: azul oscuro. Reacción cromática de Van Urk: violeta.  $[\alpha]_D^{20} = +55^\circ$  (en piridina).

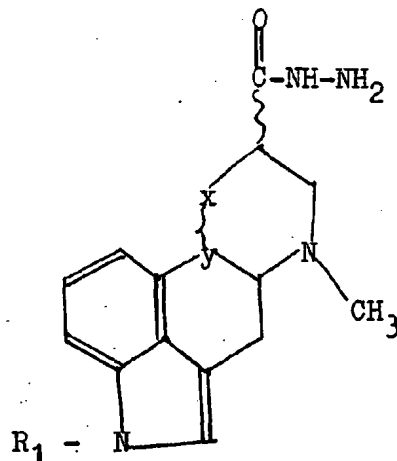
NOTA

15. 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
20. se refiere a una Solicitud de Patente presentada en Suiza con fecha 18 junio de 1.962, nº 7287/62 acogéndose, 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
25. lo que solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS URETANOS"; caracterizándose por lo siguiente:

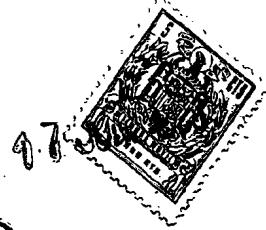
1ª.- "Procedimiento para la producción de nuevos uretanos" de fórmula general I,



en la que  $R_1$  significa un grupo alquilo o aralquilo inferior,  $R_2$  significa un grupo alquilo, aralquilo o cicloalquilo inferior, pudiendo el grupo alquilo ser substituído por halógeno, hidroxilo o un grupo amino, y  $x$  y  $y$  representa el grupo  $-CH=C$  o  $-CH_2-CH$ , caracterizado porque se convierte una hidrazida de fórmula general II,



en la que  $R_1$  y  $x$  y  $y$  tienen el significado anterior en el isocianato correspondiente a través de la azida y se hace reaccionar dicho isocianato con un compues-

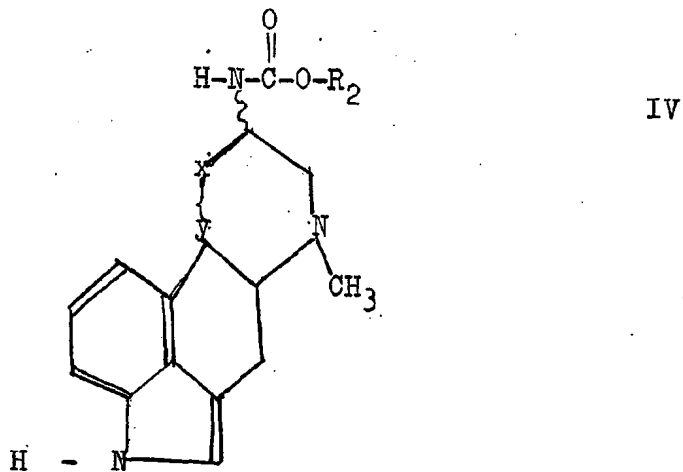


to de fórmula general III,

289110



en la que  $R_2$  tiene el significado anterior, o porque se hace reaccionar un uretano de fórmula general IV,



5. en la que  $R_2$  y  $x$  y tienen el significado anterior, con un compuesto de fórmula general V,



en la que  $R_1$  tiene el significado anterior.

2ª.- Procedimiento para la producción de nuevos uretanos, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria .

10.

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

Madrid,

7 JUN 1920

SANDOZ, A.G.,

J. GOMEZ ACEBO Y MODESTO