

PATENTE DE INVENCION  
=====

Case 1945/DIV.

37/ST/MK.

310833



*Memoria Descriptiva*

*sobre*

" PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS  
DE AMIDAS HETEROCICLICAS "

=====

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

=====

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos de fórmula general I, donde  $R_1$  significa hidrógeno o un radical alquilo inferior de 1 a 5. 4 átomos de carbono y  $R_2$  hidrógeno, un radical al-



MAR. 1965

quilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono o un radical 2-hidroxi-  
alquilo de 2 a 8 átomos de carbono o el grupo  $-N \begin{matrix} / R_1 \\ \backslash R_2 \end{matrix}$  significa el resto triptéu-  
rico de un alcaloide del cornezuelo pépturico del tipo ergotamínico y sus sales de adición de ácido.

5.

De acuerdo con la presente invención los compuestos de fórmula general I y sus sales de adición de ácido se obtienen reaccionando un derivado ácido funcional, capaz de reacción, del ácido de fórmula II con un amina de fórmula general III, donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado de arriba, y los compuestos de fórmula general I así obtenidos, en caso dado, se transformen en sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos.

10.

15.

Como derivado ácido funcional, capaz de reacción, del ácido de fórmula II entra ante todo en consideración el cloruro del ácido, el azuro del ácido y el anhídrido de este ácido con ácido sulfúrico, el primero en forma de su hidrocioruro.

20.

Una forma de ejecución del procedimiento según la presente invención, consiste por ejemplo en que el hidrocioruro del cloruro del ácido de fórmula II se deje reaccionar con una amina de fórmula general III en un disolvente inerte -

25.

orgánico y en presencia de aceptor de ácido, ventajosamente bajo enfriamiento, Como disolvente orgánico se puede emplear por ejemplo el cloruro metilénico o el cloroformo, como medio aceptor un exceso de la amina de fórmula general III o los compues-

30.

tos orgánicos tales como por ejemplo piridina y -

310833



- 3 -

- amina trimetílica o compuestos inorgánicos, tal como por ejemplo, carbonato potásico. La reacción ha terminado en la mayoría de los casos después de 1/4 - 1 hora, repartiendo entonces la mezcla de reacción, mediante agitación, entre una solución acuosa alcalina y un disolvente inerte, no miscible con agua. Como solución acuosa alcalina se puede emplear por ejemplo una solución de sosa acuosa, como disolvente orgánico cloroformo o éster acético. La fase acuosa se separa, se seca y se evapora en vacío.
5. Del residuo que queda se aísla el compuesto de fórmula I, y se limpia, por ejemplo mediante cromatografía y/o cristalización, y en caso dado, se transforma mediante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos en una de sus sales de adición de ácido.
10. El hidrocloreto del cloruro de ácido empleado para la reacción se puede obtener del ácido libre de fórmula II, por ejemplo mediante reacción con una solución de pentacloruro fosfórico en oxiclорuro fosfórico : se suspende el ácido II en una solución de pentacloruro de fósforo en oxiclорuro de fósforo recién destilado y se calienta durante algunos minutos a 50-80°. Otra forma de ejecución del procedimiento consiste en diluir una solución enfriada con hielo de tricloruro fosfórico en tetrahidrofurano abs. con cloroformo abs; bajar la temperatura de esta solución de nuevo a + 5°, agregar ácido finamente pulverizado de fórmula II y agregar nuevamente cloroformo y, manteniendo esta temperatura gotear una solución de pentacloruro
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



de fósforo recién sublimado en tricloruro de fósforo, seguir agitando algunas horas a 0° en la -  
obscuridad, verter la mezcla de reacción en éter  
de petróleo abs. filtrar inmediatamente a vacío  
y lavar ulteriormente el producto con otra por-  
ción de éter de petróleo.

El ácido de fórmula II empleado co-  
mo material de partida es asimismo nuevo y se pue-  
de obtener, por ejemplo, según el siguiente proce-  
dimiento que, a su vez, también forma parte de la  
presente invención. El tosilato de fórmula V ob-  
tenido por reacción del lisergol de fórmula IV  
con cloruro de ácido toluenosulfónico en solución  
piridínica se transforma, mediante calentamiento,

en una solución de cianuro alcalino en solución  
acuosa de formamida dimetílica, en el nitrilo de  
fórmula VI, que, a su vez, se puede saponificar  
fácilmente el ácido carboxílico de fórmula II. Es-  
ta saponificación se puede realizar por ejemplo con  
ayuda de un hidróxido alcalino en una mezcla hir-  
viendo de dióxano/etanol/agua.

Otra forma de ejecución del procedi-  
miento de la presente invención consiste en reac-  
cionar una solución de azuro del ácido de fórmula  
II en un disolvente inerte tal como éter, cloroformo,  
benceno y similares, convenientemente en presen-  
cia de un aceptor de ácido, a temperaturas entre 0  
y 20°, preferentemente a 5 - 10° con un exceso del  
compuesto amínico III. Como aceptor de ácido puede  
servir el mismo exceso en III o aminas terciarias,



tal como el aminotriétflica o potasa.

5. Terminada la reacción se agita entre agua y el disolvente empleado la fase orgánica se seca, el disolvente se evapora y el residuo se limpia mediante cristalización y/o cromatografía o mediante formación de sal con un ácido orgánico o inorgánico.

10. El azuro del ácido de fórmula II se obtiene esterificando éste primeramente en suspensión de metanol/acetona con diazometano, agitando después el éster metílico en bruto durante cinco horas a 50° en hidracina/n-propanol y poco dihidrocloruro de hidracina hasta tener la consistencia de jarabe, evaporando el disolvente, agitando el residuo entre solución de sosa y cloroformo y finalmente cristalizando la hidracida mediante concentración por evaporación de la solución clorofórmica secada y adición de éter de petróleo. La transformación en el azuro se efectúa mediante
15. tratamiento de una solución de hidracida en solución diluida de ácido clorhídrico con nitrito sódico y agitación interior con un disolvente inerte no miscible con agua.

20. Los compuestos obtenidos según la presente invención de fórmula general I son sustancias cristalizadas a temperatura ambiente que con ácidos orgánicos o inorgánicos forman sales, a temperatura ambiente por lo general cristalizadas. Tales sales son por ejemplo los hidroccloruros, hidrobromuros,
25. sulfatos, fosfatos, fumaratos, maleinatos, malatos,
- 30.



acetatos o tartratos.

- Los compuestos de fórmula general I dan con los reactores según Keller y en las reacciones de color según van Urk unas idénticas a las de los derivados del ácido lisérgico correspondientes. Contrario a los compuestos de la serie del ácido lisérgico, que muy fácilmente isomerizan a los correspondientes compuestos del ácido isolisérgico, en los compuestos de fórmula general I, el resto de ácido acético en la posición 8 no se traspone de la posición ecuatorial a la asial.
- 5.
- 10.

- Los compuestos obtenidos según la presente invención se caracterizan por destacadas propiedades inhibidoras de serotonina, oxiócicas, reductoras de la presión sanguínea, adrenolíticas, y estimuladoras del sistema central.
- 15.

Estos efectos están en comparación con las amidas del ácido lisérgico correspondientes, más específicamente destacadas.

- Los compuestos se pueden emplear por lo tanto, para el tratamiento de jaquecas, perturbaciones de la circulación de la sangre, hipertensión, enfermedades psíquicas así como para contracción del útero pre- u postpartal.
- 20.

- Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos, solos o en formas medicamentosas correspondientes para la administración oral o parental. Para la obtención de medicamentos adecuados se elaboran los compuestos con materiales auxiliares orgánicos o inorgánicos, farmacológicamente
- 25.
- 30.



- indiferentes. Como materiales auxiliares se emplean por ejemplo para tabletas y grageas : lactosa, fécula, talco, ácido estarinico, etc.
5. para jarabe : solución de azucar, invertosa, glucosa y otras.  
para preparados inyectables : agua, alcoholes, glicerina, aceites vegetales y similares.  
para supositorios : aceites y ceras naturales o endurecidas y otros más.
10. Además pueden contener los preparados medios de conservación adecuada, de estabilización y humectación, facilitadores de la solución, edulcorantes y colorantes, aromatizantes, etc.
15. La dosis del compuesto de fórmula general I, a administrar diariamente, deberá ser de 0,5 hasta 5 mg.
- En los ejemplos siguientes, que aplican la ejecución del procedimiento, pero que de ninguna forma limitan el alcance de la invención, se indican todas las temperaturas en centígrados y están corregidas.
20. Ejemplo I  
Amida dietilica del ácido 6-metil-ergolenil-(8)-acético.
25. 4,4 g de ácido 6-metil-ergolenil-(8)-acético secado en el alto vacio se recubre con una solución de 40º de temperatura de 3,3 g de PCL<sub>5</sub> en 100 ml de POCL<sub>3</sub> recién destilado sobre quinolina ,
30. la mezcla de reacción se agita durante 10 minutos



- se calienta aún durante 2 minutos en un baño caliente de 70° y se deja enfriar durante otros 10 minutos. El precipitado, un polvo gris claro, se filtra, se lava a fondo con éter de petróleo abs. y se seca a 80° en vacío. P.f. del hidrocioruro del cloruro del ácido 6-metil-ergolenil-(8)-acético; más de 350°.
- 5.

- A una suspensión 1 g de hidrocioruro del cloruro del ácido 6-metil-ergolenil-(8)-acético en 50 ml de cloruro metilénico se gotea, a 0°, una mezcla de 1 ml de amina dietílica y 10 ml de cloruro metilénico, la mezcla se deja reposar durante 1 hora a temperatura ambiente y se agita entre solución de sosa acuosa y cloroformo. El residuo que queda después de evaporar el disolvente orgánico se filtra en cloroformo a través de 5 g de Alox y la amida dietílica del ácido 6-metil-ergolenil-(8)-acético puro eluido se cristaliza en cloroformo/éter.
- 10.
15. P.f. 236 - 238°  $\left[ \alpha \right]_D^{20} = +73^\circ$  (c = 0,5 en piridina).

20. Reacción de color seg. Keller: azul  
Reacción de color seg. van Urk: azul  
El ácido 6-metil-ergolenil-(8)-acético empleado como compuesto de partida se puede obtener como sigue :

25. a) Lisergol - tosilato

Se mezcla una solución de 19 g de lisergol en 350 ml de piridina abs. con una solución de 29 g de cloruro del ácido tolueno sulfónico en 430 ml de piridina, se agita primeramente 4½ horas a temperatura ambiente, a continuación una ½ horas

301

310833



- 9 -

- a 50° y después se agita, enfriando con hielo, entre cloruro metilénico y solución acuosa de bicarbonato sódico. Después de evaporar la fase orgánica secada sobre potasa se cromatografía el residuo en
5. 600 g de silicagel, obteniéndose primero algo de productos secundarios y después con cloruro metilénico + 1 % de etanol en el filtrado el lisergol-tosilato puro :

10. P.f. 150° (de etanol)  $\left[ \alpha \right]_D^{20} = +41^\circ$  (c = 0,5 en cloroformo).

b) 6-metil-8-cianmetil-ergolen

- Una solución de 23 g de KCN en 70 ml de agua y 230 ml de formamida dimetflica se mezcla con una solución de 6,5 g de lisergol-tosilato en
15. 120 ml de formamida dimetflica, la mezcla homogénea se agita 5½ horas en un baño de 60°, se diluye a continuación con dos litros de agua, la solución acuosa se satura con sal común y se filtra el 6-metil-8-cianmetil-ergolen cristalizado.

20. P.f. 232 - 235° de cloroformo  $\left[ \alpha \right]_D^{20} = +75,5^\circ$  (c = 0,5 en piridina )

c) Acido 6-metil-ergolenil-(8)-acético

- Una solución de 10 g de 6-metil-8-cianmetil-ergolen y 20 g de KOH en 100 ml de dioxano, 50 ml de etanol y 60 ml de agua se hierve en
25. el vibromezclador durante 6 horas bajo reflujo, se agregan 150 ml de agua y se continua hirviendo bajo reflujo durante otras 14 horas. Se evapora entonces el vacio casi hasta secar, el residuo se
30. agita entre agua y cloroformo y la fase acuosa se



ajusta mediante adición de ácido acético a un pH de 5-6. Después de reposar varias horas en el baño de hielo se filtra y el ácido 6-metil-ergolenil-(8)-acético se lava primero con agua y después con metanol.

5. Para limpiar se esterifica una suspensión del ácido 6-metil-ergolenil-(8)-acético en bruto en metanol/acetona 1:1 mediante adición de un exceso en solución de diazometano etérico, se evapora

10. en vacío hasta secar, el residuo se disuelve en cloroformo +  $\frac{1}{2}$  % de etanol y la solución así obtenida se filtra a través de una columna corta de Alox, con lo que en el filtrado se lava el éster metílico puro, mientras que algo de colorantes quedan en la columna.

15. El éster metílico del ácido 6-metil-ergolenil-(8)-acético puro se disuelve ahora en metanol hirviendo, se mezcla con solución acuosa al 80 % de NaOH y la solución aún caliente se diluye con agua. Después de reposar durante 2 horas a temperatura ambiente se

20. precipita el ácido 6-metil-ergolenil-(8)-acético puro casi incoloro, mediante ajuste del pH de la solución con ácido acético a 5-6.

P.f. 295°  $\left[ \frac{\alpha}{D} \right]_D^{20} = +125^{\circ}$  ( c = 0,4 en piridina/agua 1:1)

25. reacción de color seg. Keller: azul  
reacción de color seg. van Urk: azul

Ejemplo 2

(+)-butanolamida-(2') del ácido 6-metil-ergolenil-(8)-acético

30. El compuesto mencionado en el enunciado

310833



- 11 -

se obtiene analogamente al ejemplo I de hidroclo-  
ruro del cloruro del ácido 6-metil-ergolenil-(8)-  
acético y (+)-butanolamina-(2).

Agujas de cloroformo. P.f. 223 - 224<sup>o</sup>

5.  $\left[ \alpha \right]_D^{20} = +39^{\circ}$  (c = 0,5 en piridina).

Reacción de color seg. Keller: azul.

Reacción de color ser. van Urk: azul.

Ejemplo 3

10. (+)-hexanolamida-(2') del ácido 6-metil-ergolenil-  
(8)-acético

El compuesto mencionado en el enuncia-  
do se obtiene análogamente al ejemplo 1 de hidro-  
cloruro del cloruro del ácido 6-metil-ergolenil-(8)-  
acético y (+)-hexanolamina-(2).

15. Prismas de cloroformo. P.F. 213 - 215<sup>o</sup>  $\left[ \alpha \right]_D^{20} =$   
 $+ 39^{\circ}$  (c = 0,5 piridina).

Ejemplo 4

Amida del ácido 6-metil-ergolenil-(8)-acético

20. El compuesto mencionado en el título  
se obtiene análogamente al ejemplo 1 de hidrocioruro  
del cloruro del ácido 6-metil-ergolenil-(8)-acético  
y gas de amoníaco.

Prismas de cloroformo. P.f. 229 - 230<sup>o</sup>

$\left[ \alpha \right]_D^{20} = + 85^{\circ}$ . (c = 0,5 en piridina)

25. Ejemplo 5

(2R:5S:11S:12S)-2-(6'-metil-ergolenil-(8')-acetal-  
amino)-2-metil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-8H-oxa-  
zolo /3,2-a/ pirrolo/2,1-c/ -piracina

30. El compuesto mencionado en el enuncia-  
do se obtiene analogamente al ejemplo 1 del hidro-



- cloruro del cloruro del ácido 6-metil-ergolenil-(8)-acético y hidrocioruro de la (2R:5S:11S:12S)-2-amino-2-metil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina bajo adición de piridina.

Prismas de cloroformo/metanol P.f. 252 -255°.

$$[\alpha]_D^{20} = + 49^{\circ} \text{ (c = 0,5 en piridina)}$$

Ejemplo 6

10. Amida dietílica del ácido 6-metil-ergolenil-(8)-acético

- Una solución de 4,13 g de hidracida del ácido 6-metil-ergolenil-(8)-acético en 140 ml de HCL 10-n se mezcla a 0° - 5° con 14 ml de solución 1-n de nitrito sódico y a continuación se gotean agitando a igual temperatura 20 ml de solución de HCL 1-n. Se agita aún 10 minutos, se sacude entonces con solución de bicarbonato sódico frío como el hielo, la solución etérea se seca entonces varias veces, preferentemente sobre potasa y enfriando con hielo se vierte entonces a una suspensión agitada de 15 g de potasa en 100 ml de éter abs. y 20 ml de amina dietílica. Después de agitar durante 6 horas sin enfriar se agita entre agua y cloroformo y la amida dietílica del ácido 6-metil-ergolenil-(8)-acético en bruto se limpia como quedó descrito en el ejemplo 1 por cromatografía y cristalización.

25. P.F. 236 - 238° ( de cloroformo/éter)  $[\alpha]_D^{20} = +73^{\circ}$  (c = 0,5 en piridina).

30. La hidracida del ácido 6-metil-ergo-

- 13 316833

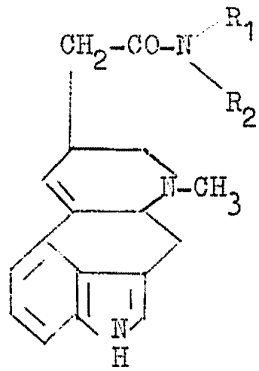


lenil-(8)-acético empleada como material de partida se obtiene de la manera siguiente :

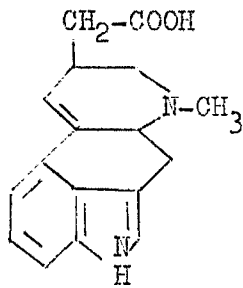
5. 13 g de ácido 6-metil-ergolenil-(8)-acético (descrito en el ejemplo la-c) se suspende en una mezcla de cada vez 200 ml de metanol y acetona, se agrega solución etérea de diazometano en exceso y se agita hasta terminar el desarrollo de nitrógeno, con lo que simultáneamente se disuelve totalmente el ácido. Se evapora entonces hasta
10. secar, el residuo se disuelve en 75 ml de n-propanol, se agregan 4,6 g de dihidrocloruro de hidracina y 20 ml de hidracina anhidra y se agita durante 1 hora a 50°. Se mezcla entonces con 90 ml de solución acuosa l-n de NaOH y 500 cm<sup>3</sup> de agua y se
15. agita con cloroformo.

- El producto en bruto, obtenido por evaporación de la solución clorofórmica secada sobre potasa, se cromatografía en 400 g de óxido de aluminio y a continuación se lava con cloroformo.
20. Concentrando por evaporización la solución se cristaliza la hidracida del ácido 6-metil-ergolenil-(8)-acético.

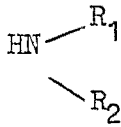
P.f. 115/135-140°  $[\alpha]_D^{20} = + 80°$   
( c = 0,5 en piridina ).



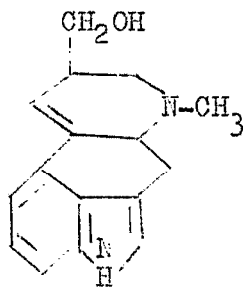
I



II



III

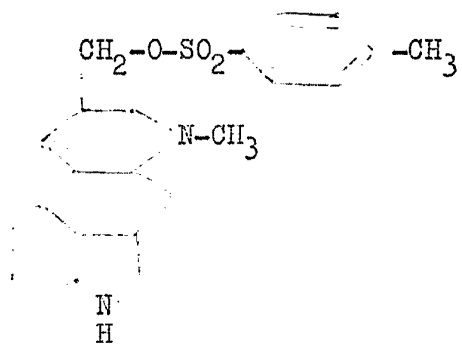


IV

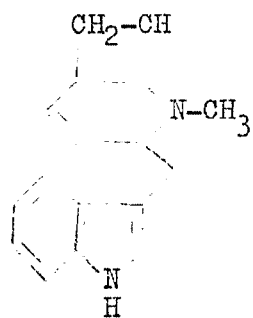
310833

- 15 -

22



V



VI

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 una Solicitud de Patente presentada en Suiza con el número 3796/64 de fecha 24 de marzo de 1.964, y 1480/65 de fecha 3 de febrero de 1.965, 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, sobre , : " PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS DE AMIDAS HETEROCICLICAS "; caracterizándose por lo siguiente:
- 1ª.- Procedimiento para la obtención de compuestos de amidas heterocíclicas y de sus sales de adición de ácido, caracterizado, porque los compuestos de fórmula general I donde R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono y R<sub>2</sub> hidrógeno, un radical alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono o un radical 2-hidroxialquilo de 2 a 8 átomos de carbono, o el grupo  $-N \begin{matrix} \swarrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$  significa el resto peptúrico de un alcaloide del cornezuelo peptúrico del tipo ergotamínico, se preparan mediante reacción de un derivado funcional ácido capaz de reacción, del ácido de la fórmula II con un amina de fórmula ge-

310833

- 17 -



neral III, donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado de arriba, y los compuestos así obtenidos de fórmula general I se transforman en caso dado en sus sales de adición de ácido mediante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos.

5.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado, porque como derivado de ácido funcional capaz de reacción del ácido de fórmula II se emplea el hidrocloreto del cloruro ácido, el azuro, o el anhídrido mixto con ácido sulfúrico.

10.

3ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado, porque el ácido de fórmula II se obtiene del lisergol de fórmula IV mediante reacción con sulfocloruro toluénico, transformación del lisergol-tosilato así obtenido de fórmula V mediante reacción con una solución acuoso-orgánica de un cianuro alcalino en el nitrilo de la fórmula VI y ulterior saponificación de este nitrilo.

15.

20.

4ª.- " Procedimiento para la obtención de compuestos de amidas heterocíclicas " tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria,

25.

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

MADRID, 22 MAR. 1965

SANDOZ, A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEJ