

409461



PATENTE DE INVENCION

Case 100-3668/I

3700/RA/HP

409461

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE

LA AMIDA DEL ACIDO LISERGICO.

Int. Cl.²

CO7D/AG1K

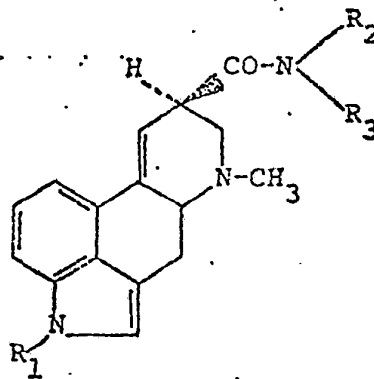
Fe 21-7-75

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

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos y más específicamente de derivados de amida del ácido lisérgico,

5

De acuerdo con la invención se proporcionan compuestos de fórmula I,

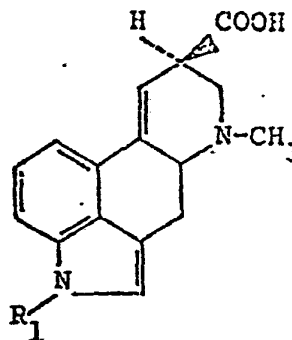


I

en donde R_1 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
 R_2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
 y R_3 es 3-piridilo, o 3-piridilo sustituido por alquilo
 de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos
 de carbono, hidroxil, halógeno con número atómico
 de 9 a 53, amino, o monoalquilamino o dialquil-
 amino, cada sustituyente alquilo conteniendo de
 1 a 4 átomos de carbono.

Además, de acuerdo con la invención puede obtenerse un
 compuesto de fórmula I mediante un procedimiento
 caracterizado porque

a) se reacciona un derivado funcional reactivo de un ácido de
 fórmula II,



II

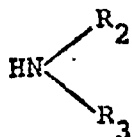
409461

- 3 -



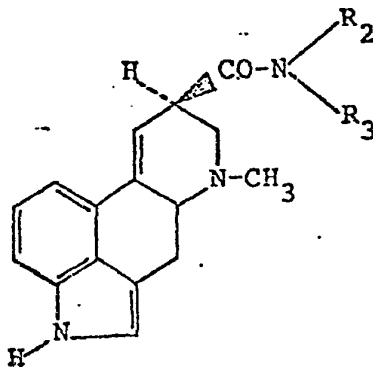
100-3668/I

en donde R_1 tiene el significado arriba indicado,
 en un disolvente orgánico inerte, en presencia de un agente
 ligador de ácidos, con un compuesto de fórmula III,

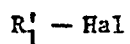


III

5 en donde R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados,
 o b) se reacciona un compuesto de fórmula Ib,

Ib

en donde R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados,
 en presencia de una base fuerte y en un disolvente orgánico
 inerte, con un haluro de fórmula IV,



IV

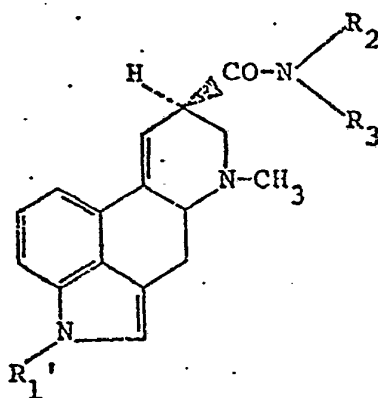
10 en donde R'_1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y
 Hal es bromo o yodo,
 para obtener un compuesto de fórmula Ia,

409461

- 4 -



100-3668/I

Ia

en donde R_1' , R_2 y R_3 tienen los significados
arriba indicados.

5 Los compuestos de fórmula I pueden existir ya sea en
forma de base libre o de sal de adición de ácido. Las formas de
sal de adición de ácido pueden obtenerse a partir de las formas
de base libre en forma de por sí conocida y viceversa.

En la variante a) del procedimiento, el derivado
funcional reactivo de un ácido de fórmula II puede ser el producto
de reacción obtenido de la reacción de un ácido de fórmula II con
10 un agente de cloración, p.ej. cloruro de tionilo, fosgeno,
oxicloruro de fósforo o cloruro de oxalilo, y una amida de ácido
N-dialquilo sustituido de un ácido monocarboxílico alifático de
1 a 3 átomos de carbono. Sin embargo, también pueden usarse otros
derivados reactivos de un ácido de fórmula II, p.ej. el clorhidrato
15 de cloruro de ácido, la azida de ácido, el producto de adición con
carbodiimida o anhídridos mixtos de un ácido de fórmula II con
ácido sulfúrico o ácido trifluoroacético.

409461

- 5 -



100-3668 /I

Disolventes orgánicos inertes adecuados para la reacción de condensación de la invención son, p.ej.: cloroformo, cloruro de metileno, acetonitrilo y dimetilformamida, y agentes ligadores de ácido adecuados son: las aminas terciarias, p.ej. piridina o trietilamina. La reacción se efectúa preferentemente a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente, p.ej. entre aprox. -30 y +5°C.

La reacción se efectúa preferentemente en ausencia de humedad y empleando reactivos absolutos.

Los compuestos de fórmula III se usan preferentemente en forma de base libre, pero también pueden usarse las formas de sal de adición de ácido de los mismos. La variante a) del procedimiento se efectúa preferentemente añadiendo un ácido de fórmula II a una suspensión de dimetilformamida y cloruro de oxalilo en un disolvente inerte, preferentemente acetonitrilo, a -30°C. Puede emplearse una atmósfera inerte, p.ej. nitrógeno. La reacción generalmente es independiente del modo de adición de los reactivos. Puede agitarse a -10°C durante aprox. 30 minutos, luego puede enfriarse hasta -30°C, y puede añadirse un compuesto de fórmula III, disuelto en dimetilformamida, con la adición de un agente ligador de ácidos, p.ej. piridina. La mezcla de la reacción puede calentarse hasta 0°C y agitarse, p.ej. durante aprox. 2 horas más.

De acuerdo con la variante a) del procedimiento también es posible añadir un compuesto de fórmula III, en presencia de un agente ligador de ácidos, tal como trietilamina, al clorhidrato de

409461

- 6 -



100-3668/I

cloruro de ácido del compuesto de fórmula II en un disolvente inerte, p.ej. cloruro de metileno, convenientemente a una temperatura desde 0° hasta 5°C.

5 La elaboración posterior de la mezcla de la reacción resultante se efectúa vertiendo la misma sobre una solución helada de carbonato de sodio y extrayendo con cloruro de metileno. Los compuestos de fórmula I se aíslan en forma conocida de la fase orgánica, ya sea en forma de base libre o de sal de adición de ácido de los mismos.

10 De acuerdo con la variante b) del procedimiento, se usa preferentemente como base fuerte un alcoholato de metal alcalino o una amida de metal alcalino.

15 Un método preferido para llevar a cabo el procedimiento de alquilación de la invención consiste en añadir un compuesto de fórmula Ib a un alcoholato de metal alcalino. El alcoholato de metal alcalino puede suspenderse en amoníaco líquido, p.ej. a -45°C. Después de la disolución, puede añadirse por gotas un haluro de alquilo de fórmula IV, p.ej. un yoduro de alquilo, p.ej. en éter. Puede agitarse durante aprox. una hora a -40°C.

20 Una suspensión de un alcoholato de metal alcalino puede prepararse in situ, p.ej. añadiendo en porciones sodio o potasio metálico a una solución del alcohol correspondiente tal como metanol o etanol, en amoníaco líquido, y esperando que se produzca el descolorimiento.

409461

- 7 -



100-3668 /I

En la reacción de alquilación es preferible usar aprox. 2 a 5 moléculas-gramo de un alcoholato de metal alcalino y aprox. la misma cantidad de yoduro de alquilo por cada molécula-gramo de un compuesto de fórmula Ib.

5 La elaboración posterior puede efectuarse vertiendo la mezcla de la reacción dentro de cloruro de metileno previamente enfriado, p.ej. hasta -40°C , cubriendo la mezcla con una capa de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, helada, y separando la fase orgánica. La fase acuosa puede extraerse con
10 cloruro de metileno. Los compuestos de fórmula Ia se aislan en forma conocida de las fases orgánicas combinadas.

Por lo general, las formas de base libre de los compuestos de fórmula I, producidos de acuerdo con la invención, son cristalinas a temperatura ambiente y con ácidos orgánicos o
15 inorgánicos forman formas de sal de adición de ácido que también son cristalinas a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula Ia exhiben un efecto salidiurético, demostrado en el ensayo de diuresis en ratas y perros despiertos, en donde no se aumenta la eliminación de potasio. Por lo
20 tanto los compuestos de fórmula Ia están indicados para usarse como salidiuréticos. Para el uso salidiurético indicado, una dosificación diaria adecuada indicada fluctúa entre 1 y 40 mg del compuesto, los que pueden aplicarse en dosis divididas conteniendo de 0,3 a 20 mg del compuesto, 2 ó 3 veces por día, o en forma de
25 preparación de acción prolongada.

409461



Los compuestos de fórmula Ia también exhiben un efecto antiserotonínico, demostrado por ensayos in vitro en el útero aislado de la rata, y ensayos in vivo en conejillos de indias. Por lo tanto, el uso de los compuestos de fórmula Ia está

5 además indicado como agentes antiserotonínicos. Para el uso anti-serotonínico indicado, una dosificación diaria adecuada indicada fluctúa entre 1 y 10 mg del compuesto, los que pueden aplicarse en dosis divididas conteniendo de 0,3 a 5 mg del compuesto, 2 ó 3 veces por día, o en forma de preparación de acción prolongada.

10 Las formas de sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de fórmula Ia, exhiben el mismo orden de actividad como las formas de base libre. Son ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, los ácidos orgánicos tales como el ácido

15 maleico o tartárico, y los ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico o sulfúrico.

Para los usos adecuados, arriba indicados, los compuestos de fórmula Ia pueden emplearse en forma de una composición farmacéutica. Una composición farmacéutica puede contener un com-

20 puesto de fórmula Ia, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o soporte farmacéutico.

En cuanto una forma de sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula Ia no sea farmacéuticamente aceptable, tal

25 forma puede usarse como intermediario para la producción de las

409461

- 9 -



100-3668/I

formas de base libre o de las formas de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula Ia.

Los compuestos de fórmula Ib son útiles como intermediarios en la producción de compuestos de fórmula Ia de acuerdo con la variante b) del procedimiento previamente descrito.

Una clase preferida de los compuestos de fórmula Ia es aquella en donde R₃ es 3-piridilo o 3-piridilo substituido por alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, cloro, bromo, o dialquilamino, p.ej. en donde R₃ es 3-piperidilo o 3-piperidilo substituido por metoxi, n-butoxi, cloro o dimetilamino. Una subclase preferida de los compuestos de fórmula Ia es la de los compuestos arriba mencionados de fórmula Ia en donde R₁ es metilo y R₂ es hidrógeno o metilo. Un ejemplo de un compuesto específico preferido de fórmula I es N-(1-metil-lisergil)-3'-amino-piridina.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado.

En cuanto no se describa la producción de los materiales iniciales, éstos son conocidos o pueden producirse de acuerdo con procedimientos conocidos, o en forma análoga a procedimientos conocidos.

409461

- 10 -



100-3668/I

EJEMPLO 1: N-(1-Metil-lisergil)-3'-amino-piridina
[procedimiento a)]

Una solución de 8,55 cc (100 milimoléculas-gramo) de cloruro de oxalilo en 60 cc de acetonitrilo absoluto se añade
5 lentamente por gotas a -30° , a 150 cc de dimetilformamida absoluta y 300 cc de acetonitrilo absoluto en ausencia de humedad y mientras se pasa una corriente de nitrógeno. Después de 5 minutos, se añaden a la misma temperatura y con agitación, 28,2 g (100 milimoléculas-gramo) de ácido d-1-metil-lisérgico, anhidro, y se agita
10 a -10° durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se enfría a continuación hasta -30° , se añaden 50 cc de piridina absoluta e inmediatamente después 14,1 g (150 milimoléculas-gramo) de 3-amino-piridina disuelta en 150 cc de dimetilformamida. Después de agitar a 0° durante 2 horas, la mezcla de la reacción se vierte dentro de
15 1 litro de solución de sosa al 10 %, helada, y se extrae con cloruro de metileno. Después de lavar con agua, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y se seca en alto vacío a 50° . El producto bruto se cromatografía sobre una cantidad 50 veces mayor de óxido de aluminio básico (actividad II). El compuesto iso se separa con cloruro de metileno; la N-(1-metil-lisergil)-3'-amino-piridina se eluye con cloruro de metileno y
20 0,5 % de metanol.

Forma de maleato: de acetona, P.F. $176-178^{\circ}$ (descomp.),

25

$[\alpha]_D^{22} = -45^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 0,5, piridina).

409461



Los compuestos siguientes pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 del ácido lisérgico:

Ejemplo	Compuesto	P.F.	Rotación específica
2	N-lisergil-3'-amino-piridina en forma de base de acetona	197-199°	$[\alpha]_D^{22} = -68^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,5, piridina)
3	N-lisergil-5'-amino-2'-n-butoxi-piridina en forma de hidrogenmaleato de metanol/acetona	205-208° (descomp.)	$[\alpha]_D^{21} = +63^\circ$ (c = 0,5, etanol al 50 %)
4	N-lisergil-3'-amino-2',6'-dimetoxi-piridina en forma de hidrogenmaleato de metanol/acetona	202-203° (descomp.)	$[\alpha]_D^{21} = +51^\circ$ (c = 0,5, etanol al 50 %)
5	N-lisergil-5'-(N-metilamino)-2'-metoxi-piridina en forma de base de metanol/éter	207-209°	$[\alpha]_D^{21} = -127^\circ$ (c = 0,5, piridina)
	en forma de hidrogenmaleato de acetona/éter	150-152°	$[\alpha]_D^{21} = -66^\circ$ (c = 0,5, etanol al 50 %)
6	N-lisergil-5'-amino-2'-metoxi-piridina en forma de base libre de acetona/éter	195-197°	$[\alpha]_D^{20} = -56^\circ$ (c = 0,5, piridina)
	en forma de maleato de metanol/acetona	205° (descomp.)	$[\alpha]_D^{20} = -29^\circ$ (c = 0,5; piridina)

EJEMPLO 7: N-Lisergil-5'-amino-2'-cloro-piridina

5.

[procedimiento a)]

Una solución de 1,61 g. (12,5 milimoléculas-gramo) de 5-amino-2-cloro-piridina, 3,5 cc (25 milimoléculas-gramo) de trietilamina y 50 cc de cloruro de meti-



5. leno absoluto se añade por gotas a 0-5º, en el transcurso de aproximadamente 15 minutos, a una suspensión de 3,25 g. (10 milimoléculas-gramo) de clorhidrato de cloruro del ácido d-lisérgico en 100 cc de cloruro de metileno absoluto, en ausencia de humedad. La mezcla de la reacción se agita a la misma temperatura durante 40 minutos, se vierte luego sobre hielo y se extrae con cloruro de metileno y una solución de sosa 2 normal mientras se enfría con hielo. Las fases de cloruro de metileno se lavan con agua, se secan y se concentran mediante evaporación.

10.

La forma de hidrogenmaleato se produce a partir de la forma de base bruta en la forma usual.

Forma de hidrogenmaleato: de metanol, P.F. 200-202º (descomp.), $[\alpha]_D^{21} = +60^\circ$ (c = 0,50, de etanol al 50 %).

15. EJEMPLO 8: 5'-(N-Lisergil-amino)-2'-(dimetilamino)piridina

[procedimiento a)]

20. El compuesto del título se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 6, empleando 5-amino-2-dimetilamino-piridina en lugar de 5-amino-2-cloro-piridina; la forma de bis-hidrogenmaleato del compuesto del título tiene un P.F. de 174-177º (descomp.) después de cristalización de metanol/éter, $[\alpha]_D^{21} = +75^\circ$ (c = 0,5, etanol al 50 %).

25. Los compuestos análogos a los Ejemplos 2 a 6, alquilados en la posición 1 de la estructura de ácido lisérgico, pueden producirse mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1.

30. EJEMPLO 9: N-(1-metil-lisergil)-3'-amino-piridina

[procedimiento b)]

409461

- 13 -



100-3668/I

- 3,44 g. (10 milimoléculas-gramo) de d-N-lisergil-3'-amino-piridina se añaden en porciones a -45° a una suspensión de 3,4 g. (50 milimoléculas-gramo) de etanolato de sodio en 100 cc de amoníaco líquido. Después de agitar a -45° durante 15 minutos, se añade lentamente por gotas una solución de 7,1 g. (50 milimoléculas-gramo) de yoduro de metilo en 5 cc de éter y se agita a -40° durante 1 hora. La elaboración posterior se efectúa vertiendo cuidadosamente dentro de 300 cc de cloruro de metileno enfriado hasta -40° y cubriendo con una capa de aproximadamente 200 cc de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, helada, mientras se agita. La fase acuosa se extrae nuevamente con cloruro de metileno, las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran mediante evaporación en vacío a una temperatura del baño de 40°. La forma de maleato del compuesto del título se produce de la base bruta resultante en la forma usual.
- Forma de maleato: de acetona, P.F. 176-178° (descomp.), $[\alpha]_D^{22} = -45^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,5, piridina).

- Los compuestos siguientes pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 8 a partir de los compuestos correspondientes de fórmula Ib:

Ejemplo	Compuesto	P.F.	$[\alpha]_D^{21}$ (c = 0,5 etanol al 50 %)
10	N-(1-metil-lisergil)-5'-amino-2'-cloro-piridina en forma de clorhidrato de acetona/éter	desde 220° (descomp.)	+ 62°
11	5'-N-(1-metil-lisergil)amino-2'-(dimetilamino)piridina en forma de diclorhidrato de metanol/éter	218-219° (descomp.)	+ 55°



Ejemplo	Compuesto	P.F.	$[\alpha]_D^{21}$ (c = 0,5 etanol al 50 %)
12	N-(1-metil-lisergil)-5'-amino-2'-n-butoxi-piridina en forma de hidrogenmaleato de metanol/acetona	195-196° (descomp.)	+ 52°
13	N-(1-metil-lisergil)-3'-amino-2',6'-dimetoxi-piridina en forma de hidrogentartarato de acetona/éter	110-112°	+ 64°
14	N-(1-metil-lisergil)-5'-(N-metilamino)-2'-metoxi-piridina en forma de clorhidrato de metanol/acetona	desde 170° (descomp.)	- 36°
15	N-(1-metil-lisergil)-5'-amino-2'-metoxi-piridina en forma de tartrato de metanol/éter	140-143° (descomp.)	$[\alpha]_D^{20} = -33°$ (c = 0,5; piridina)

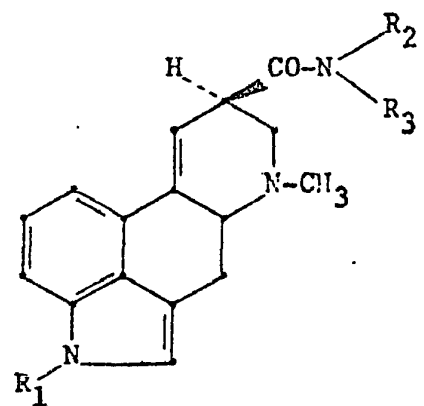


409461

NOTA

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 corresponde a unas Solicitudes de Patente, presentadas en Suiza, con fechas 10 de diciembre de 1971 y 10 de diciembre de 1971, bajo los números 18051/71 y 18052/71, respectivamente; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, 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 DERIVADOS DE LA AMIDA DEL ACIDO LISERGICO; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de la amida del ácido lisérgico, de fórmula I,



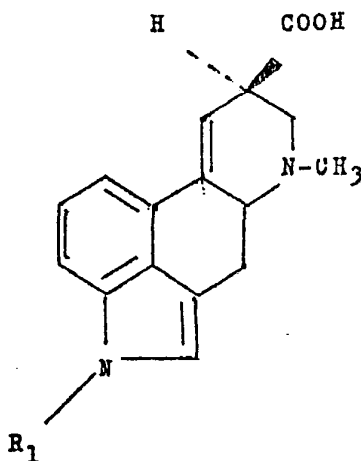
I.

en donde R₁ es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, R₂ es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R₃ es 3-piridilo, o 3-piridilo substituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4

30.

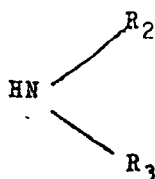


átomos de carbono, hidroxilo, halógeno con número atómico de 9 a 53, amino, o monoalquilamino o dialquilamino, cada sustituyente alquilo conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, -
 5 caracterizado porque a) se reacciona un derivado funcional reactivo de un ácido de fórmula II,



II

en donde R_1 tiene el significado arriba indicado, en un disolvente orgánico inerte, en presencia de un agente ligador de ácidos, con un compuesto de fórmula III,



III

en donde R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados.

2°.- Procedimiento para la obtención de derivados de la amida del ácido lisérgico; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 16 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,
 SANDOZ, A.G.

16 MAYO 1975

A DOMINGUEZ AGUIRRE Y INUBER
 P.º Firmado: L. García Fernández