

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

10 ES	11 NUMERO	10 AI
21	466.863	
22	FECHA DE PRESENTACION	

20 DIC. 1978

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
1070/77	28.1.77	SUIZA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ACIDO N-9,10-DIHI-DRO-LISERGIL-M-AMINO-BENZOICO.

71 SOLICITANTE (S)
SANDOZ, A.G.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Basilea, Suiza.

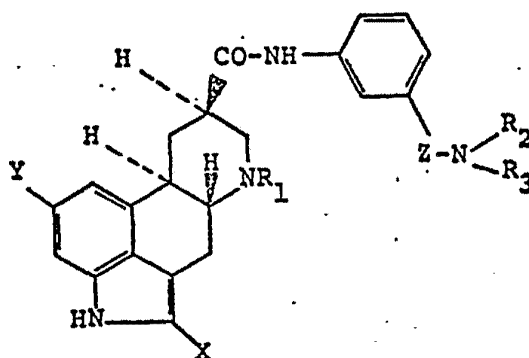
72 INVENTOR (ES)
Dr. Paul Stadler

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La presente invención se relaciona con derivados del cornezuelo de centeno.

La invención se relaciona con nuevos compuestos de fórmula I,



I

5 en donde

X es hidrógeno, cloro o bromo,

Y es hidrógeno, y cuando X es hidrógeno o bromo, también puede significar bromo,

Z es el grupo carbonilo o sulfonilo,

10

R₁ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

ó (i) R₂ es hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono y

R₃ es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o fenilo,

ó (ii) R_2 junto con R_3 es el radical $\begin{array}{c} R_4 \\ | \\ -C-(CH_2)_3-C- \\ | \quad | \\ R_5 \quad R_7 \end{array}$
 en donde

R_4 , R_5 , R_6 y R_7 , independientemente, son
 hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de
 5 carbono,

ó (iii) R_2 junto con R_3 es el radical $-(CH_2)_2-A-(CH_2)_2-$
 en donde

A es un enlace, oxígeno, azufre o un radi-
 cal NR_8 , en donde

10 R_8 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos
 de carbono; fenilo ó fenilo mono-
 substituído por alcoxi de 1 a 4 áto-
 mos de carbono.

15 Z significa preferentemente el grupo carbo-
 nilo.

R_1 generalmente significa metilo, isopropilo
 o butilo sec. Cuando cada una de X e Y significa
 hidrógeno y R_2 y/o R_3 significa alquilo, entonces uno
 de los dos substituyentes R_2 y R_3 preferentemente es un
 20 alquilo de 3 o más átomos de carbono, por ej. etilo o
 isopropilo. Cuando X e Y no son hidrógeno y en el caso
 de que R_2 y/o R_3 signifiquen alquilo, entonces éste
 generalmente es metilo o isopropilo. Es preferible que

R_2 y R_3 tengan el mismo significado.

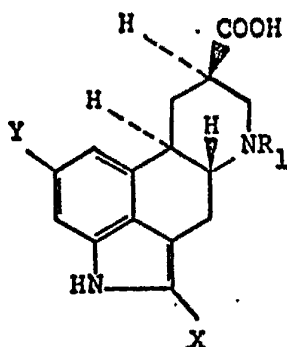
Es preferible que R_4 tenga el mismo significado como R_5 , y R_6 el mismo significado como R_7 .

5 R_4 , R_5 , R_6 y R_7 particularmente son idénticas. Cuando R_4 , R_5 , R_6 y/o R_7 son alquilo, entonces éste preferentemente es metilo o etilo.

A generalmente significa el grupo NR'_8 , en donde R'_8 es fenilo, alcoxifenilo o preferentemente alquilo, especialmente metilo. Cuando R_8 es alcoxi-
10 fenilo, entonces éste generalmente significa metoxifenilo o etoxifenilo.

R_2 y R_3 significan preferentemente hidrógeno o alquilo o juntas forman el radical
 $-(CH_2)_2-A-(CH_2)_2$.

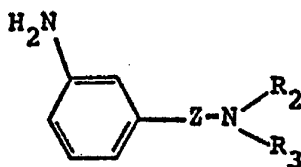
15 La presente invención también proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula I, caracterizado porque se condensa un derivado funcional reactivo de un ácido de fórmula II,



II

en donde X, Y y R_1 tienen los significados previamente
indicados,

con un compuesto de fórmula III,



III

en donde Z, R_2 y R_3 tienen los significados previamente
indicados.

5

El procedimiento puede llevarse a cabo en
forma análoga a los métodos de condensación conocidos
para la producción de amidas de ácido lisérgico análo-
gas.

10

Como derivados funcionales, reactivos, de
un ácido de fórmula II pueden usarse, por ejemplo,
el cloruro de ácido, la azida de ácido, el anhídrido

mixto de un ácido de fórmula II con ácido sulfúrico o trifluoacético, pero con preferencia el producto de la reacción de un ácido de fórmula II con el amidocloruro obtenido de cloruro de oxalilo y dimetilformamida.

5 Los productos de partida son conocidos o pueden producirse de acuerdo con métodos de por sí conocidos a partir de compuestos conocidos.

Los compuestos de fórmula I pueden existir en forma libre como base o en forma de sales de adición de ácido. Las sales de adición de ácido pueden 10 producirse a partir de las bases libres en forma de por sí conocida y viceversa.

Las sales adecuadas incluyen: el metano-sulfonato, el clorhidrato, el tartrato, el bis-tartrato, 15 el maleato, el bis-maleato y el dihidrogenfosfato.

Los compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos se caracterizan por propiedades interesantes y, por lo tanto, pueden ser usados como medicamentos.

20 Así, los compuestos de la invención pueden ser usados para el tratamiento de enfermedades de las venas. La invención también incluye medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I en forma libre o

en forma de sus sales de adición de ácido fisiológicamente tolerables. Estos medicamentos, por ejemplo una solución o una tableta, pueden ser producidos de acuerdo con métodos de por sí conocidos, empleando los adyuvantes y materiales de soporte usuales.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención, las temperaturas están indicadas en grados Celsius y son sin corregir.

EJEMPLO 1: Dietilamida de ácido N-9,10-dihidro-
lisergil-m-amino-benzoico

12,9 g de cloruro de oxalilo diluido con
40 cc de acetonitrilo (absoluto) se añaden, por gotas
5 y en el transcurso de 20 minutos, a una solución en-
friada hasta aprox. -15° a -20° de 125 cc de dimetil-
formamida (absoluta) y 75 cc de acetonitrilo (absoluto)
en un matraz de sulfonación. Se agita durante 10 minu-
tos y luego se añaden 40,5 g de ácido 9,10-dihidro-
10 lisérgico. La masa resultante se agita a 0° durante
media hora y luego se enfría hasta -10° a -15° . Luego
se añaden 75 cc de piridina y a continuación inmediata-
mente 19,1 g de dietilamida de ácido m-aminobenzoico.
La mezcla de la reacción se agita durante 2 1/2 horas,
15 se vierte sobre 300 cc de una solución acuosa de
carbonato de sodio 2 normal y se extrae luego 3 veces
con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combina-
das se lavan una vez con una solución acuosa de carbo-
nato de sodio y luego se concentran mediante evapora-
20 ción, el producto bruto resultante se cromatografía
rápidamente sobre óxido de aluminio y a continuación
se cristaliza una vez de acetato de etilo saturado
con agua. El compuesto del título, cristalino, blanco,

así obtenido tiene un P.F. de 138 - 141°.

Metanosulfonato de dietilamida de ácido N-9,10-dihidro-
lisergil-m-aminobenzoico

8 g de la base obtenida se disuelven en
5 etanol, se añaden 18 cc de ácido metanosulfónico 1
normal en etanol, con lo cual cristaliza el metano-
sulfonato. Después de separar mediante filtración,
de lavar con etanol y de secar, se obtiene el metano-
sulfonato. P.F. 228 - 230° (descomp.); $[\alpha]_D^{20} = -72^\circ$,
10 (c = 1, dimetilformamida).

La dietilamida de ácido m-amino-benzoico,
empleada como material de partida (P.F. 80 - 81°)
se obtiene a partir de cloruro de m-nitro-benzoilo
mediante reacción con dietilamina y subsiguiente hidro-
15 genación catalítica (con Pd sobre C al 10%) de la
dietilamida de ácido m-nitro-benzoico resultante (P.F.
68 - 70°).

Los compuestos de fórmula I siguientes
pueden obtenerse en forma análoga al ejemplo 1 emplean-
20 do los compuestos de partida de fórmula II correspon-
dientes:

Ej. No.	X	Y	Z	R ₁	R ₂	R ₃
2	H	H	SO ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃
3	H	H	CO	CH ₃	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -(\text{CH}_2)_2-\text{N}-(\text{CH}_2)_2- \\ \\ \text{4-C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3 \\ \\ (\text{CH}_2)_2-\text{N}-(\text{CH}_2)_2 \end{array} $	
4	H	H	CO	CH ₃	$ \begin{array}{c} \text{4-C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3 \\ \\ (\text{CH}_2)_2-\text{N}-(\text{CH}_2)_2 \end{array} $	
5	H	H	CO	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂
6	H	H	SO ₂	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂
7	H	H	CO	CH ₃	H	CH ₃
8	H	H	CO	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H

Ej. No.	Caracterización
2	P.F.: 150-152° (descomp.) $[\alpha]_D^{20} = -116^\circ$ (c = 1,02 en piridina)
3	P.F.: 163-165° (descomp.) $[\alpha]_D^{20} = -112^\circ$ (c = 1,00 en piridina)
4	P.F. del tartrato: descomp. a partir de 82° $[\alpha]_D^{20} = -80,2^\circ$ (c = 1,022 en piridina)
5	P.F.: 274-276° (descomp.) $[\alpha]_D^{20} = -93,4^\circ$ (c = 1,04 en piridina)
6	P.F.: 118-190° (descomp.) $[\alpha]_D^{20} = -105^\circ$ (c = 1 en piridina)
7	P.F.: 154-156° (descomp.) $[\alpha]_D^{20} = -85,2^\circ$ (c = 1,8 en dimetil- formamida)
8	P.F. del metanosulfonato: 203-205° (descomp.) $[\alpha]_D^{20} = -77,3^\circ$ (c = 1,8 en dimetil- formamida)

Ej. No.	X	Y	Z	R ₁	R ₂	R ₃
9	H	H	CO	CH ₃	CH ₃	CH ₃
10	H	H	CO	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅
11	Br	Br	CO	CH ₃	CH ₃	CH ₃
12	Cl	H	CO	CH ₃	CH ₃	CH ₃
13	Br	H	CO	CH ₃	CH ₃	CH ₃
14	H	Br	CO	CH ₃	CH ₃	CH ₃
15	Br	Br	CO	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂

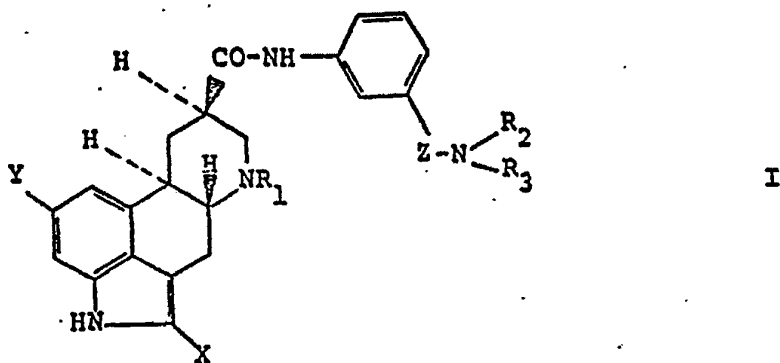
Ej. No.	Caracterización
9	P.F.: 204 - 205 ° $[\alpha]_D^{20} = -61,3^\circ$ (c = 1, etanol)
10	P.F.: 185-188° (descomp.) $[\alpha]_D^{20} = -67,2^\circ$ (c = 2 en dimetil- formamida)
11	P.F. del bimalato: 182-185° (descomp.) $[\alpha]_D^{20} = -60,6^\circ$ (c = 0,9 en metanol)
12	P.F. del bimalato: 168° (descomp.) $[\alpha]_D^{20} = -101^\circ$ (c = 0,76 en piridina)
13	P.F. (base): 166-168° (descomp.) $[\alpha]_D^{20} = -139^\circ$ (c = 0,986 en piridina)
14	P.F. (base): 197-198° (descomp.) $[\alpha]_D^{20} = -90,6^\circ$ (c = 1,029 en pirí- dina)
15	P.F. del dihidrogenofosfato: descomp. a partir de 230° $[\alpha]_D^{20} = -71,5^\circ$ (c = 1,008 en piridina)

Ej. No.	X	Y	Z	R ₁	R ₂	R ₃
16	Br	Br	CO	CH ₃	H	CH ₃
17	Br	Br	CO	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅
18	Br	Br	CO	CH ₃	-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₃ -C(CH ₃) ₂ -	
19	Br	Br	SO ₂	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂
20	H	H	CO	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃

Ej. No.	Caracterización
16	P.F. (base): 290-292° [α] _D ²⁰ = -102° (c = 1 en piridina)
17	P.F. del clorhidrato: 239-242° [α] _D ²⁰ = -121° (c = 2 en piridina)
18	P.F. (base): 208-210° [α] _D ²⁰ = -88,3° (c = 1 en piridina)
19	P.F. del metanosulfonato: 275-277° (descomp.) [α] _D ²⁰ = -82,4° (c = 1 en piridina)
20	P.F. del tartrato: 183-186° (descomp.) (contiene 1 mol de agua) [α] _D ²⁰ = -113° (c = 0,933 en piridina)

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.

1.- Procedimiento para la obtención del ácido N-9,10-dihidro-lisergil-m-amino-benzoico, de fórmula I,



en donde

X es hidrógeno, cloro o bromo,

5 Y es hidrógeno, y cuando X es hidrógeno o bromo, también puede significar bromo,

Z es el grupo carbonilo o sulfonilo,

R₁ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

ó (i) R₂ es hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de
10 carbono y

R₃ es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o fenilo,

ó (ii) R₂ junto con R₃ es el radical $\begin{matrix} R_4 & & R_6 \\ | & & | \\ -C- & (CH_2)_3 & -C- \\ | & & | \\ R_5 & & R_7 \end{matrix}$
en donde

15 R₄, R₅, R₆ y R₇, independientemente, son

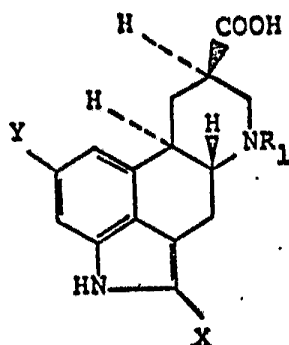
hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos
de carbono,

ó (iii) R_2 junto con R_3 es el radical $-(CH_2)_2-A-(CH_2)_2-$
en donde

5 A es un enlace, oxígeno, azufre o un radi-
cal NR_8 , en donde

10 R_8 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos
de carbono, fenilo o fenilo mono-
substituído por alcoxi de 1 a 4 átomos
de carbono,

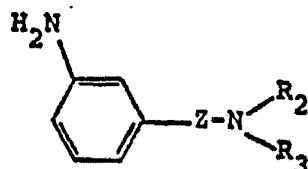
y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque
se condensa un derivado funcional reactivo de un
ácido de fórmula II,



II

15 en donde X, Y y R_1 tienen los significados previamen-
te indicados,

con un compuesto de fórmula III,



III

en donde Z, R₂ y R₃ tienen los significados previamente indicados,

y los compuestos de fórmula I resultantes se obtienen

5 en forma de bases o de sales de adición de ácido.

2.- Procedimiento para la obtención del ácido N-9,10-dihidro-lisergil-m-amino-benzoico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10 Esta Memoria consta de 18 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15 NOV. 1978

SANDOZ, A.G.

J. EL GÓMEZ ASERO Y CIA S.A.
p. p. Farmacia J. Sandoz