

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.

19 ES

11

21

22

NUMERO	471716
FECHA DE PRESENTACION	14 JUL 1978

10 A1

PATENTE DE INVENCION

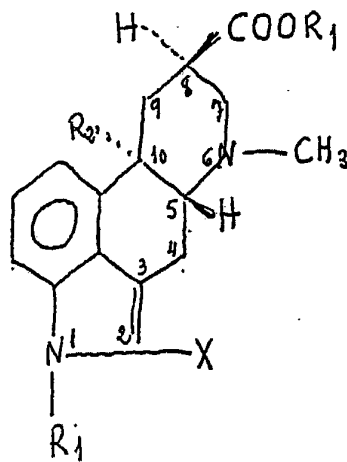
90 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 1819/77	21 Julio 1977	Yugoslavia.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES N-SUSTITUIDOS DE ACIDOS 9, 10-DIHI-DROLISERGICOS".		
71 SOLICITANTE (S)		
LEK, tovarna farmacevtskih in kemičnih izdelkov n.sol.o.,		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Celovška 135 - 61000 LJUBLJANA (Yugoslavia).-		
72 INVENTOR (ES)		
Rudolf RUCMAN.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON JOSE LOPEZ CORTES.-		

MEMORIA DESCRIPTIVA  
=====

El presente invento se refiere a esteres N-sustituidos de ácidos 9, 10-dihidrolisergicos asi como a un proceso para la preparación de los mismos.

Nuevos esteres N-sustituidos de ácidos 9, 10-dihidro lisergicos de acuerdo con el invento, tienen la formula general

5



(I)

en la que

R<sub>1</sub> es un radical alquilico conteniendo 1-5 átomos de carbono, un radical alquenilico conteniendo 2-5 átomos de carbono ó un radical cicloalquilico conteniendo 3-5 átomos de carbono,

10

R<sub>2</sub> es hidrogeno ó un radical alquixico conteniendo 1-3 átomos de carbono, y

X es hidrogeno ó halogeno,

con la excepción de los compuestos en los que R<sub>1</sub> es radical metilico ó radical etilico y R<sub>2</sub> y X son hidrogeno, y del compuesto en el que R<sub>1</sub> es radical metilico, R<sub>2</sub> es radical metoxico y X es hidrogeno

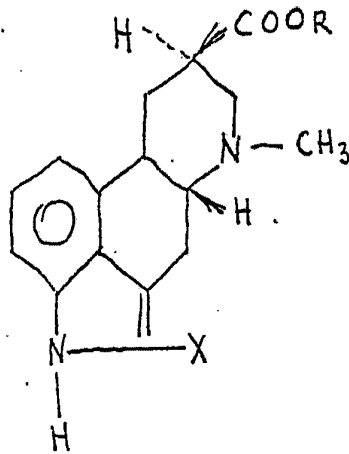
15

..//..

y son materias intermedias importantes para la síntesis de compuestos de alta efectividad terapeutica.

5 El procedimiento conocido hasta ahora para la N-  
alquilación de ácidos lisérgicos ó otros compuestos con esta  
estructura básica, está basado en la metalización de nitróge-  
no indólico con potasio ó litio metálicos en amoniaco liquido  
a -50°C, seguido de la introducción de un radical alquilico,  
De acuerdo con este proceso, el radical alquilico se introduce  
sólo en posición 1. Puesto que la reacción no es muy selectiva,  
10 con el necesario exceso de alquilhalido va tambien acompañado  
de la sustitución del hidrogeno activado en el centro de quira-  
lidad 8 con un radical alquilico, de forma que la producción  
del compuesto N-alquilo es inferior (F.Troxler y A.Hofmann,  
Helv.chim.Acta 40, 1957, 1721). El trabajo en las condiciones  
15 de reacción citadas es pretencioso, se necesitan disolventes  
anhidros y en condiciones desfavorables pueden ocurrir tambien  
explosiones. El producto de reacción debe ser purificado por  
cromatografía en columna.

20 El procedimiento del invento, para preparar esteres  
N-alquilatados de ácidos 9, 10-dihidrolisergicos según la for-  
mula general I, se caracteriza porque se hacen reaccionar áci-  
dos opcionalmente esterificados 9, 10-dihidrolisergicos de la  
formula general



(II)

en la que

R es hidrogeno ó un radical orgánico que es hidrolizable

en un medio alcalino y

X y R<sub>2</sub> tienen el significado como se cita bajo la fórmula I,

5

con un compuesto de la formula general



en la que

R tiene el significado que se cita bajo la formula I ó

1.

Y es halogeno ó sulfato,

10

en la presencia de un catalizador para transición de fase de un disolvente orgánico inerte que es inmisible con agua y de fase acuosa alcalina.

15

De acuerdo con el procedimiento de la invención, se introduce simultaneamente el radical alquilico en posición 1, del compuesto de la fórmula general II, y el radical en posición 8 se esterifica con el mismo radical alquilico que se introduce en posición 1.

En el compuesto de la formula general II, R es hidro

5 geno ó un radical orgánico que es hidrolizable en un medio alcalino. Para el proceso de acuerdo con el invento, se pueden usar tambien esteres de ácidos 9, 10 dihidrolisergicos en los que R es cualquier radical orgánico que es mas alto que el radical introducido  $R_1$ . Por la hidrolisis alcalina intermedia puede sustituirse este radical orgánico R por un radical mas bajo  $R_1$ .

10 Los compuestos de la fórmula general II y III se conocen y describen en la literatura ó pueden obtenerse por los procesos que se conocen en el ramo.

15 Las sustancias de partida de la formula II, son alquilados con compuestos de la formula III, en la presencia de un catalizador para transición de fase. Este catalizador es un compuesto amónico ó de fosfonio de la formula general  $Z_4QA$ , en la que Z representa radicales iguales ó diferentes de alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo ó de alquilarilo conteniendo 1-16 átomos de carbono, Q es un nitrogeno cuaternario ó un átomo de fósforo y A es un anión, tal como cloruro, bromuro, yoduro, sulfato de hidrógeno, acetato, tosilato etc.  
20 Como catalizadores para la transición de fase puede usarse, por ejemplo,

25 bromuro de tetrabutilamonio,  
sulfato de hidrogeno y tetrabutilamonio  
cloruro de trietilbenzilamonio,  
cloruro de tricaprilmetilamonio,  
bromuro de tetrabutilfosfonio etc.

El catalizador para transición de fases es empleado en una cantidad de 0.1 0.3 moles, para 1 mol de ácido 9, 10 dihidrolisergico. La cantidad de catalizador en este margen influencia altamente la proporción de reacción. Como los ácidos 9, 10 dihidrolisergicos y los derivados de los mismos son compuestos muy sensibles, es deseable un desarrollo rápido de la reacción. Por ello debería emplearse, preferiblemente, una cantidad del catalizador que esté cerca del limite superior citado.

Como disolvente orgánico inerte, inmisible en agua, puede usarse benzeno, tolueno, xileno ó un hidrocarbano saturado, como pentano, hexano, heptano ó ciclohexano.

La fase acuosa alcalina es una solución acuosa de 20 a 50% de un hidroxido alcalino, por ejemplo, hidróxido de sodio.

El procedimiento según el invento puede ejecutarse a temperatura de ambiente ó moderadamente elevada.

La sustitución de ácidos, 9, 10-dihidrolisergicos en posición 8, es mas rápida que la sustitución en posición 1. Al comienzo de la reacción pueden aislarse el ester N-sustituido de la mezcla de reacción. En la continuación de la reacción se baja la concentración del ester, hasta que al final de la reacción desaparece completamente y se obtiene solamente ester N-sustituido. Por la introducción de radical alquilo ó de alqueno y cicloalquilo en el ester alquilico o alquenilico y cicloalquilico de 9, 10-dihidrolisergico, se obtiene, por tanto, ester alquilico, alquenilico ó cicloalquilico de ácido 1-(alquil-

ó alquenil- ó ciclo-alquil) -9,10-dihidrolisergico, con elevado rendimiento.

Las ventajas del procedimiento según el invento, en comparación con el procedimiento conocido, son: buena selectividad; reacción sencilla y rápida, que se puede controlar fácilmente; el empleo de disolventes usuales de los que no se necesita eliminar el agua y, ante todo, las condiciones de reacción que permiten un trabajo seguro.

Los compuestos según el invento son materias intermedias importantes para la síntesis de compuestos de alta efectividad terapéutica, con radical N-sustituido en posición 1. Otras reacciones de síntesis son, en primer lugar, la reducción de radical de ester en posición 8 en radical alcohólico primario que se combina entonces con un radical de un ácido apropiado, por ejemplo, de ácido 5-bromonicotínico. Por esto es muy favorable tener la introducción simultánea del radical R en posición 1 y esterificación de radical carboxílico en posición 8 que, con ello, llega a estar más accesible para la reducción en radical alcohólico.

#### Ejemplo 1

2,7 g (10 mmoles) de ácido 9,10-dihidrolisergico y 7 g (20 mmoles) de sulfato de hidrogeno y tetrabutilamonio, se suspenden en 200 ml de hidroxido de sodio al 45%. La solución de 4,2 g (30 mmoles) de yoduro de metilo en 300 ml de benceno, se añade y se agitan vigorosamente durante 1 hora. Luego se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa en la misma manera, con 2 x 150 ml de benceno conteniendo 2,1 g (15 mmoles) de yoduro de metilo. Se combinan los extractos de ben-

cepo y se lavan con agua, hasta que la reacción es neutra, y se evapora el disolvente. Se obtienen 2,62 g ó 88% de lo esperado del 1-metil-9,10-dihidrolisergato de metilo puro y cristalino, con un punto de fusión de 116 a 119°C y una rotación específica de  $[\alpha]_D^{20} = -61.1$  (c=0.5, cloroformo).

5

### Ejemplo 2

A un sistema de dos fases conteniendo 200 ml de hidroxido de sodio al 50%, 7 g (2 mmoles) de sulfato de hidrógeno de tetrabutylamonio, 2,8 g (20 mmoles) de yoduro de metilo y 300 ml de benceno, se añaden bajo agitación vigorosa 2,84 g (10 mmoles) de 9,10-dihidrolisergato de metilo. Se agita durante 30 minutos y luego se separan las fases. Se añaden 200 ml de benceno conteniendo 2,1 g (15 mmoles) de yoduro de metilo a la fase acuosa y se continua la agitación durante 30 minutos mas. Luego se separan las dos fases y se extrae la fase acuosa con 2 x 150 ml de benceno. Se lavan los cuatro extractos de benceno con agua hasta que es neutra la reacción, y se evapora. Se obtienen 2.7 g ó 91% de lo esperado del 1-metilo-9,10-dihidrolisergato de metilo puro y cristalino. El compuesto tiene las mismas propiedades como en el ejemplo 1.

10

15

20

### Ejemplo 3

2.7 g (10 mmoles) de ácido 9,10-dihidrolisergico y 6.44 g (20 mmoles) de bromuro de tetrabutylamonio se suspenden en 20 ml de hidroxido de sodio al 45%. Se añade una solución de 3.78 g (30 mmoles) de sulfato de dimetilo en 300 ml de benceno y se agita vigorosamente durante 1 hora. Luego se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa, de la misma manera,

25

con 2 x 150 ml de benceno conteniendo 2,1 g (15 mmoles) de yoduro de metilo. Los extractos de benceno se combinan, se lavan con agua hasta que la reacción es neutra, y se evapora en vacío. Se obtienen 2.36 g ó 82.6% de lo esperado de 1-metil-9,10-dihidrolisergato de metilo puro y cristalino. El compuesto tiene las mismas propiedades como en el ejemplo 1.

#### Ejemplo 4

Se suspenden 2,7 g (10 mmoles) de ácido 9,10-dihidrolisergico y 7 g (20 mmoles) de sulfato de hidrógeno y tetrabutylamonio en 200 ml de hidróxido de sodio al 45% y se añade una solución de 4.62 g (30 mmoles) de sulfato dietilo en 300 ml de tolueno. Se agita vigorosamente durante 8 horas a temperatura de ambiente. Luego se separa la fase orgánica y se extrae de la misma manera la fase acuosa durante 4 horas con 300 ml de tolueno conteniendo 1.54 g (10 mmoles) de sulfato de dietilo. Se combinan los extractos de tolueno, se lavan con agua hasta que la reacción sea neutra y se evapora en vacío. Se obtienen 2.15 g ó 68.7 % de lo esperado de 1-metil-9,10-dihidrolisergato de etilo puro y cristalino con un punto de fusión de 80 a 82°C y una rotación específica de  $[\alpha]_D^{20} = -70.6^{\circ}$  (c= 0.5 cloroformo).

#### Ejemplo 5

Se suspenden 2.7 g (10 mmoles) de ácido 9,10-dihidrolisergico y 7 g (20 mmoles) de sulfato de hidrógeno y tetrabutylamonio en 200 ml de hidróxido de sodio al 45%, se añade una solución de 4.85 g (40 mmoles) de bromuro de alilo en 300 ml de benceno y se agita vigorosamente durante 2 horas. Luego se separan las fases y se extrae la fase acuosa de la misma manera con 2 x 200 ml de benceno conteniendo 2.42 g (20 mmoles) de bromu-

ro de alilo. Se combinan los extractos de benceno, se lavan con agua hasta que la reacción sea neutra, y se evapora en vacío. Se obtienen 2.3 g ó 66% de lo esperado de 1-alilo-9,10-dihidrolisergato de alilo en la forma de una resina incolora con una rotación específica de  $[\alpha]_D^{20} = -69,9^{\circ}$  (c = 0.5, cloroformo).

5

#### Ejemplo 6

Se suspenden 0.3 g ( 1 mmol) de ácido 10 alfa-metoci-lumilisergico y 0.7 g (2 mmoles) de sulfato de hidrógeno y tetrabutilamonio en 20 ml de hidróxido de sodio al 45% y esta suspensión se extrae con 3 x 30 ml de benceno conteniendo 0.42 g (3 mmoles) de yoduro de metilo, cada vez bajo agitación vigorosa durante 1 hora. Se lavan los extractos combinados de benceno con agua y se evaporan en vacío. Se obtienen 0.25 g ó 77% de lo esperado de 1-metil-10 alfa-metoxi-lumilisergato de metilo en la forma de una resina incolora con una rotación específica de  $[\alpha]_D^{20} = + 9^{\circ}$  (c = 0.5, cloroformo).

10

15

#### Ejemplo 7

Se agita vigorosamente durante 20 minutos a 30° C una mezcla de 4.5 g (13.22 mmoles) de metil 10 alfa-metoxi-lumilisergato, 8.67 g (26.44 mmoles) de sulfato de hidrógeno de tetrabutilamino, 200 ml de hidróxido de sodio al 45%, 300 ml de tolueno y 3.33 g (26.44 mmoles) de sulfato de dimetilo. Luego se separa la fase de tolueno de la fase acuosa y se extrae con 3 x 200 ml de tolueno conteniendo 1.666 g (13.22 mmoles) de sulfato de dimetilo, cada vez bajo agitación vigorosa durante 20 minutos a 30° C. Se lavan los extractos combinados de tolueno

20

25

con agua y se evaporan en vacio. Se obtienen 3.8 g de 1-metil-10alfa-metoxi-lumilisergato de metilo en la forma de una resina incolora con una rotación especifica de  $[\alpha]_D^{20} = +8.7^{\circ}$  (c = 0.5 cloroformo).

5

Ejemplo 8

10

A una suspensión de 140 ml de hidroxido de sodio al 45%, 4.87 g (14.3 mmoles) de sulfato de hidrogeno y tetrabutilamonio, 215 ml de benceno y 3 g (21.5 mmoles) de yoduro de metilo, se añaden 2.6 g (7.16 mmoles) de 2-bromo-9,10 dihidrolisergato de metilo en 65 ml de benceno con agitación vigorosa a 35<sup>o</sup> C. Se agita la solución durante 30 minutos, luego se separa la fase orgánica de la fase acuosa. Se extrae la fase acuosa con 2 x 150 ml de benceno conteniendo 1.5 g (10.7 mmoles) de yoduro de metilo. Se lavan los extractos combinados de benceno con agua y se evaporan en vacio. El

15

residuo seco es cristalizado de metanol. Se obtienen 2.42 g ó 90% de lo esperado de 1-metilo-2-bromo-9,10-dihidrolisergato de metilo cristalino con un punto de fusión de 167-168<sup>o</sup>C y una rotación especifica de  $[\alpha]_D^{20} = -94.2^{\circ}$  (c = 0.5, cloroformo).

20

Ejemplo 9

25

A una suspensión de 80 ml de hidróxido de sodio al 45%, 3.5 g (10 mmoles) de sulfato de hidrógeno y tetrabutilamonio, 200 ml de ciclohexano y 3.51 g (22.5 mmoles) de yoduro de etilo, se añaden 1.45 g (5 mmoles) de 9,10-dihidrolisergato de etilo agitandolo. Se agita vigorosamente durante 18 horas a 60<sup>o</sup> C. Despues de la separación de las dos fases, se extrae la fase acuosa con 150 ml de ciclohexano conteniendo 1.56 g (10 mmoles)

de yoduro de etilo. Se combinan las fracciones de ciclo-hexano, se lavan con agua y se evaporan. Se obtienen 1.22 g ó 80% de lo esperado de 1-etilo-9,10-dihidroisergato de etilo con un punto de fusión de 80-83°C y una rotación específica de  $[\alpha]_D^{20} = -70^\circ$  ( $c = 0.5$ , cloroformo).

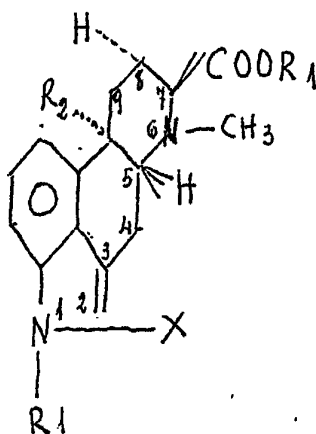
Ejemplo 10

En un sistema de dos fases comprendiendo 200 ml de hidróxido de sodio al 45%, 7 g (20 mmoles) de sulfato de hidrogeno y tetrabutilamonio, 200 ml de tolueno y 2.52 g (20 mmoles) de sulfato de dimetilo, se añade, bajo agitación vigorosa, una solución de 3.16 g (10 mmoles) de 2'-fluoroetil -9,10-dihidroisergato en 100 ml de tolueno y se agita durante 2 horas. Se separa el extracto de tolueno y se agita durante 2 horas. Se separa el extracto de tolueno de la solución acuosa, que luego es extraída con 2 x 200 ml de tolueno conteniendo 0.63 g (5 mmoles) de sulfato de dimetilo. Se lavan los extractos combinados de tolueno con agua y se evapora a sequedad en vacio. Se obtienen 2,14 g ó 71.8% de lo esperado de 1-metil-9,10-dihidroisergato de metilo cristalino. El compuesto tiene las mismas propiedades como las citadas en el ejemplo.

REIVINDICACIONES

En esta Patente de Invención se reivindica:

1.- Procedimiento para la preparación de esteres N substituidos de acidos 9,10-dihidrolisergicos según la formula general



(I)

5

en la que

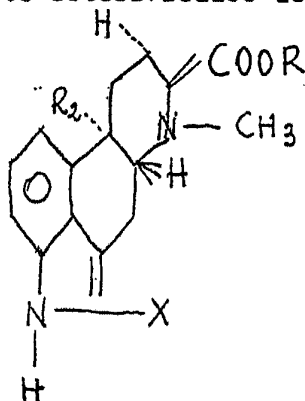
R<sub>1</sub> es un radical alquílico conteniendo 1-5 átomos de carbono, un radical alquénico conteniendo 2-5 átomos de carbono ó un radical cicloalquílico conteniendo 3-5 átomos de carbono,

10

R<sub>2</sub> es hidrogeno ó un radical alcoxido conteniendo 1-3 átomos de carbono, y

X es hidrogeno ó halogeno,

caracterizado por hacer reaccionar ácidos 9,10-dihidrolisergicos, opcionalmente esterificados de la formula general



(II)

.../...

en la que

R es hidrogeno ó un radical orgánico que es hidrolizable en un medio alcalino, y

X y R<sub>2</sub> tienen el significado que se cita en la formula I, con un compuesto de la formula general

5



en la que

R<sub>1</sub> tiene el significado que se cita bajo la formula I, é Y es halogeno ó sulfato,

10

cuya reacción se realiza en presencia de un catalizador para transición de fase de un disolvente orgánico inerte que es inmisible con agua y de fase acuosa alcalina.

#### 2.- Procedimiento para la preparación de esteres

15

N-sustituidos de ácidos 9, 10-dihidrolisergicos, según la reivindicación anterior, caracterizado por la introducción simultanea del radical alcalino en posición 1, del compuesto de la fórmula general II, especificada en la reivindicación 1, esterificando el radical en posición 8 con el mismo radical alcalino que se introduce en posición 1.

20

#### 3.-"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES N-SUSTITUIDOS DE ACIDOS 9, 10-DIHIDROLISERGICOS".

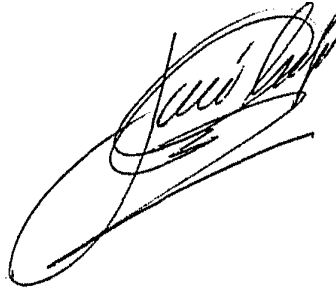
De conformidad en un todo en lo esencial y fines industriales a lo descrito en la precedente memoria descriptiva.

..//..

Esta memoria consta de QUINCE hojas escritas o  
mecanografiadas por una sola cara a doble espacio.

Madrid, | 14 JUL. 1978

Por autorización de la interesada.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Juana María', written in a cursive style. The signature is located below the text 'Por autorización de la interesada.' and is enclosed within a large, loopy flourish.