

PATENTE ESPAÑOLA

MEMORIA 149549

descriptiva sobre: "Procedimiento para la obtención de d-l-ori-
butilamida-2 del ácido d-lysérgico".

POR

SANDOZ, A.G.

DE

Freiburg

(Suiza)

PATENTE DE INVENCION.

149549

Case 202 II a.

149549



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:-

"Procedimiento para la obtención de d-l-
"oxibutilamida-2 del ácido d-lysergico".

SOLICITANTES: SANDOS, A.G., residentes en Freiburg,
Suiza.

Se conoce ya, por la patente alemana N^o 659.085
el método de preparar alcaloides sintéticos de la serie
ergélica, condensando hidrazida del ácido lysergico con
aminas orgánicas primarias o secundarias.

5. Ahora hemos descubierto que se puede obtener
d-l-oxibutilamida-2 del ácido d-lysergico, poniendo
en reacción la acida del ácido d-lysergico con d-2-
aminebutanol-1, transformando después el iso-compuesto
así obtenido, mediante tratamiento con álcali, en el derivado
10. del ácido d-lysergico.

- El nuevo compuesto tiene un punto de fusión a 172^o
(corr.) tomando color oscuro, y el giro óptico $[\alpha]_D^{20} = +52$
(c = 0,4 en piridina). El nuevo alcaloide se disuelve sola-
mente poco en agua, en cambio fácilmente en alcohol y acetona,
15. y tiene la fórmula $C_{20}H_{25}O_2N_3$.



Ejemplo. 14954y

- Se adiciona a una solución recién preparada de ácido del ácido d-isolysérgico en 300 cm. cúb. de éter, una solución de 2 gr. de d-2-amino-butanol-1, dejando
20. reposar la mezcla durante 12 horas a la temperatura del ambiente. Después se lava la solución transparente, de color amarillo-claro, varias veces con poca agua, se seca con sulfato sódico, evaporando el éter en el vacío. El residuo cristalizado se tritura y se filtra por aspiración.
25. El rendimiento resulta en 2,2 gr. de d-1-oxi-butilamida-2 del ácido d-isolysérgico. Al recrystalizar desde metanol poco caliente, se obtiene el compuesto en preciosos poliedros que funden a 192 - 194^o (corr.) tomando color oscuro. El $[\alpha]_D^{20} = + 3862$ (c = 0,4 en cloroformo).
30. El análisis elemental dió los siguientes valores:
- | | | | | |
|----------------------|-----------|---------|--------|----------|
| calculado por | resultan: | C 70,84 | H 7,57 | N 12,77% |
| $C_{20}H_{25}O_2N_3$ | | C 70,75 | H 7,43 | N 12,39% |
- La transposición en el compuesto correspondiente de la serie del ácido lysérgico podrá conseguirse por
35. agentes ácidos o alcalinos, por ejemplo en la siguiente forma: se disuelve 1 gr. del iso-compuesto en 10 cm. cúb. de alcohol abs. adicionando lejía de potasa cáustica alcohólica. Se deja reposar durante 45 minutos a la temperatura del ambiente. Transcurrido este tiempo, se ha establecido
40. ya el equilibrio entre la forma del ácido lysérgico y ácido isolysérgico, como se podrá comprobar por resultar constante el valor del giro de dicha solución, Ahora se elimina el hidróxido potásico introduciendo CO_2 en la solución. Se diluye la masa espesa de cristales de
45. carbonato potásico mediante 50 cm. cúb. de éter y se filtra por aspiración. Se vuelve a lavar con 50 cm. cúb. de éter y se seca el producto de filtración alcohol-etérico brevemente con carbonato potásico recién calcinado. Queda como residuo de la solución alcohol-etérica 0,9 - 1,0 gr
50. de una mezcla de d-1-oxi-butilamida-2 del ácido d-lysérgico

149549



- 3 -

y d-l-oxi-butilamida-2 del ácido d-isolysérgico. Para separar los dos isómeros se hace una solución en 15 cm. cúb. de cloroformo, se filtra en caliente la poca sal inorgánica, separándose la d-l-oxi-butilamida-2 del ácido d-lysérgico en forma de un compuesto de cloroformo difícilmente soluble, cristalizado. El rendimiento es de 0,4 gr. El compuesto se podrá recrystalizar desde abundante benzol caliente, separándose en forma de hejuelas de cristales. El punto de fusión es de 172° (corr.) tomando color oscuro. Este alcaloide muestra una reacción de color según Keller y Van Urk. $[\alpha]_D^{20} = 45^\circ$ (c = 0,4 en piridina). El nuevo alcaloide se disuelve solamente poco en agua, en cambio fácilmente en alcohol y acetona. El análisis elemental dió los siguientes valores:

65. calculado por C 70,70 H 7,73 N 12,39%
C₂₀H₂₅O₂N₃ resultan: C 70,75 H 7,43 N 12,39%

En investigaciones farmacológicas se ha podido comprobar que este compuesto resulta más eficaz que el más utero-activo alcaloide ergótico natural, ergobasina (ergonovina).

Esta base dá con ácidos inorgánicos y orgánicos como ácido clorhídrido, ácido fósforico, ácido acético, ácido tartárico y ácido oxálico sales de fácil solubilidad en agua.

75. El tartrato neutral de la d-l-oxi-butilamida-(2) del ácido d-lysérgico se obtiene por combinación de los componentes en solución metil-alcohólica. De este disolvente cristaliza la sal en forma de agujas blancas, unidas en manojos. Es fácilmente soluble en agua.

80. El compuesto secado en el alto vacío a 90° tiene la composición (C₂₀H₂₅O₂N₃) · C₄H₆O₆. El análisis elemental dió los siguientes valores

85. y según cálculo resulta: C 63,81 H 6,89 N 9,95%
C 63,73 H 6,81 N 10,14%

149549

- 4 -

N O T A.



Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de llevarlo a cabo en la práctica, se hace constar que las disposiciones anteriormente descritas

90. son susceptibles de ligeras modificaciones de detalle, sin que por ello se altere su principio fundamental. También se hace constar que dicho invento corresponde a una patente presentada en Suiza con fecha 6 de Junio de 1939, abogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios

95. Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención, por veinte años, en España:

"Procedimiento para la obtención de d-l-oxibutilamida-2 del ácido d-lysérgico"; caracterizado porque se pone en

100. reacción la acida del ácido d-isolysérgico con d-2-amino-butanol-1, transformando el iso-compuesto así obtenido, mediante tratamiento con álcali, en el derivado del ácido d-lysérgico.

"Procedimiento para la obtención de d-l-oxi-

105. butilamida-2 del ácido d-lysérgico"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de cuatro hojas escritas por una sola cara,

Madrid, 22 de Mayo de 1940.

SANDOZ, A. G.

FOR FGDER.
de J. Gomez Acebo