

AÑO

Expediente núm.



247738

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE **INVENCION.**

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE** **INVENCION** por 20 años, en España

a favor de

SANDOZ, A.G., entidad suiza., de nacionalidad

..... domiciliado en Basilea, Suiza.

calle de núm.

por:

Procedimiento para la obtención de l-metilo-ácido lisérgico-
1'-hidróxi-butilamida-2''.

Nº 13288

Agente Sr. Gómez-Acebo y Modet.

PATENTE DE INVENCION

CASE 803/C.



247738

Memoria Descriptiva

sobre:

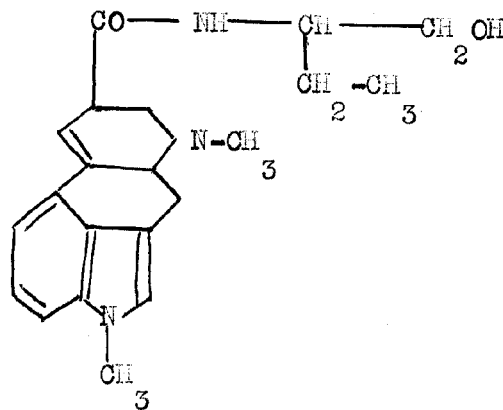
"Procedimiento para la obtención de l-metilo-ácido
"lisérgico-1'-hidroxi-butilamida-2".

=====

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

=====

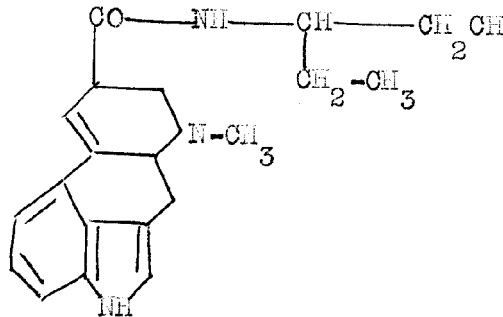
Se ha descubierto que se puede lograr
la l-metilo-ácido lisérgico-1'-hidroxi-butiloamida-2'
de la fórmula I



I



tratando ácido lisérgico-1'-hidroxi-butiloamida-2' de la fórmula II



II

5. en amoniaco líquido con una sal alcalina, y reaccionando la sal alcalina formada, en el mismo disolvente, con yoduro metílico.

10. Las posibilidades de variar químicamente la molécula del ácido lisérgico y de sus derivados por sustitución son muy limitadas. Las reacciones químicas encuentran grandes dificultades debido a la descomponibilidad de la molécula del ácido lisérgico, su sensibilidad con relación a los agentes de oxidación y agentes de reacción ácidos y hasta al oxígeno del aire y a la luz, y a su facilidad de isomerización. Especialmente no se han logrado hasta ahora introducir grupos alquílicos adicionales en la molécula del ácido lisérgico, ya que al emplearse los métodos de alquilación usuales, con halogenuros alquílicos, se presenta muy fácilmente la cuaternización del átomo de nitrógeno en la posición 6.

20. Se ha descubierto ahora que la ácido lisérgico-1'-hidroxi-butiloamida-2' se puede metilizar en el nitrógeno indólico, si primero se reacciona en amoniaco líquido con una amida de álcali, por ejemplo, **amino** potásica, y



- la sal alcalina formada se trata, en el mismo disolvente, con un halogenuro metílico, tal como por ejemplo yoduro metílico. La amida de álcali se prepara ventajosamente en la propia solución de reacción disolviendo un metal alcalino, preferentemente potasio en amoniaco líquido y oxidando esta solución según métodos conocidos, por ejemplo, mezclando con ferrinitrato. Entonces se agrega el derivado ácido lisérgico de la fórmula II y la mezcla se mezcla durante breve tiempo, después de efectuada la solución, con un halogenuro metílico, preferentemente yoduro metílico. Aquí hay que prestar atención ya que tanto la amida alcalina como también el halogenuro metílico se emplea para evitar las reacciones secundarias solo en exceso reducido, como máximo el doble. Para la elaboración se evapora el amoniaco y el residuo se recibe agitando en sistema de disolvente binario, por ejemplo, cloroformo-agua. La mezcla de bases que queda al evaporar el cloroformo se cromatografía a continuación en óxido de aluminio donde el producto final deseado se eluye con cloroformo y cloroformo/etanol y se limpia mediante recristalización.
5. 10. 15. 20.

El nuevo derivado del ácido lisérgico metilizado en el nitrógeno indólico es cristalino a temperatura de ambiente. Da reacciones de color segun van Urk y Keller en tonalidades que son distintas a las reacciones correspondientes del material inicial.

25.

La 1-metilo-ácido lisérgico-1'-hidroxi-butiloamida 2' obtenida segun el presente procedimiento se caracteriza por su fuerte efecto restrictor de serotonina. El compuesto se ha de emplear por lo tanto en la terapia de los estados patológicos que está unidos a elevada evacua-

30.



MAR. 1959

ción de serotonina, tal como por ejemplo en el carcinóide del ileon. Se ha demostrado que, en determinadas enfermedades el cuadro sintomático está provocado por una formación incrementada de serotina debido a la enfermedad.

- 5. Como ejemplo se debe mencionar el carcinóide del ileon en el ser humano. La expresión "carcinóide" significa solo que aquí se trata de un sarcoma del tejido, pero que es benigno y se diferencia fundamentalmente de los carcinomas tanto pato-histológicamente como también en el transcurso de la enfermedad implicada. El carcinóide del ileon ataca especialmente aquellas células que ya en el proceso fisiológico producen la serotina en el intestino. El carcinóide del ileon, una sarcoma tumoral de este tejido, produce serotina en exceso, lo que desde el intestino llega a la circulación general y provoca trastornos hiperémicos así como trastornos en la función intestinal (diarrea, espasmos intestinales).

- 20. La serotonina es una materia activa fisiológica que se encuentra en los distintos órganos, especialmente en el cerebro, pulmón, etc. Por esta razón el compuesto obtenido según la presente invención se ha de emplear terapéuticamente también para el tratamiento de enfermedades psíquicas así como síntomas alérgicos e inflamatorios.

- 25. En el siguiente ejemplo, que aclara la ejecución del procedimiento, pero que en ningún caso ha de limitar el margen de la invención, se indican todas las temperaturas en grados Celsius.

- 30. EJEMPLO - Se disuelven 0,9 g. de potasio en 500 cm³ de amoníaco líquido, se oxida con ferrinitrito



la amida potásica y a continuación se disuelven en esta mezcla 4,85 g. de ácido lisérgico-1'-hidroxi-butiloamida-2'. Después de 15 minutos se mezcla la solución amarilla con 4,1 g. de yoduro metílico en 5 cm³ de éter y la mezcla se deja reposar durante otros 30 minutos a -60°.

A continuación se evapora el amoniaco líquido y el residuo seco se agita entre agua y cloroformo. La mezcla de bases que queda después de evaporar el cloroformo se cromatografía en una columna de 250 g. de óxido de aluminio lavándose la 1-metilo-ácido lisérgico-1'-hidroxi-butilo-amida-2' con cloroformo y cloroformo + 0,2 % de etanol en el filtrado. La 1-metilo-ácido lisérgico-1'-hidroxi-butilo-amida-2'-cristaliza de cloroformo en placas del punto de fusión 194-196°.

15. $[\alpha]_D^{20} = -45^\circ$ (c = 0,5 en piridina). Reacción de color seg. Keller: azul, tirando menos hacia rojo y más débil que el material inicial.

La substancia forma un tartrato neutral que después de recristalizar de metanol contiene una molécula de metanol de cristal. El punto de fusión no es característico; sinteriza a partir de 110° $[\alpha]_D^{20} = -50^\circ$ (en agua).

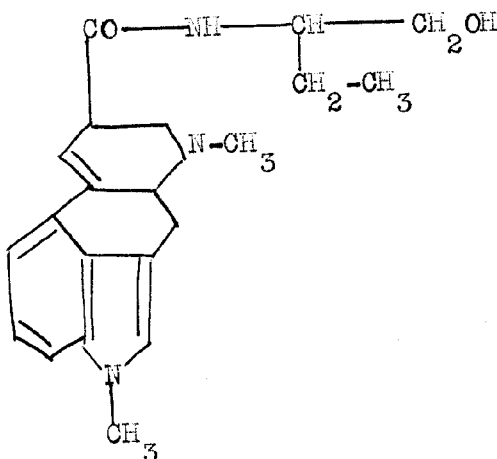
N O T A

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 corresponde a una solicitud de Adición presentada en Suiza, con fecha 7 de marzo de 1958 n° 56767 , acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios



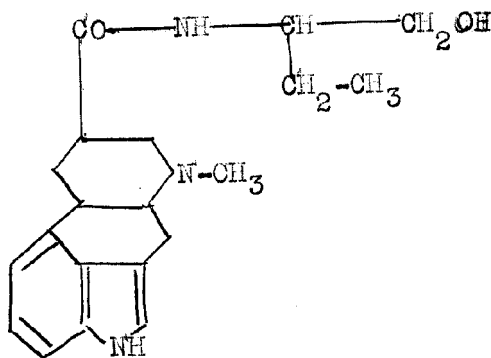
que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de 1-metilo-ácido lisérgico-1'-hidroxi-butilamida-2''; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la obtención de 1-metilo-ácido lisérgico-1'-hidroxi-butilamida-2', de la fórmula I



I

10. caracterizado porque ácido lisérgico-1'-hidroxi-butilo-amida-2' de la fórmula II



II



en amoniaco líquido se trata con una amida alcalina y la sal alcalina obtenida se reacciona en el mismo disolvente con yoduro metílico.

2º.- Procedimiento para la obtención de

- 5. l-metilo-ácido-lisérgico-1'-hidroxi-butilamida-2'; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de siete hojas, escritas a máquina por una sola cara.

- 6 MAR. 1959

Madrid,
S A N D O Z, A.G.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODET
P. 5

