



289946

CASE G.190 + a

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS AMIDICOS DEL ACIDO DIHIDRO-D-LISERGICO Y DEL ACIDO 1-METIL-DIHIDRO-D-LISERGICO", a favor de la firma italiana SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA, domiciliada en Largo Guido Donegani 1-2, Milan (Italia)

= . =

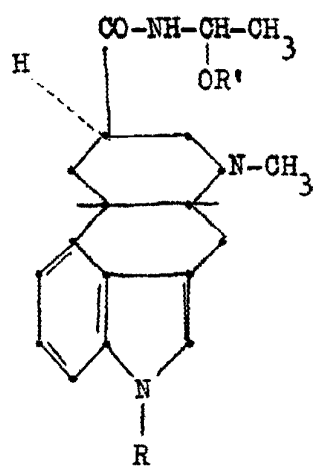
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de una clase de derivados amídicos del ácido dihidro-D-lisérgico y del ácido 1-metil-dihidro-D-lisérgico, útiles en terapéutica. Más particularmente, los productos

5. preparados por el procedimiento de este invento tienen la fórmula estructural siguiente:



289946



5.

10.

donde R' es un sustituyente tomado en el grupo constituido por el hidrogeno y un radical alquílico con 1 a 6 átomos de carbono y

15.

R es un sustituyente tomado en el grupo constituido por hidrógeno y metilo.

20.

Los productos preparados por el procedimiento de este invento manifiestan buena actividad hipotensora, vasodilatadora, antiteramínica y sobre el sistema nervioso central, tienen escasa toxicidad y representan un progreso terapéutico respecto al producto de partida, o sea la alfa-hidroxi-etilamida del ácido D-lisérgico, conocida en la literatura.

25.

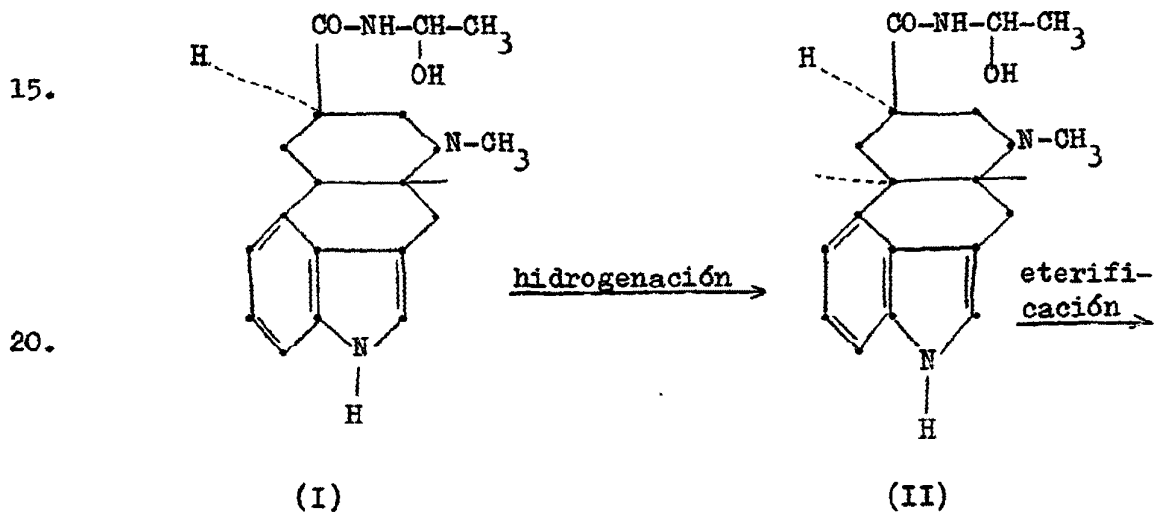
El procedimiento de este invento, representado por el esquema de reacción que sigue, consiste en reducir catalíticamente la alfa-hidroxi-etilamida del ácido D-lisérgico (I) a alfa-hidroxi-etilamida del ácido dihidro-D-lisérgico (II),



289946

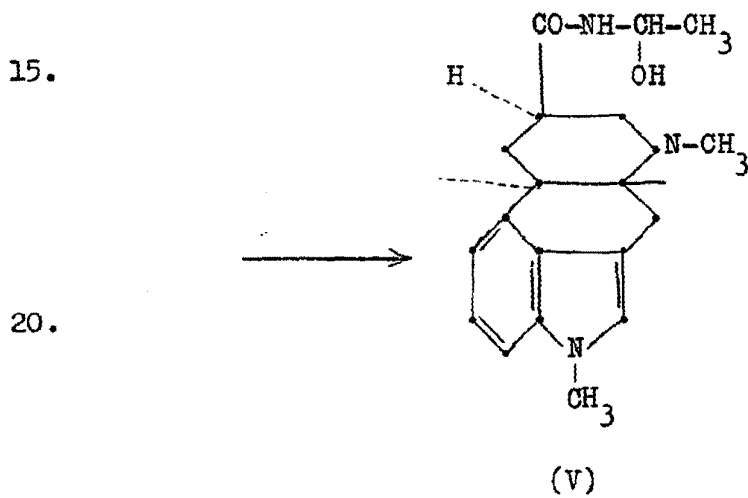
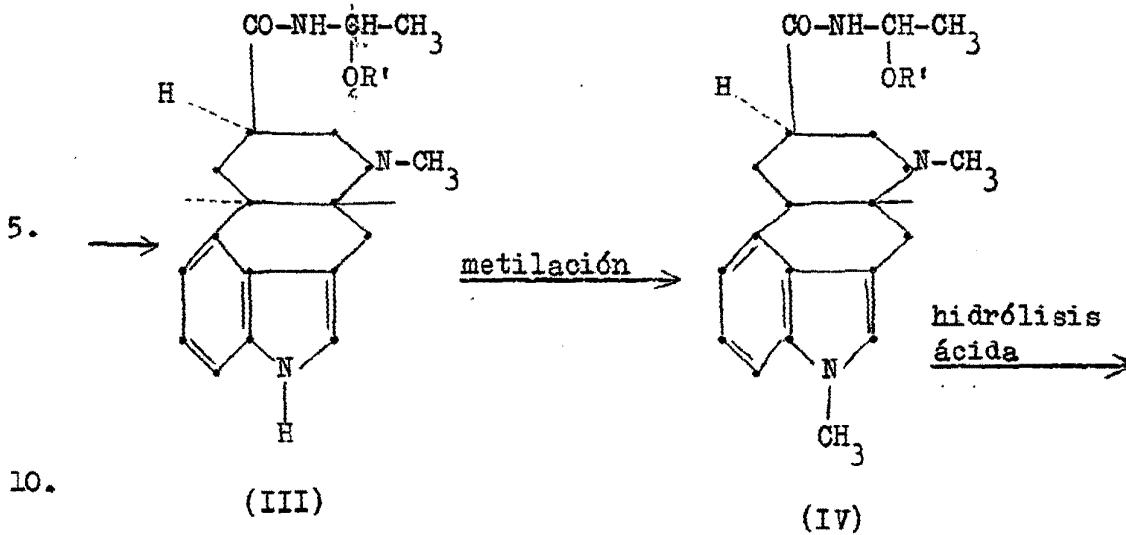
de la cual se obtienen los derivados O-alquílicos correspondientes (III) por eterificación del grupo hidróxilo con un alcohol alifático provisto de 1 a 6 átomos de carbono. Los derivados O-alquílicos de la alfa-hidroxiethylamida de ácido 5. dihidro-D-lisérgico (III) así obtenidos pueden metilarse en la posición 1 para dar los derivados O-alquílicos de la alfa-hidroxiethylamida del ácido 1-metil-dihidro-D-lisérgico (IV).

De estos últimos productos se obtiene, mediante 10. hidrólisis ácida, la alfa-hidroxiethylamida del ácido 1-metil-dihidro-D-lisérgico (V).





289946



25. donde R' es un radical alquílico con 1 a 6 átomos de carbono.

La alfa-hidroxi-etilamida del ácido D-lisérgico (I), producto de partida del procedimiento de este invento, es conocida en la literatura (patente inglesa N° 883.330) y se



289946

5. obtiene por extracción, con un disolvente orgánico apropiado, de los caldos de fermentación obtenidos desarrollando las cepas virulentadas de Claviceps paspali, Stevens y Hall, en cultivo sumergido, previa eliminación del micelio, a temperatura de 0 a 10°C y pH de 7 a 9 y separando sucesivamente la alfa-hidroxi-etilamida contenida en el extracto.

10. La preparación de la alfa-hidroxi-etilamida del ácido dihidro-D-lisérgico (II) se efectúa por hidrogenación catalítica de la alfa-hidroxi-etilamida del ácido D-lisérgico (I) en solución acuosa ácida, en presencia de un catalizador, como el óxido de platino o el paladio sobre carbón; se actúa a temperatura ambiente y con presión atmosférica.

15. Terminada la reacción de hidrogenación, se separa el catalizador y de la solución restante se extrae la alfa-hidroxi-etilamida del ácido dihidro-D-lisérgico (II) resultante por medio de un disolvente orgánico apropiado, como el cloroformo, el acetato de etilo y análogos, regulando el pH de la solución a 7-8. Por sucesiva evaporación del disolvente, se aísla la alfa-hidroxi-etilamida del ácido dihidro-D-
20. -lisérgico (II), que si se quiere se purifica ulteriormente por recristalización en disolventes orgánicos.

25. La reacción de esterificación para transformar el grupo hidroxilo de la alfa-hidroxi-etilamida del ácido dihidro-D-lisérgico (II) en un derivado O-alquílico (III) cuyo sustituyente alquílico contiene 1 a 6 átomos de carbono,



289946

se efectúa haciendo reaccionar la alfa-hidroxiethylamida del ácido dihidro-D-lisérgico (II) con el correspondiente alcohol alifático provisto de 1 a 6 átomos de carbono, en presencia de un ácido, de preferencia un ácido orgánico como el ácido

5. maléico, el ácido tartárico o el ácido oxálfico.

La mezcla reaccional se calienta en reflujo a temperatura de ebullición del alcohol, por un período de 30 minutos a 4 horas, y luego se evapora la solución hasta sequedad en vacío. El residuo se suspende en una solución acuosa

10. ligeramente alcalina y se somete a extracción con un disolvente orgánico, como el cloroformo o el acetato de etilo.

El extracto así obtenido contiene los dos estereoisómeros del derivado O-alquílico de la alfa-hidroxiethylamida del ácido dihidro-D-lisérgico (III), que a continuación se

15. denominará estereoisómero "A" y estereoisómero "B", designándose por "A" el estereoisómero menos soluble en los disolventes orgánicos, y por "B" el estereoisómero más soluble. Los dos estereoisómeros pueden separarse por concentración; de los extractos, concentrados hasta una décima parte del volumen

20. inicial, precipita una primera partida, constituida por estereoisómero "A" y, por ulterior concentración, una segunda partida, constituida por estereoisómero "B". De los derivados

O-alquílicos de la alfa-hidroxiethylamida del ácido dihidro-D-

25. lisérgico (estereoisómeros A y B) se obtienen por metilación de los correspondientes compuestos l-metílicos substituidos



289946

- (IV); dicha metilación consiste fundamentalmente en hacer reaccionar el derivado O-alquílico de la alfa-hidroxi-etilamida del ácido dihidro-D-lisérgico (III) con un haluro de metilo, de preferencia el yoduro de metilo, en amoníaco líquido y
5. en presencia de potasio metálico. El derivado l-metílico . así obtenido se extrae con un disolvente orgánico, como el cloroformo, y se separa por evaporación del disolvente y cristalización sucesiva. Por último, se prepara la alfa-hidroxi-etilamida del ácido l-metil-dihidro-D-lisérgico (V) haciendo
 10. reaccionar el derivado O-alquílico del ácido l-metil-dihidro-D-lisérgico (IV) con un ácido mineral acuoso, de preferencia con una solución acuosa de ácido clorhídrico a temperatura ambiente. De la solución así obtenida, hecha alcalina, se
 15. extrae el producto resultante con un disolvente, de preferencia cloroformo; se evaporan los extractos y se purifica el residuo cristalizándolo, de preferencia en acetato de etilo.

Ejemplos típicos de derivados O-alquílicos de la

20. alfa-hidroxi-etilamida del ácido dihidro-D-lisérgico y del ácido l-metil-dihidro-D-lisérgico son los derivados siguientes: O-metílico, O-etílico, O-propílico, O-isopropílico, O-isobutílico, O-pentílico, O-2-metil-pentílico, O-hexílico, O-beta-hidroxi-etílico y O-gamma-hidroxi-butílico.

25. Los productos preparados por el procedimiento de este invento son sólidos cristalinos, solubles en los disol-



289946

ventes orgánicos comunes. Presentan escasa toxicidad y manifiestan una actividad antienteraminica, hipotensora y vasodilatadora; son además activos sobre el sistema nervioso central y particularmente, incluso a dosis bajas (2-45 mg/kg,

5. según la especie animal), causan la abolición de la depresión causada por la reserpina en el ratón, la rata, el gato y el perro. En el ratón potencian (a dosis de unos 1 a 5 mg por kg) la narcosis barbitúrica y disminuyen las prestaciones de las ratas instruidas para efectuar tareas que requieran
10. memoria y reconocimiento de las formas.

En el campo humano, los productos de este invento pueden administrarse por vía oral, intramuscular, subcutánea o endovenosa. Se emplean particularmente en clínica, de modo general, para todas las formas de hipertensión, trastornos

15. cardíacos, afecciones de los vasos sanguíneos, taquicardia, hemicránea y cefales, y pueden usarse también en el campo psiquiátrico como antidepresores, sedantes y restauradores del equilibrio psíquico. Se indican de preferencia en las depresiones endógenas, en las depresiones consecutivas a
20. procesos involutivos y alteraciones orgánicas, en la fase depresiva de la psicosis maniaco-depresiva, en las depresiones de base psicoasténica o neurótica, en las depresiones por agotamiento psicovegetativo y en las distimias depresivas.

- Las composiciones terapéuticas normalmente empleadas incluyen uno o más compuestos de este invento con cierta
- 25.



cantidad de vehículo sólido o líquido.

283946

Las composiciones pueden prepararse en forma de comprimidos, polvos, píldoras u otras formas farmacéuticas aptas para administración oral. Para la administración parenteral se emplean diluentes líquidos oportunamente esterilizados. Cabe emplear excipientes, y entre ellos los más indicados son: el almidón, la lactosa, el talco, el estearato de magnesio y análogos.

Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar el invento, pero sin limitarlo.

EJEMPLO 1.

alfa-hidroxi-etilamida del ácido dihidro-D-lisérgico (II)

9 g de alfa-hidroxi-etilamida del ácido D-lisérgico

15. (i) se disuelven en 240 cc de agua destilada que contiene 4,5 g de ácido tartárico. A esta solución se añaden 4,5 g de óxido de platino y se hidrogena el conjunto a temperatura ambiente y con presión atmosférica. Más tarde (transcurridas 2 horas, cuando se han absorbido 2000-2100 cm³ de hidrógeno

20. a 22°C) se separa el catalizador por centrifugación y se agita la solución clarificada con 150 cc de cloroformo, previa adición de 10 g de bicarbonato sódico. Se recoge el producto cristalino que se forma después de destilar el disolvente y se le seca en vacío sobre anhídrido fosfórico. El producto

25.



283946

puede recristalizarse de cloroformo/etanol (9:1), de acetato de etilo, de acetona o de metanol/éter. Presenta la propiedad de retener facil y tenazmente algunos moles del disolvente de cristalización.

- 5. La alfa-hidroxi-etilamida del ácido dihidro-D-lisérgico funde, con descomposición, a 130°C; $[\alpha]_D^{23} = -98^\circ \pm 2$ (c = 1,0 en etanol); λ_{max} 225 y 282 milimicras.

EJEMPLO 2.

10. Alfa-metoxi-etilamida del ácido dihidro-D-lisérgico (III)

Se hierve en reflujo durante 2 horas y 30 minutos la solución obtenida a base de 7,8 g de alfa-hidroxi-etilamida del ácido dihidro-D-lisérgico (II), preparado según el ejemplo 1, y 2,3 g de ácido maléico en 100 cc de alcohol metílico.

- 15. Después del enfriamiento, se neutraliza el ácido con bicarbonato sódico y se evapora en vacío hasta sequedad, Se recoge el residuo con solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae la suspensión repetidamente con cloroformo.

- 20. Los extractos, combinados y secados sobre sulfato sódico anhidro, se concentran hasta la décima parte del volumen inicial, con lo que se precipitan 2,94 g del estereoisómero A de la alfa-metoxi-etilamida del ácido dihidro-D-lisérgico (III). Se elimina el estereoisómero A por filtración

25.



289946

y, concentrando ulteriormente el filtrado, se obtienen 0,98 del estereoisómero B. El estereoisómero A se recristaliza de acetato de etilo, para obtener 2,64 g de producto puro, fundente a 225°C con descomposición; $[\alpha]_D^{23} = -68^\circ \pm 4^\circ$

5. (c = 0,25 en etanol).

Por recristalización del estereoisómero B en acetato de etilo, se obtienen 560 mg de producto puro, fundente a 218°C con descomposición; $[\alpha]_D^{23} = -68^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,25 en etanol).

10.

EJEMPLO 3.

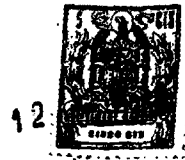
Alfa-etoxi-etilamida del ácido dihidro-D-lisérgico (III)

Se hierve en reflujo durante 1 hora y 30 minutos la solución obtenida a base de 3,4 g de alfa-hidroxi-etilamida del ácido dihidro-D-lisérgico (II) y 1,0 g de ácido maléico en 50 cc de etanol anhidro. Procediendo luego como se ha descrito en el ejemplo 2, se obtienen 0,90 g del estereoisómero A de la alfa-etoxi-etilamida del ácido dihidro-D-lisérgico (III) y 0,84 g del estereoisómero B.

20. Recristalizando el producto A en acetato de etilo, se obtienen 693 mg de producto puro, fundente a 213-214°C con descomposición; $[\alpha]_D^{20} = -90^\circ \pm 5^\circ$ (c = 0,2 en etanol).

Recristalizando el producto B en acetato de etilo, se obtienen 0,58 g de producto puro, fundente a 198-199°C con

25.



289946

descomposición; $[\alpha]_D^{20} = -95^\circ \pm 5^\circ$ (c = 0,2 en etanol).

De manera análoga a la descrita en los ejemplos 2 y 3 se preparan los derivados O-isopropílico, O-isobutirílico, O-pentílico y O-hexílico del ácido dihidro-D-lisérgico.

5.

EJEMPLO 4.

Alfa-metoxi-etil-amida del ácido l-metil-dihidro-D-lisérgico (IV)

10. En 80 cc de amoníaco líquido en los que se han disuelto previamente 270 mg de potasio metálico (1,4 equivalentes) se disuelven 5 milimoles de alfa-metoxietilamida del ácido dihidro-D-lisérgico (estereoisómero A o B).

15. Después de 30 minutos de agitación, se añaden 994 mg (1,4 equivalentes) de yoduro de metilo en 1 cc de éter etílico anhidro. Se prosigue la agitación durante 30 minutos más y luego se evapora el amoníaco a temperatura ambiente. Se extrae el residuo con cloroformo, y la alfa-metoxietilamida del ácido l-metil-dihidro-D-lisérgico obtenida por evaporación del

20. disolvente se cristaliza de acetato de etilo. El estereoisómero A funde a 227-228°C; $[\alpha]_D^{20} = -80^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,25 en etanol). El estereoisómero B funde a 218-219°C; $[\alpha]_D^{20} = -84^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,25 en etanol).



289946

EJEMPLO 5.

Alfa-etoxi-etilamida del ácido l-metil-dihidro-D-lisérgico (IV)

De la alfa-etoxietilamida del ácido dihidro-D-lisérgico, efectuando la metilación de manera análoga a la descrita en el ejemplo 4, se obtiene la alfa-etoxietilamida del ácido l-metil-dihidro-D-lisérgico; su estereoisómero A funde a 224-225°C, con descomposición; $[\alpha]_D^{20} = -94,6^\circ \pm 5^\circ$ (c = 0,22 en etanol).

El estereoisómero B funde a 216-217°C, con descomposición; $[\alpha]_D^{20} = -90,1^\circ \pm 5^\circ$ (c = 0,22 en etanol).

EJEMPLO 6.

Alfa-hidroxietilamida del ácido l-metil-dihidro-D-lisérgico (V)

Se prepara una solución de 770 mg de alfa-metoxietilamida del ácido l-metil-dihidro-D-lisérgico (IV) en 45 cc de ácido clorhídrico 1-n y se la mantiene durante 5 minutos a temperatura ambiente; luego se la diluye con 30 cc de agua destilada, se la alcaliniza con bicarbonato sódico y se la extrae por cuatro veces con cloroformo. Por evaporación del disolvente, se obtiene un residuo amorfo (750 mg), que luego se cristaliza de acetato de etilo. El producto funde a 240-241°C, con descomposición; $[\alpha]_D^{20} = -75^\circ \pm 5^\circ$ (c = 0,20 en etanol).

25.



289946

EJEMPLO 7.

Alfa-(beta-hidroxietoxi)-etilamida del ácido dihidro-D-lisérgico (III).

5. Se hacen reaccionar 20 g de alfa-hidroxietilamida del ácido dihidro-D-lisérgico con 12 g de ácido maléico, 100 cc de dimetilformamida y 100 cc de etilenglicol, manteniendo la mezcla en agitación durante 1 hora y 30 minutos a 70°C. Después de enfriar y lavar con éter, se recoge la mezcla con agua destilada, se la alcaliniza y se la extrae con n-butanol.

10. Después de evaporar el disolvente en vacío, se obtiene un aceite, del que, por cristalización fraccionada en acetona, se separan 6 g del estereoisómero A de la alfa-(beta-hidroxietoxi)-etilamida del ácido dihidro-D-lisérgico, fundente a 231-232°C; $[\alpha]_D^{20} = -75^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1% en etanol al 96%); y 4 g del isómero B del compuesto III, que, por recristalización en acetato de etilo, funde a 209-212°C; $[\alpha]_D^{20} = -48^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1% en etanol al 96%); cristaliza con una molécula de acetato de etilo.

20.

EJEMPLO 8.

Alfa-(beta-hidroxietoxi)-etilamida del ácido 1-metil-dihidro-D-lisérgico

25. Se prepara una solución de amida potásica a base de 300 cc de amoníaco líquido y 1,170 g de potasio. Cuando la solución se ha decolorado, se añaden 6 g de alfa-(beta-



289946

-hidroxietoxi)-etilamida del ácido dihidro-D-lisérgico (estereoisómeros A o B), finamente molida y secada. Se agita la mezcla durante 30 minutos y luego se agregan 3,8 g de yoduro de metilo en 30 cc de éter anhidro.

5. Se agita la solución durante 30 minutos más a temperatura de -50° a -60°C y luego se deja evaporar el amoníaco a temperatura ambiente. El residuo sólido se recoge con 200 cc de agua y se extrae tres veces con cloroformo.

- Se evapora el disolvente en vacío y se recristaliza el residuo en acetona, con lo que se obtienen 4,8 g de alfa-(beta-hidroxietoxi)-etilamida del ácido l-metil-dihidro-D-lisérgico (estereoisómero A), fundente a $220-222^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -85^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 1% en etanol al 96%).

- De la misma manera, a partir del estereoisómero B del compuesto III, se obtienen 2,3 g del estereoisómero B del compuesto IV, fundente a $227-228^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -60^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 1% en etanol al 96%).

Farmacología

20. Los productos de este invento manifiestan actividad antienteramínica, hipotensora y vasodilatatoria, actúan sobre el sistema nervioso central y presentan toxicidad muy escasa. A continuación se exponen los resultados de las pruebas efectuadas con algunos de ellos.

25.



289946

- La actividad antienteramínica "in vitro" se ha determinado según el método descrito por V. Erspamer (Arch. Exp. Path. Pharmac. 1940, 196, pág. 343), que se basa en la inhibición de la acción contractiva de la enteramina sobre el útero de la rata. La actividad antienteramínica "in vitro" se ha determinado según el método de W. Doepfner y A. Cerletti (Int. Arch. Allergy 12, 1958, pág. 89-97) que se basa en la inhibición del 50% del adema provocado por la enteramina en la pata de la rata. La tabla I
5. que sigue expone los valores de actividad antienteramínica de algunos compuestos de este invento, en comparación con la de la alfa-hidroxi-etil-D-lisergamida y con la del maleato de ergometrina (tomada como igual a uno).
 - 10.



238946

TABLA I

	<u>Producto</u>	<u>Actividad antienterami-</u> <u>nica</u>	
		<u>In vitro</u>	<u>In vivo</u>
5.	Maltrato de ergometrina	1	1
10.	Alfa-hidroxietyl-D-lisergamida	1	1
	Alfa-etoxietyl-dihidro-D-lisergamida (estereoisómero A)	1,5-3	-
15.	Alfa-hidroxietyl-l-metil-dihidro-D-lisergamida	3-6	5
	Alfa-metoxietyl-l-metil-dihidro-D-lisergamida (estereoisómero A)	6-6	-
20.	Alfa-metoxietyl-l-metil-dihidro-D-lisergamida (estereoisómero B)	20-30	20-30
	Alfa-etoxietyl-l-metil-dihidro-D-lisergamida (estereoisómero A)	20	3-5
25.	Alfa-etoxietyl-l-metil-dihidro-D-lisergamida (estereoisómero B)	30	3-5



253946

La toxicidad de los productos de este invento se ha determinado según los métodos conocidos empleados normalmente para los fármacos del grupo del ácido lisérgico, administrando al conejo por vía endovenosa los compuestos en examen.

5. La tabla 2 muestra los resultados obtenidos, expresados como DL 50, es decir, la dosis letal que mata el 50% de los animales en examen.

10. Los resultados están comparados con los del maleato de ergometrina y de la alfa-hidroxi-etil-D-lisergamida.



283946

TABLA 2

	Producto	LD 50 (mg/kg)
5.	Maleato de ergometrina	3,5
	Alfa-hidroxietyl-D-lisergamida	0,75
10.	Alfa-hidroxietyl-dihidro-D-lisergamida	35
	Alfa-metoxietyl-dihidro-D-lisergamida (estereoisómero A)	15
15.	Alfa-etoxietyl-dihidro-D-lisergamida (estereoisómero A)	15
	Alfa-metoxietyl-l-metil-dihidro-D-lisergamida (estereoisómero A)	20
20	Alfa-etoxietyl-l-metil-dihidro-D-lisergamida (estereoisómero A)	15
	Alfa-etoxietyl-l-metil-dihidro-D-lisergamida (estereoisómero B)	20
25.		

12 JUL



289946

Los productos de este invento han mostrado poseer acción hipotensora; en numerosas pruebas efectuadas en varias especies de animales se ha observado un descenso de la presión arterial. Por ejemplo, las dosis activas de alfa-hidroxietyl-dihidro-D-lisergamida son las siguientes:

5.	para el perro	100-400	γ /kg
	para el gato	100-1000	γ /kg
	para la rata	300-1000	γ /kg
10.	para el conejo	1 mg/kg	

A estas dosis no se manifiestan efectos secundarios indeseables; en efecto, el compuesto antes mencionado no ocasiona alteraciones cardíacas, no es adrenolítico y no modifica los reflejos vasculares.

La acción de la alfa-hidroxietyl-dihidro-D-lisergamida contra la depresión causada por la reserpina se ha determinado en el ratón, la rata, el perro y el gato.

Los ratones tratados con 3 mg/kg de reserpina, suministrada por vía intraperitoneal, muestran al cabo de unas horas un comportamiento caracterizado por marcada ptosis, inmovilidad, incluso bajo estímulo, e hipotermia.

Al cabo de 7 a 8 horas de la inyección de la reserpina, se ha inyectado la alfa-hidroxietyl-dihidro-D-lisergamida: una hora después de inyectarse el producto la ptosis desaparece, la temperatura vuelve a subir hasta el



239946

valor de partida y la movilidad se normaliza. La dosis de alfa-hidroxietyl-dihidro-D-lisergamida que normaliza el comportamiento en el 50% de los animales tratados es de 40 mg/kg.

- La dosis letal media (DL 50) es de 220 mg/kg por via intraperitoneal.
5. Las ratas tratadas con 3 mg/kg de reserpina, suministrada por via intraperitoneal, muestran un comportamiento semejante al del ratón. La alfa-hidroxietyl-dihidro-D-lisergamida, suministrada por via intraperitoneal a las 14 horas de la inyección de reserpina, causa la abolición de la ptosis en el 50% de los animales a la dosis de 5 mg/kg y normaliza el comportamiento motor a la dosis de 45 mg/kg.
10. La dosis letal media (DL 50) es de 200 mg/kg por via intraperitoneal.
15. Los gatos inyectados intravenosamente con 1,5 mg/kg de reserpina aparecen inmóviles al cabo de 4 a 6 horas y no responden a los estímulos táctiles y acústicos, mióticos y ptósicos. La alfa-hidroxietyl-dihidro-D-lisergamida, inyectada por via intravenosa a la dosis de 2 a 4 mg/kg, causa la abolición completa tanto de la ptosis como de la miosis y reduce en parte la inmovilidad y la falta de reacción a los estímulos.
20. Los perros tratados con 1,5 mg/kg de reserpina por via intramuscular muestran un comportamiento igual al que se ha descrito para los gatos.
- 25.



289946

La alfa-hidroxietyl-dihidro-D-lisergamida, inyectada por vía intravenosa a la dosis de 2 a 4 mg/kg 24 horas después de la inyección de reserpina, causa la abolición completa tanto de la ptosis como de la miosis y reduce en 5. parte la inmovilidad y la falta de reacción a los estímulos.

Los otros compuestos de la fórmula general antes mencionada muestran una actividad análoga a la que se ha descrito aquí.

= . =

..
:
..
:

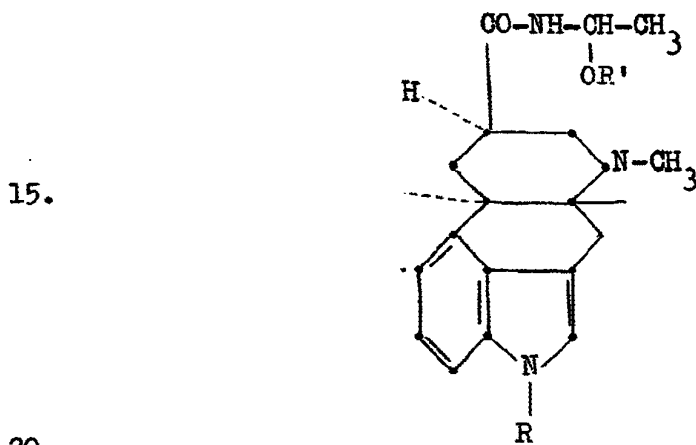


289946

N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de las demandas de patentes italianas N° 14.099/62 del 13 de julio de 1962 y N° 23.917/62 del 5 de diciembre de 1962, existiendo en ambas unidad de invención.

10. 1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados amídicos del ácido dihidro-D-lisérgico y del ácido l-metil-dihidro-D-lisérgico, de la fórmula estructura siguiente:



25. donde R' es un sustituyente tomado en el grupo constituido por el hidrógeno y un radical alquílico con 1 a 6 átomos de carbono y R es un sustituyente tomado en el grupo constituido por hidrógeno y metilo,



289946

- caracterizado por el hecho de que se hidrogena la alfa-hidroxi-etilamida de ácido D-lisérgico en presencia de un catalizador, como el óxido de platino o el paladio sobre carbón, y de que al alfa-hidroxi-etilamida del ácido dihidro-D-
5. -lisérgico así obtenida se esterifica por medio de un alcohol alifático provisto de 1 a 6 átomos de carbono, en presencia de un ácido, de preferencia un ácido orgánico como el ácido maléico, el ácido tartárico o el ácido oxálico, y de que el derivado O-alquílico de la alfa-hidroxi-etilamida del ácido
10. dihidro-D-lisérgico resultante, obtenido en dos formas estereoisómeras que tienen distinta solubilidad y que pueden separarse por precipitación fraccionada, se metila en la posición 1 por medio de un haluro de metilo, de preferencia el yoduro de metilo, en amoníaco líquido y en presencia de potasio metálico, y de que el derivado O-alquílico de la alfa-
15. -hidroxi-etilamida de ácido l-metil-dihidro-D-lisérgico resultante se hace reaccionar con un ácido mineral acuoso, de preferencia el ácido clorhídrico, para obtener la alfa-hidroxi-etilamida del ácido l-metil-dihidro-D-lisérgico.
20. 2. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados amídicos del ácido dihidro-D-lisérgico y del ácido l-metil-dihidro-D-lisérgico
- 25.



289946

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 25 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 12 de julio de 1963.

5. SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA.

P. a.

JAMIE ISERN MIRALLES
P.F.