



PATENTE DE INVENCION

Case 2324

37/KU/MK.

336531

336531

Memoria Descriptiva
sobre

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL
ACIDO α -LISERGICO".

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza,
residente en : BASILEA, Suiza.

La presente invención se relaciona con
un procedimiento para preparar derivados del ácido
 α -lisérgico, de fórmula general I,

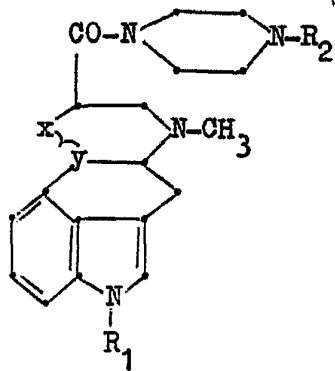
7 FEB. 1951



(I)

336531

5.



10.

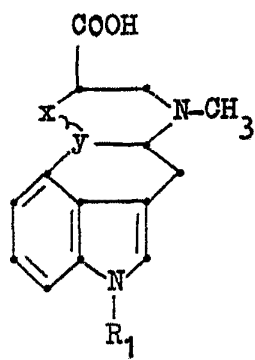
en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o el radical metilo, y R_2 significa un radical aralquilo que contiene de 7 a 9 átomos de carbono o un radical arilo, pudiendo el radical arilo estar sustituido por uno o más de los radicales siguientes: metilo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, cloro o bromo, y x y y significa el radical $-\text{CH}=\text{C}$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}$, y sus sales de adición de ácido.

15.

20.

La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de los compuestos de fórmula general I y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar, en forma de por sí conocida, un derivado ácido funcional reactivo de un ácido de fórmula general II:

25.



II

336531⁻³⁻



7 FEB.

en la que R_1 y x y tienen los significados anteriormente indicados, con un compuesto de fórmula general III:



III

5. en la que R_2 tiene el significado antes indicado, y luego se convierte opcionalmente el compuesto resultante de fórmula general I en sus sales de adición de ácido, en forma de por sí conocida.

10. Son derivados ácidos reactivos funcionales adecuados de un ácido de fórmula general II que pueden usarse para la reacción del invento, su clorhidrato de cloruro de ácido, su azida de ácido o su anhídrido mixto con ácido sulfúrico.

15. Un método preferido para efectuar el procedimiento del invento consiste en que se hace reaccionar el clorhidrato de cloruro de ácido de un ácido de fórmula general II con un compuesto de fórmula general III en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción y en presencia de un agente aceptor de ácidos, preferentemente mientras se enfría a -20° a $+10^{\circ}\text{C}$.
- 20.

25. Puede usarse por ejemplo, cloruro metilénico o cloroformo como disolvente orgánico y un exceso del compuesto de fórmula general III, una base orgánica terciaria, por ejemplo, piridina o trimetilamina, o un carbonato de metal alcalino, por ejemplo, carbonato potásico, como agente aceptor de ácidos. La reacción generalmente queda finalizada después de 15 minutos a 3 horas, después de lo cual se divide la mezcla

336531



- de la reacción sacudiendo entre una solución alcalina acuosa y un disolvente orgánico inerte inmiscible con agua o mezcla de disolventes. Puede, por ejemplo, usarse una solución de soda acuosa como
5. solución alcalina acuosa, y cloroformo, cloruro metilénico, acetato etílico o una mezcla de los mismos como disolvente orgánico. Se separa la fase orgánica, se seca y se concentra mediante evaporación en un vacío. Se aísla el compuesto de fórmula general I del
10. residuo resultante, en forma de por sí conocida, y se purifica, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización.

- Los compuestos de fórmula general I son compuestos sólidos que generalmente son cristalinos a la temperatura ambiente; con ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados forman sales estables, cristalinas y más o menos fácilmente solubles en agua. Los siguientes son ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido: ácido clorhídrico,
15. bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, fumárico, maléico,
20. málico, acético y tartárico. Los compuestos I dan reacciones cromáticas características con los reactivos de Keller y de van Urk.

- De los compuestos de fórmula general I, los
25. derivados del ácido 1-metil-lisérgico, los derivados del ácido 1-metil-9,10-dihidro-lisérgico y los derivados del ácido 9,10-dihidro-lisérgico poseen propiedades sedativo-neurolépticas, de modo que su uso está indicado en el tratamiento de desórdenes neurovegetativos y en la psiquiatría en el tratamiento de condi-
- 30.

336531

- 5 -



- ciones de excitación psíquica y de temor, tal como se presentan en el caso de psicosis y neurosis. Cuando se aplican en dosis elevadas, los compuestos además tienen un efecto simpatomimético y efecto de antagonismo a la serotonina. Las piperazidas del ácido lisérgico que no están sustituidas en el átomo de nitrógeno indólico, sin embargo, tienen efectos que son típicos de los antideprimentes. Así, éstos inhiben el síndrome producido por la reserpina y la tetrabenacina y además tienen un efecto estimulante central semejante a la amfetamina. Las piperazidas del ácido lisérgico que no están sustituidas en el átomo de nitrógeno indólico pueden, por lo tanto, usarse en el tratamiento de diversas clases de condiciones de depresión, por ejemplo, condiciones de temor o depresiones crónicas, y en los casos en que es deseable un tratamiento antideprimente.
- Una dosificación diaria adecuada es de 1 a 20 mg, aplicada 1 a 3 veces por día.
- Los compuestos del invento pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicarse, por ejemplo, en forma entérica o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con adyuvantes orgánicos e inorgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:
- para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;

336531^{- 6 -}



- para jarabes : soluciones de azúcar de caña, azúcar invertido y glucosa;
5. para soluciones inyectables : agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales;
- para supositorios : aceites naturales o endurecidos y ceras.

Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

10.

La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el asunto.

15. En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son corregidas.

EJEMPLO 1 -

N-fenil-piperazida del ácido d-lisérgico.

20. Se añaden 10 cc de N-fenil-piperazina a una suspensión enfriada a 0° de 5 g de clorhidrato de cloruro del ácido d-lisérgico en 200 cc de cloruro metilénico, con lo cual la temperatura sube a 10°. Se agita la mezcla de la reacción a la temperatura ambiente durante otra hora y seguidamente se sacude entre una solución de soda y cloroformo. Se separa la fase orgánica, se seca sobre carbonato potásico y se evapora hasta sequedad después de separar el agente desecante por filtración. Se mezcla el residuo seco con éter y se cromatografía el material no
- 25.
- 30.

336531⁻⁷⁻



5. soluble en éter sobre 240 g de gel de sílice, después de lo cual se lava el compuesto indicado en el título dentro del filtrado con cloroformo conteniendo 1,5 a 2 % de metanol. Después de separar el disolvente, se convierte el compuesto resultante indicado en el título en su bimalato mediante reacción con ácido maleico en acetona.

Bimalato: Agujas de metanol, P.F. 200°, $[\alpha]_D^{20} = -20^\circ$ (c = 0,5 en alcohol al 50%).

10. Reacciones cromáticas de Keller y de Van Urk: azul.

EJEMPLO 2 -

N-(m-clorofenil)piperazida del ácido d-lisérgico.

15. Se añade cuidadosamente una mezcla de 10 cc de piridina absoluta en 10 cc de dimetilformamida absoluta a una suspensión enfriada a -15° de 3,23 g (10 milimoles) de clorhidrato de cloruro del ácido d-lisérgico en 15 cc de cloruro metilénico absoluto. Luego se añaden inmediatamente a 0° 2,68 g (10 milimoles) de clordihidrato de N-(m-clorofenil)piperazina. Se agita la mezcla de reacción en la oscuridad a temperatura ambiente durante 2 horas, para seguir elaborándola se cubre con una capa de 100 cc de una solución de sosa 2 normal y se sacude perfectamente en un embudo separador. La fase acuosa se extrae nuevamente varias veces con cloruro metilénico conteniendo 10 % de metanol, y las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico. Después de filtrar y de separar el disolvente mediante destilación a presión reducida a una temperatura de baño de 60°, se cromatografía la base bruta sobre 200 g de óxido de aluminio con
- 20.
- 25.
- 30.

336531

- 8 -



- un grado de actividad II-III. Se eluye el compuesto indicado en el título con cloruro metilénico conteniendo 0,2% de metanol. Después de cristalizar en etanol el compuesto tiene un P.F. de 228-232° (descomp.), $[\alpha]_D^{20} = +34,5^{\circ}$ (c = 1, metanol:cloruro metilénico = 1:1).
- 5.

- Bimaleato: De cloruro metilénico/etanol y subsiguiente concentración en un vacío. P.F. 149-152° (descomp.), $[\alpha]_D^{20} = -23,2^{\circ}$ (c = 1, metanol:cloruro metilénico = 1:1).
- 10.

- Se eluye la N-(m-clorofenil)piperazida del ácido d-isolisérgico con cloruro metilénico conteniendo 0,4 % de metanol. Después de cristalizar en etanol el compuesto tiene un P.F. de 125-130° (descomp.), $[\alpha]_D^{20} = +182,5$ (c = 1, metanol:cloruro metilénico = 1:1).
- 15.

EJEMPLO 3 -

N-(p-clorofenil)piperazida del ácido d-lisérgico.

- Se hacen reaccionar 3,23 g (10 milimoles) de clorhidrato de cloruro del ácido d-lisérgico con 2,68 g (10 milimoles) de clordihidrato de N-(p-clorofenil)piperazina en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 2.
- 20.

- La N-(p-clorofenil)piperazida del ácido d-isolisérgico es de muy difícil solubilidad y cristaliza ya en forma suficientemente pura al separarse los extractos orgánicos secados mediante destilación. P.F. 273-277° (descomp.), $[\alpha]_D^{20} = +168^{\circ}$ (c = 1, dimetil-sulfóxido).
- 25.

- Después de separar el disolvente por desti-
- 30.

336531



lación se cromatografía el filtrado sobre una cantidad 50 veces mayor de óxido de aluminio de actividad II-III. Se eluye el compuesto indicado en el título con cloruro metilénico conteniendo 0,5 % de metanol.

- 5. Después de cristalizar en metanol el compuesto tiene un P.F. de 175-177° (descomp.), $[\alpha]_D^{20} = +21,2^\circ$ (c = 1, cloruro metilénico).

Bimaleato: De cloruro metilénico/metanol después de concentrar en un vacío. P.F. 199-202°, $[\alpha]_D^{20} =$

- 10. -23,6° (c = 1, cloruro metilénico:metanol = 1:1).

EJEMPLO 4 -

N-(o-clorofenil)piperazida del ácido d-lisérgico.

Se hacen reaccionar 3,23 g (10 milimoles) de clorhidrato de cloruro del ácido d-lisérgico con 2,68 g (10 milimoles) de clordihidrato de N-(o-clorofenil)piperazina en forma análoga a la descrita en el ejemplo 2, y se sigue trabajando la mezcla de reacción en la forma indicada en dicho ejemplo.

- 15. Después de cristalizar en etanol el compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 176-178° (descomp.), $[\alpha]_D^{20} = +27,1^\circ$ (c = 1, cloruro metilénico:metanol = 1:1).

Bimaleato: De cloruro metilénico/metanol después de concentrar en un vacío. P.F. 208-210° (descomp.),

- 20. $[\alpha]_D^{20} = -25,6^\circ$ (c = 1, cloruro metilénico).

La N-(o-clorofenil)piperazida del ácido d-isolisérgico es amorfa. $[\alpha]_D^{20} = +140^\circ$ (c = 1, cloruro metilénico).

336531



EJEMPLO 5 -

N-(o-tolil)piperazida del ácido d-lisérgico.

- Se hacen reaccionar 3,23 g (10 milimoles) de clorhidrato de cloruro del ácido d-lisérgico con
5. 2,48 g (10 milimoles) de clordihidrato de N-(o-tolil) piperazina en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 2, y se aísla la mezcla de bases brutas. La mezcla de bases brutas se cromatografía sobre una cantidad 50 veces mayor de óxido de aluminio de actividad
10. II-III, con lo cual se usa cloruro metilénico conteniendo 0,2 % de metanol para la elución. Primero se eluye el compuesto indicado en el título; después de cristalizar en metanol el compuesto tiene un P.F. de 161-166° (descomp.), $[\alpha]_D^{20} = +33,7^\circ$ (c = 1, cloruro metilénico:metanol = 1:1).
- 15.

Bimaleato: P.F. 155-157° (descomp., de metanol/cloruro metilénico), $[\alpha]_D^{20} = -24,9^\circ$ (c = 1, cloruro metilénico:metanol = 1:1).

- Las fracciones siguientes contienen N-(o-tolil)piperazida del ácido d-isolisérgico, la que después de la cristalización en etanol tiene un P.F. de
20. 219-221° (descomp.), $[\alpha]_D^{20} = +186^\circ$ (c = 1, cloruro metilénico:metanol = 1:1).

EJEMPLO 6 -

25. N-(o-metoxifenil)piperazida del ácido d-lisérgico.

Se hacen reaccionar 3,23 g (10 milimoles) de clorhidrato de cloruro del ácido d-lisérgico con

30. 2,64 g (10 milimoles) de clordihidrato de N-(o-metoxifenil)piperazina en forma análoga a la descrita en el ejemplo 2 y se aísla la mezcla de bases brutas.

336531¹¹ -



- Se cromatografía la mezcla de bases brutas sobre una cantidad 50 veces mayor de óxido de aluminio de actividad II-III, con lo cual se eluye el compuesto indicado en el título con cloruro metilénico conteniendo 0,4 % de metanol. El compuesto tiene un P.F. de 138-143° (descomp., de etanol), $[\alpha]_D^{20} = +28,8^{\circ}$ (c = 1, cloruro metilénico:metanol = 1:1).
5. Bimaleato: De etanol/cloruro metilénico después de concentrar la solución en un vacío. P.F. 199-202° (descomp.), $[\alpha]_D^{20} = 24,9^{\circ}$ (c = 1, cloruro metilénico:metanol = 1:1).
- 10.

- La N-(o-metoxifenil)piperazida del ácido d-isolisérgico se lava en la columna con cloruro metilénico conteniendo 0,6 % de metanol y precipita en forma de una resina amarillenta. $[\alpha]_D^{20} = +220^{\circ}$ (c = 1, cloruro metilénico).
- 15.

EJEMPLO 7 -

N-(p-metoxifenil)piperazida del ácido d-lisérgico.

- Se hacen reaccionar 3,23 g (10 milimoles de clorhidrato de cloruro del ácido d-lisérgico con 2,64 g (10 milimoles) de clordihidrato de N-(p-metoxifenil)piperazina en forma análoga a la descrita en el ejemplo 2, y se aísla la mezcla de bases brutas. Se cromatografía la mezcla de bases brutas sobre una cantidad 50 veces mayor de óxido de aluminio, con lo cual se eluye el compuesto indicado en el título en forma de una resina con cloruro metilénico conteniendo 0,6% de metanol.
- 20.
- 25.

- Bimaleato: P.F. 155-157° (descomp., de metanol), $[\alpha]_D^{20} = -22,8^{\circ}$ (c = 1, cloruro metilénico:metanol
- 30.

336531



= 1:1).

La N-(p-metoxifenil)piperazida del ácido d-isolisérgico se eluye con cloruro metilénico conteniendo 0,8 % de metanol y después de cristalizar en metanol tiene un P.F. de 224-226° (descomp.),

5.

$[\alpha]_D^{20} = +190^\circ$ (c = 1, cloruro metilénico:metanol = 1:1).

EJEMPLO 8 -

N-(2,5-dimetoxifenil)piperazida del ácido d-lisérgico.

10.

Se hacen reaccionar 3,23 g (10 milimoles) de clorhidrato de cloruro del ácido d-lisérgico con 2,94 g (10 milimoles) de clordihidrato de N-(2,5-dimetoxifenil)piperazina en forma análoga a la descrita en el ejemplo 2, y se aísla la mezcla de bases brutas.

15.

Se cromatografía la mezcla de bases brutas sobre una cantidad 60 veces mayor de óxido de aluminio de actividad II-III, con lo cual se eluye el compuesto indicado en el título con cloruro metilénico conteniendo 0,1 % de metanol, en forma de una resina

20.

que no cristaliza. Después de cristalizar en metanol/éter el bitartrato tiene un P.F. de 159-163° (descomp.), $[\alpha]_D^{20} = +1^\circ$ (c = 1, cloruro metilénico:metanol = 1:1).

25.

La N-(2,5-dimetoxifenil)piperazida del ácido d-isolisérgico que también se obtiene en forma resinosa, se eluye con cloruro metilénico conteniendo 0,3 % de metanol. $[\alpha]_D^{20}$ del producto aproximadamente 96% bruto = +156° (c = 1, cloruro metilénico:metanol = 1:1).

EJEMPLO 9 -

N-(bencil)piperazida del ácido d-lisérgico.

30.

Se añade lentamente por gotas una solución

336531 - 13 -



- de 1,76 g de N-bencil-piperazina en 5 cc de piridina absoluta a una suspensión enfriada a -15° de 3,23 g (10 milimoles) de clorhidrato de cloruro del ácido d-lisérgico en 25 cc de cloruro metilénico absoluto con agitación. Seguidamente se agita la mezcla de reacción a 0° durante 30 minutos y finalmente a temperatura ambiente durante 2 horas, se sigue trabajando mediante la adición de 100 cc de una solución de sosa 2 normal y se sacude perfectamente en un embudo separador. La fase acuosa se extrae nuevamente varias veces con cloruro metilénico y las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico. Después de filtrar y de separar el disolvente por destilación a presión reducida a una temperatura de baño de 60° , la base bruta que se obtiene en forma de una espuma parda se cromatografía sobre 200 g de óxido de aluminio de actividad II-III. Se eluye el compuesto indicado en el título con cloruro metilénico conteniendo 0,3 % de metanol en la forma de una espuma que no cristaliza; el bimaleato tiene un P.F. de $165-168^{\circ}$ (descomp.), $[\alpha]_D^{20} = +28,4^{\circ}$ (c = 1, piridina).
5. La N-(bencil)piperazida del ácido d-isolisérgico que tampoco cristaliza, se obtiene con cloruro metilénico conteniendo 0,5 % de metanol. $[\alpha]_D^{20} = +162^{\circ}$ (c = 1, cloruro metilénico:metanol = 1:1).
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 10 -

N-fenil-piperazida del ácido 1-metil-d-lisérgico.

- El compuesto indicado en el título se obtiene en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, haciendo reaccionar 5 g de clorhidrato de cloruro del
- 30.

336531

- 14 -



- ácido 1-metil-d-lisérgico y 10 cc de N-fenil-piperazina. Después de seguir elaborando en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 y de recristalizar en metanol (primas), la N-fenil-piperazida del
5. ácido 1-metil-d-lisérgico tiene un P.F. de 221-223°, $[\alpha]_D^{20} = +5^\circ$ (c = 0,5 en piridina). El bimalcato se produce haciendo reaccionar N-fenil-piperazida del ácido 1-metil-d-lisérgico con ácido maleico en acetona.
10. Bimalcato: Agujas de metanol, P.F. 220-222°, $[\alpha]_D^{20} = -37^\circ$ (c = 0,5 en metanol al 67%).
- Reacciones cromáticas de Keller y de Van Urk: azul.

EJEMPLO 11 -

N-fenil-piperazida del ácido 9,10-dihidro-d-lisérgico.

- Se suspenden 21 g de clorhidrato de cloruro
15. del ácido 9,10-dihidro-d-lisérgico en 150 cc de cloruro metilénico absoluto, se enfría la suspensión a -15° y se añade por gotas mientras se agita una solución de 11,7 g de N-fenil-piperazina en 10 cc de cloruro metilénico absoluto. Después de la adición
20. de 10 cc de piridina absoluta, se ajusta la temperatura de la mezcla de la reacción a 0° con agua helada y se agita durante media hora; luego se deja reaccionar la mezcla a la temperatura ambiente mientras se agita durante 2 horas, se añaden 200 cc de solución de soda
25. 2 N a la mezcla de la reacción, se sacude con una mezcla de acetato etílico y cloruro metilénico, se seca la fase orgánica sobre carbonato potásico, se separa el agente desecador por filtración y se evapora la mezcla de disolventes. Se cromatografía el residuo
30. con cloruro metilénico/metanol sobre 250 g de óxido

336531¹⁵ -



- de aluminio y seguidamente se cristaliza en cloruro metilénico/etanol. La N-fenil-piperazida del ácido 9,10-dihidro-d-lisérgico resultante tiene un P.F. de 261-263° (descomp.), $[\alpha]_D^{20} = -82,5^\circ$ (c = 2 en cloruro metilénico/metanol 1:1).
5. Bitartrato: Agujas de etanol/agua, P.F. 210-211° (descomp.), $[\alpha]_D^{20} = -65^\circ$ (c = 1 en dimetil sulfóxido). Operando en forma análoga a la descrita en los ejemplos precedentes, se obtienen los siguientes derivados del ácido d-lisérgico:
10. a) N-fenil-piperazida del ácido 1-metil-d-lisérgico de P.F. 220-222°, $[\alpha]_D^{20} = +5^\circ$ (c = 0,5 en piridina). Bimaleato: Se obtiene al reaccionar la base con ácido maleico en acetona. Después de recrystalizar el metanol (agujas) el bimaleato tiene un P.F. de 218-219°, $[\alpha]_D^{20} = -37^\circ$ (c = 0,5 en metanol al 67%). Reacciones cromáticas de Keller y de Van Urk : azul.
15. b) N-fenil-piperazida del ácido 1-metil-9,10-dihidro-d-lisérgico, de P.F. 170-171°, $[\alpha]_D^{20} = -91,5^\circ$ (c = 2 en metanol/cloruro metilénico 1:1). Bitartrato: Cristales incoloros de cloruro metilénico/etanol, P.F. de 214-216° (descomposición), $[\alpha]_D^{20} = -47,5^\circ$ (c = 1,5 en cloruro metilénico conteniendo 20% de metanol).
20. c) N-fenil-piperazida del ácido 9,10-dihidro-d-lisérgico, de P.F. 261-263°, (descomposición), $[\alpha]_D^{20} = -82,5^\circ$ (c = 2 en cloruro metilénico/metanol 1 : 1).
- 25.

336531



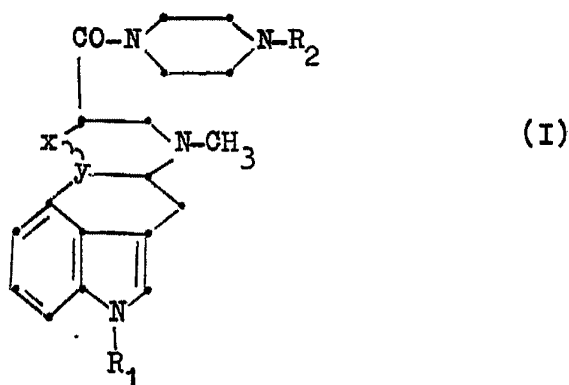
07 FEB 1967

- 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 patentes presentadas en Suiza con fechas 8 de Febrero de 1966 y 9 de Diciembre de 1966, bajos los números 1756/66 y 17530/66, acogiéndose por tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido Invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre :

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ACIDO D-LISERGICO"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para preparar derivados del ácido d-lisérgico, de fórmula general I

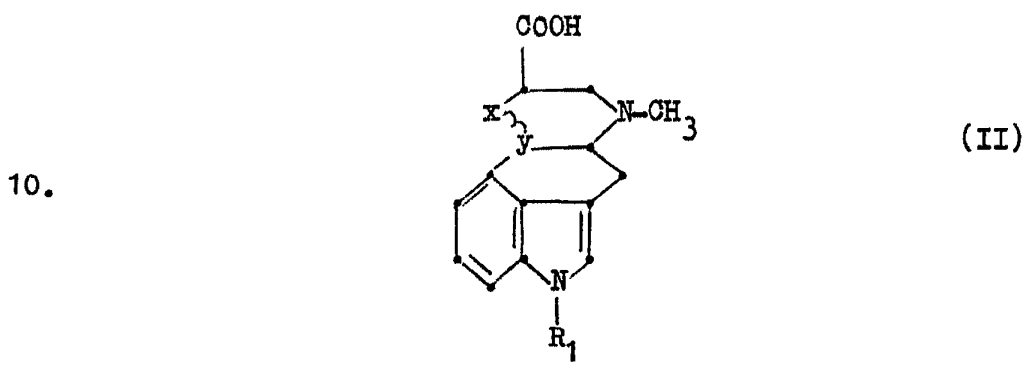


en la que R₁ significa un átomo de hidrógeno o un radical metilo y R₂ significa un radical aralquilo que contiene de 7 a 9 átomos de carbono o un radical

336531



5. arilo, pudiendo estar sustituido el radical arilo por uno o más de los radicales siguientes: metilo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, cloro o bromo, y $x \sim y$ significa el radical $-\text{CH}=\text{C}$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}$, caracterizado porque se hace reaccionar un derivado ácido funcional reactivo de un ácido de fórmula general II:



15. en la que R_1 y $x \sim y$ tienen los significados anteriormente indicados, con un compuesto de fórmula general III:



20. en la que R_2 tiene el significado antes indicado.

2ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como derivado ácido funcional reactivo de un ácido de fórmula II se emplea el clorhidrato de cloruro de ácido, la azida de ácido o el anhídrido mixto con ácido sulfúrico.

25. 3ª.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reacción se efectúa en un disolvente orgánico inerte, en presencia de un agente aceptor de ácidos,

336531^{- 18 -}



mientras se enfría a -20° a $+10^{\circ}\text{C}$.

4^a.- Procedimiento para preparar derivados del ácido d-lisérgico; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de dieciocho hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

SANDOZ, A.G.,

J. GÓMEZ ACEBO Y MODEI
P. P. Firmado: E. Hernández Rula

7 FEB. 1967