

4 1 1 2 6 6



P.- 53.293  
04721/67/1544 PT/GM.

Int. Cl. C07D/A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA F.E. 12-3-75

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT.

entidad húngara

con domicilio en 19-21, Gyömroi ut, Budapest X.,  
Hungria.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMIDAS LI-  
SERGICAS"

(Clase Internacional C07d)



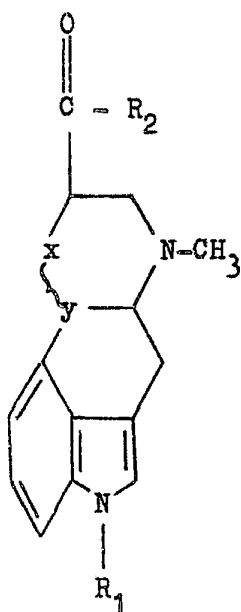
411266

Este invento se refiere a nuevas amidas li  
sérgicas que tienen la fórmula general I

5

10

15



(I),

20

en que  $\overset{\curvearrowright}{x}$  y  $\overset{\curvearrowright}{y}$  representa un grupo  $-\text{CH}=\text{C}-$  o  $-\text{CH}_2-\text{CH}-$ ;  
 $\text{R}_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; y  
 $\text{R}_2$  representa un grupo de aminoalcohol, éster de aminoá-  
cido, alcoholamino, arilamino, arilamino sustituido o pi-  
perazino sustituido y sus sales de adición de ácido.

Además, el invento se refiere también a un  
procedimiento para preparar las amidas de ácido lisérgi-  
co de la fórmula general I.

25

En la memoria descriptiva el término "áci-  
do lisérgico" ha de ser interpretado con plena generali-

411266



dad; por lo tanto puede designar también ácido isolisérgico, así como también los antípodas D y L o las formas racémicas de los ácidos. El grupo  $R_2$  de los compuestos que tienen la fórmula general I puede derivarse similarmente de aminas sustituidas ópticamente activas o inactivas.

Es bien sabido que las amidas lisérgicas son compuestos de gran importancia médica. Así, por ejemplo, todos los alcaloides del cornezuelo de centeno que aparecen en la naturaleza son amidas lisérgicas. Los procedimientos semisintéticos que parten de ácido lisérgico se refieren, en la mayor parte de los casos, a la preparación de amidas lisérgicas y alcanolamidas lisérgicas, dado que estos compuestos pueden ampliar el campo de aplicabilidad terapéutica de los derivados de ácido lisérgico en una gran extensión.

Se han desarrollado varios procedimientos para la preparación semisintética de amidas lisérgicas. El primero de los métodos ampliamente utilizados fue elaborado por A. Stoll y A. Hofman (Helv. Chim. Acta 26, 944 /1943/). De acuerdo con este procedimiento, péptidos lisérgicos eran desdoblados para producir hidrazida lisérgica, esta última era convertida en azida lisérgica, y este compuesto era utilizado para la acilación de diferentes aminas. Una gran desventaja de este método, llamado de la azida, consiste sin embargo en que se desarro-

411266



lla con un mal rendimiento y en que se forma también una cantidad sustancial de subproductos.

Otro procedimiento conocido es el llamado método de copulación de anhídrido mixto. De acuerdo con este método se forma un anhídrido mixto a partir de ácido lisérgico y ácido trifluoroacético (memoria de patente de los Estados Unidos número 2.736.728) o a partir de ácido lisérgico y trióxido de azufre (memoria de patente alemana número 1.040.560), y el anhídrido mixto obtenido es utilizado para la acilación de alcanolaminas. Sin embargo, este procedimiento no permite la preparación de alcanolamidas lisérgicas homogéneas.

De acuerdo con otro método conocido, la acilación se lleva a cabo con halogenuros lisérgicos. La preparación de los respectivos halogenuros lisérgicos se describe en las memorias de patente húngaras números 150.425 y 151.847. No obstante, estos procedimientos son desventajosos en muchos aspectos: así por ejemplo, la formación del cloruro de ácido sólo se puede llevar a cabo en condiciones de reacción extremadamente agresivas (por ejemplo utilizando tricloruro de fósforo como disolvente y oxiclорuro de fósforo y pentacloruro de fósforo en calidad de agente clorante), el cloruro de ácido obtenido contiene una elevada cantidad de impurezas (en primer término ácido lisérgico, compuestos de fósforo inor-

411266



gánicos y cloruro lisérgico también clorado en la posición 2), y finalmente no se conoce ningún procedimiento para la purificación del cloruro de ácido. Además, la acilación utilizando cloruro lisérgico sólo se puede llevar a cabo con un rendimiento que como máximo es de 70%, y las impurezas del cloruro lisérgico aparecen también en las amidas lisérgicas preparadas de este modo.

La memoria de patente austriaca número 216.679 describe un procedimiento para la preparación de amidas lisérgicas monosustituídas, de acuerdo con el cual se condensan conjuntamente ácido lisérgico y una amina primaria en la presencia de carbodiimidas. No obstante, cuando se utiliza esta reacción, no se puede obtener un rendimiento apreciable, ya que el ácido lisérgico ópticamente activo se convierte casi completamente en la forma racémica en el curso de la reacción.

También se conocen otros procedimientos más para la preparación de alcanolamidas lisérgicas, a saber la condensación directa de ácido lisérgico con aminoalcoholes (Collection 31, 3415 /1966/), y la amidación de éster metílico de ácido lisérgico (Collection 22, 1014 /1957/). No obstante, estos procedimientos requieren temperaturas muy elevadas (de 190 a 200°C) y largos tiempos de reacción (8 a 10 horas), y se desarrollan con rendimientos extremadamente bajos.

411266



Este invento pretende también la elaboración de un nuevo procedimiento para la preparación de amidas lisérgicas, libre de las desventajas de los métodos hasta ahora conocidos, y capaz de proporcionar un producto extremadamente puro con un buen rendimiento en una reacción suave, sin formación de subproductos.

El procedimiento de acuerdo con el invento se basa en el hecho de haberse reconocido que se forman amidas lisérgicas en un estado completamente puro cuando se hacen reaccionar ésteres activos de ácido lisérgico con compuestos que contienen un grupo amino primario o secundario. No se producen ni isomerización ni racemización en el curso de la reacción, y la síntesis se desarrolla con un rendimiento casi cuantitativo. Este procedimiento puede ser aplicado, de modo enteramente general, para la preparación de cualesquiera amidas de ácido lisérgico, de ácidos N-alcohol-lisérgicos, de ácido 9,10-dihidro-lisérgico y de ácidos N-alcohol-9,10-dihidro-lisérgicos, respectivamente.

Correspondientemente, este invento se refiere también a un nuevo procedimiento para la preparación de amidas de ácido lisérgico que tienen la fórmula general I, en que  $\overset{\curvearrowright}{x}$  y  $\overset{\curvearrowright}{y}$  representa un grupo  $-\text{CH}=\text{C}-$  ó  $-\text{CH}_2-\text{CH}-$ ,  $\text{R}_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y  $\text{R}_2$  representa un grupo aminoalcohol, éster de

4412666

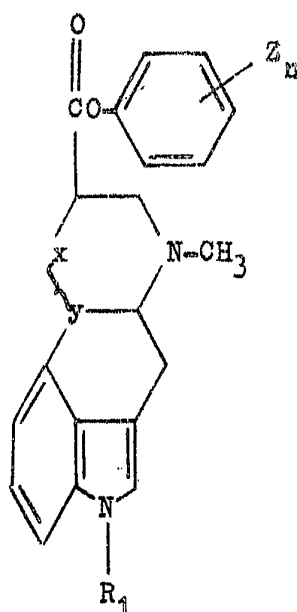


aminoácido, alcoholamino, arilamino, arilamino sustituido o heterocíclico sustituido, y sus sales de adición de ácido en el cual un éster activo de ácido lisérgico de la fórmula general II

5

10

15



(II),

en que  $\overbrace{x}$  y y y R<sub>1</sub> tienen los mismos significados que arriba se definen, Z representa átomos de hidrógeno y/o de halógeno y/o grupos nitro, y n es un número entero de 1 a 5, es sometido a amidación con un compuesto que contiene un grupo amino primario o secundario, y si se desea el compuesto obtenido de fórmula general I se convierte en una sal de adición de ácido por reacción con un ácido farmacéuticamente aceptable.

25

31-1-73



411266

El procedimiento de acuerdo con el invento puede ser utilizado para la preparación de cualesquiera amidas lisérgicas conocidas o nuevas. Los Ejemplos 1 a 10 describen la preparación de nuevas amidas lisérgicas, que poseen valiosas actividades farmacológicas.

Un grupo de los nuevos compuestos posee actividad específica antiserotonínica. Correspondientemente a experimentos llevados a cabo con órganos aislados en condiciones "in vitro", estos compuestos inhiben la actividad contractora de los músculos no estriados que posee la serotonina, mientras que en condiciones "in vivo" antagonizan en bajas dosis los efectos inductores de edema e influenciadores sobre la circulación que posee la serotonina. Otro grupo de los nuevos compuestos ejerce una importante actividad depresiva sobre el sistema nervioso central; así, por ejemplo, suprimen la motilidad espontánea de animales del ensayo y antagonizan la actividad estimulante de fármacos psicoestimulantes, por ejemplo de la amfetamina. Otro grupo de los compuestos que tienen actividad antidepresiva manifiesta efectos similares a los de los agentes antidepresivos tricíclicos, así, por ejemplo, en ensayos llevados a cabo con ratas y ratones antagonizan las propiedades neurolépticas de la reserpina y potencian la actividad psicoestimulante de la amfetamina. Estos compuestos, no

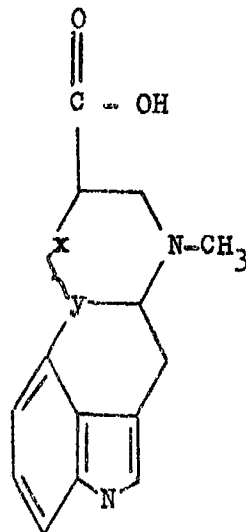
411266



obstante, difieren de los agentes antidepresivos tricíclicos en el hecho de que no aumentan la actividad vasodilatadora de la noradrenalina.

Los compuestos de la fórmula general II, utilizados como sustancias de partida en el procedimiento del invento, pueden ser preparados haciendo reaccionar los ácidos lisérgicos de fórmula general III

10

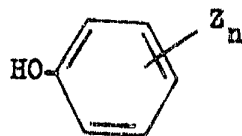


(III)

15

20

en que R y X<sup>1</sup> y tienen el mismo significado que anteriormente, con fenoles de fórmula general IV



(IV)

25

31-1-73

411266



en que Z y n tienen los mismos significados que anteriormente, en la presencia de agentes deshidratantes.

Entre los ésteres activos de ácido lisérgico pueden utilizarse con ventaja particular los pentaclo  
5 rofenolatos. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo, cloruro de metileno o dimetilformamida. Los ésteres activos de ácido lisérgico pueden utilizarse en forma aislada, pero la reacción se puede  
10 llevar a cabo utilizando también la mezcla de reacción en que se formaron estos ésteres activos.

Como reaccionantes amínicos puede utilizarse cualquier compuesto amínico sustituido, tal como aminoalcoholes monohidroxílicos o polihidroxílicos, al  
15 cohilaminas monosustituídas o disustituídas, aminoácidos, dipéptidos o tripéptidos, piperazinas monosustituídas, arilaminas, por ejemplo anilina y derivados de anilina, aminopiridinas, etc.

El invento implica varias ventajas, entre  
20 las cuales se han de mencionar las siguientes:

a) el nuevo procedimiento puede aplicarse de modo completamente general para la preparación de cualesquiera amidas lisérgicas sustituidas;

b) la reacción puede llevarse a cabo en un  
25 procedimiento simple;

411266



17 FEB 1957

c) en el curso de la reacción no se forman subproductos;

d) la reacción se desarrolla con un elevado rendimiento;

5 e) los compuestos poseen un elevado grado de pureza y tienen valiosas propiedades farmacológicas.

El invento es ilustrado adicionalmente con la ayuda de los siguientes Ejemplos no limitativos.

10 Ejemplo 1.

Preparación de (4-metoxi)-anilida de ácido 1-metil-9,10-dihidro- $\alpha$ -lisérgico.

5,53 g de éster pentaclorofenólico de ácido 1-metil-9,10-dihidro- $\alpha$ -lisérgico son disueltos en 100 ml de cloroformo anhidro, al tiempo que se agita, después de esto la solución es enfriada con agua helada y se añaden gota a gota 1,35 g de para-metoxi-anilina disueltos en 10 ml de cloroformo. La solución es agitada a la temperatura ambiente durante una hora, después de esto es extraída con 6 veces 25 ml de solución acuosa al 1% de ácido tartárico. Los extractos acuosos son combinados, y el pH de los extractos combinados es ajustado a 8 añadiendo algunos mililitros de solución acuosa al 10% de hidróxido de amonio. La solución acuosa es agitada con 5 veces 50 ml de cloroformo. Las soluciones en clorofor-

411266



mo son combinadas, secadas sobre sulfato de sodio, fil-  
tradas, y evaporadas en vacio. El residuo es disuelto en  
10 ml de benceno, y la solución en benceno es vertida en  
300 ml de éter de petróleo anhidro. El precipitado sepa-  
5 rado es filtrado, lavado con una pequeña cantidad de éter  
de petróleo, y secado en vacio. El producto es sometido  
a cromatografía sobre una columna de óxido de aluminio,  
utilizando una mezcla 8:2 de cloroformo y benceno como  
agente eluyente. De esta manera se obtienen 3,56 g (91%)  
10 de (4-metoxi)-anilida de ácido 1-metil-9,10-dihidro-d-li  
sérgico; p. de f. : 159°C.

El compuesto de partida, éster pentacloro-  
fenólico de ácido 1-metil-9,10-dihidro-d-lisérgico, se  
prepara del siguiente modo:

15 1,43 g de ácido 1-metil-9,10-dihidro-d-li  
sérgico, libres de agua, son suspendidos en una mezcla  
de 60 ml de tetrahidrofurano absoluto y 60 ml de diclo-  
rometano absoluto, y luego se añaden 1,35 g de pentacloro-  
rofenol. La solución obtenida es enfriada al tiempo que  
20 se agita a una temperatura entre 0°C y 5°C, y en pequeñas  
porciones se añaden durante 2 horas 1,25 g de dicitclohe-  
xilcarbodiimida. La solución es calentada gradualmente a  
20°C y es agitada durante 2 horas más. La dicitclohexilu-  
rea separada en forma cristalina es filtrada y lavada  
25 con 10 ml de tetrahidrofurano. El filtrado y el líquido

411266



de lavado son reunidos y evaporados hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo seco es disuelto, mientras todavía está caliente, en 5 ml de benceno y la solución obtenida es vertida, al tiempo que se agita, en 50 ml de éter de petróleo. La suspensión obtenida es tratada con hielo durante 24 horas, después de esto el producto es filtrado, lavado con 20 ml de éster de petróleo frío y es secado en vacío. Rendimiento: 2,0 g (75%);  $(\alpha)_D^{20} = -20^\circ$  (c = 0,5, en etanol).

10

Ejemplo 2.

Preparación de (4-metoxi)-anilida de ácido  $\delta$ -lisérgico.

Este compuesto es preparado tal como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 5,37 g de éster pentaclorofenólico de ácido  $\delta$ -lisérgico y 1,5 g de para-metoxi-anilina. Se obtiene el producto con un rendimiento de 84% (3,14 g) y éste funde a 127°C.

El compuesto de partida, éster pentaclorofenólico de ácido  $\delta$ -lisérgico, es preparado a partir de ácido  $\delta$ -lisérgico y pentaclorofenol de la manera que se describe en el Ejemplo 1. Rendimiento: 62%;  $(\alpha)_D^{20} = +31^\circ$  (c = 0,5, en etanol).

25

31-1-73

411266



Ejemplo 3.

Preparación de (4-metoxi)-anilida de ácido 9,10-dihidro-d-lisérgico.

5 Este compuesto es preparado tal como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 5,39 g de éster pentaclorofenólico de ácido 9,10-dihidro-d-lisérgico y 1,5 g de para-metoxi-anilina. Se obtienen 3,1 g (82,5%) del compuesto del título; p. de f.: 164°C.

10 El compuesto de partida, éster pentaclorofenólico de ácido 9,10-dihidro-d-lisérgico es preparado a partir de ácido 9,10-dihidro-d-lisérgico y pentaclorofenol de la manera que se describe en el Ejemplo 1. Rendimiento: 69,5%;  $(\alpha)_D^{20} = + 3^\circ$  (c = 0,5, en etanol).

15 Ejemplo 4.

Preparación de 6-(4-cloro-5-nitro-pirimidino)-amida de ácido d-lisérgico.

20 Este compuesto es preparado tal como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 5,37 g de éster pentaclorofenólico de ácido d-lisérgico y 2,0 g de 4-cloro-5-nitro-6-amino-pirimidina. Se obtienen 3,2 g (74%) del compuesto del título; p. de f.: 240°C.

25 El compuesto de partida, éster pentaclorofenólico de ácido d-lisérgico, es preparado tal como se describe en el Ejemplo 2.

411266



Ejemplo 5.

Preparación de 2-(5-bromo-piridino)-amida de ácido 9,10-dihidro- $\alpha$ -lisérgico.

5 El compuesto es preparado tal como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 4,70 g de éster (2,4,5-triclorofenólico) de ácido 9,10-dihidro- $\alpha$ -lisérgico y 2,0 g de 2-amino-5-bromo-piridina. Se obtienen 3,4 g (80%) del compuesto del título; p. de f.: 132°C.

10 El compuesto de partida, éster (2,4,5-triclorofenólico) de ácido 9,10-dihidro- $\alpha$ -lisérgico, es preparado a partir de ácido 9,10-dihidro- $\alpha$ -lisérgico y triclorofenol de la manera que se describe en el Ejemplo 1.

Ejemplo 6.

15 Preparación de 1-metil-9,10-dihidro- $\alpha$ -lisérgil-glicil-tirosinol.

20 Este compuesto es preparado tal como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 5,53 g de éster pentaclorofenólico de ácido 1-metil-9,10- $\alpha$ -lisérgico y 2,8 g de glicil-tirosinol. Se obtienen 4,5 g (89%) del compuesto del título; p. de f.: 152°C.

El compuesto de partida, éster pentaclorofenólico de ácido 1-metil-9,10- $\alpha$ -lisérgico, es preparado de la manera que se describe en el Ejemplo 1.

25

31-1-73

411266



Ejemplo 7.

Preparación de (3-trifluorometil)-anilida  
de ácido 9,10-dihidro-d-lisérgico.

Este compuesto es preparado tal como se  
5 describe en el Ejemplo 1 partiendo de 5,39 g de éster pen-  
taclorofenólico de ácido 9,10-dihidro-d-lisérgico y 2,0  
g de 3-trifluorometil-anilina. Se obtienen 3,1 g (72%)  
del compuesto del título; p. de f.: 130°C.

El compuesto de partida, éster pentacloro-  
10 fenólico de ácido 9,10-dihidro-d-lisérgico, es preparado  
tal como se describe en el Ejemplo 3.

Ejemplo 8.

Preparación de (3-trifluorometil)-anilida  
15 de ácido 1-metil-9,10-dihidro-d-lisérgico.

Este compuesto se prepara tal como se des-  
cribe en el Ejemplo 1, partiendo de 4,05 g de éster (4-  
-nitro-fenólico) de ácido 1-metil-9,10-dihidro-d-lisér-  
gico y 2,0 g de 3-trifluorometil-anilina. Se obtienen 2,9  
20 g (68%) del compuesto del título; p. de f.: 242°C.

El compuesto de partida, éster (4-nitro-  
-fenólico) de ácido 1-metil-9,10-dihidro-d-lisérgico, es  
preparado a partir de ácido 1-metil-9,10-dihidro-d-lisér-  
gico y 4-nitrofenol de la manera que se ha descrito en  
25 el Ejemplo 1, con la diferencia de que la amidación se

411266



lleva a cabo en la solución del éster activo obtenido después de separar por filtración la díciclohexilurea.

Ejemplo 9.

5 Preparación de maleato de alilamida de ácido d-lisérgico.

La base libre se prepara según se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 5,37 g de éster pentaclorofenólico de ácido d-lisérgico y 1,0 g de 1-alilamina. La base libre obtenida después de la cromatografía es disuelta en 20 ml de etanol caliente, y se añaden a la solución 1,2 g de ácido maleico disueltos en 5 ml de etanol. La sal cristalina separada es filtrada, lavada con una pequeña cantidad de etanol frío, y secada. Se obtienen 3,6 g (84%) del compuesto del título; p. de f.: 179°C.

15 El compuesto de partida, éster pentaclorofenólico de ácido d-lisérgico, es preparado tal como se describe en el Ejemplo 2.

20 Ejemplo 10.

Preparación de alilamida de ácido 1-metil-9,10-dihidro-d-lisérgico.

Este compuesto es preparado tal como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 5,53 g de éster pentaclorofenólico de ácido 1-metil-9,10-dihidro-d-lisér-

411266



gico y 1,0 g de 1-alilamina. Se obtienen 3,1 g (96%) del compuesto del título; p. de f.: 189°C.

El compuesto de partida, éster pentaclorofenólico de ácido 1-metil-9,10-dihidro-d-lisérgico, es  
5 preparado tal como se describe en el Ejemplo 1.

Ejemplo 11.

Preparación de maleato de 2-(1-hidroxi-  
-butano)-amida de ácido d-lisérgico.

10 Este compuesto es preparado tal como se describe en el Ejemplo 9, partiendo de 5,37 g de éster pentaclorofenólico de ácido d-lisérgico y 1,1 g de (+)-1-hidroxi-2-amino-butano. Se obtienen 3,85 g (84,5%) del compuesto del título; p. de f.: 200°C;  $(\alpha)_{D}^{20} =$   
15  $+ 47,0^{\circ}$  (c = 1,0, en agua).

El compuesto de partida, éster pentaclorofenólico de ácido d-lisérgico, es preparado tal como se describe en el Ejemplo 2.

20 Ejemplo 12.

Preparación de maleato de 2-(1-hidroxi-  
-butano)-amida de ácido 1-metil-d-lisérgico.

Este compuesto es preparado tal como se describe en el Ejemplo 9, partiendo de 5,51 g de éster  
25 pentaclorofenólico de ácido 1-metil-d-lisérgico y 1,1 g

411266



de (+)-1-hidroxi-2-amino-butano. Se obtienen 4,12 g (85%) del compuesto del título; p. de f.: 183°C,  $(\alpha)_D^{20} = + 42,0^\circ$  (c = 0,4, en agua).

5 El compuesto de partida, éster pentaclorofenólico de ácido 1-metil- $\alpha$ -lisérgico, es preparado a partir de ácido 1-metil- $\alpha$ -lisérgico y pentaclorofenol de la manera descrita en el Ejemplo 1. Rendimiento 68%;  $(\alpha)_D^{20} = + 14^\circ$  (c = 0,5, en etanol).

10

Ejemplo 13.

Preparación de maleato de (4- $\beta$ -hidroxi-propil)-piperazida de ácido 9,10-dihidro- $\alpha$ -lisérgico.

15 Este compuesto es preparado tal como se describe en el Ejemplo 9, partiendo de 5,39 g de éster pentaclorofenólico de ácido 9,10-dihidro- $\alpha$ -lisérgico y 1,75 g de  $\beta$ -hidroxi-propil-piperazina. Se obtienen 4,9 g (93%) del compuesto del título; p. de f.: 207°C;  $(\alpha)_D^{20} = - 49^\circ$  (c = 0,5, en etanol acuoso al 50%).

20 El compuesto de partida, éster pentaclorofenólico de ácido 9,10-dihidro- $\alpha$ -lisérgico, es preparado tal como se describe en el Ejemplo 3.

Ejemplo 14.

25 Preparación de éster metílico de 1-metil-9,10-dihidro- $\alpha$ -lisérgil- $\omega$ -nitro-L-arginina.

31-1-73

411266



5,53 g de éster pentaclorofenólico de ácido 1-metil-9,10-dihidro-d-lisérgico son disueltos en una mezcla de 50 ml de cloroformo y 50 ml de tetrahidrofurano bajo agitación, y a la solución enfriada se añaden 3,5 g de clorhidrato de éster metílico de L- $\omega$ -nitro-L-argi-  
5 nina, disueltos en una mezcla de 20 ml de cloroformo y 8 ml de trietilamina. La mezcla de reacción es agitada a la temperatura ambiente durante 2 horas, después de esto es extraída con 5 veces 30 ml de ácido tartárico acuoso  
10 al 1%. Después de esto se procede tal como se describe en el Ejemplo 1. Se obtienen 4,2 g (86,5%) del compuesto del título; p. de f.: 220°C.

El compuesto de partida, éster pentaclorofenólico de ácido 1-metil-9,10-dihidro-d-lisérgico, es  
15 preparado tal como se describe en el Ejemplo 1.

Ejemplo 15.

Preparación de dimetilamida de ácido d-lisérgico.

20 Este compuesto se prepara tal como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 2,7 g de éster pentaclorofenólico de ácido d-lisérgico y 0,5 g de dimetilamina. Se obtienen 1,3 g (88%) del compuesto del título;  $(\alpha)_D^{20} = + 30^\circ$  (en piridina).

25 El compuesto de partida, éster pentacloro-



411266

fenólico de ácido d-lisérgico, es preparado tal como se describe en el Ejemplo 2.

Ejemplo 16.

5 Maleato de éster metílico de ácido d-lisergil-L-(+)- $\alpha$ -aminobutírico.

1,7 g de clorhidrato de éster metílico de ácido L-(+)-2-aminobutírico (p. de f.: 94-96°C;  $(\alpha)_D^{20} = + 21^\circ / o = 5$ , en ácido clorhídrico al 20%/) son suspendidos en 150 ml de cloroformo, y la suspensión es enfriada a 10°C. Se añaden gota a gota 4 ml de trietilamina a la suspensión agitada, y después de esto se rocían 5,37 g de éster pentaclorofenólico de ácido d-lisérgico sobre la solución obtenida, y la mezcla es agitada durante 30 minutos. La mezcla de reacción es diluida con 300 ml de cloroformo, y es extraída con 2 veces 50 ml de ácido tartárico acuoso al 1%. El pH de los extractos acuosos combinados es ajustado a 7 hasta 7,5 utilizando hidróxido de amonio acuoso al 10%, y esta solución acuosa es extraída con 4 veces 50 ml de cloroformo. Las fases orgánicas son combinadas, secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas, y evaporadas hasta sequedad en vacío. El residuo es disuelto en 30 ml de etanol caliente, y se añaden a esta solución 1,6 g de ácido maleico disueltos en 6 ml de etanol. La suspensión obtenida es enfriada

31-1-73

411266



5 da en hielo durante varias horas, después de esto el precipitado es separado por filtración, es lavado con 10 ml de etanol, y es secado en vacío. Se obtienen 3,17 g (86%) del compuesto del título; p. de f.: 200°C (con descomposición),  $(\alpha)_D^{20} = + 35^\circ$  (c = 1, en etanol acuoso al 50%).

El compuesto de partida, éster pentaclorofenólico de ácido d-lisérgico es preparado tal como se describe en el Ejemplo 2.

10

Ejemplo 17.

Maleato de éster metílico de ácido 1-metil-d-lisergil-L-(+)- $\alpha$ -amino-butírico.

15 Este compuesto es preparado tal como se describe en el Ejemplo 16, partiendo de 5,55 g de éster pentaclorofenólico de ácido 1-metil-d-lisérgico y 1,7 g de clorhidrato de éster metílico de ácido L-(+)-2-amino-butírico. Se obtienen 3,21 g (84%) del compuesto del título; p. de f. 178°C (con descomposición);  $(\alpha)_D^{20} = + 17,3^\circ$  (c = 1, en etanol acuoso al 50%).

20

El compuesto de partida, éster pentaclorofenólico de ácido 1-metil-d-lisérgico, es preparado tal como se describe en el Ejemplo 12.

25

Ejemplo 18.

Preparación de éster metílico de d-lisergil-



411266

-l-alanina.

Este compuesto es preparado tal como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 4,82 g de éster 2,4,5-triclorofenólico de ácido d-lisérgico y 1,6 g de clorhidrato de éster metílico de l-alanina. Se obtienen 3,1 g (88%) del compuesto del título;  $(\alpha)_D^{20} = -64^\circ$  (c = 1, en cloroformo).

El compuesto de partida, éster 2,4,5-triclorofenólico de ácido d-lisérgico, se prepara a partir de ácido d-lisérgico y 2,4,5-triclorofenólico del modo que se describe en el Ejemplo 1, con la diferencia de que la reacción de amidación se lleva a cabo en la solución del éster activo obtenido después de haber separado por filtración la dicitclohexilurea.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Hungría, el 4 de Febrero de 1.972, bajo el N° GO 1187, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

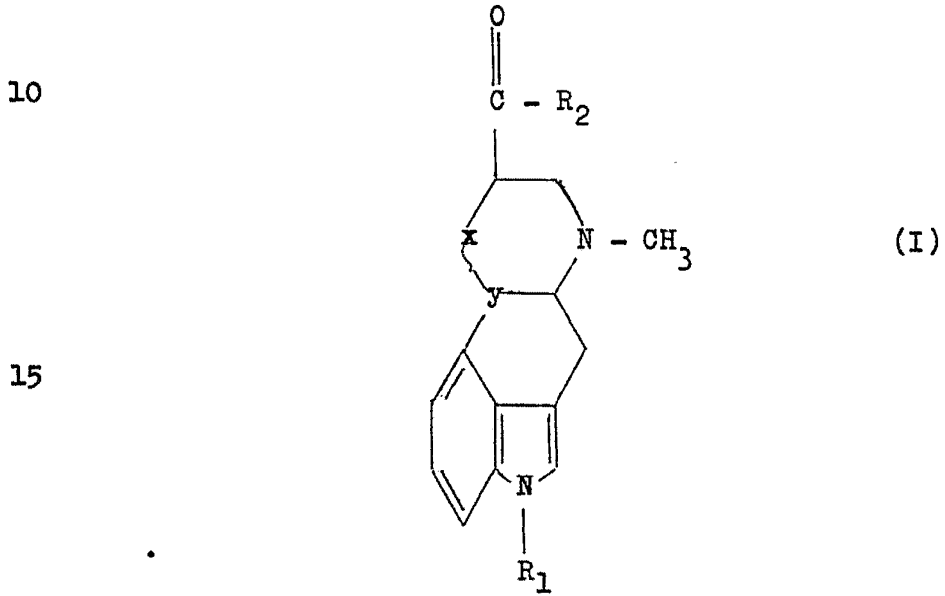
24  
ASD-197

411266

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

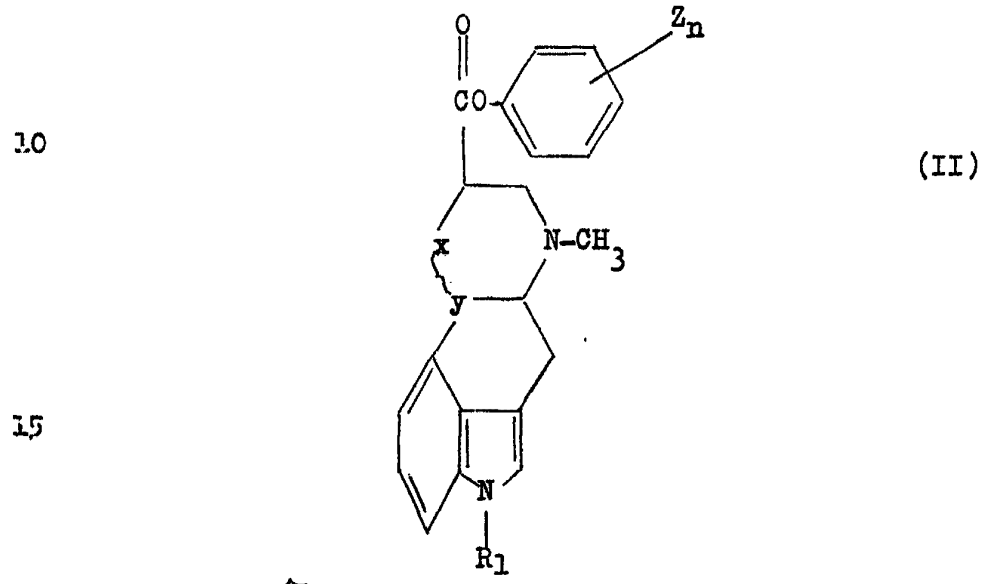
1ª.- Un procedimiento para la preparación de amidas lisérgicas que tienen la fórmula general I





# 411266

en que  $\overset{\frown}{x}$  y representa un grupo  $-\text{CH}=\text{CH}-$  ó  $-\text{CH}_2-\text{CH}-$ ,  
 $\text{R}_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,  
y  $\text{R}_2$  representa un grupo aminoalcohol, éster de amino-  
ácido, alcoholamino, arilamino, arilamino sustituido  
5 heterocíclico sustituido y sus sales de adición de áci-  
do o, en el cual un éster activo de ácido lisérgico de  
la fórmula general II



en que  $\overset{\frown}{x}$  y y  $\text{R}_1$  tienen los mismos significados que arri-  
ba se definen, Z representa átomos de hidrógeno y/o ha-  
20 lógeno y/o grupos nitro, y n es un número entero de 1 a  
5, es sometido a amidación con un compuesto que contie-  
ne un grupo amino primario o secundario, y si se desea,  
el compuesto obtenido de fórmula general I se convierte  
en una sal de adición de ácido por reacción con un áci-  
25 do farmacéuticamente aceptable.

24-7-73





411266

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en que el éster activo de ácido lisérgico es el correspondiente éster pentaclorofenólico.

5 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª ó 2ª, en que la amidación se lleva a cabo directamente en la mezcla de reacción en la que se había formado el éster activo de ácido lisérgico, sin aislar el éster activo.

10 4ª.- Un procedimiento para la preparación de amidas lisérgicas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintiseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24 AGO. 1973

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Sec. Fechos

24-7-73  
RMM/JAR.