

13101-67/2341  
EX-HU-II

nº 437.994

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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,  
sus territorios y plazas de soberanía, a  
favor de:

RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT.

entidad húngara, domiciliada en 19-21,  
Gyömrői ut, Budapest X., Hungría, relati-  
va a:

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS  
CON ESQUELETO DE ERGOLINA"

\* \* \* \* \*

Inventores: Erzsébet Magó née Karácsony, József  
Borai, Endre Csányi, Katalin Pék y  
Lajos Wolf

Prioridad: Solicitud de patente en Hungría nº  
60-1272 de fecha 28 mayo 1974.

**POOR  
QUALITY**





Hasta el presente no se han propuesto, para el uso terapéutico, composiciones que aseguraran un prolongado efecto antiserotoninico. Tales compuestos serían, sin embargo, de gran importancia, dado que los agentes antiserotoninicos de breve acción utilizados actualmente no proporcionen un nivel sanguíneo estable y entre los ataques agudos de jaqueca la mayoría de los pacientes negligén la toma regular de la droga. - - - - -

5.

Es también conocido que las drogas adecuadas para el tratamiento de las diferentes formas de depresión son de muy gran importancia en el tratamiento de pacientes con desórdenes psíquicos. De los compuestos conocidos, principalmente los antidepresivos tricíclicos han demostrado ser aplicables al tratamiento de las formas severas de depresión. Sin embargo existe el gran problema de que hasta ahora no se ha conocido un agente antidepresivo que posea efectos prolongados, que proporcione un nivel sanguíneo estable como consecuencia de la biotransformación retardada y que por lo tanto sea aplicable al tratamiento de enfermedades crónicas. - - - - -

10.

15.

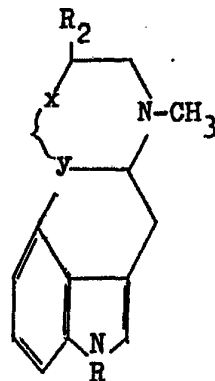
20.

Las anteriores consideraciones se aplican también a los neurolépticos de efectos prolongados. - - - - -

La invención pretende proporcionar nuevos compuestos con esqueleto de ergolina que puedan utilizarse en terapia como agentes antiserotoninicos, antidepresivos o neurolépticos con actividades prolongadas. - - - - -

25.

La invención se basa en el reconocimiento de que los ésteres de ácido carboxílico con  $C_{6-12}$  de los compuestos que tienen la fórmula general (II) - - - - -



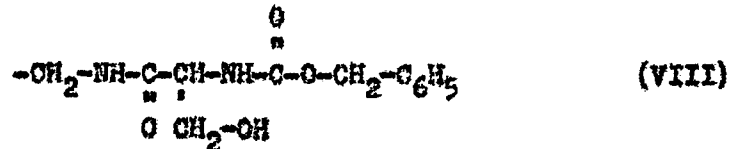
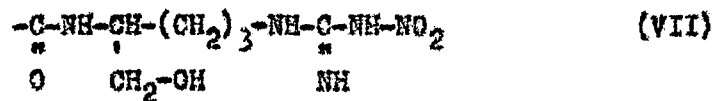
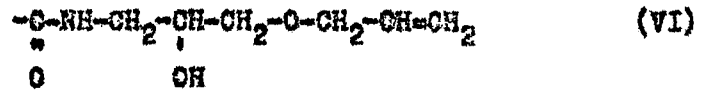
(II)

5. principalmente los correspondientes ésteres cápricos, pueden utilizarse con gran ventaja en el tratamiento de varios desórdenes vasculares o psíquicos como sustancias con efectos prolongados. - - - - -

10. Así, la invención se refiere a la preparación y uso de nuevos compuestos de la fórmula general (I), así como de sus sales de adición de ácido, en que R,  $\overline{xy}$ , R<sub>1</sub> y n tienen todos el mismo significado que el definido anteriormente. De estos compuestos los más preferidos son el ácido lisérgico-(3'-aliloxi-2'-decaniloxipropil)-amida (R = H,  $\overline{xy}$  = -CH=O-, R<sub>1</sub> = (III), n = 8), el decanoato de 1-metil-dihidrolisergilnitroargininol (R = CH<sub>3</sub>,  $\overline{xy}$  = -CH<sub>2</sub>-CH-, R<sub>1</sub> = (IV), n = 8) y la 1,6-dimetil-8-beta-(N-benciloxicarbonyl-O-decanoil-L-serilamidometil)-ergolina (R = CH<sub>3</sub>,  $\overline{xy}$  = -CH<sub>2</sub>-CH-, R<sub>1</sub> = (V), n = 8), así como sus sales de adición

de ácido farmacéuticamente aceptables. - - - - -

Más particularmente, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los nuevos compuestos que tienen la fórmula general (I), en la cual R,  $\overline{x}$  y R<sub>1</sub> y n tienen todos el mismo significado que el definido anteriormente, y sus sales de adición de ácido, en que un compuesto de la fórmula general (II), en que E y  $\overline{x}$  y tienen todos el mismo significado definido anteriormente y R<sub>2</sub> significa un grupo de la fórmula (VI), (VII) ó (VIII) - - - -



10. se acilata con un ácido carboxílico con C<sub>6-12</sub> o un haluro de ácido carboxílico con C<sub>6-12</sub> y, si se desea, el éster así obtenido se convierte en su sal de adición de ácido formada con un ácido orgánico o mineral. - - - - -

15. Según un método preferido de la invención se utiliza como agente acilante un haluro de acilo con C<sub>6-12</sub> y la acilación se realiza en un disolvente orgánico, en presencia de una base. Como base puede utilizarse, por ejemplo,

- una base orgánica que contenga nitrógeno, tal como dicitelo hexilamina, trietilamina, N-metilmorfolina o piridina, mientras que como disolvente orgánico puede utilizarse, por ejemplo, una cetona, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dioxano, piridina o acetonitrilo. La acilación se realiza a una temperatura de entre -30 y +10°C y, preferentemente, a una temperatura de entre -20 y 0°C. De los haluros de acilo, los agentes acilantes más preferidos son el cloruro de hexanocarbonilo y el cloruro de caprilo, mientras que, de los ácidos carboxílicos libres, los más preferidos son el ácido hexadecarboxílico y el ácido cáprico. - - - -
- 5.
- 10.

Quando se utiliza un ácido carboxílico libre como agente acilante, la acilación se realiza preferentemente en un disolvente orgánico, particularmente en piridina, en presencia de un eliminador de agua, preferentemente dicitlohexilcarbodiimida. - - - - -

15.

Según un método preferido de la invención, se disuelve 1-metiláhidrolisergilnitroargininol en piridina y se añade gota a gota, a la disolución en piridina, una disolución en benceno de cloruro de hexanocarbonilo. La mezcla de reacción se vierte en agua-hielo, la mezcla se extrae con cloroformo, el extracto de cloroformo se evapora y el residuo se somete a cromatografía. Si se desea, la base libre así obtenida puede convertirse en su sal de adición de ácido por tratamiento con un ácido orgánico o mineral. La formación de sal se efectúa preferentemente con ácido maleico, ácido clorhídrico, ácido metansulfónico o

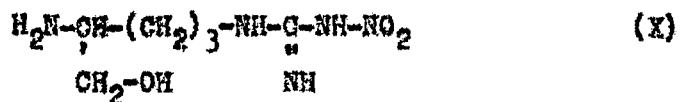
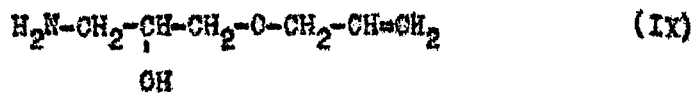
20.

25.

ácido tartárico en un medio alcohólico. La expresión "sal" se refiere principalmente a las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables. - - - - -

5. Según otro método preferido de la invención se disuelve en acetonitrilo ácido lisérgico-(3'-aliloxi-2'-oxipropil)-amida y se añaden una disolución en acetona de cloruro de caprilo y una disolución en acetona de díciclohexilamina. La sal separada de díciclohexilamonio se filtra, el filtrado se evapora, el residuo se mezcla con agua y la mezcla acuosa se extrae con un hidrocarburo halogenado. El extracto se evapora. Si se desea, el residuo así obtenido puede convertirse en su sal de adición de ácido por tratamiento con un ácido orgánico o mineral. - - - - -
- 10.

15. Las sustancias de partida de la fórmula general (II) en que R significa hidrógeno o metilo,  $\overset{\sim}{x}$  y  $\overset{\sim}{y}$  significa  $-\overset{\cdot}{\text{C}}\text{H}-$  ó  $-\text{CH}_2-\overset{\cdot}{\text{C}}\text{H}-$  y  $\text{R}_2$  significa un grupo de la fórmula (VI) ó (VII) pueden prepararse como sigue: se hace reaccionar ácido lisérgico o un derivado reactivo del mismo, preferentemente el correspondiente éster de pentaclorofenilo, con una amina que tiene la fórmula (IX) ó (X) - - - - -
- 20.



según el proceso descrito en la memoria de la patente hún-  
gara 163.546 y el producto obtenido se somete opcionalmen-  
te a N-metilación y/o se hidrogena en las posiciones 9 y  
10. - - - - -

5. Cuando debe prepararse un compuesto de la fórmula  
general (II) en que R<sub>2</sub> significa un grupo de la fórmula  
(VIII) se hace reaccionar elinoclavina con cloruro de meti-  
lo o tosiló, el éster de ácido sulfónico obtenido se pone  
inmediatamente en contacto con amoníaco y subsiguientemen-  
te se hidrogena el doble enlace situado entre las posicio-  
nes 8 y 9 y la substancia así obtenida se hace reaccionar  
con el éster de pentaclorofenilo de N-benciloxycarbonil-L-  
serina. - - - - -

15. El prolongado efecto antiserotonínico del bimala-  
to de decanoato de 1-metildihidroisergilnitroargininol  
(Compuesto A) se examinó según el método de Bonta, I.L.  
(Arch. Int. Pharmacodyn. 132, 147 (1961)). Se emplearon,  
en los ensayos individuales, grupos formados cada uno por  
10 ratas. Se inyectó un líquido inyectable, en un volumen  
de 0,1 ml, que contenía 5 µg de sulfato de serotonina-crea-  
tinina en la región plantar de los animales y subsiguiente-  
mente los animales se trataron intramuscularmente con 0,5  
mg/kg del agente activo, mezclado con aceite de girasol.  
Como substancia de referencia se utilizó bimalato de 1-mg  
tildihidroisergilnitroargininol (Compuesto B), el compues-  
to preferido de los compuestos revelados en la patente hún-  
gara 161.090. - - - - -

Los resultados de los ensayos anteriores se resumen en la Tabla 1. - - - - -

Tabla 1

Tiempo (horas)	Inhibición del edema plantar, % Compuesto A	Inhibición del edema plantar, % Compuesto B
1	58	69
3	80	60
5	76	60
24	70	45
48	58	25
72	37	5
96	3	0

- Como resulta de los datos de la Tabla anterior,
5. una sola inyección intramuscular de bimalato de dicanoato de 1-metildihidroisergilnitroargininol inhibe el edema plantar de las ratas provocado por serotonina durante un periodo prolongado. La inyección de depósito con efecto antiserotonínico puede utilizarse para la prevención de ataques de jaqueca y hace más simple y más seguro el tratamiento de los pacientes. Utilizando el anterior compuesto nuevo preparado según la invención, pueden excluirse de la terapia las combinaciones que contienen salicilatos, amida zofeno y fenacetina utilizadas anteriormente para aliviar
  10. la jaqueca y conocidas como provocadoras de considerables efectos secundarios indeseables en el estómago, en los ór-
  - 15.

Sanos hematopoyéticos y en los riñones. - - - - -

5. No se producen efectos secundarios con la administración prolongada de los compuestos preparados y utilizados según la invención. Por medio de la administración prolongada de los nuevos compuestos preparados y utilizados según la invención pueden evitarse los efectos que provocan fibrosis de aorta cardiopulmonares, fibrosis ureterales y fibrosis retroperitoneales. - - - - -

10. El bimalato de ácido lisérgico-(3'-aliloxi-2'-decanoiloxipropil)-amida, nuevo compuesto preparado y utilizado según la invención, ejerce un prolongado efecto anti-deprimente cuando se administra parenteralmente. Este compuesto antagoniza los fenómenos depresivos del sistema nervioso central provocados por la reserpina y la tetrabenacina de una manera análoga a los antidepresivos tricíclicos pero de forma mucho más potente que estos últimos compuestos. El anterior compuesto aumenta también el efecto amfetamínico. El bimalato de ácido lisérgico-(3'-aliloxi-2'-decanoiloxipropil)-amida difiere en cierto grado de carácter respecto a los antidepresivos tricíclicos, dado que también ejerce un ligero efecto psicoestimulante sobre los ratones y las ratas. Estos efectos aparecen a la gama de dosis oral o parenteral de 1 a 10 mg/kg. Los efectos antagonizadores de la reserpina y de la tetrabenacina del anterior compuesto aparecen poco después de la administración de la inyección y perduran durante un período prolongado. - - - - -

15.

20.

25.

El bimalato de ácido lisérgico-(3'-aliloxi-2'-de canoiloxipropil)-amida puede utilizarse para el tratamiento de varias depresiones psíquicas en forma de una inyección de depósito intramuscular que contiene de 10 a 200 mg de agente activo. Este compuesto puede utilizarse con gran ventaja para el tratamiento de pacientes que requieren un prolongado tratamiento pero que lo toleran mal o que se hallan inconscientes en el momento de tomar la medicina. Según la dosis y la velocidad de biotransformación, una sola dosis del anterior compuesto puede asegurar un prolongado efecto que dura de 1 a 4 semanas. - - - - -

5.  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
10.

Los nuevos compuestos preparados y utilizados según la invención pueden convertirse en composiciones farmacéuticas mezclándolos con vehículos, diluyentes y/o agentes auxiliares inertes y farmacéuticamente aceptables. Como vehículo o diluyente pueden emplearse principalmente aceites vegetales, tales como aceite de oliva, aceite de sésamo y aceite de girasol. Las composiciones inyectables que contienen los nuevos compuestos de la fórmula general (I) pueden dispensarse en ampollas de 1 a 2 ml de volumen o en viales de 5 a 10 ml de volumen. - - - - -

15.  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
20.

Las composiciones farmacéuticas así constituidas se utilizan en terapia como composiciones que aseguran efectos prolongados. Pueden administrarse de forma preferente a una dosis de 12,5 a 100 mg (0,5 a 2,0 ml) para de 1 a 4 semanas. - - - - -

25.

La invención se explica en detalle con la ayuda de los siguientes Ejemplos no limitativos. - - - - -

Ejemplo 1

5. Bimalato de ácido lisérgico-(3'-aliloxi-2'-decanoiloxipropil)-amida

Etapa A: Acido lisérgico-(3'-aliloxi-2'-oxipropil)-amida

10. Se añaden 2,81 g de hidracida de ácido lisérgico, disueltos en 100 ml de ácido clorhídrico 0,1 N, a 10 ml de una disolución acuosa de nitrito sódico 1 N y después se añaden gota a gota 15 ml de ácido clorhídrico 1 N a la mezcla agitada, a 2-5°C. La mezcla se agita durante otros 15 minutos a 0-5°C. Después de ello la mezcla se neutraliza con disolución saturada de bicarbonato sódico y se extrae en tres porciones con una cantidad total de 2 l de éter.

15. Las fracciones etéricas se combinan, se secan sobre carbonato potásico anhidro, se filtran y se añade al filtrado agitado una disolución de 1,32 g de 3-aliloxi-2-oxipropilamina en 100 ml de isopropanol. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y después se lava con agua.

20. La fase acuosa se extrae con 2 x 50 ml de cloroformo. Las disoluciones orgánicas se combinan, se secan sobre carbonato potásico anhidro y se evaporan hasta la sequedad. - -

25. Etapa B: Bimalato de ácido lisérgico-(3'-aliloxi-2'-decanoiloxipropil)-amida

- Se disuelven 3,82 g de ácido lisérgico-(3'-aliloxi-2'-oxipropil)-amida (base libre) en 150 ml de acetonitrilo con agitación y se añade gota a gota a la mezcla agitada, a -10°C, una disolución de 2,1 ml de cloruro de caprilo en 10 ml de acetona. La mezcla se agita y se enfría durante otra hora. La sal separada se filtra y el filtrado se evapora. Se añaden al residuo 100 ml de agua y 200 ml de cloroformo, el pH de la fase acuosa se ajusta a 8 con disolución de hidróxido amónico al 10%, la mezcla se agita y la fase orgánica se separa. La fase acuosa se extrae cinco veces más con cantidades de 100 ml de cloroformo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan hasta la sequedad. El residuo seco se disuelve en etanol y se convierte en su maleato. El bimalato de ácido lisérgico-(3'-aliloxi-2'-decanoiloxipropil)-amida así obtenido funde a 160-162°C;  $(\alpha)_D^{20} = +18,9^\circ$  (c = 0,5, en 50% de etanol). Rendimiento: 5,2 g (80%). - -
- 5.
- 10.
- 15.

### Ejemplo 2

#### Decanoato de 1-metildihidroliisergilnitroargininol

20. Se disuelven 4,72 g de 1-metildihidroliisergilnitroargininol (base libre) preparados como se ha descrito en el Ejemplo 1 de la memoria de la patente británica 1.345.546 en 150 ml de piridina con agitación. La disolución se enfría a -20°C y se añade gota a gota una disolución de 15 ml de cloruro de caprilo en 15 ml de acetona. La mezcla de reacción se agita a -20°C durante 30 minutos y luego se vierte
- 25.

- en 500 ml de agua-hielo y se añaden 500 ml de cloroformo. La mezcla se agita y se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con 6 x 50 ml de cloroformo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y el filtrado se evapora hasta la sequedad al vacío. El residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice (tamaño de partícula del agente de relleno: 0,09 a 0,16 mm). Se utiliza como agente de elución una mezcla de 90:4:30 de cloroformo, agua y etanol.
5. Añadiendo ciclohexano a la mezcla se obtienen 5,7 g (73%) de bimalato de decanoato de 1-metildihidroergilnitroargininol; p.f.: 122-124°C; (c = 0,5, en piridina). - - - - -

Ejemplo 3

15. Hidrocloreuro de 1,6-dimetil-8-beta-(N-benciloxycarbonil-O-decanoil-L-serilamidometil)-ergolina

Ejemplo A: 8-beta-aminometil-6-metil-delta<sup>8</sup>-ergoleno

- Se suspenden 2,55 g de elimeclavina en 200 ml de acetonitrilo con agitación. La suspensión se enfría a 0°C y se añade lentamente y gota a gota a la mezcla una disolución de 3,4 ml de cloruro de mercurio en 15 ml de acetonitrilo. Después se añade del mismo modo una disolución de 5 ml de dicitclohexilamina en 15 ml de acetona. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La sal de dicitclohexilamonio separada se separa por filtración y se vierten al filtrado agitado 10 ml de amoníaco anhidro líquido.
- 20.
- 25.

La mezcla se agita durante una hora, luego se evapora y se añaden al residuo 100 ml de agua y 300 ml de una mezcla 1:4 de isopropanol y cloroformo. El pH de la fase acuosa se ajusta a 8 con ácido acético y la mezcla se agita. Se

5. separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con 6 x 50 ml de una mezcla 1:4 de isopropanol y cloroformo. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y el filtrado se evapora hasta la sequedad.

Etapa B: 8-beta-aminometil-6-metilergolina

10. Se disuelven 2,6 g de 8-beta-aminometil-6-metil-delta<sup>8</sup>-ergoleno, preparado como se ha descrito en la anterior Etapa A, en 500 ml de etanol seco y se añaden a la disolución 10 g de níquel Raney. La mezcla se hidrogena durante 2 horas a una temperatura de 65°C y bajo una presión de 65 atmósferas. Después de ello el catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora. - - - - -
- 15.

Etapa C: 8-beta-aminometil-1,6-dimetilergolina

- Se añade gota a gota, en un período de 20 minutos, una mezcla de 8 ml de etanol seco y 10 ml de éter seco a la disolución agitada de 1,9 g de sodio metálico en 300 ml de amoníaco líquido. Después de este proceso la disolución, inicialmente azul profundo, se hace gradualmente incolora. Después se añaden 2,53 g de 8-beta-aminometil-6-metilergolina preparada como se ha descrito en la Etapa B anterior, la mezcla se agita hasta que tiene lugar la disolución com
- 20.
- 25.

- plata (durante 5 minutos) y luego se añade gota a gota a la mezcla una disolución de 5,6 g de yoduro de metilo en 8 ml de éter seco, en un período de 5 minutos, a -40°C. La mezcla se agita a la misma temperatura durante otros 30 minutos, después de lo cual se calienta cuidadosamente y se elimina amoníaco al vacío. El residuo se disuelve en una mezcla de 100 ml de isopropanol y 400 ml de cloroformo, se añaden 150 ml de agua a la disolución y el pH de la fase acuosa se ajusta a 8 con ácido acético. La mezcla se agita, se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con 3 x 100 ml de una mezcla 1:4 de isopropanol y cloroformo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se evaporan. El residuo se somete a cromatografía utilizando una columna rellena con 40 g de gel de sílice a fin de eliminar las impurezas eventualmente presentes. Se utiliza como agente eluyente una mezcla de 30:2:11 de cloroformo, agua y metanol. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

Etapa D: 1,6-dimetil-8-beta-(N-benciloxicarbonil-L-serilamidotil)-ergolina

20. Se disuelven 6,0 g de éster pentaclorofenílico de N-benciloxicarbonil-L-serina, preparado como se describe en J. Org. Chem. 32, 3696 (1967), en una mezcla de 200 ml de acetonitrilo seco y 50 ml de dimetilformamida, y se añade una disolución de 2,7 g de 8-beta-aminotil-1,6-dimetilergolina preparada como se ha descrito en la Etapa C anterior, en 25 ml de dimetilformamida. La mezcla se agita durante 2 horas y luego se evapora. El residuo se purifica por cromatografía.
- 25.

tografía (adsorbente: una columna rellena con 60 g de gel de sílice; agente de elución: una mezcla al 30:0,5:7,5 de cloroformo, agua y etanol). - - - - -

Etapa B: Hidrocloruro de 1,6-dimetil-8-beta-(N-benziloxycarbonil-3-fecanoil-L-serilamidometil)-ergolina

5.

Se disuelven, en 48 ml de piridina, 4,8 g de 1,6-dimetil-8-beta-(N-benziloxycarbonil-L-serilamidometil)-ergolina, preparada como se ha descrito en la Etapa B anterior.

10.

La disolución se enfría a 0°C y se añaden 2,7 g de dicitclohexilcarbodiimida y 3,4 g de ácido cáprico. La mezcla de reacción se deja reposar a temperatura ambiente durante 16 horas. La dicitclohexilurea cristalina separada se filtra y el filtrado se evapora. El residuo se disuelve en 200 ml

15.

de agua y se añaden a la disolución 500 ml de cloroformo. La mezcla se agita, se separa la fase orgánica y se extrae con 6 x 50 ml de cloroformo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y el filtrado se evapora hasta la sequedad al vacío. - - - -

20.

El residuo se hace pasar a través de una columna rellena de gel de sílice (tamaño de partícula: 0,08 a 0,16 mm). Se utiliza como agente de elución una mezcla al 90:4:36 de cloroformo, agua y etanol. El efluente que contiene el producto purificado se trata con ácido clorhídrico alcohólico.

25.

La separación de la sal se mejora por adición de stera a la mezcla. Se obtienen 4,9 g de hidrocloruro de 1,6-dime

til-3-beta-(N-benciloxicarbonil-O-decanoil-L-serilamido)nitro-  
til)-ergolina; p.f.: 120-121°C,  $(\alpha)_D^{20} = -29^\circ$  (c = 0,5  
en etanol acuoso al 50%), - - - - -

Ejemplo 4

9. Bimalento de enantato de 1-metil-dihidroisergil-  
nitroargininol

Este compuesto se prepara como se ha descrito en  
la Etapa B del Ejemplo 1, utilizando 4,72 g de 1-metildihidroisergilnitroargininol, 1,7 ml de cloruro de enantilo y  
10. 2,0 ml de dicitclohexilamina. El producto purificado se trata con una disolución isopropanólica de ácido maleico. De esta forma se obtienen 5,25 g (75%) de bimalento de enantato de 1-metildihidroisergilnitroargininol; p.f.: 115-117°C,  $(\alpha)_D^{20} = -42^\circ$  (c = 0,5 en etanol al 50%). - - - - -

15. Ejemplo 5

Hidrocloruro de 2'-enantiloximetil-(N-benciloxicarbonil)-seril-1-metildihidroisergamida

Este compuesto se prepara como se ha descrito en  
20. la Etapa B del Ejemplo 1, utilizando 3,6 g de N-benciloxicarbonilseril-1-metildihidroisergamida, 1,7 ml de cloruro de enantilo y 2,0 ml de dicitclohexilamina. El producto purificado se trata con ácido clorhídrico alcohólico. De esta forma se obtienen 4,1 g (74%) de hidrocloruro de 2'-enantiloximetil-(N-benciloxicarbonil)-seril-1-metildihidroisergamida-  
25.

mida; p.f.: 121-123°C;  $(\alpha)_D^{20} = -31^{\circ}$  (c = 0,5 en etanol al 50%). - - - - -

Ejemplo 6

5. Bimalato de ácido lisérgico-(3'-aliloxi-2'-enantiloxipropil)-amida

10. Este compuesto se prepara como se ha descrito en el Ejemplo 2, utilizando 3,82 g de ácido lisérgico-(3'-aliloxi-2'-oxipropil)-amida y 10 ml de cloruro de enantilo. El producto purificado se trata con una disolución alcohólica de ácido maleico. De esta forma se obtienen 5,5 g (85%) de bimalato de ácido lisérgico-(3'-aliloxi-2'-enantiloxipropil)-amida; p.f.: 165-167°C;  $(\alpha)_D^{20} = +20^{\circ}$  (c = 0,5 en etanol al 50%). - - - - -

Ejemplo 7

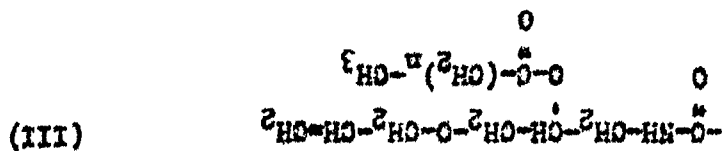
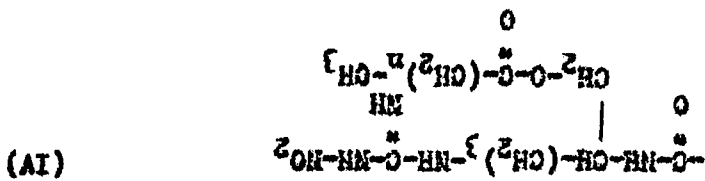
15. Inyección intramuscular

Composición por ampolla: - - - - -

	bimalato de decanoato de 1-metildihidroisergilnitro	
	argininol	10 mg
	aceite de sésamo	1,0 ml
20.	alcohol benzílico	1,5 ml

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España,



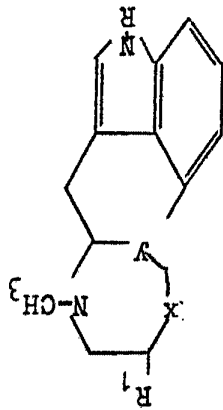
5. en la cual

R<sub>1</sub> significa un grupo hidrógeno o un grupo metilo,

x y y significan un grupo de la fórmula -CH<sub>2</sub>-C-6-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-y

R<sub>1</sub> significa un grupo de la fórmula (III), (IV) ó (V) --

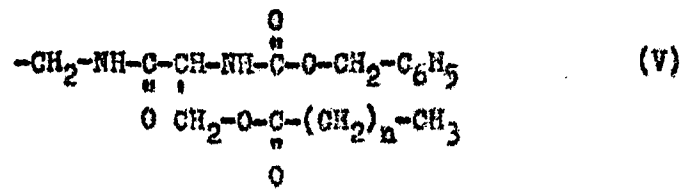
(I)



1.- Procedimiento para preparar compuestos con el queleto de ergolina, que tienen la fórmula general (I) --

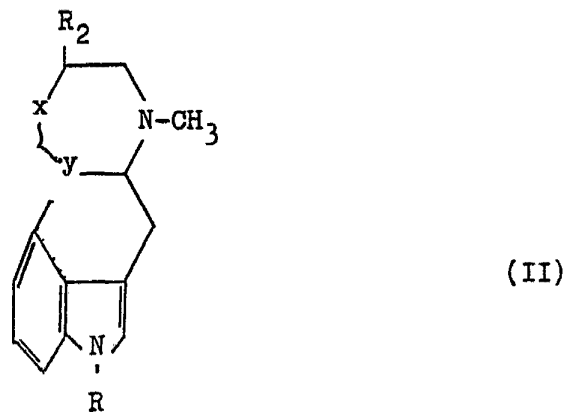
REIVINDICACIONES

-- sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: --

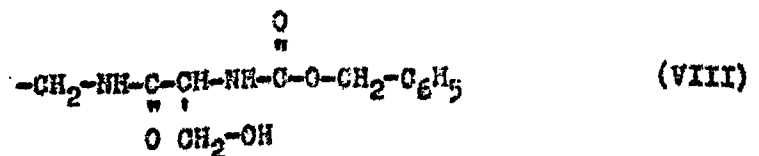
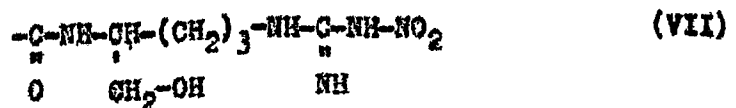
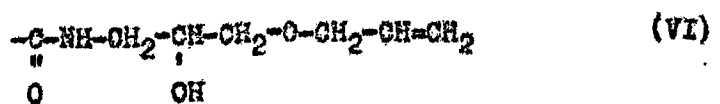


en las cuales n es un entero de 4 a 10, - - - - -

o una sal de adición de ácido de los mismos, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (II) - - - - -



5. en que R y x y tienen el mismo significado definido anteriormente y R<sub>2</sub> significa un grupo de la fórmula (VI), (VII) ó (VIII) - - - - -



se acilata con un ácido carboxílico con  $C_{6-12}$  o un haluro de ácido carboxílico con  $C_{6-12}$  y, si se desea, el éster así obtenido se convierte en su sal de adición de ácido formada con un ácido orgánico o mineral. - - - - -

5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se realiza en un disolvente orgánico en presencia de una base. - - - - -

10. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la reacción se realiza en acetonitrilo, piridina o una cetona. - - - - -

4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la reacción se realiza en presencia de dicitolohexilamina ó piridina. - - -

15. 5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la reacción se realiza a una temperatura de entre  $-20$  y  $0^{\circ}C$ . - - - - -

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza cloruro de caprilo como agente acilante. - - - - -

20. 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza ácido cáprico o enántico como agente acilante. - - - - -

8.- Procedimiento según la reivindicación 7, ca-

racterizado porque la reacción se realiza en presencia de un eliminador de agua. - - - - -

5. 9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque se utiliza diciclohexilcarbodiimida como eliminador de agua. - - - - -

10.- "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS CON ESQUELETO DE ERGOLINA". - - - - -

10. Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veinticuatro hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 28 MAYO 1975

P.A. M. CURELL SUÑOL

*Alcubert*

ref.