



1er CERTIFICADO DE ADICION

Case 1092

253 112

Memoria Descriptiva

sobre:

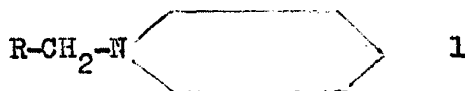
"Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal n^o 252.300, presentada en 25 de Septiembre de 1959, por "Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de 6-metilo-ergoleno, básicamente sustituidos".

Solicitante:

SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados de 6-metilo-ergoleno(9), básicamente sustituidos, de la fórmula general 1,

5.





donde R significa el resto de 6-metilo-ergoleno (9)il(8) ó el de 6-metilo-isoergoleno(9)il(8).

De acuerdo con la presente invención los compuestos de la fórmula I se obtienen, si el

5. piperidido del ácido lisérgico o del ácido isolisérgico de la fórmula II,



- 10.

donde R, tiene el significado de arriba se reducen con hidruro de litio-aluminio.

Los compuestos que sirven como productos iniciales del presente procedimiento de la fórmula

15. II, ya son conocidos [Helv.Chim.Acta 38, 421 (1955)]

El procedimiento se efectua, por ejemplo de la siguiente manera :

El piperidido del ácido lisérgico ó el ácido isolisérgico de la fórmula II se reduce en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un éter alifático o cíclico, o una amina terc. a temperatura normal o más elevada, con hidruro de litio-aluminio.

- 20.

Para la reducción se pueden emplear las piperididos unitarias del ácido lisérgico o isolisérgico o también mezclas de epimeros, tales como se obtienen por regla general en la condensación de azuro del ácido lisérgico ó isolisérgico con aminas.

- 25.

Debido a la facil epimerización de los derivados del ácido lisérgico, también los productos de reducción en bruto se componen por regla general de una mezcla

- 30.



de los dos compuestos epimeros posibles en cada caso, pudiendo sin embargo en los casos de los derivados de aminas secundarias, predominar en gran escala el producto con la configuración del ácido lisérgico.

5. Los compuestos puros se separan de los productos en bruto, por ejemplo por absorción cromatográfica.

10. Los nuevos derivados de 6-metilo-ergoleno(9) de la fórmula 1, son compuestos cristalizados sólidos a temperatura de ambiente. Son sustancias básicas que con ácidos orgánicos e inorgánicos ó sus ésteros alquílicos se pueden transformar en sales solubles en agua o sales amónicas cuaternarias.

15. Los compuestos 1, hasta ahora desconocidos, y sus sales poseen propiedades farmacodinámicas de aplicación terapéutica. Se caracterizan especialmente por su destacado efecto sedante, potenciador de narcosis y analgético.

20. En el siguiente ejemplo, que aclara la ejecución del procedimiento, pero en ninguna forma han de limitar el margen de la invención, se indican temperaturas en grados Celsio. Los puntos de fusión están corregidos.

Ejemplo

25. Azuro del ácido isolisérgico (obtenido de 2,82 g de hidraziro del ácido isolisérgico) se calientan en 10 cm³ de piperidina durante una hora a 80°. A continuación se agita con éter y agua y el residuo de evaporación de la solución etérica se reduce, en 30 cm³ de morfolina N-etílica abs. con 3 g
- 30.

de hidruro de litio-aluminio a 60° durante una hora.
La solución de reducción se elabora mediante la adición de poca agua y extracción de la masa formada con benzol. El residuo de evaporación de la solución benzólica se

5.

cromatografía en óxido de aluminio con cloroformo, que contiene 1/2 % de metanol, el 6-metilo-8-piperidino-

metilo-ergoleno(9) se cristaliza de acetona P.F.202-203°.

$$[\alpha]_D^{20} = + 48^\circ \text{ (c = 0,4 en piridina).}$$

N O T A

10.

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

15.

fundamental. Tambien se hace constar que el invento corresponde a una patente presentada en Suiza con fecha 4 de Noviembre de 1958, nº 65.774, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que

20.

constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Primer CERTIFICADO DE ADICION en España :

"Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 252.300, presentada en 25 de Septiembre de 1959, por

25.

"Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de 6-metilo-ergoleno, básicamente sustituidos"; caracterizándose dichas mejoras, por lo siguiente:

1º.- Mejoras en el procedimiento para la obtención de derivados de 6-metilo-ergoleno(9) básicamente sustituidos, objeto de la patente principal, de la

253 112



5. donde R significa el resto de 6-metilo-ergoleno (9)il(8) o el de 6-metilo-isoergoleno(9)il(8), caracterizadas porque los piperididos del ácido lisérgico o del ácido isolisérgico de la fórmula general II,



10. donde R, tiene el significado de arriba, se reducen con hidruro de litio-aluminio.

15. 2º.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 252.300, presentada en 25 de Septiembre de 1959, por "Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de 6-metilo-ergoleno, básicamente sustituidos"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

20. Esta memoria consta de cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, ~~23~~ MAR 1960
SANDOZ, A.G.

J. GÓMEZ ACERO Y MORA