

Case 1731.

293 286



Memoria Descriptiva

sobre:

"Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 277.223, concedida el 28 de septiembre de 1962, por "Procedimiento de obtención de compuestos heterocíclicos".

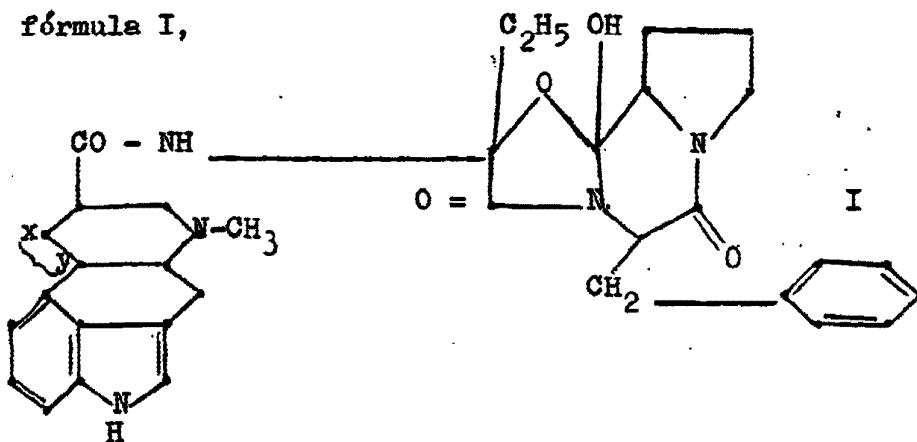
Solicitante: SANDOZ, A.G. entidad suiza, residente en BASILEA, Suiza.

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos heterocíclicos y con un procedimiento para su producción.

5. La presente invención proporciona un procedimiento para la producción de nuevos alcaloides de

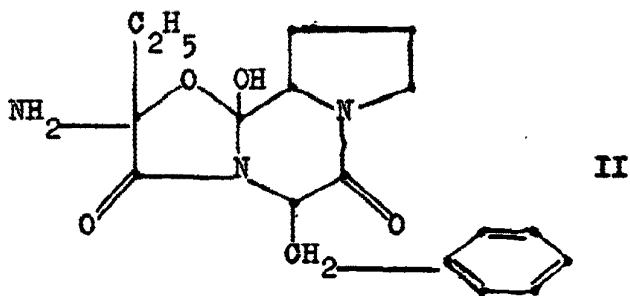


fórmula I,



en la que \overline{x} y \overline{y} significa el radical $-\overline{\text{CH}}=\overline{\text{C}}$ o $-\overline{\text{CH}}_2-\overline{\text{CH}}$,

5. caracterizado porque se hace reaccionar hidrocloreto de cloruro de ácido lisérgico o hidrocloreto de cloruro de ácido 9,10-dihidro-lisérgico con una sal de 2-amino-2-etil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo-[2,1-c]pirazina de fórmula II,



10. en presencia de un agente de fijación de ácido. Un método preferido para llevar a cabo el procedimiento del invento consiste en suspender los dos materiales iniciales en cloroformo o en otro disolvente y añadir una

293286

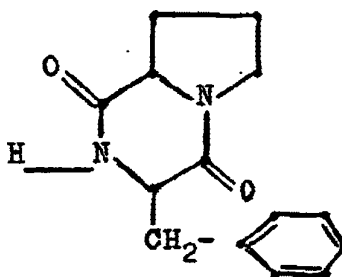
- 3 -



solución de piridina u otra amina terciaria.

- Después de un tiempo de reacción de 2 horas, se diluye la mezcla de la reacción con una cantidad aproximadamente igual de cloroformo y se lava primero con solución acuosa, saturada, de sosa y luego una serie de veces en agua. Estas soluciones del lavado se extraen nuevamente con un disolvente orgánico, las fases orgánicas combinadas se secan, se evaporan en un vacío y el residuo se separa cromatográficamente en sus distintas fracciones. La 2-amino-2-etil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo [3,2-a]pirrolo [2,1-c]pirazina usada como material inicial, es nueva y puede ser obtenida ventajosamente por el siguiente método de síntesis, el cual también forma parte de este invento:

Se acila la 1,4-dioxo-3-bencil-octahidro-pirrolo [1,2-a]pirazina de fórmula III,

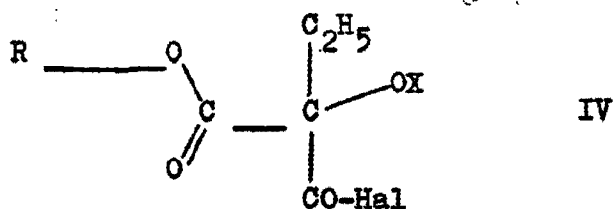
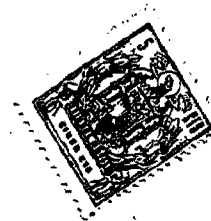


III

con un derivado de éster malónico de fórmula general IV,

293280

- 4 -

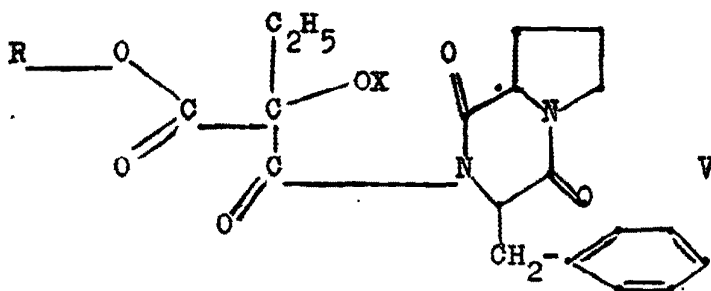


en la que R significa un grupo alquilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono,

X significa un grupo protector que puede ser escindido por hidrogenación, y

5. Hal significa un átomo de cloro, bromo o iodo,

luego se escinde el grupo protector X del compuesto resultante de fórmula V,



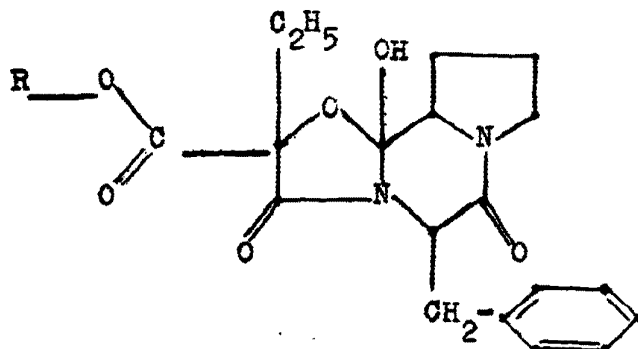
en la que R y X tienen los respectivos significados

10. arriba indicados,

por hidrogenación y se convierte luego por métodos conocidos el éster de fórmula general VI,

293286

- 5 -



en la que R tiene el significado arriba indicado, resultante por ciclización espontánea, en una sal de 2-amino-2-etil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo [3,2-a]pirrolo-[2,1-c]pirazina. Puede procederse en detalle como sigue:

5.

Se produce el derivado de éster malónico de fórmula IV por reacción de un éster dialquílico del ácido 2-bromo-2-etil-malónico con un derivado alcalino de un alcohol apropiado, cuyo radical hidrocarburo pueda ser escindido fácilmente más adelante por hidrogenación, por ejemplo con bencilato, benzhidrilato o tritilato de sodio, saponificando el derivado del éster dialquílico del ácido 2-hidroxi-2-etil-malónico, así obtenido, con la cantidad calculada de solución alcohólica de hidróxido potásico, a la temperatura ambiente, para dar el correspondiente éster monoalquílico del ácido 2-hidroxi-2-etil-malónico y convirtiendo éste último en forma de producto de reacción seco, bruto, con un haluro de tionilo, preferiblemente

10.

15.



cloruro de tionilo, en un compuesto de fórmula general IV (Hal = cloro).

- La condensación del derivado de ácido malónico de fórmula general IV con la 1,4-dioxo-3-bencil-octahidro-pirroló-[1,2-a]pirazina se lleva a
5. cabo ventajosamente añadiendo a gotas la cantidad teórica de piridina absoluta a una mezcla del derivado de ácido malónico con la 1,4-dioxo-3-bencil-octahidro-pirroló [1,2-a]pirazina en dioxano absoluto
10. y/o benceno y calentando a continuación durante una hora a 70 - 90°.
- Por condensación de una 1,4-dioxo-3-bencil-octahidro-pirroló [1,2-a]pirazina, ópticamente activa, con un derivado de ácido malónico racémico de fórmula
15. general IV se obtienen naturalmente dos productos de acilación diastereoisoméricos, los que pueden ser separados por medio de la cromatografía. Por otra parte, se obtiene un producto de acilación ópticamente uniforme cuando se lleva a cabo la reacción con un
20. compuesto ópticamente activo de fórmula general IV, el que puede ser obtenido por la separación óptica del semi-éster de ácido malónico por vía de las sales diastereoisoméricas de base ópticamente activas. Sin embargo, también se puede trabajar una mezcla de
25. las formas diastereoisoméricas, ya que la mezcla de ésteres diastereoisoméricos de fórmula general VI, obtenida en la siguiente etapa del procedimiento, puede ser fácilmente desdoblada en sus componentes por medio de la cristalización.
30. El grupo protector de los compuestos de

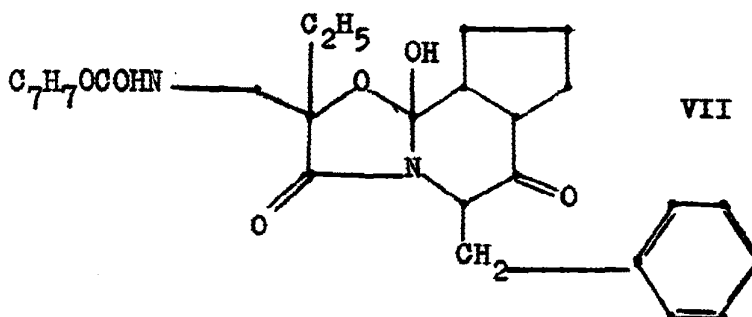


fórmula general V así obtenidos es luego escindido hidrogenolíticamente, por ejemplo por hidrogenación catalítica en ácido acético glacial o alcohol o una mezcla de ambos disolventes, con lo cual se produce la ciclización espontánea para dar el derivado de ácido ortocarboxílico de fórmula general VI.

5.

El radical éster de esta clase de compuesto es luego convertido por métodos conocidos en un radical amino. Es particularmente ventajoso el saponificar el radical éster para formar el ácido libre, el convertir en el cloruro de ácido y a continuación en la azida de ácido, la que puede ser degradada directamente según Curtis o por vía del benciluretano de fórmula VII,

10.



para dar el compuesto amino de fórmula II. Con este fin es ventajoso proceder como sigue: Se hidroliza un éster de fórmula general VI por tratamiento con solución alcohólica acuosa de carbonato sódico 1 N o un exceso de una solución acuosa de sosa, a la temperatura ambiente, para formar el ácido carboxílico correspondiente, se convierte la sal sódica de éste último con un exceso de cloruro de oxalilo en el cloruro de ácido, el que se hace reaccionar, por ejemplo en

15.

20.



- acetona absoluta, con la cantidad calculada de una solución acuosa de azida sódica al 30%, a la temperatura ambiente, con lo cual se obtiene la azida de ácido en forma de compuesto cristalino después del trabajado
5. ulterior usual. El cloruro de ácido arriba citado también puede ser producido por reacción del ácido carboxílico libre, finamente pulverizado, con PCl_5 finamente pulverizado en éter absoluto, a la temperatura ambiente. Por calentamiento de la azida de ácido
10. con un ligero exceso de alcohol bencílico en un disolvente inerte, como por ejemplo benceno o cloroformo, durante corto tiempo hasta el punto de ebullición, se obtiene el compuesto N-carbobenzoxi-amino, con formación de nitrógeno, por vía del isocianato resultante
15. como intermedio, con un buen rendimiento.

- El nuevo alcaloide de fórmula general I fué denominado ergostina y en comparación con la egotamina se caracteriza por un espectro de actividad farmacodinámica alterado, como por ejemplo su acción
20. espasmolítica 10 veces mayor.

En los siguientes ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados. Los puntos de fusión son corregidos.

25. EJEMPLO 1: Ester dietílico del ácido 2-benciloxi-2-etil-malónico.

- Se suspenden 44.3 g de una suspensión de hidruro de sodio (50 %) en aceite en 1.25 litro de tolueno, se añade por gotas 91.3 g de alcohol bencílico a la temperatura ambiente y mientras se agita, y se
30. hierve durante 1 hora al reflujo. Se añade por gotas

293286

- 9 -



- 214.8 g de éster dietílico del ácido 2-bromo-2-etil-malónico a la solución enfriada, se hierve la mezcla de la reacción nuevamente durante 2 horas al reflujo, se vierte sobre hielo, se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae con éter. Se lava la solución etérea consecutivamente con agua, solución de bicarbonato sódico y solución saturada de sal común. Después de reducir el volumen por evaporación en un vacío, se obtiene el éster dietílico del ácido 2-benciloxi-2-etil-malónico en forma de aceite amarillento con un punto de ebullición 130-135°/0.01 mm Hg.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 2: Ester monoetilico del cloruro del ácido 2-benciloxi-2-etil-malónico.

- Se disuelven 181.3 g de éster dietílico del ácido 2-benciloxi-2-etil-malónico bruto, a la temperatura ambiente, en 693 cc de alcohol absoluto y se añade una solución de 36.4 g de hidróxido potásico en 450 cc de alcohol absoluto mientras se enfría con hielo. Se deja reposar la mezcla de la reacción durante 15 horas a la temperatura ambiente, luego se concentra en un vacío a una temperatura de baño de 40°, se recoge el residuo en una mezcla de 500 cc de solución concentrada de NaHCO_3 y 500 g de hielo, se extrae con éter, se acidifica con ácido fosfórico helado al 10% y se recoge el aceite que se separa en cloruro metilénico. Después de separar el disolvente por evaporación en un vacío queda el éster monoetilico del ácido 2-benciloxi-2-etil-malónico bruto, en forma de aceite amarillo, al cual se le añaden directamente 320 cc de cloruro de tionilo y se hierve al reflujo durante 2 horas. Luego se separa el exceso
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



de cloruro de tionilo por succión en un vacío y se destila el residuo en un vacío elevado. El éster monoetílico del cloruro del ácido 2-benciloxi-2-etil-malónico tiene un punto de ebullición de 148-150° /0.03 mm.
 5. $n_D^{20} = 1.5010$.

EJEMPLO 3: 2-(2-benciloxi-2-etil-0-etil-malonil)-1,4-dioxo-3-bencil-octahidro-pirrolo(1,2-a)pirazina.

10. La solución de 92.5 g de 1,4-dioxo-3-bencil-octahidro-pirrolo-(1,2-a)-pirazina (producida de L-fenilalanina y L-prolina) en 580 cc de piridina absoluta se enfría hasta -30° y se añaden por gotas 95.5 g de éster monoetílico del cloruro del ácido 2-benciloxi-2-etil-malónico mientras se agita. Se deja reposar la
15. mezcla de la reacción durante 15 horas a 0°, se le añade 100 cc de agua, se sigue agitando a 0° durante 1/2 hora, se vierte todo sobre hielo, se acidifica al indicador congo con ácido clorhídrico al 18% y se extrae una serie de veces con cloruro metilénico. Se
20. lavan los extremos orgánicos consecutivamente con ácido clorhídrico 2 N, agua y solución concentrada de bicarbonato sódico, se seca con sulfato sódico y se separa del disolvente en un vacío. Se recoge el residuo en éter, se lava bien la solución etérica una serie
25. de veces con agua, se seca nuevamente y se concentra en un vacío, con lo cual se obtiene la 2-(2-benciloxi-2-etil-0-etil-malonil)-1,4-dioxo-3-bencil-octahidro-pirrolo(1,2-a)pirazina en forma de aceite de color amarillo claro. Esta última representa una mezcla
30. diastereoixomérica del compuesto D,L,L y L,L,L.



- ya que la 1,4-dioxo-3-bencil-octahidro-pirrolo(1,2-a)-pirazina, ópticamente activa, ha sido reaccionada con el éster monoetílico del cloruro del ácido D,L-2-benciloxi-2-etil-malónico racémico. Los dos isómeros
5. pueden ser separados por medio de la cromatografía sobre gel de sílice con una mezcla de cloroformo y 0.5% de metanol. Sin embargo, es mejor usar la mezcla para la reacción ulterior ya que los dos ésteres cíclicos isoméricos de la etapa siguiente pueden ser separados fácilmente por medio de la cristalización,
- 10.

EJEMPLO 4: 2-carboetoxi-2-etil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo-(3,2-a)pirrolo-(2,1-c)-pirazina.

- A una suspensión de 145 g de paladio prehidrogenado (5%) sobre óxido de aluminio en 500 cc de ácido acético glacial se añade una solución de 145 g de 2-(2-benciloxi-2-etil-0-etil-malonil)-1,4-dioxo-3-bencil-octahidro-pirrolo(1,2-a)-pirazina en 500 cc de ácido acético glacial. Al sacudir hasta el día
15. siguiente en una atmósfera de hidrógeno se absorben aproximadamente 10 litros de hidrógeno. Luego se separa la solución del catalizador por filtración y se concentra en un vacío. Se recoge el residuo oleoso en cloruro metilénico, se lava la solución una
20. serie de veces con agua y se seca sobre sulfato sódico. Después de separar el disolvente por evaporación queda un aceite incoloro del cual cristaliza la
25. 2-carboetoxi-2-etil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo(3,2-a)pirrolo(2,1-c)-pirazina, éi isómero B, al añadir un poco de acetato etílico.
- 30.



Punto de fusión 186-187°. $(\alpha)_D^{20} = -54^\circ$ (c = 0.5 en piridina). Se evapora nuevamente el licor madre para dar el aceite y se cristaliza otra vez de un poco de acetato etílico. Isómero A, punto de fusión 163-165°.

5. $(\alpha)_D^{20} = -10^\circ$ (c = 0.5 en piridina).

EJEMPLO 5: 2-carboxi-2-etil-5-bencil-10-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo(3,2-a)pirrolo(2,1-c)-pirazina.

- Se añade 65 cc de solución de carbonato sódico 1 N a 10 g de 2-carboetoxi-2-etil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo(3,2-a)pirrolo(2ml-o)pirazina. Se deja reposar la solución clara durante 2 horas a la temperatura ambiente, se añade 65 cc de ácido clorhídrico y 1 N mientras se enfría con hielo y se deja cristalizar a 0°. Se obtiene 2-carboxi-2-etil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo(3,2-a)pirrolo-(2,1-o)pirazina; isómero A, con un punto de fusión de 137-139°, $(\alpha)_D^{20} = -4^\circ$ (c = 0.6 en piridina), isómero B, con un punto de fusión de 208-210° (descomposición) $(\alpha)_D^{20} = -47^\circ$ (c = 0.5 en piridina).

EJEMPLO 6: 2-cloroformil-2-etil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo(3,2-a)pirrolo-(2,1-o)pirazina.

25. Se disuelve primero 1.115 g de sodio, luego 17.4 g de 2-carboxi-2-etil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo(3,2-a)pirrolo(2,1-c)pirazina en 224 cc de metanol absoluto, mientras se enfría con hielo, hasta que se forma una solución clara y se reduce el volumen de la solución por evaporación en un vacío
- 30.

- hasta sequedad. Se seca el residuo durante una hora en un vacío elevado y a 100°, se suspende en 150 cc de cloruro de oxalilo mientras se enfría con hielo y la dispersión se agita bien durante 1/2 hora a 0° y
5. durante una hora a la temperatura ambiente. Luego se separa el exceso de cloruro de oxalilo por succión en un vacío, se recoge el residuo en cloruro metilénico absoluto, se filtra la solución, se evapora nuevamente hasta sequedad y se recristaliza la 2-cloroformil-2-etil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo(3,2-a)pirrolo-(2,1-c)pirazina que queda, de éter.
10. Isómero A: de un punto de fusión de 117-118°,
 $[\alpha]_D^{20} = + 40^\circ$ (c = 0.75 en CHCl₃)
- Isómero B: de un punto de fusión de 157°,
 $[\alpha]_D^{20} = + 20^\circ$ (c = 0.5 en CHCl₃).
15. EJEMPLO 7: 2-azidocarbonil-2-etil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo(3,2-a)pirrolo-(2,1-c)pirazina.
- Se disuelven 12 g de 2-cloroformil-2-etil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo(3,2-a)pirrolo(2,1-c)pirazina en 500 cc de acetona absoluta y se añade por gotas y mientras se agita una solución de 2.58 g de azida sódica en 8 cc de agua. Luego se agita la mezcla de la reacción vigorosamente durante
25. corto tiempo, se concentra la solución en un vacío, se agita el residuo en 1000 cc de agua y se extrae la solución acuosa con cloruro metilénico. Después de separar el disolvente por evaporación queda la
- 2-azidocarbonil-2-etil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo(3,2-a)pirrolo(2,1-c)pirazina.
- 30.



Isómero A: de un punto de fusión de aproximadamente 16° (descomposición)

Isómero B: de un punto de fusión de aproximadamente 118-120° (descomposición), $[\alpha]_D^{20} = + 23^\circ$
(c = 0.9 en CHCl_3).

5.

EJEMPLO 8: 2-bencilcarbamoil-2-etil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo(3,2-a)pirrolo(2,1-c)pirazina.

Se calientan hasta 130% durante 5 minutos y con considerable formación de nitrógeno, 872 mg de 2-azidoformil-2-etil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo(3,2-a)pirrolo(2,1-c)pirazina en 5 cc de alcohol bencílico absoluto. A continuación se separa el exceso de alcohol bencílico por evaporación en un vacío elevado y se recristaliza el residuo de éter:

15.

Isómero A: punto de fusión 198-200°, $[\alpha]_D^{20} = + 16^\circ$
(c = 0.3 en piridina).

Isómero B: punto de fusión 210-212° (c = 0.6 en piridina)

20.

EJEMPLO 9: Clorohidrato de 2-amino-2-etil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo(3,2-a)pirrolo(2,1-c)pirazina.

25.

Se añade una solución de 11 g de 2-bencil-5-carbamoil-2-etil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo(3,2-a)pirrolo(2,1-c)pirazina en 200 cc de una mezcla de partes iguales de metanol absoluto y cloruro metilénico y 8 cc de ácido clorhídrico metanólico (360 mg de HCl /cc) a una suspensión de 24 g de paladio prehidrogenado al 5% sobre óxido de aluminio en 96 cc de metanol absoluto y 40 cc de cloruro

30.

metilénico. Se sacude la mezcla de la reacción durante



- 45 minutos a la temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno, con lo cual se absorben 540 cc de hidrógeno. Se separa la solución incolora resultante del catalizador por filtración, se concentra en un vacío y se recoge el residuo en éter, con lo cual resulta el clorohidrato de la amina en forma de polvo amorfo. Se lava éste último tres veces con éter absoluto y luego se seca sobre pentóxido de fósforo.
5. Se obtiene el hidrocloreto de la 2-amino-2-etil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo(3,2-a)pirrolo(2,1-c)pirazina.
- 10.

EJEMPLO 10: Ergostina y ergostinina.

- Se suspende 1 g de hidrocloreto de 2-amino-2-etil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo(3,2-a)pirrolo(2,1-c)pirazina (isómero A) y 1 g de hidrocloreto de cloruro del ácido lisérgico en 50 cc de una mezcla de cloroformo y butanol terciario (3:1) y se añade por gotas y mientras se enfría una solución de 11 cc de piridina, se agita durante 30 minutos, se retira el baño de enfriamiento y se sigue agitando durante otra 1 1/2 hora a temperatura ambiente. Se diluye la solución de color pardo oscuro con 40 cc de solución saturada de sosa y 40 cc de cloroformo y se agita durante 1/4 de hora. Para el trabajado ulterior se diluye con otros 60 cc de cloroformo y 40 cc de agua, se sacude bien y se separan las dos fases. Se extrae la fase acuosa otras 4 veces con cloroformo y las soluciones clorofórmicas se lavan una vez con agua, luego se secan con sulfato sódico y se elimina el disolvente.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



Al producto bruto de color pardo que aún contiene algo de piridina, se le añade benceno, se filtra con succión y a continuación se seca en un vacío elevado. Se cromatografía este producto bruto sobre una cantidad 35 veces mayor de gel de sílice Merck.

5.

Se lava la ergostinina de la columna en el filtrado con una mezcla de cloruro metilénico que contiene 0.5-1% de metanol. Se evaporan los productos de la elución combinados y se recristaliza el residuo de acetona: agujas incoloras, punto de fusión 215-216° (descomposición).

10.

$$[\alpha]_D^{20} = +430^{\circ} \quad (c = 1.15 \text{ en piridina})$$

$$[\alpha]_D^{20} = +367^{\circ} \quad (c = 1.0 \text{ en } \text{CHCl}_3)$$

15.

Reacción cromática de Keller: azul, dentro de 2 a 3 minutos se torna de color verde.

Se eluye la ergostina de la columna con cloruro metilénico y 2% de metanol y se recristaliza de acetona acuosa con fines de ulterior purificación: prismas bien formados, punto de fusión 211-212° (descomposición) $[\alpha]_D^{20} = -35^{\circ}$ (c = 0.7 en piridina).

20.

$[\alpha]_D^{20} = -168^{\circ}$ (c = 1.6 en CHCl_3). Reacción cromática de Keller: azul, después de 15 a 20 segundos se torna de color verde.

25.

Tartrato neutro: punto de fusión 188-191° (descomposición).

Maleato ácido: punto de fusión 191-192° (descomposición).

EJEMPLO 11: 9,10-dihidro-ergostina

30.

Se suspende 10 g de clorhidrato de 2-amino-2-etil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-

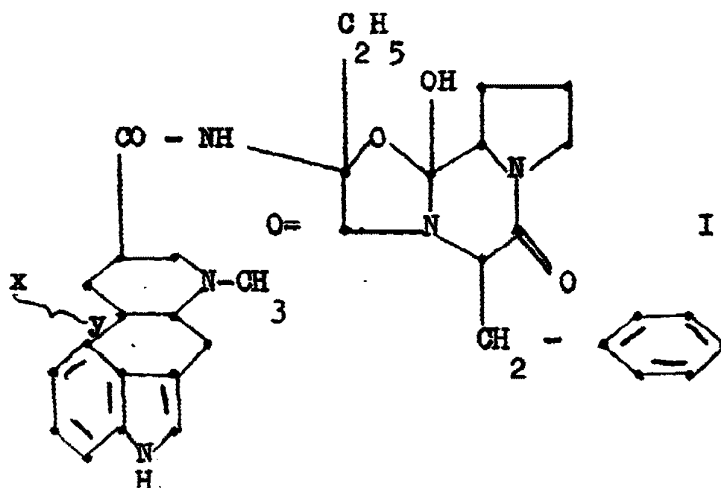


- oxazolo(3,2-a)pirrolo(2,1-c)pirazina (isómero A) y 10 g de hidrocloreto del cloruro de ácido 9.10-dihidro-lisérgico en 300 cc de cloruro metilénico y se añade una solución de 16 g de piridina en 300 cc de cloruro metilénico a 0° y mientras se agita vigorosamente. Después de agitar durante 15 minutos a la temperatura ambiente, se separa el disolvente por evaporación en un vacío, se recoge el residuo en acetato etílico y se sacude con solución acuosa al 2% de ácido tartátrico. Se alcaliniza el extracto ácido acuoso con bicarbonato de sodio y se sacude con acetato etílico. Después de secar con sulfato sódico, se evapora el extracto en acetato etílico y se recoge el residuo en 300 cc de acetona caliente. La 9,10-dihidro-ergostina cristaliza de este disolvente en forma de agujas que se recristalizan de una cantidad 40 veces mayor de metanol caliente con fines de purificación. Punto de fusión 224-226° (descomposición). $[\alpha]_D^{20} = -59^\circ$ (c = 1.8 en piridina; $[\alpha]_D^{20} = -30^\circ$ (c = 0.8 en cloroformo). Reacción cromática de Keller = azul violeta, estable.
- Tartrato neutro: cristaliza de metanol al diluir con agua en forma de prismas macizos. Punto de fusión 201-203° (descomposición).
25. 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
- 30.



- se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza, con fecha 8 de noviembre de 1.962, núm. 13.069/62, accogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que 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 277.223, concedida el 28 de septiembre de 1962, por: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS"; caracterizándose dichas mejoras, por lo siguiente:

15. 1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 277.223, concedida el 28 de septiembre de 1962, por: Procedimiento de obtención de compuestos heterocíclicos, caracterizándose porque se produce un compuesto de fórmula general I.



20. en la que x y significa el radical $-\text{CH}=\text{C}$ ó $-\text{CH}(\text{CH}_2)$, por reacción de hidrocloreuro del cloruro de ácido lisérgico o hidrocloreuro del cloruro del ácido 9,10-dihidro-lisérgico con una sal de la 2-amino-2-etil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo, octahidro-oxazolo

293286

- 19 -



(3,2-a)pirrolo(2,1-c)-pirazina, en presencia de un agente fijador de ácido.

5. 2ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 277.223, concedida el 28 de septiembre de 1962, por "Procedimiento de obtención de compuestos heterocíclicos", tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

SANDOZ A.G. 7 NOV. 1963

J. GOMEZ ASEO Y MOSES