

1er CERTIFICADO DE ADICION

Case 1754.

294697



294697

Memoria Descriptiva

sobre:

"Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 270.872, concedida el 24 de abril de 1962, por "Procedimiento de obtención de haluros de los ácidos de las series lisérgica y dihidrolisérgica".

=====

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

=====

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la obtención de hidrocioruro del cloruro del ácido D-lisérgico. Recientemente se ha propuesto que al compuesto mencionado se puede llegar mediante reacción del ácido

5.

294697



- D-lisérgico libre con medios de clorización adecuados en un disolvente inerte. Como medios de clorización se habían empleado tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo y cloruro tionílico; como disolvente se utilizó bien un exceso en tricloruro de fósforo u oxiclорuro de fósforo, nitrilo acetónico, sulfocarbono, cloroformo, formamida dimetíllica o éter de petróleo. El producto obtenido según este procedimiento en un rendimiento del 40 - 50 % se obtenía como un producto en bruto impurificado aún con material de partida (Contenido en hidrocлoruro del cloruro del ácido D-lisérgico según las condiciones de reacción 70 - 80 %).
- 5.
- 10.

- Se ha descubierto ahora que empleando una combinación de tetrahidrofurano y cloroformo, como disolvente, y una combinación de tricloruro de fósforo y pentacloruro de fósforo, como medio de clorización, y observando una secuencia de reacción muy determinada se obtiene el hidrocлoruro del cloruro del ácido D-lisérgico en un rendimiento del 90 - 95 % como compuesto casi puro (Grado de pureza superior al 95 %).
- 15.
- 20.

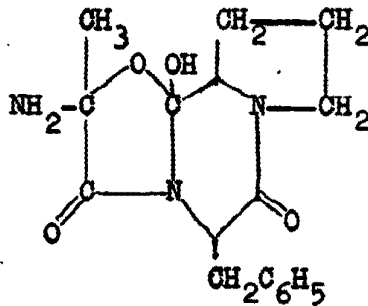
- Como el principal empleo del hidrocлoruro del cloruro del ácido lisérgico consiste en su reacción con aminas, aminoalcoholes o el resto peptúrico de los alcaloides del cornezuelo de centeno para obtener sustancias farmacológicas de elevada actividad y el rendimiento de esta reacción y hasta la iniciación de esta reacción, depende en gran escala de la pureza del hidrocлoruro del cloruro del ácido
- 25.
- 30.



294097

D-lisérgico empleado, era de importancia primordial para la realización técnica de estas reacciones el obtener un hidrocioruro del cloruro del ácido D-lisérgico de elevado grado de pureza en rendimiento economicamente justificable. Así se obtiene por

5. ejemplo en la reacción de un hidrocioruro del cloruro del ácido D-lisérgico con un contenido del 65 % de substancia pura, en la reacción con el hidrocioruro del aminociclol



10. la ergotamina (+) natural, con un rendimiento aproximadamente de un 30 %. Al emplear un hidrocioruro del cloruro del ácido D-lisérgico de una pureza del 95 % asciende el rendimiento de la reacción por el contrario hasta el 70 %.

15. Una forma de ejecución, preferentemente aplicada, de la presente invención consiste en diluir una solución fría como el hielo, de tricloruro de fósforo en tetrahidrofurano abs. con cloroformo abs.; enfriar de nuevo la temperatura de esta solución a 5°, agregar ácido D-lisérgico anhidro pulverizado finamente y nuevamente cloroformo y,
- 20.



294697

5. manteniendo esta temperatura gotear una solución de pentacloruro de fósforo recién sublimado en tricloruro de fósforo, seguir agitando en la oscuridad a 0° durante algunas horas, verter la mezcla de reacción en éter de petróleo abs., filtrar inmediatamente en vacío y lavar ulteriormente el producto con otra porción de éter de petróleo abs.

10. En el siguiente ejemplo, que explica la ejecución del procedimiento, se indican las temperaturas en grados Celsio y no están corregidas.

EJEMPLO

15. 29 ml de tetrahidrofurano abs. se enfrían a 0° en un sistema de aparatos regados con nitrógeno. Toda la reacción se efectúa bajo nitrógeno. Se agregan ahora 9 ml de tricloruro de fósforo recién destilado y 15 ml de cloroformo abs. con lo que la mezcla se calienta ligeramente. Después de haber vuelto a enfriarla a 5° se agregan de una sola vez agitando fuertemente 5 g. de ácido D-lisérgico finamente pulverizado, recién secado, y se lava ulteriormente con 14ml de cloroformo abs. La solución, que también esta vez se ha calentado ligeramente, se enfría a 0-5° y durante 1/2 hora se gotea una solución de 4,66 g. de pentacloruro de fósforo recién sublimado en 48 ml de tricloruro de fósforo recién destilado. La mezcla se reacción se sigue agitando ahora entre 0 y 5° durante 4 horas en la oscuridad, a continuación se vierte en 200 ml de éter de petróleo abs. (P. E. 45 - 50°), la precipitación que se forma se filtra inmediatamente en vacío y se lava ul-
- 20.
- 25.
- 30.

294697



teriormente con 5 porciones de 40 ml de éter de petróleo abs. cada una. El hidrocioruro del cloruro del ácido D-lisérgico gris oscuro así obtenido se seca durante 1/2 hora bajo condiciones abs. a 50° en vacío. Se obtienen 6,5 g. de hidrocioruro del cloruro del ácido D-lisérgico de un grado de pureza mínimo del 95 %. Rendimiento total, prácticamente 100 %.

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

15.

modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que este invento se refiere a una solicitud de Patente presentada en Suiza, con fecha 21 de diciembre de 1962, número 15015/62, acogiéndose por lo tanto a

20.

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 1er. Certificado de Adición, sobre: "Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 270.872, concedida el 24 de abril de 1962, por "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE HALUROS DE LOS ACIDOS DE LAS SERIES LISERGICA Y DIHIDROLISERGICA"; caracterizándose por lo siguiente:

25.

30.

1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 270.872, concedida

294697



- el 24 de abril de 1962, por "Procedimiento de obtención de haluros de los ácidos de las series lisérgica y dihidrolisérgica", caracterizadas porque el ácido D-lisérgico se suspende en una mezcla ternaria de tetrahidrofurano, tricloruro de fósforo y cloroformo, se gotea muy lentamente una solución de pentacloruro de fósforo en tricloruro de fósforo y después se sigue agitando durante cierto tiempo en la oscuridad.
- 5.
10. 2ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 270.872, concedida el 24 de abril de 1962, por "Procedimiento de obtención de haluros de los ácidos de las series lisérgica y dihidrolisérgica", tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.
- 15.

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

Madrid,

20 DIC 1963

SANDOZ, A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MOSES