

419016

PATENTE DE INVENCION

Cáse 100-3858

37/RA/HP

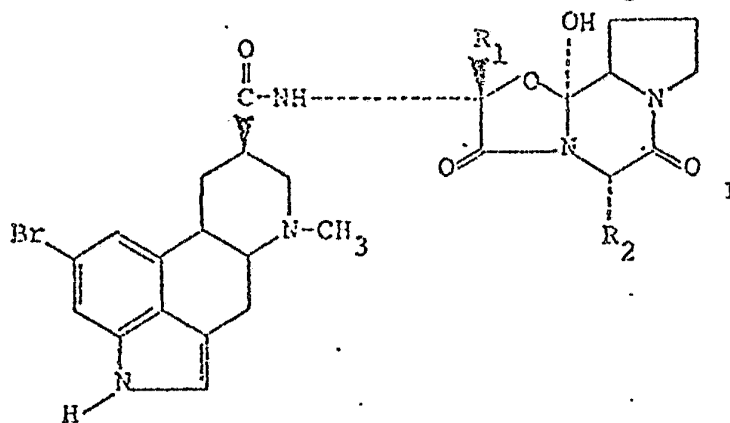
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS DEL ACIDO
13-BROMO-LISERGICO.

Solicitante: SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basi-
lea, Suiza.

La presente invención se relaciona con un procedimien-
to para preparar nuevos compuestos de ácido 13-bromo-lisér-
gico, de fórmula I,

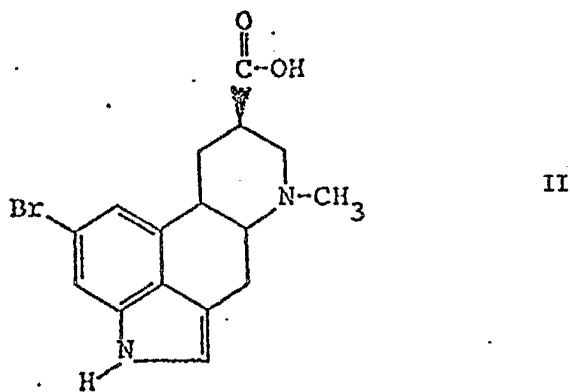


en donde R_1 es metilo o isopropilo, y

R_2 es isopropilo, 1-metilpropilo,

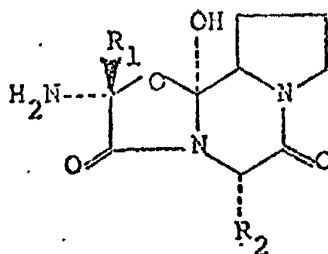
2-metilpropilo o bencilo.

Además, de acuerdo con la invención, puede obtenerse un
5 compuesto de fórmula I mediante un procedimiento
caracterizado porque se reacciona un derivado ácido
funcional, reactivo, de un ácido de fórmula II,



con una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula III,

419016



III

en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, en un disolvente o mezcla de disolventes inerte, en presencia de un agente de condensación básico.

La reacción puede efectuarse convenientemente en la forma convencional.

De acuerdo con un método preferido para llevar a cabo el procedimiento de la invención, se usa como derivado reactivo del ácido de fórmula II el producto de reacción obtenido de la reacción del ácido de fórmula II, es decir del ácido 13-bromo-9,10-dihidro-
lisérgico, con un agente de cloración, p.ej. cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, fosgeno u oxiclорuro de fósforo, y una amida de ácido N-di(alquil inferior) substituido de un ácido monocarboxílico alifático que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, teniendo los substituyentes N-alquilo independientemente de 1 a 3 átomos de carbono, tal como dimetilformamida o dimetilacetamida.

De acuerdo con otro método preferido para llevar a cabo el procedimiento, se usa el anhídrido mixto obtenido de la reacción del ácido de fórmula II con anhídrido de ácido trifluoroacético.

Alternativamente pueden usarse otros derivados reactivos adecuados del ácido de fórmula II, p.ej. el clorhidrato del cloruro



de ácido, la azida de ácido, el producto de adición del ácido de fórmula II con carbodiimida, o anhídridos mixtos del ácido de fórmula II con otros ácidos, p.ej. ácido sulfúrico.

La reacción con una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula III puede efectuarse a una temperatura desde 5 aprox. -30 hasta aprox. 0°C. Ejemplos de disolventes orgánicos inertes que pueden usarse para la reacción son los disolventes apróticos, tales como acetonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno, dimetilformamida o mezclas de los mismos. Ejemplos de 10 agentes de condensación básicos, adecuados para usarse en la reacción, son las aminas terciarias tal como piridina.

La reacción se efectúa, p.ej., añadiendo el ácido de fórmula II, a -30°C, a una suspensión de cloruro de oxalilo y dimetilformamida en un disolvente orgánico inerte, preferentemente 15 acetonitrilo. Si se desea, puede variarse el orden de la adición de los reactivos arriba mencionados. Puede agitarse convenientemente a 0°C. La forma de clorhidrato de un compuesto de fórmula III puede añadirse a la mezcla de la reacción convenientemente a -30°C con la adición de una base orgánica terciaria, p.ej. piridina. 20 Luego se calienta hasta que la mezcla tenga una temperatura de 0°C y se agita durante aprox. 2 horas.

La elaboración posterior puede efectuarse vertiendo la mezcla de la reacción sobre hielo y extrayendo con cloruro de metileno. Los compuestos de fórmula I se aislan en forma conocida 25 de la fase orgánica y convenientemente se aislan en forma de

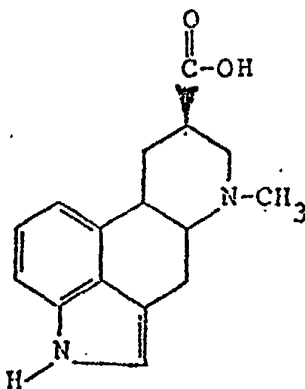


sal de adición de ácido.

Alternativamente puede añadirse anhídrido de ácido trifluoroacético, convenientemente a -20°C , a una suspensión del ácido de fórmula II en un disolvente orgánico inerte, preferentemente acetónitrilo. Después de agitar la mezcla a -20°C , puede reaccionarse el anhídrido mixto resultante en presencia de una base orgánica terciaria, p.ej. piridina, con una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula III, disuelta en ácido trifluoroacético. La mezcla de la reacción puede seguirse elaborando en forma conocida.

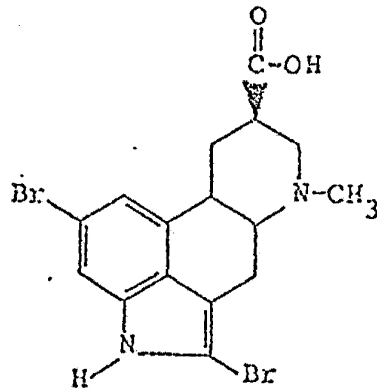
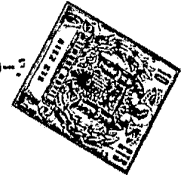
La presente invención también proporciona ácido 13-bromo-9,10-dihidro-lisérgico, usado como material inicial en el procedimiento arriba descrito, pudiéndose obtener este ácido mediante un procedimiento caracterizado porque

a) se broma ácido 9,10-dihidro-lisérgico de fórmula IV,



IV

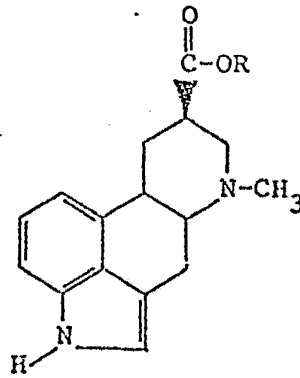
para producir un compuesto de fórmula V.



V

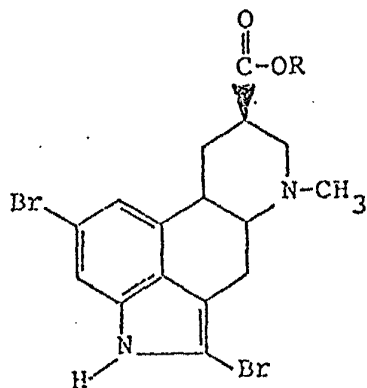
y selectivamente se desbroma el compuesto de fórmula V para producir ácido 13-bromo-9,10-dihidro-lisérgico,

o b) se broma un compuesto de fórmula VI,



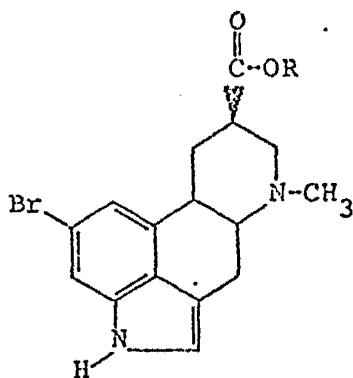
VI

en donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, para producir un compuesto de fórmula VII,



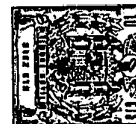
VII

en donde R tiene el significado arriba indicado,
y se desbroma selectivamente el compuesto de fórmula VII
para producir un compuesto de fórmula VIII,



VIII

5 en donde R tiene el significado arriba indicado,
y se hidroliza el compuesto de fórmula VIII para producir
ácido 13-bromo-9,10-dihidro-lisérgico.



La bromación de la variante a) del procedimiento se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico tal como un ácido, p.ej. ácido acético glacial o ácido propiónico. La reacción se efectúa preferentemente a una temperatura desde 10 hasta 80°C.

5 Los agentes de bromación preferidos contienen bromo elemental, p.ej. perbromuro de bromhidrato de piridina.

La desbromación selectiva de la variante a) del procedimiento puede efectuarse reductivamente, p.ej. mediante hidrogenación catalítica o mediante reducción con cinc en polvo.

10 La hidrogenación catalítica se efectúa convenientemente a temperatura ambiente. Un catalizador adecuado es el níquel de Raney. La hidrogenación debe detenerse una vez que se ha absorbido un equivalente de hidrógeno. El ácido 13-bromo-9,10-dihidrolisérgico de fórmula II puede aislarse del filtrado en

15 forma conocida.

La reducción con cinc en polvo se efectúa preferentemente en ácido acético glacial. Después de la adición de cinc en polvo, preferentemente en presencia de ácido clorhídrico, puede calentarse la mezcla de la reacción preferentemente hasta aprox. 80°C.

20 La bromación de la variante b) del procedimiento se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico, tal como un ácido, p.ej. ácido acético glacial o ácido propiónico. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura desde 10 hasta 80°C. La reacción puede efectuarse con un agente de bromación que contiene

25 bromo elemental, preferentemente perbromuro de bromhidrato de piridina.



La desbromación de la variante b) del procedimiento puede llevarse a cabo reductivamente, preferentemente con cinc en polvo en ácido clorhídrico. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura elevada, preferentemente a aprox. 80°C. La
5 reacción puede efectuarse convenientemente en un disolvente ácido tal como ácido acético glacial.

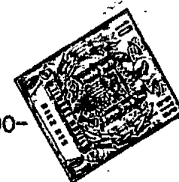
La hidrólisis de la variante b) del procedimiento puede efectuarse en la forma convencional, convenientemente en presencia de una base, p.ej. hidróxido de sodio. La reacción se efectúa
10 convenientemente en metanol.

Los ácidos arriba mencionados pueden convertirse en forma de sal y forma de éster en la forma convencional y viceversa.

En cuanto no se describa particularmente la producción de los materiales iniciales, estos compuestos son conocidos o pueden producirse y purificarse de acuerdo con procedimientos conocidos o en forma análoga a procedimientos aquí descritos o a
15 procedimientos conocidos.

Las formas de base libre de los compuestos de fórmula I generalmente son cristalinas a temperatura ambiente. Las formas de base libre de los compuestos de fórmula I pueden convertirse en formas de sal de adición de ácido en la forma convencional, y viceversa.
20

Ácidos representativos para la formación de sal de adición de ácidos incluyen los ácidos orgánicos, tales como
25

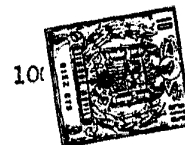


los ácidos tartárico, fumárico, oxálico y maleico, y los ácidos minerales, tales como los ácidos halogenhídricos.

Los compuestos de fórmula I exhiben actividad farmacológica.

5 Los compuestos particularmente aumentan la vigilia en animales, lo cual queda demostrado por investigaciones en el E.E.G. con animales, a los que se les han implantado electrodos crónicamente, p.ej. indicado por (i) cambios tal como una pro-
longación de la fase de vigilia en el ciclo vigilia-sueño en ratas
10 no narcotizadas, (ii) un aumento en la actividad beta y una disminución en la actividad total en el ensayo agudo y crónico con ratas, (iii) una reducción en el número de potenciales máximos (PGO spikes) en el "corpus geniculatum laterale", inducida por la reserpina en gatos, e (iv) un aumento en la actividad de las ondas
15 α , β y Δ , inducido por la isquemia en la cabeza del gato, aislada y con perfusión.

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes para el tratamiento de la insuficiencia cerebral. Una dosificación diaria indicada es de aprox. 5 a aprox. 60 mg, aplicados convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día
20 en forma de unidad de dosis que contiene desde aprox. 1 a aprox. 30 mg, o en forma de preparación de acción prolongada. La 13-bromo-9,10-dihidroergotamina exhibe propiedades particularmente interesantes.



Los compuestos de fórmula I pueden aplicarse en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Tales formas de sal de adición de ácido exhiben el mismo orden de actividad como las formas de base libre y se preparan fácilmente en la forma convencional. Una forma de sal de adición de ácido, farmacéutica-
5 mente aceptable, representativa, es el tartrato. Una composición farmacéutica puede comprender el compuesto de fórmula I, en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido farmacéutica-
10 mente aceptable, en asociación con un diluyente o soporte farmacéutico. Tales composiciones pueden prepararse mediante las técnicas convencionales y pueden presentarse, p.ej., en forma de una tableta o una solución.

En un grupo preferido de compuestos R_2 es isobutil-
(2-metilpropilo), o especialmente isopropil-(1-metiletilo)
15 o bencilo.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius. La temperatura ambiente es de 15 a 30°C. Un vacío adecuado es entre 8 y 20 mm de mercurio, a menos que se hagan otras indicaciones.

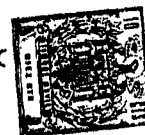


EJEMPLO 1: 13-bromo-9,10-dihidro-ergotamina

Una solución de 3,01 cc (35 milimoléculas-
gramo) de cloruro de oxalilo en 50 cc de acetonitrilo
absoluto se añade, por gotas a -30° y en el transcurso
5 de 5 minutos, con agitación, a 70 cc de dimetil-
formamida absoluta y 140 cc de acetonitrilo absoluto,
y la masa cristalina se agita a -30° durante 5 minutos
más. A continuación se añaden 12,25 g (35 milimolécu-
las-gramo) de ácido 13-bromo-9,10-dihidro-lisérgico
10 anhidro, la suspensión se agita a 0° durante 30 minu-
tos, se enfría hasta -30° y se añaden sucesivamente
24,5 cc de piridina y 5,85 g (17,5 milimoléculas-
gramo) de clorhidrato de (2R,5S,10aS,10bS)-2-metil-
2-amino-5-bencil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-
15 oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina. Después de agi-
tar a 0° durante 2 horas, se vierte la mezcla de la
reacción sobre hielo, se extrae con cloruro de
metileno, y las fases de cloruro de metileno se lavan
sucesivamente con una solución de sosa al 10 % y agua,
20 se secan y se concentran mediante evaporación. El
residuo se cristaliza de acetona/éter. El compuesto
del título se obtiene en forma de cristales incoloros
con un P.F. de $248-250^{\circ}$ (descomp.); $[\alpha]_D^{21} = -53^{\circ}$
(c = 0.5; piridina).

419016

100



EJEMPLO 2: 13-bromo-9,10-dihidro-ergotamina

1,58 cc (10,5 milimoléculas-gramo) de anhídrido del ácido trifluoroacético se añaden a -20°, en el transcurso de 10 minutos, a una suspensión de
5 3,5 g (10 milimoléculas-gramo) de ácido 13-bromo-9,10-dihidro-lisérgico anhidro en 100 cc de acetonitrilo absoluto, en ausencia de humedad, mientras se pasa una corriente de nitrógeno a través de la mezcla de la reacción. Después de agitar a -20° durante 30 minu-
10 tos, se le añaden a la solución amarilla rápidamente y sucesivamente, 2,23 g de clorhidrato de (2R,5S,10aS-10bS)-2-metil-2-amino-5-bencil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-
octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina, disueltos en 7 cc de ácido trifluoroacético, y 13,5 cc
15 de piridina. La mezcla de la reacción se agita a -20° durante una hora, a continuación se añaden 13,5 cc de agua, se concentra a 30°, se recoge el residuo en cloruro de metileno, se lava con una solución de sosa al 10 % y agua, se seca y se concentra mediante evapora-
20 ción. La cristalización a partir de acetona/éter proporciona el compuesto del título en forma de cristales incoloros con un P.F. de 248-250° (descomp.);
 $[\alpha]_D^{21} = -53^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 0.5; piridina).



Hidrogentartrato:

La base se disuelve en acetona, se añade la cantidad calculada de ácido tartárico y se cristaliza. Se obtiene el hidrogentartrato con un P.F. de 208-210° (descomp.); $[\alpha]_D^{21} = +19^\circ$ (c = 0.5; etanol/agua 1:1).

Clorhidrato:

De acetona/éter, P.F. 217-218°, $[\alpha]_D^{21} = 19,5^\circ$ (c = 0,40 en etanol al 50 %).

10 Hidrogenfumarato:

De acetona/éter, P.F. 198-200°, $[\alpha]_D^{21} = +16^\circ$ (c = 0,51 en etanol al 50 %).

EJEMPLO 3: 13-bromo-9,10-dihidro-ergocristina

10,5 g (30 milimoléculas-gramo) de ácido 13-bromo-9,10-dihidro-lisérgico anhidro en 300 cc de acetonitrilo absoluto se reaccionan en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 2, con 4,74 cc (31,5 moléculas-gramo) de anhídrido del ácido trifluoroacético, 7,92 g (20 milimoléculas-gramo) de clorhidrato de (2R, 5S, 10aS, 10bS) -2-isopropil-2-amino-5-bencil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo-[2,1-c]piracina, disueltos en 21 cc de ácido trifluoro-



acético, y 40,5 cc de piridina. La cristalización del residuo a partir de acetona/éter después de la elaboración posterior proporciona el compuesto del título en forma de cristales incoloros con un P.F. de 209-211°; $[\alpha]_D^{21} = -43^\circ$ (c = 0,5; piridina).

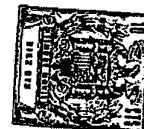
Hidrogenmaleato:

La base se disuelve en acetona, se añade la cantidad calculada de ácido maleico y se cristaliza. Se obtienen cristales incoloros con un P.F. de 196-198°; $[\alpha]_D^{21} = +18^\circ$ (c = 0,5; etanol/agua 1 : 1).

EJEMPLO 4: 13-bromo-9,10-dihidro-ergocornina

La reacción se efectúa en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 2, con clorhidrato de (2R,5S,10aS,10bS)-2,5-diisopropil-2-amino-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]-piracina. La base es uniforme según la cromatografía de capa delgada y el espectrógrafo.

La base se disuelve en acetona y se añade la cantidad calculada de ácido clorhídrico 3 normal en éter. El clorhidrato del compuesto del título se obtiene en forma de cristales incoloros con un P.F. de 218-220° (descomp.); $[\alpha]_D^{21} = +36^\circ$ (c = 0,5;



etanol/agua 1 : 1).

EJEMPLO 5: 13-bromo-9,10-dihidro- β -ergocriptina

La reacción se efectúa en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, con clorhidrato de
5 (2R,5S,10aS,10bS)-2-isopropil-2-amino-5-(1-metil-propil)-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]-pirrolo[2,1-c]piracina. El compuesto del título resultante cristaliza de cloruro de metileno/éter. P.F. 190-192° (descomp.); $[\alpha]_D^{21} = -12^\circ$ (c = 0,5; piridina).

10 Hidrogenoxalato:

La base se disuelve en metanol, se añade la cantidad calculada de ácido oxálico y se cristaliza; P.F. 192-194° (descomp.); $[\alpha]_D^{21} = +41^\circ$ (c = 0,5; etanol/agua 1 : 1).

15 La 13-bromo-9,10-dihidro- α -ergocriptina se obtiene en forma análoga.

El ácido 13-bromo-9,10-dihidro-lisérgico, usado como material inicial, puede obtenerse de acuerdo con los siguientes métodos A y B:

20 Método A

a) Acido 2,13-dibromo-9,10-dihidro-lisérgico

40,5 g de ácido 9,10-dihidro-lisérgico

419016



se disuelven en 1,15 litros de ácido acético glacial
mientras se calienta ligeramente, la solución de
color rojo-pardo se enfría hasta 10°, se añaden 104,9
g de perbromuro de bromhidrato de piridina y a conti-
5 nuación se agita a temperatura ambiente. Después de
2 horas, se concentra la mezcla de la reacción hasta
la mitad de su volumen en un vacío, se alcaliniza el
residuo con amoníaco concentrado mientras se enfría con
hielo y el precipitado resultante de color pardo
10 claro se separa mediante filtración. Se purifica
adicionalmente disolviendo el residuo del filtro
húmedo en 300 cc de amoníaco concentrado y 300 cc de
metanol con calentamiento, añadiendo carbón activo,
filtrando y concentrando en un vacío hasta que empieza
15 la cristalización. Después de dejar reposar durante
la noche a 0°, se filtra, se lava con una pequeña can-
tidad de metanol y se seca en un vacío a 80°. Se ob-
tienen cristales de color amarillo claro, con un P.F.
a partir de 290° (descomp.); $[\alpha]_D^{20} = -91^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (c =
20 0,5 en piridina).

b) Acido 13-bromo-9,10-dihidro-lisérgico

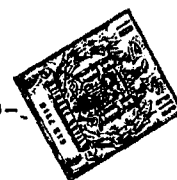
Una solución de 2,2 g (5 milimoléculas-
gramo) de ácido 2,13-dibromo-9,10-dihidro-lisérgico
en 10 cc de trietilamina y 50 cc de agua se hidrogena



a temperatura ambiente con la adición de 2,2 g de níquel de Raney húmedo. Una vez que se ha absorbido un equivalente de H₂, se detiene la hidrogenación, se separa el catalizador mediante filtración y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico 2 normal
5 mientras se enfría con hielo (pH 4,5-5,0). El precipitado resultante se separa mediante filtración, se seca en un vacío sobre pentóxido de fósforo y se recristaliza de metanol/cloruro de metileno/amoníaco concentra-
10 do. Se obtiene el compuesto del título en forma de agujas incoloras, descomp. a partir de 290°, $[\alpha]_D^{21} = -57^\circ$ (c = 0,5 en piridina).

c) Acido 13-bromo-9,10-dihidro-lisérgico

5 g de ácido 2,13-dibromo-9,10-dihidro-
15 lisérgico se suspenden en 75 cc de ácido acético glacial, y se añaden 30 cc de ácido clorhídrico 2 normal y 30 g de cinc en polvo. La mezcla de la reacción se calienta hasta 80°, se filtra mientras está caliente después de 4 horas y el residuo del filtro se lava
20 con 25 cc de ácido acético al 50 %. El filtrado se concentra en un vacío. Al residuo se le añade metanol y la mezcla resultante se concentra nuevamente en un vacío. Se repite dos veces la adición de metanol y la concentración. El residuo resultante se disuelve



nuevamente en 30 cc de metanol y se añade una solución 2 normal de sosa cáustica mientras se calienta hasta que se obtiene una reacción alcalina (pH 12). El precipitado resultante se separa mediante filtración y el producto ácido se precipita mediante la adición de ácido acético glacial hasta que se obtiene un pH de 4,6. El producto ácido, cristalino, que ha sido separado mediante filtración, se lava con agua, metanol y acetona. Se efectúa la recristalización disolviendo en metanol saturado con amoníaco y concentrando cuidadosamente en un vacío hasta que comienza la cristalización, con lo cual se obtiene ácido 13-bromo-9,10-dihidro-lisérgico con las características indicadas en la sección b) precedente.

15 Método B

a) Ester metílico del ácido 2,13-dibromo-9,10-dihidro-lisérgico

56 g (200 milimoléculas-gramo) de éster metílico del ácido 9,10-dihidro-lisérgico se disuelven en 1000 cc de ácido acético glacial, y se añaden 146 g (440 milimoléculas-gramo) de perbromuro de bromhidrato de piridina, a temperatura ambiente. Se forma un precipitado de color verde claro, el que se separa mediante filtración después de un tiempo de

419016



reacción de dos horas. Después de lavar con metanol,
se reparte el residuo del filtro entre cloruro de
metileno y una solución de bicarbonato de potasio al
20 %. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio
5 y se evapora hasta sequedad en un vacío. El compuesto
del título cristaliza de metanol, P.F. 264-265° (des-
comp.); $[\alpha]_D^{20} = -56,8^\circ$ (c = 0,578 en cloruro de metileno).

b) Ester metílico del ácido 13-bromo-9,10-dihidro-
lisérgico

10 22 g (49,8 milimoléculas-gramo) de éster
metílico del ácido 2,13-dibromo-9,10-dihidro-lisérgico
se disuelven en 300 cc de ácido acético glacial, y se
añaden 120 cc de ácido clorhídrico 2 normal y 120 g de
cinc en polvo. Se calienta hasta 80° durante 15 horas
15 con agitación. La elaboración posterior se efectúa
separando el exceso de cinc mediante filtración y
lavando el residuo con agua y amoníaco concentrado.
El filtrado se alcaliniza con amoníaco concentrado mien-
tras se enfría con hielo, con lo cual se disuelven las
20 sales de cinc. Se extrae tres veces con cloruro de
metileno/isopropanol (7:3), con lo cual se obtiene,
después de evaporar hasta sequedad, un producto bruto
que de acuerdo con el cromatograma de capa delgada
contiene del 85 al 90 % de éster metílico del ácido



13-bromo-9,10-dihidro-lisérgico. La purificación cromatográfica sobre gel de sílice proporciona un producto puro con un P.F. de 190° (descomp., alto vacío), $[\alpha]_D^{20} = -15,3^\circ$ (c = 0,457 en metanol) y
5 $[\alpha]_D^{20} = -16,4^\circ$ (c = 0,432 en cloruro de metileno).

c) Acido 13-bromo-9,10-dihidro-lisérgico

5,5 g (15 milimoléculas-gramo) de éster metílico del ácido 13-bromo-9,10-dihidro-lisérgico se disuelven en 100 cc de metanol y 10 cc de cloruro
10 de metileno, se añaden 40 cc de una solución normal de sosa cáustica y se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. El cloruro de metileno y el metanol se separan mediante evaporación, el residuo se diluye con una pequeña cantidad de agua y el pH se ajusta a
15 4,6 con ácido acético glacial. El precipitado cristalino resultante se filtra, se lava con metanol y a continuación se recristaliza de metanol que ha sido saturado con amoníaco. El compuesto del título se obtiene
20 en forma de cristales incoloros con un P.F. de 316° (descomp. en un alto vacío), $[\alpha]_D^{20} = -57^\circ$ (c = 0,5 en piridina).

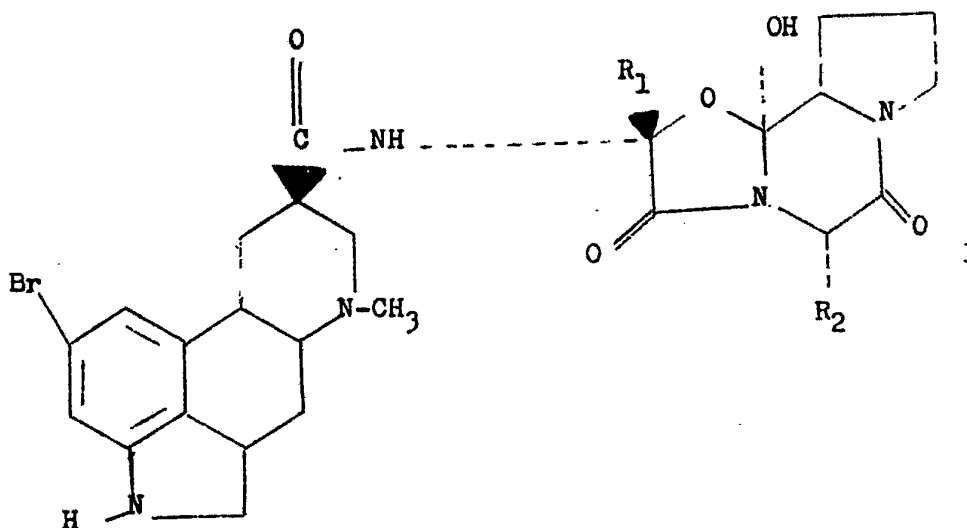
419016



N O T A

5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento,
así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacer-
se constar que las disposiciones anteriormente indicadas,
son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no
alteren su principio fundamental. También se hace constar,
que el invento corresponde a unas solicitudes de Patentes
presentadas en Suiza, nº 14032/72 de fecha 26 de septiembre
de 1972 y nº 14033/72 de fecha 26 de septiembre de 1972, aco-
10 giéndose por lo tanto a los beneficios que concenden los Con-
venios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la
esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente
de Invención por 20 años en España, sobre : PROCEDIMIENTO
PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS DEL ACIDO 13-BROMO-LISERGI-
15 CO; caracterizándose por lo siguiente:

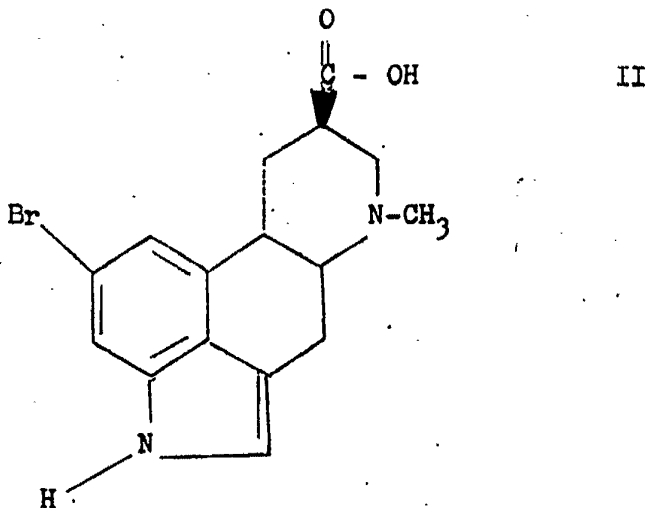
1.- Procedimiento para la producción de compuestos del
ácido 13-bromo-lisérgico, de fórmula I



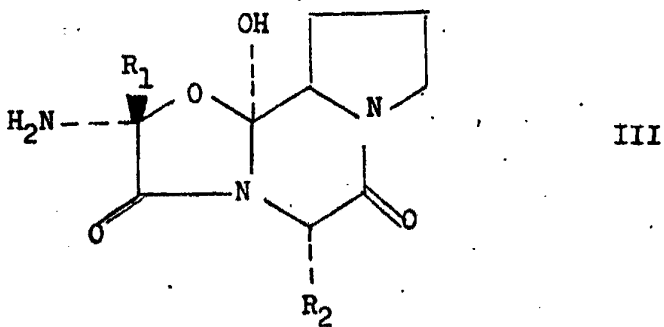
419016



en donde R_1 es metilo o isopropilo, y R_2 es isopropilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o bencilo, caracterizado porque se reacciona un derivado ácido funcional, reactivo, de un ácido de fórmula II,



con una sal de un compuesto de fórmula III,



en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, en un disolvente o mezcla de disolvente inerte, en presencia de un agente de condensación básico.

2.- Procedimiento para la producción de compuestos del ácido 13-bromo-lisérgico; tal y como queda sustancialmente descrito e ilustrado en la presente Memoria.



419016¹⁶ DIC.



Esta Memoria consta de 23 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 DIC. 1975

SANDOZ A.G.

J. GOMEZ ACEBS Y MOJER
A. Firmador L. Geste Firmador