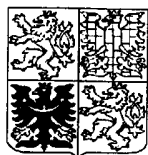


(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1998 - 571

(22) Přihlášeno: 26.02.1998

(40) Zveřejněno: 15.09.1999
(Věstník č. 9/1999)

(47) Uděleno: 19.06.2000

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 16.08.2000
(Věstník č. 8/2000)

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:
C 07 D 457/06

(73) Majitel patentu:

GALENA A. S., Opava, CZ;

(72) Původce vynálezu:

Bulej Petr RNDr., Opava, CZ;
Faustmann Jiří Ing., Opava, CZ;
Cvak Ladislav Ing., Opava, CZ;
Cibulka Radek Ing., Chodov u Karlových Varů, CZ;

(74) Zástupce:

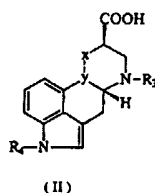
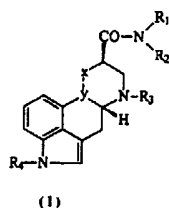
Guttmann Michal JUDr. Ing., Nad Štolou 12, Praha 7,
17000;

(54) Název vynálezu:

**Způsob přípravy substituovaných amidů
kyseliny d-lysergové a d-dihydrolysergové a
jejich derivátů**

(57) Anotace:

Způsob přípravy substituovaných amidů kyseliny d-lysergové a d-dihydrolysergové a jejich derivátů vzorce I a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s organickými nebo anorganickými kyselinami, spočívající v tom, že se sloučenina obecného vzorce II kondenzuje s amino sloučeninou obecného vzorce III v přítomnosti báze, organického rozpouštědla a kondenzačního činidla a anhydridu kyseliny propanfosforité. Reakce mezi sloučeninou obecného vzorce II a aminem obecného vzorce III se s výhodou provádí při teplotě od -10 °C až do + 130 °C, nebo při teplotě varu použitého rozpouštědla.



Způsob přípravy substituovaných amidů kyseliny d-lysergové a d-dihydrolysergové a jejich derivátů

5 Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy substitovaných amidů kyseliny d-lysergové a d-dihydrolysergové a jejich derivátů. Tyto amidy mají významné farmakodynamické účinky a některé nacházejí uplatnění v terapeutické praxi.

10

Dosavadní stav techniky

15 Způsobům přípravy těchto amidů byla již v minulosti věnována značná pozornost (viz přehledné články J. Org. Chem. 24, 386 (1959), Eur. J. Med. Chem. 13, 373 (1978)), avšak stále je žádoucí metoda, která by poskytovala vysoké výtěžky.

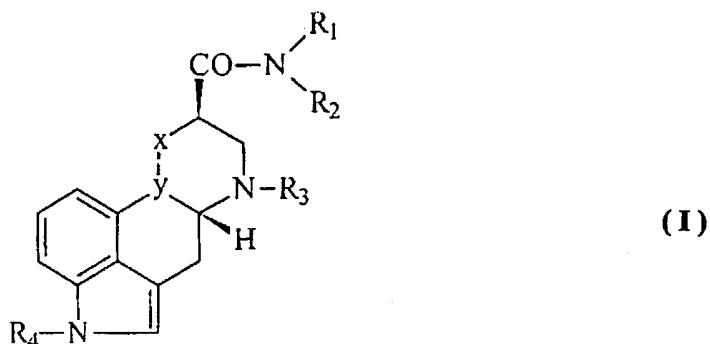
20 Výchozí látkou pro přípravu výše uvedených derivátů je kyselina d-lysergová resp. d-dihydrolysergová a její deriváty. Pro kondenzaci kyseliny d-lysergové a d-dihydrolysergové s aminy byly různými autory navrženy:

- metoda azidová (Helv. Chim. Acta 38, 421 (1955));
- metoda chloridová (Experientia 17, 206 (1961));
- metoda smíšeného anhydridu kyseliny sírové (J. Org. Chem. 24, 368 (1959));
- 25 • metoda smíšeného anhydridu kyseliny trifluoroctové (patent US 2 736 728);
- metoda karbonylimidazolová (Coll. Czech. Chem. Commun. 27, 1585 (1962));
- metoda dicyklohexylkarbodiimidová (Planta Med. 6, 395 (1958));
- chlormravenčanová metoda (patent BE 6 332 683);
- oxalylchloridová metoda (patent DE 25 57 792);
- 30 • dicyklohexylkarbodiimidová-N-hydroxybenztriazolová metoda (Experientia 33, 881 (1977));
- metoda aktivního pentachlorfenylesteru (patent DE 2 305 514);
- metoda fenyl-N-fenylfosforylamidochloridová (patent CS 246 643);
- a jiné metody.

35 Většina těchto metod poskytuje, zejména při provedení ve větším měřítku, neuspokojivé výsledky. Příčinou jsou některé citlivé reakční podmínky, např. u metody chloridové a smíšených anhydridů. Tyto metody poskytují uspokojivé výtěžky jen v případě kyseliny d-dihydrolysergové, která je mnohem stálejší. Jindy je příčinou obtížné odstraňování vedlejšího produktu vznikajícího z kondenzačního činidla (metody dicyklohexylkarbodiimidové, karbonylimidazolové), velice často je kondenzace kyseliny d-lysergové a jejich derivátů s aminy doprovázena 40 vznikem C-8-epimerů. Řada používaných kondenzačních činidel je vysoce toxická nebo se jedná o alergeny (fenyl-N-fenylfosforylamidochlorid, N,N'-dicyklohexylkarbodiimid aj.).

45 Podstata vynálezu

Postup podle vynálezu řeší novým a jednodušším způsobem přípravu substituovaných amidů kyseliny d-lysergové a d-dihydrolysergové a jejich derivátů obecného vzorce I



ve kterém

5 R_1 - značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo 1-hydroxy-2-alkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku,

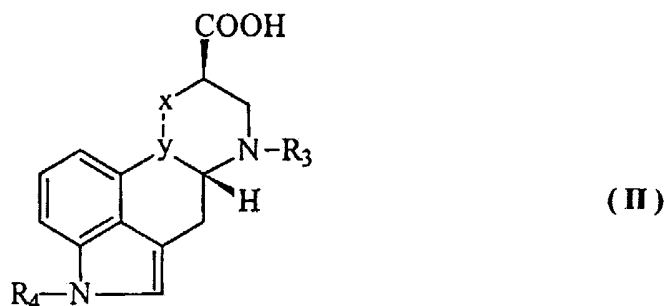
10 R_2 - značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, arylovou skupinu se 6 atomy uhlíku v kruhu nebo skupinu $-(CH_2)_n-N(R_5R_6)$, kde R_5 a R_6 znamenají alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, n je celé číslo 1 až 5,

R_3 - značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku,

15 R_4 - značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

x-y - značí jednoduchou nebo dvojnou vazbu

20 a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s organickými nebo anorganickými kyselinami. Postup spočívá v tom, že sloučenina obecného vzorce II,



25 ve kterém R_3 , R_4 a x-y mají shora uvedený význam, se kondenzuje s mino sloučeninou obecného vzorce III,



ve kterém R_1 a R_2 mají shora uvedený význam,

30

v přítomnosti báze, organického rozpouštědla a kondenzačního činidla anhydridu kyseliny propanfosforité vzorce IV,



ve kterém $m > 3$.

5

Kondenzační činidlo se s výhodou aplikuje ve formě roztoku v organickém rozpouštědle, přičemž se použije organické rozpouštědlo vybráno ze skupiny tvořené ethylacetátem, toluenem, dichlormethanem, dimethylformamidem, acetonem, chloroformem, tetrahydrofuranem, dioxanem nebo směsí kterýchkoli z těchto rozpouštědel.

10

Jako báze se s výhodou použije sloučenina vybraná ze skupiny tvořené pyridinem, N-ethylpiperidinem, triethylaminem, hydroxidem draselným, hydroxidem sodným, bezvodým uhličitánem draselným nebo bezvodým uhličitánem sodným.

15

Reakce mezi sloučeninou obecného vzorce II a aminem obecného vzorce III se s výhodou provádí při teplotě od $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $+130\text{ }^{\circ}\text{C}$, nebo při teplotě varu použitého rozpouštědla.

20

Kondenzační činidlo anhydrid kyseliny propanfosforité vzorce IV je látku komerčně dostupnou, využívanou k syntéze peptidů. Výhodou použití kondenzačního činidla vzorce IV k přípravě substituovaných amidů kyseliny d-lysergové a d-dihydrolysergové je možno pracovat v běžných organických rozpouštědlech za laboratorní teploty. Produkty kondenzace s kyselinou d-lysergovou mají malou tendenci epimerizovat, při kondenzaci nevznikají žádné nerozpustné vedlejší produkty. Tyto jsou navíc dobře rozpustné ve vodě a proto se snadno odstraňují. Na rozdíl od fenyl-N-fenylfosforylamidochloridu, N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu a dalších, výše uvedených činidel má anhydrid kyseliny propanfosforité nízkou toxicitu a není alergenem.

25

Příklady provedení vynálezu

30

Příklad 1. Příprava S-(+)-1-butanol-2-amidu kyseliny d-lysergové (methylegometrinu)

35

Připraví se roztok 1,3 g kyseliny d-lysergové v 50 ml dimethylformamidu. K roztoku se přidá 0,8 ml S-(+)-2-aminobutanolu a reakční směs se vychladí na $+5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Poté se k reakční směsi přidá 1,6 ml triethylaminu a reakční směs se míchá 25 min při teplotě $+5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po následujícím přidání 5,3 ml 50% roztoku anhydridu kyseliny propanfosforité v dimethylformamidu se reakční směs míchá 1 h při laboratorní teplotě. K reakční směsi se přidá 0,4 g aktivního uhlí a po 15-ti minutovém míchání se aktivní uhlí separuje na vrstvě křemeliny. Reakční směs se extrahuje po přidání 50 ml vody dichlormethanem (50 ml). Organická fáze se oddělí, extrahuje ještě 2 x 50 ml vody a zahustí na odparek. Produkt se čistí sloupcovou chromatografií na 50 g silikagelu, eluce se provádí dichlormethanem, postupně polarizovaným methanolem. Výtěžek 1,3 g (80 %), teplota tání = $187,2\text{ }^{\circ}\text{C}$.

40

Příklad 2. Příprava S-(+)-1-propanol-2-amidu kyseliny d-lysergové (ergometrinu)

45

Připraví se roztok 1,3 g kyseliny d-lysergové v 50 ml dimethylformamidu. K roztoku se přidá 0,7 ml S-(+)-2-aminopropanolu a reakční směs se vychladí na $+5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Poté se k reakční směsi přidá 1,6 ml triethylaminu a reakční směs se míchá 25 min při teplotě $+5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po následující přidání 5,3 ml 50% roztoku anhydridu kyseliny propanfosforité v dimethylformamidu se reakční směs míchá 1 h při laboratorní teplotě. K reakční směsi se přidá 0,4 g aktivního uhlí a po 15-ti

minutovém míchání se aktivní uhlí separuje na vrstvě křemeliny. Reakční směs se extrahuje po přidání 50 ml vody dichlormethanem (50 ml). Organická fáze se oddělí, extrahuje ještě 2 x 50 ml vody a zahustí na odparek. Produkt se čistí sloupcovou chromatografií na 50 g silikagelu, eluce se provádí dichlormethanem, postupně polarizovaným methanolem. Výtěžek 1,29 g (83 %), teplota tání = 177,3 °C.

Příklad 3. Příprava S-(+)-1-butanol-2-amidu kyseliny d-dihydrolysergové

Připraví se roztok 1,29 g kyseliny d-dihydrolysergové v 50 ml dimethylformamidu. K roztoku se přidá 0,8 ml S-(+)-2-aminobutanolu a reakční směs se vychladí na +5 °C. Poté se k reakční směsi přidá 1,6 ml triethylaminu a reakční směs se míchá 25 min při teplotě +5 °C. Po následujícím přidání 5,3 ml 50% roztoku anhydridu kyseliny propanfosforité v dimethylformamidu se reakční směs míchá 1 h při laboratorní teplotě. K reakční směsi se přidá 0,4 g aktivního uhlí a po 15-ti minutovém míchání se aktivní uhlí separuje na vrstvě křemeliny. Reakční směs se extrahuje po přidání 50 ml vody dichlormethanem (50 ml). Organická fáze se oddělí, extrahuje ještě 2 x 50 ml vody a zahustí na odparek. Produkt se čistí sloupcovou chromatografií na 50 g silikagelu, eluce se provádí dichlormethanem, postupně polarizovaným methanolem. Výtěžek 1,45 g (89 %), teplota tání = 189,2 °C.

Příklad 4. Příprava S-(+)-1-propanol-2-amidu kyseliny d-dihydrolysergové

Připraví se roztok 1,29 g kyseliny d-dihydrolysergové v 50 ml dimethylformamidu. K roztoku se přidá 0,7 ml S-(+)-2-aminopropanolu a reakční směs se vychladí na +5 °C. Poté se k reakční směsi přidá 1,6 ml triethylaminu a reakční směs se míchá 25 min při teplotě +5 °C. Po následujícím přidání 5,3 ml 50% roztoku anhydridu kyseliny propanfosforité v dimethylformamidu se reakční směs míchá 1 h při laboratorní teplotě. K reakční směsi se přidá 0,4 g aktivního uhlí a po 15-ti minutovém míchání se aktivní uhlí separuje na vrstvě křemeliny. Reakční směs se extrahuje po přidání 50 ml vody dichlormethanem (50 ml). Organická fáze se oddělí, extrahuje ještě 2 x 50 ml vody a zahustí na odparek. Produkt se čistí sloupcovou chromatografií na 50 g silikagelu, eluce se provádí dichlormethanem, postupně polarizovaným methanolem. Výtěžek 1,43 g (92 %), teplota tání = 200,7 °C.

Příklad 5. Příprava anilinu kyseliny d-dihydrolysergové

Připraví se roztok 1,29 g kyseliny d-dihydrolysergové v 50 ml dimethylformamidu. K roztoku se přidá 0,8 ml předestilovaného anilinu a reakční směs se míchá 25 min při teplotě +5 °C. Po následujícím přidání 5,3 ml 50% roztoku anhydridu kyseliny propanfosforité v dimethylformamidu se reakční směs míchá 1 h při laboratorní teplotě. K reakční směsi se přidá 0,4 g aktivního uhlí a po 15-ti minutovém míchání se aktivní uhlí separuje na vrstvě křemeliny. Reakční směs se extrahuje po přidání 50 ml vody dichlormethanem (50 ml). Organická fáze se oddělí, extrahuje ještě 2 x 50 ml vody a zahustí na odparek. Produkt se čistí sloupcovou chromatografií na 50 g silikagelu, eluce se provádí dichlormethanem, postupně polarizovaným methanolem. Výtěžek 1,5 g (91 %), teplota tání = 215,2 °C.

Příklad 6. Příprava N-[3-(dimethylamino)propyl]-6-methyl-ergolin-8β-karboxamidu

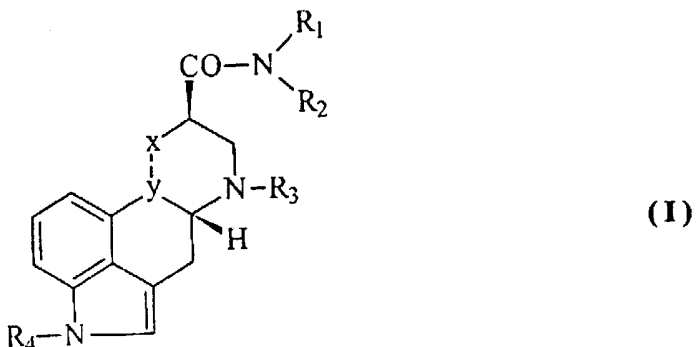
Připraví se roztok 1,3 g kyseliny d-dihydrolysergové v 120 ml ethylacetátu. K roztoku se přidají 2 ml N,N-dimethyl-trimethylendiaminu a reakční směs se vychladí na +5 °C. Poté se k reakční směsi přidají 4 ml triethylaminu a reakční směs se míchá 25 min při teplotě +5 °C. Po následujícím přidání 8 ml 50% roztoku anhydridu kyseliny propanfosforité v ethylacetátu se reakční směs míchá 1 h při laboratorní teplotě. K reakční směsi se přidá 0,4 g aktivního uhlí a po 15-ti minutovém míchání se aktivní uhlí separuje na vrstvě křemeliny. Reakční směs se extrahuje

50 ml nasyceného vodného roztoku NaHCO_3 . Organická fáze se oddělí, a zahustí ke krystalizaci. Výtěžek 1,58 g (92,9 %) teplota tání $176,8^\circ\text{C}$.

5

PATENTOVÉ NÁROKY

- 10 1. Způsob přípravy substituovaných amidů kyseliny d-lysergové a d-dihydrolysergové a jejich derivátů obecného vzorce I,



15 ve kterém

R_1 - značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo 1-hydroxy-2-alkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku,

20 R_2 - značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, arylovou skupinu se 6 atomy uhlíku v kruhu nebo skupinu $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}_5\text{R}_6)$, kde R_5 a R_6 znamenají alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, n je celé číslo 1 až 5,

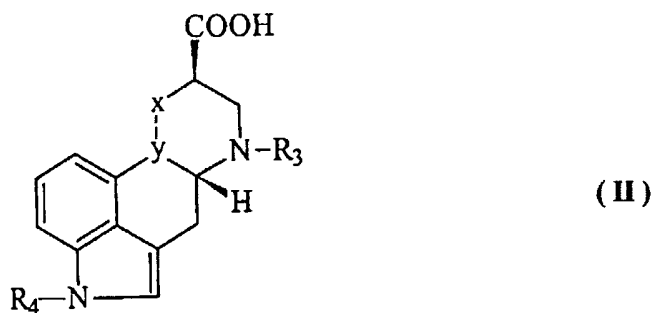
25 R_3 - značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku,

R_4 - značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

x-y - značí jednoduchou nebo dvojnou vazbu

30

a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s organickými nebo anorganickými kyselinami, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R_3 , R_4 a $x-y$ mají shora uvedený význam,

5 kondenzuje s aminosloučeninou obecného vzorce III



10 ve kterém R_1 a R_2 mají shora uvedený význam,

v přítomnosti báze, organického rozpouštědla a kondenzačního činidla anhydridu kyseliny propanfosforité vzorce IV



15

ve kterém $m > 3$.

20 2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se kondenzační činidlo vzorce IV aplikuje ve formě roztoku v organickém rozpouštědle.

25 3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že se použije organické rozpouštědlo vybrané ze skupiny tvořené ethylacetátem, toluenem, dichlormethanem, dimethylformamidem, acetonem, chloroformem, tetrahydrofuranem, dioxanem nebo směsí kterýchkoli z těchto rozpouštědel.

30 4. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se jako báze použije sloučenina vybraná ze skupiny tvořené pyridinem, N-ethylpiperidinem, triethylaminem, hydroxidem draselným, hydroxidem sodným, bezvodým uhličitánem draselným nebo bezvodým uhličitánem sodným.

35 5. Způsob podle některého z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že se reakce mezi sloučeninou obecného vzorce II a aminem obecného vzorce III provádí při teplotě od -10°C až do $+130^\circ\text{C}$, nebo při teplotě varu použitého rozpouštědla.

40

Konec dokumentu
