



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 05.II.1964 (P 103 632)

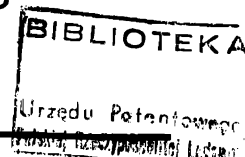
Pierwszeństwo: 07.II.1963 Szwajcaria

Opublikowano: 12.X.1966

Kl. 12p, 11/01

MKP C 07 d 57/02

UKD



Współtwórcy wynalazku: dr Albert Hofmann, dr Franz Troxler, dr Hans Ott

Właściciel patentu: Sandoz A. G., Bazyleja (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych alkanolamidów kwasu
9,10-dwuhydro-d-lizergowego

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych alkanolamidów kwasu 9, 10-dwuhydro-d-lizergowego o ogólnym wzorze 1, w którym n oznacza liczbę całkowitą 3, 4 lub 5, jak również ich soli addycyjnych z kwasami.

Sposobem według wynalazku nowe alkanolamidy kwasu 9, 10-dwuhydro-d-lizergowego można wytworzyć przez reakcję wystarczająco reaktywnej pochodnej kwasowej kwasu 9,10-dwuhydro-d-lizergowego z (+)-hydroksyalkilaminami o ogólnym wzorze 2, w którym n ma wyżej podane znaczenie i ewentualnie przeprowadzić tak otrzymane związki o ogólnym wzorze 1 w ich sole addycyjne z kwasami. Jako pochodne kwasu 9, 10-dwuhydro-d-lizergowego, można stosować na przykład azydek, chlorowoderek chlorku kwasowego lub mieszaną bezwodnik kwasu 9, 10-dwuhydro-d-lizergowego z kwasem siarkowym.

Azydek kwasu 9, 10-dwuhydro-d-lizergowego można otrzymać w znany sposób z odpowiednich hydrazydów przez reakcję z kwasem azotawym i można je stosować do dalszej kondensacji bez wyodrębniania. Korzystnie jest postępować przy tym w następujący sposób:

Rozpuszcza się hydrazyd kwasu 9, 10-dwuhydro-d-lizergowego w wodnym roztworze jednego mola nieorganicznego kwasu i zadaje ten roztwór wodnym roztworem jednego mola azotynu sodowego w temperaturze bliskiej punktu zamarzania. Następnie wkrapla się do tej mieszaniny przy tej

2

samej niskiej temperaturze jeszcze jeden mol nieorganicznego kwasu, miesza jeszcze kilka minut, alkallizuje całość wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodowego i wytrząsa z niemieszącym się z wodą rozpuszczalnikiem organicznym, takim jak eter lub benzen. Tak otrzymany, dobrze wysuszony roztwór azydku kwasu 9, 10-dwuhydro-d-lizergowego zadaje się nadmiarem (co najmniej 2 moli) hydroksyalkilaminy i pozostawia mieszaninę reakcyjną w ciągu kilku godzin w temperaturze pokojowej. Zamiast nadmiaru aminy można stosować również inne środki wiążące kwas. Do tego celu korzystna okazała się zawiesina węglanu potasowego w mieszaninie aminy, izopropanolu i absolutnego eteru. Wyodrębnienie produktu prowadzi się metodami znanymi dla amidów kwasu lizergowego, na przykład przez chromatografię i oczyszczenie poprzez wytworzenie soli z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami.

Sposobem według wynalazku nowe amidy kwasu lizergowego o ogólnym wzorze 1 można również wytworzyć przez reakcję mieszanego bezwodnika kwasu siarkowego i kwasu 9, 10-dwuhydro-d-lizergowego z (+)-hydroksyalkilaminą o ogólnym wzorze 2. Reakcję tę prowadzi się korzystnie następująco:

1 mol soli metalu alkalicznego kwasu 9, 10-dwuhydro-d-lizergowego rozpuszcza się w roztworze 2 moli trójtlenku siarki w odpowiednim organicznym rozpuszczalniku (najkorzystniej dwumetylo-

formamidzie lub acetonitrylu), pozostawia mieszaninę reakcyjną w spokoju przez kilka minut przy temperaturze -30 — $+20^{\circ}\text{C}$ i zadaje tak otrzymany roztwór mieszanego bezwodnika 3—5 molami (+)-hydroksyalkilaminami o ogólnym wzorze 2, korzystnie w roztworze z uprzednio stosowanym rozpuszczalnikiem. W celu wyodrębnienia otrzymany związek kompleksowy rozkłada się przez dodanie wody w niskiej temperaturze i przerabia otrzymaną mieszaninę dwufazową w znany sposób, na przykład przez ekstrakcję, chromatografię i/lub krystalizację.

Nowe amidy kwasu lizergowego o ogólnym wzorze 1 można otrzymać również przez reakcję chlorowodoru chlorku kwasu 9, 10-dwuhydro-d-lizergowego z odpowiednimi aminami w organicznym rozpuszczalniku. Syntezę tę prowadzi się korzystnie w ten sposób, że chlorowodorek chlorku kwasu 9, 10-dwuhydro-d-lizergowego miesza się z absolutnym chloroformem, dwusiarczkiem węgla lub mieszaniną tych rozpuszczalników z izopropanolem lub trzeciorzędowym butanolem i zadaje nadmiar (co najmniej 2 moli) składnika aminowego. Jeżeli stosuje się mały nadmiar aminy wskazane jest użycie dodatku trzeciorzędowej zasady, korzystnie pirydyny. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się następnie wodą i ekstrahuje amid niemieszącym się z wodą rozpuszczalnikiem. Po odparowaniu rozpuszczalnika krystalizuje z pozostałości żądany amid w postaci wolnej zasady, lub też wyodrębnia się go w postaci soli addycyjnej z organicznym lub nieorganicznym kwasem.

Wytworzone sposobem według wynalazku nowe amidy kwasu 9, 10-dwuhydro-d-lizergowego odznaczają się silnym działaniem obniżającym ciśnienie, czym odróżniają się one zasadniczo od innych hydroksyalkilamidów szeregu kwasu lizergowego (na przykład od meterginy). Te ostatnie związki powodują bowiem krótkotrwały wzrost ciśnienia krwi, po którym może wystąpić ewentualnie nieznaczne obniżenie ciśnienia krwi. W odróżnieniu od tego związki wytworzone sposobem według wynalazku powodują natychmiastowe znaczne obniżenie ciśnienia krwi, które utrzymuje się przez stosunkowo długi okres czasu i którego wielkość zależy od stosowanej dawki.

Puls nie zmienia się przy tym lub zmniejsza się tylko w nieznacznym stopniu. Ze względu na to, że obniżenie ciśnienia krwi przez nowe związki jest skutkiem rozszerzenia naczyń obwodowych wzrasta równocześnie silnie przekrwienie ważnych organów (na przykład nerek). To długotrwałe i zależne od dawki obniżenie ciśnienia krwi, połączone z znacznym wzrostem przekrwienia obwodowego jest właściwością nową dla pochodnych kwasu lizergowego, stąd też wytworzone sposobem według wynalazku pochodne kwasu lizergowego z uwagi na ich cenne właściwości farmakodynamiczne znajdują zastosowanie terapeutyczne. Zaletą związków wytworzonych sposobem według wynalazku jest również to, że w odróżnieniu od znanych niższych alkanolamidów kwasu lizergowego nie działają one u człowieka na macicę i nie wykazują innych niepożądanych działań ubocznych.

Nowe związki można stosować jako leki w stanie czystym lub też pod postaciami odpowiednimi do stosowania jelitowego lub pozajelitowego. W celu przekształcenia ich w leki przerabia się je z nieorganicznymi lub organicznymi farmakologicznie obojętymi środkami pomocniczymi. Jako środki pomocnicze stosuje się na przykład dla drażetek i tabletek cukier mleczny, skrobię, talk, kwas stearynowy i inne, dla syropów cukier trzcinowy, cukier inwertowany, roztwory glukozy i inne, dla preparatów iniekcyjnych — wodę, alkohole, glicerol, oleje i inne, a dla czopków — naturalne lub utwardzone oleje i woski oraz podobne substancje. Można stosować również inne dodatki, jak środki stabilizujące, konserwujące, powierzchniowo czynne, środki słodzące, barwniki, środki zapachowe i inne.

W poniższych przykładach objaśniających sposób według wynalazku, lecz nie ograniczających go w jakiegokolwiek mierze podano temperatury w stopniach Celsjusza. Dane temperatury są skorygowane.

Przykład I. (+)-heksanolamid-(2') kwasu 9, 10-dwuhydro-d-lizergowego.

Roztwór 2,82 g hydrazidu kwasu 9, 10-dwuhydro-d-lizergowego w 100 ml 0,1 n kwasu solnego zadaje się w temperaturze 0 — 5° 10 ml 1 n wodnego roztworu azotynu sodowego, a następnie kropkami 0,25 ml 0,5 n kwasu solnego. Roztwór po pięciu minutach podczas chłodzenia lodem alkaliczuje się roztworem kwaśnego węgla sodowego i wielokrotnie wytrząsa z eterem. Silnie wysuszony za pomocą węgla potasowego roztwór eterowy azydu kwasu 9, 10-dwuhydro-d-lizergowego wprowadza się podczas mieszania przy temperaturze 5 — 15° do zawiesiny 8,5 g węgla sodowego w mieszaninie 1,5 (+)-heksanolaminy-2, 30 ml izopropanolu i 60 ml absolutnego eteru i miesza mieszaninę reakcyjną w ciągu 16 godzin, przy czym po mniej więcej 2 godzinach podnosi się temperaturę do temperatury pokojowej. Następnie mieszaninę rozcieńcza się 300 ml wody, wytrząsa fazę wodną wielokrotnie z chloroformem, suszy, połączone partie chloroformowe ponad węglem potasu i odparowuje następnie do sucha w próżni. Pozostałość po odparowaniu chromatografuje się na 75 g tlenku glinu, przy czym (+)-heksanolamid-(2') kwasu 9, 10-dwuhydro-d-lizergowego wymywa się za pomocą chloroformu z domieszką 1—2% etanolu i przeprowadza do przesączu. Temperatura topnienia otrzymanego związku wynosi 225° z etanolu (graniastosłupy). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -138^{\circ}$ ($c = 0,5$ w pirydynie). Barwna reakcja Kellera: niebieska.

Przykład II. (+)-heptanolamid-(2') kwasu 9, 10-dwuhydro-d-lizergowego.

Związek ten otrzymuje się w sposób analogiczny jak w przykładzie I z hydrazidu kwasu 9, 10-dwuhydro-d-lizergowego i (+)-heptanolaminy-(2). Temperatura topnienia 247 — 249° . Graniastosłupy z etanolu. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -139^{\circ}$ ($c = 0,5$ w pirydynie).

Przykład III. (+)-oktanolamid-(2') kwasu 9, 10-dwuhydro-d-lizergowego.

Roztwór 1,14 g hydrazidu kwasu 9, 10-dwuhydro-d-lizergowego w 40 ml 0,1-N HCl zadaje się 4 ml 1-N roztworu azotynu sodu, a następnie wkrapla się przy stałym mieszaniu w temperaturze 0—5° 6 ml jednonormalnego HCl. Miesza się jeszcze 15 minut w temperaturze 5° i alkalizuje się przy ochładzaniu lodem roztworem kwaśnego węglanu sodu i wytrząsa wielokrotnie z eterem. Silnie wysuszony nad węglanem potasu roztwór eterowy wlewa się mieszając do zawiesiny o temperaturze 0° 5 g węglanu potasu w roztworze 1,14 g (+)-oktanolaminy-(2) rozpuszczonej w 5 ml izopropanolu i 50 ml eteru. Mieszaninę tę miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze 0—5° a następnie 6 godzin w temperaturze 20°. Następnie rozcieńcza się 130 ml wody i wytrząsa fazę wodną kilkakrotnie z chloroformem, włączone wyciągi chloroformowe suszy nad węglanem potasu, odparowuje rozpuszczalnik i wykrystalizowuje suchą pozostałość z chlorku metylenu.

Blaszki o temperaturze topnienia 237° $[\alpha]_D^{20} = -126^\circ$ (c = 0,5 w pirydynie). Barwna reakcja Kellera: niebieska.

Przykład IV. (+)-heksanolamid-2' kwasu 9, 10-dwuhydro-d-lizergowego.

Do ochłodzonej do temperatury 2° zawiesiny 5,8 g chlorowodoru chlorku kwasu 9, 10-dwuhydro-d-lizergowego w 250 ml chlorku metylenu dodaje się roztwór 3,8 g (+)-heksanolaminy —2 w

50 ml chlorku metylenu, mieszaninę miesza się jeszcze w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, następnie wytrząsa się ją z chloroformem i roztworem sody i odparowuje fazę chloroformową, wysuszoną nad węglanem potasu do sucha.

Pozostałość rozpuszcza się w chloroformie zawierającym 1% alkoholu i chromatografuje na 100 g tlenku glinu, po czym przekrystalizowuje z mieszaniny chloroform/eter.

Temperatura topnienia 250° $[\alpha]_D^{20} = -138^\circ$ (c = 0,5 w pirydynie). Reakcja barwna Kellera: niebieski.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych alkanolamidów kwasu 9, 10-dwuhydro-d-lizergowego o ogólnym wzorze 1, w którym n oznacza liczbę 3, 4 lub 5, **znamienny tym**, że wystarczająco reaktywną pochodną kwasową kwasu 9, 10-dwuhydro-d-lizergowego poddaje się reakcji z (+)-hydroksyalkilaminą o ogólnym wzorze 2, w którym n ma wyżej podane znaczenie.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako reaktywną pochodną kwasową kwasu 9, 10-dwuhydro-d-lizergowego stosuje się jego azydek, chlorowodorek chlorku kwasowego lub mieszaną bezwodnik kwasu 9, 10-dwuhydro-d-lizergowego z kwasem siarkowym.

