

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKAÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

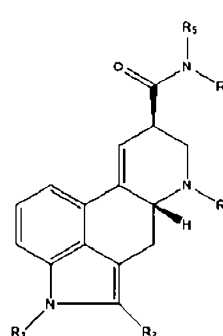
(21) Číslo přihlášky: 2020-438
 (22) Přihlášeno: 31.07.2020
 (40) Zveřejněno: 09.02.2022
 (Věstník č. 6/2022)
 (47) Uděleno: 12.04.2023
 (24) Oznámení o udělení ve věstníku: 24.05.2023
 (Věstník č. 21/2023)

(56) Relevantní dokumenty:
 SC 246643 B1; CZ 571-98 A3.

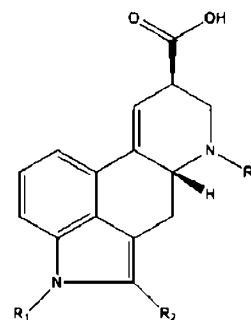
(73) Majitel patentu:
 Míhulka, s.r.o., Opava, Jaktař, CZ
 (72) Původce:
 Ing. Jiří Žurek, Ph.D., Opava, Komárov, CZ
 Ing. Luboš Markovič, Opava, Jaktař, CZ

(54) Název vynálezu:
Způsob přípravy amidů kyseliny lysergové a jejich derivátů

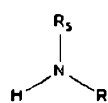
(57) Anotace:
 Způsob přípravy amidů kyseliny lysergové a jejich derivátů obecného vzorce I reakcí příslušné kyseliny obecného vzorce II s odpovídajícím primárním nebo sekundárním aminem obecného vzorce III v přítomnosti kondenzačního činidla na bázi tetramethyluroniových solí obecného vzorce IVa, HBTU (2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorofosfát), TBTU (2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluorborát) nebo HATU (1-[bis(dimethylamino)methylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxid hexafluorofosfát), a organické báze ve směsi rozpouštědel, v níž může být přítomen primární, sekundární nebo terciální alifatický alkohol, s výjimkou methanolu.



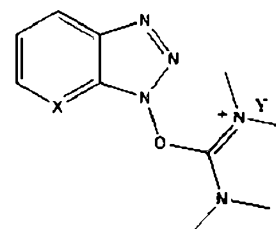
(I)



(II)



(III)

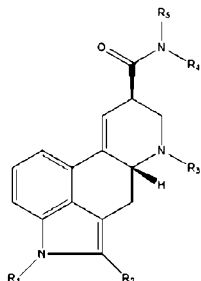


(IVa)

Způsob přípravy amidů kyseliny lysergové a jejich derivátůOblast techniky

5

Vynález se týká způsobu přípravy amidů kyseliny lysergové a jejich derivátů obecného vzorce I



(I)

10

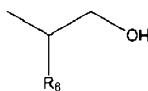
kde R₁ znamená atom vodíku nebo C1 až C4 alkyl,

R₂ znamená atom vodíku, chloru, bromu, anebo C1 až C6 alkyl nebo cykloalkyl a/nebo C6 až C14 aryl,

15

R₃ znamená methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, allyl a/nebo kyanoskupinu,

R₄ znamená C1 až C10 alkyl, nebo C3 až C6 cykloalkyl, nebo C6 až C14 aryl, nebo skupinu

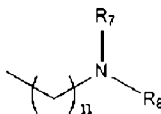


20

kde R₆ znamená methyl nebo ethyl,

a/nebo skupinu

25



kde *n* je přirozené číslo 1 až 6 a R₇ a R₈ jsou C1 až C4 alkyly,

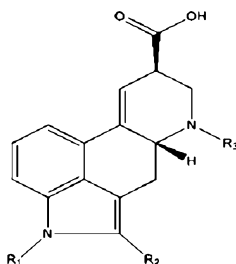
30

R₅ znamená atom vodíku a/nebo C1 až C10 alkyl, nebo C3 až C6 cykloalkyl, nebo C6 až C14 aryl a/nebo R₄ a R₅ tvoří alicyklický či heterocyklický kruh s třemi až sedmi členy.

Dosavadní stav techniky

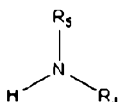
35

Přípravě amidů kyseliny lysergové a jejich derivátů, obecného vzorce I, kondenzací odpovídajících kyselin obecného vzorce II



(II)

kde substituenty R_1 , R_2 a R_3 mají výše uvedený význam, s primárními nebo sekundárními aminy obecného vzorce III



(III)

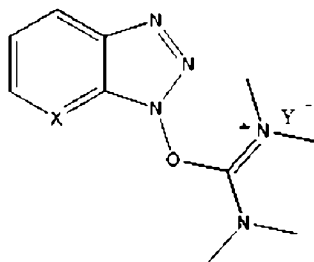
kde substituenty R_4 a R_5 mají výše uvedený význam, byla v minulosti věnována mimořádná pozornost. Stav techniky do roku 1998 je důkladně popsán v CZ 287047. Třebaže od té doby byla publikována řada prací, které zahrnují přípravu amidů kyseliny lysergové a jejich derivátů, nebyla publikována žádná nová metoda, která by přinášela pokrok ve výtěžku nebo v technice provedení těchto kondenzačních reakcí.

Podstata vynálezu

Příprava amidů I je spojená se dvěma hlavními problémy. Tím prvním je špatná rozpustnost výchozích kyselin II ve většině rozpouštědel. Obecně se kondenzace kyselin II s aminem III provádí ve středně polárních organických rozpouštědlech, například v dichlormethanu, chloroformu, ethylacetátu nebo tetrahydrofuranu, v přítomnosti bázi (obvykle triethylamin nebo jiný terciální amin) při relativně nízkých teplotách (20 až 50 °C). I při použití velkého množství rozpouštěla trvá reakce poměrně dlouho a výtěžky nejsou uspokojivé. Příčinou je právě nízká rozpustnost kyselin II, respektive jejich solí s terciálními aminy, v těchto rozpouštědlech – reakce vždy probíhá v suspensi. Snaha urychlit reakci zvýšením teploty k cíli nevede, protože vlastní reakce se urychlí jenom málo a už se projeví nízká stabilita látek, reakční směs obvykle zčerná a dochází k izomerizaci, jak výchozí kyseliny II, tak vzniklého amidu I v poloze 8 a produktem reakce je směs žádaného amidu I a epimerního derivátu kyseliny isolysergové. Důsledkem je nízký výtěžek amidu I. Rovněž snaha o urychlení reakce použitím polárních aprotických rozpouštědel (dimethylformamid, dimethylsulfoxid) nebývá úspěšná. Rozpustnost kyselin II se sice podstatně zvýší, ale velmi se zkomplikuje izolace produktů I, protože produktem reakce bývá směs amidu I a jeho 8 epimeru. Výtěžky bývají nízké a kvalita produktu špatná.

Postupem podle vynálezu se jako kondenzační činidlo pro přípravu amidů obecného vzorce I kondenzací kyseliny obecného vzorce II s aminem obecného vzorce III používají moderní kondenzační činidla na bázi tetramethyluroniových solí obecného vzorce IVa. Tato činidla existují i v izomerní formě guanidinové soli obecného vzorce IVb (Angew. Chem. Int. Ed., 2002, 441). Nicméně forma IVa přechází v izomerní formu IVb za podmínek amidační reakce, a proto mezi nimi není z pohledu popsaného vynálezu rozdíl. Příkladem takových činidel tetramethyluroniového typu jsou komerčně dostupné látky HBTU (2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorofosfát), TBTU (2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluorborát) nebo HATU (1-[bis(dimethylamino)methylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridinium 3-oxidhexafluorofosfát). Činidla byla vyvinuta pro syntézu peptidů. Při

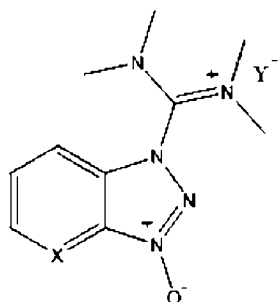
experimentech s těmito činidly jsme překvapivě zjistili, že s nimi lze kondenzační reakce kyselin II s aminy III provádět i v přítomnosti alkoholů.



$X = \text{CH}$ nebo N , $Y = \text{PF}_6^-$, BF_4^- , Cl^- nebo Br^-

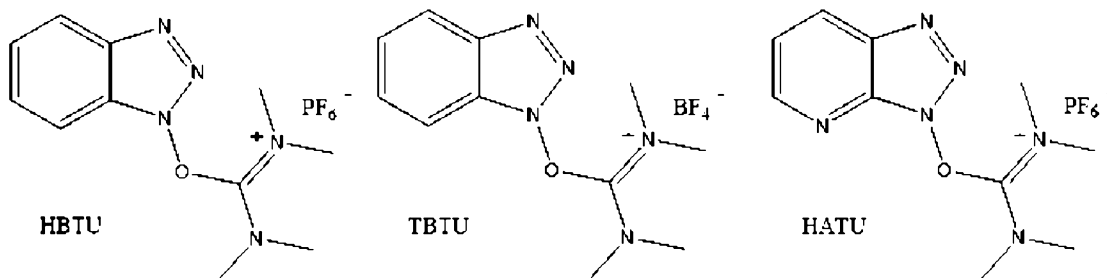
5

(IVa)



$X = \text{CH}$ nebo N , $Y = \text{PF}_6^-$, BF_4^- , Cl^- nebo Br^-

(IVb)



10

Obyčejně představují alkoholy jedinou skupinu rozpouštědel, v nichž jsou kyseliny II, respektive jejich soli s terciálními aminy, rozpustné. Nicméně pro kondenzaci kyselin II s aminy III nebylo až doposud možno této rozpustnosti v alkoholech využít, protože v takovém případě by vznikl vedle žádaného amidu I také ester kyseliny II s příslušným alkoholem. Ovšem v případě činidel tetramethyluroniového typu je tvorba amidu I natolik preferována, že lze tvorbu příslušného esteru zanedbat. Výjimku tvoří pouze methanol, kde bylo v reakční směsi nalezeno kolem 10 % methylesteru. Ostatní primární a zejména sekundární a terciální alkoholy prakticky příslušné estery neposkytují. Teoreticky, by bylo možno provést kondenzaci jenom v alkoholu, ale z praktického hlediska je mnohem výhodnější použít směs alkoholu a středně polárního rozpouštědla nemísitelného s vodou. Reakce probíhá velmi rychle a její konec je indikován rozpuštěním suspence a izolace reakčního produktu je triviální – k reakční směsi se přidá voda, oddělí se organická fáze, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se zkrystaluje z vhodného rozpouštědla. V některých případech se dokonce podařilo izolovat amid I ve formě adiční soli s vhodnou

kyselinou přímo z reakční směsi po ukončení kondenzace, jak bude uvedeno v příkladech. Jako středně polární rozpouštědlo nemísitelné s vodou lze použít dichlormethan, chloroform, toluen, ethylacetát, a/nebo jiné rozpouštědlo, s výhodou však, vzhledem k nízké stabilitě některých amidů I, dichlormethan, který má nejnižší bod varu, a proto nedochází při odpařování rozpouštědla k degradačním reakcím.

Obecně se pro přípravu amidů pomocí činidel tetramethyluroniového typu používají dva protokoly. Podle jednoho se nejdříve připraví reakci kyseliny a činidla v přítomnosti terciálního aminu aktivní ester a teprve potom se přidá příslušný primární nebo sekundární amin. Podle druhého protokolu se činidlo přidá k míchané směsi kyseliny a primárního či sekundárního aminu a vhodné báze, ta však není nutná, protože jako báze může posloužit i přebytek aminu III. Experimentálně bylo zjištěno, že v případě přípravy amidů obecného vzorce I je nutno použít druhý protokol. Pokud se činidlo přidá k roztoku či suspensi kyseliny II ve výše definované směsi rozpouštědel a v přítomnosti terciálního aminu, dojde velmi rychle k degradaci kyseliny II (reakční směs zčerná). Kondenzace kyseliny II s aminem III, ve výše definované směsi rozpouštědel a v přítomnosti terciálního aminu, pomocí činidel tetramethyluroniového typu probíhá velmi rychle při teplotách kolem 20 °C. Mírné snížení či zvýšení teploty není na závadu.

Příklady uskutečnění vynálezu

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

6,9 g kyseliny d-lysergové bylo rozmícháno ve směsi 140 ml dichlormethanu a 35 ml isopropylalkoholu a 5,2 g (S)-(+)-2-aminobutanolu. K suspensi míchané při teplotě místnosti bylo přidáno 9,8 g HBTU (2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorofosfát). Nakonec bylo přidáno 1,7 g triethylaminu a směs byla míchána při teplotě místnosti 2,5 hodiny. Kyselina lysergová se rozpustila. Poté bylo přímo do reakční směsi přidáno 9,5 g kyseliny maleinové a vyloučil se krystalický produkt. Suspense byla na RVO částečně odpařena a bylo přidáno 50 ml isopropylalkoholu. Po ochlazení v lednici byl odfiltrován krystalický hydrogenmaleát methylelrgometrinu. Po usušení bylo získáno 9,5 g produktu o čistotě 97,5 %, což odpovídá výtěžku 89 %.

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

20,0 g kyseliny d-lysergové bylo rozmícháno ve směsi 500 ml dichlormethanu a 100 ml ethanolu. Suspense byla míchána při teplotě místnosti a postupně bylo přidáno 12 ml (S)-(+)-2-aminopropanolu, 30,0 g TBTU (2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborát) a nakonec 6,5 ml triethylaminu. Po cca 1 hodině míchání se suspense rozpustila a podle TLC analýzy byla kondenzace dokončena. Do reakční směsi bylo přidáno 100 ml vody a byly odděleny fáze. Vodná fáze byla potom ještě 3x vyextrahována 50 ml dichlormethanu. Spojené extrakty byly odpařeny na odparek a ten byl zkrystalován ze 100 ml dichlormethanu. Bylo získáno se 17,2 g báze ergometrinu. Matečné louhy obsahovaly směs ergometrinu a ergometrininu a jejich zpracováním opakovanou epimerizací bylo získáno dalších 4,1 g ergometrinu. Báze ergometrinu byla nakonec převedena na kyselý maleinan a bylo získáno 21,9 g hydrogenmaleátu ergometrinu.

Příklad 3. Příprava anilidu kyseliny d-lysergové

Směs 1,00 g kyseliny d-lysergové a 0,42 g anilinu byla rozmíchána ve směsi 30 ml dichlormethanu a 10 ml isopropylalkoholu. Suspense byla míchána při teplotě místnosti a postupně bylo přidáno 1,55 g HBTU (2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorofosfát) a nakonec 3,1 ml triethylaminu. Po cca 2 hodinách míchání došlo k rozpuštění suspenze. Konverze byla sledována TLC analýzou. Po 2,5 h bylo přidáno 20 ml 10%-ního vodného čpavku. Po cca 5 min. míchání byla oddělena organická fáze. Vodná fáze byla extrahována 10 ml dichlormethanu.

Spojené organické fáze byly odpařeny na odparek. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií na 10 g silikagelu. Eluce byla provedena dichlormethanem polarizovaným methanolem (0 až 15 %). Produkt byl získán jako směs dvou epimerů v množství 1,22 g.

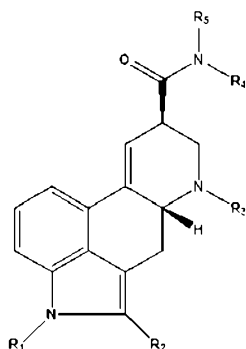
5 Příklad 4. Příprava amidu kyseliny *d*-2-bromlysergové s isopropyl esterem *L*-leucinu

Směs 300 mg kyseliny *d*-2-bromlysergové a 200 mg hydrochloridu isopropyl *L*-leucinátu byla suspendována ve směsi 9 ml dichlormethanu a 3 ml isopropyl alkoholu. Suspense byla míchána při teplotě místnosti a postupně bylo přidáno 460 mg HBTU (2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorofosfát) a nakonec 0,72 ml triethylaminu. Po cca 2 hodinách míchání došlo k rozpuštění suspenze. Konverze byla sledována TLC analýzou. Po 3 h bylo přidáno 5 ml 10%-ního vodného čpavku. Po cca 5 min. míchání byla oddělena organická fáze. Vodná fáze byla extrahována 10 ml dichlormethanu. Spojené organické fáze byly odpařeny na odparek. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií na 5 g silikagelu. Eluce byla provedena dichlormethanem polarizovaným methanolem (0-15 %). Produkt byl získán jako směs dvou epimerů v množství 360 mg.

Příklad 5. Příprava (3-dimethylamino)propylamidu kyseliny 6-nor-6-allylerylgolin-8-karboxylové

20 Kyselina 6-nor-6-allylerylgolin-8-karboxylová (5,0 g) byla rozmíchána ve směsi 75 ml dichlormethanu a 35 ml isopropylalkoholu. Suspense byla míchána při teplotě místnosti a postupně bylo přidáno 2,1 g 3-(dimethylamino)propylaminu, 5,1 g triethylaminu a nakonec 7,7 g HBTU (2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorofosfát). Po 2 hodinách míchání byla kondenzace dokončena na základě TLC analýzy. Reakční směs byla 3 x promyta 30 ml 10 %-ního vodného roztoku čpavku. Organická fáze byla odpařena a zkrystalizována ze směsi ethylacetát a MTBE. Po vysušení bylo získáno 4,1 g amidu.

5

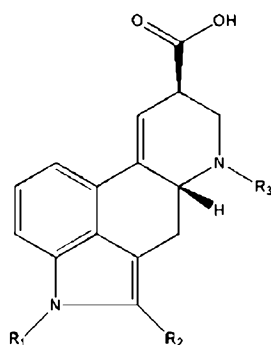


10

CC(R6)CO
$$\text{---} \left(\text{---} \right)_n \text{---} \text{N} \begin{matrix} \text{R}_7 \\ | \\ \text{R}_8 \end{matrix}$$

15

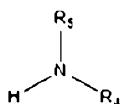
kondenzací kyseliny obecného vzorce II



(II) ,

kde substituenty R_1 , R_2 a R_3 mají výše uvedený význam,

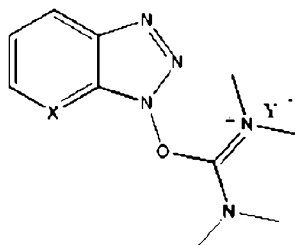
s aminem obecného vzorce III



(III) ,

kde substituenty R_4 a R_5 mají výše uvedený význam,

vyznačený tím, že se jako kondenzační činidlo použije činidlo na bázi tetramethyluroniových solí obecného vzorce IVa



(IVa) ,

kde X znamená CH nebo N a anion Y znamená tetrafluorborát, nebo hexafluorfosfát, nebo halogenid

a reakce se provádí v rozpouštědle, kterým je alifatický alkohol nebo směs alifatického alkoholu a inertního rozpouštědla, kterým je halogenovaný uhlovodík, toluen nebo ethylacetát a/nebo jejich směsi.

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačený tím**, že se reakce provádí v přítomnosti terciálního aminu.

3. Způsob podle nároku 2, **vyznačený tím**, že terciálním aminem je triethylamin, ethyldiisopropylamin a/nebo pyridin.

4. Způsob podle nároku 1, **vyznačený tím**, že alifatickým alkoholem je primární, nebo sekundární a/nebo terciální alkohol.
5. Způsob podle nároku 4, **vyznačený tím**, že primárním alkoholem je ethanol, nebo *n*-propanol, nebo *n*-butanol a/nebo isobutylalkohol.
- 5 6. Způsob podle nároku 4, **vyznačený tím**, že sekundárním alkoholem je isopropylalkohol a/nebo 2-butanol.
7. Způsob podle nároku 4, **vyznačený tím**, že terciálním alkoholem je terciální butanol.
8. Způsob podle nároku 1, **vyznačený tím**, že se kondenzační reakce provádí při teplotě od -10 do 60 °C, s výhodou při teplotě okolí.
- 10 9. Způsob podle nároku 1, **vyznačený tím**, že se kondenzační činidlo přidá k míchané směsi kyseliny obecného vzorce II a aminu obecného vzorce III ve směsi isopropylalkoholu a dichlormethanu a potom se přidá terciální amin.