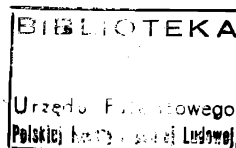


C04d 57/02



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 43825

Kl. 12 p, 10

Sandoz A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania 1-hidroksybutylamidu-2' kwasu 1-metylolizerginowego

Patent trwa od dnia 31 stycznia 1959 r.

Pierwszeństwo: 7 marca 1958 r. (Szwajcaria).

Stwierdzono, że 1-hidroksy-butylamid-2' kwasu 1-metylo-lizerginowego, o wzorze 1, otrzymać można działając na 1'-hydroksybutylamid-2' kwasu lizerginowego o wzorze 2, amidkiem potasowca w cieplem amoniaku i przeprowadzając utworzoną sól potasowcową w obecności tego samego rozpuszczalnika za pomocą jodku metylowego. Możliwości zmiany cząsteczki kwasu lizerginowego i jego pochodnych przy pomocy reakcji podstawienia są bardzo ograniczone.

Reakcje chemiczne napotykają na duże trudności, spowodowane łatwym rozkładem cząsteczki, wrażliwością na środki utleniające, na odczynniki kwaśne, a nawet na działanie tlenu powietrza i światła oraz łatwością tworzenia izomerów. Zwłaszcza nie udało się dotychczas wprowadzić dodatkowe grupy alkilowe do cząsteczki kwasu lizerginowego, ponieważ przy stosowaniu znanych metod alkilowania

za pomocą haloidków alkilowych następuje bardzo łatwo czwartorzędowanie atomu azotu w położeniu 6.

Obecnie stwierdzono, że 1'-hydroksy-butylamid-2' kwasu lizerginowego można metylować przy azocie indolowym przez reakcję z amidem potasowca, np. amidem potasu, w cieplem amoniaku i traktowanie utworzonej soli potasowej w obecności tego samego rozpuszczalnika haloidkiem metylu, np. jodkiem metylu. Amid potasowca wytwarza się korzystnie w roztworze reakcyjnym, np. rozpuszcza się potasowiec, np. potas w cieplem amoniaku i otrzymany roztwór utlenia znanymi sposobami, np. przez dodanie azotanu żelazowego. Następnie dodaje się pochodną kwasu lizerginowego o wzorze 2 i zadaje mieszaninę krótki czas po rozpuszczeniu haloidkiem metylowym, najlepiej jodkiem metylu. Należy przy tym, zarówno amid potasowca, jak również halo-

idek metylu, stosować w niedużym nadmiarze, najwyżej dwukrotnym, w celu uniknięcia reakcji ubocznych. Następnie odparowuje się amoniak, a pozostałość wytrząsa dwuskładnikowym rozpuszczalnikiem, np. chloroformem z wodą. Pozostała po odparowaniu chloroformu mieszaninę zasad rozdziela się chromatograficznie stosując tlenek glinowy jako adsorbent, przy czym żądany produkt eluuje się chloroformem, albo mieszaniną zawierającą chloroform i etanol i oczyszcza przez przekrystalizowanie.

Nowa pochodna kwasu lizerginowego metylowana przy azocie indolowym posiada w temperaturze pokojowej postać krystaliczną. Daje ona reakcje barwne van Urk'a i Keller'a w odcieniach, które wyraźnie różnią się od odpowiednich reakcji produktu wyjściowego.

Otrzymany sposobem według wynalazku 1'-hydroksybutylamid-2' kwasu 1-metylolizerginowego odznacza się działaniem hamującym wydzielanie serotoniny. Związek ten można stosować w lecznictwie w stanach patologicznych połączonych ze zwiększeniem wydzielania serotoniny, jak np. w przypadku carcinoid jelita cienkiego. Okazało się bowiem, że przy niektórych stanach chorobowych obraz symptomu wywołany jest przez zwiększone wydzielanie serotoniny wskutek chorobowej przemiany. Jako przykład można przytoczyć carcinoid jelita cienkiego u człowieka. Nazwa „carcinoid” oznacza, że chodzi tu tylko o szybki rozrost tkanek, jednak dobrotliwy i różniący się tak pod względem patohistologicznym, jak również w przebiegu wywołanej choroby zasadniczo od carcinomen. Carcinoid jelita cienkiego działa zwłaszcza na te komórki, które już w procesie fizjologicznym wytwarzają serotoninę w jelicie. Carcinoid jelita cienkiego występujący jako wybujały rozrost tkanki, wytwarza w nadmiernym stopniu serotoninę, która z jelita dostaje się do ogólnego obiegu wywołując zakłócenia przekrwienia oraz zakłócenie w działaniu jelit (diarrhoe, kurcze jelit).

Serotonina jest substancją o działaniu fizjologicznym znajdującą się w różnych organach, zwłaszcza w mózgu, płucach, itd. Z tego powodu znajduje środek wytworzony sposobem według wynalazku zastosowanie do leczenia schorzeń psychicznych oraz w stanach alergicznych i zapalnych. W poniższym przy-

kładzie, który służy do objaśnienia wynalazku, jednak w żadnym wypadku nie stanowi ograniczenia wynalazku, podaje się temperatury w stopniach Celsjusza.

Przykład: 0.9 g potasu rozpuszcza się w 500 ml ciekłego amoniaku, utlenia azotanem żelazowym do amidu potasu i następnie rozpuszcza w tej mieszaninie 4.85 g 1'-hydroksy-butylamid-2' kwasu lizerginowego. Po 15 minutach dodaje się do zabarwionego żółto roztworu 4.1 g jodku metylowego rozpuszczonego w 5 ml eteru i pozostawia roztwór w ciągu dalszych 30 minut w temperaturze -60° . następnie odparowuje się ciekły amoniak i wytrząsa suchą pozostałość wodą i chloroformem. Mieszaninę zasad pozostałą po odparowaniu chloroformu rozdziela się chromatograficznie na kolumnie z 250 g tlenku glinowego i 1'-hydroksy-butylamid-2' kwasu 1-metylolizerginowego wypłukuje się chloroformem oraz mieszaniną złożoną z chloroformu i 0,2% etanolu. 1'-hydroksy-butylamid-2' kwasu 1-metylolizerginowego krystalizuje w chloroformie w postaci blaszek, topniejących w temperaturze $194-196^{\circ}$. $[\alpha]_D^{20} = -45^{\circ}$ ($c = 0.5$ w pirydynie).

Reakcja barwna Keller'a: reakcja słabsza niż materiału wyjściowego, niebieskie zabarwienie, o słabym odcieniu czerwonym. Substancja tworzy obojętny winian, który po przekrystalizowaniu w metanolu zawiera 1 mol metanolu krystalizacyjnego. Temperatura topnienia nie jest charakterystyczna. Produkt zaczyna topnieć w temperaturze od 110° $[\alpha]_D^{20} = -50^{\circ}$ (w wodzie).

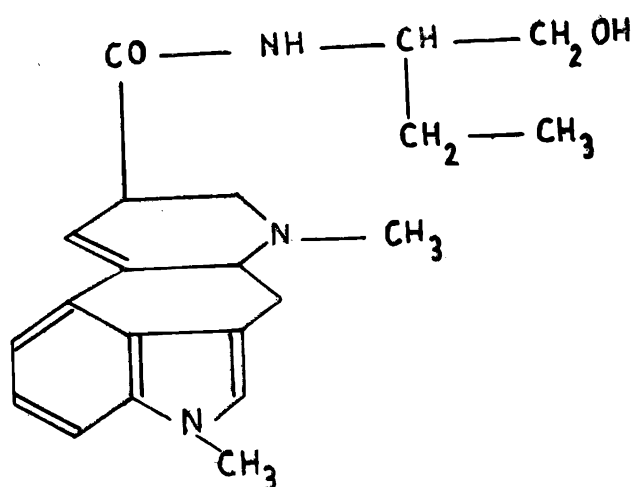
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 1'-hydroksybutylamid-2' kwasu 1-metylolizerginowego, o wzorze 1, znamieny tym, że 1'-hydroksybutylamid-2' kwasu lizerginowego, o wzorze 2 zadaje się amidem potasowca w ciekłym amoniaku, a utworzoną sól potasowcową wprowadza się w reakcję z jodkiem metylowym, w tym samym rozpuszczalniku.

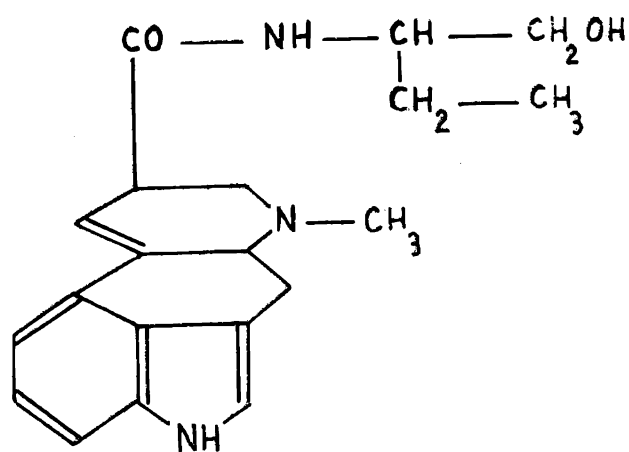
Sandoz A. G.

Zastępca: dr Andrzej Au,

rzecznik patentowy



Wzór 1



Wzór 2