



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

246643

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 04 03 85
(21) PV 1497-85

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 457/06

(40) Zveřejněno 13 03 86

(45) Vydáno 16 11 87

(75)

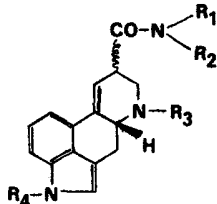
Autor vynálezu

STUHLÍK JOSEF ing., HRABYNĚ, CVAK LADISLAV ing.,
KEJZLAROVÁ JANA RNDr., SCHREIBEROVÁ MAGDALENA, KRAJÍČEK ALOIS PhMr.,
OPAVA, ČERNÝ ANTONÍN RNDr. CSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy substituovaných amidů kyseliny lysergové a jejich derivátů

Způsob přípravy substituovaných amidů
kyseliny lysergové a jejich derivátů
obecného vzorce I

rylamidochloridu a terciárního aminu.



ve kterém

R₁ - značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo 1-hydroxy-2-alkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku,

R₂ - značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku,

R₃ - značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

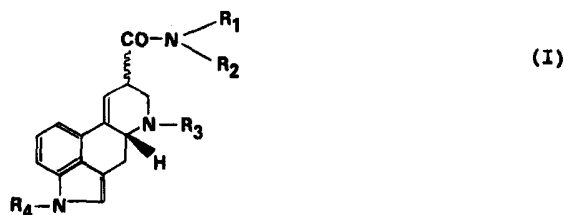
R₄ - značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Podle vynálezu se vyrábějí amidy kyseliny lysergové a jejich substitučních derivátů. Jsou to látky fyziologicky účinné, zejména S-(+)-1-butanol-2-amid kyseliny lysergové (metylergometrin) má velký terapeutický význam.

Postupem podle vynálezu se tyto látky vyrábějí kondenzací kyseliny lysergové nebo jejich substitučních derivátů s aminem za přítomnosti fenyl-N-fenylfosfor-

246643

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



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,
 R_2 - značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku,
 R_3 - značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
 R_4 - značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Shora uvedené amidy mají významné farmakodynamické účinky a některé nacházejí uplatnění v terapeutické praxi. Způsobů přípravy těchto amidů byla již v minulosti věnována značná pozornost (viz např. přehledné články: J. Org. Chem. 24, 368 /1959/, Eur. J. Med. Chem. 13, 373 /1978/), avšak stále je žádoucí jednoduchá metoda, která by poskytovala vysoké výtěžky.

Vychází látkou pro přípravu výše uvedených amidů je kyselina d-lysergová a její deriváty. Pro kondenzaci kyseliny lysergové s aminy byly různými autory navrženy.

metoda azidová (Helv. Chim. Acta 38, 421 /1955/)

metoda chloridová (Experimentia 17, 206 /1961/)

metoda smíšeného anhydridu kyseliny sírové (J. Org. Chem. 24, 368 /1959/)

metoda smíšeného anhydridu kyseliny trifluoroctové (pat. USA 27 36 728)

metoda karbonylimidazolová (Coll. Czech. Chem. Commun. 27, 1585 /1962/)

metoda dicyklohexylkarbodiimidová (Planta Med. 6, 395 /1958/)

chlormravenčanová metoda (Belg. pat. 633 683)

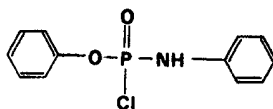
oxalylchloridová metoda (pat. MSR 25 57 792)

dicyklohexylkarbodiimidová-N-hydroxybenztriazolová metoda (Experimentia 33, 881 /1977/)

a jiné metody.

Všechny poskytují, zejména při provedení ve větším měřítku, neuspokojivé výsledky. Příčinou jsou někdy citlivé reakční podmínky, např. u metody chloridové a smíšených anhydridů. Tyto metody poskytují uspokojivé výtěžky jen v případě kyseliny dihydrolysergové, která je mnohem stálejší. Jindy je příčinou obtížné odstraňování vedlejšího produktu vznikajícího z kondenzačního činidla (metody dicyklohexylkarbodiimidové, karbonylimidazolové) a nebo nutnost použít rozpouštědlo, které se z reakční směsí těžko odstraňuje (dimetylformamid).

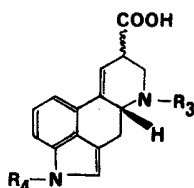
Nyní bylo nalezeno, že k přípravě substituovaných amidů shora uvedených kyselin lze výhodně použít jako kondenzační činidlo fenyl-N-fenylfosforylamidochlorid vzorce III



Toto činidlo je látka snadno dostupná z levných a běžných surovin (viz Synthesis 1976, 185) a bylo použito k přípravě anhydridů karboxylových kyselin (Synthesis 1981, 218) a peptidů (Synthesis 1982, 288).

Výhodou použití činidla vzorce III k přípravě substituovaných amidů kyseliny lysergové je možnost pracovat v běžných nízkovroucích rozpouštědlech za labor. teploty a dále to, že vedlejší produkt, vznikající z kondenzačního činidla, je kyselina, kterou lze snadno odstranit extrakcí vodným roztokem hydroxidu.

Postupem podle vynálezu se kyselina obecného vzorce II



ve kterém R_3 , R_4 mají výše uvedený význam, nasuspenduje nebo se rozpustí ve vhodném organickém rozpouštědle (dichlormetan, chloroform, aceton, acetonitril), přidají se minimálně dva ekvivalenty vhodné báze (triethylamin, pyridin), minimálně jeden ekvivalent aminu obecného vzorce IV



ve kterém R_1 a R_2 mají výše uvedený význam, a minimálně jeden ekvivalent činidla vzorce III.

Reakci je možno provádět v rozmezí teplot 0°C až teplota varu použitého rozpouštědla, a výhodou avšak při teplotě místnosti.

Po reakci se reakční směs zpracuje běžným způsobem.

Postup podle vynálezu blíže vysvětlí následující příklady.

Příklad 1

10 g kyseliny lysergové se nasuspenduje do 10 ml dichlormetanu, přidá se 10 ml triethylaminu a suspenze se 10 minut míchá při laboratorní teplotě. Potom se přidá 12 g fenyl-N-fenylfosforylamidochloridu a 4 g S-(+)-2-amino-1-butanolu.

Po 1 hodině míchání se reakční směs vyextrahuje dvakrát 50 ml 5% vodného roztoku hydroxidu sodného a jedenkrát 20 ml vody. Organická fáze se vysuší síranem sodným a zahustí se na odparek. Získá se 12,5 g surového metylergometrinu, který se čistí běžným způsobem.

P ř í k l a d 2

10 g kyseliny lysergové se nasuspenduje do 100 ml acetonu, přidá se 10 ml triethylaminu a suspenze se míchá 10 minut při laboratorní teplotě. Potom se přidá 12 g fenyl-N-fenylfosforylamidochloridu a 10 ml 26% vodného amoniaku.

Po 1 hodině míchání se roztok zahustí na medovitý odparek, který se rozpustí v 50 ml chloroformu a extrahuje se dvakrát 50 ml 5% vodného roztoku hydroxidu sodného a jedenkrát 20 ml vody. Organická fáze se vysuší a zahustí se na odparek. Získá se 10,2 g surového amidu kyseliny lysergové, který se čistí běžným způsobem.

P ř í k l a d 3

10 g kyseliny lysergové se nasuspenduje do 100 ml dichlormetanu a kondenzuje postupem dle příkladu 1 s diethylaminem.

Po izolaci a čištění se získá 8,6 g (72 % teorie) diethylamidu kyseliny lysergové.

P ř í k l a d 4

Postupem podle příkladu 1 se kondenzuje 2,8 g (10 mmol) 6-etyl lysergové kyseliny s 10 mmol S-(+)-2-amino-1-butanolu.

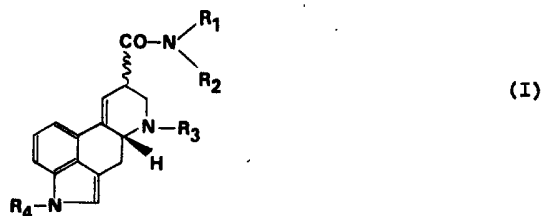
Získáno 1,9 g (57,6 % teorie) 6-etyl metylergometrinu.

P ř í k l a d 5

Postupem podle příkladu 1 se kondenzuje 0,56 g (2 mmol) 1-metyl lysergové kyseliny s 2 mmol +2aminopropanolu za vzniku 1-metyl-ergometrinu. Získáno 0,42 g (64,6 % teorie).

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

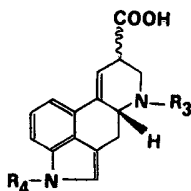
1. Způsob přípravy substituovaných amidů kyseliny lysergové obecného vzorce I



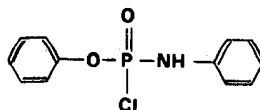
ve kterém

- R₁ - značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo 1-hydroxy-2-alkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku,
- R₂ - značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku,
- R₃ - značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
- R₄ - značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku

vyznačující se tím, že se kyselina obecného vzorce II

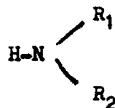


ve kterém R_3 a R_4 mají výše uvedený význam, uvede v rozpouštědle do reakce s fenyl-
-N-fenylfosforylamidochloridem vzorce III



(III)

a aminem vzorce IV



(IV)

ve kterém R_1 a R_2 mají výše uvedený význam v přítomnosti báze.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se jako báze používá terciárního organického aminu jako triethylaminu nebo pyridinu.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se jako rozpouštědlo používá dichlormetan, chloroform, aceton nebo acetonitril a nebo jejich směs.

4. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se reakce provádí v rozmezí teplot 0°C až teplota varu použitého rozpouštědla, s výhodou při teplotě místnosti.

5. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se reakce provede za použití reakčních komponent II, III a IV a terciárního organického aminu v molárním poměru 1 : 1,1 : 1,1 : 2,2 až 3,3.