

Opis wydano drukiem dnia 24 września 1963 r.



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47157

Kl. 12 p. 10
Kl. internat. C 07 d

Sandoz A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu dwuhydrolizergowego

Patent trwa od dnia 11 lutego 1961 r.

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania nowych pochodnych kwasu dwuhydrolizergowego, o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza niższą grupę alkilową lub aralkilową, R_2 wodór, niższą grupę alkilową, a R_3 grupę alkilową, hydroksyalkilową lub cykloalkilową, lub też R_2 razem z R_3 oznaczają resztę alkilową zawierającą najwyżej 5 atomów węgla w łańcuchu prostym. W tym celu pochodne kwasu lizergowego, o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 posiadają wyżej podane znaczenia, poddaje się redukcji. Redukcja pochodnych kwasu lizergowego do odpowiednich pochodnych kwasu dwuhydrolizergowego odbywa się za pomocą katalitycznie pobudzonego wodoru. Odpowiednimi katalizatorami są metale 8 grupy układu okresowego, jak na przykład pallad, rod, platyna lub mikiel.

Uwodornienie można prowadzić w temperaturze pokojowej lub nieco podwyższonej przy stosowaniu ciśnienia lub bezciśnieniowo. Jako rozpuszczalniki dla uwodornienia katalitycznego

można stosować alkohole alifatyczne, kwas octowy, ester etylowy kwasu octowego, dioksan lub ich mieszaniny z wodą.

Do redukcji stosować można pochodne kwasu lizergowego o wzorze 2 w postaci zasady lub w postaci odpowiednich soli kwasów organicznych lub nieorganicznych.

Sposób przeprowadza się następująco: do roztworu pochodnej kwasu lizergowego o wzorze 2, na przykład dwumaleinianu (+)-butanoloattidu-(2') kwasu D-lizergowego w 40%-owym dioksanie dodaje się chlorku palladowego w wodnym roztworze kwasu solnego (1–10% palladu w stosunku do naważki użytej pochodnej kwasu lizergowego) i wykióca się w ciągu godziny w temperaturze pokojowej, korzystnie przy nieznacznych nadciśnieniu, z wodorem aż do ustania pochłaniania wodoru. Następnie odsąca się katalizator, zagęszcza przesącz do małej objętości i wytrząsa pozostałość z dwuwęglanem sodowym, węglanem sodowym lub roztworem wodorotlenku sodowego.

wego oraz z nie mieszącym się z wodą rozpuszczalnikiem, jak na przykład z chloroformem. Oczyszczanie produktu końcowego odbywa się przez krystalizację lub adsorpcję chromatograficzną.

Otrzymane sposobem według wynalazku nowe pochodne kwasu dwuhydrolizergowego są w temperaturze pokojowej bezbarwnymi, bardzo łatwo krystalizującymi substancjami. Są to związki zasadowe, które tworzą z nieorganicznymi i organicznymi kwasami trwałe, bardzo pięknie krystalizujące sole.

Z barwnym odczynnikiem Kellera (kwas octowy lodowaty zawierający chlorek żelazowy i stężony kwas siarkowy) dają charakterystyczne zabarwienie zależne od rodzaju podstawników R_1 .

Otrzymane sposobem według wynalazku nowe związki odznaczają się silnym działaniem hamującym wobec serotoniny. Tak na przykład już przez podskórne podawanie 50 $\mu\text{g/kg}$ butanoloamidu-(2') kwasu 1-metylo-9,10-dwuhydro-D-lizergowego powoduje się zahamowanie wywołanych przez serotoninę obrzęków łąp u szczurów. Z tego powodu nowe związki nadają się do stosowania terapeutycznego przy schorzeniach artretycznych, alergicznych i zapalnych. Prócz tego wskazane jest kliniczne stosowanie tych związków w takich przypadkach, w których wytwarzanie serotoniny przez układ enterochromafinowy (zespół karcinoidalny) jest nienormalnie podwyższone. Serotonina jest substancją fizjologicznie czynną, która występuje w rozmaitych narządach, a szczególnie w mózgu, nowe związki nadają się więc także do stosowania w schorzeniach psychicznych.

Związki wyjściowe o wzorze 1 są częściowo nowe i mogą być otrzymywane następującymi sposobami:

Pochodną kwasu lizergowego o ogólnym wzorze 3, w którym R_2 i R_3 posiadają to samo znaczenie jak we wzorze 1, traktuje się w cieplem amoniaku amidkiem metalu alkalicznego, a otrzymaną sól metalu alkalicznego w tym samym rozpuszczalniku łączy się z organicznym związkiem chlorowcowym o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 posiada takie samo znaczenie jak we wzorze 1, a Hal — oznacza brom lub jod.

Lub hydrazyd kwasu lizergowego o ogólnym wzorze 5, w którym R_1 posiada wyżej podane znaczenie, przeprowadza się w azydek, który następnie poddaje się reakcji z aminą o ogólnym wzorze 6, w którym R_2 i R_3 posiadają to samo znaczenie jak we wzorze 1.

W następujących przykładach, które wyjaśniają wynalazek, nie ograniczając jednak w żadnej mierze jego zakresu, temperatury podane są w stopniach Celsjusza. Temperatury topnienia są skorygowane.

Przykład I. (+)-butanoloamid-(2') kwasu 1-metylo-9,10-dwuhydro-D-lizergowego.

Do 35 g roztworu dwumaleinianu (+)-butanoloamidu-(2') kwasu 1-metylo-D-lizergowego w 2,5 litrach 40%-owego dioksanu dodaje się 8 ml roztworu chlorku palladowego (otrzymanego ze 100 g chlorku palladowego, 300 ml 2n HCL i 200 ml wody) i wytrząsa się z wodorem pod ciśnieniem 60 atm w temperaturze pokojowej aż do ustania pochłaniania wodoru. W dalszym ciągu, odsącza się katalizator, przesącz zagęszcza się do małej objętości i pozostałość wytrząsa się z rozcieńczonym wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodowego i chloroformem. Zagęszczony do około 20 ml roztwór chloroformowy traktuje się około 100–200 ml eteru, przy czym wykrystalizowuje (+)-butanoloamid-(2') kwasu 1-metylo-9,10-dwuhydro-D-lizergowego w postaci bezbarwnych graniastosłupów, o temperaturze topnienia $235\text{--}237^\circ$ $[\alpha]_D^{20} = 156^\circ$ ($c = 0,5$ w pirydynie). Barwna reakcja Kellera: niebieska.

Winian: Do roztworu 5,2 g kwasu D-winowego w 30 ml metanolu dodaje się roztwór 23,5 g (+)-butanoloamidu-(2') kwasu 1-metylo-9,10-dwuhydro-D-lizergowego w 320 ml wrzącego metanolu. Po dodaniu 500 ml eteru i ochłodzeniu do temperatury 0° krystalizuje winian w postaci bezbarwnych igieł o nieostrej oraz niecharakterystycznej temperaturze topnienia 135° . $[\alpha]_D^{20} = 50^\circ$ ($c = 0,5$ w wodzie).

W analogiczny sposób jak opisano w przykładzie I otrzymuje się następujące związki:

Przykład II. (L)-propanoloamid-(2') kwasu 1-benzylo-9,10-dwuhydro-D-lizergowego.

Graniastosłupy z mieszaniny chloroformu i eteru, temperatura topnienia 215° $[\alpha]_D^{20} = -114^\circ$ ($c = 0,5$ w pirydynie). Barwna reakcja Kellera: oliwkowozielona.

Przykład III. Metyloamid kwasu 1-metylo-9,10-dwuhydro-D-lizergowego.

Dwumaleinian: Igły z etanolu, temperatura topnienia $130\text{--}131^\circ$ $[\alpha]_D^{20} = -71,5^\circ$ ($c = 0,5$ w 50-procentowym etanolu).

Barwna reakcja Kellera: niebieska.

Substancję wyjściową, metyloamid kwasu 1-metylo-D-lizergowego otrzymuje się przez traktowanie metyloamidu kwasu D-lizergowego w cieplem amoniaku amidem potasowym,

a wytworzoną sól potasową poddaje się reakcji z jodkiem metylu.

Dwumaleinian: Temperatura topnienia 197—190° (rozkład) z etanolu $[\alpha]_D^{20} = +23^\circ$ ($c = 0,2$ w 50-procentowym etanolu).

Przykład IV. Etyloamid kwasu 1-metylo-9,10-dwuhydro-D-lizergowego.

Graniastosłupy z mieszaniny chloroformu i eteru, temperatura topnienia 259—260°. $[\alpha]_D^{20} = -128^\circ$ ($c = 0,5$ w pirydynie).

Barwna reakcja Kellera: niebieska.

Przykład V. Dwupropyloamid kwasu 1-metylo-9,10-dwuhydro-D-lizergowego.

Graniastosłupy z mieszaniny eteru i eteru naftowego, temperatura topnienia 126—127°. $[\alpha]_D^{20} = -105^\circ$ ($c = 0,5$ w pirydynie).

Barwna reakcja Kellera: niebieska. Substancję wyjściową, dwupropyloamid kwasu 1-metylo-D-lizergowego otrzymuje się przez traktowanie dwupropyloamidu kwasu D-lizergowego w ciekłym amoniaku amidem sodowym i metylowanie otrzymanej soli sodowej za pomocą jodku metylu.

Dwumaleinian: Temperatura topnienia 207—209° (rozkład) z etanolu. $[\alpha]_D^{20} = +13^\circ$ ($c = 0,2$ w 50 procentowym etanolu).

Przykład VI. Piperydyd kwasu 1-metylo-9,10-dwuhydro-D-lizergowego.

Dwumaleinian: Igły z etanolu, temperatura topnienia 201—203°. $[\alpha]_D^{20} = -71^\circ$ ($c = 0,5$ w 50 procentowym etanolu).

Barwna reakcja Kellera: niebieska.

Substancję wyjściową, piperydyd kwasu 1-metylo-D-lizergowego otrzymuje się w ten sposób, że piperydyd w ciekłym amoniaku traktuje się amidkiem sodowym i otrzymaną sól sodową metyluje się jodkiem metylu.

Dwumaleinian: temperatura topnienia 197—199° (rozkład) z etanolu. $[\alpha]_D^{20} = -8,5^\circ$ ($c = 0,2$ w 50 procentowym etanolu).

Przykład VII. Cyklopentyloamid kwasu 1-metylo-9,10-dwuhydro-D-lizergowego.

Graniastosłupy z octanu etylu, temperatura topnienia 248—249° $[\alpha]_D^{20} = -130^\circ$ ($c = 0,5$ w pirydynie). Barwna reakcja Kellera: niebieska. Substancję wyjściową, cyklopentyloamid kwasu 1-metylo-D-lizergowego, otrzymuje się w ten sposób, że hydrazyd kwasu 1-metylo-D-lizergowego przeprowadza się w azydek i ten łączy się z cyklopentyloaminą.

Graniastosłupy z octanu etylu, temperatura topnienia 163—165° $[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$ ($c = 0,2$ w pirydynie).

Hydrazyd kwasu 1-metylo-D-lizergowego otrzymuje się przez rozszczepienie racemicznej 1-metyloergotaminy przy pomocy hydrazyny, rozdzielenie otrzymanych racemicznych hydrazydów kwasu 1-metylo-izolizergowego na optyczne antypody i przegrupowanie postaci D w hydrazyd kwasu 1-metylo-D-lizergowego. Graniastosłupy z etanolu, temperatura topnienia 194—195° $[\alpha]_D^{20} = +14^\circ$ ($c = 0,5$ w pirydynie).

Przykład VIII. L-Propanoloamid-(2') kwasu 1-metylo-9,10-dwuhydro-D-lizergowego.

Do roztworu 10 g L-propanoloamidu-(2') kwasu 1-metylo-D-lizergowego w 500 ml 40-procentowego dioksanu dodaje się 2,6 ml roztworu chlorku palladowego (otrzymanego z 100 g chlorku palladowego, 300 ml $2n\text{ HCl}$ i 200 ml wody) i wytrząsa się z wodorem pod ciśnieniem 60 atm w temperaturze pokojowej aż do ustania pochłaniania wodoru. W dalszym ciągu odsąca się katalizator, przesącz zagęszcza do bardzo małej objętości i wytrąca pozostałość wodnym roztworem rozcieńczonego ługu sodowego i chloroformem. Roztwór chloroformowy suszy się siarczanem sodowym i oddziela od rozpuszczalnika. Tak otrzymany surowy produkt oczyszcza się chromatograficznie na kolumnie z 40 g tlenku glinowego, przy czym biały L-propanoloamid-(2') kwasu 1-metylo-9,10-dwuhydro-D-lizergowego wymywa się z przesączu chloroformem. Graniastosłupy o temperaturze topnienia 214—217°. $[\alpha]_D^{20} = -129^\circ$ ($c = 0,5$ w pirydynie). Barwna reakcja Kellera: niebieska.

Przykład IX. n-Propyloamid kwasu 1-metylo-9,10-dwuhydro-D-lizergowego.

Do roztworu 1,0 g n-propyloamidu kwasu 1-metylo-D-lizergowego w 20 ml lodowatego kwasu octowego i etanolu dodaje się 0,1 g platyny i wytrząsa w temperaturze pokojowej pod normalnym ciśnieniem z wodorem, aż pochłanianie wodoru praktycznie ustanie. Następnie odsąca się katalizator i przesącz wytrząsa się z wodnym roztworem węgla sodowego i chloroformem. Po odparowaniu roztworu chloroformowego otrzymaną pozostałość przekształtuje się z octanu etylu. Temperatura topnienia 252—253°. $[\alpha]_D^{20} = -121^\circ$ ($c = 0,5$ w pirydynie). Barwna reakcja Kellera: niebieska.

Substancję wyjściową, n-propyloamid kwasu 1-metylo-D-lizergowego otrzymuje się przez przeprowadzenie hydrazidu kwasu 1-metylo-D-lizergowego w azydek w zwykły sposób,

działaniem kwasu azotowego i ten łączy się z n-propyloaminą. Dwumaleinian daje z acetonu igły o temperaturze topnienia 141° . $[\alpha]_D^{20} = +51^{\circ}$ ($c = 0,5$ w mieszaninie etanol/woda 1:1).

Przykład X. n-Butyloamid kwasu 1-metylo-9,10-dwuhydro-D-lizergowego.

Do roztworu 1,0 g n-butyloamidu kwasu 1-metylo-D-lizergowego (graniastosłupy z etanolu, temperatura topnienia $190-192^{\circ}$). W 100 ml octanu etylu dodaje się 0,5 platyny i wytrząsa się w temperaturze pokojowej, pod normalnym ciśnieniem z wodorem, aż do praktycznego ustania pochłaniania wodoru. Następnie odsąca się katalizator i wytrząsa się przesącz z wodnym roztworem węglanu sodowego. Pozostały po odparowaniu fazy organicznej surowy produkt przekształca się z octanu etylu. Temperatura topnienia 232° $[\alpha]_D^{20} = -121^{\circ}$ ($c = 0,5$ w pirydynie).

Barwna reakcja Kellera: niebieska.

Dwumaleinian: igły z mieszaniny etanolu i eteru, temperatura topnienia $158-160^{\circ}$. Stosowany jako produkt wyjściowy n-butyloamid kwasu 1-metylo-D-lizergowego otrzymuje się w sposób podany w przykładzie IX.

Przykład XI. 1-metylo-9,10-dwuhydro-n-amyloamid.

Roztwór 1,0 g n-amyloamidu kwasu 1-metylo-D-lizergowego w 100 ml metanolu wytrząsa się z wodorem wraz z 1,0 g katalizatora palladowego na nośniku z tlenku glinu, w temperaturze pokojowej i pod normalnym ciśnieniem, aż do ustania pochłaniania wodoru. Następnie odsąca się katalizator, odparowuje przesącz do suchości i pozostałość krystalizuje z octanu etylu. Związek krystalizuje w postaci graniastosłupów o temperaturze topnienia 223° . $[\alpha]_D^{20} = -120^{\circ}$ ($c = 0,5$ w pirydynie).

Barwna reakcja Kellera: niebieska.

Dwumaleinian: igły z etanolu/eteru, temperatura topnienia $177-179^{\circ}$.

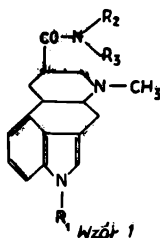
Stosowany jako materiał wyjściowy n-amyloamid kwasu 1-metylo-D-lizergowego otrzymuje się w sposób podany w przykładzie IX. Powstaje dwumaleinian, który krystalizuje z etanolu w postaci igieł. Temperatura topnienia $182-183^{\circ}$. $[\alpha]_D^{20} = +43^{\circ}$ ($c = 0,5$ w mieszaninie etanol/woda 1:1).

Zastrzeżenie patentowe

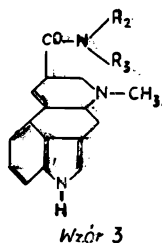
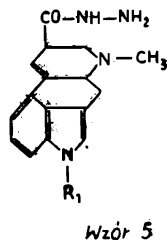
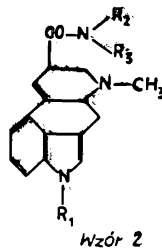
Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu dwuhydrolizergowego o wzorze 1, w którym R_1 oznacza niższą grupę alkilową lub aralkilową, R_2 — wodór lub niższą grupę alkilową, R_3 grupę alkilową, hydroksyalkilową lub cykloalkilową, a R_2 i R_3 razem oznaczają resztę alkilenową zawierającą najwyżej 5 atomów węgla w prostym łańcuchu, znamienne tym, że pochodną kwasu lizergowego o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 posiadają wyżej podane znaczenie, poddaje się redukcji.

Sandoz A. G.

Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



Hał — R,
Wzór 4



NH — R₂
R₃
Wzór 6

