



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 27. I. 1962 (P 98 163)

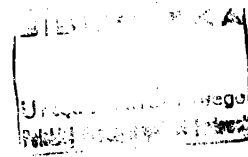
Pierwszeństwo: 30. I 1961 dla zastrz. 2
03. II 1961 dla zastrz. 3
16. II 1961 dla zastrz. 4
03. III 1961 dla zastrz. 5
07. XI 1961 dla zastrz. 6
Szwajcaria

Opublikowano: 20. X. 1964

Kl. 12 p 10

MKP C 07 d 57/02

UKD



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

Sposób wytwarzania nowych podstawionych przy azocie
indolowym amidów szeregu kwasu lizergowego
i dwuhydrolizergowego

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych podstawionych przy azocie indolowym amidów kwasu lizergowego i dwuhydrolizergowego o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę alkilową, alkenylową lub aralkilową, R_2 i R_3 — wodór, grupę alkilową, hydroksyalkilową, aralkilową lub cykloalkilową, albo R_2 i R_3 oznaczają razem łańcuch alkilenowy, zawierający najwyżej 5 atomów węgla w łańcuchu prostym natomiast, xy oznaczają grupę $-CH=$ lub $-CH_2-CH$, charakteryzującego się tym, że podstawiony przy azocie indolowym kwas lizergowy lub dwuhydrolizergowy o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i xy mają wyżej podane znaczenie przeprowadza się za pomocą trójtlenku siarki w bezwodnik mieszany, który poddaje się reakcji z aminą o ogólnym wzorze 3, przy czym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, lub że hydrazyd o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 i xy mają wyżej podane znaczenie przeprowadza się w azydek, a związek ten poddaje się reakcji z aminą o ogólnym wzorze 3.

Praktycznie przeprowadza się sposób według wynalazku następująco: rozpuszcza się bez dostępu wilgoci 1 mol soli alkalicznej związku o wzorze 2 w roztworze 2 moli trójtlenku siarki w acetonitrylu lub dwualkiloformamidzie, zwłaszcza dwumetyloformamidzie. Mieszaninę pozostawia się w ciągu kilku minut przy temperaturze -30° do $+20^\circ$ i zadaje powstały bezwodnik

2

3 — 5 molami aminy o wzorze 3, celowo rozcieńczonej uprzednio wyżej podanym rozpuszczalnikiem. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się następnie przez dalszych kilka minut w spokoju.

W celu dalszego przerobu związek kompleksowy z trójtlenkiem siarki rozkłada się przy niskiej temperaturze wodą, a otrzymany mniej lub więcej klarowny roztwór wytrząsa się z rozpuszczalnikiem nie mieszającym się z wodą, zwłaszcza z estryem etylowym kwasu octowego. Po wysuszeniu wyciągu w estrye etylowym kwasu octowego odpędza się rozpuszczalnik, a surowy produkt oczyszcza przez chromatografię i (lub) krystalizację, albo przez utworzenie soli z odpowiednim organicznym lub nieorganicznym kwasem. Można również sposób według wynalazku przeprowadzać następująco:

Rozpuszcza się hydrazyd o wzorze 4 w jednym molu uwodnionego nieorganicznego kwasu, zwłaszcza kwasu solnego i zadaje ten roztwór jednym molem azotynu sodowego w roztworze wodnym. Nadmiar azotynu sodowego nie szkodzi. Następnie wkrapla się przy niskiej temperaturze zwłaszcza przy temperaturze $0-5^\circ\text{C}$ dalszy mol nieorganicznego kwasu i miesza jeszcze kilka minut przy tej samej temperaturze. Po zakwaszeniu za pomocą roztworu kwaśnego węglanu sodowego, wytrząsa się mieszaninę reakcyjną z nie-mieszającym się z wodą rozpuszczalnikiem, zwłaszcza eterem lub benzenem. Roztwór eterowy

lub benzenowy, osuszony dokładnie nad węglanem potasowym po zagęszczeniu do małej objętości zadaje się ewentualnie co najmniej dwoma molami aminy o wzorze 3 i pozostawia mieszaninę reakcyjną w ciągu godziny lub kilka godzin w temperaturze pomiędzy 0 — 50°.

Można również postępować w ten sposób, że zawiesza się w osuszonym roztworze eterowym lub benzenowym węglan potasowy, a następnie wprowadza podczas mieszania aminę o wzorze 3. W ten sposób wystarcza mniejszy nadmiar aminy, na przykład nadmiar 10%.

Po zakończeniu reakcji wytrząsa się roztwór organiczny z wodą lub z roztworem kwaśnego węglanu sodowego, organiczny rozpuszczalnik odparowuje, a pozostałość oczyszcza za pomocą chromatografii i (lub) krystalizacji, albo przez przeprowadzenie w odpowiednią sól, zwłaszcza z kwasem maleinowym lub winowym.

Wytworzone sposobem według wynalazku amidy kwasów szeregu lizergowego lub dwuhydrolizergowego są w temperaturze pokojowej częściowo dobrze krystalizującymi związkami, które z organicznymi lub nieorganicznymi kwasami tworzą sole rozpuszczalne w wodzie, trwałe i krystaliczne w temperaturze pokojowej. Dają one z odczynnikami Keller'a dodatnią reakcję barwną.

Wiadomo było, że można wytworzyć podstawione przy azocie indolowym (położenie 1) amidy kwasu lizergowego lub dwuhydrolizergowego przez traktowanie amidów kwasu lizergowego lub dwuhydrolizergowego w ciekłym amoniaku za pomocą amidu litowców i traktowanie powstałej soli litowcowej w tym samym rozpuszczalniku za pomocą haloidków alkilowych, alkenylowych lub aralkilowych. Sposób ten pozwala jednak na uzyskiwanie bardzo różnych wydajności w zależności od stosowanych materiałów wyjściowych. Spowodowane jest to z jednej strony przez tworzenie się produktów rozkładu, a z drugiej strony przez powstawanie niepożądanych produktów ubocznych. Niepożądane produkty uboczne powstają przede wszystkim wówczas, jeżeli cząsteczka substancji wyjściowych zawiera jeszcze inne zdolne do reakcji grupy, na przykład grupy hydroksylowe lub aktywne atomy wodoru przy azocie amidowym. Jeżeli stosuje się nieuwodornione amidy kwasu lizergowego [$xy = -CH = \dot{C}$] jako substancje wyjściowe, to w wielu wypadkach podstawiony zostaje również wodór leżący w kwasie lizergowym przy węglu w położeniu 8. Na skutek tworzenia się takich produktów ubocznych trzeba stosować często przy wyizolowywaniu żądanych czystych produktów końcowych kłopotliwe procesy oczyszczania, a zwłaszcza trudną do przeprowadzania na skalę techniczną chromatografię adsorbcyjną.

Znany sposób jest poza tym w wielu wypadkach nieekonomiczny, ponieważ podstawienie w położeniu 1, trudne w technice do przeprowadzenia i często pozwalające na uzyskanie jedynie niskich wydajności, następuje w ostatnim sta-

dium syntezy, a więc przy zastosowaniu drogich substancji wyjściowych.

Sposób według wynalazku jest więc szczególnie wskazany przy wytwarzaniu omawianych związków na skalę techniczną i pozwala na uzyskiwanie dużych ilości tych preparatów racjonalnie i uzyskując dobre wydajności. Należy zwrócić uwagę przy tym na fakt, że z kwasu o wzorze 2, podstawionego w położeniu 1 lub z hydrazynu o wzorze 4, podstawionego w położeniu 1, uzyskać można rozmaite produkty końcowe. I tak na przykład hydrazyn kwasu 1-metylo-D-lizergowego przeprowadzić można w odpowiedni azidek. Związek ten można następnie, tak samo jak kwas 1-metylo-D-lizergowy poddać reakcji z mono- lub dwualkiloaminą, z hydroksyalkiloaminą, aminą cykloalifatyczną lub heterocykliczną. Tak samo można postępować oczywiście również w przypadku związków szeregu uwodornionego kwasu lizergowego [$xy = -CH_2 - \dot{C}H$].

Dalszą zaletą sposobu według wynalazku jest to, że substancje wyjściowe są łatwe do uzyskania i są stosunkowo tanie. Można je wytworzyć na przykład przez ogrzewanie podstawionego w położeniu 1 alkaloidu sporyszu, takiego jak 1-metylo-ergotamina lub 1-metylo-9, 10-dwuhydroergotamina z wodorotlenkiem baru w środowisku alkoholowym, wytrącenie jonów baru za pomocą kwasu siarkowego i przesączenie. Po zadaniu amoniakiem i zagęszczeniu przesącza krystalizuje żądany kwas podstawiony przy azocie indolowym.

Do wytwarzania hydrazyn o wzorze 4 stosować można jakiekolwiek nadające się, to znaczy nie wywołujące szkodliwych reakcji ubocznych pochodne kwasu lizergowego, na przykład ergotaminę lub nieaktywne alkaloidy uboczne, uzyskiwane przy wyizolowywaniu alkaloidów sporyszu. Takimi alkaloidami ubocznymi są na przykład ergozyna, ergokornina lub ergokryptyna. Związki te, ewentualnie po uwodornieniu w położeniu 9 i 10 części składowej kwasu lizergowego podstawia się w położeniu 1 stosując znane sposoby polegające na traktowaniu za pomocą haloidku alkilowego, alkenylowego lub aralkilowego.

Tak otrzymane podstawione w położeniu 1 pochodne kwasu lizergowego poddaje się następnie rozszczepianiu hydrazyną, w czasie którego, jeżeli nie stosuje się uwodornionych pochodnych kwasu lizergowego [$xy = -CH = \dot{C}$], potrzebne jest stosowanie protonów w celu uniknięcia racemizacji. Warunek ten można najłatwiej zrealizować, jeżeli stosuje się do reakcji sole addycyjne pochodnych kwasu lizergowego lub hydrazyny z kwasami. W tym przypadku składowa kwasowa soli dostarcza potrzebne protony. W ten sposób poddawać można reakcji chlorowodorek 1-metylo-ergotaminy z hydrazyną lub 1-metylo-ergotaminę z chlorowodorkiem hydrazyny.

Rozszczepienie za pomocą hydrazyny przeprowadzić można na przykład następująco: ogrzewa się jedną część wagową pochodnej kwasu lizergowego pod postacią soli, takiej jak na przykład chlorowodorku 1-metylo-ergotaminy z czte-

rema częściami wagowymi bezwodnej hydrazyny przez jedną godzinę przy temperaturze 90°C. Następnie rozcieńcza się mieszaninę reakcyjną korystnie za pomocą wody, oddestylowuje nadmiar hydrazyny azeotropowo z wodą i wytrząsa pozostałość z wodnym roztworem kwasu winowego i równocześnie z obojętnym nie mieszającym się z wodą rozpuszczalnikiem takim, jak na przykład chloroform lub eter. Wyosobnione w zwykły sposób zasadowe produkty reakcji po odparowaniu rozpuszczalnika oczyszcza się przez chromatografię i (lub) krystalizację.

Jeżeli stosuje się jako substancje wyjściowe uwodorniczone hydrazydy o wzorze $2[xy = -CH_2 - CH]$ nie potrzeba stosować protonów w czasie rozszczepiania za pomocą hydrazyny. Postępuje się w ten sposób, że na przykład 1-metylo- lub 1-benzylo-9, 10-dwuhydro-ergokryptynę ogrzewa się z bezwodną hydrazyną od 10 minut do 24 godzin przy temperaturze 85 — 130°C. Po ochłodzeniu, ewentualnie po dodaniu wody, sączy się, a produkt surowy oczyszcza przez krystalizację.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku wykazują silne działanie hamujące wobec serotoniny. Nadają się z tego względu jedynie do leczenia objawów artretycznych, alergicznych i zapalnych. Ponadto kliniczne stosowanie tych związków wskazane jest w takich przypadkach, przy których zwiększone jest ponad normę tworzenie serotoniny przez system enterochromafinowy (carcinoid-syndrom). Ponieważ serotonina jest substancją fizjologicznie czynną, występującą w rozmaitych organach, a zwłaszcza w mózgu związki wytworzone sposobem według wynalazku nadają się również do leczenia chorób psychicznych.

Ponadto związki wytworzone sposobem według wynalazku mogą być stosowane jako produkty pośrednie przy wytwarzaniu leków.

W niżej podanych przykładach, które objaśniają wykonanie sposobu według wynalazku, nie ograniczają jednakże wynalazku w jakiejkolwiek mierze, podano wszelkie temperatury w stopniach Celsjusza. Nie są one korygowane.

Przykład I. (+)-Butanoloamid-(2') kwasu 1-metylo-D-lizergowego.

Rozpuszcza się 1,0 g kwasu 1-metylo-D-lizergowego i 86 mg wodorotlenku litowego (89%) wstrząsając w 150 ml absolutnego metanolu, dodaje 0,5 g węgla aktywowanego, sączy przez talk, odparowuje przesącz do sucha i ogrzewa następnie dwie godziny do temperatury 80° w wysokiej próżni. Suchą sól litową kwasu 1-metylo-D-lizergowego rozpuszcza się w 30 ml dwumetyloformamidu i zadaje roztwór przy temperaturze 0° roztworem 547 mg trójtlenku siarki w 5,5 ml dwumetyloformamidu. Mieszaninę pozostawia się w ciągu 10 minut w temperaturze 0°, a następnie ochładza do temperatury -10°, dodaje 1,5 g (+)-butanolaminy-(2) i pozostawia na dalsze 10 minut w temperaturze -10°. W celu rozłożenia związku kompleksowego z trójtlenkiem siarki całość zadaje się przy temperaturze -60° 250 ml wody i wytrząsa z estrem etylowym kwa-

su octowego. Przy odparowywaniu osuszonego ponad węglanem potasowym roztworu w estrze etylowym kwasu octowego uzyskuje się produkt surowy, z którego wyizolowuje się czysty (+)-butanoloamid-(2') kwasu 1-metylo-D-lizergowego w następujący sposób: Produkt surowy rozpuszcza się w 5 ml metanolu, dodaje roztwór 350 ml kwasu maleinowego w 2 ml metanolu i traktuje krystalizującą mieszaninę 15 ml eteru. Związek ma postać igieł, po przekrystalizowaniu w metanolu. Temperatura topnienia niecharakterystyczna, rozkład, powyżej 165° $[\alpha]_D^{20} = +44^\circ$ (c = 0,3 w wodzie).

15 Barwna reakcja Keller'a: niebieska.

Stosowany jako materiał wyjściowy kwas 1-metylo-D-lizergowy wytwarza się przez ogrzewanie metanolowego roztworu 1-metylo-ergotaminy z wodorotlenkiem baru, wytrącenie jonów barowych za pomocą kwasu siarkowego, traktowanie po przesączeniu amoniakiem i zagęszczenie roztworu do małej objętości, przy czym wytrąca się kwas 1-metylo-D-lizergowy, o temperaturze topnienia 224°.

25 **Przykład II.** Cyklopentyloamid kwasu 1-allilo-D-lizergowego.

Rozpuszcza się 1,1 g kwasu 1-allilo-D-lizergowego i 86 mg wodorotlenku litowego (89%) podczas wstrząsania w 150 ml metanolu, dodaje 0,5 g węgla aktywowanego, sączy przez talk i odparowuje przesącz do sucha, a następnie ogrzewa dwie godziny do temperatury 80° pod wysoką próżnią. Suchą sól litową kwasu 1-allilo-D-lizergowego rozpuszcza się w 50 ml dwumetyloformamidu i zadaje roztwór przy temperaturze 0° roztworem 547 mg trójtlenku siarki w 5,5 ml dwumetyloformamidu. Mieszaninę pozostawia się przez 10 minut w temperaturze 0°, ochładza następnie do temperatury -10°, dodaje 1,5 g cyklopentyloaminy i pozostawia przez dalsze 10 minut w temperaturze -10°. W celu rozłożenia związku kompleksowego z trójtlenkiem siarki zadaje się przy temperaturze minus 60° 250 ml wody i wytrząsa następnie z estrem etylowym kwasu octowego. Fazę organiczną suszy się nad węglanem potasowym, odparowuje do sucha i chromatografuje suchą pozostałość na kolumnie z 30 g tlenku glinu.

50 Cyklopentyloamid kwasu 1-allilo-D-lizergowego wymywa się za pomocą chloroformu. Związek ten krystalizuje z mieszaniny eteru i benzenu w postaci graniastokształtów o temperaturze topnie-

55 nia 148-150° $[\alpha]_D^{20} = -65^\circ$ (c = 0,2 w pirydynie).

Barwna reakcja Keller'a: jasno brunatna do różowej.

Barwna reakcja Van Urk'a: słabioróżowa.

60 **Przykład III.** Propyloamid kwasu 1-metylo-D-lizergowego.

Rozpuszcza się 2,96 g hydrazyny kwasu 1-metylo-D-lizergowego w 100 ml 0,1-n kwasu solnego, zadaje 11 ml 1-n roztworu azotynu sodowego i wkrapla podczas mieszania przy temperaturze 5° 15 ml 1 n kwasu solnego. Całość miesza się

przy tej samej temperaturze przez dalsze 10 minut, alkaliczuje 50 ml 1 n roztworu wodorowęglanu sodowego, wytrząsa następnie szybko z 300 ml eteru, suszy eterowy roztwór nad węglanem potasowym i zadaje 1,2 g n-propyloaminy. Po dwugodzinnym staniu w temperaturze 10° wytrząsa się całość z roztworem wodorowęglanu sodowego, suszy eterowy roztwór nad węglanem potasowym odparowuje rozpuszczalnik i chromatografuje surowy produkt na 100 g tlenku glinu. Propyloamid kwasu 1-metylo-D-lizergowego wymywa się z kolumny za pomocą chloroformu z dodatkiem 1% etanolu. Związek ten w postaci zasady jest bezpostaciowy. Dwumaleinian tworzy z acetonu

igły o temperaturze topnienia 141 — 142° $[\alpha]_D^{20} = +51^\circ$ (c = 0,5 w 50% etanolu). Barwna reakcja Keller'a: niebieska.

Stosowany jako substancja wyjściowa hydrazyd kwasu 1-metylo-D-lizergowego wytwarza się w następujący sposób. Ogrzewa się 1,6 g chlorowodoru 1-metylo-ergotaminy z 6,4 ml hydrazyny jedną godzinę do temperatury 90°, rozcieńcza za pomocą 50 ml wody, oddestylowuje wodę i wodzian hydrazyny, a następnie wytrząsa pozostałość równocześnie z wodnym roztworem kwasu winowego i chloroformem. Oddzielone w zwykły sposób zasadowe produkty reakcji chromatografuje się na 25 g tlenku glinu, przy czym hydrazyd kwasu 1-metylo-D-lizergowego wymywa się za pomocą chloroformu z dodatkiem 1 — 2% etanolu. Związek ten po krystalizacji z etanolu ma postać graniastoslupów o temperaturze topnienia 194 — 195° $[\alpha]_D^{20} = +14^\circ$ (c = 0,5 w pirydynie).

Przykład IV. Cyklopentyloamid kwasu 1-metylo-D-lizergowego.

Roztwór 2,96 g hydrazidu kwasu 1-metylo-D-lizergowego w 100 ml 0,1 n kwasu solnego zadaje się przy temperaturze 5° 10 ml 1 n roztworu azotynu sodowego, a następnie przy temperaturze 5 — 10° wkrapla się podczas mieszania 12 ml 1 n kwasu solnego. Po 5 minutach alkaliczuje się całość podczas chłodzenia lodem, wytrząsa z benzenem, a osuszony nad węglanem potasowym roztwór benzenowy zadaje się 20 g suchego węglanu potasowego i 1 g cyklopentyloaminy, po czym mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 5 godzin. Następnie całość sączy się, odparowuje roztwór benzenowy do sucha i krystalizuje pozostałość z estru etylowego kwasu octowego. Uzyskuje się bezbarwne graniastoslupy o temperaturze topnienia 163 — 165° $[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$ (c = 0,2 w pirydynie).

Stosowany jako substancja wyjściowa hydrazyd kwasu 1-metylo-D-lizergowego wytwarza się na przykład przez ogrzanie amidu kwasu 1-metylo-D-lizergowego, wytworzonego na przykład z 1-metylo-ergotaminy z hydrazyną w obecności protonów i chromatografowania wytwarzającej się przy tym mieszaniny hydrazidu kwasu 1-metylo-D-lizergowego i hydrazidu kwasu 1-metylo-D-lizergowego na tlenku glinu. Otrzymuje się związek w postaci graniastoslupów, krystalizujących z metanolu, o temperaturze topnienia 215° $[\alpha]_D^{20} = +10^\circ$ (c = 0,5 w pirydynie).

W analogiczny sposób jak to podano w przykładzie III uzyskuje się z hydrazidu kwasu 1-metylo-D-lizergowego i aminy o ogólnym wzorze 3 następujące związki:

T a b l i c a 1

Związek	Temperatura topnienia (rozpuszczalnik)	$[\alpha]_D^{20}$ barwna reakcja Keller'a	amina (o wzorze 3)
trzeciorzędowy butyloamid kwasu 1-metylo-D-lizergowego dwumaleinian	(190-192° graniastoslupy z etanolu 203-204° — igły z etanolu	+ 48° (c = 0,5 w 50% etanolu) K: niebieska	trzeciorzędowa butyloamina
benzyloamid kwasu 1-metylo-D-lizergowego dwumaleinian	bezpostaciowy 185-187°, igły z metanolu	+ 16,5 (c = 0,5 w 50% etanolu) K: niebieska	benzyloamina
(+) -pentanoloamid-(2) kwasu 1-metylo-D-lizergowego dwumaleinian	bezpostaciowy 188-190° igły z etanolu	+ 30° (c = 0,5 w 50% etanolu) K: niebieska	(+) -pentanolamina-(2)
n-butyloamid-(2') kwasu 1-metylo-D-lizergowego dwumaleinian	bezpostaciowy 190-191°, graniastoslupy z etanolu	+ 37° (c = 0,5 w 50% etanolu) K: niebieska	2-aminobutan

T a b l i c a 1 (ciąg dalszy)

Związek	Temperatura topnienia (rozpuszczalnik)	$[\alpha]_D^{20}$ = barwna reakcja Keller'a	amina (o wzorze 3)
izopropylamid kwasu 1-metylo-D-lizergowego dwumaleinian	bezpостaciowy 184-185°, igły z etanolu	+ 31° (c = 0,5 w 50% etanolu) K: niebieska	izopropylamina
n-butyloamid kwasu 1-metylo-D-lizergowego dwumaleinian	bezpостaciowy 174-176°, igły z etanolu	+ 44,5° (c = 0,5 w 50% etanolu) K: niebieska	n-butyloamina
n-amyloamid kwasu 1-metylo-D-lizergowego dwumaleinian	bezpостaciowy 182-183°, igły z eta- nolu	+ 43° (c = 0,5 w 50% etanolu) K: niebieska	n-amyloamina
butyloamid-(2') kwasu 1-metylo-D-lizergowego	194-196° z chloroformu	- 45° (c = 0,5 w pirydynie) K: niebieska	butanoloamina-(2)
propanoloamid -(2') kwasu 1-metylo-D-li- zergowego	178-179°, słupki z chloroformu	-22° (c = 0,5 w pirydynie) K: niebieska	propanoloamina-(2)
etyloamid kwasu 1-me- tylo-D-lizergowego	185°, płytki z estru etylowego kwasu octo- wego	-4° (c = 0,5 w pirydynie) K: niebieska	etyloamina
pirolidyd kwasu 1-me- tylo-D-lizergowego dwuwinian	115-120°, igły z mieszaniny acetonu i eteru	+ 28° (c = 0,5 w pirydynie) + 33° (c = 0,5 w wodzie) K: niebieska	pirolidyna
dwuetyloamid kwasu 1-metylo-D-lizergowego dwuwinian	110-120°, igły z mieszaniny acetonu i eteru	+ 20° (c = 0,5 w pirydynie) + 30° (c = 0,3 w wodzie) K: niebieska	dwuetyloamina
metyloamid kwasu 1- metylo-D-lizergowego dwumaleinian	bezpостaciowy 197-199°, graniasto- słupy z etanolu	+ 23° (c = 0,2 w mieszaninie etanolu i wody), 1 : 1)	metyloamina

W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie III wytwarza się z hydrazidu kwasu 1-metylo-9, 10-dwuhydro-D-lizergowego i aminy o ogólnym wzorze 3 związki podane w tablicy 2. Substancję wyjściową, hydrazyd kwasu 1-metylo-9, 10-dwuhydro-D-lizergowego wytwarza się w następujący sposób: 55 g 1-metylo-9, 10-dwuhy-

dro-ergokryptyny w 500 ml bezwodnej hydrazyny ogrzewa się do wrzenia podczas 24 godzin, sączy po ochłodzeniu i przekrystalizowuje wykrystalizowany związek z alkoholem. Uzyskuje się bezbarwne igły o temperaturze topnienia 259 — 262° $[\alpha]_D^{20} = -118^\circ$ (c = 0,5 w pirydynie).

T a b l i c a II

Związek	Temperatura topnienia (rozpuszczalnik)	$[\alpha]_D^{20}$ barwna reakcja Keller'a (K)	amina (o wzorze 3)
n-propyloamid kwasu 1-metylo-9, 10-dwuhydro-D-lizergowego	252-253°, graniastosłupy z estru etylowego kwasu octowego	-121° (c = 0,5 w pirydynie) K: niebieska	n-propyloamina
n-butyloamid kwasu 1-metylo-9, 10-dwuhydro-D-lizergowego	232°, graniastosłupy z estru etylowego kwasu octowego	-121° (c = 0,5 w pirydynie) K: niebieska	n-butyloamina
n-amyloamid kwasu 1-metylo-9, 10-dwuhydro-D-lizergowego	223°, graniastosłupy z estru etylowego kwasu octowego	-120° (c = 0,5 w pirydynie) K: niebieska	n-amyloamina
dwumaleinian metyloamidu kwasu 1-metylo-9, 10-dwuhydro-D-lizergowego	130-131°, igły z etanolu	-71,5° (c = 0,5 w 50% etanolu) K: niebieska	metyloamina
etyloamid kwasu 1-metylo-9, 10-dwuhydro-D-lizergowego	259-260°, graniastosłupy z mieszaniny chloroformu i eteru	-128° (c = 0,5 w pirydynie) K: niebieska	etyloamina
dwupropyloamid kwasu 1-metylo-9, 10-dwuhydro-D-lizergowego	126-127° graniastosłupy z mieszaniny eteru i eteru naftowego	-105° (c = 0,5 w pirydynie) K: niebieska	dwupropyloamina
dwumaleinian piperydydu kwasu 1-metylo-9, 10-dwuhydro-D-lizergowego	201-203°, igły z etanolu	-71° (c = 0,5 w 50% etanolu) K: niebieska	piperydyna
cyklopentyloamid kwasu 1-metylo-9 10-dwuhydro-D-lizergowego	248-249°, graniastosłupy z estru etylowego kwasu octowego	-130° (c = 0,5 w pirydynie) K: niebieska	cyklopentyloamina
(+)-pentanoloamid (2') kwasu 1-metylo-9, 10-dwuhydro-D-lizergowego	239-240°, graniastosłupy z etanolu	-146° (c = 0,5 w pirydynie) K: niebieska	(+)-pentyloamina-(2)
dwuetyloamid kwasu 1-metylo-9, 10-dwuhydro-D-lizergowego	131-132°, duże klocki z benzenu	-111° (c = 0,5 w pirydynie) K: czystoniebieska	dwuetyloamina

W sposób analogiczny jak to opisano w przykładzie III wytwarza się z hydrazynu kwasu 1-benzyl-9, 10-dwuhydro-D-lizergowego i L-propanoloaminy-(2) jak również z hydrazynu kwasu 1-allylo-9, 10-dwuhydro-D-lizergowego i aminy o wzorze 3, związki podane w tablicy 3.

Stosowany jako materiał wyjściowy hydrazyn kwasu 1-benzyl-9, 10-dwuhydro-D-lizergowego wytwarza się jak następuje: ogrzewa się 4 g 1-benzyl-9, 10-dwuhydro-ergokryptyny z 20 ml bezwodnej hydrazyny w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną, całość zadaje po ochłodzeniu

11 ml wody, przesącza i krystalizuje z metanolu.

Temperatura topnienia 217 — 219° $[\alpha]_D^{20} = -58^\circ$ (c = 1 w chloroformie).

Stosowany jako substancja wyjściowa hydrazyn kwasu 1-allylo-9, 10-dwuhydro-ergokorniny z 130 ml bezwodnej hydrazyny podczas 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu zadaje się mieszaninę reakcyjną 70 ml wody, sączy i krystalizuje z etanolu. Związek ma postać igieł o temperaturze topnienia 222 — 223° $[\alpha]_D^{20} = -117^\circ$ (c = 0,5 w pirydynie).

T a b l i c a I I I

Związek	Temperatura topnie- nia (rozpuszczalnik)	$[\alpha]_D^{20}$ = barwna reakcja Keller'a (K)	amina (o wzorze 3)
L-propanoloamid -(2') kwasu 1-benzylo-9, 10- dwuhydro-D-lizergo- wego	215°, graniastosłu- py z mieszaniny chloroformu i eteru	-114° (c = 0,5 w pirydynie) K: oliwkowo-zielona	L-propanoloamina
L-propanoloamid -(2') kwasu 1-allilo-9, 10- dwuhydro-D-lizergo- wego	200-201°, graniasto- słupy z mieszaniny chloroformu i eteru	-138° (c = 0,5 w pirydynie) K: szaroniebieska	L-propanoloamina
etyloamid kwasu 1- allilo-9, 10-dwuhydro- D-lizergowego dwumaleinian	227-228°, graniasto- słupy z mieszaniny chloroformu i eteru 182-184°, igły z me- tanolu	-50° (c = 0,5 w wodzie) K: szaroniebieska	etyloamina
dwuetyloamid kwasu 1-allilo-9, 10-dwuhy- dro-D-lizergowego dwumaleinian	bezpostaciowy 167-170°, igły z meta- nolu z	-64° (c = 0,5 w wodzie) K: szaroniebieska	dwuetyloamina

Przykład V. Etyloamid kwasu 1-allilo-D-lizergowego.

1,0 g kwasu 1-allilo-D-lizergowego (temperatura topnienia 209–211°) i 88 ml wodorotlenku litowego (89%) rozpuszcza się podczas mieszania w 150 ml absolutnego etanolu, dodaje 0,5 g węgla aktywowanego, sący przez talk, odparowuje przesącz do sucha i ogrzewa następnie dwie godziny do temperatury 80° w wysokiej próżni. Suchą sól litową kwasu 1-allilo-D-lizergowego rozpuszcza się w 30 ml dwumetyloformamidu i zadaje roztwór w temperaturze 0° roztworem 510 ml trójtlenku siarki w 5 ml dwumetyloformamidu. Mieszaninę utrzymuje się 10 minut w temperaturze 0°, następnie ochładza do temperatury -10°, dodaje 0,72 g bezwodnej etyloaminy i utrzymuje dalsze 10 minut w temperaturze -10°. W celu rozłożenia związku kompleksowego z trójtlenkiem siarki zadaje się całość przy temperaturze -60° 250 ml wody i wytrząsa z chloroformem. W czasie odparowywania wysuszonego nad węglanem potasowym roztworu chloroformowego wytrąca się produkt surowy, który po spryskaniu estru etylowego kwasu octowego krystalizuje. Po jednokrotnej krystalizacji z mieszaniny estru etylowego kwasu octowego i heksanu uzyskuje się bezbarwne igły o temperaturze topnienia 169° $[\alpha]_D^{20} = -16,5$ (c = 0,3 w pirydynie).

Z produktu surowego wydzielić można etyloamid kwasu 1-allilo-D-lizergowego również pod postacią dwumaleinianu. W tym celu rozpuszcza się produkt surowy w 5 ml metanolu, dodaje roztwór 350 ml kwasu maleinowego w 2 ml metanolu i zadaje spontanicznie krystalizującą mie-

szaninę powoli 15 ml eteru. Związek krystalizuje z metanolu pod postacią igieł. Temperatura topnienia 190° (rozkład). Barwna reakcja Keller'a: niebieska.

5 Stosowany jako substancja wyjściowa kwas 1-allilo-D-lizergowy wytwarza się w następujący sposób: roztwór 1,4 g sodu w 200 ml ciekłego amoniaku utlenia się za pomocą azotanu żelazowego do amidku sodowego, a do odbarwionego 10 roztworu dodaje się 5,0 g kwasu D-lizergowego. Po 5 minutach zadaje się roztwór mieszaniny z 10 g bromku allilu i 20 ml eteru. Po dalszych 5 minutach odparowuje się amoniak i roztwarza pozostałość w mniej więcej 100 ml wody. Następnie odsąca się wodorotlenek żelazowy, nastawia przesącz za pomocą dodatku kwasu octowego do wartości pH 4 – 6, dekantuje od wydzielonego mazistego kwasu 1-allilo-D-lizergowego i krystalizuje związek z metanolem. Temperatura 15 topnienia 209 – 211° $[\alpha]_D^{20} = +99°$ (c = 0,5 w 0,1 n kwasie metanosulfonowym). Barwna reakcja 20 Keller'a: szaroniebieska.

Przykład VI. Etyloamid kwasu 1-etylo-D-lizergowego. 2,5 g kwasu 1-etylo-D-lizergowego 25 o temperaturze topnienia 219 – 220° i 221 ml wodorotlenku litu (89%) rozpuszcza się podczas mieszania w 150 ml metanolu, dodaje 0,5 g węgla aktywowanego, przesącza przez talk, odparowuje przesącz do sucha i ogrzewa następnie dwie 30 godziny do temperatury 80° pod wysoką próżnią. Suchą sól litową kwasu 1-etylo-D-lizergowego rozpuszcza się w 60 ml dwumetyloformamidu i zadaje roztwór w temperaturze 0° 14,7 ml roz- 35 tworu kompleksowego trójtlenku siarki i dwu-

metyloformamidu. (zawartość 94 ml SO_2 ml dwumetyloformamidu). Mieszaninę utrzymuje się 10 minut w temperaturze 0° następnie ochładza do temperatury -10° , dodaje 1,91 g etyloaminy i pozostawia w ciągu dalszych 10 minut w temperaturze -10° . W celu rozłożenia związku kompleksowego z trójtlenkiem siarki zadaje się go w temperaturze -60° 250 ml wody i wytrząsa z chloroformem. Po odparowaniu osuszonego ponad węglanem potasowym roztworu chloroformowego pozostaje surowy produkt, z którego wydziela się czysty etyloamid kwasu 1-etylo-D-lizergowego pod postacią dwumaleinianu. W tym celu rozpuszcza się produkt surowy w 10 ml metanolu, dodaje roztwór 805 ml kwasu maleinowego w 5 ml metanolu i zadaje spontanicznie krystalizującą mieszaninę powoli 15 ml eteru. Związek po przekrystalizowaniu z metanolu ma postać igieł o temperaturze topnienia 179 do 180° (rozkład). Barwna reakcja Keller'a: niebieska.

Stosowany jako materiał wyjściowy kwas 1-etylo-D-lizergowy wytwarza się w sposób analogiczny jak kwas 1-allilo-D-lizergowy (przykład V, ostatni ustęp) z 5 g kwasu D-lizergowego, 1-4 g sodu i 12 g jodku etylu w 200 ml ciekłego amoniaku. Związek krystalizuje z metanolu pod postacią graniastosłupów. Temperatura topnienia $219 - 220^\circ$ $[\alpha]_D^{20} = +113^\circ$ ($c = 0,5$ w 0,1 n kwasie metanosulfonowym). Barwna reakcja Keller'a: niebieska.

Przykład VII. (+)-Butanoloamid-(2') kwasu 1-n-propylo-D-lizergowego. Roztwór 2,39 g soli litowej kwasu 1-n-propylo-D-lizergowego w 30 ml dwumetyloformamidu zadaje się przy temperaturze 0° roztworem 1,2 g trójtlenku siarki w 12 ml dwumetyloformamidu. Mieszanina utrzymuje się w ciągu 10 minut w temperaturze 0° , zadaje następnie w temperaturze -10° 3,37 g (+)-butanoloaminą-(2) i utrzymuje przez dalsze 10 minut w temperaturze -10° . W celu rozłożenia związku kompleksowego z trójtlenkiem siarki traktuje się mieszaninę reakcyjną przy temperaturze -60° 200 ml wody i wytrząsa z chloroformem. Roztwór w mieszaninie chloroformu i dwumetyloformamidu wysuszony nad węglanem potasowym odparowuje się następnie przy temperaturze 40° , a na końcu przy ciśnieniu około 0,01 mm słupa rtęci do sucha. Pozostałość stanowiącą (+)-butanoloamid-(2') kwasu 1-n-propylo-D-lizergowego przeprowadza się w krystaliczny maleinian w następujący sposób: rozpuszcza się amid w 40 ml metanolu, dodaje roztwór 1 g kwasu maleinowego w 10 ml metanolu i zadaje ostrożnie około 50 ml eteru, przy czym krystalizuje dwumaleinian (+)-butanoloamidu-(2') kwasu 1-n-propylo-D-lizergowego pod postacią bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia $194 - 197^\circ$ $[\alpha]_D^{20} = +36^\circ$ ($c = 0,25$ w wodzie). Barwna reakcja Keller'a: niebieska.

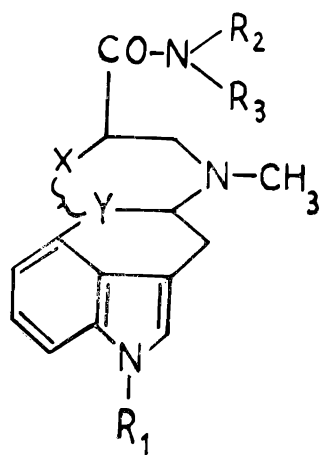
Stosowany jako substancja wyjściowa kwas 1-n-propylo-D-lizergowy wytwarza się przez zadanie kwasu D-lizergowego w ciekłym amoniaku amidkiem sodowym, a następnie poddanie powstałego związku w tym samym rozpuszczalniku reakcji z jodkiem n-propyłu.

Temperatura topnienia $206 - 208^\circ$ $[\alpha]_D^{20} = +102^\circ$ ($c = 0,5$ w 0,1 n kwasie metanosulfonowym). Barwna reakcja Keller'a: niebieska.

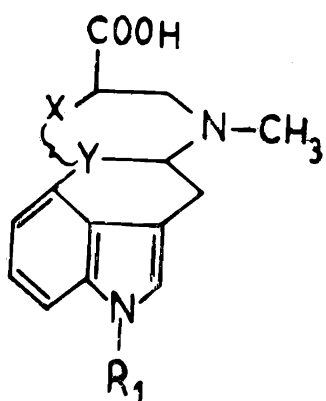
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych, podstawionych przy azocie indolowym amidów szeregu kwasu lizergowego i dwuhydrolizergowego o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę alkilową, alkenylową lub aralkilową, a R_2 i R_3 oznaczają wodór, grupę alkilową, hydroksyalkilową, aralkilową lub cykloalkilową, lub też R_2 i R_3 oznaczają razem resztę alkilową, zawierającą najwyżej 5 atomów węgla w łańcuchu prostym, a symbole xy — ugrupowanie $-\text{CH}=\text{C}$ lub $-\text{CH}_2-\text{CH}$, znamienno tym, że azydek kwasu o wzorze 2, w którym symbole R_1 i xy mają wyżej podane znaczenie, lub mieszaniny bezwodnika tego kwasu i kwasu siarkowego poddaje się reakcji z aminą o ogólnym wzorze 3, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienno tym, że podstawiony przy azocie indolowym kwas lizergowy lub dwuhydrolizergowy o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i xy mają wyżej podane znaczenie, przeprowadza się za pomocą trójtlenku siarki w mieszaniny bezwodnika, a związek ten poddaje się reakcji z aminą o ogólnym wzorze 3, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienno tym, że do reakcji z aminą o ogólnym wzorze 3 stosuje się azydek otrzymany z podstawionego przy azocie indolowym hydrazidu kwasu lizergowego lub dwuhydrolizergowego o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 i xy mają wyżej podane znaczenie.
4. Sposób według zastrz. 2, znamienno tym, że do reakcji stosuje się związki o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 oznacza grupę allilową, lub etylową a R_2 i R_3 oznaczają grupę etylową.
5. Sposób według zastrz. 2, znamienno tym, że do reakcji stosuje się związki o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 oznacza grupę n-propylową, R_2 — wodór, a R_3 — resztę butanoloamidową-(2).
6. Sposób według zastrz. 2, znamienno tym, że do reakcji stosuje się związki o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 oznacza grupę allilową, R_2 — wodór, a R_3 — resztę cyklopentyl-aminową.

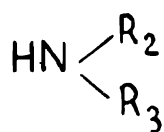
48 416



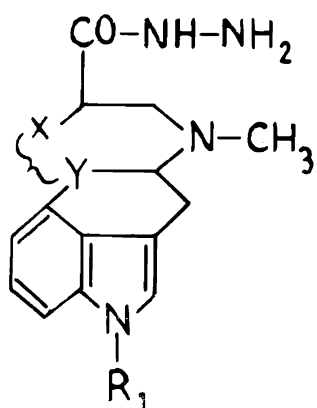
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4