



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

248920

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 457/06

/22/ Přihlášeno 19 11 84
/21/ PV 8786-84

(40) Zveřejněno 14 08 86

(45) Vydáno 15 01 88

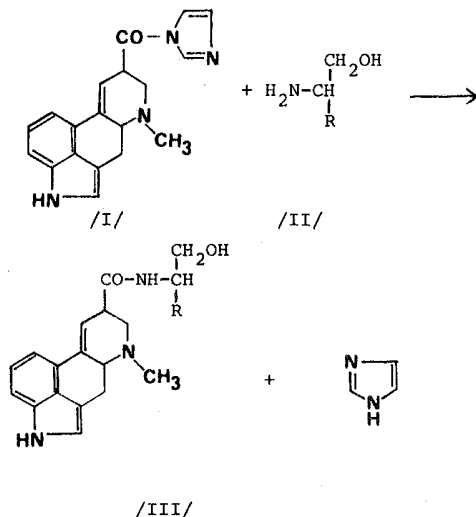
(75)

Autor vynálezu

BOŘUCKÝ JAN ing., ANDRÝSEK STANISLAV ing., OPAVA

(54) Způsob izolace alkoholamidů kyseliny lysergové

Řeší se problém izolace butanolamidu a propanolamidu kyseliny lysergové III, připravených reakcí imidazolidu kyseliny lysergové I s aminoalkoholy obecného vzorce II

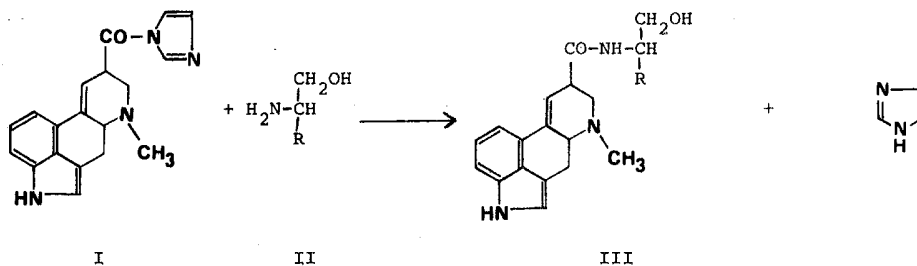


formě nerozpustné soli s vhodnou karboovou kyselinou, jejíž sůl s přítomným amidem je naopak dobře rozpustná v použitém rozpouštědle. Vlastní izolace žádaného amidu pak probíhá již snadno převedením báze amidu kyseliny lysergové na sůl vhodné kyseliny a následnou krystalizací.

z reakční směsi obsahující vedle rozpouštědla také uvolněný imidazol, který svou zásaditou povahou brání snadné izolaci výše zmíněných alkoholamidů.

Postup je vyznačený tím, že se imidazol selektivně odstraní z reakční směsi ve

Vynález se týká nového způsobu izolace alkoholamidů kyseliny lysergové obecného vzorce III, kde R značí methyl nebo ethyl, připravených reakcí imidazolidu kyseliny lysergové vzorce I s aminoalkoholy obecného vzorce II, kde R má výše uvedený význam.



L-/-2-Butanolamid kyseliny D-lysergové /Methylergometrin/ a L-/-2-propanolamid kyseliny D-lysergové /Ergometrin/ jsou farmakologicky významné látky, získávané převážně polosyntetickou cestou z kyseliny lysergové. Jednoduchý způsob přípravy alkoholamidu kyseliny lysergové obecného vzorce III reakcí příslušného aminoalkoholu s bezprostředně připraveným imidazolidem kyseliny lysergové vzorce I v prostředí dimethylformamidu jako rozpouštědla, popsán v československém patentu č. 105 954 z roku 1961, poskytuje reakční směs obsahující vedle žádaného amidu kyseliny D-lysergové také příslušný amid kyseliny D-isolysergové, dále při reakci vzniklý imidazol, zbytky nezreagovaných výchozích komponent, neidentifikované štěpné produkty a vysokovroucí rozpouštědlo - dimethylformamid.

Odpaření rozpouštědla je vzhledem k jeho teplotě varu /153°/0,1 MPa/ nevhodné, jelikož amidy kyseliny lysergové jsou termicky nestabilní. Odstranění vzniklého imidazolu je v tomto případě rovněž obtížné, neboť doporučované postupy jeho odstranění z reakční směsi /např. Staab H. A., Lüking M. a Dürr F. H.; Chem. Berichte 95, 1 275 /1962// narážejí na potíže.

1. Snadnou sublimovatelnost imidazolu zde nelze použít vzhledem k již zmíněné termické nestabilitě produktu reakce.

2. Separace amidů kyseliny lysergové od imidazolu v horkém cyklohexanu nebo tetrachlorovaných uhlovodících je rovněž neproveditelná, jelikož by vyžadovala předchozí odpaření původního rozpouštědla.

3. Po přidání maleinové nebo ftalové kyseliny do reakční směsi se spolu se solí imidazolia tvoří podobné soli přítomného alkaloidu III, jelikož obě látky mají podobný bazický charakter.

Z těchto důvodů se patrně autoři výše zmíněného patentu rozhodli pro čtvrtou možnost - odstranění imidazolu spolu s dimethylformamidem využitím jejich snadné rozpustnosti ve vodě. Tak probíhá i dosavadní způsob izolace amidů kyseliny lysergové:

Reakční směs se vkape při teplotě -5 až -10 °C do 10-20 obj. dílů /vzhledem k použitému množství rozpouštědel/ nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Tím se vyloučí přítomné amidy kyseliny lysergové ve formě sraženiny, kdežto přítomný imidazol a dimethylformamid zůstanou rozpuštěny ve vodě. Po separaci filtrací se sraženiny rozpustí v horkém acetonu /čímž se odstraní zbytky sraženého chloridu sodného/ a po odpaření acetonu se odparek krystalizuje z vhodného rozpouštědla, aby se získal čistý amid kyseliny D-lysergové.

Nežádoucí zbarvení produktu se odstraňuje některým obecně známým postupem. Posledním výrobním stupněm je převedení báze amidu kyseliny D-lysergové na sůl s kyselinou maleinovou - v této formě je látka používána jako léčivá substance.

Výše uvedené nedostatky odstraňuje postup, který je předmětem vynálezu, umožňující izolovat z dané reakční směsi žádaný amid kyseliny D-lysergové ve vyšším výtěžku než dosud při

současném snížení pracnosti a zvýšení kapacity výrobního zařízení, což je v průmyslovém měřítku nezanedbatelná výhoda. Do reakční směsi obsahující v prostředí dimethylformamidu vedle štěpných produktů reakce příslušný alkoholamid kyseliny lysergové a nežádoucí imidazol se přidá kyselina octová, citronová, s výhodou vinná, která vytvoří s přítomným imidazolem nerozpustnou sůl.

Po separaci této nerozpustné soli filtrací se do matečných louhů přidá kyselina maleinová, která s příslušným alkoholamidem kyseliny lysergové tvoří v daném prostředí málo rozpustnou sůl. Sůl kyseliny maleinové s alkoholamidem kyseliny lysergové pro rekrystalizaci z methanolu nebo ethanolu již vyhovuje všem parametrům dle československého i britského lékopisu.

Způsob provedení blíže osvětlí uvedené příklady:

P ř í k l a d 1

5,84 g kyseliny D-lysergové rozpuštěné v 15,8 ml bezvodého dimethylformamidu /dále DMF/ bylo za laboratorní teploty v dusíkové atmosféře smíšeno se suspenzí 3,88 g N,N'-karbonyldiimidazolu v 6 ml bezvodého DMF. Po 30 minutách reakce byla reakční směs ochlazená na -5 °C a bylo přidáno 2,13 g L-/-2-aminobutanolu.

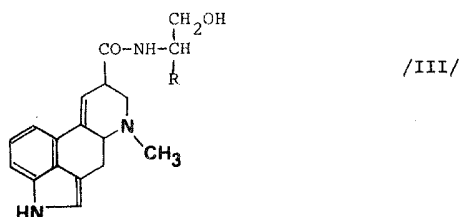
Po uplynutí dalších 30 minut byl k reakční směsi přikapán roztok 8,1 g kyseliny vinné v 12,3 ml methanolu. Vyloučený krystalický vlnan imidazolia byl odfiltrován, z matečných louhů pak přidavkem 3,03 g kyseliny maleinové rozpuštěné v 6 ml methanolu vykryštalizoval maleinan methylergometrinu. Takto připravená sůl methylergometrinu byla rekrystalizována ze 40 dílů ethanolu, bylo získáno 3,5 g čistého maleinanu methylergometrinia.

P ř í k l a d 2

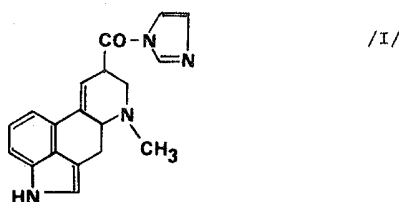
Obdobným způsobem jako v příkladu 1 bylo z 5,84 g kyseliny D-lysergové a 1,8 g L-/-2-aminopropanolu získáno 3,05 g čistého maleinu ergometrinia.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

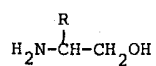
1. Způsob izolace alkoholamidů kyseliny lysergové obecného vzorce III



kde R značí methyl nebo ethyl, připravených reakcí imidazolidu kyseliny lysergové vzorce I



s aminoalkoholy obecného vzorce II



/II/

kde R má výše uvedený význam, v prostředí dimethylformamidu, vyznačený tím, že se přidá kyselina octová, citronová nebo vinná do reakční směsi, vyloučí se nerozpustná sůl imidazolu, která se odfiltruje, k filtrátu se přidá kyselina maleinová a žádaný alkoholamid kyseliny lysergové se vyloučí ve formě těžko rozpustného maleinanu, tato sůl se po odfiltrování překrystaluje z vhodného rozpouštědla.

2. Způsob podle 1 vyznačený tím, že se k vysrážení nežádoucího imidazolu z reakční směsi použije s výhodou kyselina vinná.