



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

222 788

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 19 02 82
(21) PV 1162-82

(51) Int. Cl.³ C 07 D 519/02
C 07 B 23/00

(40) Zveřejněno 27 08 82
(45) Vydáno 01 02 84

(75)

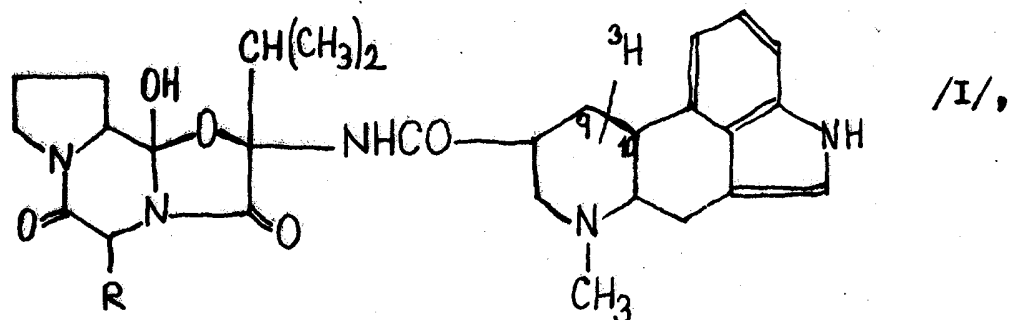
Autor vynálezu ŠMOLÍK STANISLAV ing., ŘEVNICE
ČERNÝ BOHUSLAV RNDr., PRAHA

(54) Zůsob přípravy 9,10 - D³H - ergotoxinu

Vynález se týká přípravy D³H-ergotoxinu a jeho komponent, tj. D³H-ergokristinu, D³H-ergokorninu a alfa- a beta-D³H-ergokryptinu o vysoké molové radioaktivitě /vyšší než 370 GBq/mmol/ beztlakovou hydrogenační tritací ergotoxinu a jeho jednotlivých komponent tritiem na paladiovém katalyzátoru. Reakce se provádí v dimethylformanidu a dimethylacetamidu. Látky mají význam při studiu farmakokinetiky a vypracování RIA metody.

222 788

Vynález se týká způsobu přípravy 9,10-D³H-ergotoxinu a jeho složek, tj. D³H-ergokristinu, D³H-ergokorninu a D³H- α - a β -ergokryptinu obecného vzorce I



v němž R značí benzyl, isopropyl, isobutyl a sek.butyl.

V uvedené radioaktivní formě jsou tyto látky, které jinak slouží k léčbě různých cévních onemocnění, nezbytné ke studiu farmakokinetiky a vypracování stanovení nano- a pikogramových množství pomocí RIA.

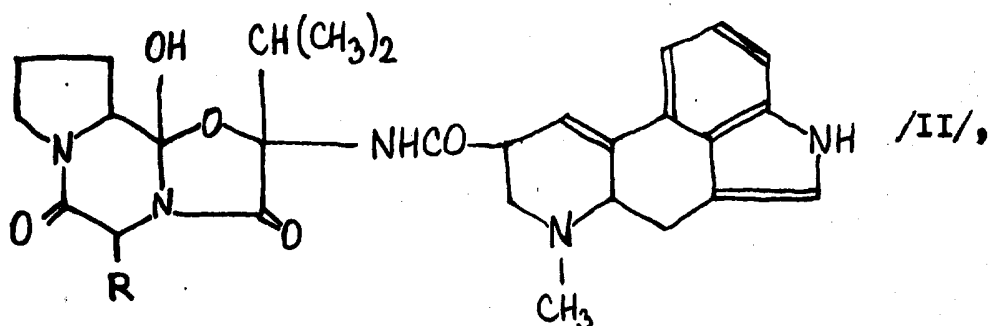
Známy způsob přípravy neradioaktivních derivátů ergotoxinu je založen na jeho tlakové hydrogenaci za přítomnosti katalyzátoru /paládium na uhlí/ v ethanolu /Helv.Chim.Acta 26, 2070, 1943; Arzneimitt.-Forsch. 28, 8, 1319, 1978/. V poslední zmíněné publikaci se používá tlakové hydrogenace k přípravě tritiovaného preparátu, avšak o nízké měrné radioaktivitě.

V čs.pat.spise č. 95 133 je popsána beztlaková hydrogenace ergotoxinu za přítomnosti Raneyova niklu ve směsi methanolu a dioxanu. Tento způsob má v případě přípravy tritiovaného pre-

222 788

parátu nevýhodu v sorpci a výměně tritia za vodík na katalyzátoru a v použitém methanolu.

Nyní bylo zjištěno, že lze 9,10-D³H-ergotoxin a jeho složky obecného vzorce I výhodně připravovat novým způsobem, který je předmětem tohoto vynálezu. Jeho podstata spočívá v tom, že se ergotoxin a jeho složky obecného vzorce II



v němž R značí totéž co ve vzorci I, podrobí tritiaci tritiem nebo jeho směsí s vodíkem, za přítomnosti paladiového katalyzátoru, v prostředí aprotického rozpouštědla. Jako paladiového katalyzátoru lze používat například redukováného kysličníku palačnatého nebo paladia na nosiči, jako je síran barnatý, silikagel, aktivní uhlí, kysličník hlinitý nebo uhličitán vápenatý, popřípadě další vhodné formy.

Jako aprotické rozpouštědlo, vhodné pro tritiaci, lze používat zejména dimethylformamid nebo dimethylacetamid. Za těchto podmínek probíhá tritiace velmi rychle a kvantitativně při teplotě místnosti a tlaku 53,3 až 101,3 kPa.

Při provedení způsobu podle vynálezu lze výhodně postupovat například tak, že se rozpustí 0,01 mmol až 0,1 mmol ergotoxinu nebo některé z jeho složek v 20- až 30násobném množství dimethylformamidu nebo dimethylacetamidu, přidá se paladiový katalyzátor v množství 0,1 až 1,0 hmotnosti hydrogenované látky a hydrogenace se provede plynným tritiem nebo jeho směsí s vodíkem, při teplotě místnosti a tlaku 84,0 až 86,6 kPa. Reakční doba je obvykle 30 až 120 min. podle množství použitého katalyzátoru. Zpracováním lyofilizované reakční

směsi, například preparativní chromatografií, se získají tritiované preparáty o radiochemické čistotě 97 až 99 %. Způsob přípravy tritiovaného ergotoxinu a jeho složek obecného vzorce I způsobem podle vynálezu je výhodný zejména pro přípravu vysoce radioaktivních preparátů o molové radioaktivitě vyšší než 370 GBq/mmol.

Bylo zjištěno, že popsaná beztlaková hydrogenace částečně probíhá za stejných podmínek též v methanolu, ale s nízkým výtěžkem.

Jako výchozích látek k tritiaci způsobem podle vynálezu lze výhodně používat též solvátů ergotoxinu nebo jeho jednotlivých složek, s benzenem nebo acetonem.

Bližší podrobnosti způsobu podle vynálezu vyplývají z následujících příkladů provedení, které tento způsob pouze ilustrují, ale nijak neomezují.

Příklad 1

K roztoku 12 mg benzenové báze ergotoxinu v 0,25 ml dimethylformamidu se přidá 5 mg paládia na síranu barnatém a po naplnění aparatury vodíkem s obsahem 25 % tritia se hydrogenuje při tlaku 84 kPa. Spotřeba tritia je ukončena během 90 minut. Z reakční směsi se odlyofilisuje dimethylformamid, odparek se rozpustí v 1 ml terc. butanolu, katalyzátor se odstředí a čirý roztok, obsahující tritiovaný DH-ergotoxin, se opět lyofilizuje. Lyofilizace roztoku v terc. butanolu se zopakuje ještě jednou, aby se odstranilo labilní tritium. Získaný surový produkt se přečistí preparativní chromatografií, například na silikagelových deskách, v soustavě chloroform-ethanol-triethylamin 90 : 6 : 5. Pás tritiovaného DH-ergotoxinu se vymyje 96% ethanolem a v eluátu se stanoví jeho obsah UV-spektrofotometrií. Výtěžek 10 mg látky o radiochemické čistotě vyšší než 98 % a molové radioaktivitě 499,5 GBq/mmol.

222 788

Příklad 2

K roztoku 10,5 mg ergokorninu v 0,3 ml dimethylformamidu se přidá 5 mg 10% paladia na síranu barnatém a po naplnění aparatury tritiem / $^3\text{H} : ^1\text{H} = 1 : 2$ / se při tlaku 78,6 kPa provede tritace, která je skončena za 60 min. Reakční směs se zpracuje jako v příkladu 1. Výtěžek 9 mg látky o radiochemické čistotě vyšší než 98 % a molové radioaktivitě 555 GBq/mmol.

Příklad 3

K roztoku 11,7 mg acetonové báze ergokristinu v 0,3 ml dimethylacetamidu se přidá 5 mg 10% paladia na uhlí a při tlaku 86,6 kPa se provede tritace 23% tritiem, která je skončena za 45 min. Po zpracování jako v příkladu 1 se získá 8,5 mg látky o radiochemické čistotě vyšší než 98 % a molové radioaktivitě 495,8 GBq/mmol.

Příklad 4

Po redukci 2 mg kysličníku paladnatého vodíkem v dioxanu se rozpouštědlo odstraní lyofilizací a k připravenému katalyzátoru se přidá 7 mg acetonové báze alfa-ergokryptinu v 0,2 ml dimethylformamidu a při tlaku 84 kPa se provede tritace 13% tritiem za 40 min. Po zpracování jako v příkladu 1 se získá 5,5 mg látky o radiochemické čistotě 99 % a molové radioaktivitě 277,5 GBq/mmol.

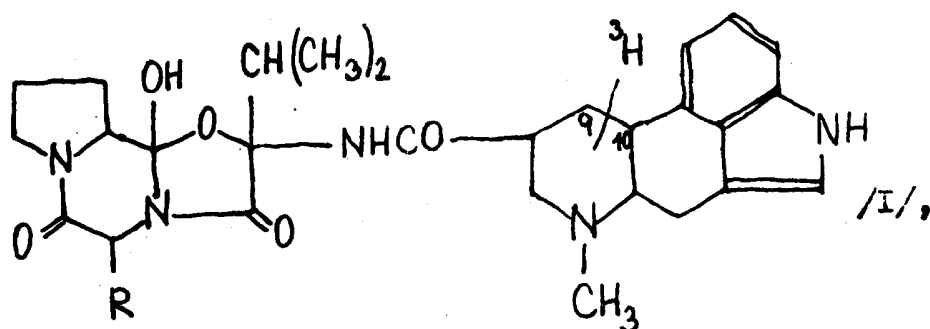
Příklad 5

K roztoku 17,5 mg beta-ergokryptinu v 0,5 ml dimethylacetamidu se přidá 15 mg 5% paladia na síranu barnatém a provede se tritace 25% tritiem při tlaku 84 kPa po dobu 40 min. Po zpracování jako v příkladu 1 se získá látka ve výtěžku 15 mg, o radiochemické čistotě 99 % a molové radioaktivitě 481,0 GBq/mmol.

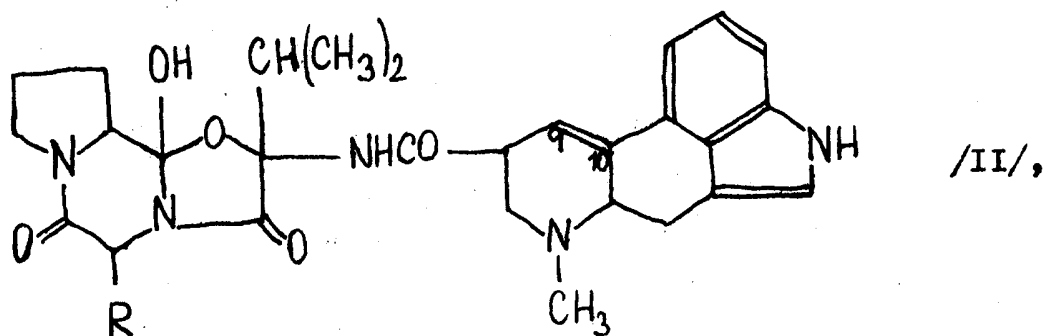
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

222 788

1. Způsob přípravy 9,10-D³H-ergotoxinu a jeho složek, tj. D³H-ergokristinu, D³H-ergokorninu a D³H-alfa- a -beta-ergokryptinu, obecného vzorce I



v němž R značí benzyl, isopropyl, isobutyl a sek.butyl, vyznačující se tím, že se ergotoxin a jeho složky obecného vzorce II



v němž R značí totéž co ve vzorci I, podrobí tritiaci tritiem nebo jeho směsí s vodíkem, za přítomnosti paladiového katalyzátoru, v prostředí aprotického rozpouštědla.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako paladiového katalyzátoru používá redukováného kysličníku paladnatého nebo paladia na nosiči, jako je síran barnatý, silikagel, aktivní uhlí, kysličník hlinitý nebo uhličitán vápenatý.

222 788

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako aprotického rozpouštědla používá dimethylformamidu nebo dimethylacetamidu.