



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

219421
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 457/00

(22) Přihlášeno 17 05 79
(21) (PV 3406-79)

(40) Zveřejněno

(45) Vydáno 15 08 85

(75)
Autor vynálezu

CVAK LADISLAV ing., ANDRÝSEK STANISLAV ing., OPAVA, STUHLÍK
JOSEF ing., HRABYNĚ, BOŘECKÝ MIROSLAV ing., BOŘUCKÝ JAN ing.,
IMMR ADOLF, OPAVA

(54) Způsob čištění 9,10-dihydroergotaminu

1

2

Způsob čištění 9,10-dihydroergotaminu znečištěného 9,10-dihydroergostinem, aci-9,10-dihydroergotaminem a 2,3,9,10-tetrahydroergotaminem spočívající v tom, že se znečištěný 9,10-dihydroergotamin převede na sůl, s výhodou chlorid nebo acetát, který se překrystaluje z alkoholu, s výhodou z methanolu a z ní se uvolní zpět báze 9,10-dihydroergotaminu, která se překrystaluje z vodného acetonu.

Vynález se týká výroby 9,10-dihydroergotaminu, důležitého léčiva. 9,10-Dihydroergotamin se vyrábí hydrogenací ergotaminu, alkaloidu získaného izolací z námele.

Výchozí ergotamin je obvykle doprovázen ergostinem, který se obtížně odstraňuje. Ergostin lze izolovat obvyklými laboratorními metodami, například kapalinovou extrakcí nebo sloupcovou chromatografií [Helv. Chim. Acta 47, 1921, (1964);]. Nejúčinnější technologicky vhodnou operací pro odstraňování ergostinu ze surového ergotaminu je krystalizace z vodného acetonu [Helv. Chim. Acta 28, 1283, (1945);], ale ani opakováním této operace nelze získat zcela čistý ergotamin. Proto se hydrogenací ergotaminu získá 9,10-dihydroergotamin znečištěný 9,10-dihydroergostinem.

Matečné louhy z přípravy finálního produktu, methansulfonanu 9,10-dihydroergotaminia se obohacují 9,10-dihydroergostinem (obsahují 1 až 3 %). Kromě dihydroergostinu bývají znečištěny ještě dalšími látkami, zejména aci-9,10-dihydroergotaminem a 2,3,9,10-tetrahydroergotaminem.

Aci-9,10-dihydroergotamin vzniká isomerizací 9,10-dihydroergotaminu v kyselém prostředí [J. Am. Chem. Soc. 88, 1251, (1966);], tedy při přípravě methansulfonanu dihydroergotaminia. Nejužívanější metoda k jeho odstranění je extrakce v soustavě chloroform — vodný roztok hydroxidu sodného [Experientia 17, 108, (1961);].

2,3,9,10-Tetrahydroergotamin je látka dosud v literatuře nepopsaná, vznikající jako produkt následné reakce při hydrogenaci ergotaminu postupem podle čs. patentu č. 95 133. K jeho oddělení od dihydroergotaminu lze použít sloupcovou chromatografii, extrakci v soustavě chloroform — vodný roztok kyseliny chlorovodíkové, anebo opakovanou krystalizaci.

Způsobem podle vynálezu lze velmi jednoduchým způsobem ve dvou operacích odstranit 9,10-dihydroergostin, aci-9,10-dihydroergotamin a 2,3,9,10-tetrahydroergotamin

a získat z takto znečištěné látky 9,10-dihydroergotamin požadované kvality. Bylo zjištěno, že přípravou některých solí 9,10-dihydroergotaminu, s výhodou chloridu nebo acetátu a jejich krystalizací z alkoholů, s výhodou methanolu, se ze směsi odstraní prakticky všechny 9,10-dihydroergostin a 2,3,9,10-tetrahydroergotamin a část aci-9,10-dihydroergotaminu. Uvolnění báze z připravené soli a její krystalizací z vodného acetonu se odstraní zbytek aci-9,10-dihydroergotaminu a získá se 9,10-dihydroergotamin použitelný k přípravě finálního produktu.

Uvolnění báze ze soli dihydroergotaminu lze s výhodou provést přímo v acetonu přilítím vodného roztoku anorganické báze. Po odfiltrování vyloučené anorganické soli vykryštalizuje z roztoku báze 9,10-dihydroergotamin.

Postup podle vynálezu blíže vysvětlí následující příklad.

Příklad

15 g surového 9,10-dihydroergotaminu obsahujícího 3 % 9,10-dihydroergostinu, 2 % 2,3,9,10-tetrahydroergotaminu a 15 % aci-9,10-dihydroergotaminu bylo suspendováno v 75 ml methanolu. K suspenzi byl přilít roztok 2,2 g kyseliny chlorovodíkové v 15 ml methanolu. Po rozpuštění suspenze vykryštoval chlorid 9,10-dihydroergotaminia.

12,0 g chloridu 9,10-dihydroergotaminia bylo rozpuštěno v 84 ml acetonu a 12 ml ethanolu, roztok byl zahřát k varu a byl k němu přilít roztok 2 g hydrouhličitanu sodného ve 24 ml vody. Vyloučená sraženina chloridu sodného byla odfiltrována a po ochlazení vykryštovala z filtrátu báze 9,10-dihydroergotaminu, která obsahovala 0,5 proc. 9,10-dihydroergostinu; 0,2 % aci-9,10-dihydroergotaminu a 0,1 % 2,3,9,10-dihydroergotaminu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob čištění 9,10-dihydroergotaminu znečištěného 9,10-dihydroergostinem, aci-9,10-dihydroergotaminem a 2,3,9,10-tetrahydroergotaminem vyznačený tím, že se znečištěný 9,10-dihydroergotamin převede na

sůl, s výhodou chlorid nebo acetát, který se překrystaluje z alkoholu, s výhodou z methanolu a z ní se uvolní zpět báze 9,10-dihydroergotaminu, která se překrystaluje z vodného acetonu.