



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

208139

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 05 12 79
(21) (PV 8463-79)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 519/02

(40) Zveřejněno 15 09 80

(45) Vydáno 15 05 84

(72) Autor vynálezu

BEER GYÖRGY, DUDÁS ANTAL, KÉKESY TIBOR dr., FÖLDESI JÓZSEF,
LÖRINCZ CSABA, BUDAPEŠT (MLR)

(73) Majitel patentu

RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR R. T., BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby ergotamintartrátu

Vynález se týká nového způsobu výroby ergotamintartrátu.

Ergotamintartrát je známý důležitý produkt v humánní terapii a proto mají velký praktický význam způsoby průmyslové velkovýroby ergotamintartrátu, odpovídajícího předpisům lékopisu.

Je již známo více způsobů jak vyrobit tento produkt. Tak se například metodou podle A. Stolla /Helv. Chim. Acta 28, 1 305 (1945)/ rozetřou krystaly ergotaminu, obsahující aceton a vodu, se stechiometrickým množstvím kyseliny d-vinné na prášek a rychle zahřejí s methanolem obsahujícím 20 % vody, přičemž během ochlazení se odloučí ergotamintartrát v krystalické formě.

Podle sovětského patentového spisu č. 268 594 se 85 až 90 % ergotaminu, 5 až 10 % ergotamininu a alkaloidová báze obsahující asi 5 % ergometrinu rozpustí v methanolu a roztok smíchá s 5,2% vodným roztokem kyseliny vinné a potom se oddělí odloučený ergotamintartrát.

Výtěžek je přitom 91 % obsahu ergotaminu z celkových alkaloidů, jakost získaného produktu není v citovaném patentovém spisu uvedena.

Metody, při kterých dochází ke vzniku soli ve vodně methanolickém prostředí mají nevýhodu, že chemicky čistý ergotamin, stejně jako krystalické ergotaminy obsahující méně než stechiometrické množství rozpouštědla v krystalech /podle A. Stolla tvoří ergotamin krystaly se 2 moly acetonu a 2 moly vody, viz Helv. Chim. Acta 28, 1 304 (1945)/ jsou v methanolu v nejlepším případě jen přechodně rozpustné a tak se báze ergotaminu může z roztoku vylučovat ještě před vznikem ergotamintartrátu, v důsledku čehož získaný ergotamintartrát je znečištěn značným množstvím báze ergotaminu.

208139

Podle německých patentových spisů č. 2 021 706 a 2 017 560 se ergotamin rozpustí v chloroformu a roztok se smíchá se stechiometrickým množstvím kyseliny d-vinné rozpuštěné v methanolu. Po odpaření roztoku se získá ergotamintartrát v krystalické formě.

Podle polského patentového spisu č. 61 719 se k roztoku ergotaminu připravenému s tri-chlorethylenem přidá stechiometrické množství 2 až 4% roztoku kyseliny d-vinné v methanolu a získaný krystalický produkt se vyloučí.

Při těchto metodách se vyhne nevýhodě, spočívající v tvorbě soli v methanolu, protože báze ergotaminu v chlorovaných uhlovodících se udržuje stabilní v roztoku. Současně s tím dochází k jiné nevýhodě, která spočívá v tom, že se produkt může znečistit jinými alkaloidy přítomnými ve výchozím roztoku, zvláště terapeuticky účinným ergotamininem, vznikajícím během průmyslového zpracování.

Úkolem tohoto vynálezu je proto vypracovat nový způsob výroby ergotamintartrátu oproštěný od všech nevýhod známých postupů, při kterém se sůl tvoří ve stabilním a chemicky čistém roztoku ergotaminu tak, že se také za průmyslových podmínek získá čistý produkt ve vysokém výtěžku, který odpovídá ve všech ohledech předpisům z lékopisu.

Bylo objeveno, že rozpustí-li se ergotamin při teplotě místnosti ve stanoveném množství směsi methanolu a dichlormethanu určitého složení, získá se ergotamin stabilní v roztoku, zatím co ergotaminin vzniklý při zpracování se vůbec nerozpustí a může se tak lehce odstranit. Když se potom k získanému roztoku přidá stechiometrické množství kyseliny d-vinné rozpuštěné v methanolu, tak se odloučí ergotamintartrát o čistotě odpovídající předpisům lékopisu.

Podstatou vynálezu je způsob výroby ergotamintartrátu reakcí ergotaminu s kyselinou d-vinnou v přítomnosti rozpouštědla, který je vyznačen tím, že se ergotamin rozpustí ve směsi methanolu a dichlormethanu v objemovém poměru 4:1 až 3:1 při teplotě místnosti, popřípadě se ergotamin, který zůstává nerozpuštěný, odstraní, roztok se smíchá s methanolickým roztokem kyseliny d-vinné použité v 2 až 5% molárním přebytku a vyloučený krystalický ergotamintartrát se z reakční směsi oddělí.

Směs methanolu a dichlormethanu v poměru 4:1 až 3:1 se při způsobu podle vynálezu používá ve dvanácti- až patnáctinásobném objemovém množství, počítáno na hmotnost báze alkaloidu, která se má rozpustit.

Při praktickém provedení způsobu podle vynálezu se krystaly ergotaminu obsahující aceton a vodu rozpustí při teplotě místnosti v dvanácti- až patnáctinásobném objemu směsi methanolu a dichlormethanu v poměru 4:1 až 3:1, počítáno na hmotnost báze alkaloidu, popřípadě se nerozpuštěný zbývající ergotaminin odfiltruje, roztok se podle potřeby čerá s aktivním uhlím a potom se čirý roztok smíchá s 2 až 5% přebytkem osmi- až dvanáctiprocentního methanolického roztoku kyseliny d-vinné.

Získaná suspenze krystalického ergotamintartrátu se poté účelně ochladí na 0 až +5 °C a několik hodin míchá při této teplotě. Krystalický produkt se potom oddělí filtrací, při teplotě 0 až +5 °C promyje methanolem a suší.

Způsob podle vynálezu je blíže objasněn následujícími příklady. Obsah těchto příkladů však žádným způsobem neomezuje vynález.

P ř í k l a d 1

10 g ergotaminu krystalovaného z acetonu a vody (obsah ergotaminu 82 %, ergotaminin není obsažen, ztráta sušením 17,5 %) se rozpustí při teplotě místnosti za míchání ve směsi

100 ml methanolu a 30 ml dichlormethanu. (Míchá-li se získaný čirý roztok další 2 hodiny, nepozoruje se žádné vylučování látky, roztok je tedy dostatečně stabilní.) K roztoku se potom přidá 1 g aktivního uhlí, míchá 20 minut při teplotě místnosti a potom filtruje. Aktivní uhlí zbylé na filtru se potom promyje 40 ml methanolu a promývací kapalina spojí s původním filtrátem.

K čirému roztoku ergotaminu, získanému tímto způsobem, se potom za míchání při teplotě místnosti přidá roztok 1,1 g kyseliny d-vinné v 10 ml methanolu. Vylučování ergotamintartrátu začne 1 až 2 minuty po přidání roztoku kyseliny vinné. Suspenze vyloučeného krystalického produktu se potom za míchání ochladí na teplotu 0 až +5 °C a při této teplotě dále míchá 2 až 3 hodiny.

Získaný krystalický produkt se odfiltruje, promyje 10 ml methanolu ochlazeného na 0 °C a vysuší. Tímto způsobem se získá 8,8 g ergotamintartrátu (92 % teorie), teplota tání 184 až 186 °C, $[\alpha]_D^{20} = -156^\circ$ (c = 0,6, chloroform); tato hodnota je specifickou otáčivostí báze. Obsah účinné látky v produktu: 99 % (počítáno na suchou látku). Ztráta sušením: 3,5 %.

P ř í k l a d 2

20 kg krystalického ergotaminu obsahujícího aceton a vodu (obsah ergotaminu 79 %, obsah ergotamininu 5 %, ztráta sušením 15,4 %) se rozpustí při teplotě místnosti za míchání ve směsi 200 l methanolu a 50 l dichlormethanu. Nerozpuštěný zbylý ergotaminin se odfiltruje a suší (918 g). Tento ergotaminin se dá stranou k epimeraci.

K odfiltrovanému roztoku se přidají 4 kg aktivního uhlí a vše se míchá 20 minut při teplotě místnosti. Směs se potom odfiltruje, adsorbent zbylý na filtru se dále vymyje 80 ml methanolu a promývací kapalina spojí s původním filtrátem.

K získanému čirému roztoku se při teplotě místnosti a za míchání přidá roztok 2,1 kg kyseliny d-vinné ve 20 litrech methanolu. Ergotamintartrát se začne vylučovat jednu až dvě minuty po přidání kyseliny vinné.

Krystalická suspenze se ochladí za míchání na teplotu 0 až +5 °C a při této teplotě dále míchá 2 až 3 hodiny. Potom se krystalický produkt odfiltruje, promyje 20 litry methanolu ochlazeného na teplotu 0 °C a suší.

Tímto způsobem se získá 16,4 kg ergotamintartrátu (88 % teorie), teplota tání 185 až 187 °C, $[\alpha]_D^{20} = -154^\circ$ (c = 0,6, chloroform). Tato hodnota je specifickou otáčivostí báze. Obsah účinné látky v produktu, počítáno na vysušenou látku, je 98,6 %. Ztráta sušením: 4,2 %.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby ergotamintartrátu reakcí ergotaminu s kyselinou d-vinnou v přítomnosti rozpouštědla, vyznačující se tím, že se ergotamin rozpouští ve směsi methanolu a dichlormethanu v objemovém poměru 4:1 až 3:1 při teplotě místnosti, popřípadě nerozpuštěný zbylý ergotaminin se odstraní, roztok se spojí s methanolickým roztokem kyseliny d-vinné, která je použita ve 2 až 5% molárním přebytku a vyloučené krystaly ergotamintartrátu se z reakční směsi oddělí.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se ergotamin rozpustí ve dvanácti- až patnáctinásobném objemovém množství směsi methanolu a dichlormethanolu, počítáno na hmotnost báze alkaloidu.