



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

214903  
(11) (B1)

(22) Přihlášeno 16 12 77

(21) (PV 8467-77)

(40) Nebylo zveřejněno

(45) Vydáno 30 10 84

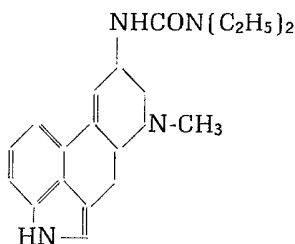
(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 457/00

(75)  
Autor vynálezu

ZIKÁN VIKTOR ing., CSc., SEMONSKÝ MIROSLAV doc. dr. ing., DrSc.,  
PRAHA, STUHLÍK JOSEF ing., OPAVA, CVAK LADISLAV ing., OSTRA-  
VA, BOŘECKÝ MIROSLAV ing., OPAVA

## (54) Způsob přípravy N-(D-6-methyl-8-isoergolenyl)-N', N'-diethylmo- čoviny

Vynález se týká způsobu přípravy N-(D-6-methyl-8-isoergolenyl)-N', N'-diethylmo-  
čoviny vzorce



vyráběné a klinicky používané k léčení chronických migrén, k potenciaci účinku antihistaminik, k léčbě mírné hypertenze a některých dalších onemocnění. Látka uvedeného vzorce se podle čs. pat. spisu č. 100832 vyrábí tak, že se hydrazid kyseliny D-isolysergové převádí v azid kyseliny, ten se vyjme do inertního rozpouštědla, ve kterém se termickou reakcí převádí v odpovídající isokyanát, který pak poskytne reakci s diethylaminem v témže prostředí žádaný produkt.

Z hlediska výrobně ekonomického patří mezi nejvýznamnější faktory rozpustnost azidu kyseliny D-isolysergové v použitém inertním rozpouštědle. V benzenu, který je uveden v příkladu provedení citovaného čs. pat. spisu, je výchozí azid relativně jen málo rozpustný, což vyžaduje použití poměrně velkého objemu tohoto rozpouštědla. Při převádění výroby do většího měřítka tím vznikají značné obtíže, včetně prodloužení pracovní doby, což vede ke snížení kvality konečného produktu, způsobené vznikem barevných vedlejších látek.

Při systematickém studiu podmínek, které by umožnily ekonomizaci výroby N-(D-6-methyl-8-isoergolenyl)-N', N'-diethylmočoviny, zejména při převodu do většího měřítka, byla zkoušena různá rozpouštědla a jejich směsi a vhodnost jejich použití jako reakčního prostředí. Cílem tohoto vynálezu bylo nalézt takové prostředí, tj. netečné organické rozpouštědlo, ve kterém by bylo možno za optimálních podmínek termicky převádět výchozí azid v příslušný isokyanát a které by umožňovalo v celém průbě-

hu přípravy snadné zpracování a ekonomickou regeneraci.

Nejlepší výsledky byly získány s 1,2-dichlorethanem, popřípadě s jeho směsí s dalším nepolárním rozpouštědlem či rozpouštědly. 1,2-Dichlorethan rozpouští azid kyseliny D-isolysergové v relativně vysoké míře, a to v míře podstatně vyšší než je tomu například u benzenu, toluenu a dalších dostupných rozpouštědel. Při použití stejných objemů 1,2-dichlorethanu a benzenu je možné u prvního rozpouštědla zvýšit navážku výchozího hydrazidu kyseliny D-isolysergové asi na pětinasobek ve srovnání s benzenem. Přitom provedení termické konverze azidu v isokyanát probíhá vyhovující rychlostí a všechny ostatní operace jsou podstatně méně náročné na čas a zatěžují konečný surový produkt minimálním množstvím vedlejších barevných látek.

Předmětem vynálezu je tedy způsob přípravy N-(D-6-methyl-8-isoergolenyl)-N', N'-diethylmočoviny převedením azidu kyseliny D-isolysergové při zvýšené teplotě v D-6-methyl-8-isoergolenylisokyanát a jeho reakcí s diethylaminem, použitým v množství nejméně jednoho ekvivalentu, v prostředí netečného organického rozpouštědla a zpracováním získaného surového produktu, například sloupcovou chromatografií nebo/a krystalizací; podstata tohoto způsobu spočívá v tom, že se jako netečného organického rozpouštědla používá 1,2-dichlorethanu, popřípadě jeho směsi s dalším nepolárním rozpouštědlem, zejména benzenem, v množství nejvýše 50 % obj., přičemž

teplota varu této směsi je nejméně 80 °C a nejvýše 100 °C.

Při provedení způsobu podle vynálezu je mj. též velkou výhodou rychlé oddělování dichlorethanového výtřepku při vyjímání azidu z reakční směsi, probíhající bez tvorby emulze, která například znemožňuje použití chlorbenzenu nebo toluenu. 1,2-Dichlorethan je jako rozpouštědlo prokazatelně nejvýhodnější, a to jak při přetržitém, tak i nepřetržitém postupu. Čištění surového konečného produktu na farmaceuticky vyhovující substanci báze, která se pak převádí v adiční sloučeninu s kyselinou, například v kyselý maleinan, lze uskutečnit stejně jako v čs. pat. spise č. 100 832.

Způsob podle vynálezu přispívá tedy značnou měrou k ekonomizaci výroby důležitého a cenného léčiva.

#### Příklad provedení

2,0 g hydrazidu kyseliny D-isolysergové byly převedeny v azid téže kyseliny (A. Stoll, A. Hofmann, *Helv. Chim. Acta* **26**, 944, 1943) a azid byl vyjmut do 180 ml 1,2-dichlorethanu. Extrakt byl pak vysušen přelitím přes sloupek 20 g molekulárního síta, pak 10 minut refluxován v atmosféře dusíku, za vyloučení vzdušné vlhkosti. Po přidání 2 ml diethylaminu byla reakční směs odstavena na 20 hod. při 20 °C. Po oddestilování rozpouštědla za vakua vodní vývěvy bylo získáno 2,28 g (95 %) surového produktu, který byl dále zpracován na čistou bázi, resp. její adiční produkt s kyselinou, postupem uvedeným v čs. pat. spise č. 100 832.

#### PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy N-(D-6-methyl-8-isoergolenyl)-N', N'-diethylmočoviny převedením azidu kyseliny D-isolysergové při zvýšené teplotě v D-6-methyl-8-isoergolenylisokyanát a jeho reakcí s diethylaminem, použitým v množství nejméně jednoho ekvivalentu, v prostředí netečného organického rozpouštědla a zpracováním získaného surového produktu, například sloupcovou

chromatografií nebo/a krystalizací, vyznačující se tím, že se jako netečného organického rozpouštědla používá 1,2-dichlorethanu, popřípadě jeho směsi s dalším nepolárním rozpouštědlem, zejména benzenem, v množství nejvýše 50 % obj., přičemž teplota varu této směsi je nejméně 80 °C a nejvýše 100 °C.