



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

219420
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 519/02
C 07 G 5/00

(22) Přihlášeno 23 04 79
(21) (PV 2798-79)

(40) Zveřejněno

(45) Vydáno 15 08 85

(75)
Autor vynálezu

CVAK LADISLAV ing., ANDRÝSEK STANISLAV ing., BOŘECKÝ
MIROSLAV ing., BORUCKÝ JAN ing., KRAJÍČEK ALOIS PhMr., OPAVA

(54) Způsob přípravy krystalické báze ergotaminu z jeho solí

1

2

Způsob přípravy krystalické báze ergotaminu z jeho solí spočívající v tom, že se sůl ergotaminu suspenduje v acetonu nebo směsi acetonu s maximálně 20 % methanolu, ethanolu, dioxanu, tetrahydrofuranu nebo ethylenglykolu a k suspenzi se přilije vodný roztok obsahující ekvivalentní množství báze, např. hydrouhličitanu sodného nebo draselného, uhličitanu sodného nebo draselného, hydroxidu sodného, draselného, vápenatého nebo barnatého, anebo amoniaku, čímž dojde k rozpuštění soli a uvolnění báze ergotaminu, která z daného prostředí vykystaluje.

Vynález se týká výroby ergotaminu, alkaloidu námele, jež má ve formě adičních solí, obvykle vínanu, široké uplatnění v gynekologii, vnitřním lékařství a neurologii. Extrakcí příslušného typu námele se získá surový souhrn námellových alkaloidů obsahující jako hlavní složky ergotamin a ergotaminin. Ergotaminin se epimerizuje na ergotamin přípravou síranu ergotaminia [Taj. čs. pat. č. 343; Helv. Chim. Acta 28, 1283, (1945); Acta Pol. Pharm. XXII, 237, (1965);].

K dalšímu zpracování na vínan ergotaminia je třeba ze síranu ergotaminia uvolnit bázi ergotaminu. Podle čs. taj. pat. č. 755 se báze uvolní vodným roztokem anorganické báze a extrahuje se do etheru. Po přidavku vody k zahuštěnému etherovému roztoku vykrystaluje vodně-etherová báze ergotaminu. V postupu je v podstatě využito nízké rozpustnosti báze ergotaminu v etheru; k extrakci je třeba používat značné množství etheru, a proto se v jedné dávce zpracuje jen malé množství síranu ergotaminia. Postup je zdlouhavý a pracný. Zásadní nevýhodou je nízký rafinační účinek krystalizace ergotaminu z vodného etheru. Proto se k oddělení nežádoucích alkaloidů, zejména alkaloidů ergotoxinové a ergoxinové skupiny musí zařazovat další krystalizace např. z vodného acetonu [Helv. Chim. Acta 28, 1283, (1945);].

Způsob podle vynálezu odstraňuje výše uvedené nedostatky a umožňuje připravit ze síranu ergotaminia přímo vodně-acetono-vou bázi ergotaminu bez mezistupně extrakce mezi nemísitelná rozpouštědla. Toho se dosáhne přidavkem vodného roztoku báze, například uhličitanu sodného nebo draselného, hydrouhličitanu sodného nebo draselného, hydroxidu sodného, draselného, vápenatého nebo barnatého, anebo amoniaku, k suspenzi síranu ergotaminia v acetonu nebo ve směsi acetonu s jiným rozpouštědlem například s methanolem, ethanolem, dioxanem, tetrahydrofuranem nebo ethylenglykolem.

Přitom se síran ergotaminia rozpustí a uvolní se báze ergotaminu. Vyloučená anorganická sůl se buď odfiltruje a z čirého roztoku vykrystalizuje vodně-acetono-vá báze ergotaminu, anebo se nechá vykrystalovat acetonová báze ergotaminu společně s anorganickou solí, která se oddělí v následující operaci rozpuštěním báze ergotaminu ve směsi methanolu a methylenchloridu a odfiltrováním nerozpustného podílu. Uvolnění báze lze provést i za přidavku

vhodného adsorbentu k odbarvení roztoku například aktivního uhlí, kysličníku hlinitého nebo silikagelu. Při provedení podle vynálezu se získá báze ergotaminu požadované čistoty a ve vysokém výtěžku.

Dále bylo zjištěno, že postupem podle vynálezu lze uvolnit bázi ergotaminu i z jiných ergotaminových solí než síranu, například z chloridu, vínanu, octanu, methansulfonanu, hydrofosforečnanu nebo šťavelanu. Toho lze využít v laboratorních preparacích nebo k přípravě velmi čistého ergotaminu opakovanou přípravou vhodné soli a uvolněním báze ergotaminu.

Provedení podle vynálezu blíže vysvětlí následující příklady:

Příklad 1

10 kg síranu ergotaminia se suspenduje ve směsi 49 l acetonu a 7 l ethanolu, k suspenzi se přidá 0,5 kg aktivního uhlí a směs se zahřeje na 50 °C. Potom se k suspenzi přilije roztok 1,4 kg hydrouhličitanu sodného ve 14 l vody, roztok se přefiltruje a aktivní uhlí se na filtru promyje 7 l acetonu. Z filtrátu vykrystaluje po ochlazení vodně-acetono-vá báze ergotaminu, která se odsaje a promyje acetonem.

Příklad 2

30 kg síranu ergotaminia se suspenduje ve 170 l acetonu a k suspenzi se přilije roztok 3,5 kg hydrouhličitanu sodného v 50 l vody. Přitom se suspenze rozpustí a po ochlazení začne krystalovat vodně-acetono-vá báze ergotaminu společně se síranem sodným, která se izoluje filtrací.

Příklad 3

150 g chloridu ergotaminia se suspenduje ve směsi 150 ml dioxanu a 900 ml acetonu, směs se zahřeje k varu a potom se přilije roztok 20 g uhličitanu sodného ve 300 ml vody. Po přefiltrování vykrystalizuje z filtrátu vodně-acetono-vá báze ergotaminu.

Příklad 4

10 g octanu ergotaminia se suspenduje v 50 ml acetonu a 5 ml ethylenglykolu a k zahřáté suspenzi se přilije roztok 1 g hydroxidu sodného v 15 ml vody. Po rozpuštění suspenze se roztok přefiltruje a z filtrátu po ochlazení vykrystalizuje vodně-acetono-vá báze ergotaminu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy krystalické báze ergotaminu z jeho solí vyznačený tím, že se sůl ergotaminu suspenduje v acetonu nebo směsi acetonu s maximálně 20 % methanolu, ethanolu, dioxanu, tetrahydrofuranu nebo ethylenglykolu a k suspenzi se přilije vodný roztok obsahující ekvivalentní množství

báze, například hydrouhličitanu sodného nebo draselného, uhličitanu sodného nebo draselného, hydroxidu sodného, draselného, vápenatého nebo barnatého, anebo amoniaku, čímž dojde k rozpuštění soli a uvolnění báze ergotaminu, která z daného prostředí vykřystaluje.