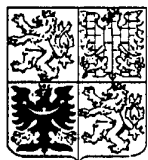


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)

ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1114-90

(22) Přihlášeno: 07. 03. 90

(40) Zveřejněno: 15. 09. 91

(47) Uděleno: 14. 06. 95

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 16. 08. 95

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 457/12

(73) Majitel patentu:

Galena, a.s., Opava-Komárov, CZ;

(72) Původce vynálezu:

Beneš Jan ing. CSc., Opava, CZ;

Beneš Jan ing. CSc., Praha, CZ;

Markovič Luboš ing., Opava, CZ;

Červeň Albert ing., Opava, CZ;

Schreiberová Magdalena, Opava, CZ;

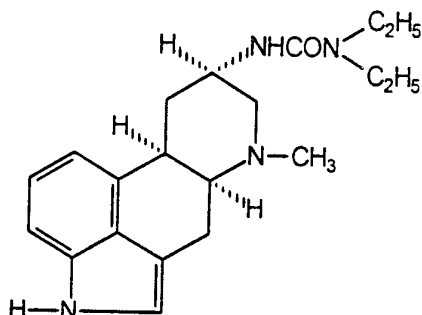
(54) Název vynálezu:

Způsob přípravy**N-(D-6-metyl-8-izoergoliny)-N',N'-
dietylmočoviny**

(57) Anotace:

Způsob přípravy N-(D-6-metyl-8-izoergoliny)-N',N'-dietylmočoviny a hydrazidu lysergové kyseliny diazotací, termickým přesmykem azidu na izokyanát a reakcí z dimethylaminem. K extrakci azidu dihydroizolysergové kyseliny a jeho převedení na izokyanát se používá 1,2-dichlorethan nebo jeho směs s inertními rozpouštědly za optimalizovaných podmínek reakcí.

Řešení se týká způsobu přípravy N-(D-6-metyl-8-izoergolin-I-yl)-N',N'-dietylmočoviny (Terguridu) vzorce I



(I)

Tato látka vykazuje významné antifertilitní a antilaktační vlastnosti a je používána v humánní a veterinární medicíně. Látku uvedeného vzorce je možno vyrábět několika postupy. Hydrogenací N-(D-6-metyl-8-izoergolenyl)-N',N'-dietylmočoviny (Lisuridu) na Raneyově niklu jako katalyzátoru vzniká současně izomerní N-(D-6-metyl-8-izoergolin-II-yl)-N',N'-dietylmočovina, která je prakticky neúčinná a je ji nutno z reakční směsi odstraňovat. Způsob podle patentu firmy Schering Ger 3001752 využívá k redukci N-(D-6-metyl-8-izoergolenyl)-N',N'-dietylmočoviny lithia v kapalném amoniaku. Postup je náročný na reakční podmínky (-70°C , kapalný amoniak) a vychází také z drahého Lisuridu.

Druhou metodou přípravy Terguridu je kondenzace D-6-metyl-8-alfa-aminoergolunu s N,N-dietylkarbamoylchloridem. Vzhledem k obtížné přípravě výchozího aminoderivátu nemá tento postup dosud praktický význam.

Třetí způsob přípravy podle čs. autorského osvědčení č. 156 178 spočívá v převedení azidu kyseliny D-9,10-dihydro-izolysergové-I Curtiovým přesmykem na 6-metyl-8-alfa-izokyanatoergolin a jeho následující kondenzací s dietylaminem. Nevýhodou tohoto postupu je provedení reakce v benzenu, ve kterém jsou reakční komponenty málo rozpustné a navíc je benzen vysoce toxický.

Námi prováděný výzkum sledoval nalezení optimálních podmínek provedení jednotlivých výrobních stupňů a jejich vzájemné návaznosti s cílem dosažení ekonomizace výrobního postupu zejména při převodu výroby do provozního měřítka.

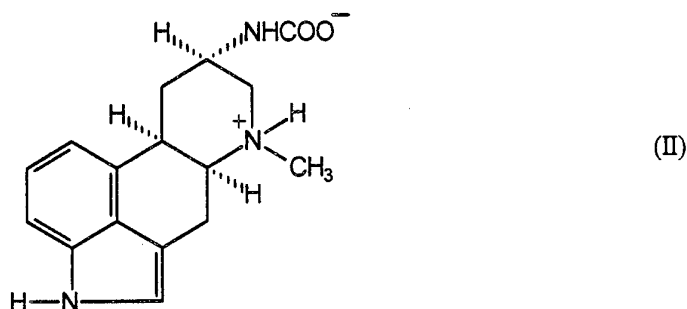
Na hledané rozpouštědlo nebo směs rozpouštědel bylo kladeno několik požadavků:

- vysoká rozpustnost výchozího azidu, zajišťující zvýšení kapacity použité aparatury;
- optimální podmínky pro termický přesmyk a reakci s dietylaminem, zejména selektivita reakce;
- snadné zpracování reakční směsi;

- ekonomická regenerace použitých rozpouštědel.

Z mnoha testovaných rozpouštědel byly získány nejlepší výsledky s 1,2-dichlorethanem a jeho směsí s dalšími rozpouštědly, jako je etylacetát nebo toluen. S výhodou bylo ověřeno použití samotného 1,2-dichlorethanu, který zajišťuje dostatečnou rozpustnost azidu, až trojnásobnou oproti benzenu, velmi dobré oddělovací fáze, snadné sušení výtřepků a regeneraci rozpouštědla. Použití 1,2-dichlorethanu k termickému přesmyku a k reakci s dietylamínem přináší další výhodu v tom, že potlačuje vznik doprovodného vnitřního uretanu vzorce II, který nelze dále využít pro přípravu Terguridu, a umožňuje jeho snadné oddělení krystalizací přímo z dichlorethanového prostředí reakční směsi po částečném zakoncentrování.

Způsob přípravy Terguridu je doložen následujícími příklady provedení, aniž by tím byl předmět vynálezu jakkoli omezen.



Příklad 1

Do skleněné baňky se předloží 3 ml 0,2 N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a za míchání se přidá 0,6 g hydrazidu kyseliny dihydroizolysergové. Po rozpuštění hydrazidu kyseliny dihydroizolysergové se roztok ochladí na 0 °C a přidá se roztok 1 N dusitanu sodného. Po pěti minutách míchání se přidá 15 ml nasyceného roztoku kyselého uhličitanu sodného a pH se upraví roztokem uhličitanu sodného na hodnotu 7,5 až 8,0. Vzniklý azid se vyextrahuje do směsi etylacetátu s 1,2-dichlorethanem v poměru 4:1. Spojené organické fáze se vysuší a přilijí do 8,5 vroucího toluenu. Po 15 minutách varu se reakční směs ochladí na 50 °C a přidá se 0,45 g dietylamínu. Po vychlazení reakční směsi vykrystaluje surová báze Terguridu, která se opakovanou krystalizací a chromatografií převede na čistou krystalickou bázi Terguridu. Výtěžek: 0,43 g tj. 60 % teorie.

Příklad 2

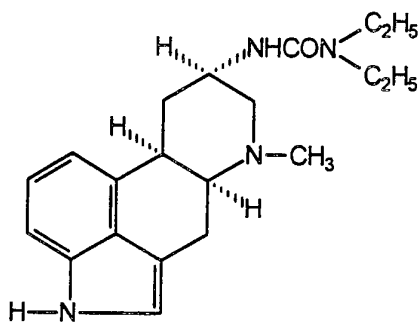
Do skleněné baňky se předloží 134 ml 0,2 N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a za míchání se přileje suspenze 6 g

hydrazidu kyseliny dihydroizolysergové ve 100 ml 0,2 N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Po rozpuštění hydrazidu kyseliny dihydroizolysergové se roztok ochladí na 0 °C a během 30 minut se přikape 1 N vodný roztok dusitanu sodného (14,5 g NaNO_2 ve 210 ml destilované vody), ochlazeného na 0 °C. Po 10 minutách míchání se do reakční směsi řídá 17 g NaCl a dále roztok 150 ml nasyceného roztoku NaHCO_3 a 200 ml vychlazeného dichlorethanu. pH vodné vrstvy se upraví na hodnotu 7,5 až 8,0 pomocí nasyceného roztoku Na_2CO_3 (cca 15 min). Po oddělení organické vrstvy se vodná vrstva extrahuje vychlazeným dichloretanem 1 x 70 ml a 4 x 50 ml. Spojené organické vrstvy se vysuší Na_2SO_4 . Vysušené organické vrstvy se během 1 min přidají k 50 ml vroucího dichlorethanu. Reakční směs se dále zahřívá k varu 15 minut, potom se ochladí na cca 55 °C a nakonec se najednou přidá 6,58 ml dietylaminu a směs se opět zahřívá k varu cca 5 minut. Po ukončení reakce se reakční směs přihustí na objem 50 ml a po zchlazení se odfiltruje vnitřní uretan (0,15 g). Matečné louhy se za sníženého tlaku odpaří do sucha a odparek se zkrystaluje z etanolu.

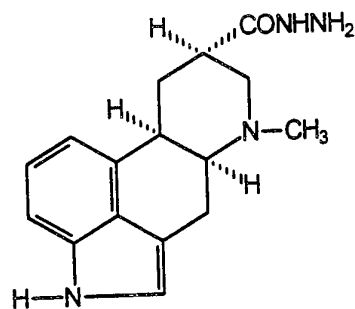
Výtěžek: 5,2 g tj. 72,4 % teorie

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy N-(D-6-metyl-8-izoergoliny)-N',N'-dietylmočoviny vzorce I

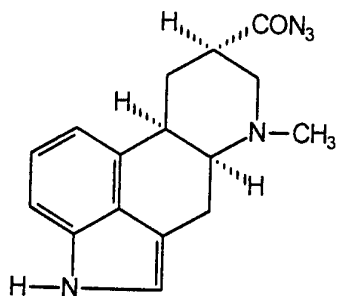


(I)

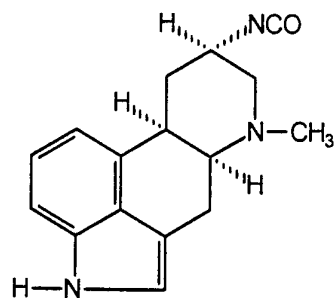


(III)

z hydrazidu dihydroizolysergové kyseliny vzorce III diazotací kyselinou dusitou, termickým přesmykem vzniklého azidu IV na intermediární izokyanát vzorce V, který reaguje s dietylaminem, v y z n a č u j í c í s e t í m, že extrakce azidu kyseliny dihydroizolysergové a termicky iniciovaný Curtiův přesmyk se provádí v 1,2-dichloretanu, popřípadě ve směsi 1,2-dichlorethanu s etylacetátem a nebo toluenem.



(IV)



(V)

2. Způsob výroby N-(D-6-metyl-8-izoergolinyl)-N',N'-dietylmočoviny podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako další inertní rozpouštědlo pro extrakci azidu dihydroisolysergové kyseliny vzorce IV a provedení Curtiova přesmyku použije etylacetát v koncentraci 20 až 80 % objemových, počítáno na celkový objem použitých rozpouštědel, popřípadě toluen v koncentraci 10 až 20 % objemových, počítáno na celkový objem použitých rozpouštědel.
3. Způsob přípravy N-(D-6-metyl-8-izoergolinyl)-N',N'-dietylmočoviny podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se termický přesmyk azidu vzorce IV provádí v teplotním intervalu od 60 °C do teploty varu reakční směsi.

Konec dokumentu
