



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

223994

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 457/00

(22) Přihlášeno 18 02 81

(21) (PV 247-82)

(32) (31)(33) Právo přednosti od 03 03 80
(RI-697) Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 25 02 83

(45) Vydáno 15 12 85

(72) Autor vynálezu

TERDY LÁSZLÓ, KISS JÁNOS, TROMPLER ÁRPÁD, ZÁMBÓ ISTVÁN,
FÖLDESI ZSUZSANA, DANCSEI LAJOS, KASSAI ANNA, GAZDAG MÁRIA dr.,
BUDAPEŠŤ (MLR)

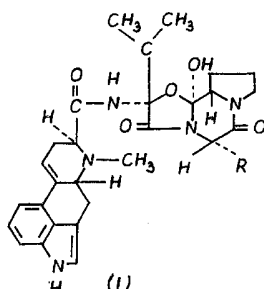
(73) Majitel patentu

RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT. BUDAPEŠŤ (MLR)

(54) Způsob čištění ergot-alkaloidů

1

Vynález se týká způsobu výroby ergot-alkaloidů obecného vzorce I



ve kterém značí R isopropylovou, sek.butylovou nebo terc.butylovou skupinu, jejich soli nebo směsí. Tyto sloučeniny se podle vynálezu získají oddělením ergot-alkaloidů obecného vzorce I ze směsi, která kromě nich obsahuje ještě ergotaminové alkaloidy a/nebo ergoxinové alkaloidy.

Sloučeniny obecného vzorce I, to znamená ergokornin, alfa-ergokryptin a beta-ergokryptin, jakož i směsi vytvořené s ergokristinem (ergotoxin), se v první řadě používají k uklidňování krevního oběhu a jako prostředek proti migrenovým bolestem hlavy.

Při výrobě sloučenin obecného vzorce I vznikají často v množství několika procent ergotaminové a/nebo ergotoxinové alkaloidy. Pod pojmem ergotaminové alkaloidy se zde rozumí ergotamin, ergosin a jejich C-8-epimery a pod pojmem ergotoxinové alkaloidy se rozumí ergonin, ergoptin, ergostin a jejich C-8-epimery. Ergotaminové alkaloidy se musí rovněž oddělit

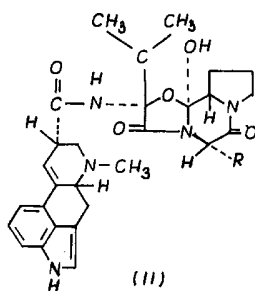
od ergotoxinových alkaloidů, neboť podle předpisů pro léčiva nesmí ergotoxin obsahovat více než 0,5 % hmotnostních jiných alkaloidů a maximálně může obsahovat 2 % hmotnostní nečistot celkem.

Cílem předloženého vynálezu je vypracování jednoduché metody k oddělení ergot-alkaloidů od ergotaminových a/nebo ergoxinových alkaloidů v jednom stupni.

A. Stoll a A. Hofman (Helv. Chim. Acta 26 1 570 /1943/) popisují výrobu tartrátů alkaloidů v organických rozpouštědlech a prekazují, že tři alkaloidy tvořící ergotoxin je možno od sebe oddělit frakční krystalizací ve formě jejich di-p-toluyltartrátů.

A. Stoll zveřejnil (Helv. Chim. Acta 28 1 283 /1945/) další zjištění o solích ergotaminu. Připravil ergotaminfosfát v alkoholu a ergotaminsulfát ve směsi methyloalkoholu a kyseliny octové.

V maďarském patentovém spise č. 142095 (1951) je popsáno zpracování směsi sestávající z alkaloidů obecného vzorce I a jejich epimerů obecného vzorce II



kde substituent R má výše uvedený význam.

K roztoku směsi alkaloidů v acetonu se přidá alkoholická kyselina fosforečná, načež se převážné množství alkaloidů obecného vzorce I vysráží ve formě fosfátu, zatímco alkaloidy obecného vzorce II je možno získat z matečného roztoku. Když se matečný roztok ponechá stát, vyloučí se během dvou týdnů asi 50 % hmotnostních sloučenin obecného vzorce II v epimerizované formě jako alkaloidy obecného vzorce I. Když se do matečného roztoku přidá jako katalyzátor malé množství jodu, potom probíhá epimerizace rychleji, pro použitelný výtěžek jsou však potřebné rovněž dva týdny reakce.

Ve zveřejněné maďarské patentové přihlášce č. RI-620 je popsán způsob epimerizace různých ergotalkaloidových epimerních párů za přítomnosti organických rozpouštědel a hydrogensíranů alkalických kovů nebo hydrogensíranu amonného.

Dosud jsou známy způsoby vhodné k oddělení, popřípadě epimerizaci vždy jednoho páru epimerů. Když výchozí směs alkaloidů obsahuje více párů epimerů, posunují se v průběhu epimerizace poměry množství jednotlivých alkaloidů, v první řadě je příliš velká ztráta alfa-ergokryptinu a beta-ergokryptinu. Problematické je dále to, že se v již zkoumaných médiích chovají ergotaminové a ergoxinové alkaloidy přesně tak, jako ergotoxinové sloučeniny obecných vzorců I a II. To znamená, že se od těchto nedají během epimerizace oddělit.

Nyní bylo zjištěno, že je možno epimerizovat také směsi obsahující více párů epimerů, bez posunutí poměrů množství pro jednotlivé epimerní páry. Tento postup je popsán v našem souvisejícím patentovém spise 223 993.

Předmětem vynálezu je nový způsob výroby ergot-alkaloidů obecného vzorce I, ve kterém R značí isopropylovou, sek. butylovou nebo ter. butylovou skupinu, nebo jejich soli a směsí, oddělením ergot-alkaloidů obecného vzorce I ze směsi obsahující kromě toho ještě

ergotaminové a/nebo ergoxinové alkaloidy. Reakční směs se zpracovává za přítomnosti organického rozpouštědla a vody kyselinou fosforečnou nebo kyselinou vinnou nebo směsí dihydrogenfosforečnanu nebo vinnanu a alkanokyselinou, zvláště kyseliny octové, z reakční směsi se popřípadě částečně odstraní rozpouštědlo, hodnota pH popřípadě zahuštěné reakční směsi se nastaví na rozmezí 2 až 5 a tato směs se ponechá stát tak dlouho, až se sloučeniny obecného vzorce I vysrážejí ve formě svých solí. Soli se potom oddělí a popřípadě se z nich o sobě známým způsobem uvolní báze.

Výchozí směsi pro způsob podle vynálezu je směs ergotaminových a/nebo ergoxinových alkaloidů a sloučenin obecného vzorce I.

Směsi výchozích alkaloidů mohou popřípadě obsahovat ještě některé organické látky, které jsou rostlinného původu nebo které pocházejí z fermentace.

Reakční médium sestává při způsobu podle vynálezu z organických rozpouštědel, vody a ze solitvorných kyselin. Jako rozpouštědla přicházejí v úvahu alkanoly s 1 až 4 uhlíkovými atomy (například methylalkohol, nebo ethylalkohol) nebo jejich estery s nižšími nasycenými karboxylovými kyselinami, dále alifatické ketony se 3 až 8 uhlíkovými atomy (například aceton, methylisobutylketon), uhlovodíky (jako je například hexan, heptan, benzen, toluen, xylen, benzin, petrolether a podobně) nebo tetrachlormethan. Uvedená organická rozpouštědla se mohou použít ve směsi s amidy kyselin nebo se sulfoxidy, jako je formamid, dimethylformamid nebo dimethylsulfoxid. Poslední rozpouštědlo se může použít také samotné.

Reakční prostředí v postupu podle vynálezu obsahuje organické rozpouštědlo a vodu. Množství vody je v rozmezí 10 až 95 % hmotnostních, výhodně 50 až 80 % hmotnostních.

Jako činidlo tvořící soli se používá kyselina fosforečná nebo kyselina vinná, přičemž takto vznikají soli sloučenin obecného vzorce I, které jsou velmi těžko rozpustné v reakčním médiu. Pro tvorbu solí jsou obě uvedené kyseliny stejně vhodné.

Místo kyseliny fosforečné se může též použít dihydrogenfosforečnan za přítomnosti jiné kyseliny. Výhodné jsou dihydrogenfosforečnany alkalických kovů a dihydrogenfosforečnan amonný. Namísto směsi kyseliny vinné a jiné kyseliny se dá použít také směs vinnanu alkalického kovu a organické kyseliny, výhodně kyseliny octové.

Výchozí směs alkaloidů se v reakčním médiu rozpustí nebo suspenduje. Rozpustnost sloučenin obecného vzorce I a jejich solí v reakčním médiu je vzhledem k přídavku vody menší. Účelně se výchozí směs alkaloidů rozpustí v organickém rozpouštědle nebo ve směsi organických rozpouštědel, tento roztok se potom smísí se solitvorným činidlem a potom se roztok přesytí pro soli sloučenin obecného vzorce I. To znamená, vyjma amidů kyselin a sulfoxidů, v první řadě odstraněním organických rozpouštědel odpařením nebo extrakcí.

Rozpustnost solí sloučenin obecného vzorce I závisí také na hodnotě pH reakčního prostředí. Když se pracuje s koncentrovanými roztoky, potom je účelné oddělování solí sloučenin obecného vzorce I v nižší oblasti pH, zatímco při málo koncentrovaných roztocích je výhodnější oddělování solí v blízkosti horní hranice uvedeného rozmezí pH.

Soli sloučenin obecného vzorce I se z reakční směsi oddělují krystalizací. Reakční směs se popřípadě před krystalizací částečně odpaří.

Pokud je třeba, může se ze získané soli uvolnit známým způsobem báze (popřípadě směs bází). Uvolnění báze se výhodně provede ve směsi vody a chloroformu nastavením hodnoty pH na asi 8.

Složení směsi bází ergot-alkaloidů se zjišťuje chromatograficky (Varian 8500 LC Chromatograph, adsorbens: Lichrosorb S 1 60 5, eluční prostředek: směs n-hexanu, chloroformu a acetonitrilu v poměru 7:1,5:1,5, průtok 100 ml/h, vlnová délka detekčních vln 280 nm).

Způsob podle vynálezu je blíže objasněn v následujících příkladech provedení, aniž by jej tyto příklady jakkoliv omezovaly.

Příklad 1

Jako výchozí látka se použije 10 g směsi bází následujícího složení:

45 % hmotnostních (0,00798 mol)	ergokorninu,
25 % hmotnostních (0,00437 mol)	alfa-ergokryptinu,
10 % hmotnostních (0,00175 mol)	beta-ergokryptinu,
4 % hmotnostní (0,000698 mol)	ergotaminu a
16 % hmotnostních	neidentifikovaných látek rostlinného původu.

Uvedená směs se suspenduje ve směsi 100 ml methylelalkoholu a 3,5 ml formamidu. K vytvořené suspenzi se za míchání přidá 2,45 g (0,0163 mol) kyseliny d-vinné a 100 ml vody. Tato reakční směs se odpaří ve vakuu při maximální teplotě 30 °C na celkový objem 30 ml a potom se při teplotě -5 °C nechá stát po dobu 2 hodin. Vyloučený produkt se odfiltruje, dvakrát promyje 10 ml vody a při teplotě 40 °C se ve vakuu vysuší. Získá se 10,45 g směsi vinařných ergot-alkaloidů. Z této směsi solí se uvolní směs bází následujícího složení:

41 % hmotnostních	ergokorninu,
22 % hmotnostních	alfa-ergokryptinu,
9,1 % hmotnostních	beta-ergokryptinu a
0,2 % hmotnostních	ergotaminu.

Výtěžek alkaloidů 94 %.

Specifická otáčivost směsi bází: $[\alpha]_D^{20} = -185^\circ$ (c = 1, chloroform).

Příklad 2

Jako výchozí směs se použije 10 g směsi ergot-alkaloidů, která byla získána fermentací a která má následující složení:

38 % hmotnostních (0,00674 mol)	ergokorninu,
23 % hmotnostních (0,00402 mol)	alfa-ergokryptinu,
12 % hmotnostních (0,00209 mol)	beta-ergokryptinu,
18 % hmotnostních (0,00312 mol)	ergoninu a
9 % hmotnostních	neidentifikovaných nečistot.

Uvedená směs se rozpustí v 500 ml ethylacetátu. Získaný roztok se nejprve jednou extrahuje 100 ml a potom čtyřikrát vždy 20 ml směsi formamid : voda : kyselina fosforečná v poměru 10:87:3 při pH 1,8. Vodné fáze se spojí a ethylacetát se z vodné fáze vyextrahuje přidávkem 50 ml tetrachlormethanu. Hđnota pH vodné fáze prosté octanu ethylnatého se za silného míchání nastaví přidávkem koncentrovaného amoniaku na 3,5. Fosforečnany ergotoxinových alkaloidů se ihned začínají vylučovat a při desetihodinovém stání při teplotě 5 °C se vyloučí prakticky jejich hlavní množství. Vysrážená směs solí se dvakrát promyje 20 ml vody a potom se ve vakuu vysuší při teplotě maximálně 40 °C. Matečný loup získaný při filtraci se dále zpracovává. Tímto způsobem se získá 8,9 g směsi fosfátů, přičemž z nich uvolněné báze mají následující složení:

45 % hmotnostních	ergokorninu,
26 % hmotnostních	alfa-ergokryptinu,
15 % hmotnostních	beta-ergokryptinu a
1 % hmotnostní	ergoninu.

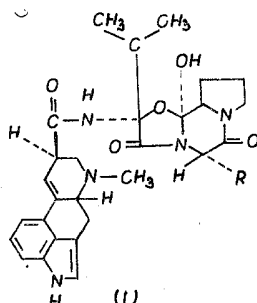
Specifická otáčivost směsi bází: $[\alpha]_D^{20} = -183^\circ$ ($c = 1$, chloroform).

Hodnota pH matečného lžuhu po odfiltrování směsi fosfátů se nastaví pomocí koncentrovaného amoniaku na 7. Přitom se vyloučí sraženina, která se promyje dvakrát vždy 20 ml vody a vysuší se ve vakuu při teplotě maximálně 40°C . Takto se získá 2,28 g směsi bází, obsahující převážně ergoxinové alkaloidy, která má následující složení:

72 % hmotnostních	ergoninu,
7 % hmotnostních	ergokorninu,
4 % hmotnostních	alfa-ergokryptinu a
2 % hmotnostních	beta-ergokryptinu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob čištění ergot-alkaloidů obecného vzorce I



ve kterém značí R isopropylovou, sek.butylovou nebo terc.butylovou skupinu, nebo jejich solí, směsí sloučenin obecného vzorce I nebo směsí jejich solí,

vyznačující se tím, že se na směs sloučenin obecného vzorce I, kde R má výše vedený význam, a ergotaminových a/nebo ergoxinových alkaloidů, působí za přítomnosti organických rozpouštědel a vody kyselinou fosforečnou nebo kyselinou vinnou, nebo směsí dihydrogenfosforečnou nebo ynanu a alkankyseliny, zvláště kyseliny octové, popřípadě se z reakční směsi odstraní částečně rozpouštědlo, hodnota pH popřípadě zahuštěné reakční směsi se nastaví na rozmezí 2 až 5 a tato směs se ponechá stát tak dlouho, až se sloučeniny obecného vzorce I, kde R má výše uvedený význam, vysrážejí ve formě svých solí, soli se potom oddělí a popřípadě se z nich uvolní báze.