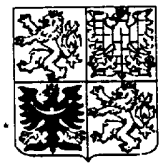
# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:
**281 957**

(19) ČESKÁ REPUBLIKA



ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **3211-90**

(22) Přihlášeno: **27. 06. 90**

(30) Právo přednosti:
**27. 06. 89 HU 89/3225**

(40) Zveřejněno: **15. 01. 97**
**(Věstník č. 1/97)**

(47) Uděleno: **14. 02. 97**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **16. 04. 97**
**(Věstník č. 4/97)**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.[6]:
**C 07 D 457/02**
**C 07 D 457/04**

(73) Majitel patentu:
RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR R. T., Budapest, HU;

(72) Původce vynálezu:
Polgár István dr. ing., Budapest, HU;
Földesi József ing., Budapest, HU;
Kiss János ing., Budapest, HU;
Major Piroská ing., Budapest, HU;
Molnár Károly ing., Budapest, HU;
Sugár András ing., Budapest, HU;
Szén Tamás dr. ing., Budapest, HU;
Balogh Katalin ing., Budapest, HU;

(74) Zástupce:
PATENTSERVIS Praha, Jívenská 1/1273, Praha 4, 14000;

(54) Název vynálezu:
**Způsob stereoselektivní přípravy dihydrolysergolu**

(57) Anotace:
Způsob stereoselektivní přípravy dihydrolysergolu z lysergolu hydrogenací za přítomnosti rozpouštědla a palladiového katalyzátoru na nosiči spočívá v tom, že se hydrogenace lysergolu /9,10-didehydro-8β-hydroxymethyl-6-methylergolinu/ provádí v N,N-dimethylformamidu, pyridinu nebo jejich směsi při teplotě mezi 40 °C a teplotou varu reakční směsi za tlaku 0,1 až 0,5 MPa a přítomnosti katalyzátoru, naneseného na aktivním uhlí, a získaný dihydrolysergol [8β-hydroxymethyl-6-methylergolin, /10α /] se z reakční směsi oddělí.

CZ 281 957 B6

# Způsob stereoselektivní přípravy dihydrolysergolu

## Oblast techniky

Předložený vynález se týká nového stereoselektivního hydrogenačního postupu pro přípravu dihydrolysergolu z lysergolu za přítomnosti rozpouštědla a palladiového katalyzátoru, aplikovaného na nosič.

## Dosavadní stav techniky

10α-Ergoliny jsou výchozími substancemi pro přípravu terapeuticky velmi cenných sloučenin, které mají specifický účinek. Z 10α-ergolinových derivátů vykazuje dihydrolysergol /chemicky 8β-hydroxymethyl-6-methylergolin/ také vlastní terapeuticky vhodný účinek, který je mimořádně významný /E. Eich a spol., Planta Med. 1986, 290/.

Dihydrolysergol a jeho izomery byly poprvé připraveny W. A. Jacobsem a L. C. Craigem /J. Biol. Chem. 108, 595 /1935// redukcí ergotininu sodíkem v butanolu. Později stejní autoři získali podobnou směs izomerů z methylesteru dihydrolysergové kyseliny obdobnou reakcí /J. Biol. Chem. 115, 227 /1936//.

Stoll a spol. připravili dihydrolysergol ve výtěžku 74 % redukcí methylesteru kyseliny dihydrolysergové pomocí lithiumaluminiumhydridu.

V literárních odkazech uvedených výše jsou uvedeny cenné údaje, týkající se fyzikálních a chemických charakteristik /teplota tání, optická otáčivost/ dihydrolysergolu.

Byl popsán prakticky důležitý způsob selektivní hydrogenace lysergolu, kde se lysergol hydrogenuje v alkanolovém médiu za použití specifického palladiového katalyzátoru, naneseného na oxid hlinitý jako nosič. Hydrogenace se provede ve velmi zředěném roztoku o koncentraci asi 1 % za přítomnosti velkého množství katalyzátoru /které je stejné jako hmotnostní množství lysergolu, který má být hydrogenován/ při dosažení výtěžku 85 %.

Nevýhody tohoto postupu spočívají ve vzniku vedlejších reakcí. R. Voigt a P. Zier /Pharmazie 28, 486 /1973// uváději možné vedlejší produkty hydrogenačních reakcí, provedených za použití palladiového katalyzátoru za přítomnosti protického rozpouštědla.

K. Mayer a E. Eich připravili dihydrolysergol ve výtěžku 90 % vzhledem k výchozímu lysergolu za použití přenosového hydrogenačního postupu s katalyzátorem typu Raneyova niklu ve směsi rozpouštědel dioxanu a alkanolu. Tato hydrogenace byla provedena rovněž ve velmi zředěném roztoku za přítomnosti vysokého množství katalyzátoru /přítomného v trojnásobném hmotnostním přebytku, vztaženo na množství lysergolu, který má být hydrogenován/ /Pharmazie 39, 537 /1984//.

Běžná nevýhoda postupů známých z literatury spočívá v tom, že hydrogenace se provádí ve velmi zředěných roztocích /asi v 1% koncentraci/, další nevýhoda spočívá v tom, že se používají velká množství katalyzátorů vzhledem k jednotce substance, která má být hydrogenována. Dalším nedostatkem postupů známých v oboru je to, že v průběhu hydrogenace dochází k vedlejším reakcím, a proto je třeba surový produkt, získaný z reakční směsi, čistit rekrystalizací.

Cílem bylo eliminovat výše zmíněné nevýhody známých metod a nadto zlepšit selektivitu hydrogenace a rovněž i vývoje hydrogenačního postupu, výhodného z hlediska technických a ekonomických podmínek komerční produkce.

Podstata vynálezu

Nyní bylo s překvapením zjištěno, že dihydrolysergol lze připravit v prakticky kvantitativním výtěžku s velmi vysokou čistotou; současně koncentrace substance, která je podrobena hydrogenaci v rozpouštědle, může být zvýšena o jeden řád; množství katalyzátoru může být sníženo o dva řády /tj. hydrogenace se provede v roztoku, obsahujícím 10 % lysergolu za přítomnosti 2 % katalyzátoru/, jestliže se katalytická hydrogenace lysergolu provede v aprotickém organickém rozpouštědlovém prostředí, obsahujícím terciární dusíkový atom /atomy/, a při použití palladiového katalyzátoru, aplikovaného na nosič, kterým je aktivní uhlí.

Jestliže se pracuje uvedeným způsobem, je překvapující, že se tento výše uvedený proces hydrogenace realizuje v aprotickém rozpouštědle, obsahujícím terciární dusíkový atom /atomy/ /např. v N,N-dimethylformamidu a/nebo pyridinu/ se současným snížením množství katalyzátoru. Na druhé straně je známo, že účinnost katalyzátoru je zmírněna rozpouštědly, obsahujícími terciární dusíkový atom; a dokonce výrazně snižována rozpouštědly aminového typu. Naproti tomu je známo, že účinnost palladiových katalyzátorů se významně zvyšuje v přítomnosti alkanolů nebo karboxylových kyselin. Tím se v postupech podle dřívějších poznatků užívají alkanoly jako rozpouštědla, i když za podmínek, kdy musí být použito skutečně vysokého přebytku katalyzátoru. Proto je při plné znalosti dřívějších postupů tento efekt neočekávatelný, tj. že množství katalyzátoru lze snížit o dva řády, reakci lze provést v podstatně koncentrovanějším roztoku a navíc reakce probíhá velmi rychle, kvantitativně a selektivně, jestliže se hydrogenace provede v aprotickém rozpouštědle, obsahujícím terciární dusík.

Předložený vynález se tedy týká stereoselektivního způsobu výroby dihydrolysergolu z lysergolu hydrogenací za přítomnosti rozpouštědla a palladiového katalyzátoru, aplikovaného na nosič, který se vyznačuje tím, že zahrnuje hydrogenaci lysergolu za přítomnosti jednoho nebo více aprotických rozpouštědel, obsahujících terciární dusíkový atom /atomy/ a palladiový katalyzátor, aplikovaný na aktivní uhlí, a poté izolaci získaného produktu z reakční směsi známým způsobem. Podle předloženého vynálezu se lysergol rozpustí v jednom nebo více aprotických rozpouštědlech, obsahujících terciární dusíkový atom /atomy/ a po přídavku katalyzátoru se směs hydrogenuje za použití plynného vodíku za atmosférického tlaku nebo nízkého přetlaku až do úplného nasycení. Výhodnými rozpouštědly jsou N,N-dimethylformamid, pyridin nebo jejich směs.

Jako katalyzátor se použije 5 až 10% palladium, nanesené na aktivním uhlí jako nosiči; pro uvedený účel je vhodný jakýkoliv z běžně dostupných katalyzátorů.

Hydrogenace se výhodně provádí při zvýšené teplotě, výhodně při teplotě mezi 40 °C a teplotou varu reakční směsi. Bylo zjištěno, že 60 °C je nejvýhodnější reakční teplota.

Hydrogenace může být provedena za atmosférického tlaku, nicméně zejména v průmyslovém měřítku je běžně používán tlak od 0,2 do 0,5 MPa pro zkrácení reakční doby a tím zvýšení výrobní kapacity.

Ukončení reakce je možno sledovat za použití obvyklých analytických zkoušek, jako je chromatografie. Obvykle trvá reakce 3 až 4 hodiny.

Po ukončení reakce se katalyzátor odfiltruje, produkt vykrystaluje po přidání vody k reakční směsi a krystaly se izolují.

Nejvýraznější přednosti způsobu podle vynálezu mohou být shrnuty do následujících bodů.

1. Selektivita hydrogenační reakce je výrazně zvýšena, zatímco vedlejší reakce jsou potlačeny. Tak je výtěžek výrazně zvýšen a produkt se získá v podstatně vyšší čistotě ve srovnání s postupy známými.
2. Koncentrace substance, která je hydrogenována, je zvýšena o jeden řád a způsob podle vynálezu je proto velmi vhodný pro průmyslové využití.
3. Množství nutného katalyzátoru je o dva řády sníženo, takže postup podle vynálezu je velmi výhodný jak z technického, tak ekonomického hlediska.

Způsob podle předloženého vynálezu je detailněji ilustrován následujícími příklady, které jej však nikterak neomezují.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

0,3 g katalyzátoru, obsahujícího 10 % palladia na aktivním uhlí, se přidá k roztoku, obsahujícímu 13 g /0,0511 mol/ lysergolu ve směsi 300 ml N,N-dimethylformamidu a 30 ml pyridinu, pak se směs hydrogenuje za atmosférického tlaku. Hydrogenace se provádí tak dlouho, dokud nezmizí poslední stopy výchozí látky /kontrola se provádí chromatograficky/. Hydrogenace se ukončí asi po 4 hodinách.

Po ukončení reakce se katalyzátor odfiltruje a přidá se 3000 ml vody k filtrátu, pak se ochladí na 20 °C a míchá se jednu hodinu. Produkt se odfiltruje a suší, získá se 12,5 g /0,0488 mol; 95,4% výtěžek/ dihydrolysergolu, t.t. 288 °C /za rozkladu/ se specifickou otáčivostí -95 ° /c=0,5, pyridin/.

Příklad 2

0,2 g katalyzátoru, obsahujícího 10 % palladia na aktivním uhlí, se přidá k roztoku 13 g /0,0511 mol/ lysergolu ve směsi 125 ml N,N-dimethylformamidu a 5 ml pyridinu, pak se směs hydrogenuje při 60 °C za tlaku 0,5 MPa. Hydrogenace trvá asi 3 hodiny /jak je detegováno chromatografickou metodou/.

Po proběhnutí reakce se katalyzátor odfiltruje a k filtrátu se přidá 2000 ml vody, ochladí se pak na 5 °C a míchá se 2 hodiny. Produkt se odfiltruje a suší, získá se 12,9 g /0,0503 mol; 98,5% výtěžek/ dihydrolysergolu, t.t. 288 °C /za rozkladu/ se specifickou otáčivostí -95° /c=0,5, pyridin/.

## PATENTOVÉ NÁROKY

Způsob stereoselektivní přípravy dihydrolysergolu z lysergolu hydrogenací za přítomnosti rozpouštědla a palladiového katalyzátoru na nosiči, **vyznačující se tím**, že se hydrogenace lysergolu /9,10-didehydro-8β-hydroxymethyl-6-methylergolinu/ provádí v N,N-dimethylformamidu, pyridinu nebo jejich směsi při teplotě mezi 40 °C a teplotou varu reakční směsi za tlaku 0,1 až 0,5 MPa a přítomnosti katalyzátoru, naneseného na aktivním uhlí, a získaný dihydrolysergol [8β-hydroxymethyl-6-methylergolin, /10α/] se z reakční směsi oddělí.

Konec dokumentu