



F1000092586B

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT****92586****G (45) Patenti myönnetty
Patent julkaistut 12.12.1991****(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5****C 07D 457/02**

(21) Patentihakemus - Patentansökning	903196
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	26.06.90
(24) Alkupaivä - Löpdag	26.06.90
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	28.12.90
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.08.94
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
27.06.89 HU 3225/89 P	

(71) Hakija - Sökande**1. Richter Gedeon Vegyészeti Gyár R.T., Gyömrői ut 19-21, Budapest, Hungary, (HU)****(72) Keksijä - Uppfinnare**

- 1. Polgár, István, Törökvész lejtő 2, 1026 Budapest, Hungary, (HU)**
- 2. Földesi, Jozsef, Szarvas G. u. 57, 1125 Budapest, Hungary, (HU)**
- 3. Kiss, János, Szövetség u. 9/b, 1074 Budapest, Hungary, (HU)**
- 4. Major née Forstner, Piroska, Györgény u. 9, 1221 Budapest, Hungary, (HU)**
- 5. Molnár, Károly, Kuny Domokos u. 3-5-7, 1012 Budapest, Hungary, (HU)**
- 6. Sugár, András, Beregszászi u. 62, 1112 Budapest, Hungary, (HU)**
- 7. Szén, Tamás, Csinszka u. 7, 1165 Budapest, Hungary, (HU)**
- 8. Balogh née Nemes, Katalin, Karinthy F. ut. 12, 1111 Budapest, Hungary, (HU)**

(74) Asiamies - Ombud: Seppo Laine Oy**(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning****Uusi stereoselektiivinen hydrausmenetelmä
Nytt stereoselektivt hydreringsförfarande****(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer****CA, vol. 92, 1980, p. 811, nro 42218g & HU 16821 (28.7.1979)****(57) Tiivistelmä - Sammandrag**

Keksinnön kohteena on uusi stereoselektiivinen menetelmä dihydrolysergolin valmistamiseksi lysergolistä hydraamalla liuottimen ja kantoaineelle levitetyn palladium-katalysaattorin läsnäollessa, missä menetelmässä lysergoli hydrataan yhden tai useamman aprottisen, tertiäärin tyypiatomin (-atomeja) sisältävän liuottimen ja aktiivoidulle hillelle levitetyn palladium-katalysaattorin läsnäollessa ja sitten saatua tuote otetaan talteen reaktioseoksesta tunnetulla tavalla.

Uppfinningen avser ett nytt stereoselektivt förfarande för framställning av dihydrolysergol av lysergol genom hydrering i närvaro av ett lösningsmedel och en palladiumkatalysator, som anbringats på en bärare, enligt vilket förfarande lysergol hydreras i närvaro av ett eller flera aprotiska lösningsmedel, som innehåller tertiär(a) kväveatom(er) och en palladiumkatalysator, som anbringats på aktiverat kol, och den erhållna produkten återvinnes därefter från reaktionsblandningen på 1 och för sig känt sätt.

Uusi stereoselektiivinen hydrausmenetelmä

Tämän keksinnön kohteena on uusi stereoselektiivinen hydrausmenetelmä dihydrolysergolin valmistamiseksi lysergolistaliuottimen ja kantoaineelle levitetyn palladium-katalysaattorin läsnäollessa.

10 α -ergoliinit ovat lähtöaineita terapeuttisesti erittäin arvokkaiden, erityisen vaikutuksen omaavien yhdisteiden valmistamiseksi. 10 α -ergoliineista erittäin tärkeä on dihydrolysergoli (kemiallisesti 8 β -hydroksimetyyli-6-metyyliergoliini), jolla on myös oma terapeuttisesti käyttökelpoinen (sytostaattinen) vaikutus (E. Eich et al., Planta Med. 1986, 290).

W. A. Jacobs ja L. C. Craig [J. Biol. Chem. 108, 595 (1935)] ovat valmistaneet ensiksi dihydrolysergolia ja sen isomeerejä pelkistämällä ergotiniini natriumilla butanolissa. Myöhemmin samat tekijät ovat saaneet isomeerien samanlaisen seoksen dihydrolysergihappometyyliesteristä vastaavassa reaktiossa [J. Biol. Chem. 115, 227 (1936)].

Stoll et al. ovat valmistaneet dihydrolysergolin 74 %:n saannolla pelkistämällä dihydrolysergihappometyyliesteri litiumaluminiumhydridillä.

Yllä esitetyt kirjallisuusviitteet sisältävät arvokkaita tietoja dihydrolysergolin fysikaalisista ja kemiallisista ominaisuuksista (sulamispiste, optinen kierto).

Käytännössä tärkeä menetelmä lysergolin hydraamiseksi selektiivisesti on esitetty HU-patenttijulkaisussa 174,577, jossa lysergoli hydrataan alkanolisessa väliaineessa käyttämällä erityistä aluminiumoksidikantajalle levitettyä palladiumkatalysaattoria. Hydraus suoritetaan hyvin laimeassa, n. 1 %:n konsentraation omaavassa liuoksessa katalysaattorin suuren määrän (yhtä suuri kuin hydrattavan lysergolin paino) läsnäollessa, jolloin saannoksi saadaan 85 %.

Tämän menetelmän haittana on sivureaktioiden esiintyminen. R. Voigt ja P. Zier [Pharmazie 28, 486 (1973)] ovat esittäneet hydrausreaktioiden mahdollisia sivutuotteita käytettäessä palladiumkatalyysaattoria proottisen liuottimen läsnäollessa.

K. Mayer ja E. Eich ovat valmistaneet dihydrolysergolia 90 %:n saannolla lähtemällä lysergolistä ja käyttämällä siirtohydrausmenetelmää Raney-nikkelikatalyysaattorilla dioksaanin ja alkanolin liuotinseoksessa. Tämä hydraus suoritetaan samalla tavoin hyvin laimeassa liuoksessa katalyysaattorin suuren määrän (3-kertainen painomäärä laskettuna hydrattavan lysergolin suhteen) läsnäollessa [Pharmazie 39, 537 (1984)].

Kirjallisuudesta tunnettujen menetelmien eräänä yhteisenä haittana on se, että hydraus suoritetaan hyvin laimeassa (n. 1 % konsentraation omaavassa) liuoksessa. Eräänä toisena haittana on se, että käytetään hyvin suuri määrä katalyysaattoria laskettuna hydrattavan aineen yksikköä kohden. Alalla tunnettujen menetelmien eräänä haittana on vielä se, että hydrauksen aikana tapahtuu sivureaktioita ja siten reaktioseoksesta saatu raaka tuote on puhdistettava kiteyttämällä se uudelleen.

Keksinnön tarkoituksena on poistaa tunnettujen menetelmien yllä mainitut haitat ja ennen kaikkea parantaa hydrauksen selektiivisyyttä samoin kuin kehittää hydrausmenetelmä edullisesti kaupallisen mittakaavan omaavan valmistuksen teknisten ja taloudellisten olosuhteiden mukaisesti.

Yllättävästi nyt on todettu, että dihydrolysergoli voidaan valmistaa käytännöllisesti katsoen kvantitatiivisella saannolla ja erittäin puhtaana. Samalla hydrattavan aineen konsentraatiota voidaan lisätä liuottimessa yhdellä suuruusluokalla ja katalyysaattorin määrää voidaan vähentää kahdella suuruusluokalla (s.o. hydraus suoritetaan liuoksessa, joka sisältää 10 % lysergolia, katalyysaattorin 2 %:n läsnäolles-

sa), mikäli lysergolin katalyyttinen hydraus suoritetaan aproottisessa orgaanisessa liuotinväliaineessa, joka sisältää tertiaarisen typpi-atomia (-atomeja), ja käyttämällä aktivoitulle hiilikantoaineelle levitettyä palladiumkatalyysaattoria.

Yllä esitetty menetelmä on sitäkin yllättävämpi, koska hydraus voidaan toteuttaa aproottisessa liuottimessa, joka sisältää tertiaarisen typen (typpejä) (esim. N,N-dimetyyli-formamidissa ja/tai pyridiinissä) samalla, kun katalyysaattorin määrää vähennetään. Toisaalta on tunnettua, että katalyysaattorin tehokkuutta hillittää tertiaarisen typen sisältävillä liuottimilla ja jopa jyrkästi vähennetään amiini-tyyppeillä liuottimilla. Sitä vastoin palladium-katalyysaattoreiden aktiivisuutta lisätään merkittävästi alkanoleilla tai karboksyylihapoilla. Siten tunnetuissa menetelmissä käytetään liuottimina alkanoleja, mutta jopa tällaisissa olosuhteissa on käytettävä erittäin suuri ylimäärä katalyysaattoria. Tästä syystä tuntien tunnetut menetelmät on odottamattomasti, että katalyysaattorin määrää voidaan vähentää kahdella suuruusluokalla, reaktio voidaan suorittaa olennaisesti konsentroidummalla liuoksella ja lisäksi reaktio etenee hyvin nopeasti ja kvantitatiivisesti täydellisellä selektiivisyydellä, kun hydraus suoritetaan aproottisessa liuottimessa, joka sisältää tertiaarisen typen.

Siten tämän keksinnön kohteena on stereoselektiivinen menetelmä dihydrolysergolin valmistamiseksi lysergolista hydraamalla liuottimen ja kantoaineelle levitetyn palladium-katalyysaattorin läsnäollessa, missä menetelmässä lysergoli hydrataan yhden tai useamman aproottisen, tertiaarisen typpi-atomia (-atomeja) sisältävän liuottimen ja aktivoitulle hiilille levitetyn palladium-katalyysaattorin läsnäollessa ja sitten saatu tuote otetaan talteen reaktioseoksesta sinänsä tunnetulla tavalla.

Tämän keksinnön erään suoritustavan mukaisesti lysergoli liuotetaan yhteen tai useampaan aproottiseen, tertiaarisen

typpi-atomin (-atomeja) sisältävään liuottimeen ja katalyysaattorin lisäyksen jälkeen seos hydrataan käyttämällä kasmaista vetyä atmosfäärissä paineessa tai alhaisessa yli-paineessa täydelliseen kyllästymiseen asti. Edullisia liuot-timia ovat N,N-dimetyyliformamidi, pyridiini tai niiden seokset.

Katalyysaattorina käytetään 5 tai 10 % palladiumia, joka on levitetty kantoaineena toimivan hiilen päälle. Tähän tarkoi-tukseen voidaan käyttää mitä tahansa kaupallisesti saatavaa, yleisesti käytettyä katalyysaattoria.

Hydraus suoritetaan sopivasti korotetussa lämpötilassa, edullisesti 40°C:n ja reaktioseoksen kiehumispisteen väli-sessä lämpötilassa. On todettu, että parhain reaktiolämpöti-la on 60°C.

Hydraus voidaan suorittaa atmosfäärissä paineessa, mutta etenkin teollisuusmittakaavassa käytetään sopivasti 2 - 5 baarin painetta reaktioajan lyhentämiseksi ja siten tuotan-tokapasiteetin lisäämiseksi.

Reaktion päättymistä voidaan valvoa käyttämällä sopivaa ana-lyyttistä menetelmää, kuten kromatografiaa. Yleensä reaktio kestää 3 - 4 tuntia.

Reaktion päätyttyä katalyysaattori suodatetaan pois, sitten tuote kiteytetään lisäämällä vettä reaktioseokseen ja kiteet eristetään.

Keksinnön mukaisen menetelmän tärkeät edut voidaan esittää tiivistettynä seuraavasti:

1. Hydrausreaktion selektiivisyys paranee merkittävästi, koska sivureaktiot ehkäistään. Siten saanto paranee merkit-tävästi ja saadaan olennaisesti puhtaampi tuote verrattuna niihin, jotka on muodostettu tunnetuilla menetelmillä.

2. Hydrattavan aineen konsentraatiota lisätään yhdellä suu-rusluokalla ja siten keksinnön mukainen menetelmä sopii erittäin hyvin teolliseen tuotantoon.

3. Tarvittavaa katalysaattorin määrää vähennetään kahdella suuruusluokalla ja siten keksinnön mukainen menetelmä on erittäin edullinen sekä teknisesti että taloudellisesti.

Keksinnön mukaista menetelmää selitetään yksityiskohtaisesti seuraavien ei-rajoittavien esimerkkien avulla.

Esimerkki 1

0,3 g katalysaattoria, joka sisältää 10 % palladiumia aktiivoidun hiilen päällä, lisätään liuokseen, joka sisältää 13 g (0,0511 moolia) lysergolia N,N-dimetyyliformamidin (300 ml) ja pyridiinin (30 ml) seoksessa, ja sitten seosta hydrataan 60°C:ssa atmosfäärissä paineessa. Hydrausta jatketaan, kunnes lähtöaineen viimeiset pienet määrät ovat hävinneet (valvotaan kromatografisesti). Hydraus kestää n. 4 tuntia.

Reaktion päätyttyä katalysaattori suodatetaan pois ja suodokseen lisätään 3000 ml vettä, sitten se jäähdytetään 20°C:seen ja sitä sekoitetaan tunnin ajan. Tuote suodatetaan ja kuivatetaan, jolloin saadaan 12,5 g (0,0488 moolia, 95,4 %:n saanto) dihydrolysergolia, sp. 288°C (hajaantuen), ominaiskierto -95° (c = 0,5, pyridiini).

Esimerkki 2

0,2 g katalysaattoria, joka sisältää 10 % palladiumia aktiivoidun hiilen päällä, lisätään liuokseen, jossa on 13 g (0,0511 moolia) lysergolia N,N-dimetyyliformamidin (125 ml) ja pyridiinin (5 ml) seoksessa, ja sitten seosta hydrataan 60°C:ssa 5 baarin paineessa. Hydraus kestää n. 3 tuntia (osoitetaan kromatografisesti).

Reaktion päätyttyä katalysaattori suodatetaan pois ja suodokseen lisätään 2000 ml vettä, sitten se jäähdytetään 5°C:seen ja sitä sekoitetaan 2 tunnin ajan. Tuote suodatetaan ja kuivatetaan, jolloin saadaan 12,9 g (0,0503 moolia, 98,5 %:n saanto) dihydrolysergolia, sp. 288°C (hajaantuen), ominaiskierto -95° (c = 0,5, pyridiini).

Patenttivaatimukset:

1. Stereoselektiivinen menetelmä dihydrolysergolin valmistamiseksi lysergolista hydraamalla liuottimen ja kantajalle levitetyn palladium-katalysaattorin läsnäollessa, t u n n e t t u siitä, että lysergoli (9,10-didehydro-8 β -hydroksimetyyli-6-metyyliergoliini) hydrataan yhden tai useamman aproottisen, tertiaarisen typpiätomien (-atomeja) sisältävän liuottimen ja aktivoitulle hiilelle levitetyn palladium-katalysaattorin läsnäollessa ja sitten saatu dihydrolysergoli [8 β -hydroksimetyyli-6-metyyliergoliini, (10 α)] otetaan talteen reaktioseoksesta sinänsä tunnetulla tavalla.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että liuottimena käytetään N,N-dimetyyliformamidia, pyridiiniä tai niiden seosta.
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hydraus suoritetaan korotetussa lämpötilassa, sopivasti 40°C:n ja reaktioseoksen kiehumispisteen välisessä lämpötilassa.
4. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hydraus suoritetaan 1 - 5 baarin paineessa.

Patentkrav:

1. Stereoselektivt förfarande för framställning av dihydrolysergol av lysergol genom hydrering i närvaro av ett lösningsmedel och en palladium-katalysator, som anbringats på en bärare, k ä n n e t e c k n a t av att lysergol (9,10-didehydro-8 β -hydroximetyl-6-metylergolin) hydreras i närvaro av ett eller flera aprotiska lösningsmedel, som innehåller (en) tertiär(a) kväveatom(er) och en palladium-katalysator, som anbringats på aktiverat kol, och den erhållna dihydrolysergolen [8 β -hydroximetyl-6-metylergolin, (10 α)] återvinnes därefter från reaktionsblandningen på i och för sig känt sätt.
2. Förfarande enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av att såsom lösningsmedel används N,N-dimetylformamid, pyridin eller en blandning av dessa.
3. Förfarande enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av att hydreringen utförs vid en förhöjd temperatur, som företrädesvis ligger mellan 40 °C och reaktionsblandningens kokpunkt.
4. Förfarande enligt något av kraven 1 - 3, k ä n n e t e c k n a t av att hydreringen utförs vid ett tryck på 1 - 5 bar.

:

: