

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

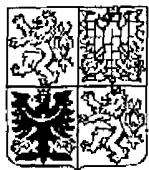
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3405-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **29. 04. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **28.04.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/19515625**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14. 01. 98**
(Věstník č. 1/98)

(86) PCT číslo: **PCT/EP96/01779**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/33996**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 451/10
C 07 D 451/14

(71) Přihlášovatel:

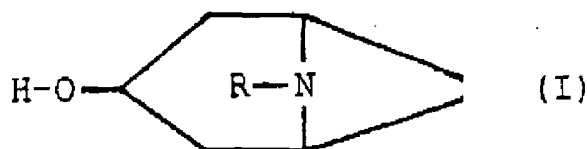
BOEHRINGER INGELHEIM KG, Ingelheim
am Rhein, DE;

(72) Původce:

Banholzer Rolf, Stuttgart, DE;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha
1. 11000;



(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob přípravy enantiomerně čistých
esterů kyseliny tropové**

(57) Anotace:

Prekurzory anticholinergně aktivních
kvartevních sloučenin mohou být syntetizo-
vány z opticky aktivní kyseliny tropové pomo-
cí acetylce, převedení na chlorid kyseliny, re-
akce s aminoalkoholem o vzorci (I) jako s
methansulfonátem; Q a R mají specifické vý-
znamy deacetylce a izolace reakčního pro-
duktu.

CZ 3405-97 A3

Způsob přípravy enantiomerně čistých esterů kyseliny tropové

Oblast techniky

Vynález se týká postupu, jímž mohou být připraveny estery (+)- a (-)-tropové kyseliny o vysokém stupni čistoty a s dobrými výtěžky.

Dosavadní stav techniky

Problém synteticky vyráběných, enantiomerně čistých esterů kyseliny (+)- a (-)-tropové dosud nebyl jakkoli uspokojivě vyřešen. Separace enantiomerů racemických esterů kyseliny tropové se také často střetává s překvapivými experimentálními obtížemi a obecně nemůže být prováděna. Platí to zejména pro výše substituované homology a analogy atropinu, jako je N-isopropyl noratropin, prekursor komerčního výrobku bromidu ipratropia.

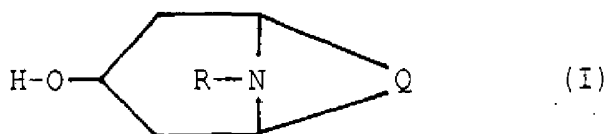
Obvyklá syntéza esterů kyseliny tropové podle I. Mamlocka a R. Wolffensteina (Ber. dtsch. Chem. Ges. 41, 731, 1908), při níž chlorid kyseliny O-acetyltropové reaguje s hydrochloridem tropinu, neposkytuje uspokojivé výsledky, pravděpodobně vzhledem ke špatné rozpustnosti hydrochloridu tropinu. Postup nebyl používán pro opticky aktivní kyselinu tropovou.

Postup je problematický, neboť může snadno docházet k vedlejším reakcím. Platí to pro základní podmínky reakce, při nichž hrozí nebezpečí, že dojde k odstranění vody, zatímco na druhé straně použití solí aminoalkoholů, které jsou obvykle málo rozpustné, vyžaduje zvýšené teploty, které mohou vést k

vytváření vysoce ničivých (trhavých) vedlejších produktů. Zmíněny by měly být zejména dehydratované sloučeniny (aposloučeniny) a produkty dimerizace.

Podstata vynálezu

Nyní bylo zjištěno, že v zásadě enantiomerně čisté estery (+)- a (-)-tropové kyseliny, odvozené od aminoalkoholů o vzorci



kde

Q označuje skupiny $\text{CH}_3\text{-CH}_2$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$, CH=CH či $\text{CH} - \text{CH}$, a

R označuje C_{1-4} alkylovou skupinu s rovným nebo rozvětveným řetězcem,

mohou být překvapivě připraveny

(a) acetylací odpovídající formy opticky aktivní kyseliny tropové,

(b) přeměnou výsledné kyseliny O-acetyltropové na chlorid kyseliny pomocí thionylchloridu,

(c) reakcí chloridu kyseliny při laboratorní teplotě v inertním rozpouštědle, podle volby za přidání nadbytku oxidu hlinitého, s methansulfonátem aminoalkoholu o vzorci (I),

- (d) deacetylací výsledné sloučeniny účinkem silné kyseliny a
- (e) izolováním získaného opticky aktivního esteru kyseliny tropové.

(+)- a (-)kyselina tropová, vyžadovaná jako výchozí materiál, může být získána z kyseliny D,L-tropové přípravou nejprve opticky aktivní base způsobem známým per se a několikanásobnou rekrystalizací této soli. Vhodnou basí může být například (-)-kinin, zatímco rozpouštědlem, použitým k rekrystalizaci, může být ethanol. Takto připravená kyselina (+)-tropová má 99,8 procentní čistotu ($[\alpha]^{20}_D = +73,1$; $c = 1$ v ethanolu).

Reakce podle (a) se s výhodou provádí při laboratorní teplotě a reakce podle (b), která po ní bezprostředně následuje, se s výhodou provádí rovněž při laboratorní teplotě nebo při teplotě slabě zvýšené, bez okamžité izolace acetylované kyseliny.

Krok (c) se provádí v průběhu několika dní, přičemž se methansulfonát sloučeniny o vzorci (I) ponechá reagovat v inertním rozpouštědle, jako je methylenchlorid, při teplotách od 0°C do asi 30°C, s výhodou pak při laboratorní teplotě, a za míchání, zatímco k navázání kyseliny může být použito přebytku oxidu hlinitého. Jakmile je za sníženého tlaku odstraněno rozpouštědlo, zbytek (odparek) může být dále přímo zpracováván.

V kroku (d) se příznivé výsledky získávají tehdy, pokud se deacetylace provádí zředěným vodným roztokem anorganické kyseliny, jako 2 až 20 procentní kyselinou chlorovodíkovou, s

výhodou pak 3 až 10 procentní kyselinou chlorovodíkovou, při laboratorní teplotě. Tak celková reakce za použití například 5 procentní kyseliny chlorovodíkové proběhne během přibližně 2 dnů.

Reakční produkt může být izolován jako base (krok (e)) vmícháním kyselého reakčního roztoku do přebytku zředěného roztoku (např. 20 procentního) hydroxydu sodného nebo do vodného roztoku uhličitanu alkalického kovu a odfiltrováním vysráženého krystalického produktu. Pracovat lze při teplotách mezi -15°C a $+50^{\circ}\text{C}$. Přednost se dává použití roztoku uhličitanu sodného při teplotě přibližně 20°C . Sole, např. odpovídající hydrochlorid, mohou být z base snadno připraveny přidavkem stechiometrického množství etherické kyseliny chlorovodíkové k roztoku base, např. v methylenchloridu.

Estery, získané touto cestou, jsou z více než 99 % tvořeny čistou opticky aktivní sloučeninou, za předpokladu, že výchozí kyselina má odpovídající čistotu.

Opticky aktivní estery, které lze získat podle tohoto vynálezu, jsou cennými meziprodukty pro výrobu odpovídajících anticholinergních kvarterních sloučenin, jako jsou odpovídající methobromidy či methomethansulfonáty, které lze použít například jako látky k léčbě astmatických onemocnění nebo obstrukčních onemocnění dýchací soustavy.

Kvarterní sloučeniny mohou být připraveny běžnými postupy bez racemizace.

Reakce podle vynálezu je podrobněji vysvětlena v

následujících Příkladech, ovšem reakční podmínky podle vynálezu nejsou omezeny na konkrétní uváděné údaje.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Hydrochlorid esteru N-isopropyl-nortropinu kyseliny
(-)-tropové

(a) 13,3 g kyseliny (-)-tropové se přidá k 31,4 g acetylchloridu za míchání při laboratorní teplotě a během jedné hodiny se vytvoří čirý roztok. Reakce je opravdu zakončena po další hodině, což je potvrzeno chromatografií na tenké vrstvě (TLC). K roztoku (-)-O-acetyltropové kyseliny se během 30 minut po kapkách přidá 47,5 g thionylchloridu. Roztok se přes noc míchá při laboratorní teplotě a poté ještě jednu hodinu při teplotě 50°C. Po odpaření za sníženého tlaku při 35°C zbyde 18,9 g hnědavé kapaliny $[\alpha]^{20}_D = -87,8$; ($c = 0,5$ v chloroformu). Přítomnost požadované sloučeniny může být potvrzena spektroskopicky.

(b) 7,26 g (0,0275 mol) methansulfonátu N-isopropyl-nortropinu a 6,20 g (0,0275 mol) produktu, získaného v kroku (a), se při laboratorní teplotě míchá ve 45 ml methylenchloridu. Po sedmi dnech se reakční směs odpaří za sníženého tlaku při 30°C. Odparek (16,9 g) se použije pro další krok bez toho, aby byl dále upravován.

(c) 11,1 g produktu, připraveného podle (b), se rozpustí v 60 ml 5 procentní kyseliny chlorovodíkové a míchá se po dobu 2 dnů při laboratorní teplotě. Chromatografie na tenké

05.11.97

vrstvě (TLC) prokazuje kvantitativní deacetylaci.

Reakční roztok se dvakrát extrahuje malým množstvím diethyletheru a poté se všechny zbylý ether odstraní za sníženého tlaku. K roztoku se pak přimíchá přebytek 20 procentního vodného roztoku uhličitanu sodného a vysráží se krystalický produkt. Ten je odfiltrován a promýván studenou vodou, dokud odtékající filtrát nevykazuje pouze slabě alkalickou reakci; poté se rozpustí v methylenchloridu.

Po vysušení přes síran sodný se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se rekrystalizuje z acetonitrilu. Získají se tak bílé krystaly o bodu tání 131°C , $[\alpha]_D^{23} = -19,1$; ($c = 1$ v ethanolu). Pro přípravu hydrochloridu se roztok base v methylenchloridu spojí se stechiometrickým množstvím etherové kyseliny chlorovodíkové. Po rekrystalizaci produktu z ethanolu a acetonitrilu se získá hydrochlorid esteru N-isopropyl-nortropinu kyseliny (-)-tropové ve formě bílých krystalů o bodu tání $214-218^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_D^{20} = -27,8$ ($c = 1$ ve vodě); optická čistota $>99,8$ %. Přítomnost sloučeniny byla potvrzena analýzou prvků a spektroskopicky.

Kvarterizace získaného methobromidu se provádí např. reakcí s methylbromidem ve směsi methylenchloridu a acetonitrilu při laboratorní teplotě. Získají se bílé krystaly (s výtěžkem 75,2 % teoretického výtěžku, o bodu tání $238-242^{\circ}\text{C}$ s rozkladem).

$[\alpha]_D^{20} = -24,5$ ($c = 1$ ve vodě); optická čistota $>99,5$ %. Přítomnost sloučeniny byla potvrzena analýzou prvků a spektroskopicky.

Příklad 2

Hydrochlorid esteru N-isopropyl-nortropinu kyseliny

(+) -tropové

Při výchozím použití kyseliny (+)-tropové, kterou lze získat racemickým odštěpním z kyseliny D,L-tropové pomocí (-)-kininu, $[\alpha]^{20}_D = +73,1$ ($c = 1$ v ethanolu; optická čistota 99,8 %), se v nadpisu uvedená sloučenina získá analogicky jako v Příkladu 1 ve formě bílých krystalů o bodu tání 214-217°C, s rozkladem, $[\alpha]^{20}_D = +27,8$ ($c = 1$ ve vodě). Výtěžek činí 55,7 % teoretického výtěžku. Přítomnost sloučeniny se opět potvrzuje analýzou prvků a spektroskopicky.

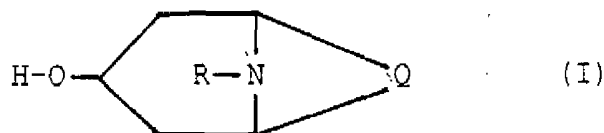
Jak je popsáno v Příkladu 1, získaná sloučenina se ponechá reagovat do formy methobromidu; bod tání 238-241°C (rozpad.), $[\alpha]^{20}_D = +25,3$ ($c = 1$ ve vodě).

U reakcí chloridů O-acetyltropové kyseliny se sloučeninami o vzorci (I) jsou výtěžky mezi 60 a 70 procenty získány tehdy, pokud reakce pokračují při laboratorní teplotě po několik dnů a za přídavku methylenchloridu; podobné výsledky budou poskytovat například i dimethylformamid či acetonitril, použité jako reakční prostředí (médium).

Zastupuje:

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy enantiomerně čistých esterů kyseliny (+)- a (-)-tropové, odvozených od aminoalkoholů o vzorci



kde

Q označuje skupiny $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$, CH=CH či $\text{CH}-\text{CH}$,
 O

R označuje C_{1-4} alkylovou skupinu s rovným nebo rozvětveným řetězcem,

v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e

- (a) odpovídající forma opticky aktivní kyseliny tropové se acetyluje,
- (b) výsledná kyselina O-acetyltropová se převádí na chlorid kyseliny pomocí thionylchloridu,
- (c) chlorid kyseliny se ponechá reagovat při laboratorní teplotě v inertním rozpouštědle s methansulfonátem aminoalkoholu o vzorci (I),
- (d) výsledná sloučenina se deacetyluje účinkem silné kyseliny, a
- (e) izoluje se výsledný opticky aktivní ester kyseliny tropové.

2. Způsob přípravy podle nároku 1, bodu (c), v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že se reakce provádí v přítomnosti
nadbytku oxidu hlinitého.

3. Způsob přípravy podle nároku 1, bodu (e), v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že opticky aktivní ester kyseliny
tropové se vysráží z kyselého roztoku za použití vodného
roztoku uhličitanu sodného.

4. Způsob přípravy podle nároků 1 až 3, v y z n a č u -
j í c í s e t í m , že jako sloučenina o vzorci (I) se
použije methansulfonát N-isopropylinortropinu.

5. Způsob v zásadě jak je zde popsán ve vztahu ke
kterémukoli z Příkladů.

Zastupuje: