

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

271 892

(21) PV 6264-88.C
(22) Přihlášeno 21 09 88

(40) Zveřejněno 14 03 90
(45) Vydáno 16 09 91

(11)

(13) B 1

(51) Int. Cl. ⁵
C 07 B 57/00

(75) Autor vynálezu

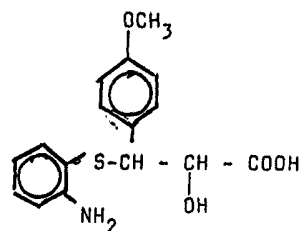
BĚLUŠA JINDŘICH ING., DOLNÍ LOUČKY
HRUŠKOVÁ VĚRA RNDr., HAAS ZDENĚK ING.,
KAMINSKÁ ZDENA, PÍCHA FRANTIŠEK RNDr.,
TREFULKA MOJMÍR ING., BRNO,
WOJNAR VLADIMÍR ING., ČESKÁ U BRNA
STUDENČÍK ZDENĚK RNDr., BRNO

(54)

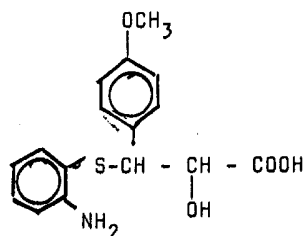
Způsob rozdělení směsi racemické kyseliny
(+)-threo-2-hydroxy-3-(2-aminofenylthio)-3-
(4-methoxyfenyl)propionové a jejího (-)anti-
podu na čisté komponenty

(57)

Racemická kyselina (+)-threo-2-hydroxy-3-(2-aminofenylthio)-3-(4-methoxyfenyl)propionová vzorce I je meziproduktem při výrobě kardiovaskulárního léčiva diltiazem. Tato kyselina se získá rozdělením směsi kyseliny a jejího (-)antipodu na čisté komponenty tak, že na směs se působí methanolem nebo ethanolem, nejlépe methanolem při teplotě od 10 °C do bodu varu alkoholu po dobu 0,5 až 10 hodin. Nerozpuštěná racemická kyselina se izoluje a její (-)antipod se získá po odstranění použitého alkoholu.



Vynález se týká způsobu rozdělení směsi racemické kyseliny ($\pm$)-threo-2-hydroxy-3-/2-aminofenylthio/-3-/4-methoxyfenyl/propionové vzorce I



(I)

a jejího /-/-antipodu na čisté komponenty.

Racemická kyselina / $\pm$)-threo-2-hydroxy-3-/2-aminofenylthio/-3-/4-methoxyfenyl/propionová vzorce I je meziproduktem při výrobě kardiovaskulárního léčiva diltiazem.

/-/-Antipod racemické sloučeniny I může najít uplatnění při optické resoluci racemických organických bází.

Směs racemické sloučeniny vzorce I a jejího /-/-antipodu vzniká jako odpad při štěpení racemické sloučeniny vzorce I na optické antipody.

Optická resoluce racemické sloučeniny vzorce I se provádí pomocí L-lysinu v methanolu. L-lysinová sůl kyseliny /2S,3S/-2-hydroxy-3-/2-aminofenylthio/-3-/4-methoxyfenyl/propionové se vyloučí z methanolu jako nerozpustná krystalická látka, zatímco L-lysinová sůl kyseliny /2R,3R/-2-hydroxy-3-/2-aminofenylthio/-3-/4-methoxyfenyl/-propionové zůstává rozpuštěná v methanolu.

Po odstranění methanolu účinkem kyseliny chlorovodíkové na vodné roztoky L-lysinových solí se vyloučí jednotlivé antipody sloučeniny vzorce I.

Výtěžek kyseliny /2S,3S/-2-hydroxy-3-/2-aminofenylthio/-3-/4-methoxyfenyl/propionové se pohybuje v průměru kolem 80 % teorie. Zbytek tohoto /+/-antipodu zůstává ve formě racemické sloučeniny I ve směsi s /-/-antipodem. Podíl racemické sloučeniny I rovnají se hmotnostně dvojnásobku /+/-antipodu není z hlediska ekonomického zanedbatelný.

V patentové literatuře ani v původních sděleních není popsán způsob získání racemické sloučeniny vzorce I a její směsi s /-/-antipodem.

Byla stanovena rozpustnost racemické sloučeniny vzorce I a rozpustnost /+/- respektive /-/-antipodu této sloučeniny, v methanolu a ethanolu

Rozpouštědlo	Racemická sloučenina I g/l, 20 °C	/+/-respektive /-/-antipod g/l, 20 °C
Methanol	2,4	174
Ethanol	1,0	61

Na základě zjištěných rozpustností byl nalezen způsob rozdělení směsi racemické kyseliny / $\pm$)-threo-2-hydroxy-3-/2-aminofenylthio/-3-/4-methoxyfenyl/propionové vzorce I a jejího /-/-antipodu na čisté komponenty, spočívající v tom, že na směs se působí methanolem nebo ethanolem, při teplotě od 10 °C až do teploty varu alkoholu, po dobu 0,5 až 10 hodin, nejlépe 2 až 3 hodiny, nerozpuštěná racemická kyselina vzorce I se izoluje a její /-/-antipod se získá po odstranění použitého alkoholu.

P ř í k l a d 1

Do kotle se předloží 640 l methanolu a 150 kg směsi racemické kyseliny vzorce I a jejího /-/-antipodu. Za míchání se refluxuje 2 hodiny. Potom se reakční směs ochladí na 25 až 20 °C a nerozpuštěná racemická kyselina vzorce I se separuje a promyje asi 400 l methanolu do ztráty záporné rotace filtrátu.

Filtrační koláč racemické kyseliny vzorce I se suší do konstantní hmotnosti při teplotě do 70 °C.

Výtěžek je 15 až 20 kg.

Spojené methanолоvé filtráty se podrobí destilaci. Odestilovaný methanol se recykluje. Z destilačního zbytku se vodou vyloučí /-/-antipod racemické kyseliny vzorce I.

P ř í k l a d 2

Na 150 kg směsi racemické kyseliny vzorce I a jejího /-/-antipodu se použije 1 500 l ethanolu a na promytí filtračního koláče 1 000 l ethanolu. Pracovní postup je stejný jako v příkladu 1.

Výtěžek je 16 až 20 kg.

P ř í k l a d 3

Do kotle se předloží 640 l methanolu a 150 kg směsi racemické kyseliny vzorce I a jejího /-/-antipodu. Reakční směs se míchá při 20 °C 8 hodin. Dále se postupuje podle příkladu 1.

Výtěžek je 15 až 18 kg.

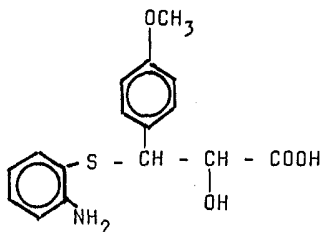
P ř í k l a d 4

Do kotle se předloží 640 l methanolu a 150 kg směsi racemické kyseliny vzorce I a jejího /-/-antipodu. Reakční směs se míchá při 40 °C 5 hodin. Dále se postupuje podle příkladu 1.

Výtěžek je 15 až 18 kg.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob rozdělení směsi racemické kyseliny /±/-threo-2-hydroxy-3-/2-aminofenylthio/-3-/4-methoxyfenyl/propionové vzorce I



/I/

a jejího $\pm$ antipodu na čisté komponenty vyznačující se tím, že na směs se působí alkoholem, například methanolem nebo ethanolem, při teplotě od 10 °C až do teploty varu alkoholu, po dobu 0,5 až 10 h, nerozpuštěná racemická kyselina vzorce I se izoluje a její $\pm$ antipod se získá po odstranění alkoholu.