



HU000228037B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **228 037**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 98 02210**(22) A bejelentés napja: **1996. 04. 29.**(51) Int. Cl.: **C07D 451/10** (2006.01)**C07D 451/14** (2006.01)(40) A közzététel napja: **1999. 03. 01.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértésítőben: **2012. 08. 28.**

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/EP 96/01779

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 9633996

(30) Elsőbbségi adatok:

195 15 625.0**1995. 04. 28.****DE**

(72) Feltaláló(k):

Banholzer, Rolf, Stuttgart (DE)

(73) Jogosult(ak):

**Boehringer Ingelheim KG, Ingelheim/Rhein
(DE)**

(74) Képviselő:

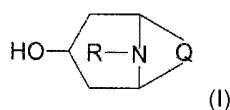
**S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi
Iroda, Budapest**

(54)

Eljárás enantiomertiszta tropasav-észterek előállítására

(57) Kivonat

A találmány szerint az



általános képletű amino- alkoholok - ahol

Q etilén-, trimetilén-, vinilén- vagy 2,3-oxirándiil-  - csoport; és

R 1-4 szénatomos alkilcsoport -

enantiomer-tiszta (+)- vagy (-)-tropasav-észtereit úgy állítják elő, hogy a

a) a megfelelő optikailag aktív tropasav acetilezését; és

b) a kapott O-acetil-tropasav szulfinil-kloriddal végzett, savkloriddá történő átalakítását követően;

c) a savkloridot szobahőmérsékleten inert oldószerben egy (I) általános képletű aminoalkohol metánszulfonátjával reagáltatják;

d) a keletkezett vegyületet egy erős savval dezacetilezik; és

e) az így kapott optikailag aktív tropasav-észtert izolálják.



NYOMDAPÉLDÁNY

MEGADÁS ALAPJÁUL
SZOLGÁLTATÁS VÁLTOZAT

Eljárás enantiomer-tiszta tropasav-észterek előállítására

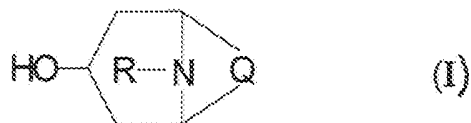
A találmány tárgya eljárás nagy tisztaságú (+)- és (-)-tropasav-észterek jó kitermeléssel történő előállítására.

Enantiomer-tiszta (+)- és (-)-tropasav-észterek szintetikus úton történő előállítását eddig még nem sikerült kielégítő módon megoldani. A racém tropasav-észterek szétválasztása enantiomerekre nagyon gyakran meglepő kísérleti nehézségekbe ütközik, és a kidolgozott eljárások általánosan nem alkalmazhatók. Ez különösen áll az atropin hosszabb szénláncú csoporttal szubsztituált homológjaira és analógjaira, így az N-izopropil-nortopinra is, amely az ipratropium-bromid néven ismert kereskedelmi termék prekursora.

Az I. Mamlock és R. Wolffenstein által leírt [Ber. dtsh. Chem. Ges. **41**, 731 (1908)] klasszikus tropasav-észter-szintézis, amely szerint O-acetil-tropasavkloridot tropin-hidrokloriddal reagáltatnak, valószínűleg a tropin-hidroklorid rossz oldhatósága miatt nem ad kielégítő eredményt. Optikailag aktív tropasavra ezt az eljárást nem alkalmazták.

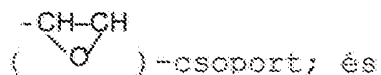
Az eljárás azért problematikus, mivel nagyon könnyen mellékreakciók mehetnek végbe. Ez különösen bázikus körülmények között igaz, amikor is fennáll a víz eliminációjának a veszélye, másrészt a többnyire nagyon rosszul oldódó amino-alkohol sóit használva kiindulási vegyületként, magasabb hőmérséklet szükséges, és ez rendkívül zavaró melléktermékek, így mindenekelőtt dehidratált termékek, úgynevezett apovegyületek, és dimerizációs termékek képződéséhez vezethet.

Legújabbban azt találtuk, hogy meglepő módon az



(I) általános képletű aminoalkoholok — a képletben

Q jelentése etilén-, trimetilén-, vinilén- vagy 2,3-oxirándiil-



R jelentése 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport —

enantiomer-tiszta (+)- és (-)-tropasav-észtereit úgy állíthatjuk elő, hogy

a) a megfelelő optikailag aktív tropasav O-acetil-tropasavvá történő acetilezését; és

b) a kapott O-acetil-tropasavat szulfínil-kloriddal végzett reagáltatással savkloriddá történő átalakítását követően;

c) az így kapott O-acetil-tropasavkloridot szobahőmérsékleten, valamilyen inert oldószerben, adott esetben feleslegben vett alumínium-oxid hozzáadásával egy (I) általános képletű aminoalkohol metánszulfonátjával reagáltatjuk;

d) a keletkezett vegyületet valamilyen erős savval dezacetilezzük; és

e) az így kapott optikailag aktív tropasav-észtert izoláljuk.

A kiindulási vegyületként szükséges (+)- és (-)-tropasavat D,L-tropasavból állíthatjuk elő, amikor is úgy járunk el, hogy önmagában ismert módon valamilyen optikailag aktív bázissal sőt képezünk, majd a sőt többször egymás után átkristályosítjuk. E

célra megfelelő bázis például a (-)-kinin, az átkristályosítás pedig etanolban történhet. Az így előállított (+)-tropasav 99,8%-os tisztaságú, az optikai forgatóképessége: $[\alpha]_D^{20} = +73,1^\circ$ ($c = 1$; etanol).

Az a) pont szerinti reagáltatást célszerűen szobahőmérsékleten végezzük, majd közvetlenül ezután, előnyösen a köztitermék izolálása nélkül, az acetilezett savat szobahőmérsékleten vagy kissé magasabb hőmérsékleten a b) pont szerinti lépésnek vetjük alá.

A c) lépés szerinti reakció néhány nap alatt megy végbe, ha egy (I) általános képletű vegyület metánszulfonátját valamilyen inert oldószerben, például metilén-dikloridban, 0 és 30 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten reagáltatjuk. A sav megkötéséhez feleslegben vett alumínium-oxidot használhatunk. Az oldószert vákuumban elpárologtatva, közvetlenül megtörténhet a párlási maradék további feldogozása.

A d) pont szerinti lépésben akkor kapunk kedvező eredményt, ha a dezacetilezést híg, vizes ásványi savakkal, például 2-20%-os, előnyösen 3-10%-os sósavval, szobahőmérsékleten végezzük. Ilyen módon eljárva, például 5%-os sósavval a reakció 2 nap alatt teljessé válik.

A reakcióterméket az e) pont szerinti lépésnek megfelelően bázis formájában izolálhatjuk. Célszerűen úgy járunk el, hogy a reakcióelegyet keverés közben feleslegben vett, híg, például 20%-os nátrium-hidroxid-oldatra vagy vizes alkálifém-karbonát-oldatra öntjük, és a kristályos alakban levált terméket kiszűrjük. Ezen művelet közben a hőmérséklet -15 és + 50 °C között le-

het, előnyösen mintegy 20 °C-os nátrium-karbonát-oldatot használunk a kicsapáshoz. Az így kapott bázist könnyen átalakíthatjuk valamilyen sóvá, például hidrokloriddá. A bázist feloldjuk valamilyen oldószerben, például metilén-dikloridban, azután ehhez az oldathoz dietil-éterrel készült oldat formájában sztöchiometrikus mennyiségű hidrogén-kloridot adunk.

Az ilyen módon előállított észter, amennyiben megfelelően tiszta volt a kiindulási vegyületünk, 99% feletti arányban a tiszta optikailag aktív formát tartalmazza.

A találmány szerinti eljárással előállítható optikailag aktív észterek értékes kiindulási anyagai a megfelelő kvaterner vegyületeknek, például a metil-bromiddal vagy metil-metánszulfonáttal képződő kvaterner vegyületeknek, amelyek antikolinerg hatásúak, és asztma vagy más, a légutak elzáródásával kapcsolatos betegségek kezelésére használhatók.

A kvaterner vegyületek a szokásos eljárásokkal, racemizáció nélkül előállíthatók.

Az itt következő részben a találmány minél teljesebb bemutatása végett példákat adunk meg, mindazonáltal ki kell jelentenünk, hogy a találmány szerinti reakciókörülmények tekintetében a példákban szereplő konkrét adatok nem lehetnek korlátozó érvényűek.

1. példa:

(-)-Tropasav-(N-izopropil-nortropin)-észter-hidroklorid

a) 31,4 g acetil-kloridhoz szobahőmérsékleten, keverés közben hozzáadunk 13,3 g (-)-tropasavat, aminek eredményeképpen

hozzávetőleg 1 óra alatt tiszta, éles oldat keletkezik. További 1 óra elteltével a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat azt mutatja, hogy az átalakulás gyakorlatilag teljesen végbement. A (-)-O-acetil-tropasav-oldathoz 30 perc alatt 47,5 szulfinil-kloridot csepegtetünk, azután az oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd másnap felmelegítjük 50 °C-ra és még 1 óra hosszat ezen a hőmérsékleten tartjuk. Az oldószert vákuumban, 35 °C alatti hőmérsékleten elpárologtatva 18,9 g barnás folyadék marad vissza, amelynek az optikai forgatóképessége: $[\alpha]_D^{20} = 87,8^\circ$ ($c = 0,5$; kloroform). A kapott termék szerkezetét spektroszkópos vizsgálatokkal igazolhatjuk.

b) 7,26 g (0,0275 mol) (N-izopropil-nortropin)-metánszulfonát, 6,20 g (0,0275 mol), a fenti a) pontban leírtak szerint előállított vegyület és 45 ml metilén-diklorid elegyét szobahőmérsékleten keverjük 7 napon át, majd vákuumban, 30 °C alatti hőmérsékleten bepároljuk. Az így kapott 16,9 g párlási maradékot minden további feldolgozás nélkül használjuk fel a következő reakciólépéshez.

c) 11,1 g, a fenti b) pontban leírtak szerint kapott terméket feloldunk 60 ml 5%-os sósavban, és az oldatot 2 napon át szobahőmérsékleten keverjük. A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat azt mutatja, hogy a dezacetilezés 100%-ig megtörtént.

A reakcióelegyet egymás után kétszer dietil-éterrel összerázzuk, vákuumban elpárologtatjuk az éter nyomait, majd a vizes fázist 20%-os nátrium-karbonát-oldat feleslegével elkeverjük. A levált

kristályos terméket kiszűrjük, utána annyi hideg vízzel mossuk, hogy a mosófolyadék már csak gyengén lúgosnak mutakozzon. Ezt követően feloldjuk a kristályokat metilén-dikloridban, az oldatot nátrium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk, és a párlási maradékot acetonitrilből átkristályosítjuk. Az így kapott fehér kristályok olvadáspontja: $131\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -19,1^{\circ}$ ($c = 1$; etanol).

A hidrokloridsó előállításához a bázis metilén-dikloridos oldatához dietil-éterrel készített oldat formájában sztöchiometrikus mennyiségű hidrogén-kloridot adunk. A terméket etanolból és acetonitrilből átkristályosítva, fehér, $214\text{--}218\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on olvadó kristályokként kapjuk a (-)-tropasav-(N-izopropil-nortropin)-észter-hidrokloridot. $[\alpha]_D^{20} = -27,8^{\circ}$ ($c = 1$; víz); a termék optikai tisztasága $>99,8\%$. A vegyület azonosítása elemanalízissel és spektroszkópos vizsgálatokkal történt.

A kvaterner N-izopropil-N-metil-tropinium-bromid-származékot például metil-bromiddal, szobahőmérsékleten metilén-diklorid és acetonitril elegyében végezve a reagáltatást, állíthatjuk elő. Az így kapott fehér kristályok olvadáspontja: $238\text{--}242\text{ }^{\circ}\text{C}$, bomlás közben, a kitermelés $75,2\%$ -a az elméletileg számítotttnak. $[\alpha]_D^{20} = -24,5^{\circ}$ ($c = 1$; víz); a termék optikai tisztasága $>99,5\%$. A vegyület azonosítását elemanalízissel és spektroszkópos vizsgálatokkal végeztük.

2. példa:

(+) -Tropasav-(N-izopropil-nortropin)-észter-hidroklorid

D,L-Tropasavat (-)-kininnel rezolválunk, és az így kapott $99,8\%$ -os optikai tisztaságú ($[\alpha]_D^{20} = +73,1^{\circ}$ ($c = 1$; etanol)) (+)-

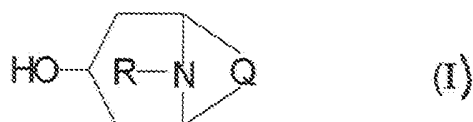
-tropasavból kiindulva, az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő a címben megnevezett vegyületet. A fehér, kristályos termék 214-217 °C-on bomlás közben olvad, $[\alpha]_D^{20} = +27,8^\circ$ ($c = 1$; víz), a kitermelés 55,7%-a az elméletileg számítotttnak. Itt is elemanalízissel és spektroszkópos vizsgálatokkal igazoltuk a vegyület szerkezetét.

Az 1. példában leírtakhoz hasonlóan, a kapott termékből metilbromiddal előállítottuk a kvaterner származékot, amely 238-241 °C-on bomlás közben olvad, $[\alpha]_D^{20} = +25,3^\circ$ ($c = 1$; víz).

Az O-acetil-tropasavkloridot az (I) általános képletű vegyületekkel szobahőmérsékleten reagáltatva, néhány nap alatt végbemegy a reakció, és általában 60% és 70% közötti kitermeléssel kapjuk a terméket. A reakcióközeg metilén-diklorid helyett lehet például N,N-dimetil-formamid vagy acetonitril, ezeket az oldószereket használva hasonló eredményre jutunk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű amino-alkoholok



— a képletben

Q jelentése etilén-, trimetilén-, vinilén- vagy 2,3-oxirándiil-
 $\begin{array}{c} \text{-CH-CH-} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array}$
)-csoport; és

R jelentése 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú
 alkilcsoport —

enantiomer-tiszta (+)- és (-)-tropasav-észtereinek előállítására
 az (I) általános képletű amino-alkoholok O-acetil-tropasavklo-
 riddal — amelyet

a) a megfelelő optikailag aktív tropasav O-acetil-
 -tropasavvá történő acetilezésével;

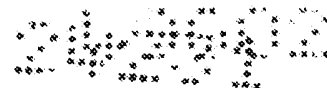
b) ezt követően a kapott O-acetil-tropasavat szulfinil-
 kloriddal végzett reagáltatásával savkloriddá történő átalakításával
 állítunk elő —

történő reagáltatásával, azzal jellemezve, hogy

c) az O-acetil-tropasavkloridot szobahőmérsékleten, vala-
 milyen inert oldószerben egy (I) általános képletű aminoalkohol
 metánszulfonátjával reagáltatjuk;

d) a keletkezett vegyületet valamilyen erős savval
 dezacetilezzük; és

e) az így kapott optikailag aktív tropasav-észtert izoláljuk.

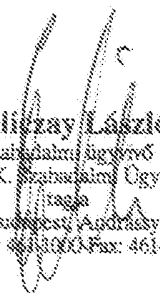


2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a c) pont alatti lépésnek megfelelő reagáltatást feleslegben vett alumínium-oxid jelenlétében végezzük.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az e) pont alatti lépésben a savas oldatból az optikailag aktív tropasav-észter kicsapását vizes nátrium-karbonát-oldattal végezzük.

4. Az 1-3. igénypontok szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy valamely (I) általános képletű vegyület metánszulfonát-jaként (N-izopropil-nortropin)-metánszulfonátot reagáltatunk.

A meghatalmazott:


Békezy László
szabadalmi ügyvéd
S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvédi Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

