

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2020-100

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07C 273/18 (2006.01)

C07B 63/00 (2006.01)

C07C 275/16 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **26.02.2020**

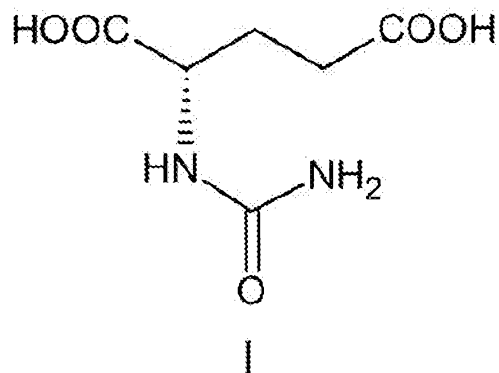
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **08.09.2021**
(Věstník č. 36/2021)

(71) Přihlašovatel:
Scale Up Laboratory s.r.o., Olomouc, Holice, CZ

(72) Původce:
Ing. Radim Horák, Zábřeh, CZ
Ing. Martin Grepl, Ph.D., Hlušovice, CZ
prof. Ing. Pavel Hradil, CSc., Hlušovice, CZ
Ing. Petr Funk, Přelouč, CZ
Ing. Kamil Kořístek, Ph.D., Samotičky, CZ
RNDr. Lubomír Kvapil, Slatinice, CZ
Ing. Miroslav Urbášek, Mřklesy, CZ

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Způsob čištění kyseliny carginové a
intermediát tohoto způsobu**

(57) Anotace:
Anotace není součástí podání.



Způsob čištění kyseliny carginové a intermediát tohoto způsobuOblast techniky

Předkládaný vynález spadá do oblasti organické chemie a týká se způsobu přípravy kyseliny carginové a meziprojektu tohoto způsobu.

Dosavadní stav techniky

Je známo velké množství patentů a publikací, které se touto látkou zabývají. Většina z nich však se zabývá biologickou aktivitou. Kyselina carginová a její biologická aktivita byla poprvé popsána v roce 1952 v publikaci Grisolia S. et al.: *J. Biological Chem.* **1952**, 198, 561-71. Příprava jejího deuterovaného analugu byla popsána později v článku Grisolia S. et al.: *J. Biological Chem.* **1954**, 210, 109-17, kdy bylo využito metodiky popsané pro podobnou látku ve stati Nyc J. et al.: *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 1382. Tyto práce se čištěním surového produktu ani jeho detailní analýzou nezabývají.

Syntéza je popsána v novějším dokumentu CN108484448 A. Je využívána reakce kyanatanu s kyselinou glutamovou ve vodě při pH 11 až 13 podle schématu 1.

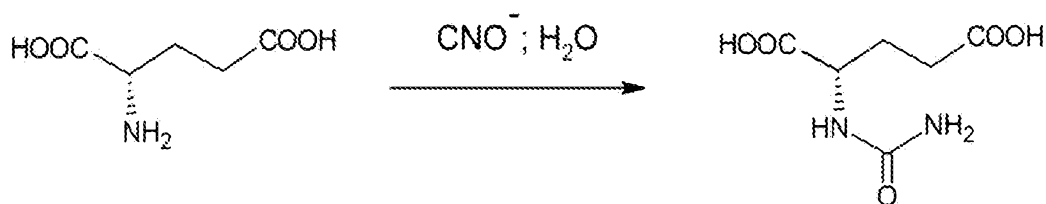


Schéma 1

Čistota výsledného produktu je 92 %. Produkt se čistí krystalizacemi a srážením jako v předchozím případě. Purifikace přesrážováním a krystalizacemi je popsána i ve spise CN 108017561 A. Přesrážování produktu pomocí kyseliny sírové a získávání vysoce čistého produktu 99 % je popsáno i v dokumentu CN 107033035 A. Velmi podobný postup s přesnějším profilem teplot je popsán i ve spisech CN 105601542 A, CN 102942506 A a CN 101168518 A. Syntéza v průtočném reaktoru je pak popsána i v dalším dokumentu CN 103980163 A, který se ovšem čištěním produktu nezabývá. Příprava látky byla popsána před mnoha desítkami let.

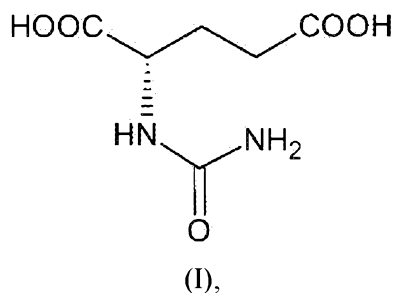
V dnešní době se využívají prakticky totožné postupy, pouze detailněji popisované. Starší práce čistotu látky vůbec neřeší, u novějších prací je popisováno prakticky pouze přesrážení, použití různých kyselin a vliv pH, což je popsáno v dokumentu CN 107033035 A nebo CN 105601542 A. Čistota dosahovaná těmito postupy je maximálně 99 %. Takovéto zboží je ale neprodejné, protože obsah nečistot smí dosáhnout maximálně 0,1 % hmotnostních. Potřebná vyšší čistota se dosahuje opakováním této procedury, což je náročné na čas a spotřebované energie, dále roste množství odpadů a současně se snižuje výtěžek.

Cílem předkládaného vynálezu je předložit postup přípravy kyseliny carginové ve vysoké čistotě jednoduchým a levným postupem.

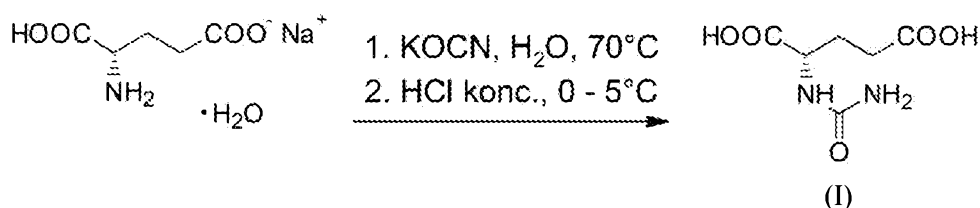
Podstata vynálezu

Stanoveného cíle je dosaženo vynálezem, kterým je způsob získávání kyseliny carginové, látky

vzorci I,



5 kdy je surová kyselina carglumová rozpuštěna v dimethylsulfoxidu, tedy zkratkou DMSO, za vzniku solvátu kyseliny carglumové s dimethylsulfoxidem. Ke vzniklému roztoku je následně přidáno srážecí rozpouštědlo, ve kterém je solvát kyseliny carglumové s dimethylsulfoxidem nerozpustný, čímž dojde ke zpětnému vysrážení solvátu kyseliny carglumové s dimethylsulfoxidem. Vysrážený solvát kyseliny carglumové s dimethylsulfoxidem se izoluje a z něj je následně uvolněna kyselina carglumová působením vody nebo směsi vody a organické či minerální kyseliny o výsledném pH reakční směsi v rozmezí 5 až 7. Solvát je charakterizován NMR dle obr. 1 a 2 a rentgenovým práškovým difraktogramem podle obr. 3. Surová kyselina carglumová vzorce I byla připravena reakcí sodné soli kyseliny glutamové s kyanantem draselným podle schématu 2.



20 Ve výhodném provedení je solvát kyseliny carglumové s dimethylsulfoxidem izolován za chladu a jako rozpouštědlo k jeho vysrážení je použit acetonitril nebo neutrální organické rozpouštědlo s relativní permitivitou v rozmezí 2,1 až 29.

25 Dále je výhodné, když je uvolnění kyseliny carglumové z jejího solvátu s dimethylsulfoxidem prováděno vodou za horka s přidavkem rozpouštědla vybraného ze skupiny aceton, tetrahydrofuran, methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, acetonitril, formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid, *N*-methylpyrrolidon případně jejich směsi.

30 V dalším výhodném provedení je roztok vzniklý za horka smísením solvátu kyseliny carglumové s dimethylsulfoxidem a rozpouštědla dále dočištěn přidáním aktivního uhlí a jeho následným odseparováním. Po ochlazení se z roztoku uvolňuje čistá kyselina carglumová vzorce I, která je následně separována například filtrací či odstředováním a dále je vysušena.

35 Podstatou vynálezu je rovněž meziprodukt výše popsaného způsobu získávání kyseliny carglumové, kterým je solvát kyseliny carglumové s dimethylsulfoxidem charakterizovaný NMR dle obr. 1 a 2 a rentgenovým práškovým difraktogramem dle obr. 3 s maximy při 36,088; 35,309; 34,866; 31,464; 30,129; 28,865; 27,913; 27,44; 25,838; 24,427; 24,216; 23,654; 22,478; 21,88; 20,607; 19,328; 18,855; 18,562; 17,812; 17,399; 14,929; 11,593; 7,44° dvě-theta.

40 Předkládaným vynálezem se dosahuje nového a vyššího účinku v tom, že ve směsích dimethylsulfoxidu s výše uvedenými rozpouštědly je solvát kyseliny carglumové s DMSO málo rozpustný, naopak jsou v nich velmi dobře rozpustné nečistoty a doprovodné látky, které zůstávají

v matečných loužích. Solvát se dá dále rozpustit ve vodě, případně její směsi s výše uvedenými rozpouštědly a v této fázi je možné ho dále dočistit filtrací s vhodným absorbentem jako je například aktivní uhlí. Využití solvátu kyseliny carginové s DMSO je výhodné, především díky jednoduchosti provedení, vysokým výtěžkům i čistící mohutnosti.

Následně popsané příklady konkrétních provedení v žádném případě neomezují rozsah ochrany uvedený v definici, ale jen objasňují podstatu vynálezu.

Objasnění výkresů

Obrázek 1 je ^1H -NMR solvátu kyseliny carginové s dimethylsulfoxidem

Obrázek 2 je ^{13}C -NMR solvátu kyseliny carginové s dimethylsulfoxidem

Obrázek 3 je Rentgenový práškový difraktogram solvátu kyseliny carginové s dimethylsulfoxidem

Příklady uskutečnění vynálezu

Příklad 1

Do trojhrdlé baňky 250 ml opatřené magnetickým míchadlem, teploměrem a vzdušným chladičem byl navážen monohydrát glutamanu sodného (37,4 g, 200 mmol), odměřena voda (100 ml) a navážen kyanatan draselný (20 g, 246,5 mmol). Míchána suspenze byla vyhřátá na 70 °C a tato teplota byla udržována po dobu 1 hodiny. Poté byl čirý roztok ochlazen na 0 °C a po kapkách okyselen koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou (cca 38 ml) takovou rychlostí, aby teplota nepřesáhla 3 °C. Při této teplotě byla suspenze zfiltrována. Filtrační koláč byl důkladně promytý ledovou vodou (3 × 50 ml), acetonem pokojové teploty (3 × 30 ml) a vysušen za vakua při 35 °C. Váha surové kyseliny carginové (bílý prášek) po vysušení: 28,5 g (75 %), s HPLC čistotou 95 %.

Příklad 2

Do 250ml trojhrdlé baňky opatřené míchadlem, teploměrem, zpětným chladičem a příkapávačkou byl navážen surový produkt z příkladu 1 (28,5 g) a odměřen DMSO (42 ml). Suspenze byla zahřátá na 90 °C do rozpuštění pevné látky, topení bylo odstaveno, do zpětného chladiče byla vpuštěna chladicí voda a příkapávačkou byl k roztoku během deseti minut příkapán aceton (185 ml). Vzniklá suspenze byla ochlazená na 5 °C, zfiltrována, filtrační koláč byl promytý acetonem pokojové teploty (3 × 30 ml) a vysušen za vakua při 35 °C. Takto bylo získáno 35,6 g bílých krystalů, které jsou podle NMR a HPLC analýzy solvát kyseliny carginové s DMSO. Teplota tání solvátu je 112 až 114 °C.

Příklad 3

Surový produkt z příkladu 1 byl zpracován postupem shodným jako v příkladu 2 s rozdílem, že k roztoku byl místo acetonu přidán Et_2O . Byl získán bílý krystalický solvát kyseliny carginové s DMSO ve výtěžku 33,5 g.

Příklad 4

Surový produkt z příkladu 1 byl zpracován postupem shodným jako v příkladu 2 s rozdílem, že k roztoku byl místo acetonu přidán AcOEt . Byl získán bílý krystalický solvát kyseliny carginové s DMSO ve výtěžku 36,2 g

Příklad 5

Surový produkt z příkladu 1 byl zpracován postupem shodným jako v příkladu 2 s rozdílem, že k roztoku byl místo acetonu přidán toluen. Byl získán bílý krystalický solvát kyseliny carginové s DMSO ve výtěžku 36 g.

Příklad 6

Surový produkt z příkladu 1 byl zpracován postupem shodným jako v příkladu 2 s rozdílem, že k roztoku byl místo acetonu přidán cyklohexanon. Byl získán bílý krystalický solvát kyseliny carginové s DMSO ve výtěžku 33 g.

Příklad 7

Surový produkt z příkladu 1 byl zpracován postupem shodným jako v příkladu 2 s rozdílem, že k roztoku byl místo acetonu přidán acetonitril. Byl získán bílý krystalický solvát kyseliny carginové s DMSO ve výtěžku 34 g.

Příklad 8

Surový produkt z příkladu 1 byl zpracován postupem shodným jako v příkladu 2 s rozdílem, že k roztoku byl místo acetonu přidán dichlorethan. Byl získán bílý krystalický solvát kyseliny carginové s DMSO ve výtěžku 36,0 g.

Příklad 9

Krystaly solvátu kyseliny carginové s DMSO (35,6 g) byly rozpuštěny za horka ve směsi destilované vody (106 ml) a acetonu (10,8 ml). K roztoku bylo přidáno aktivní uhlí (1,2 g) a po pěti minutách byl roztok zfiltrován přes skleněný filtr. Filtrát byl ochlazen na 40 °C a naočkován při vypnutí míchání. Jakmile došlo k nárůstu jehlicových krystalků, bylo spuštěno mírné míchání. Teplota suspenze se nechala samovolně klesnout na 25 °C a poté byla ochlazená vodou a ledem na 0 až 5 °C. Po hodině míchání při této teplotě byla suspenze zfiltrována a promyta ledovou destilovanou vodou (3 × 20 ml) a acetonem pokojové teploty (3 × 30 ml). Bylo získáno 21,3 g kyseliny carginové což odpovídá celkovému výtěžku 56 %. HPLC čistota byla 99,97 %, teplota tání takto připravené látky byla 176 až 178 °C.

Příklad 10

Solvát kyseliny carginové s DMSO z příkladu 2, byl zpracován postupem shodným s postupem uvedeným v příkladu 9 s tím rozdílem, že k reakční směsi byl místo acetonu přidán THF. Celkový výtěžek kyseliny carginové na výchozí glutaman sodný byl 50 %, HPLC čistota 99,94 %.

Příklad 11

Solvát kyseliny carginové s DMSO z příkladu 2, byl zpracován postupem shodným s postupem uvedeným v příkladu 9 s tím rozdílem, že k reakční směsi byl místo acetonu přidán acetonitril. Celkový výtěžek kyseliny carginové na výchozí glutaman sodný byl 55 %, HPLC čistota 99,91 %.

Příklad 12

Solvát kyseliny carginové s DMSO z příkladu 2, byl zpracován postupem shodným s postupem uvedeným v příkladu 9 s tím rozdílem, že k reakční směsi byl místo acetonu přidán ethanol. Celkový výtěžek kyseliny carginové na výchozí glutaman sodný byl 49 %, HPLC čistota 99,98 %.

Příklad 13

- 5 Solvát kyseliny carginové s DMSO z příkladu 2, byl zpracován postupem shodným s postupem uvedeným v příkladu 9 s tím rozdílem, že k reakční směsi byl místo acetonu přidán dimethylformamid. Celkový výtěžek kyseliny carginové na výchozí glutaman sodný byl 49 %, HPLC čistota 99,98 %.

Příklad 14

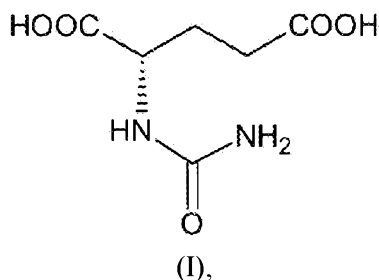
- 10 Solvát kyseliny carginové s DMSO z příkladu 2, byl zpracován postupem shodným s postupem uvedeným v příkladu 9 s tím rozdílem, že k reakční směsi byl místo acetonu přidán 2-propanol. Celkový výtěžek kyseliny carginové na výchozí glutaman sodný byl 54 %, HPLC čistota 99,9 %.

15 Průmyslová využitelnost

Vynález je využitelný ve farmaceutickém průmyslu při přípravě významných léčivých přípravků na bázi kyseliny carginové.

PATENTOVÉ NÁROKY

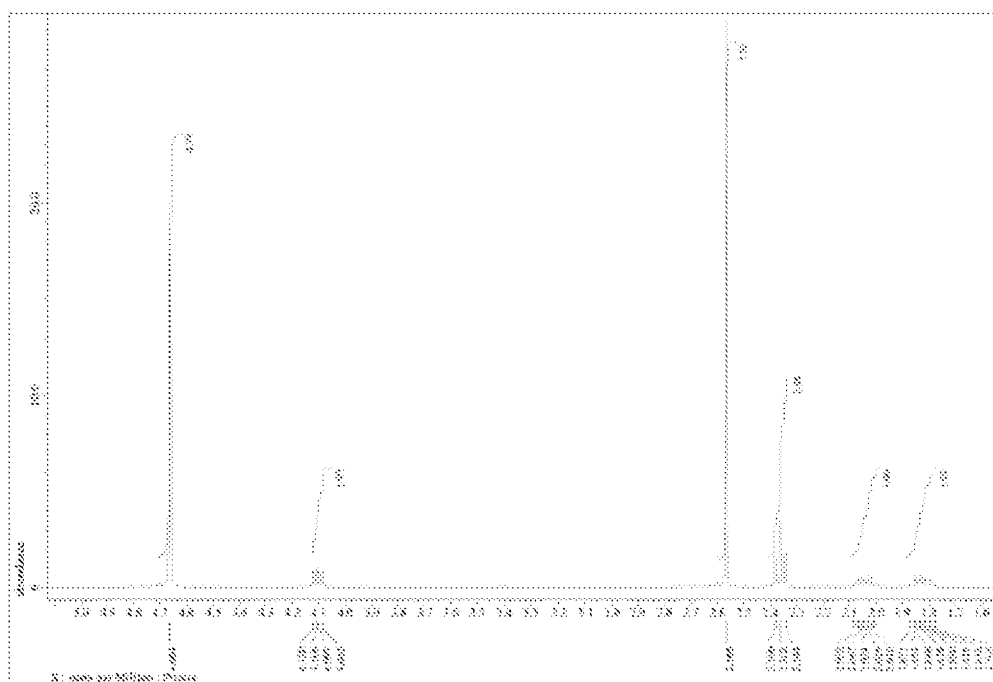
1. Způsob čištění kyseliny carginumové, látky vzorce I,



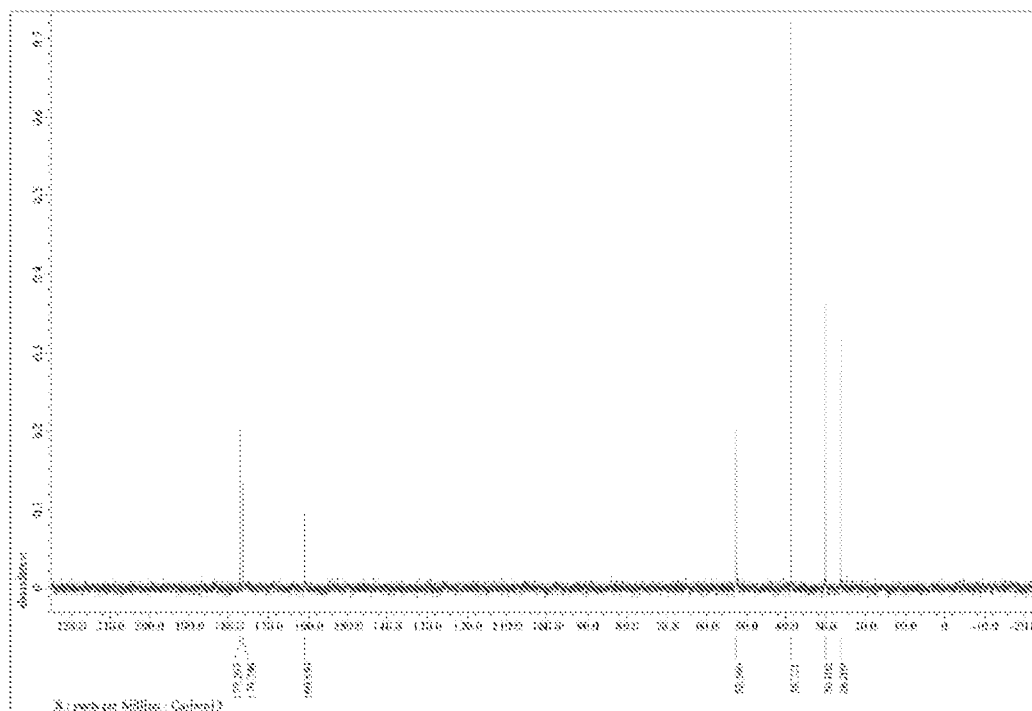
vyznačující se tím, že zahrnuje kroky

- a. rozpuštění kyseliny carginumové v dimethylsulfoxidu,
 - b. přidání srážecího rozpouštědla,
 - c. izolaci vyloučeného solvátu kyseliny carginumové s dimethylsulfoxidem,
 - d. uvolnění kyseliny carginumové ze solvátu působením vody a organického rozpouštědla.
2. Způsob podle nároku 1 **vyznačující se tím**, že jako srážecí rozpouštědlo se použije acetonitril nebo neutrální organické rozpouštědlo s relativní permitivitou v rozmezí 2,1 až 29.
3. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že se jako srážecí rozpouštědlo použije aceton.
4. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že izolovaný solvát kyseliny carginumové s dimethylsulfoxidem je zahřevem ve vodě a vhodném rozpouštědle převeden do roztoku, je přidáno aktivní uhlí, následně je aktivní uhlí odseparováno a poté je získaný filtrát ochlazen a vyloučená kyselina carginumová je následně izolována.
5. Způsob podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že se jako vhodné rozpouštědlo použije rozpouštědlo vybrané ze skupiny aceton, tetrahydrofuran, methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, acetonitril, formamid, *N,N*-dimethylformamid, *N,N*-dimethylacetamid, *N*-methylpyrrolidon nebo jejich směs.
6. Způsob podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že se jako rozpouštědlo využije aceton.
7. Solvát kyseliny carginumové s dimethylsulfoxidem charakterizovaný rentgenovým práškovým difraktogramem s maximy při 36,088; 35,309; 34,866; 31,464; 30,129; 28,865; 27,913; 27,44; 25,838; 24,427; 24,216; 23,654; 22,478; 21,88; 20,607; 19,328; 18,855; 18,562; 17,812; 17,399; 14,929; 11,593; 7,44° dvě-theta.

3 výkresy



Obr. 1 ^1H NMR solvátu kyseliny carglumové a dimethylsulfoxidu



Obr. 2 ^{13}C NMR solvátu kyseliny carglumové a dimethylsulfoxidu

