

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 833512 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **833512**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D207/09

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **29.09.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **29.09.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **31.03.1984**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

30.09.1982 SE 8205568-2

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Astra Pharmaceutical Production AB, 151 85 Södertälje, SVERIGE, (SE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Fredlund, Catrine Margareta, TOWN UNKNOWN, SVERIGE, (SE)

2 •Froborg, Jan Åke, TOWN UNKNOWN, SVERIGE, (SE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Diastereomeerejä.

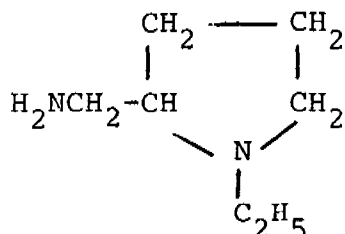
Diastereomerer.

Diastereomeerejä

Keksintö koskee uusia diastereomeerejä ja niiden valmistusmenetelmää.

Kyseiset diastereomeerit ovat hyödyllisiä välituotteita valmistettaessa farmaseuttisesti aktiivisia yhdisteitä.

UK-patenttijulkaisusta 1 207 752 tunnetaan, että 1-etyyli-2-aminometyylipyrrolidiini

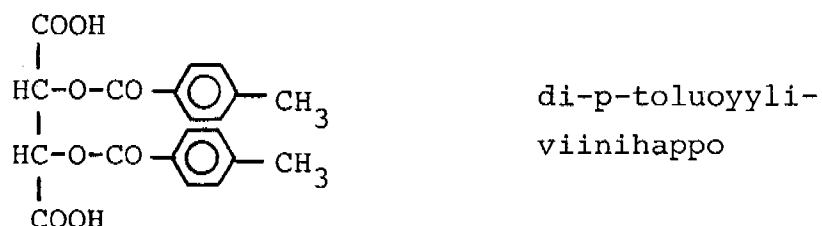


voidaan erottaa kahdeksi optiseksi isomeerikseen käyttämällä apuna optisesti aktiivista viinihappoa. D(-)-viinihappo muodostaa kiteisen tartraatin vasemmallekiertävän amiinin kanssa, kun taas L(+)-viinihappo muodostaa kiteisen tartraatin oikeallekiertävän amiinin kanssa. Vapaa amiini saadaan sitten liuottamalla tartraatti veteen, tekemällä väliaine alkaliseksi, uuttamalla amiini ja tislaamalla se. Menetelmällä on huono toistettavuus saostettaessa epäpuhdasta tartraattia ja se johtaa mataliin saantoihin (alle 40 %). Johtuen siitä, ettei suoriteta lainkaan uudelleenkiteytystä, vaan sarja uutustoja, aiheuttaa epäpuhdas sakka hyvin aikaavieviä ja epäilyttäviä puhdistusprosesseja. Kiteiden rakenne epäpuhtaassa sakassa on sellainen, että se tekee reaktioseoksesta hyvin tarttuvan ja vaikeastisuodatettavan.

Tämän keksinnön tarkoituksena on tarjota menetelmä 1-etyyli-2-aminometyylipyrrolidiinin jakamiseksi isomeereihinsa ilman niitä haittoja, jotka liittyvät viinihapon käyttöön, jotka

haitat ovat huono saanto, huono optinen puhtaus, huono toistettavuus, uudelleenkiteytyksen puuttuminen ja vaikeasti-käsiteltävät kiteet.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä erotetaan 1-etyyli-2-aminometyylipyrrolidiinin optiset isomeerit muodostamalla suolat (-)-di-p-toluoyyli-L-viinihapon ja (+)-di-p-toluoyyli-D-viinihapon kanssa.



Tämän keksinnön mukaisella menetelmällä saadaan neljä erilais-
ta diastereomeeriä. Niitä ei ole aikaisemmin selostettu
kirjallisuudessa:

vasemmallekiertävän 1-etyyli-2-aminometyylipyrrolidiinin
(+)-di-p-toluoyyli-D-tartraatti,
oikeallekiertävän 1-etyyli-2-aminometyylipyrrolidiinin (-)-di-
p-toluoyyli-L-tartraatti,
vasemmallekiertävän 1-etyyli-2-aminometyylipyrrolidiinin (-)-
di-p-toluoyyli-L-tartraatti ja
oikeallekiertävän 1-etyyli-2-aminometyylipyrrolidiinin (+)-
di-p-toluoyyli-D-tartraatti.

Diastereomeerit voidaan valmistaa suoralla saostuksella tai
kaksivaiheisella menetelmällä.

A. Suora saostus tarkoittaa sitä, että yksi diastereomeeri
eristetään kiteisenä suolana, kun taas toinen diastereomeeri
pysyy liuenneena emäliuoksessa. Vasemmallekiertävä amiini
saostetaan vasemmallekiertävällä (-)-di-p-toluoyyli-L-viini-
hapolla vesi-metanoliliuoksessa (mielellään suhteessa 1-1,2
tilav./tilav.) ja eristetään, kun taas oikeallekiertävä amiini
(+)-di-p-toluoyyli-D-viinihapon kanssa) jää emäliuokseen.

Vastaavasti oikeallekiertävä amiini saostetaan oikeallekiertävällä (+)-di-p-toluoyyli-D-viinihapolla ja eristetään, kun taas vasemmallekiertävä amiini $\overline{[+]}$ -di-p-toluoyyli-D-viinihapon kanssa $\overline{}$ jää emäliuokseen.

B. Kaksivaiheisessa menetelmässä molemmat diastereomeerit eristetään yksittäisesti. Oikeallekiertävä amiini saostetaan vasemmallekiertävällä (-)-di-p-toluoyyli-L-viinihapolla puhtaaseen metanoliin tehdystä liuoksesta ja sen jälkeen eristetään. Lisäämällä vettä (suhde vesi/metanoli on 1,0-1,5 tilav./tilav.) metanoliemäliuokseen, saadaan vasemmallekiertävän amiinin ja vasemmallekiertävän hapon suola.

Vastaavasti vasemmallekiertävä amiini saostetaan oikeallekiertävällä (+)-di-p-toluoyyli-D-viinihapolla puhtaaseen metanoliin tehdyssä liuoksessa, ja käsittelemällä metanoliemäliuos vedellä saadaan oikeallekiertävän amiinin ja oikeallekiertävän hapon kiteinen suola.

Jotta saataisiin optisesti aktiivinen 1-etyyli-2-aminometyyli-pyrrolidiini, vastaava diastereomeeri käsitellään tavanomaisella tekniikalla eli diastereomeeri liuotetaan veteen, väliaine tehdään emäksiseksi, amiini uutetaan ja tislataan.

Tämän keksinnön mukaisella menetelmällä (-)-1-etyyli-2-aminometyylipyrrolidiini on valmistettu 96 % puhtausasteeseen 85 % saannolla käyttämällä (-)-di-p-toluoyyli-L-viinihappoa (monohydraatti) kaksivaiheisessa menetelmässä. Vastaavasti (+)-1-etyyli-2-aminometyylipyrrolidiini on valmistettu 90 % puhtautteen 85 % saannolla.

Mahdolliset puhdistukset voidaan tehdä uudelleenkiteyttämällä puhtaasta metanolista tai metanolin ja veden seoksesta.

Seuraavaksi keksinnön periaatteita ja sovellutuksia valaistaan haluamatta kuitenkaan mitenkään rajoittaa keksintöä.

Esimerkki 1

Vasemmallekiertävän l-etyyli-2-aminometyyllipyrrolidiinin muodostaman (-)-di-p-toluoyyli-L-tartraatin valmistus (suora menetelmä)

60 g (-)-di-p-toluoyyli-L-viinihappoa (monohydraatti) liuotetaan 300 ml:aan metanolia 1 litran kolmikaulaisessa pallokolvissa, joka on varustettu mekaanisella sekoittajalla, lämpömittarilla ja tiputussuppilolla. 18,4 g raseemista l-etyyli-2-ammoniummetyyllipyrrolidiinia lisätään tiputussuppilon kautta 15 minuutin kuluessa ja samalla huolehditaan siitä, että lämpötila ei ylitä 30°C. Läpinäkyvää liuosta pidetään 15 minuuttia 25°C:ssa, minkä jälkeen lisätään noin 300 ml vettä noin 30 minuutin kuluessa. Siemenkiteiden lisääminen 20-25°C:ssa aloittaa kiteytymisen, joka jatkuu huoneen lämpötilassa 1 tunnin ajan. Ennen suodatusta suspensio jäähdytetään 10°C:een ja sakka pestään 50 ml:lla jäällä jäähdytettyä vettä. (-)-amiinin saanto 65 %. Puhtausaste 91 %.

Oikeallekiertävä l-etyyli-2-aminometyyllisuola valmistetaan edellä kuvatulla tavalla, mutta vasemmallekiertävä happo vaihdetaan oikeallekiertävään happoon. Tuotteen saanto ja puhtausaste ovat vastaavat.

Esimerkki 2

Oikeallekiertävän ja vasemmallekiertävän l-etyyli-2-aminometyyllipyrrolidiinin muodostamien (-)-di-p-toluoyyli-L-tartraattien valmistus (kaksivaiheinen menetelmä)

40 g (-)-di-p-toluoyyli-L-viinihappoa (monohydraatti) liuotetaan 120 ml:aan metanolia 20 ml:n kolmikaulaisessa pallokolvissa, joka on varustettu mekaanisella sekoittajalla, lämpömittarilla ja tiputussuppilolla. 12,7 g raseemista l-etyyli-2-aminometyyllipyrrolidiinia lisätään tiputussuppilosta 15 minuutin kuluessa sekoituksen alaisena ja samalla huolehditaan siitä, ettei lämpötila nouse 20°C:n yläpuolelle. Kun on lisätty siemenkiteet ja jäähdytetty seos 5-15°C:een, oikeallekiertävän amiinin suola saostuu. Kun on kiteytetty 2 tuntia, 24 g saadaan oikeallekiertävän l-etyyli-2-amino-

metyyli-pyrrolidiinin (-)-di-p-toluoyyli-L-tartraattia, joka pestään 10 ml:lla jäällä jäähdytettyä metanolia. (+)-amiinin saanto 90 %. Puhtausaste 90 %.

100 ml vettä lisätään 15 minuutin kuluessa emäliuokseen, joka on huoneen lämpötilassa. Kun siemenkiteet on lisätty huoneen lämpötilassa, vasemmallekiertävän amiinin suola saostuu. Kun on kiteytetty 2 tuntia (1 tunti 20°C:ssa ja 1 tunti 10°C:ssa), saadaan 21,9 g vasemmallekiertävän 1-etyyli-2-aminometyyli-pyrrolidiinin (-)-di-p-toluoyyli-L-tartraattia, joka pestään 10 ml:lla jäällä jäähdytettyä vettä. (-)-amiinin saanto 86 %. Puhtausaste 96 %.

Jos käytetään (+)-di-p-toluoyyli-D-viinihappoa (monohydraatti), on menetelmä sama, mutta ensin eristetty suola on vasemmallekiertävän 1-etyyli-2-aminometyyli-pyrrolidiinin (+)-di-p-toluoyyli-D-tartraatti ja toinen on oikeallekiertävän 1-etyyli-2-aminometyyli-pyrrolidiinin (+)-di-p-toluoyyli-D-tartraatti.

Esimerkki 3

Vasemmallekiertävän 1-etyyli-2-aminometyyli-pyrrolidiinin muodostaman (-)-di-p-toluoyyli-L-tartraatin uudelleenkiteytys metanoli-vesiseoksesta

15,7 g otsikon yhdistettä [$\overline{(-)}$]-amiinin puhtausaste 74 % liuotetaan kuumentaan 30 ml:aan metanolia. Sitten lisätään huoneen lämpötilassa 30 ml vettä tiputussuppilon kautta kolmikaulaan pallokolviin. Siemenkiteiden lisäyksen jälkeen otsikon yhdiste saostuu ja suodatetaan, kun sitä on ensin pidetty 2 tuntia 10°C:ssa, ja sen jälkeen pestään 5 ml:lla vettä. (-)-amiinin saanto 82 %. Puhtausaste 91 %.

Oikeallekiertävän 1-etyyli-2-aminometyyli-pyrrolidiinin (-)-di-p-toluoyyli-L-tartraatti uudelleenkiteytetään samalla tavalla.

Esimerkki 4

Vasemmallekiertävän 1-etyyli-2-aminometyyli-pyrrolidiinin muodostaman (+)-di-p-toluoyyli-D-tartraatin uudelleenkiteytys

15 g otsikon yhdistettä [$\overline{(-)}$]-amiinin puhtausaste 85 % liuotetaan

kuumentaan 35 ml:aan metanolia. Kun on lisätty siemenkiteet
45-50°C:ssa, otsikon tuote saostuu jälleen ja voidaan suodatta
ta talteen 10°C:ssa, kun kiteytymisaika on ollut 1 tunti,
ja pestään 10 ml:lla jäällä jäähdytettyä metanolia. (-)-
amiinin saanto 80 %. Puhtausaste 96 %.

Oikeallekiertävän 1-etyyli-2-aminometyylipyrrolidiinin (-)-di-
p-toluoyyli-D-tartraatti uudelleenkiteytetään samalla tavalla.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä, jolla voidaan valmistaa diastereomeerinen levo-1-etyyli-2-aminometyylipyrrolidiinin (+)-di-p-toluoyyli-D-tartraatti, dekstro-1-etyyli-2-aminometyylipyrrolidiinin (-)-di-p-toluoyyli-L-tartraatti, levo-1-etyyli-2-aminometyylipyrrolidiinin (-)-di-p-toluoyyli-L-tartraatti tai dekstro-1-etyyli-2-aminometyylipyrrolidiinin (+)-di-p-toluoyyli-D-tartraatti, t u n n e t t u siitä, että raseeminen 1-etyyli-2-aminometyylipyrrolidiini liuotetaan metanolin vesiliuokseen ja käsitellään (-)-di-p-toluoyyli-L-viinihapolla, jolloin levo-1-etyyli-2-aminometyylipyrrolidiinin (-)-di-p-toluoyyli-L-tartraatti kiteytyy ja eristetään ja dekstro-1-etyyli-2-aminometyylipyrrolidiinin (-)-di-p-toluoyyli-L-tartraatti jää emäliuokseen, tai että raseeminen 1-etyyli-2-aminometyylipyrrolidiini käsitellään (-)-di-p-toluoyyli-L-viinihapolla metanolissa, jolloin dekstro-1-etyyli-2-aminometyylipyrrolidiinin (-)-di-p-toluoyyli-L-tartraatti kiteytyy ja eristetään, minkä jälkeen lisätään vettä metanoliemäliuokseen niin, että levo-1-etyyli-2-aminometyylipyrrolidiinin (-)-di-p-toluoyyli-L-tartraatti kiteytyy, tai että diastereomeerien valmistus suoritetaan käänteisessä järjestyksessä käsittelemällä raseeminen 1-etyyli-2-aminometyylipyrrolidiini (+)-di-p-toluoyyli-D-viinihapolla.

2. Diastereomeerinen

levo-1-etyyli-2-aminometyylipyrrolidiinin (+)-di-p-toluoyyli-D-tartraatti, dekstro-1-etyyli-2-aminometyylipyrrolidiinin (-)-di-p-toluoyyli-L-tartraatti, levo-1-etyyli-2-amino-metyylipyrrolidiinin (-)-di-p-toluoyyli-L-tartraatti tai dekstro-1-etyyli-2-aminometyylipyrrolidiinin (+)-di-p-toluoyyli-D-tartraatti.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

1090/68 (COTD 207/08)

753586 (COTD 207/09)

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

DK

FR

GB

H 2053836 (COTD 405/10)

H 2004281 (AGIK 31/415)

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron, kuulutuksen ja patenttijulkaisun numeron eteen ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Eija Paasio

Allekirjoitus