

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

305 524

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2004-102**
 (22) Přihlášeno: **14.06.2002**
 (30) Právo přednosti: **21.06.2001 HU 2001 0102567**
 (40) Zveřejněno: **16.06.2004**
(Věstník č. 6/2004)
 (47) Uděleno: **07.10.2015**
 (24) Oznámení o udělení ve věstníku: **18.11.2015**
(Věstník č. 46/2015)
 (86) PCT číslo: **PCT/HU2002/000054**
 (87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2003/000636**

C07C 51/41 (2006.01)
C07C 51/43 (2006.01)
C07C 215/10 (2006.01)
C07C 229/26 (2006.01)
C07B 57/00 (2006.01)
C07C 215/36 (2006.01)
C07C 59/56 (2006.01)
C07C 51/02 (2006.01)
C07B 55/00 (2006.01)
C07C 51/487 (2006.01)
C07C 51/23 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
 HOOVER, J.R.E. ET AL: "Semisynthetic cephalosporins. Synthesis and structure-activity relationships of 7-mandelamido-3-cephem-4-carboxylic acids" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 17, no. 1, 1974, pages 34-41.

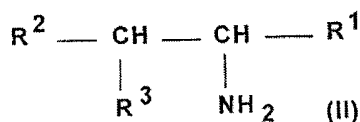
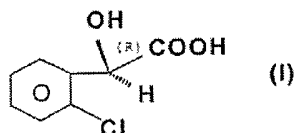
(73) Majitel patentu:
 Sanofi-Aventis, Paris, FR

(72) Původce:
 József Bálint, 1131 Budapest, HU
 Marianna Csátáriné Nagy, 2113 Erdőkertes, HU
 Zsolt Dombrády, 1126 Budapest, HU
 Elemér Fogassy, 1112 Budapest, HU
 Antal Gajáry, 1021 Budapest, HU
 Charles Suba, 04200 Sisteron, FR

(74) Zástupce:
 JUDr. Petr Kalenský, Hálkova 2, 120 00 Praha 2

(54) Název vynálezu:
Způsob separace kyseliny (R)-(-)-2-hydroxy-2-(2-chlorfenyl) octové

(57) Anotace:
 Způsob separace racemické kyseliny 2-hydroxy-2-(2-chlorfenyl)octové, který umožňuje přípravu kyseliny (R)-(-)-2-hydroxy-2-(2-chlorfenyl)octové obecného vzorce I, který spočívá v separaci racemické kyseliny se substituovaným aminem obecného vzorce II.

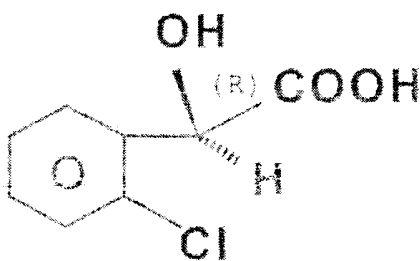


CZ 305524 B6

Způsob separace kyseliny (R)-(-)-2-hydroxy-2-(2-chlorfenyl)octovéOblast techniky

5

Předložený vynález se týká nového způsobu separace racemické kyseliny 2-hydroxy-2-(2-chlorfenyl)octové, který umožňuje přípravu kyseliny (R)-(-)-2-hydroxy-2-(2-chlorfenyl)octové obecného vzorce I.



(I)

10

Dosavadní stav techniky

- 15 Opticky aktivní sloučenina obecného vzorce I je jeden z výchozích materiálů známé opticky aktivní sloučeniny clopidogrel (Plavix® (WO99/18110), která je účinná proti agregaci trombocytů.

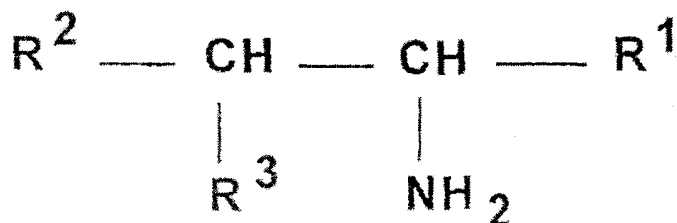
Racemická kyselina 2-hydroxy-2-(2-chlorfenyl)octová může být získána různými způsoby (Chem. Ber. 37 S. 3173 (1904), J. Am. Chem. Soc. 55, str. 2593 (1933), Chem. Ber. 92 S 1739 (1959)). Z literatury je známa řada způsobů přípravy opticky aktivní sloučeniny obecného vzorce I (Chirality 7 (8), str. 652-76 (1995). Bull. Soc. Chim. Fr. (1973) 12, Pt 2, 3330), ale z hlediska průmyslové výroby mají nedostatky spočívající v použití drahých činidel (alkaloidy) nebo využívají mikrobiologické způsoby, které vyžadují velké objemy a jejich produktivita je nízká. (EP-A-61004S, EP-A-449648, EP-A-527553). Snahou bylo nalezení výhodnějšího chemického způsobu než jsou způsoby známé, který by přinesl technicky jednodušší a lacinější způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I.

25

Podstata vynálezu

30

Neočekávaně bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce II vytvářejí špatně rozpustnou sůl s jedním enantiomerem racemické kyseliny 2-hydroxy-2-(2-chlorfenyl)octové a jeden z enantiomerů může být selektivně odstraněn z reakční směsi používané při separaci.



(II)

35

Podle předloženého vynálezu se sloučenina obecného vzorce I získá z její pevné diastereomerní soli vytvořené se sloučeninou obecného vzorce II nebo se získá z matečné tekutiny používané při separaci a popřípadě se optická čistota zvýší selektivní rekrystalizací.

- 5 Způsob podle předloženého vynálezu může být prováděn výhodně v organickém rozpouštědle, například v methanolu nebo směsi vody a organického rozpouštědla, například ve směsi voda – ethylacetát nebo voda – methanol nebo isopropylacetát – methanol – voda.

10 Jako sloučenina obecného vzorce II se nejvýhodněji použije (1S,2S)-(+)–1–fenyl–2–amino–1,3–propandiol, (1R,2R)–treo–(–)–1–(4–nitrofenyl)–2–amino–1,3–propandiol nebo L-(+)–lysin. (Aldrich Cat. No. L-(+)–lysin: 16971–4 (1S,2S)-(+)–1–fenyl–2–amino–1,3–propandiol: 13654–6(2000–1); (1R,2R)–treo–(–)–1–(4–nitrofenyl)–2–amino–1,3–propandiol: A 7070–4 (2000–1)).

15 Sloučeniny obecného vzorce II se obecně používají v ekvimolárním poměru vzhledem k racemické kyselině.

20 Způsob separace se výhodně provádí za teploty v rozmezí 10 °C a 30 °C. Optická čistota takto získané surové sloučeniny obecného vzorce I je 84 až 98 %. Sloučenina obecného vzorce I s téměř 100% optickou čistotou může být získána rekrystalizací surové sloučeniny obecného vzorce I za teploty 40 až 100 °C použitím toluenu nebo isopropylacetátu jako rozpouštědla. Rozpouštědla se používá v množství od 1,5 do 10 objemových jednotek a výhodně od 6 do 8 objemových jednotek, vztaženo k hmotnostní jednotce sloučeniny, která má být rekrystalizována.

25 Předložený vynález se také týká solí sloučeniny obecného vzorce I vytvořených se sloučeninami obecného vzorce II.

30 Účinnost způsobu podle předloženého vynálezu se zvýší dekompozicí diastereomerní soli, vytvořené z kyseliny (S)-(+)–2–hydroxy–2–(2–chlorfenyl)octové a ze sloučeniny obecného vzorce I, načež se (S)-(+)–isomer racemizuje a je opět separován způsobem podle předloženého vynálezu.

Předložený vynález se také týká způsobu racemizace.

35 Výchozí racemická sloučenina tedy může být přeměněna na požadovaný enantiomer takřka úplně.

40 Racemizace může být prováděna v přítomnosti báze, výhodně může být použit vodný hydroxid sodný nebo hydroxid draselný. Použití malého množství aprotického rozpouštědla ve vodném médiu urychluje způsob racemizace. Výhodná aprotická rozpouštědla jsou dimethylsulfoxid, sulfolan, dimethylformamid, hexamethylfosfotriamid nebo the N–methylpyrrolidon. Racemizace se výhodně provádí za teploty varu reakční směsi v přítomnosti 0,1 až 0,5 objemových jednotek aprotického rozpouštědla.

Příklady uskutečnění vynálezu

45 Další detaily předloženého vynálezu jsou ilustrovány na následujících příkladech, aniž by tím byl omezen rozsah předmětu předloženého vynálezu.

50 Příklad 1

Separace racemické kyseliny 2–hydroxy–2–(2–chlorfenyl)octové použitím (1S,2S)-(+)–1–fenyl–2–amino–1,3–propandiolu

(Sloučenina obecného vzorce II, ve kterém R^1 je skupina hydroxymethyl, R^2 je fenylová skupina, R^3 je hydroxy skupina)

5 Racemická kyseliny 2-hydroxy-2-(2-chlorfenyl)octová (20,0 g 107 mmol) byla rozpuštěna v 60 cm³ ethylacetátu nasyceného vodou a do této směsi byl přidán (1S,2S)-(+)-1-fenyl-2-amino-1,3-propandiol (18,0 g, 107,5 mmol) a potom byla směs naočkována solí, vytvořenou z (S)-(+)-2-hydroxy-2-(2-chlorfenyl)acetátu a (1S,2S)-(+)-1-fenyl-2-amino-1,3-propandioli za teploty okolí.

10 Směs byla míchána po dobu 3 hodin za teploty okolí, precipitovaná látka byla odfiltrována a byla promývána ethylacetátem a byla sušena: bylo získáno 30,7 g bílé krystalické látky. Tato látka byla rozpuštěna ve směsi 50 cm³ vody a 15 cm³ 37% kyseliny chlorovodíkové a byla extrahována methyl-terc.-butyletherem. Extrakt byl sušen na síranu sodném a rozpouštědlo bylo odpařeno: bylo získáno 15,3 g enantiomerní směs bohaté na kyselinu (S)-(+)-2-hydroxy-2-(2-chlorfenyl)-octovou ($[\alpha]_D^{20} = +38^\circ$ (c = 4, methylalkohol), optická čistota je 24%), která může být racemizována podle Příkladu 4 a recyklována do procesu.

20 Matečná tekutina získaná separací byla koncentrována, rozpuštěna ve směsi 15 cm³ vody a 4,0 cm³ 37% kyseliny chlorovodíkové a byla extrahována methyl-terc.-butyletherem. Spojené extrakty byly sušeny na síranu sodném a koncentrovány: bylo získáno 4,3 g kyseliny (R)-(-)-2-hydroxy-2-(2-chlorfenyl)octové ($[\alpha]_D^{20} = -132,2^\circ$ (c = 4, methylalkohol) s optickou čistotou 84,2 %. Tento produkt byl rekrystalizován z toluenu, filtrován za teploty 60 °C, promýván toluenem. Po sušení bylo získáno 3,62 g (19,4 mmol 18,1%) kyseliny R-(-)-2-hydroxy-2-(2-chlorfenyl)octové ($[\alpha]_D^{20} = -157^\circ$ (c = 4, methylalkohol).

25

Příklad 2

30 Separace racemické kyseliny 2-hydroxy-2-(2-chlorfenyl)octové pomocí (1R,2R)-(-)-treo-1-(4-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandioli (sloučenina obecného vzorce II, ve kterém R^1 je skupina hydroxymethyl, R^2 je p-nitrofenylová skupina, R^3 je hydroxy skupina)

35 Racemická kyselina 2-hydroxy-2-(2-chlorfenyl)octová (20,0 g 107 mmol) byla rozpuštěna ve směsi 120 g isopropylacetátu, 16 cm³ methanolu a 2 cm³ vody.

40 Do této směsi bylo přidáno 22,8 g (107 mmol) (1R,2R)-(-)-treo-1-(4-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandioli za mírného zahřívání pro usnadnění rozpuštění. Za teploty okolí byla směs naočkována solí (1R,2R)-(-)-treo-1-(4-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandioli vytvořenou s kyselinou R-(-)-2-hydroxy-2-(2-chlorfenyl)octovou. Reakční směs byla míchána po dobu 3 hodin za teploty okolí a precipitovaná látka byla odfiltrována, promývána a sušena a bylo získáno 13,6 g krystalické látky, která je solí výše uvedeného diolu a kyseliny (R)-(-)-2-hydroxy-2-(2-chlorfenyl)octové.

45 Tato sůl byla rozpuštěna v 20 cm³ vody a roztok byl okyselen použitím 5,7 cm³ koncentrované kyseliny chlorovodíkové a byl extrahován methyl-terc.-butyletherem, extrakty byly spojeny, sušeny, koncentrovány a bylo získáno 5,84 g (31,3 mmol) surové kyseliny (R)-(-)-2-hydroxy-2-(2-chlorfenyl)octové ($[\alpha]_D^{20} = -151^\circ$ (c = 4, methylalkohol), její optická čistota je 96%.

50 Tato surová kyselina byla rekrystalizována z 41 cm³ toluenu za teploty 60 °C a produkt byl sušen. Hmotnost získané kyseliny R-(-)-2-hydroxy-2-(2-chlorfenyl)octové je 5,6 g (30,0 mmol). Výtěžek je 28%. ($[\alpha]_D^{20} = -157^\circ$ (c = 4, methylalkohol).

55 Matečná tekutina separace byla koncentrována, rozpuštěna v 40 cm³ vody, okyselena použitím 12,3 cm³ 37% kyseliny chlorovodíkové a byla extrahována methyl-terc.-butyletherem a byla získána látka bohatá na kyselinu (S)-(+)-2-hydroxy-2-(2-chlorfenyl)octovou, která je enantio-

merní směsí o 13,8 g (73,95 mmol) ($[\alpha]_D^{20} = +61^\circ$ ($c = 4$, methylalkohol), optická čistota je 39%. Tato látka je racemizovatelná a její recyklace je možná.

5 Příklad 3

Separace racemické kyseliny 2-hydroxy-2-(2-chlorfenyl)octové pomocí L-(+)-lysinu (sloučeniny obecného vzorce II, kde R^1 je karboxylová skupina, R^2 je 3-aminopropyllová skupina a R^3 je atom vodíku)

10

15,64 g (107 mmol) L-(+)-lysinu bylo rozpuštěno v 60 cm³ methanolu a v dalších 60 cm³ methanolu bylo rozpuštěno 20 g (107 mmol) racemické kyseliny 2-hydroxy-2-(2-chlorfenyl)octové. Tyto dva roztoky byly spojeny a zahřívány až do úplného rozpuštění na teplotu 40 až 45 °C. Směs byla za teploty 40 °C naočkována L-(+)-lysinovou solí kyseliny (R)-(-)-2-hydroxy-2-(2-chlorfenyl)octové. Směs byla míchána za teploty 40 °C po dobu dvou hodin a za teploty 30 °C po dobu dvou hodin, potom byla filtrována a precipitovaná látka byla promývána methanolem a sušena a tak bylo získáno 9,44 g (L)-(+)-lysinové soli kyseliny (R)-(-)-2-hydroxy-2-(2-chlorfenyl)octové. Tato získaná suchá sůl byla rozpuštěna v 10 cm³ vody a byla kyselina použitím 5,4 cm³ 37% kyseliny chlorovodíkové a extrahována methyl-terc.-butyletherem. Extrakt byl sušen na síranu sodném a koncentrován: bylo získáno 5,3 g kyseliny (R)-(-)-2-hydroxy-2-(2-chlorfenyl)octové, ($[\alpha]_D^{20} = -153,3^\circ$ ($c = 4$, methylalkohol), optická čistota je 98%), která byla rekrystalizována v toluenu (42 cm³) a byla odfiltrována za teploty 60 °C a zalita toluenem.

15

20

25

Po sušení bylo získáno 5,2 g (27,86 mmol) kyseliny (R)-(-)-2-hydroxy-2-(2-chlorfenyl)octové. Výtěžek: 26 %, ($[\alpha]_D^{20} = -157^\circ$ ($c = 4$, methylalkohol).

30

Matečná separační tekutina byla koncentrována, rozpuštěna v 40 cm³ vody, okyselena použitím 13,2 cm³ 37% kyseliny chlorovodíkové a byla extrahována methyl-terc.-butyletherem. Po odpaření bylo získáno 13,9 g (74,54 mmol) enantiomerní směsi bohaté na kyselinu (S)-(+)-2-hydroxy-2-(2-chlorfenyl)octovou, ($[\alpha]_D^{20} = +57^\circ$ ($c = 4$, methylalkohol), která byla racemizovatelná a recyklovatelná do procesu.

Příklad 4

35

Racemizace

40

13,5 g enantiomerní směsi bohaté na kyselinu (S)-(+)-2-hydroxy-2-(2-chlorfenyl)octovou, získané v Příkladu 3 bylo rozpuštěno v 24 cm³ vody a směs byla alkalizovaná pomocí 11,56 g (289 mmol) hydroxidu sodného, bylo přidáno 2,4 cm³ dimethylsulfoxidu a směs byla míchána po dobu 5 hodin za teploty 100 °C.

45

Získaná reakční směs byla zředěna 20 cm³ vody a okyselena použitím 24,3 cm³ 37% kyseliny chlorovodíkové (289 mmol) a byla extrahována methyl-terc.-butyletherem.

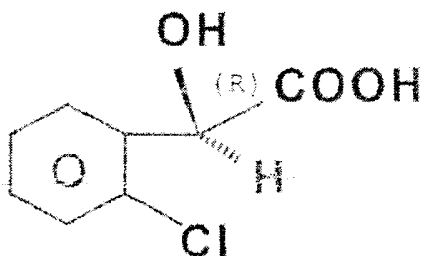
50

Extrakt byl sušen, pročištěn na 1,5 g aktivního uhlí, filtrován, koncentrován a rekrystalizován z 17,4 cm³ toluenu za teploty 5 °C, po filtraci byl promýván toluenem. Látka získaná po sušení byla 12,8 g kyseliny (68,6 mmol) 2-hydroxy-2-(2-chlorfenyl)octové ($[\alpha]_D^{20} = 0,0^\circ$ ($c = 4$, methylalkohol).

Obr. 1 znázorňuje sloučeninu obecného vzorce I a Obr. 2 znázorňuje sloučeniny obecného vzorce II.

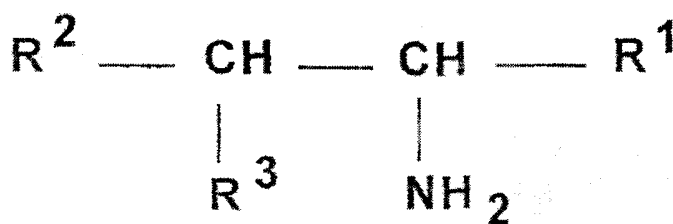
PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Způsob přípravy kyseliny (R)-(–)-2-hydroxy-2-(2-chlorfenyl)octové vzorce I,



(I)

- 10 **vyznačující se tím**, že racemická kyselina 2-hydroxy-2-(2-chlorfenyl)octová se separuje se substituovaným aminem obecného vzorce II, kde R^1 znamená skupinu hydroxymethyl nebo skupinu karboxyl, R^2 znamená fenylovou skupinu, nitrofenylovou skupinu nebo C_1 – C_4 alkylovou skupinu substituovanou aminovou skupinou, R^3 znamená hydroxylovou skupinu nebo atom vodíku.



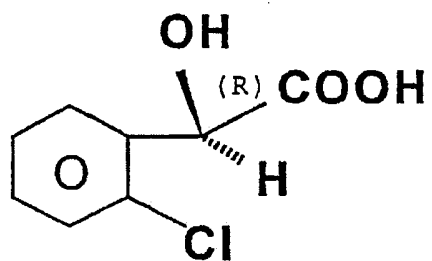
(II)

- 15 2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se jako separační činidlo používá (1S,2S)-(+)–1-fenyl-2-amino-1,3-propandiol.
- 20 3. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se jako separační činidlo používá (1R,2R)-treo-(–)-1-(4-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiol.
- 25 4. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se jako separační činidlo používá L-(+)-lysin.
- 30 5. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že sůl racemické kyseliny 2-hydroxy-2-(2-chlorfenyl)octové a sloučeniny obecného vzorce II, kde význam substituentů R^1 , R^2 nebo R^3 je jako bylo uvedeno výše, se vytvoří v organickém rozpouštědle nebo ve směsi vody a jednoho nebo více organických rozpouštědel, z reakční směsi se získá sůl separovaná na základě různé rozpustnosti páru diastereomerních solí a sloučenina obecného vzorce I se získá ze soli nebo z matečné separační tekutiny.
- 35 6. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že optická čistota surové sloučeniny obecného vzorce I získané separací se zvýší selektivní krystalizací.
7. Způsob podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že selektivní krystalizace se provádí v toluenu nebo v isopropylacetátu.

8. Způsob podle nároku 6, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že sloučenina s vysokou optickou čistotou obecného vzorce I získaná selektivní krystalizací se separuje z rozpouštědla za teploty v rozmezí od +40° do +100 °C.
- 5 9. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že kyselina (S)-(+)–2–hydroxy–2–(2–chlorfenyl)octová získaná separací se racemizuje a potom se navrácí do separačního procesu.
- 10 10. Způsob podle nároku 9, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že racemizace se provádí hydroxidem alkalického kovu, výhodně hydroxidem sodným.
- 10 11. Způsob podle nároku 9, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že racemizace se provádí ve vodě v přítomnosti malého množství aprotického rozpouštědla, výhodně v přítomnosti dimethylsulfoxidu, sulfolanu, dimethylformamidu, hexamethyl triamidu kyseliny fosforečné nebo N-methyl-pyrrolidonu.
- 15 12. (1S,2S)-(+)–1–fenyl–2–amino–1,3–propandiolová sůl kyseliny (S)-(+)–2–hydroxy–2–(2–chlorfenyl)octové.
- 20 13. (1R,2R)-(–)–treo–1–(4–nitrofenyl)–2–amino–1,3–propandiolová sůl kyseliny (R)-(–)–2–hydroxy–2–(2–chlorfenyl)octové.
14. L-(+)–lysinová sůl kyseliny (R)-(–)–2–hydroxy–2–(2–chlorfenyl)octové.

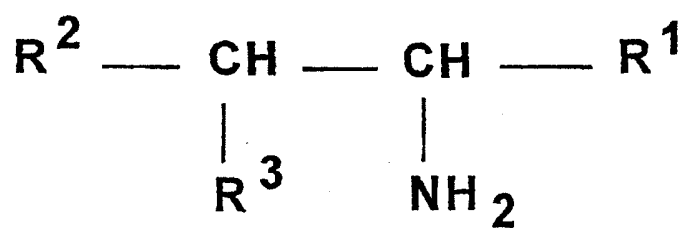
25

1 výkres



(I)

Obr. 1



(II)

Obr. 2

 Konec dokumentu
