

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2011-117**
(22) Přihlášeno: **04.03.2011**
(40) Zveřejněno: **23.11.2011**
(Věstník č. 47/2011)
(47) Uděleno: **12.10.2011**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **23.11.2011**
(Věstník č. 47/2011)

(11) Číslo dokumentu:

302 818

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 209/76 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

JP 4 013 663 A; RU 2 028 291 C; US 3 850 922 A.

(73) Majitel patentu:

Farmak, a. s., Olomouc, CZ

(72) Původce:

Kořístek Kamil Ing. Ph.D., Samotičky, CZ

Hradil Pavel Prof. Ing. CSc., Hlušovice, CZ

Grepl Martin Ing. Ph.D., Hlušovice, CZ

Šlézar Petr Ing., Olomouc, CZ

(74) Zástupce:

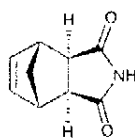
Rott, Růžička & Guttmann Patentové, známkové a
advokátní kanceláře, Ing. Jana Fuchsová, Vinohradská
37, Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:

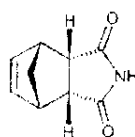
**Způsob čištění imidů bicyklických
dikarboxylových kyselin**

(57) Anotace:

Způsob čištění imidu kyseliny 5-norbomen-exo-2,3-
dikarboxylové vzorce I ze směsi s imidem kyseliny 5-
norbomen-endo-2,3-dikarboxylové vzorce II krystalizací z
vody jako rozpouštědla, případně za přítomnosti látek
snižujících kyselost reakčního prostředí.



(I)



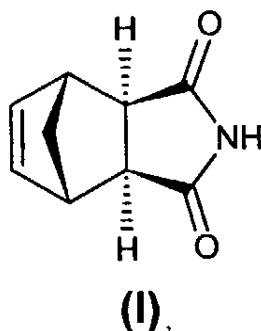
(II)

CZ 302818 B6

Způsob čištění imidů bicyklických dikarboxylových kyselinOblast techniky

5

Vynález se týká nového způsobu zvýšení chemické čistoty imidu kyseliny 5-norbornen-exo-2,3-dikarboxylové vzorce I



10

který je důležitým meziproduktem pro syntézu řady důležitých léčiv. Vzhledem ke kvalitativním požadavkům na léčivé látky a obtížnosti odstraňování strukturně podobných nečistot je důležitá jeho vysoká čistota.

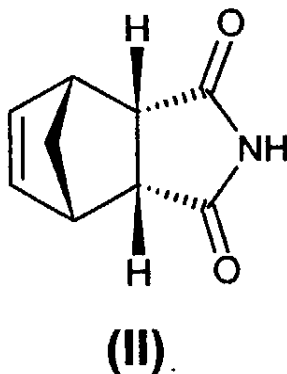
15

Dosavadní stav techniky

20

Látka vzorce I je známá, ale prací zabývajících se její syntézou není mnoho a většinou jen ve špatně dostupné literatuře. Čištění není popisováno vůbec. Syntéza látky vzorce I byla popsána čínskými autory (Gongzheng C a kol.: CN 101362751 A), případně syntéza látky je rovněž zmíněna japonskými autory (Kanamaru, H.; Nishioka, K.; J. Label Compd Radiopharm 1992, 31, 427). Údaje o čištění nejsou uváděny. Komerčních zdrojů této suroviny není mnoho, běžně se obsah nežádoucího izomeru pohybuje kolem 5 %, nejčistší komerčně dodávaná látka vzorce I obsahuje 1,5 % vedlejšího endoizomeru vzorce II

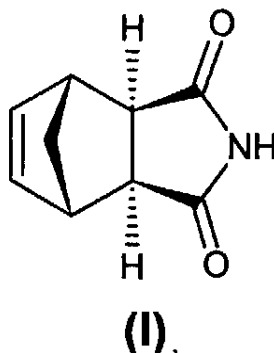
25



Odstraňování endoizomeru vzorce II krystalizací z běžných rozpouštědel, jako jsou aromáty či alkoholy, neposkytuje rozumné výsledky.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je nový způsob čištění imidu kyseliny 5-norbornen-exo-2,3-dikarboxylové
 vzorce I



který umožňuje jednoduchým způsobem dosáhnout vysoké čistoty, která v optimálním případě
 přesahuje 99,9 %.

Tento postup je založen na překvapivém zjištění, že surovou látku vzorce I lze úspěšně vyčistit,
 pokud se izoluje z vody. Toho je možné dosáhnout buď krystalizací z vodných roztoků, nebo vy-
 srážením z alkalického roztoku.

Na základě pokusů bylo překvapivě zjištěno, že krystalizace z vody oproti jiným rozpouštědlům
 (alkoholy a jejich směsi s vodou, toluen, směs ethylacetátu s hexanem) selektivně odstraňuje
 nežádoucí endoizomer vzorce II, při dosažení vysokého výtěžku krystalizace. Přestože krystaliza-
 ce ze samotné vody umožňuje dosáhnout jinak nedosažitelnou čistotu, v průběhu prací, přede-
 vším při zvětšení objemu bylo zjištěno, že dochází zřejmě k mírné hydrolyze imidické skupiny
 látky vzorce I a tím k velmi mírnému snížení chemické čistoty. Vznik této minoritní nečistoty ale
 nemá podstatný vliv na další syntézu, protože její množství je kolem 0,2 % a snadno se odstraňu-
 je v dalších syntetických krocích, využívající látku vzorce I jako výchozí surovinu.

S překvapením bylo ovšem zjištěno, že rozklad je možné omezit, pokud se krystalizace provádí
 při vhodném pH roztoku. Čištění od nežádoucího endoizomeru vzorce II je možné provádět
 i mimo optimální pH, vzniká ale menší množství hydrolytických vedlejších produktů. Oproti
 tomu při optimálním pH, které je možné s výhodou dosáhnout pomocí přidavku soli organické
 kyseliny, jako je např. kyselina octová, mravenčí, propionová, máselná, benzoová, s ionty drasel-
 nými, sodnými, lithnými, amonnými, vápenatými či hořečnatými dochází zcela k omezení tohoto
 hydrolytického rozkladu. Zvláště výhodné jsou octany alkalických kovů.

Ve vodném alkalickém roztoku se látka vzorce I a II rozpouští a po okyselení se opět vylučuje,
 i v tomto případě dochází k přednostnímu vyloučení žádaného izomeru vzorce I.

Podstatou vynálezu je, že se snížení obsahu nežádoucího endoizomeru vzorce II provádí izolací
 z vodných roztoků. Zvláště výhodná je krystalizace z vody za přítomnosti pufru, kterým jsou
 alkalické soli organické kyseliny, další výhodnou možností je vysrážení látky vzorce I z alkalic-
 kého roztoku působením kyseliny.

Výhody způsobu podle vynálezu jsou následující:

- vysoké výtěžky krystalizace a vysoká čistota látek;
- snížení obsahu endoizomeru vzorce II pod 0,1 %;

- jednoduchá izolace látek;
- použití vody jako levného a ekologicky nezávadného rozpouštědla.

5 Příklady provedení vynálezu

Podstata postupu podle vynálezu je blíže objasněna v následujících příkladech. Tyto příklady mají jen ilustrativní charakter a v žádném případě neomezují rozsah vynálezu.

10

Příklad 1

3 g surového 5-norbornen-exo-2,3-dikarboximidu (s obsahem endoizomeru 0,6 %) a 30 ml vody se zahřeje k varu. Po rozpuštění pevné látky se ochladí na 20 až 25 °C a vyloučená krystalická látka se zfiltruje a promyje 10 ml vody. Produkt se vysuší v horkovzdušné sušárně při teplotě 65 až 70 °C. Získá se 2,56 g (85 %) sněhově bílých krystalů 5-norbornen-exo-2,3-dikarboximidu vzorce I s obsahem nežádoucího izomeru vzorce II 0,08 % a nové nečistoty 0,2 %.

20 Příklad 2

3 g surového 5-norbornen-exo-2,3-dikarboximidu (s obsahem endoizomeru 0,5 %), 25 ml vody a 5 ml konc. kyseliny chlorovodíkové se zahřeje k varu. Po rozpuštění pevné fáze se reakční směs ochladí na 5 °C a vyloučená krystalická látka se zfiltruje a promyje 10 ml vody. Produkt se vysuší v horkovzdušné sušárně při teplotě 65 až 70 °C. Získá se 2,4 g (80 %) 5-norbornen-exo-2,3-dikarboximidu vzorce I s obsahem nežádoucího endoizomeru vzorce II 0,1 %.

30 Příklad 3

3 g surového 5-norbornen-exo-2,3-dikarboximidu (s obsahem endoizomeru 0,3 %), 30 ml vody a 10 mg octanu sodného se zahřeje k varu. Poté se ochladí na teplotu 0 až 10 °C, vyloučená krystalická látka se zfiltruje a promyje 10 ml ledové vody. Produkt se vysuší v horkovzdušné sušárně při teplotě 65 až 70 °C. Získá se 2,85 g (95 %) 5-norbornen-exo-2,3-dikarboximidu vzorce I s HPLC čistotou 99,95 % a obsahem endoizomeru vzorce II 0,03 %.

Příklad 4

40 3 g surového 5-norbornen-exo-2,3-dikarboximidu (s obsahem endoizomeru 0,5 %), 30 ml vody a 0,5 ml konc. amoniaku se zahřeje k varu. Poté se ochladí na 20 až 25 °C a vyloučená krystalická látka se zfiltruje a promyje 10 ml vody. Produkt se vysuší v horkovzdušné sušárně při teplotě 65 až 70 °C. Získá se 2,43 g (81 %) 5-norbornen-exo-2,3-dikarboximidu vzorce I s obsahem endoizomeru vzorce II 0,06 %.

45

Příklad 5

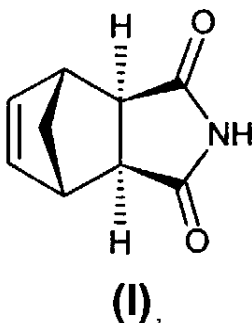
50 3 g surového 5-norbornen-exo-2,3-dikarboximidu (s obsahem endoizomeru 2,5 %) se rozmíchá v 30 ml vody a pomalu se přidává 10 % NaOH, až dojde k rozpuštění pevného podílu. Roztok se poté přefiltruje a přidávkem kyseliny chlorovodíkové se vysráží látka vzorce I. Pevný podíl se odfiltruje a promyje 10 ml vody. Produkt se vysuší v horkovzdušné sušárně při teplotě 65 až 70 °C. Získá se 2,25 g (75 %) 5-norbornen-exo-2,3-dikarboximidu vzorce I s obsahem endoizomeru vzorce II 0,15 %.

Průmyslová využitelnost

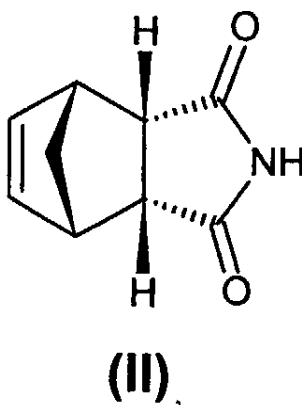
Způsob přípravy čistého 5-norbornen-exo-2,3-dikarboximidu vzorce I s obsahem endoizomeru vzorce II nižším než 0,1 % podle vynálezu je možno uplatnit ve výhodných technickoeconomic-
 kých podmínkách, při současném dodržení vysoké výtěžnosti a čistoty produktu, a to za mírných
 reakčních podmínek a s použitím vody jako ekologicky šetrného rozpouštědla.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy čistého imidu kyseliny 5-norbornen-exo-2,3-dikarboxylové vzorce I



krystalizací ze směsi s endoizomerem vzorce II



vyznačující se tím, že izolace látky se provádí z roztoků, které obsahují vodu.

2. Způsob přípravy čistého imidu kyseliny 5-norbornen-exo-2,3-dikarboxylové vzorce I podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že krystalizace surového produktu se provádí z vody.

3. Způsob přípravy čistého imidu kyseliny 5-norbornen-exo-2,3-dikarboxylové vzorce I podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se látka vzorce I izoluje z alkalického roztoku okyselením za přítomnosti vody.

4. Způsob přípravy čistého imidu kyseliny 5-norbornen-exo-2,3-dikarboxylové vzorce I podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že krystalizace se provádí z vody jako rozpouštědla s přidavkem soli organické kyseliny.

5. Způsob podle nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako sůl organické kyseliny se použije octan sodný.

5

Konec dokumentu

10