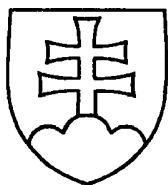


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 07.06.94
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 07/806 031
(32) Dátum priority: 12.12.91
(33) Krajina priority: US
(43) Dátum zverejnenia: 08.03.95
(86) Číslo PCT: PCT/US92/10583, 11.12.92

(21) Číslo dokumentu:

690-94

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 B 57/00,
C 07 D 257/06,
307/36

(71) Prihlasovateľ: Smithkline Beecham Corporation, Philadelphia, PA, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Mills Robert John, Norristown, PA, US;

(54) Názov prihlášky vynálezu: Optické izoméry antagonistov leukotriénu a spôsob ich separácie

(57) Anotácia:

Soli všeobecného vzorca (I), kde A je 1 a X je 1 alebo 2; R₁ je alkyl C₂ až C₁₃, alkoxy C₇ až C₁₂, alkyltioskupina s C₇ až C₁₂, 1-alkinyl-10-unde-cinyloxy s C₁₀ až C₁₂, 11-dodecinylová skupina, fenylalkyl s C₄-C₁₀, fenylalkoxy skupina s C₃-C₉, fenyltioalkyl s C₃-C₉, kde fenyllová skupina môže byť monosubstituovaná brómom alebo chlóróm, ďalej trifluórmetylom, C₁-C₄ alkoxylo, metyltio- alebo trifluórmetyltioskupinou, R₁ je ďalej furyl C₄-C₁₀ alkylový zvyšok, trifluórmetyl C₇-C₁₂ alkylový zvyšok, alebo cyklohexyl C₄-C₁₀ alkylový zvyšok; q je 0, 1 alebo 2; Y je (CH₂)_mCOR₃ alebo (CH₂)_m-tetrazol-5-yl; R₃ je O⁻, amino alebo alkoxy skupina s dĺžkou C₁-C₆; m je 0, 1 alebo 2; R je (CH₂)_nCOR₄; n je 0 až 6 R₄ je O⁻, aminoskupina, alebo alkoxy skupina C₁-C₆; Spôsob separácie izomérov pozostáva z: reakcie racemickej zmesi látky vzorca (II) s 0,5 až 1, 5 molárnymi ekvivalentami vzťahnutými na počet karboxylových skupín vo vzorci (II) (S)- α -metylbenzénmetánamíu; oddelenia kryštálov soli a ich premeny na voľnú kyselinu alebo inú farmaceuticky prijateľnú soľ.

Optické izoméry antagonistov leukotriénu a spôsob ich separácie

oblasť techniky

Tento vynález sa vzťahuje na určité aminosoli antagonistov leukotriénov a na použitie niektorých aminorov na prípravu týchto solí za účelom selektívnej kryštalizácie optických izomérov antagonistov leukotriénov.

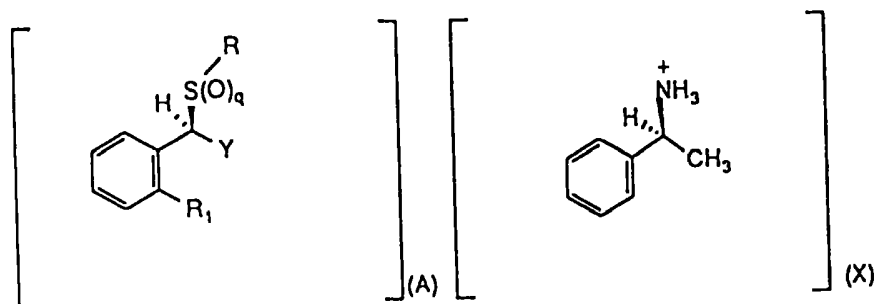
Súčasný stav techniky

Je známe, že "Pomaly reagujúca anafylaktická látka" (SRS-A), je látka s mimoriadnym bronchokonstrikčným účinkom, ktorá sa vylučuje najmä zo žírnych buniek a z bazofilov. Je pokladaná za hlavného mediátora v prípade ľudskej astmy. SRS-A spôsobuje okrem silného účinku na tkanivo pľúc i zmeny permeability pokožky a môže sa zúčastňovať i na akútnych kožných alergiách. Ukázalo sa ďalej, že SRS-A ovplyvňuje i kontrakcie srdcových komôr a potencuje i kardiovaskulárne efekty histamínu.

Antagonisti pôsobiaci proti SRS-A boli vyvinutí preto, aby sa mohli použiť pri zmierňovaní chorobných stavov spôsobujúcich vznik pomaly reagujúcich anafylaktických látok, alebo ktoré sú nimi priamo spôsobené. Viaceré z látok, ktoré boli pre tento účel vyvíjané sa bežne pripravujú vo forme racemických zmesí, i keď aktívnym býva zvyčajne najmä alebo i výlučne iba jeden z optických izomérov. Vzájomné oddelenie týchto zmesí je preto užitočným, v niektorých prípadoch priam nevyhnutným krokom pri príprave farmaceutických preparátov na liečenie spomenutých ochorení. Zistili sme, že v prípade istých zlúčenín, najmä tých, ktoré sú opísané v ďalšom texte, možno rozdelenie nenáročne a lacno dosiahnuť pomocou (S)-a-metylbenzén metánamínu. Tento amín je mimoriadne vhodný na rozdelenie istých enantiomérov látok uvedených v ďalšom texte, čo umožňuje získať najaktívnejší z izomérov pre liečenie ochorení súvisiacich s SRS-A.

Podstata vynálezu

Látkami opisovanými v tomto vynáleze sú (S)-a-metyl benzénmetánamínové soli všeobecného vzorca I



(I)

kde:

A je 1 a X je 1 alebo 2.

R_1 je alkyl C_8 až C_{13} , alkoxy C_7 až C_{12} , alkyltio C_7 až C_{12} , C_{10} až C_{12} 1-alkynyl-10-undecynyloxy, 11-dodecynylová skupina, fenylalkyl C_4 - C_{10} , fenylalkoxy C_3 - C_9 , fenyltioalkyl C_3 - C_9 kde fenylvá skupina môže byť monosubstituovaná brómom alebo chlóróm, ďalej trifluórmetylóm, C_1 - C_4 alkoxyóm, metyltio- alebo trifluórmetyltioskupinou, R_1 je ďalej furyl C_4 - C_{10} alkyl, trifluórmetyl C_7 - C_{12} alkyl, alebo cyklohexyl C_4 - C_{10} alkyl;

q je 0, 1 alebo 2 za predpokladu, že R nie je alkyltio alebo fenyltioalkyl v prípade, že q je 1 alebo 2;

Y je $(\text{CH}_2)_m\text{COR}_3$ alebo $(\text{CH}_2)_m$ -tetrazol-5-yl;

R_3 je O^- , amino alebo alkoxy skupina s dĺžkou C_1 - C_6 ;

m je 0, 1 alebo 2;

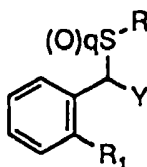
R je $(\text{CH}_2)_n\text{COR}_6$;

n je 0 až 6

R_6 je O^- , aminoskupina, alebo alkoxy skupina C_1 - C_6 ;

za podmienky, že aspoň jeden spomedzi Y alebo R musí mať skupinu R_3 alebo R_6 , ktoré musia byť O^- .

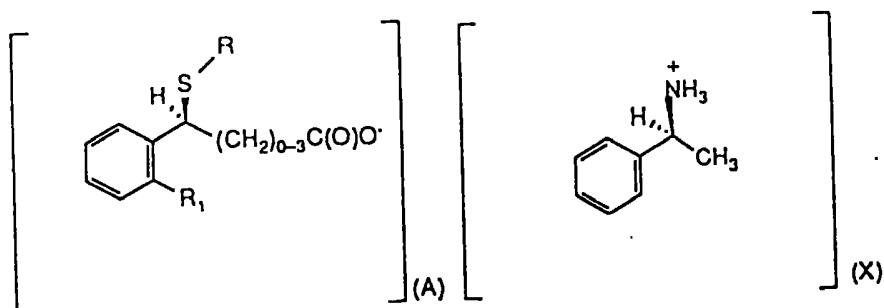
Tento vynález sa takisto vzťahuje na spôsob vzájomného oddelenia R alebo S izomérov z racemickej zmesi zlúčeniny vzorca II



(II)

kde R, R_1 , q a Y sú definované vyššie za podmienky, že R_3 a R_6 sú R_3' a R_6' , kde R_3' a R_6' sú nezávisle od seba -OH, amino, alebo C_{1-6} alkoxy, ďalej musí byť splnená podmienka, že aspoň jeden spomedzi R_3' alebo R_6' musí byť -OH alebo jej soľ. Proces spočíva v reakcii racemickej zmesi látky vzorca II s 0,5 až 1,5 ekvivalentami vzťahnutými na počet karboxylových skupín vo vzorci II) (S)-a-metylbenzén metánamínu, ďalej v oddelení vznikutej soli a jej premene na kyselinu, alebo inú farmaceuticky prijateľnú soľ. Výhodné je použiť 0,75 až 1,25 ekvivalentov (optimum je 1,1) amínu na jednu karboxylovú skupinu vo vzorci II. Týmto procesom vzniká z racemickej zmesi v zásade čistý enantiomér.

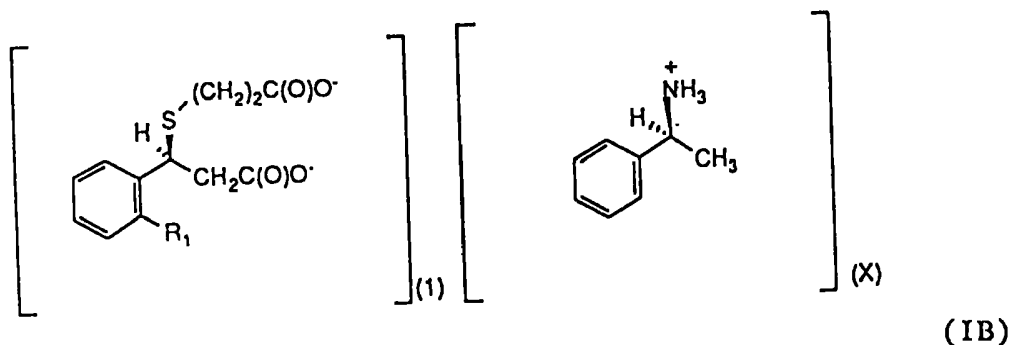
Výhodnou skupinou solí sú soli všeobecného vzorca (IA)



(1A)

kde A je 1, X je 1 alebo 2 a R_1 a R sú uvedené vyššie.

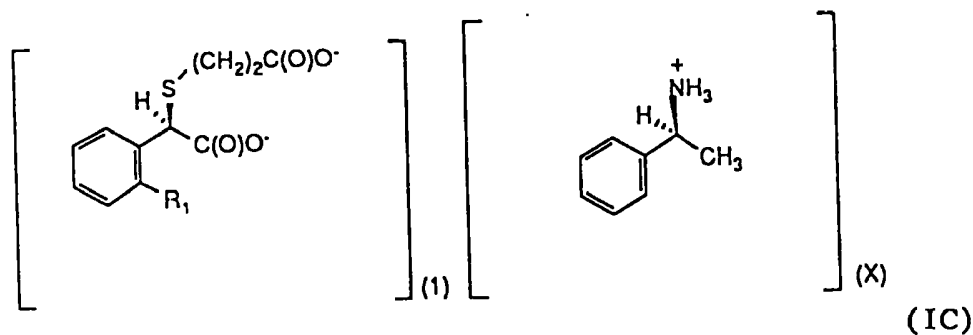
Výhodnejšou podskupinou týchto solí sú 3- arylpropionáty vzorca (IB)



kde R_1 je definované vyššie, najmä však kde R_1 je fenylakyl a X je 2. Najvýhodnejšími spomedzi týchto solí sú nasledujúce:

bis-(S)-a-metylbenzén metánamínová soľ (S)-b-[(2-karboxyetyl)tio]-2-(1-dodecyl) benzylpropánovej kyseliny, a
bis-(S)-a-metylbenzén metánamínová soľ (S)-b-[(2-karboxyetyl)tio]-2-(8-fenyl-oktyl) benzénpropánovej kyseliny.

Ďalšou výhodnou skupinou solí sú arylacetáty všeobecného vzorca (IC).



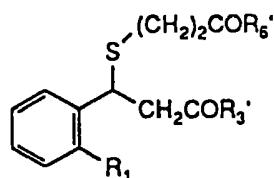
kde R_1 je opísané vyššie, najmä kde R_1 fenylakyl a X je 2.

Ako príklady solí so všeobecným vzorcom IC možno uviesť nasledujúce zlúčeniny:

bis-(S)-a-metylbenzénmetánamínová soľ (R)-a-[(2-karboxymetyl)tio]-2-(1-dodecyl) benzén-octovej kyseliny, a
bis-(S)-a-metylbenzénmetánamínová soľ (R)-a-[(2-karboxymetyl) tio]-2-(8-fenyl-oktyl)benzén-octovej kyseliny.

V procese rozdeľovania racemátov všeobecného vzorca II sa výhodne používajú nasledujúce sady všeobecných i špecifických zlúčenín.

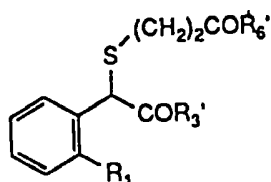
Skupinou výhodných racemátov sú látky všeobecného vzorca IIB.



(IIB)

najmä však tie, kde R_1 je fenyl C_4 - C_{10} alkyl. Racemáty všeobecného vzorca IIB možno podrobiť reakcii s (S)-a- metylbenzénmetánamínom, po ďalšom spracovaní vznikajú ako konečné produkty izoméry (S)-b-[(2-karboxyetyl)tio]-2-(1-dodecyl)benzénpropánovej kyseliny a (S)-b-[(2- karboxyetyl)tio]-2-(8-fenyl-oktyl)benzénpropánovej kyseliny.

Ďalšou zo skupín výhodných racemátov sú zlúčeniny všeobecného vzorca IIC.



(IIC)

najmä tie, kde R_1 je fenyl C_4 - C_{10} alkyl. Racemáty všeobecného vzorca IIB možno nechať reagovať s (S)-a- metylbenzénmetánamínom, po ďalšom spracovaní sa získajú ako konečné produkty izoméry (S)-b-[(2-karboxyetyl)tio]-2-(1-dodecyl)benzén-octovej kyseliny a (S)-b-[(2-karboxyetyl)tio]-2-(8-fenyl-oktyl)benzén-octovej kyseliny.

Racemáty podľa vynálezu je možné pripravovať podľa US patentového spisu 4,820,719, vydanom 11. apríla 1989. Na tento postup sa v predkladanom vynáleze odvolávame a citujeme ho a považujeme ho za súčasť predkladaného vynálezu.

Amin (S)-a-metylbenzén metánamín, je možné kúpiť vo for-

me voľného amínu z komerčných zdrojov, akými sú napríklad Schweizerhall, Inc.

Tento amín je obzvlášť účinný ako oddeľovacie činidlo na oddeľovanie požadovaného izoméru z racemickej zmesi látok všeobecného vzorca II. Vzniká pri tom soľ medzi amínom a karboxylovou skupinou. Túto soľ je možné podrobiť frakčnej kryštalizácii, pomocou ktorej vznikne soľ pozostávajúca z amínu a iba jedného izoméru kyseliny. Najvhodnejším rozpúšťadlovým systémom pre kryštalizáciu je roztok 2-propanolu v acetonitrile. Za najvhodnejší pomer oboch rozpúšťadiel je považovaná zmes obsahujúca 30% 2-propanolu a 70% acetonitrilu (objemové %). Namiesto zmesi 2-propanolu a acetonitrilu je možné použiť octan izobutylnatý, octan izopropylnatý a octan etylnatý (nezriedený).

Tieto soli možno premeniť na zodpovedajúce kyseliny pomocou hydrolýzy zriedenými anorganickými kyselinami. Je ich okrem toho možné premeniť i na inú soľ, napríklad na soľ alkalického kovu. Za týmto účelom je potrebné podrobiť soľ reakcii s hydroxidom. Na voľnú kyselinu je soľ možné premeniť napríklad účinkom 0,5 N HCl pri laboratórnej teplote. Vzniknutá reakčná zmes sa podrobí následnej extrakcii vhodným rozpúšťadlom, alebo sa na oddelenie použije iný vhodný separačný prostriedok. Po odstránení rozpúšťadla vzniká čistý izomér vo forme voľnej kyseliny.

Príprava a rozdelenie zlúčenín podľa vynálezu sú ilustrované na nasledujúcich príkladoch. Rozsah vynálezu daný nárokmi nie je možné limitovať len na uvedené príklady.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Príprava (S)-b-[(2-karboxyetyl)tio]-2-(8-fenyloktyl)benzénpropánovej kyseliny pomocou (S)-a-metylbenzénmetánamínu (1:2).

Racemická zmes b-[(2-karboxyetyl)tio]-2-(8-fenyloktyl)benzénpropánovej kyseliny (67,2 g, 74,7 %, 113,4 mmol) sa

rozpustila v zmesi 203 ml 2-propanolu a 474 ml acetonitrilu a pridalo s k nej 30,5 g (99 %, 249 mmol) (S)-a- metylbenzén metánamínu. Výsledná zmes sa zahrievala pod dusíkovou atmosférou pod refluxom 30 minút, potom sa počas 2,5 hodiny nechala ochladnúť na laboratórnu teplotu. Keď zmes dosiahla teplotu 37 °C, pridalo sa 0,5 g zárodočných kryštálov, pozostávajúcich zo zmesi čistej b-[(2- karboxyetyl) tio]- 2-(8-fenyloktyl) benzénpropánovej kyseliny a (S)- a- metylbenzén metánamínu (1:2). Pred ochladením na 0 až 5 °C sa zmes miešala pri laboratórnej teplote približne 38 hodín. Po miešaní pri teplote 0 až 5 °C počas štyroch hodín sa výsledná tuhá látka oddelila filtráciou. Analýza pomocou chirálnej HPLC ukázala, že obsah požadovaného S enantioméru bol 97,8 %. Po rekryštalizácii zo zmesi 30% 2- propanolu a 70 % acetonitrilu sa obsah S-enantioméru zvýšil na hodnotu >99,0 %.

Príklad 2

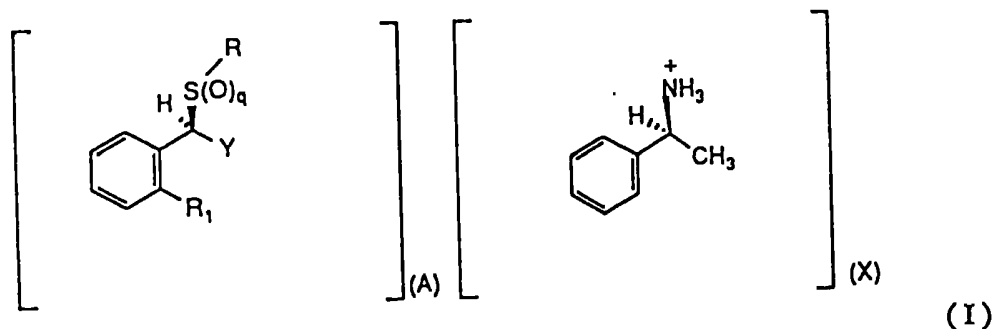
Stanovenie a potvrdenie absolútnej konfigurácie.

(S)-b-[(2-karboxyetyl)tio]-2-(8-fenyloktyl)benzénpropánová kyselina reaguje s dvoma molárnymi ekvivalentami (R)-4-jód-a-metylbenzénmetánamínu za vzniku vysokokryštalickéj soli. V tejto soli sa jednoznačne stanovila absolútna konfiguráciu diacidického zvyšku pomocou rentgenovej analýzy jediného kryštálu.

Aby bolo možné korelovať takto získanú informáciu s vlastnosťami soli získanej podľa príkladu 1, podrobila sa soľ reakcii s vodným roztokom kyseliny a extrahovala sa octanom etylnatým. Potom sa vykonala HPLC analýzu na kolóne [ako chirálna stacionárna fáza sa použil 3,5- dimetylfenyl-karbamát celulózy na silikagéli]. Po porovnaní retenčných časov skúmanej vzorky s retenčnými časmi čistých štandardov oboch racemátov sa prišlo k záveru, že diacidická časť soli z príkladu 1 bola v konfigurácii S.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Soľ všeobecného vzorca I



kde

A je 1 a X je 1 alebo 2;

R₁ je alkyl C₈ až C₁₃, alkoxy C₇ až C₁₂, alkyltioskupina s C₇ až C₁₂, 1-alkynyl-10-undecynyloxy s C₁₀ až C₁₂, 11-dodecynylová skupina, fenylalkyl s C₄-C₁₀, fenylalkoxy skupina s C₃-C₉, fenyltioalkyl s C₃-C₉ kde fenyllová skupina môže byť monosubstituovaná brómom alebo chlóróm, ďalej trifluórmetylóm, C₁-C₄ alkoxyloím, metyltio- alebo trifluórmetyltioskupinou, R₁ je ďalej furyl C₄-C₁₀ alkylový zvyšok, trifluórmetyl C₇-C₁₂ alkylový zvyšok, alebo cyklohexyl C₄-10 alkylový zvyšok;

q je 0, 1 alebo 2 za predpokladu, že R nie je alkyltio alebo fenyltioalkyl v prípade, že q je 1 alebo 2;

Y je (CH₂)_mCOR₃ alebo (CH₂)_m-tetrazol-5-yl;

R₃ je O⁻, amino alebo alkoxy skupina s dĺžkou C₁-C₆;

m je 0, 1 alebo 2;

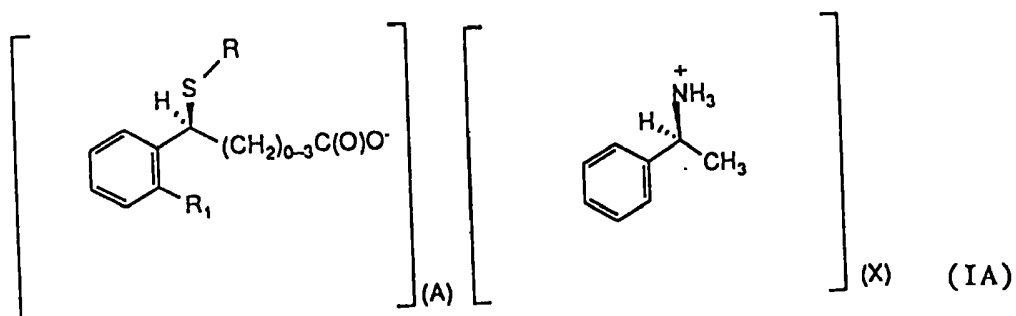
R je (CH₂)_nCOR₆;

n je 0 až 6

R₆ je O⁻, aminoskupina, alebo alkoxy skupina C₁-C₆;

za podmienky, že aspoň jeden spomedzi Y alebo R musí mať skupinu R₃ alebo R₆, ktoré musia byť O⁻.

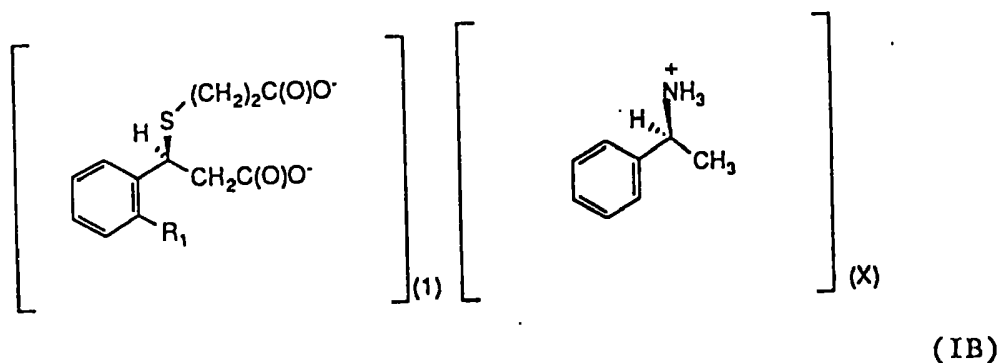
2. Soľ podľa nároku 1 všeobecného vzorca IA



kde R_1 je fenylalkylový zvyšok.

3. Soľ podľa nároku 2, kde R je $(\text{CH}_2)_{1-3}\text{COR}_6$.

4. Soľ podľa nároku 3, reprezentovaná 3-arylpropionátom vzorca IB, kde X je 2.



5. Soľ podľa nároku 4, kde R_1 je fenyl $\text{C}_4\text{-C}_{10}$ alkyl.

6. Soľ podľa nároku 5, bis-(S)-a-metylbenzén-metán aminová soľ (S)-b-[(2-karboxyetyl)tio]-2-(8-fenyl-oktyl) benzénpropánovej kyseliny.

7. Spôsob separácie jediného izoméru z racemickej zmesi látky všeobecného vzorca II



kde R_1 je alkyl s C_8 až C_{13} , alkoxy skupina s dĺžkou reťazca C_7 až C_{12} , alkyltioskupina s dĺžkou C_7 až C_{12} , C_{10} až C_{12} 1-alkynyl, fenylakylový zvyšok s dĺžkou C_4 - C_{10} , fenylalkoxy skupina s dĺžkou C_3 - C_9 , fenyltioalkylový zvyšok s dĺžkou C_3 - C_9 kde fenylová skupina môže byť monosubstituovaná brómom alebo chlóróm, ďalej trifluórmetylovým zvyškom, C_1 - C_4 alkoxylovým zvyškom, metyltio- alebo trifluórmetyltioskupinou, R_1 je ďalej furyl C_4 - C_{10} alkylový zvyšok, trifluórmetyl C_7 - C_{12} alkylový zvyšok, alebo cyklohexyl C_4 - C_{10} alkylový zvyšok;

q je 0, 1 alebo 2 za predpokladu, že R nie je alkyltio alebo fenyltioalkyl v prípade, že q je 1 alebo 2;

Y je $(CH_2)_mCOR_3$ alebo $(CH_2)_m$ -tetrazol-5-yl;

R_3 je O^- , amino alebo alkoxy skupina s dĺžkou C_1 - C_6 ;

m je 0, 1 alebo 2;

R je $(CH_2)_nCOR_6$;

n je 0 až 6

R_6 je OH , aminoskupina, alebo alkoxy skupina s C_1 - C_6 ;

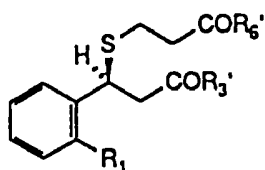
za predpokladu, že aspoň jedna z R_3 alebo R_6 je $-OH$ alebo jej soľ v y z n a č u j ú c i s a t ý m, pozostáva z:

(i) reakcie racemickej zmesi látky vzorca II s 0,5 až 1,5 molárnymi ekvivalentami vzťahnutými na počet karboxylových skupín vo vzorci II (S)-a- metylbenzénmetánamínu;

(ii) oddelenia kryštálov soli a

(iii) ich premeny na voľnú kyselinu alebo inú farmaceuticky prijateľnú soľ.

8. Spôsob podľa nároku 7, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že oddelený izomér je látka vzorca



9. Spôsob podľa nároku 8, v y z n á ě u j ú c i s a
t ý m, že R_1 je fenyl C_4 - C_{10} alkyl.

10. Spôsob podľa nároku 9, v y z n á ě u j ú c i s a
t ý m, že izomér je (S)-b-[(2-karboxyetyl)tio]-2-(1-dode-
cyl)benzénpropánová kyselina,
alebo
(S)-b-[(2-karboxyetyl)tio]-2-(8-fenyloktyl)benzénpropánová
kyselina.