

P 0204456

K I V O N A T

Eljárás (S)-2-acetil-tio-3-fenil-propionsav előállítására

A találmány tárgya: eljárás (S)-2-acetil-tio-3-fenil-propionsav előállítására, amelyre jellemző, hogy (R)-2-bróm-3-fenil-propionsavat tioecetsavval és egy szerves bázissal, pl. trietil-ammóniummal reagáltatnak. A bázist előnyösen -10°C és $+30^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten adják hozzá az (R)-2-bróm-3-fenil-propionsav és a tioecetsav keverékéhez.

Az (R)-2-bróm-3-fenil-propionsavat előnyösen D-fenil-alaninból kiindulva állítják elő, nátrium-nitrit, HBr és egy bromid hozzáadásával, vizes oldatban, -10°C és $+30^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, majd elkülönítés nélkül alakítják át (S)-2-acetil-tio-3-fenil-propionsavvá. A kapott (S)-2-acetil-tio-3-fenil-propionsav gyógyszerek, különösen ACE gátlók, amilyen az omapatrilát, előállítására használják fel.

75.205/PA

S. B. G. & K.
Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

43471

P 0204456 Eljárás (S)-2-acetil-tio-3-fenil-propionsav előállítására

A találmány tárgya: eljárás (S)-2-acetil-tio-3-fenil-propionsav előállítására, amelyre jellemző, hogy (R)-2-bróm-3-fenil-propionsavat tioecetsavval és egy szerves bázissal reagáltatunk.

Ismeretes, hogy a tioecetsav hasonló átalakítása hajtható végre alkálifém-karbonát vagy -hidrogénkarbonát alkalmazásával /1. pl.: M.-C. Fournie-Zaluski et al.: Eur.J.Biochem. 139, 1984, 467; US 5 508 272/ vagy a tioecetsav egy alkálifém-sójával /1. pl.: J.Med.Chem. 29, 1996, 1210; WO 99/42438/.

Meglepő módon azonban azt találtuk, hogy a találmány szerinti eljárással jóval kevesebb mellékterméket kapunk, ezáltal magasabb hatékonyság érhető el.

A szerves bázisokra megfelelő példák az alkil-aminok, különösen a trialkil-aminok, heterociklusos aminok - különösen a piridin - és az alkil-anilinek. Előnyösen trietil-amint alkalmazunk.

Az (S)-2-acetil-tio-3-fenil-propionsav (R)-2-bróm-3-fenil-propionsavból való előállítása során előnyösen a szerves bázist adagoljuk az (R)-2-bróm-3-fenil-propionsavat és tioecetsavat tartalmazó keverékhez. Elvben azonban más adagolási sorrend is lehetséges.

A reakció hőmérséklete előnyösen -10 - +30°C, különösen -5 - +10°C.

A hozzáadott tioecetsav mennyisége előnyösen 0,8-2, különösen 0,9-1,6 egyenértéknyi, a D-fenil-alanin összmennyiségére

vonatkoztatva, vagy 1-2, különösen 1,1-1,7 egyenértéknyi, az (R)-2-bróm-3-fenil-propionsav összmennyiségéhez viszonyítva.

Az alkalmazott szerves bázis mennyisége előnyösen 0,8-2, különösen 1-1,8 egyenértéknyi a D-fenil-alanin összmennyiségére vonatkoztatva, különösen 1,2-1,8 egyenértéknyi az (R)-2-bróm-3-fenil-propionsav összmennyiségéhez viszonyítva.

A reakció befejeződése után a szerves bázist és a tioecetsav felesleget pl. pH 0-4 értéken végzett extrahálással távolíthatjuk el.

Az (S)-2-acetil-tio-3-fenil-propionsav megfelelő köztitermék gyógyszerek előállítása során; ilyenek pl. az ACE gátlók, mint az omapatrilát /ismert kereskedelmi neve Vanlev/ vagy hasonló gyógyszerek.

A kiindulási anyag, az (R)-2-bróm-3-fenil-propionsav ismert módon állítható elő D-fenil-alaninból nátrium-nitrit és egy bromid származék alkalmazásával. A konverziót azonban előnyösen HBr és egy bromid jelenlétében hajtjuk végre. A kapott (R)-2-bróm-3-fenil-propionsav kívánt esetben tisztítás nélkül használható az (S)-2-acetil-tio-3-fenil-propionsavvá való átalakításra.

Megfelelő bromidok pl. a HBr alkálifém- vagy alkáli-földfém-sói, pl. a nátrium-bromid, kálium-bromid vagy a kalcium-bromid. Általában az egyenértéknyinél nagyobb mennyiségű bromidot /HBr-t vagy sóját/ alkalmazunk, előnyösen 3-10, előnyösebben 4-8 egyenértéknyi bromidot, a D-fenil-alanin összmennyiségéhez viszonyítva. Elvben lehetséges nagyobb mennyiségű bromid alkalmazása, de ez nem jelent jelentős előnyt. A bromid mennyisége attól függ, hogy mekkora bromid felesleget kívánunk beállítani /elő-

nyösen 0,5-7 egyenértéknyi, különösen 1,5-3 egyenértéknyi, a D-fenil-alanin összmennyiségéhez viszonyítva/.

Egy különösen előnyös megvalósítási mód esetében a bromidnak legalább egy részét in situ képezzük, HBr-ból és egy bázisból. Erre a célra alkalmazható megfelelő bázisok pl. az alkálifém-hidroxidok, -karbonátok vagy hidrogénkarbonátok. Előnyösen KOH-t vagy NaOH-t használunk bázisként.

A felhasználandó bázis mennyisége függ a kívánt bromid feleslegtől és a bromid alkalmazni kívánt mennyiségétől. Értéke előnyösen 0,5-7, különösen 1,5-3 egyenértéknyi a D-fenil-alanin összmennyiségéhez viszonyítva.

A D-fenil-alanin R)-2-bróm-3-fenil-propionsavvá való átalakítását -10 és 30°C közötti, pl. -10 és 20°C közötti, előnyösen -5 és 20° közötti hőmérsékleten, pl. -5 és 10°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A felhasználandó nátrium-nitrit mennyisége előnyösen 0,8-2 egyenértéknyi, különösen 1-1,6 egyenértéknyi nátrium-nitrit a D-fenil-alanin összmennyiségéhez viszonyítva.

Az (R)-2-bróm-3-fenil-propionsavat előnyösen egy szerves oldószer, pl. egy szénhidrogén, előnyösen egy /halogénezett/ aromás szénhidrogén jelenlétében állítjuk elő. Előnyösen xilolt vagy toluolt alkalmazunk szerves oldószerként.

A találmány szerinti eljárást a továbbiakban példák segítségével szemléltetjük anélkül azonban, hogy ezzel korlátozást kívánnánk bevezetni.

PÉLDA*Az (R)-2-bróm-3-fenil-propionsav előállítása*

46,0 ml vizet bemérünk egy 1 literes, kettős falú üveg reaktorba, amelyhez egy hűtőt kapcsolunk.

Hozzáadunk 275,5 g 48%-os HBr-t. Megindítjuk a köpeny hűtését és a keverést. Ezután lassan 67,7 g 45%-os KOH-t adagolunk.

A reakcióelegyet 30-40°C-ra hűtjük.

A reakcióelegyhez 45,0 g D-fenil-alanint, majd 213 ml toluolt adagolunk és 3°C-ra hűtjük.

6 óra alatt 95,9 g vizes nátrium-nitrit oldatot adagolunk. A hőmérsékletet 5°C-on tartjuk. A keverést 3 órán át 3°C-on folytatjuk.

A reakcióelegyet 20°C-ra melegítjük. A keverést megszüntetjük és a vizes fázist elválasztjuk.

A toluolos fázist még kétszer extraháljuk, 95-95 ml vízzel.

A reakcióelegyet 70°C-ra melegítjük és vákuumszivattyú segítségével a nyomást 100 mbar alá állítjuk be. Dean-Stark feltét alkalmazásával a vizet desztilláljuk, amíg a toluolos fázis vízmentessé válik.

Kitermelés: a D-fenil-alaninra vonatkoztatva 84,0% (R)-2-bróm-3-fenil-propionsav toluolos oldatban.

Az (S)-2-acetil-tio-3-fenil-propionsav előállítása.

45,0 g D-fenil-alaninból előállított (R)-2-bróm-3-fenil-propionsav toluolos oldatát 0°C-ra hűtjük. Ezután 27,0 g tioecetsavat adagolunk.

6 óra múlva 0°C-on 38,5 g trietil-amint adunk a reakcióelegyhez.

Ezután a reakcióelegyet 10°C-ra melegítjük. A keverést addig folytatjuk, amíg a konverzió HPLC-vel mérve teljessé válik.

A reakcióelegyhez 95 ml vizet adunk és 20°C-ra melegítjük.

32%-os HCl hozzáadásával a reakcióelegy pH-ját 3,4-re állítjuk be. A keverést megszüntetjük és leválasztjuk a vizet.

Ezután a reakcióelegyet 95 ml 5%-os nátrium-tioszulfát oldattal mossuk.

32%-os HCl adagolásával a reakcióelegy pH-ját 0,75-ra állítjuk be. Ezután a vizes fázist elkülönítjük és a toluolos fázist mégegyszer 95 ml vízzel extraháljuk.

Dean-Stark feltét alkalmazásával a vizet 60°C-on, 100 mbar nyomáson azetróposan desztilláljuk, amíg a toluolos fázis vízmentessé válik.

A toluolos fázist 150 ml-re bepároljuk és kb. 40°C hőmérsékleten szűrjük.

40°C-on 360 ml 80-110°C forráspontú alkoholt adagolunk, majd az elegyet 0°C-ra hűtjük.

Kitermelés /kristályosítás után/: 410 g /67,1%/ a D-fenil-alaninra vonatkoztatva.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (S)-2-acetil-tio-3-fenil-propionsav előállítására, azzal jellemezve, hogy (R)-2-bróm-3-fenil-propionsavat tioecetsavval és egy szerves bázissal reagáltatunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy szerves bázisként egy alkil-amint, piridint vagy egy alkil-anilint alkalmazunk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy szerves bázisként trietil-amint alkalmazunk.

4. Az 1.-3. igénypont bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a bázist -10 – $+30^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten adjuk hozzá az (R)-2-bróm-3-fenil-propionsav és tioecetsav elegyéhez.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a hőmérsékletet -5°C és 10°C közötti értéken tartjuk.

6. Az 1.-5. igénypont bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a tioecetsavat az (R)-2-bróm-3-fenil-propionsav mennyiségére vonatkoztatva összesen 1-2 egyenértéknyi mennyiségben alkalmazzuk.

7. Az 1.-6. igénypont bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szerves bázist az (R)-2-bróm-3-fenil-propionsav mennyiségére vonatkoztatva összesen 1-2 egyenértéknyi mennyiségben alkalmazzuk.

8. Az 1.-7. igénypont bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy először az (R)-2-bróm-3-fenil-propionsavat állítjuk elő D-fenil-alaninból kiindulva, nátrium-nitrit, HBr és

egy bromid alkalmazásával vizes oldatban, -10 és 30°C közötti hőmérsékleten.

9. A 8. igénypont eljárás, azzal jellemezve, hogy a (HBr+bromid)-ot összesen 3-10 egyenértéknyi mennyiségben alkalmazzuk a D-fenil-alanin mennyiségére vonatkoztatva.

10. A 9. igénypont eljárás, azzal jellemezve, hogy a (HBr+bromid)-ot összesen 4-8 egyenértéknyi mennyiségben alkalmazzuk a D-fenil-alanin mennyiségére vonatkoztatva.

11. A 8.-10. igénypont bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a bromidot összesen 0,5-7 egyenértéknyi mennyiségben alkalmazzuk a D-fenil-alanin mennyiségére vonatkoztatva.

12. A 8.-11. igénypont bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a bromidot legalább részben in situ állítjuk elő HBr-ből és egy bázisból.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy bázisként alkálifém-hidroxidot, -karbonátot vagy -hidrogénkarbonátot alkalmazunk.

14. A 13. igénypont eljárás, azzal jellemezve, hogy bázisként kálium-hidroxidot vagy nátrium-hidroxidot alkalmazunk.

15. A 12.-14. igénypont bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a bázist összesen 0,5-7 egyenértéknyi mennyiségben alkalmazzuk a D-fenil-alanin összmennyiségére vonatkoztatva.

16. A 8.-15. igénypont bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a hőmérsékletet a -5°C és $+20^{\circ}\text{C}$ közötti értéken tartjuk.

17. A 8.-16. igénypont bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a nátrium-nitritet 1-1,4 egyenértéknyi mennyiségben alkalmazzuk a D-fenil-alanin mennyiségére vonatkoztatva.

18. A 8.-17. igénypont bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót egy szerves oldószer jelenlétében hajtjuk végre.

19. A 18. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy szerves oldószerként toluolt vagy xilolt alkalmazunk.

20. Az 1.-19. igénypont bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kapott (S)-2-acetil-tio-3-fenil-propionsavat gyógyászati terméké, előnyösen egy ACE inhibitorrá, pl. omapatriláttá alakítjuk át.

rajz nélkül
Rn

A meghatalmazott:

Eredőplne'