

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

269 279

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl. 4
C 07 C 99/12

(21) PV 3808-88.B
(22) Přihlášeno 02 06 88

(40) Zveřejněno 12 09 89
(45) Vydáno 16 01 91

(75)
Autor vynálezu

HRBATA JIŘÍ Pharm. Dr.,
FERENC MILAN RNDr., OLOMOUČ,
SKÁČELOVÁ EVA, HNĚVOTÍN

(54)

Způsob výroby opticky čisté kyseliny
erythro-(+)-3-(2-aminofenylthio)-2-hydroxy-
3-(4-methoxyfenyl)propanové štěpením
racemátu za použití soustavy L-lysin -
- pomocná báze jako opticky štěpícího
činnidla

(57) Na racemickou kyselinu erythro-
-(+)-3-(2-aminofenylthio)-2-hydroxy-3-
-(4-methoxyfenyl)propanovou se v pro-
středí methanolu či ethanolu působí
směsí L-lysinu a pomocné báze v celko-
vém množství 1,05 až 1,5 molu na 1 mol
racemické kyseliny. Vyloučená L-lysino-
vá sůl (+)-formy kyseliny se oddělí,
rozpustí ve vodě a po upravení pH roztoku
zředěnou kyselinou chlorovodíkovou na
hodnotu 3,7 se izoluje vyloučená kyselina
erythro-(+)-3-(2-aminofenylthio)-
-2-hydroxy-3-(4-methoxyfenyl)propanová.
Druhý antipod lze izolovat z matečných
lounů po krystalizaci soli. Pravotočivá
forma výše zmíněné kyseliny je důležitý
meziprodukt syntézy diltiazemu -
- léku ze skupiny antagonistů kalcia.

Optická rezoluce kyseliny erythro-(+)-3-(2-aminofenylthio)-2-hydroxy-3-(4-methoxy-fenyl)propanové /"(+)-kyseliny"/ frakční krystalizací L-lysinových solí jednotlivých optických izomerů je známa (DE 3 337 176 A 1). Dle tohoto postupu se k vroucí suspenzi racemické (+)-kyseliny v methanolu přidá 50% vodný roztok L-lysinu báze v poměru přibližně 2 moly báze L-lysinu na 1 mol racemické kyseliny. Vyloučená L-lysinová sůl (+)-formy se odsaje a po rozpuštění ve vodě a úpravě pH roztoku pomocí kyseliny octové na pH=4,5 se izoluje vyloučená kyselina erythro-(+)-3-(2-aminofenylthio)-2-hydroxy-3-(4-methoxy-fenyl)propanová ve výtěžku 71,2% teorie (vztaheno na opticky aktivní formu kyseliny). Udávaná optická aktivita látky je $[\alpha]_D^{23} = +340^\circ$ ($c = 0,560$; methanol).

Nevýhodou tohoto postupu je vysoká technologická náročnost, poměrně nízká výtěžnost a nižší optická aktivita produktu. L-lysinovou sůl (+)-kyseliny je nutno pro uchování optické čistoty produktu připravovat ve velkých objemech rozpouštědla a opticky aktivní sůl je nutno krystalovat v klidu po samovolném zchladnutí roztoku, což v provozním měřítku přípravu neúměrně prodlužuje. Krystalizace za míchání či aktivní chlazení vede k výraznému snížení optické čistoty produktu. Navíc je nutno pracovat s nadbytkem L-lysinu, jehož příprava a regenerace ve velkém je poměrně nákladná.

Nový postup využívá vysoké rozpustnosti některých solí obou optických forem kyseliny ve zvoleném prostředí. Pracuje se tak, že část báze L-lysinu se nahradí vhodnou anorganickou či organickou bází, nejvýhodněji amoniakem. Vznikne systém amonných a L-lysinových solí, z nichž nerozpustná je pouze L-lysinová sůl (+)-kyseliny. Tato zvolna krystaluje z roztoku, čímž dochází k posunu rovnovážných poměrů směsi a k novému ustavení rovnováhy. Tímto způsobem se postupně v roztoku přítomné amonné soli (+)-kyseliny přemění na její L-lysinové soli a vyloučí se valná část vysoce čistého produktu.

Vlastní provedení je následující:

Racemická (+)-kyselina se suspenduje v methanolu (či jiném nízkomolekulárním alkoholu) v množství 10 až 30 ml na 1 g (+)-kyseliny, s výhodou 10 až 15 ml rozpouštědla na 1 g kyseliny. Větší zředění nevede ke snížení výtěžku, optická čistota produktu zůstává zachována i při přípravě v poměrně vysoce koncentrovaných roztocích. K takto vzniklé suspenzi se přidá amoniak (ve formě vodného či methanolickeho roztoku) v množství 0,3 až 0,6 molu na 1 mol racemické kyseliny a po krátkém promíchání se dále přidá L-lysin báze (ve formě 30 až 50% vodného roztoku) v množství 0,5 až 0,8 molu na 1 mol racemické kyseliny. Součet molárních koncentrací použitých bází by měl být 1,05 až 1,5 molu na 1 mol racemické kyseliny. Produkt postupně krystaluje, krystalizace je prakticky dokončena po 2 až 6 hodinách míchání. Vyloučená L-lysinová sůl (+)-kyseliny se odsaje, dobře promyje methanolem a po rozpuštění v destilované vodě se produkt uvolní úpravou pH roztoku pomocí 10% kyseliny chlorovodíkové na hodnotu 3,7. Získá se 80 až 96 % látky (vztaheno na opticky čistou formu) vyšší optické čistoty než je možné získat klasickým postupem. Tuto kyselinu lze použít jako meziprodukt přípravy diltiazemu - léčiva ze skupiny antagonistů kalcia, případně jako výborné činidlo pro optické štěpení řady opticky aktivních organických bází. Z matečných louhů lze izolovat (-)-formu, kterou je možné použít též jako činidla pro optické štěpení.

Následující příklady naznačují, ale nikterak neomezuji řešení problému.

Příklad 1

31,94 g (0,1 mol) kyseliny erythro-(+)-3-(2-aminofenylthio)-2-hydroxy-3-(4-methoxy-fenyl)propanové se suspenduje ve 480 ml methanolu a po 5 až 10 minutách míchání se přidá 0,60 g (0,035 mol) amoniaku ve formě methanolickeho roztoku. Reakční směs se míchá 5 až 10 minut a poté se přidá 10,96 g (0,075 mol) báze L-lysinu ve formě 50% vodného roztoku. Během krátké doby dojde k vyčeření a po 5 až 10 minutách míchání začne zvolna krystalovat L-lysinová sůl (+)-formy kyseliny. Krystalizace se dokončí 5 hodinovým mícháním při teplotě 20 °C. Po této době se vyloučená sůl odsaje a dobře promyje 3 x 40 ml methanolu.

Vlhká sůl se rozpustí za míchání ve 300 ml destilované vody a za indikace pH se

titruje 10% kyselinou chlorovodíkovou na pH = 3,7. Suspenze vyloučeného produktu se ochladí na 10 °C a po 2 hodinách krystalizace se odsaje a dobře promyje 3 x 40 ml destilované vody. Po vysušení se získá 14,98 g kyseliny erythro-(+)-3-(2-aminofenylthio)-2-hydroxy-3-(4-methoxyfenyl)propanové o teplotě tání 135 až 137 °C a $[\alpha]_{546}^{20} = +437,61^{\circ}$ (c = 0,5; methanol).

Z methanolických matečných louhů po oddělení L-lysinové soli (+)-formy kyseliny se oddestiluje methanol, odparek se rozpustí ve 300 ml destilované vody a zpracuje podobně jako v případě L-lysinové soli (+)-kyseliny. Získá se tak 15,90 g kyseliny erythro-(-)-3-(2-aminofenylthio)-2-hydroxy-3-(4-methoxyfenyl)propanové o teplotě tání 135 až 143 °C a $[\alpha]_{546}^{20} = -408,6^{\circ}$ (c = 0,5; methanol).

Z vodných matečných louhů po oddělení opticky aktivních kyselin je možné regenerovat bázi L-lysinu.

Příklad 2

Jako příklad 1, krystalizace L-lysinové soli se provede 2 hodinovým mícháním při teplotě 60 °C. Získá se 13,10 g produktu o teplotě tání 134 až 135 °C a $[\alpha]_{546}^{20} = +448,12^{\circ}$ (c = 0,5; methanol).

Příklad 3

Jako příklad 1, krystalizace L-lysinové soli se provede 1 hodinovým mícháním při teplotě 20 °C a 5 hodinovým stáním při teplotě 0 °C. Získá se 15,33 g produktu o teplotě tání 135 až 137 °C a $[\alpha]_{546}^{20} = +431,36^{\circ}$ (c = 0,5; methanol).

Příklad 4

Jako příklad 1, jako prostředí pro krystalizaci L-lysinové soli se použije 450 ml ethanolu. Získá se 12,94 g produktu o teplotě tání 134 až 136 °C a $[\alpha]_{546}^{20} = +429,87^{\circ}$ (c = 0,5; methanol).

Příklad 5

Jako příklad 1, jako bazická soustava pro štěpení se použije 1,02 g (0,06 mol) amoniaku ve formě 25% vodného roztoku a 11,69 g (0,08 mol) báze L-lysinu ve formě 50% vodného roztoku. Získá se 14,76 g produktu o teplotě tání 135 až 136 °C a $[\alpha]_{546}^{20} = +441,64^{\circ}$ (c = 0,5; methanol).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby opticky čisté kyseliny erythro-(+)-3-(2-aminofenylthio)-2-hydroxy-3-(4-methoxyfenyl)propanové štěpením racemátu za použití soustavy L-lysin - pomocná báze jako opticky štěpícího činidla, vyznačující se tím, že se příprava L-lysinové soli (+)-formy kyseliny provádí v přítomnosti methanolu či ethanolu čistého či ve směsi s vodou za teploty v rozmezí od 0 °C až do 60 °C za použití vodného roztoku amoniaku v množství 0,3 až 0,6 molu na 1 mol racemátu jako pomocné báze tak, aby celkový součet použitých bází byl v rozmezí 1,05 až 1,5 molu na 1 mol racemické kyseliny.