

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 146414 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 6389/73

(51) Int.Cl.³: C 07 C 149/243

(22) Indleveringsdag: 27 nov 1973

(41) Alm. tilgængelig: 30 maj 1974

(44) Fremlagt: 03 okt 1983

(86) International ansøgning nr.: —

(30) Prioritet: 29 nov 1972 DE 2258411

(71) Ansøger: *DEGUSSA AKTIENGESELLSCHAFT; 6000 Frankfurt 1, DE.

(72) Opfinder: Friedrich *Asinger; DE, Heribert *Offermanns; DE, Walter von *Bebenburg; DE, Karl-Helz
*Gluzek; DE.

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af D-penicillamin

UK 146414 B

Aminosyren D-penicillamin er kendt som aktivt stof i vigtige lægemidler til behandling af morbus Wilson, defektschizophreni, sklerodermi, cystinuri og kronisk aggressiv hepatitis samt til basisterapi ved primær kronisk polyarthrit. D-Penicillamin finder desuden anvendelse som antidot ved tungtmetalintoxikationer.

Kun D-penicillamin kan finde terapeutisk anvendelse, fordi den L-isomere er meget toksisk.

10 Det er kendt at udvinde D-penicillamin ved hjælp af en kostbar hydrolytisk proces ud fra penicillin, hvilket i forbindelse med det kostbare udgangsmateriale forklarer denne aminosyres høje pris, der forhindrer bred medicinsk anvendelse af D-penicillamin, især som basisterapeutikum ved kontinuerlig behandling af primær kronisk polyarthrit. Af denne grund er tilvejebringelse af en totalsyntese for D-penicillamin af særlig betydning.

20 Det er imidlertid også kendt at fremstille D,L-penicillamin syntetisk og deraf udvinde D-penicillamin ved racematspaltning. Som optisk aktive baser anvendes her d-pseudoephedrin og l-ephedrin ("The Chemistry of Penicilline" (1949), Princeton University Press, britisk patentskrift nr. 585.413, US-patentskrift nr. 2.450.784 og belgisk patentskrift nr. 738.520).

25 Til racematspaltning må D,L-penicillamin overføres i egnede derivater, dvs. i penicillaminmolekylet må - således som det er almindeligt ved racematspaltning af aminosyrer - indføres beskyttelsesgrupper. Som til racematspaltning egnede derivater kommer f.eks. N-acyleringsprodukter af D,L-penicillamin eller af S-benzyl-D,L-penicillamin samt acyleringsprodukter af omsætningsprodukter mellem D,L-penicillamin og carbonylforbindelser på tale.

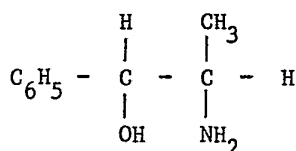
35 Disse fremgangsmåder til racematspaltning af D,L-penicillamin er dog kun lidt tilfredsstillende, da der ved omsætningen mellem D,L-penicillaminderivatet og de nævnte spaltningsbaser sker en udfældning af det

uønskede salt af L-penicillaminderivatet og den optisk aktive hjælpebase. Det er imidlertid kendt, at den af reaktionsopløsningen udkrystalliserede antipode

- 5 H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine", Akademie-Verlag, Berlin, 1969; samt L.F. Fieser og M. Fieser, "Lehrbuch der Organischen Chemie", Verlag Chemie, Weinheim, 1957).

- 10 I DK fremlæggeskrift nr. 145780 er det foreslået til udvinding af D-penicillamin ud fra D,L-penicillamin at anvende l-norephedrin (phenylpropanolamin)

15



- 20 og der angives i overensstemmelse hermed en fremgangsmåde til udvinding af D-penicillamin ud fra D,L-penicillamin, ved hvilken racematet omdannes til en racematisk N-acyl-2,2-disubstitueret-5,5 dimethylthiazolidin-4-carboxylsyre, som omsættes med den optisk
- 25 aktive base, l-norephedin, til en saltblanding, hvorfra saltet af D-N-acyl-2,2-disubstitueret-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carboxylsyre isoleres, hvorpå D-penicillamin fremstilles af dette. Racemat-spaltningen af D,L-penicillamin forløber ved hjælp af
- 30 denne optisk aktive base med meget store udbytter, og D-penicillamin fås med stor renhed, da det ønskede salt af D-syre og L-base er tungest opløseligt og udfældes.

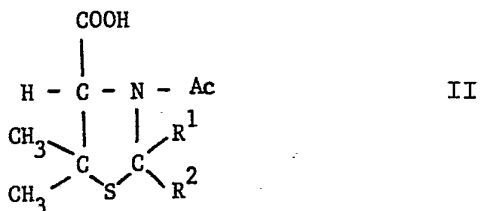
- Det har nu vist sig, at det er særligt fordelagtigt i stedet for l-norephedrin til udvinding af
- 35 D-penicillamin ud fra D,L-penicillamin som beskrevet i dansk fremlæggeskrift nr. 145780 at anvende l-norephedrin i form af salt.

Ved fremstilling af l-norephedrin fremkommer det i almindelighed i form af salte. Da disse salte ved anvendelse af l-norephedrin til udvinding af D-penicillamin anvendes umiddelbart, spares frembringelsen af den frie norephedrinbase. I overensstemmelse hermed angår opfindelsen en fremgangsmåde til udvinding af D-penicillamin ud fra D,L-penicillamin, ved hvilken racematet omdannes til en racemisk N-acyl-2,2-disubstitueret-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carboxylsyre, som omsættes med en optisk aktiv base til en saltblanding, hvorfra saltet af D-N-acyl-2,2-disubstitueret-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carboxylsyre isoleres, hvorpå D-penicillamin fremstilles af dette, og fremgangsmåden er ejendommelig ved, at den anvendte base er l-norephedrin i form af et salt deraf.

Som salte af l-norephedrin kommer fortrinsvis salte med organiske syrer, især med sulfonsyrer og især med carboxylsyrer, på tale. Med sulfonsyrer menes f.eks. alifatiske sulfonsyrer, såsom methansulfonsyre, methantrisulfonsyre og propan-2-sulfonsyre, eller aromatiske sulfonsyrer, såsom p-toluensulfonsyre og især benzensulfonsyre. Carboxylsyrerne omfatter mættede eller umættede, eventuelt med OH-, NH₂-, NHR-, NR²-, OR-, SH-, SR- eller halogengrupper substituerede, alifatiske mono- og polycarboxylsyrer, såsom isosmørsyre, n-valerianesyre, isovalerianesyre, trimethyleddikesyre, mælkesyre, oxalsyre, malonsyre, adipinsyre, maleinsyre, ravsyre, vinsyre, citronsyre, især sådanne med 1-6 carbonatomer, såsom myresyre, eddikesyre, propionsyre, eller aralifatiske carboxylsyrer, såsom phenyleddikesyre, mandelsyre, kanelisyre, især 3-phenylpropionsyre, eller aromatiske carboxylsyrer, såsom phthalsyre, terephthalsyre, salicylsyre, især benzoesyre, eller heteroaromatiske carboxylsyrer, såsom thiophen-2-carboxylsyre, thiazol-4-carboxylsyre, furan-2-carboxylsyre, picolinsyre og isonicotinsyre.

D,L-penicillamin overføres på kendt måde til en N-acyl-2,2-disubstitueret-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-

carboxylsyre, fortrinsvis en sådan med den almene formel



hvor R^1 og R^2 er ens eller forskellige og betyder et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-8 carbonatomer eller en cycloalkyl- eller arylgruppe, og Ac betyder en acylgruppe, især en benzoyl-, tosyl-, nitrophenyl-sulfenyl-, acetyl- eller en formylgruppe.

Blandt disse beskyttede forbindelser foretrækkes yderligere de forbindelser, der fås ved omdannelse af D,L-penicillamin til et N-acetyl- eller fortrinsvis N-formylderivat af en 2,2-dialkyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carboxylsyre. Blandt disse udmærker sig igen N-formyl-2,2,5,5-tetramethyl-thiazolidin-4-carboxylsyre (N-formyl-isopropyliden-D,L-penicillamin) og N-formyl-2,2-pentamethylen-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carboxylsyre. Disse thiazolidin-4-carboxylsyre kan på simpel måde fremstilles ud fra D,L-penicillamin og passende carbonylforbindelser (The Chemistry of Penicilline (1949), Princeton University Press). Omdannelsen til N-acylforbindelser samt forbindelser med beskyttet mercaptogruppe er beskrevet i samme litteratur.

Saltene af l-norphedrin anvendes på samme måde, under samme betingelser og i tilsvarende mængder som den frie l-norphedrinbase. Anvendelsen af saltene er især fordelagtig for udførelse af racematspaltningen af D,L-penicillamin, når det foreligger som N-acetyl- eller fortrinsvis som N-formyl-derivat, nemlig som N-formyl-2,2,5,5-tetramethyl-thiazolidin-4-carboxylsyre (N-formyl-isopropyliden-D,L-penicillamin) eller N-formyl-2,2-pentamethylen-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carboxylsyre.

Som opløsningsmiddel ved racematspaltningen kan foruden vand først og fremmest anvendes organiske

opløsningsmidler, f.eks. alkoholer, alifatiske carbonhydrider, halogenerede alifatiske carbonhydrider, ethere, ketoner, estere, aromatiske carbonhydrider og andre. Fortrinsvis anvendes benzen, toluen, isopropanol, dioxan og lavere carboxylsyreestere.

Ved gennemførelse af fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan man hensigtsmæssigt gå således frem, at man på i og for sig kendt måde overfører D,L-penicillamin i en racemisk N-acyl-2,2-disubstitueret-
10 5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carboxylsyre (beskyttet D,L-penicillamin) og opløser denne i vand eller fortrinsvis i et organisk opløsningsmiddel eller en opløsningsmiddelblanding, og til denne blanding, eventuelt under opvarmning, sætter l-nor-ephedrinsaltet,
15 eventuelt opløst i et organisk opløsningsmiddel, hvorved der hyppigt straks, men eventuelt først efter længere tids henstand, eventuelt ved lavere temperatur og efter podning udfældes det tungest opløselige salt af D-formen af nævnte thiazolidincarboxylsyre
20 og l-norephedrin, mens det diastereoisomere salt, den optisk aktive antipode eller den racemiske blanding henholdsvis de racemiske blandinger heraf forbliver i moderluden.

Man kan imidlertid også gå omvendt frem og til-
25 sætte opløsningen af l-nor-ephedrinsaltet den ovennævnte racemiske thiazolidincarboxylsyre, der fortrinsvis er opløst i et organisk opløsningsmiddel.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan med fordel gennemføres under anvendelse af 0,1 til 3 mol, for-
30 trinsvis 0,5 til 1,1 mol l-norephedrinsalt pr. mol racemat. I alle områder udfældes det tungest opløselige salt af D-formen af den nævnte thiazolidincarboxylsyre og l-norephedrin. Denne udfældning er ved ca. støkiometriske mængder næsten kvantitativ. Ved anvendelse af mindre end 0,5 mol l-norephedrinsalt for-
35 bliver i moderluden racemat og optisk antipode, og anvender man pr. mol racemat 0,5 til 1 mol spaltningsbase, så indeholder moderluden foruden optisk aktiv

antipode også et diastereomert salt. Tilfører man pr. mol racemat mere end 1 mol aktiv hjælpebase, så indeholder moderluden foruden diastereomert salt også spaltningsbase.

5 Det ved omsætningen fremkomne diastereomere salt af D-formen af thiazolidincarboxylsyre og l-norephedrin kan på grund af de meget gunstige opløselighedsforhold på i og for sig kendt måde, f.eks. ved filtrering, inddampning af moderluden og rensning ved
10 omkrystallisation, udvindes i ren form.

Saltet kan på i og for sig kendt måde, f.eks. ved behandling med fortyndede mineralsyrer, overføres til et mineralsurt salt af D-penicillamin, hvorfra D-penicillamin ligeledes på i og for sig kendt måde,
15 f.eks. ved behandling med baser, frigøres.

I hvert tilfælde udfældes ved racematspaltningen først det tungest opløselige salt af D-formen af thiazolidincarboxylsyren og l-norephedrin, mens den anden diastereomere forbliver i opløsning. Dette var
20 overraskende, fordi salte af det tilsvarende L-penicillaminderivat og spaltningsbase er tungest opløselig både ved anvendelse af D-pseudoephedrin og l-ephedrin. Anvendes disse sidste i form af salte foregår racematspaltning ikke eller i hvert fald ikke tilfredsstillende, og det er derfor også overraskende, at den foregår tilfredsstillende ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen.
25

På analog måde kan af racematspaltningens moderlud udvindes L-penicillamin. Det viser sig især særligt fordelagtigt, at L-penicillaminderivatet, som
30 eventuelt er udvundet ved mineralsur spaltning af et salt deraf med optisk aktiv spaltningsbase, på i og for sig kendt måde kan racemiseres, hvorved genanvendelse af den terapeutisk ikke anvendelige L-penicillamin er mulig.
35

I følgende eksempler er stoffernes drejnings-
evne angivet som specifik drejning $[\alpha]_D^{20}$ i $\text{grad} \cdot \text{cm}^3 / \text{dm} \cdot \text{g}$. Procentangivelser betyder vægtprocenter.

Eksempel 1

- 21,7 g (0,1 mol) N-formyl-isopropyliden-D,L-penicillamin (fremstillet ved omsætning af 20,0 g D,L-penicillamin, HCl med 18,7 g acetone og påfølgende formylering med en blanding af myresyre og eddikesyre-anhydrid og samtidig neutralisation med natriumacetat) blev ved 60 til 70°C opløst i 80 ml n-butylacetat. Opløsningen blev under omrøring tilsat 11,7 g (0,06 mol) 1-norephedrin-acetat og derpå holdt 30 minutter ved 80 til 85°C. Der opstod nu en klar opløsning.
- 10 Fra denne skilte sig nogle minutter senere adduktet af N-formyl-isopropyliden-D-penicillamin og 1-norephedrin. Efter langsom afkøling til stuetemperatur blev filtreret ved sugning. Det udvundne addukt blev vasket med 20 ml n-butylacetat og derpå tørret under formindsket tryk. Det udviste en specifik drejning på +34° og et smeltepunkt på 200 til 203°C. Udbyttet udgjorde 11,5 g, svarende til 63%, beregnet på anvendt N-formyl-isopropyliden-D,L-penicillamin.
- 11 g af adduktet af N-formyl-isopropyliden-D-penicillamin og 1-norephedrin blev suspenderet i 40 ml vand. Blandingen blev ved stuetemperatur med koncentreret saltsyre indstillet på pH 1. I løbet af de følgende 15 minutter udskiltes N-formyl-isopropyliden-D-penicillamin. Det blev frafiltreret under sugning, vasket med 10 ml vand og tørret ved formindsket tryk. N-Formyl-isopropyliden-D-penicillamin havde en specifik drejning på +52° og et smeltepunkt på 182-183°C. Udbyttet udgjorde 5,8 g, svarende til 90%, beregnet på anvendt addukt.
- 30 5 g af det udvundne N-formyl-isopropyliden-D-penicillamin holdtes i 30 ml 15%'s saltsyre på kogetemperatur i 2 timer, hvorunder acetone afdestilleredes. Sluttelig inddampedes til tørhed, hvorved der opnåedes 3,6 g rå D-penicillaminhydrochlorid. Dette opløstes i 96%'s ethanol, og der sattes 2 ml triethylamin til opløsningen. Herved udfældedes den frie D-penicillamin. Denne frafiltreredes under sugning, vaskedes med

8

ethanol og tørredes. Udbyttet af D-penicillamin var 2,6 g, svarende til 75%, beregnet på den anvendte N-formyl-isopropyliden-D-penicillamin. D-Penicillaminen viste en specifik drejning på -53° (1% 's opløsning i 5 ethanol) og et smeltepunkt på $212-214^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 2

Man gik frem som angivet i eksempel 1, dog blev 21,7 g (0,1 mol) N-formyl-isopropyliden-D,L-penicillamin omsat med 21 g (0,1 mol) 1-norephedrin-acetat i 10 100 ml eddikesyreethylester. Det udvundne addukt havde en specifik drejning på $+32^{\circ}$ og et smeltepunkt på $199-201^{\circ}\text{C}$. Udbyttet udgjorde 15 g, svarende til 82%. Adduktet oparbejdedes til D-penicillamin på samme måde som i eksempel 1 og under opnåelse af tilsvarende ud- 15 bytte.

Eksempel 3

Man gik frem som angivet i eksempel 1, dog blev 43,6 g (0,2 mol) n-formyl-isopropyliden-D,L-penicillamin i 180 ml toluen omsat med 24,8 g (0,11 mol) 1-nor- 20 ephedrinpropionat. Det udvundne addukt af N-formyl-isopropyliden-D-penicillamin og 1-norephedrin havde en specifik drejning på $+30^{\circ}$ og et smeltepunkt på $201-204^{\circ}\text{C}$. Udbyttet udgjorde 24 g, svarende til 65%. Adduktet oparbejdedes til D-penicillamin på samme måde 25 som i eksempel 1 og under opnåelse af tilsvarende udbytte.

Eksempel 4

Man gik frem som angivet i eksempel 1, dog blev 21,7 g (0,1 mol) N-formyl-isopropyliden-D,L-penicillamin 30 omsat med 11,5 g (0,02 mol) 1-norephedrin-maleat i 80 ml eddikesyreethylester. Det udvundne addukt af N-formyl-isopropyliden-D-penicillamin og 1-norephedrin havde en specifik drejning på $+27^{\circ}$ og et smeltepunkt på $199-201^{\circ}\text{C}$. Udbyttet udgjorde 9,4 g, svarende til 51% Adduktet 35 oparbejdedes til D-penicillamin på samme måde som i

eksempel 1 og under opnåelse af tilsvarende udbytte.

Eksempel 5

Man gik frem som angivet i eksempel 1, dog blev 43,5 g (0,2 mol) N-formyl-isopropyliden-D,L-penicillamin omsat med 20 g (0,11 mol) 1-norephedrin-benzoat. Det udvundne addukt havde en specifik drejning på $+30^{\circ}$ og smeltepunkt på $200-203^{\circ}\text{C}$. Udbyttet udgjorde 24 g, svarende til 65% Oparbejdning til D-penicillamin som i eksempel 1 med opnåelse af tilsvarende udbytte.

10

Eksempel 6

Man gik frem som angivet i eksempel 1, dog blev 21,7 g (0,1 mol) N-formyl-isopropyliden-D,L-penicillamin omsat med 10,8 g (0,06 mol) 1-norephedrin-formiat. Det udvundne addukt havde en specifik drejning på $+32^{\circ}$ og et smeltepunkt på $198-201^{\circ}\text{C}$. Udbyttet udgjorde 11 g, svarende til 60% På samme måde som i eksempel 1 og med tilsvarende udbytte oparbejdedes adduktet til D-penicillamin.

Eksempel 7

Man gik frem som angivet i eksempel 1, dog blev 21,7 g (0,1 mol) N-formyl-isopropyliden-D,L-penicillamin omsat med 16,5 g (0,06 mol) 1-norephedrin-3-phenylpropionat. Det udvundne addukt havde en specifik drejning på $+32^{\circ}$ og et smeltepunkt på $198-202^{\circ}\text{C}$. Udbyttet udgjorde 11,5 g, svarende til 62% Oparbejdning af D-penicillamin som i eksempel 1 og med tilsvarende udbytte.

Eksempel 8

Man gik frem som angivet i eksempel 1, dog blev 21,7 g (0,1 mol) N-formyl-isopropyliden-D,L-penicillamin omsat med 33 g (0,11 mol) 1-norephedrin-benzensulfonat. Det udvundne addukt havde en specifik drejning på $+31^{\circ}$ og et smeltepunkt på $197-199^{\circ}\text{C}$. Udbyttet udgjorde 14 g,

10

svarende til 76%. Oparbejdning til D-penicillamin som i eksempel 1 og med tilsvarende udbytte.

Eksempel 9

Man gik frem som angivet i eksempel 1, dog blev 5 21,7 g (0,1 mol) N-formyl-isopropyliden-D,L-penicillamin omsat med 21,5 g (0,03 mol) 1-norephedrin-citrat. Det udvundne addukt havde en specifik drejning på $+30^{\circ}\text{C}$ og et smeltepunkt på $198-200^{\circ}\text{C}$. Udbyttet udgjorde 13 g, svarende til 70%. Oparbejdning til D-penicillamin og 10 udbytte heraf som i eksempel 1.

Eksempel 10

Man gik frem som angivet i eksempel 1, dog blev 25,7 g (0,1 mol) D,L-N-formyl-2,2-pentamethylen-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carboxylsyre omsat med 10,8 g 15 (0,06 mol) 1-norephedrin-formiat. Det udvundne addukt af D-N-formyl-2,2-pentamethylen-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carboxylsyre og 1-norephedrin havde en specifik drejning på $+25^{\circ}$ og et smeltepunkt på $190-191^{\circ}\text{C}$. Udbyttet udgjorde 16,5 g, svarende til 81%. Spaltningen af 20 adduktet skete som angivet i eksempel 1. Den herved udvundne D-N-formyl-2,2-pentamethylen-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carboxylsyre havde en specifik drejning på $+62,8^{\circ}$ og et smeltepunkt på $190-191^{\circ}\text{C}$. Udbyttet udgjorde 9,2 g, svarende til 90%. Syren spaltedes på 25 samme måde som N-formyl-isopropyliden-D-penicillamin i de foregående eksempler og under opnåelse af tilsvarende udbytte af D-penicillamin.

Eksempel 11

Man gik frem som angivet i eksempel 1, dog blev 30 25,7 g (0,1 mol) D,L-N-formyl-2,2-pentamethylen-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carboxylsyre omsat med 16,5 g (0,06 mol) 1-norephedrin-benzensulfonat. Det udvundne addukt havde en specifik drejning på $+24^{\circ}$ og et smeltepunkt på $189-191^{\circ}\text{C}$. Udbyttet udgjorde 14,5 g, svarende 35 til 71%. Adduktet oparbejdedes til D-penicillamin på

samme måde som i eksempel 10 og under opnåelse af tilsvarende udbytte.

P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til udvinding af D-penicillamin ud
5 ud fra D,L-penicillamin, ved hvilken racematet omdannes til en racemisk N-acyl-2,2-disubstitueret-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylsyre, som omsættes med en optisk aktiv base til en saltblanding, hvorfra saltet af D-N-acyl-2,2-disubstitueret-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-
10 carboxylsyre isoleres, hvorpå D-penicillamin fremstilles af dette, k e n d e t e g n e t ved, at den anvendte base er l-norephedrin i form af et salt deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at D,L-penicillamin omdannes til N-formyl-
15 2,2,5,5-tetramethylthiazolidin-4-carboxylsyre, som omsættes med et salt af l-norephedrin.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at D,L-penicillamin omdannes til N-formyl-
2,2-pentamethylen-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carboxyl-
20 syre, som omsættes med et salt af l-norephedrin.

Fremdragne publikationer:

DK ansøgning nr. 2809/72 (patent nr. 145780).