



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

265 417

(11) (B1)

(13)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 59/01

(22) Přihlášeno 22 01 88

(21) PV 420-88.M

(40) Zveřejněno 12 01 89

(45) Vydáno 15 12 89

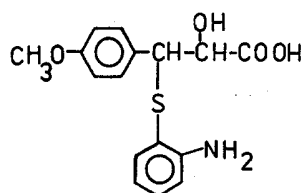
(75)

Autor vynálezu

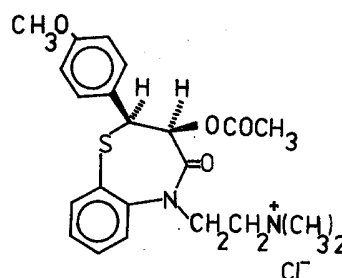
ČERVINKA OTAKAR doc. dr. ing. DrSc., TOUŠEŇ, STRUŽKA VLADIMÍR ing. CSc.,
DUDEK VÁCLAV ing. CSc., PRAHA, BĚLUŠA JINDŘICH ing., DOLNÍ LOUČKY,
HRUŠKOVÁ VĚRA RNDr., BRNO

(54) Způsob štěpení racemické kyseliny
(±)-threo-2-hydroxy-3-(2'-aminofenylthio)-3-(4'-methoxyfenyl)-propano-
vé na optické antipody

(57) Na racemickou směs kyseliny vzorce I se působí (-)-efedrinem v roztoku vodného etanolu o koncentraci 90-100 % hmot. při teplotě 60 až 80 °C, po ochlazení na teplotu 0 až 5 °C se vyloučí krystaly soli jednoho z antipodů, z nichž se ve vodném prostředí při 70 až 85 °C působením kyseliny chlorovodíkové uvolní (-)-enantiomer kyseliny vzorce I, z matečného louhu po odpaření etanolu ve vodném prostředí při 70 až 85 °C se působením kyseliny chlorovodíkové vyloučí krystaly druhého (+)-enantiomeru kyseliny vzorce I. Pravotočivý (2S,3S)-enantiomer kyseliny vzorce I, je důležitým intermediátem při syntéze léku s vazodilatačními účinky (+)-cis-dilthiazemu vzorce II.



I.0BR



II.0BR

Vynález se týká štěpení kyseliny (±)-threo-2-hydroxy-3-(2'-aminofenylthio)-3-(4'-methoxyfenyl)propanové vzorce I na optické antipody. Pravotočivý (2S,3S)-enantiomer je důležitým intermediátem při syntéze léku s vasodilatačními účinky (+)-cis-diltiazemu vzorce II.

V patentové literatuře je popsána řada způsobů štěpení racemické kyseliny vzorce I na žádaný (2S,3S)-(+)-enantiomer: (+)-alfa-fenylethylaminem (AT pat. 380 015 /1986/; CA 106, 33 134 g) (Japan Kokai pat. 57 136 581 /1982/; CA 98, 89 404 d), (+)-alfa-p-tolyethylaminem (Japan Kokai pat. 60 243 062 /1985/; CA 104, 168 151 g), (+)-(2'-naftyl)ethylaminem (Japan Kokai pat. 61 207 371 /1986/; CA 106, 119 456), (-)-1-amino-1,2-difenylethanem (Japan Kokai pat. 61 69 756 /1986/; CA 105, 133 524 g), cinchonidinem (Helv. Chim. Acta 67, 916 /1984/, L-lysinem (DOS 3 337 176 /1984/; CA 101, 110 549).

Několik patentů popisuje dělení obou antipodů kyseliny chromatografií na chirálním nosiči (Japan Kokai pat. 59 110 668 /1984/; CA 101, 191 353), (Japan Kokai pat. 59 144 751 /1984/; CA 102, 61 943).

V poslední době se objevilo několik patentů štěpících kyselinu trans-2,3-epoxy-3-(4'-methoxyfenyl)propanovou, z níž je hydroxykyselina vzorce I snadno přístupná (Japan Kokai pat. 60 13 775 /1985/; CA 103, 71 180), (Japan Kokai pat. 61 145 173 /1986/; CA 106, 32 811). Nevýhodou všech těchto postupů je špatná dostupnost aminů vhodných k štěpení.

Uvedenou nevýhodu odstraňuje způsob štěpení racemické kyseliny (±)-threo-2-hydroxy-3-(2'-aminofenylthio)-3-(4'-methoxyfenyl)propanové vzorce I podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se na racemát působí (-)-efedrinem v roztoku vodného etanolu o koncentraci 90-100 % hmot. při teplotě 60 až 80 °C, po ochlazení na teplotu 0 až 5 °C se vyloučí krystaly soli jednoho z antipodů, z nichž se ve vodném prostředí při 70 až 85 °C působením kyseliny chlorovodíkové uvolní (-)-enantiomer kyseliny vzorce I, z matečného louhu po odpaření etanolu ve vodném prostředí při 70 až 85 °C působením kyseliny chlorovodíkové vyloučí krystaly druhého (+)-enantiomeru kyseliny vzorce I. V důsledku značně rozdílné rozpustnosti obou diastereoisomerních solí (-) a (+)-kyseliny s (-)-efedrinem lze je snadno krystalizací oddělit. Obě soli poskytují po zpracování kyselinou chlorovodíkovou a následující krystalizací prakticky opticky čisté (+) a (-)-enantiomery kyseliny I.

Novost vynálezu spočívá v tom, že oproti dosavadním způsobům štěpení kyseliny vzorce I na optické antipody využívá dostupného a snadně regenerovatelného (-)-efedrinu a umožňuje získat oba enantiomery kyseliny vzorce I v opticky čisté formě.

Způsob štěpení se dále objasňuje v příkladu provedení.

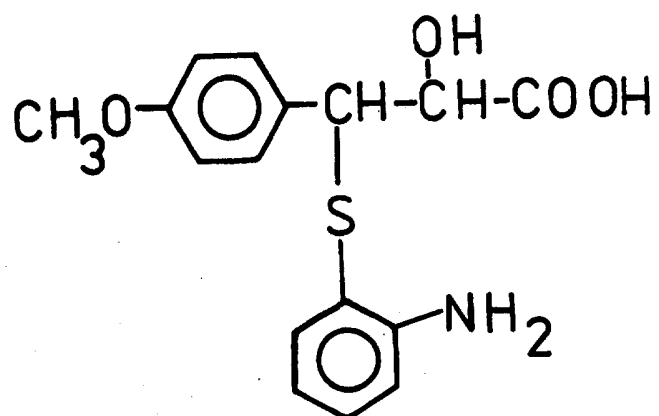
P ř í k l a d

Při teplotě 70 °C bylo rozpuštěno ve 150 ml etanolu 3,2 g (10 mmol) kyseliny I a 1,65 g (10 mmol) (-)-efedrinu. Po stání 48 hodin při teplotě 0-5 °C byly vyloučené krystaly (2,2 g) odsáty a třikrát překrystalovány z etanolu. B. t. 122-122,5 °C, $\alpha_D^{20} - 310^\circ$ (c 0,4, 50% vodný metanol). Krystaly byly suspendovány v 50 ml vody 80 °C teplé a k suspenzi bylo přidáno v několika dávkách za intenzivního míchání 1 ml 5,2 N kyseliny chlorovodíkové. Po ochlazení byly krystaly odsáty. Celkem bylo získáno 1,2 g (-)-enantiomeru kyseliny vzorce I b. t. 133 až 135 °C, $\alpha_D^{20} - 317,2^\circ$ (c 0,35, etanol) (optická čistota byla 91,7 %). Po rekrystalizaci z vodného etanolu bylo získáno 1,0 g krystalů b. t. 138-139 °C, $\alpha_D^{20} - 343,2^\circ$ (c 0,355, etanol) (optická čistota 99,2%). Matečné louhy po odsátí soli byly odpařeny k suchu, přelity 70 ml vody 80 °C teplé a za intenzivního míchání byla směs postupně okyselena 5,2 N kyselinou chlorovodíkovou (pH 4,0). Vyloučené krystaly (1,6 g) (+)-enantiomeru kyseliny vzorce I tály při 127 až 130 °C, $\alpha_D^{19} + 241,2^\circ$ (c 0,355, etanol) (optická čistota 69,7%). Opakovanou krystalizací z vodného etanolu bylo získáno 0,85 g bílých krystalů b. t. 135 až 136 °C, $\alpha_D^{20} + 320,4^\circ$ (optická čistota 92,6%).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

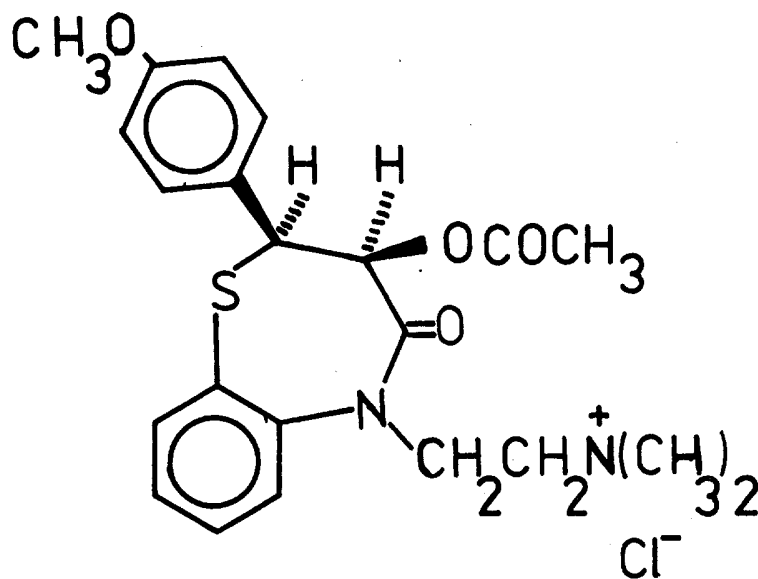
Způsob štěpení racemické kyseliny ($\pm$)-threo-2-hydroxy-3-(2'-aminofenylthio)-3-4'-methoxyfenyl)-propanové vzorce I na optické antipody vyznačující se tím, že na racemát se působí (-)-efedrinem v roztoku vodného etanolu o koncentraci 90-100% hm., při teplotě 60 až 80 °C, po ochlazení na teplotu 0 až 5 °C se vyloučí krystaly soli jednoho z antipodů, z nichž se ve vodném prostředí při 70 až 85 °C působením kyseliny chlorovodíkové uvolní (-)-enantiomer kyseliny vzorce I, z matečného louhu po odpaření etanolu ve vodném prostředí při 70 až 85 °C se působením kyseliny chlorovodíkové vyloučí krystaly druhého (+)-enantiomeru kyseliny vzorce I.

1 výkres



(I)

I.OBR



(II)

II.OBR