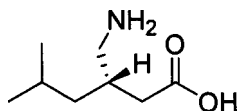


186/10

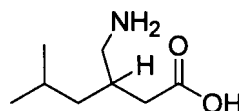
Új ipari eljárás (S)- + PREGABALIN 
Előállítás

~~KIVONAT~~

Eljárás (S)-(+)-pregabalin (1) előállítására úgy, hogy a racém pregabalint (2) vizes oldatban királis α -hidroxikarbonsavval vagy királis α -hidroxikarbonsavak elegyével, adott esetben egy akirális sav jelenlétében reagáltatjuk, majd a kapott diasztereomer sóból az (S)-(+)-pregabalint (1) felszabadítjuk és kívánt esetben a feldolgozás során a maradék racém pregabalint (2) regeneráljuk.



(S)-(+)-pregabalin (1)



racém pregabalin (2)

SL

jellemző abs (1); (2) (Kivétel)

186/10

KÖZZÉTÉTEL
PÉLDÁNY

ANYAG
KÖZZÉTÉTELI

35305

A 1

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

ny Ipari eljárás (S)-(+)-pregabalin előállítására

Richter Gedeon Nyrt., Budapest

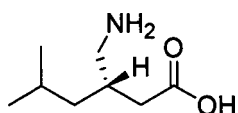
Feltalálók:

Neu József	22%
Dr. Fogassy Elemér	22%
Szalma Nikoletta	15%
Kálvin Péter	11%
Schindler József	9%
Garadnay Sándor	8%
Jakab Gábor	8%
Dr. Pálovics Emese	5%

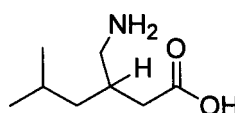
Bejelentés napja: 2010. április 08.

Ipari eljárás (S)-(+)-pregabalin előállítására

A találmány tárgya új eljárás az (1) képletű (S)-(+)-3-(aminometil)-5-metilhexánsav, a továbbiakban (S)-(+)-pregabalin nagytisztaságú előállítására.



(S)-(+)-pregabalin (1)



racém pregabalin (2)

Az (S)-(+)-pregabalin (1) előállítása először az US 5637767 számú szabadalmi leírásban szerepel, amely szerint a racém pregabalint 1,5 molekvivalens (S)-(+)-mandulasavval 3% vizet tartalmazó izopropilalkoholból átkristályosítják, majd tetrahidrofuránban elbontják és az így kinyert nyers (S)-(+)-pregabalint vizes izopropilalkoholból kristályosítva tisztítják. A végtermék előállításához felhasznált racém pregabalin (2) 3,63-, az (S)-(+)-mandulasav 5,43-, az izopropilalkohol 51,0-, a THF 16,3-szoros mennyiségű.

A WO 2009/122215 A1 szabadalmi leírás szerint az (S)-(+)-pregabalin (1) előállításához (R,R)-(+)-borkősavat alkalmaznak 9:1 arányú n-butanol és víz keverékében, a nyers diasztereomer sót átkristályosítják, majd 4:1 arányú izopropilalkohol és víz keverékében N,N-diizopropilaminnal elbontják. A nyers (S)-(+)-pregabalint 3:1 arányú izopropilalkohol és víz keverékéből átkristályosítják. Ennek az eljárásnak a hátránya az igen nagy anyagfelhasználás.

A találmány tárgya eljárás (S)-(+)-pregabalin (1) előállítására úgy, hogy a racém pregabalint (2) vizes oldatban egy királis α -hidroxikarbonsavval vagy α -hidroxikarbonsavak elegyével, adott esetben akirális sav jelenlétében reagáltatjuk, majd a kapott diasztereomer sóból az (S)-(+)-pregabalint (1) felszabadítjuk és kívánt esetben a feldolgozás során a maradék racém pregabalint (2) regeneráljuk.

A racém pregabalint (2) vizes oldatban 0,5-1,0 molekvivalens királis α -hidroxikarbonsavval és 0,5-0,0 molekvivalens másik királis α -hidroxikarbonsavval, adott esetben 0,5-0,0 molekvivalens akirális sav jelenlétében reagáltatjuk.

A találmány szerinti eljárás egyik megvalósítása esetén a racém pregabalint (2) vizes oldatban 0,5-0,9 molekvivalens királis α -hidroxikarbonsavval és 0,5-0,1 molekvivalens másik királis α -hidroxikarbonsavval, adott esetben 0,1-0,5 molekvivalens akirális sav jelenlétében reagáltatjuk.

Az (*S*)-(+)-pregabalin (1) királis savval képzett sóját előnyösen szűréssel elkülönítjük, majd vízből átkristályosítjuk és vizes ammóniumhidroxiddal reagáltatjuk, a kristályos (*S*)-(+)-pregabalint (1) szűrjük, vizes oldatból átkristályosítjuk.

Az (*S*)-(+)-pregabalin (1) királis α -hidroxikarbonsavval képzett sóját előnyösen 1 órai kristályosodás után szűrjük, vízből átkristályosítjuk.

Az (*S*)-(+)-pregabalin (1) királis α -hidroxikarbonsavval képzett sóját 12 órai kristályosodás után szűrjük, vízből kétszer átkristályosítjuk.

A szűréssel kapott anyalúgot 12 órai kristályosodás után szűrjük, az így nyert nyers diasztereomer sót és az előző frakció átkristályosításával nyert anyalúgot egyesítjük, kiegészítjük racém pregabalinnal (2), királis α -hidroxikarbonsavval, akirális savval és a reakciót követően kristályosítjuk az (*S*)-(+)-pregabalint (1) tartalmazó diasztereomer sót.

A nyers diasztereomer sót tartalmazó anyalúgjaival is a fentiek szerint járunk el.

Királis α -hidroxi-karbonsavként előnyösen (*R,R*)-(+)-borkősavat, vagy (*S*)-(+)-mandulasavat használunk.

Akirális savként előnyösen sósavat, benzoesavat, szalicilsavat vagy fenilecetsavat alkalmazunk.

Az átkristályosítással tisztított (*S*)-(+)-pregabalint (1) tartalmazó diasztereomer sót vizes ammóniumhidroxiddal oldódásig melegítjük, a kristályosan kivált (*S*)-(+)-pregabalint (1) szűrővel elkülönítjük.

Az (*S*)-(+)-pregabalint (1) szükség esetén átkristályosítással tisztítjuk.

A fenti termék elkülönítésekor keletkezett anyalúgot sósavval savanyítjuk és a kristályosan kivált (*S*)-(+)-mandulasavat szűrővel elkülönítjük.

A kristályosodás első anyalúgját ammóniumhidroxiddal lúgosítjuk és a kivált racém és (*R*)-(-)-pregabalin keverékét szűrővel elkülönítjük, adott esetben a kapott anyalúggal az eljárást többször megismételjük.

A racém és (*R*)-(-)-pregabalin keveréket vizes oldatban a racém hányaddal ekvivalens oxálsavval és az enantiomerrel ekvivalens sósavval reagáltatjuk, majd a kivált racém pregabalin-oxalátot vizes ammóniumhidroxiddal reagáltatjuk és a kivált racém pregabalint (2) szűrővel elkülönítjük.

Az (*R,R*)-(+)-borkósavval való rezolválás során keletkező anyalúgba ammónium-acetátot oldunk, melynek hatására az ammónium-hidrogén-tartarát mellett az oldatban lévő racém pregabalin (2) is leválik, amit ammónium-hidroxiddal kezelve a racém pregabalin (2) regenerálható és a rezolválási folyamat elejére visszavihető.

Az (*S*)-(+)-pregabalin (1) előállításánál során olyan új eljárást dolgoztunk ki, melyek az (*S*)-(+)-pregabalin (1) előállítását gazdaságossá, könnyen és gyorsan kivitelezhetővé teszik.

Felismertük, hogy az α -hidroxikarbonsavak, mint a borkósav, a mandulasav, a tejsav, a 2-hidroxi-propionsav stb. kizárólag vizes oldatban is alkalmasak az (*S*)-(+)-pregabalin (1) racém vegyületből kiinduló előállításának minden lépésére és műveletére.

Kísérleteink során meglepődve azt tapasztaltuk, hogy ezekkel a rezolváló szerekkel csak a racém pregabalinra (2) számított 0,5-0,9 molekvivalens rezolváló ágenssel is jó

enantiomer elválasztás érhető el, úgy hogy a szükséges sav másik molekvivalens mennyiségét, másik királis vagy akirális savval helyettesítve rezolváló szerként savkeveréket alkalmazva javíthatjuk az enantiomer elválasztást.

A savkeverékek vizes alkohol oldószerkénti alkalmazásakor is igen jó diasztereomer elválasztást eredményeztek.

Savkeverékként (S) -(+)-mandulasav és (R,R) -(+)-borkősav, sósav, benzoesav, szalicilsav, fenilecetsav keverékét alkalmaztunk 1:1 molaránnyal.

Meglepően azt tapasztaltuk, hogy a nyers diasztereomer átkristályosításakor előnyös, ha a vizes oldat más királis, vagy akirális savat is tartalmaz, mint amelyik a diasztereomert alkotja.

Felismertük, hogy a racém vegyület és a rezolváló savkeverék oldataiból a diasztereomer kristályosodásakor kinetikus kontroll lép fel és az (S) -(+)-pregabalin (1) tartalmú diasztereomer só sokkal gyorsabban kristályosodik ki, mint az enantiomerét tartalmazó só. Így a kristályosodás megindulását követően, a szobahőfoknál magasabb hőmérsékletű reakcióelegyet gyorsan leszűrve olyan tiszta diasztereomert kapunk, melyet a hosszabb ideig (12 óra) kristályosodó diasztereomernek csak az átkristályosításával kapunk.

Ugyancsak felismertük, hogy a kinetikus kontroll kihasználása esetén, a kiszűrt diasztereomer anyalúgijából hosszabb ideig (12 óra) kristályosodó második, az előzőnél kevésbé tiszta diasztereomer felhasználható egy újabb rezolválás összemérésénél.

Felismertük, hogy az (S) -(+)-pregabalin (1) tartalmú diasztereomerből az enantiomer vizes ammóniumhidroxiddal felszabadítható.

A rezolválószer: pl. az (S) -(+)-mandulasav jelentős hányada az (S) -(+)-pregabalin (1) vizes ammóniumhidroxidos elkülönítése során visszamaradó anyalúg megsavanyításának hatására kristályosodik és így regenerálható.

Felismertük, hogy a rezolválás során keletkező nyers diasztereomer só kiszűrése után visszamaradó vizes anyalúgból ammóniumhidroxid hatására kristályosodik az a pregabalin enantiomer keverék, amely a nem rezolvált racém hányad mellett az (*R*)-(-)-pregabalin tartalmazza.

Meglepő volt, hogy a racém pregabalin (2) tartalmazó enantiomer keverék racém hányada vizes oldatban ekvivalens oxálsavval reagál és kristályosodik, az elválasztást itt is savkeverék alkalmazása segíti, mert kedvezőbb az oxálsav-sósav keverék.

Előző felismeréseinkből következik, hogy a racém pregabalin oxalátból vizes ammóniumhidroxiddal a nem rezolvált pregabalin jelentős része felszabadítható.

Felismertük azt is, hogy a (*R,R*)-(+)-borkőssavval való rezolválás során keletkező anyalúgba ammónium-acetátot oldunk, akkor abból meglepő módon az ammónium-hidrogén-tartarát mellett az oldatban lévő racém pregabalin (2) is leválik. Ha ezt a keveréket ammónium-hidroxiddal kezeljük, akkor a racém pregabalin (2) regenerálható és a rezolválási folyamat elejére visszavihető.

Eljárásunkat az alábbi példákkal mutatjuk be:

1. Példa:

Bemérünk 1,6 g (0,01 mol) racém pregabalin (2), 0,8 g (0,0053 mol) (*S*)-(+)-mandulasavat és 0,42 cm³ (0,0051 mol) 37%-os sósavat 3 cm³ vízzel hígítva. Az elegyet 70°C-ig melegítjük és beoltjuk, a kristályosodás megindul, a jól kevert reakcióelegyet 10 perc múlva szűrjük, a kapott diasztereomert 2x0,4 cm³ vízzel mossuk.

A kapott (*S*)-(+)-pregabalin (1) tartalmú diasztereomer só tömege: 1,0 g (66,7%), az enantiomer tartalom forgatóképessége: $[\alpha]_D = +10,7$ (c=1, víz)

2. Példa:

Bemérünk 5,0 g (0,0314 mol) racém pregabalin (2), 4,31 g (0,0283 mol) (*S*)-(+)-mandulasavat, 1,55 cm³ 6N HCl-at (0,0031 mol) és 36 cm³ vizet, majd a 60-65°C között kapott oldatot lehűtjük és 40-45°C-on beoltjuk. Ezután tovább hűtjük, és 0-5°C közötti

hőmérsékleten 2 órán át kristályosítjuk, majd leszűrjük. A diasztereomert 2x5 cm³ izopropilalkohollal (0-5°C) mossuk.

A kapott (*S*)-(+)-pregabalin (1) tartalmú diasztereomer só tömege: 3,64 g (74,4%), az enantiomer tartalom forgatóképessége: $[\alpha]_D = +11,8$ (c=1, víz)

3. Példa:

Bemérünk 9,54 g (0,06 mol) racém pregabalint (2), 4,50 g (0,03 mol) (*R,R*)-(+)-borkősavat, 15,0 ml 2N HCl-at (0,03 mol) és 12 cm³ vizet, majd a 58-62°C között kapott oldatot 40-42°C-ra hűtjük és beoltjuk. Ezután tovább hűtjük, és 0-5°C közötti hőmérsékleten 2 órán át kristályosítjuk, majd leszűrjük. A diasztereomert 2x5 cm³ vízzel (0-5°C) mossuk.

A kapott (*S*)-(+)-pregabalin (1) tartalmú diasztereomer só tömege: 5,3 g (57%), az enantiomer tartalom forgatóképessége: $[\alpha]_D = +11,9$ (c=1, víz)

4. Példa:

Bemérünk 1,6 g (0,01 mol) racém pregabalint (2), 1,2 g (0,01 mol) benzoésavat és 1,6 g (0,011 mol) (*S*)-(+)-mandulasavat 12,8 cm³ izopropilalkohol és 0,4 cm³ víz keverékébe, majd az 50°C-on keletkező oldatot beoltjuk és a kristályos diasztereomert leszűrjük.

A kapott (*S*)-(+)-pregabalin (1) tartalmú diasztereomer só tömege: 1,32 g (79,3%), az enantiomer tartalom forgatóképessége: $[\alpha]_D = +11,8$ (c=1, víz).

5. Példa:

Bemérünk 1,6 g (0,01 mol) racém pregabalint (2), 1,4 g (0,01 mol) szalicilsavat és 1,6 g (0,011 mol) (*S*)-(+)-mandulasavat, amit 12,8 cm³ izopropilalkohol és 0,4 cm³ víz keverékében oldunk. Az 50°C-on keletkezett oldatot beoltjuk, a kivált kristályokat szűrjük.

A kapott (*S*)-(+)-pregabalin (1) tartalmú diasztereomer só tömege: 1,08 g (64,9%), az enantiomer tartalom forgatóképessége: $[\alpha]_D = +11,5$ (c=1, víz).

6. Példa:

Bemérünk 1,6 g (0,01 mol) racém pregabalint (2), 1,4 g (0,01 mol) fenilecetsavat és 1,6 g (0,011 mol) (*S*)-(+)-mandulasavat, melyeket 12,8 cm³ izopropilalkoholban és 0,4 cm³ vízben oldunk. Az 50°C-on keletkező oldatot beoltjuk és a kristályos diasztereomert leszűrjük.

A kapott (*S*)-(+)-pregabalin (1) tartalmú diasztereomer só tömege: 1,2 g (72,0%), az enantiomer tartalom forgatóképessége: $[\alpha]_D = +12,1$ ($c=1$, víz).

7. Példa:

Bemérünk 1,6 g (0,01 mol) racém pregabalint (2), 0,8 g (0,0053 mol) (*S*)-(+)-mandulasavat, 0,8 g (0,0053 mol) (*R,R*)-(+)-borkősavat és 3 cm³ vízben oldjuk. A 60°C-os oldatot beoltjuk, majd a kristályos kiválást 40 percnyi állás után leszűrjük, a kapott sót 2x0,4 cm³ vízzel mossuk.

A kapott (*S*)-(+)-pregabalin (1) tartalmú diasztereomer só tömege: 1,08 g (69,0%), az enantiomer tartalom forgatóképessége: $[\alpha]_D = +12,0$ ($c=1$, víz).

8. Példa:

Bemérünk 6,36 g (0,04 mol) racém pregabalint (2), 1,22 g (0,008 mol) (*S*)-(+)-mandulasavat, 4,8 g (0,032 mol) (*R,R*)-(+)-borkősavat és 20 cm³ vízben oldjuk. A 60°C-os oldatot beoltjuk, majd a kristályos kiválást 40 percig szobahőfokon, majd egy órát 0-5°C-on kevertetjük, szűrjük, a kapott sót 2x3 cm³ vízzel mossuk.

A kapott (*S*)-(+)-pregabalin (1) tartalmú diasztereomer só tömege: 4,17 g (67,0%), az enantiomer tartalom forgatóképessége: $[\alpha]_D = +11,8$ ($c=1$, víz).

9. Példa:

Bemérünk 6,36 g (0,04 mol) racém pregabalint (2), 1,83g (0,012 mol) (*S*)-(+)-mandulasavat, 4,2 g (0,028 mol) (*R,R*)-(+)-borkősavat és 20 cm³ vízben oldjuk. A 60°C-os oldatot beoltjuk, majd a kristályos kiválást 40 percig szobahőn, majd egy órán keresztül 0-5°C-on kevertetjük, szűrjük, a kapott sót 2x3 cm³ vízzel mossuk.

A kapott (*S*)-(+)-pregabalin (1) tartalmú diasztereomer só tömege: 3,82 g (61,0%), az enantiomer tartalom forgatóképessége: $[\alpha]_D = +11,3$ ($c=1$, víz).

10. Példa:

Bemérünk 16,0 g (0,10 mol) racém pregabalint (2), 8,0 g (0,053 mol) (*S*)-(+)-mandulasavat és 4,2 cm³ (0,051 mol) 37%-os sósav 30 cm³ vízzel készült oldatában oldjuk. A kapott éles oldatot (70°C) beoltjuk és 20 percen belül megkezdjük a kiválás szűrését. A diasztereomer sót 2x4 cm³ vízzel mossuk.

A kapott (*S*)-(+)-pregabalin (1) tartalmú diasztereomer só tömege: 9,14 g (58,8%), az enantiomer tartalom forgatóképessége: $[\alpha]_D = +11,4$ ($c=1$, víz).

A diasztereomer só anyalúgijából 12 órai kristályosodás után 2,8 g (18%) további diasztereomer só válik ki, az (*S*)-(+)-pregabalin tartalom forgatóképessége: $[\alpha]_D = +9,2$ ($c=1$, víz).

11. Példa:

Bemérünk a 10. példa szerint kapott 2,8 g (0,009 mol) diasztereomer sót 5,6 cm³ víz és 0,146 g (0,004 mol) sósav elegyébe és feloldjuk. Az oldatot (70°C) beoltjuk, majd 15 perc múlva megkezdjük a kristályos kiválás szűrését. A kapott diasztereomer sót 2x0,2 cm³ vízzel mossuk.

A kapott (*S*)-(+)-pregabalin (1) tartalmú diasztereomer só tömege: 1,7 g (60,7%), az enantiomer tartalom forgatóképessége: $[\alpha]_D = +11,6$ ($c=1$, víz).

12. Példa:

Bemérünk 2,8 g (0,009 mol) a 10. példa szerint kapott második, nyers diasztereomer frakciót ($[\alpha]_D = +9,2$ ($c=1$, víz)), 13,2 g racém pregabalint (2), 6,6 g (0,0434 mol) (*S*)-(+)-mandulasavat és 30 cm³ vízben oldott 3,5 cm³ (0,0422 mol) 37%-os sósav hozzáadásával oldatot kapunk, melyet (50°C-on) beoltunk és megkezdjük a kristályok szűrését 15 perc múlva. A diasztereomer sót 2x4 cm³ vízzel mossuk.

A kapott (*S*)-(+)-pregabalin (1) tartalmú diasztereomer só tömege: 9,1 g (58,5%), az enantiomer tartalom forgatóképessége: $[\alpha]_D = +11,5$ ($c=1$, víz).

13. Példa:

Bemérünk 8,35 g (0,0268 mol) (*S*)-(+)-pregabalin*(*S*)-(+)-mandulasav diasztereomer sót, melyet a 10. példa szerint nyertünk ($[\alpha]_D = +11,4$ ($c=1$, víz)). Hozzáadunk 0,4 g (0,0026 mol) (*S*)-(+)-mandulasavat és 20 cm³ vizet, majd oldjuk. A kapott (70°C) oldatot beoltjuk, a kivált kristályok szűrését 15 perc múlva megkezdjük.

A kapott cím szerinti tisztított (*S*)-(+)-pregabalin (1) tartalmú diasztereomer só tömege: 6,74 g (80,7%), az enantiomer tartalom forgatóképessége: $[\alpha]_D = +11,8$ ($c=1$, víz).

14. Példa:

Bemérünk 14,0 g (0,088 mol) racém pregabalint (2), 6,0 g (0,0395 mol) (*S*)-(+)-mandulasavat, 25 cm³ vízben oldott 4,2 cm³ (0,051 mol) 37%-os sósav elegyét és hozzáadjuk a 13. példa szerinti átkristályosítás anyalúgját, valamint a 10. példa szerint kapott 2,32 g (0,0075mol) nyers (*S*)-(+)-pregabalin*(*S*)-(+)-mandulasav só ($[\alpha]_D = +9,2$ ($c=1$, víz)), Az elegyet oldjuk és a kapott (70°C) oldatot beoltjuk. Ezt követően 15 perc múlva megkezdjük a diasztereomer só szűrését. A kapott anyagot 2x4 cm³ vízzel mossuk.

A kapott (*S*)-(+)-pregabalin (1) tartalmú diasztereomer só tömege: 8,9g (57,4%), az enantiomer tartalom forgatóképessége: $[\alpha]_D = +11,3$ ($c=1$, víz).

15. Példa:

Bemérünk 16,0 g (0,10 mol) racém pregabalint (2), 8,0 g (0,053 mol) (*S*)-(+)-mandulasavat és 30 cm³ víz és 4,2 cm³ (0,051 mol) 37%-os sósav elegyét. Az összemérés után 70-80°C-on keverés és melegítés hatására éles oldat keletkezik, melyet keverés és szobahőfokon történő lehűlés közben kristályosítunk (beoltásra (*S*)-(+)-pregabalint alkalmazva). A kristályosodás kb. 15-20 perc alatt befejeződik, miközben keverjük az elegyet. Ezután szobahőfokon (20-25°C-on) 10-12 órán át állni hagyjuk, majd a kivált anyagot szűrjük. A szűrőn maradt diasztereomer só 2x4 cm³ vízzel mossuk.

A kapott (*S*)-(+)-pregabalin (1) tartalmú diasztereomer só tömege (I. só): 12,4 g (79,2%), az enantiomer tartalom forgatóképessége: $[\alpha]_D = +10,9$ ($c=1$, víz).

A kapott nyers I diasztereomer só 20 cm³ vízben 0,4 g (*S*)-(+)-mandulasav hozzáadásával, melegítéssel oldjuk. Az oldatot 70-80°C-on, majd szobahőfokon, keverés közben és beoltás alkalmazásával lehűlni hagyjuk. Ezt követően kb. 2 órai állás után a kivált anyagot szűrjük, és 2x4 cm³ vízzel mossuk.

A kapott (*S*)-(+)-pregabalin (1) tartalmú II. diasztereomer só tömege: 11,9 g (76,0%), az enantiomer tartalom forgatóképessége: $[\alpha]_D = +12,4$ ($c=1$, víz)

A kapott átkristályosított II diasztereomer sóval az átkristályosítást 15 cm³ vízből az előzőek szerint megismételjük.

A kétszer átkristályosított (*S*)-(+)-pregabalin*(*S*)-(+)-mandulasav III só tömege 9,2 g (58,8%), az enantiomer tartalom forgatóképessége: $[\alpha]_D = +12,2$ ($c=1$, víz).

16. Példa:

A 15. példa szerinti II. és III. sók anyalúgkait egyesítjük és hozzáadunk 14,4 g (0,091 mol) racém pregabalint (2), 6,9 g (0,045 mol) (*S*)-(+)-mandulasavat, majd 3,6 cm³ (0,044 mol) 37%-os sósavat. Ezután a 15. példa szerint járunk el.

A kapott I. (*S*)-(+)-pregabalin*(*S*)-(+)-mandulasav só tömege 12,1 g (77, 8%), az enantiomer tartalom forgatóképessége: $[\alpha]_D = +11,3$ (c=1, víz).

17. Példa:

Bemérünk 36,0 g (0,226 mol) racém pregabalint, 35,0 g (0,233 mol) (*R,R*)-(+)-borkősavat és 180 cm³ vizet, majd a 48-52°C között kapott oldatot 30 perc alatt 20-22°C-ra lehűtjük és beoltjuk. Ezután 30 perc alatt 5°C-ra hűtjük, és 0-5°C közötti hőmérsékleten 2 órán át kristályosítjuk, majd leszűrjük. A diasztereomert 2x35 cm³ acetonnal (0-5 °C) mossuk.

A kapott (*S*)-(+)-pregabalin (1) tartalmú diasztereomer só tömege: 24,7 g (70,4%), az enantiomer tartalom forgatóképessége: $[\alpha]_D = +11,5$ (c=1, víz).

18. Példa:

Bemérünk a 17. példa szerint előállított (*S*)-(+)-pregabalin*(*R,R*)-(+)-borkősav diasztereomer sóból 21,63 g (0,07 mol)-ot, 1,05 g (0,0007 mol) (*S*)-(+)-mandulasavat és 60,5 cm³ izopropilalkohol és 2,5 cm³ víz elegyében 60-65°C-on oldjuk. Az oldatot 30 perc alatt 20-25°C-ra hűtjük és 1 óra múlva, újabb 30 perc alatt 0-5°C-ra tovább hűtjük, majd 1 óra elteltével szűrjük, 2x20 cm³ izopropilalkohollal mossuk.

A kapott (*S*)-(+)-pregabalin tartalmú diasztereomer só tömege: 19,5 g (90,2%), az enantiomer tartalom forgatóképessége: $[\alpha]_D = +12$ (c=1, víz).

19. Példa:

Bemérünk 18,0 g (0,058 mol) a 18. példa szerint készült (*S*)-(+)-pregabalin*(*R,R*)-(+)-borkősav sót, 24 cm³ vizet és 13,0 cm³ 25%-os ammóniumhidroxid oldatot adunk hozzá. Az elegyet 60-65°C-ig melegítjük, majd 0-5°C körüli hőmérsékletre hűtjük és 1 óra múlva a kiválást leszűrjük 2x3,5 cm³ víz és 3,5 cm³ ammóniumhidroxid (25%-os) elegyével mossuk.

A kapott (*S*)-(+)-pregabalin (1) tömege: 7,51 g (81,1%), az enantiomer tartalom forgatóképessége: $[\alpha]_D = +11,9$ (c=1, víz).

20. Példa:

Bemérünk 13,36 g (0,089 mol) a 18. példa szerint készült (S)-(+)-pregabalin*(R,R)-(+)-borkősav só, 32 cm³ vizet és 7,2 cm³ 25%-os ammóniumhidroxid oldatot adunk hozzá. Az elegyet 60-65°C-ig melegítjük, majd 0-5°C körüli hőmérsékletre hűtjük és 1 óra múlva a kiválást leszűrjük 2x7,0 cm³ vízzel mossuk.

A kapott (S)-(+)-pregabalin (1) tömege: 4,65 g (81,1%), az enantiomer tartalom forgatóképessége: $[\alpha]_D = +12,2$ (c=1, víz).

Az anyalúgból egy óra múlva újabb anyag szűrhető ki, melynek száraz tömege: 0,28g, a forgatóképessége: $[\alpha]_D = 0,2$ (c=1, víz).

21. Példa:

Bemérünk 7,3 g (0,046 mol) (S)-(+)-pregabalint és 43,8 cm³ izopropilalkohol 29,2 cm³ vízzel készült elegyét adjuk hozzá, majd forrásig melegítjük, szűrjük. Az oldatot 1 óra alatt 0-5°C-ig lehűtjük, majd szűrjük, 2x7,0 cm³ izopropilalkohollal mossuk.

A kapott (S)-(+)-pregabalin (1) tömege: 6,05 g (82,9%). ee:100%.

22. Példa:

A 15. vagy 16. példa szerint kapott 18,4 g (0,059 mol) (S)-(+)-pregabalin*(S)-(+)-mandulasav (III) só, használunk fel. A III. sóból 6,1 g-ot 10 cm³ víz és 10 cm³ cc. ammóniumhidroxid elegyében forrásig melegítve oldat keletkezik.

Szobahőfokon (20-22°C) lehűlni hagyjuk, majd a kiválást 2 órai állás után leszűrjük, 3x1 cm³ vízzel mossuk, szárítjuk.

A kapott (S)-(+)-pregabalin (1) tömege: 2,2 g, $[\alpha]_D = +11,5$ (c=1, víz).

Az anyalúghoz újabb 6,1g III só, adunk és 3 cm³ cc. ammóniumhidroxidot, majd forrásig melegítjük és az éles oldattal az előzőek szerint járunk el.

A kapott (S)-(+)-pregabalin (1) tömege: 3,0 g $[\alpha]_D = +11,5$ (c=1, víz).

Az anyalúghoz ismét 6,1 g III sóval és 3 cm³ cc. ammóniumhidroxiddal forrásig melegítjük és az éles oldattal az előzőek szerint járunk el.

A kapott (S)-(+)-pregabalin (1) tömege: 2,8 g $[\alpha]_D = +10,9$ (c=1, víz).

A 18,4 g diasztereomer sóból 8,0 g (S)-(+)-pregabalint különítettünk el, a termelés 85,5%.

23. Példa:

A 22. példában ismertetett (S)-(+)-pregabalin (1) elkülönítése során visszamaradó anyalúg 8,9 g (S)-(+)-mandulasavat tartalmaz. Az anyalúgot 20 cm³ cc. (37%-os) sósavval savanyítjuk és a kivált kristályokat 2 órai szobahőfokon történő állás után szűrjük, 2x3 cm³ 10%-os sósavval mossuk, levegőn szárítjuk.

A regenerált (S)-(+)-mandulasav tömege: 6,1 g (68,2%), $[\alpha]_D = +151,4$ (c=1, víz).

24. Példa:

A 15. példa szerint járunk el és az I diasztereomer só anyalúgját 8 cm³ cc. ammóniumhidroxiddal elkeverjük, majd szobahőfokon (20-22°C-on) 2 órát állni hagyjuk. A kivált kb. 4 g (R)-(-)-pregabalin felesleget tartalmazó 8,5 g enantiomer keveréket szűréssel elkülönítjük, szárítjuk. A 8,5 g keveréket 2,6 g oxálsav dihidráttal és 1,1 cm³ cc. (37%-os) sósavat tartalmazó 18 cm³ vízzel melegen (kb. 80°C-on) oldunk. A kapott oldat opálos, szobahőfokon 30 percig állni hagyjuk, leszűrjük. Az oxalátot 2x4 cm³ vízzel mossuk, majd 20 cm³ víz és 10 cm³ cc. ammóniumhidroxid elegyében melegen oldjuk. 45 percig szobahőfokon állni hagyjuk, majd leszűrjük (6 cm³ vízzel az anyagot szuszpendáljuk, leszívátjuk és 2 cm³ vízzel mossuk).

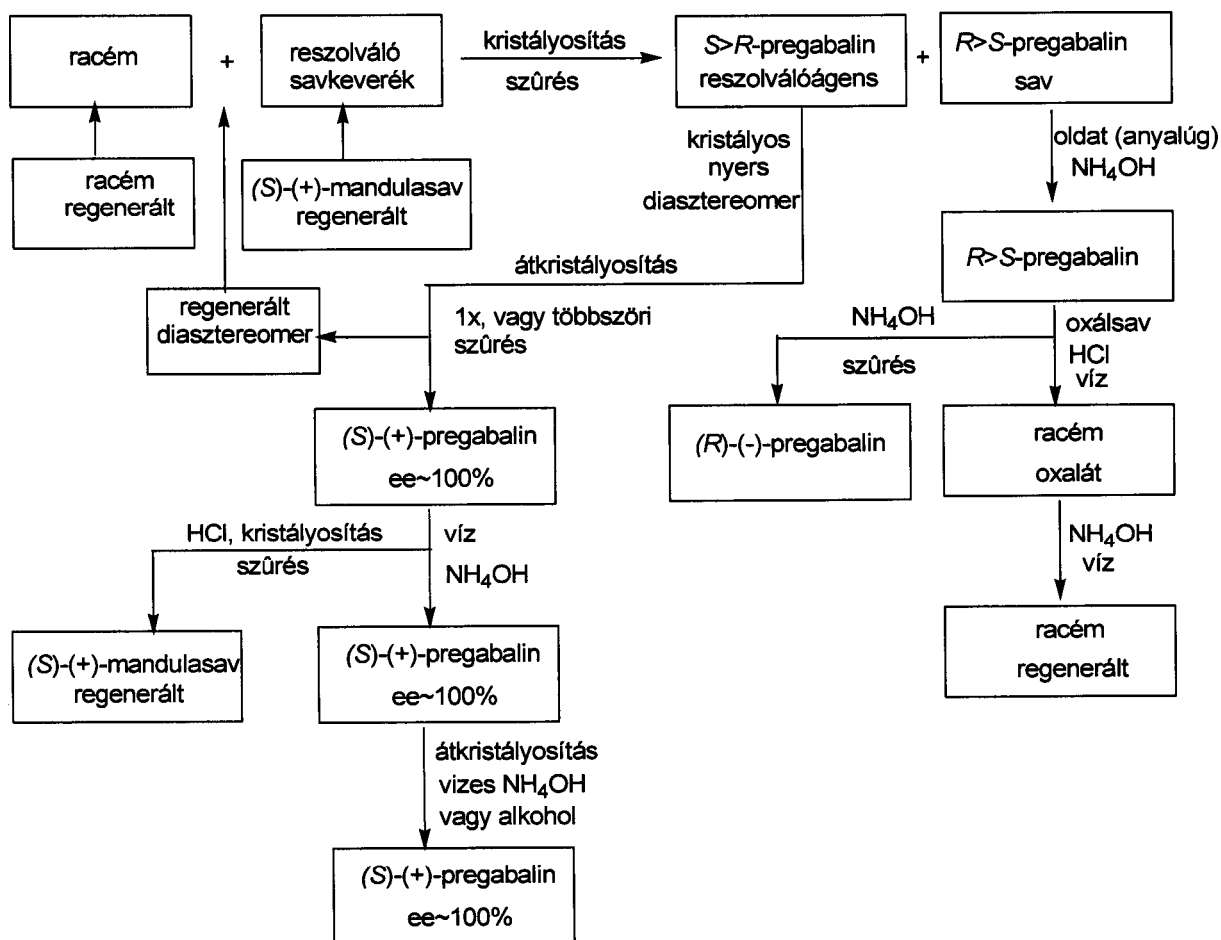
A kapott regenerált racém pregabalin (2) tömege: 3,52 g, forgatóképessége $[\alpha]_D = 0$.

25. Példa:

A 17. példa anyalúgját vákuumban 190 g-ra pároljuk be, majd hozzáadunk 15,0 g ammónium acetátot. Az elegyet forrásig melegítjük, majd visszahűtjük. Jeges-vízben egy órát kevertetjük, szűrjük, 10 cm³ vízzel mossuk.. A 43,0 g nedves anyagot 40 cm³ 25%-os ammónium-hidroxid és 40 cm³ víz elegyében 65-70°C-on 15 percig kevertetjük, lehűtjük, jeges-vízben egy órát kevertetjük, szűrjük, 10 cm³ vízzel mossuk, szárítjuk.

A kapott racém pregabalin (2) tömege: 9,23 g, forgatóképessége: $[\alpha]_D = 0,2$ (c=1, víz).

Ez az elméletileg visszanyerhető racém hányad 83%-a.



Az (S)-(+)-pregabalin rezolválása az eljárásunk szerint.

RACÉM Racém pegabalin

REG. Regenerált vegyület

RESZ. SAV (S)-(+)- mandulasav -, (R,R)-(+)-borkősav és sősav, fenilecetsav, benzoesav, KEVERÉK szalicilsav olyan keverékei, melyek legalább az egyik királis savat 0,5 molekvivalens mennyiségben tartalmazzák.

RESZ. ÁG. Az alkalmazott királis α -hidroxisav

DIASZT. Az (*S*)-(+)-pregabalin . α -hidroxisav diasztereomer sója

NYERS DIASZT. A só enantiomertisztasága $< 100\%$

IGÉNYPONTOK:

1. Eljárás (*S*)-(+)-pregabalin (1) előállítására azzal jellemezve, hogy a racém pregabalint (2) vizes oldatban egy királis α -hidroxikarbonsavval vagy királis α -hidroxikarbonsavak elegyével, adott esetben egy akirális sav jelenlétében reagáltatjuk, majd a kapott diasztereomer sóból az (*S*)-(+)-pregabalint (1) felszabadítjuk és kívánt esetben a feldolgozás során a maradék racém pregabalint (2) regeneráljuk.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a racém pregabalint (2) vizes oldatban 0,5-1,0 molekvivalens királis α -hidroxikarbonsavval és 0,5-0,0 molekvivalens másik királis α -hidroxikarbonsavval, adott esetben 0,5-0,0 molekvivalens akirális sav jelenlétében reagáltatjuk.
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a racém pregabalint (2) vizes oldatban 0,5-0,9 molekvivalens királis α -hidroxikarbonsav és 0,5 - 0,1 molekvivalens másik királis α -hidroxikarbonsav, adott esetben 0,1-0,5 molekvivalens akirális sav jelenlétében reagáltatjuk.
4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az (*S*)-(+)-pregabalin (1) királis α -hidroxikarbonsavval képzett sóját szűréssel elkülönítjük, majd vízből átkristályosítjuk és vizes ammóniumhidroxiddal reagáltatjuk, a kristályos (*S*)-(+)-pregabalint (1) szűrjük, vizes oldatból átkristályosítjuk.
5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az (*S*)-(+)-pregabalin (1) királis α -hidroxikarbonsavval képzett sóját 1 órai kristályosodás után szűrjük, vízből átkristályosítjuk.
6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az (*S*)-(+)-pregabalin királis α -hidroxikarbonsavval képzett sóját 12 órai kristályosodás után szűrjük, vízből kétszer átkristályosítjuk.

7. Az 5. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a szűréssel kapott anyalúgot 12 órai kristályosodás után szűrjük, az így nyert diasztereomer sót és az előző frakció átkristályosításával nyert anyalúgot egyesítjük, kiegészítjük racém pregabalinnal (2), királis α -hidroxikarbonsavval, akirális savval és a reakciót követően kristályosítjuk az (S)-(+)-pregabalint (1) tartalmató diasztereomer sót.
8. Az 4. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az átkristályosítások nyers diasztereomer sót tartalmazó anyalúgjaival a 7. igénypont szerint járunk el.
9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy királis α -hidroxi-karbonsavként (R,R)-(+)-borkősavat, vagy (S)-(+)-mandulasavat használunk.
10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy akirális savként sósavat, benzoetsavat, szalicilsavat vagy fenilecetsavat használunk.
11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az átkristályosítással tisztított (S)-(+)-pregabalint (1) tartalmazó diasztereomer sót vizes ammóniumhidroxiddal oldódásig melegítjük, a kristályosan kivált (S)-(+)-pregabalint (1) szűréssel elkülönítjük.
12. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az (S)-(+)-pregabalint (1) szükség esetén átkristályosítással tisztítjuk.
13. Az 11. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a kapott termék elkülönítésekor keletkezett anyalúgot sósavval savanyítjuk és a kristályosan kivált (S)-(+)-mandulasavat szűréssel elkülönítjük, adott esetben a kapott anyalúggal az eljárást többször megismétljük.
14. Az 4. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a kristályosodás első anyalúgját ammóniumhidroxiddal lúgosítjuk és a kivált racém és (R)-(-)-pregabalin keverékét szűréssel elkülönítjük.

15. A 3. vagy 14. igénypontok szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a kapott racém és (*R*)-(-)-pregabalin keveréket vizes oldatban a racém hányaddal ekvivalens oxálsavval és az enantiomerrel ekvivalens sósavval reagáltatjuk, majd a kivált racém pregabalin-oxalátot vizes ammóniumhidroxiddal reagáltatjuk és a kivált racém pregabalint (2) szűréssel elkülönítjük.
16. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az (*R,R*)-(+)-borkósavval való rezolválás során keletkező anyalúgba ammónium-acetátot oldunk, melynek hatására az ammónium-hidrogén-tartarát mellett az oldatban lévő racém pregabalin (2) leválik, amelyet ammónium-hidroxiddal kezelve a racém pregabalinná (2) alakítunk.