

Настоящее изобретение относится к способу удаления тяжелых металлов из органических соединений путем обработки цистеином или N-ацилцистеином и, более конкретно, оно относится к способу удаления тяжелых металлов из растворов органических соединений в растворителях, не смешивающихся с водой.

Тяжелые металлы, чаще всего палладий и никель, широко используются в способах промышленного синтеза для приготовления соединений, применимых в различных областях.

Из-за легкого образования комплексов наиболее обычным неблагоприятным ограничением для использования этих тяжелых металлов является то, что они часто остаются в соответствующих количествах в органических соединениях.

Это приводит к уменьшению чистоты соединения и к последующей необходимости удаления тяжелых металлов из соединения.

Необходимость удаления тяжелых металлов имеет особое значение, когда соединение, содержащее большое количество металлов, является фармакологически активным соединением или промежуточным соединением для приготовления фармакологически активного соединения.

Фактически для фармацевтически полезных соединений содержание тяжелых металлов должно быть чрезвычайно низким не только по причинам чистоты соединения, но также по очевидным причинам терапевтической безопасности.

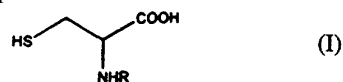
Актуальность проблемы загрязнения тяжелыми металлами, в частности палладием, в химико-фармацевтической промышленности особо отмечается Maryanoff C.A. et al. в главе 18, озаглавленной "Catalysis from Perspective of an Organic Chemist: Common Problems and Possible Solutions", опубликованной в книге *Chemistry & Industry (Dekker) 1988,33 (Catal. Org. React.) 359-79*.

Например, ссылаясь на синтез соединения, известного как McN-5691, авторы сообщают о нескольких попытках проведенных для того, чтобы удалить высокое содержание палладия (таблица III на стр. 374). Результаты были отрицательными, и проблема решалась только при полном изменении схемы синтеза (фиг. 14 на стр. 376).

В настоящее время мы нашли, что также соответствующие количества тяжелых металлов можно просто и эффективно удалять из органических соединений путем обработки растворов этих органических соединений цистеином или N-ацилцистеином.

Следовательно, целью настоящего изобретения является способ удаления тяжелых металлов из органических соединений, характеризующийся тем, что раствор органического соединения в растворителе, не смешивающемся с

водой, обрабатывается производным цистеина формулы



где

R представляет атом водорода, линейную или разветвленную C₁-C₆ ацильную группу или бензоильную группу.

Целью способа настоящего изобретения является легкая промышленная применимость, и способ позволяет эффективно удалять тяжелые металлы и в частности палладий.

Соединения формулы I известны или они могут быть легко приготовлены известными способами в виде конкретных примеров, включающих цистеин, N-ацетилцистеин, N-бензоилцистеин, N-пивалоилцистеин и N-пропионилцистеин.

Предпочтительно, цистеин или N-ацетилцистеин, еще более предпочтительно N-ацетилцистеин, используются в способе настоящего изобретения.

Количество производного цистеина формулы I, которое будет использоваться, зависит от количества тяжелого металла, которое будет удаляться, но оно является, по крайней мере, эквимолярным по отношению к тяжелому металлу.

Обычно используется молярное количество соединения I от 1:1 до 100:1 по отношению к содержанию тяжелого металла.

Предпочтительно используется молярное отношение соединения I:тяжелый металл от 5:1 до 15:1.

Органическое соединение, содержащее примесь тяжелого металла, должно быть растворено в растворителе, не смешивающемся с водой, или в смеси растворителей, из которых, по крайней мере, один является не смешивающимся с водой.

Выбор подходящего органического растворителя или смеси растворителей зависит исключительно от характеристик растворимости соединения, которое будет очищаться.

Примерами этих растворителей являются толуол, ксилол, метилхлорид, хлорбензол, 1,2-дихлорбензол и алифатические углеводороды, такие как гексан, обязательно в смеси с апротонными биполярными растворителями такими как диметилсульфоксид, тетрагидрофуран и ацетонитрил.

Соединение формулы I можно использовать так, чтобы оно находилось в виде порошка, или более предпочтительно, будучи растворенным в воде, оно представляло водный раствор.

Когда оно используется как порошок, удаленные тяжелые металлы выводятся путем фильтрации.

Когда оно используется как водный раствор, концентрация водного раствора соедине-

ния формулы I находится обычно между 5 и 70 вес/вес.%.

С практической точки зрения, использование концентрированных растворов, предпочтительно при концентрациях между 20 и 60 вес/вес.% является предпочтительным.

Водный раствор соединения формулы I может готовиться отдельно с тем, чтобы проводить обработку для удаления тяжелых металлов путем промывки раствора, содержащего органическое соединение, водным раствором соединения формулы I.

Альтернативно, соответствующее количество соединения формулы I и необходимое количество воды можно добавлять отдельно к раствору органического соединения, которое будет очищаться.

Когда органическое соединение растворяется в смеси растворителей, включающих воду, обработка по удалению может просто проводиться путем добавления соответствующего количества соединения формулы I непосредственно к раствору органического соединения.

Путем разделения фаз, тяжелый металл остается в водной фазе, вероятно в форме комплекса с соединением формулы I, в то время как органическое соединение остается в растворе в органической фазе.

Время обработки может изменяться, но, в основном, наблюдается увеличение количества удаленного тяжелого металла, когда время обработки увеличивается.

Аналогичным образом, когда время обработки и молярное отношение соединения формулы I остается тем же самым, наблюдается увеличение количества удаленного тяжелого металла, когда увеличивается температура обработки.

В основном, способ удаления тяжелых металлов согласно настоящему изобретению осуществляется при температуре между величиной комнатной температуры и температурой флегмы смеси, предпочтительно между 20 и 60°C.

В зависимости от их начального содержания, желаемые низкие величины содержания тяжелых металлов могут достигаться после одной обработки или после большего количества обработок согласно способу настоящего изобретения.

Кроме того, мы нашли, что эффективность обработки для удаления тяжелых металлов согласно способу настоящего изобретения можно также увеличивать проведением конечной промывки водным раствором основания.

Соответствующие растворы основания являются водными растворами аммиака, водными растворами аминов, таких как триэтиламин, и водными растворами неорганических оснований, таких как карбонаты, бикарбонаты и гидроксиды натрия или калия.

Предпочтительно используется водный 30%-ный раствор аммиака, который непосред-

ственно добавляется в конце обработки водным раствором соединения I, то есть до разделения фаз.

Как уже подчеркивалось, способ настоящего изобретения является пригодным для удаления ряда тяжелых металлов, которые обычно используются как реагенты, таких как олово, палладий и других металлов, которые могут удерживаться как примеси в форме комплексов с органическими соединениями. Предпочтительным вариантом способа настоящего изобретения является удаление палладия.

Фактически палладий широко используется в процессах органического синтеза, особенно в качестве катализатора.

Для общей ссылки на использование палладия, смотрите, например, Jiro Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, John Wiley & Sons (1995).

Как уже подчеркивалось, палладий также является тяжелым металлом, который более часто остается в качестве трудно удаляемой примеси в органических соединениях.

Предпочтительный способ удаления палладия посредством обработки водным раствором N-ацетилцистеина является многосторонним и применимым для ряда органических соединений.

Например, способ настоящего изобретения доказал, что он является особенно эффективным при удалении больших количеств палладия, присутствующих в гетероарилфенилаланинах, приготовленных путем реакции сочетания производного фенилаланина с гетероарил-цинк галлоидным соединением в присутствии катализатора на основе палладия (0) (Международные патентные заявки за номером PCT/EP97/07024 и за номером PCT/EP98/00126 под именем настоящего Заявителя, поданные 12 декабря 1997 г. и 12 января 1998 г., соответственно).

Способ настоящего изобретения доказал, что он является одинаково эффективным при удалении палладия, присутствующего в качестве примеси, из промежуточных соединений для синтеза дифлунизала и из промежуточных соединений для синтеза 5,8-дигидро-2,4-диметил-8-[(2'-(1H-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]метил]пиридо[2,3-д]пиримидин-7(6H)-она, приготовленных с помощью реакции сочетания в присутствии катализаторов на основе палладия (0) согласно способам, описанным в Европейской патентной заявке 0 494 419 (Zambon Group S.p.A) и в патентной заявке WO 96/40684 (American Home Products Corporation), соответственно.

Особенно предпочтительным вариантом способа настоящего изобретения является следующий.

Раствор органического соединения, содержащего палладий, нагревается до температуры между 20 и 60°C и к нему добавляют водный раствор N-ацетилцистеина.

Спустя несколько часов, смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют 30%-й раствор аммиака при перемешивании в течение нескольких минут.

Фазы разделяют и очищенное соединение удаляют из органической фазы.

Для лучшей иллюстрации настоящего изобретения теперь даются следующие примеры.

Для определения остаточного палладия использовали метод атомной абсорбции, рассчитывая содержание палладия в ppm (м.д.) по отношению к органическому соединению.

Пример 1.

Бромэтан (1,33 г; 0,0122 моля) добавляли к смеси тетрагидрофурана (18,2 мл), толуола (18,2 мл) и магния (1,76 г; 0,0724 моля). Температура поднималась вплоть до 60°C и смесь охлаждали до 35°C и добавляли 2-бромтиазол (10 г; 0,061 моля) в течение 1,5 ч.

Смесь выдерживали при перемешивании в течение 1 ч, охлаждали и добавляли к суспензии безводного хлористого цинка (16,4 г; 0,12 моля) в тетрагидрофуране (36,4 мл), сохраняя при температуре ниже 40°C.

Смесь выдерживали при перемешивании в течение 1 ч, затем нагревали до 50°C и добавляли метиловый эфир N-(трет-бутоксикарбонил)-4-иод-L-фенилаланина (19,1 г; 0,047 моля) и, затем, палладий ацетат (0,15 г; 0,67 ммоль) и трифенилфосфин (0,36 г; 1,37 ммоль).

Смесь выдерживали при перемешивании в течение 1,5 ч, суспензию охлаждали до 30°C и выливали в воду (45 мл), толуол (30 мл) и 2N раствор соляной кислоты (10 мл).

Фазы разделяли и органическую фазу (содержащую 3400 ppm палладия) промывали водой (20 мл) и добавляли раствор N-ацетилцистеина (5 г) и воды (20 мл). Суспензию выдерживали при перемешивании при 50°C в течение 1 ч.

После охлаждения при 25°C, добавляли 28%-й раствор аммиака (25 мл). Фазы разделяли (остаточное содержание палладия составляло 800 ppm).

Повторяли промывку N-ацетилцистеином и раствором аммиака. Органическую фазу удаляли в вакууме до получения остатка. Содержание палладия в остатке составляло 550 ppm.

Пример 2.

Смесь тетрагидрофурана (11 мл), толуола (5 мл) и цинка (1,56 г; 0,0238 моля) нагревали в колбе с обратным холодильником и добавляли 2-бромтиазол (3,6 г; 0,022 моля) в течение 1,5 ч. Смесь выдерживали с перемешиванием при нагревании с обратным холодильником в течение 1 ч и охлаждали при 50°C. Добавляли метиловый эфир N-формил-4-иод-L-фенилаланина (5,8 г; 0,0174 моля) и, затем, палладий ацетат (0,035 г; 0,15 ммоль) и трифенилфосфин (0,092 г; 0,35 ммоль).

Смесь выдерживали при перемешивании в течение 1 ч, суспензию охлаждали до 30°C и

выливали в воду (10 мл). Добавляли уксусную кислоту (0,5 мл) и фазы разделяли.

Органическую фазу удаляли в вакууме до получения остатка и остаток (содержащий 3290 ppm палладия) растворяли в хлористом метиле (25 мл). Добавляли раствор N-ацетилцистеина (0,8 г) в воде (1,8 мл). Суспензию выдерживали при перемешивании при 30°C в течение 1 ч.

После охлаждения до 25°C, добавляли 28%-й раствор аммиака (3 мл) и воду (10 мл). Фазы разделяли и повторяли промывку N-ацетилцистеином и раствором аммиака (остаточное содержание палладия составляло 1100 ppm). Повторяли промывку N-ацетилцистеином в третий раз и органическую фазу удаляли в вакууме до получения остатка. Содержание палладия в остатке составляло 360 ppm.

Пример 3.

В реактор объемом 250 куб.см с наружной рубашкой, термометром, обратным холодильником и механической мешалкой, в атмосфере азота, загружали кристаллизованный 8-[2'-(3-трет-бутил-2Н-тетразол-5-ил)-бифенил-4-илметил]-2,4-диметил-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-д]-пиримидин-7-он (20,0 г; 0,0428 моля; содержание Pd=777 ppm) и толуол (87,1 г).

Конечный раствор нагревали до 40°C при перемешивании. Добавляли раствор, приготовленный из N-ацетилцистеина (1,2 г; 7,36 ммоль) и воды (10 г).

После 24 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 30%-й раствор аммиака (4,0 г).

Смесь выдерживали при перемешивании в течение 30 мин до разделения фаз.

Содержание Pd оценивали в растворе толуола при следующем результате: Pd<16 ppm.

Пример 4.

Повторяли процедуру, описанную в примере 3, но заменяя N-ацетилцистеин цистеином.

Содержание Pd довели от начального содержания равного 777 ppm до величины 31 ppm.

Пример 5.

В реактор объемом 2 л с наружной рубашкой, клапаном в нижней части реактора, термометром, обратным холодильником и механической мешалкой загружали при комнатной температуре и в атмосфере азота органический раствор, содержащий 8-[2'-(3-трет-бутил-2Н-тетразол-5-ил)-бифенил-4-илметил]-2,4-диметил-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-д]-пиримидин-7-он с концентрацией 18% (20 г; 0,0428 моля; содержание Pd=777 ppm) в смеси толуола и тетрагидрофурана (1240 г, соответствующие 0,477 молям органического соединения; содержание Pd 3700 ppm).

Внутреннюю температуру довели до 60°C и, при перемешивании, добавляли N-ацетилцистеин (15,7 г; 0,0962 молей) и воду (8,0 г).

Смесь выдерживали при перемешивании при 60°C в течение 8 ч, затем охлаждали до 35-40°C и добавляли воду (48,7 г) и раствор 30%-го аммиака (56,7 г; 0,99 моля).

Смесь выдерживали при перемешивании в течение 30 мин при температуре 40°C, затем перемешивание останавливали и смесь оставляли в покое в течение 15 мин.

Фазы разделяли обработкой при 40°C и содержание палладия непосредственно оценивали из органического раствора (390 ppm).

Пример 6.

В сухой реактор объемом 250 куб.см, загружали в потоке азота магниевую стружку (9,9 г; 0,406 молей), тетрагидрофуран (60 г) и толуол (60 г).

Смесь нагревали до 70°C. К смеси добавляли 4-броманизол (7,5 г; 0,04 моля) и, затем, 1,2-дибромэтан (0,3 г; 0,0016 молей).

Спустя 15 мин наблюдали увеличение внутренней температуры вплоть до 83°C, выделение газа и появление зеленого цвета в реакционной смеси.

Затем, также медленно добавляли 4-броманизол (67,4 г; всего 0,36 моля), поддерживая температуру между 70 и 75°C. По окончании добавления реакционную смесь выдерживали при перемешивании при 74°C в течение 5 ч. В конце этого периода раствор, содержащий реактив Гриньяра, фильтровали.

Тем временем в реактор объемом 500 мл загружали в потоке азота 2,4-дифторбромбензол (73,4 г; 0,380 молей), ацетат палладия (0,256 г; 0,00114 моля) и трифенилфосфин (1,2 г; 0,00457 молей).

После нагревания до 90°C и выдерживания реакционной смеси при перемешивании, добавляли по каплям в течение 4 ч раствор, содержащий реактив Гриньяра.

В процессе добавления внутреннюю температуру поддерживали ниже 107°C.

По окончании добавления реакционную смесь выдерживали при перемешивании при 95°C в течение дальнейших 5 ч, затем охлаждали до 85°C, и добавляли воду (80 г) при одновременной отгонке тетрагидрофурана.

Реакционную смесь подкисляли раствором 37%-ной соляной кислоты (4,1 г) перед проведением разделения фаз.

Органическую фазу (152 г) разделяли, после разбавления толуолом (100,0 г), на две порции по 125 г каждая, одну порцию обрабатывали N-ацетилцистеином (1,12 г) и водой (0,60 г) при 60°C в течение 8 ч, в то время как другую

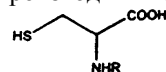
порцию обрабатывали водой (0,60 г) при 60°C в течение 8 ч для того, чтобы получить сравнительные данные.

По окончании обработки, две разные порции охлаждали до 40°C и промывали 15%-м раствором аммиака (8 г).

Органический раствор, обработанный N-ацетилцистеином, имел содержание палладия, равное 50 ppm (3,5% начального содержания) в то время, как сравниваемый раствор имел содержание палладия, равное 965 ppm (68,9% начального содержания).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ удаления тяжелых металлов из органических соединений, отличающийся тем, что раствор органического соединения в растворителе, не смешивающемся с водой, обрабатывается производным цистеина формулы



где R представляет атом водорода, линейную или разветвленную C₁-C₆ ацильную группу или бензоильную группу.

2. Способ по п.1, где молярное соотношение производного цистеина и тяжелого металла составляет от 1:1 до 100:1.

3. Способ по п.2, где молярное соотношение находится между 5:1 и 15:1.

4. Способ по п.1, где в качестве производного цистеина используют N-ацетилцистеин.

5. Способ по п.1, где используют водный раствор производного цистеина.

6. Способ по п.5, где концентрация водного раствора находится между 5 и 70% вес/вес.

7. Способ по п.1, где растворитель выбирается из толуола, ксилола, метилхлорида, хлорбензола, 1,2-дихлорбензола и алифатических углеводов необязательно в смеси с апротонными биполярными растворителями.

8. Способ по п.1, также включающий обработку водным раствором основания.

9. Способ по п.8, где водный раствор основания является водным раствором аммиака.

10. Способ удаления тяжелых металлов из органических соединений, отличающийся тем, что раствор органического соединения в растворителе, не смешивающемся с водой, обрабатывают вначале водным раствором N-ацетилцистеина и затем водным раствором аммиака.

11. Способ по п.10, используемый для удаления палладия.

