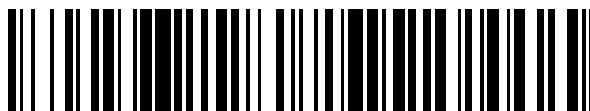


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 050**

51 Int. Cl.:

C07C 277/08 (2006.01)

C07C 279/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.09.2016** **PCT/KR2016/009981**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.03.2017** **WO17043842**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2016** **E 16844660 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2019** **EP 3348543**

54 Título: **Método para preparar D-arginina**

30 Prioridad:

08.09.2015 KR 20150127203

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.07.2020

73 Titular/es:

AMINOLOGICS CO., LTD. (100.0%)
3F Samoh Bldg., 151 Yeoksam-ro, Gangnam-gu
Seoul 06244, KR

72 Inventor/es:

BYUN, IL-SUK;
LEE, JUNG-HO;
GA, HYE-LIM y
KIM, WON-SUP

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 774 050 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para preparar D-arginina.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método de preparación de D-arginina, y más particularmente a un método de preparación de D-arginina de una manera en la que la DL-arginina se resuelve ópticamente mediante la utilización de ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico como agente de resolución óptica seguido de la hidrólisis.

10

Antecedentes de la técnica

La D-arginina es un ingrediente que se utiliza esencialmente en la producción de medicamentos, tales como desmopresina, para el tratamiento de la enuresis nocturna; icatibant, para el tratamiento del angioedema hereditario, y velcalcetide, para el tratamiento del hiperparatiroidismo.

15

Las técnicas convencionales de preparación de D-arginina pueden clasificarse generalmente en dos tipos: uno que es un procedimiento de reacción de resolución óptica biológico que utiliza un enzima, y otro que es un procedimiento de reacción de resolución óptica químico que utiliza un ácido orgánico quiral.

20

La preparación de D-arginina mediante una reacción de resolución óptica biológica incluye obtener selectivamente D-acetil-arginina a partir de DL-acetil-arginina mediante una reacción de resolución óptica utilizando un enzima y después hidrolizar la D-acetil-arginina, tal como es bien conocido [Archives of Biochemistry Biophysics, 39, 108, (1952); Archives of Biochemistry Biophysics, 60, 496, (1956); The Journal of Biochemistry, 45(9), 687, (1958)], aunque resulta problemático debido al gran número de etapas de procesamiento y el requisito de hidrólisis de la D-acetil-arginina, obtenida mediante una reacción de resolución óptica, que es la etapa clave, en una solución acuosa de ácido clorhídrico.

25

Además, como técnica asistida por enzima adicional, la patente US nº 5.591.613 da a conocer un método de preparación de D-arginina mediante la conversión selectiva de L-arginina de DL-arginina en L-ornitina utilizando un enzima, aunque resulta problemática porque la L-arginina contenida en DL-arginina no se recupera, sino que se descompone.

30

Por otra parte, la reacción de resolución óptica química mediante la utilización de un ácido orgánico quiral resulta ventajosa en el aspecto de que el procesamiento químico se lleva a cabo con facilidad con un aparato simple en comparación con el procesamiento biológico, y de esta manera, resulta adecuado para la producción masiva, aunque la búsqueda y selección de ácidos orgánicos quirales que sirvan como agente de resolución óptica se considera muy importante aunque difícil.

35

Con el fin de preparar D-arginina a partir de DL-arginina, en Analytical Biochemistry 63, 68, (1975), se informa de la utilización de agentes de resolución óptica tales como ácido tartárico, ácido canfórico y ácido glutámico pero que no se obtenían los resultados deseados y asimismo se informa de la separación de D-arginina utilizando ácido L-málico. Sin embargo, con este fin debe llevarse a cabo un procesamiento complicado de manera que se cristaliza una solución acuosa de DL-arginina y ácido L-málico durante un día en la nevera, obteniendo de esta manera cristales primarios, que a continuación se concentran nuevamente para proporcionar cristales secundarios. En particular, únicamente se menciona la rotación óptica específica ($[\alpha]_D$) de la D-arginina obtenida, y no se lleva a cabo el análisis instrumental mediante cromatografía quiral, imposibilitando de manera no deseable la confirmación precisa de la pureza óptica de la D-arginina obtenida.

40

45

El documento WO87/06929 describe la preparación de D-arginina mediante resolución óptica utilizando cloroformato de (+)-1-(9-fluorenil)etilo como agente de resolución óptica.

50

Divulgación55 **Problema técnico**

De acuerdo con lo expuesto anteriormente, se ha llevado a cabo la presente invención considerando los problemas encontrados en la técnica relacionada, y la presente invención pretende proporcionar un método de preparación de D-arginina mediante la resolución óptica de DL-arginina utilizando, como agente de resolución óptica, ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico o una sal del mismo que presenta un efecto de resolución óptica excelente entre los ácidos orgánicos quirales.

60

Solución técnica

Por lo tanto, la presente invención proporciona un método de preparación de D-arginina, que comprende las etapas de: (1) depósito de una sal de ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico de D-arginina mediante la resolución óptica de

65

DL-arginina utilizando, como agente de resolución óptica, ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico o una sal de ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico, y (2) hidrólisis de la sal de ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico de D-arginina.

Efectos ventajosos

Según la presente invención, el método de preparación de D-arginina es capaz de preparar D-arginina mediante la resolución óptica de DL-arginina utilizando, como agente de resolución óptica, ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico o una sal del mismo que presenta un efecto de resolución óptica excelente, incrementando de esta manera la pureza óptica de la D-arginina y simplificando las etapas de procesamiento, generando finalmente beneficios económicos y haciendo realidad la producción en masa de D-arginina.

Además, en el método de preparación de D-arginina según la presente invención, se utiliza un catalizador de racemización junto con el agente de resolución óptica, de manera que se llevan a cabo simultáneamente una reacción de resolución óptica y una reacción de racemización, incrementando de esta manera el rendimiento de D-arginina.

Breve descripción del dibujo

La figura 1 representa esquemáticamente el procedimiento de preparación de D-arginina según la presente invención.

Mejor modo

A continuación en la presente memoria, se proporciona una descripción detallada de la presente invención.

Con el fin de preparar típicamente D-arginina mediante la resolución óptica química de DL-arginina, se utiliza un ácido orgánico quiral como agente de resolución óptica, aunque la búsqueda de ácidos orgánicos quirales adecuados para ello sigue resultando muy difícil. Los ácidos orgánicos quirales utilizados convencionalmente resultan problemáticos debido a que el procedimiento de preparación de D-arginina resulta complicado y la pureza óptica del mismo no puede evaluarse.

Por lo tanto, en el contexto de la presente invención se han estudiado los efectos de resolución óptica de la DL-arginina utilizando diversos tipos de ácidos orgánicos quirales y de esta manera han determinado que el ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico o una sal del mismo puede mostrar un efecto de resolución óptica excelente. De esta manera, en la presente invención, se prepara D-arginina de una manera en que la DL-arginina se resuelve ópticamente utilizando ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico o una sal del mismo.

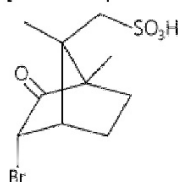
Específicamente, la presente invención se refiere a un método para preparar D-arginina mediante la resolución óptica de DL-arginina utilizando ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico o una sal del mismo como agente de resolución óptica, y la D-arginina puede prepararse mediante las etapas siguientes:

(1) depositar una sal de ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico de D-arginina mediante la resolución óptica de DL-arginina utilizando, como agente de resolución óptica, ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico o una sal de ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico, y

(2) hidrolizar la sal de ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico de D-arginina.

En la etapa (1), el ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico presenta la estructura de la fórmula química 1, a continuación.

[Fórmula química 1]



El ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico o sal del mismo está comprendido en una cantidad de 0.5 a 1.5 equivalentes, y preferentemente de 0.5 a 1.1 equivalentes, respecto a la cantidad de DL-arginina. En el caso de que la cantidad de ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico sea inferior a 0.5 equivalentes, puede disminuir la eficiencia de la resolución óptica. Por otra parte, en el caso de que la cantidad del mismo exceda de 1.5 equivalentes, puede disminuir el rendimiento de D-arginina.

Además, el tipo de sal de ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico no se encuentra particularmente limitado, aunque preferentemente incluye sal amónica de ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico.

La DL-arginina se somete a una reacción de resolución óptica utilizando ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico o una sal del mismo como el agente de resolución óptica, de manera que se deposita una sal de ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico de D-arginina en forma de un sólido, y la sal depositada se obtiene mediante filtración y después se hidroliza, obteniendo de esta manera D-arginina.

En la etapa (1), en el caso de que el ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico o una sal del mismo, que es el agente de resolución óptica, se utilice solo, en teoría no puede obtenerse D-arginina con un rendimiento de 50% o superior. Con el fin de superar dicho problema, se utiliza adicionalmente un catalizador de racemización, además del agente de resolución óptica, de manera que se induce que la reacción de resolución óptica y la reacción de racemización se produzcan a la vez, consiguiendo finalmente un rendimiento elevado, de 50% o superior. Además, en el caso de que esté comprendido el catalizador de racemización, la D-arginina puede prepararse no sólo a partir de DL-arginina, sino asimismo a partir de L-arginina.

El tipo de catalizador de racemización no se encuentra particularmente limitado, aunque preferentemente incluye por lo menos uno seleccionado de entre el grupo que consiste en salicilaldehído, 3,5-diclorosalicilaldehído y 5-nitrosalicilaldehído, y más preferentemente incluye salicilaldehído.

El catalizador de racemización está comprendido en una cantidad de 0.05 a 0.2 equivalentes respecto a la cantidad de DL-arginina. En el caso de que la cantidad del catalizador de racemización sea inferior a 0.05 equivalentes, puede disminuir la eficiencia de la racemización. Por otra parte, en el caso de que la cantidad del mismo exceda de 0.2 equivalentes, el rendimiento de la sal resultante es bajo.

La etapa (2) es la obtención de D-arginina mediante la hidrólisis de la sal de ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico de D-arginina depositada en la etapa (1).

La etapa de hidrólisis puede llevarse a cabo utilizando diversos procedimientos típicamente conocidos y preferentemente utilizando una resina de intercambio iónico.

En el caso de que se utilice una resina de intercambio iónico, la sal de ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico de D-arginina, depositada en forma de un sólido en la etapa (1), se disuelve en agua, y después la sal se somete a un procedimiento típico de resina de intercambio iónico que incluye la adsorción a una resina de intercambio iónico, la desorción utilizando una solución acuosa de amonio y después la concentración, proporcionando de esta manera D-arginina.

La pureza óptica de la D-arginina preparada de esta manera puede analizarse utilizando una columna quiral.

Puede obtenerse una mejor comprensión de la presente invención mediante los ejemplos, a continuación, los cuales se explican únicamente a título ilustrativo y no limitativo del alcance de la presente invención.

Modo para la invención

<Preparación de D-arginina>

Ejemplo 1

Se añadieron 200 ml de metanol y 80 ml de ácido acético con DL-arginina (10 g, 57.4 mmoles) y sal amónica de ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico (18.8 g, 57.4 mmoles), se calentaron a 50°C para disolverlos de esta manera y después se enfriaron lentamente.

La solución resultante se agitó a 5°C durante 3 h y la sal de ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico de D-arginina depositada se obtuvo mediante filtración.

Después, se disolvió la sal en agua destilada y se pasó por una columna empaquetada con una resina de intercambio iónico (IRC-86, tipo NH₄) para adsorber la D-arginina, seguido de la desorción de la misma utilizando agua amoniacal al 5%, y la solución acuosa desorbida resultante se concentró nuevamente, proporcionando de esta manera D-arginina.

La pureza óptica de la D-arginina obtenida de esta manera se analizó utilizando una columna quiral (columna Sumichiral OA-5000) Las condiciones de análisis fueron las siguientes:

Columna: Crownpak CR(+)

Fase móvil: solución acuosa de ácido perclórico (HClO₄) a un pH de 1.5

Detector: UV (200 nm)

Basándose en los resultados del análisis de la pureza óptica de la D-arginina bajo las condiciones de análisis anteriores, se descubre que 2.9 g de la D-arginina obtenida incluían D-arginina y L-arginina en una proporción de 96:4.

5 Ejemplo 2

Se añadieron 400 ml de ácido propiónico con DL-arginina (20 g), sal amónica de ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico (39.6 g) y salicilaldehído (1.1 g) y después se calentaron a 60°C.

10 La solución resultante se agitó a 60°C durante 25 h y se enfrió hasta la temperatura ambiente, y después la sal de ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico de D-arginina depositada se obtuvo mediante filtración.

Después, se disolvió la sal en agua destilada y se pasó por una columna empaquetada con una resina de intercambio iónico (IRC-86, tipo NH₄) para adsorber la D-arginina, seguido de la desorción de la misma utilizando
15 agua amoniaca al 5%, y la solución acuosa desorbida resultante se concentró, proporcionando de esta manera D-arginina.

La pureza óptica de la D-arginina obtenida de esta manera se analizó utilizando una columna quiral (columna Sumichiral OA-5000) bajo las mismas condiciones que en el ejemplo 1.
20

Basándose en los resultados del análisis de la pureza óptica de la D-arginina bajo las condiciones de análisis anteriores, se encontró que 15.7 g de la D-arginina obtenida incluían D-arginina y L-arginina en una proporción de 98:2.

25 Ejemplo 3

Se añadieron 1000 ml de ácido propiónico con L-arginina (50 g), sal amónica de ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico (94.2 g) y salicilaldehído (1.7 g) y después se calentaron a 65°C.

30 La solución resultante se agitó a 65°C durante 20 h y se enfrió hasta la temperatura ambiente, y después la sal de ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico de D-arginina depositada se obtuvo mediante filtración.

Después, se disolvió la sal en agua destilada y se pasó por una columna empaquetada con una resina de intercambio iónico (IRC-86, tipo NH₄) para adsorber la D-arginina, seguido de la desorción de D-arginina utilizando
35 agua amoniaca al 5%, y la solución acuosa desorbida resultante se concentró, proporcionando de esta manera D-arginina.

La pureza óptica de la D-arginina obtenida de esta manera se analizó utilizando una columna quiral (columna Sumichiral OA-5000) bajo las mismas condiciones que en el ejemplo 1.
40

Basándose en los resultados del análisis de la pureza óptica de la D-arginina bajo las condiciones de análisis anteriores, se descubrió que 38.2 g de la D-arginina obtenida incluían D-arginina y L-arginina en una proporción de 97:3.

45 Basándose en los resultados de los ejemplos 1 a 3, puede concluirse que el método de preparación de D-arginina según la presente invención muestra un rendimiento elevado y es un procedimiento de preparación simple y eficaz para la producción masiva de D-arginina.

Además, en el caso de que se utilice un agente de resolución óptica, tal como ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico o una sal del mismo junto con un catalizador de racemización, pueden llevarse a cabo simultáneamente una
50 reacción de resolución óptica y una reacción de racemización, obteniendo de esta manera D-arginina con un rendimiento más elevado.

REIVINDICACIONES

1. Método de preparación de D-arginina, que comprende las etapas de:

5 (1) depositar una sal de ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico de D-arginina mediante la resolución óptica de DL-arginina utilizando, como un agente de resolución óptica, ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico o una sal de ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico; y

10 (2) hidrolizar la sal de ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico de D-arginina.

2. Método según la reivindicación 1, en el que el ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico o la sal de ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico está comprendido/a en una cantidad de 0.5 a 1.5 equivalentes sobre la base de una cantidad de DL-arginina.

15 3. Método según la reivindicación 1, en el que la sal de ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico incluye una sal amónica de ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico.

20 4. Método según la reivindicación 1, en el que en la etapa (1), se utiliza además un catalizador de racemización de manera que se llevan a cabo simultáneamente una reacción de racemización y una reacción de resolución óptica.

5. Método según la reivindicación 4, en el que el catalizador de racemización incluye por lo menos uno seleccionado de entre el grupo que consiste en salicilaldehído, 3,5-diclorosalicilaldehído y 5-nitrosalicilaldehído.

25 6. Método según la reivindicación 5, en el que el catalizador de racemización está comprendido en una cantidad de 0.05 a 0.2 equivalentes sobre la base de una cantidad de DL-arginina.

30 7. Método según la reivindicación 1, en el que la hidrolización en la etapa (2) se lleva a cabo utilizando una resina de intercambio iónico.

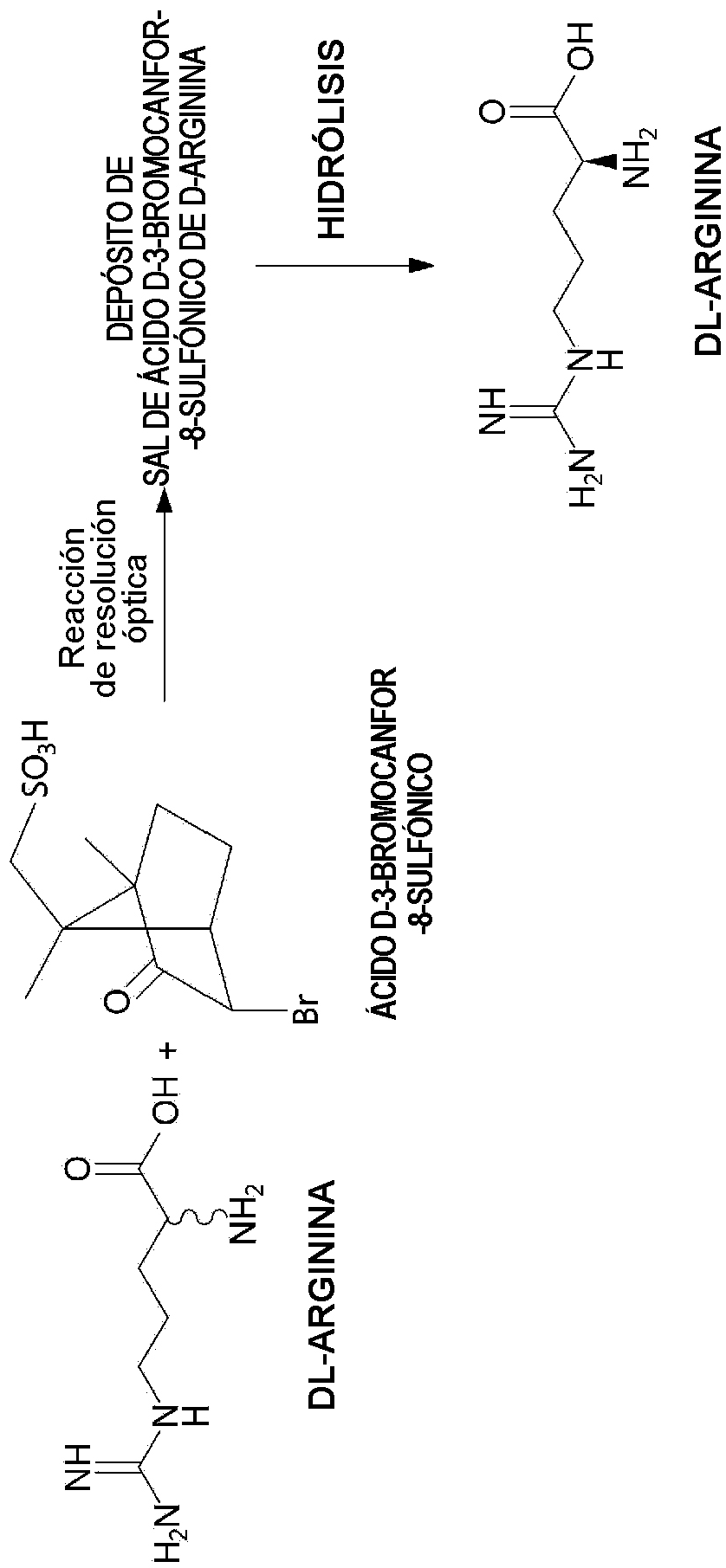


FIG. 1