



SUOMI – FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT



F 1 0 0 0 1 1 8 9 2 3 B

(10) FI 118923 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

15.05.2008

(51) Kv.lk. - Int.kl.

C07C 39/06 (2006.01)

C07C 37/86 (2006.01)

(21) Patentihakemus - Patentansökning

971264

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

26.03.1997

(24) Alkuperä - Löpdrag

18.09.1995

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

26.03.1997

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

PCT/EP95/03676

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

28.09.1994 IT 94001969 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Zambon Group S.p.A., Via della Chimica 9, 36100 Vicenza, ITALIA, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Paicocchi, Maurizio, Via Valsesia, 86/b, 20152, Milano, ITALIA, (IT)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab
Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä 2,6-di-isopropyylifenolin puhdistamiseksi
Förfarande för rening av 2,6-di-isopropyylifenol

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää 2,6-di-isopropyylifenolin (Propofol) puhdistamiseksi muuntamalla epäpuhtas Propofol sen esteriksi karboksyyli- tai sulfonihapolla kiteyttämällä ja hydrolysoimalla.

Uppfinningen avser ett nytt förfarande för rening av 2,6-diisopropyylifenol (Propofol) genom att omvandla oren Propofol med hjälp av en karboxyl- eller sulfonsyra till en ester av den genom att kristallisera och hydrolysera.

Menetelmä 2,6-di-isopropyylifenolin puhdistamiseksi

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää 2,6-di-isopropyylifenolin puhdistamiseksi ja tarkemmin sanoen se koskee menetelmää 2,6-di-isopropyylifenolin puhdistamiseksi muuntamalla se esteriksi karboksyyli- tai sulfoni-

5 hapolla, kiteyttämällä ja hydrolysoimalla.

2,6-di-isopropyylifenoli on yhdiste, joka on tunnettu jonkin aikaa haperuksenestoaineena ja kemiallisena välituotteena (US-patentti 3 271 314 - Ethyl Corporation) ja se on nestemäinen huoneenlämpötilassa (sulamispiste 18 °C).

10 Äskettäin kirjallisuudessa on kuvattu sen anesteettista käyttöä suomensisäisesti (GB-patentti nro 1 472 793 - Imperial Chemical Industries Limited). 2,6-di-isopropyylifenoli on yhdiste, jota on saatavissa markkinoilla valmistettuna yleensä Friedel-Crafts-alkyloinnilla fenolista ja propeenista. Tällä synteesillä 2,6-di-isopropyylifenolia saadaan kuitenkin seoksena vähäistä suurempien määrien kanssa sivutuotteita, pääasiassa paikkaisomeereja. Itse asiassa markkinoilla saatavissa olevan 2,6-di-isopropyylifenolin maksimi puhta-

15 ausaste on 97 %. On selvää, että 2,6-di-isopropyylifenolilla, josta käytetään jäljempänä kansainvälistä erioikeudetonta nimitystä Propofol (The Merck Index - XI Ed. nro 7847, sivu 1245), on oltava sen farmaseuttista käyttöä varten

20 hyvin suuri puhtaustaste, yleensä yhtä suuri tai suurempi kuin 99,9 %.

US-patentissa nro 5 175 376 (Leiras Oy) esitetään, että kaupallisesti saatavan Propofol-tuotteen puhdistus voitaisiin suorittaa jakotislauksella, mutta se on hyvin vaikea ja pitkä prosessi johtuen hyvin pienistä eroista Propofol-tuotteen ja sen isomeerien kiehumispisteiden välillä. Missään tapauksessa silloinkaan, vaikka käytetään hyvin tehokkaita laitteita, ei ole mahdollista

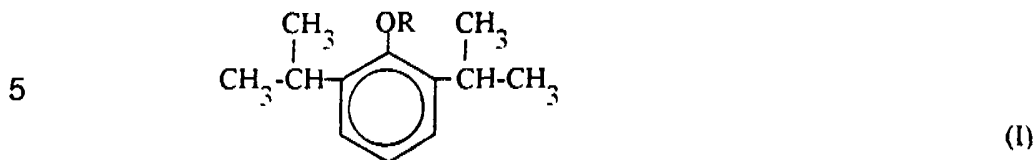
25 saada tuotetta, jolla on tyydyttävä puhtaustaste.

Tämän hankaluuden välttämiseksi mainitussa patentissa selostetaan menetelmää Propofol-tuotteen puhdistamiseksi, joka koskee kaupallisen tuotteen jakotislausta aina 99,7 %:n puhtaustasteen saamiseen asti ja sen jäl-

30 keistä kiteytystä liuottimen kanssa tai ilman lämpötilassa, joka on alempi kuin Propofol-tuotteen kiehumispiste, edullisesti välillä -20...-10 °C. Parhaan tiedon mukaan kirjallisuudessa ei ole kuvattu mitään muuta menetelmää Propofol-tuotteen puhdistamiseksi, joka tekee mahdolliseksi saada tuotetta, jonka puhtaustaste soveltuu farmaseuttiseen käyttöön.

35 Nyt on löydetty menetelmä Propofol-tuotteen puhdistamiseksi ja se on esillä olevan keksinnön tavoitteena, jossa menetelmässä muunnetaan

epäpuhdas Propofol-tuote esteriksi, joka on kiinteä huoneenlämpötilassa ja jolla on kaava



jossa R on karboksyyli- tai sulfonihappojäännös, kiteytetään esteri (I) puhtausasteen saamiseksi, joka on yhtä suuri tai suurempi kuin 99,9 % ja hydrolysoidaan se sen jälkeen.

Saadulla Propofol-tuotteella on puhtausaste, joka soveltuu käytettäväksi farmaseuttisella alalla. Termillä epäpuhdas Propofol tarkoitetaan kaupallisesti saatavaa Propofol-tuotetta, jolla on puhtausaste, joka on yleensä yhtä suuri tai pienempi kuin 97 %.

15 Esterin (I) valmistukseen hyödyllinen karboksyyli- tai sulfonihappo on karboksyyli- tai sulfonihappo, joka kykenee muuntamaan Propofol-tuotteen esteriksi, joka on kiinteä huoneenlämpötilassa, kuten valinnaisesti substituoitu bentsoehappo, C₁₋₃-alkyylisulfonihappo tai aryylisulfonihappo, joka on valinnaisesti substituoitu fenyyl- tai naftyylisulfonihappo. Erikoisesimerkkejä substituiduista bentsoehapoista ovat p-metoksibentsoehappo, p-klooribentsoehappo ja p-nitrobentsoehappo. Erikoisesimerkkejä C₁₋₃-alkyylisulfonihaposta ja aryylisulfonihaposta ovat metaanisulfonihappo, p-tolueenisulfonihappo, bentseenisulfonihappo ja 1-naftaleenisulfonihappo. Bentsoehappoa ja p-tolueenisulfonihappoa on edullista käyttää.

25 Esterin (I) karboksyyli- tai sulfonihappoa käytetään yleensä asyylihalidina, edullisesti kloridina. Reaktio suoritetaan tavanomaisen tekniikan mukaisesti emäksen, kuten trietyyliamiinin, läsnä ollessa sopivassa orgaanisessa liuottimessa, kuten metyleenikloridissa, tolueenissa, asetonissa tai tetrahydrofuraanissa. Saatu esteri (I) kiteytetään suoraan tuotteen (I) saamiseksi, jonka puhtaus on yhtä suuri tai suurempi kuin 99,9 %.

35 Alaan perehtyneelle on selvää, että varsinkin kun lähtöaineena olevalla epäpuhtaalla Propofol-tuotteella on erityisen huono puhtausaste, saattaa olla välttämätöntä suorittaa useampia kuin yksi kiteytys esterin (I) saamiseksi, jolla on haluttu puhtaus. Joka tapauksessa kiteytys on yksinkertainen ja melko halpa teollinen operaatio. Sopivia kiteytysliuottimia ovat alemmat alkoholit, kuten metanoli, etanoli, propanoli, isopropanoli, n-butanoli, isobutanoli, sek.bu-

tanoli ja tert.butanoli. Erityisen edullisia ovat metanoli, isopropanoli ja sek.butanoli.

Seuraava hydrolyysi suoritetaan kuumentamalla esterä (I) sopivassa orgaanisessa liuottimessa emäksen, edullisesti vesipitoisen alkalihydroksidin, kuten esimerkiksi natrium- tai kaliumhydroksidin, läsnä ollessa. Sopivia liuottimia ovat metanoli, isopropanoli ja dimetyylisulfoksidi. Hydrolyysi tekee mahdolliseksi saada Propofol-tuotetta suurilla saannoilla ja erittäin puhtaina. Itse asiassa saatu Propofol-tuote ei tarvitse lisäpuhdistuksia ja se tislataan tavanomaisen tekniikan mukaisesti, jolloin saadaan yksi ainoa puhdas tuote.

10 Käytännön toteutusmuodossa esillä olevan keksinnön puhdistusprosessi suoritetaan seuraavasti:

Epäpuhdasta Propofol-tuotetta, jonka puhtaus on noin 97 %, käsitellään karboksyyli- tai sulfonihappokloridilla emäksen läsnä ollessa sopivassa orgaanisessa liuottimessa. Tuloksena oleva epäpuhdas kiinteä ester (I) kiteytetään suoraan kerran tai useampia kertoja sopivassa liuottimessa, jolloin saadaan tuote, jonka puhtaus on yhtä suuri tai suurempi kuin 99,9 %. Saatu puhdas ester (I) hydrolysoidaan sitten Propofol-tuotteeksi kuumentamalla sopivassa liuottimessa alkalihydroksidin vesiliuoksen läsnä ollessa. Faasien erottamisen jälkeen ja kun orgaaninen liuotin on haihdutettu alipaineessa, jäännös tislataan alipaineessa liuottimen mahdollisten jäämien poistamiseksi täydellisesti, jolloin saadaan Propofol-tuotetta, jonka puhtaus on yhtä suuri tai suurempi kuin 99,9 %, yhtenä puhtaana jakeena.

Esillä olevan keksinnön menetelmä tekee mahdolliseksi puhdistaa Propofol-tuote niin, että saadaan tuote, jonka puhtausaste soveltuu farmaseuttiseen käyttöön. Puhdistuksessa ei tarvita epätavallisia olosuhteita, kuten kiteytystä alhaisissa lämpötiloissa, tai erityisen työläitä operaatioita, kuten toistuvia jakotislauksia. Vaikka prosessi vaatiikin esteröinnin, kiteytyksen ja hydrolyysin, sillä on erittäin suuri kokonaissaanto, joka on varmasti suurempi kuin muilla tunnetuilla puhdistusprosesseilla. Lisäksi mahdollisuus suorittaa useampia kuin yksi esterin (I) kiteytys tekee mahdolliseksi saada Propofol-tuotetta halutulla puhtaudella ja suurilla saannoilla myös lähtien hyvin epäpuhtaasta tuotteesta.

Tarkoituksena kuvata paremmin esillä olevaa keksintöä esitetään nyt seuraavat esimerkit. Esimerkeissä on käytetty seuraavaa lyhennettä:

35 GLC = kaasu-nestekromatografia.

Esimerkki 1**2,6-di-isopropyylibentsoaatin valmistus**

Trietyyliamiinia (217 g, 2,15 mol) lisättiin seokseen, jossa oli 2,6-di-isopropyylibentsoaattia (356 g, 2 mol, puhtaus 97 %) metyleenikloridissa (600 ml) pitämällä lämpötila 20 ± 5 °C:ssa. Bentsoyylidikloridia (295 g, 2,1 mol) lisättiin ti-
 5 poittain liuokseen, jota pidettiin sekoitettuna ylittämättä 25 °C:n lämpötilaa. Li-
 säyksen päätyttyä seosta pidettiin sekoitettuna 4 tuntia. Veden (500 ml) lisäyk-
 sen jälkeen faasit erotettiin. Orgaaninen faasi pestiin vedellä (500 ml) ja väke-
 vöitiin jäännökseksi alipaineessa.

10 Metanolia (1 000 ml) lisättiin jäännökseen ja seos kuumennettiin
 refluksivaksi. Kun suspensio oli jäähtynyt 20 °C:ssa 1 tunnin ajan, se jäähdy-
 tettiin 0 - 5 °C:seen 1 tunniksi. Sakka suodatettiin pois ja pestiin kylmällä (noin
 0 °C) metanolilla (2 x 100 ml). Kun sakka oli kuivattu alipaineessa 40 °C:ssa
 vakiopainoon, saatiin 2,6-di-isopropyylibentsoaattia (493 g, 1,75 mol).

15 Saanto 87,4 %.
 GLC-puhtaus > 99,9 %.
 Sulamispiste 80 - 81 °C.

Esimerkki 2**2,6-di-isopropyylibentsoaatin valmistus**

20 Seosta, jossa oli 2,6-di-isopropyylibentsoaattia (450 g, 1,6
 mol) metanolissa (800 ml) ja jota pidettiin typen alaisena, lämmitettiin $58 \pm$
 2 °C:seen liuoksen aikaansaamiseksi. Natriumhydroksidin 21,5-%:ista vesi-
 liuosta (480 g, 2,58 mol) lisättiin liuokseen noin 1 tunnin aikana pitämällä läm-
 pötila 60 ± 2 °C:ssa. Liuosta pidettiin tässä lämpötilassa sekoittaen 3 tuntia
 25 (täydellinen hydrolyysi GLC-tarkistuksen mukaan).

Seos jäähdytettiin 30 - 35 °C:seen ja osa metanolista haihdutettiin
 alipaineessa. Veden (2 000 ml) ja metyleenikloridin (300 ml) lisäyksen jälkeen
 faasit erotettiin ja vesifaasi uutettiin metyleenikloridilla (200 ml). Talteen kerätyt
 orgaaniset faasit pestiin kahdesti vedellä (200 ml). Orgaaninen faasi väkevöi-
 30 tiin jäännökseksi alipaineessa. Saatu epäpuhtas tuote (278,5 g) tislattiin ali-
 paineessa, jolloin saatiin puhdasta 2,6-di-isopropyylibentsoaattia (260 g) (GLC-
 puhtaus > 99,9 %).

Esimerkki 3**2,6-di-isopropyylibentsoatin valmistus**

Vettä (54 g, 3 mol) lisättiin noin 0,5 tunnin aikana seokseen, jonka muodostivat hiutaleina olevan kaliumhydroksidin (66 g, 1 mol) 85-%:inen liuos ja 2,6-di-isopropyylibentsoaatti (141 g, 0,5 mol) dimetyylisulfoksidissa (140 ml), jota pidettiin typen alaisena. Lisäyksen aikana lämpötila kohosi 80 ± 2 °C:seen. Liuosta pidettiin 60 °C:ssa sekoittaen 1 tunti (täydellinen hydrolyysi GLC-tarkistuksella).

Veden (600 ml) ja tolueenin (150 ml) lisäyksen jälkeen faasit erotettiin ja vesifaasi uutettiin edelleen tolueenilla (50 ml). Talteen kerätyt orgaaniset faasit pestiin kahdesti vedellä (100 ml). Orgaaninen faasi väkevöitiin jäännökseksi alipaineessa. Saatu epäpuhdas tuote (84 g) tislattiin alipaineessa, jolloin saatiin puhdasta 2,6-di-isopropyylibentsoaattia (79 g) (GLC-puhtaus > 99,9 %).

Esimerkki 4**2,6-di-isopropyylibentsoatin valmistus**

Trietyyliamiinia (217g, 2,15 mol) lisättiin seokseen, jossa oli 2,6-di-isopropyylibentsoaattia (356 g, 2 mol, puhtaus 97 %) metyleenikloridissa (600 ml) pitäen lämpötila 20 ± 5 °C:ssa. Bentsoyylidikloridia (295 g, 2,1 mol) lisättiin tipoitain liuokseen, jota pidettiin sekoitettuna, ylittämättä 25 °C:n lämpötilaa. Lisäyksen lopuksi seosta pidettiin sekoitettuna 4 tuntia.

Veden (500 ml) lisäyksen jälkeen faasit erotettiin. Orgaaninen faasi pestiin vedellä (500 ml) ja väkevöitiin jäännökseksi alipaineessa. Sek.butanolia (1250 ml) lisättiin jäännökseen ja seos lämmitettiin 60 °C:seen liuoksen saamiseksi. Kun suspensiota oli jäähdytetty 20 °C:ssa 1 tunti, se jäähdytettiin 0 - 5 °C:seen 1 tunniksi. Sakka suodatettiin pois ja pestiin kylmällä (noin 0 °C) sek.butanolilla (2x100 ml). Kun sakka oli kuivattu alipaineessa 40 °C:ssa vakio painoon, saatiin 2,6-di-isopropyylibentsoaattia (440 g, 1,56 mol).

Saanto 78 %.

GLC-puhtaus > 99,9 %.

Sulamispiste 80 - 81 °C.

Esimerkki 5**2,6-di-isopropyylibentsoatin valmistus**

Trietyyliamiinia (22,2 g, 0,22 mol) lisättiin seokseen, jossa oli 2,6-di-isopropyylibentsoaattia (35,6 g, 0,2 mol, puhtaus 97 %) metyleenikloridissa (70 ml)

pitäen lämpötila 20 ± 5 °C:ssa. 4-metyylifenyyli-sulfonyylikloridia (41 g, 0,215 mol) lisättiin annoksittain 30 minuutissa sekoitettuun liuokseen, jota pidettiin sekoitettuna. Lisäyksen lopuksi seosta pidettiin sekoitettuna 20 °C:ssa 2 tuntia.

- 5 Veden (100 ml) lisäyksen jälkeen faasit erotettiin ja orgaaninen faasi väkevöitiin jäännökseksi alipaineessa. Isopropanolia (100 ml) lisättiin jäännökseen ja seos kuumennettiin refluksiin. Kun suspensiota oli jäähdytetty 20 °C:ssa 1 tunti, se jäähdytettiin 0 - 5 °C:seen 1 tunniksi. Sakka suodatettiin pois ja pestiin kylmällä (noin 0 °C) isopropanolilla (2x100 ml). Kun sakka
10 oli kuivattu alipaineessa 40 °C:ssa vakio painoon, saatiin 2,6-di-isopropyyli-fenyyli-4-metyylifenyyli-sulfonaattia (43,5 g, 0,13 mol).

Saanto 66 %.

GLC-puhtaus > 99,9 %.

Esimerkki 6

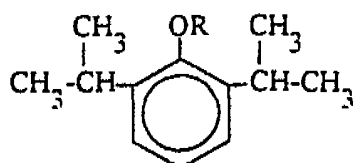
15 2,6-di-isopropyyli-fenolin valmistus

- Vettä (27 g, 1,5 mol) lisättiin noin 0,5 tunnin aikana seokseen, jonka muodostivat hiutaleina olevan kaliumhydroksidin (33 g, 0,5 mol) 85-prosenttinen liuos ja 2,6-di-isopropyyli-fenyyli-4-metyylifenyyli-sulfonaatti (83 g, 0,25 mol) dimetyylisulfoksidissa (70 ml), jota pidettiin typen alaisena. Lisäyksen aikana
20 lämpötila kohosi 60 °C:seen. Seosta pidettiin 70 °C:ssa sekoittaen 6 tuntia (täydellinen hydrolyysi GLC-tarkistuksella).

- Veden (500 ml) ja metyleenikloridin (150 ml) lisäyksen jälkeen faasit erotettiin ja vesifaasi uutettiin edelleen metyleenikloridilla (50 ml). Talteen kerätyt orgaaniset faasit väkevöitiin jäännökseksi alipaineessa. Saatua epäpuhtas
25 tuote (50 g) tislattiin alipaineessa, jolloin saatiin puhdasta 2,6-di-isopropyyli-fenolia (49 g) (GLC-puhtaus > 99,9 %).

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä Propofol-valmisteen puhdistamiseksi, tunnettu siitä, että muunnetaan epäpuhtas Propofol esteriksi, joka on kiinteä huoneenlämpötilassa ja jolla on kaava



(I)

5

jossa R on karboksyyli- tai sulfonihapon jäännös, kiteytetään esteri (I) puhtausasteen saamiseksi, joka on yhtä suuri tai suurempi kuin 99,9 % ja hydrolysoidaan se sen jälkeen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että karboksyyli- tai sulfonihappo on valinnaisesti substituoitu bentsoehappo, C₁₋₃-alkyylisulfonihappo tai aryylisulfonihappo.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että karboksyylihappo on bentsoehappo, p-metoksibentsoehappo, p-klooribentsoehappo tai p-nitrobentsoehappo.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että sulfonihappo on metaanisulfonihappo, p-tolueenisulfonihappo, bentseenisulfonihappo tai 1-naftaleenisulfonihappo.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että epäpuhtaan Propofol-valmisteen muuntaminen sen esteriksi suoritetaan asyylihalidin muodossa olevalla karboksyyli- tai sulfonihapolla emäksen läsnäollessa ja sopivassa orgaanisessa liuottimessa.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kiteytys suoritetaan käyttäen liuottimena alempaa alkoholia.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että alempi alkoholi on metanoli, etanoli, propanoli, isopropanoli, n-butanoli, isobutanoli, sek.butanoli tai tert.butanoli.

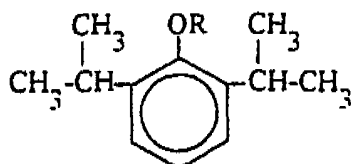
8. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että alempi alkoholi on metanoli, isopropanoli tai sek.butanoli.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että hydrolyysi suoritetaan kuumentamalla esteriä (I) sopivassa orgaanisessa liuottimessa emäksen läsnä ollessa.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että sopiva liuotin on metanoli, isopropanoli tai dimetyylisulfoksidi ja emäs on natrium- tai kaliumhydroksidi.

Patentkrav

1. Förfarande för rening av ett Propofol-preparat, k ä n n e t e c k n a t av att rå Propofol omvandlas till en ester, som är fast vid rumstemperatur
5 och som har formeln



(I)

där R är en karboxyl- eller sulfonsyrarest, estern (I) kristalliseras för erhållande av en renhetsgrad, som är lika med eller högre än 99,9 %, och hydrolyseras därefter.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att karboxyl- eller sulfonsyran är en eventuellt substituerad bensoesyra, en C₁₋₃-alkylsulfonsyra eller en arysulfonsyra.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att karboxylsyran är bensoesyra, p-metoxibensoesyra, p-klorbensoesyra eller p-nitrobensoesyra.
15

4. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att sulfonsyran är metansulfonsyra, p-toluensulfonsyra, bensensulfonsyra eller 1-naftalensulfonsyra.

5. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att omvandlingen av det råa Propofol-preparatet till en ester därav utförs medelst en
20 karboxyl- eller sulfonsyraester i form av acylhalogenid i närvaro av en bas och i ett lämpligt organiskt lösningsmedel.

6. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att kristallisationen utförs genom användning av en lägre alkohol som lösningsmedel.

7. Förfarande enligt patentkrav 6, k ä n n e t e c k n a t av att den lägre alkoholen är metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, sek.butanol eller tert.butanol.
25

8. Förfarande enligt patentkrav 6, k ä n n e t e c k n a t av att den lägre alkoholen är metanol, isopropanol eller sek.butanol.

9. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att hydrolysen utförs genom att upphetta estern (I) i ett lämpligt organiskt lösningsmedel i närvaro av en bas.
30

10. Förfarande enligt patentkrav 9, k ä n n e t e c k n a t av att det lämpliga lösningsmedlet är metanol, isopropanol eller dimetylsulfoxid och basen är natrium- eller kaliumhydroxid.
35