

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 892007 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **892007**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification

C07C 51/42

C07C 57/30

C07C 57/58

C07C 59/64

C07B 57/00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **27.04.1989**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **27.04.1989**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **03.11.1989**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

02.05.1988 DE 3814887

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •MEDICE Chem.-pharm. Fabrik Pütter GmbH, Kuhlweg 37-39, 5860 Iserlohn, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Blaschke, Gottfried, BRD, SAKSA, (DE)

2 •Schulte, Karl-Ernst, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Heinänen Oy Patenttitoimisto, Airport Plaza, Äyritie 8 D, 01510 Vantaa

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä 2-aryyli-propionihappojen enantiomeerien valmistamiseksi

Förfarande för framställning av enantiomerer av 2-aryl-propionsyror

Menetelmä 2-aryylipropionihappojen enantiomeerien valmistamiseksi

- 5 Keksintö koskee menetelmää 2-aryylipropionihappojen enantiomeerien valmistamiseksi toteuttamalla vaihtoreaktio mainitun hapon raseemisen seoksen ja amiinienantiomeerin välillä.
- 10 Erilaisilla 2-aryylipropionihapoilla on käyttöä reuman hoidossa raseemisten seostensa muodossa kipua lievittävien ja tulehdusta estävien ominaisuuksiensa perusteella. Vaikutusmekanismi perustunee "arakidonihappokaskadien" (prostaglandiinien, tromboksaanien ja leukotrieenien muodostumisen) hillitsemiseen.
- 15 sen) hillitsemiseen.

- Käytetyt seokset sisältävät yleensä kumpiakin 2-aryylipropionihappojen antipodeja, jotka eivät kuitenkaan ole farmakologisesti samanarvoisia. Siitä huolimatta terapiassa
- 20 käytetään tavallisesti yhä vieläkin erottamattomia seoksia - tässä naprokseeni muodostaa poikkeuksen, koska sitä käytetään S-muodossa. Siten on tarvetta yksinkertaisista menetelmistä puhtaiden antipodien valmistamiseksi.
- 25 Niinpä Adams avustajineen havaitsi (J. Pharm. Pharmacol. 28, 256-257), että esimerkiksi S(+)-ibuprofeeni estää in vitro prostaglandiinisyntetaasia 160 kertaa voimakkaammin kuin R(-)-isomeeri. Samalla osoitettiin eläimillä ja ihmisillä suoritettujen kokeiden avulla, että S(+)-ibuprofeeni
- 30 on mahdollinen lääkeaine. S(+)-ibuprofeenilla voidaan saavuttaa sama hoidollinen vaikutus huomattavasti pienempää annosta käyttäen kuin rasemaatilla, samanaikaisesti ei ilmene lainkaan rasemaateilla hoidollisesti vaikuttavia annoksia käytettäessä havaittuja sivuvaikutuksia tai ne
- 35 ovat olennaisesti vähäisempiä.

Ei lainkaan tai vain vähäisessä määrin kipua lievittävästi tai tulehdusta estävästi vaikuttava R(-)-ibuprofeeni aiheuttaa ilmeisesti mainitut sivuvaikutukset. Ibuprofeenin kummankin antipodin erilaiset farmakologiset ominaisuudet
 5 ilmenevät myös mm. erilaisessa farmakokinetiikassa ja biomuunnoksissa (F. Jamali ym., Pharmac. Res. 5, 44 (1988)).

Optisesti puhtaiden 2-aryylipropionihappojen valmistaminen teknisessä mittakaavassa voi tapahtua lääkeaineen stereospesifisen synteessin avulla tai rasemaatin erottamisen
 10 avulla. Stereospesifisenä synteessinä tulisi kysymykseen ibuprofeenin Friedel-Crafts-synteesi, esim. isobutyylibentsoalista optisesti aktiivisten maitohappojohdannaisten (esim. S(+)-mesyyylimaitohappometyyliesterin) tai R(-)-
 15 klooripropionihappoisobutyyliesterin kanssa. Synteisien saannot jäävät kuitenkin yleensä huonoiksi isomeroinnin seurauksena.

2-aryylipropionihappojen raseemisen seoksen erottaminen
 20 on selostettu patentissa US-A-4209638 (Boots Company Ltd., Nottingham) ja se tapahtuu jakokiteyttämällä diastereomeeriset suolat, jotka muodostavat molempia happoja optisesti aktiivisen emäksen kanssa. Emäksenä sopii käytettäväksi α -metyylillä tai -aryyllillä korvautuneiden bentsyyliamiinien L-muoto, jolloin 2-aryylipropionihappojen S(+)- ja
 25 R(-)-muodot muodostavat mainittujen bentsyyliamiinien kanssa diastereomeerisia suoloja, joilla on erilainen liukoisuus alifaattisiin hiilivetyihin tai näiden hiilivetyjen ja aromaattisten yhdisteiden seoksiin, minkä avulla
 30 ne voidaan erottaa toisistaan. Puhtaista diastereomeerisista suoloista on mahdollista saada hapot laimennettujen mineraalihappojen avulla tavanomaisilla työtapoilla.

Tällä menetelmällä ei ole käytännössä eri syistä johtuen
 35 käyttöä. Menetelmä on paitsi aikaavievä johtuen välttä-

mättömästä, moneen kertaan tapahtuvasta uudelleen kiteyttämisestä, myös epätaloudellinen; se johtaa esim. vain vähäisiin saantoihin. Lisäksi käytettävät emäkset ovat kalliita eivätkä ne ole kemiallisesti stabiileja; ei ole mahdollista saada niitä takaisin ilman häviöitä. Muista optisesti aktiivisista emäksistä, kuten efedriinistä, pseudoefedriinistä, norefedriinistä tai norpseudoefedriinistä ei saada tyypillisten 2-aryylipropionihappojen, esim. S(+)- tai R(-)-ibuprofeenin kanssa kiteisiä diastereomeerisia suoloja.

Nyt on yllättäen havaittu, että 2-aryylipropionihappojen rasemaatin erottamiseen sopii erityisen hyvin aminoalkoholitreo-1-p-nitrofenyyli-2-aminopropan-1,3-dioli. Tämä aminoalkoholi, joka kiteytyy hyvin ja kestää happea ja happoja eikä rasemoidu normaaleissa olosuhteissa, muodostaa S(+)- ja R(-)-antipodien kanssa diastereomeerisia suoloja, jotka on mahdollista erottaa helposti yksinkertaisista orgaanisista liuottimista tai liuotinseoksista.

Tämän keksinnön tehtävä ratkaistaan siten luomalla alussa mainitun kaltainen menetelmä, joka on tunnettu siitä, että 2-aryylipropionihapon rasemaatti muutetaan treo-1-p-nitrofenyyli-2-aminopropan-1,3-diolin optisesti aktiivisen muodon, mieluummin D(-)-muodon avulla diastereomeerisiksi suoloiksi, erotetaan suolat ja näin saadut puhtaat diastereomeerit muutetaan 2-aryylipropionihapon tai sen suolojen enantiomeeristen muotojen vapaiksi hapoiksi.

2-aryylipropionihappoina, joita voidaan käyttää keksinnön mukaisessa menetelmässä, mainittakoon erityisesti flurbiprofeeni, fenoprofeeni, ketoprofeeni, naprokseeni, benoksaprofeeni ja ibuprofeeni.

Edellä mainitun aminoalkoholin käyttö johtaa diastereomeeristen suolojen muodostumiseen, joiden liukoisuus orgaanisiin liuottimiin on hyvin erilainen. Siten optiset antipodit voidaan erottaa esim. kiteyttämällä. Ammattimies voi
 5 määrittää sopivat liuottimet yksinkertaisin kokein. Tavallisesti kysymys on homeopolaarisista liuottimista, joihin voidaan lisätä osa polaarista liuotinta. Tällaisina homeopolaarisina liuottimina voidaan mainita alifaattiset, alisykliset ja aromaattiset hiilivedyt, esim. petrolieetterifraktiot (kiehumispiste 60–90°C), sykloheksaani jne,
 10 kun taas polaarinen komponentti on ensisijaisesti alempi, mieluummin alifaattinen alkoholi. Alifaattisena alkoholina voisi toimia metanoli, etanoli, i-propanoli jne. Sopivia liuotinseoksia ovat esim. sykloheksaani/etanoli, petrolieetteri/isopropanoli jne.
 15

Keksintöä kuvataan seuraavassa yksityiskohtaisesti ibuprofeenin raseemisen seoksen erottamisen osalta, jolloin
 20 terapeuttisesti etusijalla oleva S(+)-antipodi on valmistettavissa puhtaudeltaan korkealuokkaisena yksinkertaisella tavalla. Tässä yhteydessä annettavat tiedot voidaan siirtää samalla tavoin terapeuttisesti käytettyjen 2-aryylipropionihappojen toiseen edustajaan, minkä vuoksi keksintöä ei ole rajoitettu tähän keksinnön mukaisin menetelmän edulliseen suoritukseen.
 25

S(+)-ibuprofeenista ja mainitusta aminoalkoholista muodostettu diastereomeerinen suola saostuu huoneenlämpötilassa saannon ollessa hyvä isopropanolin ja petrolieetterin 1:10
 30 -seoksesta, kun taas aminoalkoholin kanssa muodostettu R(-)-muodon suola jää olennaisilta osin liuokseen.

Diastereomeerinen suola voidaan saada uudelleen kiteyttämisen avulla, esim. isopropanolin ja petrolieetterin 1:1–5-
 35 seoksesta, niin puhtaana, että mineraaliliapolla suoritettun

hapottamisen jälkeen vapautuneen ibuprofeenin S(+)-muodon optinen puhtaus on 95-99 %.

- Kiteisestä suolasta voidaan erottaa huoneenlämpötilassa
- 5 kyllästetyllä emäksellä, mieluummin Na_2CO_3 -liuoksella (pH 11) aminoalkoholi kiteisenä. Muodostuvasta liuoksesta voidaan saada S(+)-ibuprofeeni kiteisenä sekoittamalla siihen mineraalihappoa, esim. 10 N suolahappoa.
- 10 Havaittiin, että keksinnön mukainen menetelmä voidaan kehittää taloudelliseksi siten, että aminoalkoholi saadaan takaisin käytännöllisesti katsoen kemiallisesti ja optisesti puhtaassa muodossa ja emäliuokseen jäävät R(-)- ja S(+)-hapot voidaan käyttää uudelleen rasemaatin muodostamiseen.
- 15 Saostettaessa diastereomeerista suolaa sekä kiteytettäessä uudelleen mainittua suolaa muodostuu nimittäin emäliuoksia, jotka sisältävät R(-)- ja S(+)-2-aryylipropionihappoa ja emästä. Kun liuotin (petrolieetteri, isopropanoli) on poistettu varovaisesti, voidaan jäännös muuttaa esim.
- 20 vesipitoisen emäksen, esim. kaliumhydroksidin avulla vesipitoiseksi liuokseksi. Tällöin erottuu edelleen osa aminoalkoholia kiteisessä muodossa. Erotetusta liuoksesta saostuvat hapottamisen jälkeen molemmat enantiomeeriset hapot. Tässä happoseoksessa -jossa ibuprofeeni on pääasiassa R(-)
- 25)-muodossa- on mahdollista rasemoida molemmat hapot lisäämättä katalyyttiä tai lisäämällä pieni määrä katalyyttiä liuottimen (erityisesti veden) läsnäollessa tai ilman sitä 100-250°C:n lämpötilassa normaalissa tai normaalia korkeammassa paineessa. Muodostuu molempien happojen seos, joka
- 30 vastaa koostumukseltaan raseemisen tuotteen lähtötuotetta, esim. ibuprofeenin ollessa kysymyksessä. Tämä rasemaatti voidaan johtaa uudelleen kiteyttämisprosessiin S-muodon erottamiseksi optisesti aktiivisen aminoalkoholin lisäämisen jälkeen.

Menetelmän suorittaminen on emäksen takaisinsaannin ja jäljelle jäävän komponentin, esim. R(-)-ibuprofeenin, rasemoinnin vuoksi taloudellisesti mahdollinen. Emäksestä voidaan saada takaisin enemmän kuin 80 % ($[\alpha]_D^{20}$: $-28,0^\circ -$
 5 $-30,5^\circ$). Saannot ovat suuria, esim. S(+)-ibuprofeenin saannot ovat 95-100 % käytetystä raseemisesta ibuprofeenista optisen puhtauden ollessa 95-99 % ($[\alpha]_D^{20}$: $+57,6^\circ$). Keksinnön mukaista menetelmää kuvataan seuraavassa tyypillisten, mutta myös edullisten suoritusmuotojen avulla.

10

Esimerkki 1

1-3 moolia (206,3-618,9 g) raseemista ibuprofeenia ja 1 mooli (212,2 g) D(-)-treo-1-p-nitrofenyyli-2-aminopropan-1,3-diolia lietetään 420-850 ml:an isopropanolia ja saatua
 15 suspensiota kuumennetaan, kunnes muodostuu kirkas liuos. Tähän liuokseen lisätään lämmössä 2,2-8,5 l petrolieetteriä (kiehumispiste $60-90^\circ\text{C}$) ja annosta lämmitetään niin kauan, kunnes kirkas liuos on muodostunut. Liuos jäädytetään sekoittaen tai sekoittamatta n. $20-25^\circ\text{C}$:n lämpötilaan (huoneenlämpötilaan). Kiteytyminen tapahtuu. Kiteet erotetaan nopeasti pois emäliuoksesta (saanto noin 58-65 %, suhteessa S(+)-ibuprofeenista ja aminoalkoholista muodostettuun
 20 diastereomeeriseen suolaan (1:1)).

25 Kiteinen suola kiteytetään uudelleen isopropanolin ja petrolieetterin 1:4-seoksesta: saanto 80-85 %. Seuraavaksi suola lietetään vesipitoiseen kyllästettyyn natriumkarbonaattiliuokseen. Aminoalkoholi saostuu kiteisenä: saanto 35-50 %, suhteessa käytettyyn aminoalkoholimäärään. Happo, joka on liuoksessa natriumsuolana, saostuu mineraalihapolla
 30 suoritettavan hapottamisen avulla kiteisenä optisen puhtauden ollessa 95-99 % ja saannon ollessa 80-85 % suhteessa 1. kiteiseen tuotteeseen.

35

Emäliuokset, jotka muodostuvat diastereomeerisen suolan ensimmäisessä saostuksessa ja kiteytettäessä tätä suolaa uudelleen, yhdistetään ja vapautetaan liuotinseoksesta (esim. tislaamalla tyhjössä tai vesihöyrytislauksen avulla). Muodostuvaan öljyiseen jäännökseen sekoitetaan vesipi-
 5 toista kaliumhydroksidia. Aminoalkoholi kiteytyy (saanto: 22-30 % käytetystä määrästä). Liuokseen joutuneet S(+)- ja R(-)-ibuprofeenin hapot erottuvat kiteisinä mineraaliha-
 10 polla suoritettun hapottamisen avulla. Kuivattuja happoja kuumennetaan normaalipaineessa tai sitä korkeammassa paineessa lyhyen aikaa 100-250°C:n lämpötilassa ilman katalyyttiä tai pienen määrän kanssa katalyyttiä, esim. kaliumhydroksidia tai natriumibuprofenaattia, liuottimen (esim. veden) kanssa tai ilman liuotinta. Tapahtuu rasemointi,
 15 jonka avulla saadaan S(+)- ja R(-)-ibuprofeenin seos, joka vastaa lähtöaineena käytettyä raseemista ibuprofeenia.

Tämä raseemaatti voidaan käyttää uudelleen erotusvaiheessa, kun siihen on lisätty optisesti aktiivista aminoalkoholia,
 20 jota voidaan saada myös emäliuoksista.

Kokonaissaanto: S(+)-ibuprofeeni, jonka optinen puhtaus on 95-99 % ($[\alpha]_D^{20}$: +57,6) ja saanto 95-98 % käytetystä rase-
 25 maatista.

Aminoalkoholia noin 80 % ($[\alpha]_D^{20}$: -28,0-30,5; sp. 162-167 (hajoaminen) käytetystä määrästä.

Esimerkki 2

30 1,0 moolia (230,2 g) raseemista naprokseenia ja 0,5 moolia (106,1 g) L-(+)-treo-1-p-nitrofenyyli-2-aminopropan-1,3-diolia liuotetaan 3,5 l:an isopropanolia lämmössä ja seuraavaksi liuosta pidetään 24 h 5°C:n lämpötilassa. Tapahtuu kiteytyminen: saanto 152 g (= 68,72 % aminoalkoholista ja
 35 S(+)-naprokseenista (1:1) muodostetusta suolasta). Sulamis-

piste: 167-169°C; suolaan sisältyvän hapon optinen puhtaus 15,2 %.

Kun saostunut suola on kiteytetty kaksi kertaa uudelleen
 5 isopropanolista, saostuu suola saannon ollessa 54,2 g (= 24,5 % aminoalkoholista ja S-(+)-naprokseenista (1:1) muodostetusta suolasta). Suolaan sisältyvän hapon optinen puhtaus on 90 %.

10 50 g diastereomeerista suolaa lietetään 500 ml:an vettä, lisätään 50 ml 2N rikkihappoa, ja sekoitetaan 1/2 h huoneenlämpötilassa; vapautunut happo saostuu, saanto 28,1 g (= 99,5 %); sp. 152-155°C. Happo vastaa 24,38 % raseemisen naprokseenin S-(+)-naprokseenista; hapon optinen puhtaus
 15 on 90,6 %.

Emäksen takaisinsaanti tapahtuu kuten esimerkissä 1 on kuvattu saannon ollessa 80-85 %; sulamispiste 163-166°C $[\alpha]^{20}_D$: 28-30°. Emäliuoksista vapautettu R-(-)-naprokseenin
 20 ja S-(+)-naprokseenin seos rasemoidaan ja syötetään uudelleen erotusvaiheeseen.

Kokonaissaanto: S-(+)-naprokseeni 87-93 %, optinen puhtaus 90-95 % (suhteessa käytettyyn raseemiseen naprokseeniin);
 25 sp. 154-155°C $[\alpha]^{20}_D = +65,2$.

L-(+)-treo-1-p-nitrofenyyli-2-aminopropan-1,3-dioli:
 Saanto 75-82 %, sp. 163-166°C $[\alpha]^{20}_D = +28,0 - 29,3^\circ$.

30 Esimerkki 3
 1,0 moolia (244,3 g) raseemista flurbiprofeenia ja 0,5 moolia (106,1 g) D-(-)-treo-1-p-nitrofenyyli-2-aminopropan-1,3-diolia liuotetaan 350 ml:an isopropanolia lämmössä ja seuraavaksi lisätään 2 l petrolieetteriä (60-90°), joka
 35 lämmitetään isopropanoliliuoksen lämpötilaan. Annosta

pidetään 20 h huoneenlämpötilassa. Tapahtuu kiteytyminen: saanto 195,0 g (= 67,65 % aminoalkoholista, S(+)-flurbiprofeenista ja isopropanolista (1:1:1) muodostetusta suolasta), sp. 127-128°C: Diastereomeeriseen suolaan sisältyvän hapon optinen puhtaus on 10,2 %. Kun suola on kiteytetty kaksi kertaa uudelleen isopropanolista: saanto 150,0 g (= 52,04 % aminoalkoholista, S(+)-flurbiprofeenista ja isopropanolista (1:1:1) muodostetusta suolasta; sp. 130-32°C; suolaan sisältyvän hapon optinen puhtaus 24,2 %. SUolan uudelleen kiteyttäminen etyyliasetaatista: saanto 110 g (= 48,20 % suhteessa aminoalkoholista ja S(+)-flurbiprofeenista (1:1) muodostettuun suolaan). S(+)-flurbiprofeenin optinen puhtaus on 35 %. Uudelleen tapahtuva kiteyttäminen antoi tulokseksi hapon, jonka optinen puhtaus on 90-95 %.

15

Tunnetun menetelmän mukaisesti diastereomeerinen suola hajotetaan lisäämällä 2 N rikkihapoa, hapon vapautuminen tapahtuu kvantitatiivisina saantoina.

20 Emäksen takaisinsaanti tapahtuu kuten esimerkissä 1 diastereomeerisesta suolasta tai emäliuoksista. Samasta aineesta eristetään R-(-)-flurbiprofeenin ja S-(+)-flurbiprofeenin happoseos ja seuraavaksi rasemoidaan tunnetun menetelmän mukaisesti.

25

Kokonaissaanto: S(+)-flurbiprofeeni; 85-90 % käytetystä rasemaatista; sp. 100-103°C; optinen puhtaus; 90-95 % $[\alpha]_D^{20} = +43,85$.

30 D-(-)-treo-1-p-nitrofenyyli-2-aminopropan-1,3-dioli: 80-85 %, sp. = 162-166°C $[\alpha]_D^{20} = +28-30^\circ$.

35

Esimerkki 4

1,0 moolia (273,7 g) raseemista karprofeenia ja 0,5 moolia (106,1 g) D-(-)-treo-1-p-nitrofenyyli-2-aminopropan-1,3-diolia liuotetaan lämmössä 390 ml:an asetonia ja seuraavaksi liuosta pidetään 5 h noin 5°C:n lämpötilassa. Tapahtuu kiteytyminen: saanto 140 g (=57,63 % suhteessa aminoalkoholistista ja S-(+)-karprofeenista (1:1) muodostettuun suolaan); sulamispiste 204-205°C; suolaan sisältyvän hapon optinen puhtaus on 52 %.

10

140 g saatua kiteistä yhdistettä kiteytetään uudelleen 220 ml:sta asetonia (2 h, lämpötila 5°C). Saanto: 46,7 g (= 19,22 % suhteessa aminoalkoholistista ja S-(+)-karprofeenista muodostettuun suolaan). Sulamispiste 209-210°C. Suolaan sisältyvän hapon optinen puhtaus on 81,2 %; uudelleen tapahtuva kiteytyminen: 92-95 %.

Muodostuvaa emäliuosta haihdutetaan siten, että sen tilavuus pienenee puoleen, ja sitä jäähdytetään 24 h 5°C:n lämpötilassa. Muodostuva kiteinen tuote erotetaan ja kuivataan: saanto 47,8 g (= 19,67 % suhteessa aminoalkoholistista ja S-(+)-karprofeenista (1:1) muodostettuun suolaan); sulamispiste 208-209°C. Suolaan sisältyvän hapon optinen puhtaus on 61,8 %. Uudelleen toteutettu kiteyttäminen 92-95 %.

50 g diastereomeerista suolaa lietetään 500 ml:an vettä huoneenlämpötilassa, saatuun suspensioon lisätään 50 ml 2 N rikkihappoa ja sitä sekoitetaan 30 min huoneenlämpötilassa. Erottuu valkoisia kiteitä, jotka kuivataan. Saanto: 28,0 g (= 99,5 % suhteessa suolan happamaan S-komponenttiin); sulamispiste 202-205°C. Vapautetun hapon optinen puhtaus on 91,5 % (suhteessa S-(+)-karprofeeniin).

35

Emäs saadaan takaisin kuten esimerkissä 1 on kuvattu dias-
tereomeerisesta suolasta ja emäliuoksista ja vapautunut
R-(-)-karprofeenin ja S-(+)-karprofeenin jäännöksen seos
rasemoidaan. Sekä emäs että myös raseeminen karprofeeni
5 voidaan käyttää uudelleen erotusvaiheessa.

Kokonaissaanto:

S-(+)-karprofeeni, jonka optinen puhtaus $92-95\% [\alpha]^{20}_D =$
+52,8°, noin 95 % käytetystä rasemaatista; sulamispiste
10 202-205°C.

Aminoalkoholi: saanto noin 85 % $[\alpha]^{20}_D = -28,0 - 30,5$.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä 2-aryylipropionihappojen enantiomeerien valmistamiseksi toteuttamalla vaihtoreaktio mainittujen
5 happojen raseemisen seoksen ja amiinienantiomeerin välillä, t u n n e t t u siitä, että muutetaan 2-aryylipropionihapon rasemaatti treo-1-p-nitrofenyyli-2-aminopropan-1,3-diolin optisesti aktiivisen muodon avulla diastereomeeriksi suoloiksi, erotetaan mainitut suolat, ja näin saadut puhtaat diastereomeerit muutetaan 2-aryylipropionihapon
10 tai sen suolojen enantiomeeristen muotojen vapaiksi hapoiksi.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että 2-aryylipropionihappo on valittu
15 flurbiprofeenista, fenoprofeenista, ketoprofeenista, naprokseenista, benoksaprofeenista ja ibuprofeenista.
3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että 2-aryylipropionihappona käytetään
20 ibuprofeenia.
4. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että diastereomeeriset suolat
25 erotetaan kiteyttämällä.
5. Yhden tai useamman edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että toteutetaan vaihtoreaktio 2-aryylipropionihapon ja D(-)-treo-1-p-nitrofenyyli-2-aminopropan-1,3-diolin välillä.
30
6. Yhden tai useamman edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että haihdutetaan optisten antipodien suolan saostamisen jälkeen jäävä
35 emäliuos, mahdollisesti lisäten erotettujen antipodien

uudelleen kiteytyksessä saatava emäliuos, muodostetaan suspensio käyttäen vesipitoista alkalilipeää ja erotetaan mainitusta suspensiosta aminoalkoholi.

- 5 7. Yhden tai useamman edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että optisten antipodien ja aminoalkoholin saostetun suolan erottamisen jälkeen saatu 2-aryylipropionihapon enantiomeerien liuos rasemoidaan uudelleen ja johdetaan takaisin menetelmään.

10

8. Yhden tai useamman edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään ibuprofeenia raseemisena seoksena ja saadaan siitä S(+)-ibuprofeenia.

TUTKIMUSRAPORTTI

PATENTTIHAK.NRO 892007	LUOKKA COTC 57/42	TUTKIJA EHP	TUTKIMUSTUL. SAATU <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 10%;">EP</td> <td style="width: 10%;">US</td> <td style="width: 10%;">NO</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	EP	US	NO				x	x	x																																																																																																																																																																																																																																																																							
EP	US	NO																																																																																																																																																																																																																																																																																	
x	x	x																																																																																																																																																																																																																																																																																	
TUTKITUT LUOKAT COTC 57/42-70	TUTKITUT MAAT FI SE NO DK CH DE WO EP GB US		TUTK. KESK. *)																																																																																																																																																																																																																																																																																
- 47/ - 58 - 47/ - 64 COTB 57/00 →	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 5%;">X</td> <td style="width: 5%;"></td><td style="width: 5%;"></td><td style="width: 5%;"></td><td style="width: 5%;"></td><td style="width: 5%;"></td><td style="width: 5%;"></td><td style="width: 5%;"></td><td style="width: 5%;"></td><td style="width: 5%;"></td><td style="width: 5%;"></td><td style="width: 5%;"></td><td style="width: 5%;"></td><td style="width: 5%;"></td><td style="width: 5%;"></td><td style="width: 5%;"></td> </tr> <tr> <td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>		X																X																X																																																																																																																																																																																																																																																
X																																																																																																																																																																																																																																																																																			
X																																																																																																																																																																																																																																																																																			
X																																																																																																																																																																																																																																																																																			
PATENTTIVIRASTOJEN JULKAISUT	LUOKKA	HUOM!																																																																																																																																																																																																																																																																																	
1) US-A-4621 152	COTB 57/00																																																																																																																																																																																																																																																																																		
2) US-A-4621054	- 47/ - 64																																																																																																																																																																																																																																																																																		
3) DE-A-2007 177	COTC 67/16																																																																																																																																																																																																																																																																																		
4)																																																																																																																																																																																																																																																																																			
5)																																																																																																																																																																																																																																																																																			
6)																																																																																																																																																																																																																																																																																			
7)																																																																																																																																																																																																																																																																																			
8)																																																																																																																																																																																																																																																																																			
9)																																																																																																																																																																																																																																																																																			

*)

TUTKIMUS KESKEYTETTY ESTEEN LÖYTYMISEN TAKIA

KÄÄNNÄ!

