

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 153136 B



(21) Patentansøgning nr.: 1497/70

(51) Int.Cl.⁴ C 07 C 51/42

(22) Indleveringsdag: 24 mar 1970

(41) Alm. tilgængelig: 25 sep 1970

(44) Fremlagt: 20 jun 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 24 mar 1969 US 809957

(71) Ansøger: *SYNTEX PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL LIMITED; Global House; Church Street; Hamilton 5, BM

(72) Opfinder: Norman Haygarth *Dyson; US

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) **Fremgangsmåde til racemisering og opspaltning af et salt af en 2-(2-naftyl)-propionsyre og en nitrogenbase**

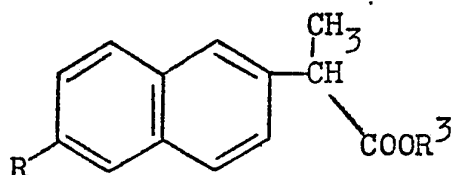
(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 3706/69 (DK freml.skrift nr. 140007)
Andre publikationer. Jan Munch-Petersen og Gregers Østrup:
"Organisk kemisk syntese" 2. udgave
(1964) side 432

DK 153136 B

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til racemisering og opspaltning af et salt af en 2-(2-naftyl)-propionsyre og en nitrogenbase med formlen

5



10

hvor R er alkyl med 1-4 carbonatomer, alkoxy med 1-3 carbonatomer, alkylthio med 1-3 carbonatomer eller difluormetoxy, R³ er en kation af en asymmetrisk, optisk aktiv nitrogenbase.

15

Tidligere blev racemisering af optisk specifikke carboxylsyrer udført på flere forskellige måder. Den ældste metode termisk racemisering af den frie syre er effektiv. Behandling af den frie syre eller syreester med et overskud af stærk base blev i reglen foretrukket. Ved sidstnævnte fremgangsmåder blev forbindelsen, som skulle racemiseres, opløst i vand eller et organisk opløsningsmiddel og opvarmet i nærværelse af overskud af base, indtil der skete den ønskede racemisering. Organiske syrer blev i reglen racemiseret som en lavere alkylester eller metalsalt i en alkalimetahydroxyopløsning. Da opspaltningen blev udført ved at krystallisere optisk aktive nitrogenholdige basesalte af syrerne, blev racemiseringen i reglen udført med metalsalte eller alkylestere af syrerne, idet omdannelse af en d,1-syre til en optisk specifik syre krævede gentagne omdannelser af nitrogenholdige basesalte til metalsalte eller alkylestere til racemisering og tilbage til de nitrogenholdige basesalte til opspaltning.

20

25

30

35

Det er formålet med den foreliggende opfindelse at angive en forenklet mere effektiv metode til racemisering og opspaltning af et salt af den nævnte art, idet nøgletrinnet er en ny termisk racemisering af et asymmetrisk, optisk aktivt nitrogenholdigt basesalt af syren i organisk opløsning. Ved hjælp af en række racemiseringstrin og opspaltningstrin, hvor syren forbliver som saltet af den nitrogenholdige base under begge operationer, kan en d,1-syreblending fuldstændigt omdannes til en ønsket optisk specifik d- eller l-syre, som nærmere beskrevet i det følgende.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved

- a) racemisering af en opløsning af saltet af en overvejende d- eller l-2-(2-naftyl)-propionsyre og en asymmetrisk, optisk aktiv nitrogenbase ved at holde det i et racemiserende opløsningsmiddel ved en racemiserende temperatur på mindst 80°C, indtil der sker racemisering, således at der dannes en opløsning af et salt af en d,l-racemiseret 2-(2-naftyl)-propionsyre og nitrogenbase, og
- b) opspaltning af den i trin a) fremkomne d,l-syresaltblanding ved krystallisation af en opløsning i et krystallisationsopløsningsmiddel og fraskillelse af krystallerne af et salt af en overvejende l- eller d-2-(2-naftyl)-propionsyre og nitrogenbasen fra opløsningen, således at der efterlades en opløsning af et salt af den overvejende modsatte d- eller l-2-(2-naftyl)-propionsyre og nitrogenbasen, og
- c) eventuel recirkulering af opspaltningsopløsning fra trin b) til racemiseringen i trin a), og
- d) eventuel gentagelse en eller flere gange af trin a) og b) i rækkefølge med fremkommet opspaltningsopløsning, og
- e) eventuel rekrystallisering en eller flere gange af opspaltede krystaller af et salt af en overvejenden l- eller d-2-(2-naftyl)-propionsyre og nitrogenbasen.

Overskud af base behøver ikke at være til stede ved denne fremgangsmåde. Noget overskud af base kan være til stede, men det har ikke vist sig at forøge virkningsgraden af racemiseringsstrinnet.

De asymmetriske, optisk aktive nitrogenbaser, der kan anvendes ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, kan være enten naturlige eller syntetiske. De må kunne danne et salt med en af de angivne 2-(2-naftyl)-propionsyre. Eksempler på egnede nitrogenbaser indbefatter cinkonin, cinkonidin, kinin, kinidin, stryknin, brucin, morfin, 1-methylamin, d- α -fenylethylamin, l- α -fenylethylamin, d-2-amino-1-hydroxyhydrinidin, l-arginin, dehydroabiethylamin, cinkonicin, d- α -(1-naftyl)-ethylamin, l-

α -(1-naftyl)-ethylamin, d- α -methylbenzylamin, 1- α -methylbenzylamin, koffein, L-2-amino-1-propanol, 1-2-aminobutanol, d-2-aminobutanol, D-treo-2-amino-1-p-nitrofenyl-1,3-propandiol, d-amfetamin, d-methylamin, 1-methylamin, kolesterylamin, N-kolesterylamin, L-2-benzylamino-1-propanol, d-deoxyefedrin, 1-efedrin, d-dimethylamino-1,2-difenyl-3-methyl-2-butanol, 1-dimethylamino-1,2-difenyl-3-methyl-2-butanol, glucosamin, solanidin, konessin og anabasin.

Racemiseringsopløsningsmidlet, der anvendes ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, kan være ethvert sædvanligt indifferent organisk opløsningsmiddel, hvori 2-(2-naftyl)-propionsyresaltene af de asymmetrisk, optisk aktive nitrogenbaser er opløselige. Eksempler på sådanne opløsningsmidler er acetone, acetylacetone, adiponitril, 2-amino-2-methyl-1-propanol, benzonitril, benzotiazol, benzylalkohol, benzylmercaptan, butylalkohol, caprylalkohol, diacetonealkohol, diethanolamin, mono- og di(lavere)alkylethere af ethylenglycol og diethylenglycol, di-N-propylanilin, ethanol, methanol, n-propanol, i-propanol, methylisotiocyanat, ethylisotiocyanat, ethylenglycol, 1,2-propylenglycol, 1,3-propylenglycol, 2-ethylhexanol, dimethylsulfoxyd, sulfolaner, dimethylformamid, N-methylpyrrolidin, formamid, furfurylalkohol, glycerin, hydroxyethylethylendiamin, isoamylalkohol, isoamylsulfid, isobutylmercaptan, methyldisulfid, dibutoxytetraethylenglycol, pyridin, trimethylenglycol, dioksan og dimethylacetamid. De foretrukne racemiseringsopløsningsmidler er polære og har et kogepunkt over 90°C og koger fortrinsvis ved temperaturer over 110°C.

Foretrukne racemiseringsopløsningsmidler er dimethylacetamid, ethylenglycol og pyridin.

Racemiseringen forløber med rimelig hastighed ved temperaturer over 80°C. Hastigheden, hvormed en given syre racemiseres, er en direkte funktion af temperaturen, idet jo højere temperaturen er, des større er racemiseringshastigheden. Den maksimale racemiseringstemperatur er den højeste temperatur, ved hvilken 2-(2-naftyl)-propionsyren ikke nedbrydes. Fortrinsvis er racemiseringstemperaturen utilstrækkelig til kendeligt at nedbryde

den asymmetriske, optisk aktive nitrogenbase. Foretrukne racemiseringstemperaturer til de fleste syresalte af nitrogenbaser ligger i intervallet fra 100 til 170°C. En temperatur mellem 110 og 125°C viser sig i almindelighed at være mest tilfredsstillende.

For at formindske nedbrydningen af saltet udføres racemiserings (og opspaltnings) trinnene ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fortrinsvis i en indifferent atmosfære såsom nitrogen.

Opspaltningsstrinnet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen omfatter krystallisering af et 2-(2-naftyl)-propionsyresalt af en asymmetrisk, optisk aktiv nitrogenbase fra en krystalliseringsopløsning af saltet af syren og den nitrogenholdige base. Dette trin skal give krystaller af saltet indeholdende en større mængde d- eller l-syresalt end opløsningen, hvorfra der krystalliseres. En opløsning af overvejende den modsatte optiske isomere (l- eller d-syre) bliver tilbage. Hvilken af d-syresaltet eller l-syresaltet af nitrogenbasen, der krystalliseres af opløsningen, afhænger af valget af opløsningsmiddel til et givet salt. Udtrykket krystallisationsopløsningsmiddel defineres som et opløsningsmiddel, der kan bevirke opspaltning af et specifikt salt af en d,l-2-(2-naftyl)-propionsyre og en asymmetrisk, optisk aktive nitrogenbase, når sidstnævnte krystalliseres deraf. d-aryleddikesyresaltet af nitrogenbasen krystalliseres af opløsningen og efterlader en opløsning af overvejende et l-syresalt, når d-syresaltet af nitrogenbasen er mindre opløseligt i krystallisationsopløsningsmidlet end det tilsvarende salt af l-syren. Tilsvarende krystaller af overvejende l-syresalt fås og efterlader en opløsning af overvejende d-syresalt, når l-syresaltet af nitrogenbasen er mindre opløseligt i krystallisationsopløsningsmidlet end det tilsvarende salt af d-syren.

I almindelighed opnås opspaltning ved krystallisation ved at afkøle en næsten mættet opløsning af propionsyresaltet af en nitrogenbase til en temperatur, ved hvilken opløsningen bliver overmættet med saltet. Fortsat afkøling forårsager fortsat krystallisation af det opløste salt. Fortrinsvis podes opløs-

ningen med små mængder af den mindst opløselige optiske form af propionsyresaltet af nitrogenbasen under afkøling, da dette fremmer højere opspaltning og forøgede udbytter af den ønskede optisk aktive form af syren. Begyndelsestemperaturen og sluttemperatur af krystallisationsopløsningsmidlet vælges først og fremmest af praktiske hensyn, når blot temperaturen ikke væsentligt nedbryder propionsyren eller den asymmetriske, optisk aktive nitrogenbase. F.eks. kan den næsten mættede opløsning af d,1-2-(2-naftyl)-propionsyre have en begyndelsestemperatur fra 50 til 100°C og kan afkøles til en sluttemperatur fra 10 til 40°C, idet temperaturforskellen er tilstrækkelig til at give et højt udbytte af krystaller. Den krystalliserende blanding holdes ved de lavere temperaturer, indtil krystallisationen er fuldendt eller næsten fuldendt, i reglen længere end 15 minutter og fortrinsvis fra 0,5 til 2 timer. Krystallerne skilles fra den fremkomne blanding, f.eks. ved filtrering, hvorved efterlades modervæsken indeholdende (som saltet) overvejende den optiske form af 2-(2-naftyl)-propionsyre modsat den af krystallerne. Modervæsken oparbejdes så yderligere.

Med et givet syresalt af en given asymmetrisk, optisk aktiv nitrogenbase vælges opløsningsmidlet således, at det giver den ønskede optiske form af propionsurt salt som krystaller. Et opløsningsmiddel, hvori en d-form af en 2-(2-naftyl)-propionsyre og en given nitrogenholdig base er mindst opløselig, kan f.eks. være egnet til krystallisering af d-salte af en anden nitrogenbase. 2-(2'-naftyl)-propionsurt salt af cinkonidin danner et mindst opløseligt 1-salt i ethanol. De propionsure salte af naftylethylamin, cinkonin og kinin, danner i almindelighed mindst opløselige d-syresalte i methanol. De tilsvarende syresalte af dehydroabiethylamin danner mindst opløselige 1-syresalte i methanol. Valg af opløsningsmiddel, som giver det ønskede mindst opløselige salt, er en rutinesag, der er velkendt indenfor dette tekniske område.

Omkrystallisation af de ovenfor fremkomne krystaller af 2-(2-naftyl)-propionsure salte af nitrogenbase indeholde en større mængde af d- eller 1-saltet end opløsningen, hvoraf den kry-

stalliseres, giver krystaller, som har større renhed (større opspaltning) end de oprindelige krystaller. Omkrystallisationen kan udføres ved anvendelse af samme opløsningsmidler og samme fremgangsmåde, som blev fulgt ved den oprindelige krystallisation, eller med andre opløsningsmidler, hvis dette er ønskeligt. En anden omkrystallisation giver et produktsalt med endnu større optisk renhed.

De forenede modervæsker fra hvert af krystallisationstrinnene kan oparbejdes igen.

De ovennævnte racemiseringstrin og opspaltningstrin kan anvendes i flere rækkefølgekombinationer, således som det viser sig ønskeligt under specielle omstændigheder. Selv om rækkefølgerne er beskrevet som fremgangsmåder til fremstilling af d-syrer, f.eks. til fremstilling af d-2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsyre udfra den tilsvarende d,1-syre under anvendelse af en cinkonidinbase og dimethylacetamid som opløsningsmiddel, er det klart, at ved at vælge et passende system af base og opløsningsmiddel, er rækkefølgen lige så anvendelige til fremstilling af 1-syrerne.

1) d,1-syreblending bringes til at reagere med en nitrogenbase, og det fremkomne salt spaltes ved at krystallisere overvejende d-syresalt af et første krystallisationsopløsningsmiddel, og krystallerne fraskilles og efterlader en modervæske med overvejende 1-syresalt.

2) Det overvejende d-syresalt omkrystalliseres én eller flere gange for at rense det og giver et rent d-syresalt og yderligere modervæske indeholdende overvejende 1-syresalt. (Saltet kan spaltes for at danne d-syren og udvinde nitrogenbasen).

3) De forenede modervæsker fra ovenstående trin racemiseres i et første racemiseringsopløsningsmiddel til dannelsen af en d,1-syresaltblanding.

4) Den fremkomne d,1-syresaltblanding opspaltes i et andet krystallisationsopløsningsmiddel. Den kan opspaltes for sig, eller fortrinsvis kan de forenede modervæsker recirkuleres til

den oprindelige d,1-syresaltblanding (trin 1) med henblik på opspaltning. I sidstnævnte tilfælde er det andet og det første krystallisationsopløsningsmiddel det samme. De opspaltede overvejende d-syresaltkrystaller fraskilles og efterlade modervæske indeholdende overvejende 1-syresaltkrystaller.

5) Modervæsken fra trin 4 kan racemiseres i et andet racemiseringsopløsningsmiddel til dannelselse af en d,1-syresaltblanding. Trinnet kan udføres med modervæsken fra trin 4 alene, eller modervæsken kan recirkuleres til det første racemiseringsopløsningsmiddel (trin 3), i hvilket tilfælde andet og første racemiseringsopløsningsmiddel er det samme.

6) d,1-syresaltblandingen fra trin 5 krystalliseres i et tredje krystallisationsopløsningsmiddel til dannelselse af overvejende d-syresalt og efterlader en modervæske med overvejende 1-syresalt. Denne racemisering kan udføres for sig eller kan udføres i foregående krystallisationsopløsningsmiddel som følge af recirkulering, sammen med modervæsken før racemiseringen eller den racemiserede opløsning før opspaltningen. I det første tilfælde vil det første og andet racemiseringsopløsningsmiddel og det andet og tredje krystallisationsopløsningsmiddel være det samme. I sidstnævnte tilfælde er det andet og tredje krystallisationsopløsningsmiddel det samme, eller hvis der indrettes recirkulering til trin, er det tredje og første krystallisationsopløsningsmiddel det samme.

7) De rensede salte af 2-(2-naftyl)-propionsyre og nitrogenbase syrnes så og ekstraheres til dannelselse af den rensende, optisk specifikke 2-(2-naftyl)-propionsyre.

Det vil være klart af ovenstående, at racemiseringen og opspaltningen ifølge opfindelsen kan kombineres i mange andre kombinationer og variationer for at give den mest effektive og økonomisk fremgangsmåde til dannelselse af en optisk specifik d- eller 1-syre af den tilsvarende d,1-syre. Andre variationer kan opnås ved at blande de krystallinske produkter fra trin 4 og 6 eller deres omkrystalliserede produkter med krystaller af lignende renhed fremkommet i trin 1 eller 2.

Fremgangsmåde ifølge opfindelsen illustreres nærmere af følgende eksempler.

Eksempel 1

5 En opløsning af 1,5 g beriget 1-2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsurt salt af cinkonidin i 6 ml dimethylacetamid indeholdende 5% vand blev holdt ved en temperatur på 115°C under en nitrogenatmosfære i 24 timer. Efter denne tid indeholdt opløsningen d,1-2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsyresaltet af cinkonidin. Den oprindelige berigede 1-2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsyre havde en $[\alpha]_D^{25} = -32^\circ$ (c = 1,0 i CHCl_3). d,1-2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsyren havde en $[\alpha]_D^{25} = \pm 0^\circ$ (c = 1,0 i CHCl_2).

Eksempel 2

Gentagelse af fremgangsmåden i eksempel 1 med opløsninger af 1-2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsurt salt af cinkonidin i hvert af opløsningsmidlerne acetone, acetylacetone, adiponitril, 2-amino-2-methyl-1-propanol, benzonitril, benzotiazol, benzylalkohol, benzylmercaptan, butylalkohol, caprylalkohol, diacetonealkohol, diethanolamin, mono- og di(lavere)alkylethere af ethylenglycol og diethylenglycol, di-N-propylanilin, ethylalkohol, methanol, n-propanol, i-propanol, methylisotiocyanat, ethylisotiocyanat, ethylenglycol, 1,2-propylenglycol, 1,3-propylenglycol, 2-ethylhexanol, dimethylacetamid, formamid, furfurylalkohol, glycerin, hydroxyethylethylendiamin, isoamylalkohol, isoamylsulfid, isobutylmercaptan, methyldisulfid, dibutoxytetraethylenglycol, pyridin, trimethylenglycol, dioxan, dimethylsulfoxid, sulfolan, N-methylpyrrolidin og dimethylformamid giver d,1-2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsurt salt.

Eksempel 3

35 Ved gentagelse af fremgangsmåden i eksempel 1 med beriget 1- eller d-2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsyresalte af cinkonin, kinin, kinidin, stryknin, brucin, morfin, 1-methylamin, d- α -fenylethylamin, 1- α -fenylethylamin, d-2-amino-1-hydroxyhydrin-

din, 1-arginin, cinkonidin, d- α -(1-naftyl)-ethylamin, 1- α -(1-naftyl)-ethylamin, d- α -methylbenzylamin, 1- α -methylbenzylamin, koffein, L-2-amino-1-propanol, 1- α -aminobutanol, d-2-aminobutanol, D-treo-2-amino-1-p-nitrofenyl-1,3-propandiol, d-amfetamin, 5 d-methylamin, 1-methylamin, kolesterylamin, N-kolesterylanilin, L-2-benzylamino-1-propanol, d-deoxyefedrin, 1-efedrin, d-dimethylamino-1,2-difenyl-3-methyl-2-butanol, 1-dimethylamino-1,2-difenyl-3-methyl-butanoglucosamin, solanidin, conissin, arabasin og dehydroabiethylamin fås de tilsvarende d,1-2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsure salte. 10

Eksempel 4

Ved at følge fremgangsmåden i eksempel 1, men erstatte det berigede 1-2(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsyre salt af cinkonidin med cinkonidinsalte af berigede d- eller 1-salte af følgende 2-(2-naftyl)-propionsyrer opnås racemisering: 15

2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsyre
 2-(6'-difluormethoxy-2'-naftyl)-propionsyre
 20 2-(6'-methyl-2'-naftyl)-propionsyre
 2-(6'-ethoxy-2'-naftyl)-propionsyre
 2-(6'-ethyl-2'-naftyl)-propionsyre
 2-(6'-isopropyl-2'-naftyl)-propionsyre
 2-(6'-methylthio-2'-naftyl)-propionsyre og
 25 2-(6'-ethylthio-2'-naftyl)-propionsyre

Eksempel 5

Dette eksempel beskriver dannelsen af 2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsyresaltet af cinkonidin. 1,57 g cinkonidin blandes med 30 20 ml methanol, og blandingen omrøres og opvarmes under tilbage-
 svalning, indtil cinkonidinet er opløst. Til denne varme opløsning (60-64°C) sættes en varm (60-64°C) opløsning af 1,21 g d,1-2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsyre i 10 ml methanol, hvorved der dannes en opløsning af cinkonidinsaltet af d,1-2-
 35 (6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsyre. Ved at gentage denne fremgangsmåde, men erstatte cinkonidinet med cinkonin, kinin, kinidin, stryknin, brucin, morfin, 1-methylamin, d- α -fenylethyl-

amin, 1- α -fenylethylamin, d-2-amino-1-hydroxyhydrindin, L-arginin, dehydroabiethylamin og andre optisk aktive nitrogenbaser beskrevet i eksempel 3 dannes de tilsvarende 2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsyresalte af de tilsvarende nitrogenbaser.

5

Eksempel 6

Opløsningen af d,1-2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsurt salt af cinkonidin fremstillet ved fremgangsmåden i eksempel 1 blev afkølet til 60°C. Til denne opløsning blev der så sat 3 ml methanol og ren d-2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsyrecinkonidinsalt som podekrystaller. Den fremkomne blanding blev langsomt afkølet til stuetemperatur og filtreret, og de udskilte faste stoffer indeholdende en blanding af 90 vægt% af cinkonidinsaltet af d-2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsyre og 10 vægt% af cinkonicinsaltet af 1-2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsyre.

De fraskilte faste stoffer blev omkrystalliseret ved at gentage ovenstående fremgangsmåde for at forøge renheden af d-2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsyresaltet af cinkonidin.

De opspaltede krystaller af d-saltet af cinkonidin blev sat til 60 ml 0,2N saltsyre. Den fremkomne blanding blev omrørt i 2 timer og derpå ekstraheret med diethylether for at udvinde d-2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsyre og adskilt cinkonidin.

Eksempel 7

Den filtrerede modervæske beriget med 1-naftylpropionsyrecinkonidinsalt fra filtreringen i eksempel 6 opsamles og racemiseres ved fremgangsmåden, der er beskrevet i eksempel 1, til dannelse af en opløsning af det tilsvarende racemiserede naftylpropionsyresalt af cinkonicin.

Eksempel 8

Den racemiserede 2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsyresaltopløsning fremkommet ved fremgangsmåden i eksempel 2 behandles ved fremgangsmåden, der er beskrevet i eksempel 6 og filtreres, og

de fraskilte faste stoffer omfatter en blanding af opspaltet d-2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsurt salt og uopspaltet d,1-2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsurt salt.

5 Som en alternativ fremgangsmåde bliver den racemiserede 1-naftylpropionsyresaltopløsning fremkommet i eksempel 7 recirkuleret og blandet med frisk cinkonidinsaltopløsning af d,1-2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsyre (fremstillet ved fremgangsmåden i eksempel 1) og behandlet ved krystallisationsmetoden, der er
10 beskrevet i eksempel 6.

Eksempel 9

Opløsningen af d,1-2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsyresaltet af dehydroabiethylamin fremstillet ved fremgangsmåden i eksem-
15 pel 3 blev afkølet til 60°C. Til denne opløsning blev der så sat 3 ml methanol og ren 1-2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsyre-dehydroabiethylamin som podekrystaller. Den fremkomne blanding blev langsom afkølet til stuetemperatur og filtreret, og de udskilte faste stoffer indeholdt en blanding af opspaltet
20 1-2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsyre-dehydroabiethylaminsalt og uopspaltet d,1-2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsyre-dehydroabiethylamin.

De fraskilte faste stoffer blev omkrystalliseret ved at gentage ovenstående fremgangsmåde for at forøge renheden af 1-2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsyresaltet af dehydroabiethylamin.
25

De opspaltede krystaller af 1-saltet af dehydroabiethylamin blev sat til de 60 ml 0,2N saltsyre. Den fremkomne blanding blev omrørt i 2 timer og derpå ekstraheret med diethylether for at udvinde 1-2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsyre og dehydroabiethylamin.
30

Eksempel 10

35 Den filtrerede modervæske beriget med d-syresalt fra filtreringstrinnet i eksempel 9 samles og racemiseres ved fremgangsmåden, der er beskrevet i eksempel 1, til dannelselse af en opløsning af det tilsvarende racemiserede d,1-syresalt.

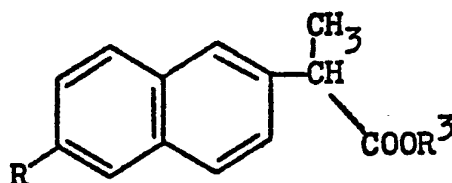
Eksempel 11

Den racemiserede 2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsyresaltopløsning fremkommet ved fremgangsmåden i eksempel 10 behandles ved fremgangsmåden, der er beskrevet i eksempel 9, og filtreres, og de fraskilte faste stoffer indeholder en blanding af opspaltet 1-2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsurt salt og uopspaltet d,1-2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsurt salt.

Som en alternativ fremgangsmåde bliver den racemiserede saltopløsning fremkommet i eksempel 10 recirkuleret og blandet med frisk dehydroabiethylaminsaltopløsning af d,1-2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionsyre (fremstillet ved fremgangsmåden i eksempel 3) og behandlet ved krystallisationsmetoden, der er beskrevet i eksempel 9.

P a t e n t k r a v .

1. Fremgangsmåde til racemisering og opspaltning af et salt af en 2-(2-naftyl)-propionsyre og en nitrogenbase med formlen



hvor R er alkyl med 1-4 carbonatomer, alkoxy med 1-3 carbonatomer, alkylthio med 1-3 carbonatomer eller difluormethoxy, R³ er en kation af en asymmetrisk, optisk aktiv nitrogenbase, kendt ved,

a) racemisering af en opløsning af saltet af en overvejende d- eller l-2-(2-naftyl)-propionsyre og en asymmetrisk, optisk aktiv nitrogenbase ved at holde det i et racemiserende opløsningsmiddel ved en racemiserende temperatur på mindst 80°C, indtil der sker racemisering, således at der dannes en opløsning af et salt af en d,l-racemiseret 2-(2-naftyl)-propionsyre og nitrogenbase, og

b) opspaltning af den i trin a) fremkomne d,l-syresaltblanding

- ved krystallisation af en opløsning i et krystallisationsop-
løsningsmiddel og fraskillelse af krystallerne af et salt af
en overvejende l- eller d-2-(2-naftyl)-propionsyre og nitrogen-
basen fra opløsningen, således at der efterlades en opløsning
5 af et salt af den overvejende modsatte d- eller l-2-(2-naftyl)-propionsyre og nitrogenbase, og
c) eventuel recirkulering af opspaltningsopløsning fra trin b)
til racemisering i trin a), og
d) eventuel gentagelse en eller flere gange af trin a) og b) i
10 rækkefølge med fremkommet opspaltningsopløsning, og
e) eventuel rekrystallisering en eller flere gange af opspal-
tede krystaller af et salt af en overvejende l- eller d-2-(2-
naftyl)-propionsyre og nitrogenbasen.
- 15 2) Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at
R er methyl, methoxy eller methylthio.
- 3) Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at
R er methoxy, og R³ er cinkonidinkation.

20

25

30

35