



CH 685345 A5

①9



CONFEDERAZIONE SVIZZERA

UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

①1 CH 685345 A5

⑤1 Int. Cl.⁶: C 07 D 491/052
C 07 B 57/00**Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein**

Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein

①2 **FASCICOLO DEL BREVETTO** A5

②1 Numero della domanda: 105/93

②2 Data di deposito: 14.01.1993

②4 Brevetto rilasciato il: 15.06.1995

④5 Fascicolo del
brevetto pubblicato il: 15.06.1995⑦3 Titolare/Titolari:
APR Applied Pharma Research S.A., Lugano⑦2 Inventore/Inventori:
Vecchi, Giuseppe, Aldesago⑦4 Mandatario:
Patentanwälte Schaad, Balass & Partner, Zürich⑤4 **Metodo per la preparazione di acido S-(+)-etodolico e di suoi derivati salini.**

⑤7 Effettuando la salificazione di una miscela racema di acido etodolico con alfa-(+)-fenetilammina in un solvente organico si precipita il sale dell'ammina otticamente attiva con l'acido S-(+)-etodolico, dal quale si libera l'isomero otticamente attivo desiderato.

La salificazione dell'acido con basi inorganiche od organiche, in particolare scelte tra amminoacidi basici, morfina, aminopiridina e derivati di benzilalchiltrimetilammonio fornisce nuovi derivati terapeuticamente efficaci.



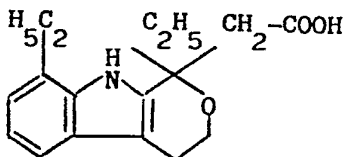
CH 685345 A5

Descrizione

La presente invenzione riguarda un metodo per la preparazione di acido S-(+)-etodolico mediante risoluzione della corrispondente miscela racemica.

Secondo un altro aspetto dell'invenzione essa riguarda la preparazione dei derivati salini del suddetto isomero attivo.

L'acido etodolico, chimicamente definibile come acido 1,8-dietil-1,3,4,9 -tetraidropiran [3,4-b] indol-1-acetico, ha la seguente formula di struttura:



ed è noto ed utilizzato in terapia (Etodolac) come principio attivo anti-infiammatorio non steroideo.

Esso ha un centro di asimmetria ed esiste pertanto come miscela di due enantiomeri. Nel primo rapporto sulla risoluzione dei due enantiomeri (C. A. Demerson e coll., J. Med. Chem., 26, 1778, (1983)) è riportato che l'attività farmacologica è attribuibile quasi totalmente all'isomero destrogiro.

La configurazione assoluta dell'enantiomero (+) è stata successivamente determinata e definita come S secondo la convenzione Cahn-Ingold-Prelog (C. A. Demerson, J. Med. Chem., 29, 871, (1986)).

Sono state proposte varie metodologie nel corso degli anni per effettuare tale risoluzione e quindi l'isolamento dell'isomero destrogiro farmacologicamente attivo.

Nel brevetto canadese No. 1 190 230 a nome American Home Products Corp. è descritto un metodo di risoluzione che prevede l'esterificazione della miscela racemica dei due enantiomeri con (-)-borneolo e la successiva separazione cromatografica in colonna di silice dei due esteri diastereoisomeri, dalla cui idrolisi si ottengono i rispettivi enantiomeri dell'acido etodolico.

Per quanto riguarda più specificamente l'ottenimento dell'isomero destrogiro S il brevetto USA No. 4 501 899 prevede l'uso di colesterilammina per la risoluzione ottica.

Nel brevetto USA No. 4 515 961 si ottiene l'arricchimento di un enantiomero mediante precipitazione selettiva, innescata dalla presenza di un eccesso di enantiomero aggiunto alla miscela di cristallizzazione.

Il brevetto USA No. 4 520 203 prevede l'esecuzione della risoluzione mediante cinconina, mentre il brevetto USA No. 4 544 757 prevede il ricorso ancora allo (-)-borneolo quale agente di esterificazione.

I metodi sinora noti presentano svariati inconvenienti soprattutto per quanto riguarda le rese per cui pongono problemi sotto il profilo industriale.

Scopo principale della presente invenzione è quello di fornire un metodo semplice ed industrialmente vantaggioso per la risoluzione ottica di una miscela di enantiomeri dell'acido etodolico in modo da ottenere l'acido S-(+)-etodolico con rese elevate, con alta purezza e con un costo industriale ridotto.

Tale scopo viene conseguito con il metodo della presente invenzione che si caratterizza per il fatto che la miscela racemica enantiomerica di acido etodolico viene salificata con almeno 0,5 moli per mole di miscela di enantiomeri di alfa-(+)-fenetilammina, la salificazione essendo effettuata in un solvente organico, e separazione del precipitato consistente nel sale di fenetilammina otticamente attiva con l'enantiomero S-(+) dell'acido etodolico, con successiva liberazione dell'enantiomero otticamente attivo desiderato con i metodi normali e noti per questo scopo.

Nella forma di realizzazione preferita del procedimento della presente invenzione la fase di salificazione anzidetta viene fatta con una mole di fenetilammina otticamente attiva per mole di miscela di enantiomeri di partenza, mentre secondo una variante, l'agente salificante comprende 0,5 moli di alfa-(+)-fenetilammina e 0,5 moli di trietilammina.

Il solvente di salificazione preferito è l'acetone e con lo stesso solvente si opera una ricristallizzazione del sale di fenetilammina dell'enantiomero S-(+) dell'acido etodolico, prima dello stadio di liberazione dell'isomero desiderato dal suo sale.

Dagli esempi che seguono si possono apprezzare i principali vantaggi del procedimento della presente invenzione che si possono così riassumere:

- 1) Ottenimento dell'acido S-(+)-etodolico a purezza enantiomerica superiore al 95%.
- 2) Recupero con rese superiori al 90% dell'ammina otticamente attiva.
- 3) Recupero dell'ammina otticamente attiva soltanto nella fase di liberazione dell'enantiomero S-(+) desiderato e non anche sulle acque madri provenienti dai residui arricchiti in isomero R-(-), con conseguente minor uso di ammina otticamente attiva e minore perdita durante il suo recupero.

4) Esecuzione del procedimento di risoluzione della miscela di enantiomeri in modo semplice, economico ed industrialmente vantaggioso.

5) Possibilità di preparazione diretta di derivati salini dell'isomero otticamente attivo desiderato sia con cationi inorganici (metalli alcalini), con formazione di sali inorganici, sia con basi organiche, come amminoacidi basici, di preferenza lisina, arginina ed ornitina, oppure come morfolina, amminopiridina e simili, sia con basi ad attività antibatterica, come ad esempio derivati del benzilalchiltrimetilammonio.

Questi derivati salini consentono in particolare di combinare con le proprietà specifiche dell'acido etodolico quelle dell'altra porzione di molecola aggiunta nella salificazione che spesso ha funzione complementare rispetto a quella antiinfiammatoria, come ad esempio nel caso dei sali con derivati di benzilalchiltrimetilammonio con i quali l'attività antiinfiammatoria viene completata con una specifica attività antibatterica.

Gli esempi che seguono illustrano, senza scopo limitativo, il procedimento della presente invenzione.

Esempio 1-A

Preparazione dell'acido S-(+)-etodolico

100 gr di acido R,S-etodolico (0,348 moli) sono sciolti in 300 ml di acetone e trattati con 42,1 gr (0,348 moli) di alfa-(+)-fenetilammina. Cessata la leggera esotermia dovuta alla salificazione, la soluzione è tenuta tra -5 e 10°C per quattro ore, con agitazione occasionale. Il precipitato è filtrato sotto vuoto, avendo cura di eliminare quanto più possibile le acque madri. Il precipitato (circa 155 gr umidi, pari a circa 100 gr secchi) non va lavato con altro solvente, ma è sottoposto a ricristallizzazione da 250 ml di acetone bollente.

La soluzione è lasciata raffreddare lentamente a temperatura ambiente e poi tenuta a 0°C per una notte. Il precipitato è filtrato sotto vuoto, lavato con poco acetone freddo, e sospeso in 250 ml di acqua. Si porta a pH 10 con soda concentrata e si estrae con toluene (2 x 100 ml). Le fasi organiche riunite sono messe da parte per il recupero della fenetilammina.

La fase acquosa è acidificata lentamente con acido cloridrico concentrato, fino a pH 2. Si separa un olio pesante che può essere separato dalla fase acquosa tal quale oppure per aggiunta di 10 ml di cloruro di metilene. Tale fase organica, che non necessita di essiccamento, è versata rapidamente in 200 ml di esano a 5-10°C, sotto vigorosa agitazione. Dopo alcuni minuti si sgrana un precipitato bianco cristallino che è filtrato sotto vuoto, lavato con poco esano ed essiccato a 60°C. La resa è di 32 gr (64%). Il potere ottico rotatorio specifico è di +24,9° (c=3, etanolo, lett. +25,2°).

Le acque madri acetoniche provenienti dalle due cristallizzazioni sono tirate a secco sotto vuoto, e l'olio residuo è sottoposto alle stesse procedure descritte sopra di liberazione dell'ammina dal sale. Le fasi tolueniche sono riunite con quelle precedenti e tirate a secco sotto vuoto. Si recupera così la fenetilammina (38-40 gr) che può essere utilizzata almeno una volta tal quale, senza bisogno di essere distillata.

Esempio 1-B

100 gr di acido R,S-etodolico sono trattati con 21,05 gr di alfa-(+)-fenetilammina e 17,3 gr di trietilammina in 250 ml di acetone. Si lascia cristallizzare per una notte tra -5 e -10°C. Il precipitato è filtrato e ricristallizzato da 100 ml di acetone bollente. Dopo una notte a 0°C si ottengono 31 gr di acido S-(+)-etodolico.

Esempio 2

Preparazione del sale potassico dell'acido etodolico

48,5 gr di acido etodolico (0,169 moli) sono sciolti in una soluzione di 6,76 gr (0,169 moli) di KOH in 42 ml di acqua distillata. Si aggiungono 100 ml di toluene e si distilla sotto vuoto l'azeotropo toluene-acqua. Questa procedura è ripetuta altre due volte. L'olio ottenuto è stemperato 200 ml di esano a 10°C, sotto agitazione fino a completa cristallizzazione. Il precipitato è filtrato rapidamente sotto vuoto essendo igroscopico ed essiccato a 60°C fino a peso costante. La resa è di 48,5 gr (93%). Applicando questa procedura all'acido S-(+)-etodolico, si ottiene il sale S-(+) che ha un potere rotatorio specifico di +44,3° (c=1, acqua).

L'esempio 2 illustra la preparazione del sale di potassio, ma resta inteso che tale procedimento si applica identicamente, salvo naturalmente le necessarie variazioni di reagenti e di quantità, alla preparazione degli altri derivati salini contemplati dalla presente invenzione e precedentemente indicati.

Rivendicazioni

1. Metodo per la risoluzione ottica di una miscela di enantiomeri dell'acido etodolico in modo da ottenere l'acido S-(+)-etodolico che si caratterizza per il fatto che la miscela racema enantiomerica di R, S-

acido etodolico viene salificata con almeno 0,5 moli di alfa-(+)-fenetilammina, per mole di miscela di enantiomeri la salificazione essendo effettuata in un solvente organico, e separazione del precipitato consistente nel sale di fenetilammina otticamente attiva con l'enantiomero S-(+) dell'acido etodolico, con successiva liberazione dell'enantiomero otticamente attivo desiderato.

5 2. Metodo secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che detta miscela racema viene trattata con una mole di alfa-(+)-fenetilammina per ogni mole di miscela racema.

3. Metodo secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che detta miscela racema viene trattata con una miscela contenente 0,5 moli di alfa-(+)-fenetilammina e 0,5 moli di trietilammina.

10 4. Metodo secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che detto solvente organico della reazione di salificazione è acetone.

5. Metodo secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che detta fenetilammina otticamente attiva viene recuperata nella detta fase di liberazione dell'isomero S-(+) desiderato dal suo sale precipitato.

6. Derivati salini dell'acido S-(+)-etodolico ottenuti secondo il metodo della rivendicazione 1.

15 7. Metodo per la preparazione di derivati salini dell'acido S-(+)-etodolico ottenuti secondo la rivendicazione 1 con una base organica, scelta tra amminoacidi basici, morfolina, aminopiridina e derivati di benzilalchiltrimetilammonio, caratterizzato dal fatto che quantità equimolari di acido etodolico e di base organica, si disciolgono in soluzione acquosa e si aggiunge alla soluzione risultante un solvente organico capace di formare un azeotropo con l'acqua, procedendo quindi alla distillazione azeotropica sotto vuoto e cristallizzando il residuo di distillazione.

20 8. Metodo secondo la rivendicazione 7, caratterizzato dal fatto che detto solvente organico è toluene.

9. Metodo secondo la rivendicazione 7, caratterizzato dal fatto che le operazioni effettuate fino alla distillazione azeotropica inclusa vengono ripetute più volte.

25 10. Metodo secondo la rivendicazione 7, caratterizzato dal fatto che detti amminoacidi basici sono scelti nel gruppo comprendente lisina, arginina ed ornitina.

30

35

40

45

50

55

60

65