

(19) DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 145418 B

(21) Ansøgning nr. 2763/77

(51) Int.Cl.³ C 07 D 263/56

(22) Indleveringsdag 22. jun. 1977

(24) Løbedag 22. jun. 1977

(41) Alm. tilgængelig 24. dec. 1977

(44) Fremlagt 15. nov. 1982

(86) International ansøgning nr. -

(86) International indleveringsdag -

(85) Videreførelsesdag -

(62) Stamansøgning nr. -

(30) Prioritet 23. jun. 1976, 26096/76, GB

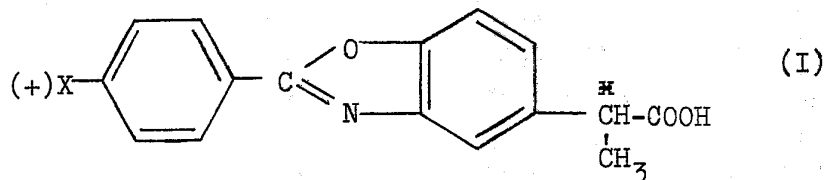
(71) Ansøger RAVIZZA S.P.A., Muggio' (Milano), IT.

(72) Opfinder Francesco Mauri, IT.

(74) Fuldmægtig Ingeniørfirmaet Hofman-Bang & Boutard.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af
et optisk aktivt derivat af en
2-(2-p-halogenphenyl-5-benzoxazo-
lyl)-propionsyre.

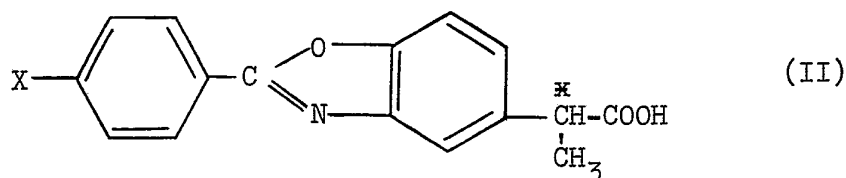
Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstil-
ling af (+)-2-(2-p-halogenphenyl-5-benzoxazolyl)-propionsyrer med
den almene formel



DK 145418 B

hvor X betegner fluor eller chlor. Ved fremstilling af de omhandlede forbindelser går man ud fra 2-(4-hydroxy-5-nitrophenyl)-propionitril. De her omhandlede forbindelser har antiinflammatorisk eller analgetisk virkning.

Racemiske forbindelser med formlen



hvor X er fluor eller chlor er allerede kendt (J. Medic. Chem. 1975, Vol 18, No. 1 pages 53-58).

Disse forbindelser er også gode antiinflammatoriske midler, og de er langt bedre end phenylbutazon og har lavere toxicitet. Da forbindelserne med formel (II) indeholder et asymmetrisk carbonatom (anført ved stjernen i formlen), må de eksistere som to optisk aktive isomere, nemlig højredrejende og venstredrejende. Alle forsøg på at isolere disse to isomere fra racematproduktet i rimelige udbytter og tilstrækkeligt rene isomere er hidtil ikke lykkedes.

De bedste resultater er opnået ved fremstilling af salte af forbindelserne (II) med 1-ephedrin og fraktioneret krystallisering af disse salte fra ethylacetat. Denne fremgangsmåde, som er meget besværlig, fordi den kræver fire krystallisationstrin, gør det muligt at fremstille en fluoreret forbindelse med en maksimal optisk renhed på 80 % og en chloreret forbindelse med en maksimal optisk renhed på 50 %.

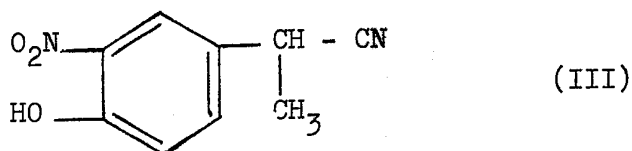
Desuden er produktudbyttet ved de nævnte renhedsgrader ikke mere end 15-20 %. Det er imidlertid helt umuligt at anvende opløsningsprocessen for racematprodukterne (II) i en industriel skala eller at opnå de rene isomere ved denne metode i væsentlige mængder.

Andre forsøg udført for at adskille 2-(2-p-halogenphenyl-5-benzoxazolyl)-propionitriler, der er de kemiske udgangsmaterialer for

syrerne med formel (II), er også mislykkedes.

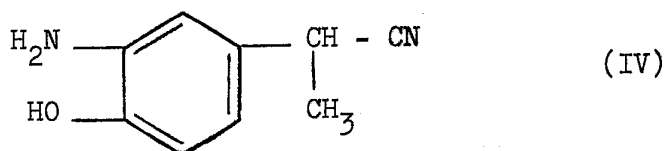
Det har nu overraskende vist sig, at der findes en simpel og økonomisk fremgangsmåde, der kan udføres i industriel skala, til fremstilling af (+)2-(2-p-halogenphenyl-5-benzoxazolyl)-propionsyre med formelen (I) i en kemisk og optisk ren tilstand. Denne fremgangsmåde, der er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte, består af følgende trin:

a) Opløsning af 2-(4-hydroxy-5-nitrophenyl)-propionitril med formelen



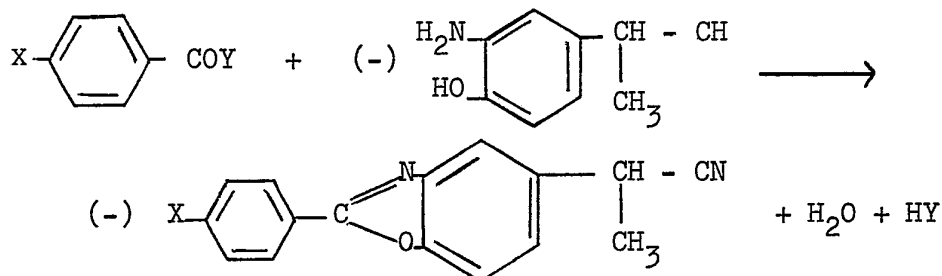
til to optiske enheder. Denne opløsning opnås ved at omsætte racematet af forbindelsen (III) med 1-ephedrin og adskille de to enantiomere, der således opnås, ved fraktioneret krystallisation fra 99% ethanol, chloroform eller ethylacetat. Mængden af 1-ephedrin, der anvendes, varierer fra den støkiometriske mængde til 50% af den støkiometriske mængde, dog uden at påvirke udbyttet væsentligt. (-)-2-(4-hydroxy-5-nitrophenyl)-propionitril fraskilles i høj renhed ved hydrolyse med et udbytte på ca. 70%, medens (+)isomeren kvantitativt racemiseres og tilbagesføres.

b) Reduktion af (-)-2-(4-hydroxy-5-nitrophenyl)-propionitril til den tilsvarende aminoforbindelse



Denne reduktion opnås ved hydrogenering af nitroforbindelsen, suspenderet i et inert organisk opløsningsmiddel i nærværelse af 10% palladium-på-carbon ved en temperatur på 50 °C og ved atmosfæretryk.

c) Omsætning af (-)-2-(4-hydroxy-5-aminophenyl)-propionitril med et p-halogenbenzoylhalogenid efter ligningen

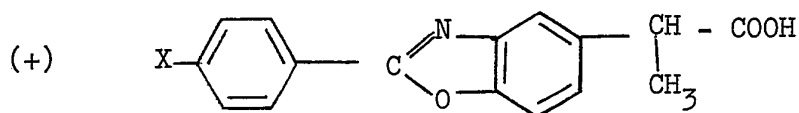


hvor X har den tidligere anførte betydning og Y er chlor eller brom.

Reaktionen udføres i et inert organisk opløsningsmiddel under kontrolleret opvarmning, dvs. ved en temperatur på 100-200 °C.

d) Hydrolyse af (-)-2-(2-p-halogenphenyl-5-benzoxalyl)-propionitril med stærk mineralsyre.

Dette trin giver:



i høj renhed.

Muligheden for at udføre førnævnte fremgangsmåde er fuldstændig overraskende, idet der intet er i den kendte teknik, der peger på den specifikke opløsningsproces, som man har fundet for forbindelse (III).

Det er også fuldstændig uventet, at optisk aktive produkter kan underkastes tre kemiske processer, der kræver drastiske betingelser, såsom opvarmning til høje temperaturer og opvarmning i koncentrede syrer, uden at blive racemiseret, og faktisk bibeholde deres

optiske renhed uden ændringer.

For at opnå den højredrejende forbindelse, der er interessant, har det vist sig nødvendigt at fraskille den venstredrejende isomer i opløsningstrinnet (a), racemisere den højredrejende isomer for tilbageføring og i de påfølgende trin kun at arbejde med den venstredrejende isomer. Hvis den højredrejende isomer frasepareres i begyndelsen og de påfølgende operationer udføres på denne, giver det endelige trin venstredrejende 2-(2-p-halogenphenyl-5-benzoxazolyl)-propionsyre. Fremgangsmåden til fremstilling af forbindelser, hvori X er fluor, er den samme som for chlorderivater. Der er kun en mindre forskel i fremgangsmåden, hvilket klart fremgår af eksemplerne.

Forbindelser med formel I opnået ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen har en stærk antiinflammatorisk virkning i farmakologiske forsøg.

Ved en sammenligning med tilsvarende racemiske forbindelser har det overraskende vist sig, at forbindelser med formel I, der kun har en akut toxicitet lidt højere end de racemiske forbindelser, har en antiinflammatorisk virkning, der er væsentlig højere end virkningen af de racemiske forbindelser. Nærmere bestemt viser alle de værdier, der er opnået fra de eksperimentelle forsøg (ED_{50}), at i alle tilfælde virker de optisk aktive forbindelser ved et eksperimentelt ødem, induceret af carragen, med en effektivitet, der er mere end dobbelt så stor som den, der udvises af de racemiske forbindelser. Dette fremgår klart af følgende tabel, hvori:

12420 R = racemisk 2-(2-p-F-phenyl-5-benzoxazol)-propionsyre
12420 B = (+)-2-(2-p-F-phenyl-5-benzoxazolyl)-propionsyre
12419 R = racemisk 2-(2-p-Cl-phenyl-5-benzoxazolyl)-propionsyre
12419 B = (+)-2-(2-p-Cl-phenyl-5-benzoxazolyl)-propionsyre.

	LD_{50} mg/kg	ED_{50} mg/kg	TI $\text{LD}_{50}/\text{ED}_{50}$
12420 R	740,5	24,42	30,32
12420 B	720,0	5,54	129,96
12419 R	778,25	15,65	49,72
12419 B	723,5	5,97	121,18

Disse værdier blev bestemt ved Litchfield-Wilcoxon-metoden på mus, idet der anvendtes orale doser, der blev forøget med 1,25 mg ved LD_{50} , og også ved forsøget med eksperimentelt ødem, induceret af carragen i foden hos en rotte (Sprague-Dawley - Charles River) ved ED_{50} .

I dette forsøg indgives den aktive forbindelse i tre eller fire doser 60 minutter før indpodning af 0,05 ml af en 1% carragen-opløsning under plantar aponeurosis. Fodens volumen måles efter 2, 4 og 6 timer beregnet fra carragen-indpodningen. ED_{50} beregnes ud fra målingen ved den fjerde time for doserne 25, 15,5, 6,25 og 3,3 mg/kg.

De her omhandlede optisk aktive forbindelser viser også ekstremt interessante værdier og især et terapeutisk index, når de sammenlignes med meget aktive antiinflammatoriske midler.

	LD_{50} mg/kg	ED_{50} mg/kg	TI $\text{LD}_{50}/\text{ED}_{50}$
12420 B	720,0	5,54	129,96
12419 B	723,5	5,97	121,18
Indomethacin	48	3	16,0
Dichlorfenac	235	10	23,5

De omhandlede forbindelser kan indgives oralt, parenteralt eller rectalt, fortyndet med normale kendte farmaceutiske ingredienser.

Nogle praktiske eksempler på fremstilling af de omhandlede forbindelser gives i det følgende sammen med fysiske og kemiske karakteristika for forbindelser fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen. Forbindelser med lige stor kemisk og optisk renhed kan let opnås ved at variere fremstillingsprocessen inden for de grænser og kritiske betingelser, der er defineret i kravene.

EKSEMPEL 1

Fremstilling af (+)-2-(2-p-F-phenyl-5-benzoxazolyl)-propionsyre.

a) Adskillelse af 2-(4-hydroxy-5-nitrophenyl)-propionitril i optiske antipoder.

12,9 g (0,067 mol) af racemisk 2-(4-hydroxy-5-nitrophenyl)-propionitril opløses varmt under omrøring i 100 ml 99% ethanol. 11 g (0,067 mol) 1-ephedrin opløst i 20 ml 99% ethanol sættes til blandingen, og der udkrystalliseredes ved 25 °C ved podning med nogle få tidligere fremstillede optisk aktive saltkrystaller. Produktet filtreres fra og vaskes på filter med 20 ml ethanol. Produktet omkrystalliseres fra 80 ml ethanol. 9 g af (-)ephedrin-(-)-2-(4-hydroxy-5-nitrophenyl)-propionitril-saltet opnås.

Smp: = 151-152°C

$\alpha_D = -37,5^\circ$ (c = 2% i methanol)

Beregnet udbytte 75%.

Det således opnåede salt opløses i 18 ml eddikesyre, og 52 ml vand tilsættes ved 60°C. Man lader produktet krystallisere, der filtreres og produktet vaskes på filteret med vand, tørres og omkrystalliseres fra 3 volumener CCl_4 . 4 g optisk aktiv produkt opnås med et udbytte beregnet på saltet på 81%.

Smp. = 98 - 99 °C

$\alpha_D = 24^\circ$ (c = 2% i methanol)

Ethanolmodervæsken opnået ved filtrering af (-)ephedrin-(-)-2-

(4-hydroxy-5-nitrophenyl)-propionitril-salt indampes til tørhed, og remanensen opløses i 25 ml iseddike. Tilsætning af 100 ml vand giver et bundfald, der frafiltreres, tørres og sættes til remanensen CCl_4 -indampningen, genopløses i 70 ml benzen og behandles under omrøring med 0,092 ml af en 30% alkoholisk opløsning af natriummethylat. 35 ml vand sættes til blandingen, der gøres sur med HCl. 6,8 g af racemisk 2-(4-hydroxy-5-nitrophenyl)-propionitril udvindes fra den organiske fase og kan recirkuleres. Totalt udbytte = 84%.

b) Hydrogenering af (-)-2-(4-hydroxy-5-nitrophenyl)-propionitril. 80 g (0,415 mol) (-)-2-(4-hydroxy-5-nitrophenyl)-propionitril suspenderes i 300 ml vandfri ethanol, og suspensionen opvarmes til 50 °C, indtil en klar opløsning dannes. 5 g 10% palladium-på-carbon sættes til, hydrogen absorberes ved atmosfæretryk, og der holdes en temperatur på 50 °C ved at kontrollere hydrogentilstrømningen. Når absorptionen er tilendebragt, filtreres katalysatoren fra, opløsningen indampes til tørhed, og produktet krystalliseres fra dichlorethan. Der opnås 60 g (-)-2-(4-hydroxy-5-aminophenyl)-propionitril svarende til et udbytte på 90%.

Smp. = 103 °C.

$\alpha_D = 24,5^\circ$ (c = 2% i methanol)

c) Cyclisering med p-F-benzoylchlorid.

3 g (0,0185 mol) (-)-2-(4-hydroxy-5-aminophenyl)-propionitril opløses i 20 ml vandfri pyridin, opløsningen afkøles til 0 °C, og der tilsættes 3,2 g (0,02 mol) p-F-benzoylchlorid under vakuum, og temperaturen hæves til 200 °C. Der afkøles efter 20 minutter til 120 °C, og 5 ml isopropanol tilsættes. Blandingen fryses og filtreres, og produktet krystalliseres fra isopropanol.

Der opnås 3 g (-)-2-(2-p-F-phenyl-benzoxazolyl)-propionitril med et udbytte på 70%.

Smp: = 160°C

α_D = -25° (c = 2% i chloroform).

d) Hydrolyse af nitrilen.

200 ml koncentreret saltsyre sættes til 30 g (-)-2-(2-p-F-phenyl-5-benzoxazolyl)-propionitril, og blandingen koges ved tilbagesvaling i to timer under omrøring. 50 ml benzen tilsættes, og blandingen får lov at krystallisere. Bundfaldet suspenderes i vand og opløses ved tilsætning af koncentreret ammoniakvand til pH 8, og der udfældes herefter langsomt med eddikesyre. Bundfaldet tørres og krystalliseres fra ethylacetat. Der opnås 18 g (+)-2-(2-p-F-phenyl-5-benzoxazolyl)-propionsyre med et udbytte på 49%.

De her omhandlede forbindelser, der er identificeret, har følgende karakteristika:

Grundstofanalyse

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Fundet	67,25	4,23	4,89
beregnet	67,37	4,21	4,94

- UV spektrum (370-205 nm) (Fig. 1)

Produktkoncentration: 10 µg/1 ml

opløsningsmiddel: ethanol 95%

reference: ethanol 95%

skala: 0-1 A

bånd: 1 mm

optisk vejlængde 1 cm

skanderingshastighed: 30 nm/min.

papirhastighed: 20 nm/min.

- IR spektrum i Nujol (fig. 2)

- NMR spektrum (fig. 3)

- Gaschromatografi på methylester (fig. 4)

Perkin-Elmer gaschromatografi, Mod. F-30 (F7D)

Kolonne: glaskolonne, 2 m lang, 2 mm i.d., fyldt med 8% OV-17
på Gaschrom Q(8100-120 mesh, BDH)

kolonnetemperatur: 220°C (isotherm)

injektortemperatur 350°C

detektortemperatur (manifold): 350°C

transportgas: nitrogen

nitrogenflow: 30 ml/min.

lufttryk: 1,7 atm.

hydrogencyk: 1,2 atm.

papirhastighed: 10 mm/min.

sensitivitet: 100 x 4

prøve: 2 ml opløsning 0,05% i methanol

- Tyndtlagschromatografi

bærer: 254 g silicagel

elueringsmiddel: benzen: ethylacetat, eddikesyre 50:50:5

detektor: UV 254 G light

Rf. 0,50

- SMP: 163-164°C

$\alpha_D + 41^\circ$ (c = 2% i DMF)

EKSEMPEL 2

Fremgangsmåde i eksempel 1 blev gentaget. Kun ét trin (a) ændres, idet separationen af de optiske antipoder af 2-(4-hydroxy-5-nitrophenyl)-propionitril udføres under anvendelse af 100 ml chloroform. Et produkt med samme kemiske og optiske renhed som i eksempel 1 opnås med et udbytte på 66% af det optisk aktive salt.

EKSEMPEL 3

Fremgangsmåden i eksempel 1 gentages. Kun trin (a) ændres, idet produktet adskilles under anvendelse af 200 ml ethylacetat. Et produkt med samme kemiske og optiske renhed som i eksempel 1 opnås med et udbytte på 70% af det optisk aktive salt.

EKSEMPEL 4

Fremgangsmåden i eksempel 1 gentages. I trin (a) anvendes kun den halve støkiometriske mængde 1-ephedrin, d.v.s. 5,5 g. Et produkt med samme optiske og kemiske renhed som i eksempel 1 opnås med et udbytte på ca. 60% af det optisk aktive salt.

EKSEMPEL 5

Fremgangsmåden i eksempel 3 gentages, dog anvendes kun den halve støkiometriske mængde af 1-ephedrin, d.v.s. 5,5 g. Et produkt med samme kemiske og optiske renhed opnås med et udbytte på ca. 60% af det optisk aktive salt.

EKSEMPEL 6

Fremstilling af (+)-2-(2-p-Cl-phenyl-5-benzoxazolyl)-propionsyre.

3 g (0,0185 mol) (-)-2-(4-hydroxy-5-aminophenyl)propionitril opnået som beskrevet i eksempel 1 b omsættes med 3,5 g (0,02 mol) p-Cl-benzoylchlorid i vandfri pyridin ved 100°C. Temperaturen hæves til 200°C efter 1 time, og holdes her i 20 minutter. Blandingen afkøles til 120 °C, og 5 ml ethanol tilsættes. Bundfaldet omkrystalliseres fra ethanol. Der opnås 3 g af produktet med smp. : 148 °C, $\alpha_D = -24,5^\circ$ (c = 2% i CHCl_3).

200 ml koncentreret HCl sættes til 30 g (0,107 mol) af forbindelsen (-)-2-p-Cl-phenyl-5-benzoxazolyl)-propionitril opnået på tilsvarende måde som tidligere beskrevet for (-)-2-p-F-forbindelsen, og blandingen koges under tilbagesvaling i 2 timer. 50 ml benzen sættes herefter til, og blandingen får lov at udkrystallisere. Bundfaldet opløses i vand under anvendelse af koncentreret ammoniakvand, og der genudfældes med eddikesyre. Efter omkrystallisation fra ethylacetat opnås 22 g (+)-2-(p-Cl-phenyl-5-benzoxazolyl)-propionsyre med følgende karakteristika:

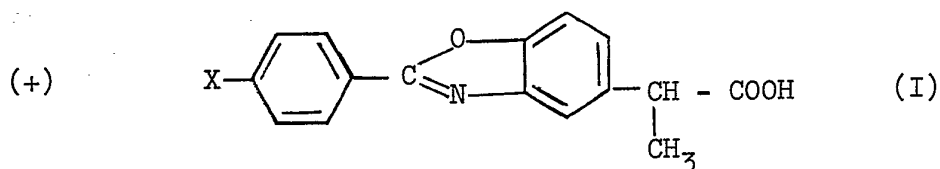
- Grundstofanalyse

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
fundet	63,93	3,94	4,91
beregnet	63,8	3,98	4,65

- IR spektrum (fig. 5)
- NMR spektrum (fig. 6)
- Smp: 193°C
- $\alpha_D + 36^\circ$ (c = 2% i DMF)

P a t e n t k r a v:

1. Fremgangsmåde til fremstilling af (+)-2-(2-p-halogenphenyl-5-benzoxazolyl)-propionsyrer med den almene formel:

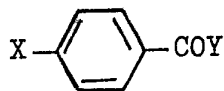


hvor X betegner fluor eller chlor, k e n d e t e g n e t ved, at man

(a) omsætter racematet 2-(4-hydroxy-5-nitrophenyl)-propionitril med 50-100% af den støkiometriske mængde l-ephedrin, og enantiomeren indeholdende den venstredrejende isomer adskilles fra enantiomerblandingen ved krystallisering fra 99% ethanol, chloroform eller ethylacetat ved 25°C, hvor den venstredrejende isomer udvindes ved hydrolyse med vandig eddikesyre-opløsning ved 60°C,

(b) reducerer (-)-2-(4-hydroxy-5-nitrophenyl)-propionitril til den tilsvarende 5-amino-forbindelse med hydrogen i nærværelse af 10% palladium-på-carbon ved 50 °C og ved atmosfæretryk,

(c) cycliserer (-)-2-(4-hydroxy-5-aminophenyl)propionitrilen med p-halogenbenzoylhalogenid med formelen:



hvor X er fluor eller chlor, og Y er brom eller chlor, ved opvarmning i et inert organisk opløsningsmiddel ved en temperatur på 100-200°C,

(d) hydrolyserer (-)-2-(2-p-halogenphenyl-5-benzoxazolyl)-propionitrilen med en stærk mineralsyre til opnåelse af den højredrejende isomer af den tilsvarende syre.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet tegnet ved, at omsætningen i trin (a) udføres i 99% ethanol, chloroform eller ethylacetat.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet tegnet ved, at hydrogeneringen i trin (b) udføres i en vandfri ethanolopløsning.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet tegnet ved, at cycliseringstrinnet (c) udføres i en vandfri pyridinopløsning ved først at opvarme til 100 °C i én time og herefter at opvarme til 200 °C i 30 minutter, hvorefter der gradvis afkøles.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet tegnet ved, at hydrolysetrinnet (d) udføres under kogning ved tilbagesvaling med koncentreret saltsyre.

Fremdragne publikationer:

FIG. 1

145418

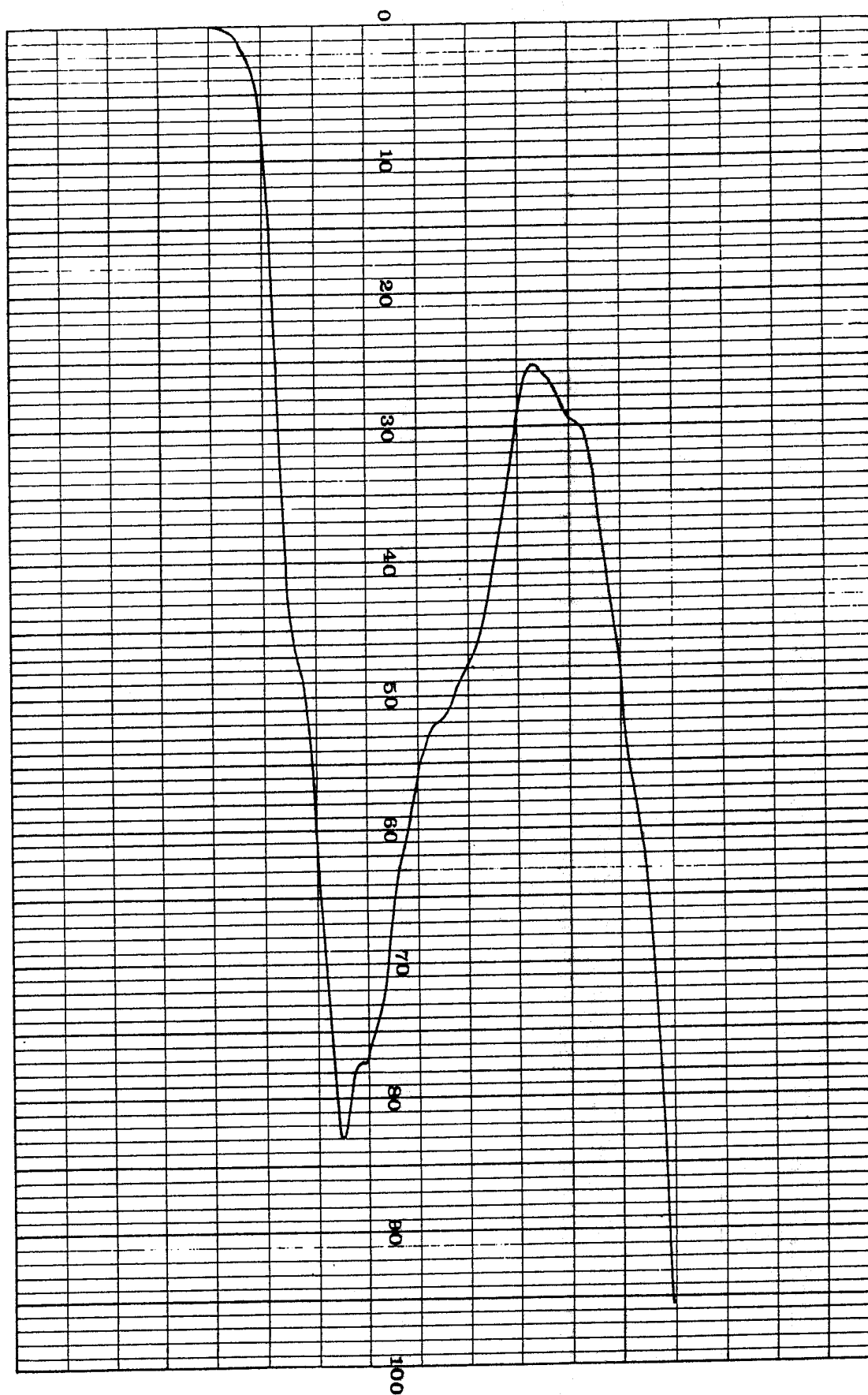


FIG. 2

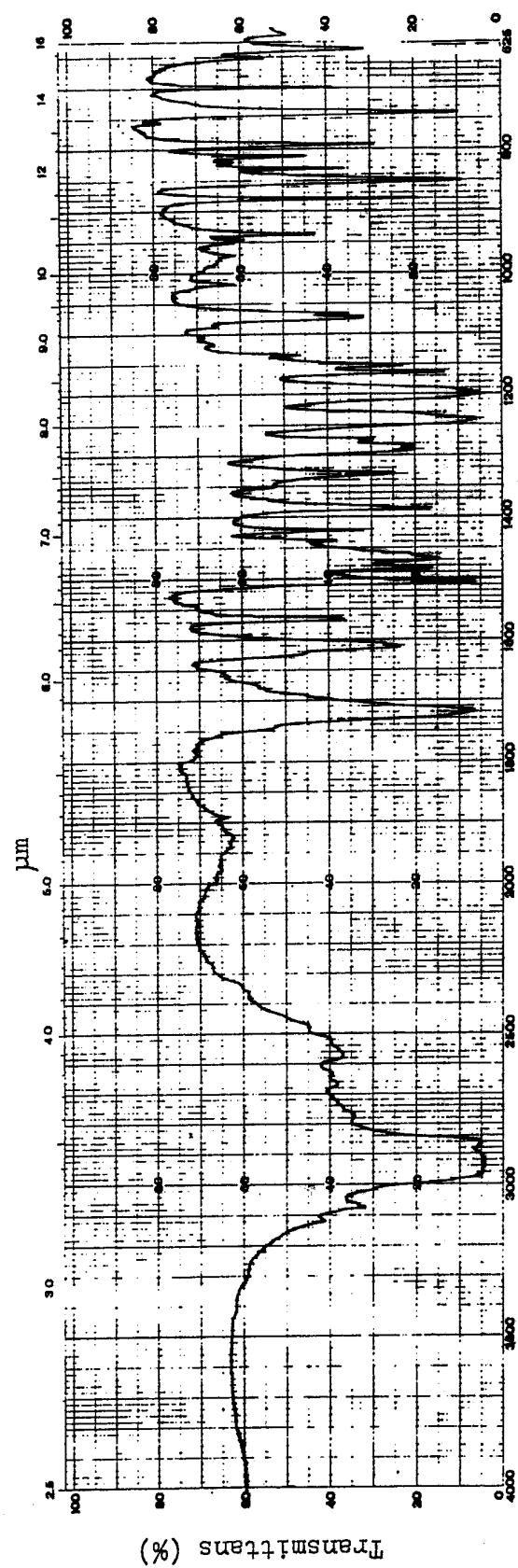


FIG. 3

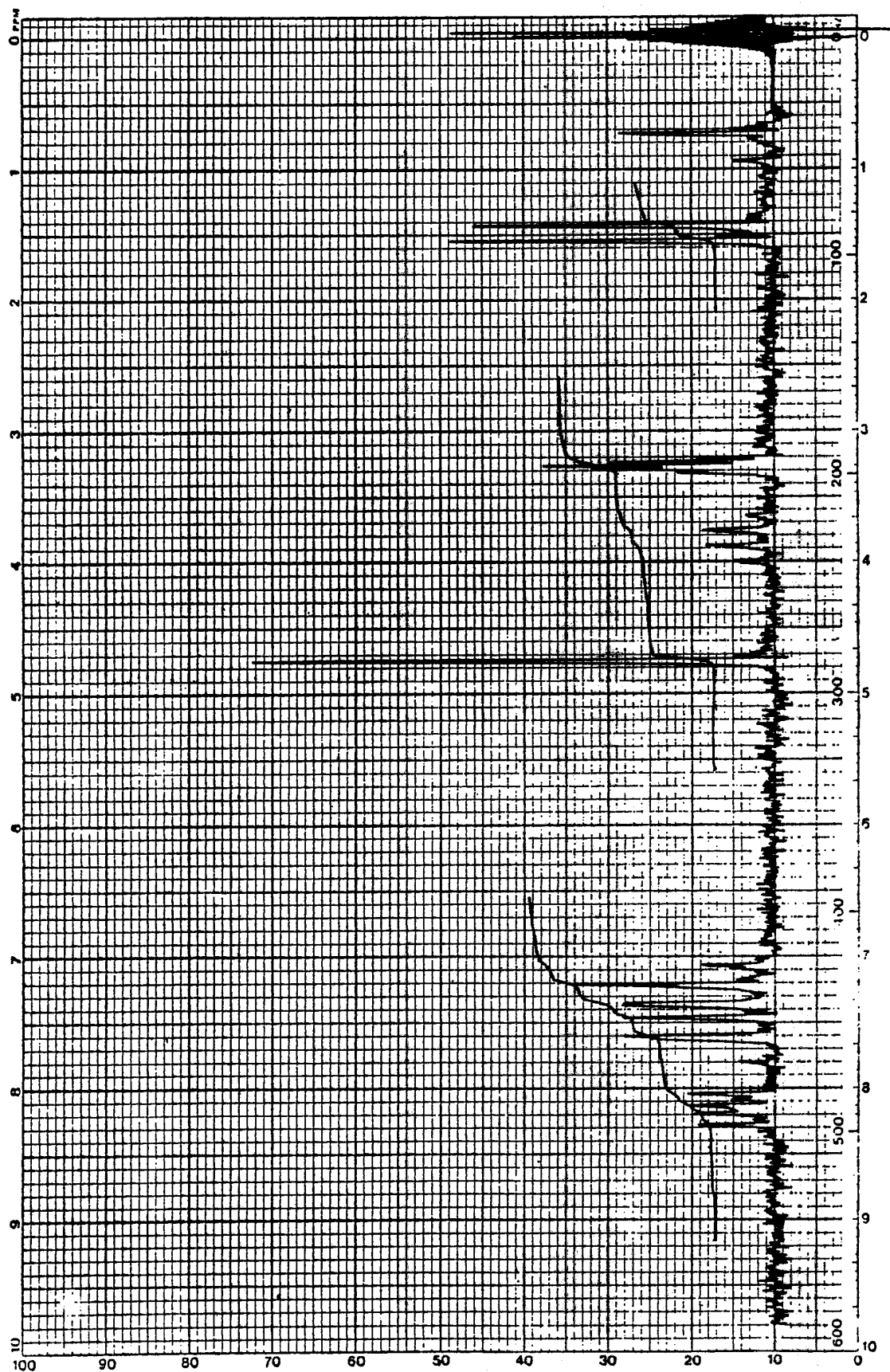


FIG. 4

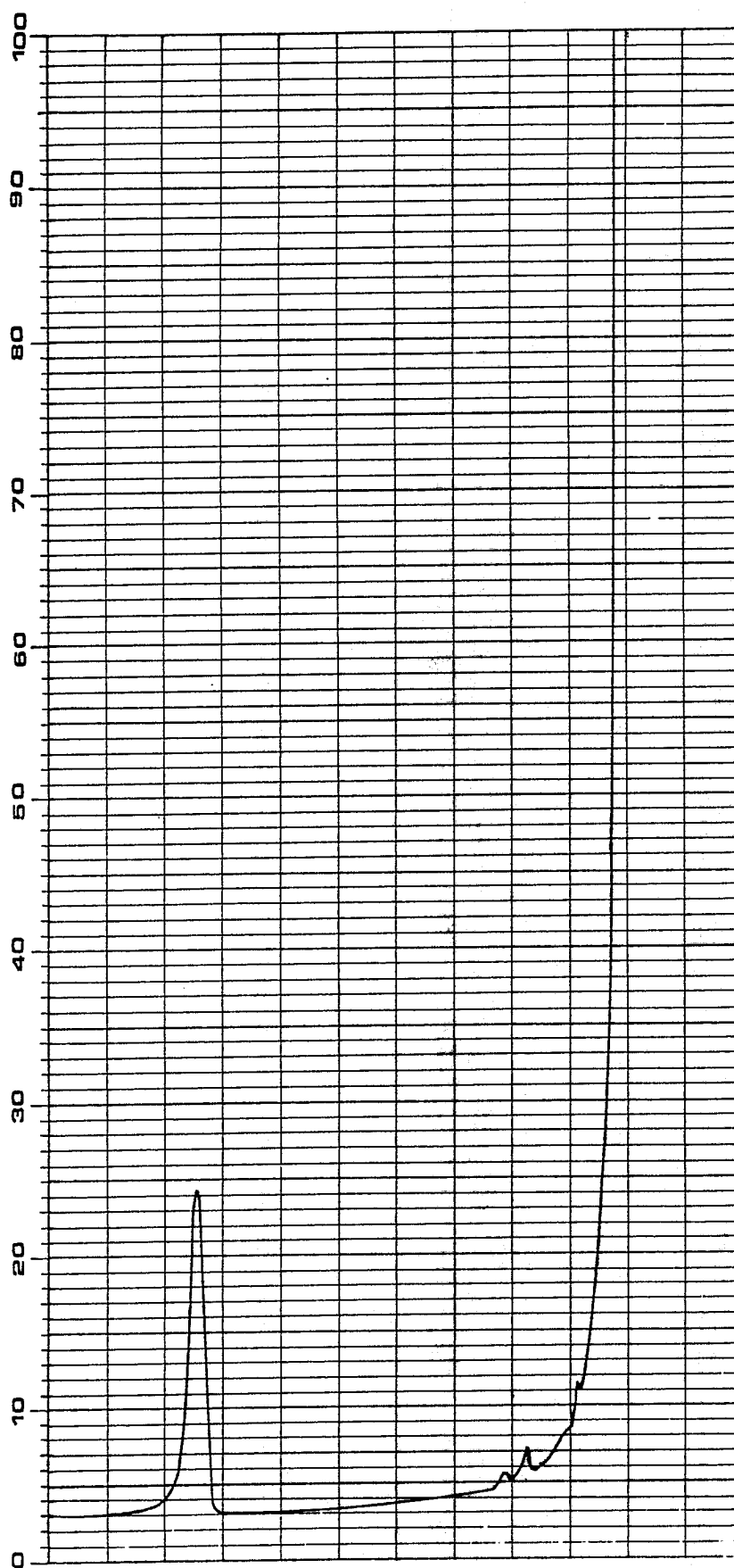


FIG. 5

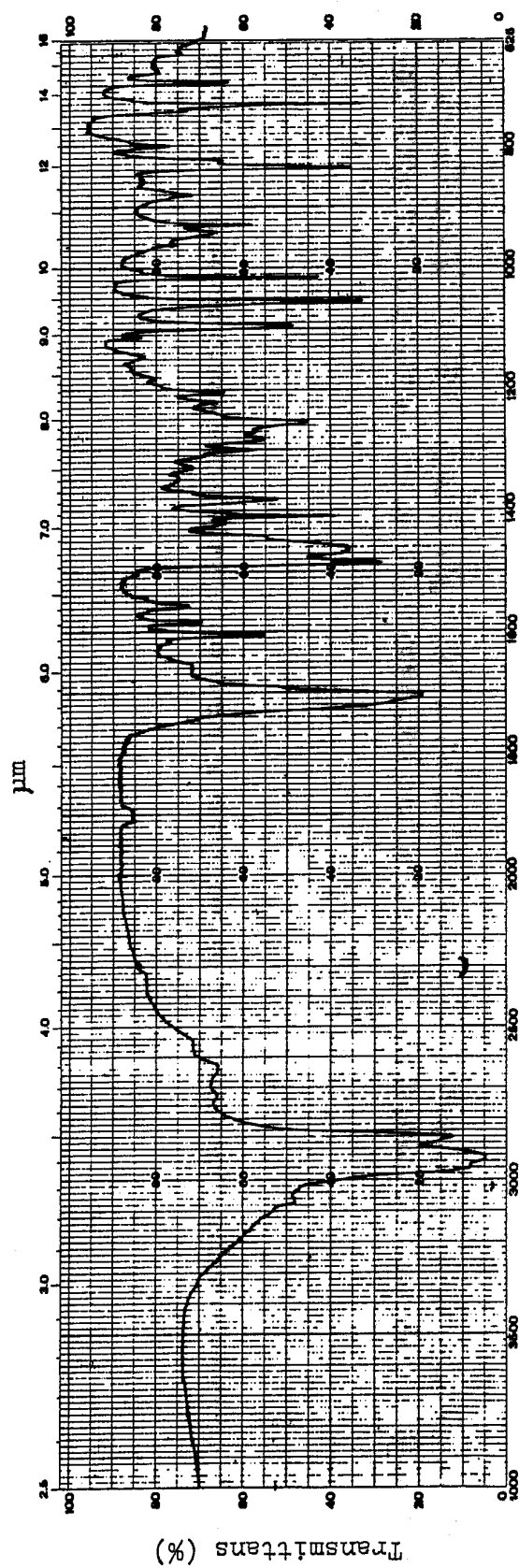


FIG. 6

