



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3323/85

(51) Int.Cl.6

C 07 D 263/56

(22) Indleveringsdag: 22 jul 1985

(41) Alm. tilgængelig: 24 jan 1986

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 26 maj 1997

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 23 jul 1984 IT 22009/84

(73) Patenthaver: *RAVIZZA S.P.A.; via Europa 35; Muggio' - Mi 20053, IT

(72) Opfinder: Alberto *Verga; IT, Oreste *Piccolo; IT, Ermanno *Valoti; IT

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard, Lehmann & Ree A/S

(54) Fremgangsmåde til racematspaltning af (+)-2/2- '(p-fluorphenyl)-5'-benzoxazolyl/-propionsyre

(56) Fremdragne publikationer

EP offentl.skr. nr. 0007116

(57) Sammendrag:

3323-85

En fremgangsmåde til opspaltning af (±)-2-/2'(p-fluorphenyl)-5'-benzoxazolyl/-propionsyre, omtalt som (±)-FBP, ved behandling med (-)-N-R-glucamin, omtalt som NRG, hvori R er en alkyl- eller cycloalkylgruppe, omfatter en fraktioneret udkrystallisation af blandingen af de diastereomere salte og fraskillelse af bundfaldet, som hydrolyseres til dannelse af (+)-FBP med ønsket høj grad af renhed. Den venstredrejende antipode (-)-FBP, racemiserer, fortrinsvis ved dannelse af en ester deraf, som derefter hydrolyseres til dannelse af (±)-FBP, som recirkuleres til behandling med NRG.

Opfindelsen angår en særlig fremgangsmåde til racemat-spaltning af (+)-2-/2'-(p-fluorphenyl)-5'-benzoxazolyl/-propionsyre, der for kortheds skyld omtales som (+)-FBP. Den omhandlede fremgangsmåde til spaltning af (+)-FBP sker ved behandling med (-)-N-R-glucamin, der for kortheds skyld kaldes NRG, hvori R er en alkylgruppe med 1 til 12 carbonatomer, eller en cycloalkylgruppe med 3 til 6 carbonatomer. Ved behandlingen fås (+)-2-/2-(p-fluorphenyl)-5'-benzoxazolyl/-propionsyre, der her omtales som (+)-FBP, hvorpå den venstredrejende antipode, nemlig (-)-2-/2-(p-fluorphenyl)-5'-benzoxazolylsyre, omtalt som (-)-FBP, racemeriseres, fortrinsvis ved omdannelse til en ester, og recirkulering til behandling med NRG.

(+)-FBP-syre er et effektivt antiinflammatorisk middel, som er betydelig mere aktivt end phenylbutazon og væsentligt mindre giftigt. Dets antiinflammatoriske aktivitet overgår aktiviteten af den tilsvarende racemiske syre, og det er derfor ønskeligt at opspalte racematet til opnåelse af optisk renhed, således at dens specifikke rotation $[\alpha]_D^{20}$ er mellem +60 og +68 (c = 2% DMF).

Fremstillingen (+)-FBP er f.eks. beskrevet i engelsk patentskrift nr. 1 495 488 og i italiensk patent nr. 22454 A/82, men det fremgår heraf, at der til trods for talrige forsøg på at isolere (+)-FBP fra den tilsvarende racemiske syre ved fraktioneret krystallisation af diastereoisomere salte, endnu ikke er opnået positive resultater. Der er i disse patentskrifter omtalt en fremgangsmåde til fremstilling af (+)-FBP ud fra (-)-2(4'-hydroxy-3'-nitrophenyl)-propionitril ved forskellige procestrin, som har skullet udføres under ikke-racemiserende betingelser. I virkeligheden skal (+)-FBP, dannet på denne måde, gennemgå yderligere rensningsprocesser for at opnå den nødvendige grad af optisk renhed.

Det har nu ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen overraskende vist sig, at det er muligt at opnå (+)-FBP ved opspaltning af (+)-FBP ved en direkte proces, hvorved produktet fås i højt udbytte og høj optisk renhed.

5

Yderligere fordele ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen består deri, at der anvendes let genvindelige og billige opløsningsmidler, at forholdet mellem rumfang og opløsningsmiddel og mængden af racemisk substrat er lavt, at
10 der benyttes billige og let genvindelige opspaltningsmidler, og at genvindingen af den uønskede antipode sker i højt udbytte, således at denne kan racemiseres og recirkuleres.

15 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved,

a) at der dannes et salt af (+)-FBP med (-)-N-R-glucamin, også kaldet NRG, og hvori R er en C_1 - C_{12} -alkyl-gruppe eller en C_3 - C_6 -cycloalkyl-gruppe, i nærvær eller fravær af
20 andre baser, og i et organisk opløsningsmiddel;

b) at en fraktioneret krystallisation udføres til udfældning af (+)-FBP/NRG salt;

25 c) at det udkrystalliserede (+)-FBP/NRG-salt filtreres fra moderluden;

d) at (+)-FBP/NRG hydrolyseres til opnåelse af (+)-FBP;

30 e) at det i moderluden indeholdte (-)-FBP fra trin (c) racemiseres til (+)-FBP, som recirkuleres til trin (a).

Forskellige udførelsesformer for opfindelsen skal beskrives nærmere i det efterfølgende. (+)-FBP og NRG opløses i
35 varm tilstand i et organisk opløsningsmiddel, hvori saltene (+)-FBP/NRG og (-)-FBP/NRG dannes. Mængden af anvendt NRG varierer fra 0,5 til 1 mol pr. mol (+)-FBP.

Hvis der benyttes mindre end 1 mol NRG, kan saltdannelsen af syren gøres fuldstændig ved tilsætning af en organisk eller uorganisk base, såsom en alkylamin, et alkali- eller jordalkalihydroxid, ammoniumhydroxid etc.

5

Anvendelsen af mindre end 1 mol NRG foretrækkes af økonomiske grunde.

10

Ved gennemførelsen af processen benyttes en (+)-FBP-koncentration mellem 1,00 og 0,01 g/l og fortrinsvis mellem 0,25 og 0,05 g/l, ved en temperatur mellem 0 °C og 150 °C, fortrinsvis mellem 20 °C og 100 °C.

15

Som opløsningsmiddel kan benyttes alkoholer, såsom methanol, ethanol eller isopropanol, aromatiske carbonhydrider, såsom benzen eller toluen, estere, såsom ethylacetat, ketoner, såsom acetone eller methylethylketon, halogenerede carbonhydrider, såsom chloroform, eller blandinger af de nævnte opløsningsmidler.

20

Om nødvendigt kan man tilsætte vand til opløsningsmidlet i en tilstrækkelig mængde til at alle tilsatte organiske forbindelser bringes i opløsning i varm tilstand. Den opnåede reaktionsblanding afkøles derefter langsomt under omrøring ved en temperatur mellem 0 °C og 100 °C til fraktioneret udkrystallisation, idet der fortrinsvis udskilles (+)-FBP/NRG.

25

Det udskilte (+)-FBP/NRG-salt frafiltreres ved en temperatur på fortrinsvis mellem 0 °C og 30 °C og vaskes med det rene opløsningsmiddel. Derefter suspenderes produktet i vand ved en temperatur på 25-100 °C og behandles derpå med organiske syrer eller mineralsyrer, såsom eddikesyre, HCl eller H_2SO_4 , for at frigive (+)-FBP-syren, som kan udvindes ved simpel filtrering eller ved ekstraktion med et opløsningsmiddel efterfulgt af inddampning af opløsningen. På denne måde fås (+)-FBP i et udbytte mellem 70%

30

35

og 90% og med en specifik rotation $[\alpha]_D^{20}$ på mellem +60 og +68 (C = 2% DMF).

5 Den fraktionerede udfældning af (+)-FBP/NRG-salt kan gentages, hvis den specifikke rotation af det udskilte (+)-FBP ikke opfylder den ønskede specifikation. Moderluden fra den fraktionerede krystallisation og indeholdende en alkohol med 1-12 carbonatomer, enten før eller efter passende tilsætning, gøres sur med mineralsyre og opvarmes
10 til en temperatur mellem 30 °C og blandingens kogepunkt under tilbagesvaling i et tidsrum fra 1 til 10 timer til dannelse af den tilsvarende (-)-FBP-ester. Denne blanding behandles derefter ved en temperatur mellem 25 °C og tilbagesvalingstemperaturen med en base, såsom Na- eller K-
15 hydroxid eller -methyлат i et molært forhold i henseende til (-)-FBP-ester på mellem 1,5 og 5,0. Efter indstilling til sur reaktion giver blandingen en FBP-syre med et $[\alpha]_D^{20}$ på mellem 0 og -6 (c = 2% DMF), som recirkuleres til første trin.

20 (-)-FBP kan også racemiseres direkte i surt eller basisk miljø på i og for sig kendt måde.

NRG udvindes på kendt måde og recirkuleres derefter til
25 første trin.

FBP- og NRG-saltene er hidtil ukendte produkter.

30 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen skal i det efterfølgende illustreres nærmere ved hjælp af nogle udførelses-eksempler.

EKSEMPEL 1

35 En suspension af 4,0 g (0,02 mol) (-)-N-methyl-glucamin i 30 ml methanol blev opvarmet til 60 °C, og en opløsning af 11,4 g (0,04 mol) (+)-FBP og 2,0 g (0,02 mol) tri-

ethylamin i 20 ml methanol, ligeledes opvarmet til 60 °C, blev tilsat.

5 Den således dannede opløsning afkøledes langsomt til en temperatur på 20 °C, hvorved (+)-FBP-saltet udkrystalliserede. Bundfaldet frafiltreredes og vaskedes på et filter med methanol.

10 En prøve af tørt N-methyl-glucamin-salt havde et smeltepunkt på 173-174 °C og en specifik rotation $[\alpha]_{436}^{20}$ på -3,5 (c = 1% i DMF).

15 Bundfaldet blev suspenderet i 50 ml vand, og blandingen blev gjort sur til en pH-værdi på 1 med 37 vægt-% vandig opløsning af HCl. Efter ekstraktion med ethylacetat og inddampning af opløsningen opnåedes 4,9 g (+)-FBP med en specifik rotation $[\alpha]_D^{20}$ på +67,6 (c = 2% DMF).

20 6,1 g (-)-FBP med en specifik rotation $[\alpha]_D^{20}$ på -47,3 (c = 2% i DMF) blev udvundet af modervæsken efter inddampning af opløsningen på analog måde.

EKSEMPEL 2

25 Eksempel 1 blev gentaget ved de beskrevne betingelser, men med den ændring, at (-)-N-methyl-glucamin blev tilsat i fast form til 50 ml methanolisk opløsning af de øvrige komponenter, og opløsningen blev opvarmet til 60 °C.

30 Udbyttet var 4,7 g (+)-FBP med en specifik rotation $[\alpha]_D^{20}$ på +67,8 (c = 2% i DMF).

EKSEMPEL 3

35 Eksempel 1 blev gentaget ved de beskrevne betingelser, men med den ændring, at der blev anvendt i alt 50 ml ethanol i stedet for methanol.

Udbyttet var 4,9 g (+)-FBP med en specifik rotation $[\alpha]_D^{20}$ på +64,8 (c = 2% i DMF).

EKSEMPEL 4

5

Eksempel 1 blev gentaget ved de beskrevne betingelser, men med den ændring, at i alt 80 ml isopropanol blev anvendt i stedet for methanol.

10 Udbyttet var 5,5 g (+)-FBP med en specifik rotation $[\alpha]_D^{20}$ på +50,4 (c = 2% i DMF).

EKSEMPEL 5

15 Eksempel 1 blev gentaget ved de beskrevne betingelser, men med den ændring, at der i alt blev anvendt 80 ml ethylacetat i stedet for methanol.

20 Udbyttet var 5,0 g (+)-FBP med en specifik rotation $[\alpha]_D^{20}$ på +45,1 (c = 2% i DMF).

EKSEMPEL 6

25 Eksempel 1 blev gentaget ved de beskrevne betingelser, men med den ændring, at i alt 80 ml toluen-methanol-blanding i rumfangsforholdet 7:3 blev anvendt i stedet for methanol.

30 Udbyttet var 5,4 g (+)-FBP med en specifik rotation $[\alpha]_D^{20}$ på +45,9 (c = 2% i DMF).

EKSEMPEL 7

35 Eksempel 6 blev gentaget ved de beskrevne betingelser, men med den ændring at 110 ml toluen-methanol-blanding blev anvendt.

Udbyttet var 4,8 g (+)-FBP med en specifik rotation $[\alpha]_D^{20}$ på +64,3 (c = 2% i DMF).

EKSEMPEL 8

5

Eksempel 1 blev gentaget indtil udkrystallisation af (+)-FBP salt, som blev frafiltreret og vasket på filteret med methanol. Modervæsken fra udkrystallisationen og vaskevæskerne, indeholdende venstredrejende antipode, blev
10 gjort sur ved tilsætning af 1,4 ml 96% svovlsyre og opretholdt i 3 timer under kogning og tilbagesvaling. 6 g kaliumhydroxid blev tilsat, og blandingen holdtes ved kogepunktet under tilbagesvaling i 3 timer.

15 Efter tilsætning af 5 ml vand og afdestillation af methanolet blev blandingen gjort sur med saltsyre, og den organiske fase blev ekstraheret med ethylacetat. (Som alternativ blev blandingen gjort sur med eddikesyre, og FBP-syren blev udvundet ved filtrering).

20

Efter afdampning af opløsningsmidlet blev der udvundet 5,8 g af en FBP-syre med en specifik rotation $[\alpha]_D^{20}$ på -5,0 (c = 2% i DMF), der kunne recirkuleres til første trin uden yderligere rensning.

25

EKSEMPEL 9

6,3 g (0,021 mol) (-)-FBP methylester med en specifik rotation $[\alpha]_D^{20}$ på -36,2 (c = 2% DMF), blev behandlet med
30 2,7 g KOH i 60 ml methanol under tilbagesvaling i 2 timer. Efter tilsætning af 5 ml vand og gentagelse af udvindingsproceduren fra eksempel 8 opnåedes 5,7 g FBP med en specifik rotation $[\alpha]_D^{20}$ på 2,4 (c = 2% i DMF).

35

EKSEMPEL 10

10,0 g (0,035 mol) (-)-FBP med en specifik rotation på $[\alpha]_D^{20}$ på -50,4 (c = 2% DMF) opvarmedes i 85% phosphorsyre i 5 timer ved 130 °C. Udbytte: 8,9 g (+)-FBP.

EKSEMPEL 11

15,0 g (+)-FBP-syre med en specifik rotation på $[\alpha]_D^{20}$ på +74 (DMF) omdannedes til det tilsvarende N-methyl-glucaminsalt ved tilsætning af 10,3 g NMG i 50 ml methanol.

Efter omkrystallisation havde dette salt et smeltepunkt på 174-176 °C og følgende specifikke rotationer (c = 1% i DMF): $[\alpha]_D^{20} = +0,2$; $[\alpha]_{578}^{20} = 0,0$; $[\alpha]_{546}^{20} = -0,1$; $[\alpha]_{436}^{20} = -2,2$.

Hvis man på samme måde går ud fra en (-)-FBP-syre med en specifik rotation $[\alpha]_D^{20}$ på -74,5 (DMF) fås et salt af NMG, som efter omkrystallisation fra acetone havde et smeltepunkt på 135-137 °C og følgende specifikke rotationer (c = 1% i DMF); $[\alpha]_D^{20} = -27,9$; $[\alpha]_{578}^{20} = 29,1$; $[\alpha]_{546}^{20} = -32,7$; $[\alpha]_{436}^{20} = -53,0$.

25

30

35

P a t e n t k r a v :

1. Fremgangsmåde til racematspaltning af (+)-2-/2'-(p-fluorphenyl)-5'-benzoxazolyl/-propionsyre, også kaldet (+)-FBP, til udvinding af (+)-2-/2'-(p-fluorphenyl)-5'-benzoxazolyl/-propionsyre, også kaldet (+)-FBP, k e n d e t e g n e t ved,
- 5
- 10 a) at der dannes et salt af (+)-FBP med (-)-N-R-glucamin, også kaldet NRG, og hvori R er en C_1 - C_{12} -alkylgruppe eller en C_3 - C_6 -cycloalkylgruppe, i nærvær eller fravær af andre baser, og i et organisk opløsningsmiddel;
- 15 b) at en fraktioneret krystallisation udføres til udfældning af (+)-FBP/NRG salt;
- c) at det udkrystalliserede (+)-FBP/NRG-salt filtreres fra modervæsken;
- 20 d) at (+)-FBP/NRG hydrolyseres til opnåelse af (+)-FBP;
- e) at det i moderluden indeholdte (-)-FBP fra trin (c) racemiseres til (+)-FBP, som recirkuleres til trin (a).
- 25
2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at saltdannelsen af (+)-FBP med NRG udføres ved anvendelse af mellem 0,5 og 1 mol NRG pr. mol (+)-FBP, idet saltdannelsen af syren, om ønsket, afsluttes ved tilsætning af en organisk eller uorganisk base.
- 30
3. Fremgangsmåde ifølge de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at saltdannelsen af syren afsluttes ved tilsætning af et alkali- eller jordalkalimetallhydroxid eller ammoniumhydroxid.
- 35

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1 og 2, k e n d e t e g n e t ved, at saltdannelsen af syren afsluttes ved til-sætning af triethylamin.
- 5 5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at saltdannelsen af (+)-FBP med NRG udføres i et or-ganisk opløsningsmiddel, såsom en alkohol med 1-4 carbon-atomer, et aromatisk carbonhydrid, en ester, en keton el-ler et halogeneret carbonhydrid eller i en blanding af
10 sådanne opløsningsmidler, eventuelt i nærvær af vand.
6. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at saltdannelsen af (+)-FBP med NRG udføres i et op-løsningsmiddel, såsom methanol eller ethanol.
15
7. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at saltdannelsen af (+)-FBP udføres ved en koncen-tration af (+)-FBP mellem 1 og 0,01 g/l, fortrinsvis mel-lem 0,25 og 0,05 g/l.
20
8. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at saltdannelsen af (+)-FBP med NRG udføres ved en temperatur på mellem 0 °C og 150 °C, fortrinsvis mellem 20 °C og 100 °C.
25
9. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den nævnte fraktionerede krystallisation udføres ved langsom afkøling af reaktionsblanding under omrøring til en temperatur mellem 0 °C og 100 °C, fortrinsvis mel-lem 0 °C og 30 °C.
30
10. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at filtreringen til fraskillelse af udkrystalliseret (+)-FBP/NRG salt fortrinsvis udføres ved en temperatur
35 mellem 0 °C og 30 °C.

11. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at hydrolysen af (+)-FBP fortrinsvis udføres ved behandling med en organisk syre eller en mineralsyre.
- 5 12. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at racemiseringen udføres efter invertering af (-)-FBP til en af dens estere ved behandling af sidstnævnte med en stærk base.
- 10 13. Fremgangsmåde ifølge krav 12, k e n d e t e g n e t ved, at dannelsen af (-)-FBP esteren udføres in situ ved behandling med en mineralsyre.
- 15 14. Fremgangsmåde ifølge krav 12, k e n d e t e g n e t ved, at dannelsen af (-)-FBP esteren udføres ved opvarmning, fortrinsvis til kogepunktet under tilbagesvaling.
- 20 15. Fremgangsmåde ifølge krav 12, k e n d e t e g n e t ved, at en efter racemiseringen dannet FBP-syre med specifik rotation på $[\alpha]_D^{20}$ mellem 0 og -6 (c = 2% DMF) fås ved forsæbning efterfulgt af tilsætning af syre til reaktionsblandingen.
- 25 16. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at racemiseringen af (-)-FBP udføres ved behandling med en syre eller en base.

30

35