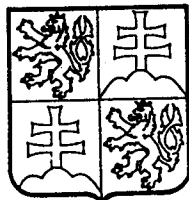


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 02567-91.L

(13) A3

5(51) C 07 C 59/84,
C 07 B 55/00

(22) 19.08.91

(32) 20.08.90

(31) 90/901040

(33) FR

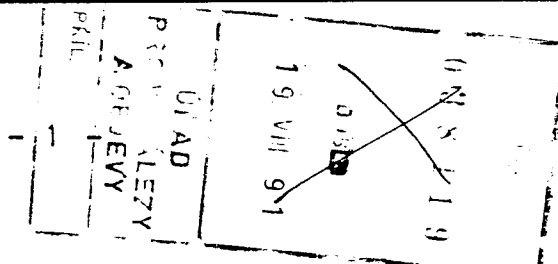
(40) 18.03.92

(71) RHONE-POULENC RORER S.A., Antony, FR

(72) Bertrand Claude, Saint Germain Les Cor., FR
Fouque Elie, Saint Maur Des Fosses, FR
Le Fur Isidore, Thiais, FR
Richard Jean-Paul, Corbeil, FR

(54) Způsob transformace isomeru R(-) kyseliny
2-(3-benzoylfenyl) propionové na odpovídající
isomer S(+)

(57) Způsob transformace isomeru R/-/ kyseliny 2-(3-benzoylfenyl)propionové na odpovídající isomer S/+/ působením báží buď in situ při stěpení racemického ketoprofenu nebo v matečných louskách z krystalizace soli kyseliny S/+/-2-(3-benzoylfenyl)propionové.



PN 2567-91L

Způsob transformace isomeru R/-/ kyseliny 2-/3-benzoylfenyl/-propionové na odpovídající isomer S/+/

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu transformace isomeru R/-/ kyseliny 2-/3-benzoylfenyl/propionové na odpovídající isomer S/+/.

Dosavadní stav techniky

Kyselina 2-/3-benzoylfenyl/propionová /známá jako ketoprofen/ má obzvláště zajímavé protizáněťové, analgetické a/nebo antipyretické vlastnosti.

Racemická forma ketoprofenu je tvořena ekvimolekulární směsí enantiomerů S/+/ a R/-/.

Zatímco u zvířat nelzepozorovat výrazný rozdíl mezi racemickým ketoprofenem a isomerním S/+/ ketoprofenem $\overline{S}/+/-$ ketoprofen₇, ukázalo se, že u člověka je účinná forma ketoprofenu tvořena S/+/-ketoprofenem a že isomer R/-/ není konvertován na isomer S/+/.

Bylo by tedy výhodné mít k dispozici S/+/-ketoprofen, který by byl prakticky prostý isomeru R/-/ ketoprofenu.

S/+/-ketoprofen může být získán štěpením racemického ketoprofenu buď fyzikálně-chemickými postupy /vysoce výkonná kapalinová chromatografie s chirální fází/ nebo tvorbou soli s opticky aktivní bází.

Tyto postupy vedou k získání isomeru S/+/ a isomeru R/-/, přičemž druhý z uvedených isomerů není nikterak použitelný. Je tedy velmi žádoucí mít k dispozici postup, který by umožňoval transformaci R/-/-ketoprofenu na S/+/-ketoprofen.

Podstata vynálezu

Nyní bylo zjištěno, přičemž toto zjištění tvoří pod-

statu vynálezu, že R/-/-ketoprofen může být transformován buď in situ při štěpení racemického ketoprofenu, přičemž se zejména jako transformační činidlo použije štěpící činidlo, nebo ve filtrátech po štěpení potom, co byla případně odstraněna chirální báze, působením silné báze. Jako silná báze může být použit hydroxid sodný.

Při provedení způsobu podle vynálezu in situ se jako štěpící činidlo použije silná chirální báze, jakou je cinchonidin, a jako rozpouštědlo se použije keton, jakým je methyloisobutylketon, nebo alkohol, jakým je ethanol. Výhodné je použít methyloisobutylketon, který umožňuje pracovat při zvýšených teplotách. Za účelem dosažení lepšího výtěžku je obzvláště výhodné vyvolat krystalizaci požadované majoritní soli /sůl cinchonidinu s S/+/-ketoprofenem/ zahuštěním roztoku za sníženého tlaku.

Obecně se používá jeden mol cinchonidinu na jeden mol ketoprofenu.

Obecně se zahušťování za sníženého tlaku reguluje tak, že teplota varu zůstává konstantní a blízká teplotě 100 °C po celou dobu zahušťování. Vyloučené krystaly soli S/+/-ketoprofenu se oddělí filtrací za tepla.

Transformace může být rovněž provedena nezávisle na krystalizaci v matečných krystalizačních loužích po odstranění chirální báze, použité jako štěpící činidlo, použitím achirální báze, jakou je hydroxid sodný.

Při provedení transformace podle vynálezu v matečných krystalizačních loužích se nejdříve provede štěpení racemického ketoprofenu za použití 0,5 až 1 molu cinchonidinu na jeden mol ketoprofenu. Po oddělení soli cinchonidinu s ketoprofenem [převážně S/+/-ketoprofen/ filtrací se k matečným loužím přidá vodný roztok silné minerální báze, jakou je hydroxid sodný, po uvolnění a oddělení cinchonidinu buď ve formě báze nebo ve formě soli. Ketoprofen [převážně R/-/-ketoprofen] ve formě sodné soli zůstává ve vodném bazickém roztoku, který se potom zahřívá na teplotu obecně vyšší než

100 °C, výhodně na teplotu blízkou teplotě 110 °C, přičemž se sleduje vývoj optického titru v závislosti na čase, přičemž uvedený optický titer je výjádřen vztahem $100xR//R+S/$. Transformace se projevuje postupným snižováním hodnoty uvedeného optického titru.

V následující části popisu bude způsob podle vynálezu blíže objasněn pomocí konkrétních příkladů jeho provedení, které mají pouze ilustrativní charakter a které proto rozsah vynálezu, daný formulací patentových nároků, nikterak neomezují.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Štěpení - racemisace

Do reaktoru o obsahu 250 cm³ se zavede 26,5 g racemického ketoprofenu /0,104 molu/, 31 g cinchonidinu /0,105 molu/ a 120,6 g /nebo 151 cm³/ methyloisobutylketonu /1,204 molu/. Směs se za míchání zahřeje na teplotu 100 °C, načež se zahustí za sníženého tlaku, přičemž se tlak reguluje tak, že teplota varu zůstává konstantní a rovna 100 °C. Během 8 hodin se oddestiluje 97,2 g methyloisobutylketonu. Zbytek se míchá přes noc při teplotě 100 °C a potom ještě 45 minut při teplotě 45 °C, načež se reakční směs nalije na filtr, který je termostatován na teplotu 100 °C. Filtrační koláč se promyje 70 cm³ methyloisobutylketonu při teplotě 20 °C a vysuší. Tímto způsobem se získá 19 g soli ketoprofenu, jejíž optický titer /S/R+S/ je roven 88,3 %. Výtěžek činí 58,6 %.

Bilance na ketoprofen vede k následujícím výsledkům:

	Ketoprofen /g/	Optický titer /R/S/	Ketoprofen	
			S/+/ /g/	R/-/ /g/
Izolovaný produkt	8,80	11,7/88,3	7,77	1,03
Matečné louhy	8,40	54,7/45,3	3,8	4,6
Promývací podíl	9,30	50,2/49,8	4,6	4,7

Příklad 2

Racemisace hydroxidem sodným

Do reaktoru se zavede 10,4 g ketoprofenu v racemické formě /0,041 molu/, 6 g cinchonidinu /0,020 molu/ a 28,9 g /nebo 36 cm³/ methylisobutylketonu /0,288 molu/. Směs se potom zahřeje na teplotu 75 °C a udržuje při této teplotě až do úplného rozpuštění pevných podílů, načež se prudce ochladí na teplotu 70 °C. Krystalizace se naočkuje několika zárodečnými krystaly soli cinchonidinu s S/+/-ketoprofenem. Získaná kaše se v průběhu 6 hodin ochladí z teploty 70 °C na teplotu 10 °C, tj. rychlost chlazení asi -10 °C za hodinu. Kaše se potom zfiltruje při teplotě blízké 20 °C. Filtrační koláč se promyje 15 g methylisobutylketonu. Tímto způsobem se získá 7,3 g soli, jejíž složení je následující:

- sůl cinchonidinu s S/+/-ketoprofenem: 5,9 g /0,011 molu/
- sůl cinchonidinu s R/-/-ketoprofenem: 1,4 g /0,002 molu/.

Výtěžek činí 53,6 %.

Filtrát má následující složení:

- S/+/-ketoprofen: 2,5 g /0,010 molu/
- R/-/-ketoprofen: 4,5 g /0,018 molu/
- cinchonidin: 2,1 g /0,007 molu/.

K reakční směsi, jejíž hmotnost činí 53 g, se při okolní teplotě přidá 22,1 10% vodného roztoku hydroxidu sodného /hmot./hmot./, což znamená 0,055 molu hydroxidu sodného.

Cinchonidin zůstane v organické fázi, zatímco ketoprofen ve formě sodné soli zůstane ve vodné fázi. Vodná fáze se extrahuje 32 g /nebo 40 cm³/ methylisobutylketonu, načež se zahřívá pod zpětným chladičem na teplotu 110 až 115 °C po dobu 24 hodin. Při tom se sleduje vývoj optického titru v závislosti na čase. Získané výsledky jsou uvedeny v následující tabulce:

Čas /hodiny/	Optický titr vztažený na ketoprofen 100 x R//R+S/
0,0	64,8
2,3	59,6
4,6	56,8
21,5	50,9

Příklad 3

Racemisace hydroxidem dodným

Do smaltovaného reaktoru o obsahu 300 litrů se za-
vede 175 litrů /145,3 kg/ filtrátu ze štěpení racemického
ketoprofenu cinchonidinem v ethanolu, který má následující
složení:

- sůl ketoprofenu s cinchonidinem: 23,07 kg /42,04 molu/
[optická čistota ketoprofenu /S/S+R/ blízká 30 %]
- ethanol: 155 litrů /122,23 kg/.

Ethanolový roztok se zahustí za sníženého tlaku
/10,7 kPa/ při teplotě 30 °C až k získání husté hmoty, ke
které se přidá 57,7 litru /50 kg/ toluenu, načež se oddesti-
luje ještě 20 litrů rozpouštědla.

K toluenovému roztoku, zahřátému na teplotu 50 °C
směsí vody a páry proudící ve dvojitém plášti reaktoru, se
přidá 42 litrů destilované vody a 18,5 litru 9,8N kyseliny
chlorovodíkové. Směs se potom energicky míchá až do okamžiku,
kdy teplota reakční směsi znovu dosáhne 50 °C. Po zastavení
míchání a rozdělení fází se spodní vodná fáze oddělí a orga-
nická fáze se promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou.

K organické fázi udržované na teplotě 50 °C se při-
dá 35 litrů destilované vody a 3,1 litru 9,8N kyseliny chlo-
rovodíkové. Směs se potom energicky míchá po dobu 10 minut.
Po oddělení fází se vodná fáze přidá ke dříve odděleným vod-
ným fázím.

Organická fáze se promyje 35 litry destilované vody obsahující 1,5 litru 9,8N kyseliny chlorovodíkové a potom 30 litry destilované vody. Promývací podíly se odstraní.

K roztoku 16,5 litru 10N hydroxidu sodného /21,9 kg; 165 molů/ v 16 litrech destilované vody se přidá předcházející toluenový roztok. Směs se intenzivně míchá a potom se zahřeje na teplotu 100 °C /přehřátá pára ve dvojitém obalu/. Reakční směs se potom zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 12 hodin.

Po ochlazení a po rozdělení fází je reakční směs tvořena třemi fázemi:

- 1/ spodní mléčnou fází /11,9 kg/, která se oddělí a odstraní,
- 2/ střední fází /39 kg/, která je lehce zbarvena do žluta a která obsahuje sodnou sůl ketoprofenu a
- 3/ vrchní bezbarvou toluenovou fází.

Analýza střední fáze vysokotlakou kapalinovou chromatografií s chirální fází ukazuje, že tato fáze má optický titr /S/S+R/ rovný 50 %, což představuje úplnou racemisaci.

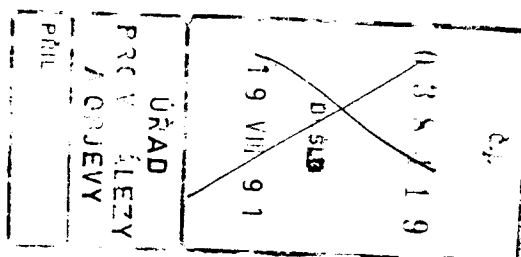
Ke střední fázi ohřáté na teplotu 50 °C se přidá 20 litrů toluenu a 13 litrů 9,8N kyseliny chlorovodíkové. Směs se energicky míchá. Po rozdělení fází se vodná fáze extrahuje 20 litry toluenu.

Toluenové fáze se sloučí a zahustí oddestilováním 29 litrů toluenu za sníženého tlaku /10,7 kPa/ při teplotě 42 °C.

K zahuštěnému toluenovému roztoku ohřátému na teplotu 70 °C se přidá cyklohexan v takovém množství, aby poměr cyklohexan-toluen byl roven 6:4 /hmot./hmot./, což znamená, že se přidá 23 litrů cyklohexanu.

Roztok se ochladí na teplotu 60 °C, načež se naočkuje ke krystalizaci přidáním 50 g racemického ketoprofenu. Po ochlazení na teplotu blízkou teplotě 15 °C se kaše zfiltruje a potom dvakrát promyje směsí 3,5 litrů toluenu a 6 litrů

cyklohexanu. Tímto způsobem se získá filtrační koláč obsahující 9,76 kg suchého ketoprofenu, který se jako takový použije při další štěpící operaci. Titr ketoprofenu, stanovený vysokotlakou kapalinovou chromatografií s nechirální fází, činí 100 %.



P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob transformace isomeru R/-/ kyseliny 2-/3-benzoylphenyl/propionové na odpovídající isomer S/+/ , v y z n a č e n ý t í m , že se na R/-/-ketoprofen působí bází.
2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že se transformace R/-/-ketoprofenu na S/+/-ketoprofen provádí in situ při štěpení racemického ketoprofenu.
3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že se transformace R/-/-ketoprofenu na S/+/-ketoprofen provádí v matečných loužích z krystalizace soli S/+/-ketoprofenu.
4. Způsob podle nároku 2, v y z n a č e n ý t í m , že se jako transformační činidlo a jako štěpící činidlo použije chirální báze.
5. Způsob podle nároku 4, v y z n a č e n ý t í m , že chirální bází je cinchonidin.
6. Způsob podle nároku 2, v y z n a č e n ý t í m , že se použije jeden mol transformačního činidla na jeden mol racemického ketoprofenu.
7. Způsob podle nároku 2, v y z n a č e n ý t í m , že se jako rozpouštědlo použije keton, jakým je metylisobutylketon, nebo alkohol, jakým je ethanol.
8. Způsob podle nároku 2, v y z n a č e n ý t í m , že se použije reakční teplota blízká 100 °C.

9. Způsob podle nároku 3, v y z n a č e n ý t í m, že se použije silná báze po případném odstranění štěpícího činidla.
10. Způsob podle nároku 3, v y z n a č e n ý t í m, že silnou bází je hydroxid sodný.
11. Způsob podle nároku 3, v y z n a č e n ý t í m, že matečné louhy pocházejí ze štěpení racemického ketoprofenu pomocí chirální báze, přičemž se pracuje v organickém rozpouštědle.
12. Způsob podle nároku 11, v y z n a č e n ý t í m, že chirální bází je cinchonidin.
13. Způsob podle nároku 11, v y z n a č e n ý t í m, že se použije 0,5 molu chirální báze na jeden mol ketoprofenu.
14. Způsob podle nároku 11, v y z n a č e n ý t í m, že se jako rozpouštědlo použije keton, jakým je methylišobutylketon, nebo alkohol, jakým je ethanol.
15. Způsob podle nároku 3, v y z n a č e n ý t í m, že se použije molární přebytek báze vzhledem ke ketoprofenu přítomnému v matečných louzích.
16. Způsob podle nároku 3, v y z n a č e n ý t í m, že se pracuje při teplotě vyšší než 100 °C, s výhodou při teplotě 110 až 115 °C.

~~Zastupuje:~~