



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 136199

(51) Int. Cl.² C 07 F 3/06

(21) Patentsøknad nr. 2109/72

(22) Inngitt 14.06.72

(23) Løpedag 18.11.71

(62) Avdelt fra nr. 4256/71
(Patent nr. 134417)

(41) Alment tilgjengelig fra 06.06.72

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 25.04.77

(30) Prioritet begjært 04.12.70, USA, nr. 95377

(54) Oppfinnelsens benevnelse Forbindelser for bruk som mellomprodukter ved fremstilling av 2-(6-metoksy-2-naftyl)propionsyre.

(71)(73) Søker/Patenthaver SYNTEX CORPORATION,
Apartado Postal 7386,
Panama,
Panama.

(72) Oppfinner FRANCISCO ALVAREZ,
Palo Alto, CA,
USA.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

1

136199

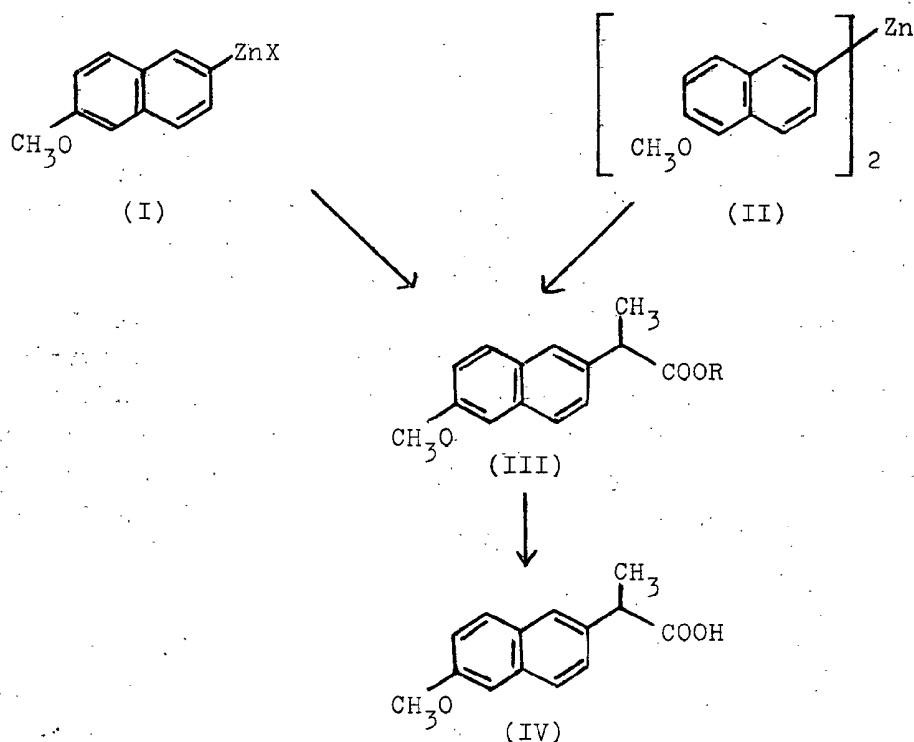
Foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser for bruk som mellomprodukter ved fremstilling av 2-(6-metoksy-2-naftyl)-propionsyre og disse forbindelser er ifølge oppfinnelsen di-(6-metoksy-2-naftyl)sink og 6-metoksy-2-naftyl-sinkhalogenid, hvor halogenet er klor, brom eller jod, fortrinnsvis klor.

Generelt omfatter fremgangsmåten for fremstilling av 2-(6-metoksy-2-naftyl)propionsyre følgende trinn: di-(6-metoksy-2-naftyl)sink eller et 6-metoksy-2-naftyl-sinkhalogenid (bromid, jodid eller klorid) omsettes med et lavere alkyl-2-halogenpropionat (brom, jod eller klor) i et inert oppløsningsmiddel inntil et lavere alkyl 2-(6-metoksy-2-naftyl)propionat blir dannet; estergruppen av 2-(6-

136199

metoksy-2-naftyl)propionsyre utvinnes fra reaksjonsblandingen. Produktet oppløses fortrinnsvis for å gi d 2-(6-metoksy-2-naftyl)propionsyre.

Nevnte fremgangsmåte kan illustreres på følgende måte:



I formlene ovenfor er R en lavere alkylgruppe og X er brom, jod eller klor.

Uttrykket "lavere alkyl" omfatter primære, sekundære og tertiære alkylgrupper med rette eller forgrenede kjede-konfigurasjoner med opptil 6 karbonatomer. Eksempler på dette er metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, i-butyl, t-butyl, n-pentyl, n-heksyl og lignende.

Forbindelsene med formel III fremstilles ved å omsette forbindelsene med formel I eller forbindelsene med formel II, eller blandinger av disse, med et lavere alkyl 2-halogenpropionat i et inert organisk oppløsningsmiddel inntil det tilsvarende lavere alkyl 2-(6-metoksy-2-naftyl)propionat er dannet.

Forbindelsene med formel I omsettes fortrinnsvis med minst en molekvivalent av 2-halogenpropionatet.

I de egnede lavere alkyl 2-halogenpropionater kan halo-

genet være brom, jod eller klor og de omfatter metyl-2-brompropionat, etyl-2-brompropionat, propyl-2-brompropionat, isopropyl-2-brompropionat, n-butyl-2-brompropionat, t-butyl-2-brompropionat, n-heksyl-2-brompropionat og de tilsvarende jod- og klorforbindelser og lignende.

Et hvilket som helst vanlig oppløsningsmiddel som er inert i forhold til reaktantene kan brukes i denne reaksjonen. Egnede oppløsningsmidler omfatter hydrokarboner som f.eks. benzen, toluen, xylen og cykloheksan og etere som dietyleter, andre di(lavere)alkyletere, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, dimetoksyetan og lignende.

Reaksjonen foregår ved en temperatur fra 0° til 80°C og fortrinnsvis ved en temperatur fra 25° til 55°C. Reaksjonstiden avhenger av reaksjonstemperaturen, og en omsetningstid på fra 2 til 15 timer er vanligvis tilstrekkelig.

Forbindelsene med formel III blir deretter hydrolysert og danner forbindelsene med formel IV. Hydrolysen kan oppnås ved hjelp av behandling med en base fulgt av syredannelsen eller ved behandling med en sterk syre. For basisk hydrolyse blandes en oppløsning av en sterk base, som f.eks. natrium eller kaliumhydroksyd i et passende oppløsningsmiddel, som f.eks. metanol, med reaksjonsblandingen og denne holdes på en temperatur fra 50°C til temperaturen i tilbakeløpet inntil hydrolysen finner sted. Det er vanligvis tilstrekkelig med fra 30 minutter til 2 timer for å oppnå denne hydrolysen. Reaksjonsblandingen surgjøres deretter med en syre som f.eks. eddiksyre, trifluoreddiksyre, p-toluensulfonsyre, saltsyre, hydrobromsyre, hydrojodsyre, svovelsyre, fosforsyre og lignende.

Reaksjonsblandingen kan eventuelt blandes med en oppløsning av en sterk organisk eller uorganisk syre som f.eks. trifluoreddiksyre, p-toluensulfonsyre, saltsyre, hydrobromsyre, hydrojodsyre, svovelsyre, fosforsyre og lignende ved en temperatur på minst 0°C og fortrinnsvis fra 20°C til tilbakeløpstemperaturen på blandingen inntil hydrolysen opptrer. Egnede oppløsningsmidler for syrene omfatter vann, eddiksyre, vandige alkoholer og lignende. Fra 1 til 10 timer er vanligvis tilstrekkelig for denne hydrolysen. Hvis man anvender syrehydrolyse, vil den frie syren med formel IV dannes direkte. Om nødvendig kan reaksjonsblandingen fortynnes med vann for å felle ut produktet.

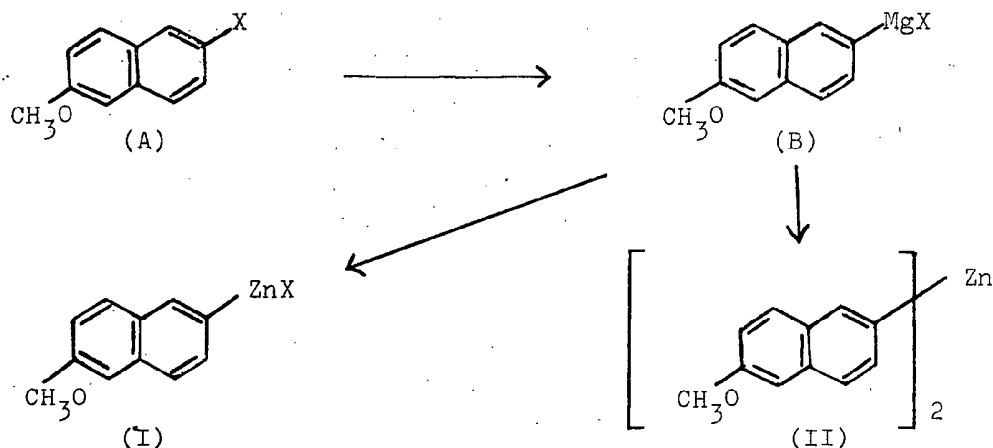
Produktet med formel IV skilles deretter fra reaksjonsblandingen ved hjelp av vanlige fremgangsmåter. Reaksjonsblandingen

136199

kan f.eks. bli filtrert, blandet med vann og tilsatt syren for å utfelle forbindelsen ifølge formelen IV. Bunnfallet kan deretter bli utskilt ved hjelp av filtrering og omkrystallisert fra aceton-heksan. Reaksjonsblandingen kan eventuelt ekstraheres med et passende oppløsningsmiddel som f.eks. metylklorid eller dietyleter, hvorefter den organiske fasen blir utskilt og inndampet til tørrhet og residuet omkrystallisert fra aceton-heksan. Kromatografi kan også anvendes for å rense og/eller isolere produktforbindelsen ifølge formel IV.

Det foretrukne produkt er d 2-(6-metoksy-2-naftyl)propionsyre. Spaltningen i optisk aktive komponenter av forbindelsen med formel IV kan oppnås ved selektiv biologisk nedbrytelse eller ved fremstilling av diastereoisomere salter av 2-(6-metoksy-2-naftyl)propionsyre med en aminbase som er oppløst i sine optisk aktive komponenter (f.eks. cinchonidin), for deretter å skille de på denne måten dannede diastereoisomere salter ved fraksjonert krystallisering. De dannede diastereoisomere salter blir deretter syrespaltet for å gi den ønskede d 2-(6-metoksy-2-naftyl)propionsyre.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen med formlene I og II kan fremstilles fra 6-metoksy-2-naftylbromid, klorid eller jodid ved en fremgangsmåte som kan illustreres som følger:



I de ovennevnte formler er X som tidligere definert.

Forbindelsene med formel A er alle kjente. Forbindelsene med formel B kan fremstilles ved å omsette forbindelsene med formel A med magnesium i et passende organisk oppløsningsmiddel som f.eks. et eteroppløsningsmiddel, f.eks. tetrahydrofuran, under opp-

varming. Forbindelsene med formelene I og II fremstilles ved å omsette forbindelsene med formel B med et sinkhalogenid i et passende oppløsningsmiddel som f.eks. et hydrokarbon, under oppvarming. Om forbindelser med formel I eller forbindelser med formel II skal dannes, avhenger av mengden sinkhalogenid som blir brukt ved reaksjonen, en molekvivalent av sinkforbindelsen gir primært forbindelsen med formel I og en $\frac{1}{2}$ molekvivalent gir forbindelsen med formel II. Ved å velge fra $\frac{1}{2}$ til 1 molekvivalent av sinkhalogenidet kan man oppnå blandinger av forbindelsene med formel I og formel II hvis dette skulle være ønskelig.

Forbindelsene med formel IV viser anti-inflammatoriske, analgetiske og anti-pyretiske aktiviteter og er følgelig nyttige i behandling av betennelser, smerter og pyrexia i pattedyr. For eksempel kan betennelsestilstander i det muskulære skjelettsystem, skjelettled eller andre vev bli behandlet. Forbindelsene er følgelig nyttige ved behandling av betennelsestilstander som f.eks. reumatisme, skader etter rystelser og oppflenging, leddbetennelser, benbrudd, post-traumatiske tilstander og urinsyregikt.

Fremstillingen av 2-(6-metoksy-2-naftyl)propionsyre ved bruk av foreliggende forbindelser er illustrert i norsk patent nr. 134.417.

Følgende eksempler illustrerer fremstilling av foreliggende mellomprodukter:

Eksempel 1

En oppløsning av 11,3 g 2-brom-6-metoksynaftalen i 30 ml benzen tilsettes langsomt til 1,2 g magnesiumspon i 20 ml tetrahydrofuran ved tilbaketilbakestemperatur under nitrogen.

Til den resulterende oppløsning av 6-metoksy-2-naftylmagnesiumbromid under nitrogen tilsettes 3,14 g vannfritt sinkklorid. Blandingens temperatur holdes ved 25-30°C i 1 time, og dette gir en oppløsning av di-(6-metoksy-2-naftyl)sink. NMR: δ 3,85 (3H, singlet, CH₃O); 7,0-7,8 (6H, multiplet, aromatiske hydrogenatomer) IR (CDCl₃) cm⁻¹: 1250, 1350, 1390, 1470, 1500, 1600, 1630, 2890, 2980, 3000.

Eksempel 2

26,3 g (0,194 mol) vannfritt sinkklorid tilsettes under nitrogen til 200 ml oppvarmet (42°C) 6-metoksy-2-naftylmagnesiumbromidoppløsning (fremstilt i eksempel 1). Reaksjonsblandingen holdes ved ca. 65°C inntil magnesium-sink-utvekslingen

136199

er fullstendig, og avkjøles deretter til 42°C. Dette gir 6-metoksy-2-naftylsinkklorid: NMR: δ 3,85 (3H, singlet, CH₃O); 7,0-7,8 (6H, multiplet, aromatiske hydrogenatomer); IR_(CDCl₃) cm⁻¹: 1300, 1350, 1380, 1435, 1470, 1500, 1600, 1630, 2880, 2960, 3000.

Eksempel 3

En oppløsning av 11,3 g 2-brom-2-6-metoksynaftalen i 30 ml benzen tilsettes langsomt til 1,2 g magnesiumspon i 20 ml benzen ved tilbakeløpstemperatur under nitrogen. Den resulterende oppløsning av 6-metoksy-2-naftylmagnesiumbromid i 50 ml benzen under nitrogen, tilsettes til 3,14 g vannfritt sinkklorid. Blandingens temperatur holdes ved 25-30°C i 1 time hvilket gir en oppløsning av di-(6-metoksy-2-naftyl)sink. Denne forbindelse har følgende NMR-data: δ 3,85 (3H, singlet, CH₃O); 7,0-7,8 (6H, multiplet, aromatiske hydrogenatomer). IR-data i CDCl₃ er (cm⁻¹): 1250, 1350, 1390, 1470, 1500, 1600, 1630, 2890, 2980 og 3000.

P a t e n t k r a v

Forbindelser for bruk som mellomprodukter ved fremstilling av 2-(6-metoksy-2-naftyl)propionsyre, k a r a k t e r i s e r t v e d at de er di-(6-metoksy-2-naftyl)sink eller et 6-metoksy-2-naftyl-sinkhalogenid hvor halogenet er klor, brom eller jod, fortrinnsvis klor.