



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

262412
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 57/30

(22) Přihlášeno 26 05 83

(21) [PV 3765-83]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 27 05 82
[382499] Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 16 08 88

(45) Vydáno 15 07 89

[72]

Autor vynálezu

VON MORZE HERWIG, LOS ALTOS, CALIFORNIA [Sp. st. a.]

[73]

Majitel patentu

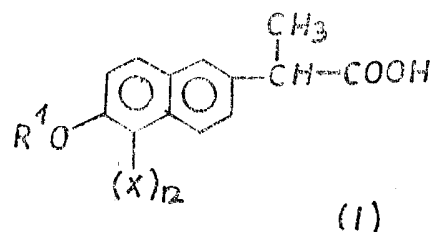
SYNTEX PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL LIMITED, MAIDENHEAD,
(Velká Británie)

(54) Způsob výroby D-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionové kyseliny

1

Výroba D-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionové kyseliny s použitím N-R-D-glukaminu, kde R znamená alkyl s 1 až 18 atomy uhlíku nebo cykloalkyl s 3 až 8 atomy uhlíku, jako štěpicího činidla pro směs D- a L-enantiomerů a frakční krystalizace k oddělení požadované D-enantiomerní soli spočívá v tom, že se D- a L-prekurzorová sloučenina obecného vzorce I, kde R¹ je atom vodíku nebo methylová skupina, jestliže X je atom halogenu ze skupiny zahrnující atom bromu a chloru, a n je 1, nebo R¹ je atom vodíku, jestliže n je 0, nebo její sůl, nechá reagovat s N-R-D-glukaminem za vzniku směsi D- a L-solí. Ze směsi se D-sůl oddělí frakční krystalizací. D-sůl se rozštěpí za vzniku D-prekurzorové sloučeniny. D-prekurzorová sloučenina se přemění na D-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionovou kyselinu.

2



vé kyseliny nebo-li naproxenu s použitím N-R-D-glukaminu jako štěpicího činidla pro směs D- a L-enantiomerů a frakční krystalizace k oddělení požadované D-enantiomerní soli spočívá podle vynálezu v tom, že se D- a L-prekurzorová sloučenina obecného vzorce I nebo její sůl nechá reagovat s N-R-D-glukaminem. Vznikne směs D- a L-solí. Z této směsi se oddělí D-sůl frakční krystalizací. D-sůl se rozštěpí za vzniku D-prekurzorové sloučeniny, která se přemění na D-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionovou kyselinu. Získaná D-kyselina se popřípadě převede na její farmaceuticky přijatelné soli. Ve výhodném provedení se jako výchozích sloučenin používá racemických směsí sloučenin obecného vzorce I ve formě, v jaké se připraví pomocí známých syntézních postupů podle dosavadního stavu techniky.

Výše uvedeným termínem „alkyl“ se v tomto textu míní uhlovodíkové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem, které obsahují 1 až 18 atomů uhlíku. Těmito typickými alkylovými skupinami jsou methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, i-propylová skupina, n-butylová skupina, i-butylová skupina, n-hexylová skupina, n-oktylová skupina, n-dodecylová skupina a n-oktadecylová skupina, případně další podobné skupiny.

Výše uvedeným termínem „cykloalkyl“ se v tomto textu míní cykloalifatické uhlovodíkové skupiny, které obsahují 3 až 8 atomů uhlíku. Těmito obvyklými cykloalkylovými skupinami jsou cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, methylcyklohexylová skupina, cykloheptylová skupina a cyklo-oktylová skupina. Ve výhodném provedení postupu podle uvedeného vynálezu se používá jako cykloalkylové skupiny cyklohexylová skupina a cykloheptylová skupina.

Ve výhodném provedení postupu podle uvedeného vynálezu se jako rozštěpovacích činidel používá takových N-alkylglukaminů, ve kterých je substituentem R alkylová skupina obsahující 2 až 18 atomů uhlíku, přičemž ještě výhodnějšími sloučeninami jsou látky, ve kterých je substituentem R alkylová skupina, která obsahuje 6 až 18 atomů uhlíku.

Zvláště výhodnými rozštěpovacími činidly jsou v rozsahu postupu podle uvedeného vynálezu N-ethyl-D-glukamin, N-n-propyl-D-glukamin, N-n-butyl-D-glukamin a N-n-oktyl-D-glukamin, dále N-n-decyl-D-glukamin a n-hexadecyl-D-glukamin.

Ve výhodném provedení postupu podle uvedeného vynálezu se jako rozštěpovacího činidla používá N-methyl-D-glukaminu v souvislosti s prekurzorem naproxenu obecného vzorce I, ve kterém znamená substituent R^1 atom vodíku, a X je atom halogenu vybraný ze skupiny zahrnující atom chloru a bromu, a n je 1, nebo je substituentem R^1 atom vodíku a n je 0.

Rozštěpovací postup podle uvedeného vy-

nálezu se provádí v inertním organickém rozpouštědle, u něhož je značný rozdíl mezi rozpustností soli prekurzoru naproxenu obecného vzorce I s rozštěpovacím činidlem a soli druhého enantiomeru s rozštěpovacím činidlem, všeobecně při teplotách v rozmezí od teploty místnosti neboli teploty okolí do zvýšené teploty, obvykle do refluxní teploty použitého rozpouštědla. Sůl naproxenového prekurzoru s rozštěpovacím činidlem (jako je například N-methyl-D-glukamin, N-n-propyl-D-glukamin, N-n-butyl-D-glukamin nebo N-n-oktyl-D-glukamin) je podstatně méně rozpustná ve vybraném rozpouštědle než sůl druhého enantiomeru uvedené sloučeniny s rozštěpovacím činidlem, a vzhledem k výše uvedenému po ochlazení zahřátého roztoku této látky, obvykle na asi teplotu okolí neboli teplotu místnosti, tato sůl naproxenového prekurzoru s rozštěpovacím činidlem přednostně vykristaluje z uvedeného roztoku. Vhodnými rozpouštědly jsou pro postup podle uvedeného vynálezu voda, jednomocné alkoholy, které obsahují 1 až 10 atomů uhlíku (a zvláště alkanoly, které obsahují 1 až 10 atomů uhlíku), jako jsou například methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, butanol, pentanol, hexanol, cyklohexanol, 2-ethylhexanol, benzylalkohol, furfurylalkohol, a podobné další látky, dále dvojmocné alkoholy, které obsahují 2 až 6 atomů uhlíku v molekule, jako jsou například ethylenglykol, 1,2-propylenglykol, 1,3-propylenglykol a podobné další sloučeniny, dále trojmocné alkoholy, které obsahují 3 až 4 atomy uhlíku, jako jsou například glycerol, a podobné další sloučeniny, dále ketony, které obsahují 3 až 11 atomů uhlíku, jako jsou například aceton, acetylaceton, ethylmethylketon, diethylketon, di-n-propylketon, diisopropylketon, diisobutylketon, a podobné další sloučeniny. Jako další rozpouštědla, která je možno uvést v postupu podle uvedeného vynálezu je možno uvést mono- a di(nížejší)alkylethery ethylenglykolu a diethylenglykolu, dimethylsulfoxid, sulfolany, formamid, dimethylformamid, N-methylpyrrolidon, pyridin, dioxan, dimethylacetamid a podobné další sloučeniny. Ve výhodném provedení postupu podle uvedeného vynálezu se používají alkoholy obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v molekule, jako je například methanol a isopropanol, a zvláště výhodným rozpouštědlem je v postupu podle vynálezu methanol. V případě potřeby je možno k rozpouštědlu přidat dostatečné množství vody za účelem rozpuštění všech látek, které byly přidány do roztoku. Jako rozpouštěcích prostředků je možno použít směsi polárních rozpouštědel s aromatickými uhlovodíky, jako je například toluen nebo benzen, například směs methanolu a toluenu, přičemž methanol tvoří hlavní složku směsi.

Výchozí látka (to znamená směs naproxenových prekurzorů a druhého enantiome-

ru této sloučeniny nebo rozpustných solí těchto sloučenin) se zahřeje na zvýšenou teplotu, obvykle na teplotu v rozmezí asi od 60 do 100 °C, nebo do refluxní teploty použitého rozpouštědla, v přítomnosti štěpicího činidla, za účelem rozpuštění všech látek, které byly vloženy do rozpouštědla. V případě potřeby je možno rozpouštědlo udržovat na zvýšené teplotě do té doby, než všechny látky nepřejdou do roztoku. Poté, co se uvedený roztok udržuje na zvýšené teplotě po požadovaný časový interval, se roztok pomalu ochladí na teplotu okolí. Během provádění tohoto ochlazování se roztok ve výhodném provedení podle vynálezu naočkuje solí naproxenového prekursoru se štěpicím činidlem. Takto získaná krystalická sraženina je obohacena solí naproxenového prekursoru se štěpicím činidlem. Konečná teplota, na kterou se roztok přivede, je zvolena na základě praktických zkušeností, ale obvykle se zvolí tak, aby teplotní rozdíl byl dostatečný k získání krystalů s vysokým výtěžkem. Tato krystalizující směs se udržuje na nízké teplotě tak dlouho, dokud není krystalizace dokončena nebo téměř dokončena, přičemž je tento časový interval obvykle v rozmezí asi od 30 minut do několika hodin. Takto získaná krystalická sraženina se oddělí filtrací a potom se promyje.

Krystalická látka získaná v této fázi postupu podle uvedeného vynálezu (to znamená látka, která je obohacena solí naproxenového prekursoru se štěpicím činidlem) se po oddělení odfiltrováním a po promytí vloží do vody a zahřeje se, popřípadě k opětovnému rozpuštění krystalické látky. V případě takových N-R-D-glukaminů, které jsou rozpustné ve vodě, se výsledný roztok okyselí, například pomocí minerální kyseliny, jako je například kyselina sírová nebo kyselina chlorovodíková, nebo pomocí organické kyseliny, jako je například kyselina octová, a takto získaná krystalická sraženina se oddělí filtrací, promyje se a suší se. Tímto způsobem se získá krystalický produkt podstatně obohacený prekurzorem naproxenu. V alternativním provedení v případě takových N-R-D-glukaminů, které jsou nerozpustné ve vodě, se látka obohacená solí naproxenového prekursoru s uvedeným štěpicím činidlem zpracovává se silnou bazickou sloučeninou, jako je například hydroxid draselný nebo jiná silná bazická činidla, která mají hodnotu pK_a větší než 10, za účelem rozštěpení solí, přičemž potom následuje filtrace, při které se oddělí štěpicí činidlo, a okyselení filtrátu, například minerální kyselinou, jako je kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová, nebo se použije organické kyseliny, jako je například kyselina octová, čímž se získá po filtraci, promytí produktu a vysušení, krystalická látka, která je obohacená prekurzorem naproxenu.

Před rozštěpením produktu, který je obohacen solí naproxenového prekursoru je štěpicím činidlem, za účelem získání opticky

čistého prekursoru naproxenu, je obvykle vhodné opětně rozpustit materiál obohacený touto solí v dalším rozpouštědle, zahřát rozpouštědlo na požadovanou teplotu (obvykle zvýšenou), naočkovat výsledný roztok solí naproxenového prekursoru se štěpicím činidlem a ochladit takto získaný výsledný roztok za účelem provedení jedné nebo více dalších rekrystalizací. Každý z těchto rekrystalizačních postupů dále zvyšuje podíl solí naproxenového prekursoru se štěpicím činidlem v rekrystalizovaném materiálu. Zvláště vhodnými štěpicími činidly jsou v rozsahu uvedeného vynálezu N-methyl-D-glukamin, N-ethyl-D-glukamin, N-n-propyl-D-glukamin, N-n-butyl-D-glukamin, N-n-hexyl-D-glukamin a N-n-oktyl-D-glukamin, neboť s použitím těchto látek je možno použít pouze jednoho rekrystalizačního stupně před opětovným rozpuštěním výsledného krystalického produktu a následným okyselením, přičemž se získá produkt, jehož čistota odpovídá obsahu čistého naproxenového prekursoru v rozmezí od 97 do 99 %.

V postupu podle uvedeného vynálezu jsou zvláště vhodnými štěpicími činidly N-methyl-D-glukamin, N-ethyl-D-glukamin a N-n-oktyl-D-glukamin, neboť jejich naproxenové prekurzorové soli jsou snadno oddělitelné filtrací a současně se získá prekurzor naproxenu s přijatelnou vysokou optickou čistotou, aniž by bylo nutné provádět jednu nebo více rekrystalizačních operací před prováděním rozštěpování, a štěpicí činidlo je možno zpětně získat přímo a ve vysokém výtěžku filtrací (tento výtěžek se pohybuje v rozmezí asi od 97 do 98 %). Kromě toho je třeba uvést, že štěpení je možno provést buďto za alkalických nebo za kyselých podmínek.

Uvedený N-n-oktyl-D-glukamin je v podstatě nerozpustný ve vodě, což umožňuje získat zpětně tuto látku ve vysokých výtěžcích z vodných systémů. Toto rovněž platí pro další štěpicí činidla podle uvedeného vynálezu, u kterých je substituentem R alkylová skupina obsahující přinejmenším 6 atomů uhlíku v molekule, jako jsou například štěpicí činidla, u nichž je substituentem R alkylová skupina obsahující 6 až 18 atomů uhlíku.

Materiál, který je obohacen druhým enantiomerem sloučeniny obecného vzorce I nebo N-R-D-glukaminovou solí této sloučeniny (ve které je substituentem R stejný zbytek, jak již bylo definováno výše), se zpracuje takovým způsobem, aby byl zpětně získán druhý enantiomer, který je možno potom racemizovat pomocí známých postupů (viz například US patent č. 3 686 183).

Množství použitého štěpicího činidla (vyjádřené jako molární množství, vztaženo na D,L-kyselinu obecného vzorce I, která je štěpena) se podle uvedeného vynálezu pohybuje v rozmezí asi od 50 do 100 %. Ovšem vzhledem k tomu, že pouze asi 50 % (vy-

jádřeno jako molární množství vztažené na D,L-kyselinu, která je štěpena štěpicího činidla je potřebné k přípravě více nerozpustné soli této sloučeniny s prekurzorem naproxenu, může být zbytek štěpicího činidla (obvykle v rozmezí až asi 40 až 50 % molárních) nahrazen v případě potřeby mnohem levnějším bazickým činidlem, jako je například anorganická bazická látka, například hydroxid alkalického kovu, jako hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, nebo organická bazická látka, která má hodnotu pKa přinejmenším 8, jako je například organický terciární amin, například triethylamin, triethanolamin, tributylamin, atd.

Výše uvedený termín „směs D- a L-enantiomeru obecného vzorce I“ rovněž zahrnuje takové soli výše uvedených sloučenin, které jsou rozpustné v použitém rozpouštědle ve štěpicím postupu podle uvedeného vynálezu. Těmito uvedenými solemi jsou například odpovídající sodné soli, draselné soli, lithné soli a podobné další látky. Tyto soli je možno připravit sloučením bazické látky, jako je například hydroxid alkalického kovu, například hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, s roztokem směsi D- a L-kyseliny obecného vzorce I. Takto vzniklá směs solí D-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionové kyseliny a L-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionové kyseliny může být štěpena podle uvedeného vynálezu použitím soli štěpicího činidla, které reaguje za vzniku soli D-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionové kyseliny s N-R-D-glukaminem. Vhodnými glukaminovými solemi jsou soli s anorganickými nebo organickými kyselinami, jako například hydrochloridová sůl a acetátová sůl. Mezi dalšími solemi, které je možno v tomto případě použít, je možno uvést sůl s kyselinou propionovou, sůl s kyselinou máseľnou, sůl s kyselinou isomáseľnou, sůl s kyselinou sírovou, sůl s kyselinou dusičnou, sůl s kyselinou maleinovou a podobné další látky. Vzhledem k výše uvedenému se termínem „N-R-D-glukamin“ (příčemž v této sloučenině má substituent R již shora uvedený význam) se míní takové soli uvedené látky, při jejichž použití společně s vhodnou solí směsi D- a L-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionové kyseliny, je možno provést štěpení ve smyslu uvedeného vynálezu.

Kyseliny obecného vzorce I se připraví pomocí známých postupů náležících do dosavadního stavu techniky (viz například NSR patent č. 1 934 460, belgický patent č. 752 627, NSR patenty č. 1 668 654, 1 793 825 a dále italskou publikovanou patentovou přihlášku číslo 25778-A/76).

Po získání prekurzoru naproxenu obecného vzorce I v opticky čisté formě nebo v surové formě, může být tato sloučenina převedena na naproxen nebo na farmaceuticky přijatelnou sůl této sloučeniny. V případě sloučenin obecného vzorce I, ve kterých je substituentem R^1 atom vodíku nebo methylová skupina a substituentem X je atom

halogenu, a n je 1 se převedení uvedeného prekurzoru naproxenu na naproxen provádí dehalogenací sloučenin obecného vzorce I. Při tomto postupu dochází k nahrazení atomu halogenu atomem vodíku. V případech, kdy je substituentem R^1 atom vodíku a substituentem X je atom halogenu a n je 1, je výhodné nejprve methylovat uvedenou sloučeninu, jak bude ještě dále uvedeno, a potom odstranit atom halogenu v poloze 5. Naproxenový prekurzor ve formě 2-(5-halogen-6-methyl-2-naftyl)propionové kyseliny se podrobí dehalogenační reakci, při které nedochází žádným způsobem k ovlivnění struktury zbytku molekuly, za vzniku naproxenu. V tomto případě je vhodnou metodou reakce štěpených 5-halogenových sloučenin obecného vzorce I s alkoholátem kovů alkalických zemin, jako je alkoholát hořečnatý, jako například methylát hořečnatý, a s terciárním aminem, jako jsou tri(nížejší)alkylaminy, jako je například triethylamin, v inertním rozpouštědle, jako je například alkohol nebo alkanol, od kterého je odvozen uvedený alkoholát: nebo alkanolát. Uvedená reakce se provádí při teplotě v rozmezí od 30 °C do teploty refluxu použitého rozpouštědla. Například je možno postupovat tak, že se smísí prášek hořčíku, methanol a triethylamin v molárním přebytku a tato směs se potom udržuje pod inertní atmosférou, například pod atmosférou dusíku. Rozštěpená 2-(5-halogen-6-methoxy-2-naftyl)propionová kyselina se vloží do roztoku bezvodého methanolu. Po dokončení reakce, například po jedné hodině při teplotě refluxu, se k reakční směsi přidá kyselina chlorovodíková za účelem rozpuštění veškerého zbytkového hořčíku. Z této reakční směsi je možno získat naproxen pomocí známých metod z dosavadního stavu techniky. Například je možno postupovat tak, že se reakční směs, obsahující naproxen, nalije do vody a extrahuje se vhodným rozpouštědlem, jako je například methylenchlorid. Takto získaná organická vrstva se oddělí, promyje se vodou, přičemž vykristaluje čistý naproxen. V alternativním provedení je možno postupovat tak, že prekurzor naproxenu obecného vzorce I reaguje s přinejmenším 2, a ve výhodném provedení postupu podle uvedeného vynálezu s 2 až 50 molekvivalenty (vztaženo na hliník jako základ), slitiny niklu a hliníku nebo kobaltu a hliníku v přítomnosti přinejmenším 2, a ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu 2 až 50 molekvivalenty hydroxidu alkalického kovu v inertním rozpouštědle, dokud není odstraněna 5-halogenová skupina. Ve výhodném provedení podle vynálezu je velikost částicek slitiny niklu a hliníku nebo kobaltu a hliníku menší než 1 mm, přičemž koncentrace hliníku v uvedených slitinách je přinejmenším 10 % hmotnostních. Vhodnými hydroxidy alkalického kovu jsou hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo hydroxid lithný. Reak-

ce se provádí v inertním rozpouštědle, přičemž ve výhodném provedení podle vynálezu je tímto rozpouštědlem methanol, ethanol, propanol, isopropylalkohol, terciární butanol, tetrahydrofuran nebo dioxan. Teplota reakce se pohybuje v rozmezí od 0 °C do teploty refluxu použitého rozpouštědla, přičemž ve výhodném provedení podle vynálezu je tato teplota přinejmenším 40 °C. Reakční interval se pohybuje v rozmezí od 15 minut do 12 hodin.

Výše uvedená rozštěpená 5-halogenovaná sloučenina obecného vzorce I může být rovněž uvedena do reakce přímo se směsí hořčíku (ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu ve formě prášku, přičemž velikost částicek je menší než 1 mm), nižšího alkanolu a případně s alifatickým aminem v molárním přebytku, za vzniku naproxenu. Tato reakce se provádí při teplotě v rozmezí od 0 °C do teploty refluxu uvedené reakční směsi, ve výhodném provedení postupu podle vynálezu při teplotě přinejmenším 20 °C a pod inertní atmosférou, např. pod atmosférou dusíku. Časový interval, který je nutný k provedení redukce uvedené 5-halogenové skupiny, závisí na reakční teplotě. Obvykle je časový interval v rozmezí od 10 minut do 12 hodin dostačující k provedení této reakce. Při teplotě refluxu se uvedená reakce dokončí v intervalu 1 hodiny.

V alternativním provedení je možno postupovat tak, že se 5-halogenovaná sloučenina obecného vzorce I zpracuje Raneyovým niklem v inertním organickém rozpouštědle, jako je například nižší alkanol, ester obsahující až 6 atomů uhlíku v molekule, jako je například ethylester kyseliny octové, nebo nižší alkanová kyselina, jako je například kyselina octová, kyselina propionová, atd., případně pod atmosférou vodíku. Tato reakce se provádí při teplotě přinejmenším 0 °C a ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu při teplotě nad 20 stupňů Celsia, po dobu v rozmezí od 10 minut do 24 hodin. Ve výhodném provedení se používá teploty refluxu.

V dalším alternativním provedení se postupuje tak, že se 5-halogenová sloučenina obecného vzorce I zpracuje vodíkem v přítomnosti paládía naneseného na dřevném uhlí, platiny nebo oxidu platiny, přičemž postup se provede v inertním organickém rozpouštědle, které je stejné jako rozpouštědlo uváděné v souvislosti se zpracováním v přítomnosti Raneyova niklu. Tato reakce se provádí při teplotě v rozmezí od 0 °C do refluxní teploty uvedeného rozpouštědla, přičemž ve výhodném provedení postupu podle uvedeného vynálezu se používá teploty místnosti, po dobu v rozmezí od 10 minut do 12 hodin.

Surový prekurzor naproxenu obecného vzorce I, ve kterém znamená substituent R¹ atom vodíku a n je 0, je možno přímo převést na naproxen. Podobně je možno uve-

dený produkt čistit krystalizací na látku o požadované hodnotě optické rotace a potom ji převést na naproxen. Konverze uvedené látky na naproxen se provádí zpracováním prekurzoru naproxenu se vhodným methylačním činidlem.

Při této methylaci dochází k reakci dimethylsulfátu, dimethyluhlčitanu, nebo methylhalogenidu v alkalickém prostředí s prekurzorem naproxenu obecného vzorce I, to znamená se 6-hydroxysloučeninou. Jako vhodného rozpouštědla je možno v tomto případě použít vodu nebo nižší alifatické alkoholy. K vytvoření uvedeného alkalického prostředí je možno použít hydroxid sodný, hydroxid draselný, uhličitán sodný a uhličitán draselný. Uvedená reakce se provádí při teplotě v rozmezí od 40 °C do teploty refluxu uvedené reakční směsi. Optimální reakční teplota se pohybuje v rozmezí od 40 do 70 °C. Doba reakce závisí na zvolené reakční teplotě, ale všeobecně je možno uvést, že se reakce dokončí v intervalu od 1 do 10 hodin. Oddělení naproxenu je možno provést přidáním roztoku organické nebo anorganické silné kyseliny k reakční směsi, která byla ochlazená, za účelem okyselení této reakční směsi a potom následuje filtrování této směsi. Vzniklá sraženina se potom promyje a suší při teplotě, při které není nepříznivým způsobem ovlivněna kvalita naproxenu. Prekurzor naproxenu obecného vzorce I, ve kterém znamená substituent R atom vodíku, substituentem X je atom halogenu a n je 1, může být methylován postupem, který byl shora uveden, přičemž potom se provede dehalogenace shora uvedeným způsobem.

Naproxen získaný buďto dehalogenací 5-halogenované sloučeniny obecného vzorce I nebo methylací 6-hydroxysloučeniny obecného vzorce I se rekrystalizuje, přičemž se získá látka, která má velmi dobrou hodnotu optické rotace, to znamená o hodnotě $[\alpha]_D^{25}$ v rozmezí od 62 do 67° (chloroform).

Naproxen získaný shora uvedeným postupem podle vynálezu je možno převést na farmaceuticky přijatelnou sůl reakcí naproxenu s přinejmenším ekvivalentním množstvím organické nebo anorganické bazické sloučeniny, ve výhodném provedení podle vynálezu se používá hydroxidu sodného. Tato reakce se provede v inertním rozpouštědle při teplotě v rozmezí od 0 °C do teploty refluxu použitého rozpouštědla, přičemž naproxenová sůl vykřystaluje z uvedeného rozpouštědla, případně po odstranění části nebo celého podílu rozpouštědla. Krystalickou látku je možno rekrystalovat za účelem zvýšení čistoty konečného produktu.

V dalším budou uvedeny příklady praktického provedení postupu podle vynálezu, přičemž tyto příklady jsou zde připojeny pouze z ilustrativních důvodů a nijak neomezují rozsah vynálezu.

Příklad 1

50 g D,L-2-(6-hydroxy-2-naftyl)propionové kyseliny se zahřívá společně s 215 ml methanolu a 13,8 ml toluenu za účelem rozpuštění této D,L-2-(6-hydroxy-2-naftyl)propionové kyseliny. Ke vzniklému roztoku se potom přidá 67,8 g N-n-oktyl-D-glukaminu a roztok se ochladí na teplotu 40 °C a naočkuje se krystalky soli D-2-(6-hydroxy-2-naftyl)propionové kyseliny s N-n-oktyl-D-glukaminem. Takto získaná reakční směs se potom míchá přes noc při teplotě místnosti za vzniku soli D-2-(6-hydroxy-2-naftyl)propionové kyseliny s N-n-oktyl-D-glukaminem, ze které po rozštěpení vznikne 11,5 g D-2-(6-hydroxy-2-naftyl)propionové kyseliny o hodnotě specifické rotace $+91,3^\circ$, při 25 °C v 0,5% chloroformu, což odpovídá výtěžku 23,0 %.

Dále se 10,5 g 6-hydroxynaproxenového prekursoru rozpustí v 60 ml acetonu a 100 mililitrech 1,5 N vodného roztoku hydroxidu draselného a k tomuto roztoku se potom přidá 44 g methyljodidu. Takto připravený roztok se potom udržuje při teplotě v rozmezí od 0 do 20 °C po dobu 14 hodin. Takto získaný methylester naproxenu se potom hydrolyzuje in situ na naproxen za bazických reakčních podmínek. Konverze 6-hydroxynaproxenového prekursoru na naproxen se provede s 90,3% výtěžkem. Hodnota specifické rotace takto připraveného naproxenu je $+63,5^\circ$ při 25 °C v 0,5% chloroformu.

Příklad 2

17,0 g D,L-2-(6-hydroxy-2-naftyl)propionové kyseliny a 15,34 g N-methyl-D-glukaminu se rozpustí ve 150 ml vroucího methanolu, který obsahuje 10 ml vody (10 % hmotnostních). Tento roztok se potom zfiltruje až do zjasnění roztoku a potom se opatrně ochladí na teplotu 45 °C za současného pomalého míchání, přičemž se získá sůl 6-hydroxynaproxenového prekursoru s N-methyl-D-glukaminem. Takto získaná sůl se potom znovu třikrát suspenduje v uvedeném rozpouštědlovém systému, přičemž se získá po rozštěpení 3,1 g D-2-(6-hydroxy-2-naftyl)propionové kyseliny, přičemž hodnota specifické rotace této látky je $+91,7^\circ$ při 25 °C v 0,5% chloroformu a uvedená látka se získá s výtěžkem 18,3 %.

Opakováním postupu, který je popsán v příkladu 1, se D-2-(6-hydroxy-2-naftyl)propionová kyselina převede na D-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionovou kyselinu, přičemž hodnota specifické rotace této látky je $+63,8^\circ$ stupně při 25 °C v 0,5% chloroformu. Výtěžek je 90 až 92 %.

Příklad 3

25 g D,L-2-(5-brom-6-methoxy-2-naftyl)propionové kyseliny, 23,7 g N-n-oktyl-D-glukaminu a 60 ml 10% toluenu v methanolu

zahřeje až na teplotu refluxu za účelem rozpuštění krystalických látek. Tato reakční směs se potom udržuje při teplotě refluxu po dobu 20 minut a potom se ponechá pomalým způsobem ochladit. Při dosažení teploty 30 °C se tento roztok naočkuje malým množstvím N-n-oktyl-D-glukaminové soli D-2-(5-brom-6-methoxy-2-naftyl)propionové kyseliny. Tato reakční směs se potom ponechá stát přes noc při teplotě místnosti. Získaná vysrážená látka se oddělí vakuovou filtrací a promyje se 30 ml chladného methanolu, přičemž se získá 16,7 g látky, která je obohacena N-n-oktyl-D-glukaminovou solí D-2-(5-brom-6-methoxy-2-naftyl)propionové kyseliny. Vzorek 1,0 g této soli se suspenduje v 50 ml vody, potom se zahřívá na teplotu 80 °C a nakonec se okyselí pomocí koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Takto získaná vysrážná látka, která je obohacena D-2-(5-brom-6-methoxy-2-naftyl)propionovou kyselinou, se izoluje filtrací při teplotě 50 °C, přičemž získaný produkt se promyje vodou a suší se ve vakuové sušárně. Hodnota $[\alpha]_D^{25} = +28,2^\circ$ ($c = 0,5$ % v CHCl_3).

Zbývajících 15,7 g látky, která je obohacena solí D-2-(5-brom-6-methoxy-2-naftyl)propionové kyseliny, se rozpustí ve 2 ml toluenu a 18 ml methanolu při teplotě refluxu použitého rozpouštědla. Takto vzniklý roztok se potom ochladí na teplotu 25 °C, naočkuje se N-n-oktyl-D-glukaminovou solí D-2-(5-brom-6-methoxy-2-naftyl)propionové kyseliny a potom se ponechá stát přes noc. Tímto způsobem se vysráží látka, která se oddělí filtrací a potom se promyje 20 ml chladného methanolu. Takto získaná izolovaná látka se suspenduje ve 100 ml vody, zahřeje se na teplotu 80 °C a okyselí se kyselinou chlorovodíkovou. Vysrážená látka se oddělí, přičemž se získá 5,5 g v podstatě čisté D-2-(5-brom-6-methoxy-2-naftyl)propionové kyseliny, přičemž hodnota $[\alpha]_D^{25} = +42,5^\circ$, $c = 0,5$ % v CHCl_3 . Výtěžek je 22 %, vztaženo na D,L-prekursor.

Takto získaný 5-bromnaproxenový prekursor se debromuje, přičemž se získá naproxen s hodnotou specifické optické rotace 64° při 25 °C v 0,5% chloroformu, přičemž se použije dříve uvedených postupů. Výtěžek je 82 až 84 %.

Příklad 4

15 g D,L-2-(5-brom-6-methoxy-2-naftyl)propionové kyseliny se zahřeje na teplotu refluxu společně s 2,42 g triethylaminu, 7,03 gramu N-n-oktyl-D-glukaminu a 30 ml 10% toluenu v methanolu. Takto připravená reakční směs se udržuje při teplotě refluxu po dobu 20 minut a potom se ponechá pomalu ochladit. Při dosažení teploty 30 °C se tento roztok naočkuje malým množstvím N-n-oktyl-D-glukaminové soli D-2-(5-brom-6-methoxy-2-naftyl)propionové kyseliny. Ta-

to reakční směs se potom ponechá stát po dobu přes noc při teplotě místnosti. Vzniklá vysrážená látka se potom oddělí vakuovou filtrací a promyje se 20 ml chladného methanolu, přičemž při tomto provedení se získá 4,47 g látky, která je obohacena N-n-oktyl-D-glukaminovou solí D-2-(5-brom-6-methoxy-2-naftyl)propionové kyseliny.

V dalším postupu se 4,47 g látky, která je obohacena solí D-2-(5-brom-6-methoxy-2-naftyl)propionové kyseliny, rozpustí v 1 ml toluenu a 9 ml methanolu při teplotě refluxu uvedeného rozpouštědla. Takto získaný roztok se ochladí na teplotu 30 °C, naočkuje se N-n-oktyl-D-glukaminovou solí D-2-(5-brom-6-methoxy-2-naftyl)propionové kyseliny a potom se ponechá tato směs stát přes noc. Vysrážená látka se potom oddělí filtrací a promyje se 10 ml chladného methanolu. Takto oddělená látka se potom suspenduje v 75 ml vody, zahřeje se na teplotu 80 °C a okyslí se kyselinou chlorovodíkovou. Tímto způsobem se vysráží látka, která se oddělí, přičemž se získá 1,2 g látky podstatně obohacené D-2-(5-brom-6-methoxy-2-naftyl)propionovou kyselinou, přičemž hodnota $[\alpha]_D^{25} = +42^\circ$ ($c = 0,5\%$ v CHCl_3).

Takto získaný 5-bromnaproxenový prekurzor se debromuje, čímž se získá naproxen $[\alpha]_D^{25} = 61^\circ$ (v 0,5% chloroformu). Postupuje se stejným způsobem jako bylo již dříve uvedeno. Výtěžek je 83 až 85 %.

Příklad 5

5,30 g D,L-2-(5-chlor-6-methoxy-2-naftyl)propionové kyseliny se zahřeje společně s 1,01 g triethylaminu (což odpovídá 0,5 ekvivalentu) ve 35 ml isopropylalkoholu asi na teplotu refluxu použitého rozpouštědla za účelem rozpuštění uvedené D,L-kyseliny. Potom se přidá 2,09 g N-ethyl-D-glukaminu (což odpovídá 0,5 ekvivalentu) a takto získaný roztok se ochladí na teplotu místnosti (to znamená na teplotu asi v rozmezí od 20 do 23 °C), přičemž tímto postupem se získá 4 g látky, která je obohacena solí méně rozpustného naproxenového prekurzoru ve formě kyseliny s N-ethyl-D-glukaminem. Látka se potom rozpustí asi v 25 ml vody, zahřáté asi na teplotu 80 °C, a potom se zpracuje kyselinou chlorovodíkovou až do kyselé reakce, přičemž za tohoto stavu se látka obohacená naproxenovým prekurzorem ve formě kyseliny vysráží z roztoku a oddělí se filtrací. Výtěžek je 38 až 40 %, vztaženo na D,L-prekurzor.

V dalším postupu se 1,00 g látky obohacené N-ethyl-D-glukaminovou solí rozpustí v 19,5 ml isopropylalkoholu a 1,5 ml vody asi při teplotě refluxu použitého rozpouštědla. Takto získaný roztok se potom ochladí na teplotu místnosti, přičemž se získá 0,50 gramu rekrystalizované soli. Tato látka se potom zpracuje kyselinou chlorovodíkovou, jak již bylo uvedeno v předchozím odstavci, přičemž vznikne látka dále obohacená na-

proxenovým prekurzorem ve formě kyseliny. Dále se roztok 1 g D-2-(5-chlor-6-methoxy-2-naftyl)propionové kyseliny ve 20 ml 10% vodného roztoku hydroxidu sodného při teplotě 90 °C zpracuje 3 g slitiny niklu a hliníku v malých podílech. Potom se tato směs míchá po dobu 2 hodin, zfiltruje se, zředí se přebytkem zředěné kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se methylenchloridem. Vzniklá organická fáze se odpaří do sucha a získaný zbytek se rekrystalizuje z methylenchloridhexanu, přičemž po rekrystalizaci se podle tohoto příkladu získá 2-(6-methoxy-2-naftyl)propionová kyselina, jejíž hodnota $[\alpha]_D^{25}$ je 60° v 0,5% chloroformu. Výtěžek je 82 až 84 %.

Opakováním shora uvedeného postupu, přičemž se použije jako výchozí sloučeniny odpovídající 5-bromový derivát, se získá naproxen, který po rekrystalizaci má hodnotu $[\alpha]_D^{25} = 61^\circ$ v 0,5% chloroformu.

Příklad 6

6,2 g D,L-2-(5-brom-6-methoxy-2-naftyl)propionové kyseliny se zahřeje společně s 1,01 g triethylaminu (což odpovídá 0,5 ekvivalentu) ve 30 ml isopropylalkoholu a 1,5 mililitru vody asi na teplotu refluxu použitého rozpouštědla za účelem rozpuštění uvedené D,L-kyseliny. Potom se přidá 2,09 g N-ethyl-D-glukaminu a roztok se ochladí na teplotu místnosti, přičemž se získá 4,32 g látky obohacené N-ethyl-D-glukaminovou solí. Látka se potom rozpustí asi v 25 ml vody zahřáté na teplotu asi 80 °C, potom se provede zpracování kyselinou chlorovodíkovou až do kyselé reakce, přičemž za těchto podmínek se látka obohacená naproxenovým prekurzorem ve formě kyseliny vysráží z uvedeného roztoku a oddělí se odfiltrováním. Výtěžek je 35 až 39 %, vztaženo na D,L-prekurzor.

V dalším provedení se 1,00 g látky obohacené N-ethyl-D-glukaminovou solí rozpustí ve 20 ml 5% vodného roztoku isopropylalkoholu a 1,0 ml vody asi při refluxní teplotě použitého rozpouštědla. Tento roztok se potom ochladí na teplotu místnosti, přičemž se získá 0,6 g prvního podílu rekrystalizovaného materiálu. Vzorek této látky se potom dále zpracuje kyselinou chlorovodíkovou, přičemž se postupuje stejným způsobem jako bylo uvedeno v předchozím odstavci, přičemž se získá látka obohacená naproxenovým prekurzorem ve formě soli.

Dále se postupuje tak, že se 0,50 g uvedeného prvního podílu rekrystalizovaného materiálu, který se získá postupem podle předchozího odstavce, rozpustí v 10 ml 5% vodného roztoku isopropylalkoholu a 0,5 ml vody asi při teplotě refluxu použitého rozpouštědla. Tento roztok se potom ochladí na teplotu místnosti, přičemž se získá 0,43 gramu druhého podílu rekrystalizovaného materiálu. Vzorek takto získané látky se v

dalším zpracuje kyselinou chlorovodíkovou, přičemž se postupuje stejným způsobem, jak bylo uvedeno v prvním odstavci tohoto příkladu, přičemž vznikne látka, která je ještě dále zlepšena co do optických vlastností.

V dalším se 0,33 g druhého podílu rekrytalizovaného materiálu, který se získá podle předchozího odstavce, rozpustí ve 12 ml 5% vodného roztoku isopropylalkoholu a 1,0 ml vody asi při refluxní teplotě použitého rozpouštědla. Tento roztok se potom ochladí na teplotu místnosti, přičemž se získá 0,27 g třetího podílu rekrytalizovaného materiálu. Takto získaná látka se potom zpracuje kyselinou chlorovodíkovou, přičemž se postupuje stejným způsobem, jak bylo uvedeno v prvním odstavci tohoto příkladu, za vzniku v podstatě čistého prekursoru 5-bromnaproxenu.

V dalším postupu se do 250ml nádoby vybavené zpětným chladičem a probublávácem dusíku, vloží hoříček ve formě prášku a v množství 60 g a dále bezvodý methanol v množství 50 ml a triethylamin v množství 10 g. Nádoba se potom vyčistí dusíkem, přičemž během celé reakce se udržuje takto vytvořená dusíková atmosféra.

V dalším postupu se pomalu přidá prekursor 5-bromnaproxenu v množství 0,1 molu v methanolu (15 g), a takto připravená směs se zahřívá za použití zpětného chladiče po dobu další hodiny dokud se neukončí přidávání prekursoru 5-bromnaproxenu. Potom se ochlazená směs smísí se 6N kyselinou chlorovodíkovou dokud není spotřebován veškerý hoříček. Takto získaná směs se potom nalije do vody a extrahuje se methylenchloridem. Takto vzniklá organická vrstva se oddělí, promyje se vodou a po zkoncentrování roztoku a přidavku hexanu dojde k vykrytalování látky. Po rekrytalizaci uvedeného naproxenu se získá produkt s hodnotou specifické optické rotace $[\alpha]_D^{25} = -64^\circ$ v 0,5% chloroformu. Výtěžek je 81 až 84 %.

Při opakování tohoto výše uvedeného postupu, přičemž se použije odpovídajícího prekursoru 5-chlornaproxenu, se získá naproxen o hodnotě specifické optické rotace 62° při 25°C v 0,5% chloroformu.

Příklad 7

3 g D,L-2-(5-chlor-6-methoxy-2-naftyl)propionové kyseliny se zahřívá společně s 0,50 gramu triethylaminu (0,5 ekvivalentu) v 15 mililitrech isopropylalkoholu a 0,5 ml vody asi na teplotě refluxu použitého rozpouštědla za účelem rozpuštění kyseliny propionové. V tomto případě se okamžitě po přidání 1,32 g N-cyklohexyl-D-glukaminu (což odpovídá 0,5 ekvivalentu) do takto zahřátého roztoku vytvoří sraženina. Potom se přidá dalších 15 ml isopropylalkoholu a 1,5 ml vody a takto získaná směs se zahřeje asi na teplotu refluxu použitého rozpouštědla za úče-

lem rozpuštění sraženiny. Roztok se potom ochladí na teplotu místnosti, přičemž se získají 2 g látky, která je obohacena solí naproxenového prekursoru ve formě kyseliny s N-cyklohexyl-D-glukaminem. Látka se potom ropuští asi v 25 ml vody, zahřeje se asi na 80°C , zpracuje se kyselinou chlorovodíkovou až do kyselé reakce, přičemž za tohoto stavu se z roztoku vysráží látka obohacená naproxenovým prekurzorem ve formě kyseliny a tato látka se potom oddělí filtrací.

V dalším provedení se 1,00 g této látky obohacené solí naproxenového prekursoru ve formě kyseliny s N-cyklohexyl-D-glukaminem rozpustí ve 20 ml 5% vodného roztoku isopropylalkoholu asi při refluxní teplotě použitého rozpouštědla. Tento roztok se potom ochladí na teplotu místnosti, přičemž se získá 0,79 g prvního podílu rekrytalizovaného materiálu. Vzorek takto získaného materiálu se potom zpracuje kyselinou chlorovodíkovou, přičemž se postupuje stejným způsobem, jak je uvedeno v předchozím odstavci, za vzniku látky, která je dále obohacena prekurzorem 5-chlornaproxenu.

V dalším postupu se roztok 1 g prekursoru 5-chlornaproxenu v 10 ml bezvodého methanolu smísí s 1 g Raneyova niklu a tato směs se potom zahřívá při refluxní teplotě po dobu 12 hodin. Takto vzniklý materiál se potom zfiltruje a získaný filtrát se zředí vodou. Získaná vysrážená látka se suší a rekrytalizuje se ze směsi acetonu a hexanu, přičemž se získá naproxen, $[\alpha]_D^{25} = 60^\circ$ v 0,5% chloroformu. Výtěžek je 82 až 84 %.

Opakováním výše uvedeného postupu, přičemž se použije odpovídající 5-bromové sloučeniny, se získá naproxen s hodnotou optické rotace $[\alpha]_D^{25} = 60^\circ$ v 0,5% chloroformu.

Opakováním výše uvedeného postupu, při kterém se použije jako štěpicích činidel N-methyl-D-glukaminu a N-n-oktyl-D-glukaminu, se získá naproxen s hodnotou specifické rotace optické v rozmezí od 60 do 65° při 25°C (v 0,5% chloroformu).

Příklad 8

6,2 g D,L-2-(5-brom-6-methoxy-2-naftyl)propionové kyseliny se zahřeje společně s 1,01 g triethylaminu (což odpovídá 0,5 ekvivalentu) ve 30 ml isopropylalkoholu a 1,5 ml vody asi na teplotu refluxu použitého rozpouštědla za účelem rozpuštění uvedené D,L-kyseliny. K tomuto roztoku se potom přidá 2,93 g N-n-oktyl-D-glukaminu (což odpovídá 0,5 ekvivalentu) a takto vzniklý roztok se ochladí na teplotu místnosti, čímž se získá 4,5 g látky, která je obohacena naproxenovým prekurzorem ve formě soli s N-n-oktyl-D-glukaminem. Látka se potom rozpustí asi v 25 ml vody, zahřeje se na teplotu asi 80°C , potom se zpracuje tento roztok pomocí kyseliny chlorovodíkové až do kyselé reakce, přičemž za těchto podmínek se získá

ká látka obohacená naproxenovým prekurzorem ve formě propionové kyseliny, která se vysráží z roztoku a potom se oddělí filtrací. Výtěžek je 34 až 36 %, vztaženo na D,L-prekurzor.

V dalším provedení se 1,00 g látky obohacené soli naproxenového prekurzoru ve formě propionové kyseliny s N-n-oktyl-D-glukaminem rozpustí v 9,5 ml isopropylalkoholu a 0,5 ml vody asi při teplotě refluxu použitého rozpouštědla. Tento roztok se potom ochladí na teplotu místnosti, přičemž se získá 0,85 g rekrystalizované soli. Tato látka se potom zpracuje kyselinou chlorovodíkovou, přičemž se postupuje stejným způsobem, jak bylo uvedeno v předchozím odstavci, přičemž se získá v podstatě čistý produkt.

V dalším postupu se do nádoby o objemu 200 ml, která je opatřena zpětným chladičem a přívodem dusíku, vloží 60 g hořčíku ve formě prášku, 50 ml bezvodého methanolu a 10 g triethylaminu. Tato nádoba se potom udržuje pod atmosférou dusíku během celého průběhu reakce. Potom se v dalším postupu přidá 0,1 molu prekurzoru 5-bromnaproxenu, přičemž tento přídatek se provede po kapkách a uvedená látka je ve formě roztoku v 15 g methanolu. Tato směs se potom zahřívá po dobu další 1 hodiny po dokončení uvedeného přídatku prekurzoru 5-bromnaproxenu za podmínek refluxu. Takto získaná směs se potom ochladí na teplotu místnosti a smísí se se 6 N kyselinou chlorovodíkovou, přičemž v nádobě nezůstane žádný hořčík. V dalším postupu se tato směs zředí vodou, přidá se methylenchlorid a tato směs se potom zpracuje methylenchloridem. Organická vrstva se oddělí, promyje se vodou a po zkoncentrování uvedeného roztoku a přídatku hexanu vykristalizuje naproxen. Po rekrystalizaci uvedeného naproxenu se získá naproxen, jehož teplota tání je 155 °C a $[\alpha]_D^{25} = 65^\circ$ (v 0,5% chloroformu). Výtěžek je 80 až 83 %.

Výše uvedený reakční postup se opakuje s D,L-2-(5-chlor-6-methoxy-2-naftyl)propionovou kyselinou, přičemž se získá naproxen, jehož teplota tání je 154 °C a $[\alpha]_D^{25}$ je 62° (v 0,5% chloroformu).

Příklad 9

2,16 g D,L-2-(6-hydroxy-2-naftyl)propionové kyseliny se zahřívá společně s 0,50 g triethylaminu (což odpovídá 0,5 ekvivalentu) ve 30 ml ethylenglykolu na teplotu 90 °C za účelem rozpouštění D,L-2-(6-hydroxy-2-naftyl)propionové kyseliny. K tomuto roztoku se potom přidá 1,47 g N-n-oktyl-D-glukaminu a tento roztok se potom ochladí na teplotu 40 °C a naočkuje se krystalky soli D-2-(5-hydroxy-2-naftyl)propionové kyseliny s N-n-oktyl-D-glukaminem. Takto získaná reakční směs se potom míchá přes noc při teplotě místnosti, přičemž se získá 1,47 g látky, která je obohacena solí D-2-(6-hydro-

xy-2-naftyl)propionové kyseliny s N-n-oktyl-D-glukaminem. Látka se potom rozpustí asi v 25 ml vody zahřáté asi na 80 °C, potom se provede zpracování s kyselinou chlorovodíkovou až do kyselé reakce, přičemž za těchto podmínek vykristaluje z uvedeného roztoku látka obohacená D-2-(6-hydroxy-2-naftyl)propionovou kyselinou a tento materiál se oddělí filtrací. Výtěžek je 26 až 28 %, vztaženo na D,L-prekurzor.

V dalším postupu se 2 g prekurzoru 6-hydroxy-naproxenu rozpustí ve 30 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného a k tomuto roztoku se potom přidá 3,8 g dimethylsulfátu. Takto vzniklý roztok se zahřeje na teplotu 60 °C a při této teplotě se udržuje po dobu v rozmezí 2 hodin, načež se tento roztok ochladí na teplotu místnosti a potom se reakční směs okyslí přídatkem zředěné kyseliny chlorovodíkové. Získaná sraženina se zfiltruje a promyje se vodou až do neutrální reakce, přičemž se získá 1,5 g naproxenu, který má po krystalizaci hodnotu optické rotace $[\alpha]_D^{25} = 62^\circ$ (v 0,5% chloroformu). Výtěžek je 70 %.

V dalším postupu se D,L-2-(6-hydroxy-5-brom-2-naftyl)propionová kyselina rozštěpí a methyluje, přičemž se použije stejného postupu, jak je uvedeno v předchozím odstavci, a potom se provede dehalogenace, přičemž se postupuje stejným způsobem jako v příkladu 4, přičemž se získá naproxen o hodnotě $[\alpha]_D^{25} = 60^\circ$ (v 0,5% chloroformu).

Příklad 10

3,1 g D,L-2-(5-brom-6-methoxy-2-naftyl)propionové kyseliny se zahřívá s 0,50 g triethylaminu (což odpovídá 0,5 ekvivalentu) v 15 ml isopropylalkoholu a 0,75 ml vody asi na refluxní teplotu použitého rozpouštědla za účelem rozpouštění D,L-2-(5-brom-6-methoxy-2-naftyl)propionové kyseliny. Potom se k tomuto roztoku přidá 1,75 g N-n-dodecyl-D-glukaminu (což odpovídá 0,5 ekvivalentu) a takto získaný roztok se potom ochladí na teplotu místnosti, přičemž se získá 2,50 g látky, která je obohacena naproxenovým prekurzorem ve formě soli s N-n-dodecyl-D-glukaminem. V dalším postupu se látka suspenduje asi v 25 ml vody při teplotě místnosti v přítomnosti 300 mg hydroxidu draselného a při této teplotě se tento roztok udržuje po dobu 60 minut. Tímto způsobem se získá sraženina, která se oddělí filtrací. Vzniklý filtrát se zpracuje kyselinou chlorovodíkovou až do kyselé reakce, přičemž za těchto podmínek se získá látka obohacená 5-bromnaproxenovým prekurzorem ve formě derivátu propionové kyseliny, který se vysráží z roztoku a oddělí se filtrací. Výtěžek je 34 až 36 %, vztaženo na D,L-prekurzor.

V dalším postupu se 1,00 g látky obohacené solí D-2-(5-brom-6-methoxy-2-naftyl)propionové kyseliny s N-n-dodecyl-D-glukami-

nem rozpustí ve 20 ml 5% vodného roztoku isopropylalkoholu asi při refluxní teplotě použitého rozpouštědla. Tento roztok se potom ochladí na teplotu místnosti, přičemž se získá 0,88 g prvního podílu rekrystalizovaného materiálu. Vzorek tohoto materiálu se potom zpracuje s hydroxidem draselným a potom kyselinou chlorovodíkovou, přičemž se postupuje stejným způsobem, jak bylo uvedeno v předchozím odstavci, přičemž se získá ještě dále obohacená látka.

V dalším postupu se 0,62 g prvního podílu rekrystalizovaného materiálu, získaného podle předchozího odstavce (to znamená materiálu, který je rovněž obohacen solí D-2-(5-brom-6-methoxy-2-naftyl)propionové kyseliny s N-n-dodecyl-D-glukaminem), se rozpustí v 15 ml 5% vodného roztoku isopropylalkoholu asi při refluxní teplotě použitého rozpouštědla. Tento roztok se potom ochladí na teplotu místnosti, přičemž se získá 0,5 g druhého podílu rekrystalizovaného materiálu.

Potom se 0,1 molu 5-bromnaproxenového prekursoru v methanolu (v množství 15 g) pomalu přidává do nádoby o objemu 250 ml a vybavené zpětným chladičem, která obsahuje 60 g hořčíku, 50 ml bezvodého methanolu a 10 g triethylaminu, přičemž směs se zahřívá při teplotě refluxu po dobu další 1 hodiny po přidavku 5-bromnaproxenového prekursoru. Během provádění uvedená reakce se nádoby čistí dusíkem. Po dokončení přidavku 5-bromnaproxenového prekursoru se ochlazená směs smíchá se 6N kyselinou chlorovodíkovou, přičemž v nádobě nezůstane žádný hořčík. Tato směs se potom nalije do vody a potom se extrahuje methylenchloridem.

Takto získaná organická vrstva se oddělí, promyje se vodou a potom se zkoncentruje, přičemž po přidavku hexanu vykristalizuje naproxen. Postupem podle tohoto provedení se získá naproxen s hodnotou $[\alpha]_D^{25} = -62^\circ$ (v 0,5% chloroformu) po provedené rekrystalizaci. Výtěžek je 82 až 83 %.

Opakováním tohoto postupu, při kterém se jako výchozí látky použije 5-chlor-naproxenového prekursoru, se získá naproxen s hodnotou optické rotace 60° při 25°C (v 0,5% chloroformu).

Příklad 11

135 mg sodné soli D,L-2-(5-brom-6-methoxy-2-naftyl)propionové kyseliny se zahřívá se 100 mg hydrochloridové soli N-n-butyl-D-glukaminu ve 2 ml 5% vodného roztoku isopropylalkoholu asi při refluxní teplotě použitého rozpouštědla. Takto připravená reakční směs se potom pomalu ochladí, naočkuje se malým množstvím soli 5-bromnaproxenového prekursoru s N-n-butyl-D-glukaminem, a potom se provede další ochlazení na teplotu místnosti, přičemž se po oddělení filtračním způsobem, a promytím získá látka, která je obohacená solí 5-bromnapro-

xenového prekursoru s N-n-butyl-D-glukaminem. Látka se potom rozpustí ve vodě a potom se zpracuje kyselinou chlorovodíkovou až do kyselé reakce, přičemž za těchto podmínek se získá materiál obohacený D-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionovou kyselinou, který se vysráží z roztoku a oddělí se filtrací. Výtěžek je 34 až 36 %, vztaženo na D,L-prekursor.

V dalším postupu se 1 g 5-bromnaproxenového prekursoru a 10 ml bezvodého methanolu smísí s 1 g Raneyova niklu a tato směs se zahřívá při teplotě refluxu použitého rozpouštědla po dobu 14 hodin, přičemž se přivádí vodík. Takto vzniklá směs se potom zfiltruje a získaný filtrát se zředí vodou. Oddělí se sraženina, která se usuší a rekrystalizuje z acetonhexanu, čímž se získá naproxen s hodnotou optické rotace 65° po rekrystalizaci.

Příklad 12

Podle tohoto příkladu provedení se 2,1 g D,L-2-(6-hydroxy-2-naftyl)propionové kyseliny zahřívá s 1,46 g N-n-hexyl-D-glukaminu (což odpovídá 0,55 ekvivalentu) v 15 ml vody při teplotě asi 80°C . Potom se k tomuto roztoku přidá 0,17 g hydroxidu draselného (což odpovídá 0,45 ekvivalentu) a hodnota pH tohoto roztoku se upraví na 8 za pomocí uhličitanu draselného. Takto připravený roztok se potom naočkuje malým množstvím soli D-2-(6-hydroxy-2-naftyl)propionové kyseliny s N-n-hexyl-D-glukaminem a potom se ochladí, přičemž se získá 1,25 g látky obohacené na sůl D-2-(6-hydroxy-2-naftyl)propionové kyseliny s N-n-hexyl-D-glukaminem.

V dalším postupu se N-n-hexyl-D-glukaminová sůl D-2-(6-hydroxy-2-naftyl)propionové kyseliny rozpustí v 15 ml dioxanu a 15 ml vodného roztoku hydroxidu sodného (o koncentraci 20 %), a tato směs se potom zahřívá a nasýtí methylbromidem. Potom se tato směs ochladí na teplotu místnosti, přičemž se kontinuálně zavádí methylbromid. Potom se reakční směs okyslí přidavkem vodného roztoku 1N kyseliny chlorovodíkové po ochlazení a potom se provede extrakce diethyletherem. Získané extrakty se spojí a promyjí se vodou, usuší se pomocí síranu sodného, zfiltrují se a odpaří se, čímž se získá naproxen s hodnotou optické rotace 58° .

Příklad 13

Podle tohoto příkladu se 4,60 g D,L-2-(6-hydroxy-2-naftyl)propionové kyseliny rozředí s 25 ml vody a 0,60 g hydroxidu draselného (což odpovídá 0,45 ekvivalentu) a tato směs se zahřívá při teplotě 70°C po dobu 10 minut. Potom se v dalším postupu přidá 3,22 g N-n-oktyl-D-glukaminu (což odpovídá 0,55 ekvivalentu) a takto vzniklý roz-

tok se pomalu ochlazuje na teplotu 50 °C. Potom se přidá malé množství soli D-2-(6-hydroxy-2-naftyl)propionové kyseliny s N-n-oktyl-D-glukaminem a tento roztok se potom ochlazuje po dobu přes noc za míchání na teplotu místnosti, přičemž po oddělení a filtraci se získají 4,0 g látky obohacené solí D-2-(6-hydroxy-2-naftyl)propionové kyseliny s N-n-oktyl-D-glukaminem.

V dalším postupu se vzorek této látky suspenduje v asi 25 ml vody při teplotě místnosti v přítomnosti 300 ml hydroxidu draselného a potom se udržuje při této teplotě po dobu asi 60 minut. Tímto způsobem se získá sraženina, která se oddělí filtrací. Získaný filtrát se zpracuje kyselinou chlorovodíkovou až do kyselého stavu, přičemž za těchto podmínek se získá látka obohacená D-2-(6-hydroxy-2-naftyl)propionovou kyselinou, která se vysráží z roztoku a oddělí se filtrací.

V dalším postupu se 2 g 6-hydroxy-naproxenového precursoru rozpustí ve 35 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného a k tomuto roztoku se potom přidají 4 g dimethylsulfátu. Potom se tento roztok zahřívá po dobu 2,5 hodiny při teplotě 65 °C a potom se ochladí na teplotu místnosti. Tato reakční směs se potom okyslí přidávkem zředěného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Po přidávku kyseliny chlorovodíkové vznikne vysrážená hmota, která se odfiltruje a promyje vodou až do neutrálního stavu, přičemž se získá 1,6 g naproxenu o optické čistotě 64 ° v chloroformu.

Příklad 14

Podle tohoto příkladu provedení se 433 g racemické 2-(6-hydroxy-2-naftyl)propionové kyseliny, což odpovídá 2 mmolům, a 390,5 g N-methyl-D-glukaminu, což odpovídá 2 molům, rozpustí ve 4 litrech vroucího methanolu.

Tento roztok se potom zfiltruje do vyjasnění roztoku a potom se opatrně ochladí na teplotu 45 °C za pomalého míchání. Potom se přidá 1 g krystalků soli 6-hydroxy-naproxenového precursoru s N-methyl-D-glukaminem (která se získá při předběžně provedeném pokusu ochlazením roztoku a třením skleněnou tyčinkou, odfiltrováním za současného sání a promytím určitým podílem methanolu). Bezprostředně po provedení naočkování nastane hromadná krystalizace. Teplota se udržuje na 45 °C a potom se pomalu sníží na 15 °C.

Vysrážené krystalky se potom odfiltrují a promyjí se malým množstvím methanolu.

Výtěžek tohoto postupu je 300 g soli D-6-hydroxynaproxenového precursoru s N-methyl-D-glukaminem.

Zbytek ze srážení se rozpustí ve vodě a potom se přidá zředěný roztok kyseliny chlorovodíkové za účelem okyselení roztoku soli. Za těchto podmínek se vysráží D-6-hydroxy-naproxenový precursor.

V dalším provedení se 200 g D-2-(6-hydroxy-2-naftyl)propionové kyseliny rozpustí ve 350 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného a k tomuto roztoku se potom přidá 40 g dimethylsulfátu. Potom se tento roztok zahřívá při teplotě 60 °C po dobu dvou hodin a dále se ochladí na teplotu místnosti, přičemž reakční směs se potom okyslí přidávkem zředěného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Tímto způsobem se vysráží látka, která se odfiltruje, promyje se vodou až do neutrálního stavu, přičemž po rekrystalizaci se získá 175 g naproxenu, jehož hodnota optické rotace je 62 °.

Příklad 15

Podle tohoto příkladu provedení se 6,2 g D,L-2-(5-brom-6-methoxy-2-naftyl)propionové kyseliny zahřívá s 1,01 g triethylaminu (což odpovídá 0,5 ekvivalentu) ve 20 ml 6% toluenu v methanolu při refluxní teplotě použitého rozpouštědla za účelem rozpouštění uvedené kyseliny. K tomuto roztoku se potom přidá 1,95 g N-D,L-methyl-D-glukaminu (což odpovídá 0,5 ekvivalentu), potom se tento roztok ochladí na teplotu místnosti (to znamená na teplotu v rozmezí od 20 do 30 °C), přičemž se získá 3,52 g látky, která je obohacena na sůl 5-bromnaproxenového precursoru s N-methyl-D-glukaminem. Tato uvedená sůl se rozpustí v asi 25 ml vody, potom se zpracuje kyselinou chlorovodíkovou až do kyselého stavu, přičemž za těchto podmínek vykristaluje z uvedeného roztoku látka, která je obohacena na 5-brom-naproxenový precursor, přičemž tato látka se oddělí odfiltrováním.

V dalším provedení se 1,00 g látky obohacené na sůl 5-brom-naproxenového precursoru s N-methyl-D-glukaminem rekrystalizuje z 10 ml methanolu a 20 ml ethanolu, potom se provede zkoncentrování za refluxu za účelem odstranění 5 ml rozpouštědla, a ochlazení, přičemž se tímto způsobem získá 0,85 g rekrystalizované soli. Tato látka se potom zpracuje kyselinou chlorovodíkovou, přičemž se použije stejného postupu jaký byl uveden v předchozím odstavci, za vzniku v podstatě čistého 5-brom-naproxenového precursoru.

Dále se roztok jednoho g uvedeného 5-brom-naproxenového precursoru v 10 ml bezvodého methanolu smísí se 100 mg paládla na dřevěném uhlí a tato směs se potom míchá při teplotě místnosti pod atmosférou vodíku po dobu 12 hodin. Takto získaná směs se potom zfiltruje, zředí se vodou a extrahuje se methylenchloridem. Při tomto postupu se oddělí organická fáze, která se opět odpaří do sucha a získaný zbytek se rekrystalizuje ze směsi methylenchloridu a hexanu, přičemž se získá naproxen s hodnotou optické rotace 58 °.

V další variantě tohoto provedení se do nádoby o objemu 250 ml, která je vybave-

na zpětným chladičem a která obsahuje probublávač dusíku, vloží práškový hořčík v množství 60 g, bezvodý methanol v množství 50 ml a triethylamin v množství 10 g. Tyto nádoby se potom vyplní dusíkem, přičemž během celého průběhu reakce se udržuje dusíková atmosféra.

V dalším postupu se 5-bromnaproxenový prekurzor, připravený podle prvního provedení postupu podle příkladu 11, v množství 0,1 molu, rozpustí v 15 g methanolu a pomalu se přidává do výše uvedené reakční směsi, která se zahřívá za podmínek refluxu po dobu další jedné hodiny po přidání uvedeného 5-bromnaproxenového prekurzoru. Potom se tato směs ochladí a ochlazená se smísí se 6N kyselinou chlorovodíkovou a zpracovávání probíhá tak dlouho, dokud se v nádobě nevyskytuje žádný hořčík. Tato směs se potom nalije do vody a extrahuje se methylenchloridem. Získaná organická vrstva se oddělí, promyje se vodou a po zkoncentrování roztoku a přidání hexanu vykristaluje naproxen. Naproxen izolovaný po rekrystalizaci má hodnotu optické rotace 64° v chloroformu.

Opakováním tohoto postupu, při kterém se použije odpovídající 5-chlornaproxenový prekurzor, se získá po rekrystalizaci naproxen o hodnotě $[\alpha]_D = 62^\circ$.

Příklad 16

Podle tohoto příkladu provedení se směs připravená smícháním 23 g D-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionové kyseliny, která se připraví postupem podle příkladu 1, a 4 g hydroxidu sodného v 500 ml vodného roztoku methanolu, míchá po dobu 3 hodin při

teplotě místnosti. Potom se tato směs odpaří, přičemž se získá 2-(6-methoxy-2-naftyl)propionát sodný. Tento produkt se potom vloží do toluenu a potom se oddělí odstředěním a promytím hexanem a poté se usuší. Takto získaný produkt má teplotu tání 255° stupňů Celsia za rozkladu a infračervené spektrum této látky vykazuje maxima při 1260, 1600, 1625 a 1725 cm^{-1} . Výtěžek produktu je 95 %, vztaženo na D-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionovou kyselinu.

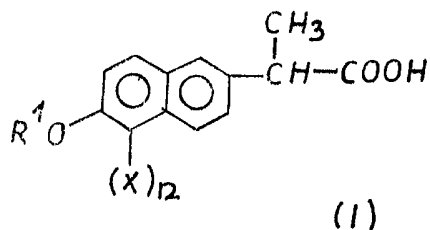
Příklad 17

2,16 g D.L-2-(6-hydroxy-2-naftyl)propionové kyseliny se zahřívá s 4,31 g N-n-oktadecyl-D-glukamínu v 15 ml vody na asi 80°C . Přidá se 0,17 g hydroxidu draselného a pH roztoku se upraví na hodnotu 8 uhlíčením draselným. Roztok se naočkuje malým množstvím soli D-2-(6-hydroxy-2-naftyl)propionové kyseliny s N-n-oktadecyl-D-glukamínem a ochladí se. Získá se 2,6 g látky obohacené o sůl D-(6-hydroxy-2-naftyl)propionové kyseliny s N-n-oktadecyl-D-glukamínem.

Sůl N-n-oktadecyl-D-glukamínu s D-(6-hydroxy-2-naftyl)propionovou kyselinou se rozpustí v 15 ml dioxanu a přidá se 15 ml vodného roztoku hydroxidu sodného (20 %). Směs se zahřívá a nasatí methylobromidem. Pak se ochladí na teplotu místnosti, přičemž se kontinuálně zavádí methylobromid. Reakční směs se ochladí, okyslí přidáním 1N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje diethyletherem. Extrakt se ochladí a promyje vodou, suší síranem sodným, filtruje a odpaří. Získá se 0,8 g naproxenu, jehož hodnota optické rotace je 60° (při 25°C v 0,5% roztoku chloroformu).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby D-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionové kyseliny nebo jejích farmaceuticky přijatelných solí s použitím N-R-D-glukamínu nebo jeho rozpustných solí, ve kterém R znamená alkylovou skupinu s 1 až 18 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu s 3 až 8 atomy uhlíku, jako štěpicího činidla pro směs D- a L-enantiomerů a frakční krystalizace k oddělení požadované D-enantiomerní soli, vyznačující se tím, že D- a L-prekurzorová sloučenina obecného vzorce I



kde

R^1 je atom vodíku nebo methylová skupina, jestliže X je atom halogenu ze skupiny zahrnující atom bromu a chloru, a

n je 1, nebo R^1 je atom vodíku, jestliže n je 0, nebo její sůl, se nechá reagovat s N-R-D-glukamínem, kde R má výše uvedený význam, za vzniku směsi D- a L-solí, ze směsi se oddělí D-sůl frakční krystalizací, dále se D-sůl rozštěpí za vzniku D-prekurzorové sloučeniny, a D-prekurzorová sloučenina se přemění na D-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionovou kyselinu, a popřípadě se získaná D-kyselina převede na její farmaceuticky přijatelné soli.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se D-2-(6-hydroxy-2-naftyl)propionová kyselina nebo její sůl přemění na D-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionovou kyselinu.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se D-2-(5-brom-6-methoxy-2-naftyl)propionová kyselina nebo její sůl přemění na D-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionovou kyselinu.