

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

Egz. SŁUŻBOWY

141 326

**Patent dodatkowy
do patentu _____**

Zgłoszono: 83 05 26 (P. 242215)

Pierwszeństwo: 82 05 27 Stany
Zjednoczone Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 85 01 02

Opis patentowy opublikowano: 88 08 31

Int. Cl.⁴ C07C 53/132

Twórca wynalazku: Herwig von Morze

Uprawniony z patentu: Syntex Pharmaceuticals International Limited, Hamilton,
Bermudy; Maidenhead (Wielka Brytania)

SPOSÓB WYTWARZANIA KWASU (d)-2-(6-METOKSY-2-NAFTYLO)-PROPIONOWEGO LUB JEGO FARMAKOLOGICZNIE DOPUSZCZALNYCH SOLI

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasu (d)-2-(6-metoksy-2-naftylo)-propionowego lub jego farmakologicznie dopuszczalnych soli.

Kwas (d)-2-(6-metoksy-2-naftylo)-propionowy, znany pod nazwą naproxen, jest znany jako środkiem znieczulającym i przeciwgorączkowym. Naproxen i jego sole są substancjami optycznie czynnymi, wytwarzanymi zwykle w postaci mieszanin enancjomerów (d) i (l). W zgłoszeniach do patentu europejskiego nr 79102502.6 i 80103828.2 opisano wytwarzanie naproxenu i jego soli przy użyciu jako środka rozdzielającego pochodnych glukaminy o wzorze N-R-d-glukamina, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 1-36 atomach węgla lub rodnik cykloalkilowy o 3-8 atomach węgla, przy czym pochodne te można również stosować w postaci soli. Proces rozdzielania mieszanin obu enancjomerów naproxenu polega według tych publikacji na wytwarzaniu soli tych mieszanin z N-R-d-glukaminą i poddawaniu ich następnie frakcjonowanej krystalizacji oraz oddzielaniu soli naproxenu trudniej rozpuszczalnej od soli rozpuszczającej się łatwiej. Z brytyjskiego opisu patentowego nr 1 274 271 znane jest wytwarzanie kwasów d,1-2-/5-chlorowco-6-metoksy-2-naftylo/-propionowych i ich rozdzielanie przy użyciu alkaloidów, takich jak cynchonidyna.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że pochodne glukaminy o wzorze N-R-d-glukamina, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 1-18, a korzystnie o 2-18 atomach węgla, lub rodnik cykloalkilowy o 3-8 atomach, a zwłaszcza N-R-d-glukaminy zawierające 5-8 atomów węgla, albo też sole tych glukamin, mogą być stosowane jako środki rozdzielające przy wytwarzaniu pewnych prekursorów naproxenu, które następnie przeprowadza się łatwo w naproxen. Przedmiotem wynalazku jest zgodnie z tym proces polegający na stosowaniu N-R-d-glukamin lub ich soli jako środków rozdzielających przy wytwarzaniu prekursorów naproxenu. Te środki rozdzielające tworzą z prekursorami naproxenu sole diastereoizomeryczne (dl) i z soli tych można wyosobniać

sole prekursorów naproxenu, korzystnie przez frakcjonowaną krystalizację soli diastereoizomerycznych.

Zgodnie z wynalazkiem, stosuje się rozdzielanie prekursorów naproxenu, które mają taką samą grupę funkcyjną kwasu propionowego jak naproxen, ale cechuje je to, że mają podstawniki w tej części cząsteczki naproxenowej, która jest oddalona od środka chiralności cząsteczki. Te podstawniki mogą być następnie łatwo przeprowadzane w podstawniki właściwe dla naproxenu. Korzystnie jest, gdy odległość od punktu związania tych dających się przekształcać podstawników z pierścieniem naftalenowym do środka chiralności, to jest do atomu węgla, z którym związany jest rodnik metylowy, wynosi 0,58-0,66 nm. Zgodnie z wynalazkiem, jako podstawniki te szczególnie korzystnie stosuje się atomy chlorowców w pozycji 5 pierścienia naftalenowego i grupę hydroksylową w pozycji 6 cząsteczki. Oba te rodzaje podstawników można łatwo przeprowadzać w podstawniki występujące w naproxenie, to jest w atom wodoru w pozycji 5 i w grupę metoksyłową w pozycji 6, zachowując przy tym układ przestrzenny cząsteczki bez zmian.

Prekursory naproxenu stosowane zgodnie z wynalazkiem przedstawia ogólny wzór 1, w którym X oznacza atom chlorowca, takiego jak chlor lub brom, n oznacza liczbę zero lub 1 i gdy n oznacza liczbę zero, wówczas R^1 oznacza atom wodoru, a gdy n oznacza liczbę 1, wówczas R^1 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy (wzór 1a). Prekursory te mogą też występować w postaci soli związków o wyżej opisanym wzorze 1.

Związki o wzorze 1 w postaci mieszanin racemicznych są związkami znanymi. Na przykład, kwas (d,l)-2-(5-bromo-6-metoksy-2-naftylo)-propionowy, to jest związek o wzorze 1, w którym R^1 oznacza rodnik metylowy, X oznacza atom bromu i n oznacza liczbę 1, jest znany z opisu patentowego Republiki Federalnej Niemiec nr 1 934 460, a związek o wzorze 1, w którym R^1 oznacza rodnik metylowy, X oznacza atom chloru i n oznacza liczbę 1 jest w postaci racemicznej mieszaniny wymieniony w belgijskim opisie patentowym nr 752 627. Związki o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, X oznacza atom chlorowca i n oznacza liczbę zero lub 1, są w postaci ich racemicznych mieszanin podane w zgłoszeniu wynalazku w Republice Federalnej Niemiec nr 1 793 825. Sole tych związków o wzorze 1 i pojedyncze enancjomery tych związków nie były jednak dotychczas opisane w znanych publikacjach.

Zgodnie z wynalazkiem, mieszaniny enancjomerów (d) i (l) związków o wzorze 1 lub ich rozpuszczalnych soli z N-R-D-glukaminą lub jej solą, w której R oznacza rodnik alkilowy o 1-18, a korzystnie 2-18, zwłaszcza o 6-18 atomach węgla, albo rodnik cykloalkilowy o 3-8 atomach węgla, poddaje się rozdzielaniu, wytwarzając produkt o zwiększonej zawartości wolnego prekursora naproxenu, który następnie można przeprowadzać w naproxen lub w jego farmakologicznie dopuszczalną sól. Jako produkty wyjściowe w procesie według wynalazku korzystnie stosuje się racemiczne mieszaniny związków o wzorze 1 w takiej postaci, w jakiej są one wytwarzane znanymi sposobami.

Stosowane tu określenie "rodnik alkilowy" oznacza rodniki o łańcuchach prostych lub rozgałęzionych, zawierające 1-18 atomach węgla. Przykładami takich rodników są rodniki takie jak metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butyłowy, izobutyłowy, n-heksylowy, n-oktyłowy, n-dodecylowy i n-oktadecylowy. Określenie "rodnik cykloalkilowy" oznacza rodniki węglowodorów cykloalifatycznych o 3-8 atomach węgla, np. takie jak rodnik cyklopropylowy, cyklobutyłowy, cyklopentylowy, cykloheksylowy, metylocykloheksylowy, cykloheptyłowy i cyklooktyłowy. Korzystnymi rodnikami są tu rodnik cykloheksylowy i cykloheptyłowy.

Zgodnie z wynalazkiem, jako środki rozdzielające korzystnie stosuje się N-alkiloglukaminy, w których rodnik alkilowy R zawiera 2-18, a zwłaszcza 6-18 atomów węgla. Przykładami takich glukamin są: N-etylo-D-glukamina, N-N-propylo-D-glukamina, N-n-butylo-D-glukamina, N-n-oktylo-D-glukamina, N-n-decylo-D-glukamina i N-n-heksadecylo-D-glukamina.

Szczególnie korzystnym środkiem rozdzielającym jest N-metylo-D-glukamina w odniesieniu do prekursorów naproxenu o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, X oznacza atom chloru lub bromu i n-oznacza liczbę 1, albo R^1 oznacza atom wodoru i n oznacza liczbę zero.

Proces rozdzielania zgodnie z wynalazkiem prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, w którym występuje wyraźna różnica rozpuszczalności soli prekursora naproxenu o wzorze 1 z środkiem użytym do rozdzielania i rozpuszczalności soli drugiego enancjomeru z tym środkiem, w temperaturze od pokojowej do temperatury wrzenia użytego rozpuszczalnika pod chłodnicą zwrotną. Rozpuszczalność soli prekursora naproxenu z środkiem rozdzielającym, np. z N-metylo-D-glukaminą, N-n-propylo-D-glukaminą, N-n-butylo-D-glukaminą lub N-n-oktylo-D-glukaminą, powinna być w wybranym rozpuszczalniku znacznie mniejsza od rozpuszczalności soli drugiego enancjomeru z tym środkiem tak, aby po ochłodzeniu ogrzanego roztworu, zwykle do temperatury pokojowej, krystalizowała przede wszystkim sól prekursora naproxenu z środkiem rozdzielającym. Odpowiednimi rozpuszczalnikami są takie jak woda, alkohole jednowodorotlenowe o 1-10 atomach węgla, zwłaszcza (C_1-C_{10}) alkanole, np. metanol, etanol, n-propanol, izopropanol, butanol, pentanol, heksanol, cykloheksanol, 2-etyloheksanol, alkohol benzylový i alkohol furfurylový, alkohole dwuwodorotlenowe o 2-6 atomach węgla, np. glikol etylenowy, glikol 1,2-propylenowy i glikol 1,3-propylenowy, alkohole trójwodorotlenowe o 3 lub 4 atomach węgla, np. gliceryna, ketony o 3-11 atomach węgla, np. aceton, acetyloaceton, keton etylowometylový, keton dwuetylový, dwu-n-propylový, dwuizopropylový i dwuizobutylový. Można też stosować i inne rozpuszczalniki, takie jak niższe dwualkiloetery glikolu etylenowego lub dwuetylenowego, sulfotlenek dwumetylu, sulfolany, formamid, dwumetyloformamid, N-metylopirolidon, pirydyna, dioksan i dwumetyloacetamid. Korzystnie zwłaszcza stosuje się alkohole o 1-3 atomach węgla, np. metanol lub izopropanol, a szczególnie metanol. W celu rozpuszczenia wszystkich substancji zawartych w mieszaninie można stosować dodatek wody w odpowiedniej ilości. Jako rozpuszczalnik można też stosować mieszaniny rozpuszczalników polarnych z węglowodorami aromatycznymi, takimi jak toluen lub benzen, np. metanol z toluenem. Najczęściej jako rozpuszczalnik stosuje się metanol.

Produkt wyjściowy, to jest mieszaninę prekursora naproxenu z drugim jego enancjomerem lub mieszaninę rozpuszczalnych soli obu tych enancjomerów, ogrzewa się, zwykle do temperatury 60-100°C lub do temperatury wrzenia rozpuszczalnika pod chłodnicą zwrotną razem, z środkiem stosowanym do rozdzielania enancjomerów, powodując rozpuszczenie wszystkich substancji dodanych do rozpuszczalnika. W razie potrzeby mieszaninę utrzymuje się w podwyższonej temperaturze w ciągu dłuższego okresu czasu tak, aby uzyskać roztwór. Następnie chłodzi się roztwór powoli do temperatury pokojowej, przy czym korzystnie jest zaszczyć roztwór solą prekursora naproxenu ze związkiem rozdzielającym, otrzymując krystaliczny osad wzbogacony w sól prekursora naproxenu ze związkiem użytym do rozdzielania. Kończącą temperaturę, do której chłodzi się roztwór, dobiera się w oparciu o względy praktyczne, ale powinna ona być dostatecznie niska, aby różnica temperatur umożliwiła otrzymanie kryształów z dobrą wydajnością. Krystalizującą mieszaninę utrzymuje się w tej najniższej temperaturze aż do zakończenia krystalizacji zwykle od około 30 minut do kilku godzin, po czym krystaliczny osad odsącza się i przemyna.

Otrzymany produkt poddaje się dalszemu procesowi. Mianowicie, jeżeli produkt ten jest wytworzony przy użyciu N-R-D-glukaminy rozpuszczalnej w wodzie, wówczas rozpuszcza się go w wodzie i zakwasza, kwasem mineralnym, np. takim jak kwas siarkowy lub solny, albo kwasem organicznym, np. octowym, odsącza wydzielony osad, przemyna go i suszy, otrzymując prekursor naproxenu. Jeżeli zaś produkt był otrzymany przy użyciu N-R-D-glukaminy nierozpuszczalnej w wodzie, wówczas traktuje się go mocną zasadą, np. wodorotlenkiem potasowym lub inną zasadą o wartości pH większej niż 10, powodując rozszczepienie soli, po czym oddziela się środek rozdzielający przez odsączenie i zakwasza przesącz kwasem mineralnym lub organicznym, jak podano wyżej, a następnie odsącza się krystaliczny osad przemyna go i suszy, otrzymując prekursor naproxenu.

W celu otrzymania optycznie czystego prekursora naproxenu korzystnie jest przed procesem rozszczepiania rozpuścić produkt o dużej zawartości prekursora naproxenu z środkiem rozdzielającym jeszcze raz w rozpuszczalniku i ogrzać, a następnie chłodzić stosując zaszczipanie, jak opisano wyżej. Zabieg ten można powtarzać, gdyż za każdym razem otrzymuje się produkt o większej zawartości soli prekursora naproxenu ze związkami rozdzielającym. Jeżeli jako środek rozdzielający stosuje się N-metylo-D-glukaminę, N-etylo-D-glukaminę, N-n-propylo-D-glukaminę, N-n-butylo-D-glukaminę, N-n-heksylo-D-glukaminę lub N-n-oktylo-D-glukaminę, wówczas wystarcza jednorazowe powtórzenie zabiegu ponownego rozpuszczania i zakwaszania i otrzymuje się prekursor naproxenu o czystości około 97-99%.

Korzystnie zwłaszcza jako środek rozdzielający, stosuje się N-metylo-D-glukaminę, N-etylo-D-glukaminę lub N-n-oktylo-D-glukaminę, ponieważ dają one z prekursorami naproxenu sole dające się łatwo odsącać, z których nawet bez ponawiania opisanego wyżej zabiegu ponownego rozpuszczania i zakwaszania można uzyskiwać prekursor naproxenu o wysokiej czystości, około 97-98%. Poza tym, rozszczepianie soli można prowadzić w środowisku alkalicznym lub kwaśnym.

N-n-oktylo-D-glukamina jest zasadniczo nierozpuszczalna w wodzie, toteż można ją odzyskiwać z wodnego układu z wysoką wydajnością. To samo odnosi się do innych pochodnych glukaminy o wzorze -N-R-D-glukamina, w którym R oznacza rodnik alkilowy o co najmniej 6 atomach węgla, to jest rodnik alkilowy o 6-18 atomach węgla. Produkt o dużej zawartości drugiego enancjomeru związku o wzorze 1 lub jego soli z N-R-D-glukaminą można poddawać przeróbce, w celu odzyskania tego enancjomeru, który następnie można racemizować znanymi metodami, np. metodą znaną z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 686 183.

Zgodnie z wynalazkiem, środek rozdzielający stosuje się w ilości wynoszącej około 50-100% w stosunku molowym do ilości d,l-kwasu o wzorze 1, poddanego procesowi. Teoretycznie niezbędna ilość wynosi tylko 50% w podanym wyżej stosunku molowym, toteż pozostałą ilość, zwykle około 40-50% w stosunku molowym, można zastąpić mniej kosztowną zasadą, np. wodorotlenkiem metalu alkalicznego, np. wodorotlenkiem sodowym lub potasowym, albo zasadą organiczną o wartości pH wynoszącej co najmniej 8, np. trzeciorzędową aminą, taką jak trójetyloamina, trójetanoloamina, trójbutyloamina itp.

Określenie "mieszanina enancjomerów (d) i (l) związku o wzorze 1" obejmuje także sole tych związków, które są rozpuszczalne w rozpuszczalniku użytym do rozdzielania w procesie według wynalazku. Sole te obejmują np. odpowiednie sole sodowe, potasowe i litowe. Sole te można wytwarzać przez dodawanie zasady, takiej jak wodorotlenek metalu alkalicznego, np. wodorotlenek sodowy lub potasowy, do roztworu mieszaniny (d) i (l) enancjomerów kwasu o wzorze 1 i otrzymaną mieszaninę soli kwasu (d)-2-(6-metoksy-2-naftylo)-propionowego z solą kwasu (l)-2-(6-metoksy-2-naftylo)-propionowego można rozdzielać zgodnie z wynalazkiem, stosując taką sól środka rozdzielającego, która reaguje dając sól kwasu (d)-2-(6-metoksy-2-naftylo)-propionowego z N-R-D-glukaminą. Odpowiednimi solami glukaminy są sole z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, np. z kwasem solnym lub z kwasem octowym. Można też stosować sole z kwasem propionowym, masłowym, izomasłowym, siarkowym, azotowym, maleinowym itp. Zgodnie z tym, określenie "N-R-D-glukamina", w którym to wzorze R ma wyżej podane znaczenie, obejmuje również sole tych związków, które stosowane z mieszaniną (d) i (l) kwasu 2-(6-metoksy-2-naftylo)-propionowego powoduje rozdzielanie tej mieszaniny.

Kwasy o wzorze 1 wytwarza się znanymi metodami, podanymi w opisie patentowym RFN nr 1 934 460, w belgijskim opisie patentowym nr 752 627, w opisach patentowych w RFN DOS nr nr 1 668 654 i 1 793 825.

Prekursor naproxenu otrzymany w postaci optycznie czystej lub surowej można przeprowadzać w naproxen lub w jego farmakologicznie dopuszczalne sole. W przypadku związków o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, X oznacza atom chlorowca i n oznacza liczbę 1, przemiana w naproxen polega na odchlorowcowaniu związku o wzorze 1, to jest na zastąpieniu atomu chlorowca atomem wodoru. Gdy R^1 oznacza atom wodoru, X oznacza atom chlorowca i n oznacza liczbę 1, korzystnie jest najpierw metylować taki związek, jak opisano niżej, a dopiero następnie usuwać chlorowiec z pozycji 5:

Kwas 2-/5-chlorowco-6-metoksy-2-naftylo/-propionowy, będący prekursorem naproxenu, można poddawać reakcjom odchlorowcowywania nie wpływającym na pozostałą część cząsteczki. Taką odpowiednią metodą jest reakcja rozdzielonych związków 5-chlorowcowych o wzorze 1 z alkoholanem metalu ziem alkalicznych, takim jak alkoholan magnezu, np. metanolan magnezu, i z trzeciorzędową aminą, taką jak niższa trójalkiloamina, np. trójetyloamina, w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak alkohol lub alkanol, z którego pochodzi stosowany alkoholan, np. alkanolan. Reakcję prowadzi się w temperaturze od 30°C do temperatury wrzenia rozpuszczalnika pod chłodnicą zwrotną. Na przykład, mieszaninę sproszkowanego magnezu, metanolu i trójetyloaminy w molowym nadmiarze miesza się w atmosferze obojętnego gazu, np. azotu, i dodaje roztwór rozdzielonego kwasu 2-/5-chlorowco-6-metoksy-2-naftylo/-propionowego w bezwodnym metanolu.

Po zakończeniu reakcji, to jest po upływie około 1 godziny, w ciągu której mieszanina była utrzymywana w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, do mieszaniny dodaje się kwasu solnego, w celu rozpuszczenia pozostałego magnezu i z mieszaniny wyosobnia naproxen znanymi metodami. Na przykład, mieszaninę wlewa się do wody i ekstrahuje odpowiednim rozpuszczalnikiem, takim jak chlorek metylenu, oddziela warstwę organiczną, przemywa ją wodą i poddaje krystalizacji, otrzymując czysty naproxen. Stosując inny wariant procesu, prekursor naproxenu o wzorze 1 poddaje się reakcji z co najmniej 2, a korzystnie z 2-50 równoważnikami stopu niklu z glinem lub kobaltu z glinem (równoważnik oblicza się w stosunku do zawartości glinu), w obecności co najmniej 2, a korzystnie 2-50 równoważników wodorotlenku metalu alkalicznego w obojętnym rozpuszczalniku i prowadzi reakcję aż do usunięcia chlorowca z pozycji 5. Korzystnie stosuje się stopy niklu albo kobaltu z glinem mające cząstki mniejsze niż 1 mm, a zawartość glinu w stopie powinna wynosić co najmniej 10% wagowych. Jako wodorotlenek metalu alkalicznego stosuje się np. wodorotlenek sodowy, potasowy lub litowy i reakcję prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku, korzystnie takim jak metanol, etanol, propanol, izopropanol, III-rzęd.butanol, czterowodorofuran lub dioksan, w temperaturze od 0°C do temperatury wrzenia rozpuszczalnika, korzystnie w temperaturze wynoszącej co najmniej 40°C. Reakcja trwa od 15 minut do 12 godzin.

Rozdzielone związki 5-chlorowcowe o wzorze 1 można też poddawać bezpośrednio reakcji z mieszaniną rozdrobnionego magnezu, korzystnie ze sproszkowanym magnezem o cząstkach mniejszych od 1 mm, z niższym alkanolem i ewentualnie molowym nadmiarem alifatycznej aminy. Reakcję taką prowadzi się w temperaturze od 0°C do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej, korzystnie w temperaturze wynoszącej co najmniej 20°C, w atmosferze obojętnego gazu, np. azotu. Czas niezbędny dla usunięcia chlorowca z pozycji 5 zależy od temperatury i wynosi od 10 minut do 12 godzin, a przy prowadzeniu procesu w temperaturze wrzenia mieszaniny pod chłodnicą zwrotną reakcja dobiega końca w ciągu 1 godziny.

Można też związek 5-chlorowcowy o wzorze 1 traktować niklem Raneya w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak niższy alkanol, ester zawierający do 6 atomów węgla, np. octan etylu, albo niższy kwas alkanokarboksylowy, np. kwas octowy lub propionowy, ewentualnie w atmosferze wodoru. Reakcję tę prowadzi się w temperaturze wynoszącej co najmniej 0°C, korzystnie wyższej niż 20°C, a najkorzystniej w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Reakcja trwa od 10 minut do 24 godzin.

Zgodnie z innym wariantem, związki 5-chlorowcowe o wzorze 1 poddaje się działaniu wodoru w obecności palladu na węglu drzewnym, platyny lub tlenku platyny, w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, takiego jak stosowane przy prowadzeniu reakcji w obecności niklu Raneya. Temperatura reakcji wynosi od 0°C do temperatury wrzenia mieszaniny pod chłodnicą zwrotną, a korzystnie w temperaturze pokojowej. Reakcja trwa od 10 minut do 12 godzin.

Surowy prekursor naproxenu o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru i n oznacza liczbę zero, można przeprowadzać bezpośrednio w naproxen. Podobnie też, produkt można oczyszczać przez krystalizację i oczyszczony, mający żadaną skręcalność optyczną, przeprowadzać w naproxen, działając odpowiednim środkiem metylującym.

Metylowanie polega na tym, że na prekursor naproxenu o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, działa się siarczanem dwumetylowym, węglanem dwumetylowym lub halogenkiem metylu w środowisku alkalicznym, w rozpuszczalniku takim jak woda lub niższy alkohol alifatyczny. W celu wytworzenia środowiska alkalicznego stosuje się wodorotlenek lub węglan sodowy albo potasowy i reakcje prowadzi w temperaturze od 40°C do temperatury wrzenia mieszaniny, korzystnie w temperaturze 40-70°C. Czas trwania reakcji zależy od temperatury i wynosi zwykle 1-10 godzin. Wytworzony naproxen wyosobnia się przez traktowanie ochłodzonej mieszaniny poreakcyjnej mocnym kwasem organicznym lub nieorganicznym, w celu jej zakwaszenia, po czym odsąca się wydzielony osad, przemycza go suszy w temperaturze nie wpływającej ujemnie na naproxen. Prekursor naproxenu o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, X oznacza atom chlorowca i n oznacza liczbę 1, można metylować i następnie usuwać chlorowiec, jak opisano wyżej.

Naproxen otrzymany przez odchlorowcowanie związku 5-chlorowcowego o wzorze 1 lub przez metylowanie związku 6-hydroksylowego o wzorze 1 można przekrystalizowywać, otrzymując produkt o wysokiej czystości optycznej, mianowicie o wartości $[\alpha]_D^{25}$ wynoszącej 62-67° (chloroform).

Naproxen wytworzony sposobem według wynalazku można przeprowadzać w jego farmakologicznie dopuszczalne sole, na drodze reakcji z co najmniej równoważną ilością zasady organicznej lub nieorganicznej, korzystnie wodorotlenku sodowego. Reakcję tę prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku, w temperaturze od 0°C do temperatury wrzenia rozpuszczalnika, po czym sól naproxenu wykryształizowuje się, ewentualnie po odparowaniu części lub całości rozpuszczalnika. Otrzymaną krystaliczną sól można ponownie przekrystalizować w celu zwiększenia jej czystości.

P r z y k ł a d I. 50 g kwasu d,1-2-/6-hydroksy-2-naftylo/-propionowego ogrzewa się w 215 ml metanolu i 13,8 ml toluenu aż do otrzymania roztworu, po czym dodaje się 67,8 g N-n-oktylo-D-glukaminy, chłodzi do temperatury 40°C, zaszczebia kryształami soli kwasu d-2-/6-hydroksy-2-naftylo/-propionowego z N-n-oktylo-D-glukaminą i miesza w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, otrzymując sól kwasu d-2-/6-hydroksy-2-naftylo/-propionowego w N-n-oktylo-D-glukaminą. Z soli tej po rozszczepieniu otrzymuje się 11,5 g kwasu d-2-/6-hydroksy-2-naftylo/-propionowego o skręcalności właściwej wynoszącej +91,3° w chloroformie. Wydajność procesu wynosi 23,0% wydajności teoretycznej.

10,5 g otrzymanego prekursora naproxenu rozpuszcza się w 60 ml acetonu, dodaje 100 ml 1,5n wodnego roztworu wodorotlenku potasowego i 44 g jodku metylu i utrzymuje roztwór w temperaturze 0-20°C w ciągu 14 godzin. Otrzymany ester metylowy naproxenu hydroлізуje się in situ w środowisku zasadowym, otrzymując naproxen z wydajnością wynoszącą 90,3% wydajności teoretycznej. Skręcalność właściwa otrzymanego naproxenu wynosi +63,5° w chloroformie.

P r z y k ł a d II. 17,0 g kwasu d,1-2-/6-hydroksy-2-naftylo/-propionowego i 15,34 g N-metylo-D-glukaminy rozpuszcza się w 150 ml wrzącego metanolu, zawierającego 10% wagowych wody, roztwór przesącza się i mieszając chłodzi powoli do temperatury 45°C, otrzymując sól

6-hydroksy-prekursora naproxenu z N-metylo-D-glukaminą. Sól tę wykrystalizowuje się trzykrotnie z takiego samego rozpuszczalnika, a następnie rozszczepia, otrzymując 3,1 g (18,3% wydajności teoretycznej kwasu d,-2-/6-hydroksy-2-naftylo/-propionowego o skręcalności optycznej $+91,7^\circ$ w chloroformie. Postępując dalej w sposób opisany w przykładzie I, z produktu tego otrzymuje się kwas d-2-/6-metoksy-2-naftylo/-propionowy o skręcalności właściwej $+63,8^\circ$ w chloroformie.

P r z y k ł a d III. 25 g kwasu d,1-2-/5-bromo-6-metoksy-2-naftylo/-propionowego, 23,7 g N-n-oktylo-D-glukaminy i 60 ml 10% roztworu toluenu w metanolu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną aż do rozpuszczenia się stałych składników, a następnie jeszcze w ciągu 20 minut, po czym chłodzi powoli i w temperaturze 30°C zaszczepia małą ilością soli kwasu d-2-/5-bromo-6-metoksy-2-naftylo/-propionowego z N-n-oktylo-D-glukaminą i pozostawia na noc w temperaturze pokojowej. Wytrącony osad odsącza się przez odsysanie i przemywa 30 ml zimnego metanolu, otrzymując 16,7 g produktu o dużej zawartości soli kwasu d-2-/5-bromo-6-metoksy-2-naftylo/-propionowego z N-n-oktylo-D-glukaminą. 1,0 g tego produktu miesza się z 50 ml wody, ogrzewa zawiesinę do temperatury 80°C i zakwasza stężonym HCl, otrzymując jako osad produkt o dużej zawartości kwasu d-2-/5-bromo-6-metoksy-2-naftylo/-propionowego. Produkt ten odsącza się w temperaturze 50°C , przemywa wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując produkt o skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{25} = +28,2^\circ$ ($c=0,5\%$ w chloroformie).

Pozostałe 15,7 g produktu o dużej zawartości soli kwasu d-2-/5-bromo-6-metoksy-2-naftylo/-propionowego rozpuszcza się w 2 ml toluenu i 18 ml metanolu w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, po czym chłodzi do temperatury 25°C , zaszczepia solą kwasu d-2-/5-bromo-6-metoksy-2-naftylo/-propionowego z N-n-oktylo-D-glukaminą i pozostawia na noc. Wytrącony osad odsącza się, przemywa 20 ml zimnego metanolu, miesza z 100 ml wody, ogrzewa zawiesinę do temperatury 80°C , zakwasza kwasem solnym i oddziela osad, otrzymując 5,5 g zasadniczo czystego kwasu d-2-/5-bromo-6-metoksy-2-naftylo/-propionowego, $[\alpha]_D^{25} = +42,5^\circ$ ($c=0,5\%$ w chloroformie). Otrzymany prekursor naproxenu odbromowuje się w sposób opisany wyżej, uzyskując naproxen o skręcalności właściwej $+64^\circ$ (w chloroformie).

P r z y k ł a d IV. 15 g kwasu d,1-2-/5-bromo-6-metoksy-2-naftylo/-propionowego miesza się z 2,42 g trójetyloaminy, 7,03 g N-n-oktylo-D-glukaminy i 30 ml 10% roztworu toluenu w metanolu i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 minut, po czym powoli chłodzi i w temperaturze 30°C zaszczepia małą ilością soli kwasu d-2-/5-bromo-6-metoksy-2-naftylo/-propionowego, a następnie pozostawia na noc w temperaturze pokojowej. Wytrącony osad odsącza się i przemywa 20 ml zimnego metanolu, otrzymując 4,47 g produktu o dużej zawartości soli kwasu d-2-/5-bromo-6-metoksy-2-naftylo/-propionowego.

4,47 g otrzymanego produktu rozpuszcza się w mieszaninie 9 ml metanolu i 1 ml toluenu w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, chłodzi roztwór do temperatury 30°C , zaszczepia solą kwasu d-2-/5-bromo-6-metoksy-2-naftylo/-propionowego z N-n-oktylo-D-glukaminą i pozostawia na noc. Wydzielony osad odsącza się, przemywa 10 ml zimnego metanolu, miesza z 75 ml wody, ogrzewa zawiesinę do temperatury 80°C i zakwasza kwasem solnym, a następnie oddziela osad, otrzymując 1,2 g produktu o dużej zawartości kwasu d-2-/5-bromo-6-metoksy-2-naftylo/-propionowego, $[\alpha]_D^{25} = +42^\circ$ ($c=0,5\%$ w chloroformie). Z otrzymanego 5-bromo-prekursora naproxenu odszczepia się brom w sposób opisany wyżej.

P r z y k ł a d V. 5,30 g kwasu d,1-2-/5-chloro-6-metoksy-2-naftylo/-propionowego i 1,01 g trójetyloaminy (0,5 równoważnika) ogrzewa się w 35 ml izopropanolu do temperatury zbliżonej do temperatury wrzenia rozpuszczalnika, w celu uzyskania roztworu, do którego następnie dodaje się 2,09 g N-etylo-D-glukaminy (0,5 równoważnika) i chłodzi do temperatury

pokojoyej, otrzymując 4 g produktu, wzbogaconego w sól trudniej rozpuszczalnego prekursora naproxenu z N-etylo-D-glukaminą. Próbkę tego produktu rozpuszcza się w około 25 ml wody, ogrzewa do temperatury około 80°C, zakwasza kwasem solnym i odsącza wydzielany osad wzbogacony w kwas będący prekursorem naproxenu.

1,00 g wspomnianego wyżej produktu o dużej zawartości soli z N-etylo-D-glukaminą rozpuszcza się w 19,5 ml izopropanolu i 1,5 ml wody w temperaturze zbliżonej do temperatury wrzenia rozpuszczalnika i chłodzi roztwór do temperatury pokojowej, otrzymując 0,50 g przekrystalizowanej soli. Sól tę traktuje się kwasem solnym w sposób podany w poprzedzającym ustępie, otrzymując produkt jeszcze bardziej wzbogacony w kwas d-2-/5-chloro-6-metoksy-2-naftylo/-propionowy, 1 g tego kwasu w 20 ml 10% roztworu wodnego wodorotlenku sodowego ogrzewa się do temperatury 90°C, dodaje małymi porcjami 3 g stopu niklowoglinowego, miesza w ciągu 2 godzin, przesącza, traktuje przesącz rozcieńczonym kwasem solnym i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Wyciąg odparowuje się do sucha i pozostałość przekrystalizowuje z chlorku metylenu z heksanem, otrzymując kwas 2-/6-metoksy-2-naftylo/-propionowy o wartości $[\alpha]_D^{25} = +60^\circ$ (w chloroformie). W sposób analogiczny do wyżej opisanego, ale stosując odpowiedni związek podstawiony bromem w pozycji 5, otrzymuje się naproxen o $[\alpha]_D^{25} = +61^\circ$ (w chloroformie).

P r z y k ł a d VI. 6,2 g kwasu d,1-2-/5-bromo-6-metoksy-2-naftylo/-propionowego i 1,01 g trójetyloaminy (0,5 równoważnika) ogrzewa się w 30 ml izopropanolu i 1,5 ml wody prawie do wrzenia rozpuszczalnika pod chłodnicą zwrotną aż do uzyskania roztworu, po czym dodaje się 2,09 g N-etylo-D-glukaminy i chłodzi roztwór do temperatury pokojowej, otrzymując 4,32 g produktu wzbogaconego w sól N-etylo-D-glukaminy z wspomnianym wyżej kwasem. Próbkę tej soli rozpuszcza się w około 25 ml wody, ogrzewa do temperatury około 80°C i zakwasza kwasem solnym, otrzymując jako osad produkt wzbogacony w kwas będący prekursorem naproxenu.

1,00 g produktu wzbogaconego w sól z N-etylo-D-glukaminą rozpuszcza się w 20 ml 5% roztworu wodnego izopropanolu z dodatkiem 1,0 ml wody w temperaturze zbliżonej do temperatury wrzenia rozpuszczalnika, po czym roztwór chłodzi się do temperatury pokojowej, otrzymując 0,6 g przekrystalizowanego produktu pierwszego rzutu. Próbkę tego produktu traktuje się kwasem solnym w sposób opisany w poprzedzającym ustępie, otrzymując produkt bardziej wzbogacony w sól prekursora naproxenu.

0,50 g wspomnianego wyżej produktu pierwszego rzutu rozpuszcza się w 10 ml 5% roztworu wodnego izopropanolu i 0,5 ml wody w temperaturze zbliżonej do temperatury wrzenia rozpuszczalnika i chłodzi do temperatury pokojowej, otrzymując 0,43 g przekrystalizowanego produktu drugiego rzutu. Próbkę tego produktu traktuje się kwasem solnym, w sposób podany w pierwszym ustępie tego przykładu, otrzymując produkt o wyższej czystości optycznej.

0,33 g produktu drugiego rzutu rozpuszcza się w 12 ml 5% roztworu wodnego izopropanolu i 1,0 ml wody w temperaturze zbliżonej do temperatury wrzenia rozpuszczalnika, po czym chłodzi do temperatury pokojowej, otrzymując przekrystalizowany produkt trzeciego rzutu. Produkt ten traktuje się kwasem solnym w sposób podany w pierwszym ustępie tego przykładu, otrzymując zasadniczo czysty 5-bromo-prekursor naproxenu.

W kolbie o pojemności 250 ml, wyposażonej w chłodnicę zwrotną i bełkotkę do wprowadzania azotu, umieszcza się 60 g sproszkowanego magnezu, 50 ml bezwodnego metanolu i 10 g trójetyloaminy, po czym przepłukując kolbę azotem i utrzymuje atmosferę azotu w czasie trwania całej reakcji. Do mieszaniny w kolbie dodaje się powoli 0,1 mola wspomnianego wyżej 5-bromo-prekursora naproxenu w 15g metanolu i po zakończeniu dodawania utrzymuje mieszaninę w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, po czym chłodzi i miesza z 6 n kwasem solnym aż do zaniku magnezu. Następnie mieszaninę wlewa się do wody, ekstrahuje chlorkiem metylenu, wyciąg płucze wodą, zatęża, dodaje heksanu i pozostawia do krystalizacji. Otrzymuje się naproxen, który po przekrystalizowaniu na skręcalność optyczną $[\alpha]_D = 64^\circ$ (w chloroformie). W analogiczny sposób, stosując odpowiedni 5-chloroprekursor naproxenu, otrzymuje się naproxen o skręcalności optycznej 62° (w chloroformie).

P r z y k ł a d VII. 3 g kwasu d,-1-2-/5-chloro-6-metoksy-2-naftylo/-propionowego i 0,50 g trójetyloaminy (0,5 równoważnika) w 15 ml izopropanolu i 0,5 ml wody ogrzewa się do temperatury wrzenia rozpuszczalnika pod chłodnicą zwrotną i po uzyskaniu roztworu dodaje 1,32 g (0,5 równoważnika) N-cykloheksylo-D-glukaminy. Niezwłocznie wytwarza się osad, który rozpuszcza się po dodaniu 15 ml izopropanolu i 1,15 ml wody i ogrzaniu do temperatury wrzenia. Roztwór chłodzi się następnie do temperatury pokojowej, otrzymując produkt wzbogacony w sól prekursora naproxenu z N-cykloheksylo-D-glukaminą. Próbkę tego produktu rozpuszcza się w około 25 ml wody, ogrzewa do temperatury około 80°C i zakwasza kwasem solnym, powodując wytrącanie się produktu o dużej zawartości prekursora naproxenu.

1,00 g wspomnianego wyżej produktu wzbogaconego w sól prekursora naproxenu z N-cykloheksylo-D-glukaminą rozpuszcza się w 20 ml 5% roztworu wodnego izopropanolu w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika pod chłodnicą zwrotną i chłodzi do temperatury pokojowej, otrzymując po odsączeniu 0,79 g przekrystalizowanego produktu pierwszego rzutu. Próbkę tego produktu traktuje się kwasem solnym jak podano w poprzedzającym ustępie, otrzymując produkt o większej zawartości kwasu d-2-/5-chloro-6-metoksy-2-naftylo/-propionowego niż w produkcie otrzymanym w poprzednim ustępie. 1,0 g tego produktu rozpuszcza się w 10 ml bezwodnego metanolu miesza się z 1 g niklu Raneya i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin, po czym przesącza, rozcieńcza przesącz wodą, odsącza osad, suszy go i przekrystalizowuje z acetonu z heksanem, otrzymując naproxen.

W analogiczny sposób, z odpowiedniego związku 5-bromowego otrzymuje się naproxen o skręcalności właściwej $[\alpha]_D = 60^\circ$ (w chloroformie). Postępując w analogiczny sposób, lecz stosując jako środek rozdzielający N-metylo-D-glukaminę lub N-n-oktylo-D-glukaminę, otrzymuje się naproxen o skręcalności właściwej 60-65° (w chloroformie).

P r z y k ł a d VIII. 6,2 g kwasu d,1-2-/5-bromo-6-metoksy-2-naftylo/-propionowego i 1,01 g (0,5 równoważnika) trójetyloaminy w 30 ml izopropanolu i 1,5 ml wody ogrzewa się do temperatury wrzenia rozpuszczalnika i po otrzymaniu roztworu dodaje się 2,93 g (0,5 równoważnika) N-n-oktylo-D-glukaminy, chłodzi do temperatury pokojowej i odsącza 4,5 g produktu wzbogaconego w sól prekursora naproxenu z N-n-oktylo-D-glukaminą. Próbkę tego produktu rozpuszcza się w około 25 ml wody w temperaturze około 80°C, zakwasza kwasem solnym i odsącza wytrącony osad, będący produktem wzbogaconym w kwas d-2-/5-bromo-6-metoksy-2-naftylo/-propionowy.

1,00 g wspomnianego wyżej produktu wzbogaconego w sól prekursora naproxenu z N-n-oktylo-D-glukaminą rozpuszcza się w 9,5 ml izopropanolu i 0,5 ml wody w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika pod chłodnicą zwrotną, po czym chłodzi i odsącza, otrzymując 0,85 g przekrystalizowanej soli. Sól tę traktuje się kwasem solnym w sposób podany w poprzedzającym ustępie, otrzymując zasadniczo czysty kwas d-2-/5-bromo-6-metoksy-2-naftylo/-propionowy.

W kolbie o pojemności 200 ml, wyposażonej w chłodnicę zwrotną i bełkotkę do wprowadzania azotu, umieszcza się 60 g sproszkowanego magnezu, 50 ml bezwodnego metanolu i 10 g trójetyloaminy i utrzymując w kolbie atmosferę azotu wkrapla 0,1 mola kwasu d-2-/5-bromo-6-metoksy-2-naftylo/-propionowego w postaci roztworu w 15 g metanolu. Następnie utrzymuje się mieszaninę w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, po czym chłodzi się do temperatury pokojowej i traktuje 6n kwasem solnym aż do zaniku magnezu. Otrzymaną mieszaninę rozcieńcza się wodą i miesza z chlorkiem metylenu, oddziela warstwę organiczną, płucze ją wodą, zateża i dodaje heksanu, po czym odsącza się wykrystalizowany produkt, otrzymując naproxen o temperaturze topnienia 155°C i $[\alpha]_D = 65^\circ$. W analogiczny sposób, stosując jako produkt wyjściowy kwas d,1-/5-chloro-6-metoksy-2-naftylo/-propionowy, otrzymuje się naproxen o temperaturze topnienia 154°C i $[\alpha]_D = 62^\circ$ (w chloroformie).

P r z y k ł a d IX. 2,16 g kwasu d,1-2-/6-hydroksy-2-naftylo/-propionowego i 0,50 g (0,5 równoważnika) trójetyloaminy ogrzewa się w 30 ml glikolu etylenowego do temperatury 90°C i po rozpuszczeniu się kwasu propionowego dodaje 1,47 g N-n-oktylo-D-glukaminy, chłodzi roztwór do temperatury 40°C, zaszczenia kryształami soli kwasu d-2-/hydroksy-2-naftylo/-propionowego z N-n-oktylo-D-glukaminą i miesza w ciągu nocy w temperaturze pokojowej. Po odsączeniu osadu otrzymuje się 1,47 g produktu wzbogaconego w sól kwasu d-2-/6-hydroksy-2-naftylo/-propionowego z N-n-oktylo-D-glukaminą. Próbkę tego produktu rozpuszcza się w około 25 ml wody w temperaturze około 80°C i traktuje kwasem solnym, po czym odsącza się wytrącony osad, będący produktem wzbogaconym w kwas d-2-/6-hydroksy-2-naftylo/-propionowy.

2 g otrzymanego produktu rozpuszcza się w 30 ml 1n roztworu wodnego wodorotlenku sodowego, dodaje 3,8 g siarczanu dwumetylowego i utrzymuje w temperaturze 60°C w ciągu 2 godzin, po czym chłodzi do temperatury pokojowej i zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Wytworzony osad odsącza się i przemywa wodą do odczynu obojętnego, otrzymując 1,5 g naproxenu, którego skręcalność właściwa po przekrystalizowaniu wynosi $[\alpha]_D^{62} = 62^\circ$. W analogiczny sposób rozdziela się i metyluje kwas d,1-2-/6-hydroksy-5-bromo-2-naftylo/-propionowy i otrzymany produkt odbromowuje się w sposób opisany w przykładzie IV, otrzymując naproxen o $[\alpha]_D^{60} = 60^\circ$.

P r z y k ł a d X. 3,1 g kwasu d,1-2-/5-bromo-6-metoksy-2-naftylo/-propionowego i 0,50 g (0,5 równoważnika) trójetyloaminy w 15 ml izopropanolu i 0,75 ml wody ogrzewa się do temperatury wrzenia rozpuszczalnika pod chłodnicą zwrotną i po rozpuszczeniu kwasu propionowego dodaje się 1,75 g N-n-dodecylo-D-glukaminy (0,5 równoważnika), chłodzi do temperatury pokojowej i odsącza 2,50 g produktu wzbogaconego w sól kwasu d-2-/5-bromo-6-metoksy-2-naftylo/-propionowego z N-n-dodecylo-D-glukaminą. Próbkę tego produktu miesza się z około 25 ml wody i 300 mg wodorotlenku potasowego i utrzymuje w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny, po czym odsącza osad i przesącz zakwasza kwasem solnym, powodując wytrącanie się produktu wzbogaconego w kwas d-2-/5-bromo-6-metoksy-2-naftylo/-propionowy.

1,00 g wspomnianego wyżej produktu, wzbogaconego w sól kwasu d-2-/5-bromo-6-metoksy-2-naftylo/-propionowego z N-n-dodecylo-D-glukaminą rozpuszcza się w 20 ml 5% roztworu wodnego izopropanolu w temperaturze zbliżonej do temperatury wrzenia rozpuszczalnika pod chłodnicą zwrotną, po czym chłodzi do temperatury pokojowej, otrzymując 0,88 g przekrystalizowanego produktu pierwszego rzutu. Próbkę tego produktu traktuje się wodorotlenkiem potasowym, a następnie kwasem solnym, jak opisano w poprzedzającym ustępie, otrzymując produkt o większej zawartości kwasu d,2-/5-bromo-6-metoksy-2-naftylo/-propionowego, od produktu otrzymanego w sposób podany w poprzedzającym ustępie.

0,62 g produktu pierwszego rzutu, opisanego w poprzedzającym ustępie i stanowiącego produkt wzbogacony w sól kwasu d-2-/5-bromo-6-metoksy-2-naftylo/-propionowego z N-n-dodecylo-D-glukaminą, rozpuszcza się w 15 ml 5% roztworu wodnego izopropanolu w temperaturze zbliżonej do temperatury wrzenia rozpuszczalnika, po czym chłodzi do temperatury pokojowej, otrzymując 0,5 g przekrystalizowanego produktu drugiego rzutu.

W kolbie o pojemności 250 ml, wyposażonej w chłodnicę zwrotną i bełkotkę do wprowadzania azotu, umieszcza się 60 g sproszkowanego magnezu, 50 ml bezwodnego metanolu i 10 g trójetyloaminy i utrzymując w kolbie atmosferę azotu wkrapla się 0,1 mola wspomnianego w pierwszym ustępie niniejszego przykładu produktu wzbogaconego w kwas d-2-/5-bromo-6-metoksy-2-naftylo/-propionowy w 15 g metanolu, po czym utrzymuje się mieszaninę w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, przepuszczając nadal azot. Następnie chłodzi się mieszaninę i traktuje 6n kwasem solnym aż do zaniku magnezu, po czym wlewa do wody i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Wyciąg płucze się wodą, zatęża, dodaje heksanu i odsącza osad. Po przekrystalizowaniu tego osadu otrzymuje się naproxen o skręcalności optycznej

$[\alpha]_D^{20} = 62^\circ$. W analogiczny sposób, z kwasu d,1-2-/5-chloro-6-metoksy-2-naftylo/-propionowego otrzymuje się naproxen o skręcalności optycznej 60° .

P r z y k ł a d XI. 135 mg soli sodowej kwasu d,1-2-/5-bromo-6-metoksy-2-naftylo/-propionowego i 100 mg chlorowodoru N-n-butylo-D-glukaminy w 2 ml 5% roztworu wodnego izopropanolu ogrzewa się do temperatury zbliżonej do temperatury wrzenia rozpuszczalnika, pod chłodnicą zwrotną, po czym chłodzi powoli i zaszczenia małą ilością soli kwasu d-2-/5-bromo-6-metoksy-2-naftylo/-propionowego z N-n-butylo-D-glukaminą i dalej chłodzi do temperatury pokojowej. Po odsączeniu wytworzonego osadu i przemyciu go wodą otrzymuje się, 1,10 g produktu wzbogaconego w sól kwasu d-2-/5-bromo-6-metoksy-2-naftylo/-propionowego z N-n-butylo-D-glukaminą. Próbkę tego produktu rozpuszcza się w wodzie, zakwasza kwasem solnym i odsącza wydzielony produkt, wzbogacony w kwas d-2-/5-bromo-6-metoksy-2-naftylo/-propionowy.

Roztwór 1 g otrzymanego produktu w 10 ml bezwodnego metanolu miesza się z 1 g niklu Raneya i wprowadzając wodór utrzymuje mieszaninę w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 14 godzin, po czym przesącza się, rozcieńcza przesącz wodą i wydzielony osad przekrystalizowuje z acetonu z heksanem, otrzymując naproxen o skręcalności optycznej 65° .

P r z y k ł a d XII. 2,1 g kwasu d,1-2-/6-hydroksy-2-naftylo/-propionowego i 1,46 g (0,55 równoważnika) N-n-heksylo-D-glukaminy w 15 ml wody ogrzewa się do temperatury około 80°C , po czym dodaje 0,17 g (0,45 równoważnika) wodorotlenku potasowego i doprowadza wartość pH roztworu do 8 za pomocą węglanu potasowego. Następnie zaszczenia się roztwór małą ilością soli kwasu d-2-/6-hydroksy-2-naftylo/-propionowego z N-n-heksylo-D-glukaminą i chłodzi, otrzymując po odsączeniu 1,25 g produktu wzbogaconego w sól kwasu d-2-/6-hydroksy-2-naftylo/-propionowego z N-n-heksylo-D-glukaminą.

Otrzymany produkt rozpuszcza się w 15 ml dioksanu, dodaje 15 ml 20% roztworu wodnego wodorotlenku sodowego, ogrzewa mieszaninę i nasycza ją bromkiem metylu, a następnie chłodzi do temperatury pokojowej, kontynuując wprowadzanie bromku metylu. Otrzymaną mieszaninę chłodzi się, zakwasza 1n roztworem wodnym kwasu solnego i ekstrahuje eterem dwuetylowym. Wyciągi płucze się wodą, suszy nad Na_2SO_4 , przesącza i odparowuje, otrzymując naproxen o skręcalności optycznej 58° .

P r z y k ł a d XIII. 4,60 g kwasu d,1-2-/6-hydroksy-2-naftylo/-propionowego miesza się z 25 ml wody i 0,60 g (0,45 równoważnika) wodorotlenku potasowego i utrzymuje w temperaturze 70°C w ciągu 10 minut, po czym dodaje 3,22 g (0,55 równoważnika) N-n-oktylo-D-glukaminy i chłodzi roztwór powoli do temperatury 50°C . Następnie dodaje się małą ilość soli kwasu d-2-/6-hydroksy-2-naftylo/-propionowego z N-n-oktylo-D-glukaminą i miesza roztwór w temperaturze pokojowej w ciągu nocy, po czym odsącza osad, otrzymując 4,0 g produktu wzbogaconego w sól kwasu d-2-/6-hydroksy-2-naftylo/-propionowego z N-n-oktylo-D-glukaminą. Próbkę tego produktu miesza się z 25 ml wody i 300 mg wodorotlenku potasowego w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny, po czym odsącza osad i przesącz zakwasza kwasem solnym, powodując wytrącanie się produktu wzbogaconego w kwas d-2-/6-hydroksy-2-naftylo/-propionowy.

2 g otrzymanego produktu rozpuszcza się w 35 ml 1n roztworu wodnego wodorotlenku sodowego, dodaje 4 g siarczanu dwumetylowego i utrzymuje roztwór w temperaturze 65°C w ciągu 2,5 godzin, po czym chłodzi do temperatury pokojowej i zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Wytworzony osad odsącza się i przemycza wodą aż do uzyskania odczynu obojętnego, otrzymując 1,6 g naproxenu o skręcalności optycznej 64° (w chloroformie).

P r z y k ł a d XIV. 433 g (2 mole) racemicznego kwasu 2-/6-hydroksy-2-naftylo/-propionowego i 390,5 g (2 mole) N-metylo-D-glukaminy rozpuszcza się w 4 litrach wrzącego metanolu, przesącza roztwór i powolnie mieszając chłodzi powoli do temperatury 45°C. Następnie dodaje się 1 g soli kwasu d-2-/6-hydroksy-2-naftylo/-propionowego z N-metylo-D-glukaminą, otrzymanej w oddzielnie prowadzonej próbie, przy pocieraniu ścian naczynia szklanym pręcikiem, odessaniu osadu i przemyciu go małą ilością metanolu. Niezwłocznie po zaszczerpieniu zachodzi szybko krystalizacja, przy czym początkowo utrzymuje się temperaturę mieszaniny 45°C i powoli obniża ją do 15°C. Krystaliczny osad odsącza się, przemycia małą ilością metanolu i suszy, otrzymując 300 g soli kwasu d-2-/6-hydroksy-2-naftylo/-propionowego N-metylo-D-glukaminy. Otrzymaną sól rozpuszcza się w wodzie, zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym i odsącza osad kwasu d-2-/6-hydroksy-2-naftylo/-propionowego.

200 g otrzymanego produktu rozpuszcza się w 350 ml 1n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, dodaje 40 g siarczanu dwumetylowego, utrzymuje w temperaturze 60°C w ciągu 2 godzin, po czym chłodzi do temperatury pokojowej i zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Wytworzony osad odsącza się i przemycia wodą aż do odczynu obojętnego, otrzymując 175 g naproxenu, który po przekrystalizowaniu ma skręcalność optyczną 62°.

P r z y k ł a d XV. 6,2 g kwasu d,1-2-/5-bromo-6-metoksy-2-naftylo/-propionowego i 1,01 g (0,5 równoważnika) trójetyloaminy w 20 ml 6% roztworu toluenu w metanolu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną i po rozpuszczeniu się kwasu propionowego dodaje 1,95 g (0,5 równoważnika) N-metylo-D-glukaminy i chłodzi do temperatury pokojowej. Po odsączeniu osadu otrzymuje się 3,52 g produktu wzbogaconego w sól kwasu d-2-/5-bromo-6-metoksy-2-naftylo/-propionowego z N-metylo-D-glukaminą. Sól tę rozpuszcza się w około 25 ml wody, zakwasza kwasem solnym i odsącza produkt wzbogacony w kwas d-2-/5-bromo-6-metoksy-2-naftylo/-propionowy.

1,00 g wspomnianego wyżej produktu o zwiększonej zawartości prekursora naproxenu z N-metylo-D-glukaminą przekrystalizowuje się z mieszaniny 10 ml metanolu z 20 ml etanolu przez rozpuszczenie na gorąco i odparowanie 5 ml rozpuszczalnika i następnie ochłodzenie. Otrzymane 0,85 g soli traktuje się kwasem solnym, jak opisano w poprzedzającym ustępie, otrzymując zasadniczo czysty kwas d-2-/5-bromo-6-metoksy-2-naftylo/-propionowy.

1 g tego kwasu w 10 ml bezwodnego metanolu miesza się z 100 mg palladu na węglu drzewnym i wprowadzając wodór utrzymuje w ciągu 12 godzin w temperaturze pokojowej, po czym przesącza. Przesącz rozcieńcza się wodą, ekstrahuje chlorkiem metylenu, wyciąg odparowuje do sucha i pozostałość przekrystalizowuje z chlorku metylu z heksanem, otrzymując naproxen o skręcalności optycznej 58°.

W innym wariantcie tego procesu, w kolbie o pojemności 250 ml, wyposażonej w chłodnicę zwrotną i bełkotkę do wprowadzania azotu, umieszcza się 60 g sproszkowanego magnezu, 50 ml bezwodnego metanolu i 10 g trójetyloaminy i wprowadzając do kolby azot dodaje się powoli roztwór 0,1 mola prekursora naproxenu, wytworzonego w sposób opisany w pierwszej części przykładu XI, w 15 g metanolu, po czym mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Następnie chłodzi się mieszaninę i traktuje 6n kwasem solnym aż do zaniku magnezu, po czym wlewa do wody i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Wyciąg płucze się wodą, zatęża, dodaje heksanu i odsącza krystaliczny osad. Po przekrystalizowaniu tego osadu otrzymuje się naproxen o skręcalności optycznej 64° (w chloroformie). W analogiczny sposób, z 5-chloro-prekursora naproxenu otrzymuje się naproxen o skręcalności optycznej 62°.

P r z y k ł a d XVI. 23 g kwasu d-2-/6-metoksy-2-naftylo/-propionowego, wytworzonego sposobem opisanym w przykładzie I, miesza się z 4 g wodorotlenku sodowego w 500 ml uwodnionego metanolu i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 3 godzin, po czym odparowuje, otrzymując sól sodową kwasu d-2-/6-metoksy-2-naftylo/-propionowego. Produkt ten

miesza się z toluenem, odwirowuje, przemywa heksanem i suszy, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 255°C (objawy rozkładu). Widmo produktu w podczerwieni wykazuje maxima przy 1260, 1600, 1625 i 1725 cm^{-1} . Wydajność procesu w przeliczeniu na wyjściowy kwas wynosi 95% wydajności teoretycznej.

Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

1. Sposób wytwarzania kwasu (d)-2-/6-metoksy-2-naftylo/-propionowego lub jego farmakologicznie dopuszczalnych soli, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, X oznacza atom chloru lub bromu i n oznacza liczbę zero lub 1, przy czym gdy n oznacza liczbę zero, wówczas R^1 oznacza atom wodoru, albo sól tego związku, poddaje się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika rozdzielaniu enancjomerów na drodze reakcji z pochodną glukaminy o wzorze N-R-d-glukamina, w którym R oznacza rodnik ($\text{C}_1\text{-C}_{18}$)alkilowy lub rodnik ($\text{C}_3\text{-C}_8$)cykloalkilowy, albo z solą tej pochodnej, po czym otrzymany prekursor kwasu /d-2-/6-metoksy-2-naftylo/-propionowego przeprowadza się w kwas /d-2-/6-metoksy-2-naftylo/-propionowy, który ewentualnie przekształca się w jego farmakologicznie dopuszczalną sól, a otrzymany enancjomer lewoskrętny otrzymanego prekursora ewentualnie racemizuje się i rozdziela wytworzony racemat na enancjomery.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 1, w którym R^1 oznacza rodnik metylowy, X oznacza atom bromu lub chloru i n oznacza liczbę 1, poddaje się w środowisku mieszaniny toluenu i metanolu reakcji ze związkiem o wzorze N-R-d-glukamina, w którym R oznacza rodnik metylowy.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 1, w którym R^1 oznacza rodnik metylowy, X oznacza atom bromu lub chloru i n oznacza liczbę 1, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze N-R-d-glukamina, w którym R oznacza rodnik metylowy, prowadząc tę reakcję w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego, innego niż mieszanina toluenu z metanolem.

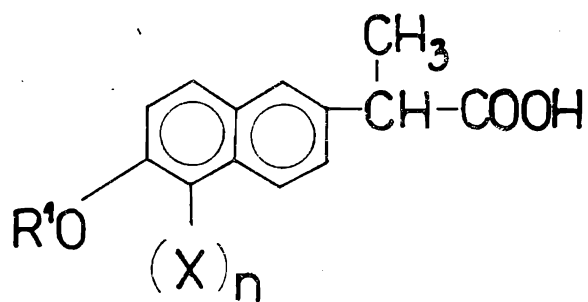
4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, X oznacza atom bromu lub chloru i n oznacza liczbę zero, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze N-R-d-glukamina, w którym R oznacza rodnik metylowy.

5. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się związek o wzorze N-R-d-glukamina, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 2-18 atomach węgla lub rodnik cykloalkilowy o 3-8 atomach węgla.

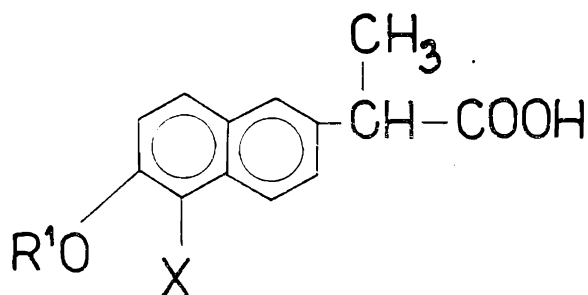
6. Sposób według zastrz. 5, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się związek o wzorze N-R-d-glukamina, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 6-18 atomach węgla lub rodnik cykloalkilowy o 3-8 atomach węgla.

7. Sposób według zastrz. 4 albo 5 albo 6, z n a m i e n n y t y m, że kwas d-2-/6-hydroksy-2-naftylo/-propionowy lub jego sól przeprowadza się w kwas d-2-/6-metoksy-2-naftylo/-propionowy.

8. Sposób według zastrz. 1 albo 2 albo 3 albo 5 albo 6, z n a m i e n n y t y m, że kwas d-2-/5-chlorowco-6-metoksy-2-naftylo/-propionowy lub jego sól przeprowadza się w kwas d-2-/6-metoksy-2-naftylo/-propionowy.



Wzór 1



Wzór 1a