



(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 146596 B

DIREKTORATET FOR  
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 3800/75

(51) Int.Cl.<sup>3</sup>: C 07 F 3/02

(22) Indleveringsdag: 22 aug 1975

(24) Løbedag: 30 apr 1970

(41) Alm. tilgængelig: 22 aug 1975

(44) Fremlagt: 14 nov 1983

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 4936/73

(30) Prioritet: 30 sep 1969 US 862501

(71) Ansøger: \*SYNTEX PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL LIMITED; Hamilton, BM.

(72) Opfinder: Ian Thomas \*Harrison; US.

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

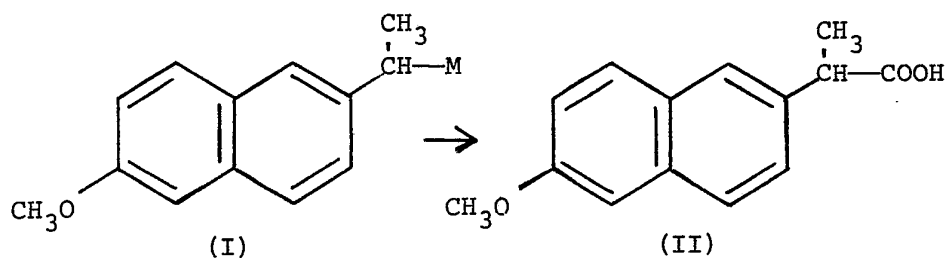
(54) 6-methoxy-naphthylforbindelser til anvendelse  
som mellemprodukt ved fremstilling af 2-(6-met-  
hoxy-2-naphthyl)-propionsyre

DK 146596 B

Opfindelsen angår de hidtil ukendte forbindelser 1-(6-methoxy-2-naphthyl)-1-ethylmagniumbromid og 1-(6-methoxy-2-naphthyl)-1-ethylmagniumchlorid til anvendelse som mellemprodukter ved fremstillingen af 2-(6-methoxy-2-naphthyl)-propionsyre, som er en kendt forbindelse med antiinflammatorisk, analgetisk, antipyretisk og antipruritisk virkning.

På baggrund af den fra Beilstein i Organische Chemie, bd. IX, 1926, side 509, og L.F. Fieser, L.M. Joshel & A.M. Seligman, Am. Soc. 61, 1939, side 2137, kendte teknik er det særdeles overraskende, at man ved anvendelse af de omhandlede hidtil ukendte mellemprodukter kan fremstille 2-(6-methoxy-2-naphthyl)-propionsyre i et udbytte som er mindst dobbelt så højt som udbytterne ifølge den kendte nærliggende teknik.

Anvendelsen af det hidtil ukendte mellemprodukt ifølge opfindelsen ved fremstillingen af 2-(6-methoxy-2-naphthyl)-propionsyre illustreres af nedenstående reaktionsskema



20 hvori M er MgCl eller MgBr.

Forbindelsen med formelen I omsættes med carbondioxid ved en temperatur fra  $-65^{\circ}\text{C}$  til  $100^{\circ}\text{C}$ , fortrinsvis ved en temperatur fra  $-65^{\circ}\text{C}$  til  $25^{\circ}\text{C}$ , hvorefter reaktionsproduktet behandles med syre til dannelse af forbindelsen med

formlen II som skilles fra reaktionsblandingen.

Til carboxyleringen bringes forbindelsen I fortrinsvis i kontakt med fast carbondioxid, og blandingen får lov til at antage stuetemperatur.

5 Egnede opløsningsmidler til denne reaktion omfatter et hvilket som helst opløsningsmiddel, som er inert over for forbindelsen med formelen I og reagenset. Egnede opløsningsmidler omfatter ethere såsom diethylether, dimethoxyethan, tetrahydrofuran, tetrahydropyran og lignende.

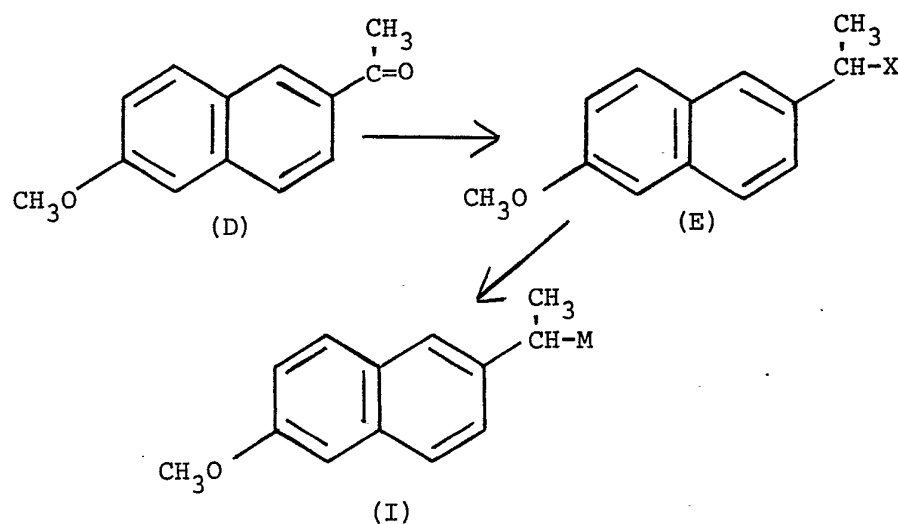
10 Til syrningen anvendes en organisk eller uorganisk syre, fortrinsvis en stærk syre såsom trifluoreddikesyre, p-toluensulfonsyre, saltsyre, svovlsyre, phosphorsyre, hydrogenuddioxid eller hydrogenbromidsyre.

15 Forbindelsen med formelen II skilles derpå fra reaktionsblandingen. Hvis det organiske opløsningsmiddel i reaktionsblandingen f.eks. er blevet fjernet og erstattet med vand, bevirker syrning øjeblikkelig udfældning af forbindelsen med formelen II. Bundfaldet kan skilles fra ved filtrering og omkrystalliseres fra acetone/hexan. Hvis  
20 reaktionsblandingen indeholder et organisk opløsningsmiddel, kan den ekstraheres med ether, og den organiske fase kan indampes, hvilket giver forbindelsen med formelen II, som omkrystalliseres fra acetone/hexan. Andre sædvanlige separeringsmetoder kan anvendes inklusive kromatografi og  
25 lignende.

Den foretrukne forbindelse med formelen II er d 2-(6-methoxy-2-naphthyl)-propionsyre. For at få dette produkt kan optisk spaltning af forbindelsen med formelen II opnås ved selektiv biologisk nedbrydning eller ved fremstilling af diastereoisomere salte af 2-(6-methoxy-2-naphthyl)-propionsyren med en spaltet optisk aktiv base  
30

såsom cinchonidin og efterfølgende separering af de således dannede diastereoisomere salte ved fraktioneret krystallisation. De separerede diastereoisomere salte syrespaltet derpå til dannelse af den respektive d 2-(6-methoxy-2-naphthyl)-propionsyre.

Mellemprodukterne med formelen I ifølge opfindelsen fremstilles ved hjælp af en fremgangsmåde, som kan illustreres på følgende måde:



10 I ovennævnte formler har M den tidligere definerede betydning, og X er brom eller chlor.

Forbindelserne med formelen (E) fremstilles ved hjælp af følgende metode: forbindelserne med formelen (D) reduceres til den tilsvarende alkohol ved behandling med natriumborhydrid i ethanol ved stuetemperatur i 30 minutter efterfulgt af forsigtig syrning af reaktionsblandingen med fortyndet saltsyre og ekstraktion af reaktionsblandingen med diethylether. Etherfasen inddampes til tørhed, hvilket giver alkoholen. Resten omsættes med p-toluensulfonylchlorid i pyridin ved stuetemperatur i ca. 15 timer efter-

fulgt af vaskning med fortyndet saltsyre, ekstraktion med ether og inddampning af etherfasen, hvilket giver det tilsvarende p-toluensulfonat. Resten fra denne reaktion omsættes derpå med overskud af lithiumhalogenid (lithium=

5 bromid eller -chlorid) i acetone i 24 timer ved stue-temperatur, og reaktionsblandingen fortyndes med vand og ekstraheres med ether. Etherfasen inddampes derpå til tørhed, hvilket giver de tilsvarende halogenider med formlen (E).

10 Forbindelserne med formlen I, hvori M er MgCl eller MgBr, fremstilles ved omsætning af det tilsvarende halogenid med formlen (E) i tetrahydrofuran med et overskud af magnesiumpulver ved ca. 45°C. Reaktionsproduktet skilles derpå fra metaloverskuddet.

15 Opfindelsen illustreres ved hjælp af følgende eksempler.

Eksempel 1.

En opløsning af 12,5 g 1-brom-1-(6-methoxy-2-naphthyl)-ethan i 100 ml tetrahydrofuran tilsættes langsomt til en omrørt blanding af 10 g magnesiumpulver i 100 ml tetrahydro=

20 furan ved 45°C. Efter endt tilsætning omrøres blandingen i 15 minutter, og opløsningen skilles fra metaloverskud, hvorved fås 1-(6-methoxy-2-naphthyl)-1-ethylmagniumbromid i et udbytte på 95%; kernemagnetisk resonansspektrum 6,8 - 7,7 ppm (multiplet) (NMR).

25 Eksempel 2.

En opløsning af 1-(6-methoxy-2-naphthyl)-1-ethylmagnium= bromid i 200 ml tetrahydrofuran hældes på 500 g fast carbondioxid. Efter at blandingen har fået lov til at antage stuetemperatur, fjernes opløsningsmidlet i vakuum, og

30 resten behandles med overskud af fortyndet saltsyre. Syr-

ningen bevirker udfældning af 2-(6-methoxy-2-naphthyl)-propionsyre, som skilles fra reaktionsblandingen ved filtrering og omkrystalliseres fra acetone/hexan. (Smp. 155 - 156°C). Udbytte 82%.

- 5 Ved at gentage ovennævnte fremgangsmåde, men erstatte 1-(6-methoxy-2-naphthyl)-1-ethylmagniumbromid med 1-(6-methoxy-2-naphthyl)-1-ethylmagniumchlorid, (NMR: 6,8 - 7,7 ppm. multiplet) fås 2-(6-methoxy-2-naphthyl)-propionsyre i et udbytte på 82%.

- 10 P a t e n t k r a v.

-----

- 6-methoxy-naphthylforbindelse til anvendelse som mellemprodukt ved fremstilling af 2-(6-methoxy-2-naphthyl)-propionsyre, k e n d e t e g n e t ved, at det er 1-(6-methoxy-2-naphthyl)-1-ethylmagniumbromid eller 1-(6-methoxy-2-naphthyl)-1-ethylmagniumchlorid.

Fremdragne publikationer:

SE fremlæggeskrift nr. 352069  
Beilstein: Organische Chemie, bind IX, 1926, side 509  
L.F.Fieser, L.M.Joshel & A.M.Seligman: Am.Soc. 61, 1939,  
side 2137.