



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 671 573 A5

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 C 49/255
C 07 C 45/65

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑮① Gesuchsnummer: 539/87

⑮② Anmeldungsdatum: 13.02.1987

⑮③ Priorität(en): 15.02.1986 GB 8603769

⑮④ Patent erteilt: 15.09.1989

⑮⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.09.1989

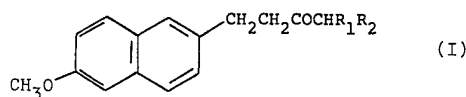
⑮⑦ Inhaber:
Beecham Group PLC, Brentford/Middx (GB)

⑮⑧ Erfinder:
Rose, Carl John, Harlow/Essex (GB)

⑮⑨ Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑮④ **Verfahren zur Herstellung von 4-(6-Methoxy-2-naphthyl)-butan-2-on.**

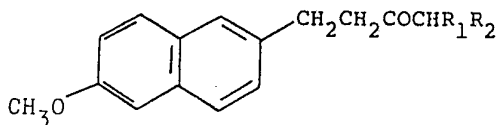
⑮⑤ Hergestellt wird 4-(6-Methoxy-2-naphthyl)-butan-2-on durch Decarboxylierung einer Verbindung der Formel:



worin eines der Symbole R₁ und R₂ Hydroxycarbonyl oder ein Metallsalz davon und das andere Wasserstoff oder ebenfalls Hydroxycarbonyl oder ein Metallsalz davon darstellt. Das Verfahrensprodukt kann bei der Behandlung von rheumatischen und arthritischen Erkrankungen verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von 4-(6-Methoxy-2-naphthyl)-butan-2-on, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (I):



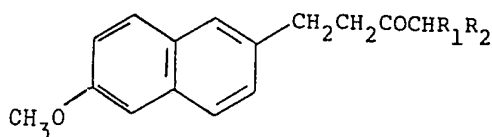
worin eines der Symbole R_1 und R_2 Hydroxycarbonyl oder ein Metallsalz davon ist und das andere Wasserstoff oder ebenfalls Hydroxycarbonyl oder ein Metallsalz davon ist, decarboxyliert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 und R_2 die Formel (I) beide Hydroxycarbonyl sind.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Decarboxylierung in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch mit einem Siedepunkt von über 100 °C ausführt.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Decarboxylierung bei einer Temperatur über 100 °C ausführt.

5. Verbindung der Formel (I):



worin eines der Symbole R_1 und R_2 Hydroxycarbonyl oder ein Metallsalz davon ist und das andere Wasserstoff oder ebenfalls Hydroxycarbonyl oder ein Metallsalz davon ist, als Mittel zur Ausführung des Verfahrens nach Anspruch 1.

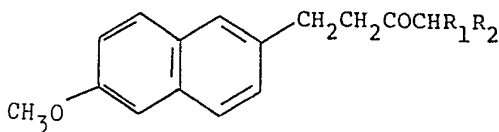
BESCHREIBUNG

Diese Erfindung bezieht sich auf ein neues Verfahren zur Herstellung von 4-(6-Methoxy-2-naphthyl)-butan-2-on und auf bei dieser Synthese brauchbare Ausgangsprodukte als Mittel zur Ausführung des Verfahrens.

Die US-Patentschrift 4 061 779 beschreibt 4-(6-Methoxy-2-naphthyl)-butan-2-on (Nabumetone) und dessen Verwendung bei der Behandlung von rheumatischen und arthritischen Affektionen. Eine Anzahl von Verfahren zur Herstellung der Verbindung werden ebenfalls beschrieben. Die US-Patentschriften 4 221 741 und 4 247 709 beschreiben weitere Verfahren zur Herstellung von Nabumetone.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von Nabumetone wurde nun erfunden, welches Verfahren durch eine endständige Decarboxylierung gekennzeichnet ist.

Demzufolge bezieht sich die vorliegende Erfindung auf ein Verfahren zur Herstellung von 4-(6-Methoxy-2-naphthyl)-butan-2-on, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Verbindung der Formel (I):



worin eines der Symbole R_1 und R_2 Hydroxycarbonyl oder ein Metallsalz davon ist und das andere Wasserstoff oder ebenfalls Hydroxycarbonyl oder ein Metallsalz davon ist, decarboxyliert.

Diese Decarboxylierung verläuft bei einer erhöhten Temperatur, z.B. höher als 100 °C, in einem Lösungsmittel, wie wässriges Dimethylsulfoxid, in befriedigender Weise. Höhere Temperaturen sind erforderlich, wenn nur eines der Symbole R_1 und R_2 Hydroxycarbonyl ist.

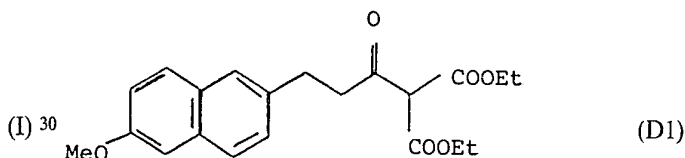
Verbindungen der Formel (I) können durch Hydrolyse des entsprechenden Säurederivates, wie des Halogenides, Nitrils oder Esters, hergestellt werden. In der Tat wird es bevorzugt, die Verbindung der Formel (I) in situ aus dem Säurederivat herzustellen. Am bevorzugtesten ist der Dialkylmalonsäureester mit je 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in den Alkylresten, der bei der Hydrolyse die Verbindung der Formel (I) ergibt, worin R_1 und R_2 beide Hydroxycarbonyl sind.

Ein Disäurederivat kann hergestellt werden, indem man 3-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionylchlorid mit einem Malonsäurederivat, wie Diethylmalonat, umsetzt.

Die folgenden Beschreibungen beziehen sich auf die Herstellung eines Disäurederivates, und das folgende Beispiel bezieht sich auf die Herstellung von Nabumetone.

Beschreibung 1

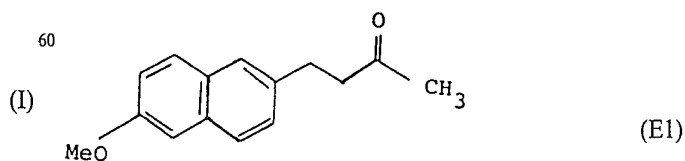
Herstellung von Ethyl-2-carbethoxy-5-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-3-oxo-pentanoat



Ethanol (5 ml) und Tetrachlorkohlenstoff (1 ml) wurden zu trockenem Magnesium (16 g, 0,67 Grammatom) zuge-
setzt. Nachdem die exotherme Reaktion nachgelassen hatte,
wurde vorsichtig Ether (100 ml) zugegeben. Diethylmalonat
(105 g, 0,66 Mol), Ether (100 ml) und Ethanol (50 ml) wur-
den mit einer solchen Geschwindigkeit zuge-
setzt, dass der Rückfluss aufrechterhalten wurde. Nach der Zugabe wurde
das Gemisch über Nacht zum Rückfluss erhitzt. 2-(6'-Meth-
oxy-2'-naphthyl)-propionylchlorid (124 g, 0,5 Mol) in Ether
(400 ml) wurde unter kräftigem Rühren mit einer solchen
Geschwindigkeit tropfenweise zu der Lösung zuge-
setzt, dass der Rückfluss aufrechterhalten wurde. Das Gemisch wurde
eine Stunde lang zum Rückfluss erhitzt und dann mit 5-nor-
maler HCl (170 ml) zersetzt. Die Etherphase wurde abge-
trennt und mit 5-normaler HCl (200 ml) gewaschen, und die
vereinigten Säureschichten wurden mit Ether (2 x 200 ml)
extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden
mit Wasser (100 ml), 10%iger Natriumcarbonatlösung (2 x
100 ml) und Wasser (100 ml) gewaschen und getrocknet. Die
Verdampfung des Lösungsmittels ergab ein gelbes Öl, das
nicht gereinigt wurde, sondern direkt weiter verwendet
wurde.

Beispiel 1

Herstellung von 4-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-butan-2-on



Ethyl-2-carbethoxy-5-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-3-oxo-pentanoat (24 g) wurde mit DMSO (20 ml) und Wasser (3 ml) auf 130 °C erhitzt. Als die Entwicklung von CO₂ aufge-

hört hatte (3 Stunden), wurde das Gemisch in Kochsalzlösung (800 ml) gegossen und mit Ethylacetat (400 ml, 200 ml, 2×100 ml) extrahiert, und die organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung (2×100 ml) gewaschen, getrocknet

und eingedampft und ergaben ein gelbes Öl (14,4 g, 98%) das erstarrte. Die Kristallisation aus Ethanol-Wasser (100 ml–50 ml) ergab 4-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-butan-2-on vom Schmelzpunkt 81°C .