

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 150611 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 4876/84

(51) Int.Cl.4: C 07 C 59/64

(22) Indleveringsdag: 11 okt 1984

(41) Alm. tilgængelig: 04 aug 1986

(44) Fremlagt: 21 apr 1987

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: -

(71) Ansøger: A/S ALFRED *BENZON; København, DK.

(72) Opfinder: Ole *Manscher; DK.

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Lehmann & Ree

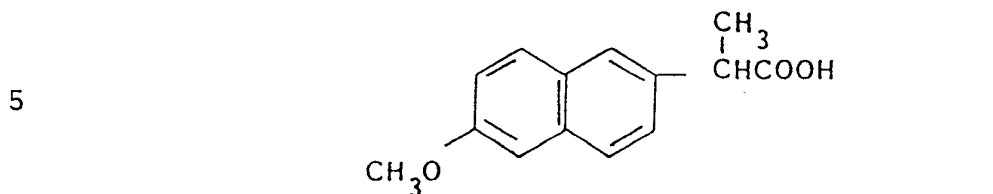
(54) **Fremgangsmåde til fremstilling af 2-(6'-methoxy-2'-naphthyl)propionsyre og pharmaceutisk acceptable salte eller estere heraf**

(57) Sammendrag:

Fremgangsmåde til fremstilling af 2-(6'-methoxy-2'-naphthyl) propionsyre og pharmaceutisk acceptable salte eller estere heraf, hvorved 1-(6'-methoxy-2'-naphthyl) ethanon omsættes med en eddikesyreester med formlen XCH_2COOR^1 , hvor X betegner halogen og R^1 en C_1-C_6 -alkylgruppe, til dannelsen af et alkoholat, som derefter omsættes til dannelsen af det tilsvarende 3-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-3-methoxycarboxylat, som tilsættes syre og opvarmes til dannelsen af 2-(6'-methoxy-2'-naphthyl) propionaldehyd. Sidstnævnte forbindelse omsættes med hydroxylamin til dannelsen af det tilsvarende aldokim, som derefter omsættes med et syreanhydrid til dannelsen af 2-(6'-methoxy-2'-naphthyl) acetonitril, hvilket hydrolyseres til dannelsen af den tilsvarende syre, som eventuelt omdannes til et tilsvarende salt eller ester.

Fremstillingen kan gennemføres stort set uden isolering af mellemprodukter og giver et stort totaludbytte.

Opfindelsen angår en fremgangsmåde til fremstilling af 2-(6'-methoxy-2'-naphthyl) propionsyre med formlen



og pharmaceutisk acceptable salte eller estere heraf.

Forbindelsen d-2-(6'-methoxy-2'-naphthyl)propionsyre, som
10 kendes under betegnelsen "Naproxen", er et værdifuldt antiinflammatorisk, analgetisk og antipyretisk middel.

Der kendes en lang række fremgangsmåder til fremstilling af "Naproxen" ud fra forskellige substituerede naphthalener, jfr. svensk patentskrift nr. 352.069. Disse fremgangsmåder omfatter
15 forskellige trin, hvorunder der sker en fraskillelse af mellemprodukter, før disse mellemprodukter omsættes med yderligere reaktanter, hvilket resulterer i relativt små totaludbytter.

Endvidere kendes der fra US patentskrift nr. 3.994.968 adskillige flertrinsfremgangsmåder til fremstilling af såvel 2-(6'-methoxy-2'-naphthyl)propionsyre som de tilsvarende halogensubstituerede propionsyrer, 2-(5'-halogen-6'-methoxy-2'-naphthyl)propionsyre ud
20 fra 2-(6'-methoxy-2'-naphthyl)ethanon henholdsvis 2-(5'-halogen-6'-methoxy-2'-naphthyl)ethanon, men de halogensubstituerede propionsyrer opnås i et væsentligt bedre udbytte end den ikke-halogensubstituerede propionsyre, hvorfor det foretrækkes at fremstille sidstnævnte via de halogensubstituerede analoge forbindelser og derefter til sidst dehalogenere disse, jvf. spalte 19, linie 35-45.

Tilsvarende er det fra beskrivelsen til DK patentansøgning nr. 1474/82 kendt at fremstille d-2-(6'-methoxy-2'-naphthyl)propionsyre via fremstilling af d-2-(5'-halogen-6'-methoxy-2'-naphthyl)propionsyre, som dehalogeneres til det ønskede slutprodukt. En racemisk blanding af den 5'-halogensubstituerede d,l-methoxynaphthylpropionsyre fremstilles ud fra 1-(5'-halogen-6'-methoxy-2'-naphthyl)ethanon, som via en såkaldt Darzen-reaktion omsættes med ethylchloracetat i nærværelse af natrium-2-butoxid i toluen til dannelse af en 3-(5'-halogen-6'-methoxy-2'-naphthyl)-3-methyl-oxirancarboxylethylester, der hydrolyseres i en vandig opløsning af et alkalimetalhydroxid og derefter decarboxyleres til 2-(5'-halogen-6'-methoxy-2'-naphthyl)propionaldehyd. Propionaldehydet omsættes med hydroxyl-

35

amin ved pH 6-7 i et 1:1 vand/ chloroform-opløsningsmiddel til dannelse af det tilsvarende propionaldoxim, der frafiltreres og omsættes med en stærk base, såsom kaliumhydroxid, i nærværelse af ethylenglycol ved en temperatur på 120°C i 7 timer. Derpå tilsættes vand, og der ekstraheres med methylenchlorid, og den vandige fase gøres sur med eddikesyre til opnåelse af d,l-2-(5'-halogen-6'-methoxy-2'-naphthyl)propionsyre, som frafiltreres, vaskes og tørres.

Den således opnåede, racemiske blanding af halogensubstitueret d,l-methoxynaphthylpropionsyre opspaltes i en d- og en l-fraktion ved en nærmere specificeret adskilleelsesproces, hvorefter d-fraktionen dehalogeneres i et hydrogeneringssystem, som omfatter hydrogeneringskatalysatorer, såsom palladium-på-carbon eller findelt platindioxid eventuelt sammen med et blandet metalhydrid, som f.eks. natriumborhydrid til opnåelse af d-2-(6'-methoxy-2'-naphthyl)propionsyre. Dehalogeneringsprocessen angives også at kunne udføres med fordel på den racemiske blanding af den halogensubstituerede methoxynaphthylpropionsyre, hvorefter den fremkomne racemiske blanding af d,l-2-(6'-methoxy-2'-naphthyl)propionsyre opdeles i optisk aktive antipoder.

Udbytteerne ved flertrinsfremgangsmåden til syntese af den racemiske blanding af d- og l-2-(5'-halogen-6'-methoxy-2'-naphthyl)propionsyre angives at være praktisk talt kvantitative, og udbyttet ved opspaltningen af den racemiske blanding i d- og l-fraktioner angives almindeligvis at være højere end 90%, men selv om også udbyttet ved dehalogeneringsprocessen angives at være praktisk taget kvantitativt, virker det alligevel umiddelbart noget ejendommeligt, at man ifølge DK patentansøgning nr. 1474/82 går vejen over fremstilling af den 5'-halogensubstituerede methoxynaphthylpropionsyre, når det endelige mål er fremstillingen af den usubstituerede methoxynaphthylpropionsyre, specielt i betragtning af, at det ifølge beskrivelsen til DK patentansøgning nr. 1474/82 allerede fra FR patentskrift nr. 2.035.846 og US patentskrift nr. 3.683.015 var kendt at foretage en opdeling af en racemisk blanding af d- og l-methoxynaphthylpropionsyre i to optisk aktive antipoder. Den kendte fremgangsmåde omfatter således et ekstra procestrin, som kræver anvendelse af dyre katalysatorer som palladium-på-carbon og findelt platindioxid til fjernelse af halogenet.

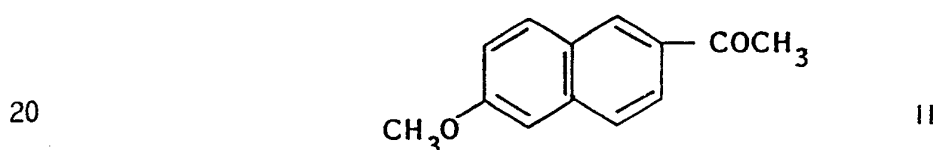
Denne tilsyneladende ejendommelighed vil imidlertid næppe forekomme spor ejendommelig for en fagmand på baggrund af indhol-

det af US patentskrift nr. 3.994.968, eftersom der jo ved direkte syntese af en racemisk blanding af methoxynaphthylpropionsyre kun kunne forventes et væsentligt ringere udbytte end ved syntese af en racemisk blanding af den tilsvarende 5'-halogensubstituerede syre.

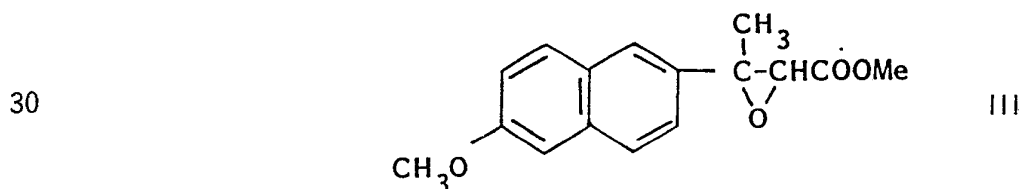
5 På denne baggrund må det derfor anses for særdeles overraskende, når det nu har vist sig muligt direkte at fremstille en racemisk blanding af d- og l-2-(6'-methoxy-2'-naphthyl)propionsyre i godt udbytte ved en fremgangsmåde, som har visse fælles træk med den fra beskrivelsen til DK patentansøgning nr. 1474/82 kendte
10 fremgangsmåde til fremstilling af en racemisk blanding af d- og l-2-(5'-halogen-6'-methoxy-2'-naphthyl)propionsyre.

Dette er imidlertid tilfældet med fremgangsmåden ifølge nærværende opfindelse, som tillige er simpel at udføre, fordi størsteparten af mellemprodukter ikke behøver at blive isoleret, før de
15 videreomsættes, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved,

a) at 1-(6'-methoxy-2'-naphthyl) ethanon med formelen:



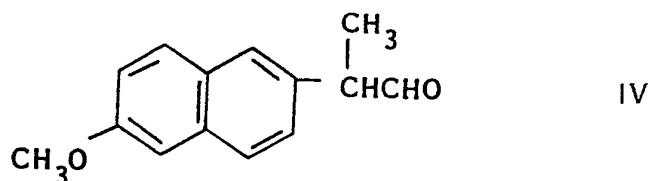
omsættes med en forbindelse med formelen XCH_2COOR^1 , hvor X betegner halogen og R^1 en C_1-C_6 -alkylgruppe, i nærværelse af
25 et alkoholat med formlen R^2OMe , hvor R^2 betegner en C_1-C_6 -alkylgruppe og Me et alkalimetal, til dannelse af et 3-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-3-methyloxirancarboxylat med formlen



hvor Me har den ovenfor angivne betydning,

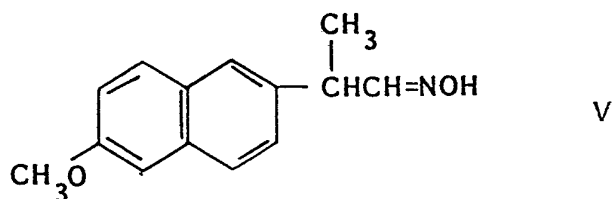
b) at forbindelsen med formlen III tilsættes syre og opvarmes til
35 dannelse af 2-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-propionaldehyd med formelen

4



5

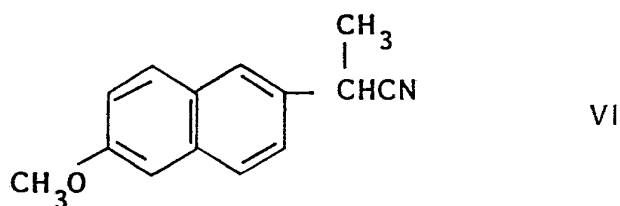
- c) at forbindelsen med formlen IV omsættes med hydroxylamin til dannelse af en forbindelse med formlen



10

- d) at forbindelsen med formlen V under opvarmning omsættes med et syreanhydrid til dannelse af 2-(6'-methoxy-2'-naphthyl) acetonitril med formlen

15



20

- e) at forbindelsen med formlen VI hydrolyseres til dannelse af en forbindelse med formlen I, og at sidstnævnte eventuelt omdannes til et pharmaceutisk accepterbart salt eller en pharmaceutisk accepterbar ester heraf.

25

Forbindelsen II omsættes fortrinsvis med ethylchloracetat i nærværelse af en blanding af natrium og isopropanol og ved efterfølgende tilsætning af natriumhydroxid.

Ved omdannelsen af forbindelsen III til det tilsvarende aldehyd IV er den anvendte syre fortrinsvis saltsyre.

30

Som syreanhydrid ved omdannelsen af forbindelsen V til det tilsvarende acetonitril anvendes fortrinsvis eddikesyreanhydrid, og reaktionen kan gennemføres under svag opvarmning.

35

Ved hydrolysen til omdannelse af forbindelsen med formlen VI til den frie syre dannes der fortrinsvis først et kaliumsalt af denne, og syren udfældes ved tilsætning af saltsyre og afkøling.

Opfindelsen skal herefter beskrives nærmere under henvisning til følgende eksempel.

EKSEMPELa) Natrium-3-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-3-methyl-oxirancarboxylat (III).

5 10,8 g natrium (0,470 mol) sattes på én gang til 300 ml isopropanol i en trehalset 500 ml's kolbe, og blandingen tilbagesvales, indtil alt natrium var gået i opløsning. Isopropanolen afdestilleredes derpå, indtil kolbetemperaturen var nået op på 105°C (155 ml var da afdestilleret). Blanding afkøledes, og 60 ml dimethylformamid tilsattes. Den herved dannede suspension afkøledes til 10°C, og 10 60 g (0,30 mol) 1-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-ethanon tilsattes på én gang. Efter 5 min. omrøring tilsattes 63 g (0,51 mol) ethyl chloracetat dråbevis under kraftig omrøring i løbet af en time. Efter yderligere 15 min. afdestilleredes isopropanol under vakuum (105 mm Hg), 15 indtil kolbetemperaturen var nået op på 90°C (130 ml opsamledes). Destillationsresten inddampedes til tørhed under vakuum (10 mm Hg) til en endelig kolbetemperatur på 120°C (70 ml opsamledes). 100 ml methanol sattes til restolien efterfulgt af en forsigtig tilsætning af 20 g (0,50 mol) natriumhydroxid i 20 ml vand. Den herved opnåede 20 suspension tilbagesvales under omrøring i 15 min. og anvendtes direkte ved efterfølgende omsætning.

b) 2-(6'-methoxy-2'-naphthyl) propionaldehyd (IV).

25 Til den under a) omtalte suspension af III i vandig methanol sattes 100 ml vand, og methanolen afdestilleredes, indtil kolbetemperaturen var nået op på 100°C (135 ml opsamledes). Den opnåede vandige suspension afkøledes til 80°C, og 15 ml (0,18 mol) saltsyre tilsattes dråbevis for at nedsætte pH-værdien fra 11 til 8. Den opnåede blanding tilbagesvales under omrøring i 5 timer og afkøledes derpå til 80°C. 150 ml toluen tilsattes, og de opnåede to faser 30 adskiltes. Toluenefasen vaskedes to gange med 50 ml vand og anvendtes derpå direkte ved efterfølgende omsætning.

c) 2-(6'-methoxy-2'-naphthyl) acetonitril (VI).

35 Til den under b) omtalte opløsning af IV (ca. 0,28 mol) i 150 ml toluen sattes 21 g (0,30 mol) hydroxylaminhydrochlorid og 30 g (0,30 mol) af en 40%'s vandig natriumhydroxidopløsning. Der indtrådte herved en exoterm reaktion, og temperaturen steg til 50°C. Den opnåede suspension omrørtes i 1 time og tørredes derpå ved

azeotrop destillation af 36 ml vand. Opløsningen afkøledes til 70°C, og 30 g (0,30 mol) eddikesyreanhydrid tilsattes. Den herved iværksatte reaktion var svagt exoterm. Opløsningen tilbagesvales i 4 timer og afkøledes derpå til 50°C, hvorpå 100 ml vand tilsattes. Den vandige fase fraskiltes, og toluenfasen inddampedes til tørhed under dannelsen af 58 g (0,27 mol) af forbindelsen VI i form af en brun olie, som langsomt krystalliserer.

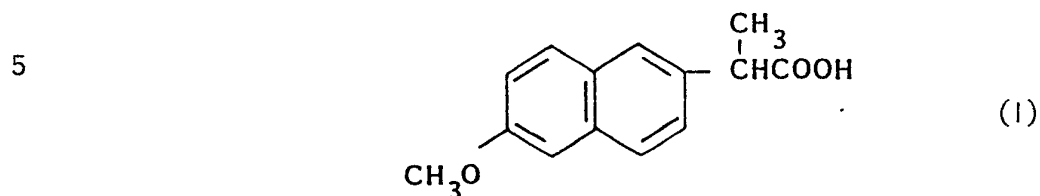
d) ± 2-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-propionsyre (I).

58 g (0,27 mol) af urensset VI opløstes i 135 ml vandig ethanol, og 60 g (0,90 mol) af 85%^s kaliumhydroxidpellets tilsattes i små portioner. Blandingen tilbagesvales natten over. 100 ml vand tilsattes, og methanolen afdestilleredes, indtil kolbetemperaturen var nået op på 105°C (120 ml opsamledes). 150 ml vand tilsattes, og den vandige opløsning af det dannede kaliumsalt vaskedes to gange med 50 ml chloroform. Den vandige fase omrørtes under vakuum, indtil trykket var faldet til 20 mm Hg. 75 ml (0,90 mol) saltsyre tilsattes, og det udfældede produkt frafiltreredes og vaskedes to gange med 100 ml vand. Ved omkrystallisation fra en 60%^s vandig ethanolopløsning opnåedes 45,5 g af I som lysegule krystaller, smp. 151-153°C.

Udbytte: 66% i forhold til 1-(6'-methoxy-2'-naphthyl)ethanon.

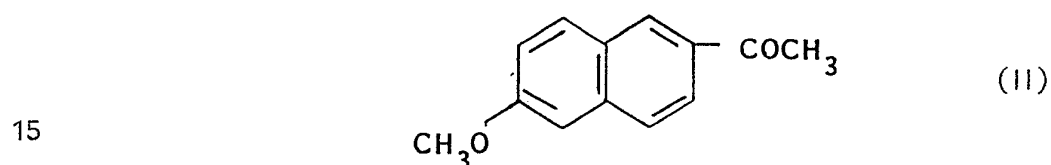
P a t e n t k r a v

Fremgangsmåde til fremstilling af 2-(6'-methoxy-2'-naphthyl) propionsyre med formlen:

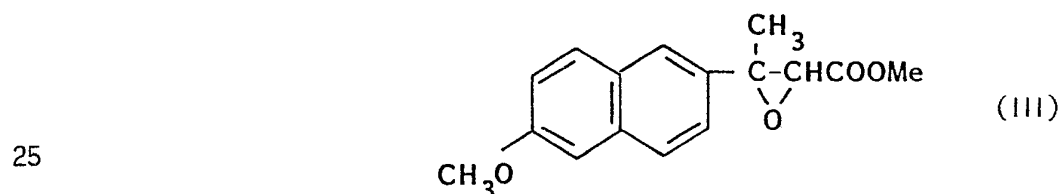


10 samt pharmaceutisk acceptable salte eller estere heraf, k e n d e -
t e g n e t v e d ,

a) at 1-(6'-methoxy-2'-naphthyl) ethanon med formlen

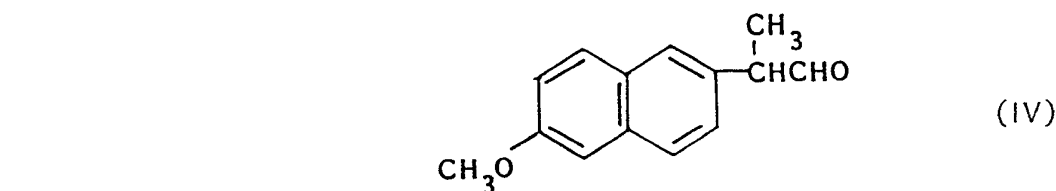


20 omsættes med en forbindelse med formlen XCH_2COOR^1 , hvor X betegner halogen og R^1 en C_1 - C_6 -alkylgruppe, i nærværelse af et alkoholat med formlen R^2OMe , hvor R^2 betegner en C_1 - C_6 -alkylgruppe og Me et alkalimetall, til dannelselse af et 3-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-3-methyloxirancarboxylat med formlen

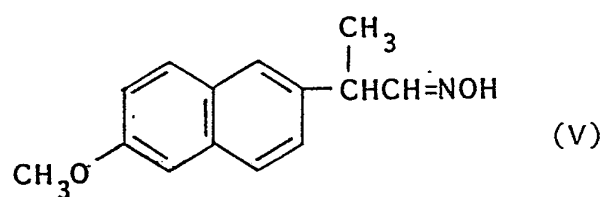


hvor Me har den ovenfor angivne betydning,

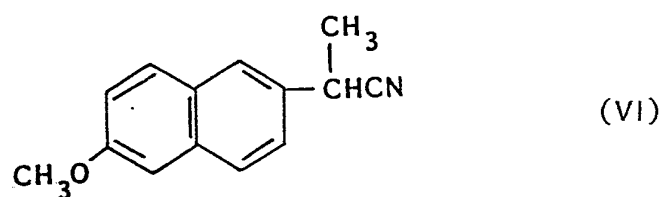
30 b) at forbindelsen med formlen III tilsættes syre og opvarmes til dannelselse af 2-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-propionaldehyd med formlen



c) at forbindelsen med formlen IV omsættes med hydroxylamin til dannelselse af en forbindelse med formlen



- d) at forbindelsen med formlen V under opvarmning omsættes med et syreanhydrid til dannelse af 2-(6'-methoxy-2'-naphthyl) acetonitril med formlen



- e) at forbindelsen med formlen VI hydrolyseres til dannelse af en forbindelse med formlen I, og at sidstnævnte eventuelt omdannes til et pharmaceutisk accepterbart salt eller en pharmaceutisk accepterbar ester heraf.

Fremdragne publikationer:

DK ansøgning nr. 1474/82
US patent nr. 3994968.