

5773



28

ONCA
CLAS. C 07
SUBCLAS. e
A 61
K

Nº 382.195.

382195

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

PATENTE DE INVENCIÓN

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA, Panama

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR EL

ACIDO 2-(6-METOXI-2-NAFTIL)PROPIONICO.

Prioridad: Patente estadounidense. n. 853.481 del 27.8.69.

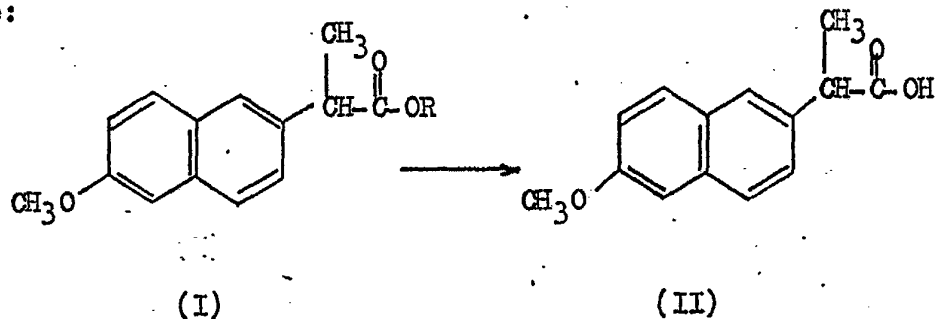
MGS.-

382195



1 Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

En particular el método objeto de esta invención consiste en calentar un éster del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico en agua, bajo presión, a una temperatura y por un tiempo suficientes para efectuar la hidrólisis del éster. Este proceso se puede representar por la ecuación siguiente:



15 En las fórmulas anteriores, R representa un grupo alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, alquenilo o similares.

El término "alquilo" se refiere a grupos alquilo primarios, secundarios y terciarios de cadena lineal y ramificada, preferiblemente que tengan hasta 24 carbonos. Ejemplos de grupos alquilo adecuados son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, n-hexilo, n-decilo, n-dodecilo, etc. El término "cicloalquilo" se refiere a grupos cíclicos hidrocarbonados y grupos cíclicos hidrocarbonados sustituidos teniendo de preferencia de 3 a 8 carbonos tales como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc. El término "arilo" se refiere a grupos fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo sustituidos y no sustituidos tales como fenilo, p-tolilo, p-fluorofenilo, p-clorofenilo, p-hidroxifenilo, p-metoxifenilo, p-nitrofenilo, p-metilfenilo, los correspondientes o- y m-isómeros, y grupos naftilo,



382195

1 antrilo y fenantrilo sustituidos y no sustituidos en una o
más posiciones con grupos alquilo, hidróxi, alcoxi, nitro
o halógeno. El término "aralquilo" se refiere a grupos al-
quilo sustituidos con uno o más grupos arilo y teniendo de
5 preferencia hasta 10 carbonos tales como bencilo, feniletio-
lo, etc. El término "alquenilo" se refiere a grupos alquilo
como se definió previamente conteniendo insaturación en una
o más posiciones.

10 En la práctica, este método consiste en calentar
una solución acuosa de los compuestos de Fórmula I (sin
agregar ácido o base) a temperaturas elevadas hasta que ocu-
rre la hidrólisis, y separar el compuesto de Fórmula II de
la solución. Es preferible calentar la solución a una tempe-
ratura de 160° a 250°C bajo presión (tal como en un auto-
15 clave) hasta que ocurre la hidrólisis, usualmente por un
período comprendido entre 1 a 48 horas. Luego se separa el
ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico de la solución por
procedimientos convencionales tales como por extracción con
un disolvente orgánico como éter, cristalización o precipi-
tación seguida de separación física o cromatografía, o por
20 combinación de dichos procedimientos.

25 El producto preferido es el ácido d 2-(6-metoxi-2-
naftil)propiónico. Para obtener este producto, la resolu-
ción óptica del compuesto de Fórmula II puede lograrse por
degradación biológica selectiva o por preparación de las
sales diastereoisoméricas del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-
propiónico con una amina básica resuelta, ópticamente acti-
va tal como la cinconidina y luego separando las sales dias-
tereoisoméricas así formadas por cristalización fracciona-
30 da. Las sales diastereoisoméricas separadas se hidrolizan

382195

29



1 entonces con ácido para dar el respectivo ácido d 2-(6-meto
xi-2-naftil)propiónico. Alternativamente, la separación del
precursor a los compuestos de Fórmula I tales como el ácido
2-(6-hidroxi-2-naftil)propiónico puede lograrse como se des-
5 cribió anteriormente (por ejemplo usando la cinchonidina),
en dicho caso los compuestos de Fórmula I podrían ser éste-
res del d-isómero preferido.

Los compuestos de Fórmula I y métodos para su prepa-
ración se han descrito previamente en anteriores sollicitu-
des de patente de esta misma sociedad. Uno de dichos proce-
10 dimientos consiste en hacer reaccionar el conocido 2-(6-me-
toxi-2-naftil)propionaldehido con clorhidrato de hidroxilami-
na para formar la correspondiente 2-(6-metoxi-2-naftil)pro-
pionaldoxima que se convierte por calentamiento en el corres-
pondiente 2-(6-metoxi-2-naftil)propionitrilo. La hidrólisis
15 del nitrilo con una solución al 20 % en peso de bromuro de
hidrógeno en ácido acético a reflujo durante 24 horas da el
ácido 2-(6-hidroxi-2-naftil)propiónico que por tratamiento
con un reactivo de metilación, tal como halogenuros de me-
20 tilo, sulfato de dimetilo, arilsulfonatos de metilo y aral-
quilsulfonatos de metilo produce el compuesto de Fórmula I,
(R = CH₃). Alternativamente el ácido 2-(6-hidroxi-2-naftil)-
propiónico puede esterificarse con un compuesto de la fórmu-
la RCl, donde R es como se definió anteriormente en un di-
solvente adecuado tal como la dimetilformamida en presencia
25 de un carbonato alcalino tal como carbonato de litio, y los
ésteres obtenidos esterificarse entonces en C-6 por reacción
con yoduro de metilo en dimetilformamida y en presencia de
carbonato de potasio.

Los compuestos de Fórmula II poseen actividades

1
5
10
15
20
25
30



1 anti-inflamatoria, analgésica y antipirética y de acuerdo
con esto son empleados en el tratamiento de inflamación,
dolor y estados febriles en mamíferos. Por ejemplo, pueden
tratarse condiciones inflamatorias del sistema muscular es-
quelético, articulaciones esqueléticas y otros tejidos. Se-
5 gún esto, este compuesto es útil en el tratamiento de pade-
cimientos caracterizados por inflamación tales como reuma-
tismo, contusión, laceración, artritis, fracturas de huesos,
padecimientos post-traumáticos y gota.

10 Esta invención se ilustra además por los siguientes
Ejemplos específicos pero no limitantes.

EJEMPLO 1

Una mezcla de 10 g del 2-(6-metoxi-2-naftil)propio-
nato de metilo y 100 g de agua se calienta en un autoclave
a 180°C por 24 horas. La mezcla enfriada se extrae con éter,
15 y la fase etérea se evapora para dar el ácido 2-(6-metoxi-
2-naftil)propiónico.

En forma similar, pero sustituyendo el 2-(6-metoxi-
2-naftil)propionato de metilo por el 2-(6-metoxi-2-naftil)-
propionato de etilo, n-propilo, isopropilo o fenilo, se ob-
tiene en cada caso el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.
20

EJEMPLO 2

Una solución del ácido dl 2-(6-metoxi-2-naftil)pro-
piónico en metanol se prepara disolviendo 230 g del produc-
to del Ejemplo 1 en 4,6 l de metanol caliente. La solución
resultante se lleva a ebullición hasta turbidez; después se
25 agrega suficiente metanol para hacer nuevamente clara la
solución. Esta solución caliente se agrega a una solución
de 296 g de cinconidina en 7,4 l de metanol calentado apro-
ximadamente a 60°C. Las soluciones se combinan agitando, y
30

382195



1 la mezcla combinada se deja entonces que adquiriera la tempe-
ratura ambiente en un periodo de 2 horas. Después de que la
mezcla reaccionante ha adquirido la temperatura ambiente,
se agita por un tiempo adicional de 2 horas y luego se fil-
5 tra. Los sólidos filtrados se lavan con varias porciones de
metanol frío y secan.

Se agregan 100 g de cristales de sal de cinchonidina
a una mezcla agitada de 600 ml de acetato de etilo y 450 ml
de una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N. Después de
10 que la mezcla ha sido agitada durante 2 horas, se separa la
capa de acetato de etilo y lava con agua a neutralidad, se
seca sobre sulfato de sodio y se evapora para dar el ácido
d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita
15 deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar el ácido 2-(6-
metoxi-2-naftil)propiónico que consiste en:
a) calentar una solución acuosa del éster del ácido 2-(6-
20 metoxi-2-naftil)propiónico, ya sea en forma racémica o
como isómero d, a una temperatura de 160° a 250°C, bajo
presión hasta que ocurre la hidrólisis del grupo éster, y
b) separar de la solución el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)pro-
piónico, y resolver la mezcla racémica para obtener el áci-
do d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindica-
ción anterior donde el éster del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-
propiónico es el éster metílico del ácido 2-(6-metoxi-2-
naftil)propiónico.

3. Se reivindica por último como objeto sobre el
30 que ha de recaer la patente de invención que se solicita:

[Handwritten signature]

75

-7 382195

29



1

UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR EL ACIDO 2-(6-METOXI-2-NAF
TIL)PROPIONICO.

5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta siete páginas meca
nografiadas.

Madrid, 27 julio 1.970

BERNARDO UNGRIA

p.p.

10

15

20

25

30