



29

410141

Int. Cl.: C07C/A61K

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA, Panamá,

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR EL  
ACIDO 2-(6-METOXI-2-NAFTIL)PROPIONICO.

Prioridad: Patente estadounidense n. 862.469 del 30.9.69.

(Como divisional de la solicitud de patente 382.195).



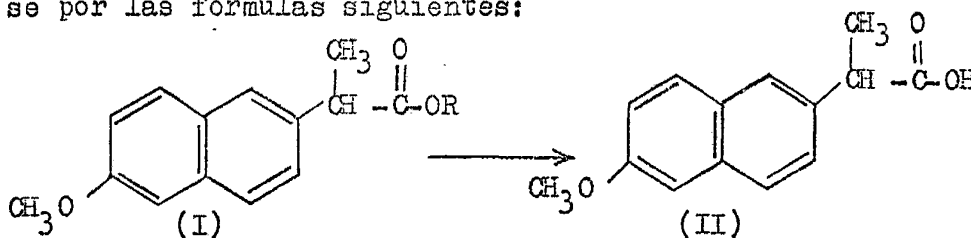
1 La presente solicitud es una división de nuestra so-  
licitud de patente nº 382.195, presentada el 27 de Julio de  
1970.

5 Esta invención se refiere a un procedimiento para pre-  
parar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

En particular, esta invención se refiere a un proce-  
dimiento para preparar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propio-  
nico que consiste en calentar una solución de un 2-(6-metoxi-  
10 2-naftil)propionato de alquilo, aralquilo o alquenilo y un  
bromuro o yoduro de amonio cuaternario o metálico soluble en  
un disolvente inerte a una temperatura de por lo menos 100°C  
hasta que ocurre la halogenolisis, teniendo cada uno de los  
grupos alquilo, aralquilo y alquenilo hasta 12 carbonos; aci-  
dular la mezcla reaccionante y separar el ácido 2-(6-metoxi-  
15 2-naftil)propiónico de dicha mezcla reaccionante.

Preferiblemente, el producto que es una mezcla dl  
se resuelve o se usa como material de partida un éster del  
ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico obteniéndose como  
producto final el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

20 El procedimiento de esta invención puede representar-  
se por las fórmulas siguientes:



25 En las fórmulas anteriores, R es un grupo alquilo, aralqui-  
lo o un alquenilo teniendo hasta 12 átomos de carbono.

El término "alquilo" incluye grupos alquilo prima-  
rios, secundarios y terciarios de configuración de cadena  
lineal o ramificada, teniendo preferiblemente hasta 12 car-  
30



1 bonos. Ejemplos son metilo, etilo, propilo, isopropilo,  
n-butilo, n-hexilo, n-decilo, n-dodecilo, etc. El término  
"alqueno" se refiere a los grupos alquilo, como se definió  
previamente conteniendo insaturación en una o más posi-  
5 ciones. El término "aralquilo" se refiere a los grupos al-  
quilo sustituidos por uno o más grupos arilo y tienen de  
preferencia hasta 12 átomos de carbono. El término "arilo"  
se refiere a grupos fenilo y naftilo sustituidos y no sus-  
tituidos tales como fenilo, p-tolilo, p-fluorfenilo, p-clo-  
10 rofenilo, p-hidroxifenilo, p-metoxifenilo, p-nitrofenilo,  
p-metilfenilo, los correspondientes isómeros o- y m- y gru-  
pos naftilo sustituidos o no sustituidos en una o más posi-  
ciones por grupos alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro o halóge-  
no. Los grupos aralquilo adecuados incluyen: bencilo, fenil-  
15 etilo, fenilpropilo y similares.

Los compuestos de Fórmula I se calientan en una so-  
lución de un bromuro o yoduro de amonio cuaternario o metá-  
lico soluble en un disolvente apropiado para lograr la halo-  
genolisis.

20 El bromuro o cloruro de amonio cuaternario o metáli-  
co soluble usado no es crítico. Ejemplos de haluros metáli-  
cos adecuados incluyen bromuros y yoduros de litio, sodio,  
potasio, calcio, magnesio, bario, zinc, níquel y cúpricos.  
Los bromuros o yoduros de amonio cuaternarios incluyen los  
25 bromuros y yoduros de dialquilaminas y trialquilaminas cua-  
ternarias y similares donde los grupos alquilo pueden tener  
un total hasta de 24 carbonos. Preferiblemente, está presen-  
te en la mezcla reaccionante por lo menos un equivalente mo-  
lar del haluro.

30 Se puede usar cualquier disolvente inerte al haluro



41014129

1 y en el cual es soluble el haluro metálico. Los disolventes  
adecuados incluyen dimetilformamida, dimetilacetamida, etil-  
englicol, colidina, piridina, agua, etc.

5 Es preferible calentar la solución a una temperatu-  
ra de 100°C al punto de ebullición de la mezcla reaccionan-  
te. El tiempo de reacción requerido para que ocurra la halo-  
genolisis depende de la temperatura de reacción, siendo  
usualmente suficientes tiempos de 1 a 48 horas.

10 La mezcla reaccionante se acidula después con un  
ácido orgánico o inorgánico tal como el ácido acético, ácido  
trifluoracético, ácido p-toluensulfónico, ácido sulfúrico,  
ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, áci-  
do fosfórico, etc.

15 Se separa entonces el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-  
propiónico de la mezcla reaccionante por técnicas convencio-  
nales. Por ejemplo, la mezcla reaccionante se puede extraer  
con éter y evaporar a sequedad la fase etérea para dar el  
compuesto de Fórmula II.

20 El producto preferido es el ácido d 2-(6-metoxi-2-  
naftil)propiónico. Para obtener este producto la resolución  
óptica de los compuestos de Fórmula II puede lograrse por  
degradación biológica selectiva o por preparación de las sa-  
les diastereoisoméricas del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)pro-  
piónico con una amina básica resuelta, ópticamente activa  
25 como la cinconidina y separando después los diastereoisóme-  
ros así formados por cristalización fraccionada. Las sales  
diastereoisoméricas separadas son ácido-hidrolizadas para  
dar el respectivo ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.  
Alternativamente, la separación de un precursor a los com-  
puestos de Fórmula I como el ácido 2-(6-hidroxi-2-naftil)-  
30

410141



1 propiónico puede lograrse como se describió anteriormente  
(por ejemplo usando cinconidina); en tal caso los compuestos  
de Fórmula I podrían ser ésteres del isómero d preferido.

5 Los compuestos de Fórmula I y métodos para su pre-  
paración han sido descritos previamente en anteriores soli-  
citudes de patente de esta misma sociedad. Uno de dichos  
procesos consiste en hacer reaccionar el conocido 2-(6-meto-  
xi-2-naftil)propionaldehido con clorhidrato de hidroxilamina  
para formar la correspondiente 2-(6-metoxi-2-naftil)propio-  
10 naldoxima, que se convierte por calentamiento al correspon-  
diente 2-(6-metoxi-2-naftil)propionitrilo. La hidrólisis  
del nitrilo con una solución de ácido bromhídrico al 20 %  
en peso en ácido acético a reflujo durante 24 horas da el  
ácido 2-(6-hidroxi-2-naftil)propiónico.

15 El ácido 2-(6-hidroxi-2-naftil)propiónico puede es-  
terificarse entonces con un compuesto que tenga la Fórmu-  
la RCl, donde R es como se definió previamente en un disol-  
vente adecuado tal como la dimetilformamida conteniendo un  
compuesto alcalino como carbonato de litio. El éster puede  
20 hacerse reaccionar después con yoduro de metilo en dimetil-  
formamida en presencia de carbonato de potasio para dar los  
correspondientes 2-(6-metoxi-2-naftil)propionatos de Fórmu-  
mula I.

25 Los compuestos de Fórmula II exhiben actividades  
anti-inflamatoria, analgésica y antipirética y de acuerdo  
con esto se emplean en el tratamiento de inflamación, dolor,  
y estados febriles en mamíferos. Por ejemplo pueden ser tra-  
tados padecimientos inflamatorios del sistema esquelético  
muscular, de articulaciones esqueléticas y de tejidos. Por  
30 lo tanto, este compuesto es útil en el tratamiento de pade-

410141



1        cimientos caracterizados por inflamación tal como reumatis-  
mo, contusión, laceración, artritis, fracturas de huesos,  
estados post-traumáticos y gota.

5        Los siguientes ejemplos ilustran nuestro invento  
pero no tienen el objeto de limitar su alcance.

EJEMPLO 1

10        Una solución de 10 g de 2-(6-metoxi-2-naftil)pro-  
pionato de metilo en 50 ml de dimetilformamida conteniendo  
5 g de yoduro de litio anhidro se calienta a reflujo duran-  
te 12 horas.

15        Se agrega a la mezcla un exceso de ácido clorhídri-  
co diluído y luego se extrae con éter. La fase etérea se  
evapora a sequedad para dar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-  
propiónico.

20        En forma similar pero sustituyendo el yoduro de li-  
tio por bromuro de litio, yoduro de sodio, bromuro de bario  
o por otros bromuros o yoduros metálicos o por bromuros o  
yoduros de amonio cuaternario, se obtiene en cada caso el  
ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

EJEMPLO 2

25        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 mantiene a ebullición hasta turbidez; después  
se agrega suficiente metanol para hacer nuevamente clara  
la solución. Esta solución caliente se agrega a una solu-  
ción de 296 g de cinconidina en 7,4 l de metanol calentado  
a aproximadamente 60°. Las soluciones se combinan con agita-  
ción, y la mezcla combinada se deja que alcance la tempera-  
30        tura ambiente en un periodo de 2 horas. Cuando la mezcla

41014129



1 ha alcanzado la temperatura ambiente se agita durante 2 ho-  
ras más y luego se filtra. Los sólidos filtrados se lavan  
con varias porciones de metanol frío y se secan.

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

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar el ácido 2-(6-  
15 metoxi-2-naftil)propiónico que consiste en:

- a) calentar una solución de un 2-(6-metoxi-2-naftil)propio-  
nato de alquilo, aralquilo o alquenilo ya sea en forma  
racémica o como isómero d y un bromuro o yoduro metáli-  
co soluble o un bromuro o yoduro de amonio cuaternario  
20 en un disolvente inerte a una temperatura de por lo me-  
nos 100°C hasta que ocurre la halogenolisis, teniendo los  
grupos alquilo, aralquilo y alquenilo hasta 12 carbonos;  
b) acidular la mezcla reaccionante y separar el ácido 2-(6-  
metoxi-2-naftil)propiónico, y  
25 c) resolver la mezcla racémica para obtener el ácido d 2-(6-  
metoxi-2-naftil)propiónico.

30 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindica-  
ción anterior, en que se usa el 2-(6-metoxi-2-naftil)propio-  
nato de metilo como materia prima y yoduro de litio como  
reactivo.

-8-  
410141

29



1

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR EL ACIDO 2-(6-METOXI-2-NAFTIL)PROPIONICO.

5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de ocho páginas mecanografiadas.

Madrid, 29 diciembre 1.972

BERNARDO UNGRIA

p.p.

10

15

20

25

30