



29

410142

Int. Cl.:	C07C/A61K

410142

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA, Panama,

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DEL ACIDO 2-(6-METOXI-2-NAFTIL)PROPIO
NICO.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 862.488 del 30.9.69

(Como divisional de la solicitud de patente
n.º 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
la preparación del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

10

El procedimiento de esta invención para la prepara-
ción del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico consiste en
calentar un 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato de alquilo o al-
quilo sustituido desde 200°C a 400°C hasta que se forma el
ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico, donde el grupo alquilo
o alquilo sustituido se puede representar por la fórmula:



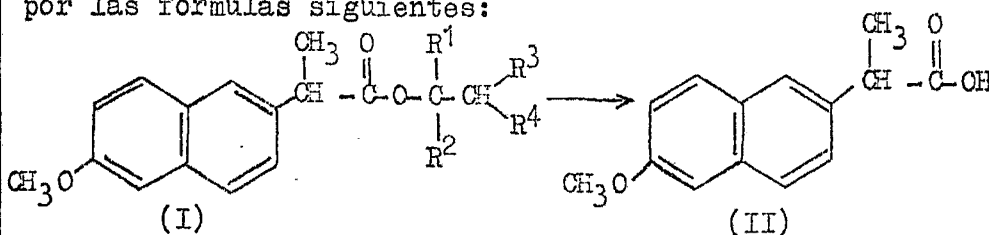
15

donde cada uno de R¹, R² y R⁴ es hidrógeno, alquilo, alque-
nilo, fenilo o fenilo sustituido; y R³ es hidrógeno, alquilo,
alquenoilo, fenilo, fenilo sustituido o un grupo acilo hidro-
carbonado. De preferencia el producto se resuelve para obte-
ner como producto final el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)pro-
piónico.

20

El proceso de esta invención puede representarse
por las fórmulas siguientes:

25



En las fórmulas anteriores, R¹, R², R³ y R⁴ son como ya se
definió.

30

El término "alquilo" incluye grupos alquilo prima-
rios, secundarios y terciarios de configuración de cadena

410142



1 lineal y ramificada, teniendo de preferencia hasta 24 car-
bonos. Ejemplos son metilo, etilo, propilo, isopropilo,
n-butilo, n-hexilo, n-decilo, n-dodecilo, etc. El término
"alquenilo" se refiere a grupos alquilo teniendo una o más
5 posiciones de insaturación. El término "fenilo sustituido"
se refiere a grupos fenilo que están sustituidos en una o
más posiciones por grupos alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro
o halógeno. El término "grupos acilo hidrocarbonados" inclu-
ye grupos que pueden representarse por la fórmula

10



15

donde R^5 es un alquilo, fenilo, fenilo sustituido o un gru-
po aralquilo. El término "aralquilo" se refiere a grupos
alquilo sustituidos por un grupo fenilo sustituido o no sus-
tituido teniendo preferiblemente hasta 10 carbonos tales
como bencilo, p-metilbencilo, feniletilo, fenilpropilo y
similares.

20

El procedimiento de esta invención consiste en ca-
lentar los compuestos de Fórmula I a una temperatura desde
aproximadamente 200° a 400°C hasta que se forman los com-
puestos de Fórmula II.

25

Es preferible llevar a cabo la operación de calen-
tamiento en ausencia de un disolvente. Sin embargo, pueden
usarse disolventes inertes tales como disolventes hidrocar-
bonados, aunque las condiciones de reacción podrían requere-
rir con la mayoría de sistemas de disolventes, que la reac-
ción se efectúe bajo presión. El tiempo de calentamiento
no es crítico siendo usualmente suficientes tiempos de
5 segundos a 4 horas o mayores.

30

Cuando los compuestos de Fórmula I tienen grupos

410142²⁹



1 acilo de peso molecular más bajo y la reacción se lleva a
cabo hasta completarla sin presión externa, el producto se
obtiene en forma casi pura puesto que los productos secun-
darios se volatilizan de la mezcla reaccionante. Sin embar-
5 go, si los grupos acilo tienen pesos moleculares mayores
(y los productos secundarios de la reacción tienen presiones
de vapor inferiores), la reacción se suspende antes de ter-
minarla, o la reacción se lleva a cabo bajo presión en un
disolvente volátil, separando de preferencia el compuesto
10 de Fórmula II de la mezcla reaccionante. Son apropiados los
procedimientos de separación convencionales tales como la
extracción, cromatografía, precipitación, cristalización y
combinaciones de estos procedimientos. Por ejemplo la mez-
cla reaccionante se puede diluir con agua y extraer con
15 éter, evaporar a sequedad la fase etérea y cristalizar o
cromatografiar el residuo para dar el compuesto de Fórmu-
la II.

El producto preferido es el ácido d 2-(6-metoxi-2-
naftil)propiónico. Para obtener este producto, la resolu-
20 ción óptica de los compuestos 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 fraccionada.
25 Las sales diastereoisoméricas separadas se hidrolizan con
ácido para dar el respectivo ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)-
propiónico.

Los compuestos de Fórmula I y los métodos para su
30 preparación han sido descritos previamente en anteriores

410142



1 solicitudes de patente de esta misma sociedad. Uno de di-
chos métodos implica la reacción del 2-metoxinaftaleno con
cloruro de acetilo en nitrobenceno y en presencia de aproxi-
madamente 3 equivalentes molares de cloruro de aluminio pa-
5 ra dar el correspondiente derivado 2-acetil-6-metoxinafta-
leno. El derivado resultante se calienta con morfolina en
presencia de azufre a 150°C y el producto resultante se ca-
lienta a reflujo con ácido clorhídrico concentrado para dar
el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)acético. Este se puede hacer
10 reaccionar con un alcohol correspondiente al grupo alquilo
o alquilo sustituido de Fórmula (A) tal como terc-butanol
o feniletanol en piridina en presencia de cloruro de tosilo
para dar los correspondientes ésteres del ácido 2-(6-metoxi-
2-naftil)acético. Los últimos se hacen reaccionar con yodu-
15 ro de metilo e hidruro de sodio en un disolvente adecuado
tal como el dimetoxietano para dar los correspondientes és-
teres del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico de Fórmu-
la I.

Los compuestos de Fórmula II exhiben actividades
20 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
tratados los padecimientos inflamatorios del sistema esquelé-
tico muscular, de las articulaciones esqueléticas y de otros
25 tejidos. Por lo tanto, este compuesto es útil en el trata-
miento de padecimientos caracterizados por inflamación ta-
les como reumatismo, contusión, laceración, artritis, frac-
turas de huesos, estados post-traumáticos y gota.

PREPARACION

30 Una solución de 10 g del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-

410142



1 acético en 50 ml de piridina se trata con 9 g de cloruro
de tosilo seguido de 3 ml de terc-butanol. Después de 24 ho
ras a 20°C la mezcla se diluye con agua, y el producto se
extrae con éter. La fase etérea se lava con ácido clorhídri-
5 co diluído, agua y se evapora a sequedad. El 6-metoxi-2-
naftil-acetato de terc-butilo resultante se metila por tra-
tamiento con un equivalente molar de yoduro de metilo y un
equivalente de hidruro de sodio en 50 ml de dimetoxietano
a 20°C por 12 horas. La mezcla se diluye con éter, lava y
10 evapora a sequedad.

Los siguientes ejemplos específicos sirven para
ilustrar nuestro invento pero no tienen el objeto de limi-
tar su alcance.

EJEMPLO 1

15 Se calienta el 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato de
terc-butilo a 260°C durante 30 minutos, para dar el ácido
2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

En la misma forma, calentando el 2-(6-metoxi-2-
naftil)propionato de β -feniletilo a 350° durante 30 minutos
20 se obtiene también el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

EJEMPLO 2

Una solución del ácido dl 2-(6-metoxi-2-naftil)pro-
piónico en metanol es preparada disolviendo 230 g del pro-
ducto del Ejemplo 1 en 4,6 l de metanol caliente. La solu-
ción resultante se mantiene a ebullición hasta turbidez, lug
25 go se 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 a
aproximadamente 60°C. Las soluciones se combinan bajo agita-
ción y la mezcla combinada se deja después alcanzar la tem-
30

41014229



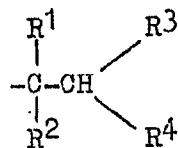
1 temperatura ambiente en un periodo de 2 horas. Cuando la mez-
cla reaccionante ha alcanzado la temperatura ambiente, se
agita durante 2 horas más y luego se filtra. Los sólidos
filtrados se lavan con varias porciones de metanol frío y
5 secan.

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 ácido clorhídrico acuoso 2 N. Cuando la mezcla ha sido
agitada por 2 horas, se separa la capa de acetato de etilo
10 y se lava con agua a neutralidad, se seca sobre 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:

15 REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación del ácido
2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico que consiste en calentar
un 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato de alquilo o alquilo sus-
tituído, donde el grupo alquilo o alquilo sustituído puede
representarse por la fórmula



25 donde cada uno de R¹, R² y R⁴ es hidrógeno, alquilo, alque-
nilo, fenilo o fenilo sustituído y R³ es hidrógeno, alquilo,
alquenoilo, fenilo, fenilo sustituído o un grupo acilo hidro-
carbonado, a temperatura comprendida entre aproximadamente
200° y 400°C hasta que se forma el ácido 2-(6-metoxi-2-
naftil)propiónico, y resolver el ácido así obtenido para
30 obtener el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

M/E

410142



1 2. El procedimiento de la Reivindicación 1 donde
el 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato es el 2-(6-metoxi-2-
naftil)propionato de terc-butilo.

5 3. El procedimiento de la Reivindicación 1 donde
el 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato es el 2-(6-metoxi-2-
naftil)propionato de β -feniletilo.

4. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de
las reivindicaciones anteriores en el que el calentamiento
se efectúa en ausencia de disolventes.

10 5. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la patente de invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL ACIDO 2-(6-METOXI-
2-NAFTIL)PROPIONICO.

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

Madrid, 29 diciembre 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.P.

20

25

30