



Int. Cl.: C07C/A61K

410143

410143

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 PREPARAR EL ACI
DO 2-(6-METOXI-2-NAFTIL)PROPIONICO.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 862.489 del 30.9.69.

(Como divisional de la solicitud de patente n.º 382.195).

410143



1

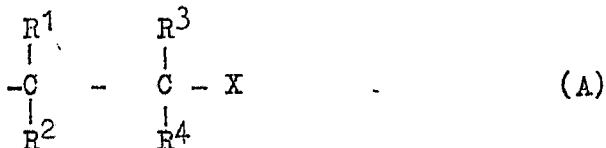
La presente solicitud es una división de nuestra solicitud de patente nº 382.195, presentada el 27 de Julio de 1970.

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

5

El procedimiento de esta invención para preparar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico consiste primero en tratar un 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato de β-haloalquilo con un metal seleccionado del grupo que consiste en un metal alcalino, metal alcalino-térreo, estaño, aluminio, hierro, una amalgama mercuríca de uno o más de los metales anteriores y un par zinc-cobre en un disolvente orgánico en el que sea soluble el haluro metálico respectivo. El grupo β-haloalquilo se puede representar por la fórmula:

10



15

donde cada uno de R¹ y R² es hidrógeno, alquilo teniendo hasta 12 carbonos, fenilo o fenilo sustituido por un alquilo de hasta 10 carbonos; cada una de R³ y R⁴ es hidrógeno, alquilo teniendo hasta 12 carbonos, fenilo, fenilo sustituido por un grupo alquilo teniendo hasta 10 carbonos, cloro, bromo o yodo; y X es cloro, bromo o yodo.

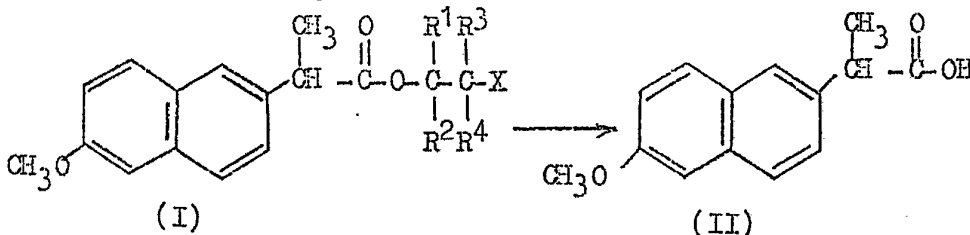
20

Después se agrega a la mezcla reaccionante una cantidad de un ácido suficiente para acidularla, y se separa de la mezcla reaccionante el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico. Preferiblemente, el producto se resuelve para dar como producto final el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

25

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

30



410143



1 En las fórmulas anteriores, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y X son como ya se definió.

5 El término "alquilo" incluye grupos alquilo primarios, secundarios y terciarios de configuración de cadena lineal o ramificada, teniendo de preferencia hasta 12 átomos de carbono. Ejemplos son metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, n-hexilo, n-decilo y similares. El término "fenilalquil sustituido" se refiere a grupos fenilo de hasta 10 carbonos los cuales están sustituidos por uno o más grupos alquilo en la posición orto, meta o para, tales como toliilo, xililo, p-etilfenilo, etc.

10 En el procedimiento de esta invención los compuestos de Fórmula I se tratan con ciertos metales que se encuentran encima del hidrógeno en la escala de fuerzas electromotrices en un disolvente en el que el haluro metálico correspondiente tiene alguna solubilidad. Si el disolvente es ácido, se forman directamente los compuestos de Fórmula II. Si el sistema disolvente es neutro o básico se forman las correspondientes sales de metales de Fórmula II y la acidulación es necesaria para liberar el ácido. La cláusula "agregar a la mezcla reaccionante una cantidad de un ácido suficiente para acidularla" incluye situaciones que resultan cuando el disolvente es inicialmente ácido y no es necesario agregar una cantidad de ácido para acidularlo, así como situaciones que requieren acidulación. Los compuestos de Fórmula II se separan después del sistema disolvente.

25 Metales adecuados para usar en el procedimiento de esta invención son los metales alcalinos tales como litio, sodio y potasio; los metales alcalino-térreos tales como magnesio y calcio; estaño, aluminio, hierro, amalgamas de

30

410143



1 mercurio y metales alcalinos, metales alcalino-térreos,
estaño, aluminio, hierro y similares; y pares zinc-cobre.

Se puede usar cualquier disolvente en el que el halu-
ro metálico formado a partir del metal seleccionado y el ha-
5 luro X de Fórmula I tiene alguna solubilidad. Es suficiente
una ligera solubilidad. Disolventes adecuados son los alca-
noles inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol,
etc., piridina, dimetilformamida, dimetilacetamida, sulfóxi-
do de dimetilo, ácido acético, etc. El disolvente debe ser
10 orgánico.

La reacción se efectúa a una temperatura de por lo
menos 0°C, siendo suficientes usualmente temperaturas hasta
de 30°C. Se pueden usar temperaturas mayores, pero no propor-
cionan ningún beneficio particular. La reacción se efectúa
15 hasta que se obtiene el correspondiente ácido de Fórmula II
o su sal. Generalmente son suficientes tiempos de reacción
de 10 minutos a 24 horas, prefiriéndose de 1 a 12 horas.

Si el sistema disolvente en el que se efectúa la
reacción es neutro o básico, como se hizo notar anteriormen-
te, se requiere acidulación para obtener el correspondiente
20 ácido libre de Fórmula II. Se puede usar cualquier ácido or-
gánico o inorgánico que no dañe los compuestos producidos,
tal como por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido trifluoracé-
tico, ácido acético, ácido fosfórico, etc.

Los compuestos de Fórmula II se pueden separar de
25 la mezcla reaccionante por procedimientos convencionales.
Por ejemplo, la mezcla reaccionante se puede diluir con agua
y éter y filtrar. Se puede separar después la capa orgánica
y evaporar a sequedad para dar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-
30 propiónico.



410143

1 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 se puede lograr por
degradación biológica selectiva o por preparación de las
5 sales diastereoisoméricas del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-
propiónico con una amina básica resuelta ópticamente activa
tal como la cinconidina y después separar las sales diaste-
roisoméricas así formadas por cristalización fraccionada.
Las sales diastereoisoméricas separadas se hidrolizan des-
10 pués con ácido para dar el correspondiente ácido d 2-(6-me-
toxi-2-naftil)propiónico.

Los compuestos de Fórmula I y métodos para su prepa-
ración han sido descritos previamente en anteriores solici-
tudes de patentes de esta misma sociedad. Uno de dichos mé-
15 todos involucra la reacción del 2-metoxinaftaleno (un com-
puesto conocido) con cloruro de acetilo en nitrobenceno en
presencia de aproximadamente 3 equivalentes molares de clo-
ruro de aluminio para dar el 2-acetil-6-metoxinaftaleno.
Este se calienta a 150°C con morfolina en presencia de azu-
20 fre, y el producto resultante se calienta a reflujo con áci-
do clorhídrico concentrado para dar el ácido 2-(6-metoxi-2-
naftil)acético. Este se puede hacer reaccionar con el alco-
hol correspondiente al grupo β -haloalquilo de Fórmula A
tal como 2-cloroetanol, 2-bromoetanol y 2,2,2-tricloroeta-
25 nol en piridina, en presencia de cloruro de p-toluensulfo-
nilo para dar los correspondientes 2-(6-metoxi-2-naftil)-
acetatos de β -haloalquilo. Los últimos se tratan con yoduro
de metilo e hidruro de sodio en un disolvente adecuado tal
como dimetoxietano para dar los correspondientes 2-(6-metoxi-
30 2-naftil)propionatos de β -haloalquilo de Fórmula I.

410143



1 Los compuestos de Fórmula II exhiben actividades
anti-inflamatoria, analgésica y antipirética y son de acuer-
do con esto empleados en el tratamiento de inflamación, do-
lor y estados febriles en mamíferos. Por ejemplo, pueden ser
5 tratados padecimientos inflamatorios del sistema esqueléti-
co muscular, articulaciones esqueléticas y otros tejidos.
Según esto, este compuesto es útil en el tratamiento de pa-
decimientos caracterizados por inflamación tales como reuma-
tismo, contusión, laceración, artritis, fracturas de huesos,
10 padecimientos post-traumáticos y gota.

Esta invención se ilustra adicionalmente por los
siguientes ejemplos específicos pero no limitantes.

EJEMPLO 1

Una solución de 10 g del 2-(6-metoxi-2-naftil)pro-
15 pionato de β, β, β -tricloroetilo en 100 ml de ácido acético
se mezcla con 10 g de zinc en polvo y la mezcla se agita du-
rante 6 horas a 20°C. La mezcla se diluye entonces con agua
y éter, se filtra y se separa la capa orgánica y evapora a
sequedad para dar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

EJEMPLO 2

20 Repitiendo el procedimiento anterior con el 2-(6-
metoxi-2-naftil)propionato de β -cloroetilo y con el 2-(6-
metoxi-2-naftil)propionato de 2-bromoetilo, se obtiene en
cada caso el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

EJEMPLO 3

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 lleva a ebullición hasta turbidez; luego se
30 agrega suficiente metanol para hacer nuevamente clara la

410143



1 solución. Esta solución caliente se agrega a una solución de
296 g de cinconidina en 7,4 l de metanol calentado a aproxi-
madamente 60°C. Las soluciones se combinan con agitación, y
la mezcla combinada se deja entonces que alcance la tempera-
5 tura ambiente en un periodo de 2 horas. Después que la mez-
cla reaccionante ha alcanzado la temperatura ambiente se
agita durante 2 horas más y luego se filtra. Los sólidos fil-
trados se lavan con varias porciones de metanol frío y secan.

10 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 a neutralidad, se seca sobre sulfato de
15 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:

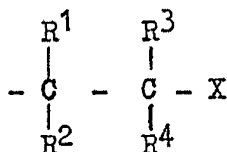
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar el ácido 2-(6-
20 metoxi-2-naftil)propiónico que consiste en:
a) tratar un 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato de β -haloalqui-
lo con un metal seleccionado del grupo que consiste en
metales alcalinos, metales alcalino-térreos, estaño,
aluminio, hierro, amalgamas mercurícas con metales alcali-
25 nos, metales alcalino-térreos, estaño, aluminio o hie-
rro o mezclas de los mismos; y pares de zinc-cobre en un
disolvente orgánico en el que sea soluble el respectivo
haluro metálico, estando representado el grupo β -haloal-
quilo por la fórmula:

410143



1
5
10
15
20
25
30



donde cada una de R¹ y R² es hidrógeno, alquilo teniendo hasta 12 carbonos, fenilo o fenilo sustituido por grupos alquilo teniendo hasta 10 carbonos; cada una de R³ y R⁴ es hidrógeno, alquilo teniendo hasta 12 carbonos, fenilo, fenilo sustituido por grupos alquilo teniendo hasta 10 carbonos, cloro, bromo o yodo; y X es cloro, bromo o yodo;

- b) agregar a la mezcla reaccionante una cantidad de un ácido suficiente para acidularla y separar de la mezcla reaccionante el ácido del 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico y
- c) resolver este ácido para dar el ácido del 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación anterior en que la reacción se efectúa a temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 30°C, por un tiempo comprendido entre 10 minutos y 24 horas.

3. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones anteriores en que el reactivo empleado en la etapa a) es polvo de zinc.

4. Se reivindica por ultimo 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.

mg

410143²⁹



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

Madrid, 29 diciembre 1.972

BERNARDO UNGRIA

P. P.

1

5

10

15

20

25

30

me