

410144



29 DIC 1975

F-22-9-75

Int. Cl. CO7C/A61K

410144

# 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)PROPIÓNICO.

Prioridad: Patentes estadounidenses nº 862.467 del 30.9.69  
862.468 30.9.69

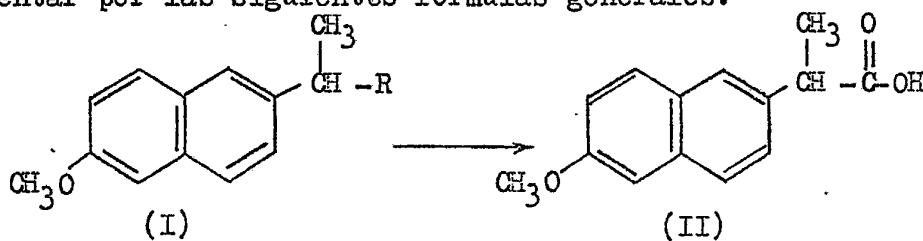


1 La presente solicitud es una división de nuestra so-  
licitud de patente nº 382.195, presentada el 27 de Julio de  
1970.

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

5 En general, el procedimiento de esta invención para  
preparar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico consiste  
en tratar una solución no acuosa de 2-(6-metoxi-2-naftil)-  
propionitrilo o 2-(6-metoxi-2-naftil)propionaldoxima en un  
10 alcohol alifático teniendo hasta 10 carbonos, con un ácido  
fuerte, a una temperatura de por lo menos 60°C durante por  
lo menos 2 horas, agregar agua a la mezcla reaccionante y  
mantenerla a una temperatura elevada hasta que se forma el  
ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico, y separar este com-  
15 puesto de la mezcla reaccionante. Preferiblemente el produc-  
to se resuelve para obtener como producto final el ácido  
d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

El procedimiento de esta invención se puede repre-  
sentar por las siguientes fórmulas generales:



donde R representa un grupo ciano o el radical -CH=NOH.

25 En el procedimiento de esta invención, el compuesto  
de Fórmula I, v.g. 2-(6-metoxi-2-naftil)propionitrilo o  
2-(6-metoxi-2-naftil)propionaldoxima se trata con una solu-  
ción de un alcohol alifático y un ácido fuerte a temperatu-  
ras elevadas. Para esta reacción se puede usar cualquier áci-  
do fuerte que no degrade significativamente el producto de  
30 la reacción. El ácido puede ser orgánico, inorgánico o un

410144

- 3 -



29

1 ácido de Lewis. Los ácidos representativos incluyen ácido  
sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido p-to-  
luensulfónico, ácido trifluoracético, eterato de trifluoruro  
de boro y similares. El componente alcohólico puede ser  
5 cualquier alcohol alifático primario o secundario teniendo  
hasta 10 carbonos tales como metanol, etanol, n-propanol,  
isopropanol, n-butanol, n-pentanol, n-hexanol y n-decanol.

Los compuestos de Fórmula I se tratan con la mezcla  
de ácido y alcohol a una temperatura elevada, preferiblemen-  
10 te de 60°C al punto de ebullición de la mezcla reaccionante.  
Cuando en el compuesto de partida de Fórmula I, R es el gru-  
po -CH=NOH éste se transforma inicialmente en el grupo ni-  
trilo el cual se convierte en el seno de la reacción en un  
ortoéster del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico. La  
15 temperatura de reacción no es crítica y se pueden emplear  
temperaturas superiores al punto de ebullición de la mezcla  
reaccionante aunque ellas requieren el uso de un recipiente  
de presión tal como un autoclave. El tiempo requerido depen-  
de de la temperatura de reacción. Usualmente son suficien-  
20 tes tiempos de 1 hora a 4 días.

Se agrega entonces agua a la mezcla reaccionante,  
y se mantiene a una temperatura elevada hasta que se forma  
el compuesto de Fórmula II. La cantidad de agua que se adi-  
ciona en esta etapa no es crítica, siendo satisfactoria de  
25 20 a 100 % del volumen de la mezcla reaccionante antes de  
agregarse agua. Preferiblemente, el volumen de agua agregada  
es alrededor del 30 % del volumen de la mezcla reaccionante  
antes de agregarse el agua. La temperatura a la cual se man-  
tiene la mezcla reaccionante no es crítica prefiriéndose  
30 temperaturas entre 60°C y el punto de ebullición de la mezcla

410144

- 4 -



29

1 reaccionante. El tiempo requerido para la formación del compuesto de Fórmula II depende de la temperatura de la mezcla reaccionante, siendo suficientes usualmente tiempos de 1 hora a 4 días.

5 Los compuestos de Fórmula II se separan después de la mezcla reaccionante por procedimientos convencionales. Por ejemplo, la mezcla reaccionante se puede extraer con éter y lavar la fase etérea con agua y evaporar a sequedad a vacío para dar el compuesto de Fórmula II.

10 El producto preferido es el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico. Para obtener este producto, la resolución 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 activa  
15 separada como la cinchonidina y luego separando las sales diastereoisoméricas por cristalización fraccionada. Las sales diastereoisoméricas se hidrolizan con ácido para dar el correspondiente ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

20 Los compuestos de Fórmula I y métodos para su preparación se han descrito previamente en solicitud anterior de patente de esta misma sociedad. Uno de dichos procedimientos consiste en hacer reaccionar el 2-acetil-6-metoxinaftaleno con metiluro de dimetilsulfonio para formar el 2-(6-metoxi-2-naftil)propilen-óxido. Este compuesto se convierte al  
25 correspondiente 2-(6-metoxi-2-naftil)propanal por tratamiento con un ácido de Lewis a una temperatura suficiente para efectuar la conversión. El propanal se hace reaccionar entonces con clorhidrato de hidroxilamina para formar la correspondiente 2-(6-metoxi-2-naftil)propionaldoxima.  
30

410144

- 5 -



1 (I, R=-CH=NOH), la cual se calienta a una temperatura su-  
ficiente para convertirla en 2-(6-metoxi-2-naftil)propioni-  
trilo (I, R=CN).

5 El compuesto de Fórmula II exhibe actividades anti-  
inflamatorias, analgésica y antipirética y de acuerdo con  
esto se emplea en el tratamiento de inflamación, dolor y  
estados febriles en mamíferos. Por ejemplo, pueden ser tra-  
tados padecimientos inflamatorios del sistema esquelético-  
muscular, articulaciones esqueléticas y de otros tejidos.  
10 Asimismo, este compuesto es útil en el tratamiento de pade-  
cimientos caracterizados por inflamación tal como reumatis-  
mo, contusión, laceración, artritis, fracturas de huesos,  
padecimientos post-traumáticos y gota.

15 Esta invención se ilustra por los siguientes ejem-  
plos específicos pero no limitativos.

EJEMPLO 1

Una solución de 10 g de 2-(6-metoxi-2-naftil)propio-  
nitrilo en 25 ml de n-hexanol conteniendo 1 g de ácido sul-  
fúrico concentrado se calienta a reflujo durante 48 horas.  
20 Luego se agregan a la mezcla 25 ml de agua y la mezcla se  
calienta a reflujo durante 48 horas más. La mezcla se diluye  
después con 250 ml más de agua y se extrae con éter, y la  
fase etérea se lava con agua, se seca sobre sulfato de so-  
dio y se evapora a sequedad a vacío para dar el ácido 2-(6-  
metoxi-2-naftil)propiónico.

25 Repitiendo el procedimiento anterior pero sustituyendo  
el ácido sulfúrico por cantidades equivalentes de áci-  
do clorhídrico, ácido fosfórico, ácido p-toluensulfónico o  
ácido trifluoracético se obtiene en cada caso el ácido 2-(6-  
metoxi-2-naftil)propiónico.  
30

410144

- 6 -



1

EJEMPLO 2

Una solución de 10 g de 2-(6-metoxi-2-naftil)propionaldoxima en 25 ml de n-hexanol conteniendo 1 g de ácido sulfúrico concentrado se calienta a reflujo durante 48 horas. Después se agregan 25 ml de agua a la mezcla reaccionante y se calienta a reflujo durante unas 48 horas más. La mezcla se extrae entonces con éter y la fase etérea se lava con agua y evapora a sequedad a vacío para dar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

5

10

EJEMPLO 3

Una solución del ácido dl 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico en metanol se prepara disolviendo 230 g del producto del Ejemplo 1 en 4,6 l de metanol caliente. La solución resultante se lleva a ebullición hasta turbidez; luego 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 con agitación, y la mezcla combinada se deja entonces que alcance la temperatura ambiente en un periodo de 2 horas. Cuando la mezcla 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 secan.

15

20

25

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 2 N. Cuando la mezcla ha sido agitada por 2 horas, se separa la capa de acetato de etilo y lava con agua a neutralidad, se seca sobre sulfato de sodio y evapora para dar el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

30

410144

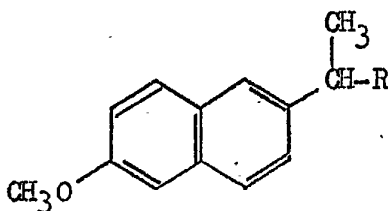
- 7 -



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

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para preparar el ácido 2-(6-  
metoxi-2-naftil)propiónico, que consiste en mantener una  
solución no acuosa de un compuesto de fórmula:



15 donde R representa un grupo ciano o el radical  $-\text{CH}=\text{NOH}$  en  
un alcohol alifático de hasta 10 átomos de carbono y un áci-  
do fuerte seleccionado del grupo que consiste en ácidos or-  
gánicos, ácidos inorgánicos y ácidos de Lewis, a una tempe-  
ratura de por lo menos  $60^{\circ}\text{C}$ , por un tiempo comprendido entre  
1 hora y 4 días hasta que se forma un ortoéster del ácido  
2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico, agregar agua a la mezcla  
reaccionante y mantenerla a una temperatura elevada, de pre-  
20 ferencia a la temperatura de ebullición, hasta que se forma  
el ácido d1 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico; separar este  
compuesto de la mezcla reaccionante y resolverlo para dar el  
ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

25 2. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindica-  
ción 1 en que la materia prima es el 2-(6-metoxi-2-naftil)-  
propionitrilo.

3. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindica-  
ción 1 en que la materia prima es la 2-(6-metoxi-2-naftil)-  
propionaldoxima.

30 4. Un procedimiento de acuerdo con las reivindica-

30

410144



1

ciones anteriores en el que el ácido fuerte empleado es el ácido sulfúrico.

5

5. 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.

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

10

Madrid, 29 diciembre 1.972

BERNARDO UNGRIA

D. E.

15

20

25

30