



Int. Cl.²: C07C/A61K

410147

410147

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 ACI

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

Prioridad: Patente estadounidense n.º 862.491 del 30.9.69

(Como divisional de la solicitud de patente nº 382.195).



1

5

10

15

20

25

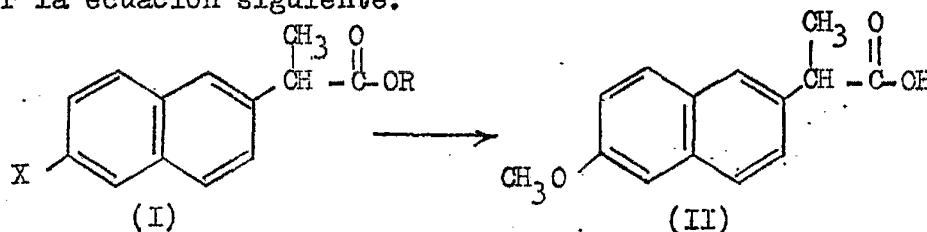
30

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.

En general, el procedimiento de esta invención para preparar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico comprende las operaciones de calentar un ácido 2-(6-sustituído-2-naftil)propiónico o un éster del mismo con una mezcla de un hidróxido de metal alcalino y agua, a una temperatura de por lo menos 100°C hasta que ocurre la hidrólisis del sustituyente en C-6, siendo el sustituyente en la posición 6 del ácido 2-(6-sustituído-2-naftil)propiónico o sus ésteres, un átomo de cloro, bromo, yodo o un grupo sulfo y la relación en peso de hidróxido de metal alcalino-agua estará comprendida entre 5:1 y 5:4; diluir la mezcla reaccionante con agua y agregar sulfato de dimetilo, después agitar hasta que se forma una sal de ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico; acidular la mezcla reaccionante y separar de ésta el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico. Preferiblemente el producto se resuelve para dar como producto final el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

El proceso de esta invención se puede representar por la ecuación siguiente:



En la fórmula anterior (I), X es cloro, bromo, yodo o un grupo sulfo y R representa hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, alquenilo, etc.

410147⁹



1 El término "alquilo" se refiere a grupos alquilo pri-
marios, secundarios y terciarios de cadena lineal o ramifica-
da que contienen de preferencia hasta 24 átomos de carbono.
Ejemplos de grupos alquilo adecuados son: metilo, etilo,
5 n-propilo, isopropilo, n-butilo, n-hexilo, n-decilo, n-dode-
cilo, etc. El término "cicloalquilo" se refiere a grupos hi-
drocarbonados cíclicos y grupos hidrocarbonados cíclicos sus-
tituídos que tienen de preferencia de 3 a 8 átomos de car-
bono, tales como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo,
10 cicloheptilo, ciclooctilo, etc. El término "arilo" se refie-
re a grupos fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo susti-
tuídos y no sustituídos tales como fenilo, p-tolilo, p-fluor-
fenilo, p-clorofenilo, p-hidroxifenilo, p-metoxifenilo,
p-nitrofenilo, p-metilfenilo, los o- y m-isómeros correspon-
dientes, y los grupos naftilo, antrilo y fenantrilo no sus-
15 tituídos y sustituídos en una o varias posiciones con gru-
pos alquilo, halo, hidroxilo, alcoxi o nitro. El término "ara-
lquilo" se refiere a grupos alquilo sustituídos con uno o
más grupos arilo, conteniendo de preferencia hasta 10 átomos
de carbono tales como bencilo, feniletilo, etc. El término
20 "alquenilo" se refiere a grupos alquilo como se definió pre-
viamente que contienen insaturación en una posición o más.

El primer paso del proceso de esta invención consis-
te en calentar el compuesto de Fórmula (I) con una mezcla
de un hidróxido de metal alcalino y una pequeña cantidad
25 de agua. Hidróxidos de metales alcalinos adecuados son los
hidróxidos de litio, sodio y potasio. La relación en peso
entre el hidróxido de metal alcalino y el agua está dentro
de los límites de 5:1 y 5:4, de preferencia 5:3. La solu-
ción contiene preferentemente por lo menos 10 equivalentes
30

410147²⁹



1 molares del hidróxido alcalino.

La mezcla de reacción se calienta a una temperatura de por lo menos 100°C, de preferencia a aproximadamente 200°C hasta que se hidroliza el sustituyente en C-6. Periodos de reacción comprendidos entre 2 y 36 horas son generalmente suficientes, dependiendo el tiempo particular requerido de la temperatura de reacción. Esta reacción es esencialmente una fusión y el producto de reacción fundido se enfría entonces.

10 El producto fundido enfriado se mezcla con agua suficiente para formar una solución acuosa y por lo menos con un equivalente molar de sulfato de dimetilo. La solución se mantiene a una temperatura comprendida entre 10 y 100°C, preferentemente a alrededor de la temperatura ambiente hasta que se forma la sal del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-propiónico, luego se acidula la mezcla reaccionante; se puede usar cualquier ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoracético, ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico, etc.

20 El compuesto de Fórmula II se separa entonces de la solución acidulada. Por ejemplo, después de acidular se puede filtrar la mezcla y recrystalizar el sólido filtrado de acetona-hexano para dar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-propiónico. Alternativamente se puede extraer la mezcla reaccionante con éter, lavar la fase etérea con ácido diluído y con agua, secarla y evaporarla a sequedad para dar el compuesto de Fórmula II. También se pueden emplear otras técnicas, tales como la cromatografía.

30 El producto preferido es el ácido d 2-(6-metoxi-2-

410147 29



1 naftil)propiónico. Para obtener este producto la resolución
óptica del compuesto de Fórmula II se puede efectuar por de-
gradación biológica selectiva o por preparación de las sa-
les diastereoisoméricas del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)pro-
5 piónico con una amina básica resuelta, ópticamente activa,
tal como cinconidina y separando después los diastereoisóme-
ros así formados por cristalización fraccionada. Las sales
diastereoisoméricas separadas se hidrolizan entonces por tra-
tamiento ácido para dar el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)pro-
10 piónico respectivo.

Los compuestos de Fórmula (I) y los métodos para su
preparación han sido descritos previamente en una solicitud
de patente anterior a nombre de nuestra sociedad. Uno de di-
chos métodos implica la reacción de un naftaleno β -halo-
15 sustituido (donde el grupo halo es cloro, bromo o yodo) con
cloruro de acetilo en nitrobenceno y en presencia de por lo
menos 3 equivalentes molares de cloruro de aluminio, para
dar el 6-halo-2-acetil-naftaleno correspondiente. Este com-
puesto se calienta con morfolina en presencia de azufre a
20 aproximadamente 150°C. El producto resultante se calienta a
reflujo con ácido clorhídrico concentrado para dar el ácido
2-(6-halo-2-naftil)acético correspondiente. La adición del
grupo α -metilo se puede lograr por varias técnicas. Por ejem-
plo, el ácido 2-(6-halo-2-naftil)acético se puede esterifi-
car como por tratamiento con un diazoalcano tal como diazo-
25 metano en éter, o con un alcohol tal como metanol en presen-
cia de trifluoruro de boro para dar el éster alquílico co-
rrespondiente. Por técnicas similares, y siguiendo procedi-
mientos convencionales, se pueden preparar otros ésteres.
El producto esterificado se trata entonces con hidruro de
30

410147²⁹



1 sodio en un disolvente etéreo tal como 1,2-dimetoxietano
y luego con un haluro de metilo tal como yoduro de metilo
para dar el éster correspondiente del ácido 2-(6-halo-2-
naftil)propiónico. El éster se puede hidrolizar, por ejemplo
5 con base, para dar los ácidos 2-(6-halo-2-naftil)propiónicos
de Fórmula (I). Alternativamente se puede usar el éster como
reaccionante.

10 El ácido 2-(6-sulfo-2-naftil)propiónico de Fórmu-
la (I) se puede preparar a partir del 2-(2-naftil)propionato
de metilo correspondiente, un compuesto conocido, tratándolo
con ácido clorosulfónico en un disolvente orgánico adecuado
tal como tetracloruro de carbono para formar el 2-(6-cloro-
sulfonil-2-naftil)propionato correspondiente. Se elimina en-
15 tonces el disolvente orgánico y se agrega agua a la mezcla
de reacción. Entonces se calienta bajo reflujo para dar el
2-(6-sulfo-2-naftil)propionato correspondiente, que se hi-
droliza para dar el ácido 2-(6-sulfo-2-naftil)propiónico
correspondiente de Fórmula (I).

20 El compuesto de Fórmula II posee actividades anti-
inflamatoria, analgésica y antipirética y se emplea de acuer-
do con esto en el tratamiento de inflamación, dolor y esta-
dos febriles en mamíferos. Por ejemplo, pueden tratarse con-
diciones inflamatorias del sistema muscular esquelético,
articulaciones esqueléticas y otros tejidos. Según esto, es-
25 te compuesto es útil en el tratamiento de padecimientos ca-
racterizados por inflamación tales como reumatismo, contu-
sión, laceración, artritis, fracturas de huesos, padecimien-
tos post-traumáticos y gota.

30 Esta invención se ilustra además por los siguientes
ejemplos específicos pero no limitativos.

410147



1

PREPARACION

5

Una solución de 5 g del 2-(2-naftil)propionato de metilo en 10 ml de tetracloruro de carbono se trata con 6 g (2 equivalentes) de ácido clorosulfónico y se mantiene aproximadamente a 20°C durante 24 horas. El disolvente se elimina a vacío, al residuo se le agregan 15 ml de agua y la mezcla resultante se calienta bajo reflujo durante 24 horas. La mezcla reaccionante se evapora a sequedad y el residuo se cristaliza de éter-etanol para dar el ácido 2-(6-sulfo-2-naftil)propiónico.

10

EJEMPLO 1

15

Una solución de 1 g del ácido 2-(6-sulfo-2-naftil)propiónico, 5 g de hidróxido de sodio y 3 ml de agua se calienta a 200°C por 12 horas. La mezcla reaccionante se enfría y el sólido enfriado se disuelve en 25 ml de agua y se trata con 3 g de sulfato de dimetilo. La mezcla reaccionante se mantiene a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después se acidula con ácido clorhídrico diluido, se filtra y los sólidos filtrados se recristalizan de acetona-hexano para dar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

20

Resultados similares se obtienen usando el ácido 2-(6-cloro-2-naftil)propiónico, ácido 2-(6-bromo-2-naftil)propiónico, ácido 2-(6-yodo-2-naftil)propiónico o 2-(6-cloro-2-naftil)propionato de metilo como materias primas.

25

EJEMPLO 2

30

Se prepara una solución del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico en metanol, disolviendo 230 g del producto del Ejemplo 1 en 4,6 l de metanol caliente. La solución resultante se lleva a ebullición hasta turbidez; después se agrega suficiente metanol para hacer nuevamente clara la

410147 29



1 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
 la mezcla combinada se deja que adquiera la temperatura ambien-
 5 te en un periodo de 2 horas. Cuando la mezcla reaccionante
 llega a esta temperatura, se agita por un tiempo adicional
 de 2 horas y luego se filtra. Los sólidos filtrados se la-
 van con varias porciones de metanol frío y se secan.

10 Se agregan 100 g de cristales de la sal de cinconi-
 dina a una mezcla agitada de 600 ml de acetato de etilo y
 450 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N. Des-
 pués de que la mezcla ha sido agitada por 2 horas, se separa
 la capa de acetato de etilo y se lava con agua a neutralidad,
 se seca sobre sulfato de sodio y evapora para dar el ácido
 15 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) calentar un ácido 2-(6-sustituído-2-naftil)propiónico o
 un éster del mismo con una mezcla de un hidróxido de me-
 tal alcalino y agua, a una temperatura de por lo menos
 100°C hasta que se hidroliza el sustituyente en la posi-
 25 ción 6, siendo el sustituyente de la posición 6 del áci-
 do 2-(6-sustituído-2-naftil)propiónico o de su éster, un
 átomo de cloro, bromo, yodo o un grupo sulfo, y estando
 la relación en peso de hidróxido de metal alcalino-agua
 comprendida entre 5:1 y 5:4;
 - b) agregar suficiente agua a la mezcla de reacción para for-
- 30

ME

41014729



1
5
10
15
20
25
30

mar una solución acuosa y por lo menos un equivalente molar de sulfato de dimetilo, manteniendo la mezcla reaccionante a una temperatura de por lo menos 10°C hasta que se forma la sal del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico;

c) acidular la mezcla de reacción, separar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico, y resolverlo para obtener el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación anterior en que la etapa a) se efectúa a aproximadamente 200°C, durante un tiempo de aproximadamente 12 horas.

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.

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

Madrid, 29 diciembre 1.972

BERNARDO UNGRIA
P. P.