

000000



29

410148

410148

Int. Cl.: CO7C/AG1K

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 862.492 del 30.9.69

(Como divisional de la solicitud de patente 382.195).



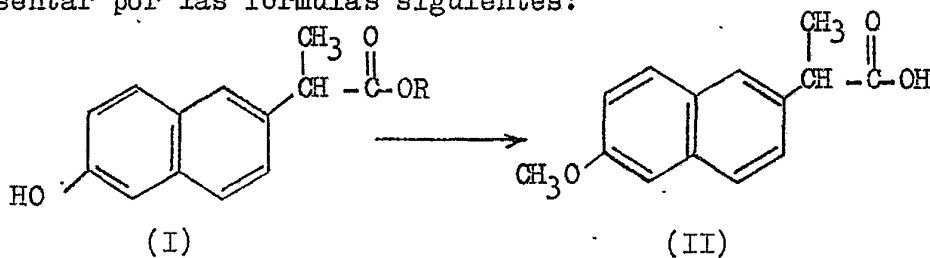
1
5
10
15
20
25
30

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 consiste en tratar el ácido 2-(6-hidroxi-2-naftil)propiónico o un éster del grupo ácido carboxílico del mismo con una solución acuosa de fluoborato de trimetiloxonio ó 2,4,6-trinitrobenzosulfonato de trimetiloxonio y un hidróxido de metal alcalino hasta que se forma un 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato; hidrolizar el grupo éster del último compuesto y recuperar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico de la mezcla reaccionante. Preferiblemente el producto se resuelve para obtener como producto final el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

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



En las fórmulas anteriores, R representa hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, alquenilo, etc.

El término "alquilo" se refiere a grupos alquilo primarios, secundarios y terciarios de cadena lineal o ramificada que contienen de preferencia hasta 24 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo adecuados son: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, n-hexilo, n-decilo, n-dodecilo, etc. El término "cicloalquilo" se refiere a



29

1 grupos hidrocarbonados cíclicos y grupos hidrocarbonados cí-
clicos sustituidos que tienen de preferencia de 3 a 8 átomos
de carbono, tales como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohe-
xilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc. El término "arilo" se
5 refiere a grupos fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo sus-
tituidos y no sustituidos, tales como fenilo, p-tolilo,
p-fluorfenilo, p-clorofenilo, p-hidroxifenilo, p-metoxifeni-
lo, p-nitrofenilo, p-metilfenilo, los o- y m-isómeros corres-
pondientes, y los grupos naftilo, antrilo y fenantrilo no
10 sustituidos y sustituidos en una o varias posiciones por
grupos alquilo, halo, hidroxilo, alcoxi, o nitro. El término
"aralquilo" se refiere a grupos alquilo sustituidos por uno
o más grupos arilo, conteniendo de preferencia hasta 10 áto-
mos de carbono tales como bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpro-
15 pilo, etc. El término "alquenilo" se refiere a grupos alquilo
que contienen insaturación en una posición o más.

El primer paso del proceso de esta invención consis-
te en hacer reaccionar los compuestos de Fórmula (I) con una
solución acuosa de un hidróxido alcalino y fluoborato de
20 trimetiloxonio ó 2,4,6-trinitrobenzosulfonato de trimetil-
oxonio, hasta que se forma un 2-(6-metoxi-2-naftil)propio-
nato.

El disolvente para esta reacción es el agua, que
puede diluirse opcionalmente con un disolvente orgánico iner-
te miscible con agua tal como tetrahidrofurano, acetona, etc.
25 Hidróxidos alcalinos adecuados incluyen el hidróxido de so-
dio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio.

La mezcla de reacción debe contener por lo menos 1
y de preferencia más de 5 equivalentes molares del reactivo
de metilación y de 2 a 7, y preferiblemente 2 equivalentes
30

410148

29



1 molares del hidróxido alcalino. La reacción se efectúa a una
temperatura comprendida entre 0°C y 25°C, de preferencia a
aproximadamente 0°C. Usualmente el 2-(6-metoxi-2-naftil)-
propionato se forma dentro de un periodo de 10 minutos a
5 2 horas, dependiendo el tiempo particular requerido de la
temperatura de reacción.

El producto de la reacción se hidroliza entonces
al ácido libre por tratamiento básico seguido de acidulación
o por tratamiento con un ácido fuerte. Para la hidrólisis
10 básica se mezcla con el producto de la reacción una solución
de una base fuerte tal como hidróxido de sodio o potasio en
un disolvente adecuado como el agua, y la mezcla se mantie-
ne a una temperatura comprendida entre 60°C y la temperatura
de reflujo hasta que se efectúa la hidrólisis. Usualmente,
15 es suficiente un periodo de 10 minutos a 6 horas para esta
hidrólisis. La mezcla de reacción se acidula después con un
ácido orgánico o inorgánico tal como ácido acético, ácido
trifluoracético, ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico,
ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido
20 yodhídrico, etc., para liberar el ácido.

Alternativamente la mezcla reaccionante se mezcla
con una solución de un ácido fuerte orgánico o inorgánico
tal como ácido trifluoracético, ácido p-toluensulfónico,
ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, áci-
do sulfúrico, ácido fosfórico y similares, de preferencia
25 a una temperatura comprendida entre 60°C y la temperatura de
reflujo hasta que se efectúa la hidrólisis. Usualmente son
suficientes de 1 a 48 horas, dependiendo el tiempo requerido
de la temperatura de reacción. La reacción se puede efec-
tuar en agua o en un disolvente estable a los ácidos, por
30

410148



1 ejemplo un ácido alifático de 1 a 6 átomos de carbono, ya sea sólo o diluido con un alcohol. La concentración del ácido en el disolvente pueden ser de 0,11 a 5 % en volumen.

5 El compuesto producido de Fórmula II se separa entonces de la mezcla de reacción por procedimientos convencionales. Por ejemplo, cuando se acidula la mezcla, precipita el compuesto de Fórmula II, que se puede filtrar y recristalizar de acetona-hexano. Alternativamente se puede extraer el ácido con éter u otro disolvente similar. También se puede usar la cromatografía para purificar o aislar el compuesto de Fórmula II.

15 El producto preferido es el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico. Para obtener este producto la resolución óptica del compuesto de Fórmula II se puede efectuar 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, tal como cinchonidina y separando después los diastereoisómeros así formados por cristalización fraccionada. Las sales diastereoisoméricas separadas se hidrolizan por tratamiento ácido para dar el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico respectivo.

20 Alternativamente la resolución del ácido carboxílico de Fórmula I se puede efectuar como se describió anteriormente (usando por ejemplo cinchonidina) en cuyo caso el compuesto de Fórmula I será el ácido d 2-(6-hidroxi-2-naftil)propiónico o un éster correspondiente. En este caso, se obtendrá directamente el d ácido, excepto cuando el compuesto de partida de Fórmula I es un éster y se emplea la hidrólisis básica; en el último caso a menudo se produce racemización.

25

30

410148



1

10

20

25

30

Los compuestos de Fórmula I y los métodos para su preparación han sido descritos previamente en las solicitudes de patentes anteriores a nombre de nuestra Sociedad.

Uno de dichos procedimientos consiste en hacer reaccionar el 2-(6-metoxi-2-naftil)propionaldehído conocido con clorhidrato de hidroxilamina para formar la 2-(6-metoxi-2-naftil)propionaldoxima correspondiente, que se convierte en el 2-(6-metoxi-2-naftil)propionitrilo correspondiente por calentamiento. La hidrólisis del gruponitrilo con una solución al 20 % en peso de ácido bromhídrico en ácido acético, a la temperatura de reflujo durante 24 horas, da el ácido 2-(6-hidroxi-2-naftil)propiónico de Fórmula I. El ácido 2-(6-hidroxi-2-naftil)propiónico puede esterificarse entonces con un compuesto de fórmula RCl donde R es como se definió previamente, en un disolvente adecuado tal como DMF conteniendo un compuesto alcalino tal como carbonato de litio, para dar los ésteres de Fórmula I.

El compuesto de Fórmula II posee actividades anti-inflamatoria, analgésica y antipirética y se emplea de acuerdo con esto en el tratamiento de inflamación, dolor y estados febriles en mamíferos. Por ejemplo, pueden tratarse condiciones inflamatorias del sistema muscular esquelético, articulaciones esqueléticas y otros tejidos. Según esto, este compuesto es útil en el tratamiento de padecimientos caracterizados por inflamación tales como reumatismo, contusión, laceración, artritis, fracturas de huesos, padecimientos post-traumáticos y gota.

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



410148 23

1

EJEMPLO 1

5

10

Una suspensión del ácido 2-(hidroxi-2-naftil)propiónico en 50 ml de agua se trata con 2 equivalentes de una solución de hidróxido de sodio 2 N y se enfría a 0°C. A la solución agitada se agregan, en pequeñas porciones y durante 1 hora, 10 g de fluoborato de trimetiloxonio. Después de agitar 1 hora más, se agrega una solución de 30 g de hidróxido de sodio en 50 ml de agua y la mezcla se calienta a reflujo durante 12 horas. La acidulación de la mezcla reaccionante con ácido clorhídrico 2 N precipita el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico que se separa de la mezcla reaccionante por filtración y se recrystaliza de acetona-hexano.

15

De forma similar, pero sustituyendo el fluoborato de trimetiloxonio por 2,4,6-trinitrobenzosulfonato de trimetiloxonio se obtiene también el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico con rendimientos similares.

EJEMPLO 2

20

25

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 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 agitando, y la mezcla combinada se deja que alcance la temperatura ambiente 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 lavan con varias porciones de metanol frío y secan.

410148



29

1 a una temperatura de 0°C a 25°C.

4. Un procedimiento de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 3 donde la hidrólisis se logra tratando la mezcla de reacción de la etapa a) con una base inorgánica fuerte, seguido de acidulación.

5. Un procedimiento de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 3 donde la hidrólisis se logra tratando la mezcla de reacción de la etapa a) con un ácido fuerte.

6. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones anteriores donde el compuesto de partida es el ácido dl 2-(6-hidroxi-2-naftil)propiónico o un éster de su grupo carboxílico.

7. Un procedimiento de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 5 donde el compuesto de partida es el ácido d 2-(6-hidroxi-2-naftil)propiónico o un éster de su grupo carboxílico.

8. 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 páginas mecanografiadas.

Madrid, 29 diciembre 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.D.

25

30

mfe