

2 2 3 4 7 8



410149

Int. Cl.: C07C//A61K

410149

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

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

Prioridad: Patente estadounidense n.º 862.461 del 30.9.69

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

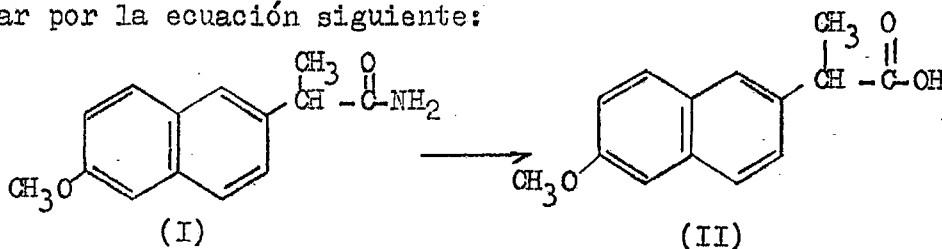


1 La presente solicitud es una división de nuestra so-
licitud de patente nº 382.195, presentada el 27 de Julio de
1970.

5 Esta invención se refiere a un procedimiento para
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 etapas de tratar una 2-(6-metoxi-2-naftil)propionamida
con un nitrilo de metal alcalino o tetróxido de nitrógeno
10 en ácido acético conteniendo de 0 a 25 % en volumen de áci-
do sulfúrico hasta que se forma el ácido 2-(6-metoxi-2-
naftil)propiónico y separar este compuesto de la mezcla
reaccionante. Preferiblemente el producto se resuelve para
dar el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

15 El procedimiento de esta invención se puede represen-
tar por la ecuación siguiente:



20 La primera etapa del procedimiento anterior consiste en tra-
tar el compuesto de Fórmula I con por lo menos 1 y de pre-
ferencia entre 1 y 10 equivalentes molares de un nitrito
alcalino tal como nitrito de sodio, nitrito de potasio o
nitrito de litio o con tetróxido de nitrógeno gaseoso en
25 ácido acético conteniendo de 0 a 25 % en volumen de ácido
sulfúrico hasta que se forma el compuesto de Fórmula II. La
reacción se efectúa preferentemente a una temperatura com-
prendida entre 15 y 100°C. El ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-
propiónico se forma generalmente en un periodo de 1 a 48 ho-
30 ras; generalmente son suficientes 12 horas para que la reac-

410149⁹



1 ción sea completa.

El compuesto de Fórmula II se separa entonces de la mezcla de reacción por procedimientos convencionales. Por ejemplo la mezcla reaccionante se puede diluir con agua precipitando el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico. El precipitado se puede filtrar y recristalizar de acetona-hexano. Alternativamente, este compuesto puede separarse por extracción u otras técnicas convencionales; también se puede usar la cromatografía para aislar y/o purificar el compuesto de Fórmula II.

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 cinconidina y separando después los diastereoisómeros así formados por cristalización fraccionada. Las sales diastereoisoméricas separadas se hidrolizan entonces por tratamiento ácido para dar el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico respectivo.

El compuesto de Fórmula I se puede preparar a partir del 2-(6-metoxi-2-naftil)propionitrilo correspondiente descrito previamente junto con los métodos para su preparación en una solicitud de patente anterior a nombre de nuestra Sociedad. Uno de dichos procedimientos consiste en tratar el 6-metoxi-2-acetilnaftaleno con metiluro de dimetilsulfonio para formar el 2-(6-metoxi-2-naftil)propilen-óxido. Este compuesto se convierte entonces en el 2-(6-metoxi-2-naftil)propionaldehído correspondiente por tratamiento con un ácido

410149₂₉ D



1 de Lewis a una temperatura suficiente para efectuar la conver-
sión. El propionaldehído se trata luego con clorhidrato de
hidroxilamina para formar la 2-(6-metoxi-2-naftil)propional-
doxima correspondiente. Este compuesto se calienta a una
5 temperatura suficiente para convertirlo en el 2-(6-metoxi-
2-naftil)propionitrilo.

Una solución de 10 g del 2-(6-metoxi-2-naftil)propio-
nitrilo en 200 ml de etanol se puede tratar con 10 g de hi-
dróxido de sodio en 10 ml de agua y 10 ml de peróxido de hi-
10 drógeno al 30 % y calentar entonces a 50°C durante 6 horas.
Por adición de agua a la mezcla reaccionante y filtración
del precipitado se obtiene la 2-(6-metoxi-2-naftil)propiona-
mida de Fórmula I.

El compuesto de Fórmula II posee actividades anti-
15 inflamatoria, analgésica y antipirética y se emplea de acuer-
do con esto en el tratamiento de inflamación, dolor y estados
febriles en mamíferos. Por ejemplo, pueden tratarse condicio-
nes inflamatorias del sistema muscular esquelético, articula-
ciones esqueléticas y otros tejidos. Según esto, este com-
20 puesto es útil en el tratamiento de padecimientos caracteri-
zados por inflamación tales como reumatismo, contusión, la-
ceración, artritis, fracturas de huesos, padecimientos post-
traumáticos y gota.

Esta invención se ilustra además por los siguientes
ejemplos específicos pero no limitativos.
25

EJEMPLO 1

Se pasa una corriente de tetróxido de nitrógeno por
una suspensión de 10 g de 2-(6-metoxi-2-naftil)propionamida
en 50 ml de ácido acético a 15°C hasta que se absorben 5 g
de gas. La mezcla se deja en reposo a 20°C durante 12 horas.
30

410149 29



1 Después se vierte en agua, precipitando el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico. El precipitado se filtra y recristaliza de acetona-hexano para dar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

5 De forma similar pero sustituyendo el tetróxido de nitrógeno por 10 g de nitrito de sodio o nitrito de potasio, agitando la mezcla de reacción durante 12 horas a la temperatura ambiente se obtiene en cada caso el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

10 EJEMPLO 2

15 Se prepara una solución del ácido dl 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 20 296 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 adquiriera 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.

25 Se agregan 100 g de cristales de la sal de cinconidina a una mezcla agitada de 600 ml de acetato de etilo y 450 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N. Después de que la mezcla ha sido agitada durante 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 30 dar el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

410149 29



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 tratar la 2-(6-
metoxi-2-naftil)propionamida con un nitrito de metal alcalino
o tetróxido de nitrógeno en ácido acético conteniendo de 0
a 25 % en volumen de ácido sulfúrico hasta que se forma el
10 ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico; separar este compues-
to de la mezcla reaccionante y resolverlo para obtener el
ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

2. El procedimiento de la Reivindicación 1 donde
la reacción con el nitrito alcalino o tetróxido de nitró-
geno se lleva a cabo a una temperatura de 15 a 100°C.

15 3. El procedimiento de la Reivindicación 1 donde
la separación se lleva a cabo por dilución de la mezcla de
reacción con suficiente agua para formar un precipitado del
ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico, el cual se separa
de la solución y recristaliza.

20 4. 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.

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

Madrid, 29 diciembre 1.972
BERNARDO UNGRIA

p. p.