



Int. Cl.: C07C/A61K

410150

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA, Panamá,

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR EL

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

Prioridad: Patente estadounidense n.º 862.493 del 30.9.69

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



1

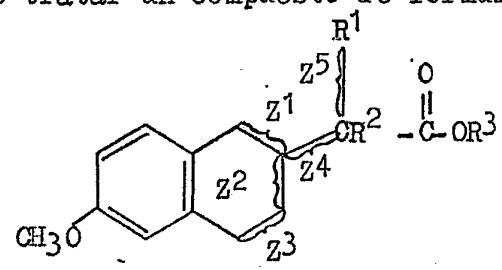
La presente solicitud es una división de nuestra solicitud de patente nº 382.195, presentada el 27 de Julio de 1970.

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 un compuesto de fórmula:

10



15

donde R¹ es metilo cuando Z⁵ es un enlace sencillo y metileno cuando Z⁵ es un doble enlace;

R² representa hidrógeno cuando ambos Z⁴ y Z⁵ son enlaces sencillos y no está presente cuando cualquiera de Z⁴ o Z⁵ es un doble enlace;

20

R³ es alquilo inferior; y cada uno de los símbolos Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ es un enlace sencillo o un enlace doble pero solamente uno de los símbolos Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ puede ser un doble enlace, con un catalizador de deshidrogenación a una temperatura de por lo menos 150°C hasta que se forma un 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato, hidrolizar el grupo éster del 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato y separar de la mezcla reaccionante el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

25

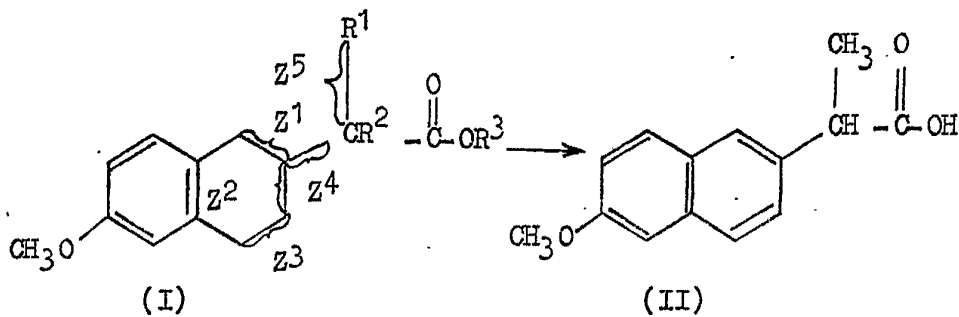
El procedimiento de esta invención se puede representar por la ecuación siguiente:

30



1

5



donde R¹, R², R³, Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ son como se definió previamente.

10

El término "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo primarios, secundarios y terciarios de cadena lineal o ramificada que tienen hasta 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, etc.

15

La primera etapa en el procedimiento de esta invención consiste en tratar el compuesto de Fórmula I con un catalizador de deshidrogenación a temperatura elevada. No se emplea disolvente para esta reacción. De preferencia la reacción se conduce bajo una atmósfera inerte como nitrógeno.

20

Se puede usar cualquier catalizador de deshidrogenación en esta reacción. Catalizadores adecuados incluyen platino o paladio en un soporte inerte adecuado tal como carbón.

25

La temperatura de reacción está comprendida de preferencia entre 150 y 250°C. Usualmente es suficiente un período de 1 a 24 horas para que se efectúe la deshidrogenación, dependiendo el tiempo requerido de la temperatura empleada.

30

El 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato formado se hidroliza entonces al ácido libre por tratamiento con una



1

5

10

15

20

25

30

base seguido de acidulación, o por tratamiento con un ácido fuerte. De preferencia el producto esterificado se separa de la mezcla reaccionante antes de la hidrólisis por técnicas convencionales tales como por destilación, con objeto de simplificar la purificación del producto final de la reacción.

Para la hidrólisis básica se emplea una solución de una base fuerte tal como hidróxido de sodio o potasio en un disolvente adecuado tal como el agua, que se mezcla con el 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato, y la mezcla reaccionante se mantiene a una temperatura comprendida entre aproximadamente 60°C y la temperatura de reflujo hasta que se efectúa la hidrólisis. Usualmente son suficientes de 30 minutos a 24 horas para esta hidrólisis. La mezcla de reacción se acidula entonces con un ácido tal como ácido acético, ácido trifluoracético, ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o similares, para liberar el ácido.

Alternativamente la mezcla de reacción se trata con una solución de un ácido fuerte orgánico o inorgánico tal como ácido trifluoracético, ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, a una temperatura comprendida entre por lo menos 10°C y la temperatura de reflujo de la solución hasta que se efectúa la hidrólisis. Usualmente son suficientes de 1 a 48 horas. Los disolventes adecuados para esta reacción incluyen agua y ácidos alifáticos de 1 a 6 átomos de carbono, ya sean sólo o diluidos con un disolvente secundario estable a los ácidos tal como un alcohol inferior. La concentración del ácido en el disol-

410150



1 vente está comprendida de preferencia entre 0,1 y 5 % en volumen.

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

10 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.

15 El ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico 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,

20
25
30

410150



1 padecimientos post-traumáticos y gota.

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

PREPARACION

5 Una mezcla de 10 g de 6-metoxi-2-tetralona y 20 g de 1-carbetoxietilidentrifenilfosforano se trata a 200°C durante 6 horas. La mezcla enfriada se agita con 500 ml de hexano y el óxido de trifenilfosfina insoluble se filtra. El disolvente se evapora de la mezcla reaccionante y el re-
10 siduo se fracciona en una columna de destilación fraccionada, para dar los cinco isómeros de Fórmula I, esto es,
2-(3,4-dihidro-6-metoxi-2-naftil)propionato de etilo,
2-(1,4-dihidro-6-metoxi-2-naftil)propionato de etilo,
2-(1,2-dihidro-6-metoxi-2-naftil)propionato de etilo,
15 2,2-(1,3,4-trihidro-6-metoxi-2-naftiliden)propionato de etilo y

2-(1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-2-naftil)acrilato de etilo.

Los compuestos individuales se pueden purificar por cromatografía convencional.

20 La hidrogenación de cualquiera de los compuestos anteriores o de sus mezclas con paladio sobre carbón al 5 % en metanol a temperatura ambiente durante 6 horas da el 2-(1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-2-naftil)propionato de etilo que se separa por filtración, evaporación del disolvente del
25 residuo y recristalización de acetona-hexano.

EJEMPLO 1

Una mezcla de 10 g de 2-(3,4-dihidro-6-metoxi-2-naftil)propionato de etilo y 1 g de paladio sobre carbón al 5 % se calienta bajo nitrógeno a 220°C durante 6 horas. El
30 producto se destila de la mezcla empleando vacío y se hidro-



1 liza por calentamiento bajo reflujo con 10 ml de una solu-
ción de hidróxido de potasio al 50 % en 70 ml de etanol, du-
rante 1 hora. Por acidulación de la mezcla reaccionante con
un exceso de ácido clorhídrico diluido seguido de dilución
5 con agua, precipita el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.
El precipitado se filtra y recrystaliza de acetona-hexano.

EJEMPLO 2

Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 1 con 2-(1,4-
dihidro-6-metoxi-2-naftil)propionato de etilo,
10 2-(1,2-dihidro-6-metoxi-2-naftil)propionato de etilo,
2-(1,3,4-trihidro-6-metoxi-2-naftil)-2-propionato de etilo,
2,2-(1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-2-naftiliden)propionato de
etilo,
2-(1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-2-naftil)acrilato de etilo
15 o mezclas de dos o más de los compuestos anteriores, se ob-
tiene el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

EJEMPLO 3

Se prepara una solución del ácido 2-(6-metoxi-2-
naftil)propiónico en metanol disolviendo 230 g del producto
20 del Ejemplo 1 en 4,6 l de metanol caliente. La solución re-
sultante se lleva a ebullición hasta turbidez; después se
agrega suficiente metanol para hacer nuevamente clara la so-
lución. 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 agitando, y la
25 mezcla combinada se deja que tome 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 ho-
ras y luego se filtra. Los sólidos filtrados se lavan con
30 varias porciones de metanol frío y secan.

29 DEC



1

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 durante 2 horas, se
 5 separa la capa de acetato de etilo y se lava con agua a neu-
 tralidad, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para
 dar el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

5

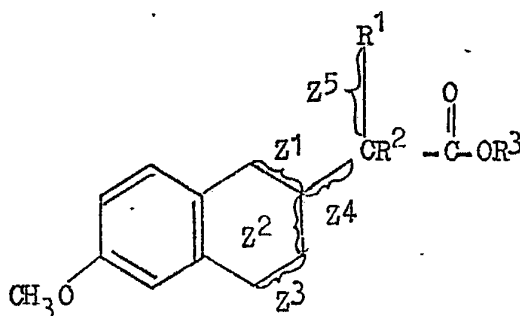
En resumen, la Patente de Invención que se solicita
 deberá recaer sobre las siguientes:

10

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar el ácido 2-(6-
 metoxi-2-naftil)propiónico que consiste en tratar un com-
 puesto de fórmula:

15



20

donde R¹ es metilo cuando Z⁵ es un enlace sencillo y es me-
 tileno cuando Z⁵ es un doble enlace;

R² representa hidrógeno cuando ambos símbolos Z⁴ y Z⁵ son
 enlaces sencillos y no está presente cuando cualquiera de
 los símbolos Z⁴ ó Z⁵ es un doble enlace;

25

R³ es alquilo inferior; y
 cada uno de los símbolos Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ es un enla-
 ce sencillo o un enlace doble pero solamente uno de los
 símbolos Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ puede ser un doble enlace,
 con un catalizador de deshidrogenación a una temperatura
 de por lo menos 150°C hasta que se forma un 2-(6-metoxi-

30

410150



1 2-naftil)propionato, hidrolizar el grupo éster del 2-(6-
metoxi-2-naftil)propionato, separar de la mezcla reac-
cionante el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico y re-
5 solverlo para obtener el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)-
propiónico.

2. El procedimiento de la Reivindicación 1, donde
el catalizador de deshidrogenación es un catalizador de
platino o paladio.

3. El procedimiento de la Reivindicación 1, donde
10 la deshidrogenación se lleva a cabo a una temperatura de
150°C a 250°C.

4. El procedimiento de acuerdo con las reivindica-
ciones anteriores en que la deshidrogenación se efectúa
empleando paladio sobre carbón como catalizador, a una tem-
15 peratura de aproximadamente 220°C y por un tiempo de alrede-
dor de 6 horas.

5. El procedimiento de la Reivindicación 1, donde
la hidrólisis se logra tratando el 2-(6-metoxi-2-naftil)pro-
pionato con una base inorgánica fuerte seguido de tratamien-
20 to ácido.

6. El procedimiento de la Reivindicación 1, donde
la hidrólisis se logra tratando el 2-(6-metoxi-2-naftil)-
propionato con un ácido fuerte.

7. Se reivindica por último como objeto sobre el
25 que ha de recaer la patente de invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR EL ACIDO 2-(6-METOXI-2-NAF
TIL)PROPIONICO.

30

410150



1

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

5

Madrid, 29 diciembre 1.972

BERNARDO UNGRIA

[Handwritten signature]

10

15

20

25

30

[Handwritten signature]