

34378

410151

29

DIC



Int. Cl.: C07C//A61K

410151

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)PROPIONICO.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 862.494 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.

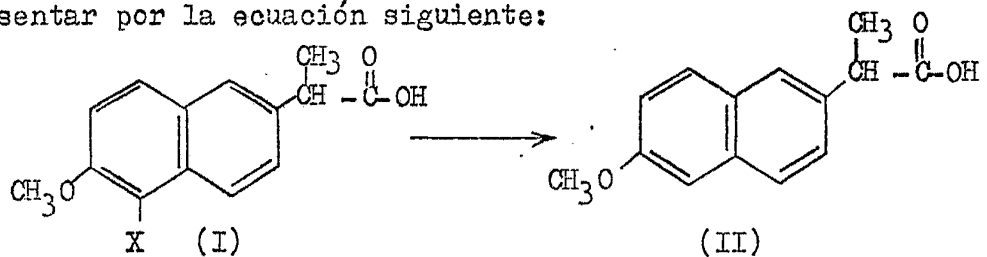
10

En general, el procedimiento de esta invención comprende las etapas de tratar un ácido 2-(5-halo-6-metoxi-2-naftil)propiónico con una aleación de níquel-aluminio o cobalto-aluminio en un disolvente acuoso en presencia de un hidróxido de metal alcalino, a una temperatura de por lo menos 0°C hasta que se reduce el grupo 5-halo, siendo dicho grupo 5-halo cloro, bromo o yodo; acidular la mezcla de reacción y separar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico de la mezcla reaccionante. Preferiblemente el producto se resuelve para dar como producto final el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

15

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

20



en la Fórmula I anterior X es cloro, bromo o yodo.

25

La primera etapa del procedimiento anterior consiste en tratar los compuestos de Fórmula I con por lo menos 2 y de preferencia de 2 a 50 equivalentes molares de una aleación de níquel-aluminio o cobalto-aluminio (como aluminio) y por lo menos 2 y de preferencia de 2 a 50 equivalentes molares de un hidróxido alcalino o un disolvente acuoso hasta que se reduce el grupo 5-halo. Las aleaciones de níquel-aluminio y cobalto-aluminio tienen de preferencia un

30

410151

29



1 tamaño de partícula menor de 1 mm y una concentración de alu-
minio de por lo menos 10 y preferiblemente de 10 a 99,5 %
en peso. Hidróxidos alcalinos adecuados son hidróxido de so-
dio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio.

5 El disolvente para esta reacción es el agua en com-
binación con un disolvente orgánico inerte miscible con el
agua tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol,
t-butanol, tetrahidrofurano, dioxano, etc., en proporción
de 0 a 90 %.

10 La reacción se efectúa a una temperatura compendi-
da entre 0°C y la temperatura de reflujo de la mezcla reac-
cionante, de preferencia por lo menos a 40°C. El tiempo re-
querido para la reducción del grupo halo depende de la tem-
peratura de reacción. Usualmente son suficientes de 15 minu-
tos a 12 horas para que la reducción sea completa.

15 La mezcla reaccionante se acidula después. La acidu-
lación se puede efectuar con cualquier ácido orgánico o
inorgánico. Acidos orgánicos adecuados son: ácido fórmico,
ácido acético, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoracéti-
co, etc.; ácidos inorgánicos adecuados son: ácido sulfúrico,
20 ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico y si-
milares. La concentración del ácido no es crítica siempre y
cuando la cantidad empleada sea suficiente para proporcio-
nar un pH ácido.

25 El compuesto de Fórmula II se separa entonces de la
mezcla reaccionante por procedimientos convencionales. Por
ejemplo, al acidular precipita el compuesto de Fórmula II,
y el precipitado puede filtrarse y recristalizarse de ace-
tona-hexano. Se pueden emplear otras técnicas, incluyendo
30 extracción con éter u otro disolvente similar o cromatogra-



410151

1 fía convencional.

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 con ácido para dar el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico respectivo. Los compuestos de Fórmula I se pueden resolver alternativamente como se describió con anterioridad (por ejemplo con cinconidina) para dar el d-isómero, que se puede emplear en el proceso de esta invención para dar directamente el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico de Fórmula II.

Los compuestos de Fórmula I y los métodos para prepararlos han sido descritos en una solicitud de patente anterior a nombre de nuestra Sociedad. Uno de dichos procedimientos consiste en tratar el 2-metoxinaftaleno con el halógeno correspondiente (yodo, bromo o cloro) para formar el 1-halo-2-metoxinaftaleno. Este se trata con cloruro de aceto o anhídrido acético en un disolvente orgánico inerte por la reacción de Friedel Crafts para dar el 5-halo-6-metoxi-2-acetilnaftaleno correspondiente. Este se trata con metiluro de dimetilsulfonio para formar el 2-(5-halo-6-metoxi-2-naftil)propilen-óxido que se convierte al correspondiente 2-(5-halo-6-metoxi-2-naftil)propanol por tratamiento con un ácido de Lewis a una temperatura suficiente para efectuar la

410151



1 conversión. Este producto se trata con clorhidrato de hidro-
xilamina para formar la 2-(5-halo-6-metoxi-2-naftil)propio-
naldoxima correspondiente que se calienta a una temperatura
suficiente para convertirla en el 2-(5-halo-6-metoxi-2-
5 naftil)propionitrilo. El último compuesto se trata con hi-
dróxido de sodio etanólico a la temperatura de reflujo hasta
que se hidroliza el grupo propionitrilo. La mezcla de reac-
ción se acidula después y se diluye con agua para precipitar
el compuesto de Fórmula I. El precipitado se separa y re-
10 cristaliza de acetona-hexano.

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 tratar-
se condiciones inflamatorias del sistema muscular esquelé-
15 tico, articulaciones esqueléticas y otros tejidos. Según es-
to, este compuesto es útil en el tratamiento de padecimien-
tos caracterizados por inflamación tales como reumatismo,
contusión, laceración, artritis, fracturas de huesos, pade-
cimientos post-traumáticos y gota.
20

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

EJEMPLO 1

Una solución de 10 g del ácido 2-(5-bromo-6-metoxi-
2-naftil)propiónico en 200 ml de una solución acuosa de hi-
25 dróxido de sodio al 10 % calentada a 90°C se trata con 30 g
de una aleación de níquel-aluminio en pequeñas proporciones.
Después de agitar la mezcla durante 2 horas, se filtra para
eliminar el níquel. El filtrado se acidula con ácido clorhí-
drico 2 N, precipitando el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)pro-
30

410151 28



1 piónico. El último compuesto se filtra y recristaliza de acetona-hexano.

5 Por el mismo procedimiento pero sustituyendo el hidróxido de sodio por hidróxido de potasio y la aleación de níquel-aluminio por aleación de cobalto-aluminio se obtiene también el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico con rendimiento similar.

EJEMPLO 2

10 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 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.

15 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 lava con agua a neutralidad, se seca sobre sulfato de sodio y evapora para dar el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

25 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:
30

410 151 29



1
5
10
15
20
25
30

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico que consiste en:

a) tratar un ácido 2-(5-halo-6-metoxi-2-naftil)propiónico, ya sea como mezcla racémica o como isómero d separado, con una aleación de níquel-aluminio o cobalto-aluminio en un disolvente acuoso en presencia de un hidróxido de metal alcalino, a una temperatura de por lo menos 0°C hasta que ocurre la reducción del grupo 5-halo, siendo el grupo 5-halo un cloro, bromo o yodo;

b) acidular la mezcla de reacción y separar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico y

c) resolver la mezcla racémica para obtener el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

2. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación anterior en que en la etapa a) se emplean de 2 a 50 equivalentes molares de la aleación de aluminio y del hidróxido alcalino.

3. Un procedimiento de acuerdo con las Reivindicaciones 1 y 2 donde el grupo 5-halo es bromo y la reacción se efectúa con una aleación de níquel-aluminio.

4. Un procedimiento de acuerdo con las Reivindicaciones anteriores donde el ácido 2-(5-halo-6-metoxi-2-naftil)propiónico es una mezcla dl.

5. Un procedimiento de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 3, donde el ácido 2-(5-halo-6-metoxi-2-naftil)propiónico es el ácido d 2-(5-halo-6-metoxi-2-naftil)propiónico.

6. 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)

410 151



1

PROPIONICO.

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

5

Madrid, 29 diciembre 1.972

BERNARDO UNGRIA
p.p.

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'B. Ungria', written over the typed name and 'p.p.'. The signature is fluid and somewhat stylized.

10

15

20

25

30

A handwritten scribble or signature in dark ink, located at the bottom left of the page, below the number '30'. It consists of several overlapping, curved lines.