

410152



29

410152

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07C//A61K

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un<sup>a</sup>

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. 862.462 del 30.9.69

(Comb divisional de la solicitud de patente  
nº 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.

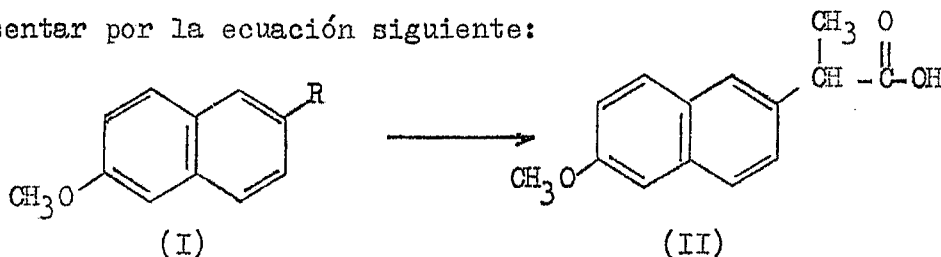
10

En general, el procedimiento de esta invención comprende las etapas de tratar el 2-(6-metoxi-2-naftil)propanol, 6-metoxi-2-(2-propenil)-naftaleno o 2-(6-metoxi-2-naftil)-1,2-propilen-óxido con azufre y una amina anhidra a una temperatura de por lo menos 100°C hasta que se forma una tioamida, hidrolizar la tioamida para dar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico, y separar este compuesto de la mezcla reaccionante. La hidrólisis se efectúa de preferencia por tratamiento de la tioamida con una solución acuosa de un ácido fuerte. Es preferible también resolver el producto para obtener como compuesto final el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

15

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

20



En las fórmulas anteriores, R representa un grupo 2-hidroxi-2-propilo, 2-propenilo o 1,2-epoxi-2-propilo.

25

La primera etapa del procedimiento de este invento consiste en tratar los compuestos de Fórmula I con azufre y una amina anhidra a temperatura elevada, de preferencia por lo menos a 100°C hasta que se forma una tioamida. La mezcla de reacción debe contener por lo menos 2 y preferiblemente por lo menos 3 equivalentes molares de azufre en

30

410152<sub>29</sub>



1 forma finamente dividida. Deberán emplearse por lo menos 2  
equivalentes molares de la amina.

La amina empleada en esta reacción puede ser cual-  
quier amina alifática o alicíclica primaria o secundaria,  
5 tal como las aminas hidrocarbonadas primarias o secundarias  
teniendo hasta 12 átomos de carbono, como por ejemplo, metil-  
amina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, n-butilamina,  
n-hexilamina, n-octilamina, etc., y una amina cíclica que  
puede estar sustituida por grupos alquilo y puede tener  
10 oxígeno en la estructura anular, tal como piperidina, mor-  
folina, y similares. De preferencia se usa una amina tal co-  
mo morfolina, ya que permite efectuar la reacción a presión  
atmosférica.

No se requiere usar un disolvente en la mezcla de  
15 reacción, sin embargo, se puede usar piridina u otra amina  
en exceso, o bien dimetilformamida.

El tiempo requerido para esta reacción depende de  
la temperatura a la cual se efectúa. Usualmente son suficien-  
tes de 4 a 48 horas. La tioamida se hidroliza entonces para  
20 formar el compuesto de Fórmula II. La hidrólisis se efectúa  
de preferencia con una solución acuosa de un ácido fuerte  
que puede contener opcionalmente un disolvente miscible con  
el agua y estable a los ácidos tal como un alcanol inferior,  
v.g. metanol, etanol, propanol, isopropanol o t-butanol, o  
un ácido carboxílico inferior como ácido acético y similares.  
25 Los ácidos fuertes adecuados son tanto los ácidos orgánicos  
como los inorgánicos, como por ejemplo ácido trifluoracéti-  
co, ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico, ácido bromhi-  
drico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico,  
30 etc. La hidrólisis se efectúa de preferencia a temperatura



410152 29

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

elevada, como por ejemplo de 60°C a la temperatura de reflujo y hasta que se forma el compuesto de Fórmula II. El tiempo requerido depende de la temperatura de reacción. Generalmente es suficiente un tiempo comprendido entre 1/2 hora y 24 horas.

El compuesto de Fórmula II se separa entonces de la mezcla reaccionante por técnicas convencionales. Por ejemplo, la mezcla de reacción se puede diluir con agua y extraer con éter, y la fase etérea evaporarse a sequedad, recristalizando el residuo de acetona-hexano para dar el compuesto de Fórmula II. Alternativamente se pueden usar otros procedimientos convencionales tales como la cromatografía para aislar el compuesto de Fórmula II de la mezcla reaccionante.

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 2-(6-metoxi-2-naftil)propanol de partida se puede preparar a partir del 6-metoxi-2-acetilnaftaleno conocido, por reacción con un bromuro de metilmagnesio en tetrahydrofurano, 10 minutos a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con agua y extrae con cloroformo y el

410152



1 extracto clorofórmico se seca y evapora a sequedad para dar el 2-(6-metoxi-2-naftil)propanol.

5 El 6-metoxi-2-(2-propenil)-naftaleno se puede preparar haciendo reaccionar el 6-metoxi-2-acetilnaftaleno con bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano, a temperatura ambiente y en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico durante 2 horas. La mezcla reaccionante se diluye entonces con agua, se extrae con cloroformo y la fase clorofórmica se seca y evapora a sequedad para dar el 6-metoxi-2-(2-propenil)naftaleno.

10 El 2-(6-metoxi-2-naftil)-1,2-propilen-óxido y sus métodos de preparación están descritos en una solicitud de patente anterior a nombre de nuestra Sociedad. Uno de dichos métodos consiste en tratar el 6-metoxi-2-acetilnaftaleno conocido con metiluro de dimetilsulfonio a 15°C. La mezcla de reacción se diluye con agua para precipitar el producto, que se filtra, lava con agua y seca, produciendo así el 2-(6-metoxi-2-naftil)-1,2-propilen-óxido.

15 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.

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

30

410152 29



1

EJEMPLO 1

5

10

Una mezcla de 7 g de 2-(6-metoxi-2-naftil)-2-propanol, 1,7 g de azufre y 4,6 g de morfolina se calienta bajo reflujo durante 18 horas. El exceso de morfolina se elimina al vacío y el residuo se calienta a reflujo durante 4 horas con 35 ml de ácido clorhídrico concentrado y 35 ml de ácido acético. La mezcla se vierte en agua y extrae con éter. La fase etérea se seca y evapora a sequedad y el residuo se recristaliza de acetona-hexano para dar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

15

Repitiendo el procedimiento anterior pero sustituyendo el 2-(6-metoxi-2-naftil)-2-propanol por el 6-metoxi-2-(2-propenil)naftaleno y 2-(6-metoxi-2-naftil)-1,2-propilen-óxido se obtiene en cada caso el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

EJEMPLO 2

20

25

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 adquiera 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.

30

Se agregan 100 g de cristales de la sal de cinconi-



29 Dic 1952

1 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  
 separa la capa de acetato de etilo y lava con agua a neutra-  
 5 lidad, se seca sobre sulfato de sodio y evapora para dar el  
 ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

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

REIVINDICACIONES

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

a) tratar el 2-(6-metoxi-2-naftil)-2-propanol, 6-me  
 toxi-2-(2-propenil)naftaleno o 2-(6-metoxi-2-naftil)-1,2-  
 propilen-óxido con un exceso de azufre y una amina anhidra,  
 15 a una temperatura de por lo menos 100°C hasta que se forma  
 una tioamida;

b) hidrolizar la tioamida para formar el ácido  
 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico, y

c) separar este compuesto de la mezcla reaccionante  
 y resolverlo para obtener el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)-  
 20 propiónico.

2. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindica-  
 ción 1, en que en la etapa a) se emplean por lo menos 2 equi-  
 valentes molares de azufre y por lo menos 2 equivalentes  
 molares de la amina.

25 3. Un procedimiento de acuerdo con las Reivindica-  
 ciones 1 y 2 donde la amina es la morfolina.

4. Un procedimiento de acuerdo con las reivindica-  
 ciones anteriores donde la hidrólisis se efectúa tratando la  
 mezcla de reacción de la etapa a) con una solución acuosa  
 30 conteniendo un exceso de un ácido fuerte.



1

5. 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.

5

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

Madrid, 29 diciembre 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30