



29 DE

Int. Cl.²: C07C//AGIK

410153

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 862.499 del 30.9.69

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



1

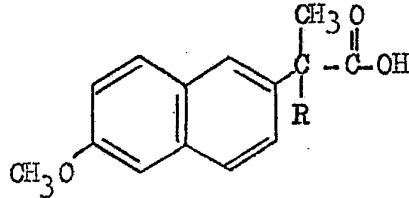
La presente solicitud es una división de nuestra so-
licitud de patente nº 382.195, presentada el 27 de Julio de
1970.

5

Esta invención se refiere a un procedimiento para
la preparación del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

En particular, esta invención se refiere al procedi-
miento para la preparación del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-
propiónico que comprende hidrogenar un compuesto de fórmulas

10



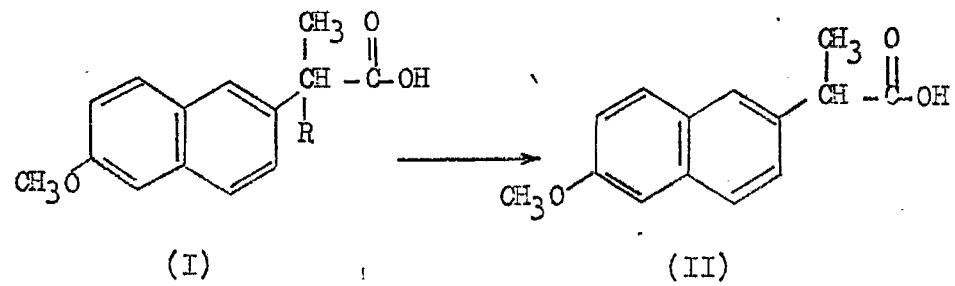
15

donde R es hidroxilo, cloro, bromo, yodo, $-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R^1$ ó $-O-R^2$,
donde R^1 y R^2 son alquilo, cicloalquilo o aralquilo, en pre-
sencia de un catalizador de hidrogenación en un disolvente
orgánico inerte hasta que se efectúa la hidrogenolisis y se-
parar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico de la mezcla
reaccionante. De preferencia, el producto se resuelve para
dar el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico como producto
final o bien los productos de Fórmula I se resuelven antes
de practicar el procedimiento de esta invención y se usa
como compuesto de partida el isómero d correspondiente.

20

El procedimiento de esta invención se puede repre-
sentar por la ecuación siguiente:

25



30

En las fórmulas anteriores, R es como ya se definió.

410153²⁹



1

5

10

15

20

25

30

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. Los grupos alquilo preferidos son los "grupos alquilo inferiores" de hasta 6 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 grupos hidrocarbonados cíclicos y grupos hidrocarbonados cíclicos sustituidos que tienen de preferencia de 3 a 8 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc. El término "arilo" se refiere a grupos fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo sustituidos y no sustituidos tales como fenilo, p-tolilo, p-fluorfenilo, p-clorofenilo, p-hidroxifenilo, p-metoxifenilo, p-metilfenilo, los o- y m-isómeros correspondientes y los grupos naftilo, antrilo y fenantrilo no 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 átomos de carbono tales como bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, etc.

En general, el procedimiento de esta invención consiste en la hidrogenolisis del compuesto de Fórmula I en presencia de un catalizador de hidrogenación, en un disolvente orgánico adecuado.

El catalizador de hidrogenación empleado no es crítico, se puede usar cualquier catalizador de hidrogenación convencional, por ejemplo níquel, paladio, platino, rodio, rutenio y similares. Un catalizador preferido es el paladio



410153

1 en un soporte inerte, tal como paladio sobre carbón.

Se puede usar cualquier disolvente orgánico inerte. Ejemplos de disolventes adecuados son los alcanoles inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol y similares, ésteres de ácidos alifáticos inferiores como acetato de etilo, y ácidos carboxílicos inferiores como ácido fórmico, ácido acético y similares. Algunas veces se obtienen mejores rendimientos si el disolvente contiene una pequeña cantidad de un reactivo ácido o básico, tal como ácido perclórico, trietilamina o similares. La temperatura de la reacción no es crítica en esta etapa. Por ejemplo, se pueden usar temperaturas comprendidas entre 10°C y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccionante. El tiempo requerido para la reacción depende de la temperatura a la cual se efectúa. Usualmente es suficiente un tiempo comprendido entre 1 y 48 horas.

El ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico se separa entonces de la mezcla reaccionante por técnicas convencionales. Por ejemplo, se puede filtrar la mezcla de reacción para eliminar el catalizador, y diluir el filtrado con agua para precipitar el compuesto de Fórmula II. El precipitado se puede filtrar entonces y recristalizarlo de acetona-hexano. Alternativamente se pueden usar otras técnicas tales como extracción con un disolvente adecuado tal como éter dietílico y cromatografía convencional, para aislar y 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 sa-



1 les diastereoisoméricas del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)pro-
piónico con una amina básica resuelta, ópticamente activa,
tal como cinconidina y separando después los diastereoisómeros
así formados por cristalización fraccionada. Las sales dias-
5 tereoisoméricas separadas se hidrolizan entonces por trata-
miento ácido para dar el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)pro-
piónico respectivo. Alternativamente los compuestos de Fórmu-
la I se pueden resolver como se describió anteriormente
(v.g. usando cinconidina) para dar los d-isómeros correspon-
dientes, que se pueden usar en el proceso de esta invención
10 para dar directamente el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)pro-
piónico.

El compuesto de Fórmula I donde R es hidroxí se pue-
de preparar por reacción del 2-acetil-6-metoxi-naftaleno con
15 cianuro de sodio y cloruro de benzoilo para dar el 2-benzoil-
oxi-2-(6-metoxi-2-naftil)propionitrilo. Por tratamiento de
este compuesto con ácido se obtiene el ácido 2-hidroxí-2-
(6-metoxi-2-naftil)propiónico de Fórmula I.

Los compuestos de Fórmula I donde R es un grupo aci-
20 lo se preparan por tratamiento del hidroxí compuesto corres-
pondiente (preparado como se describió arriba) con el ácido
correspondiente, en piridina y en presencia de cloruro de
p-toluensulfonilo.

Los compuestos de Fórmula I donde R es cloro ó bromo
25 se preparan por reacción del hidroxí compuesto correspondien-
te con cloruro o bromuro de tionilo en éter para dar como
intermediario el halogenuro de 2-halo-(6-metoxi-2-naftil)-
propionilo, que se trata con agua para dar el ácido 2-halo-
2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico correspondiente. El compues-
to de Fórmula I donde R es yodo se prepara tratando el bromo
30

410 153 29



1 compuesto respectivo con yoduro de sodio en acetona para
efectuar la sustitución.

Los compuestos de Fórmula I donde R es $-O-R^2$ se pre-
paran a partir del hidroxí compuesto correspondiente, que
5 se hace reaccionar con un yoduro de alquilo, cicloalquilo o
aralquilo y óxido de plata en DMF para formar después de la
hidrólisis los éteres correspondientes de Fórmula I.

10 El ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico posee ac-
tividades 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 es-
quelético, articulaciones esqueléticas y otros tejidos. Se-
gún esto este compuesto es útil en el tratamiento de padeci-
15 mientos caracterizados por inflamación, tales como reumatis-
mo, contusión, laceración, artritis, fracturas de huesos,
padecimientos post-traumáticos y gota.

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

EJEMPLO 1

20 Una solución de 10 g del 2-acetil-6-metoxi-naftaleno
en 200 ml de tetrahidrofurano se agrega a una solución de
10 g de cianuro de sodio en 100 ml de agua. A la mezcla agi-
tada se le agregan 20 ml de cloruro de benzoilo durante 1
hora y se agita continuamente durante 16 horas. La mezcla
25 reaccionante se diluye con agua y extrae con éter, la fase
etérea se seca y evapora a sequedad para dar el benzoato de
2-hidroxi-2-(6-metoxi-2-naftil)propionitrilo. Una solución
de 5 g del último compuesto en una mezcla de 25 ml de ácido
acético y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado se calienta
30

410153⁹



1 a reflujo durante 48 horas. La mezcla reaccionante se diluye con agua y extrae con éter, la fase etérea se seca y evapora a sequedad para dar el ácido 2-hidroxi-2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

5 EJEMPLO 2

Una solución de 7,4 g de ácido propiónico en 100 ml de piridina se trata con 19 g de cloruro de p-toluensulfonilo y se agita durante 10 minutos. A esta solución se agregan 10 g del ácido 2-hidroxi-2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico. Después de 24 horas a la temperatura ambiente, la mezcla reaccionante se diluye con agua y extrae con éter, la fase etérea se lava con ácido sulfúrico diluido y agua, se seca y evapora. El residuo se cristaliza de acetona-hexano para dar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-2-proponiloxi-propiónico.

15 EJEMPLO 3

Una solución de 10 g del ácido 2-hidroxi-2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico en 200 ml de éter se trata a 0°C con 10 g de cloruro de tionilo. Después de 24 horas a 0°C, se evaporan el disolvente y el exceso de reactivo. Después se agregan 100 ml de agua al residuo y la mezcla se agita hasta que cristaliza en el seno de la reacción el ácido 2-cloro-2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico. La mezcla se filtra y el sólido filtrado se recrystaliza de acetona-hexano para dar un producto puro. Repitiendo el procedimiento anterior sustituyendo el cloruro de tionilo por el bromuro de tionilo se obtiene el ácido 2-bromo-2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico correspondiente.

25 EJEMPLO 4

Una solución de 10 g del ácido 2-bromo-2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico en 100 ml de acetona conteniendo 10 g

30

410153⁹



1 de yoduro de sodio se calienta a reflujo durante 24 horas.
El disolvente se elimina después por destilación a vacío y
el residuo se mezcla con agua y filtra. Los sólidos filtra-
dos se recristalizan de acetona-hexano para dar el ácido
5 2-yodo-2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

EJEMPLO 5

Una solución de 10 g del ácido 2-hidroxi-2-(6-meto-
xi-2-naftil)propiónico en 100 ml de dimetilformamida se tra-
ta con 20 ml de yoduro de etilo y 25 g de óxido de plata.
10 Después de agitar durante 12 horas a 20°C, la mezcla se di-
luye con cloroformo y filtra. El disolvente y la dimetilfor-
mamida se evaporan para dar el 2-etoxi-2-(6-metoxi-2-naftil)-
propionato de etilo. El último compuesto se hidroliza calen-
tándolo a reflujo con 100 ml de una solución metanólica de
15 hidróxido de sodio al 5 % durante 2 horas. La mezcla reac-
cionante se acidula y diluye con agua para precipitar el
ácido 2-metoxi-2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico que se filtra
y recristaliza de acetona-hexano.

EJEMPLO 6

20 Una solución de 2 g del ácido 2-hidroxi-2-(6-metoxi-
2-naftil)propiónico en 30 ml de ácido acético conteniendo
0,01 ml de ácido perclórico y 0,2 g de paladio sobre car-
bón al 10 % se hidrogena durante 2 horas. La mezcla reaccio-
nante se filtra y el filtrado se diluye con agua para pre-
cipitar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico que se fil-
tra y recristaliza de acetona-hexano.

EJEMPLO 7

Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 6 pero
reemplazando el ácido 2-hidroxi-2-(6-metoxi-2-naftil)propió-
nico por ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-2-propioniloxi-propió-
30



410 153²⁹

1 nico, ácido 2-cloro-2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico, ácido
2-bromo-2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico, ácido 2-yodo-2-
(6-metoxi-2-naftil)propiónico y ácido 2-metoxi-2-(6-metoxi-
2-naftil)propiónico, se obtiene con cada material de partida
5 el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

EJEMPLO 8

10 Se prepara una solución del ácido dl 2-(6-metoxi-2-
naftil)propiónico en metanol disolviendo 230 g del produc-
to del Ejemplo 6 en 4,6 l de metanol caliente, La solución
se lleva a ebullición hasta turbidez; después se agrega su-
ficiente 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 aproximada-
mente 60°C. Las soluciones se combinan agitando, y la mez-
15 cla combinada se deja que adquiriera la temperatura ambiente
en un periodo de 2 horas. Cuando la mezcla reaccionante lle-
ga a esta temperatura, se agita durante un tiempo adicional
de 2 horas y luego se filtra. Los sólidos filtrados se la-
van con varias porciones de metanol frío y secan.

20 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 agitar la mezcla durante 2 horas, se separa la capa
de acetato de etilo y lava con agua a neutralidad, se seca
25 sobre sulfato de sodio y se evapora para dar el ácido 2-(6-
metoxi-2-naftil)propiónico.

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

REIVINDICACIONES

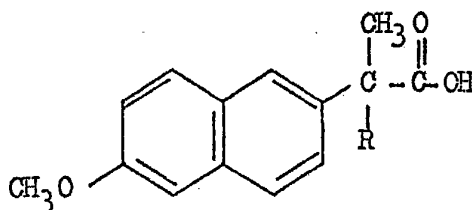
30 1. Un procedimiento para preparar el ácido 2-(6-me-



1 toxi-2-naftil)propiónico que consiste en:

a) tratar un compuesto seleccionado del grupo de compuestos representados por la fórmula

5



(I)

10

donde R es hidroxilo, cloro, bromo, yodo, $-O-\overset{O}{\parallel}C-R^1$ ó $-O-R^2$, donde cada uno de los radicales R^1 y R^2 es alquilo, cicloalquilo o aralquilo, ya sea en forma racémica o como isómero d separado, con hidrógeno y un catalizador de hidrogenación en un disolvente orgánico inerte, hasta que se efectúa la hidrogenolisis; y

15

b) separar de la mezcla reaccionante el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico y resolver la mezcla racémica para obtener el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

20

2. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el catalizador de hidrogenación es un catalizador de paladio sobre carbón y el disolvente es el ácido acético conteniendo ácido perclórico.

25

3. Un procedimiento de acuerdo con las Reivindicaciones 1 y 2 donde el compuesto de partida es el ácido 2-hidroxio-2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

4. Un procedimiento de acuerdo con las Reivindicaciones 1 y 2 donde el compuesto de partida es un ácido 2-halo-2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

30

5. Un procedimiento de acuerdo con las Reivindicaciones 1 y 2 donde el compuesto de partida es un ácido

41015329



1 2-aciloxi-2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

6. Un procedimiento de acuerdo con las Reivindi-
caciones 1 y 2, donde el compuesto de partida está seleccio-
nado del grupo que consiste en ácido 2-alcoxi-2-(6-metoxi-
5 2-naftil)propiónico, ácido 2-cicloalcoxi-2-(6-metoxi-2-
naftil)propiónico y ácido 2-aralquiloxi-2-(6-metoxi-2-naftil)-
propiónico.

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

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

15

Madrid, 29 diciembre 1.972

BERNARDO UNGRIA

p.n.

20

25

30