

29



Int. Cl.: C07C/A61K

410155

410155

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 862.500 del 30.9.69

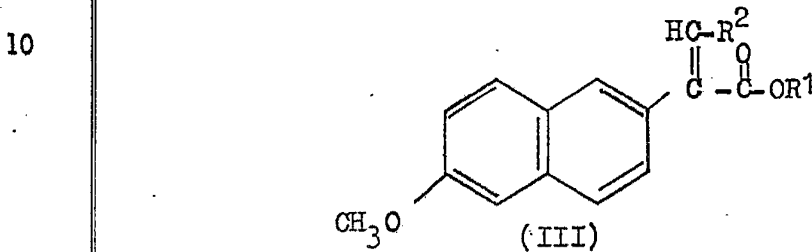
(Como divisional de la solicitud de patente
nº 382.195).



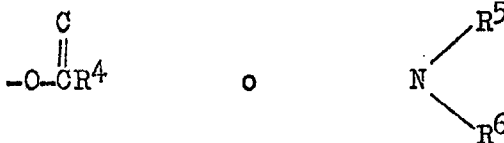
1 La presente solicitud es una división de nuestra so-
licitud de patente nº 382.195, presentada el 27 de Julio de
1970.

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 consiste
en convertir un 2-formil-2-(6-metoxi-2-naftil)propionato en
un compuesto de la fórmula:



15 donde R¹ es un grupo alquilo, cicloalquilo, aralquilo o
alquenilo; R² es -OR³, -SR³,



20 donde cada uno de R³, R⁵ y R⁶ es alquilo o cicloalquilo y
R⁴ es alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo; y R⁵ y R⁶
juntos pueden ser un grupo etileno o polimetileno de 3 a 7
átomos de carbono; hidrogenolizar este compuesto en presen-
cia de un catalizador de hidrogenación hasta que se forma
un 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato, hidrolizar el grupo és-
ter del 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato y separar el ácido
2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico de la mezcla de reacción.
Preferiblemente el producto se resuelve para obtener como
compuesto final el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

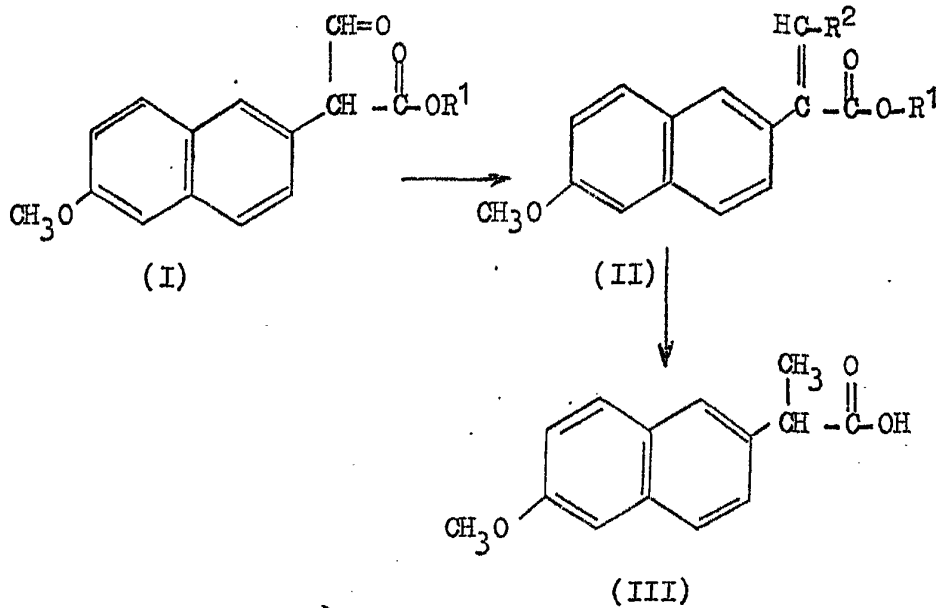
30 El procedimiento de esta invención se puede repre-



1

sentar por la ecuación siguiente:

5



10

En las fórmulas anteriores R¹ y R² son como se definió previamente.

15

El término "alquilo" incluye grupos alquilo primarios, secundarios y terciarios de cadena lineal o ramificada y que contienen de preferencia hasta 24 átomos de carbono, como por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, n-hexilo, n-decilo, n-dodecilo, etc. El término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarbonados cíclicos que tienen de 3 a 8 átomos de carbono preferentemente, tales como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc. El término "arilo" se refiere a grupos fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo no sustituidos y sustituidos tales como fenilo, p-tolilo, p-fluorofenilo, p-clorofenilo, p-hidroxifenilo, p-metoxifenilo, p-metilfenilo, y los correspondientes o- y m-isómeros, y grupos naftilo, antrilo y fenantrilo no sustituidos o sustituidos en una o más posiciones por grupos alquilo, halo, alcoxi o hidroxilo.

25

30

410155²⁹



1 El término "aralquilo" se refiere a grupos arilo sustituidos
por uno o más grupos alquilo que tienen por lo menos 2 áto-
mos de carbono, y sustituidos por uno o más grupos alquilo
en un carbono diferente al átomo de carbono α que contienen
de preferencia hasta 10 átomos de carbono, tal como bencilo,
5 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, etc. Grupos
alquilo sustituidos en la posición α por un grupo arilo y
que no son estables a la hidrogenolisis, por ejemplo bencilo,
no son adecuados. El término "alquenilo" se refiere a grupos
10 alquilo como se definió previamente y que contiene insatura-
ción en una o varias posiciones.

Al practicar el procedimiento anteriormente ilustra-
do un compuesto de Fórmula I, v.g. un 2-formil-2-(6-metoxi-
2-naftil)propionato se hace reaccionar con un alcohol (alca-
15 nol o cicloalcanol), a una temperatura elevada y en presen-
cia de ácido p-toluensulfónico, para dar los compuestos de
Fórmula II, donde R^2 es $-OR^3$.

Los compuestos de Fórmula (II) donde R^2 es $-SR^3$
se preparan haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula I
20 con el correspondiente tiol (alcanotiol o cicloalcanotiol)
a una temperatura elevada en presencia de ácido p-toluen-
sulfónico.

Los compuestos de Fórmula II donde R^2 es $-N \begin{matrix} \nearrow R^5 \\ \searrow R^6 \end{matrix}$
(donde R^5 y R^6 son como ya se definió) se preparan haciendo
25 reaccionar el compuesto de Fórmula I con una solución de
una amina cíclica tal como piperidina, azidina, pirrolidina
y similares u otras aminas secundarias adecuadas tales como
dimetilamina, dipropilamina, di(n-hexil)amina, díciclohexil-
amina y similares, en un disolvente apropiado tal como un
30 alcohol inferior en presencia de ácido p-toluensulfónico.



410155²⁹

1

Los compuestos de Fórmula II donde R^2 es $-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R^4$ se preparan haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula I con el correspondiente anhídrido de ácido carboxílico, ya sea solo o en un disolvente adecuado tal como piridina, éteres, hidrocarburos, etc.

5

El segundo paso del procedimiento de esta invención consiste en hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación en un disolvente orgánico adecuado. Los compuestos se tratan con por lo menos 2 equivalentes molares de hidrógeno.

10

El catalizador de hidrogenación no deberá ser susceptible de envenenamiento por los compuestos de Fórmula II. Catalizadores de hidrogenación adecuados incluyen paladio, platino, níquel (níquel Raney), rutenio y los similares. Cuando el compuesto de Fórmula II contiene azufre, se usarán grandes cantidades del catalizador para que se efectúe la hidrogenólisis.

15

Disolventes orgánicos inertes adecuados incluyen alcoholes líquidos tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, etc., ésteres tales como acetato de etilo, éteres como éter dietílico, e hidrocarburos tales como n-hexano, benzol, toluol, xilol y similares. Los hidrocarburos halogenados no son adecuados ya que usualmente desactivan el catalizador.

20

25

La reacción se puede efectuar en un medio ácido, neutro o básico. El ácido o base particularmente empleados en las soluciones ácidas o básicas no es crítico, pero es preferentemente un ácido o base inorgánico. De preferencia la reacción se efectúa bajo condiciones ácidas, conteniendo el disolvente un ácido tal como ácido p-toluensulfónico.

30

410155 29



1 La temperatura a la cual se efectúa la reacción no
es crítica. Por ejemplo se puede conducir a una temperatura
comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del di-
solvente o aún mayor (si el sistema está bajo presión). La
5 reacción se conduce hasta que ocurre la hidrogenólisis y se
forma el 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato, lo que dura de 15
minutos a 48 horas. Dos horas son generalmente suficientes.

10 El 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato formado en esta
reacción se hidroliza entonces al ácido libre por tratamien-
to con base seguido de acidulación, o por tratamiento con
un ácido fuerte. 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, la cual
se mezcla con el 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato, y la mez-
15 cla reaccionante se mantiene a una temperatura comprendida
entre 60°C y la temperatura de reflujo hasta que se efectúa
la hidrólisis; usualmente son suficientes de 10 minutos a
6 horas. La mezcla reaccionante se acidula entonces con un
ácido tal como ácido acético, ácido trifluoracético, ácido
20 p-toluensulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido
fosfórico y similares para liberar el ácido libre.

25 Alternativamente la mezcla de reacción se combina
con una solución de un ácido fuerte orgánico o inorgánico
tal como ácido trifluoracético, ácido p-toluensulfónico,
ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, áci-
do sulfúrico, ácido fosfórico y similares, a temperatura
de por lo menos 60°C y de preferencia entre 60 y 100°C, has-
ta que se efectúa la hidrólisis. Disolventes adecuados para
esta reacción incluyen agua, ácidos carboxílicos alifáticos
inferiores, alcoholes inferiores, etc.
30

410155²⁹



1 El compuesto de Fórmula III v.g. el ácido 2-(6-meto-
xi-2-naftil)propiónico se separa entonces de la mezcla reac-
cionante por técnicas convencionales. Por ejemplo, cuando la
mezcla de reacción se acidula y diluye con agua, precipita
5 el compuesto de Fórmula III, que se puede filtrar y recris-
talizar de acetona-hexano. Alternativamente, se puede ex-
traer el ácido con éter u otro disolvente similar. También
se puede usar la cromatografía para aislar y purificar el
producto.

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 III se puede efectuar por
degradación biológica selectiva o por preparación de las
sales diastereoisoméricas del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-
15 propiónico con una amina básica resuelta, ópticamente activa
tal como cinconidina y separando después los diastereoisóme-
ros así formados por cristalización fraccionada. Las sales
diastereoisoméricas separadas se hidrolizan entonces por tra-
tamiento ácido para dar el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)-
20 propiónico.

Los compuestos de Fórmula I usados como materias pri-
mas y los procedimientos para su preparación han sido des-
critos previamente en una solicitud de patente anterior a
nombre de nuestra Sociedad. Uno de dichos procedimientos
25 consiste en hacer reaccionar el respectivo éster del ácido
6-metoxi-2-naftilacético con un metal alcalino o con un hi-
druro de metal alcalino y formiato de etilo en un disolven-
te orgánico inerte adecuado tal como benceno, acidular la
mezcla reaccionante y extraerla con benceno. Los extractos
30 se combinan, lavan con agua a neutralidad, secan sobre sul-

410155 29



1 fato de sodio y filtran para dar el compuesto de Fórmula I.

El ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico posee acti-
vidades anti-inflamatoria, analgésica y antipirética y se
emplea de acuerdo con esto en el tratamiento de inflamación,
5 dolor y estados febriles en mamíferos. Por ejemplo, pueden
tratarse condiciones inflamatorias del sistema muscular es-
quelético, articulaciones esqueléticas y otros tejidos. Según
esto, este compuesto es útil en el tratamiento de padecimien-
tos caracterizados por inflamación tales como reumatismo,
10 contusión, laceración, artritis, fracturas de huesos, padeci-
mientos post-traumáticos y gota.

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

EJEMPLO 1

15 A una mezcla de 23 g del 6-metoxi-2-naftil-acetato
de etilo, 7 g de hidruro de sodio y 150 ml de benceno, se le
agregan 15 g de formiato de etilo. La mezcla resultante se
agita durante 24 horas y se agregan 100 ml de etanol. La
mezcla reaccionante se hace ácida agregándole 500 ml de áci-
do clorhídrico 1 N y luego se extrae con benceno. Los extrac-
20 tos se combinan, lavan con agua a neutralidad, se secan so-
bre sulfato de sodio y se filtran para dar el 2-formil-2-
(6-metoxi-2-naftil)propionato de etilo.

EJEMPLO 2

25 Una solución de 10 g de 2-formil-2-(6-metoxi-2-
naftil)propionato de etilo en 100 ml de etanol conteniendo
0,2 g de ácido p-toluensulfónico se calienta bajo reflujo
durante 24 horas para formar el correspondiente éter enol.

A la solución enfriada se le agrega 1 g de paladio
sobre carbón al 5 % y la mezcla se hidrogena a una atmósfe-
30

410155



1 ra durante 2 horas. El catalizador se filtra y a la solución
se le agregan 10 g de hidróxido de sodio en 10 ml de agua.
La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas, entonces
se acidula con ácido clorhídrico diluido y después se diluye
5 con agua para precipitar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)pro-
piónico y el precipitado se filtra y recristaliza de aceto-
na-hexano.

EJEMPLO 3

10 Una solución de 10 g de 2-formil-2-(6-metoxi-2-
naftil)propionato de etilo en 100 ml de etanol conteniendo
10 g de etanotiol y 0,2 g de ácido p-toluensulfónico se ca-
lienta a reflujo durante 24 horas para formar el correspon-
diente 2-etiltiometilen-2-(6-metoxi-2-naftil)propionato de
etilo.

15 A la solución enfriada de este compuesto se le agre-
gan 20 g de níquel Raney y la mezcla se hidrogena a 10 atmós-
feras durante 48 horas. El catalizador se filtra y a la so-
lución resultante se agregan 10 g de hidróxido de sodio en
10 ml de agua. La mezcla se calienta a reflujo durante 2 ho-
20 ras y acidula con ácido clorhídrico diluido. Después se
agrega más agua para precipitar el ácido 2-(6-metoxi-2-
naftil)propiónico el cual se filtra y recristaliza de aceto-
na-hexano.

EJEMPLO 4

25 Una solución de 10 g del 2-formil-2-(6-metoxi-2-
naftil)propionato de etilo en 100 ml de etanol conteniendo
10 ml de pirrolidina y 0,2 g de ácido p-toluensulfónico se
calienta a reflujo durante 24 horas para formar el correspon-
diente 2-pirrolidinometilen-2-(6-metoxi-2-naftil)propionato
de etilo.

30



1 A la solución enfriada se agrega 1 g de paladio so-
bre carbón al 5 % y la mezcla se hidrogena a presión atmosfé-
rica durante 2 horas. El catalizador se filtra y al filtrado
resultante se le agregan 10 g de hidróxido de sodio en 10
5 ml de agua. La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas,
entonces se acidula con ácido clorhídrico diluído y después
se diluye con agua para precipitar el ácido 2-(6-metoxi-2-
naftil)propiónico que se filtra y recristaliza de acetona-
hexano.

10

EJEMPLO 5

15

Una solución de 10 g del 2-formil-2-(6-metoxi-2-
naftil)propionato de etilo en 30 ml de anhídrido acético se
calienta a reflujo durante 24 horas. La evaporación a vacío
del anhídrido acético da los 3-acetoxi-2-(6-metoxi-2-naftil)-
acrilatos de etilo cis y trans.

Estos se hidrogenan en 100 ml de etanol como se des-
cribe en el Ejemplo 2 para dar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-
propiónico.

20

EJEMPLO 6

25

Se prepara una solución del ácido dl 2-(6-metoxi-2-
naftil)propiónico en metanol disolviendo 230 g del producto
del Ejemplo 2 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
solución. Esta solución caliente se agrega a una solución de
296 g de cinconidina en 7,4 l de metanol calentado aproxi-
madamente a 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 lle-
ga a esta temperatura, se agita por un tiempo adicional de

30



1 2 horas y luego se filtra. Los sólidos filtrados se lavan con varias porciones de metanol frío y secan.

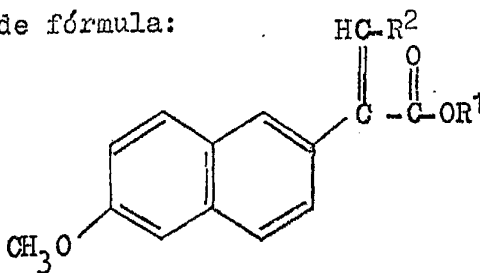
5 Se agregan 100 g de cristales de la sal de cinconidina a una mezcla agitada de 600 ml de acetato de etilo y 450 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N. Después de que la mezcla ha sido agitada durante 2 horas, se separa la capa de acetato de etilo y lava con agua a neutralidad, se seca sobre sulfato de sodio y evapora para dar el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

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

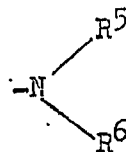
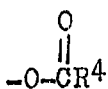
REIVINDICACIONES

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

15 a) hacer reaccionar un 2-formil-2-(6-metoxi-2-naftil)propionato con un reactivo seleccionado del grupo que consiste en alcoholes, cicloalcoholes, alcanotioles, cicloalcanotioles y aminas cíclicas en presencia de un catalizador ácido, o anhídridos de ácidos carboxílicos, para dar un compuesto de fórmula:



25 donde R¹ es un grupo alquilo, cicloalquilo, aralquilo o alquenilo; R² es -OR³, -SR³



30

410155

29



- 1 donde cada uno de R^3 , R^5 y R^6 es alquilo o cicloalquilo
 y R^4 es alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo; y R^5
 R^6 juntos pueden ser un grupo etileno o polimetileno de
 3 a 7 átomos de carbono.
- 5 b) hidrogenolizar este compuesto en presencia de un catali-
 zador de hidrogenación seleccionado del grupo que consis-
 te en catalizadores de paladio, platino, níquel y ru-
 tenio hasta que se forma el 2-(6-metoxi-2-naftil)propio-
 nato;
- 10 c) hidrolizar el grupo éster del 2-(6-metoxi-2-naftil)pro-
 pionato y
- d) separar de la mezcla reaccionante el ácido 2-(6-metoxi-
 2-naftil)propiónico y resolver este compuesto para obte-
 ner el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.
- 15 2. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindica-
 ción 1 donde en la etapa a) el reactivo empleado es un al-
 cohol alifático o cicloalifático de la fórmula R^3OH en pre-
 sencia de ácido p-toluensulfónico como catalizador.
- 20 3. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindica-
 ción 1 donde en la etapa a) el reactivo empleado es un al-
 canotiol o cicloalcanotiol de la fórmula R^3SH , en presencia
 de ácido p-toluensulfónico como catalizador.
- 25 4. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindica-
 ción 1 donde en la etapa a) el reactivo empleado es una ami-
 na secundaria en presencia de ácido p-toluensulfónico como
 catalizador.
5. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindica-
 ción 1, donde en la etapa a) el reactivo empleado es un
 anhídrido de un ácido carboxílico de la fórmula $R^4-\overset{O}{\parallel}C-OH$.
- 30 6. Un procedimiento de acuerdo con las Reivindica-

410155 29



1

5

10

15

20

25

30

ciones 1, 2, 4 y 5 en que en la etapa b) se emplea un catalizador de paladio.

7. Un procedimiento de acuerdo con las Reivindicaciones 1 y 3 en que en la etapa b) se emplea níquel Raney como catalizador.

8. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en que la hidrólisis de la etapa c) se efectúa con una base inorgánica fuerte seguido de acidulación.

9. Un procedimiento de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 7 en que la hidrólisis de la etapa c) se efectúa con un ácido fuerte.

10. 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.

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

Madrid, 29 diciembre 1.972

BERNARDO UNGRIA

P. R.