



Int. Cl.: C07C//A61K **410156**

## MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

### PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA, Panama,

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR EL ACI  
DO 2-(6-METOXI-2-NAFTIL)PROPIONICO.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 862.501 del 30.9.69.

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

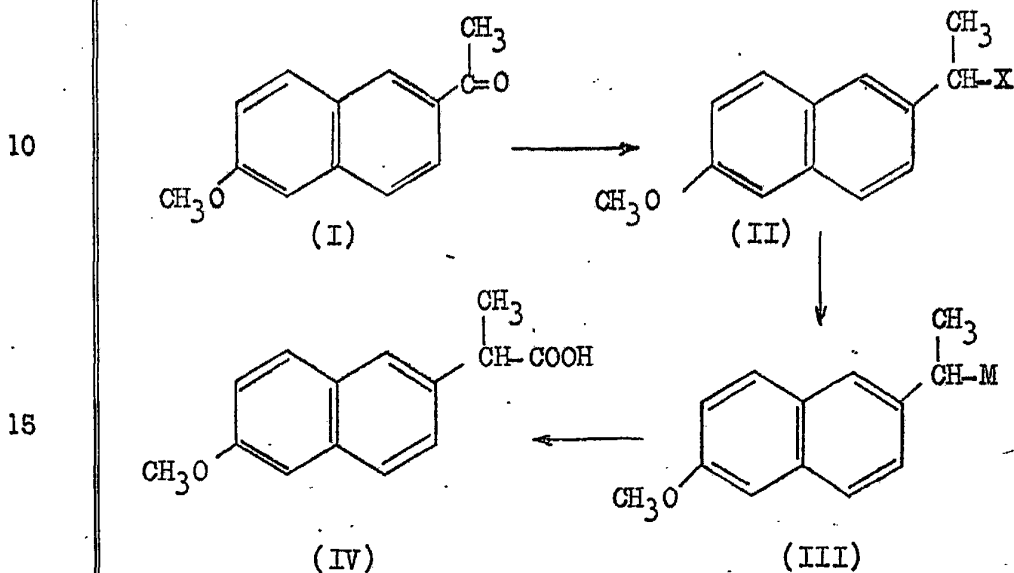
410156



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 método para la pre-  
paración del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

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



20 En las fórmulas anteriores, M es MgCl, MgBr, MgI, Li, Na,  
K, Zn 1/2 ó Cd 1/2, particularmente MgCl, MgBr o MgI, y X  
es yodo, bromo o cloro.

25 Al practicar el procedimiento anteriormente ilus-  
trado, el compuesto de Fórmula I v.g. 2-acetil-6-metoxinaf-  
taleno se reduce al correspondiente alcohol por tratamiento  
con borohidruro sódico en etanol a la temperatura am-  
biente durante 30 minutos seguido de acidulación de la mez-  
cla reaccionante con ácido clorhídrico diluído y extracción  
con éter dietílico. La fase etérea se evapora a sequedad  
30 para dar el alcohol. El residuo se hace reaccionar con clo-

410156



1 ruro de p-toluensulfonilo en piridina a la temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas, después se lava con ácido clorhídrico diluído, se extrae con éter y evapora la fase etérea para dar el correspondiente p-toluensulfonato.

5 El residuo de esta reacción se hace reaccionar entonces con un exceso de un haluro de litio (bromuro, cloruro o yoduro de litio) en acetona durante 24 horas a la temperatura ambiente y la mezcla reaccionante se diluye con agua y extrae con éter.

10 La fase etérea se evapora a sequedad para dar los 2-(1-haloetil)-6-metoxinaftalenos correspondientes de Fórmula II.

15 Haciendo reaccionar el correspondiente haluro de Fórmula II en tetrahidrofurano con un exceso de magnesio en polvo a aproximadamente 45°C se obtienen los compuestos de Fórmula III donde M es MgCl, MgBr o MgI (los compuestos preferidos). El producto de la reacción se separa del exceso de metal. Se puede usar el mismo procedimiento para formar los correspondientes compuestos de Fórmula III donde M es Li, 20 o Zn 1/2 reemplazando el polvo de magnesio por el correspondiente polvo de litio o zinc.

25 Los compuestos de Fórmula III donde M es Cd 1/2 se preparan tratando el correspondiente compuesto donde M es MgBr con cloruro de cadmio en tetrahidrofurano, a la temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Repitiendo este procedimiento pero reemplazando el cloruro de cadmio por sodio o potasio finamente divididos se preparan los compuestos de Fórmula III donde M es sodio o potasio.

30 Haciendo reaccionar los compuestos de Fórmula III con dióxido de carbono, ortocarbonato de etilo o cloroformo



1 miato de etilo a una temperatura desde  $-65^{\circ}$  a  $100^{\circ}\text{C}$ , de pre-  
ferencia de  $-65^{\circ}$  a  $25^{\circ}\text{C}$ , seguido de tratamiento del producto  
de la reacción con un ácido, se obtiene el ácido 2-(6-metoxi-  
2-naftil)propiónico, v.g. el compuesto de Fórmula IV.

5 Para la carboxilación con dióxido de carbono, es pre-  
ferible poner en contacto el compuesto de Fórmula III con  
dióxido de carbono sólido y dejar calentar la mezcla a la  
temperatura ambiente. Para la reacción con ortocarbonato de  
10 etilo y cloroformiato de etilo, es preferible mezclar el  
compuesto de Fórmula III con el reactivo aproximadamente a  
la temperatura ambiente.

Los disolventes adecuados para esta reacción inclu-  
yen cualquier disolvente que sea inerte al compuesto de Fór-  
mula III y al reactivo. Los disolventes adecuados incluyen  
15 éteres tales como éter dietílico, dimetoxietano, tetrahidro-  
furano, tetrahidropirano, etc.

La mezcla reaccionante se acidula entonces con un  
ácido orgánico o inorgánico, de preferencia un ácido fuerte  
tal como el ácido trifluoracético, ácido p-toluensulfónico,  
20 ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido  
yodhídrico, ácido bromhídrico, etc.

Cuando se realiza la carboxilación con dióxido de  
carbono, el compuesto de Fórmula IV se forma inmediatamente  
después de que se acidula el compuesto intermediario. Cuando  
25 se realiza la carboxilación con ortocarbonato de etilo o clo-  
roformiato de etilo, la mezcla reaccionante que contiene el  
intermediario se trata con un exceso de ácido a una tempera-  
tura desde  $25^{\circ}\text{C}$  hasta la temperatura de reflujo de la mezcla  
hasta que se forma el compuesto de Fórmula IV. Usualmente  
30 es suficiente un tiempo de 1 a 48 horas.

410156



1 El ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico de Fórmu-  
la IV se separa entonces de la mezcla reaccionante. Por  
ejemplo, si el disolvente orgánico de la mezcla reaccionan-  
te ha sido eliminado y reemplazado por agua, al acidular  
5 precipita inmediatamente el compuesto de Fórmula IV. El pre-  
cipitado se puede separar por filtración y cristalización  
de acetona-hexano. Si la mezcla reaccionante contiene disol-  
vente orgánico, se puede extraer con éter y evaporar la fase  
orgánica para dar el compuesto de Fórmula IV que se recris-  
10 taliza de acetona-hexano. Se pueden usar otros procedimien-  
tos de separación convencional incluyendo la cromatografía,  
etc.

El compuesto preferido de Fórmula IV es el ácido  
d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico. Para obtener este produc-  
15 to, la resolución óptica del compuesto de Fórmula IV se pue-  
de lograr por degradación biológica selectiva o por prepara-  
ción de las sales diastereoisoméricas del ácido 2-(6-metoxi-  
2-naftil)propiónico con una amina básica resuelta ópticamen-  
te activa tal como la cinconidina y luego separando las sa-  
20 les diastereoisoméricas así formadas por cristalización frac-  
cionada. Las sales diastereoisoméricas separadas se hidroliz-  
zan después por acidulación para dar el respectivo ácido  
d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

El ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico posee ac-  
25 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 pade-  
30

410156



1 cimientos caracterizados por inflamación tales como reuma-  
tismo, contusión, laceración, artritis, fracturas de huesos, padecimientos post-traumáticos y gota.

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

EJEMPLO 1

10 Una solución de 12,5 g del 1-bromo-1-(6-metoxi-2-naftil)etano (preparado por reducción del 2-acetil-6-metoxinaftaleno con borohidruro sódico a 2-(1-hidroxietil)-6-metoxinaftaleno, conversión de este compuesto en el p-toluensulfonato mediante reacción con cloruro de p-toluensulfonilo y tratamiento del p-toluensulfonato con un haluro de litio) en 100 ml de tetrahidrofurano se agrega lentamente a una mezcla agitada de 10 g de polvo de magnesio en 100 ml de tetrahidrofurano a 45°C. Cuando la adición es completa, la mezcla se agita durante 15 minutos y el exceso de metal se separa de la solución por filtración para dar el bromuro de 1-(6-metoxi-2-naftil)-1-etil-magnesio.

15 Repitiendo el procedimiento anterior pero reemplazando el polvo de magnesio por polvo de litio o zinc se forma el correspondiente 1-(6-metoxi-2-naftil)-1-etil-litio o zinc.

20 La solución anterior (después de la separación del exceso de metal) se mezcla con 7 g de cloruro de cadmio y la mezcla reaccionante se agita durante 30 minutos para dar una solución conteniendo el correspondiente 1-(6-metoxi-2-naftil)-1-etil-cadmio. Repitiendo este procedimiento pero reemplazando el cloruro de cadmio por sodio o potasio finamente divididos se obtienen los correspondientes compuestos 1-(6-metoxi-2-naftil)-1-etil-sodio o potasio.

30



1

EJEMPLO 2

5

Una solución del bromuro de 1-(6-metoxi-2-naftil)-1-etil-magnesio en 200 ml de tetrahidrofurano se vierte en 500 g de dióxido de carbono sólido. Después de dejar que la mezcla se caliente a la temperatura ambiente, el disolvente se elimina por destilación a vacío y el residuo se trata con un exceso de ácido clorhídrico diluído. Al acidular precipita el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico que se separa de la mezcla reaccionante por filtración y se recristaliza de acetona-hexano.

10

15

Repitiendo el procedimiento anterior pero reemplazando el bromuro de 1-(6-metoxi-2-naftil)-1-etil-magnesio por los correspondientes compuestos: yoduro de 1-(6-metoxi-2-naftil)-1-etilmagnesio, cloruro de 1-(6-metoxi-2-naftil)-1-etilmagnesio, 1-(6-metoxi-2-naftil)-1-etil-litio, 1-(6-metoxi-2-naftil)-1-etil zinc, 1-(6-metoxi-2-naftil)-1-etil-cadmio, 1-(6-metoxi-2-naftil)-1-etil-sodio y 1-(6-metoxi-2-naftil)-1-etilpotasio, se obtiene en cada caso el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

20

EJEMPLO 3

25

Se agregan 10 g de ortocarbonato de etilo a una solución de 0,5 equivalentes de bromuro de 1-(6-metoxi-2-naftil)-1-etilmagnesio en 250 ml de tetrahidrofurano y la mezcla reaccionante se agita durante 4 horas. Se agrega entonces lentamente un exceso de ácido clorhídrico 4 N a la mezcla reaccionante y se calienta a reflujo durante 24 horas. La mezcla reaccionante se extrae con éter dietílico, la fase etérea se evapora a sequedad y el residuo se recristaliza de acetona-hexano para dar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

30



1 Repitiendo este procedimiento pero reemplazando el  
bromuro de 1-(6-metoxi-2-naftil)-1-etilmagnesio por los co-  
rrespondientes compuestos: yoduro de 1-(6-metoxi-2-naftil)-  
1-etilmagnesio, cloruro de 1-(6-metoxi-2-naftil)-1-etilmag-  
5 nesio, 1-(6-metoxi-2-naftil)-1-etil-litio, 1-(6-metoxi-2-  
naftil)-1-etil-zinc, 1-(6-metoxi-2-naftil)-1-etil-cadmio,  
1-(6-metoxi-2-naftil)-1-etil-sodio y 1-(6-metoxi-2-naftil)-  
1-etil-potasio se obtiene en cada caso el ácido 2-(6-metoxi-  
2-naftil)propiónico.

10 EJEMPLO 4

Una solución del bromuro de 1-(6-metoxi-2-naftil)-1-  
etilmagnesio (0,5 equivalentes) en 100 ml de tetrahidrofura-  
no, se agrega lentamente a una solución de 6 g de clorofor-  
miato de etilo en 100 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se  
15 acidula entonces con 75 ml de ácido clorhídrico concentrado  
y se calienta a reflujo durante 24 horas. La mezcla reaccio-  
nante se diluye entonces con agua y extrae con éter dietíli-  
co. La fase etérea se evapora a sequedad y el residuo se re-  
cristaliza de acetona-hexano para dar el ácido 2-(6-metoxi-  
2-naftil)propiónico.

20 Repitiendo el procedimiento anterior pero reemplazan-  
do el bromuro de 1-(6-metoxi-2-naftil)-1-etilmagnesio por los  
correspondientes compuestos:  
yoduro de 1-(6-metoxi-2-naftil)-1-etilmagnesio,  
25 cloruro de 1-(6-metoxi-2-naftil)-1-etilmagnesio,  
1-(6-metoxi-2-naftil)-1-etil-litio,  
1-(6-metoxi-2-naftil)-1-etil-zinc,  
1-(6-metoxi-2-naftil)-1-etil-cadmio,  
1-(6-metoxi-2-naftil)-1-etil-sodio y  
30 1-(6-metoxi-2-naftil)-1-etil-potasio, se obtiene en cada ca-

410156



1 so el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

EJEMPLO 5

5 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 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 durante 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, seca sobre sulfato de sodio y evapora para dar el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

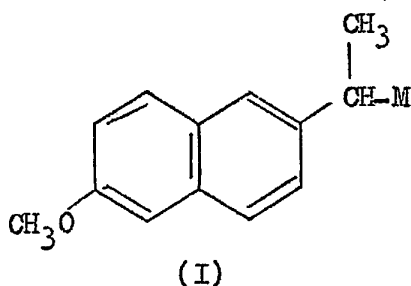
20 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

- 25
1. Un procedimiento para preparar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico que consiste en:
    - a) reducir el 2-acetil-6-metoxinaftaleno con hidruro de boro y sodio en un disolvente alcohólico para dar el 2-(1-hidroxietil)-6-metoxinaftaleno;
- 30



- 1 b) hacer reaccionar este compuesto con cloruro de p-toluen-  
sulfonilo para dar el p-toluensulfonato correspondiente;  
c) tratar el p-toluensulfonato con un haluro de litio selec-  
5 cionado del grupo que consiste en cloruro, bromuro y yo-  
duro de litio, para dar el 2-(1-haloetil)-6-metoxi-nafta-  
leno correspondiente;  
d) hacer reaccionar los compuestos halogenados anteriores  
con un exceso de un metal seleccionado del grupo que con-  
siste en magnesio, litio y zinc en polvo para dar los  
10 halogenuros de 1-(6-metoxi-2-naftil)-1-etilmagnesio, el  
1-(6-metoxi-2-naftil)-1-etil-litio o zinc, respectivamen-  
te;  
e) tratar los compuestos de bromomagnesio con un exceso de  
un reactivo seleccionado del grupo que consiste en clo-  
15 ruro de cadmio, sodio o potasio finamente divididos para  
dar el 1-(6-metoxi-2-naftil)-1-etil-cadmio, sodio o pota-  
sio, respectivamente;  
f) hacer reaccionar los compuestos metálicos de la fórmula:



- 25 donde M es MgCl, MgBr, MgI, Li, Na, K, Zn 1/2 ó Cd 1/2,  
con un reactivo seleccionado del grupo que consiste en  
dióxido de carbono, ortocarbonato de etilo o cloroformia-  
to de etilo, seguido de acidulación hasta que se forma  
el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico; y  
30 g) separar este compuesto de la mezcla reaccionante y resol-

410156



1 verlo para obtener el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)pro-  
piónico.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindica-  
ción anterior, en que el reactivo empleado en la etapa d)  
5 es el magnesio, obteniéndose como intermediarios el bromuro  
yoduro o cloruro de 1-(6-metoxi-2-naftil)-1-etilmagnesio.

3. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindica-  
ción 1, en que la etapa f) se efectúa a una temperatura com-  
prendida entre aproximadamente -65° y aproximadamente 100°C.

10 4. Un procedimiento de acuerdo con las reivindica-  
ciones anteriores en que el reactivo empleado en la etapa f)  
es dióxido de carbono sólido a una temperatura comprendida  
entre -65° y la temperatura ambiente.

15 5. Un procedimiento de acuerdo con las Reivindica-  
ciones 1 a 3 en que el reactivo empleado en la etapa f) es  
ortocarbonato de etilo, y la reacción se efectúa a la tempe-  
ratura ambiente.

20 6. Un procedimiento de acuerdo con las Reivindica-  
ciones 1 a 3 en que el reactivo empleado en la etapa f) es  
cloroformiato de etilo, y la reacción se efectúa a la tempe-  
ratura ambiente.

25 7. 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.

30



410156

1

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

5

Madrid, 29 diciembre 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.D.

10

15

20

25

30