



29

410 158

Int. Cl.: C07C//A61K

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 862.502 del 30.9.69.

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

MGS.-



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.

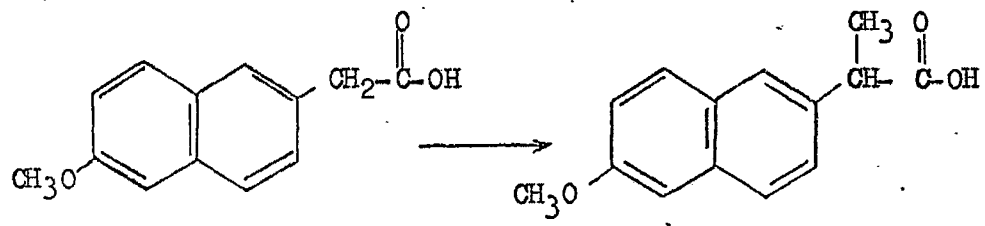
10

En general, el procedimiento de esta invención consiste en tratar una solución del ácido 6-metoxi-2-naftil-acético en hexametilfosfotriamida con un reactivo de Grignard o con un alquil-, cicloalquil-, aralquil-, o aril-litio, o con un hidruro de metal alcalino en un disolvente etéreo; tratar la mezcla resultante con un bromuro, cloruro o yoduro de metilo hasta formar un 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato y acidular la mezcla de reacción para dar un éster del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico, hidrolizar el éster y separar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico de la mezcla de reacción. Preferiblemente se resuelve el producto para dar como producto final el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

15

20

El procedimiento de esta invención puede representarse por la siguiente ecuación:



25

(I)

(II)

30

El término "alquilo" se refiere a grupos alquilo primarios, secundarios y terciarios de configuración de cadena lineal o ramificada, que tienen de preferencia hasta 24 carbonos. Ejemplos de grupos alquilo adecuados son metilo, etil-



1 lo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, n-hexilo, n-decilo,
n-dodecilo, etc. El término "cicloalquilo" se refiere a gru-
pos hidrocarbonados cíclicos que tienen de preferencia de
3 a 8 carbonos como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,
5 ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc. El término
"arilo" se refiere a grupos fenilo, naftilo, antrilo y fe-
nantrilo no sustituidos o sustituidos por un grupo alquilo
como fenilo, p-tolilo, p-metilfenilo, los correspondientes
o- y m-isómeros y grupos naftilo, antrilo y fenantrilo no
10 sustituidos o sustituidos en una o más posiciones por gru-
pos alquilo. Los grupos arilo preferidos tienen hasta 10
átomos de carbono. El término "aralquilo" se refiere a gru-
pos alquilo sustituidos por uno o más grupos arilo y de pre-
ferencia tienen hasta 10 átomos de carbono tales como ben-
15 cilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, etc.

El término "reactivo de Grignard" se refiere a cual-
quier reactivo de Grignard convencional, de preferencia bro-
muros, cloruros o yoduros de hidrocarburos magnésicos donde
el grupo hidrocarburo es un grupo alquilo, cicloalquilo,
20 arilo o aralquilo.

La primera etapa del procedimiento de esta invención
consiste en mezclar el compuesto de Fórmula I con hexametil-
fosfotriamida y un reactivo de Grignard, un alquil-, ciclo-
alquil-, aralquil-, o aril-litio, o un hidruro de metal al-
25 calino en un disolvente etéreo a una temperatura de 0° a
40°C. Los reactivos de Grignard preferidos incluyen bromuros
de alquil(inferior) magnesio donde el grupo alquilo es
metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, etc.
Los compuestos de litio adecuados incluyen los de alquil-
30 (inferior) litio tales como metil-, etil-, n-propil-, isopro-

410158



1 pil- y n-butil-litio; los compuestos de aril-litio tales
como fenil-litio, tolil-litio, etc.; los compuestos de aral-
quil-litio tales como bencil-litio y los compuestos de ci-
cloalquil-litio tales como ciclohexil-litio. Los hidruros
5 de metales alcalinos apropiados incluyen hidruros de sodio,
potasio y litio. La mezcla reaccionante debe contener más
de 1 y menos de 3 equivalentes molares del reactivo de Grig-
nard, compuestos de litio, o hidruros de metales alcalinos.
La reacción es estequiométrica y por lo tanto se obtiene el
10 mejor rendimiento con 2 equivalentes molares de este reacti-
vo.

El disolvente etéreo no es crítico, siendo apropiado
cualquier éter, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietíli-
co, tetrahidropirano, dimetoxietano, etc.

15 Esta mezcla de reacción se trata entonces con un
bromuro, cloruro o yoduro de metilo a una temperatura de
0°C a 100°C durante 15 minutos a 4 horas, seguido de acidulación
de la mezcla reaccionante para dar un éster del ácido 2-(6-
metoxi-2-naftil)propiónico. Se usa en esta reacción una can-
20 tidad de por lo menos 2 y de preferencia de 2,2 a 4 equiva-
lentes molares del haluro de metilo. Se puede usar cualquier
ácido orgánico o inorgánico para acidular la mezcla reaccio-
nante. Preferiblemente se emplea una solución acuosa diluida
de ácido. Los ácidos adecuados incluyen ácido acético, ácido
fórmico, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido
25 p-toluensulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido
yodhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, etc.

Preferiblemente, el éster se aísla de la mezcla
reaccionante en esta fase y para esto puede usarse cualquier
procedimiento de separación convencional. Por ejemplo, el
30

410158



1 éster se puede aislar por extracción con un alcano líquido
tal como hexano y evaporar el disolvente.

5 El éster se hidroliza entonces para formar el ácido
libre, por tratamiento con una base seguido de acidulación
o por tratamiento con un ácido fuerte. Para la hidrólisis bá-
sica, una solución de una base fuerte tal como hidróxido de
sodio o de potasio en un disolvente adecuado tal como agua,
se mezcla con el éster, y la mezcla de reacción se mantiene
10 a una temperatura de 25°C a la temperatura de reflujo hasta
que ocurre la hidrólisis. Generalmente es suficiente un tiem-
po de 10 minutos a 6 horas para la hidrólisis. La mezcla
reaccionante se acidula después con un ácido tal como el
ácido acético, ácido trifluoracético, ácido p-toluensulfóni-
nico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico,
15 ácido yodhídrico, ácido bromhídrico o similares para libe-
rar el ácido.

 Alternativamente, la mezcla reaccionante se mezcla
con una solución de un ácido fuerte orgánico o inorgánico
tal como ácido trifluoracético, ácido p-toluensulfónico,
20 ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, áci-
do sulfúrico, ácido fosfórico, etc. a una temperatura de por
lo menos 60°C y de preferencia de 90°C a la temperatura de
reflujo hasta que ocurre la hidrólisis. Los disolventes apro-
piados para los ácidos incluyen agua, ácido acético, solu-
25 ciones acuosas de alcoholes, etc. Si se usa la hidrólisis
ácida, el ácido libre se forma directamente. Si es neces-
ario, la mezcla reaccionante puede diluirse con agua para
precipitar el producto de Fórmula II.

 El producto de Fórmula II se separa entonces de la
30 mezcla reaccionante por procedimientos convencionales. Por

410158



1 ejemplo, cuando se acidula la mezcla reaccionante, precipi-
ta el compuesto de Fórmula II, y se puede separar por filtra-
ción y recristalización de acetona-hexano. Alternativamente,
el ácido puede eliminarse por extracción con un éter o un di-
5 solvente etéreo evaporando la fase etérea a sequedad y re-
cristalizando el producto de acetona-hexano. También puede
usarse la cromatografía para purificar y aislar el producto
de Fórmula II.

10 El compuesto preferido es el ácido d 2-(6-metoxi-2-
naftil)propiónico. Para obtener este producto, la resolu-
ción óptica del compuesto de Fórmula II se puede lograr por
degradación biológica selectiva o por preparación de las
sales diastereoisoméricas del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)pro-
piónico con una amina básica resuelta ópticamente activa tal
15 como la cinconidina y luego separando las sales así formadas
por cristalización fraccionada. Las sales diastereoisomé-
ricas así separadas se hidrolizan para dar el ácido d 2-(6-
metoxi-2-naftil)propiónico.

20 El compuesto de Fórmula I y los métodos para su pre-
paración se han descrito previamente en las solicitudes de
patente anteriores a nombre de nuestra Sociedad. Uno de di-
chos métodos implica la reacción del 2-metoxinaftaleno con
cloruro de acetilo en nitrobenzono en presencia de aproxi-
madamente 3 equivalentes molares de cloruro de aluminio pa-
25 ra dar el correspondiente derivado 2-acetil-6-metoxinafta-
leno. El derivado resultante se calienta con morfolina en
presencia de azufre a 150°C y el producto resultante se ca-
lienta a reflujo con ácido clorhídrico concentrado para dar
el compuesto de Fórmula I.

30 El compuesto de Fórmula II posee actividades anti-
inflamatoria, analgésica y antipirética y se emplea de



1 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-
tico, articulaciones esqueléticas y otros tejidos. Según
5 esto, este compuesto es útil en el tratamiento de padeci-
mientos caracterizados por inflamación tales como reumatis-
mo, contusión, laceración, artritis, fracturas de huesos,
padecimientos post-traumáticos y gota.

10 Esta invención se ilustra además por los siguien-
tes ejemplos específicos pero no limitativos.

EJEMPLO 1

15 Una solución de 22 g del ácido 6-metoxi-2-naftil-
acético en 250 ml de hexametilfosfotriamida se trata con
50 ml de bromuro de propilmagnesio 4 N en éter, seguido de
30 g de yoduro de metilo. Después de calentar la mezcla re-
sultante a 65°C durante 15 minutos, se vierte en ácido
clorhídrico diluido y el producto se extrae con hexano y se
evapora a sequedad.

20 El residuo se mezcla entonces con 20 g de hidróxido
de sodio en 75 ml de agua y la mezcla se calienta a reflujo
durante 1 hora. La mezcla reaccionante se acidula entonces
con ácido clorhídrico 2 N precipitando el ácido 2-(6-metoxi-
2-naftil)propiónico, que se filtra y cristaliza de acetona-
hexano.

EJEMPLO 2

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 re-
sultante se lleva a ebullición hasta turbidez; después se
30 agrega suficiente metanol para hacer nuevamente clara la so-

410158



1 lución. Esta solución caliente se agrega a una solución de
296 g de cinconidina en 7,4 l de metanol calentado a apro-
ximadamente 60°C. Las soluciones se combinan agitando, y la
mezcla combinada se deja que adquiere la temperatura ambiente
5 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.

10 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 que la mezcla ha sido agitada durante 2 horas, se
separa la capa de acetato de etilo y lava con agua a neutra-
lidad, se seca sobre sulfato de sodio y evapora para dar el
15 ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar el ácido 2-(6-me-
20 toxi-2-naftil)propiónico que consiste en:
- a) tratar una solución de un ácido 6-metoxi-2-naftilacético
en hexametilfosfotriamida con una base seleccionada del
grupo que comprende reactivos de Grignard, un alquil-,
cicloalquil-, aralquil-, o aril-litio y un hidruro de
25 metal alcalino en un disolvente etéreo;
 - b) tratar la mezcla reaccionante con un bromuro, cloruro
o yoduro de metilo a una temperatura de 0°C a 100°C has-
ta que se forma un 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato, y
acidular la mezcla reaccionante para dar el éster del
30 ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico;

410158



- 1 c) hidrolizar el éster para dar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico; y
- d) separar este compuesto de la mezcla reaccionante y resolverlo para obtener el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.
- 5

2. El procedimiento de la Reivindicación 1, donde en la etapa a) el reactivo empleado es el bromuro de propilmagnesio.

3. 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-NAFTIL)PROPIONICO.

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

15

Madrid, 29 diciembre 1.972

BERNARDO UNGRIA

P. B.

20

25

30