



29

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

**410159**

**410159**

# 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 862.474 del 30.9.69

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

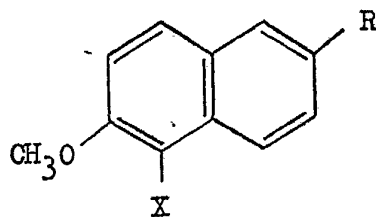
410 159<sup>9</sup>



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 y los co-  
rrespondientes 5-halo derivados.

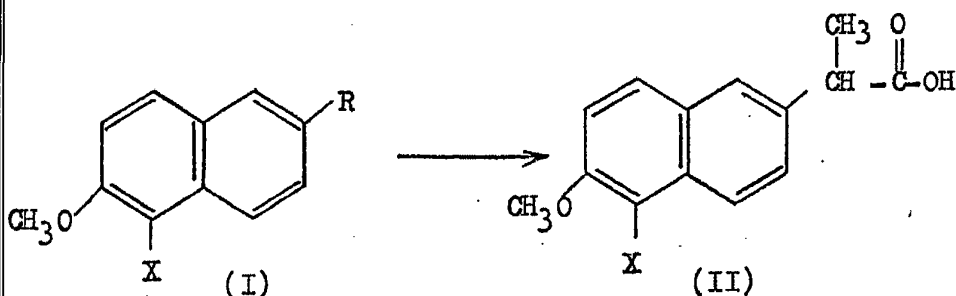
10 En general, el procedimiento de esta invención para  
preparar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico y los áci-  
dos 2-(5-halo-6-metoxi-2-naftil)propiónicos comprende las  
etapas de hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



15 donde R es un grupo vinilo o 2-(1-hidroxivinilo) y X es hi-  
drógeno, cloro, bromo, yodo o flúor, con ácido fórmico en  
ácido sulfúrico conteniendo de 0 a 50 % de ácido acético o  
ácido trifluoracético, a una temperatura comprendida entre  
20 0° y 40°C hasta que se forma el correspondiente ácido 2-(6-  
metoxi-2-naftil)propiónico o 2-(5-halo-6-metoxi-2-naftil)-  
propiónico y separar estos compuestos de la mezcla de reac-  
ción correspondiente. Preferiblemente, los productos se re-  
suelven para obtener el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propió-  
nico o los correspondientes 5-halo compuestos como produc-  
tos finales.

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

30



En las fórmulas anteriores, R y X son como ya se definió, prefiriéndose que X sea halógeno puesto que con esto se obtendrán mayores rendimientos en el procedimiento de esta invención.

10 Los compuestos de Fórmula II se preparan haciendo reaccionar los correspondientes compuestos de Fórmula I con ácido fórmico en ácido sulfúrico concentrado que puede contener de 0 a 50 % de ácido acético o de ácido trifluoroacético. La reacción se efectúa a una temperatura de 0° a 40°C hasta que se forma el compuesto correspondiente de Fórmula II. El tiempo requerido para la reacción depende de la temperatura, siendo usualmente suficiente de 1 minuto a 4 horas.

20 Deben estar presentes en la mezcla de reacción por lo menos 2 y de preferencia de 5 a 20 equivalentes molares de ácido fórmico.

25 Los compuestos respectivos de Fórmula II se separan entonces de la mezcla reaccionante por procedimientos convencionales. Por ejemplo, la mezcla reaccionante se vierte en agua, precipitando el ácido respectivo de Fórmula II que se filtra y cristaliza de acetona-hexano.

30 Los productos preferidos son el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico y sus correspondientes 5-halo derivados. Para obtener estos productos la resolución óptica de los compuestos de Fórmula II puede lograrse por degradación biológica.

410159 29



1 ca selectiva o por preparación de las sales diastereoisomé-  
ricas del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico con una ami-  
na básica resuelta, ópticamente activa tal como la cinconi-  
dina y luego separando las sales diastereoisoméricas así for-  
5 madas por cristalización fraccionada. Las sales diastere-  
isoméricas separadas se hidrolizan con ácido para dar el res-  
pectivo ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico o sus 5-halo-  
derivados.

10 El ácido 2-(5-halo-6-metoxi-2-naftil)propiónico de  
Fórmula II se puede deshalogenar para dar el respectivo áci-  
do 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico por cualquiera de los pro-  
cedimientos de deshalogenación convencionales que no afecte a  
otras partes del compuesto. Por ejemplo, se puede mezclar  
15 polvo de magnesio, metanol y un exceso de tri-etilamina,  
manteniendo esta mezcla bajo una atmósfera inerte tal como  
la de nitrógeno y a esta mezcla se agrega la solución del  
ácido 2-(5-halo-6-metoxi-2-naftil)propiónico en metanol.  
Cuando la reacción es completa, por ejemplo después de ca-  
lentar a reflujo durante 1 hora, se agrega ácido clorhídrico  
20 a la mezcla reaccionante para disolver el magnesio restante.  
El producto, ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico, se pue-  
de separar por procedimientos convencionales. Por ejemplo,  
la mezcla reaccionante se puede verter en agua y extraer  
con cloruro de metileno. La capa de cloruro de metileno se  
25 separa, lava con agua, seca y evapora a sequedad para dar el  
ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

30 Los compuestos de Fórmula II poseen actividades anti-  
inflamatoria, analgésica y antipirética y se emplean de  
acuerdo con esto, en el tratamiento de inflamación, dolor  
y estados febriles en mamíferos. Por ejemplo, pueden tratar-

410 159 28



1 se condiciones inflamatorias del sistema muscular esquelé-  
tico, articulaciones esqueléticas y otros tejidos. Según  
esto, este compuesto es útil en el tratamiento de padeci-  
mientos caracterizados por inflamación tales como reumatis-  
5 mo, contusión, laceración, artritis, fracturas de huesos,  
padecimientos post-traumáticos y gota. Los 5-halo compuestos  
de Fórmula II son también útiles como intermediarios en la  
preparación del correspondiente ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-  
propiónico por los procedimientos ya descritos.

10 Los siguientes ejemplos específicos ilustran la in-  
vención pero no intentan limitar el alcance de la misma.

PREPARACION 1

Una solución agitada de 5 g de 2-metoxi-naftaleno  
en 100 ml de ácido acético se trata gota a gota con una so-  
lución de 1,1 equivalentes molares de bromo en 50 ml de áci-  
15 do acético. Se agrega agua cuando desaparece el color del  
bromo. El sólido formado se filtra, se lava con agua a neu-  
tralidad, se recristaliza y vuelve a lavar y secar para dar  
el 1-bromo-2-metoxinaftaleno.

PREPARACION 2

20 Repitiendo el procedimiento de la Preparación 1 pe-  
ro reemplazando el bromo por 1,1 moles de cloro (borboteán-  
dolo a través de la mezcla de reacción) o por 1,1 moles de  
yodo (en 50 ml de ácido acético) se obtienen respectivamente  
1-cloro-2-metoxinaftaleno y 1-yodo-2-metoxinaftaleno.

PREPARACION 3

25 Se disuelve 1 g de 2-hidroxinaftaleno en 30 ml de  
ácido acético hirviente y cuando la solución alcanza la tem-  
peratura de 45°C se agrega lentamente un equivalente molar  
de ácido nítrico concentrado. Después de dejar durante la  
30



1 noche a la temperatura ambiente se mezcla con agua. Los sólidos precipitados se filtran, lavan con agua y purifican por cromatografía sobre alúmina neutra para dar el 1-nitro-2-hidroxinaftaleno.

5                   Quinientos miligramos del 1-nitro-2-hidroxinaftaleno se metilan con un exceso molar de sulfato de dimetilo en 50 ml de tetrahidrofurano y 50 ml de una solución de hidróxido de potasio al 10 %, en un periodo de 6 a 8 horas con adición periódica de 32 ml de una solución de hidróxido de potasio al 40 % para mantener la basicidad de la mezcla reaccionante. El producto, 1-nitro-2-metoxinaftaleno, se separa de la mezcla reaccionante, lava y seca.

15                   Se hidrogena 1 g del 1-nitro-2-metoxi-naftaleno en 200 ml de etanol absoluto sobre 1,0 g de níquel Raney a 25°C y una presión inicial de 40 p.s.i. hasta que se absorbe la cantidad teórica de hidrógeno. Se elimina el catalizador por filtración, el filtrado se concentra a sequedad a vacío y el residuo se recrystaliza de metanol para dar 1-amino-2-metoxi-naftaleno.

20                   Una suspensión de 1 g del 1-amino-2-metoxinaftaleno en una mezcla de 50 ml de tetrahidrofurano, 10 ml de dioxano y 12,5 ml de ácido fluobórico al 48 % se enfría a 0°C. A esta mezcla vigorosamente agitada se le agrega gota a gota en 5 minutos, una solución de 6,2 g de nitrato de sodio en 20 ml de agua fría, manteniendo la temperatura de 0° a 10°C. La suspensión se agita durante 1 hora a 0°C y se le agregan 650 ml de agua fría precipitando así fluoborato de 2-metoxinaftalen-1-diazonio. El precipitado se separa, lava con éter y se seca.

30                   Una mezcla de 1 g de fluorborato de diazonio y 1 g



1 de polvo de cobre se extiende en una capa delgada en un apa-  
rato de sublimación y se descompone bajo vacío (0,2 mm) in-  
crementando lentamente la temperatura del baño de aceite  
hasta 170°C en un periodo de 6 horas. El material sólido que  
5 sublima en las paredes del aparato se recoge, se disuelve en  
cloroformo, se filtra, seca y cromatografía sobre alúmina  
ácida, eluyendo con benceno para dar el 1-flúor-2-metoxi-  
naftaleno.

PREPARACION 4

10 Por el procedimiento siguiente se produce el 6-meto-  
xi-2-acetilnaftaleno. Se mezclan 14 l de nitrobenceno y  
2,0 kg del 2-metoxinaftaleno, bajo nitrógeno y enfriando de  
0° a 5°C. A esta solución se agregan 2,6 kg de tricloruro de  
15 aluminio en 20 l de nitrobenceno pre-enfriado entre 0° y  
5°C. A esta mezcla se agregan 1,3 kg de cloruro de acetilo en  
un periodo de 30 a 40 minutos manteniendo la temperatura por  
debajo de 25°C. Cuando se termina la adición del cloruro  
de acetilo, la mezcla se calienta a 35°C y se mantiene a  
esa temperatura durante 10 horas.

20 La mezcla reaccionante se lava repetidamente con  
agua conteniendo ácido clorhídrico para eliminar las impu-  
rezas orgánicas de la capa de nitrobenceno, la cual se con-  
centra después a vacío para obtener un jarabe espeso. El  
producto 2-acetil-6-metoxinaftaleno precipita por adición  
25 de metanol y agua, se filtra, lava, seca y recristaliza de  
ciclohexano.

EJEMPLO 1

30 Se trata una solución de 10 g del 2-acetil-6-meto-  
xinaftaleno en 50 ml de etanol con 1 g de borohidru-  
ro sódico. Se pasa a través de la solución una corriente de

410159



1 ácido clorhídrico gaseoso hasta que la solución está ligeramente  
mente ácida. La mezcla reaccionante se diluye entonces con  
agua, precipitando el 2-(1-hidroxietil)-6-metoxinaftaleno  
que se separa por filtración y seca.

5 Repitiendo el procedimiento anterior con los corres-  
pondientes 2-acetil-5-bromo-6-metoxinaftaleno, 2-acetil-5-  
cloro-6-metoxinaftaleno, 2-acetil-5-yodo-6-metoxinaftaleno  
y 2-acetil-5-flúor-6-metoxinaftaleno se obtienen respecti-  
vamente 5-bromo-2-(1-hidroxietil)-6-metoxinaftaleno, 5-cloro-  
10 2-(1-hidroxietil)-6-metoxinaftaleno, 5-yodo-2-(1-hidroxie-  
til)-6-metoxinaftaleno y 5-flúor-2-(1-hidroxietil)-6-meto-  
xinaftaleno.

EJEMPLO 2

15 Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 pero la  
mezcla de reacción acidulada no se diluye con agua. En lu-  
gar de esto, la corriente de ácido clorhídrico se continúa  
hasta que se absorbe un 5 % en peso para dar una solución  
que contiene 2-(1-hidroxietil)-6-metoxinaftaleno y 6-metoxi-  
2-vinilnaftaleno. La mezcla de reacción se diluye con agua  
20 precipitando ambos productos y el precipitado se filtra.  
Los derivados alcohólicos y vinílico se aíslan por cromatogra-  
fía convencional.

25 Repitiendo el procedimiento anterior con 2-acetil-  
5-bromo-6-metoxinaftaleno, 2-acetil-5-cloro-6-metoxinafta-  
leno, 2-acetil-5-yodo-6-metoxinaftaleno y 2-acetil-5-flúor-  
6-metoxinaftaleno, se obtienen, respectivamente, 5-bromo-6-  
metoxi-2-vinilnaftaleno, 5-cloro-6-metoxi-2-vinilnaftaleno,  
5-yodo-6-metoxi-2-vinilnaftaleno y 5-flúor-6-metoxi-2-vinil-  
naftaleno.

410159



1

EJEMPLO 3

A una solución de 5 g de 1-(5-bromo-6-metoxi-2-naftil)etanol en una mezcla de 30 ml de ácido sulfúrico y 20 ml de ácido trifluoracético se agregan 10 ml de ácido fórmico durante un periodo de 20 minutos. Después de 20 minutos más, la mezcla se vierte en agua y el ácido 2-(5-bromo-6-metoxi-2-naftil)propiónico precipitado se separa por filtración y cristaliza de acetona-hexano.

5

EJEMPLO 4

Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 3 pero reemplazando el 1-(5-bromo-6-metoxi-2-naftil)etanol por los correspondientes 5-cloro, 5-yodo y 5-flúor compuestos y por el 1-(6-metoxi-2-naftil)etanol, se obtienen, respectivamente, ácido 2-(5-cloro-6-metoxi-2-naftil)propiónico, ácido 2-(5-yodo-6-metoxi-2-naftil)propiónico, ácido 2-(5-flúor-6-metoxi-2-naftil)propiónico y ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

10

15

EJEMPLO 5

Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 3 pero reemplazando el 1-(5-bromo-6-metoxi-2-naftil)etanol por: 6-metoxi-2-vinilnaftaleno, 5-bromo-6-metoxi-2-vinilnaftaleno, 5-yodo-6-metoxi-2-vinilnaftaleno, 5-cloro-6-metoxi-2-vinilnaftaleno y 5-flúor-6-metoxi-2-vinilnaftaleno, se obtienen respectivamente: ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico, ácido 2-(5-bromo-6-metoxi-2-naftil)propiónico, ácido 2-(5-yodo-6-metoxi-2-naftil)propiónico, ácido 2-(5-cloro-6-metoxi-2-naftil)propiónico y ácido 2-(5-flúor-6-metoxi-2-naftil)propiónico.

20

25

EJEMPLO 6

En un matraz de 25 ml de capacidad, equipado con un condensador de reflujo dotado de un borboteador de nitrógeno

30

4101592



1 no, se colocan 60 g de magnesio en polvo, 50 ml de metanol  
anhidro y 10 g de trietilamina. Se pasa una corriente de ni-  
trógeno al matraz y la atmósfera de nitrógeno se mantiene  
durante el periodo de la reacción. Se agrega lentamente con  
5 un embudo de separación una solución de 0,1 mol del ácido  
2-(5-bromo-6-metoxi-2-naftil)propiónico en 15 g de metanol.  
La mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora más, después  
de que se termina la adición del ácido 2-(5-bromo-6-metoxi-  
2-naftil)propiónico. La mezcla enfriada se trata con ácido  
10 clorhídrico 6 N hasta que no queda magnesio. Después se  
vierte en agua, se agrega cloruro de metileno y se agita.  
La capa orgánica se separa, lava con agua y el ácido 2-(6-  
metoxi-2-naftil)propiónico cristaliza por concentración de  
la solución y adición de hexano.

15 Se repite este procedimiento con el ácido 2-(5-clo-  
ro-6-metoxi-2-naftil)propiónico y ácido 2-(5-yodo-6-metoxi-  
2-naftil)propiónico para dar también en cada caso el ácido  
2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

#### EJEMPLO 7

20 Se prepara una solución del ácido dl 2-(6-metoxi-2-  
naftil)propiónico en metanol disolviendo 230 g del producto  
obtenido en el ejemplo anterior en 4,6 l de metanol caliente.  
La solución resultante se lleva a ebullición hasta turbidez;  
después se agrega suficiente metanol para hacer nuevamente  
25 clara la solución. Esta solución caliente se agrega a una  
solución de 296 g de cinconidina en 7,4 l de metanol calenta-  
do a aproximadamente 60°C. Las soluciones se combinan agi-  
tando, y la mezcla combinada se deja que adquiera la tempe-  
ratura ambiente en un periodo de 2 horas. Cuando la mezcla  
reaccionante llega a esta temperatura, se agita por un tiem-  
30



1 po adicional de 2 horas y luego se filtra. Los sólidos fil-  
trados se lavan con varias porciones de metanol frío y se-  
can.

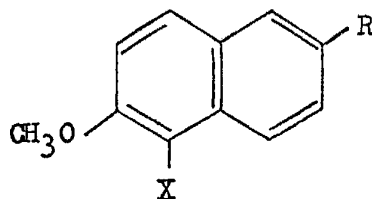
5 Se agregan 100 g de cristales de la sal de cinconi-  
dina a una mezcla agitada de 600 ml de acetato de etilo y  
450 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N. Des-  
pués de que la mezcla ha sido agitada durante 2 horas, se  
separa la capa de acetato de etilo y lava con agua a neutra-  
lidad, se seca sobre sulfato de sodio y evapora para dar el  
10 ácido d 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-  
15 metoxi-2-naftil)propiónico y sus 5-halo derivados correspon-  
dientes que consiste en:

a) hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula:



donde R es un grupo vinilo o 2-(1-hidroxietilo) y X es hi-  
drógeno, cloro, bromo, yodo o flúor, con ácido fórmico en  
25 ácido sulfúrico concentrado conteniendo de 0 a 50 % en volu-  
men de ácido acético o trifluoracético, a una temperatura  
de 0° a 40°C hasta que se forma el correspondiente ácido  
2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico o ácido 2-(5-halo-6-metoxi-2-  
naftil)propiónico;

30 b) separar estos compuestos de la mezcla reaccionante y re-

410159 29



1  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
5  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
10  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
15  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
20  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
25  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
30

solverlos para obtener respectivamente el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico o el correspondiente ácido d 2-(5-halo-6-metoxi-2-naftil)propiónico.

2. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1 donde X es hidrógeno, cloro, bromo, yodo o flúor.

3. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones anteriores donde R es un grupo 2-(1-hidroxietilo).

4. Un procedimiento de acuerdo con las Reivindicaciones 1 y 2 donde R es un grupo vinilo.

5. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención por 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 doce páginas mecanografiadas.

Madrid, 29 diciembre 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.P.