



29 DIC. 1969

Int. Cl.: C07C//A61K **410160**

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA, Panamá,

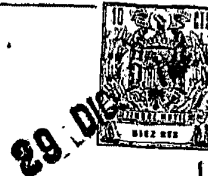
ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR EL

ACIDO 2-(6-METOXI-2-NAFTIL)PROPIONICO.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 862.484 del 30.9.69

(Como divisional de la solicitud de patente 382.195).

410160



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 para preparar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico comprende las etapas de hacer reaccionar el 2-(1-hidroxietil)-6-metoxinaftaleno o el 6-metoxi-2-vinilnaftaleno con monóxido de carbono bajo presión de 100 a 700 atmósferas y en presencia de una cantidad catalítica de dicloruro de paladio, tricloruro de rodio o un compuesto de la Fórmula  $(R_3P)_2PdCl_3$  donde R es un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo, en un alcohol inferior o cicloalcohol como disolvente, a una temperatura comprendida entre 40°C y 110°C, hasta que se forma un éster del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico; hidrolizar el éster para dar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico y separarlo de la mezcla reaccionante.

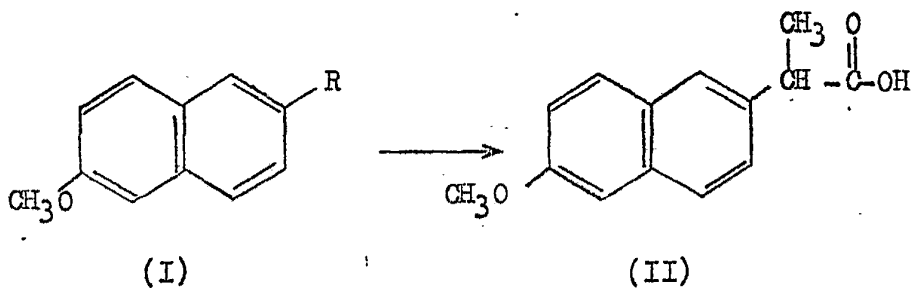
15

20

El disolvente empleado en la reacción con monóxido de carbono puede contener de 0 a 10 % de un ácido orgánico o inorgánico. Preferiblemente el producto se resuelve para dar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

El procedimiento de esta invención se puede representar por la siguiente ecuación:

25



30



1

En las fórmulas anteriores, R es un grupo 2-(1-hidroxietilo) o vinilo.

5

La primera etapa del procedimiento de esta invención comprende la reacción del compuesto de Fórmula I con monóxido de carbono en presencia de un catalizador en un alcohol adecuado para dar el éster del compuesto de Fórmula II.

10

La presión del monóxido de carbono debe ser de por lo menos 100 y preferiblemente de 100 a 700 atmósferas. El disolvente alcohólico puede ser un alcohol inferior tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, n-pentanol, n-hexanol y similares o un cicloalcohol que tenga de 3 a 8 átomos de carbono tal como ciclohexanol.

15

La temperatura de la mezcla de reacción debe ser de por lo menos 40°C y de preferencia la comprendida entre 40 y 100°C. El tiempo requerido para la reacción depende de la temperatura de reacción, siendo usualmente suficiente un tiempo de 1 a 12 horas.

20

El catalizador usado en esta reacción puede ser dicloruro de paladio, tricloruro de rodio (de preferencia tricloruro de rodio trihidratado), o un compuesto que tenga la fórmula  $(R_3P)_2PdCl_2$  donde R es un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo. Deben emplearse cantidades catalíticas del catalizador. Usualmente es suficiente la concentración de un catalizador comprendida entre 0,02 y 0,5 % en peso.

25

El sistema de disolvente de esta reacción puede contener de 0 a 10 % en peso de un ácido orgánico o inorgánico, de preferencia ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluensulfónico, etc.

30

El término "alquilo" se refiere a grupos alquilo pri-

410160



1 marios, secundarios y terciarios de cadena lineal o ramifi-  
cada, preferiblemente que tengan hasta 24 átomos de carbono.  
Ejemplos de grupos alquilo adecuados son metilo, etilo,  
n-propilo, isopropilo, n-butilo, n-hexilo, n-decilo, n-dode-  
5 cilo, etc. El término "cicloalquilo" se refiere a grupos cí-  
clicos hidrocarbonados y grupos cíclicos hidrocarbonados  
sustituídos teniendo de preferencia de 3 a 8 átomos de car-  
bono tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ci-  
clohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc. El término "ari-  
10 lo" se refiere a grupos fenilo, naftilo, antrilo y fenantri-  
lo no sustituídos y sustituídos por alquilo, tales como fe-  
nilo, p-tolilo, p-metilfenilo y los correspondientes o- y  
m-isómeros, y grupos naftilo, antrilo y fenantrilo no sus-  
tituídos y sustituídos en una o más posiciones por grupos  
15 alquilo; los grupos arilo preferidos tienen hasta 10 átomos  
de carbono. El término "aralquilo" se refiere a grupos al-  
quilo sustituídos por uno o más grupos arilo y teniendo de  
preferencia hasta 10 átomos de carbono, tales como bencilo,  
2-feniletilo, 3-fenilpropilo, etc.

20 El éster intermediario se hidroliza entonces para  
formar el ácido libre de Fórmula II por tratamiento con una  
base seguido de acidulación o por tratamiento con un ácido  
fuerte. Para la hidrólisis básica se mezcla con el éster  
una solución de una base fuerte tal como hidróxido de sodio  
o de potasio en un disolvente adecuado tal como agua y la  
25 mezcla reaccionante se mantiene a una temperatura entre 25°C  
y la temperatura de reflujo hasta que ocurre la hidrólisis.  
Usualmente es suficiente para esta hidrólisis un tiempo de  
10 minutos a 6 horas. La mezcla reaccionante se acidula en-  
tonces con un ácido tal como el ácido acético, ácido tri-

30

410160



1 fluoracético, ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico,  
ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido  
fosfórico y los similares para liberar el ácido.

5 Alternativamente, la mezcla reaccionante se mezcla  
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 una temperatura  
de por lo menos 60°C y de preferencia entre 90°C y la tempera-  
10 tura de reflujo de la solución hasta que ocurre la hidrólisis.  
Los disolventes adecuados son agua, ácido acético, so-  
luciones acuosas de alcoholes, etc. Si se usa la hidrólisis  
ácida se forma directamente el ácido libre. Si es necesario,  
la mezcla reaccionante puede diluirse con agua para preci-  
15 pitar el producto.

El compuesto de Fórmula II se separa entonces de la  
mezcla reaccionante por procedimientos convencionales. Por  
ejemplo, cuando la mezcla de reacción se acidula, el com-  
puesto de Fórmula II precipita y se puede filtrar y recrís-  
20 talizar de acetona-hexano. Alternativamente, el ácido se  
puede separar por extracción con éter dietílico o un disol-  
vente similar seguido de evaporación de la fase orgánica,  
y recristalización del residuo de acetona-hexano. También  
se puede usar la cromatografía para purificar y aislar el  
25 compuesto de Fórmula II.

El producto preferido es el ácido d 2-(6-metoxi-2-  
naftil)propiónico. Para obtener este producto, la resolu-  
ción óptica del compuesto de Fórmula II puede lograrse por  
degradación biológica selectiva o por preparación de las  
30 sales diastereoisoméricas del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-

410160<sub>29</sub>



1 propiónico con una amina básica resuelta ópticamente activa  
tal como la cinconidina y luego separando los diastereoisóme-  
ros así formados por cristalización fraccionada. Las sales  
diastereoisoméricas separadas se hidrolizan con ácido para  
5 dar el respectivo ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

El compuesto de Fórmula II posee actividades 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 tratar-  
10 se condiciones inflamatorias del sistema muscular esquelé-  
tico, articulaciones esqueléticas y otros tejidos. Según es-  
to este compuesto es útil en el tratamiento de padecimientos  
caracterizados por inflamación tales como reumatismo, con-  
tusión, laceración, artritis, fracturas de huesos, padeci-  
mientos post-traumáticos y gota.

15 Los siguientes ejemplos específicos ilustran la pre-  
sente invención pero no tienen el objeto de limitarla.

#### PREPARACION 1

Por el procedimiento siguiente se produce el 6-meto-  
20 xi-2-acetilnaftaleno. Se mezclan 14 l de nitrobenzono 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 aluminio en 20,0 l de nitrobenzono pre-enfriado entre  
0° y 5°C. A esta mezcla se agregan 1,3 kg de cloruro de ace-  
25 tilo en un periodo de 30 a 40 minutos manteniendo la tempera-  
tura por debajo de 25°C. Cuando se termina la adición del  
cloruro de acetilo, la mezcla se calienta a 35°C y se man-  
tiene a esa temperatura durante 10 horas.

30 La mezcla reaccionante se lava repetidamente con  
agua conteniendo ácido clorhídrico para eliminar las impu-



1 rezas orgánicas de la capa de nitrobenzeno, la cual se con-  
centra después al vacío para obtener un jarabe espeso. El  
producto, 2-acetil-6-metoxinaftaleno, precipita por adición  
de metanol y agua, se filtra, lava, seca y recristaliza de  
5 ciclohexano.

PREPARACION 2

Se trata una solución de 10 g del 2-acetil-6-metoxi-  
naftaleno en 50 ml de etanol con 1 g de bromohidrur o  
sódico. Se pasa a través de la solución una corriente de áci-  
10 do clorhídrico gaseoso hasta que la solución está ligera-  
mente ácida. La mezcla reaccionante se diluye entonces con  
agua, precipitando el 2-(1-hidroxietil)-6-metoxinaftaleno  
que se separa por filtración y seca.

PREPARACION 3

15 Se repite el procedimiento de la Preparación 2 pero  
la mezcla de reacción acidulada no se diluye con agua. En  
lugar de esto, la corriente de ácido clorhídrico se conti-  
núa hasta que se absorbe un 5 % en peso para dar una solu-  
ción que contiene 2-(1-hidroxietil)-6-metoxinaftaleno y  
20 6-metoxi-2-vinilnaftaleno. La mezcla de reacción se diluye  
con agua precipitando ambos productos y el precipitado se  
filtra. Los derivados alcohólico y vinílico se aislan por  
cromatografía convencional.

EJEMPLO 1

25 A una solución de 10 g de 2-(1-hidroxietil)-6-meto-  
xinaftaleno en 50 ml de etanol que contiene 3 % en peso de  
ácido clorhídrico se agregan 0,1 g de  $[(C_6H_5)_3P]_2PdCl_2$ .  
Esta mezcla se calienta entonces durante 5 horas a 85°C bajo  
monóxido de carbono, en un autoclave y a 500 atmósferas, pa-  
30 ra dar el 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato de etilo. A la

410160



29 BIG

1 mezcla reaccionante se agregan 50 ml de ácido clorhídrico  
concentrado y la mezcla acidulada se calienta a reflujo du-  
rante 5 horas para dar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propio-  
nico. La mezcla reaccionante se diluye con agua, precipitan-  
do el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico que se filtra y  
5 recristaliza de acetona-hexano.

EJEMPLO 2

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 pero reem-  
plazando el 2-(1-hidroxietil)-6-metoxinaftaleno por el 6-me-  
toxi-2-vinilnaftaleno para dar también el ácido 2-(6-metoxi-  
10 2-naftil)propiónico.

EJEMPLO 3

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  
15 agrega suficiente metanol para hacer nuevamente clara la so-  
lución. Esta solución caliente se agrega a una solución de  
296 g de cinconidina en 7,4 l de metanol calentado a aproxi-  
madamente 60°C. Las soluciones se combinan agitando y la  
mezcla combinada se deja que adquiera la temperatura ambien-  
te en un periodo de 2 horas. Cuando la mezcla reaccionante  
llega a esta temperatura, se agita durante un tiempo adicio-  
nal de 2 horas y luego se filtra. Los sólidos filtrados se  
lavan 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 que la mezcla ha sido agitada durante 2 horas, se  
separa la capa de acetato de etilo y lava con agua a neu-  
25  
30

410160<sup>29</sup>



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

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

5 REIVINDICACIONES

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

- 10 a) hacer reaccionar un 2-(1-hidroxietil)-6-metoxinaftaleno o 6-metoxi-2-vinilnaftaleno con monóxido de carbono bajo una presión de por lo menos 100 atmósferas en presencia de una cantidad catalítica de dicloruro de paladio, tricoloruro de rodio o un compuesto que tiene la fórmula  $(R_3P)_2PdCl_3$  donde R es un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo, en un disolvente alcohólico a una temperatura de 40°C a 100°C hasta que se forma el éster del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico;
- 15 b) hidrolizar el grupo éster y
- c) separar de la mezcla reaccionante el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico y resolverlo para obtener el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.
- 20

2. El procedimiento de la Reivindicación 1 donde el disolvente de la mezcla de reacción en la etapa a) contiene de 0 a 10 % en peso de un ácido.

3. El procedimiento de la Reivindicación 1 donde se emplea como catalizador un compuesto de fórmula  $(R_3P)_2PdCl_3$  en el que R es un grupo fenilo.

25

4. 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

410160<sup>29</sup>



1

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

5

Madrid, 29 diciembre 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30