



29

Int. Cl.: C07C//A61K
410161

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un_a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA, Panamá,

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

Prioridad: Patente estadounidense n.º 862.487 del 30.9.69

(Como divisional de la solicitud de patente
382.195).

410161



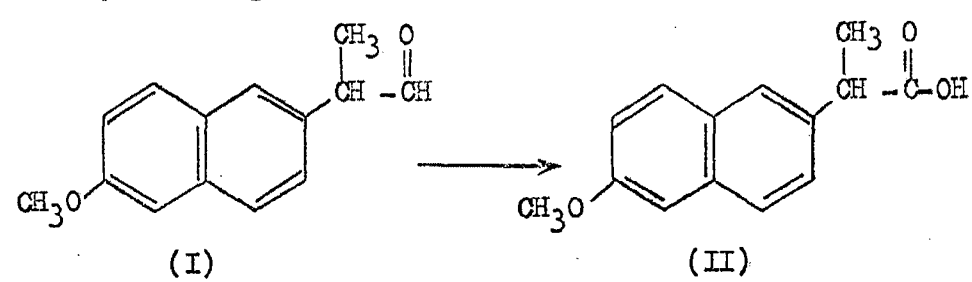
1
5
10
15
20
25
30

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

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 comprende las etapas de tratar el 2-(6-metoxi-2-naftil)propanal con por lo menos un equivalente molar de óxido de plata en un disolvente orgánico inerte conteniendo de 0 a 10 % en peso de una base inorgánica, hasta que se oxida el grupo aldehído, agregar a la mezcla reaccionante una cantidad de un ácido suficiente para acidularla y recuperar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico de la mezcla de reacción. Preferiblemente el producto se resuelve para dar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

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



La primera etapa del procedimiento de esta invención consiste en hacer reaccionar el compuesto de Fórmula I con óxido de plata en un disolvente orgánico inerte. El óxido de plata debe estar presente en la mezcla reaccionante por lo menos en una cantidad de 1 y de preferencia de 2 a 10 equivalentes molares.

410161₂₉



1 Los disolventes orgánicos inertes adecuados para esta
reacción son los alcanoles inferiores tales como metanol,
etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, t-butanol, etc.
y éteres tales como éter dietílico, dimetoxietano, tetrahi-
5 drofurano, tetrahidropirano, etc.

Es preferible que la mezcla reaccionante contenga
hasta 10 % en peso y mejor de 1 a 10 % en peso de una base
inorgánica. Las bases inorgánicas adecuadas incluyen hidró-
10 xidos y carbonatos de metales alcalinos tales como hidróxidos
de sodio, de potasio y de litio, carbonatos de sodio, de
potasio y de litio. La presencia de la base inorgánica in-
crementa la velocidad de la reacción disminuyendo por lo
tanto el tiempo requerido.

Esta reacción se lleva a cabo a una temperatura des-
15 de 0°C hasta la temperatura de reflujo de la solución, pre-
firiéndose temperaturas de 20°C a 40°C. El tiempo requerido
para la reacción depende de la temperatura de reacción y de la
cantidad de cualquier base inorgánica, si está presente en
la mezcla reaccionante. Usualmente son suficientes tiempos
20 de 1 hora a 4 días.

La mezcla de reacción se combina entonces con una
cantidad suficiente de un ácido para acidular la solución.
De preferencia la mezcla reaccionante se trata con un ácido
diluído. Los ácidos adecuados incluyen ácidos orgánicos e
25 inorgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoracético,
ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico,
ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido
fosfórico, etc. El ácido preferido es el ácido nítrico.

El compuesto de Fórmula II se separa después de la
30 mezcla reaccionante por técnicas convencionales. Por ejem-

410161



1 plo, la mezcla de reacción se puede extraer con éter, eva-
porar a sequedad la fase etérea y recristalizar el residuo
de acetona-hexano. Alternativamente, la mezcla de reacción
puede filtrarse para eliminar el óxido de plata residual
5 (si no fue digerido por el ácido nítrico), y diluirse con
agua para precipitar el compuesto de Fórmula II, el cual
puede separarse por filtración y cristalizarse de acetona-
hexano. La cromatografía también puede usarse para aislar
y/o purificar el compuesto de Fórmula II.

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 II puede lograrse por degra-
dación biológica selectiva o por preparación de las sales
diastereoisoméricas del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propióni-
15 co con una amina básica resuelta, ópticamente activa, tal co-
mo la cinconidina y luego separando las sales diastereoisomé-
ricas así formadas por cristalización fraccionada. Las sa-
les diastereoisoméricas separadas se hidrolizan entonces con
ácido para dar el respectivo ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)-
20 propiónico.

El compuesto de Fórmula I, así como un procedimien-
to para su preparación se han descrito previamente en J. Am.
Chem. Soc. 84, 284 (1962).

25 El compuesto de Fórmula II posee actividades anti-
inflamatoria, analgésica y antipirética y se emplea de acuer-
do con esto en el tratamiento de inflamación, dolor y esta-
dos febriles en mamíferos. Por ejemplo, pueden tratarse con-
diciones inflamatorias del sistema muscular esquelético,
articulaciones esqueléticas y otros tejidos. Según esto,
este compuesto es útil en el tratamiento de padecimientos
30

410161



1 caracterizados por inflamación tales como reumatismo, contu-
sión, laceración, artritis, fracturas de huesos, padecimien-
tos post-traumáticos y gota.

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

EJEMPLO 1

10 Una solución de 1 g del 2-(6-metoxi-2-naftil)propa-
nal en 10 ml de etanol se trata con 1 ml de una solución
acuosa al 40 % de hidróxido de sodio y 2 g de óxido de pla-
ta. Después de agitar la mezcla durante 24 horas a la tempe-
ratura ambiente, se filtra, se acidula con ácido nítrico
diluído y extrae con éter. La fase etérea se evapora a se-
quedad para dar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico
que se recristaliza de acetona-hexano.

15 Resultados similares se obtienen sustituyendo el
hidróxido de sodio por hidróxido de potasio o hidróxido de
litio.

EJEMPLO 2

20 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
agrega suficiente metanol para hacer nuevamente clara la so-
lución. Esta solución caliente se agrega a una solución de
25 296 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 por un tiempo adicional
de 2 horas y luego se filtra. Los sólidos filtrados se la-
30

410161



1 van con varias porciones de metanol frío y se secan.

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-
5 pués de que la mezcla ha sido agitada durante 2 horas, se
separa la capa de acetato de etilo y se lava con agua a neu-
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
10 deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar el ácido 2-(6-
metoxi-2-naftil)propiónico que consiste en:
- 15 a) tratar el 2-(6-metoxi-2-naftil)propanal con por lo menos
un equivalente molar de óxido de plata en un disolvente
orgánico inerte conteniendo de 0 a 10 % en peso de una
base inorgánica hasta que se oxida el grupo aldehído;
- b) agregar una cantidad de un ácido a la mezcla reaccionan-
te suficiente para acidularla; y
- 20 c) recuperar 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.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindica-
ción anterior en que se emplean de 2 a 10 equivalentes mo-
lares de óxido de plata.

25 3. Un procedimiento de acuerdo con las reivindica-
ciones anteriores en que la base inorgánica es hidróxido
de sodio.

30 4. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la patente de invención que se solicita:

410161



1

UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR EL ACIDO 2-(6-METOXI-2-NAF
TIL)PROPIONICO.

5

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

Madrid, 29 diciembre 1.972

BERNARDO UNGRIA

p.p.

10

15

20

25

30