

410162



29

Int. Cl.²: C07E11A61K

FC 27-9-75

410162

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 PREPARA EL ACIDO

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

Prioridad: Patente estadounidense n.º 862.486 del 30.9.69
862.485 30.9.69.

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



410162

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.

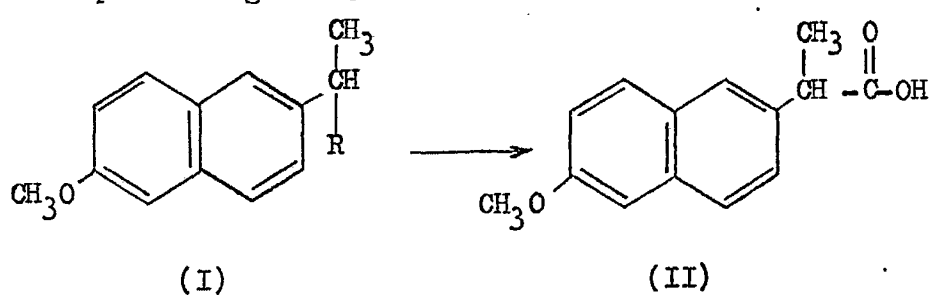
10

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 o el 2-(6-metoxi-2-naftil)-1-propanol con por lo menos un miembro seleccionado del grupo que comprende permanganato de potasio, permanganato de sodio, permanganato de cinc, manganato de potasio, manganato de sodio y peróxido de níquel, en un disolvente adecuado, hasta que se forma una sal del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico, acidular la mezcla reaccionante y separar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico. Preferiblemente, el producto se resuelve para obtener como producto final el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

15

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

20



25

En las fórmulas anteriores, R es un grupo formilo o hidroximetilo.

30

El procedimiento de esta invención consiste en tratar los compuestos de Fórmula I con por lo menos uno y de preferencia por lo menos dos equivalentes molares de perman-

410162



29

1 ganato de potasio, de sodio o de cinc, o manganato potásico
o sódico en un disolvente adecuado, o con peróxido de ní-
quel en presencia de una base inorgánica en un disolvente
etéreo acuoso hasta que se forma una sal del compuesto de
5 Fórmula II.

Cuando se emplean los manganatos o permanganatos los
disolventes adecuados para esta reacción son acetona, piridi-
na, agua o mezclas de los mismos.

10 La reacción se puede llevar a cabo a una temperatu-
ra desde 0° a 40°C y de preferencia de 10° a 25°C. El tiem-
po requerido para la reacción depende de la temperatura de
reacción. Usualmente son suficientes tiempos de 1 a 4 días.

15 Cuando se emplea peróxido de níquel, las bases inor-
gánicas adecuadas son hidróxidos y carbonatos de metales al-
calinos tales como hidróxidos de sodio, de potasio y de li-
tio, carbonatos de sodio, de potasio, etc. La mezcla de reac-
ción debe contener por lo menos 0,5 g de peróxido de níquel
y de preferencia de 1 a 10 g de peróxido de níquel por gra-
mo del compuesto de Fórmula I.

20 Los disolventes adecuados para la reacción incluyen
disolventes etéreos convencionales tales como éter dietílico,
tetrahidrofurano, tetrahidropirano, dimetoxietano, etc. La
mezcla del disolvente debe contener de 5 a 50 y de preferen-
cia de 5 a 15 % en peso de agua.

25 La temperatura para la reacción no es crítica, sien-
do adecuadas las temperaturas de 0 a 100°C, de preferencia
de 20° a 40°C. El tiempo requerido para la reacción depende
de la temperatura de reacción. Usualmente son suficientes
de 1 hora a 4 días.

30 La mezcla reaccionante se acidula entonces con un

410162

- 4 -



1 ácido orgánico o inorgánico. El ácido particular usado no
es crítico. Los ácidos adecuados son el ácido acético, áci-
do trifluoracético, ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídri-
co, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico,
5 ácido fosfórico, etc.

El compuesto de Fórmula II se separa entonces de la
mezcla reaccionante por procedimientos convencionales. Por
ejemplo, la mezcla reaccionante se puede extraer con éter,
evaporar la fase etérea y recristalizar el residuo de aceto-
na-hexano. Alternativamente, la mezcla reaccionante acidula-
da se puede filtrar y diluir el filtrado con agua, precipi-
tando el compuesto de Fórmula II. Los sólidos precipitados
se pueden separar por filtración y cristalización de aceto-
na-hexano. La cromatografía puede usarse también para ais-
lar y/o purificar el compuesto de Fórmula II.
15

El producto preferido es el ácido d 2-(6-metoxi-2-
naftil)propiónico. Para obtener este producto la resolución
óptica de los compuestos de Fórmula II puede lograrse 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 como la cinchonidina y separando después las sales dias-
tereoisoméricas así formadas por cristalización fraccionada.
Las sales diastereoisoméricas separadas se hidrolizan con
ácido para dar el correspondiente ácido d 2-(6-metoxi-2-
naftil)propiónico.
20
25

El 2-(6-metoxi-2-naftil)propanal se describe junto
con un método para su preparación en J. Am. Chem. Soc. 84,
284 (1962). El 2-(6-metoxi-2-naftil)-1-propanol se puede
preparar reduciendo el aldehído con hidruro de boro y sodio,
30



1 hidruro de litio y aluminio o diborano en un disolvente
etéreo tal como tetrahidrofurano.

Los compuestos de Fórmula II exhiben actividades
anti-inflamatoria, analgésica y antipirética y son, de
5 acuerdo con esto, empleados en el tratamiento de inflama-
ción, dolor, y estados febriles en mamíferos. Por ejemplo,
pueden ser tratados padecimientos inflamatorios del sistema
esquelético muscular, articulaciones esqueléticas y otros
tejidos. Según esto, este compuesto es útil en el tratamien-
10 to de padecimientos caracterizados por inflamación tales
como reumatismo, contusión, laceración, artritis, fracturas
de huesos, padecimientos post-traumáticos, y gota.

Esta invención se ilustra adicionalmente por los si-
guientes ejemplos específicos pero no limitativos.

15

PREPARACION

Una solución de 2 g del 2-(6-metoxi-2-naftil)prope-
nal en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro se enfría a -75°C
en un baño de hielo seco-acetona y trata con una solución
previamente enfriada de 0,6 g de hidruro de litio y aluminio
20 en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro.

Después de mantener la mezcla reaccionante a -75°C
durante 1 hora y después a la temperatura ambiente durante
30 minutos, se trata con 10 ml de acetato de etilo. La mez-
cla se vierte en agua de hielo y se extrae varias veces con
acetato de etilo. Estos extractos se lavan con ácido clorhí-
25 drico diluído y luego con agua a neutralidad, se secan so-
bre sulfato de sodio anhidro y evaporan a sequedad a vacío.
El residuo se cristaliza de acetona-hexano para dar el 2-(6-
metoxi-2-naftil)-1-propanol.

30

410162

- 6 -



29

1

EJEMPLO 1

5

Una solución de 1 g del 2-(6-metoxi-2-naftil)propanal en 25 ml de piridina se trata con 2 g de permanganato de potasio en polvo y la mezcla se agita por 24 horas. La mezcla se filtra entonces, diluye con ácido sulfúrico 2 N y extrae con éter. La fase etérea se lava con agua, evapora y el residuo del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico se recristaliza de acetona-hexano.

10

De forma similar, pero sustituyendo el permanganato de potasio por permanganato de sodio, permanganato de cinc, manganato de sodio o manganato de potasio, o mezclas de los mismos se obtiene en cada caso el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

15

Usando el 2-(6-metoxi-2-naftil)-1-propanol como materia prima, se obtienen los mismos resultados.

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 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 cinonidina en 7,4 l de metanol calentado a aproximadamente 60°C. Las soluciones se combinan agitando, y la mezcla combinada se deja que tome la temperatura ambiente 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 lavan con varias porciones de metanol frío y secan.

25

30

Se agregan 100 g de cristales de la sal de cinconi-



29

1 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 se-
para la capa de acetato de etilo y lava con agua a neutra-
5 lidad, seca sobre sulfato de sodio y evapora para dar el áci-
do d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

EJEMPLO 3

Una solución de 1 g del 2-(6-metoxi-2-naftil)propa-
nal en 25 ml de tetrahidrofurano se trata con 2 g de peróxi-
do de níquel y 3 ml de una solución acuosa de carbonato de
10 sodio al 10 %. Después de agitar durante 24 horas, la mez-
cla se acidula con ácido sulfúrico 2 N y el producto se ex-
trae con éter. La fase etérea se evapora a sequedad y el
residuo se recristaliza de acetona-hexano para dar el ácido
15 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

Repitiendo el procedimiento anterior con el 2-(6-
metoxi-2-naftil)-1-propanol se obtiene también el ácido
2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

EJEMPLO 4

20 Se prepara una solución del ácido dl 2-(6-metoxi-2-
naftil)propiónico en metanol disolviendo 230 g del produc-
to del Ejemplo 3 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 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 mez-
cla combinada se deja que adquiera la temperatura ambiente en un
periodo de 2 horas. Cuando la mezcla reaccionante llega a
esta temperatura, se agita durante un tiempo adicional de
30

410162

- 8 -



1 2 horas y luego se filtra. Los sólidos filtrados se lavan
con varias porciones de metanol frío y secan.

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

10 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
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 o el 2-(6-metoxi-
2-naftil)-1-propanol con un oxidante seleccionado entre
el grupo formado por permanganato de potasio, permangana-
to de sodio, permanganato de cinc, manganato de potasio,
manganato de sodio y peróxido de níquel, en un disolven-
te adecuado, hasta que se forma el ácido 2-(6-metoxi-2-
20 naftil)propiónico;
- b) acidular la mezcla de reacción; y
- c) separar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico y re-
solver este compuesto para obtener el ácido d 2-(6-metoxi-
25 2-naftil)propiónico.

30 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en
el que la etapa a) se lleva a cabo empleando permanganato de
sodio, permanganato de potasio, permanganato de cinc, manga-
nato de sodio o manganato de potasio, en un disolvente orgá-
nico inerte, agua o mezclas de agua y un disolvente orgánico

410162

- 9 -



1 inerte.

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 y 2
5 en cuya etapa a) la reacción se lleva a cabo en un disolvente
seleccionado del grupo que consiste en acetona, piridina,
agua y mezclas de los mismos.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en
cuya etapa a) la reacción se lleva a cabo empleando por lo
menos 2 equivalentes de permanganato de potasio.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en
10 cuya etapa a) la reacción se lleva a cabo empleando un exce-
so molar de peróxido de níquel, en presencia de una base
inorgánica y empleando un disolvente etéreo acuoso.

6. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la patente de invención que se solicita:
15 UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR EL ACIDO 2-(6-METOXI-2-NAF
TIL)PROPIONICO.

Madrid, 29 diciembre 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.P.

20

25

30