

410163



F.C. 23-9-75

410163

Int. Cl. C07F//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 ACI  
DO 2-(6-METOXI-2-NAFTIL)PROPIONICO.

Prioridad: Patentes estadounidenses n.º 862.496 del 30.9.69  
862.459 30.9.69

(Como divisional de la solicitud de patente  
n.º 382.195).

410163

- 2 -

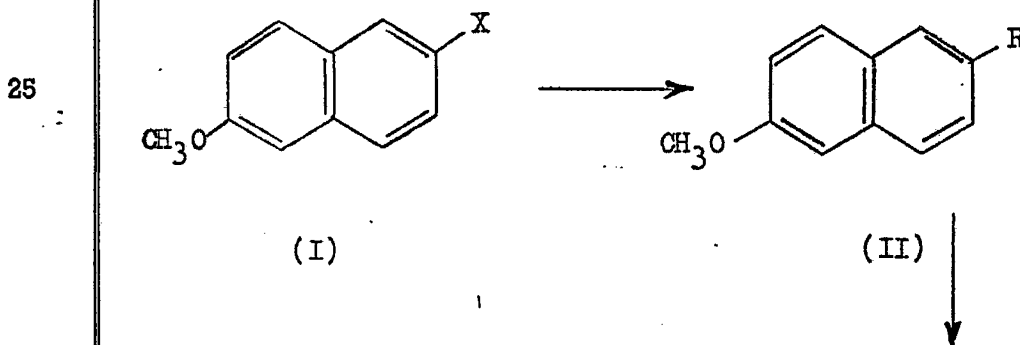


1 La presente solicitud es una división de nuestra so-  
licitud de patente nº 382.195, presentada el 27 de Julio de  
1970.

5 Esta invención se refiere al procedimiento para pre-  
parar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico y un interme-  
diario del mismo.

10 En general, el procedimiento de esta invención para  
preparar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico comprende  
las etapas de convertir un 2-halo-6-metoxinaftaleno en un  
compuesto (6-metoxi-2-naftil) metálico por reacción con li-  
tio o magnesio seguido de tratamiento con cloruro de cadmio,  
respectivamente, hacer reaccionar el di-(6-metoxi-2-naftil)-  
metal con un 2-halopropionato de alquilo (inferior) en un  
15 disolvente etéreo hasta que se forma un 2-(6-metoxi-2-naftil)-  
propionato de alquilo (inferior), donde el grupo halo del  
2-halopropionato es bromo, yodo o cloro; hidrolizar el gru-  
po éster del 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato y recuperar el  
ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico de la mezcla reaccio-  
nante. Preferiblemente se resuelve para dar el ácido d 2-(6-  
20 metoxi-2-naftil)propiónico.

El procedimiento de esta invención puede represen-  
tarse por la siguiente secuencia de reacciones:



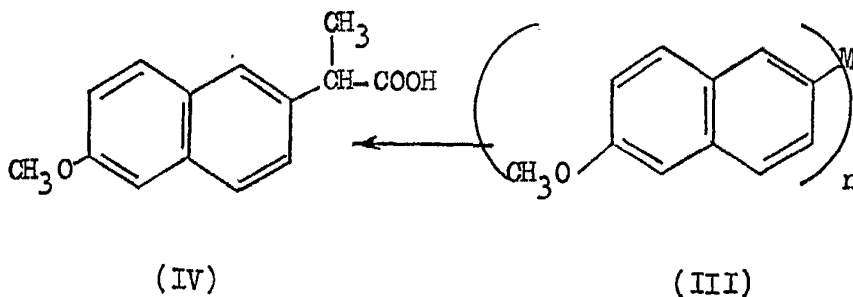
30

410163

- 3 -



29



En las fórmulas anteriores, X es cloro, bromo o yodo, R representa Li o MgX, M es Cu (I) cuando R es Li y Cd cuando R es MgX; n es 1 cuando M es Cu (I) y n es 2 cuando M es Cd.

10 Al practicar el procedimiento anteriormente ilustrado, el compuesto de partida I, v.g. el 2-cloro-, 2-bromo-, o 2-yodo-6-metoxi-naftaleno, compuestos conocidos, se hacen reaccionar con limaduras de magnesio en un disolvente etéreo, a temperaturas elevadas, para dar los compuestos correspondientes de Fórmula II, (donde R es MgX) que por tratamiento con cloruro de cadmio, a la temperatura de reflujo por corto tiempo, del orden de 10 minutos a 1 hora, se transforman en el di-(6-metoxi-2-naftil)cadmio de Fórmula III. Haciendo reaccionar este compuesto con por lo menos 2

15 y de preferencia de 2 a 3 equivalentes molares de un 2-halopropionato de alquilo inferior en un éter, se forma el correspondiente 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato de alquilo inferior. El término "alquilo inferior" incluye grupos alquilo primarios, secundarios y terciarios de configuración de cadena lineal o ramificada, teniendo preferiblemente hasta 6

20 átomos de carbono. Ejemplos son: metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, etc.

25 Los 2-halopropionatos de alquilo inferior adecuados tienen como halógeno, el bromo, yodo, o cloro, e incluyen

30

410163

- 4 -



1 2-bromopropionato de metilo, 2-bromopropionato de etilo,  
2-bromopropionato de propilo, 2-bromopropionato de isopro-  
pilo, 2-bromopropionato de n-butilo, 2-bromopropionato de  
t-butilo, 2-bromopropionato de n-hexilo y los correspondien-  
5 tes compuestos de yodo y cloro, etc.

Se puede usar en esta reacción cualquier disolvente  
etéreo convencional. Los disolventes adecuados incluyen  
éter dietílico, otros éteres dialquílicos inferiores, tetra-  
hidrofurano, tetrahidropirano, dimetoxietano, etc.

10 La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 0°  
a 60°C y de preferencia de 20° a 30°C. El tiempo requerido  
para la reacción depende de la temperatura a la cual se  
efectúe; usualmente son suficientes tiempos de una a 24 ho-  
ras.

15 Alternativamente, los compuestos de partida de Fórmu-  
la I, v.g. el 2-cloro-, 2-bromo-, o 2-yodo-6-metoxi-naftale  
no, compuestos conocidos, se hacen reaccionar con litio metá-  
lico en un disolvente etéreo a una temperatura de 0°C a  
65°C hasta que se forma el compuesto de Fórmula II, requi-  
riéndose generalmente de 1 a 4 horas.

20 El compuesto de Fórmula II se hace reaccionar enton-  
ces con bromuro cuproso en un disolvente etéreo tal como  
éter dietílico, tetrahidrofurano o tetrahidropirano a una  
temperatura de 0° a 40°C hasta que se forma el compuesto  
de Fórmula III, v.g. el 6-metoxi-2-naftil-cobre; usualmente  
25 son suficientes de 30 minutos a 4 horas.

La mezcla reaccionante se puede filtrar, si se de-  
sea, y evaporar a sequedad a vacío manteniendo la tempera-  
tura de la solución a menos de 30°C para dar el compuesto  
de Fórmula III.

30



1           Haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula III con  
por lo menos 1 y de preferencia de 1 a 2 equivalentes mola-  
res de un bromopropionato de alquilo inferior en un disol-  
vente orgánico inerte se obtiene un éster del ácido 2-(6-  
5 metoxi-2-naftil)propiónico.

El término "alquilo inferior" incluye grupos alquilo  
primarios, secundarios y terciarios de configuración de ca-  
dena lineal o ramificada, teniendo de preferencia hasta 6  
átomos de carbono. Ejemplos de reactivos adecuados son  
10 2-bromopropionato de metilo, 2-bromopropionato de etilo,  
2-bromopropionato de isopropilo, 2-bromopropionato de pro-  
pilo, 2-bromopropionato de n-butilo, 2-bromopropionato de  
i-butilo, 2-bromopropionato de t-butilo, 2-bromopropionato  
de n-pentilo, 2-bromopropionato de n-hexilo y similares.

15           Los disolventes orgánicos inertes adecuados para es-  
ta reacción incluyen éteres tales como éter dietílico, te-  
trahidrofurano, tetrahidropirano, dimetoxietano, etc.; di-  
solventes apróticos tales como dimetilformamida, dimetil-  
acetamida y acetonitrilo; y disolventes básicos como piri-  
dina, quinoleína, colidina, lutidina, etc.

20           La reacción se lleva a cabo a una temperatura de  
20° a 50°C y de preferencia de 30° a 40°C. El tiempo requeri-  
do para la reacción depende de la temperatura de la reac-  
ción, usualmente son suficientes tiempos de 1 hora a 2 días.

25           Los 2-(6-metoxi-2-naftil)propionatos formados en la  
reacción anterior se hidrolizan para formar el ácido libre  
de Fórmula IV por tratamiento con una base seguido de acidu-  
lación o por tratamiento con un ácido fuerte. Es preferible  
efectuar la filtración de la mezcla reaccionante para elimi-  
nar cualquier sólido residual formado en la reacción antes  
30

410163

- 6 -



1 que ocurra la precipitación del producto ácido, esto es,  
antes de la acidulación de la mezcla reaccionante.

5 Para la hidrólisis básica, se agrega una solución  
de una base fuerte tal como hidróxido de sodio o de potasio  
en un disolvente adecuado tal como agua, a la mezcla reac-  
cionante y ésta se mantiene a una temperatura entre 25°C y la  
temperatura de reflujo hasta que ocurre la hidrólisis. Usual-  
mente son suficientes para efectuar esta hidrólisis de 10 mi-  
nutos a 6 horas. La mezcla de reacción se acidula después  
10 con un ácido como ácido acético, ácido trifluoracético,  
ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico, ácido bromhídri-  
co, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.  
para liberar el ácido.

15 Alternativamente, la mezcla reaccionante se mezcla  
con una solución de un ácido fuerte orgánico o inorgánico  
tal como el ácido trifluoracético, ácido p-toluensulfónico,  
ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, áci-  
do sulfúrico, ácido fosfórico, etc., a una temperatura de  
por lo menos 60°C y preferiblemente de 90°C al punto de  
20 ebullición de la mezcla hasta que ocurre la hidrólisis. Para  
esta hidrólisis se requieren usualmente de 5 a 24 horas. Los  
disolventes adecuados para el ácido incluyen agua, ácido  
acético, soluciones acuosas de alcoholes, etc. Si se usa la  
hidrólisis ácida, el ácido libre se forma directamente. Si  
25 es necesario, la mezcla reaccionante puede diluirse con agua  
para precipitar el producto.

30 El ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico se separa  
entonces de la mezcla reaccionante por procedimientos conver-  
sionales. Por ejemplo, la mezcla reaccionante se puede fil-  
trar antes de la precipitación del compuesto de Fórmula IV

410163



1 para separar la solución de los sólidos residuales, la solu-  
ción se puede acidular para precipitar el compuesto de  
ácido como se describió anteriormente y el precipitado se  
puede filtrar y recrystalizar de acetona-hexano. Alternativa-  
5 mente, la mezcla reaccionante se puede extraer con un disol-  
vente adecuado como el éter, separar y evaporar la fase eté-  
rea y recrystalizar el residuo de acetona-hexano. La cromatografía también puede usarse para purificar y/o aislar el  
producto, compuesto de Fórmula IV.

10 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 IV se puede lograr por  
degradación biológica selectiva o por preparación de las  
sales diastereoisoméricas del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-  
15 propiónico con una amina básica resuelta, ópticamente activa  
tal como la cinconidina y luego separando las sales diastereoisoméricas así formadas por cristalización fraccionada. Las  
sales diastereoisoméricas separadas se hidrolizan con ácido  
para dar el respectivo ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.  
20 nico.

25 El ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico exhibe actividades anti-inflamatoria, analgésica y antipirética y es,  
de acuerdo con esto, empleado en el tratamiento de inflamación, 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 tratamiento de padecimientos caracterizados por inflamación tales  
como reumatismo, contusión, laceración, artritis, fracturas  
de huesos, padecimientos post-traumáticos y gota.  
30

410163

- 8 -



1 Esta invención se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos específicos pero no limitativos.

EJEMPLO 1

5 Una solución de 24 g de 2-bromo-6-metoxi-naftaleno en 300 ml de tetrahidrofurano se agrega lentamente a 2,5 g de limaduras de magnesio y 100 ml de tetrahidrofurano anhidro a temperaturas de reflujo. Cuando la adición es completa, se agregan 20 g de cloruro de cadmio y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 10 minutos para dar una  
10 solución de di-(6-metoxi-2-naftil)cadmio (que se puede separar por cromatografía convencional). Sin embargo, la separación no es necesaria.

15 A la mezcla de reacción enfriada se agrega una solución de 18 g del 2-bromopropionato de etilo en 20 ml de tetrahidrofurano. Después de 24 horas a 20°C el producto se hidroliza agregándole 200 ml de una solución metanólica al 5 % en peso de hidróxido de sodio seguida de calentamiento a reflujo durante 1 hora. La mezcla reaccionante se diluye entonces con un exceso de ácido sulfúrico 1 N y se extrae  
20 con éter. La fase etérea se separa, evapora a sequedad y el residuo se recristaliza de acetona-hexano para dar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

EJEMPLO 2

25 Repitiendo el proceso del Ejemplo 1 pero reemplazando el 2-bromopropionato de etilo por el 2-yodo-propionato de etilo y por el 2-cloropropionato de etilo, se obtiene en cada caso el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

EJEMPLO 3

30 Una solución de 23 g de 2-bromo-6-metoxi-naftaleno en 100 ml de tetrahidrofurano se agrega lentamente a 1,4 g



1 de litio metálico en 100 ml de tetrahidrofurano. Cuando ha  
reaccionado la mayor parte del litio, se agregan 16 g de  
bromuro cuproso y la suspensión se agita por 1 hora a apro-  
ximadamente 20°C para formar el 6-metoxi-2-naftil-cobre. El  
5 tetrahidrofurano se elimina por destilación a vacío mante-  
niendo la temperatura de la solución a menos de 30°C.

Una solución de 18 g de bromopropionato de etilo en  
50 ml de dimetilformamida se agrega al 6-metoxi-2-naftil-  
cobre, y la mezcla se calienta a 40°C por 24 horas. Se eli-  
mina el disolvente por destilación a vacío y el residuo se  
10 hidroliza por calentamiento a reflujo por 1 hora con una so-  
lución de 10 g de hidróxido de sodio en 250 ml de metanol.  
La solución alcalina se filtra y el filtrado se acidula  
con ácido clorhídrico 2 N para dar el ácido 2-(6-metoxi-2-  
15 naftil)propiónico que precipita de la solución. El precipi-  
tado se filtra y el sólido filtrado se seca y recristaliza  
de acetona-hexano.

#### EJEMPLO 4

Se prepara una solución del ácido dl 2-(6-metoxi-2-  
naftil)propiónico en metanol disolviendo 230 g del producto  
20 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 apro-  
ximadamente 60°C. Las soluciones se combinan agitando, y la  
mezcla combinada se deja que adquiera la temperatura ambiente  
en un periodo de 2 horas. Cuando la mezcla reaccionante lle-  
ga a esta temperatura, se agita por un tiempo adicional de  
2 horas y luego se filtra. Los sólidos filtrados se lavan  
30

410163

29



1 con varias porciones de metanol frío y 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 lava con agua a neutra-  
lidad, seca sobre sulfato de sodio y 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) hacer reaccionar un 2-halo-6-metoxinaftaleno, donde el  
halógeno es cloro, bromo o yodo, con un metal selecciona-  
do entre litio y magnesio, en un disolvente etéreo, segui-  
do de tratamiento con un haluro de cobre (I) o de cadmio,  
respectivamente, para dar el correspondiente compuesto de  
cobre o cadmio de 2-halo-6-metoxinaftaleno;
- 20 b) hacer reaccionar el 2-halo-6-metoxinaftil-cobre o -cadmio  
con un exceso de un 2-halopropionato de alquilo inferior,  
en un disolvente inerte, hasta que se forma un 2-(6-meto-  
xi-2-naftil)propionato de alquilo inferior, donde el ha-  
lógeno es bromo, cloro o yodo;
- 25 c) hidrolizar el grupo éster del 2-(6-metoxi-2-naftil)pro-  
pionato; y
- d) 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.

30 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en



410163

1      cuya etapa a) se emplea litio metálico y el haluro de cobre (I) es bromuro cuproso.

5      3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 y 2, en el que el disolvente de la etapa b) está seleccionado del grupo que consiste en éteres alquílicos inferiores, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo, piridina, quinoleína, lutidina, colidina y mezclas de los mismos.

10     4. Un procedimiento según las Reivindicaciones 2 y 3, en el que el 2-halopropionato de la etapa b) es un 2-bromopropionato de alquilo inferior.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 4 en el que se emplean por lo menos dos equivalentes molares del 2-bromopropionato de alquilo inferior.

15     6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en cuya etapa a) se emplean limaduras de magnesio y el haluro de cadmio es cloruro de cadmio.

20     7. Un procedimiento según la Reivindicación 6, en el que la reacción entre el compuesto de (6-metoxi-2-naftil)magnesio y el cloruro de cadmio se realiza en un disolvente etéreo y a su temperatura de reflujo.

8. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1, 6 y 7, donde el 2-halopropionato de alquilo inferior de la etapa b) es un 2-bromopropionato de alquilo inferior.

25     9. 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)PROPIÓNICO.

30

410163

- 12 -



1                    Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de doce páginas me-  
canografiadas.

Madrid, 29 diciembre 1.972

5                    BERNARDO UNGRIA

*[Handwritten signature]*  
*[Handwritten line]*

10

15

20

25

30