

410164



Int. Cl.: C07C//A61K 410164

## MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un.a

### PATENTE DE INVENCIÓN

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA, Panamá

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

Prioridad: Patente estadounidense n.º 862.458 del 30.9.69

(Como divisional de la solicitud de patente  
382.195).



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 y un intermediario del mismo.

10

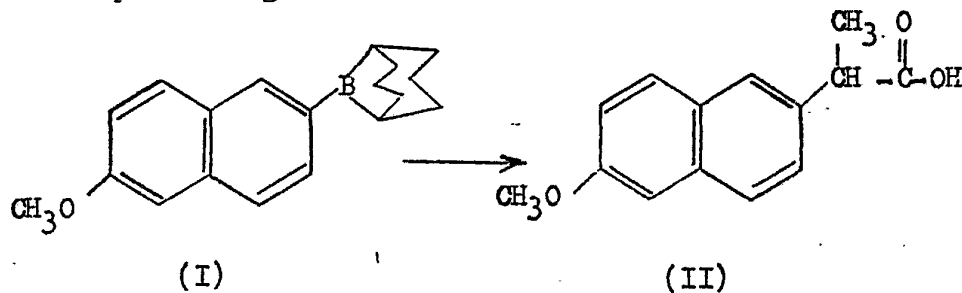
En general, el procedimiento de esta invención para preparar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico comprende las etapas de hacer reaccionar el  $\beta$ -(6-metoxi-2-naftil)-9-borabicyclo-[(3,3,1)]-nonano, preparado por reacción de un halogenuro de 6-metoxi-2-naftil-magnesio o 6-metoxi-2-naftil-litio con 9-borabicyclo-[(3,3,1)]nonano, con un 2-bromopropionato de alquilo inferior o un 2-yodopropionato de alquilo inferior en un disolvente etéreo conteniendo de 0 a 75 % en volumen de un alcohol inferior terciario, en presencia de 2 a 5 equivalentes molares de un t-alcóxido de metal alcalino, a una temperatura de  $-10^{\circ}\text{C}$  a  $20^{\circ}\text{C}$  hasta que se forma un 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato de alquilo inferior, hidrolizar el grupo éster del 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato y recuperar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico de la mezcla reaccionante. Preferiblemente el producto se resuelve para dar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

15

20

25

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



30

410164



1 El término "alquilo inferior" incluye grupos alquilo  
primarios, secundarios y terciarios de cadena lineal o rami-  
ficada, teniendo de preferencia hasta 6 átomos de carbono.  
Ejemplos son metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo,  
5 i-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares.

El producto de Fórmula II se prepara haciendo reac-  
cionar el compuesto de Fórmula I, que es  $\beta$ -(6-metoxi-2-  
naftil)-9-borabicyclo-[(3,3,1)]-nonano, con por lo menos 1  
y de preferencia de 1 a 2 equivalentes molares de un 2-bromo-  
10 propionato o 2-yodopropionato de alquilo inferior en un di-  
solvente adecuado en presencia de un t-alcóxido de metal  
alcalino.

Los disolventes adecuados para esta reacción inclu-  
yen éteres convencionales tales como éter dietílico, tetra-  
15 hidrofurano, tetrahidropirano, dimetoxietano, etc. conte-  
niendo de 0 a 75 y de preferencia de 40 a 60 % en volumen  
de un alcohol terciario inferior tal como t-butanol, t-pen-  
tanol, 3-metil-3-pentanol, 2-metil-2-pentanol, etc.

La mezcla reaccionante debe contener por lo menos  
20 2 y preferiblemente de 2 a 5 equivalentes molares de un  
t-alcóxido de metal alcalino, de preferencia un t-alcóxido  
inferior. Los t-alcóxidos de metales alcalinos incluyen  
t-butóxido de potasio (que es el preferido), t-pentóxido de  
potasio, 3-metil-3-pentóxido de potasio, 2-metil-2-pentóxi-  
do de potasio y los correspondientes compuestos de sodio y  
25 de litio.

La reacción se puede llevar a cabo a una temperatu-  
ra de  $-10^{\circ}$  a  $20^{\circ}\text{C}$ , prefiriéndose de  $0^{\circ}$  a  $20^{\circ}\text{C}$ . El tiempo  
requerido para la reacción depende de la temperatura de  
30 reacción; usualmente son suficientes tiempos de 2 horas a

410164

29



1 2 días.

Los 2-(6-metoxi-2-naftil)propionatos de alquilo inferiores se hidrolizan entonces para dar el compuesto de Fórmula II. El producto de reacción se puede hidrolizar para formar el ácido libre por tratamiento con una base seguido de acidulación o por tratamiento con un ácido fuerte. 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 reaccionante y ésta se mantiene a una temperatura entre 25°C y la temperatura de reflujo hasta que ocurre la hidrólisis. Usualmente son suficientes para efectuar esta hidrólisis de 10 minutos a 6 horas. La mezcla de reacción se acidula después con un ácido tal como el ácido acético, ácido trifluoracético, ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico, etc. para liberar el ácido.

Alternativamente, la mezcla reaccionante se trata con una solución de un ácido fuerte orgánico o inorgánico, tal como el ácido trifluoracético, ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc. a una temperatura comprendida entre por lo menos 60°C y preferiblemente entre 90°C y el punto de ebullición de la mezcla hasta que ocurre la hidrólisis. Usualmente son suficientes de 5 a 24 horas. Los disolventes adecuados para el ácido incluyen agua, ácido acético, soluciones acuosas de alcoholes, etc. Si se emplea la hidrólisis ácida, se forma directamente el ácido libre. Si es necesario, la mezcla reaccionante se puede diluir con agua para precipitar el producto.



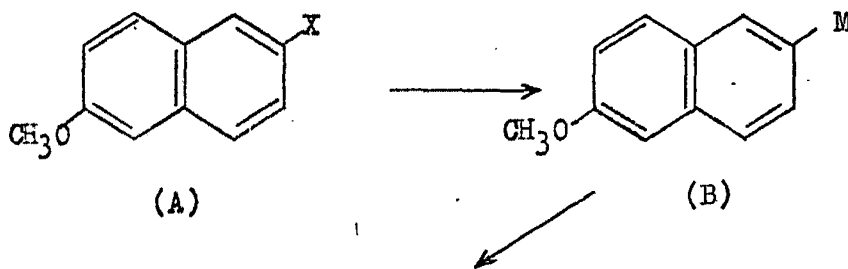
410164

1. El producto, compuesto de Fórmula II, se separa entonces de la mezcla reaccionante por procedimientos convencionales. Por ejemplo, la mezcla reaccionante se puede extraer con éter o un disolvente similar, lavar la fase etérea  
5 con agua, secarla y evaporarla, y recrystalizar el residuo de acetona-hexano. Alternativamente, la mezcla reaccionante se puede diluir con agua, precipitando de este modo el compuesto de Fórmula II que se puede separar por filtración, secar y cristalizar de acetona-hexano. La cromatografía también puede usarse para purificar y/o aislar el producto v.g.  
10 el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

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

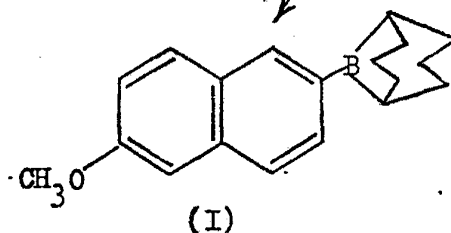
El compuesto de Fórmula I se puede preparar por un procedimiento representado por las fórmulas siguientes:

25



30

410164 29



En las fórmulas anteriores, X es bromo, cloro o yodo y M es Li o MgX.

Los compuestos de Fórmula A son todos conocidos. Los compuestos de Fórmula B donde M es litio, se preparan haciendo reaccionar los compuestos de Fórmula A con litio metálico en un disolvente etéreo tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, tetrahidropirano y similares a una temperatura de 0° a 65°C durante un tiempo de media hora a 2 horas. Los compuestos de Fórmula B donde M es un haluro de magnesio se preparan haciendo reaccionar los compuestos de Fórmula A con magnesio en un disolvente etéreo tal como se describió anteriormente a una temperatura de 0° a 65°C durante media hora a 2 horas.

El compuesto de Fórmula I se prepara haciendo reaccionar los compuestos de Fórmula B con 9-borabicyclo-[(3,3,1)]-nonano en un disolvente etéreo tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, tetrahidropirano y similares, a una temperatura de -10°C a 20°C durante media hora a 2 horas. Luego la mezcla reaccionante se acidula con un ácido inorgánico u orgánico no acuoso que no degrade las otras porciones de la molécula. Los ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados son ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.

410164



1 A la mezcla reaccionante se agrega un equivalente del ácido.  
Después de la acidulación la mezcla reaccionante se mantiene  
a una temperatura de 0°C a 30°C durante media hora a 5 horas  
para dar el compuesto de Fórmula I, v.g. el  $\beta$ -(6-metoxi-2-  
5 naftil)-9-borabicyclo-[(3,3,1)]nonano.

El compuesto de Fórmula II presenta actividades anti-  
ti-inflamatoria, analgésica y antipirética y de acuerdo con  
esto, se emplea en el tratamiento de inflamación, dolor y  
estados febriles en mamíferos. Por ejemplo, pueden ser tra-  
10 tados padecimientos inflamatorios del sistema esquelético  
muscular, articulaciones esqueléticas y otros tejidos. Se-  
gún esto, este compuesto es útil en el tratamiento de padeci-  
mientos caracterizados por inflamación tales como reumatis-  
mo, contusión, laceración, artritis, fracturas de huesos,  
15 padecimientos post-traumáticos y gota.

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

PREPARACION 1

Una solución de 23 g de 2-bromo-6-metoxi-naftaleno  
en 100 ml de tetrahidrofurano se agrega lentamente a 1,4 g  
20 de litio metálico en 100 ml de tetrahidrofurano para dar el  
6-metoxi-2-naftil-litio.

PREPARACION 2

Una solución de 24 g de 2-bromo-6-metoxi-naftaleno  
en 300 ml de tetrahidrofurano se agrega lentamente a 2,5 g  
25 de limaduras de magnesio en 100 ml de tetrahidrofurano a la  
temperatura de reflujo para dar el bromuro de 6-metoxi-2-naf-  
til-magnesio.

EJEMPLO 1

Una solución de 16 g del 6-metoxi-2-naftil-litio  
30



1 en 250 ml de éter se agrega a 12 g de 9-borabicyclo[(3,3,1)]-  
nonano en 100 ml de tetrahydrofurano a 0°C. Después de 1 ho-  
ra a esta temperatura la mezcla se trata con 9,5 g (1-equi-  
valente) de ácido metansulfónico y se agita durante 1 hora  
5 más para dar el  $\beta$ -(6-metoxi-2-naftil)-9-borabicyclo[(3,3,1)]-  
nonano que se puede aislar por cromatografía si se desea.  
Sin embargo, la separación no es necesaria.

Se le agrega entonces una solución de 18 g de bromo-  
propionato de etilo en 50 ml de éter dietílico y 25 g de  
10 t-butóxido de potasio suspendido en 100 ml de t-butanol y  
la mezcla se mantiene a 10°C durante 24 horas. La mezcla se  
acidula entonces con 500 ml de ácido clorhídrico 6 N y se ca-  
lienta a reflujo durante 6 horas. La mezcla reaccionante se  
extrae con éter y la fase etérea se lava con agua, seca y  
15 evapora y el residuo se recristaliza de acetona-hexano para  
dar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

#### EJEMPLO 2

Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero usan-  
do el bromuro de 6-metoxi-2-naftil magnesio como materia pri-  
ma y reemplazando el 2-bromopropionato de etilo por el 2-yo-  
20 dopropionato de etilo, se obtiene también el ácido 2-(6-meto-  
xi-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  
25 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  
296 g de cinconidina en 7,4 l de metanol calentado a aproxima-  
30



410164

1 damente 60°C. Las soluciones se combinan agitando y la mez-  
cla combinada se deja que adquiriera la temperatura ambiente  
en un periodo de 2 horas. Cuando la mezcla reaccionante lle-  
ga a esta temperatura, se agita durante un tiempo adicional  
5 de 2 horas y luego se filtra. Los sólidos filtrados se la-  
van 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-  
pués de que la mezcla ha sido agitada durante 2 horas, se  
10 separa la capa de acetato de etilo y lava con agua a neu-  
tralidad, se seca sobre sulfato de sodio y evapora para dar  
el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

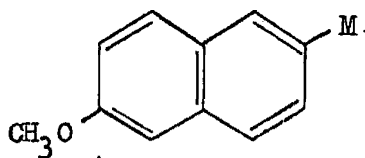
En resumen, la Patente de Invención que se solicita  
15 deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

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

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

20



25

donde M es litio o MgX siendo X cloro, bromo o yodo, con  
9-borabicyclo-[(3,3,1)]-nonano en un disolvente etéreo, a  
una temperatura comprendida entre -10° y 20°C seguido de  
acidulación para dar el β-(6-metoxi-2-naftil)-9-borabicyclo-  
[(3,3,1)]-nonano;

30

410164



- 1 b) tratar el  $\beta$ -(6-metoxi-2-naftil)-9-borabicyclo- (3,3,1) -  
nonano con un 2-bromopropionato de alquilo inferior o un  
2-yodopropionato de alquilo inferior en un disolvente  
5 etéreo conteniendo de 0 a 75 % en volumen de un alcohol  
terciario inferior y de 2 a 5 equivalentes de un t-alcó-  
xido de metal alcalino, a una temperatura de  $-10^{\circ}\text{C}$  a  $20^{\circ}\text{C}$   
hasta que se forma un 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato de  
alquilo inferior;
- 10 c) hidrolizar el grupo éster por tratamiento ácido o alcali-  
no seguido de acidulación 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.

15 2. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindica-  
ción 1 en que la materia prima empleada es el 6-metoxi-2-  
naftil-litio.

3. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindica-  
ción 1 en que la materia prima empleada es el bromuro de  
6-metoxi-2-naftil-magnesio.

20 4. Un procedimiento de acuerdo con las reivindica-  
ciones anteriores donde la mezcla de disolventes para la  
etapa b) es tetrahidrofurano conteniendo de 0 a 75 % en vo-  
lumen de t-butanol.

25 5. Un procedimiento de acuerdo con las reivindica-  
ciones anteriores donde en la etapa b) el 2-halo-propionato  
de alquilo inferior es un 2-bromopropionato de alquilo infe-  
rior y el t-alcóxido de metal alcalino es t-butóxido de po-  
tasio.

30 6. 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-NAF



410164

29

1972

1

TIL)PROPIONICO.

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

5

Madrid, 29 diciembre 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30