



29

Int. Cl.: C07C//A61K

10165

410165

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un

## 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 862.457 del 30.9.69

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

410165

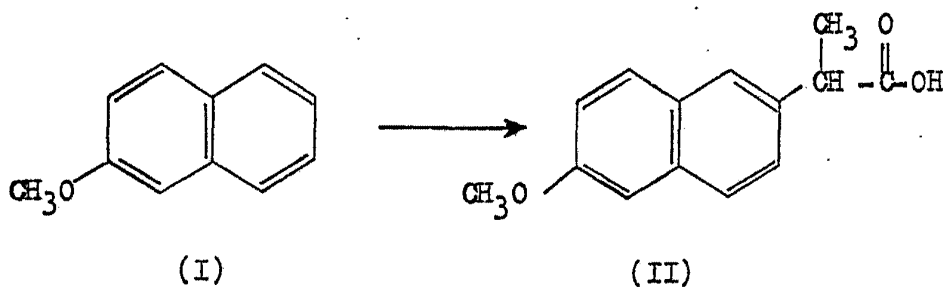


1 La presente solicitud es una división de nuestra so-  
licitud de patente nº 382.195, presentada el 27 de Julio de  
1970.

5 Esta invención se refiere a un procedimiento para la  
preparación del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

En general, el procedimiento de esta invención com-  
prende las etapas de hacer reaccionar el 2-metoxi-naftaleno  
con un propionato 2-sustituído de alquilo inferior en pre-  
sencia de un ácido de Lewis en un disolvente orgánico inerte  
10 a una temperatura comprendida entre 0° y 60°C hasta que se  
forma un 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato de alquilo infe-  
rior, siendo el sustituyente del propionato 2-sustituído un  
átomo de cloro, bromo o yodo, o un grupo hidroxilo o aciloxi  
inferior; hidrolizar el grupo éster del 2-(6-metoxi-2-naftil)-  
15 propionato de alquilo inferior y separar el ácido 2-(6-me-  
toxilo-2-naftil)propiónico de la mezcla de reacción. Preferi-  
blemente el producto se resuelve para obtener como producto  
final el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

20 El procedimiento de esta invención se puede represen-  
tar por la siguiente ecuación:



25

El término "alquilo inferior", como se usa aquí, incluye  
grupos alquilo primarios, secundarios y terciarios de confi-  
guración de cadena lineal o ramificada, teniendo de prefe-  
30 rencia hasta 6 átomos de carbono. Ejemplos son metilo, eti-

30

410165



1 lo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo,  
n-pentilo, n-hexilo y similares. El término "aciloxi  
inferior" se refiere a grupos carboniloxi-alquilo inferior-  
res donde el alquilo inferior es como se definió anterior-  
5 mente.

En la primera etapa del procedimiento de esta in-  
vención el compuesto de Fórmula I, un compuesto conocido,  
se hace reaccionar con un propionato de alquilo inferior,  
sustituído en la posición 2, en presencia de un ácido de Le-  
10 wis en un disolvente orgánico inerte hasta que se forma el  
2-(6-metoxi-2-naftil)propionato de alquilo inferior.

El sustituyente en 2 de los propionatos de alquilo  
inferior 2-sustituídos puede ser cloro, bromo, yodo o un  
grupo oxihidrilo o aciloxi inferior.

15 Se puede usar en esta reacción cualquier ácido de  
Lewis, v.g. cloruro de aluminio, bromuro de aluminio, tri-  
fluoruro de boro, tricloruro de boro, tribromuro de boro,  
cloruro de cinc, etc.

Se puede usar en esta reacción cualquier disolvente  
20 orgánico inerte para las sustancias reaccionantes. Ejemplos  
de disolventes adecuados son los disolventes aromáticos co-  
mo benceno, tolueno, etc., bencenos sustituidos como nitro-  
benceno, disulfuro de carbono y alcanos clorados como 1,1,  
2,2-tetracloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo,  
25 etc.

La reacción se puede llevar a cabo a una temperatu-  
ra de 0° a 60°C, prefiriéndose temperaturas de 10° a 40°C.  
El tiempo requerido para la reacción depende de la tempera-  
tura de reacción; usualmente son suficientes tiempos de 4 ho-  
30 ras a 3 días.

410165



1                    Los 2-(6-metoxi-2-naftil)propionatos de alquilo in-  
feriores se hidrolizan para dar el compuesto de Fórmula II.  
La hidrólisis se puede lograr por tratamiento con una base  
seguida de acidulación o por tratamiento con un ácido fuer-  
5                    te. 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 tempe-  
ratura de reflujo hasta que ocurre la hidrólisis, Usualmente  
10                    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, áci-  
do p-toluensulfónico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico,  
ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc. Pre-  
15                    feriblemente, la mezcla reaccionante se filtra para separar  
los sólidos residuales en cualquier momento antes de la pre-  
cipitación del producto, esto es, antes de la acidulación  
de la mezcla reaccionante.

                    Alternativamente, la mezcla reaccionante se trata  
20                    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 entre 90°C y punto de ebu-  
25                    llición de la mezcla hasta que ocurre la hidrólisis. Los di-  
solventes adecuados para el ácido incluyen agua, ácido acé-  
tico, soluciones acuosas de alcoholes, etc. Son suficientes  
para esta reacción de 5 a 24 horas. Si se emplea la hidróli-  
sis ácida, se forma directamente el ácido libre de Fórmu-  
30                    la II. Si es necesario, la mezcla reaccionante se puede di-



1 luir con agua para precipitar el producto.

5 El producto, compuesto de Fórmula II, se separa entonces de la mezcla reaccionante por procedimientos convencionales. El precipitado formado como se describió anteriormente, se puede separar por filtración y recrystalizar de acetona-hexano. Alternativamente, la mezcla reaccionante se puede extraer con un disolvente apropiado como éter, separar y evaporar la fase etérea y recrystalizar el residuo de acetona-hexano. La cromatografía también puede usarse para  
10 purificar y/o aislar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

15 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 tal como la cinchonidina y luego separando las sales diastereoisoméricas así formadas por cristalización fraccionada.

20 Las sales diastereoisoméricas separadas se hidrolizan con ácido para dar el correspondiente ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

25 El compuesto de Fórmula II exhibe actividades anti-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 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,  
30

410165 29



1 contusión, laceración, artritis, fracturas de huesos, padecimientos post-traumáticos. y gota.

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

5

EJEMPLO 1

Una solución de 15 g de 6-metoxinaftaleno en 300 ml de nitrobenceno se trata con 25 g de 2-bromo-propionato de metilo y 25 g de cloruro de aluminio y se agita a 25°C durante 24 horas. La mezcla se vierte entonces en hielo y se extrae con éter. La evaporación del disolvente da el éster, que se hidroliza por la adición de 50 ml de ácido acético y 50 ml de ácido clorhídrico 6 N seguido de calentamiento a reflujo durante 24 horas. La mezcla reaccionante se diluye entonces con agua y extrae con éter. La fase etérea se evapora a sequedad y el residuo se cristaliza de acetona-hexano para dar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

10

15

EJEMPLO 2

Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero reemplazando el cloruro de aluminio por bromuro de aluminio, trifluoruro de boro, tricloruro de boro, tribromuro de boro, cloruro de zinc y bromuro de zinc, se obtiene en cada caso el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

20

EJEMPLO 3

Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero reemplazando el 2-bromopropionato de metilo por 2-cloropropionato de metilo, 2-yodopropionato de metilo, 2-hidroxipropionato de metilo y 2-acetoxipropionato de metilo, se obtiene en cada caso el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

25

EJEMPLO 4

Se prepara una solución del ácido dl 2-(6-metoxi-2-

30

410165



1      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-  
5      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 adquiriera la temperatura ambien-  
te en un periodo de 2 horas. Cuando la mezcla reaccionante  
10     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.

15     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 se lava con agua a neu-  
tralidad, seca sobre sulfato de sodio y se evapora para dar  
el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

20     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:

- 25     a) hacer reaccionar el 2-metoxinaftaleno con un propionato  
2-sustituído de alquilo inferior en presencia de un ácido  
de Lewis, en un disolvente orgánico inerte de 0° a 60°C,  
hasta que se forma el correspondiente 2-(6-metoxi-2-  
naftil)propionato de alquilo inferior, siendo el sustitui-  
yente en 2 del propionato 2-sustituído un átomo de cloro,
- 30

A handwritten signature or mark located at the bottom left of the page, below the text of the claim.

410165



- 1 de bromo o yodo o un grupo hidroxilo o aciloxilo inferior;
- b) hidrolizar el grupo éster del 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato de alquilo inferior y
- 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. El procedimiento de la Reivindicación 1 donde el ácido de Lewis está seleccionado del grupo que consiste en cloruro de aluminio, bromuro de aluminio, trifluoruro de boro, tricloruro de boro, tribromuro de boro, cloruro de zinc, bromuro de zinc y mezclas de los mismos.

3. El procedimiento de la Reivindicación 1, donde el ácido de Lewis es el cloruro de aluminio, el propionato 2-sustituído de alquilo inferior es un 2-bromopropionato de alquilo inferior y el disolvente es el nitrobenzeno.

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.

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

Madrid, 29 diciembre 1.972

BERNARDO UNGRIA.

P.P.

30