



29

Int. Cl.²: C07C//A61K

410167

410167

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 PREPARAR EL ACI

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

Prioridad: Patente estadounidense n.º 862.454 del 30.9.69

(Como divisional de la solicitud de patente 382.195).

410167²⁹



1

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

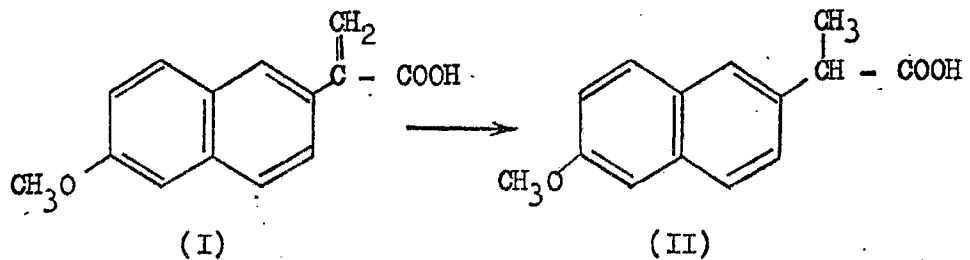
5

Esta invención se refiere a un procedimiento para
preparar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

10

En general, el procedimiento de esta invención con-
siste en hidrogenar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)acrílico
en presencia de un catalizador de hidrogenación, en un di-
solvente orgánico inerte hasta que se forma el ácido 2-(6-
metoxi-2-naftil)propiónico y separar este compuesto de la
mezcla reaccionante. Preferiblemente, el ácido 2-(6-metoxi-
2-naftil)propiónico se resuelve para obtener el ácido 2-(6-
metoxi-2-naftil)propiónico. El procedimiento de esta in-
vención se puede representar por la siguiente ecuación:

15



20

El compuesto de Fórmula II se prepara haciendo reac-
cionar el compuesto de Fórmula I con hidrógeno en presencia
de un catalizador de hidrogenación en un disolvente orgáni-
co inerte.

25

Los catalizadores de hidrogenación adecuados para
esta reacción incluyen paladio, platino, rutenio, rodio o
triclorotri(metilpropilfenilfosfin)rodio, etc.

30

La reacción se efectúa en un disolvente orgánico,
v.g. un alcohol líquido tal como metanol, etanol, etc.; és-
teres tales como acetato de etilo; éteres tales como éter
dietílico, tetrahidrofurano, tetrahidropirano y dimetoxi-



1 etano e hidrocarburos tales como n-hexano, benceno, tolueno,
xileno, etc. Los hidrocarburos halogenados no son aconseja-
bles porque generalmente desactivan al catalizador.

5 La reacción se efectúa en una solución ácida, neutra
o básica y de preferencia se lleva a cabo bajo condiciones
neutras.

10 La temperatura a la cual se efectúa la reacción no
es crítica. Por ejemplo, la reacción puede hacerse a una
temperatura entre 0°C y la temperatura de ebullición de un di-
solvente o aún más alta (si el sistema está bajo presión).
La reacción se conduce hasta que ocurre la hidrogenación,
ordinariamente de 15 minutos a 48 horas. Generalmente son su-
ficientes 2 horas.

15 El compuesto de Fórmula II se separa entonces de la
mezcla reaccionante por procedimientos convencionales ta-
les como por filtración para eliminar el catalizador, se-
guida de evaporación. La recristalización del ácido 2-(6-
metoxi-2-naftil)propiónico de acetona-hexano es útil para
purificar el compuesto.

20 El ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico preferido
es el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico. Para obte-
ner este producto, la resolución óptica del compuesto de
Fórmula II puede lograrse por degradación biológica selec-
tiva o por preparación de las sales diastereoisoméricas del
25 ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico con una amina básica
resuelta, ópticamente activa, tal como la cinconidina y luego
separando las sales diastereoisoméricas por cristalización
fraccionada. Las sales diastereoisoméricas se hidrolizan con
30 ácido para dar el correspondiente ácido d 2-(6-metoxi-2-
naftil)propiónico.



1 El compuesto de Fórmula I se puede preparar por cual-
quiera de los métodos descritos en las solicitudes de paten-
te anteriores a nombre de nuestra Sociedad. En uno de los
procedimientos, el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)acrílico se
5 prepara tratando un éster del ácido 6-metoxi-2-naftilacético
con formaldehído o paraformaldehído y un alcóxido de metal
alcalino en dimetilsulfóxido seguido de acidulación de
la mezcla reaccionante.

10 El compuesto de Fórmula II exhibe actividades anti-
inflamatoria, analgésica y antipirética y de acuerdo con es-
to se emplea en el tratamiento de inflamación, dolor y esta-
dos febriles en mamíferos. Por ejemplo, pueden ser tratados
padecimientos inflamatorios del sistema esquelético muscular,
articulaciones esqueléticas y otros tejidos. Según esto,
15 este compuesto es útil en el tratamiento de padecimientos
caracterizados por inflamación tales como reumatismo, contu-
sión, laceración, artritis, fracturas de huesos, padecimien-
tos post-traumáticos y gota.

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

EJEMPLO 1

25 Una solución de 10 g del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-
acrílico en 200 ml de acetato de etilo conteniendo 0,5 g
de paladio sobre carbón al 5 % se hidrogena durante 2 horas
a la temperatura ambiente. La filtración de la mezcla reac-
cionante y la evaporación del disolvente del filtrado da el
ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico que se recristaliza
de acetona-hexano.

30 En forma similar pero usando metanol o etanol como
disolventes se obtiene también el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-

410167



1

propiónico.

Sustituyendo el catalizador de paladio por un catalizador de rodio o por óxido de platino se obtiene el mismo producto.

5

EJEMPLO 2

10

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 cinconidina en 7,4 l de metanol calentado a aproximadamente 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 llega a esta temperatura, se agita durante un tiempo adicional de 2 horas y luego se filtra. Los sólidos filtrados se lavan con varias porciones de metanol frío y secan.

15

20

Se agregan 100 g de cristales de la sal de cinconidina a una mezcla agitada de 600 ml de acetato de etilo y 450 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N. Después de que la mezcla ha sido agitada durante 2 horas, se separa la capa de acetato de etilo y se lava con agua a neutralidad, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para dar el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

25

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

REIVINDICACIONES

30

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



1 do 2-(6-metoxi-2-naftil)acrílico en presencia de un catali-
zador de hidrogenación seleccionado del grupo de cataliza-
dores de paladio, platino, rutenio, rodio y triclorotri-
(metilpropilfenilfosfin)rodio, en un disolvente orgánico
5 inerte hasta que se forma el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)pro-
piónico, separar este compuesto de la mezcla reaccionante
y resolverlo para obtener el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)-
propiónico.

2. El procedimiento de la Reivindicación 1, donde
10 el catalizador de hidrogenación es paladio sobre carbón.

3. 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
TIL)PROPIONICO.

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

Madrid, 29 diciembre 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.D.

20

25

30