



Int. Cl.²: C07C//A61K

410168

410168

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: Patente estadounidense n.º 862.452 del 30.9.69

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

410168



1 Esta solicitud es una división de nuestra solicitud de patente nº 382.195 presentada el 27 de Julio de 1970.

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

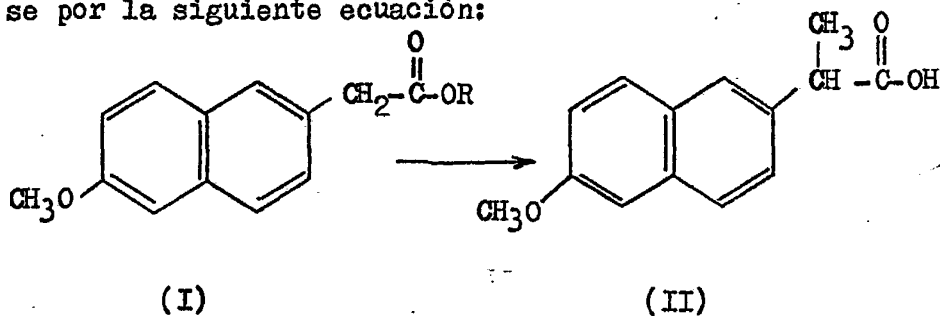
5 En general, el procedimiento de esta invención para preparar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico comprende las etapas de tratar un 6-metoxi-2-naftil-acetato de alquilo inferior con una base seleccionada del grupo que comprende un hidruro de metal alcalino, trifenilmetal-metal alcalino

10 o una amida de fórmula $MN \begin{matrix} / R^1 \\ \backslash R^2 \end{matrix}$ donde M es un metal alcalino y cada uno de los radicales R¹ y R² es hidrógeno o alquilo inferior y con un compuesto metilado seleccionado del grupo que consiste en cloruro de metilo, bromuro de metilo, yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, alcansulfonatos de metilo, arensulfonatos de metilo y aralcansulfonatos de metilo, en un

15 disolvente etéreo hasta que se forma un éster del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico, hidrolizar el grupo éster y separar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico de la mezcla reaccionante. Preferiblemente el producto se resuelve para dar el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

20

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



En las fórmulas anteriores, R es un grupo alquilo inferior.

El término "alquilo" se refiere a grupos alquilo pri

30



1 marios, secundarios y terciarios de configuración de cadena
lineal o ramificada, teniendo de preferencia hasta 24 átomos
de carbono. El término "alquilo inferior" se refiere a gru-
pos alquilo, como se describió anteriormente, teniendo has-
5 ta 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo apropia-
dos son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo,
n-hexilo, n-decilo, n-dodecilo y similares. El término
"areno" se refiere a los grupos fenilo, naftilo, antrilo y
fenantrilo no sustituidos y sustituidos tales como fenilo,
10 p-tolilo, p-fluorofenilo, p-clorofenilo, p-metoxifenilo,
p-metilfenilo, los correspondientes o- y m-isómeros y grupos
naftilo, antrilo y fenantrilo no sustituidos o sustituidos
en una o más posiciones por grupos alquilo, alcoxi o por ha-
lógeno. Los grupos "areno" preferidos son grupos fenilo y
15 fenilo sustituidos por grupos alquilo que tienen hasta 10
átomos de carbono. El término "aralcano" se refiere a grupos
alquilo sustituidos por uno o más grupos arilo de los tipos
descritos anteriormente con respecto al término "areno" y de
preferencia teniendo hasta 10 átomos de carbono, tales como
20 bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, etc.

El compuesto de Fórmula II se prepara tratando el
compuesto de Fórmula I con una base y un compuesto metálico
en un disolvente etéreo.

25 Las bases adecuadas para esta reacción incluyen hi-
druros de metales alcalinos tales como hidruros de litio,
de sodio, de potasio, etc.; compuestos de metales alcalinos
y trifenilmetilo tales como trifenilmetil-litio, trifenil-
metil-sodio, trifenilmetil-potasio, etc. y amidas que tienen
30 las fórmulas $MN \begin{matrix} \diagup R^1 \\ \diagdown R^2 \end{matrix}$ donde M es un metal alcalino tal como
sodio, litio o potasio y cada uno de los radicales R^1 y R^2



1 es hidrógeno o grupos alquilo inferiores tales como amida
sódica, N-metilamida sódica, N,N-dimetilamida sódica, los
correspondientes compuestos de potasio y de litio, etc.

5 Los compuestos metálicos apropiados para esta reac-
ción incluyen haluros de metilo como cloruro, bromuro y yoduro de metilo; sulfato de dimetilo; alcansulfonatos de metilo tales como etansulfonato de metilo, n-propansulfonato de metilo, etc.; arensulfonatos tales como bencensulfonatos, etc. y aralcansulfonatos de metilo tales como bencilsulfonatos de metilo (v.g. fenilmetansulfonato de metilo), etc.

10 El disolvente etéreo para esta reacción no es crítico, por lo tanto cualquier éter es útil. Ejemplos de éteres apropiados incluyen dimetoxietano, éter dietílico, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, etc. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de 0 a 100°C, preferiblemente de 20 a 60°C. El tiempo requerido para la reacción depende de la temperatura de reacción siendo generalmente suficientes tiempos de 1 a 24 horas.

15 El éster del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico formado en esta reacción se hidroliza entonces para formar el ácido libre de Fórmula II, mediante 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 es suficiente para efectuar esta hidrólisis un tiempo de 10 minutos a 6 horas. La mezcla de reacción se acidula después con un ácido tal como el ácido acético,



1 ácido trifluoracético, ácido p-toluensulfónico, ácido metan-
sulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfó-
rico y similares para liberar el ácido.

5 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 clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, áci-
do sulfúrico, ácido fosfórico, etc. a una temperatura com-
10 prendida entre por lo menos 60°C y preferiblemente entre
90°C y el punto de ebullición de la mezcla hasta que ocurre
la hidrólisis. Los disolventes adecuados para el ácido inclu-
yen agua, ácido acético, alcoholes acuosos, etc. Si se usa
hidrólisis ácida, el ácido libre se forma directamente. Si
es necesario, la mezcla reaccionante se puede diluir con
15 agua para precipitar el producto.

El producto, compuesto de Fórmula II, se separa en-
tonces de la mezcla reaccionante por procedimientos conven-
cionales. Por ejemplo, cuando la mezcla reaccionante se aci-
dula, precipita el compuesto de Fórmula II y puede filtrarse
20 y recristalizarse de acetona-hexano. Alternativamente, el
ácido se puede separar por extracción con éter o un disol-
vente similar. La cromatografía se puede usar también para
purificar y/o aislar el producto de Fórmula II.

El producto preferido es el ácido d 2-(6-metoxi-2-
25 naftil)propiónico. Para obtener este producto, la resolución
óptica del compuesto de Fórmula II puede lograrse por degra-
dación 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
30 cinconidina y luego separando las sales diastereoisoméricas

410168



1 así formadas por cristalización fraccionada. Las sales dias-
teroisoméricas separadas se hidrolizan con ácido para dar
el correspondiente ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

5 El compuesto de Fórmula I y métodos para su prepara-
ción se han descrito previamente en las solicitudes de pa-
tente anteriores a nombre de nuestra Sociedad. Uno de dichos
métodos implica la reacción del 2-metoxi-naftaleno con clo-
ruro de acetilo en nitrobenceno en presencia de aproximada-
mente 3 equivalentes molares de cloruro de aluminio para dar
10 el correspondiente derivado 2-acetil-6-metoxinaftaleno. Este
se calienta a 150°C con morfolina en presencia de azufre pa-
ra dar los compuestos de Fórmula I.

15 El compuesto de Fórmula II posee actividades anti-
inflamatoria, analgésica y antipirética y se emplea de acuer-
do con esto en el tratamiento de inflamación, dolor y esta-
dos febriles en mamíferos. Por ejemplo, pueden tratarse con-
diciones inflamatorias del sistema muscular esquelético, ar-
ticulaciones esqueléticas y otros tejidos. Según esto, este
compuesto es útil en el tratamiento de padecimientos carac-
terizados por inflamación tales como reumatismo, contusión,
20 laceración, artritis, fracturas de huesos, padecimientos
post-traumáticos y gota.

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

25 EJEMPLO 1

A una mezcla de 22 g de 6-metoxi-2-naftilacetato
de metilo, 2,5 g de hidruro de sodio y 150 ml de 1,2-dimeto-
xietano se agregan 25 g de yoduro de metilo. La mezcla reac-
cionante se deja reposar durante varias horas. Después se
30 diluye con etanol seguido de agua y se extrae con cloruro



1 de metileno. Los extractos se combinan, se lavan con agua a neutralidad, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y evaporan para dar el 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato de metilo.

5 Una mezcla de 25 g de este compuesto con 15 g de carbonato de sodio, 200 ml de metanol y 25 ml de agua se deja en reposo durante 24 horas. La mezcla reaccionante se acidula con 200 ml de ácido clorhídrico 2 N y extrae con cloruro de metileno. Los extractos se combinan, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y evaporan a sequedad para dar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

EJEMPLO 2

15 Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero reemplazando el hidruro de sodio por hidruro de litio, hidruro de potasio, trifenilmetil-sodio y sodamida se obtiene en cada caso el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

EJEMPLO 3

20 Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero reemplazando el yoduro de metilo por bromuro de metilo, cloruro de metilo, sulfato de dimetilo, benzosulfonato de metilo y bencilsulfonato de metilo se obtiene en cada caso el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

EJEMPLO 4

25 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 apro-



1 ximadamente 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
 llega a esta temperatura, se agita durante un tiempo adicio-
 5 nal de 2 horas y luego se filtra. Los sólidos filtrados se
 lavan con varias porciones de metanol frío y secan.

Se agregan 100 g de cristales de la sal de cinconidi-
 na a una mezcla agitada de 600 ml de acetato de etilo y
 450 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N. Des-
 10 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, 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:

20 a) tratar un 6-metoxi-2-naftilacetato de alquilo inferior
 con una base seleccionada del grupo que consiste en hi-
 druros de metales alcalinos, trifenilmetil-metales alcal-
 linos o amidas que tienen la fórmula $MN \begin{matrix} \swarrow R^1 \\ \searrow R^2 \end{matrix}$ donde M es
 un metal alcalino, y cada uno de R¹ y R² es hidrógeno o
 alquilo inferior y un compuesto metilado seleccionado del
 25 grupo que consiste en cloruro de metilo, bromuro de meti-
 lo, yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, alcansulfona-
 tos de metilo, arensulfonatos de metilo y aralcansulfona-
 tos de metilo, en un disolvente etéreo hasta que se forma
 el éster del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico;

30 b) hidrolizar el grupo éster para dar el ácido 2-(6-metoxi-

410168



1

2-naftil)propiónico; y

c) separar este compuesto de la mezcla reaccionante y resolverlo para obtener el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

5

2. El procedimiento de la Reivindicación 1 donde en la etapa a) la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 0° a 100°C.

10

3. El procedimiento de la Reivindicación 1 donde la hidrólisis de la etapa b) es una hidrólisis básica seguida de acidulación.

4. El procedimiento de la Reivindicación 1 donde la hidrólisis de la etapa b) es una hidrólisis ácida.

15

5. 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 nueve páginas mecanografiadas.

20

Madrid, 29 diciembre 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.F.

25

30