

Int. Cl.: C07C

Número 413.924

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un...

1er. CERTIFICADO DE ADICION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA, Panama

ENUNCIADO: MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 397.594 por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR EL ACIDO 2-(6-METOXI-2-NAPTIL) PROPIONICO"

Prioridad: Patente estadounidense sn.º 246.461 del 21-4-72 y
" 350.193 11-4-73

1

inorgánica, que la de las sales de cinconidina del ácido d y l 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico; y

(b) cristalizar las sales de cinconidina del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico de la mezcla, para dar una mezcla de sales enriquecida en la sal del ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

5

Este procedimiento puede ir seguido de una o más recristalizaciones para incrementar la pureza del isómero d. Finalmente, la sal se hidroliza para dar el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)-propiónico.

10

El ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico y métodos para su preparación están descritos, por ejemplo en la Solicitud de patente Norteamericana Expediente No. 176.740 presentada el 31 de agosto 1971 y en las patentes Norteamericanas Nos. 3,651,106; 3,652,683; 3,658,858; - 3,658,863; 3,663,584 y 3,686,238. Uno de tales métodos - implica la reacción de un 1-halo-2-metoxinaftaleno con cloruro de acetilo en nitrobenceno en presencia de tres equivalentes molares de cloruro de aluminio para dar el correspondiente derivado de 2-acetil-5-halo-6-metoxinaftaleno. El derivado resultante se calienta con morfolina en presencia de azufre a 150°C y el producto resultante se calienta a reflujo con ácido clorhídrico concentrado para producir el derivado correspondiente del ácido 2-naftilacético. Este último compuesto se esterifica entonces v.g. por reacción con un alcohol en presencia de trifluoruro de boro, y el éster obtenido se trata con un hidruro de metal alcalino en un disolvente etéreo y después con un haluro de alquilo tal como yoduro de metilo para dar el 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato correspondiente. Este

15

20

25

30

1 último se hidroliza, por ejemplo, en una solución básica
acuosa, para dar una mezcla de los isómeros d y l del áci
do 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

5 La base inorgánica usada en el procedimiento
de esta invención tiene una basicidad de pKa mayor que 8.
La solubilidad en el disolvente orgánico inerte de las sa-
les de la base inorgánica y ácido d y l 2-(6-metoxi-2-naftil)
10 til)propiónico debe ser mayor que la solubilidad de las
sales de cinconidina del ácido d y l 2-(6-metoxi-2-naftil)
propiónico. Las bases inorgánicas adecuadas incluyen hi-
dróxidos y carbonatos de metales alcalinos tales como hi-
dróxidos y carbonatos de potasio, sodio y litio, hidróxi-
dos de metales alcalinotérreos tales como hidróxidos de
15 calcio y magnesio y amoníaco. La selección particular de
la base inorgánica dependerá del sistema disolvente orgá-
nico inerte particular usado para la cristalización. La
selección de la base inorgánica óptima en el proceso se
puede determinar rutinariamente aplicando el criterio an-
terior. En disolventes metanólicos, el hidróxido de pota-
20 sio es la base inorgánica preferida.

El sistema disolvente orgánico inerte para
el procedimiento de esta invención puede usar cualquier
disolvente orgánico inerte en el que sean solubles la
sal de cinconidina del ácido l 2-(6-metoxi-2-naftil)pro-
25 piónico y las sales de la base inorgánica del ácido 2-(6-
metoxi-2-naftil)propiónico. Ejemplos de tales disolventes
son acetona, acetilacetona, adiponitrilo, benzonitrilo,
alcohol bencílico, bencilmercaptano, alcohol butílico,
alcohol caprílico, diaceton alcohol, éteres mono- y dial-
30 quílicos inferiores de etilenglicol y dietilenglicol, eta

1 nol, metanol, n-propanol, i-propanol, etilenglicol, 1,2-
propilenglicol, 1,3-propilenglicol, 2-etilhexanol, sulfó
5 xido de dimetilo, sulfolanos, dimetilformamida, N-metilpi
rrolidona, formamida, alcohol furfurílico, glicerol, alco
hol isoamílico, sulfuro de isoamilo, isobutilmercaptano,
dibutoxitetraetilenglicol, piridina, trimetilenglicol, dia
xano, dimetilacetamida y similares. Los disolventes prefe
ridos presentes son polares y no fuertemente ácidos ni bá
sicos.

10 La mezcla debe contener preferentemente can
tidades aproximadamente equimoleculares del ácido 2-(6-me
toxi-2-naftil)propiónico y bases, incluyendo ambas, la cin
conidina y la base inorgánica. La relación molar de cinco
nidina a base inorgánica no es crítica para que ocurra la
15 resolución. Por ejemplo, son operables las relaciones mola
res de cinconidina a base inorgánica de 2:3-3:2. Para ren
dimientos óptimos de calidad y cantidad del ácido d 2-(6-
metoxi-2-naftil)propiónico, la relación molar de cinconi
dina a base inorgánica debe ser aproximadamente de 1:1. A
20 relaciones molares inferiores de cinconidina a base inorgá
nica, la calidad del producto no se empeora pero la canti
dad o rendimiento decrece rápidamente. Con relaciones mo
lares superiores de cinconidina a base inorgánica, la can
25 tidad o rendimiento es satisfactoria, pero la calidad se
empeora.

 En general, la resolución por cristalización
se logra mezclando los ácidos d y l 2-(6-metoxi-2-naftil)
propiónicos, cinconidina, base inorgánica y suficiente di
30 solvente para solubilizar los componentes, produciendo una
suspensión predominantemente de la sal de cinconidina del

1
5
10
15
20
25
30

ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico en solución casi saturada de los otros componentes, enfriando la mezcla y separando las sales cristalizadas. El enfriamiento prolongado causa una cristalización adicional continua de las sales disueltas. Preferiblemente, durante el enfriamiento la solución se siembra con pequeñas cantidades de la sal de cinconidina del ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico, puesto que esto asegura buena resolución y altos rendimientos de la sal del ácido d deseada. Las temperaturas inicial y final del disolvente se eligen principalmente por consideraciones prácticas siempre que la temperatura no degrade en forma significativa a los otros componentes. Por ejemplo, la mezcla puede tener una temperatura inicial de 50°C a 100°C y puede enfriarse a una temperatura final más baja que la temperatura inicial, v.g., menos de 40°C, preferiblemente a alrededor de 35°C, siendo suficiente la diferencia de temperatura para proporcionar un alto rendimiento de cristales. La mezcla de cristalización se mantiene a temperaturas inferiores hasta que la cristalización es completa o casi completa, generalmente durante más de 15 minutos y de preferentemente durante más de media hora. Los cristales se separan de la mezcla resultante, por ejemplo, por filtración.

La calidad o porcentaje del isómero d en el producto puede incrementarse, si se desea, por recristalización de los cristales obtenidos anteriormente empleando los mismos disolventes que se usaron en la cristalización inicial o con disolventes diferentes que sean convenientes, efectuando generalmente la recristalización como se describió anteriormente.

1 Las aguas madres de cada una de las etapas de cristalización combinadas pueden ser reprocesadas. Se pueden llevar a cabo ya sea una o varias recristalizaciones, dependiendo de la pureza requerida del producto.

5 El producto de la sal se hidroliza con cualquier ácido orgánico o inorgánico no destructivo para el producto para dar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico enriquecido en isómero d. Alternativamente, de acuerdo con la técnica presente preferida, la hidrólisis del producto de sal de cinconidina se puede efectuar tratando el producto de sal con una base fuerte, tal como, por ejemplo, hidróxido de potasio u otra base fuerte con un valor de pKa mayor que 10, seguido de acidificación, tal como un ácido clorhídrico, para dar el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico. Cuando se lleva a cabo esta hidrólisis, por ejemplo, en una mezcla de agua-metanol 3:1 (peso/peso), a la temperatura ambiente, se evita la formación de espuma en la mezcla reaccionante, la cual ocurre cuando la suspensión alcalina de cinconidina se calienta a 83º-86ºC y el producto se filtra fácilmente.

15 La presente invención se considera como una mejora en la técnica de resolución descrita en la Patente Norteamericana No. 3,683,015. La técnica presente, usando hidróxido de potasio, permite un incremento significativo en la concentración de la mezcla del ácido d y l 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico cargado en el recipiente de reacción (por ejemplo, esto permite un aumento desde los 78g. de la mezcla dl por litro de metanol, como se indica en la patente mencionada anteriormente, hasta 320 - 370 g. de la mezcla dl por litro de metanol como indican los ejemplos pos-

1 teriores). Esta concentración más alta da por resultado una
mayor carga continua para un recipiente de reacción de un
tamaño dado lo que se traduce en un costo de producción in-
ferior por cantidad de producto obtenido. Adicionalmente,
5 el uso de hidróxido de potasio requiere solamente una sus-
pensión de la mezcla del ácido d y l 2-(6-metoxi-2-naftil)
propiónico en metanol, para obtener una sal de cinconidina
que tiene un valor satisfactorio de la rotación óptica (del
ácido liberado), esto es, una mezcla de sal enriquecida ade-
10 cuadamente en la sal de cinconidina del ácido d 2-(6-metoxi-
2-naftil)propiónico. Generalmente esto es para un producto
(expresado como el ácido liberado) que tiene un valor de -
la rotación óptica de aproximadamente 58°, requiriéndose
solamente una recristalización adicional de metanol para
15 lograr una sal esencialmente pura que tiene un valor de la
rotación óptica de aproximadamente 66° (del ácido liberado).
Esta característica de la presente invención se puede tra-
ducir también en una reducción en el costo de producción -
por cantidad unitaria del producto obtenido. Todo esto se
20 logra al mismo tiempo que se obtiene una mejor resolución
con un rendimiento ligeramente más alto. La presente inven-
ción, por lo tanto, es una mejora total en el proceso des-
crito en la Patente Norteamericana No. 3,683,015.

25 DESCRIPCION DE REALIZACIONES ESPECIFICAS

La descripción específica siguiente se da
para permitir a los peritos en esta materia entender con
más claridad y practicar la presente invención. No debe con-
siderarse como una limitación del campo de la invención si-
30 no solamente como ilustrativa y representativa de la mis-
ma.

EJEMPLO 1.

Se prepara una mezcla agregando a un matraz de un litro 70 g. (0,305 moles) del ácido d l 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico, 44 g. (0,150 moles) de cinconidina, 8.67 g. (0,155 moles) de hidróxido de potasio y 220 ml. de metanol. Estos ingredientes se agitan y la mezcla se somete a reflujo durante cuatro horas. La mezcla se enfría entonces gradualmente a 25°C durante cinco horas y se mantiene a esa temperatura durante 12 horas más. La suspensión resultante se filtra entonces y los sólidos se lavan con 100ml. de metanol y secan a 50-55°C. El rendimiento de la sal de cinconidina del ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico es de aproximadamente 90% (peso/peso). $[\alpha]_D = 57-58^\circ$ (del ácido liberado).

EJEMPLO 2.

Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero reemplazando los 8.67 g. de hidróxido de potasio por 7.6 g. (0,136 moles) de hidróxido de potasio se produce también un rendimiento mejorado de la sal de cinconidina del ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico comparado con el obtenible usando 100 por ciento de cinconidina.

EJEMPLO 3.

Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero reemplazando el hidróxido de potasio por hidróxido de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de calcio y amoníaco se obtiene, en cada caso, un rendimiento mejorado de la sal de cinconidina del ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico, comparado con el obtenible usando 100 por ciento de cinconidina.

1

EJEMPLO 4.

5

10

Una porción de 65 g. de la sal de cinconidina del ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico ($[\alpha]_D = 58.82$; del ácido liberado) se mezcla con 195 ml. de metanol y la mezcla se agita y se somete a reflujo durante 4 horas. La solución se enfría a 25°C durante 5 horas y se filtra. El filtrado se lava con 30 ml. de metanol a una temperatura de 25°C y seca a 45-50°C. El rendimiento de la sal de cinconidina del ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico es de aproximadamente 95.2% (peso/peso). $[\alpha]_D = 66.12$ (del ácido liberado).

15

EJEMPLO 5.

20

El producto del Ejemplo 4 (61.8 g.) se mezcla con 450 ml. de acetato de etilo y 300 ml. de ácido clorhídrico diluido (5:1 v/v de agua a ácido). La fase de acetato de etilo se filtra a continuación y el acetato de etilo se reemplaza por isopropanol, destilando mientras se agregan cantidades incrementales de isopropanol. El producto se mezcla con agua, se enfría a 20°C, se filtra y el residuo se lava con agua para dar el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico. $[\alpha]_D = 66.12$.

25

EJEMPLO 6.

30

En una vasija de un tamaño adecuado conteniendo 61.8 kg. de hidróxido de potasio disuelto en 1.557 l. de metanol se cargan 500 Kg. de ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico con agitación constante. Se agregan 315 Kg. de cinconidina y el lote se calienta a reflujo durante aproximadamente 4 horas. Después de enfriarse a una velocidad de 8°C por hora a 25-30°C y envejecer durante 5 horas, la mezcla se filtra y la torta del filtro se la-

1 va con 1.418 l. de metanol. La torta húmeda en 1444 lt. de
metanol se carga en una segunda vasija de tamaño adecuado
y se calienta a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar
5 se a una media de 8°C por hora hasta 25-30°C, el lote se
filtra y la torta (sal de d-cinconidina) se lava con 450 l.
de metanol. El rendimiento de la sal de cinconidina del
ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico (sal de d-cinconi
dina) es de aproximadamente 86-92% (peso/peso).

EJEMPLO 7.

10 En una vasija de un tamaño adecuado contenien
do 54 Kg. de hidróxido de potasio disueltos en 730 l. de me
tanol se cargan 455 Kg. de la torta húmeda de la sal de d-
cinconidina, obtenida como se describió en el Ejemplo 6.
15 Después de agitar durante 20 minutos a 20-25°C bajo nitró
geno, se agregan 2.080 l. de agua y la agitación se conti
núa durante 2 horas más. La cinconidina precipitada se fil
tra y la torta del filtro se lava con agua. El filtrado y
las aguas de lavado se combinan y extraen con cloroformo
20 (3 x 416 l.). La fase acuosa se carga entonces con 125 Kg.
de ácido clorhídrico en 794 l. de agua y se calienta a -
35-40°C para separar el residuo de cloroformo. La mezcla
se enfría a 25°C, se deja en reposo durante 1 hora y el
ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico se filtra y lava
25 con agua.

EJEMPLO 8.

Una vasija de un tamaño adecuado se carga
con 2.000 l. de acetona, la torta húmeda del ácido d 2-(6-
metoxi-2-naftil)propiónico del Ejemplo 7 y carbón activa
30 do (v.g. Darco G-60) y la mezcla se agita durante 5 minu

1 tos. El lote se filtra y la torta del filtro se lava con
acetona. El filtrado y las aguas de lavado combinados se
destilan al vacío hasta un volúmen de 1.000 l. y se enfría
a 25-30°C. Se agregan 3.000 l. de agua y la mezcla se en-
5 vejece durante 30 minutos a 5-0°C y el precipitado de áci-
do d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico se filtra, se lava
con agua y se seca a aproximadamente 45-50°C. El rendimien-
to de ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico es de 34-38%
(peso/peso).

10 Aún cuando la presente invención se ha des-
crito con respecto a realizaciones específicas de la misma
los peritos en esta materia deben comprender que pueden in-
troducirse varios cambios y emplearse diversos equivalen-
tes sin apartarse de la verdadera esencia y campo de la
15 invención. Además, pueden introducirse muchas modificacio-
nes para adaptar una situación particular, material o com-
posición de materia, proceso, etapa o etapa de proceso, o
el objetivo presente a la esencia de esta invención sin -
apartarse de sus instrucciones básicas.

20 En resúmen el Primer Certificado de Adición
que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

25 1a.- Mejoras introducidas en el objeto de la
patente principal nº 397.591 por: Un procedimiento para
preparar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico en el
que para su resolución comprende las etapas de:

- 30 (a) preparar una mezcla de cinconidina, una
base inorgánica que tiene una basicidad
pKa, mayor que 8, ácido d y l 2-(6-metoxi-
2-naftil)propiónico y un disolvente orgá-

1

nico inerte en el que la sal de cinconidina del ácido d y l 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico y las sales de bases inorgánicas del ácido d y l 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico son solubles, siendo mayor la solubilidad en el disolvente orgánico inerte de las sales del ácido d y l 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico y la base inorgánica que la solubilidad de las sales de cinconidina del ácido d y l 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico, y

5

10

(b) cristalizar las sales de cinconidina del ácido d y l 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico de la mezcla para dar un producto de sal enriquecido en la sal del ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

15

(c) hidrolizar la sal para obtener el ácido libre.

20

2a.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 397.591, por: Un procedimiento según reivindicación 1 que incluye además la etapa de someter - el producto de la sal de cinconidina enriquecida, a por lo menos una cristalización adicional, para aumentar el porcentaje del isómero d en el producto.

25

3a.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 397.591, por: Un procedimiento según la reivindicación 1, que incluye además la etapa de someter el producto de la sal de cinconidina enriquecida a solamente una cristalización adicional para proporcionar una sal de cinconidina del ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico substancialmente pura.

30

1
5
4a.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 397.591, por: Un procedimiento según la reivindicación 1 que incluye la etapa de hidrólisis del producto de la sal de cinconidina enriquecida de la sal del ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico para dar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico enriquecido del isómero - d.

10
15
5a.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 397.591, por: Un procedimiento según reivindicación 4 donde dicha hidrólisis se efectúa por tratamiento del producto de dicha sal enriquecida en la sal del ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico con una base - fuerte, a aproximadamente la temperatura ambiente, en una mezcla de agua: metanol aproximadamente 3:1 (peso/peso), - seguida de acidificación para dar el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

20
6a.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 397.591, por: Un procedimiento según la reivindicación 5 donde dicha base fuerte es hidróxido de potasio.

25
7a.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 397.591 por: Un procedimiento según reivindicación 5 donde dicha acidificación se efectúa con ácido clorhídrico.

8a.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 397.591, por: Un procedimiento según reivindicación 1 donde la relación molar de cinconidina a base inorgánica es de 2:3 a 3:2.

30
9a.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 397.591, por: Un procedimiento según

1 reivindicación 1 donde la base inorgánica es hidróxido de
potasio.

5 10a.- Mejoras introducidas en el objeto de
la patente principal nº 397.591, por: Un procedimiento se-
gún reivindicación 1 donde el disolvente es el metanol.

10 11a.- Se reivindica por último como objeto
sobre el que ha de recaer el Primer Certificado de Adición
que se solicita: MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA
PATENTE PRINCIPAL Nº 397.591, por: "UN PROCEDIMIENTO PARA
PREPARAR EL ACIDO 2-(6-METOXI-2-NAFTIL) PROPIÓNICO".

Todo conforme queda descrito y reivindicado
en la presente Memoria descriptiva que consta de quince -
páginas mecanografiadas.

15

Madrid, 19 de abril 1973

BERNARDO UNGRIA

P.P.



20

25

30