



10

F. C. 23-4-75

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07D

414642

414642

M E M O R I A   D E S C R I P T I V A

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: SYNTEX CORPORATION  
Residencia: Apartado Postal 7386  
PANAMA  
Enunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR  
ACIDO DL 2-(6-METOXI-2-NAFTIL)  
PROPIONICO  
Prioridad: de la solicitud de patente estadouni-  
dense nº 252.290 del 11-5-72

414642

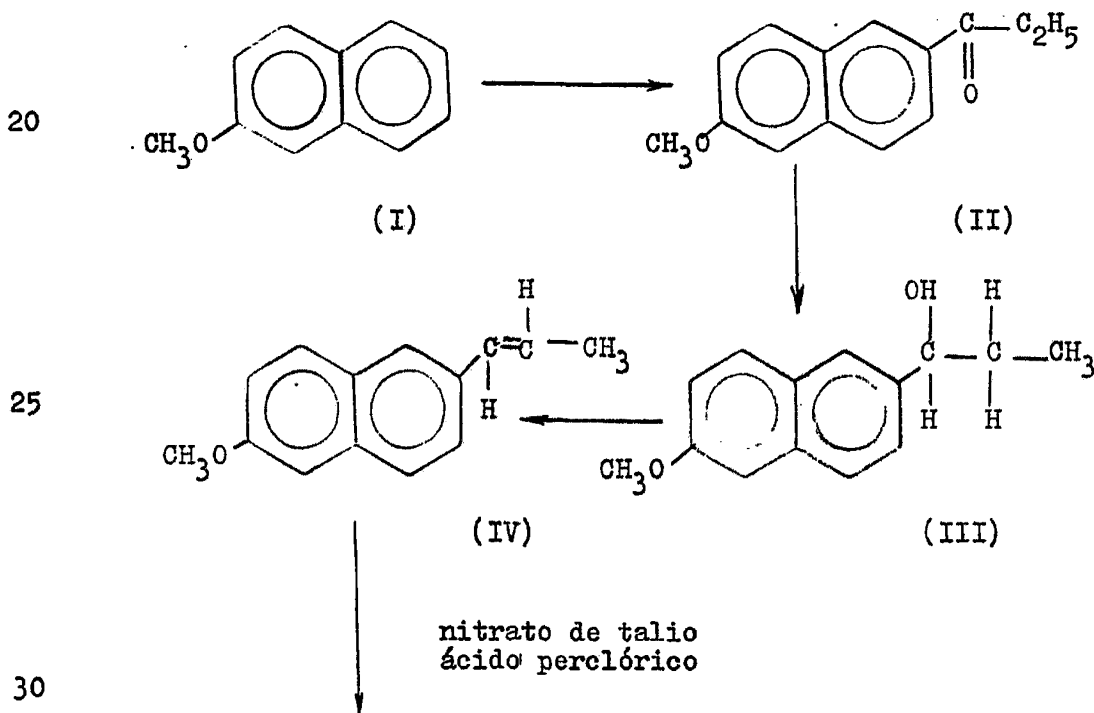
10 MAY 1953



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

En general, el proceso de la presente invención para preparar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil) propiónico comprende las etapas de tratar el 6-metoxi-2-(1-propenil) naftaleno con trinitrato de talio en presencia de ácido perclórico para dar el 2-(6-metoxi-2-naftil) propanal, y oxidar el propanal así producido al compuesto deseado, es decir, ácido 2-(6-metoxi-2-naftil) propiónico. Después de que el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil) propiónico se separa de la mezcla reaccionante, se resuelve preferiblemente para dar el isómero d biológicamente activo.

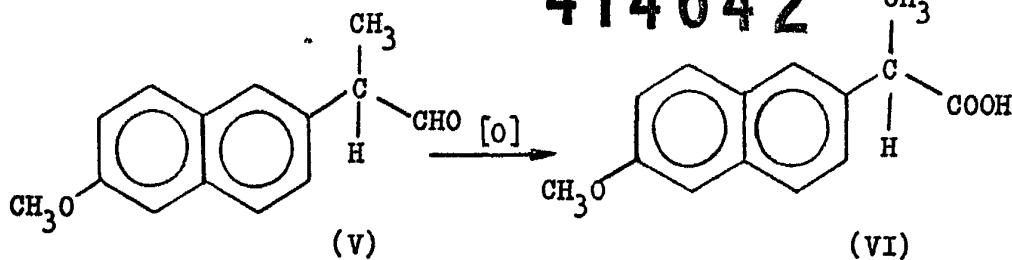
El proceso de la presente invención, incluyendo las etapas para preparar el 6-metoxi-2-(1-propenil) naftaleno a partir de 2-metoxi-naftaleno se representa por la siguiente secuencia esquemática completa de reacciones:





414642

1



5

El 2-metoxi-naftaleno de Fórmula I es un compuesto bien conocido que puede obtenerse por calentamiento de  $\beta$ -naftol y alcohol metílico en presencia de ácido sulfúrico, o por metilación de  $\beta$ -naftol con sulfato de dimetilo. Se puede hacer referencia a otros procedimientos publicados en la literatura para preparar el 2-metoxi-naftaleno.

10

15

El compuesto de Fórmula II se puede preparar por una reacción de Friedel Crafts en la que el 2-metoxi-naftaleno se hace reaccionar con cloruro de propionilo en un disolvente inerte, como por ejemplo nitrobenzono, en presencia de un catalizador de Friedel Crafts, tal como por ejemplo, tricloruro de aluminio,  $FeCl_3$ ,  $ZnCl_2$ , etc. Esta reacción se efectúa típicamente a una temperatura comprendida entre aproximadamente  $-20^{\circ}C$  y aproximadamente  $25^{\circ}C$ , en un tiempo comprendido entre aproximadamente 8 y 24 horas, usando proporciones molares de aproximadamente 1.05 a aproximadamente 1.60 moles de cloruro de propionilo por mol de 2-metoxi-naftaleno. El nitrobenzono se elimina por destilación con arrastre de vapor y el material orgánico se obtiene por extracción con benzono, seguido de destilación, para dar el compuesto de Fórmula II (véase patente No. 2,683,738 de los Estados Unidos).

20

25

30

El compuesto de Fórmula III se puede preparar por reducción del compuesto de Fórmula II, por ejemplo por tratamiento con borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, sodio metálico dispersado en benzono, u otros

414642



1 agentes reductores convencionales, en disolventes tales  
como metanol, etanol, etc. El tratamiento con borohidru-  
ro de sodio y metanol se efectúa típicamente a temperatu-  
ra comprendida entre aproximadamente  $-10^{\circ}\text{C}$  a aproxima-  
5 damente  $30^{\circ}\text{C}$ , durante un tiempo entre aproximadamente 20  
minutos y aproximadamente 2 horas. Sin embargo, se pueden  
usar tanto temperaturas como tiempos de reacción superio-  
res o inferiores a estos límites.

10 El trans-6-metoxi-2-(1-propenil) naftaleno de Fórm-  
mula IV se puede preparar por fusión del compuesto de Fórm-  
mula III con bisulfato de potasio a  $100^{\circ}\text{C}$ , seguido de pu-  
rificación convencional y separación, o disolviendo el -  
compuesto de Fórmula III en un solvente aprótico tal como  
diglima, acidificada con ácido sulfúrico, seguido nuevamen-  
15 te de purificación convencional y separación.

Otra posibilidad es preparar el 6-metoxi-2-(1-pro-  
penil)naftaleno de Fórmula IV, que se usa como materia pri-  
ma en el proceso de la presente invención, siguiendo el pro-  
cedimiento de Horaeu y otros, Bull, Soc. Chem, (France), -  
511-514 (1954).

20 El compuesto de Fórmula V se prepara por tratamien-  
to del compuesto de Fórmula IV con trinitrato de talio en -  
presencia de un sistema disolvente acuoso y cantidades ca-  
talíticas de ácido perclórico. Este tratamiento se efectúa  
durante un tiempo entre aproximadamente media hora y apro-  
ximadamente 4 horas, a temperaturas comprendidas entre apro-  
ximadamente  $-5^{\circ}\text{C}$  y aproximadamente  $25^{\circ}\text{C}$ . Sin embargo, se -  
25 pueden usar también temperaturas y tiempos de reacción su-  
periores o inferiores. Otros ácidos fuertes que pueden ser  
usados como catalizadores incluyen, por ejemplo, ácido ní-  
trico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido trifluoro-  
30

414642

10 M



1 sulfónico y similares. El sistema disolvente es una mezcla  
de agua y un disolvente aprótico inerte miscible con el -  
agua, como por ejemplo, tetrahidrofurano, glima, diglima,  
5 dioxano, dietilcarbitol, otros disolventes etéreos y si-  
milares. Se pueden usar también en esta reacción disolven-  
tes no-protónicos tales como metanol o etanol.

El ácido dl 2-(6-metoxi-2-naftil) propiónico de  
Fórmula VI se prepara tratando el 2-(6-metoxi-2-naftil)  
propanal de Fórmula V con una solución de ácido crómico,  
10 con peróxido de níquel en presencia de una base inorgáni-  
ca en un disolvente etéreo acuoso, o con por lo menos un  
miembro seleccionado del grupo que consiste en perman-  
ganato de potasio, permanganato de sodio, permanganato  
de zinc, manganato de potasio o manganato de sodio, en -  
15 un disolvente orgánico inerte, agua, o mezclas de los -  
mismos, por ejemplo, como se describe en forma más com-  
pleta en la Solicitud de Patente No. de Serie 88,134, -  
presentada el 9 de Noviembre de 1970, asignada al asig-  
nario de la presente invención. La oxidación con ácido  
20 crómico 8N en acetona se efectúa generalmente durante un  
tiempo comprendido entre aproximadamente media hora y -  
alrededor de 2 horas, a temperatura de aproximadamente  
0° a 25°C.

El compuesto producto de Fórmula VI se separa en-  
25 tonces de la mezcla reaccionante por procedimientos con-  
vencionales. Por ejemplo, cuando se acidifica la mezcla  
reaccionante precipita el compuesto de Fórmula VI, el -  
cual puede separarse por filtración y recristalizarse en  
acetona-hexano. Otra posibilidad es separar el compuesto  
30 Producto de Fórmula VI por extracción con éter u otro di-

414642

10 MAY 1973



1           solvente similar. También se puede usar la cromatografía  
para purificar y/o aislar el compuesto de Fórmula VI.

5           El producto preferido es el ácido d 2-(6-metoxi-2-  
naftil) propiónico. Para obtener este producto, la reso-  
lución óptica del compuesto de Fórmula VI se puede lograr  
por degradación biológica selectiva o por preparación de  
10          las sales diastereoisómeras del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)  
propiónico con una base amínica resuelta ópticamente acti-  
va tal, como la cinchonidina o similares, separando luego  
las sales diastereoisómeras así formadas por cristaliza-  
ción fraccionada. Las sales diastereoisómeras separadas -  
se hidrolizan entonces por tratamiento ácido para dar el  
ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico deseado.

15          El compuesto de Fórmula VI exhibe actividades an-  
ti-inflamatoria, analgésica y anti-pirética, y de acuer-  
do con esto se emplea en el tratamiento de inflamación ,  
dolor y fiebre en mamíferos. Por ejemplo, se pueden tra-  
tar condiciones inflamatorias del sistema muscular es-  
quelético, de las articulaciones esqueléticas y de otros  
20          tejidos. Por lo tanto, este compuesto es útil en el tra-  
tamiento de padecimientos caracterizados por inflamación  
tales como reumatismo, contusión, laceración, artritis,  
fracturas de huesos, padecimientos post-traumáticos y  
gota.

25          DESCRIPCION DE LA REALIZACION ESPECIFICA

La siguiente descripción específica se da para -  
facilitar a los expertos en la materia el entender más  
claramente y practicar la presente invención. No deberá  
considerarse como una limitación al alcance del invento,  
30          sino simplemente como ilustrativa y representativa de la

414642



1 misma.

En un matraz de 250 ml. se colocan 5 g. de trans-  
6-metoxi-2-(1-propenil)naftaleno y se le agregan 50 ml. de  
tetrahidrofurano y 50 ml. de agua. Una vez disueltos todos  
5 los sólidos se agregan 10 ml. de ácido perclórico al 70% -  
y 10 g. de trinitrato de talio trihidratado ( $Tl(NO_3)_3 \cdot$   
 $3H_2O$ ). La mezcla de reacción se agita a temperatura am-  
biente durante 1 hora. Cuando la reacción es completa (lo  
cual se determina por cromatografía sobre capa fina en ben-  
10 ceno) se agregan 100 ml. de cloroformo. La solución se agi-  
ta durante 2 minutos y la capa clorofórmica inferior se -  
separa de la capa acuosa superior. La capa acuosa se ex-  
trae dos veces con porciones de 25 ml. de cloroformo, y  
estas porciones clorofórmicas se agregan a la capa cloro-  
15 fórmica principal. Las porciones clorofórmicas combinadas  
se lavan dos veces con 200 ml. de una solución saturada  
de cloruro de sodio. La solución clorofórmica se seca con  
20 g. de sulfato de magnesio anhidro; después de separar  
el sulfato de magnesio por filtración y evaporar la solu-  
20 ción a sequedad a vacío, el residuo aceitoso se disuelve  
en 20 ml. de acetona. Mientras la solución acetónica se -  
mantiene a unos 15°C, se le agregan 4 ml. de ácido crómi-  
co 8N en acetona. Cuando la reacción es completa (lo cual  
se determina por cromatografía sobre capa fina en benceno)  
25 se le agregan 5 ml. de una solución saturada de bisulfito  
de sodio, y se destila la mayor parte de la acetona. Se  
le agregan 60 ml. de cloroformo y la mezcla se agita du-  
rante 2 minutos. Se separa la capa clorofórmica inferior,  
y el ácido que contiene se extrae lavándola dos veces con  
30 porciones de 50 ml. de una solución de hidróxido de sodio 6M.

414642

10



1 El ácido dl 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico se precipita  
agregando ácido sulfúrico al 50% a la solución básica, -  
hasta que se alcanza un pH de 1. La solución se agita du-  
rante 2 minutos y la mezcla racémica precipitada se sepa-  
5 ra por filtración y se seca a 50°C a vacío. Se obtienen  
2'0 g. El producto tiene un punto de fusión de aproximada-  
mente 149-150°C.

Aun cuando la presente invención se ha descrito  
con referencia a una realización específica de la misma,  
10 deberá entenderse por los expertos en la materia que se  
pueden hacer varios cambios y se pueden sustituir equiva-  
lentes, sin apartarse de la esencia y alcance verdaderos  
del invento. Además, se pueden hacer muchas modificacio-  
nes para adaptarse a una situación particular, material  
15 o composición de material, proceso, etapa o etapas del  
proceso o en tal caso, al objetivo indicado en la esen-  
cia de esta invención, sin apartarse de sus instrucciones  
básicas.

20 En resumen, la Patente de Invención que se soli-  
cita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar ácido dl 2-(6-  
25 metoxi-2-naftil)propiónico que comprende tratar el 6-meto  
xi-2-(1-propenil)naftaleno con trinitrato de talio en pre-  
sencia de una cantidad catalítica de un ácido fuerte para  
dar el 2-(6-metoxi-2-naftil)propanal, y oxidar dicho 2-(6-  
metoxi-2-naftil)propanal para dar el ácido dl 2-(6-metoxi-  
30 2-naftil)propiónico.

*mgf*



414642

1                   2. El procedimiento de la Reivindicación 1 en el que dicho ácido fuerte está seleccionado del grupo que consiste en ácido perclórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y ácido trifluorosulfónico.

5                   3. El procedimiento de la Reivindicación 1 en el que dicho ácido fuerte es el ácido perclórico.

10                   4. El procedimiento de la Reivindicación 1 en el que dicho tratamiento se efectúa en presencia de un sistema disolvente que comprende agua y un disolvente aprótico miscible con el agua.

5. El procedimiento de la Reivindicación 4 en el que dicho disolvente aprótico miscible con el agua es un éter orgánico.

15                   6. El procedimiento de la Reivindicación 4 en el que dicho disolvente aprótico miscible con el agua está seleccionado del grupo que consiste en glima, diglima, tetrahidrofurano, dioxano y dietilcarbitol.

20                   7. El procedimiento de la Reivindicación 1 en el que dicho tratamiento con trinitrato de talio se efectúa a una temperatura comprendida entre aproximadamente  $-5^{\circ}\text{C}$  y aproximadamente  $25^{\circ}\text{C}$ , durante un tiempo entre aproximadamente  $1/2$  hora y 4 horas.

25                   8. El procedimiento de la Reivindicación 1 en el que dicho ácido dl 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico se resuelve para dar el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

30                   9. Se reivindica por último como objeto que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDO DL 2-(6-METOXI-2-NAFTIL) PROPIONICO

mg

414642



1

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

5

Madrid, 10 de Mayo de 1.973

BERNARDO UNGRIA

p.p.

10

15

20

25

30