



4961  
COYC

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

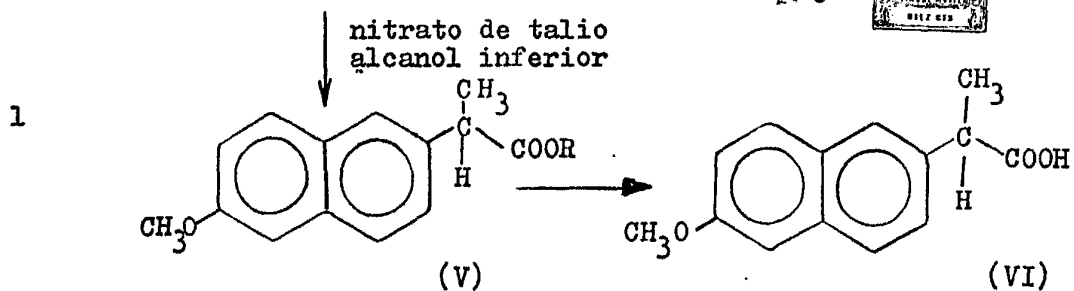
Solicitante: SYNTEX CORPORATION

Residencia: Apartado Postal 7386,  
PANAMA

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR  
ACIDO 2-(6-METOXI-2-NAFTIL) PROPIO-  
NICO

Prioridad: de la solicitud de patente estadouni-  
dense nº 252.291 del 11-5-72





5 donde R es un radical alquilo inferior correspondiente al alcohol inferior utilizado.

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

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,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ , etc. Esta  
15 reacción se efectúa típicamente a una temperatura comprendida entre aproximadamente  $-20^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $25^\circ\text{C}$ , por un tiempo de aproximadamente 8 a 24 horas, usando proporciones molares de aproximadamente 1.05 a aproximadamente 1.60 moles de cloruro de propionilo por mol de 2-metoxi-  
20 naftaleno. El nitrobenzono se elimina por destilación de - 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 Estadounidense No. 2,683,738).

30 El nuevo compuesto de Fórmula III [es decir, 6-meto

-414643



1 xi-2-(1 -cloro-1 -propenil) naftaleno] se puede preparar  
por reacción del compuesto de Fórmula II con pentacloru-  
ro de fósforo en un disolvente aprótico inerte tal como  
éter dietílico u otros éteres, benceno, tolueno y simila-  
5 res. Sin embargo, el disolvente preferido es el éter die-  
tílico ya que la utilización de otros éteres o disolven-  
tes da lugar a bajos rendimientos y productos muy impuros.  
Esta reacción se puede efectuar a temperatura entre apro-  
ximadamente 5°C y aproximadamente la temperatura de refluj  
10 jo del disolvente aprótico, por un tiempo de aproximada-  
mente 12 horas a aproximadamente 24 horas, utilizando -  
desde aproximadamente 2 moles hasta aproximadamente 4 mo-  
les de pentacloruro de fósforo por mol del compuesto de -  
Fórmula II. Es preferible refluir el compuesto de Fórmula  
15 II con aproximadamente 3 moles de pentacloruro de fósforo  
durante 15 horas en éter anhidro. Para asegurarse que la  
reacción sea completa debe usarse pentacloruro de fósforo  
de buena calidad. Otros reactivos clorantes incluyen clo-  
ruro de acetilo, cloruro de tionilo, 2,2-diclorodimetil  
20 éter y similares.

El nuevo compuesto de Fórmula IV, [es decir, 6-me-  
toxi-2-(1-propenil) naftaleno] puede prepararse por tra-  
tamiento del compuesto de la Fórmula III con sulfóxido  
de dimetilo y metóxido de sodio. Esta reacción se puede  
25 efectuar a una temperatura comprendida entre alrededor de  
5°C y aproximadamente 30°C por un tiempo entre aproxima-  
damente 20 minutos y aproximadamente 2 horas. Pueden usar-  
se en esta reacción otras bases tales como bizacilonona-  
no o bases nitrogenadas análogas en hidrocarburos clorados  
30 como disolventes, del tipo de cloroformo o diclorometano.

414643 1



1 Sin embargo, el uso de bases clásicas como sodio o alcóxido de sodio en metanol, etanol o isopropanol no ha tenido éxito.

5 Pueden utilizarse también otras técnicas o procedimientos para la preparación del compuesto de Fórmula IV. Por ejemplo, el 1-propinil-cobre puede hacerse reaccionar con bromuro de (6-metoxi-2-naftil) magnesio o bien con 2-bromo-6-metoxi-naftaleno. A la vista de esta descripción  
10 resultarán evidentes para los expertos en la materia otras técnicas y procedimientos para preparar el nuevo intermedio, 6-metoxi-2-(1-propinil)naftaleno.

15 El compuesto de Fórmula V se prepara por tratamiento del compuesto de Fórmula IV con una sal de talio, tal como trinitrato de talio, en presencia de un alcohol inferior tal como metanol o etanol. Este tratamiento se efectúa en un tiempo de aproximadamente 1/2 hora a aproximadamente 2 horas a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 60°C, generalmente a alrededor de la temperatura ambiente. Tal como se usa en esta memoria "alcohol inferior" significa un alcohol alifático inferior de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol y similares, solos o en combinación con hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, diclorometano, y similares. Sin embargo,  
20 aún cuando la reacción procede mejor en metanol y puede efectuarse en etanol, no va tan bien con otros alcoholes inferiores. El alcohol inferior debe estar presente en exceso ya que sirve también como medio de reacción.

25 El compuesto de Fórmula V formado en esta reacción se hidroliza entonces por tratamiento con una base seguido  
30

414643



1 de acidificación, o por tratamiento con un ácido fuerte  
para formar el ácido libre. Para una hidrólisis básica  
se mezcla una solución de una base fuerte tal como hidró-  
xido de sodio o hidróxido de potasio en un disolvente ade-  
5 cuado tal como el agua, con el compuesto de Fórmula V y  
la mezcla reaccionante se deja a una temperatura entre  
aproximadamente 60°C y la temperatura de reflujo hasta  
que tiene lugar la hidrólisis. Usualmente, son suficien-  
tes de 10 minutos a 6 horas para esta hidrólisis. La mez-  
10 cla reaccionante se acidifica entonces con un ácido tal  
como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido p-to-  
luensulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido  
fosfórico y similares, para liberar el ácido libre. Otra  
posibilidad es mezclar la mezcla de reacción que incluye  
15 el compuesto de Fórmula V con una solución de un ácido  
fuerte orgánico o inorgánico tal como ácido trifluoracé-  
tico, ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico, ácido  
bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido -  
fosfórico y similares, a una temperatura entre aproxima-  
20 damente 60°C y aproximadamente 100°C, hasta que tiene -  
lugar la hidrólisis. Entre los disolventes adecuados para  
esta reacción incluyense agua, ácidos carboxílicos alifá-  
ticos inferiores acuosos, y otros sistemas disolventes -  
conteniendo agua.

25 El compuesto producto de Fórmula VI se separa en-  
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  
30 acetona-hexano. Otra posibilidad es separar el compuesto

- 7 -  
414643



1 de Fórmula VI producto por extracción con éter u otro di-  
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  
las sales diastereoisómeras del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)  
10 propiónico con una base amínica resuelta ópticamente acti-  
va tal como la cinconidina o similares, separando luego  
las sales diastereoisómeras así formadas por cristalización  
fraccionada. Las sales diastereoisómeras separadas se hidro-  
lizan entonces por tratamiento ácido para dar el ácido d  
2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico deseado.

15 El compuesto de Fórmula VI exhibe actividades anti-  
inflamatoria, analgésica y anti-pirética, y de acuerdo con  
esto se emplea en el tratamiento de inflamación, dolor y  
fiebre en mamíferos. Por ejemplo, se pueden tratar condi-  
ciones inflamatorias del sistema muscular esquelético, de  
20 las articulaciones esqueléticas y de otros tejidos. Por lo  
tanto, este compuesto es útil en el tratamiento de padeci-  
mientos caracterizados por inflamación tales como reuma-  
tismo, contusión, laceración, artritis, fracturas de hues-  
sos, 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  
30 considerarse como una limitación al alcance del invento,

414643



1 sino simplemente como ilustrativa y representativa del mismo.

5 En un matraz de fondo redondo de 500 ml. se colocan 30 g. de 6-metoxi-2-propionil-naftaleno y se le agregan 300 ml. de éter anhidro y 90 g. de pentacloruro de fósforo de buena calidad (grado analítico de Baker). Se refluje la mezcla durante aproximadamente 16 horas, es decir, hasta que la reacción es completa, lo cual se determina por cromatografía sobre capa fina, usando un sistema disolvente de cloruro de metileno al 50% en hexano. La mezcla reaccionante se vierte entonces lentamente sobre 300 ml. de agua de hielo y se agita durante una hora, mientras que durante este tiempo el eter se evapora a vacío. El 2-(1-cloro-1-propenil) 6-metoxi naftaleno se recoge por filtración y se seca a 50°C. El producto tiene un punto de fusión de aproximadamente 85-90°C. El rendimiento es el 99% del teórico.

15 En un matraz de 100 ml. se colocan 10 g. del 2-(1-cloro-1-propenil)-6-metoxi naftaleno y se le agregan 100 ml. de sulfóxido de dimetilo y 10 g. de metóxido de sodio. La mezcla reaccionante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, se neutraliza con ácido sulfúrico al 50% y se le agregan entonces 500 ml. de agua. El 6-metoxi-2-(1-propinil) naftaleno se recoge por filtración y se seca a 50°C. El producto tiene un punto de fusión de aproximadamente 95°C. El rendimiento es cuantitativo.

25 En un matraz de 500 ml. se colocan 25 g. de 6-metoxi-2-(1-propinil)naftaleno y se le agregan 250 ml. de metanol y 50 g. de  $Tl(NO_3)_3 \cdot 3H_2O$ . La mezcla reaccionante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora hasta -



1 que la reacción es completa (lo cual se determina por cro-  
matografía sobre capa fina usando un sistema disolvente de  
cloruro de metileno al 50% en hexano). A la mezcla reaccio-  
nante se le agregan 200 ml. de cloruro de metileno y 200 ml.  
5 de agua. La capa orgánica inferior se separa de la capa -  
acuosa. La capa acuosa se extrae 2 veces con porciones de  
50 ml. de cloruro de metileno y los extractos orgánicos -  
se combinan con la capa orgánica principal. La capa orgá-  
nica combinada se lava primero con una solución saturada  
10 de bicarbonato de sodio y luego con una solución saturada  
de cloruro de sodio. El cloruro de metileno se desplaza -  
con metanol y se le agregan 5g. de hidróxido de sodio só-  
lido. Cuando se disuelve el hidróxido de sodio, la mezcla  
reaccionante se calienta a reflujo durante 2 horas. Se -  
15 elimina después substancialmente todo el metanol de la -  
mezcla reaccionante y se agregan 100 ml. de agua y 100 ml.  
de cloroformo. La mezcla de reacción se mezcla perfecta-  
mente y la capa orgánica inferior se separa de la capa -  
acuosa básica. La capa acuosa básica se extrae con 100 ml.  
20 de cloroformo. Se agrega ácido sulfúrico al 50% a la capa  
acuosa básica hasta alcanzar un pH de 7 para precipitar -  
el ácido dl 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico. Se filtran  
22.5 g. de este producto y se seca a 60°C. El rendimiento  
es del 77% del teórico.

25 Aún cuando la presente invención se ha descrito  
con referencia a su realización específica, debe enten-  
derse por los expertos en la materia que se pueden hacer  
varios cambios y se pueden sustituir equivalentes, sin -  
apartarse de la esencia y alcance verdaderos del invento.  
30 Además, se pueden hacer muchas modificaciones para adap-



1        tarse a una situación particular, material o composición  
de materia, proceso, etapa o etapas del proceso o en tal  
caso, al objetivo indicado en la esencia de esta inven-  
ción, sin apartarse de sus instrucciones básicas.

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar ácido  
2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico que comprende tratar 6-  
10 metoxi-2-(1-propinil)naftaleno con una sal de talio en  
presencia de un alcohol inferior para dar el correspondien-  
te éster de alquilo (inferior) del ácido 2-(6-metoxi-2-  
naftil) propiónico e hidrolizar dicho éster para dar el  
ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

15                    2. El procedimiento de la Reivindicación  
1 en el que dicha sal de talio es el trinitrato de talio.

3. El procedimiento de la Reivindicación  
1 en el que dicho alcohol inferior tiene de 1 a 4 átomos  
de carbono.

20                    4. El procedimiento de la Reivindicación  
1 en el que dicho alcohol inferior es metanol, y dicho  
éster es el éster metílico del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)  
propiónico.

25                    5. El procedimiento de la Reivindicación  
4 en el que dicho tratamiento se lleva a cabo en un ex-  
ceso de metanol.

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

