

438241

REF: Case ~~438241~~

8241

Núm. C.07C // A61M

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION.

RESIDENCIA: Apartado 7368, PANAMA, Panamá.

ENUNCIADO: "UN PROCESO PARA PREPARAR UN 2-(6-
MEROXI-2-NAPTEL)PROPIONATO DE ALQUILO".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 477.223 del 7-6-74.

es

1

CAMPO DE LA INVENCION

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5

La conversión de acetofenonas a arilacetatos de metilo, mediante el uso de trinitrato de talio se ha reportado recientemente (ver J.A.C.S. 93, 4919 [1971] y Boletines de la 167a. Conferencia Nacional de la American Chemical Society en Los Angeles, California el 2-3 de abril de 1974, Abstract No. 36 Thallium in Organic Synthesis por E.C. Taylor).

10

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

15

En general, el proceso de la presente invención para preparar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico comprende los pasos de tratar el 6-metoxi-2-propionilnaftaleno con trinitrato de talio anhidro sobre un material de sostén sólido inerte, para dar un éster de alquilo del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico e hidrolizarlo después para dar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico. Después se separa este ácido de la mezcla reaccionante, y preferiblemente se resuelve para dar el isómero "d" biológicamente mas activo.

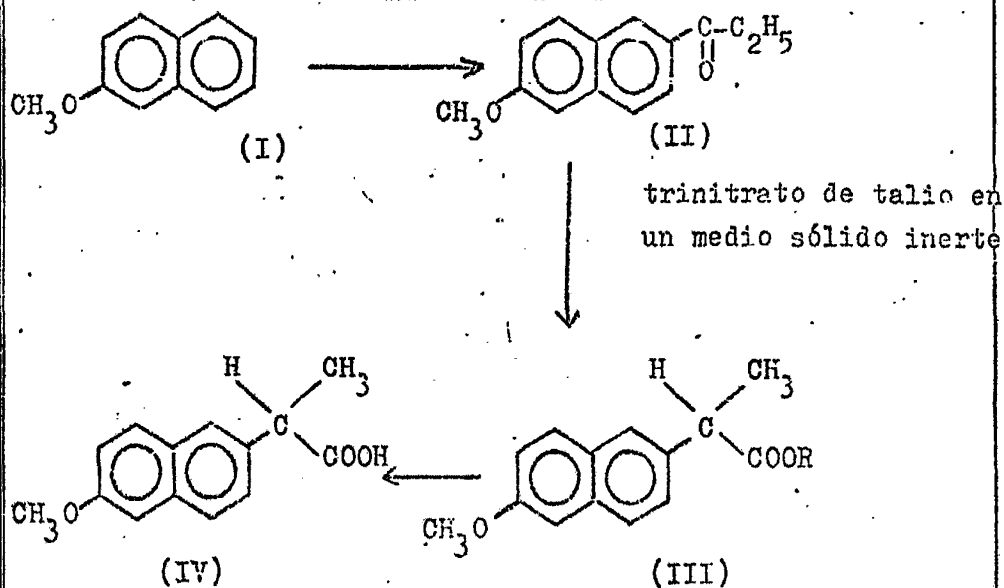
20

25

El proceso de la presente invención, incluye el paso de la preparación de 6-metoxi-2-propionilnaftaleno a partir del 2-metoxinaftaleno, representado por la secuencia de reacciones esquemática siguiente:

30

-



donde R es alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

El 2-metoxinaftaleno de fórmula I es bien conocido y puede producirse calentando el β -naftol y alcohol metílico en presencia de ácido sulfúrico o metilando el β -naftol con sulfato de dimetilo. La literatura publicada puede referirse a otros procesos para la preparación de 2-metoxinaftaleno.

El compuesto de fórmula II puede prepararse por una reacción de Friedel-Crafts en donde se hace reaccionar el 2-metoxinaftaleno con cloruro de propionilo en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, nitrobenceno, en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts, como por ejemplo, tricloruro de aluminio, FeCl_3 , ZnCl_2 , etc. Esta reacción se efectúa típicamente a una temperatura en la gama de aproximadamente -20°C a 25°C durante aproximadamente 8 a 24 horas usando relaciones molares de aproximadamente 1,05 a

1 1,60 moles de cloruro de propionilo por mol de 2-metoxi-
naftaleno. El nitrobenzeno se elimina por destilación al
vapor y el material orgánico se obtiene por extracción con
5 benceno, seguido con destilación para dar el compuesto de
fórmula II (ver la Patente Norteamericana No. 2.683.733).

El compuesto de fórmula III se prepara tratando,
con agitación, el compuesto de fórmula II con trinitrato de
talio estrictamente anhidro, que está en un soporte sólido
10 inerte, tal como florisil, gel de sílice y similares,
en un disolvente orgánico inerte, tal como diclorometileno,
cloroformo, benceno, tolueno, dioxano y similares en
presencia de un alcohol inferior tal como metanol, etanol,
etc. Este tratamiento se efectúa durante aproximadamente
15 1 hora a 48 horas, a temperatura entre aproximadamente 0°C
y 40°C, de preferencia a la temperatura ambiente. Sin embargo,
se pueden usar temperaturas y tiempos de reacción
superiores e inferiores a estas gamas.

El trinitrato de talio sobre un sólido, inerte
se prepara agregando florisil, gel de sílice, alúmina neutra
20 u otro material de soporte presecado, a una solución
de trinitrato de talio trihidratado en una mezcla de metanol
anhidro y exceso de ortoformiato de trimetilo. Este
tratamiento puede efectuarse durante aproximadamente 5 minutos
a 6 horas, a alrededor de 0°C-40°C, de preferencia,
25 o, a la temperatura ambiente. Al terminar la reacción, da
por resultado el trinitrato de talio anhidro sobre el material
de soporte utilizado, en una mezcla de metanol, ortoformiato
de trimetilo y formiato de metilo. Este material se puede
purificar o usar directamente en la preparación
30 del compuesto de fórmula III. La purificación y ais-

1 lamiento se efectúan por evaporación de la suspensión es-
pesa resultante en un evaporador de rotación hasta que se
forma un polvo, después se seca al vacío hasta que se lo-
5 gra tener un peso constante del polvo. El producto resul-
tante se almacena en un desecador al vacío y se usa preferi-
blemente, dentro de una semana. Si se usa otro alcohol de
2 a 4 átomos de carbono y el correspondiente ortoformiato
en lugar del metanol, se prepararán los ésteres de alquilo
10 correspondientes del compuesto de fórmula III cuando se usa
el producto resultante en el procedimiento de la prepara-
ción descrita después detalladamente.

La ventaja de este proceso, sobre otros procesos
de talio, es que se requieren menos pasos a partir del com-
puesto de fórmula II al producto final. Por ejemplo, no es
15 necesario producir el 6-metoxi-2-(1'-cloro-1'-propenil)-
naftaleno y el 6-metoxi-2-(1'-propinil)naftaleno como mues-
tra la Patente Norteamericana 3.803.245. En contraste, en
la presente invención, el éster alquílico del ácido 2-(6-
metoxi-2-naftil)propiónico se prepara directamente a par-
20 tir del 6-metoxi-2-propionilnaftaleno. Además, puesto que
el trinitrato de talio está sostenido en un material de
soporte sólido inerte, la posibilidad de contaminación del
producto final con talio tóxico se reduce significativamen-
te si no se elimina totalmente ya que el talio queda en el
25 material de soporte. Esto es significativo puesto que, debi-
do a la toxicidad del talio debe ejecutarse con extremo cui-
dado para asegurarse de que el talio no quede en la prepa-
ración farmacéutica final.

30 El compuesto de fórmula III formado en esta reac-
ción se hidroliza entonces para formar el ácido libre por

1 tratamiento con base seguido de acidificación o por trata-
miento con un ácido fuerte. Para la hidrólisis básica, se
mezcla una solución de una base fuerte tal como hidróxido
5 de sodio o potasio, en un disolvente adecuado, como agua,
con el compuesto de fórmula III y la mezcla reaccionante
se mantiene a una temperatura de aproximadamente 50°C a la
de reflujo hasta que ocurre la hidrólisis. Usualmente es
suficiente para esta hidrólisis un tiempo de 10 minutos a
10 6 horas. La mezcla reaccionante se acidifica entonces con
un ácido, tal como ácido acético, p-toluensulfónico, clorhí-
drico, sulfúrico, fosfórico y similares para desprender el
ácido libre. Alternativamente, la mezcla reaccionante, in-
cluyendo el compuesto de fórmula III, se mezcla con una so-
lución de un ácido orgánico fuerte o inorgánico tal como
15 ácido trifluoracético, ácido p-toluensulfónico, ácido
clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido
sulfúrico, ácido fosfórico y similares, a una temperatura
de aproximadamente 60° a 100°C hasta que ocurre la hidró-
lisis. Disolventes adecuados para esta reacción incluyen
20 agua, ácidos carboxílicos, alifáticos inferiores acuosos,
y otros sistemas de disolventes que contengan agua.

El compuesto de fórmula IV del producto se sepa-
ra entonces de la mezcla reaccionante por procedimientos
convencionales, por ejemplo, cuando se acidifica la mezcla
25 reaccionante, el compuesto de fórmula IV precipita y pue-
de eliminarse por filtración y recristalización de acetona.
Alternativamente, el compuesto de fórmula IV del producto
se puede eliminar por extracción con éter o un disolvente
similar. También puede usarse la cromatografía para purifi-
30 car y/o aislar el compuesto de fórmula IV.

1 El producto preferido es el ácido d 2-(6-metoxi-
2-naftil)propiónico. Para obtener este producto se puede
lograr por resolución óptica del compuesto de fórmula VI
por degradación biológica selectiva o por preparación de
5 las sales diastereoisoméricas del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)
propiónico con una amina básica resuelta ópticamente acti-
va, tal como la cinconidina o similares, y después separan-
do las sales diastereoisoméricas así formadas por cristali-
zación fraccionada. Las sales diastereoisoméricas separadas
10 se hidrolizan después con un ácido para dar el ácido d 2-
(6-metoxi-2-naftil)propiónico deseado.

Los compuestos de fórmula IV exhiben actividades
antiinflamatoria, analgésica y antipirética, empleándose
de acuerdo con esto, en el tratamiento de inflamación, do-
15 lor y/o estados febriles en mamíferos. Por ejemplo, pueden
tratarse las condiciones inflamatorias del sistema esquelé-
tico muscular, articulaciones esqueléticas y otros tejidos.
Por consiguiente, este compuesto es útil en el tratamiento
de padecimientos caracterizados por inflamación tal como
20 reumatismo, contusión, laceración, artritis, fracturas de
huesos, condiciones post-traumáticas y gota.

DESCRIPCION DE REPRESENTACIONES ESPECIFICAS

La descripción específica siguiente se da para fa-
25 cilitar a aquellos peritos en esta materia, entender y prac-
ticar con mas claridad la presente invención. No debe con-
siderarse como una limitación del campo de la invención,
sino solamente, como ilustración y representación de la
misma.

PREPARACION.

30

1 El florisil en polvo se seca durante la noche a
100°C, se enfría en un desecador de vacío, y después se
agregan 10 g. de material seco a una solución de 4 g. de
trinitrato de talio . $3H_2O$ en 5 ml. de ortoformiato de tri
5 metilo y 5 ml. de metanol anhidro. La suspensión espesa
resultante se evapora en un evaporador de rotación hasta
que la pasta se convierte en un polvo. La vasija suspendida
se conecta a una línea de vacío (1 torr) y se seca hasta
que el peso de la misma alcanza un valor constante. El tri
10 nitrato de talio resultante sobre florisil se almacena en
un desecador de vacío.

El procedimiento de este ejemplo se repite con
sílice y alúmina para dar el trinitrato de talio sobre es-
tos materiales de soporte.

15 EJEMPLO 1.

Se agregan 30 g. de la preparación obtenida ante-
riormente a una solución de 2 g. de 6-metoxi-2-propionil-
naftaleno en 50 ml. de cloruro de metileno y la suspensión
resultante se agita durante 30 horas a temperatura ambien-
20 te. La suspensión espesa se filtra y la pasta del filtro
se lava con cloruro de metileno. El filtrado combinado se
concentra al vacío y calienta a 70°C con hidróxido de so-
dio acuoso 1.0N. La fase acuosa se lava con éter, acidifi-
ca a un pH de 3 con ácido clorhídrico 1.0N y se extrae sub
25 secuentemente con cloruro de metileno. El extracto de clo-
ruro de metileno se seca sobre sulfato de magnesio y con-
centra para dar el ácido dl 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

Alternativamente, una solución de cloruro de meti-
lino que consiste de 2g. de 6-metoxi-2-propionilnaftaleno
30 en 20 ml. de cloruro de metileno se vierte a una columna

1 que contiene 40 g. de trinitrato de talio. $n\text{CH}_2\text{OH}$ sobre flo-
risil. La columna se mantiene a temperatura ambiente duran-
te 40 horas y después se eluye con cloruro de metileno. La
concentración de la solución de cloruro de metileno da el
5 dl 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato de metilo que puede hi-
drolizarse como se hizo anteriormente para dar el ácido dl
2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

EJEMPLO 2.

Una solución del ácido dl 2-(6-metoxi-2-naftil)-
10 propiónico en metanol, es preparada por disolución de 230 g.
del producto del Ejemplo 1 en 4,6 litros de metanol calien-
te. La solución resultante se lleva a ebullición hasta que
se vuelve turbia; después se agrega suficiente metanol pa-
ra volver a hacer clara la solución. Esta solución caliente
15 se agrega a una solución de 296 g. de cinconidina en 7,4
litros de metanol calentado a aproximadamente 60°C. Las so-
luciones se combinan con agitación, y la mezcla combinada
se deja que alcance la temperatura ambiente en un tiempo
de dos horas. Después, la mezcla reaccionante se agita
20 por un tiempo adicional de dos horas a la misma temperatu-
ra y enseguida se filtra. Los sólidos filtrados se lavan
con varias porciones de metanol frío y secan.

Se agregan 100 g. de los cristales de la sal de
25 cinconidina a una mezcla agitada de 600 ml. de acetato de
etilo y 450 ml. de ácido clorhídrico acuoso 2N. Después
de agitar la mezcla durante 2 horas, la capa de acetato
de etilo se remueve y lava con agua a neutralidad, seca so-
bre sulfato de sodio y evapora para dar el ácido d 2-(6-
30 metoxi-2-naftil)propiónico.

Aun cuando la presente invención ha sido descri-

1 ta con referencia a representaciones específicas de la mis
ma, debe ser evidente para aquellos peritos en esta materia
que pueden hacerse varios cambios y pueden ser sustituidos
los equivalentes sin apartarse de la intención verdadera y
5 campo de la misma. Además pueden hacerse muchas modifica-
ciones para adaptar una situación particular, material o
composición de sustancias, proceso, paso o pasos de proceso
o bien el presente objetivo a la intención de esta inven-
ción sin apartarse de sus instrucciones esenciales.

10 En resumen, la Patente de Invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

15 1ª. Un proceso para preparar un 2-(6-metoxi-2-
naftil)propiónico de alquilo que consiste en tratar el 6-
metoxi-2-propionilnaftaleno con trinitrato de talio anhidro
sobre un material de soporte sólido, inerte, en presencia
de un alcohol inferior en un disolvente orgánico inerte pa-
ra dar el éster de alquilo inferior del ácido 2-(6-metoxi-
2-naftil)propiónico.

20 2ª. El proceso de la reivindicación 1ª, donde di-
cho tratamiento con trinitrato de talio anhidro se efectúa
a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente
40°C por aproximadamente 1 hora a 48 horas.

25 3ª. El proceso de la reivindicación 1ª donde dicho
alcohol inferior es el metanol.

4ª. El proceso de la reivindicación 1ª donde el
material de soporte sólido es florisil, gel de sílice o
alúmina.

30 5ª. El proceso de la reivindicación 1ª que inclu-
ye además el paso de la hidrólisis del éster de alquilo in-

1 inferior del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico para dar el ácido dl 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

5 6a. El proceso de la reivindicación 1a que incluye además el paso de la resolución de dicho ácido dl 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico para dar el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

10 7a. El proceso para preparar el 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato de metilo que consiste en tratar el 6-metoxi-2-propionilnaftaleno con trinitrato de talio anhidro sobre florisil, gel de sílice o alúmina en un disolvente orgánico inerte a una temperatura de 0º a aproximadamente 40ºC durante aproximadamente 1 hora a 48 horas para dar el 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato de metilo.

15 8a. El proceso de la reivindicación 7a que incluye además los pasos de hidrólisis del 2-(6-metoxi-2-naftil)propionato de metilo para dar el ácido dl 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico y resolver el ácido dl 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico para dar el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

20 9a. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
"UN PROCESO PARA PREPARAR UN 2-(6-METOXI-2-NAFTIL)PROPIONATO DE ALQUILIO".

25

30

1

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

5

Madrid, 4 de junio de 1975

BERNARDO UNGRIA

p. pl.

10

15

20

25

30