

F.C. 3-12-75 = 2



Int. Cl.: CO7D

413265

413265

Como divisional de la solicitud de patente 383.496 del
9 de Septiembre de 1.970

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 UN D 2-
(6-SUSTITUIDO-2-NAFTIL)-PROPANAL.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 865.216 del 9.10.69

413265

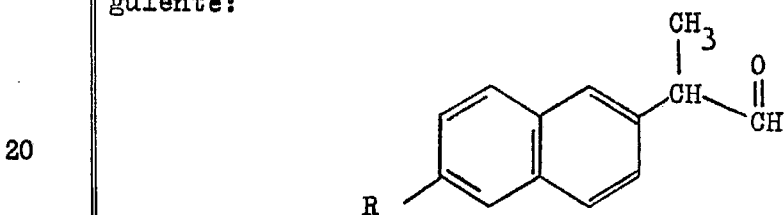


1 Los d 2-(6-sustituído-2-naftil)-propanales de es-
ta invención se preparan por reducción de los ácidos 2-(6-
sustituído-2-naftil)-propiónicos siendo el sustituyente en
5 C-6 un grupo metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, trifluo-
rometilo, vinilo, etinilo, flúor, cloro, metoxi, metoximetil-
oxi, difluor-metoxi, metiltio, metoximetiltio o difluor-me-
tiltio. Los productos tienen actividades anti-inflamatoria,
analgésica y antipirética.

10 Esta solicitud es una continuación en parte de
las solicitudes de patente norteamericanas expediente número
741.900 presentada el 2 de Julio de 1968 y expediente número
814.855 presentada el 9 de Abril de 1969.

15 Esta invención se refiere al método para preparar
d 2-(6-sustituído-2-naftil)-propanales.

Los d 2-(6-sustituído-2-naftil)-propanales de es-
ta invención se pueden representar por la fórmula general si-
guiente:



(III)

25 En la fórmula anterior R es un grupo metilo, etilo, isopropi-
lo, ciclopropilo, trifluor-metilo, vinilo, etinilo, flúor,
cloro, metoxi, metoximetiloxi, difluor-metoxi, metiltio, me-
toximetiltio o difluormetiltio.

30 Los compuestos de fórmula III exhiben actividades
anti-inflamatoria, analgésica y antipirética y de acuerdo con
ésto son empleados en el tratamiento y alivio de inflamación,
dolor y estados febriles en mamíferos.

413265



1 Los compuestos de fórmula III se usan especial-
mente en el tratamiento de inflamación tal como padecimien-
tos inflamatorios del sistema esquelético muscular, articu-
laciones esqueléticas y otros tejidos. Según esto, estos com-
5 puestos son útiles en el tratamiento de padecimientos carac-
terizados por inflamación, tales como reumatismo, contusión,
laceraciones, artritis, fracturas de huesos, padecimientos
post-traumáticos y gota. En aquellos casos en que los pade-
cimientos anteriores incluyen dolor y estados febriles
10 unidos a la inflamación, los compuestos presentes son útiles
para aliviar dichos trastornos así como la inflamación.

Una medida de la actividad anti-inflamatoria de
acuerdo con el método del edema inducido por la Carrageenina
descrito por Winter y colaboradores, The Proceeding of the
15 Society for Experimental Biology and Medicine, Vol. 111,
544 (1962) muestra que el d 2-(6-metoxi-2-naftil)propanal
tiene una actividad 8 veces mayor que la de la fenilbuta-
zona.

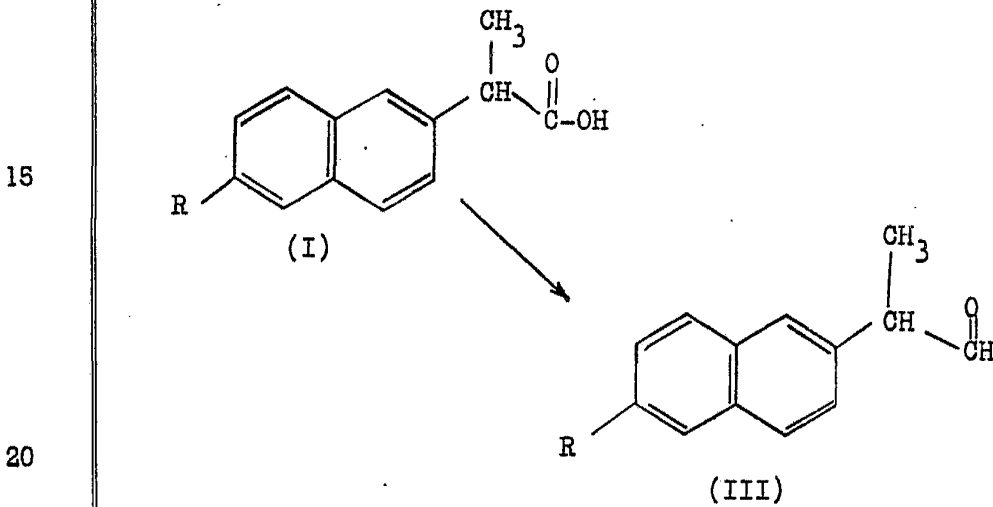
20 La forma preferida de administración es por vía
oral, la cual proporciona el uso de un régimen de dosis dia-
ria conveniente que se puede ajustar de acuerdo con el grado
de sufrimiento. Generalmente se emplea una dosis diaria de
0,1 mg a 60 mg del compuesto activo por kg de peso corporal
del mamífero. La mayoría de los padecimientos responden al
25 tratamiento que comprende un nivel de dosis del orden de
0,5 a 5 mg. Para dicha administración oral se puede formar
una composición no tóxica farmacéuticamente aceptable, por
incorporación de cualquiera de los excipientes empleados nor-
malmente. Los excipientes farmacéuticamente adecuados inclu-
yen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, ha-
30

413265



1 rina de arroz, yeso, gel de sílice, estearato de magnesio,
estearato de sodio, monoestearato de glicerilo, talco, cloru-
ro de sodio, leche descremada deshidratada, glicerol, propi-
lenglicol, agua, etanol y los semejantes. Estas composiciones
5 toman la forma de soluciones, suspensiones, tabletas, píldoras
cápsulas, polvos, formulaciones de efecto prolongado y simi-
lares. Además, estos compuestos se pueden administrar en com-
binación con otros agentes medicinales dependiendo del pade-
cimiento específico que esté siendo tratado.

10 Los compuestos de fórmula III se preparan por un
procedimiento que se puede representar como sigue:



20

En las fórmulas anteriores, R es como ya se definió.

25

Los compuestos de fórmula III se pueden preparar
a partir de los ácidos d 2-(6-sustituídos-2-naftil)-propióni-
cos correspondientes representados por la fórmula I por el
procedimiento siguiente. Los últimos compuestos se convier-
ten primero en los cloruros de ácido correspondientes por
reacción con cloruro de tionilo en benceno, bajo reflujo, se-
guido de evaporación del disolvente. El cloruro de ácido re-
sidual, se trata entonces con dos equivalentes de hidruro de
30

30

413265

- 2 APR 1968



1 tri-terc-butoxi-aluminio y litio en un disolvente etéreo tal
como tetrahidrofurano, tetrahidropirano, dimetoxietano, etc.,
a una temperatura de -80° a 0° C, durante un periodo de tiempo
de 30 minutos a 12 horas, para dar los correspondientes com-
5 puestos de fórmula III, los cuales se pueden recuperar por mé-
todos convencionales. Por ejemplo, la mezcla reaccionante se
puede mezclar con agua, extraer con benzol y la fase bencéni-
ca se puede evaporar entonces a vacío hasta sequedad y recris-
talizar el residuo en diclorometano-hexano.

10 Los compuestos de fórmula I se pueden preparar por
cualquiera de los diversos métodos. Uno de ellos está descri-
to en las solicitudes de patente norteamericana serie número
608.997, presentada el 13 de Enero de 1967 y serie número
694.771, presentada el 7 de Diciembre de 1967. Este método
15 implica la reacción de un naftaleno β -sustituído con cloruro
de acetilo en nitrobenceno, en presencia de por lo menos 3
equivalentes molares de cloruro de aluminio para dar el de-
rivado 6-sustituído-2-acetil-naftalénico correspondiente. El
derivado resultante se calienta con morfolina en presencia de
20 azufre a aproximadamente 150° C y el producto resultante se re-
fluye con ácido clorhídrico concentrado para dar el derivado
del ácido 2-(6-sustituído-2-naftil)-acético correspondiente.
La adición de un grupo metilo en la posición C-2 se lleva a
25 cabo por esterificación del derivado del ácido 2-(6-sustitui-
do-2-naftil)-acético por métodos convencionales tales como
por tratamiento con un diazoalcano, v.g. diazometano, en éter
o con un alcohol tal como metanol en presencia de trifluoruro
de boro, para dar el éster alquílico correspondiente. El éster
se trata entonces con hidruro de sodio en un disolvente etéreo
30 tal como 1,2-dimetoxietano y luego se trata con un haluro de

413265



1 metilo tal como yoduro de metilo, para dar el correspondiente
éster alquílico del ácido 2-(6-sustituído-2-naftil)-propióni-
co, el cual se hidroliza para dar los compuestos no resueltos
de fórmula I.

5 Los isómeros d de los compuestos de fórmula I se
pueden obtener por degradación biológica selectiva o por pre-
paración de las sales diastereoisómeras de los derivados del
ácido 2-(6-sustituído-2-naftil)-propiónico con una amina bá-
sica resuelta ópticamente activa tal como la cinchonidina y
10 luego separando las sales diastereoisómeras así formadas, por
cristalización fraccionada. Las sales diastereoisómeras se hi-
drolizan después con ácido, para dar los derivados del ácido
d 2-(6-metoxi-2-naftil)-propiónico correspondientes.

PREPARACION 1

15 A una mezcla de 1,6 g de 2-metoxinaftaleno, 1,6 g
de cloruro de acetilo y 20 ml de nitrobenceno, se le agregan
4,0 g de cloruro de aluminio. La mezcla resultante se agita
durante 48 horas a 25°C, luego se lava con agua hasta que que
de libre de iones cloruro. La mezcla se seca sobre sulfato de
20 sodio y se evapora bajo presión reducida. El residuo, 2-acetil-
6-metoxinaftaleno, se refluje durante 2 horas en 2 ml de mor-
folina conteniendo medio gramo de azufre; la mezcla reaccio-
nante se filtra entonces y se evapora. El derivado resultante
de la reacción se extrae con éter dietílico, los extractos
25 se combinan y evaporan. El residuo se refluje en 10 ml de áci-
do clorhídrico concentrado durante 2 horas, se enfría a 25°C,
y se neutraliza con hidróxido de sodio acuoso. La mezcla se
extrae entonces con éter y los extractos se combinan, se la-
van con agua hasta neutralidad, se secan y evaporan para dar
30 el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-acético.



413265

1 En forma similar se preparan por este procedimiento y a partir del naftaleno β -sustituído correspondiente los compuestos siguientes:

- 5 ácido 2-(6-metil-2-naftil)-acético
ácido 2-(6-etil-2-naftil)-acético
ácido 2-(6-isopropil-2-naftil)-acético
ácido 2-(6-ciclopropil-2-naftil)-acético
ácido 2-(6-trifluor-metil-2-naftil)-acético
10 ácido 2-(6-vinil-2-naftil)-acético
ácido 2-(6-etinil-2-naftil)-acético
ácido 2-(6-flúor -2-naftil)-acético
ácido 2-(6-cloro-2-naftil)-acético
ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-acético
ácido 2-(6-metoximetiloxi-2-naftil)-acético
15 ácido 2-(6-difluor-metoxi-2-naftil)-acético
ácido 2-(6-metiltio-2-naftil)-acético
ácido 2-(6-metoximetiltio-2-naftil)-acético y
ácido 2-(6-difluor-metiltio-2-naftil)-acético.

PREPARACION 2

20 A una mezcla de 22 g del 2-(6-metoxi-2-naftil) acetato de metilo (preparado por tratamiento de 20,5 g de ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-acético con 4,5 g de diazometano en éter) y 2,5 g de hidruro de sodio en 150 ml de 1,2-dimetoxietano, se le agregan 25 g de yoduro de metilo. La mezcla
25 reaccionante se deja reposar varias horas, luego se diluye con etanol seguido de agua y se extrae con cloruro 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.

30 El producto resultante se agrega a una mezcla de

- 8 -
413265²



1 15 g de carbonato de sodio, 200 ml de metanol y 25 ml de agua.
La mezcla resultante se deja reposar durante 24 horas, luego
se acidifica con 200 ml de ácido clorhídrico 2N. La mezcla
acidificada se extrae con cloruro de metileno, los extractos
5 se combinan, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de so-
dio y se evaporan para dar el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-pro-
piónico.

En forma similar se preparan los siguientes deri-
vados de ácido 2-(6-sustituido-2-naftil)-propiónico a partir
10 de los derivados de ácido 2-(6-sustituido-2-naftil)-acético:

ácido 2-(6-metil-2-naftil)-propiónico
ácido 2-(6-etil-2-naftil)-propiónico
ácido 2-(6-isopropil-2-naftil)-propiónico
ácido 2-(6-ciclopropil-2-naftil)-propiónico
15 ácido 2-(6-trifluor-metil-2-naftil)-propiónico
ácido 2-(6-vinil-2-naftil)-propiónico
ácido 2-(6-etinil-2-naftil)-propiónico
ácido 2-(6-flúor -2-naftil)-propiónico
ácido 2-(6-cloro-2-naftil)-propiónico
20 ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-propiónico
ácido 2-(6-metoximetiloxi-2-naftil)-propiónico
ácido 2-(6-difluor-metoxi-2-naftil)-propiónico
ácido 2-(6-metiltio-2-naftil)-propiónico
ácido 2-(6-metoximetiltio-2-naftil)-propiónico y
25 ácido 2-(6-difluor-metiltio-2-naftil)-propiónico

PREPARACION 3

Una porción de 230 g del ácido dl 2-(6-metoxi-2-
naftil)-propiónico en metanol se disuelve en 4,6 litros de
metanol caliente. La solución resultante se lleva a ebulli-
30 ción y ésta se mantiene hasta turbidez, luego se agrega sufi-



413265

1 ciente metanol hasta hacer nuevamente clara la solución.
 Esta solución caliente se agrega a una solución de 296 g
 de cinconidina en 7,4 litros de metanol caliente a aproxi-
5 madamente 60°C. Las soluciones se combinan manteniendo la
 agitación y la mezcla combinada se deja que alcance la tem-
 peratura ambiente en un periodo de 2 horas. Después de que
 la mezcla alcanza la temperatura ambiente, se agita por un
 tiempo adicional de 2 horas y luego se filtra. Los sólidos
10 filtrados se lavan con varias porciones de metanol frío y
 se secan.

 Se agregan 100 g de cristales de la sal de cinconi-
 dina a una mezcla agitada de 600 ml de acetato de etilo y
 450 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 2N. Des-
15 pués de que la mezcla ha sido agitada durante 2 horas, se
 separa la capa de acetato de etilo y se lava con agua hasta
 neutralidad, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora
 para dar el ácido d 2-(6-metoxi-2-naftil)-propiónico.

 Esta invención se ilustra adicionalmente por los si-
20 guientes ejemplos específicos pero no limitantes.

EJEMPLO 1

 Una solución de 23 g del ácido d 2-(6-metoxi-2-
 naftil)-propiónico en 100 ml de benceno y 20 ml de cloru-
 ro de tionilo se calienta bajo reflujo durante 2 horas. La
25 mezcla reaccionante se evapora entonces a vacío para dar
 el cloruro de ácido correspondiente. Una solución del resi-
 duo en 300 ml de tetrahidrofurano se enfría a -80°C y se
 trata con 47 g de hidruro de tri-terc-butoxi-aluminio y
 litio (2 equivalentes). Después de agitar la mezcla a esta
30 temperatura durante una hora, se deja que tome la tempe-

- 2 ABR



413265

1 ratura ambiente y se vierte en agua. La mezcla se extrae entonces con benceno y la fase orgánica se evapora a vacío para dar el d 2-(6-metoxi-2-naftil)-propanal que se recristaliza en diclorometano-hexano.

5 Repitiendo este procedimiento con otros isómeros de los compuestos de la Preparación 2 se obtienen los correspondientes d 2-(6-sustituído-2-naftil)-propanal derivados, v.g.

- 10 d 2-(6-metil-2-naftil)propanal,
- d 2-(6-etil-2-naftil)-propanal,
- d 2-(6-isopropil-2-naftil)propanal,
- d 2-(6-ciclopropil-2-naftil)propanal,
- 15 d 2-(6-fluoro-2-naftil)-propanal,
- d 2-(6-cloro-2-naftil)-propanal,
- d 2-(6-trifluor-metil-2-naftil)propanal,
- 20 d 2-(6-metiltio-2-naftil)propanal,
- d 2-(6-vinil-2-naftil)propanal,
- d 2-(6-difluorometoxi-2-naftil)propanal y
- 25 d 2-(6-difluor-metiltio-2-naftil)propanal.

EJEMPLO 2

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mgs.</u>
d 2-(6-metoxi-2-naftil)-propanal	10
almidón de maíz	200
30 sacarosa	40



413265

1

Los ingredientes anteriores se mezclan íntimamente y se comprimen en tabletas ranuradas.

EJEMPLO 3

5

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mgs.</u>
d 2-(6-metoxi-2-naftil)-propanal	25
almidón de maiz	100
lactosa	393
estearato de magnesio	2

10

Los ingredientes anteriores se mezclan íntimamente y se comprimen en tabletas ranuradas.

EJEMPLO 4

15

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mgs.</u>
d 2-(6-metil-2-naftil)-propanal	50
lactosa	190

Los ingredientes anteriores se mezclan e introducen en cápsulas de gelatina de capa dura.

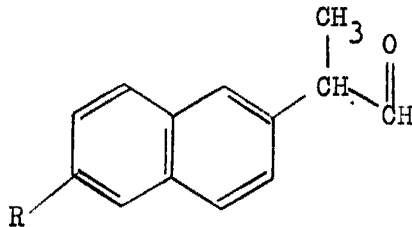
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

20

1. Un procedimiento para preparar un d 2-(6-sustituido-2-naftil)-propanal seleccionado del grupo de compuestos representados por la fórmula:

25



Rg

30

donde R es metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, trifluorometilo, vinilo, etinilo, flúor, cloro, metoxi, metoximetiloxi, difluor-metoxi, metiltio, metoximetiltio o difluorometil

413265-2



1 tio que consiste en reducir el ácido d 2-(6-sustituido-2-naftil)-propiónico correspondiente.

2. El procedimiento de la Reivindicación 1 para preparar el d 2-(6-metoxi-2-naftil)-propanal.

5 3. El procedimiento de la Reivindicación 1 para preparar el d 2-(6-metiltio-2-naftil)-propanal.

4. El procedimiento de la Reivindicación 1 para preparar el d 2-(6-metil-2-naftil)-propanal.

10 5. El procedimiento de la Reivindicación 1 para preparar el d 2-(6-difluorometoxi-2-naftil)-propanal.

6. El procedimiento de la Reivindicación 1 para preparar el d 2-(6-cloro-2-naftil)-propanal.

15 7. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN D 2-(6-SUSTITUIDO-2-NAFTIL) PROPANAL.

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

20 Madrid, 2 de abril de 1.973

BERNARDO UNGRIA
P.P.

25

30