



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO 458.791	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 13-5-77	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 19653/76 40937/76	13-5-76 1-10-76	Gran Bretaña. Gran Bretaña.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C//A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIOPARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE NAFTILO

71 SOLICITANTE (ES)
BEECHAM GROUP LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Beecham House, Great West Road, Brentford, Middlesex, Gran Bretaña.

72 INVENTOR (ES)
Alexander Crossan Goudie de nacionalidad británica.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

UNE A - 4 MOD. 3106

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

- 5 JUL. 1977

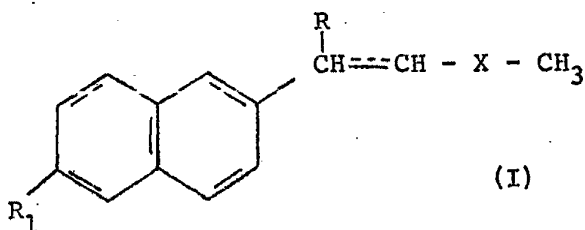
1

Esta invención se refiere a derivados de naftilo, un procedimiento para su preparación y a composiciones que los contienen.

5

En la memoria de la patente belga n° 219.794 y en la memoria de la patente británica n° 1.474.377 se describen entre otros los compuestos de fórmula (I):

10



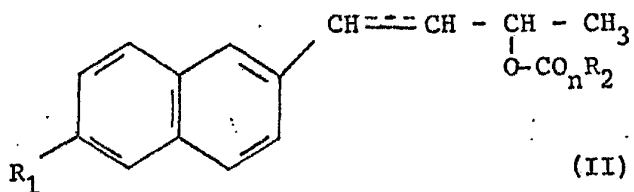
15

donde X es CO o CHOH; R es H o CH_3 ; R_1 es un átomo de cloro o bromo o un grupo metoxi, metiltio o alquilo C_{1-4} y la línea de puntos representa un doble enlace opcional. Se indica que los compuestos presentan un buen grado de actividad anti-inflamatoria. Se ha encontrado que un grupo distinto de nuevos compuestos de naftilo presentan un amplio espectro de actividad anti-inflamatoria unido con un bajo nivel de efectos secundarios como irritación gastrointestinal o estrogenicidad.

20

Esta invención proporciona los compuestos de fórmula (II):

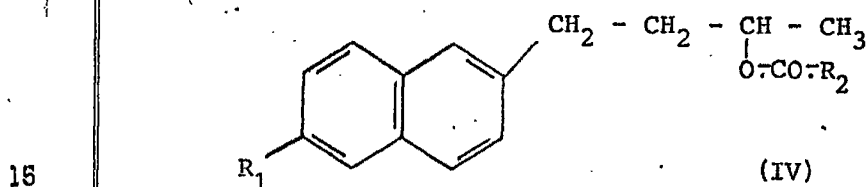
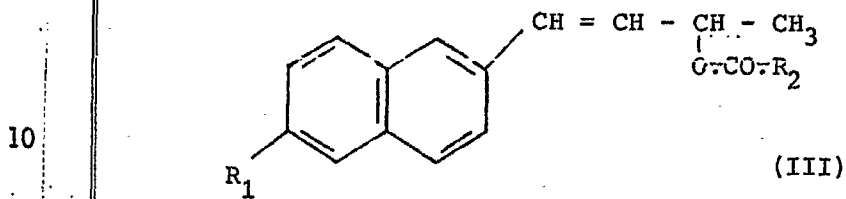
25



30

donde R_1 es un átomo de cloro o bromo o un grupo metoxi, metiltio o alquilo C_{1-4} ; n es 1 o 2; la línea de puntos representa un doble enlace opcionalmente presente y R_2 es un grupo orgánico tal que R_2CO_2H es un ácido farmacéuticamente aceptable de hasta 12 átomos de carbono.

1 Un grupo adecuado de compuestos de fórmula (II) son los
de fórmula (III) donde R_1 y R_2 son los definidos en relación
con la fórmula (II) pero un grupo más adecuado de compuestos
debido a su mayor ausencia de efectos secundarios son los de
5 fórmula (IV) donde R_1 y R_2 son los definidos en relación con
la fórmula (II):



Son significados especialmente adecuados de R_1 en los com-
puestos de fórmulas (II), (III) y (IV) el átomo de cloro y
los grupos metilo, metoxi y metiltio.

20 Un significado preferido para R_1 en los compuestos de
fórmulas (II), (III) y (IV) es el grupo metoxi.

25 Son compuestos especialmente preferidos de esta inven-
ción los de fórmula (IV) donde R_1 es un grupo metoxi. Adecua-
damente R_2 es un grupo hidrocarbonado tal como alquilo, alque-
nilo, arilo, aralquilo o similar, opcionalmente sustituido
con alcoxi, carboxi, carboxamido, hidroxilo, aciloxi, amino o
amino salificado, acilamino, alquilamino, dialquilamino o
similares. Más adecuadamente, R_2 es un grupo que contiene has-
ta 8 átomos de carbono.

30 Los grupos R_2 preferidos son el grupo fenilo, grupos
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alquilo de 1 a 4

1 átomos de carbono sustituidos con un grupo fenilo o uno de estos grupos sustituidos con hidroxilo, acetoxi, metoxi, acetamido, aino, amino salificado, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, carboxi o similares.

5 Son grupos R_2 especialmente adecuados los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, fenilo, bencilo, feniletilo, acetoximetilo, metoximetilo, hidroximetilo, aminometilo; 2-acetoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo o similares.

10 Los grupos R_2 preferidos son los grupos metilo, etilo, bencilo, 2-metoxietilo, fenilo, 4-metoxifenilo, aminometilo salificado y similares y especialmente metilo, etilo, fenilo o grupos similares como 2-acetoxifenilo.

15 Los compuestos de fórmulas (II), (III) y (IV) presentan un centro quiral en C-2. Se consideran los compuestos de esta invención como mezclas de isómeros ópticos o en forma de isómeros ópticamente puros. Los isómeros S de los compuestos de fórmulas (II), (III) y (IV) constituyen un aspecto preferido de esta invención, especialmente los isómeros S de los compuestos de fórmula (IV) donde R_1 es un grupo metoxi, ya que los intermediarios relevantes son fácilmente asequibles por los procedimientos aquí descritos.

20 Esta invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la misma junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

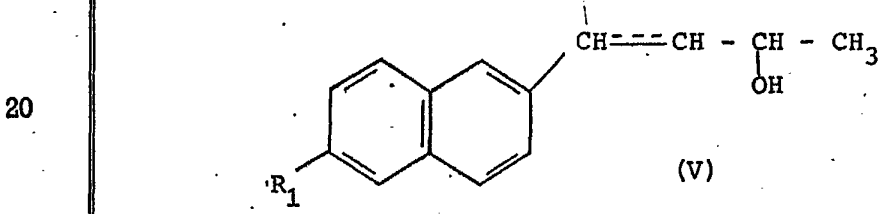
25 En el caso más adecuado, las composiciones de esta invención son apropiadas para administración oral aunque también se consideran composiciones apropiadas para otras formas de administración, tal como inyección.

30 Las composiciones de esta invención pueden contener ve-

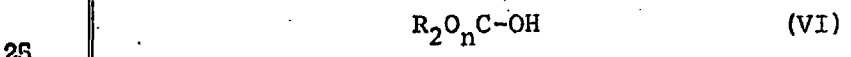
1 hículos convencionales como desintegrantes, lubricantes, li-
 5 gantes, aromatizantes y cualquier otro excipiente convencio-
 nal de los conocidos por su utilidad en la formulación de
 agentes anti-inflamatorios convencionales como naproxen,
 5 cetoprofen, ácido acetilsalicílico, indometacina o similares.

En general, las composiciones de esta invención se pre-
 paran en forma de dosis unitarias como tabletas, cápsulas,
 papelillos y sus equivalentes. Las composiciones en forma de
 dosis unitaria contienen normalmente de 25 a 500 mg de agen-
 10 te activo y más habitualmente de 50 a 250 mg. Estas composi-
 ciones pueden ser tomadas una o más veces al día, habitual-
 mente 1 a 6 veces al día y todavía mejor 2, 3 o 4 veces al
 día. La dosis diaria de agente activo estará comprendida
 normalmente entre 200 y 1200 mg para un adulto de 70 kg.

15 Esta invención también proporciona un procedimiento pa-
 ra la preparación de los compuestos de fórmula (II), que
 consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):



donde R_1 y la línea de puntos son los definidos en relación
 con la fórmula (II), con un compuesto de fórmula (VI):



o un derivado acilante reactivo del mismo, donde R_2 y n son
 los definidos en relación con la fórmula (II).

30 Los derivados acilantes reactivos adecuados del ácido
 de fórmula (VI) son los haluros como el cloruro, los anhídri-
 dos, los anhídridos mixtos, los ésteres activos u otros agen-
 tes acilantes convencionales como los derivados formados por

1 reacción del ácido (VI) con un agente deshidratante como la
díciclohexilcarbodiimida.

5 Si el grupo R_2 contiene un grupo acilable tal como un
grupo amino o hidroxilo, entonces debe ser protegido durante
la reacción de forma convencional, por ejemplo por protona-
ción, sililación o similares.

10 Normalmente la acilación se realiza en un disolvente
orgánico convencional como tetrahidrofurano, dioxano, cloru-
ro de metileno, cloroformo, piridina o tolueno. Si se emplea
un disolvente no básico, entonces debe haber presente duran-
te la reacción un aceptor de ácido tal como piridina, trietil-
amina o similares.

15 Normalmente la reacción de acilación se lleva a cabo a
una temperatura no extrema, por ejemplo de -10 a 100°C y
más habitualmente alrededor de $0-25^\circ\text{C}$. Con frecuencia es
muy conveniente efectuar la reacción a la temperatura ambiente.

20 Si el compuesto de fórmula (V) es una mezcla de isóme-
ros, entonces el compuesto de fórmula (II) preparado por es-
te procedimiento es producido normalmente en forma de mezcla
de isómeros. Análogamente, si el compuesto de fórmula (V)
empleado se encuentra en forma de isómero ópticamente puro,
tal como el isómero S, entonces el compuesto de fórmula (II)
producido por este procedimiento también se encontrará en
forma de isómero ópticamente puro, tal como el isómero S.

25 Los nuevos isómeros S de fórmula (V) son intermediarios
útiles y como tales forman parte de esta invención. Más ade-
cuadamente, estos isómeros S de los compuestos de fórmula (V)
son aquellos cuya línea de puntos no representa un doble
enlace.

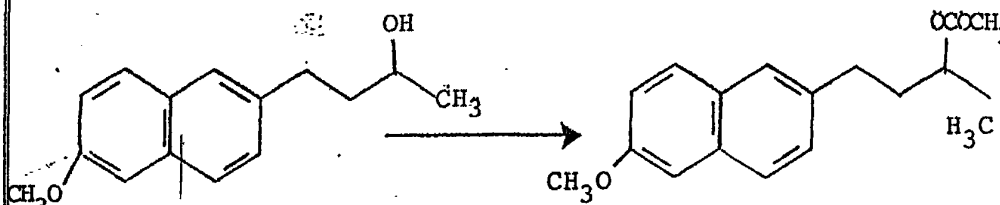
30

1

EJEMPLO 1

2-Acetoxi-4-(6-metoxi-2-naftil)butano

5



10

A una solución de 1,5 g (0,005 moles) de 4-(6-metoxi-2-naftil)butan-2-ol en piridina seca se añaden gota a gota 1,4 g (0,02 moles) de cloruro de acetilo a 0°C. Solidifica la solución resultante, se agrega un poco de benceno seco y la solución se agita durante toda la noche.

Se vierte la solución en agua y se extrae con benceno, se seca y evapora.

15

El aceite resultante se pasa por una columna de alúmina y se eluye con éter de petróleo (60-80°), obteniéndose el compuesto acetilado puro con un rendimiento de alrededor del 85 %, en forma de aceite incoloro.

20

Análisis para C₁₇H₂₀O₃:

Calculado : C, 74,97; H, 7,40

Encontrado: C, 74,97; H, 7,43.

El butanol se prepara como sigue:

25

A una solución agitada de 5 g de 4-(6'-metoxi-2'-naftil)butan-2-ona en 500 ml de etanol a 5°C se añade poco a poco 1 g de borohidruro sódico. Al cabo de 3 horas más a la temperatura ambiente, la mezcla se trata cuidadosamente con solución acuosa de cloruro amónico, se concentra y se extrae varias veces con éter dietílico. El extracto orgánico se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra para dar 4,7 g de 4-(6-metoxi-2-naftil)butan-2-ol, p.f. 94-95°C.

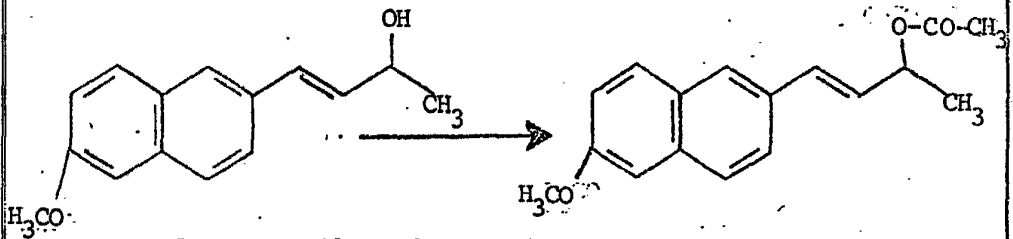
30

Se ha demostrado que el 2-acetoxi-4-(6-metoxi-2-naftil)

1 butano es activo sobre el modelo de caragenina en la rata
a 45 mg/kg por vía oral y activo en el ensayo de la bola de
algodón en la rata a 50 mg/kg por vía oral, indicando que
el compuesto presenta buena actividad anti-inflamatoria. No
5 se ha observado irritación gástrica a dosis de hasta 100 mg/
kg por vía oral y durante la experimentación no se observó
ninguna muerte en los animales de ensayo.

EJEMPLO 2

2-Acetoxi-4-(6-metoxi-2-naftil)but-3-eno

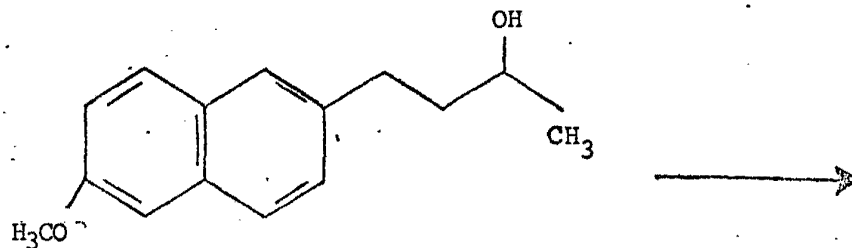


15 De forma similar al Ejemplo 1, por reducción de 4-(6-
metoxi-2-naftil)but-3-en-2-ona con borohidruro sódico en eta-
nol se obtiene 4-(6-metoxi-2-naftil)but-3-en-2-ol, p.f. 123-
125°C, que es acetilado como en el Ejemplo 1 para dar 2-ace-
toxi-4-(6-metoxi-2-naftil)but-3-eno, p.f. 78-80°C.

20 Se ha hallado que el compuesto anterior es activo en
el ensayo de la bola de algodón en la rata a 50 mg/kg.

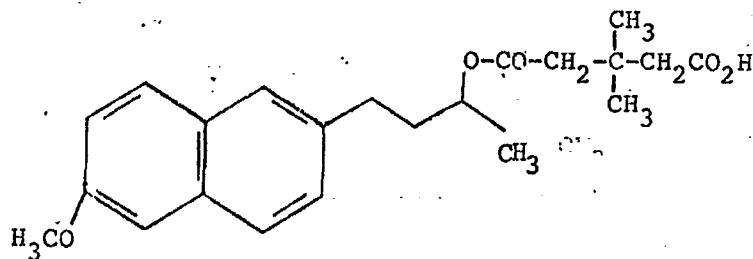
EJEMPLO 3

Hidrógeno-3,3-dimetilglutarato de 2-hidroxi-4-(6-metoxi-2-
naftil)butano



30

1



5

Se calienta a reflujo durante 48 horas una mezcla de 2,3 g (0,01 moles) de 2-hidroxi-4-(6-metoxi-2-naftil)butano, 1,56 g (0,011 moles) de anhídrido 3,3-dimetilglutárico, 3 ml de piridina y 50 ml de tolueno. Se concentra la solución resultante, se reparte en éter y agua y la capa orgánica se extrae con solución acuosa diluída de hidróxido sódico. Estos extractos se lavan con éter y se acidulan con ácido clorhídrico diluído. El sólido que precipita se recoge por filtración y se recristaliza en cloroformo/hexano para dar el hidrógeno-3,3-dimetilglutarato de 2-hidroxi-4-(6'-metoxi-2'-naftil)butano, p.f. 85-86° (2 g).

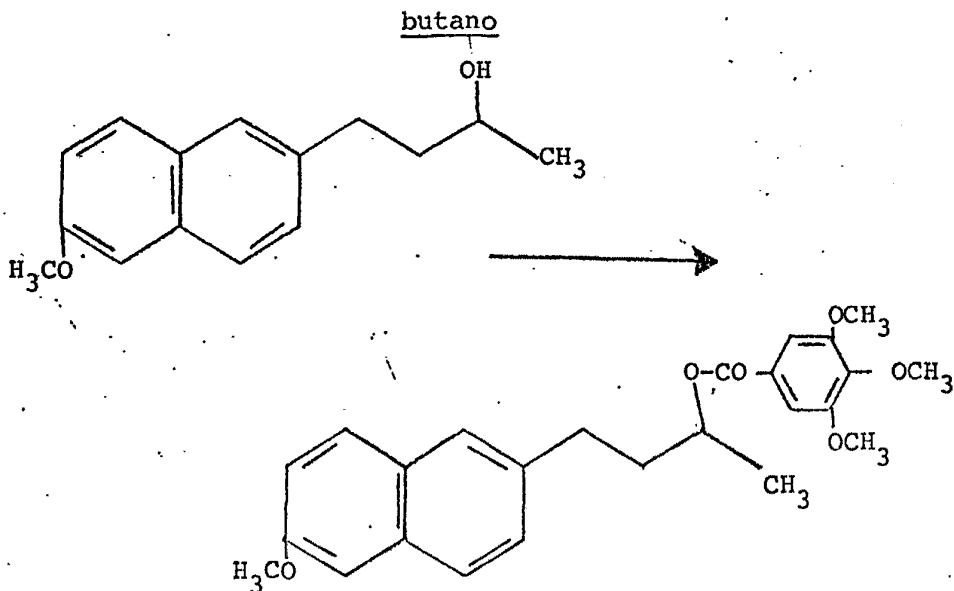
10

15

EJEMPLO 4

3,4,5-Trimetoxibenzoato de 2-hidroxi-4-(6-metoxi-2-naftil)-

20



25

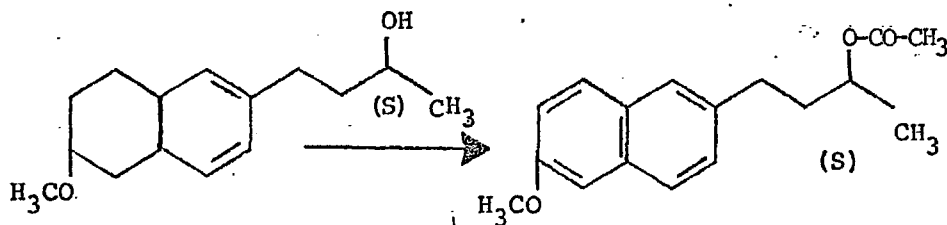
30

A una mezcla agitada de 1,15 g (0,005 moles) de 2-hidroxi-4-(6-metoxi-2-naftil)butano en 45 ml de tolueno conte-

1 niendo 3 ml de piridina seca se añade cloruro de 3,4,5-trime
toxicbenzoilo, preparado a partir de 1,06 g (0,005 moles) del
ácido correspondiente y 1 ml de cloruro de oxalilo. Después
5 de permanecer en reposo durante 48 horas a la temperatura
ambiente, la mezcla resultante se vierte sobre agua y se ex-
trae con éter. El extracto orgánico se lava dos veces con agua,
se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El aceite crudo
se cromatografía sobre 100 g de alúmina utilizando hexano
10 etéreo al 10 % como eluyente para dar el 3,4,5-trimetoxiben-
zoato de 2-hidroxi-4-(6-metoxi-2-naftil)butano en forma de
aceite amarillo pálido.

EJEMPLO 5

S-2-Acetoxi-4-(6-metoxi-2-naftil)butano



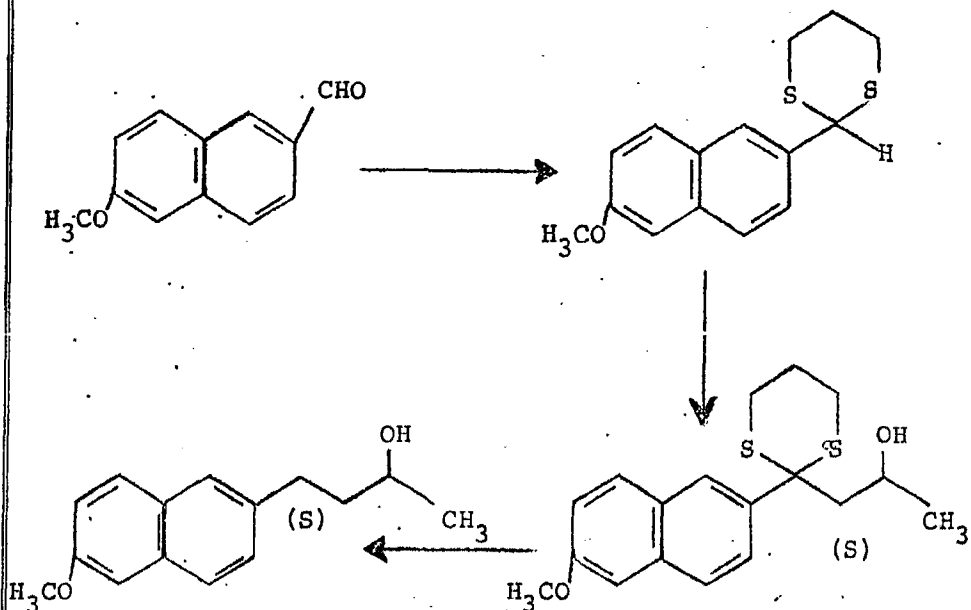
Este se prepara de forma similar a la descrita en el
Ejemplo 1, utilizando S(+)-4-(6-metoxi-2-naftil)butan-2-ol
como material de partida.

25 El aceite incoloro, que se obtiene por cromatografía
como antes, solidifica al permanecer en reposo. Por recrista-
lización de este sólido se obtiene S(-)-2-acetoxi-4-(6-meto-
xi-2-naftil)butano, p.f. 41-43°; $\alpha_D^{20,0} = -16,2$ (cloroformo).

El compuesto anterior es activo en el ensayo con carage-
nina en la rata a 45 mg/kg por vía oral.

EJEMPLO 6

S(+)-2-Hidroxi-4-(6-metoxi-2-naftil)butano



A una mezcla agitada de 9,3 g (0,05 moles) de 6-metoxi-2-naftaldehído y 5,1 ml (0,05 moles) de 1,3-propanoditíol en 50 ml de cloruro de metileno se agrega HCl gaseoso seco hasta que la solución se satura.

Se continúa agitando durante una hora más y la suspensión resultante se reparte en agua y cloruro de metileno. La capa orgánica se lava sucesivamente con agua, solución 1N de hidróxido potásico y agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Por recristalización del sólido resultante en metanol se obtiene 2-(6-metoxi-2-naftil)-1,3-ditiano en forma de agujas incoloras, p.f. 190° (11,7 g, 95 %).

A una solución de 9,3 g (0,038 moles) de este último compuesto en 250 ml de tetrahidrofurano a -40° se añaden gota a gota 25,2 ml de butil-litio etéreo 1,6M (0,038 moles), seguidos de 2,67 ml (0,038 moles) de óxido de S(-)-propileno y la solución resultante se deja durante la noche a la

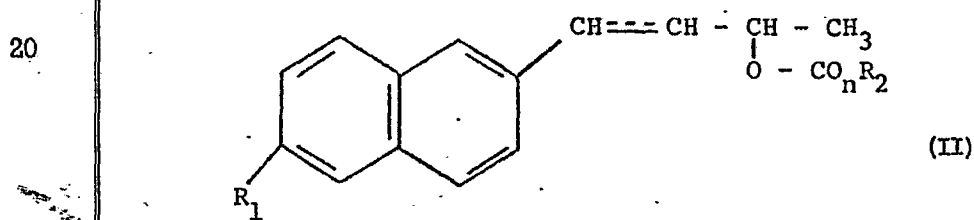
1 temperatura ambiente. Después de acidular con ácido clorhídrico diluido, se concentra la mezcla y se extrae con cloroformo. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra para dar 2-(6-metoxi-2-naftil)-2-hidroxi-1,3-ditiano con un rendimiento cuantitativo en
5 crudo.

Este ditiano crudo se somete a reflujo durante 3 horas con 200 g de níquel Raney en 500 ml de etanol. Después de filtrar a través de Kieselguhr y concentrar, el producto
10 crudo (7,3 g) se cromatografía sobre 400 g de alúmina empleando cloroformo. Por recristalización del sólido resultante en éter se obtiene S(+)-2-hidroxi-4-(6-metoxi-2-naftil)butano, p.f. 94-95°; $\alpha_D^{26,2} = 12,04^\circ$ (cloroformo).

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

REIVINDICACIONES

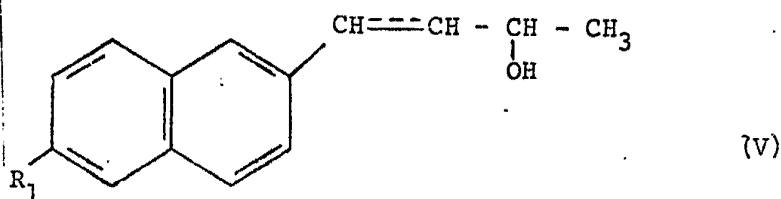
1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de naftilo de fórmula (II):



25 donde R_1 es un átomo de cloro o bromo o un grupo metoxi, metiltio o alquilo C_{1-4} ; R_2 es un grupo tal que R_2CO_2H es un ácido farmacéuticamente aceptable de hasta 12 átomos de carbono; n es 1 o 2 y la línea de puntos representa un doble enlace opcionalmente presente; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):

30

1



5

donde R_1 y la línea de puntos son los definidos en relación con la fórmula (II), con un compuesto de fórmula (VI):

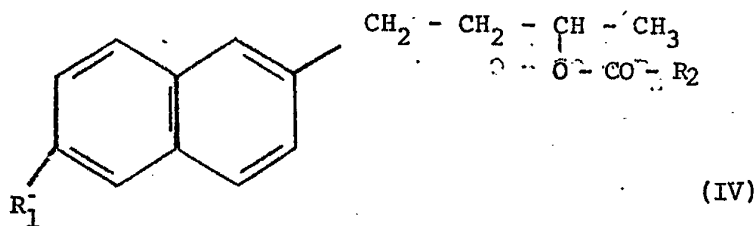


o un derivado acilante reactivo del mismo, donde R_2 y n son los definidos en relación con la fórmula (II).

10

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (II) producido responde a la fórmula (IV):

15



donde R_1 es un grupo metoxi y R_2 es el definido en la Reivindicación 1.

20

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o 2, donde R_2 es un grupo metilo, etilo, fenilo, 2-acetoxifenilo o 3,4,5-trimetoxifenilo.

25

4. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, donde el compuesto de fórmula (V) presenta la configuración S en el centro quiral en C-2.

5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde el agente acilante es el cloruro de ácido.

6. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde el agente acilante es el producto de

30

1 reacción del compuesto de fórmula (VI) y dicitclohexilcarbo-
diimida.

5 7. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS
DE NAFTILO.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de catorce páginas
mecanografiadas.

Madrid, 13 de Mayo de 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.P.



15

20

25

30

