



Núm. 349.061

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: SYNTEX CORPORATION

Residencia: Apartado Postal 7386, PANAMA, PANAMA.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE DERIVADOS DE ACIDO 2-NAFTILACETICO"

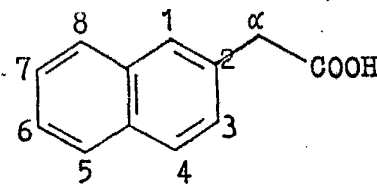
Prioridad: de las solicitudes de patentes estadou  
nidenses núm. 608.997 del 13 de enero  
de 1.967 y núm. 694.771 del 7 de diciem  
bre de 1.967.

gc.-



1 Este invento se refiere a nuevas composiciones  
útiles como agentes anti-inflamatorios, analgésicos,  
antipiréticos y antipruríticos. También se refiere a  
nuevos métodos de tratamiento de las condiciones caracte-  
5 rizadas por inflamación, dolor, pirexia y prurito.  
Se refiere además a nuevos compuestos que presentan es-  
ta utilidad y a los métodos para su preparación, así  
como a ciertos productos intermedios nuevos de los mis-  
mos.

10 Estos compuestos son derivados del ácido 2-naftil-  
acético, un compuesto que puede ser representado por la  
fórmula:



15 Los números arábigos y el símbolo  $\alpha$  indican las  
posiciones empleadas aquí en la nomenclatura de los de-  
rivados del ácido 2-naftilacético.

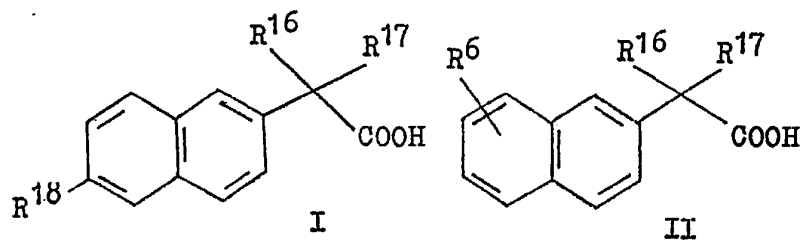
20 Este invento se refiere más especialmente a un  
método de tratamiento de la inflamación, dolor, pire-  
xia y prurito, así como de las condiciones asociadas  
con los mismos, mediante la administración de una can-  
tidad efectiva de un derivado de ácido 2-naftilacético  
como los definidos más adelante o los correspondientes  
25 amida, éster, ácido hidroxámico o sales de adición de



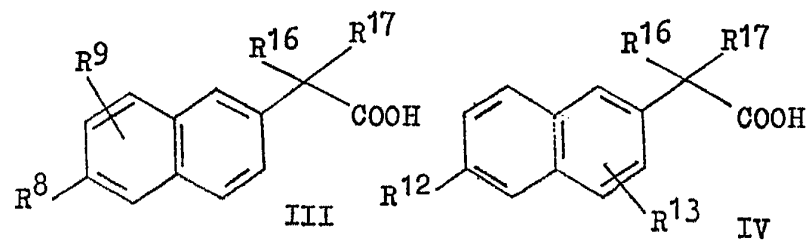
1 los mismos, cuyas sales derivan de bases no tóxicas y  
farmacéuticamente aceptables.

Estos útiles derivados del ácido 2-naftilacético  
pueden ser representados por las fórmulas siguientes:

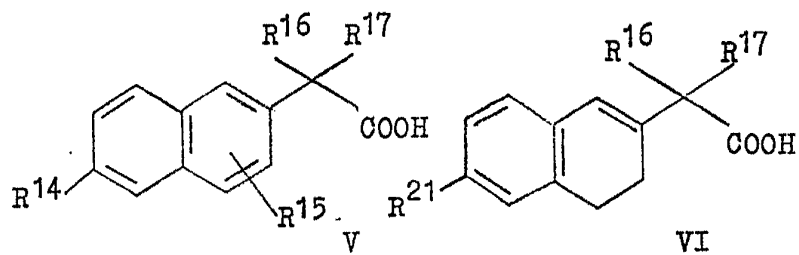
5



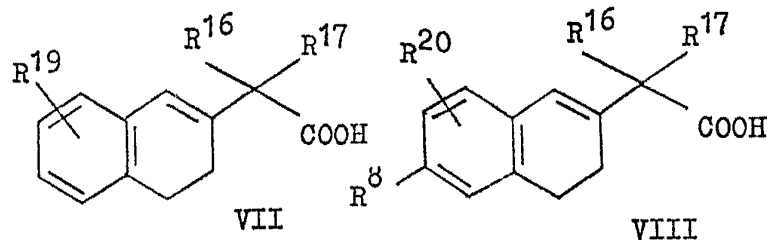
10



15



20



25



1 donde cada uno de los radicales  $R^6$  (en las posiciones 1, 4, 7 u 8) y  $R^{19}$  (en las posiciones 1, 7 u 8) es alquilo, trifluormetilo, flúor, cloro, hidroxilo, éster hidrolizable convencional, oxiéter o tioéter;

5  $R^8$  es alquilo, flúor, cloro, hidroxilo, éster hidrolizable convencional, oxiéter o tioéter;

cada uno de los radicales  $R^9$  (en las posiciones 1, 4, 7 u 8) y  $R^{20}$  (en las posiciones 1, 7 u 8) es alquilo, flúor, cloro, hidroxilo, éster hidrolizable convencional, oxiéter o tioéter, con la condición de que cuando  $R^8$  es hidroxilo, oxiéter o tioéter,  $R^9$  o  $R^{20}$  es un grupo idéntico o alquilo, flúor, cloro o éster hidrolizable convencional; y también con la condición de que cuando  $R^9$  o  $R^{20}$  es hidroxilo, oxiéter o tioéter,  $R^8$  es el grupo idéntico o alquilo, flúor, cloro o éster hidrolizable convencional;

cada uno de los radicales  $R^{12}$  y  $R^{15}$  (en las posiciones 1 o 4) es hidroxilo, oxiéter o tioéter;

20 cada uno de los radicales  $R^{13}$  (en las posiciones 1 o 4) y  $R^{14}$  es alcoxilo o alquiltio, con la condición de que cuando  $R^{12}$  o  $R^{15}$  es alcoxilo o alquiltio,  $R^{13}$  o  $R^{14}$  respectivamente es un grupo alcoxilo o alquiltio diferente;

25 uno de los radicales  $R^{16}$  y  $R^{17}$  es hidrógeno, siendo el hidrógeno, metilo, etilo, difluormetilo, flúor o



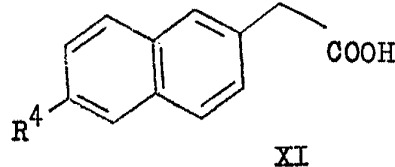
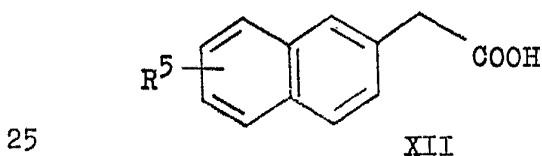
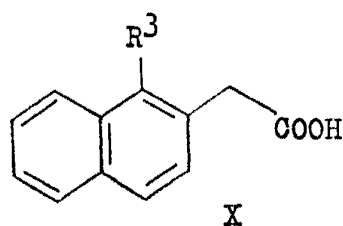
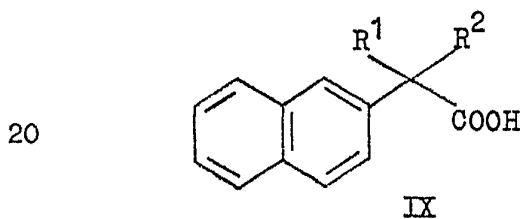
1 cloro; o  
R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> tomados juntos son alquilideno, halometileno o etileno;

5 R<sup>18</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, trifluorometilo, hidroximetilo, alcoximetilo, vinilo, etinilo, flúor, cloro, hidroxilo, éster hidrolizable convencional, oxiéter, tioéter, formilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, acetilo, ciano o arilo;

10 R<sup>21</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, trifluorometilo, flúor, cloro, hidroxilo, éster hidrolizable convencional, oxiéter, tioéter o arilo; y

las correspondientes amidas, ésteres, ácidos hidroxámicos y sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Las diversas clases de los nuevos derivados del ácido naftilacético de fórmulas I-VIII incluyen los que responden a las fórmulas siguientes:







1 4, 7 u 8) y  $R^6$  (en las posiciones 1, 4, 7 u 8) es al-  
quilo, trifluormetilo, flúor, cloro, hidroxilo, éster  
hidrolizable convencional, oxiéter o tioéter; con la  
condición de que  $R^5$  (cuando se encuentra en la posi-  
5 ción 7) es distinto de alquilo;

$R^7$  es alquilo, cicloalquilo, hidroximetilo, al-  
coximetilo, trifluormetilo, vinilo, etinilo, flúor,  
cloro, hidroxilo, éster hidrolizable convencional,  
oxiéter, tioéter, formilo, carboxilo, alcoxicarboni-  
10 lo, acetilo, ciano o arilo;

cada uno de los radicales  $R^8$  y  $R^9$  (en las posi-  
ciones 1, 4, 7 u 8) es alquilo, flúor, cloro, hidroxí-  
lo, éster hidrolizable convencional, oxiéter o tioéter;  
con la condición de que cuando uno de los radicales  
15  $R^8$  o  $R^9$  es hidroxilo, oxiéter o tioéter, el otro es un  
grupo idéntico o alquilo, flúor, cloro o éster hidro-  
lizable convencional;

uno de los radicales  $R^{10}$  y  $R^{11}$  es hidrógeno,  
siendo el otro metilo, etilo, difluormetilo, flúor o  
20 cloro; o

$R^{10}$  y  $R^{11}$  reunidos son alquilideno, halometile-  
no o etileno; con la condición de que cuando uno de los  
radicales  $R^{10}$  o  $R^{11}$  es metilo o etilo,  $R^6$  (cuando está  
en la posición 1 o 7) es distinto de alquilo; y

25 los correspondientes amidas, ésteres, ácidos hi-



1 xámicos y sales de adición de los mismos farmacéutica-  
mente aceptables.

Por los términos que define un grupo "alquilo"  
se entiende los grupos hidrocarbonados de cadena lineal  
5 o ramificada, de peso molecular más bajo, de 6 átomos  
de carbono o menos, tales como metilo, etilo, propilo,  
isopropilo, butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y simi-  
lares. Por el término "cicloalquilo" se entiende los  
grupos hidrocarbonados cíclicos de 3 a 7 átomos de carbo-  
10 no, tales como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo  
y similares.

Por el término "alcoxilo" se entiende un grupo  
éter de cadena lineal o ramificada, de 6 átomos de car-  
bono o menos, tales como metoxi, etoxi, 2-propoxi, bu-  
15 toxi, 3-pentoxi y similares.

Por los términos que define un agrupamiento "alco-  
ximetiloxi" se entiende los grupos metiléter sustitui-  
dos con un grupo alcoxi; son grupos alcoximetiloxi tí-  
picos el metoximetiloxi, etoximetiloxi, isopropoximetil-  
20 oxi y similares.

Por el término "alquiltio" se entienden los grupos  
tioéter hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada,  
de 6 o menos átomos de carbono, tales como metiltio, etil-  
tio, propiltio, 2-propiltio, 2-butiltio, pentiltio, 3-  
25 hexiltio y similares.



1 El término "alquiltiometiloxi" en el sentido uti-  
lizado aquí se refiere a los grupos metiléter sustitui-  
dos con un grupo alquiltio; son grupos alquiltiometil-  
oxi típicos el metiltiometiloxi, 2-propiltiometiloxi,  
5 pentiltiometiloxi y similares.

El término "alquiltiometiltio" en el sentido uti-  
lizado aquí se refiere a grupos metiltioéter sustitui-  
dos con un grupo alquiltio, que incluyen metiltiometiltio,  
etiltiometiltio y similares.

10 Por los términos que definen una agrupación "alco-  
ximetiltio" se entienden los grupos metiltioéter susti-  
tuídos con un grupo alcoxi, tales como metoximetiltio,  
etoximetiltio, 2-propoximetiltio y similares.

15 Por el término "arilo" se entienden los derivados  
fenílicos sin sustituir y p-monosustituídos, tales como  
fenilo, p-toluido, p-fluorfenilo, p-clorofenilo, p-hidro-  
xifenilo, p-metoxifenilo, p-etilfenilo y similares.

20 Por el término "halometileno" se entienden grupos  
monohalo- o dihalometileno en los que el halógeno es  
flúor o cloro. Los halometilenos preferidos son el fluor-  
metileno, difluormetileno, fluorclorometileno y clorome-  
tileno.

25 El término "éster hidrolizable convencional" en el  
sentido utilizado aquí se refiere a los grupos éster hi-  
drolizables empleados habitualmente en la técnica, pre-



1 feriblemente los derivados de los ácidos carboxílicos  
hidrocarbonados o sus sales. El término "ácidos carbo-  
xílicos hidrocarbonados" se refiere a los sustituidos,  
y sin sustituir. Estos ácidos pueden estar completamen-  
5 te saturados o presentar grados variables de insatura-  
ción (incluida la aromática), pueden ser de cadena lí-  
neal, de cadena ramificada o de estructura cíclica y,  
de preferencia, contienen de 1 a 12 átomos de carbono.  
Además, pueden estar sustituidos con grupos funcionales,  
10 por ejemplo hidroxilo, alcoxilo de hasta 6 átomos de car-  
bono, aciloxi de hasta 12 átomos de carbono, nitro, ami-  
no, halógeno y similares, unidos al esqueleto de la ca-  
dena hidrocarbonada. Los ésteres hidrolizables conven-  
cionales típicos incluidos por lo tanto dentro de los lí-  
15 mites del término y del presente invento son acetato, pro-  
pionato, butirato, valerato, caproato, enantato, capila-  
to, pelargonato, acrilato, undecenoato, fenoxiacetato,  
benzoato, fenilacetato, difenilacetato, dietilacetato,  
trimetilacetato, terc-butilacetato, trimetilhexanoato,  
20 metilneopentilacetato, ciclohexilacetato, ciclopentilpro-  
pionato, adamantato, glicolato, metoxiacetato, hemisuc-  
cinato, hemiadipato, hemi- $\beta$ , $\beta$ -dimetilglutarato, acetoxi-  
acetato, 2-cloro-4-nitrobenzoato, aminoacetato, dietil-  
aminoacetato, piperidinoacetato,  $\beta$ -cloropropionato, tri-  
25 cloroacetato,  $\beta$ -clorobutirato y similares.



1           El término "oxiéter" en el sentido utilizado aquí  
se refiere a los grupos éter habitualmente empleados en  
la técnica, preferiblemente los derivados de los hidro-  
carburos aromáticos, de cadena normal y de cadena rami-  
5           ficada y los oxohidrocarburos heterocíclicos. El térmi-  
no "hidrocarburo" define a los hidrocarburos saturados  
y no saturados. Los denominados hidrocarburos pueden es-  
tar sustituidos optativamente con grupos como hidroxilo,  
alcoxilo, halógeno, alquiltio y similares. De preferen-  
10           cia los hidrocarburos contienen de 1 a 12 átomos de car-  
bono. Por lo tanto, los oxiéteres típicos son alcoxilo,  
difluormetoxi, alcoximetiloxi, alquiltiometiloxi, tetra-  
hidrofuran-2'-iloxi, tetrahidropiran-2'-iloxi, y 4'-al-  
coxitetrahidropiran-4'-iloxi.

15           El término "tioéter" en el sentido utilizado aquí  
se refiere a los grupos éter habitualmente empleados en  
la técnica, preferiblemente los derivados de los hidro-  
carburos de cadena normal, cadena ramificada, cíclicos  
y aromáticos. El término "hidrocarburo" define los hidro-  
20           carburos sustituidos y no sustituidos. Estos hidrocarburo-  
ros están optativamente sustituidos con grupos tales co-  
mo hidroxilo, alcoxilo, alquiltio, halógeno y similares.  
Preferiblemente los hidrocarburos contienen de 1 a 12  
átomos de carbono. Por lo tanto los tioéteres típicos son  
25           alquiltio, difluormetiltio, alcoximetiltio, alquiltiome-



1 tiltio y similares.

También están incluidos dentro de los límites del presente invento los correspondientes amidas, ésteres, ácidos hidroxámicos y sales de adición de estos ácidos  
5 2-naftilacéticos.

En la realización preferida de este invento, las amidas, ésteres, ácidos hidroxámicos o sales de adición de estos derivados de ácido 2-naftilacético son los derivados preferidos cuando los derivados de ácido 2-naftilacético están sustituidos con tetrahidrofuran-2'-iloxi, tetrahidropirán-2'-iloxi, 4'-alcoxitetrahidropirán-4'-iloxi, alquilmetilendioxo, alquiltiometiloxi, alcoximetiltio o alquiltiometiltio.  
10

Las amidas de estos nuevos compuestos derivan de las bases convencionales, tales como amoníaco, metilamina, etilamina, metiletilamina, dimetilamina, dietilamina, pirrolidina, peperidina, piperazina, N-etilpiperazina, morfolina, di(metoximetil)amina, isopropilamina, anilina, N-metil-N-ciclopentilamina y similares. Las amidas se preparan por los métodos habituales conocidos, por ejemplo tratando el derivado del ácido naftilacético con cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo y similares y después tratando el cloruro de ácido resultante del derivado del ácido naftilacético con un exceso de  
20 amoníaco o de amina.  
25



1            Los ésteres también se preparan por las técnicas  
habituales, por ejemplo preparando el cloruro de ácido  
del derivado del ácido 2-naftilacético y después hacien  
do reaccionar el cloruro de ácido con un alcohol, como  
5            metanol, etanol y similares; o tratando el derivado del  
ácido 2-naftilacético con un diazoalcano, por ejemplo  
diazometano, diazoetano y similares; o con un alcohol  
de 1 a 12 átomos de carbono, por ejemplo metanol, eta-  
nol, butanol o 3-pentanol, en presencia de un cataliza-  
10            dor ácido como trifluoruro de boro, ácido p-toluensul-  
fónico o similares.

            Los derivados de ácido hidroxámico se preparan  
tratando los derivados de los ésteres del ácido 2-naft-  
tilacético con hidroxilamina (generalmente en forma de  
15            sal de hidrocioruro) en presencia de una base, tal co-  
mo metóxido sódico, en un disólvente alcohólico, como  
metanol, etanol y similares.

            Las sales de adición se preparan mediante las  
técnicas habituales a partir de bases no tóxicas y  
20            farmacéuticamente aceptables, que comprenden las sales  
de metales como sodio, potasio, calcio, aluminio y si-  
milares, así como las sales orgánicas de aminas, como  
la trietilamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilamino-  
etanol, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaí-  
25            na, N-etilpiperidina, hidrabamina y similares.



1           Entre los compuestos de fórmulas I-VIII de este  
invento (definidos anteriormente), los derivados pre-  
feridos son aquéllos en los que cada uno de los ra-  
dicales  $R^6$  (en las posiciones 1, 4, 7 u 8) y  $R^{19}$   
5 (en las posiciones 1, 7 u 8) es flúor, cloro, metilo,  
etilo, isopropilo, metoxi, metoximetiloxi, difluor-  
metoxi, 4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi, metiltio,  
difluormetiltio o metoximetiltio;

          cada uno de los radicales  $R^8$ ,  $R^9$  (en las posi-  
10 ciones 1, 4, 7 u 8) y  $R^{20}$  (en las posiciones 1, 7 u 8)  
es flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, metoxi,  
metoximetiloxi, difluormetoxi, 4'-metoxitetrahidropi-  
ran-4'-iloxi, metiltio, difluormetiltio o metoximetil-  
tío; con la condición de que cuando uno de los radi-  
15 cales  $R^8$  y  $R^9$  o uno de los radicales  $R^8$  y  $R^{20}$  es hi-  
droxilo, oxiéter o tioéter, el otro es un grupo idénti-  
co o metilo, etilo, isopropilo, flúor o cloro;

          cada uno de los radicales  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  (en las posi-  
20 ciones 1 o 4),  $R^{14}$  y  $R^{15}$  (en las posiciones 1 o 4) es  
metoxi, difluormetoxi, metoximetiloxi, 4'-metoxitetra-  
hidropiran-4'-iloxi, metiltio, difluormetiltio o meto-  
ximetiltio; con la condición de que  $R^{13}$  o  $R^{14}$  sea un  
sustituyente distinto de  $R^{12}$  o  $R^{15}$  respectivamente;

          uno de los radicales  $R^{16}$  y  $R^{17}$  es hidrógeno,  
25 siendo el otro hidrógeno, metilo o difluormetilo; o



1             $R^{16}$  y  $R^{17}$  reunidos son metileno o difluormetileno;  
              $R^{18}$  es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, ciclo  
propilo, trifluormetilo, vinilo, etinilo, flúor, cloro,  
metoxi, metoximetiloxi, difluormetoxi, 4'-metoxitetrahi-  
5            dropiran-4'-iloxi, metiltio, metoximetiltio o difluorme-  
             tiltio;  
              $R^{21}$  es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, ciclo-  
propilo, trifluormetilo, metoxi, metoximetiloxi, difluor-  
metoxi, 4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi, metiltio, me-  
10            toximetiltio o difluormetiltio; y  
             los correspondientes amidas, ésteres, ácidos hidro-  
xámicos y sales de adición de los mismos.  
             Cuando uno de los radicales  $R^1$  y  $R^2$  o  $R^{10}$  y  $R^{11}$  o  
 $R^{16}$  y  $R^{17}$  es metilo, etilo, difluormetilo, flúor o cloro,  
15            los presentes derivados de ácido 2-naftilacético tienen  
             1 átomo de carbono asimétrico, el átomo de carbono  $\alpha$  de  
la porción ácido acético. Por consiguiente, estos compues-  
tos pueden existir como enantiomorfos. Todos y cada uno  
de los isómeros ópticos de estos derivados de ácido 2-naf-  
20            tilacético están incluidos dentro del presente invento.  
             En algunos casos, un enantiomorfo presenta una actividad  
anti-inflamatoria, analgésica, antipirética y antiprurí-  
tica mayor que el otro.  
             Los presentes derivados de ácido 2-naftilacético  
25            que existen en formas enantiomorfas pueden ser administra-



1            dos como mezclas de enantiomorfos o como enantiomor-  
fos resueltos.

5            Los isómeros ópticos pueden ser resueltos por me-  
dios convencionales, tales como la degradación biológi-  
ca selectiva; o mediante la preparación de sales diestereo-  
isómeras de los derivados de ácido 2-naftilacético con un  
10            alcaloide, como la cinconidina y la separación de los di-  
estereoisómeros por cristalización fraccionada. Las sales  
de los diestereoisómeros separados se descomponen con áci-  
dos para dar los respectivos isómeros ópticos de los de-  
rivados del ácido 2-naftilacético.

15            Los compuestos anteriores son de un gran valor te-  
rapéutico en el tratamiento de diversos estados inflama-  
torios, tales como de la piel, ojos, tracto respiratorio,  
huesos y órganos internos, dermatitis de contacto, reac-  
ciones alérgicas y artritis reumática. En aquellos casos  
20            en los que las condiciones anteriores producen dolor,  
pirexia y prurito, unidos a la inflamación, estos com-  
puestos son útiles para aliviar estas condiciones asocia-  
das así como el estado principal. Los presentes compues-  
tos son además, sin embargo, útiles en el tratamiento del  
dolor, de la pirexia, del prurito y de otros síndromes de  
los mismos per se , tales como los derivados de la frac-  
tura de huesos, dolores de muelas, infecciones bacteria-  
25            nas y viriásicas, contacto con materiales ponzoñosos, neu-



1969

1       ralgias, neuritis, laceraciones, contusiones, abrasio-  
nes y similares.

      La forma preferida de administración oral supone  
el uso de un régimen conveniente de dosis diarias que  
5       puede ser ajustado de acuerdo con el grado de aflicción.  
      Generalmente se emplea una dosis diaria comprendida en-  
tre 0,1 mg y 20 mg del compuesto activo por kilogramo de  
peso del organismo. La mayoría de las condiciones res-  
ponden al tratamiento que comprende una dosis del orden  
10       de 1 mg a 5 mg por kilogramo de peso de organismo y por  
día. Para esta administración oral, se prepara una com-  
posición no tóxica y farmacéuticamente aceptable por in-  
corporación de cualquiera de los excipientes normalmente  
empleados. Estas composiciones adoptan la forma de solu-  
15       ciones, suspensiones, tabletas, píldoras, cápsulas, pol-  
vos, formulaciones de acción retardada y similares.

      Además, estos compuestos pueden ser administrados  
en combinación con otros agentes medicinales, lo que de-  
pende del estado específico que se esté tratando.

20       Así, por ejemplo, la medida de la actividad anti-  
inflamatoria por el método de la prueba del edema indu-  
cido por la carrageenina de Winter et al., Proceedings  
of the Society for Experimental Biology and Medicine III,  
544 (1962), demuestra que el ácido 6-etil-2-naftilacéti-  
25       co y el ácido 6-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacético tienen



1 una actividad, respectivamente, tres veces y más de seis  
veces mayor que la de la fenilbutazona. Unas pruebas nor  
malizadas similares para medir las actividades analgési-  
ca y antipirética indican que el ácido 6-metoxi-2-naftil-  
5  $\alpha$ -metilacético tiene una actividad tres veces y siete ve-  
ces superior a la de la aspirina en estas dos categorías  
respectivas.

( Los citados compuestos del presente invento pueden  
ser preparados fácilmente a partir de compuestos de par-  
tida conocidos.

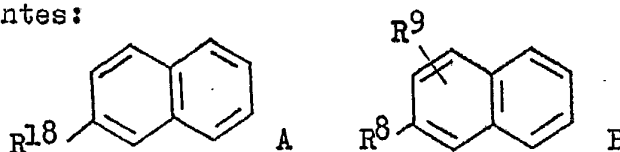
10

Uno de los métodos de preparación consiste en la  
reacción de un naftaleno sustituido o sin sustituir con  
cloruro de acetilo en nitrobencono, en presencia de apro-  
ximadamente tres equivalentes en moles de cloruro de alu-  
minio, para dar el correspondiente derivado de 2-acetil-  
15 naftaleno. El derivado resultante se calienta con morfo-  
lina en presencia de azufre a 150°C; el producto resultan-  
te se calienta a reflujo con ácido clorhídrico concentra-  
do dando el correspondiente derivado del ácido 2-naftil-  
20 acético.

20

Los naftalenos que son utilizados en el procedi-  
miento anterior pueden ser ilustrados por las fórmulas  
siguientes:

25





1 donde  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{18}$  son los definidos anteriormente.

Los naftalenos de fórmulas A y B son conocidos en la técnica. Además, pueden ser preparados por medios convencionales. Por ejemplo, se trata 1,2-dimetoxibenceno con anhídrido succínico y cloruro de aluminio en un disolvente hidrocarbonado para dar ácido 4-(3',4'-dimetoxifenil)-4-oxobutanoico. Este último se reduce por tratamiento con borohidruro sódico, se hidrogenoliza tratando con catalizador de paladio en carbón e hidrógeno para dar ácido 4-(3',4'-dimetoxifenil)butanoico. Se prepara el cloruro de ácido correspondiente por ejemplo tratando con cloruro de tionilo y este cloruro de ácido se trata con cloruro de aluminio para formar 6,7-dimetoxi-1-tetralona. La tetralona se reduce y se hidrogenoliza por los medios antes descritos para dar 6,7-dimetoxitetralina que se deshidrogena tratándola con catalizador de paladio en carbón para dar 2,3-dimetoxinaftaleno. Utilizando en el procedimiento descrito 1-metil-3-flúorbenceno, se preparan 6-metil-8-fluor-4-tetralona y 6-fluor-8-metil-4-tetralona (como productos intermedios) y 1-metil-3-fluornaftaleno y 1-fluor-3-metilnaftaleno. La mezcla de naftalenos se separa por los métodos habituales, tales como destilación a vacío.

Los naftalenos sustituidos con radicales 2-alquilo, 2-cicloalquilo o 2-arilo y los naftalenos de fórmula A



1 en los que R<sup>18</sup> es alquilo o arilo, pueden prepararse a  
partir de 2-tetralona tratando esta última con un equi-  
valente de bromuro de alquilmagnesio, cicloalquilmagnesio  
o arilmagnesio en un éter, para obtener los correspon-  
5 dientes 2-alquil-, 2-cicloalquil- o 2-aril-3,4-dihidro-  
naftalenos que se deshidrogenan calentando con cataliza-  
dor de paladio en carbón para dar los correspondientes  
2-alquil-, 2-cicloalquil- o 2-aril-naftalenos.

Los 2-vinilnaftalenos se preparan calentando a re-  
10 flujo 2-etilnaftalenos con un equivalente en moles de  
N-bromosuccinimida en un disolvente halohidrocarbonado,  
tal como cloroformo, cloruro de metileno, dicloroetano,  
tetracloruro de carbono, 1,4-diclorobutano, clorobenceno,  
cloroetano, clorociclohexano, diclorobenceno y similares,  
15 a la luz y en presencia de cantidades traza de peróxido,  
tal como peróxido de benzoílo, peróxido de terc-butilo,  
ácido peroxiacético y similares, para dar el 2-( $\alpha$ -bromo-  
etil)naftaleno correspondiente. Este último se trata con  
carbonato de litio en dimetilformamida para separar bro-  
20 muro de hidrógeno y formar 2-vinilnaftaleno.

El 2-etinilnaftaleno se prepara a partir de 2-vinil-  
naftaleno por bromación de este último en un disolvente  
halohidrocarbonado y después desbromación del 2-( $\alpha,\beta$ -di-  
bromoetil)naftaleno resultante por los métodos habitua-  
25 les, por ejemplo por tratamiento con amida sódica en amo-



1 niaco líquido, para formar el 2-etinilnaftaleno.

El 2-ciclopropilnaftaleno se prepara a partir de 2-vinilnaftaleno calentando a reflujo con diyodometano en presencia del par cinc:cobre.

5 El 2-ciclobutilnaftaleno se prepara a partir de bromuro de 2-naftilmagnesio tratando este último con ciclobutanona para formar 2-(1'-hidroxiciclobutil)naftaleno, que se hidrogenoliza con hidrógeno, en presencia de níquel Raney, para dar 2-ciclobutilnaftaleno.

10 El 2-ciclopentilnaftaleno puede prepararse calentando naftaleno con ciclopentilbencenosulfonato. Análogamente puede prepararse el 2-ciclohexilnaftaleno empleando ciclohexilbencenosulfonato.

15 El 2-acetilnaftaleno se prepara tratando 2-( $\alpha$ -bromoetil)naftaleno, obtenido por el método antes descrito, con acetato sódico en ácido acético para dar 2-( $\alpha$ -etanoiloxietil)naftaleno que por hidrólisis básica da el 2-( $\alpha$ -hidroxietil)naftaleno. Este último se oxida con un equivalente de trióxido de cromo en ácido acético glacial o ácido sulfúrico 8 N para dar 2-acetilnaftaleno.

20 El 2-carboxinaftaleno se prepara a partir de 2-acetilnaftaleno tratando este último con solución acuosa de hipoclorito sódico. El grupo 2-carboxilo se esterifica por medios convencionales, aquí descritos, para dar 2-alcoxicarbonilnaftalenos. Tratando estos últimos



1 con un equivalente de un hidróxido de metal alcalino y  
tratando el producto resultante con diborano en un éter,  
como la diglima, (dimetoxidietilenglicol), se prepara  
2-hidroximetilnaftaleno.

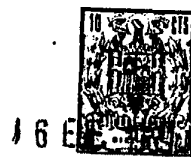
5 El grupo 2-hidroximetilo se esterifica y eterifica  
por los métodos convencionales empleados para esterifi-  
ficar y eterificar grupos hidroxilo primarios.

10 El 2-formilnaftaleno se prepara a partir de 2-hi-  
droximetilnaftaleno tratando este último con dióxido de  
manganeso en un disolvente halohidrocarbonado.

Los 2-cianonaftalenos se preparan calentando a re-  
flujo 2-formilnaftaleno con hidrocioruro de hidroxilami-  
na y acetato sódico en etanol para dar la oxima corres-  
pondiente que se calienta a reflujo con anhídrido acé-  
15 tico, en presencia de un catalizador ácido, para formar  
2-cianonaftaleno.

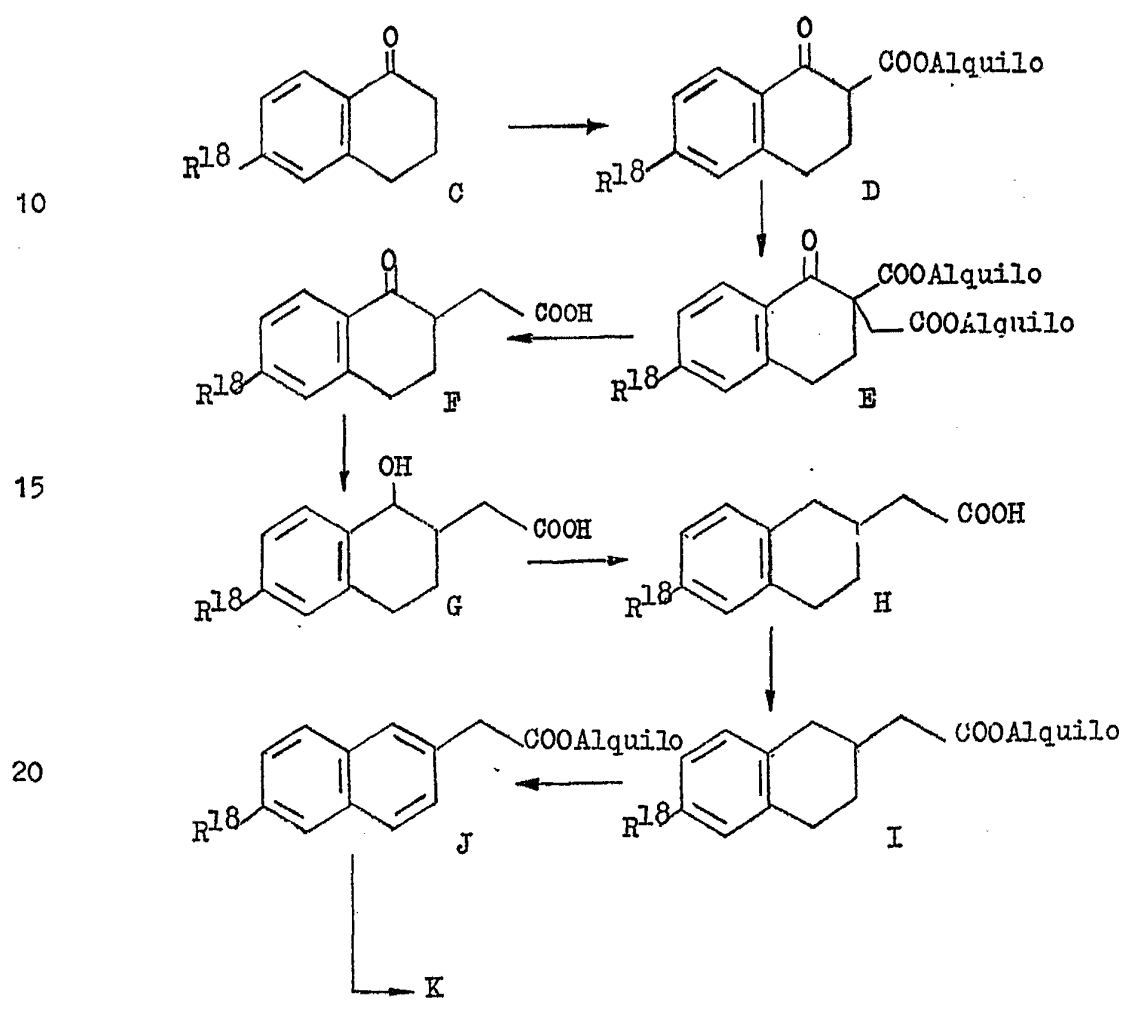
Otra posibilidad es introducir los sustituyentes  
anteriores en un éster de ácido naftilacético utilizan-  
do un éster de ácido naftilacético etil o vinil-susti-  
20 tuído como material de partida.

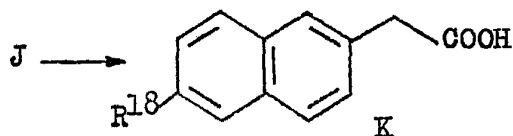
En la realización preferida de este invento, los  
materiales de partida no están sustituidos con grupos  
trifluormetilo, difluormetoxi, difluormetiltio, metil-  
metilendioxi, alcoximetiltio, alquiltiometiloxi, alquil-  
25 tiometiltio, tetrahidropiran-2'-iloxi, tetrahidrofuran-



1 2'-iloxi o 4'-alcoxitetrahidropiran-4'-iloxi, sino que  
estos grupos se introducen en el derivado del ácido  
2-naftalenacético en una de las etapas finales.

Otro método de preparación de estos compuestos em-  
5 plea 1-tetralonas sustituidas y sin sustituir y puede  
ser ilustrado por la secuencia de reacciones siguiente:





5 donde alquilo y  $R^{18}$  son los definidos anteriormente.

Las 1-tetralonas, los compuestos de fórmula C, se calientan con 2 ó más equivalentes de un carbonato de dialquilo, tal como carbonato de dietilo, en presencia de 1 ó más equivalentes de un hidruro de metal alcalino, como hidruro sódico, hidruro potásico y similares, en un disolvente hidrocarbonado, como hexano, ciclohexano, heptano, isooctano, benceno, tolueno, xileno y similares, para dar los compuestos alcoxicarbonílicos correspondientes de fórmula D. Estos últimos se tratan con un hidruro de metal alcalino en un disolvente hidrocarbonado; a continuación los productos resultantes se tratan con un éster de ácido  $\alpha$ -haloacético, tal como  $\alpha$ -bromoacetato de etilo,  $\alpha$ -yodoacetato de metilo y similares, para dar las 2-alcoxicarbonil-2-(alcoxicarbonilmetil)-1-tetralonas correspondientes, los compuestos de fórmula E. Estos últimos se hidrolizan con un ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluen-sulfónico y similares, para obtener los compuestos 2-(carboximetílicos) de fórmula F. Estos últimos se reducen con un agente reductor, como borohidruro sódico o

10

15

20

25



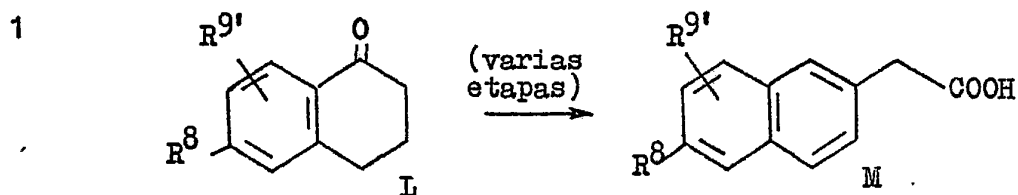
1 borohidruro de litio o con un equivalente de hidrógeno  
en presencia de catalizador de Adam y similares, para  
dar los hidroxiderivados de fórmula G que son hidrogeno-  
5 nolicados por tratamiento con una cantidad equivalente  
de hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogena-  
ción, como platino, paladio y similares, para dar los  
correspondientes derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydro-  
2-naftilacético, los compuestos de fórmula H. Los com-  
puestos de fórmula H se esterifican por medios convencio-  
10 nales, tales como los descritos más arriba, para dar  
los compuestos de fórmula I, que se deshidrogenan calen-  
tando con catalizador de paladio en carbón a temperatu-  
ras de 180°C y superiores, para dar los correspondientes  
derivados de éster de ácido 2-naftilacético, los com-  
15 puestos de fórmula J. Estos últimos compuestos se hidro-  
lizan a los derivados correspondientes de ácido 2-naftil-  
acético, los compuestos de fórmula K, por hidrólisis con-  
vencional, por ejemplo tratando con una solución acuosa  
metanólica al 5 % de hidróxido sódico.

20 Las tetralonas disustituídas de fórmula L también  
se emplean en el procedimiento anterior para preparar  
los correspondientes derivados disustituídos del ácido  
2-naftilacético de fórmula M:

25



1969



5 donde  $R^8$  es el definido anteriormente y  $R^{9'}$  representa los mismos sustituyentes que  $R^9$ , pero solamente en las posiciones 4, 7 u 8.

(. Tratando los compuestos de fórmula D con un hidruro de metal alcalino y después con un éster de ácido  $\alpha$ -halocarboxílico, tal como  $\alpha$ -bromopropionato de metilo y similares, se obtienen las 2-alcoxicarbonil-2-( $\alpha$ -alcoxicarbonilalquil)-1-tetralonas correspondientes. Estos compuestos pueden ser hidrolizados, reducidos, hidrogenolizados, esterificados, deshidrogenados e hidrolizados por los métodos utilizados para tratar análogamente los compuestos de fórmula E, para obtener los correspondientes derivados de ácido 2-naftil- $\alpha$ -alquilacético.

10

15

(

Las 1-tetralonas de fórmulas C y L se preparan por técnicas convencionales, por ejemplo por el procedimiento utilizado para preparar la 6,7-dimetoxi-1-tetralona descrita más arriba.

20

Otra posibilidad es preparar directamente las 1-tetralonas de fórmulas C y L a partir de naftalenos por los métodos habituales conocidos. Por ejemplo, pueden

25



1 prepararse 1-tetralonas sustituidas a partir de nafta-  
lenos sustituidos. Estos últimos se reducen con dos  
equivalentes en moles de hidrógeno, en presencia de un  
catalizador de platino, paladio o níquel o similares,  
5 para dar la correspondiente tetralina sustituida (la hi-  
drogenación del anillo no sustituido resulta favorecida;  
cuando ambos anillos están sustituidos, se obtienen dos  
productos con diferente saturación del anillo). A con-  
tinuación la tetralina sustituida se oxida, por ejemplo  
10 con trióxido de cromo en ácido acético glacial o ácido  
sulfúrico 8 N, para obtener la 1-tetralona sustituida.

Las 1-tetralonas sustituidas en las posiciones 6  
y 8 de fórmulas C y L también pueden prepararse a partir  
de las 4-tetralonas correspondientes (que son productos  
intermedios en la preparación antes descrita de nafta-  
15 lenos sustituidos en las posiciones 6 y 8) por reduc-  
ción e hidrogenolisis de las últimas con borohidruro sódico  
e hidrógeno en presencia de paladio, respectiva-  
mente, para dar las tetralinas correspondientes. A con-  
20 tinuación las tetralinas se oxidan con trióxido de cro-  
mo en ácido acético formándose las 1-tetralonas y 4-te-  
tralonas correspondientes sustituidas en las posiciones  
6 y 8. Las tetralonas se separan por medios convencio-  
nales, tales como cristalización fraccionada o destila-  
25 ción.



1            Los derivados de ácido 2-naftilacético 1-sustitui-  
dos y 1,6-disustituídos también pueden prepararse a par-  
tir de derivados de ácido 1-oxo-3,4-dihidro-2-[2H]-naf-  
tilacético o derivados de ácido 1-hidroxi-1,2,3,4-tetra-  
5 hidro-2-naftilacético, los compuestos de fórmula F o G  
respectivamente.

          Por ejemplo, los derivados de ácido 1-cloro-2-naf-  
tilacético se preparan esterificando primero los compues-  
tos de fórmula F por los métodos habituales, como se han  
10 descrito anteriormente y después clorando los 1-oxoésteres  
resultantes por una técnica convencional, tal como  
tratamiento con pentacloruro de fósforo, para dar los  
1-cloro-3,4-dihidro-derivados correspondientes. Los pro-  
ductos 1-clorados resultantes se deshidrogenan después  
15 por métodos convencionales, preferiblemente calentando  
a reflujo en un disolvente inerte con 2,3-dicloro-5,6-  
diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) formándose los corres-  
pondientes derivados de ácido 1-cloro-2-naftilacético.

          Los ésteres del ácido 1-fluor-2-naftilacético se  
20 preparan esterificando el grupo carboxilo de los deriva-  
dos correspondientes del ácido 1-hidroxi-1,2,3,4-tetra-  
hidro-2-naftilacético, los compuestos de fórmula G, y  
después tratando el éster resultante con 2 ó mas equi-  
valentes de 1-dietilamino-1,2,2-trifluor-2-cloroetano  
25 en un disolvente hidrocarbonado halogenado para formar



1969

1 el derivado 1-fluorado correspondiente. Por tratamiento  
de este último con DDQ, como se ha descrito antes, se  
obtiene el correspondiente derivado de éster de ácido  
1-fluor-2-naftilacético.

5 Tratando los derivados de los ésteres de ácido  
1-oxo-3,4-dihidro-2- [2H]-naftilacético con un bromuro de  
alquilmagnesio, como bromuro de metilmagnesio, en un  
éter no acuoso, tal como éter dietílico, éter di-isopro-  
pílico, dioxano, tetrahydrofurano y similares, hidroliz-  
10 zando los productos resultantes en condiciones ácidas y  
después deshidrogenando los derivados de ésteres de áci-  
do 1-alquil-1,2,3,4-tetrahydro-naftilacético resultan-  
tes mediante las técnicas habituales, como las descritas  
más arriba, se obtienen los derivados correspondientes  
15 de ácido 1-alquil-2-naftilacético.

Los derivados de los ésteres de ácido 1-alcoxi-2-  
naftilacético se preparan tratando los derivados de los  
ésteres de ácido 1-oxo-3,4-dihidro-2- [2H]-naftilacético  
con un ortoformiato de alquilo, tal como ortoformiato  
de metilo, en presencia de un catalizador ácido, como  
20 los descritos más arriba, en un disolvente hidrocarbona-  
do y después deshidrogenando los derivados de ácido 1-  
alcoxi-3,4-dihidro-2-naftilacético resultantes por méto-  
dos convencionales, como los descritos anteriormente.

25 Los derivados de ésteres del ácido 1-alquiltio-2-



1           naftilacético pueden prepararse hidrolizando un deriva-  
do de éster de ácido 1-alcoxi-2-naftilacético para obte-  
ner los 1-hidroxiderivados correspondientes y después  
tratando estos últimos con un alquilmercaptano, tal co-  
5           mo metilmercaptano, etilmercaptano y similares, en un  
medio ácido a unos 180°C y a una presión superior a la  
atmosférica, durante 3 horas o más.

          Los derivados de éster de ácido 1-sustituído-2-  
naftilacético se hidrolizan por los métodos habituales,  
10           como los descritos antes, para formar los ácidos libres.

          Otro método para la preparación de derivados 4-  
sustituídos de ácido 2-naftilacético implica el trata-  
miento de benceno con un equivalente de un 3-halocarbo-  
nilglutarato de dialquilo, tal como el 3-clorocarbonil-  
15           glutarato de dimetilo, y 2 ó más equivalentes de cloruro  
de aluminio en un disolvente hidrocarbonado para formar  
el correspondiente benzoilglutarato de dialquilo, que  
se reduce e hidrogenoliza como los compuestos que con-  
tienen grupos oxo antes descritos, para dar el 3-bencil-  
20           glutarato de dialquilo correspondiente. Este último se  
hidroliza por métodos convencionales y el ácido 3-ben-  
cilglutárico resultante se trata con ácido sulfúrico con-  
centrado para formar el correspondiente derivado de áci-  
do 1,2-dihidro-4-oxo-2- [3H]-naftilacético. Este último  
25           se reduce, halogena, alquila, esterifica y deshidrogena



1 por los procedimientos utilizados para reducir, halogenar, alquilar, esterificar y deshidrogenar los derivados de ácido 1-oxo-3,4-dihidro-2-[2H]-naftilacético antes descritos, para obtener los derivados de ácido 4-  
5 cloro-, 4-fluor-, 4-hidroxi-, 4-alquil-, 4-alcoxi- y 4-alquiltio-2-naftilacético. Los derivados 4-sustituídos-6-sustituídos del ácido 2-naftilacético se obtienen empleando un benceno monosustituído, como el metoxibenceno, en el procedimiento anterior.

10 Otro método de preparación de los derivados 8-sustituídos del ácido 2-naftilacético implica el tratamiento de un éster del ácido fenilacético con 2 ó más equivalentes de anhídrido succínico y cloruro de aluminio en un nitrobenzono o disulfuro de carbono para obtener el  
15 correspondiente derivado p-(3-carboxi-1-oxopropil)fenilacetato de alquilo, que se reduce e hidrogenoliza por tratamiento con un borohidruro alcalino y un catalizador de paladio en carbón, respectivamente, para formar el éster del ácido p-(3-carboxipropil)fenilacético. El ha-  
20 luro de ácido correspondiente se prepara tratando este último con un agente halogenante convencional, tal como tribromuro o pentabromuro de fósforo o tricloruro o pentacloruro de fósforo o cloruro de tionilo. El éster resultante del ácido p-(3-halocarbonilpropil)fenilacético  
25 se trata con 3 ó más equivalentes de cloruro de aluminio



1 en un disolvente hidrocarbonado para formar el éster  
de ácido 8-oxo-5,6-dihidro-2-[7H]-naftilacético. Es-  
te compuesto puede ser reducido, halogenado, alquilado,  
esterificado y deshidrogenado por los procedimientos an-  
5 tes descritos para obtener los derivados de ácido 8-clo-  
ro-, 8-flúor-, 8-hidroxi-, 8-alquil-, 8-alcoxi- y 8-al-  
quiltio-2-naftilacético.

Otro método de preparación de los presentes com-  
puestos implica la reacción de 2-tetralonas con uno o  
10 más equivalentes de un 1-alcoxicarbonilalquilidentrife-  
nilfosforano, tal como 1-metoxicarboniletildentrifenil-  
fosforano, para dar la correspondiente 2,2-(1-alcoxicar-  
bonilalquiliden)tetralina. Calentando esta última con  
catalizador de paladio en carbón se obtiene el derivado  
15 correspondiente de éster de ácido 2-naftilacético.

Para este fin, se obtiene adecuadamente el reacti-  
vo 1-alcoxicarbonilalquilidentrifenilfosforano por reac-  
ción de trifenilfosfina con un éster de ácido 2-halocar-  
boxílico en un medio de reacción orgánico, seguido de  
20 reacción con una base.

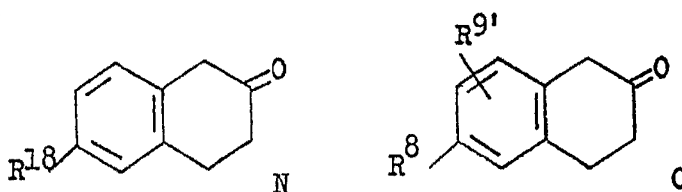
Así, por ejemplo, haciendo reaccionar 6-metoxi-2-  
tetralona con el trifenilfosforano derivado de un 2-ha-  
lopropionato de etilo, se obtiene 2,2-(1'-carbetoxiet-  
1'1'-iliden)-6-metoxitetralina. Por deshidrogenación de  
25 la misma se obtiene 6-metoxinaftil- $\alpha$ -metilacetato de



1969

1 etilo que por hidrólisis da ácido 6-metoxinaftil- $\alpha$ -metilacético.

En el procedimiento anterior pueden utilizarse 2-tetralonas sustituidas o sin sustituir de las siguientes fórmulas:



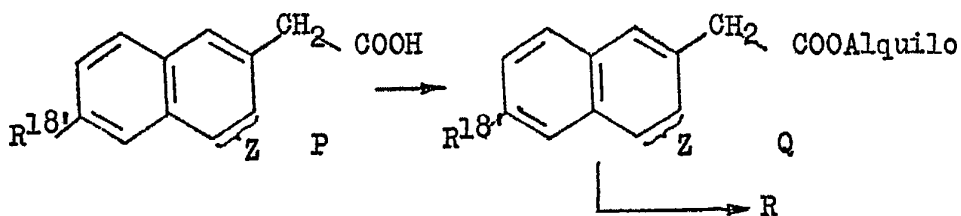
10 donde  $R^8$ ,  $R^{9'}$  y  $R^{18}$  son los definidos anteriormente.

Las 2-tetralonas sustituidas de fórmulas N y O se preparan tratando las correspondientes 1-tetralonas con nitrito de butilo en éter y después esterificando las 2-oximino-1-tetralonas resultantes con un anhídrido de ácido, como el anhídrido acético, en un ácido orgánico, como el ácido acético, para obtener las 2-acetilimino-2-tetralonas sustituidas. Los sustituyentes acetilimino se reducen a sustituyentes acetilamino con hidrógeno en presencia de paladio y similares. Los grupos ceto se reducen después a grupos hidroxilo con borohidruro sódico o similares. Las 2-acetilamino-1-hidroxitetralinas sustituidas se tratan a continuación con ácido acético glacial, en presencia de ácido concentrado, para obtener las correspondientes 2-tetralonas sustituidas de fórmulas N y O.



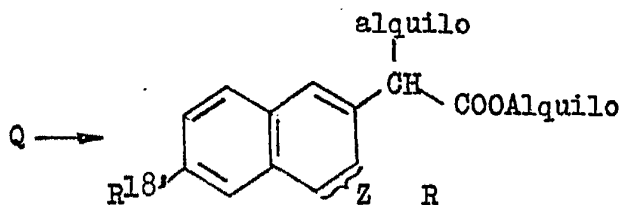
1 Los derivados de ácido 3,4-dihidro-2-naftilacéti-  
co de fórmulas VI, VII y VIII se preparan a partir de  
los correspondientes derivados de ácido 2-naftilacético  
o de los ésteres de los mismos, calentando a reflujo es  
5 tos últimos en un alcohol con 2 o más equivalentes de  
un metal alcalino, como litio, potasio, sodio y simila-  
res. Preferiblemente el derivado de ácido 2-naftilacéti-  
co que se emplea como material de partida no está susti-  
tuído con un grupo hidroxilo o un éster hidrolizable con  
10 vencial, sino que estos grupos se introducen más tar-  
de por los métodos aquí descritos.

La adición de un sustituyente alquílico en la po-  
sición  $\alpha$  (con respecto a la cadena de ácido acético) pa-  
ra obtener los derivados de ácido 2-naftil- $\alpha$ -alquilacé-  
15 tico es optativa, pero cuando se requiere la adición,  
se lleva a cabo siguiendo la preparación de los deriva-  
dos de ácido 2-naftilacético o los 3,4-dihidro-deriva-  
dos de los mismos preparados en la forma antes descrita.  
La introducción de los  $\alpha$ -alquil-sustituyentes puede ser  
20 ilustrada por la siguiente secuencia de reacción:





1



5

donde  $R^{18'}$  es alquilo, cicloalquilo, trifluormetilo, vinilo, alcoximetilo, flúor, cloro, éster hidrolizable convencional, oxiéter, tioéter, formilo, alcoxicarbonilo, acetilo, ciano o arilo;

10

Z es un enlace sencillo carbono-carbono o un doble enlace carbono-carbono; con la condición de que cuando Z es un doble enlace carbono-carbono,  $R^{18'}$  es alquilo, cicloalquilo, trifluormetilo, flúor, cloro, oxiéter, tioéter o arilo.

15

20

25

Los derivados de ácido 2-naftilacético, los compuestos de fórmula P, se esterifican por medios convencionales, por ejemplo haciéndolos reaccionar con un alcanol en presencia de trifluoruro de boro para dar los correspondientes ésteres, los compuestos de fórmula Q. Los compuestos de fórmula Q se tratan con un hidruro de metal alcalino, como hidruro sódico, hidruro potásico y similares, en un disolvente etéreo, como monoglima, y después con un haluro de alquilo, como yoduro de metilo, para dar los correspondientes derivados de éster de ácido 2-naftil- $\alpha$ -alquilacético, los compuestos de fórmula R. Estos últimos se hidrolizan calentando a



1           reflujo en una solución básica para obtener los deri-  
vados correspondientes de ácido 2-naftil- $\alpha$ -alquilacé-  
tico.

5           Los derivados etínicos del ácido 2-naftil- $\alpha$ -  
alquilacético se preparan a partir de derivados vini-  
licos de ácido 2-naftil- $\alpha$ -alquilacético bromando y des-  
bromando el grupo vinilo de este último por los medios  
antes descritos. Los derivados oxietér o alcóximetili-  
cos de ácido 2-naftil- $\alpha$ -alquilacético se hidrolizan pa-  
10          ra obtener los derivados hidroxilados o hidroximetili-  
cos, respectivamente. Los derivados alcóxicarbonílicos  
del ácido 2-naftil- $\alpha$ -alquilacético se hidrolizan para  
obtener los derivados carboxilados.

15          Los derivados de ácido 2-naftilacético sustitui-  
dos en otras posiciones también se emplean en el pro-  
cedimiento anterior.

20          Los sustituyentes  $\alpha$ -alquilo se introducen de for-  
ma similar en otros derivados de ácido 2-naftilacético  
sustituídos en las posiciones 1, 4, 7, 8 y/o 6. Antes  
de llevar a cabo el proceso anterior, los grupos hi-  
droxilo se eterifican y los grupos carboxilo se este-  
rifican para protegerlo del ataque por los reactivos  
utilizados en las operaciones subsiguientes. Estos gru-  
pos protegidos pueden ser regenerados por hidrólisis  
25          después del proceso.



069

1           La introducción de otros sustituyentes en el átomo de carbono  $\alpha$  de la porción ácido acético es también optativa, pero cuando se realiza, es preferible hacerlo después de la preparación de los derivados del ácido 2-naftilacético y de sus ésteres (incluidos los derivados 3,4-dihidro).

5           El grupo  $\alpha$ -difluormetilo puede ser introducido tratando los derivados de los ésteres de ácido 2-naftilacético con un metal alcalino o un hidruro de metal alcalino en un carbonato de dialquilo, tal como carbonato de dietilo, para formar los correspondientes derivados  $\alpha$ -alcoxicarbonílicos. Estos últimos se tratan con clorodifluormetano y un alcóxido de metal alcalino, como terc-butóxido potásico, en un disolvente etéreo, preferiblemente 1,2-dietoxietano para formar los correspondientes derivados  $\alpha$ -alcoxicarbonil- $\alpha$ -difluormetilílicos, que se hidrolizan para dar los derivados de ácido 2-naftil- $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -difluormetilacético correspondientes. El producto desesterificado es descarboxilado calentándolo entre 30°C y 150°C, hasta que cesa el desprendimiento de dióxido de carbono, dando los correspondientes derivados de ácido 2-naftil- $\alpha$ -difluormetilacético.

15           Tratando los derivados anteriores de ésteres de ácido 2-naftil- $\alpha$ -alcoxicarbonilacético con un equivalente de un hidruro de metal alcalino en un disolvente hi-



1           drocarbonado y después con un haluro de alquilo, se ob-  
          tienen los correspondientes derivados de ésteres de áci-  
          do 2-naftil- $\alpha$ -alcoxicarbonil- $\alpha$ -alquilacético. Estos úl-  
          timos se hidrolizan y descarboxilan para dar los corres-  
5           pondientes derivados de ácido 2-naftil- $\alpha$ -alquilacético.  
          Este método constituye otro procedimiento alternativo de  
          introducción del sustituyente  $\alpha$ -alquilo.

          El grupo  $\alpha$ -flúor es introducido tratando los de-  
          rivados de éster de ácido 2-naftilacético con 2 ó más  
10          equivalentes de un formiato de alquilo, tal como formia-  
          to de etilo, y 3 ó más equivalentes de un hidruro de me-  
          tal alcalino o de un metal alcalino en un disolvente nídro  
          carbonado para dar los correspondientes derivados  $\alpha$ -hi-  
          droximetilénicos que se tratan con un equivalente de un  
15          hidruro de metal alcalino y un equivalente de fluoruro  
          de perclorilo para dar los correspondientes derivados  
           $\alpha$ -flúor- $\alpha$ -formílicos. Estos últimos se oxidan por los  
          métodos habituales, por ejemplo con trióxido de cromo  
          en ácido acético glacial o ácido sulfúrico 8 N, para  
20          dar los  $\alpha$ -fluor- $\alpha$ -carboxi-derivados correspondientes  
          que se descarboxilan calentándolos a temperaturas de  
          100°C o más para formar los correspondientes derivados  
          de ésteres del ácido 2-naftil- $\alpha$ -fluoracético. Los de-  
          rivados  $\alpha$ -clorados correspondientes se preparan utili-  
25          zando cloro en lugar de fluoruro de perclorilo en el



1 procedimiento anterior.

5 El grupo  $\alpha, \alpha$ -difluormetileno puede ser introduci-  
do calentando a reflujo los derivados de ésteres de áci-  
do 2-naftil- $\alpha$ -cloroacético con un hidróxido de metal al  
calino en un alcohol, para dar el correspondiente deri-  
vado de ácido 2-naftil- $\alpha$ -hidroxiaacético. Los grupos car-  
boxilo de este último se vuelven a esterificar por los  
métodos convencionales y a continuación los ésteres re-  
sultantes se oxidan en la forma habitual, como se ha  
10 descrito anteriormente, para obtener los  $\alpha$ -oxo-deriva-  
dos correspondientes, que al ser calentados a reflujo  
con un equivalente de difluormetilidentrifenilfosforano  
en un disolvente hidrocarbonado, forman los derivados  
correspondientes de ésteres de ácido 2-naftil- $\alpha, \alpha$ -di-  
15 fluormetilenacético. Los correspondientes derivados  
 $\alpha, \alpha$ -fluorclorometilénicos se preparan utilizando cloro-  
fluormetilidentrifenilfosforano en lugar de difluorme-  
tilidentrifenilfosforano en el procedimiento anterior.  
El difluormetilidentrifenilfosforano se prepara calen-  
20 tando a reflujo clorodifluoracetato sódico con trifenil-  
fosfina en dimetilformamida. Análogamente, el trifenil-  
clorofluormetilidenfosforano se prepara empleando di-  
clorofluoracetato sódico.

25 El grupo  $\alpha, \alpha$ -clorometileno puede introducirse  
tratando con pentacloruro de fósforo en un disolvente



1 hidrocarbonado los derivados de ésteres de ácido 2-naftil- $\alpha,\alpha$ -hidroximetilenacético.

El grupo  $\alpha,\alpha$ -fluormetileno puede ser introducido por tosilación de los derivados de ésteres de ácido 2-naftil- $\alpha,\alpha$ -hidroximetilenacético con cloruro de p-toluen sulfonilo en un disolvente hidrocarbonado y después tratando el tosilato resultante con un fluoruro de metal alcalino, tal como fluoruro sódico. Utilizando un cloruro de metal alcalino en el procedimiento anterior, se obtienen los derivados  $\alpha,\alpha$ -clorometilénicos correspondientes.

El grupo  $\alpha,\alpha$ -metileno se introduce tratando los derivados de ésteres de ácido 2-naftilacético con formaldehído o paraformaldehído y un alcóxido de metal alcalino, tal como metóxido sódico en dimetilsulfóxido.

El grupo  $\alpha,\alpha$ -etileno se introduce calentando a reflujo los derivados de ésteres de ácido 2-naftil- $\alpha,\alpha$ -metilenacético con diyodometano en presencia del par cinc:cobre, en un disolvente etéreo.

En la realización preferida de este invento los grupos hidroxilo, hidroximetilo, éster hidrolizable convencional, alcoximetiloxi, alquiltiometiloxi, tetrahidrofuran-2'-iloxi, tetrahidropirán-2'-iloxi, 4'-alcoxi-tetrahidropirán-4'-iloxi, alcoximetiltio y alquiltiometiltio se introducen después de la introducción de



1964

1            los sustituyentes en la posición  $\alpha$  de los derivados del  
             ácido 2-naftilacético.

             Los compuestos que contienen un grupo trifluorme-  
             tilo se preparan preferiblemente a partir de los corres-  
5            pondientes derivados de ésteres de ácido 2-naftilacéti-  
             co metil-sustituídos por tratamiento de estos últimos  
             con cloro y tricloruro de fósforo, en presencia de la  
             luz, para formar los correspondientes derivados tricloro-  
             rometilados que, cuando se calientan a reflujo con tri-  
10            fluoruro de antimonio en un disolvente hidrocarbonado,  
             proporcionan los correspondientes derivados trifluorme-  
             tilados de los ésteres de ácido 2-naftilacético. En  
             la realización preferida de este invento, el grupo tri-  
             fluormetilo se introduce en los derivados de ácido  
15            2-naftilacético de partida antes de la preparación de  
             los correspondientes 3,4-dihidro-derivados por los pro-  
             cedimientos antes descritos.

             Los compuestos que contienen grupos difluormetoxi  
             se preparan preferiblemente a partir de los correspon-  
20            dientes derivados alcoxilados de los ésteres de ácido  
             2-naftilacético, calentando a reflujo estos últimos  
             con ácido bromhídrico al 48 % en ácido acético, para  
             dar los derivados hidroxilados libres que, por trata-  
             miento con clorodifluormetano y un hidróxido de metal  
25            alcalino en dioxano acuoso o tetrahidrofurano, dan lu-



1969

1           gar a los correspondientes derivados difluormetoxila-  
dos de los ésteres del ácido 2-naftilacético sustituidos.

          Utilizando en el procedimiento anterior deriva-  
dos alquiltio de ésteres de ácido 2-naftilacético, se  
5           obtienen los correspondientes derivados difluormetil-  
          tio.

          Los grupos hidroxilo son eterificados por los mé-  
todos convencionales, por ejemplo por tratamiento con  
un hidruro de metal alcalino y después con un haluro de  
10          alquilo, preferiblemente un bromuro o yoduro de alquilo;  
o por tratamiento con un diazoalcano o un alcohol en  
presencia de trifluoruro de boro en un disolvente eté-  
reo y similares.

          Los grupos alcoximetiloxi se introducen tratando  
15          los derivados de ácido 2-naftilacético hidroxilados con  
un alcoxiclorometano en dimetilformamida, para dar los  
correspondientes derivados de ácido 2-naftilacético al-  
coximetiloxi-sustituidos. Los derivados de ácido 2-naf-  
tilacético alquiltiometiloxi-sustituidos se preparan  
20          utilizando un alquiltioclorometano en el procedimiento  
anterior.

          Los derivados de ácido 2-naftilacético alcoxime-  
tiltio-sustituidos se preparan calentando a reflujo  
derivados de ácido 2-naftilacético tio-sustituidos con  
25          un alcoxiclorometano en dimetilformamida. Los deriva-



969

1            dos alquiltiometiltio-sustituídos se preparan utilizando  
do un alquiltioclorometano en lugar de alcoxiclorometano  
no en el proceso anterior.

5            Los compuestos que contienen grupos tetrahydro-  
furan-2'-iloxi, tetrahidropiran-2'-iloxi o 4'-alcoxite-  
trahidropiran-4'-iloxi se preparan preferiblemente a par-  
tir del correspondiente hidroxiderivado del éster de áci-  
do 2-naftilacético por tratamiento con dihidrofurano,  
dihidropirano, o 4'-alcoxidihidropirano, como 4'-meto-  
10           xidihidropirano, en presencia de un catalizador ácido.

15           Los 4-alcoxi-2,6-dihidropiranos se preparan tra-  
tando 4-oxotetrahidropirano con un alcohol, en presen-  
cia de un catalizador ácido y despues pirolizando el  
4,4-dialcoxitetrahidropirano resultante en presencia  
de ácido para dar el 4-alcoxi-2,6-dihidropirano corres-  
pondiente.

20           Los compuestos que contienen grupos hidroxiéster  
se preparan a partir de los derivados hidroxilados por  
métodos convencionales de esterificación, por ejemplo  
calentando con un anhídrido de ácido.

Los procedimientos generales anteriores son úti-  
les para la preparación de los demás derivados de áci-  
do naftilacético de este invento.

25           Después de su preparación, los derivados de áci-  
do naftilacético pueden ser convertidos en los corres-



1 pondientes amidas, ésteres y sales de adición con áci-  
dos de los mismos, por métodos conocidos, como se ha  
indicado anteriormente.

5 Los siguientes ejemplos ilustran la puesta en  
práctica de este invento y no se dan como limitativos  
del alcance total del mismo, sino más bien como ilus-  
trativos de este invento.

#### PREPARACION 1

##### Parte A

10 Durante 4 horas se agita una mezcla de 12,2 g de  
o-metoxitolueno, 20 g de anhídrido succínico, 27 g de  
cloruro de aluminio y 250 ml de disulfuro de carbono;  
la mezcla se vierte sobre 500 g de hielo y los produc-  
tos se aislan por extracción con benceno. El producto,  
15 una mezcla de 2-metoxi-4-(3'-carboxi-1'-oxopropil)-to-  
lueno y 2-metoxi-5-(3'-carboxi-1'-oxopropil)-tolueno  
se reduce con borohidruro sódico, se hidrogenoliza con  
hidrógeno en presencia de catalizador de paladio en car-  
bón, y se cicla por tratamiento con ácido sulfúrico con-  
20 centrado siguiendo los procedimientos descritos en la  
Parte A del Ejemplo 3 para dar la mezcla de productos  
6-metil-7-metoxi-1-tetralona y 7-metil-6-metoxi-1-tetra-  
lona. Los productos se separan por destilación y se  
identifican por resonancia magnética nuclear.

25

--



1            Parte B

              Por tratamiento con 6 g de borohidruro sódico  
              en etanol a 25°C, durante 6 horas, se hidrogenolizan  
              10 g de la mezcla anterior de productos. La mezcla se  
5            acidula con solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico  
              y los productos 6-metil-7-metoxi-1-hidroxi-1,2,3,4-  
              tetrahidro-2-naftaleno y 6-metoxi-7-metil-1-hidroxi-  
              1,2,3,4-tetrahidro-2-naftaleno se aislan por extrac-  
              ción con benceno. Los productos se hidrogenolizan y  
10            deshidrogenan siguiendo los procedimientos descritos  
              en la Parte B del Ejemplo 3 para dar 2-metil-3-metoxi-  
              naftaleno.

              Análogamente se preparan la 6-cloro-8-etoxi-4-  
              tetralona y la 6-etoxi-8-cloro-4-tetralona a partir  
15            de 1-cloro-3-etoxibenceno. Mediante el procedimiento  
              descrito en la Parte B, se preparan 6-cloro-8-etoxi-  
              naftaleno y 6-etoxi-8-cloronaftaleno a partir de las  
              correspondientes 1-tetralonas. Los productos se sepa-  
              ran por destilación y se identifican por resonancia  
20            magnética nuclear.

Parte C

              Una mezcla de 21 g de 6-cloro-8-etoxitetralina  
              (preparada a partir de 6-cloro-8-etoxi-4-tetralona por  
              reducción e hidrogenolizando esta última por los me-  
25            dios descritos en la Parte B anterior), 30 g de trióxi-



1 do de cromo y 500 ml de ácido acético glacial se agi-  
ta durante 24 horas a la temperatura ambiente. La mez-  
cla se diluye con 500 ml de solución acuosa al 10 %  
de bisulfito sódico enfriada con hielo, se neutraliza  
5 mediante adición de solución acuosa al 15 % de hidró-  
xido sódico y se extrae con cloruro de metileno. Los  
extractos se combinan, se lavan con agua, se secan y  
se evaporan dando una mezcla de 6-cloro-8-etoxi-1-te-  
tralona y 6-cloro-8-etoxi-4-tetralona. Los productos  
10 se separan por destilación a presión reducida.

Análogamente, mediante el procedimiento ante-  
rior se prepara 7-fluor-1-tetralona a partir de fluor-  
benceno y  $\beta$ -fluornaftaleno a partir de 7-fluor-1-te-  
tralona mediante el procedimiento descrito en la Par-  
te B.  
15

De forma similar se preparan 7-metoxi-1-tetralo-  
na, 7-isopropil-1-tetralona, 7-metiltio-1-tetralona,  
6-cloro-7-metiltio-1-tetralona, 6-fluor-7-metil-1-te-  
tralona, 6-metoxi-7-fluor-1-tetralona, 6,8-dimetil-  
1-tetralona, 6-metiltio-8-ciclopropil-1-tetralona,  
20 6-metil-8-isopropil-1-tetralona, 2-metiltio-3-cloronaft-  
taleno, 2-metil-3-fluornaftaleno, 2-fluor-3-metoxinaft-  
taleno, 1,3-dimetilnaftaleno, 1-metiltio-3-ciclopropil-  
naftaleno y 1-isopropil-3-metilnaftaleno a partir de  
25 derivados de benceno sustituidos mediante los procedi-



1 mientos anteriores.

## PREPARACION 2

### Parte A

5 Se calienta a reflujo durante 8 horas una mezcla de 15,5 g de 2-vinilnaftaleno, 23 g de diyodometano, 19,6 g de par cinc:cobre (constituído por 19,5 g de cinc y 0,1 g de cobre) y 500 ml de éter dietílico. La mezcla fría se filtra a continuación, se lava con ácido clorhídrico diluido y después con agua hasta neutralización, se seca y se evapora dando 2-ciclopropiinaftaleno.

10

### Parte B

15 Sobre una mezcla de 23,1 g de bromuro de naftilmagnesio y 250 ml de éter dietílico se agregan lentamente 7 g de ciclobutanona. Una vez terminada la adición la mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora, se enfría, se acidula con ácido clorhídrico acuoso y se filtra. El producto se aísla por extracción con cloruro de metileno dando 2-(1'-hidroxiciclobutil)naftaleno.

20 El producto se hidrogena en 200 ml de etanol con un equivalente en moles de hidrógeno en presencia de 50 g de níquel Raney; la mezcla de reacción se filtra después de la hidrogenación y se evapora dando 2-ciclobutilnaftaleno.

25





1 taleno y 2-p-tolilnaftaleno utilizando bromuro de p-clo-  
rofenilmagnesio y bromuro de p-tolilmagnesio, respectiva  
mente, en lugar de bromuro de p-fluorfenilmagnesio en  
el procedimiento anterior.

5 EJEMPLO 1

Sobre una mezcla de 1,6 g de  $\beta$ -metoxinaftaleno,  
1,6 g de cloruro de acetilo y 20 ml de nitrobenceno, se  
agregan lentamente 4,0 g de cloruro de aluminio. La mez  
cla resultante se agita durante 48 horas a 25°C y des-  
pués se lava con agua hasta que queda exenta de cloru-  
ro. La mezcla se seca sobre sulfato sódico y se evapo-  
ra a presión reducida. El residuo, 2-acetil-6-metoxi-  
naftaleno, se calienta a reflujo durante 2 horas en  
2 ml de morfolina que contiene 0,5 g de azufre. A con-  
tinuación la mezcla de reacción se filtra y se evapora.  
El derivado tioamida resultante se extrae con éter die-  
tílico y los extractos se combinan y evaporan. El re-  
siduo se calienta a reflujo durante 2 horas en 10 ml  
de ácido clorhídrico concentrado, se enfría a 25°C y  
se alcaliniza con solución acuosa de hidróxido sódico.  
A continuación la mezcla se extrae con éter y se des-  
precian los extractos. Se acidula la capa acuosa y el  
ácido 6-metoxi-2-naftilacético precipitado se filtra.

25 Análogamente se preparan, a partir de los res-  
pectivos materiales de partida naftalénicos correspon-



1           dientes, los siguientes productos: ácido 2-naftilacé-  
          tico, ácido 6-cloro-2-naftilacético, ácido 6-fluor-2-  
          naftilacético, ácido 6-etoxi-2-naftilacético, ácido-  
          6-etiltio-2-naftilacético, ácido 6-metiltio-2-naftil-  
5           acético, ácido 6-metil-2-naftilacético, ácido 6-etil-  
          2-naftilacético, ácido 6-isopropil-2-naftilacético,  
          ácido 6-ciclopropil-2-naftilacético, ácido 6-ciclohe-  
          xil-2-naftilacético, ácido 6-hidroxil-2-naftilacético,  
          ácido 6-vinil-2-naftilacético, ácido 6-etinil-2-naf-  
10          tilacético, 6-formil-2-naftilacético, ácido 6-carbo-  
          xi-2-naftilacético, ácido 6-metoxicarbonil-2-naftil-  
          acético, ácido 6-acetil-2-naftilacético, ácido 6-ciano-  
          2-naftilacético, ácido 6-fenil-2-naftilacético, ácido  
          6-p-clorofenil-2-naftilacético, ácido 6-metil-8-fluor-  
15          2-naftilacético, ácido 6-metil-8-metoxi-2-naftilacé-  
          tico, ácido 6-cloro-8-metil-2-naftilacético, ácido 6,7-  
          dicloro-2-naftilacético, ácido 6-fluor-7-metoxi-2-naf-  
          tilacético, ácido 6-metoxi-7-fluor-2-naftilacético,  
          ácido 6,7-dimetil-2-naftilacético, ácido 6,8-dimetoxi-  
20          2-naftilacético, ácido 6-metil-8-fluor-2-naftilacético,  
          ácido 6-cloro-8-metil-2-naftilacético, ácido 6-metil-  
          8-cloro-2-naftilacético.

#### EJEMPLO 2

##### Parte A

25                   Una mezcla de 18 g de 6-metoxi-1-tetralona, 60 g



1 de carbonato de dietilo, 2,5 g de hidruro sódico y  
200 ml de tolueno se calienta a 60°C durante 5 ho-  
ras. Se enfría la mezcla, se acidula mediante adición  
de 200 ml de ácido clorhídrico 1 N y después se ex-  
5 trae con tres porciones de 75 ml de benceno. Los ex-  
tractos se combinan, se lavan con agua hasta neutra-  
lización y se secan sobre sulfato sódico. La mezcla,  
que contiene 6-metoxi-2-etoxicarbonil-1-tetralona, se  
trata con 2,5 g de hidruro sódico a la temperatura am  
10 biente, con agitación. A continuación se añaden 20 g  
de  $\alpha$ -bromoacetato de etilo y la mezcla se deja en re-  
poso durante 12 horas a la temperatura ambiente. La  
mezcla se agrega sobre 500 ml de agua y se extrae con  
cloruro de metileno. Los extractos se combinan, se la-  
15 van con agua hasta neutralización, se secan sobre sul-  
fato sódico y se evaporan. El residuo, que contiene  
6-metoxi-2-etoxicarbonil-2-(etoxicarbonilmetil)-1-te-  
tralona, se calienta a reflujo durante 24 horas en  
200 ml de ácido clorhídrico 6 N y después la mezcla de  
20 reflujo se evapora. El residuo, que contiene 6-metoxi-  
2-(carboximetil)-1-tetralona, se reduce tratándolo con  
200 ml de etanol que contienen 8 g de borohidruro só-  
dico. Al cabo de 1 hora, se acidula la mezcla por adi-  
ción de 100 ml de ácido clorhídrico 3 N y la mezcla re-  
25 sultante se extrae con varias porciones de cloruro de



1 metileno. Se combinan los extractos, se lavan con agua  
hasta neutralización, se secan sobre sulfato sódico y  
se evaporan. El residuo, que contiene ácido 6-metoxi-  
5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilacético, se hidro-  
5 genoliza hidrogenando con un equivalente de hidrógeno  
en ácido acético que contiene 300 mg de paladio al 5 %  
sobre sulfato bórico. La mezcla de hidrogenación se  
filtra y evapora. El residuo, que contiene ácido 6-me-  
toxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilacético, se disuelve  
10 en 200 ml de éter dietílico y después la mezcla se agre-  
ga sobre 100 ml de solución de éter dietílico conte-  
niendo 4 g de diazometano. A continuación la mezcla se  
evapora a sequedad. El residuo esterificado se deshi-  
drogena añadiéndolo sobre 1 g de paladio al 10 % en car-  
15 bón y calentando la mezcla resultante durante 6 horas a  
200°C. La mezcla enfriada se diluye con 200 ml de clo-  
roformo, se filtra y se evapora dando 6-metoxi-2-naf-  
tilacetato de metilo.

De forma análoga se preparan por el procedimien-  
20 to anterior 6-metil-2-naftilacetato de metilo, 6-metil-  
tio-2-naftilacetato de metilo y 6-cloro-2-naftilacetato  
de metilo a partir de 6-metil-1-tetralona, 6-metiltio-  
1-tetralona y 6-cloro-1-tetralona, respectivamente.

Por el procedimiento anterior se preparan 7-me-  
25 til-2-naftilacetato de metilo, 7-etil-2-naftilacetato



1 de metilo, 7-isopropil-2-naftilacetato de metilo, 7-  
fluor-2-naftilacetato de metilo, 7-cloro-2-naftilace-  
tato de metilo, 7-metiltio-2-naftilacetato de metilo,  
7-metoxi-2-naftilacetato de metilo y 7-propoxi-2-naf-  
5 tilacetato de metilo a partir de 7-metil-1-tetralona,  
7-etil-1-tetralona, 7-etil-1-tetralona, 7-isopropil-1-  
tetralona, 7-fluor-1-tetralona, 7-cloro-1-tetralona,  
7-metoxi-1-tetralona, 7-metiltio-1-tetralona y 7-hidro  
xi-1-tetralona, respectivamente.

10 Parte B

Una solución de 4,2 g de diazometano y 75 ml  
de éter dietílico se agrega sobre una mezcla de 23,6 g  
de ácido 6-metoxi-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil-  
acético y 150 ml de éter dietílico. La mezcla de reac-  
15 ción se agita hasta que queda incolora y después se eva-  
pora. El residuo, que contiene 6-metoxi-1-hidroxi-1,2,  
3,4-tetrahidro-2-naftilacetato de metilo, se esterifica  
tratándolo con 240 mg de hidruro sódico en 25 ml de me-  
tanol, seguido de la adición de 2,4 g de yoduro de me-  
20 tilo. El producto, 1,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-  
naftilacetato de metilo, se deshidrogena calentándolo  
con 2 g de catalizador de paladio al 10 % en carbón; la  
mezcla resultante se calienta a 210°C durante 12 horas.  
A continuación la mezcla enfriada se diluye con 150 ml  
25 de cloruro de metileno, se filtra y se evapora dando



1 1,6-dimetoxi-2-naftilacetato de metilo. El producto se  
calienta a reflujo durante 10 minutos en una mezcla de  
150 ml de ácido acético glacial y 150 ml de ácido brom-  
hídrico al 48 %. El producto se extrae con cloruro de  
5 metileno. Los extractos se combinan, se lavan con agua  
hasta neutralización, se secan sobre sulfato magnésico,  
se filtran y se evaporan dando una mezcla de 1-hidroxi-  
6-metoxi-2-naftilacetato de metilo y 1-metoxi-6-hidroxi-  
2-naftilacetato de metilo. Los compuestos se separan por  
10 destilación a presión reducida y se identifican por es-  
pectroscopía magnética nuclear.

De forma similar se preparan 1-hidroxi-2-naftil-  
acetato de metilo, 6-fluor-1-hidroxi-2-naftilacetato de  
metilo, 6-cloro-1-hidroxi-2-naftilacetato de metilo,  
15 6-metil-1-hidroxi-2-naftilacetato de metilo, 6-ciclopro-  
pil-1-hidroxi-2-naftilacetato de metilo, 1,6-dihidroxi-  
2-naftilacetato de metilo, 6-metiltio-1-hidroxi-2-naftil-  
acetato de metilo y 6-etil-1-hidroxi-2-naftilacetato de  
metilo a partir de los correspondientes ácidos 1-hidroxi-  
20 1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilacético sin sustituir y 6-  
sustituídos, mediante el procedimiento anterior.

#### Parte C

Sobre una mezcla de 10 g de trifluoruro de boro  
y 100 g de metanol, se añaden 23 g de 6-metoxi-2-(carbo-  
25 ximetilen)-1-tetralona. La mezcla de reacción se agita



1           durante 1 hora y después se evapora a sequedad. El re-  
          siduo, que contiene 6-metoxi-2-(metoxicarbonilmetilen)-  
          1-tetralona, se convierte en el enol-éter tratándolo  
          con una mezcla de 11 g de ortoformiato de trimetilo,  
5           0,2 g de ácido p-toluensulfónico y 200 ml de benceno.  
          La mezcla de reacción se deja en reposo durante 24 ho-  
          ras y después se lava con agua hasta neutralización, se  
          seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. El  
          residuo, que contiene 1,6-dimetoxi-3,4-dihidro-2-naftil-  
10          acetato de metilo, se calienta a reflujo durante 6 horas  
          en una mezcla de 45 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano, 1,4-  
          benzoquinona y 200 ml de xileno; después la mezcla se  
          filtra y se evapora a sequedad. El residuo se recoge en  
          200 ml de acetona y esta mezcla se cromatografía sobre  
15          alúmina y se evapora para dar 1,6-dimetoxi-2-naftilace-  
          tato de metilo.

          De forma análoga se preparan 1-metoxi-6-metil-  
          2-naftilacetato de metilo, 1-metoxi-6-etil-2-naftilace-  
          tato de metilo, 1-metoxi-6-fluor-2-naftilacetato de me-  
20          tilo, 1-metoxi-2-naftilacetato de metilo, 1-metoxi-6-  
          isopropil-2-naftilacetato de metilo y 1-metoxi-6-metil-  
          tio-2-naftilacetato de metilo a partir de las corres-  
          pondientes 2-(carboximetilen)-1-tetralonas sin sustituir  
          y 6-sustituídas, mediante el procedimiento anterior.

25                 Sustituyendo el ortoformiato de trimetilo por



1 otros ortoformiatos de trietililo en el procedimiento anterior, se preparan los correspondientes ésteres de ácidos 1-alcoxi-6-sustituído-2-naftilacéticos. Empleando ortoformiato de trietilo en el procedimiento anterior, se obtiene 1-etoxi-6-metoxi-2-naftilacetato de me-  
5 tilo.

#### Parte D

Sobre una mezcla de 12 g de bromuro de metilmagnesio y 200 ml de éter dietílico, se agregan 25 g  
10 de 6-metoxi-2-(metoxicarbonilmetilen)-1-tetralona. La mezcla de alquilación se calienta a reflujo durante 1 hora después de haberla dejado en reposo durante otra hora; se acidula la mezcla mediante la adición de ácido clorhídrico metanólico 1 N hasta viraje de papel de tor-  
15 nasol, se filtra y se evapora. El residuo, que contiene 1-metil-6-metoxi-3,4-dihidro-2-naftilacetato de metilo, se agrega sobre 1 g de paladio al 10 % en carbón y la mezcla resultante se calienta a 180°C durante 6 horas. Se enfría la mezcla, se diluye con 200 ml de cloroformo,  
20 se filtra y se evapora dando 1-metil-6-metoxi-2-naftilacetato de metilo.

Análogamente se preparan 1-metil-2-naftilacetato de metilo, 1-metil-6-cloro-2-naftilacetato de metilo, 1-metil-6-fluor-2-naftilacetato de metilo, 1,6-  
25 dimetil-2-naftilacetato de metilo, 1-metil-6-metiltio-



1           2-naftilacetato de metilo y 1-metil-6-etoxi-2-naftil-  
acetato de metilo a partir de las correspondientes  
2-metoxicarbonilmetil-1-tetralonas sin sustituir y  
6-sustituídas, mediante el procedimiento anterior.

5           Empleando bromuro de etilmagnesio, bromuro de  
isopropilmagnesio y bromuro de hexilmagnesio con 2-(me-  
toxicarbonilmetil)-1-tetralona en el procedimiento an-  
terior, se preparan los siguientes compuestos: 1-etil-  
2-naftilacetato de metilo, 1-isopropil-2-naftilacetato  
10 de metilo y 1-hexil-2-naftilacetato de metilo.

Parte E

          Sobre una mezcla de 25 g de 6-metoxi-2-(meto-  
xicarbonilmetil)-1-tetralona y 150 ml de benceno, se  
agregan lentamente 21 g de pentacloruro de fósforo. Des-  
15 pués de la adición, la mezcla de cloración se deja en  
reposo durante 5 horas más; a continuación se agrega so-  
bre 500 g de hielo y se extrae con xileno. Los extrac-  
tos, que contienen 1-cloro-6-metoxi-3,4-dihidro-2-naftil  
acetato de metilo, se combinan, se lavan con agua hasta  
20 neutralización y se secan sobre sulfato sódico; a con-  
tinuación se añaden 23 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-  
1,4-benzoquinona y la mezcla resultante se calienta a  
reflujo durante 5 horas. La mezcla de deshidrogenación  
se enfría, se filtra y se evapora. El residuo se recoge  
25 en acetona y se cromatografía sobre alúmina y evapora



06 EN

1 dando 1-cloro-6-metoxi-2-naftilacetato de metilo.

De forma análoga se preparan 1-cloro-2-naftilacetato de metilo, 1-cloro-6-metil-2-naftilacetato de metilo, 1-cloro-6-isopropil-2-naftilacetato de metilo, 5 1-cloro-6-hidroxi-2-naftilacetato de metilo, 1-cloro-6-fluor-2-naftilacetato de metilo, 1,6-dicloro-2-naftilacetato de metilo, 1-cloro-6-etiltio-2-naftilacetato de metilo y 1-cloro-6-metiltio-2-naftilacetato de metilo, a partir de las correspondientes 2-(metoxicarbonil)-1-tetralona sin sustituir o 6-sustituídas, mediante el procedimiento anterior.

10

#### Parte F

Una mezcla de 25 g de 1,6-dimetoxi-2-naftilacetato de metilo, 50 g de solución acuosa al 48 % de ácido bromhídrico y 50 ml de ácido acético glacial se calienta a reflujo durante 2 horas. Se enfría la mezcla, se neutraliza añadiendo con precaución solución acuosa al 5 % de carbonato sódico y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos se combinan, se lavan con agua, 15 se secan sobre sulfato sódico y se evaporan a sequedad. El residuo, que contiene 1,6-dihidroxi-2-naftilacetato de metilo, se tioeterifica añadiéndolo sobre una mezcla de 50 g de metilmercaptano y 1 ml de ácido sulfúrico concentrado; la mezcla se calienta a 180°C bajo presión, durante 12 horas. Se enfría la mezcla, se diluye 20 25



1 con 150 ml de benceno, se lava con agua hasta neutra-  
lización, se seca sobre sulfato sódico y se evapora.  
El residuo se calienta a reflujo durante una hora en  
5 200 ml de metanol conteniendo 10 g de metóxido sódico;  
el producto se extrae con cloruro de metileno.  
Los extractos se combinan, se lavan, se secan y eva-  
poran dando ácido 1,6-dimetiltio-2-naftilacético.

De forma similar se preparan ácido 1-metiltio  
2-naftilacético, ácido 1-metiltio-6-metil-2-naftil-  
10 acético, ácido 1-metiltio-6-fluor-2-naftilacético,  
y ácido 1-metiltio-6-cloro-2-naftilacético a partir  
de los correspondientes 1-metoxi-2-naftilacetatos de  
metilo sin sustituir y 6-sustituídos, mediante el  
procedimiento anterior.

15 Utilizando etilmercaptano, isopropilmercaptano  
o pentilmercaptano con 1-hidroxi-2-naftilacetato  
de metilo en el procedimiento anterior, se preparan  
los siguientes compuestos: ácido 1-etiltio-2-naftil-  
acético, ácido 1-isopropiltio-2-naftilacético o áci-  
do 1-pentiltio-2-naftilacético.  
20

Tratando 25 g de 6-metoxi-1-hidroxi-2-naftil-  
acetato de metilo con 10 ml de metilmercaptano en la  
forma antes descrita para el compuesto 1,6-dihidroxi-  
lado, se obtiene 6-metoxi-1-metiltio-2-naftilacetato  
de metilo.  
25



1        Parte G

Se deja en reposo durante 24 horas una mezcla de 25 g de 6-metoxi-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilacetato de metilo, 38 g de 1-dietilamino-1,1,2-trifluor-2-cloroetano y 150 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción de fluoración se agrega sobre 250 ml de agua que contienen 12 g de cloruro de hidrógeno; la mezcla resultante se separa y la fase de cloruro de metileno se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora dando 6-metoxi-1-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilacetato de metilo y 6-metoxi-1,2-dihidro-2-naftilacetato de metilo. La mezcla se separa sobre alúmina eluyendo con acetona:éter dietílico (1:4) y las fracciones separadas se identifican por espectroscopía ultravioleta. La fracción que contiene 6-metoxi-1-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilacetato de metilo se evapora y el residuo se calienta a reflujo durante 6 horas con 23 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona y 500 ml de xileno. La mezcla enfriada se filtra y se cromatografía sobre alúmina eluyendo con cloroformo. La fracción que contiene el producto se evapora dando 6-metoxi-1-fluor-2-naftilacetato de metilo.

De forma análoga se preparan 1,6-difluor-2-naftilacetato de metilo, 1-fluor-6-cloro-2-naftilacetato de metilo, 1-fluor-6-metil-2-naftilacetato de metilo,



1969

1 1-fluor-6-etil-2-naftilacetato de metilo, 1-fluor-2-naftilacetato de metilo y 1-fluor-6-metiltio-2-naftilacetato de metilo a partir de los correspondientes 1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilacetatos de metilo sin sustituir y 6-sustituídos.

#### 5 Parte H

Una mezcla de 25 g de 1,6-dimetoxi-2-naftilacetato de metilo, 15 g de carbonato sódico, 200 ml de metanol y 25 ml de agua se deja en reposo durante 24 horas. A continuación la mezcla de reacción se acidula con 200 ml de ácido clorhídrico 2 N y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos se combinan, se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan dando ácido 1,6-dimetoxi-2-naftilacético.

15 Análogamente se hidrolizan los 2-naftilacetatos de metilo preparados en las partes anteriores a los correspondientes ácidos 2-naftilacéticos.

#### EJEMPLO 3

#### Parte A

20 Sobre una mezcla de 11 g de clorobenceno, 26 g de cloruro de aluminio y 250 ml de disulfuro de carbono se agregan 22 g de 3-clorocarbonilglutarato de dimetilo. La mezcla resultante se vierte sobre 500 ml de agua de hielo después de haberla dejado en reposo durante 2 horas. La mezcla acuosa se extrae con cloruro



10 JUNE 1969

1 de metileno; los extractos se combinan, se lavan hasta  
neutralización con agua, se secan sobre sulfato sódico  
y se evaporan dando 3-(p-clorobencil)-glutarato de di-  
metilo. Este último compuesto se reduce e hidrogenoliza  
5 por los procedimientos descritos en la Parte A del  
Ejemplo 2 dando 3-(p-clorobencil)-glutarato de dimeti-  
lo. El glutarato y 200 ml de ácido clorhídrico concen-  
trado se calientan a reflujo durante 3 horas, después  
se diluyen con 500 ml de agua y el producto se extrae  
10 con éter. El residuo, que contiene ácido 3-(p-cloroben-  
cil)-glutárico, se recoge en 100 ml de ácido sulfúrico  
concentrado y se deja en reposo durante 1 hora a la tem-  
peratura ambiente; a continuación la mezcla de reacción  
se diluye con 1 kg de hielo y se extrae con cloruro de  
15 metileno. Los extractos se combinan, se lavan con agua,  
se secan sobre sulfato sódico y se evaporan dando 7-  
cloro-3-(carboximetil)-1-tetralona. Esta última se este-  
rifica añadiéndola sobre una mezcla de 10 g de eterato  
de trifluoruro de boro y 150 ml de metanol. La mezcla  
20 resultante se evapora después de haber estado en reposo  
durante 4 horas, dando 7-cloro-3-(metoxicarbonilmetil)-  
1-tetralona.

De forma análoga se preparan 3-(metoxicarbonil-  
metil)-1-tetralona, 7-metil-3-(metoxicarbonilmetil)-1-  
25 tetralona, 7-etil-3-(metoxicarbonilmetil)-1-tetralona,



JUN 1969

1 7-ciclopropil-3-(metoxicarbonilmetil)-1-tetralona, 7-  
isopropil-3-(metoxicarbonilmetil)-1-tetralona, 7-metil-  
tio-3-(metoxicarbonilmetil)-1-tetralona, 7-fluor-3-(me-  
toxicarbonilmetil)-1-tetralona, 7-metoxi-3-(metoxicar-  
5 bonilmetil)-1-tetralona, 7-etoxi-3-(metoxicarbonilme-  
til)-1-tetralona y 7-etiltio-3-(metoxicarbonilmetil)-1-  
tetralona a partir de benceno, metilbenceno, etilbence-  
no, ciclopropilbenceno, isopropilbenceno, metiltioben-  
ceno, fluorbenceno, metoxibenceno, etoxibenceno y e-  
10 tiltiobenceno, respectivamente, mediante el procedimien-  
to anterior.

#### Parte B

Sobre una mezcla de 8 g de borohidruro sódico  
y 150 ml de metanol, se agregan 23,5 g de 7-fluor-3-  
15 (metoxicarbonilmetil)-1-tetralona. La mezcla se diluye  
con 250 ml de ácido clorhídrico 2 N después de estar  
en reposo durante 4 horas a 25°C; a continuación se ex-  
trae la mezcla acuosa con cloroformo. Los extractos se  
combinan, se lavan con agua hasta neutralización, se se-  
20 can sobre sulfato sódico, se filtran y se evaporan dan-  
do 6-fluor-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilacetato  
de metilo. Este último compuesto se deshidrogena por  
el procedimiento descrito en la Parte B del Ejemplo 2  
para dar 6-fluor-4-hidroxi-2-naftilacetato de metilo.

25 De forma análoga se tratan las 1-tetralonas,



1969

1 preparadas por el procedimiento de la Parte A anterior,  
por el método antes descrito para dar los correspondien  
tes derivados 4-hidroxilados de los ésteres de los áci  
dos 2-naftilacéticos. Por consiguiente, se preparan 6-  
5 metil-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilacetato de  
metilo y 6-metil-4-hidroxi-2-naftilacetato de metilo a  
partir de 7-metil-3-(metoxicarbonilmetil)-1-tetralona  
mediante los procedimientos antes descritos.

#### Parte C

10 Se convierte la 7-metoxi-3-(metoxicarbonilme-  
til)-1-tetralona en el enol-éter y se deshidrogena me-  
diante los procedimientos descritos en la Parte C del  
Ejemplo 2 para dar 4,6-dimetoxi-2-naftilacetato de meti-  
lo.

15 De forma análoga se preparan otros 4-alcoxi-2-  
naftilacetatos de metilo a partir de las correspondien  
tes 3-(metoxicarbonilmetil)-1-tetralonas sin sustituir  
o 7-sustituídas. De acuerdo con este procedimiento se  
prepara 4-metoxi-2-naftilacetato de metilo a partir de  
20 3-(metoxicarbonilmetil)-1-tetralona.

#### Parte D

Mediante los procesos descritos en la Parte D  
del Ejemplo 2 se alquila y deshidrogena la 7-metil-3-  
(metoxicarbonilmetil)-1-tetralona para dar 4,6-dimetil-  
25 naftilacetato de metilo.



ENE 1969

1 De forma análoga se alquilan y deshidrogenan  
otras 3-(metoxicarbonilmetil)-1-tetralonas sin susti-  
tuir o 7-sustituídas para dar los correspondientes  
4-alkuil-2-naftilacetatos de metilo sin sustituir o  
5 6-sustituídos. Así, se prepara 4-isopropil-6-cloro-2-  
naftilacetato de metilo a partir de 7-cloro-3-(metoxi-  
carbonilmetil)-1-tetralona y bromuro de isopropilmagne-  
sio.

Parte E

10 Siguiendo los procedimientos descritos en la  
Parte E del Ejemplo 2 se clora y deshidrogena la 7-clo-  
ro-3-(metoxicarbonilmetil)-1-tetralona para dar 4,6-di-  
cloro-2-naftilacetato de metilo.

15 De forma similar se preparan otros 4-cloro-2-  
naftilacetatos de metilo sin sustituir o 6-sustituídos  
a partir de las correspondientes 3-(metoxicarbonilme-  
til)-1-tetralonas sin sustituir o 7-sustituídas, por  
los procedimientos antes mencionados. De esta forma se  
prepara 4-cloro-6-metiltio-2-naftilacetato de metilo a  
20 partir de 7-metiltio-3-(metoxicarbonilmetil)-1-tetra-  
lona.

Parte F

25 Siguiendo el procedimiento descrito en la Par-  
te F del Ejemplo 2 se tioeterifica el 6-metoxi-2-naf-  
tilacetato de metilo para dar 4-metiltio-6-metoxi-2-



1       naftilacetato de metilo.

          De forma análoga se preparan el 4-metiltio-2-naftilacetato de metilo, 4-metiltio-6-metil-2-naftilacetato de metilo, 4-metiltio-6-cloro-2-naftilacetato de metilo, 4-metiltio-6-flúor-2-naftilacetato de metilo y 4,6-dimetiltio-2-naftilacetato de metilo a partir de los correspondientes 4-hidroxi-2-naftilacetatos de metilo sin sustituir y 6-sustituídos, mediante los procedimientos anteriores.

10       Parte G

          Siguiendo los procedimientos descritos en la Parte G del Ejemplo 2 se fluora y deshidrogena el 6-metil-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilacetato de metilo para dar 4-fluor-6-metil-2-naftilacetato de metilo.

15       Análogamente, se fluoran y deshidrogenan otros 4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-derivados, preparados por los procedimientos de la Parte B de este ejemplo, para dar los correspondientes 4-fluornaftilacetato de metilo. Así, el 6-metoxi-4-fluor-2-naftilacetato de metilo se prepara a partir de 6-metoxi-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilacetato de metilo.

20       Parte H

          Mediante el procedimiento descrito en la Parte H del Ejemplo 2 se hidroliza el 1,6-dimetoxi-2-naftilacetato de metilo para dar ácido 1,6-dimetoxi-2-naftilacé-

25



1969

1 tico.

Análogamente se hidrolizan los demás derivados de ésteres de ácido 2-naftilacético de este ejemplo a los correspondientes derivados del ácido 2-naftilacético.

5 tico.

#### EJEMPLO 4

##### Parte A

Sobre una mezcla de 18 g de fenilacetato de metilo, 26 g de cloruro de aluminio y 150 ml de disulfuro de carbono, se agregan 20 g de anhídrido succínico. La mezcla de reacción se deja en reposo durante 2 horas a 35°C, se agrega sobre 1 litro de agua de hielo y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos se combinan, se lavan, secan y evaporan dando p-(3'-carboxi-1'-oxopropil)fenilacetato de metilo. Este derivado se reduce con borohidruro sódico y se deshidroxila con catalizador de paladio en carbón por los procedimientos descritos en la Parte A del Ejemplo 2 para dar p-(3'-carboxipropil)-fenilacetato de metilo. Este derivado se calienta a reflujo durante 3 horas en 50 ml de cloruro de tionilo y después se evapora. El residuo, que contiene p-(3'-clorocarbonilpropil)-fenilacetato de metilo se recoge en 175 ml de benceno conteniendo 40 g de cloruro de aluminio. La mezcla resultante se agita durante 2 horas a 20°C, a continuación se añade sobre

10

15

20

25



1969

1           1 litro de hielo y agua y se extrae con cloruro de me-  
tileno. Los extractos se combinan, se lavan con agua  
hasta neutralidad, se secan sobre sulfato sódico y se  
evaporan dando 7-(metoxicarbonilmetil)-1-tetralona.

5           Parte B

Se prepara 8-hidróxi-2-naftilacetato de metilo  
a partir de 7-(metoxicarbonilmetil)-1-tetralona redu-  
ciendo esta última con una cantidad equivalente de bo-  
rohidruro sódico y deshidrogenando el hidroxiderivado  
10           resultante calentándolo con catalizador de paladio en  
carbón por los procedimientos descritos en la Parte A  
del Ejemplo 2.

Parte C

Se prepara 8-metoxi-2-naftilacetato de metilo  
15           a partir de 7-(metoxicarbonilmetil)-1-tetralona median-  
te los procesos de esterificación y deshidrogenación  
descritos en la Parte C del Ejemplo 2.

Parte D

Se prepara 8-metil-2-naftilacetato de metilo a  
20           partir de 7-(metoxicarbonilmetil)-1-tetralona por el  
procedimiento de alquilación y deshidrogenación des-  
crito en la Parte D del Ejemplo 2.

De forma análoga se preparan 8-etil-2-naftilace-  
tato de metilo y 8-isopropil-2-naftilacetato de metilo  
25           a partir de 7-(metoxicarbonilmetil)-1-tetralona, utili-



ENE 1969

1 zando bromuro de etilmagnesio y bromuro de isopropil-  
magnesio, respectivamente, en el proceso de alquila-  
ción.

Parte E

5 Siguiendo los procedimientos de cloración y des-  
hidrogenación descritos en la Parte A del Ejemplo 2,  
se prepara 8-cloro-2-naftilacetato de metilo a partir  
de 7-(metoxicarbonilmetil)-1-tetralona.

Parte F

10 Se prepara 8-metiltio-2-naftilacetato de metilo  
a partir de 8-hidroxi-2-naftilacetato de metilo median-  
te el proceso de tioesterificación descrito en la Par-  
te F del Ejemplo 2.

Parte G

15 Siguiendo los procedimientos descritos en la  
Parte G del Ejemplo 2 se fluora y deshidrogena el 8-hi-  
droxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilacetato de metilo (pre-  
parado a partir de 7-(metoxicarbonilmetil)-1-tetralona  
por el proceso de reducción descrito en la Parte A del  
20 Ejemplo 2) para dar 8-fluor-2-naftilacetato de metilo.

Parte H

25 Se prepara ácido 8-metoxi-2-naftilacético a par-  
tir de 8-metoxi-2-naftilacetato de metilo por el pro-  
ceso de hidrólisis descrito en la Parte H del Ejem-  
plo 2.



1969

1 De forma análoga se hidrolizan los demás derivados de ésteres preparados por los procedimientos anteriores.

#### EJEMPLO 5

5 Sobre una mezcla de 22 g de 6-metil-2-naftil-acetato de metilo, 2,5 g de hidruro sódico y 150 ml de 1,2-dimetoxietano, se agregan 25 g de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se deja en reposo durante varias horas, después se diluye con etanol seguido de agua y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos se combinan, se lavan con agua hasta neutralidad, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se evaporan para dar 6-metil-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo, Este derivado se hidroliza por el procedimiento descrito en la Parte H del Ejemplo 2 para obtener ácido 6-metil-2-naftil- $\alpha$ -metilacético.

10

15

El ácido 6-metil-2-naftil- $\alpha$ -etilacético se prepara utilizando yoduro de etilo en lugar de yoduro de metilo en el procedimiento anterior.

20 De forma análoga, a partir de los correspondientes derivados de 2-naftilacetato de metilo se preparan los ácidos 2-naftil- $\alpha$ -metilacético, 1-metil-2-naftil- $\alpha$ -metilacético, 1-fluor-2-naftil- $\alpha$ -metilacético, 1-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacético, 1,6-dimetiltio-2-naftil- $\alpha$ -metilacético, 4-etil-2-naftil- $\alpha$ -etilacético, 4-cloro-2-

25



1969

1        naftil- $\alpha$ -metilacético, 4-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacé-  
tico, 4-metil-6-fluor-2-naftil- $\alpha$ -metilacético, 4-  
fluor-6-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacético, 6-etoxi-2-  
naftil- $\alpha$ -metilacético, 6-etil-2-naftil- $\alpha$ -metilacéti-  
5        co, 6-metoximetil-2-naftil- $\alpha$ -metilacético, 6-trifluormetil  
2-naftil- $\alpha$ -metilacético, 6-isopropil-2-naftil- $\alpha$ -metil-  
acético, 6-vinil-2-naftil- $\alpha$ -metilacético, 6-ciclopro-  
pil-2-naftil- $\alpha$ -metilacético, 6-fluor-2-naftil- $\alpha$ -metil-  
acético, 6-clorc-2-naftil- $\alpha$ -metilacético, 6-cloro-2-  
10        naftil- $\alpha$ -etilacético, 6-acetil-2-naftil- $\alpha$ -metilacé-  
tico, 6-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacético, 6-metoximeti-  
len-2-naftil- $\alpha$ -metilacético, 6-metiltio-2-naftil- $\alpha$ -  
metilacético, 6-etiltio-2-naftil- $\alpha$ -metilacético, 6-  
fluor-7-metil-2-naftil- $\alpha$ -metilacético, 6-metil-7-me-  
15        toxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacético, 6-metiltio-7-fluor-2-  
naftil- $\alpha$ -metilacético, 7-cloro-2-naftil- $\alpha$ -metilacéti-  
co, 7-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacético, 7-metil-2-naftil-  
naftil- $\alpha$ -metilacético, 8-metil-2-naftil- $\alpha$ -metilacético,  
8-etoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacético, 8-fluor-2-naftil-  
20         $\alpha$ -metilacético, 8-isopropiltio-2-naftil- $\alpha$ -metilacéti-  
co, 6,8-dimetil-2-naftil- $\alpha$ -metilacético. y 6,8-diclo-  
ro-8-metil-2-naftil- $\alpha$ -metilacético.

EJEMPLO 6

25        Sobre una mezcla de 25,2 g de 6-vinil-2-naftil-  
 $\alpha$ -metilacetato de metilo y 300 ml de clorcformo, se



1969

1 agrega una solución al 5 % de bromo en cloroformo, a  
-10°C, hasta que el color del bromo persiste. A con-  
tinuación la mezcla se añade sobre 200 ml de amoniaco  
que contiene 15 g de amida sódica. La mezcla se deja  
5 evaporar y el residuo se extrae con éter dietílico.  
Los extractos se combinan, se lavan hasta neutraliza-  
ción con agua, se secan y se evaporan dando 6-etinil-  
2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo.

De forma análoga se prepara 6-etinil-2-naftil-  
10  $\alpha$ -difluormetilacetato de etilo a partir de 6-vinil-2-  
naftil- $\alpha$ -difluormetilacetato de etilo.

#### EJEMPLO 7

Sobre una mezcla de 23 g de 6-metoxi-2-naftil-  
acetato de etilo, 7 g de alambre de sodio metálico y  
15 150 ml de benceno, se agregan 15 g de formiato de etilo;  
la mezcla resultante se agita durante 24 horas y  
después se añaden 100 ml de etanol. La mezcla de reac-  
ción se acidula por adición de 500 ml de ácido clorhídrico  
1 N y después se extrae con benceno. Los extrac-  
20 tos se combinan, se lavan con agua hasta neutralización,  
se secan sobre sulfato sódico y se filtran. La solución  
bencénica, que contiene 6-metoxi-2-naftil- $\alpha,\alpha$ -hidroxi-  
metilacetato de etilo, se trata con 2,4 g de hidruro só-  
dico; la mezcla resultante se trata después con 3,6 g  
25 de cloro y la mezcla de reacción se deja en reposo du



ENE 1969

1 rante 2 horas a 25°C y después se evapora. El residuo,  
que contiene 6-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -formil- $\alpha$ -cloroacetato  
de etilo, se recoge en cloruro de metileno, se lava con  
agua hasta neutralización, se seca, se filtra y se eva-  
5 pora. El residuo se recoge en ácido acético al 95 % con-  
teniendo 20 g de trióxido de cromo y la mezcla resul-  
tante se deja en reposo durante 2 horas; a continuación  
la mezcla se diluye con agua y se extrae con cloruro  
de metileno. Los extractos se combinan, se lavan hasta  
10 neutralización, se secan, se filtran y evaporan. El re-  
siduo, que contiene 6-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -cloro-  
acetato de etilo, se calienta a 50°C para dar 6-metoxi-  
2-naftil- $\alpha$ -cloroacetato de etilo.

15 Empleando 9,3 g de fluoruro de perclorilo en lu-  
gar de cloro en el procedimiento anterior, se obtiene  
6-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -fluoracetato de etilo.

De forma análoga se cloran o fluoran en posición  
 $\alpha$  otros derivados de ésteres del ácido 2-naftilacético.  
Así se preparan 2-naftil- $\alpha$ -cloroacetato de metilo y 2-  
20 naftil- $\alpha$ -fluoracetato de metilo a partir de 2-naftilace-  
tato de metilo siguiendo los procedimientos anteriores.

#### EJEMPLO 8

Sobre una mezcla de 30 g de 6,7-dicloro-2-naftil-  
 $\alpha, \alpha$ -hidroximetilenacetato de metilo (preparado por el  
25 procedimiento descrito en el Ejemplo 6) y 150 ml de ben-



ENE 1969

1 ceno, se agregan lentamente .20 g de pentacloruro de  
fósforo. La mezcla de reacción se agita durante 4 ho-  
ras después de completada la adición; a continuación  
se añaden 100 ml de piridina seguidos de adición de 500  
5 ml de agua. Se filtra la mezcla de reacción; el produc-  
to se aísla del filtrado por extracción con cloruro de  
metileno para dar 6,7-dicloro-2-naftil- $\alpha,\alpha$ -clorometilen-  
acetato de metilo.

De forma análoga se prepara 6-metiltio-2-naftil-  
10  $\alpha,\alpha$ -clorometilenacetato de metilo a partir de 6-metil-  
tio-2-naftil- $\alpha,\alpha$ -hidroximetilenacetato de metilo.

#### EJEMPLO 9

Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla  
de 25 g de 6-metil-2-naftil- $\alpha$ -cloroacetato de metilo,  
15 10 g de hidróxido sódico y 200 ml de etanol. La mezcla  
enfriada se acidula por adición de ácido clorhídrico  
1 N. El producto resultante, 6-metil-2-naftil- $\alpha$ -hidroxi-  
acetato de metilo se aísla por extracciones con cloruro  
de metileno. El producto se oxida por el procedimiento  
20 de oxidación descrito en el Ejemplo 6 dando 6-metil-2-  
naftil- $\alpha$ -oxoacetato de metilo. Este último producto se  
calienta a reflujo con 31 g de difluormetilen-trifenil-  
fosforano (preparado por reacción de clorodifluoracetato  
sódico con trifenilfosfina en éter dietílico) en 150 ml  
25 de benceno. La mezcla resultante se destila a vacío. El



JUN 16 1969

1 destilado se evapora para dar 2-naftil- $\alpha,\alpha$ -difluormetilenacetato de metilo.

Se prepara 6-metil- $\alpha,\alpha$ -clorofluormetilenacetato de metilo empleando 33 g de clorofluormetilen-trifenilfosforano (preparado por reacción de diclorofluoracetato sódico con trifenilfosfina) en lugar de difluormetilen-trifenilfosforano.

De forma análoga se preparan otros derivados de ésteres del ácido 2-naftil- $\alpha,\alpha$ -difluormetilenacético y derivados de ésteres del ácido 2-naftil- $\alpha,\alpha$ -clorofluormetilenacético a partir de los correspondientes derivados de los 2-naftil- $\alpha$ -cloroacetatos, por los procedimientos antes descritos. De esta forma se preparan 6-fluor-7-metoxi-2-naftil- $\alpha,\alpha$ -difluormetilenacetato de metilo y 6-fluor-7-metoxi-2-naftil- $\alpha,\alpha$ -clorofluormetilenacetato de metilo a partir de 6-fluor-7-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -cloroacetato de metilo.

#### EJEMPLO 10

Una mezcla de 22 g de 6-fluor-2-naftilacetato de metilo, 10 g de metóxido sódico, 6 g de paraformaldehído y 200 ml de sulfóxido de dimetilo se agita durante 18 horas a 25°C; la mezcla de reacción se acidula mediante adición de 250 ml de ácido clorhídrico 1 N y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos se combinan, se lavan, secan, filtran y evaporan dando una mez-



ENE 1969

1 cla de 6-fluor-2-naftil- $\alpha,\alpha$ -metilenacetato de metilo  
y 6-fluor-2-naftil- $\alpha$ -hidroximetilacetato de metilo. Los  
dos productos se separan por cromatografía sobre alúmi-  
na, eluyendo con metanol-eter dietílico; las fracciones  
5 se identifican por espectroscopía ultravioleta. De for-  
ma análoga se preparan otros derivados de ésteres del  
ácido 2-naftil- $\alpha,\alpha$ -metilenacético a partir de los co-  
rrespondientes derivados de ésteres del ácido 2-naftil-  
acético.

10

#### EJEMPLO 11

Una mezcla de 23 g de 6-metil-2-naftil- $\alpha,\alpha$ -me-  
tilenacetato de metilo, 23 g de diyodometano, 19,6 g del  
par cinc-cobre (constituidos por 19,5 g de cinc y 0,1 g  
de cobre) y 500 ml de éter dietílico se calienta a refluo-  
15 jo durante 6 horas y después se enfría y se filtra. El  
filtrado se lava con ácido clorhídrico 0,1 N, se lava  
después con agua hasta neutralización, se seca y se eva-  
pora dando 6-metil-2-naftil- $\alpha,\alpha$ -etilenacetato de metilo.

20

De forma análoga se preparan otros derivados de és-  
teres del ácido 2-naftil- $\alpha,\alpha$ -etilenacético a partir de  
los correspondientes derivados de ésteres del ácido 2-  
naftil- $\alpha,\alpha$ -metilenacético. Así, a partir de 6,7-dimeto-  
xi-2-naftil- $\alpha,\alpha$ -metilenacetato de metilo se prepara 6,7-  
dimetoxi-2-naftil- $\alpha,\alpha$ -etilenacetato de metilo.

25



1

EJEMPLO 12

Parte A

Una mezcla de 24,4 g de 6-metoxi-2-naftilacetato de etilo, 2,4 g de hidruro sódico y 100 ml de carbonato de dietilo se agita durante 4 horas a 20°C. El producto, 5 6-metoxi-2-naftilmalonato de dietilo (aislado por extracción con cloruro de metileno), se agrega sobre 125 ml de 1,2-dimetoxietano que contiene 33 g de terc-butóxido potásico; la mezcla se deja en reposo durante 4 horas a 10 60°C, haciendo burbujear continuamente clorodifluormetano a través de la misma después de que se ha saturado inicialmente. La mezcla se neutraliza cuidadosamente por adición de solución acuosa de ácido oxálico; el producto, 6-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -difluormetilacetato de dietilo, se 15 aisla por extracción con cloruro de metileno y se hidroliza calentando a reflujo en 250 ml de metanol que contiene 5 g de hidróxido potásico y 5 ml de agua. La mezcla enfriada se acidula con ácido oxálico y el producto, ácido 6-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -difluormetilmalónico, se extrae con 20 cloruro de metileno. El producto seco se descarboxila calentándolo a 180°C durante 6 horas para dar ácido 6-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -difluormetilacético.

De forma análoga se preparan a partir de los ésteres correspondientes los derivados  $\alpha$ -difluormetílicos de 25 los siguientes compuestos: ácido 1-etil-2-naftilacético,



1969

- 1 ácido 1-cloro-2-naftilacético, ácido 1-metiltio-2-naftilacético, ácido 1,6-dimetil-2-naftilacético, ácido 4-isopropil-2-naftilacético, ácido 4-fluor-2-naftilacético, ácido 4-etiltio-2-naftilacético, ácido 4-metil-6-metoxi-2-naftilacético, ácido 4-metoxi-6-cloro-2-naftilacético, ácido 6-metil-2-naftilacético, ácido 6-isopropil-2-naftilacético, ácido 6-ciclopropil-2-naftilacético, ácido 6-trifluormetil-2-naftilacético, ácido 6-metoxi-2-naftilacético, ácido 6-metiltio-2-naftilacético, ácido 7-fluor-2-naftilacético, ácido 7-metiltio-2-naftilacético, ácido 6,7-dimetil-2-naftilacético, ácido 6,7-dicloro-2-naftilacético, ácido 6-metoxi-7-metil-2-naftilacético, ácido 8-etil-2-naftilacético, ácido 8-cloro-2-naftilacético, ácido 8-etiltio-2-naftilacético y ácido 6,8-dimetoxi-2-naftilacético.

Parte B

- Se agita durante 1 hora una mezcla de 31,6 g de 6-metoxi-2-naftilmalonato de dietilo, 2,4 g de hidruro sódico y 350 ml de metanol; a continuación se añaden 24 g de yoduro de metilo y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla enfriada se neutraliza con solución acuosa de ácido oxálico. El producto, 6-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilmalonato de dietilo, se aísla, hidroliza y descarboxila por los métodos del procedimiento antes descrito para dar ácido 6-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metil-



1969

1 acético.

### EJEMPLO 13

Se calienta a reflujo durante 18 horas una mezcla de 24,4 g de 6-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo, 25 g de sodio metálico y 500 ml de alcohol isoamílico anhidro. La mezcla de reacción enfriada se acidula añadiendo ácido clorhídrico 1 N en agua. El producto se aísla por extracción con éter dietílico para dar o-metoxi-3,4-dihidro-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo.

De forma análoga se preparan, a partir de los correspondientes derivados de ésteres de ácido 2-naftilacético, siguiendo el procedimiento anterior, los siguientes productos: 1-metil-3,4-dihidro-2-naftilacetato de metilo, 1-fluor-3,4-dihidro-2-naftilacetato de metilo, 1-isopropoxi-3,4-dihidro-2-naftilacetato de metilo, 1,6-dimetoxi-3,4-dihidro-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo, 1-etil-3,4-dihidro-2-naftilacetato de metilo, 7-cloro-3,4-dihidro-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo, 7-metiltio-6-fluor-3,4-dihidro-2-naftilacetato de metilo, 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-2-naftil- $\alpha$ -etilacetato de metilo, 6-metil-3,4-dihidro-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo, 6-fluor-3,4-dihidro-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo, 6-isopropil-3,4-dihidro-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo, 6-cloro-3,4-dihidro-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo, 6-metiltio-3,4-dihidro-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo, 6-trifluor-



1969

1 metil-3,4-dihidro-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo, 6-  
difluormetoxi-3,4-dihidro-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de  
metilo, 6-metoxi-3,4-dihidro-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de  
metilo, 6-metoximetiloxi-3,4-dihidro-2-naftil- $\alpha$ -difluor-  
5 metilacetato de metilo, 6-metiltio-3,4-dihidro-2-naftil-  
acetato de metilo, 7-metoximetiltio-3,4-dihidro-2-naftil-  
acetato de metilo, 7-isopropil-3,4-dihidro-2-naftil- $\alpha$ -  
metilacetato de metilo, 7-trifluormetil-3,4-dihidro-2-  
naftilacetato de metilo, 7-etoxi-3,4-dihidro-2-naftil- $\alpha$ -  
10 metilacetato de metilo, 6,7-dimetil-3,4-dihidro-2-naftil-  
 $\alpha$ -etilacetato de metilo, 6-fluor-7-cloro-3,4-dihidro-2-  
naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo, 6-metoxi-7-fluor-3,4-  
dihidro-2-naftilacetato de metilo, 8-metil-3,4-dihidro-  
2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo, 8-metoxi-3,4-dihidro-  
15 2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo, 6,8-difluor-3,4-dihidro-  
2-naftilacetato de metilo y 6-metil-8-metiltio-3,4-  
dihidro-2-naftilacetato de metilo.

#### EJEMPLO 14

##### Parte A

20 Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla  
de 26 g de 6-metiltio-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo,  
200 ml de ácido acético glacial y 2 ml de ácido bromhí-  
drico al 48 %. La mezcla se diluye con 1 litro de agua y  
se extrae con cloruro de metileno. Los extractos se combi-  
25 nan, se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico, se



1969

1 filtran y evaporan para dar ácido 6-metil-6-tio-2-naftil-  
α-metilacético.

Parte B

5 El producto anterior se agrega sobre una mezcla de  
150 ml de dioxano y 150 ml de solución acuosa al 20 % de  
hidróxido sódico. La mezcla resultante se calienta a 65°C  
y se satura con clorodifluormetano. La mezcla resultante  
se deja en reposo durante 2 horas mientras se hace pasar  
continuamente clorodifluormetano a través de la misma.

10 La mezcla de reacción enfriada se acidula entonces por adi-  
ción de solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y se ex-  
trae con éter dietílico. Los extractos se combinan, se la-  
van con agua hasta neutralización, se secan sobre sulfato  
sódico, se filtran y evaporan para dar 6-difluormetiltio-  
15 2-naftil-α-metilacetato de metilo.

De forma análoga se preparan a partir de los corres-  
pondientes derivados de ésteres del ácido 2-naftilacético,  
mediante el procedimiento anterior, los siguientes com-  
puestos: 1-difluormetoxi-2-naftilacetato de metilo, 8-di-  
20 fluormetoxi-2-naftilacetato de metilo, 6-difluormetoxi-  
2-naftilacetato de metilo, 6-difluormetoxi-3,4-dihidro-2-  
naftilacetato de metilo, 7-difluormetiltio-2-naftilaceta-  
to de metilo, 6-difluormetiltio-2-naftilacetato de metilo,  
4-difluormetiltio-2-naftilacetato de metilo, 6,7-bis(di-  
25 fluormetoxi)-2-naftilacetato de metilo, 6-difluormetoxi-



1 2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo, 7-difluormetoxi-2-  
naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo, 1-difluormetoxi-6-di-  
fluormetiltio-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo, 6-di-  
fluormetoxi-8-cloro-2-naftil- $\alpha$ -difluormetilacetato de  
5 metilo, 4-difluormetiltio-6-metoxi-2-naftil- $\alpha$ , $\alpha$ -metilen-  
acetato de metilo, 8-difluormetoxi-3,4-dihidro-2-naftil-  
 $\alpha$ , $\alpha$ -difluormetilenacetato de metilo, 6-difluormetiltio-  
1-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -etilacetato de metilo.

#### EJEMPLO 15

10 Una mezcla de 23 g de 6-hidroxi-2-naftil- $\alpha$ -metil-  
acetato de metilo, 25 g de éter clorodimetílico y 500 ml  
de dimetilformamida se deja en reposo a la temperatura  
ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se eva-  
pora a presión reducida dando 6-metoximetiloxi-2-naftil- $\alpha$ -  
15 metilacetato de metilo.

De forma análoga se preparan 6-isopropoximetiloxi-  
2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo y 6-metiltiocetiloxi-  
2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo utilizando en el proce-  
dimiento anterior clorometil-isopropil-éter y metiltio-  
20 clorometano, respectivamente, en lugar de éter clorodime-  
tílico.

Utilizando en el procedimiento anterior 6-tio-2-naf-  
til- $\alpha$ -metilacetato de metilo se prepara 6-metoximetiltio-  
2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo. Análogamente se prepa-  
25 ra 6-metiltiocetiltilio-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo en



BREVETÉ 1969

1 pleando en el proceso antes descrito 6-tio-2-naftil- $\alpha$ -  
metilacetato de metilo y metiltioclorometano.

Análogamente se preparan a partir de los corres-  
pondientes derivados del ácido 2-naftilacético, por el  
5 procedimiento anterior, los siguientes compuestos: 1-  
metoximetiloxi-2-naftilacetato de metilo, 4,6-di(metoxi-  
metiloxi)-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo, 1-metoxi-  
6-metoximetiloxi-2-naftil- $\alpha$ , $\alpha$ -metilenacetato de metilo,  
6,7-di(metoximetiltio)-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de meti-  
10 lo, 8-etoximetiltio-3,4-dihidro-2-naftilacetato de meti-  
lo, 4-etoximetiloxi-3,4-dihidro-2-naftil- $\alpha$ , $\alpha$ -difluorme-  
tilenacetato de metilo, 6-metoximetiloxi-3,4-dihidro-2-  
naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo y 7-metoximetiloxi-2-  
naftil- $\alpha$ -difluormetilacetato de metilo.

15 EJEMPLO 16

Parte A

Una mezcla de 500 ml de benceno y 25 g de 4-metoxi-  
2,6-dihidropirano se seca por destilación de 50 ml. Sobre  
la mezcla enfriada residual, se agregan 2 g de cloruro  
20 de p-toluensulfonilo y 26,6 g de 6-hidroxi-2-naftil- $\alpha$ -  
difluormetilacetato de metilo; la mezcla resultante se  
agita durante 24 horas a 25°C. Se neutraliza la mezcla  
por adición de solución acuosa al 5 % de bicarbonato só-  
dico. La mezcla resultante se extrae con acetato de me-  
25 tilo. Los extractos se combinan, se lavan con agua, se



1969

1       secan sobre sulfato sódico, se filtran y evaporan para  
dar 6-(4'-metoxitetrahidropirán-4'-iloxi)-2-naftil- $\alpha$ -  
difluormetilacetato de metilo.

5       De forma análoga se preparan 6-tetrahidropirán-  
2'-iloxi-2-naftil- $\alpha$ -difluormetilacetato de metilo em-  
pleando en el procedimiento anterior dihidropirano en  
lugar de 4-metiloxidihidropirano.

#### Parte B

10       Se calienta a reflujo durante 24 horas una mezcla  
de 22,8 g de 4-hidroxi-2-naftil- $\alpha,\alpha$ -metilenacetato de  
metilo, 100 g de benzoato de tetrahidrofuran-2'-ilo y  
500 ml de benceno. Se destila la mezcla de reacción y  
se recoge la fracción de punto de ebullición más alto  
obteniéndose 4-tetrahidrofuran-2'-iloxi-2-naftil- $\alpha,\alpha$ -  
15       metilenacetato de metilo.

De forma análoga se prepara 6,8-bistetrahidrofuran-2'-iloxi-2-naftil- $\alpha$ -fluoracetato de metilo a partir de 6,8-dihidro-2-naftil- $\alpha$ -fluoracetato de metilo.

#### EJEMPLO 17

20       Se hace burbujear cloro gaseoso a través de una  
mezcla de 23 g de 6-metil-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de me-  
tilo y 1 g de pentacloruro de fósforo en 200 ml de te-  
tracloruro de carbono, en presencia de la luz, hasta que  
se han absorbido 21,3 g de cloro. La mezcla de reacción  
25       se diluye con 200 ml de piridina, se filtra, se vuelve a



1969

1 diluir con 500 ml de éter, se lava con agua hasta neu-  
tralización, se seca sobre sulfato sódico y se evapora  
para dar 6-triclorometil-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de me-  
tilo. Este último producto se calienta a reflujo después  
5 en una mezcla de 500 ml de clorobenceno y 17,9 g de tri-  
fluoruro de antimonio. La mezcla de reacción enfriada se  
lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora  
dando 6-trifluormetil-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo.

De forma análoga se preparan a partir de los co-  
10 rrespondientes derivados metil-sustituídos de los ésteres  
del ácido 2-naftilacético, por el procedimiento anterior,  
los siguientes compuestos: 8-trifluormetil-2-naftilaceta-  
to de metilo, 1-metoxi-6-trifluormetil-2-naftil- $\alpha$ -etil-  
acetato de metilo, 6-trifluormetil-2-naftilacetato de  
15 metilo, 6-trifluormetil-2-naftil- $\alpha,\alpha$ -metilenacetato de  
metilo, 4-fluor-6-trifluormetil-2-naftil- $\alpha,\alpha$ -metilenece-  
tato de metilo, 7-trifluormetil-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato  
de metilo, 4,6-trifluormetil-2-naftilacetato de metilo,  
1-trifluormetil-3,4-dihidro-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de  
20 metilo y 6-trifluormetil-2-naftil- $\alpha$ -difluormetilacetato  
de metilo.

#### EJEMPLO 18

##### Parte A

Una mezcla de 24,2 g de 6-etil-2-naftil- $\alpha$ -metilace-  
25 tato de metilo, 17,8 g de N-bromosuccinimida, 10 mg de



1969

1 peróxido de benzofilo y 300 ml de cloroformo se calien-  
ta a reflujo durante 2 horas, en presencia de la luz.  
La mezcla se filtra y evapora. El residuo se calienta en  
200 ml de ácido acético glacial conteniendo 16 g de ace-  
5 tato sódico, a 60°C durante 24 horas. Sobre la mezcla re-  
sultante se agregan 500 ml de agua y el producto se ex-  
trae con éter dietílico. El producto, 6-( $\alpha$ -acetoxietil)-  
2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo, se hidroliza añadien-  
dolo sobre una solución acuosa al 5 % de carbonato sódico.  
10 El producto, 6-( $\alpha$ -hidroxietil)-2-naftil- $\alpha$ -metilace-  
tato de metilo, se aísla por extracción con éter dietí-  
lico. El producto aislado se oxida añadiéndolo sobre 200  
ml de ácido acético glacial que contiene 25 g de trióxido  
de cromo. La mezcla resultante se deja en reposo a  
15 la temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregan 200  
ml de solución al 10 % de bisulfito sódico y la mezcla  
se extrae con éter dietílico. Los extractos se combinan,  
se lavan con agua hasta neutralidad, se secan sobre sul-  
fato sódico, se filtran y evaporan para dar 6-ace-  
20 til-2-naftil- $\alpha$ -metilacétato de metilo.

#### Parte B

Sobre una mezcla de 24 g de ácido 6-acetil-2-naftil-  
til- $\alpha$ -metilacético y 200 ml de éter dietílico se añaden  
4,2 g de diazometano en 100 ml de éter dietílico. La  
25 mezcla resultante se evapora dando 6-acetil-2-naftil- $\alpha$ -



1969

1 metilacetato de metilo. El producto se agrega sobre 200  
ml de solución acuosa al 20 % de hipoclorito sódico. La  
mezcla resultante se deja en reposo durante 4 horas a la  
temperatura ambiente. Se acidula la mezcla añadiendo so-  
5 lución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y se extrae con  
éter dietílico, los extractos se combinan, se lavan con  
agua hasta neutralización, se secan sobre sulfato sódico,  
se filtran y evaporan dando ácido 6-carboxi-2-naftil- $\alpha$ -  
metilacético.

10 Parte C

El producto anterior se eterifica con 8,4 g de dia-  
zometano por el procedimiento descrito en la Parte B an-  
terior para dar 6-metoxicarbonil-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato  
de metilo. El diéster se hidroliza calentando a reflujo  
15 en 200 ml de alcohol etílico que contiene 4 g (1 equiva-  
lente en moles) de hidróxido sódico, durante 5 horas. La  
mezcla enfriada se acidula por adición de solución acuosa  
de ácido clorhídrico 1 N y el producto se aísla por ex-  
tracción con cloruro de metileno dando ácido 6-metoxicarbo-  
20 nil-2-naftil- $\alpha$ -metilacético.

Parte D

Una mezcla de 25,8 g de ácido 6-metoxicarbonil-2-  
naftil- $\alpha$ -metilacético, 4 g de hidróxido sódico, 10 ml de  
agua y 500 ml de metanol se calienta a 50°C, se enfría y  
25 se evapora. El residuo se recoge en 500 ml de éter dine-



1969

1           tílico de dietilenglicol y se hace burbujear diborano a  
través de la solución. La mezcla resultante se satura  
con diborano y después se deja en reposo durante 18 ho-  
ras. Se acidula la mezcla de reacción añadiendo solución  
5           acuosa 1 N de ácido clorhídrico. La mezcla se extrae con  
cloruro de metileno. Los extractos se combinan, se lavan  
con agua hasta neutralidad, se secan sobre sulfato sódico,  
se filtran y evaporan para dar ácido 6-hidroxi-metil-  
2-naftil- $\alpha$ -metilacético.

10           Parte E

Una mezcla de 23 g de ácido 6-hidroximetil-2-naftil- $\alpha$ -metilacético, 230 g de dióxido de manganeso y 2 litros de cloroformo se agita durante 12 horas; a continuación se filtra la mezcla y se evapora dando ácido 6-formil-  
15           2-naftil- $\alpha$ -metilacético.

Parte F

Se calienta a reflujo durante 1 hora una mezcla de  
22,8 g de ácido 6-formil-2-naftil- $\alpha$ -metilacético, 14 g de  
hidrocloruro de hidroxilamina, 25 g de acetato sódico y  
20           1 litro de alcohol etílico; la mezcla de reacción enfriada  
se diluye con 1 litro de agua y se extrae con cloruro  
de metileno. Los extractos se combinan, se lavan con agua  
hasta neutralización, se secan sobre sulfato sódico, se  
filtran y evaporan dando la oxima del ácido 6-formil-2-  
25           naftil- $\alpha$ -metilacético. La oxima anterior se calienta a



NE 1969

1 reflujo en 1 litro de anhídrido acético que contiene 20  
g de ácido p-toluensulfónico, durante 1 hora; la mezcla  
de reacción se evapora después a sequedad. El residuo se  
recoge en cloruro de metileno, se lava con agua, se se-  
5 ca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora para dar  
ácido 6-ciano-2-naftil- $\alpha$ -metilacético.

De forma análoga, por los procedimientos anterio-  
res se preparan, a partir de 6-etil-2-naftil- $\alpha$ -difluor-  
metilacetato de metilo, los siguientes compuestos: ácido  
10 6-acetil-2-naftil- $\alpha$ -difluormetilacético, ácido 6-carboxi-  
2-naftil- $\alpha$ -difluormetilacético, ácido 6-metoxicarbonil-  
2-naftil- $\alpha$ -difluormetilacético, ácido 6-hidroximetil-2-  
naftil- $\alpha$ -difluormetilacético, ácido 6-formil-2-naftil- $\alpha$ -  
difluormetilacético y la oxima de los mismos y ácido 6-  
15 ciano-2-naftil- $\alpha$ -difluormetilacético.

Utilizando diazoetano o 2-diazopropano en lugar de  
diazometano en el proceso de la Parte C, se obtienen los  
ácidos 6-etoxicarbonil-2-naftil- $\alpha$ -metilacético y 6-isopro-  
20 poxicarbonil-2-naftil- $\alpha$ -metilacético.

#### 20 Parte G

Se calienta a reflujo durante 10 minutos una mezcla  
de 5 g de ácido 6-carboxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacético, 2 ml  
de ácido clorhídrico concentrado y 250 ml de metanol. La  
mezcla enfriada se evapora para dar una mezcla de ácido  
25 6-metoxicarbonil-2-naftil- $\alpha$ -metilacético, 6-carboxi-2-



ENE 1969

1       naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo y 6-metoxicarbonil-2-  
naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo. La mezcla se separa por  
destilación y cromatografía sobre alúmina eluyendo con  
éter. Los productos separados se identifican por espec-  
5       troscopía de resonancia magnética nuclear.

#### Parte H

Sobre una mezcla de 24,4 g de 6-hidroximetil-2-  
naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo (preparado a partir de  
ácido 6-hidroximetil-2-naftil- $\alpha$ -metilacético por esteri-  
10       ficación de este último por el procedimiento descrito  
en la Parte B de este Ejemplo) y 500 ml de benceno, se  
agregan 2,4 g de hidruro sódico. La mezcla resultante  
se agita durante 2 horas y después se añaden 12,2 g de  
yoduro de metilo. A continuación la mezcla resultante se  
15       neutraliza añadiendo solución acuosa de ácido clorhídrico  
1 N después de haberla dejado en reposo durante 1 hora;  
la mezcla se lava entonces con agua, se seca sobre sul-  
fato sódico y se evapora dando 6-metoximetil-2-naftil-  
 $\alpha$ -metilacetato de metilo.

20       Se prepara 6-etoximetil-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de  
metilo empleando 13,7 g de yoduro de etilo en lugar de  
yoduro de metilo en el procedimiento anterior.

#### EJEMPLO 19

Sobre una mezcla de 20 g de hidróxido sódico y 400  
25       ml de metanol se añaden 24,5 g de 6-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -me



6 ENE 1969

1           tilacetato de metilo. La mezcla de reacción resultante  
se calienta a 60°C durante 5 horas. La mezcla enfriada  
se neutraliza por adición de solución acuosa 1 N de ácido  
clorhídrico y se extrae con cloruro de metileno. Los  
5           extractos se combinan, se lavan con agua hasta neutrali-  
zación, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y eva-  
poran para dar ácido 6-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacético.

De forma análoga se hidrolizan los demás derivados  
de ésteres del ácido 2-naftilacético preparados por los  
10           procedimientos descritos en los otros Ejemplos dados  
aquí, para formar los correspondientes derivados del áci-  
do 2-naftilacético.

#### EJEMPLO 20

Una suspensión de 2,4 g de hidruro sódico y 50 ml  
15           de benceno se agrega sobre una mezcla de 23 g de ácido  
6-fluor-2-naftil- $\alpha$ -metilacético y 450 ml de benceno. La  
mezcla resultante se agita durante 4 horas. Se enfría la  
mezcla a 0°C y se añaden 19 g de cloruro de oxalilo; des-  
pués de la adición se deja la mezcla en reposo durante 4  
20           horas. A continuación la mezcla resultante se satura con  
amoníaco y se deja en reposo durante 8 horas. Después es-  
ta mezcla se evapora a presión reducida. El residuo se  
recoge en cloruro de metileno, se lava con agua hasta neu-  
tralización, se seca, se filtra y se evapora para dar 6-  
25           fluor-2-naftil- $\alpha$ -metilacetanida.



1960

1 De forma análoga se preparan por el procedimien-  
to anterior los siguientes compuestos: N-metil-6-fluor-  
2-naftil- $\alpha$ -metilacetamida, N,N-dimetil-6-fluor-2-naftil-  
 $\alpha$ -metilacetamida, N-etil-6-fluor-2-naftil- $\alpha$ -metilaceta-  
5 mida, N,N-dietil-6-fluor-2-naftil- $\alpha$ -metilacetamida, 6-  
fluor-2-naftil- $\alpha$ -metil-N-acetilpirrolidina, 6-fluor-2-  
naftil- $\alpha$ -metil-N-acetilpiperidina, 6-fluor-2-naftil- $\alpha$ -  
metil-N-acetilmorfolina, 6-fluor-2-naftil- $\alpha$ -metil-N-  
acetilpiperazina y 6-fluor-2-naftil- $\alpha$ -metil-N-acetil-4'-  
10 metilpiperazina, sustituyendo el amoniaco por metilami-  
na, dimetilamina, etilamina, dietilamina, pirrolidina,  
piperidina, morfolina, piperazina y 1-etilpiperazina;  
respectivamente.

15 Mediante el procedimiento anterior se preparan  
las correspondientes amidas de los demás derivados de  
ácido 2-naftilacético obtenidos por los métodos descri-  
tos en esta memoria. Por ejemplo se prepara 6-metil-2-  
naftilacetamida a partir de ácido 6-metil-2-naftilacé-  
tico.

20

#### EJEMPLO 21

Sobre una solución de 26 g de ácido 6-metoximetil-  
oxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacético y 500 ml de éter dietílico  
se agrega lentamente una solución constituida por 5,6 g  
de diazoetano y 50 ml de éter dietílico. La mezcla de  
25 reacción se deja en reposo durante 15 minutos y después



1969

1 se evapora a presión reducida dando 6-metoximetiloxi-2-  
naftil- $\alpha$ -metilacetato de etilo. Sustituyendo el diazo-  
etano por diazopropano en el procedimiento anterior, se  
obtiene 6-metoximetiloxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de pro-  
5 pilo.

Mediante los procedimientos descritos se esterifi-  
can los demás derivados de ácido 2-naftilacético prepa-  
rados por los procedimientos descritos en estos Ejemplos.

#### EJEMPLO 22

10 Se deja en reposo durante 16 horas una mezcla de  
32 g de 6-difluormetoxi-2-naftil- $\alpha$ -difluormetilacetato  
de metilo, 10 g de metóxido sódico, 14 g de hidrocioruro  
de hidroxilamina y 500 ml de metanol. A continuación la  
mezcla se filtra y se evapora. El residuo se neutraliza  
15 por adición de solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico  
y se extrae con éter. La solución etérea se lava después  
con agua, se seca y se evapora dando ácido 6-difluormeto-  
xi-2-naftil- $\alpha$ -difluormetilacetohidroxámico.

20 De forma análoga se prepara por el procedimiento  
anterior el ácido 6-metil-2-naftil- $\alpha$ -metilacetohidroxá-  
mico a partir de 6-metil-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de me-  
tilo.

25 De forma análoga se preparan por los procedimien-  
tos antes descritos los correspondientes ácidos hidroxá-  
micos de los demás derivados del ácido 2-naftilacético



1969

1 preparados por los métodos descritos en estos Ejemplos.

#### EJEMPLO 23

Sobre una mezcla de 4 g de hidróxido sódico y 500 ml de metanol se añaden 24,6 g de ácido 6-metiltio-2-naftil- $\alpha$ -metilacético. La mezcla se agita durante 18 horas a 50°C. A continuación la mezcla enfriada se evapora dando 6-metiltio-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato sódico.

Empleando hidróxido potásico, trietilamina, lisina, cafeína o procaína en lugar de hidróxido sódico en el procedimiento anterior, se obtienen las sales de potasio, trietilamina, lisina, cafeína y procaína del ácido 6-metiltio-2-naftil- $\alpha$ -metilacético.

Si siguiendo el procedimiento anterior se preparan las sales de adición de los demás derivados del ácido 2-naftilacético obtenidos por los procedimientos aquí descritos

#### EJEMPLO 24

Una mezcla de 2,2 g de ácido 6-hidroxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacético, 50 ml de anhídrido acético y 100 mg de ácido p-toluensulfónico se agita durante 4 horas a 50°C. Se evapora la mezcla, se añade agua y se extrae la mezcla con éter dietílico que se lava con agua hasta neutralización, se seca sobre sulfato sódico y se evapora para dar ácido 6-acetoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacético.

25 A partir del producto anterior se prepara 6-aceto-



NE. 1969

1 xi-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo por el procedi-  
miento de esterificación descrito en el Ejemplo 21.

EJEMPLO 25

5 Se agita durante 2 horas una mezcla de 2,3 g de  
ácido 6-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacético, 2,9 g de cin-  
conidina y 50 ml de metanol; a continuación la mezcla  
se deja en reposo hasta que la cristalización es com-  
pleta. Los cristales se separan por filtración y se la-  
van con metanol. El sólido se recrystaliza en metanol,  
10 se filtra, se lava y se seca. Los cristales puros se  
agregan sobre 60 ml de ácido clorhídrico 0,2 N. La mez-  
cla resultante se agita durante 2 horas y después se ex-  
trae con éter dietílico. Se combinan los extractos. se  
lavan con agua hasta neutralización, se secan sobre sul-  
fato sódico y se evaporan dando uno de los isómeros óp-  
15 ticos del ácido 6-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacético. Los  
filtrados procedentes de las filtraciones anteriores se  
acidulan con solución acuosa diluída de ácido clorhídri-  
co y el producto se aísla por extracción con éter die-  
20 tilico dando los demás isómeros ópticos del ácido 6-me-  
toxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacético.

De forma análoga se separan los isómeros ópticos  
de los demás derivados  $\alpha$ -monosustituídos del ácido 2-  
naftilacético obtenidos por los procedimientos aquí des-  
25 critos.



ENE 1969

1

EJEMPLO 26

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mg</u>
ácido 2-naftilacético	50
almidón de maíz	200

5

Los ingredientes anteriores se mezclan íntimamente y se comprimen en tabletas provistas de una sola raya, administrándose una tableta cada 3 ó 4 horas.

EJEMPLO 27

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mg</u>
ácido 6-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacético	30
almidón de maíz	100
lactosa	370
estearato magnésico	2

10

15

Los ingredientes anteriores se mezclan íntimamente y se comprimen en tabletas con una sola raya.

EJEMPLO 28

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mg</u>
ácido 6-metiltio-2-naftil- $\alpha$ -metilacético	25
lactosa	225

20

Los ingredientes anteriores se mezclan y se introducen en una cápsula de gelatina dura nº 1.

25

De forma semejante a la descrita en cada uno de los tres ejemplos anteriores, pueden formularse también



E. 1969

- 1 los siguientes compuestos: ácido 6-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -  
metilacético, ácido 6-metiltio-2-naftil- $\alpha$ -metilacéti-  
co, ácido 6-cloro-2-naftil- $\alpha$ -metilacético, ácido 6-  
fluor-2-naftil- $\alpha$ -metilacético, ácido 6-metil-2-naftil-  
5  $\alpha$ -metilacético, ácido 6-trifluormetil-2-naftil- $\alpha$ -metil-  
acético, ácido 6-difluormetoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacéti-  
co, ácido 6-cloro-2-naftilacético, ácido 6-metiltio-2-  
naftilacético, ácido 6-metil-2-naftilacético, ácido 4-  
cloro-2-naftilacético, ácido 3,4-dihidro-6-metoxi-2-  
10 naftil- $\alpha$ -metilacético, ácido 3,4-dihidro-6-metiltio-2-  
naftil- $\alpha$ -metilacético, ácido 3,4-dihidro-6-cloro-2-naftil-  
 $\alpha$ -metilacético, ácido 1-metil-2-naftil- $\alpha$ , $\alpha$ -metilen-  
acético, 8-cloro-2-naftil- $\alpha$ -fluoracetato sódico, 6,7-  
dimetiltio-2-naftilacetato de metilo, ácido 4-metiltio-  
15 metilenoxi-2-naftil- $\alpha$ -difluormetilacético, ácido 4-me-  
til-2-naftilacético, 1-metoxi-6-(4'-metoxitetrahidropi-  
ran-4'-iloxi)-2-naftilacetamida, 3,4-dihidro-7-metil-  
2-naftil- $\alpha$ , $\alpha$ -difluormetilenacetato potásico, ácido 3,4-  
dihidro-6-fluor-2-naftil- $\alpha$ -metilacético, ácido 3,4-di-  
20 hidro-6-metil-2-naftil- $\alpha$ -metilacético, ácido 3,4-di-  
hidro-6-difluormetoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacético, ácido 3,4-  
dihidro-6-metoxi-2-naftilacético, ácido 3,4-dihidro-6-  
metiltio-2-naftilacético, ácido 3,4-dihidro-6-cloro-2-  
naftilacético, ácido 3,4-dihidro-6-metil-2-naftilacé-  
25 tico, N,N-dietil-4-isopropil-2-naftil- $\alpha$ -metilacetamida



1 y similares.

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

5

\_\_\_\_\_

-

-

-

10

-

-

15

-

-

-

20

-

-

-

25

-

\_\_\_\_\_



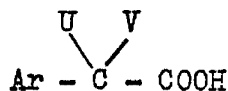
1969

1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de ácido 2-naftilacético de fórmula:

5



con sus correspondientes amidas, ésteres, ácidos hidroxámicos y sales de adición farmacéuticamente aceptables,

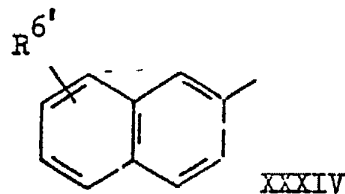
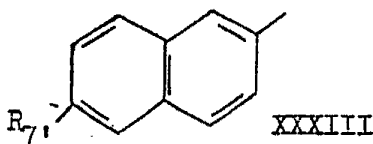
10

donde uno de los radicales U o V es hidrógeno y el otro es hidrógeno, metilo o difluormetilo o

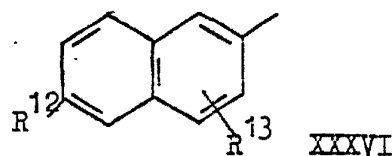
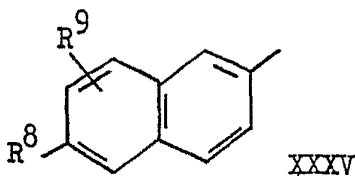
U y V tomados juntos son metileno o difluormetileno,

Ar es un grupo que responde a una de las fórmulas

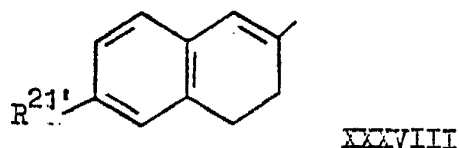
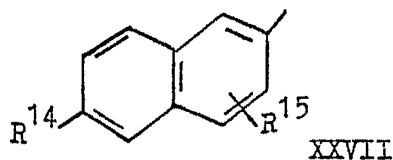
15



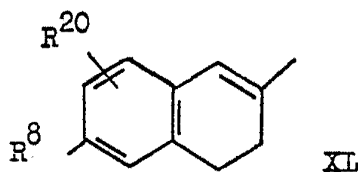
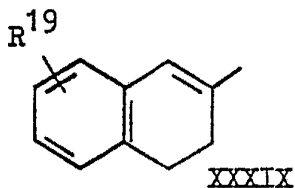
20



25



1



5

10

15

20

25

donde cada uno de los radicales  $R^{6'}$  (en las posiciones 1, 4, 7 u 8) y  $R^{19}$  (en las posiciones 1, 7 u 8) es alquilo, trifluormetilo, flúor, cloro, hidroxilo, un éster hidrolizable convencional, oxiéter o tioéter, con la condición de que cuando  $R^{6'}$  (en la posición 1 o 7) es alquilo o cuando  $R^{19}$  (en la posición 1) es hidroxilo, entonces uno de los radicales U o V es hidrógeno y el otro es difluormetilo o U y V juntos son metileno o difluormetileno y con la condición de que cuando  $R^{6'}$  (en la posición 1) es flúor, cloro, hidroxilo o alcoxilo, entonces uno de los radicales U o V es hidrógeno y el otro es metilo o difluormetilo o bien U y V unidos son metileno o difluormetileno,

cada uno de los radicales  $R^8$ ,  $R^9$  (en las posiciones 1, 4, 7 u 8) y  $R^{20}$  (en las posiciones 1, 7 u 8) es alquilo, flúor, cloro, hidroxilo, un éster hidrolizable convencional, oxiéter o tioéter; con la condición de que cuando uno de los radicales  $R^8$  y  $R^9$  o  $R^{20}$  es hidroxilo, oxiéter o tioéter, el otro es un grupo idéntico<sup>co</sup> o alquilo, flúor, cloro o un éster hidrolizable convencional,



6 ENE 1969

1            cada uno de los radicales  $R^{12}$  y  $R^{15}$  (en las po-  
siciones 1 o 4) es hidroxilo, oxietér o tioéter,

5            cada uno de los radicales  $R^{13}$  (en las posicio-  
nes 1 o 4) y  $R^{14}$  es alcoxi o alquiltio; con la condi-  
ción de que cuando  $R^{12}$  o  $R^{15}$  es alcoxi o alquiltio, en-  
tonces  $R^{13}$  o  $R^{14}$ , respectivamente, es un grupo alcoxi  
o alquiltio diferente,

10             $R^{7'}$  es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, trifluorometilo, hidroxil-  
metilo, alcoximetilo, vinilo, etinilo, flúor, cloro, hi-  
droxilo, un éster hidrolizable convencional, oxietér,  
tioéter, formilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, acetilo,  
ciano o arilo, con la condición de que cuando  $R^{7'}$  es hi-  
drógeno, entonces uno de los radicales U o V es hidró-  
geno y el otro es difluorometilo o U y V unidos son meti-  
leno o difluorometileno y con la condición de que cuando  
15             $R^{7'}$  es alquilo, flúor, cloro, hidroxilo, alcoxi o alquil-  
tío, entonces uno de los radicales U o V es hidrógeno y  
el otro es metilo o difluorometilo o U y V unidos son me-  
tileno o difluorometileno y

20             $R^{21'}$  es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, flúor,  
cloro, hidroxilo, un éster hidrolizable convencional,  
oxietér, tioéter o arilo, con la condición de que cuando  
 $R^{21'}$  es hidrógeno, entonces uno de los radicales U o V  
es hidrógeno y el otro es difluorometilo o U y V unidos  
25            son metileno o difluorometileno;



1 cuyo procedimiento consiste en

(I) tratar un derivado de un éster alquílico de ácido 2-naftilacético de fórmula

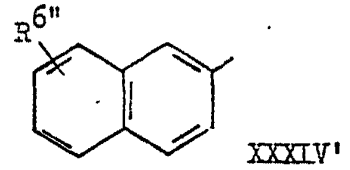
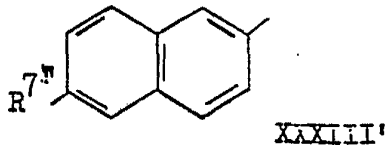


donde uno de los radicales W y X es hidrógeno y el otro es hidrógeno, metilo, difluormetilo o -COOAlquilo o uno de los radicales W y X es -COOAlquilo y el otro es metilo o difluormetilo o donde W y X unidos son =O, metileno o difluormetileno,

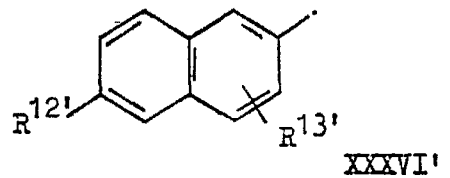
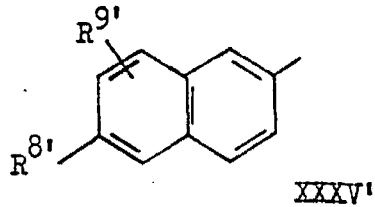
10

Ar' es un grupo de una de las fórmulas

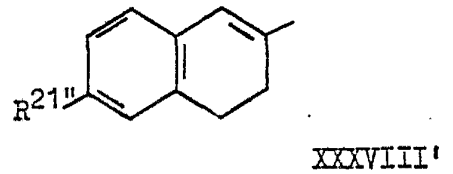
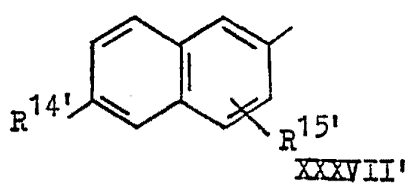
15



20



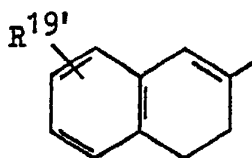
25



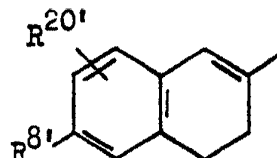


1969

1



XXXIX'



XL'

5

donde cada uno de los radicales  $R^{6'}$  (en las posiciones 1, 4, 7 u 8) y  $R^{19'}$  (en las posiciones 1, 7 u 8) es alquilo, trifluormetilo, flúor, cloro, un éster hidrolizable convencional, oxiéter o tioéter,

10

cada uno de los radicales  $R^{8'}$ ,  $R^{9'}$  (en las posiciones 1, 4, 7 u 8) y  $R^{20'}$  (en las posiciones 1, 7 u 8) es alquilo, flúor, cloro, un éster hidrolizable convencional, oxiéter o tioéter; con la condición de que cuando uno de los radicales  $R^{8'}$  y  $R^{9'}$  o  $R^{20'}$  es oxiéter o tioéter, el otro es un grupo idéntico o alquilo,

15

flúor, cloro o un éster hidrolizable convencional,

cada uno de los radicales  $R^{12'}$  y  $R^{15'}$  (en las posiciones 1 o 4) es oxiéter o tioéter,

20

cada uno de los radicales  $R^{13'}$  (en la posición 1 o 4) y  $R^{14'}$  es alcoxilo o alquiltio; con la condición de que cuando  $R^{12'}$  o  $R^{15'}$  es alcoxi o alquiltio,  $R^{13'}$  o  $R^{14'}$ , respectivamente, es un grupo alcoxi o alquiltio diferente,

25

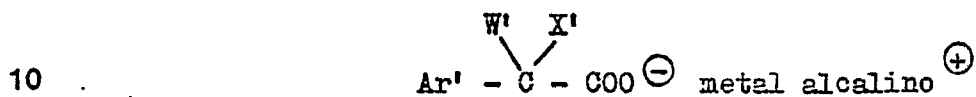
$R^{7''}$  es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, trifluorometilo, alcoximetilo, vinilo, flúor, cloro, un éster hidrolizable convencional, oxiéter, tioéter, alcoxicarboni



1 lo, ciano o arilo y

$R^{21}$  es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, flúor, cloro, un éster hidrolizable convencional, oxiéter, tioéter o arilo;

5 con una base acuosa constituida por una sal básica de metal alcalino y agua para dar el correspondiente derivado de sal de metal alcalino de ácido 2-naftilacético de fórmula



15 donde Ar' es el definido anteriormente y donde uno de los radicales W' y X' es hidrógeno y el otro es hidrógeno, metilo, difluormetilo o  $-\text{COO}^{\ominus} \text{ metal alcalino}^{\oplus}$ , o uno de los radicales W o X es  $-\text{COO}^{\ominus} \text{ metal alcalino}^{\oplus}$  y el otro es metilo o difluormetilo, o W y X unidos son =O, metileno o difluormetileno;

(II) tratar el derivado de sal de metal alcalino de ácido 2-naftilacético así preparado con una solución acuosa ácida formada por un ácido mineral y agua y

20 después someter, en el grado necesario y deseado, el derivado de ácido 2-naftilacético así preparado:

(III) al proceso de preparación de la amida correspondiente del derivado de ácido 2-naftilacético;

25 (IV) al proceso de preparación de los correspondientes ésteres del derivado de ácido 2-naftilacético;



1 (V) al proceso de preparación del correspondien  
te ácido hidroxámico del derivado del ácido 2-naftilacé  
tico; y

5 (VI) al proceso de preparación de las correspon  
dientes sales farmacéuticamente aceptables del deriva  
do de ácido 2-naftilacético; con la condición de que

10 a) cuando uno de los radicales U o V es hidró-  
geno y el otro es metilo, entonces W y X son hidrógeno,  
R<sup>6</sup>" (en las posiciones 1 o 7) es trifluormetilo, flúor,  
cloro, un éster hidrolizable convencional, oxiéter o  
tioéter, R<sup>7</sup>" es alquilo, cicloalquilo, trifluormetilo,  
alcoximetilo, vinilo, flúor, cloro, un éster hidroliza-  
ble convencional, oxiéter, tioéter, alcocarbonilo,  
15 ciano o arilo, R<sup>21</sup>" es alquilo, cicloalquilo, flúor, clo  
ro, un éster hidrolizable convencional, oxiéter, tioéter  
o arilo y entonces el tratamiento del éster alquílico de  
ácido 2-naftilacético con I) una base acuosa y II) un  
ácido acuoso va precedido de los siguientes tratamien-  
tos

20 a-1) tratar el derivado de éster alquílico de ácido 2-naft  
tilacético con un hidruro de metal alcalino y después  
con un haluro de metilo para dar el correspondiente  
derivado de éster alquílico de ácido 2-naftil-x-me  
tilacético y

25 después tratar, en orden optativo y hasta el



- 1 grado necesario y deseado, el compuesto así prepara-  
rado por
- a-2) hidrólisis de los grupos oxietér, alcoximetilo o  
tioéter,
- 5 a-3) esterificación de los grupos hidroxilo, hidroximetri-  
lo o tio,
- a-4) introducción del grupo 6-etinilo,  
a-5) introducción del grupo 6-acetilo,  
a-6) introducción del grupo 6-carboxilo,
- 10 a-7) introducción del grupo 6-formilo,  
a-8) esterificación del grupo 6-carboxilo y/o  
a-9) esterificación de los grupos hidroxilo; o
- cuando uno de los radicales U o V es hidrógeno  
y el otro es metilo, entonces uno de los radicales W y  
15 X es hidrógeno y el otro es -COOAlquilo, R<sup>6</sup>" (en las po-  
siciones 1 o 7) es trifluormetilo, flúor, cloro, un és-  
ter hidrolizable convencional, oxietér o tioéter, R<sup>7</sup>" es  
alquilo, cicloalquilo, trifluormetilo, alcoximetilo, vini-  
lo, flúor, cloro, éster hidrolizable convencional, oxi-  
éter, tioéter, alcoxicarbonilo, ciano o arilo, R<sup>21</sup>" es  
20 21  
alquilo, cicloalquilo, flúor, cloro, éster hidrolizable  
convencional, oxietér, tioéter o arilo y el tratamiento  
del éster alquílico de ácido 2-naftil- $\alpha$ -alcoxicarbonil-  
acético con I) una base acuosa y II) un ácido acuoso va  
25 precedido de los siguientes tratamientos:



1969

- 1 a-10) tratar el éster alquílico de ácido 2-naftil- $\alpha$ -  
alcoxicarbonilacético con un hidruro de metal al-  
calino y un haluro de metilo para dar el corres-  
pondiente derivado de éster alquílico de ácido  
5 2-naftil- $\alpha$ -metil- $\alpha$ -alcoxicarbonilacético y  
después tratar, en orden optativo y hasta  
el grado necesario y deseado, el compuesto así pre-  
parado por
- a-11) hidrólisis de los grupos oxietér, alcoximetilo o  
10 tioéter,
- a-12) eterificación de los grupos hidroxilo, hidroxineti-  
lo o tio,
- a-13) introducción del grupo 6-etinilo,  
a-14) introducción del grupo 6-acetilo,  
15 a-15) introducción del grupo 6-carboxilo,  
a-16) introducción del grupo 6-formilo,  
a-17) esterificación del grupo 6-carboxilo y/o  
a-18) esterificación de los grupos hidroxilo, y  
el tratamiento del derivado de éster alquílico de  
20 ácido 2-naftil- $\alpha$ -metil- $\alpha$ -alcoxicarbonilacético resultan-  
te con I) una base acuosa y II) un ácido acuoso para dar  
el correspondiente derivado de ácido 2-naftil- $\alpha$ -metil-  
 $\alpha$ -carboxiacético es seguido del siguiente tratamiento:  
a-19) calefacción del derivado de ácido 2-naftil- $\alpha$ -metil-  
25  $\alpha$ -carboxiacético para dar el correspondiente deriva



1969

- 1 do de ácido 2-naftil- $\alpha$ -metilacético;
- b) cuando uno de los radicales U o V es hidrógeno y el otro es difluormetilo, entonces uno de los radicales W o X es hidrógeno y el otro es el grupo -COOAlquilo y el tratamiento del derivado de éster alquílico de ácido  $\beta$ -naftil- $\alpha$ -alcoxicarbonilacético con I) una base acuosa y II) un ácido acuoso va precedido de los siguientes tratamientos:
- 5 b-1) tratar el derivado de éster alquílico de ácido 2-naftil- $\alpha$ -alcoxicarbonilacético con un alcóxido de metal alcalino y clorodifluormetano para dar el correspondiente derivado de éster alquílico de ácido 2-naftil- $\alpha$ -alcoxicarbonil- $\alpha$ -difluormetilacético y después tratar, en orden optativo y hasta el grado necesario y deseado, el compuesto así preparado por
- 10 b-2) hidrólisis de los grupos oxietér, alcoximetilo o tioéter,
- b-3) eterificación de los grupos hidroxilo, hidroximetilo o tio,
- 20 b-4) introducción del grupo 6-etinilo,
- b-5) introducción del grupo 6-acetilo,
- b-6) introducción del grupo 6-carboxilo,
- b-7) introducción del grupo 6-formilo,
- 25 b-8) esterificación de los grupos carboxilo y/o



1969

- 1 b-9) esterificación de los grupos hidroxilo y  
el tratamiento del derivado de éster alquíli-  
co de ácido 2-naftil- $\alpha$ -alcoxicarbonil- $\alpha$ -difluormetil-  
acético con I) una base acuosa y II) un ácido acuoso pa  
5 ra dar el correspondiente derivado de ácido 2-naftil-  
 $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -difluormetilacético va seguido del siguien-  
te tratamiento:
- b-10) calefacción del derivado de ácido 2-naftil- $\alpha$ -car-  
boxi- $\alpha$ -difluormetilacético para dar el correspon-  
10 diente derivado de ácido 2-naftil- $\alpha$ -difluormetil-  
acético;
- c) cuando U y V unidos son metileno, entonces W  
y X son hidrógeno y el tratamiento del derivado de éster  
alquílico de ácido 2-naftilacético con I) una base acuo-  
15 sa y II) un ácido acuoso va precedido de los siguientes  
tratamientos:
- c-1) tratar el derivado de éster alquílico de ácido 2-  
naftilacético con un alcóxido de metal alcalino y  
formaldehído o paraformaldehído para dar el corres-  
20 pondiente derivado de éster alquílico de ácido 2-  
naftil- $\alpha, \alpha$ -metilenacético y  
después tratar, en orden optativo y hasta el  
grado necesario y deseado, el compuesto así prepara-  
do por
- 25 c-2) hidrólisis de los grupos oxiéter, alcoximetilo o



1969

- 1                   tioéter,
- c-3) eterificación de los grupos hidroxilo, hidroximetilo o tio,
- c-4) introducción del grupo 6-etinilo,
- 5   c-5) introducción del grupo 6-acetilo,
- c-6) introducción del grupo 6-carboxilo,
- c-7) introducción del grupo 6-formilo,
- c-8) esterificación de los grupos carboxilo y/o
- c-9) esterificación de los grupos hidroxilo;
- 10                   d) cuando U y V unidos son difluormetileno, entonces W y X unidos son =O y el tratamiento del derivado de éster de ácido 2-naftilacético con I) una base acuosa y II) un ácido acuoso va precedido de los siguientes tratamientos:
- 15   d-1) tratar el derivado de éster alquílico de ácido 2-naftil- $\alpha$ -oxoacético con difluormetilidentrifenílfosforano para dar el correspondiente derivado de éster alquílico de ácido 2-naftil- $\alpha,\alpha$ -difluormetilenacético y
- 20                   después tratar, en orden optativo y hasta el grado necesario y deseado, el compuesto así preparado por
- d-2) hidrólisis de los grupos oxietér, alcoximetilo o tioéter,
- 25   d-3) eterificación de los grupos hidroxilo, hidroximeti-



1 lo o tio,

d-4) introducción del grupo 6-etinilo,

d-5) introducción del grupo 6-acetilo,

d-6) introducción del grupo 6-carboxilo,

5 d-7) introducción del grupo 6-formilo,

d-8) esterificación de los grupos carboxilo y/o

d-9) esterificación de los grupos hidroxilo; y

e) cuando U y V son hidrógeno, entonces W y X son hidrógeno, R<sup>6''</sup> (en las posiciones 1 o 7) es trifluormetilo, un éster hidrolizable convencional, alcoximetilo, alquiltiometilo, difluormetoxi, tetrahidrofuran-2'-iloxi, tetrahidropiran-2'-iloxi, 4'-alcoxitetrahidropiran-4'-iloxi o tioéter, R<sup>7''</sup> es cicloalquilo, trifluormetilo, alcoximetilo, vinilo, un éster hidrolizable convencional, alcoximetilo, alquiltiometilo, difluormetoxi, tetrahidrofuran-2'-iloxi, tetrahidropiran-2'-iloxi, 4'-alcoxitetrahidropiran-4'-iloxi, alcoximetiltio, alquiltiometiltio, difluormetiltio, alcoxicarbonilo, ciano o arilo, R<sup>21'</sup> es alquilo, cicloalquilo, flúor, cloro, un éster hidrolizable convencional, oxietér, tioéter o arilo y el tratamiento del derivado de éster alquílico de ácido 2-naftilacético con I) una base acuosa y II) un ácido acuoso va precedido, en orden optativo y hasta el grado necesario y deseado, por

25 los siguientes tratamientos:



1969

- 1 e-1) hidrólisis de los grupos oxietér, alcoximetilo o  
tioéter,
- e-2) esterificación de los grupos hidroxilo, hidroxime-  
tilo o tio
- 5 e-3) introducción del grupo 6-etinilo,  
e-4) introducción del grupo 6-acetilo,  
e-5) introducción del grupo 6-carboxilo,  
e-6) introducción del grupo 6-formilo,  
e-7) esterificación del grupo 6-carboxilo y/o
- 10 e-8) esterificación de los grupos hidroxilo.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1,  
en el que en la etapa I) el derivado de éster alquílico  
de ácido 2-naftilacético se trata con un equivalente en  
moles como mínimo de una solución acuosa básica consti-  
15 tuída por una sal básica de metal alcalino seleccionada  
entre el grupo formado por hidróxido sódico, carbonato  
sódico, bicarbonato sódico, hidróxido potásico, carbona-  
to potásico y bicarbonato potásico, y agua, a una tempe-  
ratura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo  
20 de la mezcla de reacción para dar el correspondiente de-  
rivado de sal de metal alcalino de ácido 2-naftilacético;  
con la condición de que cuando W o X es hidrógeno y el  
otro es -COOAlquilo, entonces se emplean como mínimo dos  
equivalentes en moles de la base acuosa; y

25 en la etapa II) el derivado de sal de metal alca



1 lino de ácido 2-naftilacético se trata con un equi-  
valente molar normal como mínimo de una solución acuosa  
de ácido constituida por un ácido mineral seleccionado  
entre el grupo formado por ácido clorhídrico y  
5 ácido sulfúrico, con la condición de que cuando uno de  
los radicales W' y X' es hidrógeno y el otro es  $\text{-COO}^{\ominus}$   
metal alcalino  $^{\oplus}$ , entonces se emplean como mínimo dos  
equivalentes normales de ácido acuoso.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
10 en el que  
alquilo es metilo o etilo,  
cada uno de los radicales  $\text{R}^{6'}$  y  $\text{R}^{6''}$  (en las po-  
siciones 1, 4, 7 u 8) y  $\text{R}^{19}$  y  $\text{R}^{19'}$  (en las posiciones,  
1, 7 u 8) es metilo, etilo, isopropilo, trifluormetilo,  
15 flúor, cloro, metoxi, metoximetiloxi, difluormetoxi, 4'-  
metoxi-tetrahidropirán-4'-iloxi, metiltio, metoximetil-  
tio o difluormetiltio, con la condición de que cuando  
 $\text{R}^{6'}$  (en las posiciones 1 o 7) es metilo, etilo o isopro-  
pilo, entonces uno de los radicales U o V es hidrógeno  
20 y el otro es difluormetilo o U y V unidos son metileno o  
difluormetileno y con la condición de que cuando  $\text{R}^{6'}$  (en  
la posición 1) es flúor, cloro o metoxi, entonces uno  
de los radicales U o V es hidrógeno y el otro es meti-  
lo o difluormetilo o U y V unidos son metileno o difluor  
25 metileno, siempre que en la etapa a)  $\text{R}^{6''}$  (en la posición



1969

1 1 o 7) sea trifluormetilo, flúor, cloro, metoxi, metoximetiloxi, difluormetoxi, 4'-metoxi-tetrahidropiran-4'-iloxi, metiltio, metoximetiltio o difluormetiltio y siempre que en la etapa e)  $R^{6''}$  (en la posición 1 o 7) sea  
5 trifluormetilo, metoximetiloxi, difluormetoxi, 4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi, metiltio, metoximetiltio o difluormetiltio,

10 cada uno de los radicales  $R^8$ ,  $R^{8'}$ ,  $R^9$  (en las posiciones 1, 4, 7 u 8),  $R^{9'}$  (en las posiciones 1, 4, 7 u 8),  $R^{20}$  y  $R^{20'}$  es metilo, etilo, isopropilo, flúor, cloro, metoxi, metoximetiloxi, difluormetoxi, 4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi, metiltio, metoximetiltio o difluormetiltio, con la condición de que cuando uno de los radicales  $R^8$  y  $R^9$  o  $R^{20}$  y uno de los radicales  
15  $R^{8'}$  y  $R^{9'}$  o  $R^{20'}$  es metoxi, metoximetiloxi, difluormetoxi, 4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi, metiltio, metoximetiltio o difluormetiltio, el otro es un grupo idéntico o metilo, etilo, isopropilo, flúor o cloro,

20  $R^{7'}$  es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, trifluormetilo, vinilo, etinilo, flúor, cloro, metoxi, metoximetiloxi, difluormetoxi, 4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi, metiltio, metoximetiltio o difluormetiltio, con la condición de que cuando  $R^{7'}$  es hidrógeno, entonces uno de los radicales U o V es hidrógeno y el otro es difluormetilo o bien U y V unidos son  
25



1 metileno o difluormetileno y con la condición de que  
cuando  $R^{7'}$  es metilo, etilo, isopropilo, flúor, clo-  
ro, metoxi o metiltio, entonces uno de los radicales  
U o V es hidrógeno y el otro es metilo o difluormeti-  
5 lo o bien U y V unidos son metileno o difluormetileno,  
 $R^{7''}$  es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo,  
ciclopropilo, trifluormetilo, vinilo, flúor, cloro, me-  
toxi, metoximetiloxi, difluormetoxi, 4'-metoxitetrahi-  
dropirán-4'-iloxi, metiltio, metoximetiltio o difluor-  
10 metiltio,

siempre que en la etapa a)  $R^{7''}$  sea metilo, eti-  
lo, isopropilo, ciclopropilo, trifluormetilo, vinilo,  
flúor, cloro, metoxi, metoximetiloxi, difluormetoxi,  
4'-metoxitetrahidropirán-4'-iloxi, metiltio, metoximetil-  
15 tio o difluormetiltio y siempre que en la etapa e)  $R^{7''}$   
sea ciclopropilo, trifluormetilo, vinilo, metoximetil-  
oxi, difluormetoxi, 4'-metoxitetrahidropirán-4'-iloxi,  
metoximetiltio o difluormetiltio,

20 cada uno de los radicales  $R^{12}$ ,  $R^{12'}$  y  $R^{15}$  (en  
las posiciones 1 o 4) y  $R^{15'}$  (en las posiciones 1 o  
4) es metoxi, metoximetiloxi, difluormetoxi, 4'-metoxi-  
tetrahidropirán-4'-iloxi, metiltio, metoximetiltio o  
trifluormetiltio,

25 cada uno de los radicales  $R^{13}$  (en las posiciones  
1 o 4)  $R^{13'}$  (en las posiciones 1 o 4)  $R^{14}$  y  $R^{14'}$  es meto



1 xi o metiltio, con la condición de que cuando  $R^{12}$ ,  
 $R^{12'}$ ,  $R^{15}$  o  $R^{15'}$  es metoxi, entonces  $R^{13}$ ,  $R^{13'}$ ,  $R^{14}$  o  
 $R^{14'}$  es metiltio y con la condición de que cuando  $R^{12}$ ,  
5  $R^{12'}$ ,  $R^{15}$  o  $R^{15'}$  es metiltio, entonces  $R^{13}$ ,  $R^{13'}$ ,  $R^{14}$  o  
 $R^{14'}$  es metoxi y

cada uno de los radicales  $R^{21'}$  y  $R^{21''}$  es hi-  
drógeno, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, flúor,  
cloro, metoxi, metoximetiloxi, difluormetoxi, 4'-meto-  
xitetrahidropirán-4'-iloxi, metiltio, metoximetiltio o  
10 difluormetiltio, con la condición de que cuando  $R^{21'}$  es  
hidrógeno, entonces uno de los radicales U o V es hidró-  
geno y el otro es difluormetilo o bien U y V unidos son  
metileno o difluormetileno y siempre que en la etapa a)  
y en la etapa e)  $R^{21''}$  sea metilo, etilo, isopropilo,  
15 ciclopropilo, flúor, cloro, metoxi, metoximetiloxi, di-  
fluormetoxi, 4'-metoxitetrahidropirán-4'-iloxi, metil-  
tio, metoximetiltio o difluormetiltio.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3,  
en el que en la etapa a-1) el derivado de éster alquí-  
lico de ácido 2-naftilacético se trata con un equiva-  
lente molar de un hidruro de metal alcalino y con un  
equivalente molar como mínimo de un haluro de metilo se-  
leccionado entre el grupo formado por cloruro de metilo,  
bromuro de metilo y yoduro de metilo; o bien  
20 en la etapa a-10) el derivado de éster alquílico



1 de ácido 2-naftil- $\alpha$ -alcoxicarbonilacético se trata  
con un equivalente molar de un hidruro de metal alcalino y con un equivalente molar como mínimo de un haluro de metilo seleccionado entre el grupo formado por  
5 cloruro de metilo, bromuro de metilo y yoduro de metilo; y

en la etapa a-19) el derivado de ácido 2-naftil- $\alpha$ -metil- $\alpha$ -carboxiacético se calienta a una temperatura comprendida entre unos 25°C y 180°C.

10 5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, en el que en las etapas a-1) y a-10) el hidruro de metal alcalino es hidruro sódico y el haluro de metilo es yoduro de metilo.

15 6. Un procedimiento según la Reivindicación 3, en el que en la etapa b-1) el derivado de éster alquílico de ácido 2-naftil- $\alpha$ -alcoxicarbonilacético se trata con un equivalente molar como mínimo de un alcóxido de metal alcalino y un equivalente molar como mínimo de clorodifluormetano; y en el que

20 en la etapa b-10) el derivado de ácido 2-naftil- $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -difluormetilacético se calienta a una temperatura comprendida entre unos 30°C y 150°C.

25 7. Un procedimiento según la Reivindicación 6, en el que en la etapa b-1) el alcóxido de metal alcalino es un alcóxido sódico de 1 a 6 átomos de carbono o



1 un alcóxido potásico de 1 a 6 átomos de carbono.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 3, en el que en la etapa c-1) el derivado de éster de ácido 2-naftilacético se trata con un equivalente molar como mínimo de un alcóxido de metal alcalino y un equivalente molar como mínimo de formaldehído o una cantidad suficiente de paraformaldehído para dar un equivalente molar como mínimo de formaldehído en dimetilsulfóxido.

10 9. Un procedimiento según la Reivindicación 3, en el que en la etapa c-1) el alcóxido de metal alcalino es un alcóxido sódico de 1 a 6 átomos de carbono o un alcóxido potásico de 1 a 6 átomos de carbono.

15 10. Un procedimiento según la Reivindicación 3, en el que en la etapa d-1) el derivado de éster alquílico de ácido 2-naftil- $\alpha$ -oxoacético se trata con un equivalente molar como mínimo de difluormetilidendi Fenilfosforano en un disolvente hidrocarbonado, optativamente en presencia de dimetilsulfóxido o N,N-dimetilformamida.

20 11. Un procedimiento según la Reivindicación 3, en el que en la etapa d-1) el disolvente hidrocarbonado está seleccionado entre el grupo formado por benceno, tolueno y xileno.

25 12. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que en la etapa a-1) se trata el 6-metoxi-2-naftil



1 acetato de alquilo, donde el grupo alquilo contiene de  
1 a 6 átomos de carbono, con un equivalente molar de  
un hidruro de metal alcalino y un equivalente molar co-  
mo mínimo de haluro de metilo para dar 6-metoxi-2-naf-  
5 til- $\alpha$ -metilacetato de alquilo;

en la etapa I) el 6-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilace-  
tato de alquilo así preparado se trata con un equiva-  
lente molar como mínimo de una solución acuosa básica  
constituída por agua y una sal básica de metal alcalino,  
10 en la que el metal alcalino es sodio o potasio, a una  
temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de  
reflujo de la mezcla de reacción para dar 6-metoxi-2-  
naftil- $\alpha$ -metilacetato de metal alcalino; y

en la etapa II) el 6-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metil-  
15 acetato de metal alcalino así preparado se trata con un  
equivalente normal como mínimo de una solución acuosa  
de ácido constituída por un ácido mineral y agua para  
dar ácido 6-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacético.

13. Un procedimiento según la Reivindicación  
20 12, en el que en la etapa a-1) el hidruro de metal alca-  
lino es hidruro sódico y el haluro de metilo es cloruro  
de metilo, bromuro de metilo o yoduro de metilo;

en la etapa I) la sal básica de metal alcalino  
es hidróxido sódico, carbonato sódico, bicarbonato sódi-  
25 co, hidróxido potásico, carbonato potásico o bicarbonato



1 potásico;

en la etapa II) el ácido mineral es ácido clor-  
hídrico o ácido sulfúrico.

5 14. Se reivindica por último, como objeto sobre  
el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli  
cita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS  
DE ACIDO 2-NAFTILACETICO".

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria, que consta de ciento veinte páginas me  
canografiadas.

Madrid, 9 de enero de 1.968

BERNARDO UNGRIA  
P.P.

15

20

25