



No. 356.092

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA, Panamá

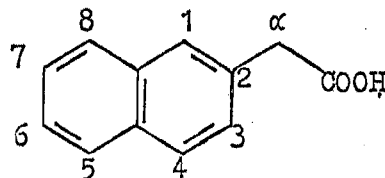
ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE DERIVADOS DE ACIDO 2-NAFTILACETICO  
5-SUSTITUIDOS".

Prioridad: Patente ..... n.º ..... del.....



1 Este invento se refiere a nuevas composiciones úti-  
les como agentes anti-inflamatorios, analgésicos, antipiré-  
ticos y antipruríticos. También se refiere a los nuevos mé-  
todos de tratamiento de las condiciones caracterizadas por  
5 inflamación, dolor, piroxia y prurito. Además se refiere a  
nuevos compuestos que presentan esta utilidad y a los méto-  
dos para su preparación, así como a ciertos productos inter-  
medios de los mismos que son nuevos.

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



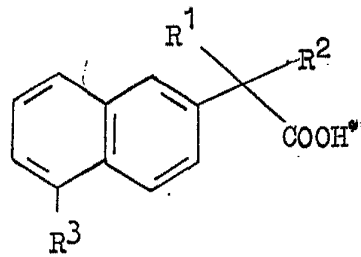
15 Los números arábigos y el símbolo alfa indican las  
posiciones utilizadas aquí en la nomenclatura de los deriva-  
dos de ácido 2-naftilacético.

20 El presente invento también se refiere a un método  
para efectuar el tratamiento de la inflamación, dolor, pi-  
roxia y prurito así como de las condiciones asociadas con  
ellos, mediante la administración de una cantidad efectiva  
de un derivado de ácido 2-naftilacético como el que se defi-  
nirá más adelante o de la correspondiente amida, éster, áci-  
do hidroxámico o sal de adición del mismo, cuya sal deriva  
25 de una base no tóxica y farmacéuticamente aceptable. Estos  
útiles derivados de ácido 2-naftilacético pueden ser repre-  
sentados por la siguiente fórmula:

30

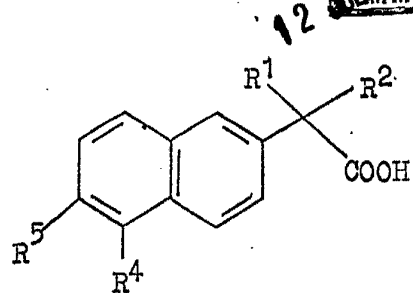


1



(I)

5



(II)

donde,

uno de los radicales  $R^1$  y  $R^2$  es hidrógeno, el otro es hidrógeno, metilo, etilo o difluormetilo; o  $R^1$  y  $R^2$  tomados juntos son metileno, halometileno o etileno;

10

$R^3$  es alquilo, trifluormetilo, fluor, cloro, hidroxilo, un éster hidrolizable corriente, oxietér o tioéter;

cada uno de los radicales  $R^4$  y  $R^5$  es alquilo, flúor, cloro, hidroxilo, un éster hidrolizable corriente, oxietér o tioéter; con la condición de que cuando uno de los radicales  $R^4$  o  $R^5$  es hidroxilo, oxietér o tioéter, el otro es el grupo idéntico o alquilo, flúor, cloro o un éster hidrolizable corriente; y

15

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

20

Por el término "alquilo" se entienden los grupos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada y peso molecular bajo, de 6 ó menos átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares.

25

Por el término "alcoxilo" se entiende un grupo éter hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, de 6 ó menos átomos de carbono, tales como metoxi, etoxi, 2-propoxi, propoxi, butoxi, 3-pentoxi y similares. Por el término "alcoximetiloxi" se entiende grupos metiléter sustituidos con

30



1 un grupo alcoxi; entre los grupos alcoximetiloxi típicos se encuentran el metoximetiloxi, etoximetiloxi, isopropoximetiloxi y similares.

5 Por el término "alquiltio" se entiende grupos tioéter hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada, de 6 ó menos átomos de carbono, tales como metiltio, etiltio, propiltio, 2-propiltio, 2-butiltio, pentiltio, 3-hexiltio y similares. Por el término "alcoximetiltio" se entiende grupos metiltioéter sustituidos con un grupo alcoxi, tal como metoximetiltio, etoximetiltio, 2-propoximetiltio y similares.

10 Por el término "halometileno" se entiende grupos mono- o dihalometileno en los que halo significa flúor o cloro. Los halometilenos preferidos son fluormetileno, difluormetileno, fluorclorometileno y clorometileno.

15 El término "éster hidrolizable corriente" en el sentido utilizado aquí, se refiere a los grupos éster hidrolizables convencionalmente empleados en la técnica, preferiblemente los derivados de los ácidos carboxílicos hidrocarbonados o sus sales. El término "ácido carboxílico hidrocarbonado" se refiere tanto a ácidos sustituidos como sin sustituir. Estos ácidos pueden estar completamente saturados o poseer varios grados de insaturación (incluida la insaturación aromática), pueden ser de cadena lineal, de cadena ramificada o de estructura cíclica y preferiblemente contienen

20 de 1 a 12 átomos de carbono. Además, pueden llevar grupos funcionales como sustituyentes, por ejemplo hidroxilo, alcóxilo de hasta 6 átomos de carbono, aciloxi de hasta 12 átomos de carbono, nitro, amino, halógeno y similares, unidos al esqueleto de la cadena hidrocarbonada. Por lo tanto

25 los ésteres hidrolizables corrientes típicos incluidos den-

30



1       tro de los límites de este invento son acetato, propionato,  
butirato, valerato, caproato, enantato, caprilato, pelargo-  
nato, acrilato, undecenoato, fenoxiacetato, benzoato, fe-  
nilacetato, trietilacetato, terc-butilacetato, trimetil-  
5       hexanoato, ciclohexilacetato, ciclopentilpropionato, adaman-  
toato, biciclo [2.2.2] octilcarboxilato, glicolato, metoxiace-  
tato, hemisuccinato, hemiadipato, aminoacetato, N,N-dietil-  
aminoacetato, piperidinoacetato,  $\beta$ -cloropropionato y simi-  
lares.

10       El término "oxiéter", en el sentido utilizado aquí,  
se refiere a los grupos éter normalmente empleados en la  
técnica, preferiblemente los derivados de hidrocarburos li-  
neales, ramificados, cíclicos y aromáticos de 1 a 12 átomos  
de carbono e hidrocarburos oxoheterocíclicos de 3 a 12 áto-  
15       mos de carbono. Estos hidrocarburos están saturados o sin  
saturar y optativamente pueden estar sustituidos con grupos  
tales como hidroxilo, alcoxilo, halógeno, alquiltio y simi-  
lares. Por lo tanto entre los oxiéteres típicos se encuen-  
tran alcoxilo, difluormetoxi, alcoximetiloxi, tetrahidro-  
20       2'-iloxi, tetrahidropiran-2'-iloxi, 4'-alcoxitetrahidropi-  
ran-4'-iloxi, y similares.

25       El término "tioéter", en el sentido utilizado aquí,  
se refiere a los grupos éter normalmente empleados en la  
técnica, preferiblemente los derivados de hidrocarburos li-  
neales, ramificados, cíclicos y aromáticos de 1 a 12 átomos  
de carbono. Estos hidrocarburos están saturados o sin satu-  
rar y optativamente están sustituidos con grupos tales como  
hidroxilo, alcoxilo, alquiltio, halógeno y similares. Por  
lo tanto los tioéteres típicos son alquiltio, difluornetil-  
30       tio, alcoximetiltio y similares.



1                    También se incluyen dentro de los límites del presente invento las correspondientes amidas, éteres, ácidos hidroxámicos y sales de adición de estos ácidos 2-naftilacéticos.

5                    Cuando los compuestos de fórmulas I y II llevan los sustituyentes tetrahidrofuran-2'-iloxi, tetrahidropirran-2'-iloxi, 4'-alcoxitetrahidropirran-4'-iloxi, alcoximetiloxi o alcoximetiltio, se prefieren las amidas, ésteres, ácidos hidroxámicos o sales de adición de los compuestos  
10 de fórmulas I y II.

                  Las amidas de estos nuevos compuestos son derivadas de bases convencionales tales como amoniaco, metilamina, etilamina, metiletilamina, dimetilamina, dietilamina, pirrolidina, piperidina, piperazina, N-etilpiperazina, morfina, isopropilamina, anilina, N-metilciclopentilamina y  
15 similares. Las amidas se preparan por métodos convencionales conocidos en la técnica, por ejemplo, tratanto el derivado de ácido naftilacético con cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo y similares y después tratando el cloruro de ácido resultante del derivado de ácido naftilacético con un exceso de la base convencional, tal como amoniaco o una amina.  
20

                  Los ésteres también se preparan por técnicas convencionales, por ejemplo preparando el cloruro de ácido del derivado de ácido 2-naftilacético y después permitiendo que dicho cloruro de ácido reaccione con un alcohol, como metanol, etanol y similares; o tratando el derivado de ácido 2-naftilacético con un diazoalcano, por ejemplo diazometano, diazoetano y similares; o tratando el ácido 2-naftilacético con un alcohol de 1 a 12 átomos de carbono,  
25  
30



1 por ejemplo metanol, etanol, butanol o 3-pentanol, en presencia de un catalizador ácido tal como trifluoruro de boro; ácido p-toluensulfónico o similares.

5 Los derivados de ácido hidroxámico se preparan tratando los ésteres de ácido 2-naftilacético con hidroxilamina (generalmente en forma de hidrocloruro), en presencia de una base como metóxido sódico, en un disolvente alcohólico como metanol, etanol y similares.

10 Las sales de adición se preparan por técnicas convencionales a partir de bases no tóxicas y farmacéuticamente aceptables, incluidas las sales metálicas, por ejemplo de sodio, potasio, calcio, aluminio y similares así como las sales amínicas orgánicas, como trietilamina, 2-dimetilaminoctanol, 2-dietilaminoctanol, lisina, arginina, histidina, 15 ~~caféina~~, procaína, N-etilpiperidina, hidrabamina y similares.

De los compuestos de fórmulas I y II de este invento (definidos más arriba), los derivados preferidos son aquéllos en los que uno de los radicales  $R^1$  ó  $R^2$  es hidrógeno y el otro es hidrógeno, metilo, etilo o difluormetilo; 20 o  $R^1$  y  $R^2$  tomados juntos son metileno o difluormetileno;  $R^3$  es flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, trifluormetilo, acetoxy, metoxi, difluormetoxi, metoximetiloxi, 4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi, metiltio, difluormetiltio o metoximetiltio; y cada uno de los radicales  $R^4$  y  $R^5$  es flúor, 25 cloro, metilo, etilo, isopropilo, acetoxi, metoxi, difluormetoxi, metoximetiloxi, 4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi, metiltio, difluormetiltio o metoximetiltio; con la condición de que cuando uno de los radicales  $R^4$  o  $R^5$  es metoxi, difluormetoxi, metoximetiloxi, 4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi, metiltio, difluormetiltio o metoximetiltio, el otro 30



1 es un grupo idéntico o metilo, etilo, isopropilo, flúor,  
cloro o acetoxi; y las correspondientes amidas, ésteres,  
ácidos hidroxámicos y sales de adición de los mismos farma-  
céuticamente aceptables.

5 Cuando uno de los radicales  $R^1$  y  $R^2$  es hidrógeno y  
el otro es metilo, etilo o difluormetilo, estos derivados  
de ácido 2-naftilacético existen en dos formas enantiomor-  
fas.

10 Los presentes derivados de ácido 2-naftilacético que  
existen como enantiomorfos pueden ser administrados como  
mezclas de enantiomorfos o como enantiomorfos resueltos.  
Los isómeros ópticos pueden resolverse por medios conven-  
15 cionales, tales como degradación biológica selectiva o me-  
diante la preparación de sales diestéreo-isómeras de los  
derivados de ácido 2-naftilacético con un alcaloide, tal co  
mo cinconidina o quinina, y la separación de los diestéreo-  
isómeros por cristalización fraccionada. Las sales diesté-  
reo-isómeras separadas se descomponen con ácido para dar  
20 los isómeros ópticos respectivos de los derivados de ácido  
2-naftilacético. Todos los isómeros ópticos o enantiomor-  
fos de estos derivados de ácido 2-naftilacético están in-  
cluidos dentro del presente invento. En algunos casos, un  
enantiomorfo puede presentar una mayor actividad anti-infla-  
matoria, analgésica, antipirética y antiprurítica que el  
25 otro enantiomorfo.

Los compuestos anteriores tienen un gran valor te-  
rapéutico en el tratamiento de diversas condiciones carac-  
terizadas por dolores, tales como estados post-operatorios,  
estados post-traumáticos, post-parto, dismenorrea, quemaduras,  
30 estados artríticos, gota, contusiones, laceraciones,



1 neuralgias, neuritis y dolores de cabeza. En aquellos casos  
en los que las condiciones anteriores incluyan inflamacio-  
nes, pìrexia y prurito unido a dolores, estos compuestos  
son ùtiles para el alivio en los mamíferos de estas condi-  
5. ciones asociadas, así como del estado principal. Sin embar-  
go, estos compuestos son ùtiles además en el tratamiento de  
la inflamación, pìrexia, prurito y otros síndromes de los  
mismos per se, tales como los debidos a reacciones alérgi-  
cas, artritis reumática, fractura de huesos, dolor de mue-  
10 las, infecciones bacterianas y viriásicas, laceraciones,  
contusiones, abrasiones y trauma.

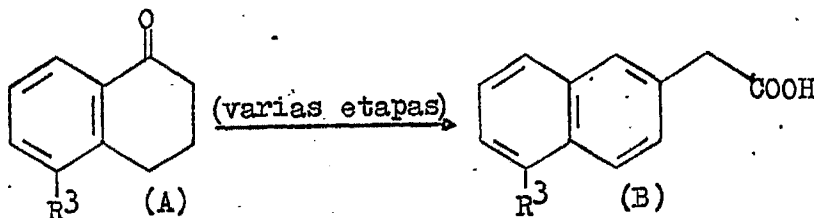
La forma preferida de administración òral propor-  
ciona el uso de un régimen de dosis diaria conveniente que  
puede ser ajustada de acuerdo con el grado de dolor. Gene-  
ralmente, se emplea una dosis diaria comprendida entre  
15 0,01 mg y 20 mg del compuesto activo por kilogramo de peso  
corporal del mamífero. La mayoría de las condiciones respon-  
den a un tratamiento que comprende un nivel de dosis del  
orden de 0,5 mg a 5 mg de peso corporal por día. Para esta  
20 administración por vía oral, se prepara una composición no  
tóxica y farmacéuticamente aceptable mediante la incorpora-  
ción de cualquiera de los excipientes normalmente empleados.  
Entre los excipientes farmacéuticos adecuados se encuentran  
los vehículos no tóxicos y farmacéuticamente aceptables co-  
mo almidón, glucosa, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol,  
25 sorbitol, gelatina, malta, arroz, harina, carbonato cálcico,  
gel de sílice, carbonato magnésico, estearato magnésico,  
estearato sódico, glicerilo, monoestearato, cloruro sódico,  
talco, leche descremada seca, glicerol, propilenglicel,  
30 agua, etanol y similares. Estas composiciones toman la for



1 ma de soluciones, suspensiones, tabletas, píldoras, cápsu-  
las, polvos, formulación de liberación retardada y simila-  
res. Además, estos compuestos pueden ser administrados en  
combinación con otros agentes medicinales, dependiendo de  
5 las condiciones específicas que se estén tratando.

Los compuestos anteriores del presente invento pue-  
den prepararse por varios métodos nuevos. Uno de estos mé-  
todos mediante el cual pueden prepararse emplea 1-tetralonas  
5-sustituídas y puede ser ilustrado por la siguiente secuen-  
cia de reacción:

10



15

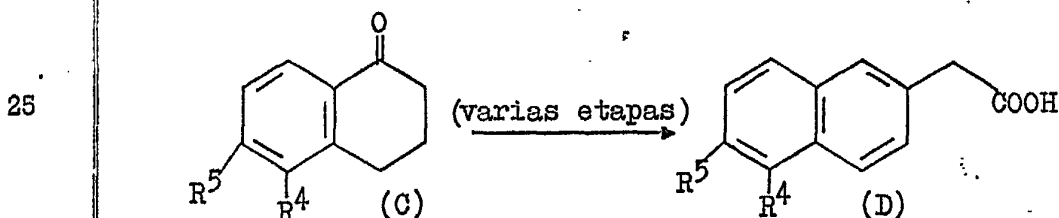
Los compuestos de fórmula A, derivados de 1-tetra-  
lona, se calientan con dos o más equivalentes de un carbona-  
to de dialquilo, como carbonato de dietilo, en presencia de  
uno o más equivalentes de un hidruro de metal alcalino, tal  
como hidruro sódico, hidruro potásico y similares, en un di-  
solvente hidrocarbonado, como hexano, ciclohexano, heptano,  
20 isooctano, benceno, tolueno, xileno y similares, para dar  
los correspondientes derivados de 2-alcoxicarbonil-1-tetra-  
lona. Estos últimos se tratan con un hidruro de metal alca-  
lino en un disolvente hidrocarbonado; a continuación los pro-  
ductos resultantes se tratan con un éster de ácido  $\alpha$ -haloacé-  
25 tico, tal como  $\alpha$ -bromoacetato de etilo,  $\alpha$ -yodoacetato de me-  
tilo y similares, para dar las correspondientes 2-alcoxicar-  
bonil-2-(alcoxicarbonilmetil)-1-tetralonas. Estas últimas se  
hidrolizan con ácido acuoso, como mezclas acuosas de ácido  
30 clorhídrico, sulfúrico, p-toluensulfónico y similares, para

30



1 obtener los correspondientes derivados de 2-(carboximetil)-  
1-tetralona. Estos últimos se reducen con un agente reductor,  
5 como borohidruro sódico, borohidruro de litio, o con un equi-  
valente de hidrógeno en presencia de un catalizador de pla-  
tino y similares, para dar los correspondientes ácidos 1-hi-  
droxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilacéticos que son hidrogeno-  
10 lizados por tratamiento con una cantidad equivalente de hi-  
drógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, co-  
mo platino, paladio y similares, para dar los correspondien-  
tes derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilacético.  
Estos compuestos se esterifican por medios convencionales,  
por ejemplo con un alcohol en presencia de trifluoruro de  
15 boro y después se deshidrogenan calentando con catalizador  
de paladio en carbón a temperaturas de 180°C y más para dar  
los correspondientes ésteres de ácido 2-naftilacético. Estos  
últimos compuestos se hidrolizan a los correspondientes com-  
puestos de fórmula B, derivados de ácido 2-naftilacético,  
por hidrólisis normal, por ejemplo por tratamiento con una  
solución acuoso-metanólica al 5 % de hidróxido sódico.

20 Las tetralonas disustituídas de fórmula C, infra,  
se emplean también en el procedimiento anterior para prepa-  
rar los correspondientes derivados de ácido 2-naftilacéti-  
co disustituído de fórmula D.



donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos anteriormente.

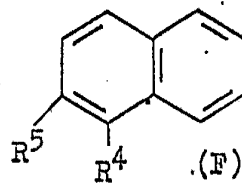
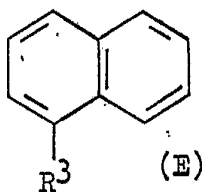
30 Tratando los derivados de 2-alcoxicarbonil-1-tetra-  
lona (preparados por el procedimiento antes descrito) con

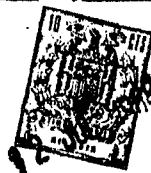


1 un hidruro de metal alcalino y después con un éster de áci-  
do  $\alpha$ -halocarboxílico, tal como  $\alpha$ -bromopropionato de meti-  
lo y similares, se obtienen los correspondientes derivados  
de 2-alcoxicarbonil-2-( $\alpha$ -alcoxicarbonilalquil)-1-tetralona.  
5 Estos compuestos pueden ser hidrolizados, reducidos, hidro-  
genolizados, esterificados y deshidrogenados en la forma an-  
tes descrita para obtener los correspondientes derivados de  
ácido 2-naftil- $\alpha$ -alquilacético.

10 Las 1-tetralonas de fórmulas A y C son conocidas o  
pueden ser preparadas directamente a partir de naftalenos  
sustituídos por métodos convencionales conocidos en la téc-  
nica. Por ejemplo, en uno de estos métodos, los naftalenos  
sustituídos se reducen con dos equivalentes en moles de hi-  
drógeno, en presencia de un catalizador de platino, para dar  
15 la tetralina sustituida correspondiente (está favorecida la  
hidrogenación del anillo no sustituido). La tetralina sus-  
tituida se oxida después con trióxido de cromo en ácido acé-  
tico glacial o ácido sulfúrico 8N para obtener las 1-tetra-  
lonas sustituidas correspondientes. Antes de poner en prác-  
tica el método anterior, los grupos hidroxilo y tio libres  
20 se protegen por eterificación. Estos grupos pueden ser re-  
generados después de terminado el proceso mediante hidrólisis  
acuosa ácida.

25 Los naftalenos que se utilizan para preparar las  
tetralonas de fórmulas A y C pueden ser ilustrados por las  
siguientes fórmulas:





1 donde R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos anteriormente. Los naftalenos de fórmulas E y F son conocidos o se preparan por métodos convencionales. Por ejemplo, los naftalenos 1,2-dialquil-sustituídos, es decir los naftalenos de fórmula B  
5 en los que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son alquilo, pueden ser preparados a partir de la 2-alquil-1-tetralona o 1-alquil-2-tetralona correspondientes tratando estas últimas con un equivalente de un bromuro de alquilmagnesio en éter para obtener el 1,2-dialquil-3,4-dihidronaftaleno correspondiente que se deshidrogena calentándolo con catalizador de paladio en carbón para  
10 dar el correspondiente 1,2-dialquilnaftaleno. La reducción de la 2-alquil-1-tetralona o 1-alquil-2-tetralona con borohidruro sódico, seguida de deshidrogenación da el correspondiente 2-alquil-1-hidroxinaftaleno o 1-alquil-2-hidroxinaftaleno. Calentando estos hidroxinaftalenos con un alquilmercaptano a presión y a unos 180°C, se obtienen los correspondientes alquiltionaftalenos; estos pueden ser hidrolizados por medios convencionales. Estos tio- e hidroxialquilnaftalenos se eterifican y esterifican por los métodos habituales. Tratando las 2-alquil-1-tetralonas o 1-alquil-2-tetralonas con pentacloruro de fósforo y después deshidrogenando por calefacción a reflujo con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) en xileno, se obtienen los correspondientes 2-alquil-1-cloronaftalenos y 1-alquil-2-cloronaftalenos. Se prepara un 1-alquil-2-fluornaftaleno a partir de  
25 1-alquil-2-tetralona reduciendo esta última con borohidruro sódico para obtener el correspondiente compuesto hidroxilado y tratando este compuesto con 1-(N,N-dietilamino)-2-cloro-1,1,2-trifluoretano en cloruro de metileno. La 1-alquil-2-fluortetralina resultante se aísla y se deshidro-  
30

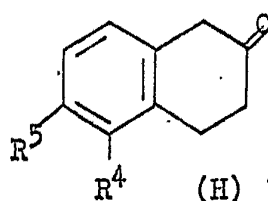
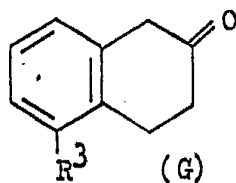


12

1 gena calentando a reflujo con DDQ en xileno para dar 1-al-  
quil-2-fluornaftaleno. Análogamente, se prepara 2-alquil-1-  
fluornaftaleno a partir de la 2-alquil-1-tetralona corres-  
pondiente. Por los métodos anteriores pueden prepararse los  
5 otros naftalenos sustituidos a partir de 1- o 2-tetralonas  
sustituídas o sin sustituir conocidas.

Otro método de preparación de estos compuestos de  
fórmulas I y II está descrito en nuestra solicitud de paten-  
te copendiente estadounidense nº 608.997, presentada el 13  
10 de enero de 1967 e implica el tratamiento de 2-tetralonas  
sustituídas con uno o más equivalentes de un 1-alcoxicarbo-  
nilalquiliden-trifenilfosforano, tal como 1-metoxicarbonil-  
etiliden-trifenilfosforano, en un disolvente etéreo o en un  
hidrocarburo aromático, para dar la correspondiente 2,2-  
15 (1-alcoxicarbonilalquiliden)tetralina sustituída. Calentan-  
do esta última con catalizador de paladio en carbón a una  
temperatura comprendida entre 175°C y 225°C se obtienen los  
correspondientes ésteres de ácidos 2-naftilacéticos. Para  
este fin, se prepara el reactivo 1-alcoxicarbonilalquiliden-  
20 trifenilfosforano haciendo reaccionar trifenilfosfina con  
un éster de ácido  $\alpha$ -halocarboxílico, tal como  $\alpha$ -bromoaceta-  
to de metilo,  $\alpha$ -yodopropionato de etilo y similares, en ben-  
ceno o éter dietílico, seguido de tratamiento con una base  
tal como hidruro sódico.

25 Para preparar los compuestos de fórmulas I y II,  
pueden utilizarse en el proceso que acabamos de describir  
2-tetralonas sustituídas de las siguientes fórmulas G y H





1 donde R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos anteriormente.

5 Las 2-tetralonas sustituidas de fórmulas G y H son conocidas y se preparan por métodos conocidos. Por ejemplo, se prepara una 2-tetralona, tratando la 1-tetralona correspondiente con nitrito de butilo en éter y después esterificando la 2-oximino-1-tetralona resultante con anhídrido acético, en ácido acético, para obtener la 2-acetilimino-2-tetralona sustituida correspondiente. El sustituyente acetilimino se reduce a un sustituyente acetilamino con hidrógeno en presencia de paladio. Después el grupo ceto se reduce a grupo hidroxilo con borohidruro sódico. La 2-acetilamino-1-hidroxiamino-1-hidroxitetralina sustituida se trata después con ácido acético glacial en presencia de ácido sulfúrico concentrado para obtener la 2-tetralona sustituida correspondiente de fórmula G o H.

10

15

En la realización preferida del presente invento, los materiales de partida no están sustituidos con trifluorometilo, difluormetoxi, difluormétiltio, alcoximetiloxi, alcoximetiltio, tetrahidropiran-2'-iloxi, tetrahidrofuran-2'-iloxi o 4'-alcoxitetrahidropiran-4'-iloxi, sino que más bien estos grupos se introducen en el derivado de ácido 2-naftalenacético como una de las operaciones finales.

20

La adición de un sustituyente alquílico a la posición  $\alpha$  (con respecto a la cadena de ácido acético) para obtener derivados de ácido 2-naftil- $\alpha$ -alquilacético, es optativa pero cuando se requiere esta adición, se realiza siguiendo la preparación de los derivados de ácido 2-naftilacético sin sustituir en posición  $\alpha$  antes descrita. La introducción de los sustituyentes  $\alpha$ -alquilo puede ser ilustrada por la siguiente secuencia de reacción:

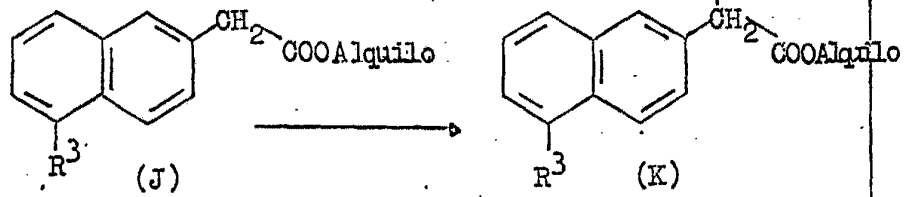
25

30



1968  
14 JUN 1968

1



5

donde R<sup>3</sup> es el definido anteriormente.

10

Los compuestos de fórmula J se tratan con un hidru-  
ro de metal alcalino en un disolvente etéreo y después con  
un haluro de alquilo, tal como yoduro de metilo, para dar  
los correspondientes compuestos de fórmula J o ésteres de  
ácido 2-naftil- $\alpha$ -alquilacético. Estos últimos pueden ser  
hidrolizados calentando a reflujo en una solución acuosa  
básica para obtener los correspondientes derivados de áci-  
do 2-naftil- $\alpha$ -alquilacético.

15

Análogamente se introducen los sustituyentes  $\alpha$ -alqui-  
lo en otros derivados de ácido 2-naftilacético disustitui-  
dos en las posiciones C-5 y 6. Con anterioridad a los pro-  
cesos citados, se eterifican los grupos hidroxilo y los  
grupos tio y se esterifican los grupos carboxilo para pro-  
tegerlos contra el ataque durante el proceso. Estos grupos  
protegidos pueden ser regenerados por hidrólisis al termi-  
nar el proceso.

20

25

La introducción de otros sustituyentes en el átomo  
de carbono  $\alpha$  de la porción ácido acético también es optati-  
va, pero cuando se realiza, es preferible hacerlo después  
de la preparación de los derivados de ácido 2-naftilacético.  
Antes de poner en práctica estos procedimientos, los grupos  
hidroxilo y tio libres y los grupos carboxilo libres se pro-  
tegen por eterificación y esterificación, respectivamente.

30

El grupo  $\alpha$ -difluormetilo puede ser introducido tra-



1958

1 tando un éster de ácido  $\beta$ -naftilacético con un metal alcali-  
no o hidruro de metal alcalino en un carbonato de dialquilo,  
tal como carbonato de dietilo, para dar los correspondientes  
derivados de ácido 2-naftil- $\alpha$ -alcoxicarbonilacético. Estos  
5 últimos se tratan con clorodifluormetano y un alcóxido de me-  
tal alcalino, como terc-butóxido potásico, en un disolvente  
etéreo, preferiblemente 1,2-dimetoxietano, para dar el co-  
rrespondiente derivado de  $\alpha$ -alcoxicarbonil- $\alpha$ -difluormetilo,  
que se hidroliza para proporcionar el derivado de ácido  
10 2-naftil- $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -difluormetilacético correspondiente. Es-  
te compuesto se descarboxila calentándolo entre 30°C y 150°C  
hasta que cesa el desprendimiento de dióxido de carbono, dan-  
do el correspondiente derivado de ácido 2-naftil- $\alpha$ -difluor-  
metilacético.

15 Alternativamente, el sustituyente  $\alpha$ -alquilo puede  
ser introducido tratando el éster de ácido 2-naftil- $\alpha$ -alco-  
xicarbonilacético antes citado con un equivalente en moles  
de un hidruro de metal alcalino en un disolvente hidrocar-  
bonado y a continuación con un haluro de alquilo, obtenién-  
dose el correspondiente éster de ácido 2-naftil- $\alpha$ -alcoxicar-  
bonil- $\alpha$ -alquilacético. Este último se hidroliza y descarbo-  
xila para dar el correspondiente derivado de ácido 2-naftil-  
20  $\alpha$ -alquilacético.

El grupo  $\alpha, \alpha$ -difluormetileno es introducido tratando  
25 un éster de ácido 2-naftilacético con dos o más equivalentes  
de formiato de etilo y tres o más equivalentes de un hidruro  
de metal alcalino en un disolvente hidrocarbonado para dar  
el correspondiente derivado  $\alpha, \alpha$ -hidroximetilénico. Este úl-  
timo se trata con un equivalente en moles de un hidruro de  
30 metal alcalino y un equivalente de cloro para dar el corres-



1 pondiente derivado  $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -formílico. Este se oxida con  
trióxido de cromo en ácido acético glacial o ácido sulfúri-  
co 8 N para dar el derivado  $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -carboxílico correspon-  
diente que se descarboxila calentándolo a unos 100°C dando  
5 el éster de ácido 2-naftil- $\alpha$ -cloroacético correspondiente  
que se calienta a reflujo con un hidróxido de metal alcali-  
no en un alcohol dando el correspondiente derivado de ácido  
2-naftil- $\alpha$ -hidroxiacético. Este último se esterifica por mé-  
todos convencionales al correspondiente derivado de éster de  
10 ácido 2-naftil- $\alpha$ -hidroxiacético y después se oxida por el  
método antes descrito para obtener el  $\alpha$ -oxo-derivado corres-  
pondiente. Este se calienta a reflujo con un equivalente de  
difluormetiliden-trifenilfosforano en un disolvente hidrocar-  
bonado dando el derivado de éster de ácido 2-naftil- $\alpha,\alpha$ -di-  
15 fluormetilenacético correspondiente. El derivado  $\alpha,\alpha$ -fluor-  
clorometilénico correspondiente se prepara utilizando cloro-  
fluormetiliden-trifenilfosforano en lugar de difluormetili-  
den-trifenilfosforano.

El difluormetiliden-trifenilfosforano se prepara  
20 calentando a reflujo clorodifluoracetato sódico con trife-  
nilfosfina en dimetilformamida. De forma similar se prepara  
el clorofluormetiliden-trifenilfosforano empleando dicloro-  
fluoracetato sódico.

El grupo  $\alpha,\alpha$ -clorometileno puede ser introducido  
25 tratando el derivado de éster de ácido 2-naftil- $\alpha,\alpha$ -hidroxi-  
metilenacético con pentacloruro de fósforo en un disolvente  
hidrocarbonado. El grupo  $\alpha,\alpha$ -fluormetileno puede ser intro-  
ducido por tosilación de un derivado de éster de ácido 2-  
naftil- $\alpha,\alpha$ -hidroximetilenacético con cloruro de p-toluen-  
30 sulfonilo en un disolvente hidrocarbonado y después tratan-



1 do el tosilato resultante, con un fluoruro de metal alcalino, tal como fluoruro sódico. Utilizando un cloruro de metal alcalino en el procedimiento anterior, se obtiene el correspondiente derivado  $\alpha, \alpha$ -clorometilénico.

5 El grupo  $\alpha, \alpha$ -metileno se introduce tratando un derivado de éster de ácido 2-naftilacético con formaldehído o paraformaldehído y un alcóxido de metal alcalino en dimetilsulfóxido. El grupo  $\alpha, \alpha$ -etileno se introduce calentando a reflujo un derivado de éster de ácido 2-naftil- $\alpha, \alpha$ -metilenacético con diyodometano en presencia del par cinc-cobre  
10 en un disolvente etéreo.

Los compuestos que contienen un grupo trifluorometilo se preparan preferiblemente a partir de los correspondientes derivados de éster de ácido 2-naftilacético sustituidos con metilo por tratamiento de estos últimos con cloro y  
15 tricloruro de fósforo, en presencia de la luz, para dar los correspondientes derivados triclorometílicos, que se calientan a reflujo con trifluoruro de antimonio en un disolvente hidrocarbonado para dar los correspondientes derivados de  
20 éster de ácido 2-naftilacético sustituidos con trifluorometilo.

En la realización preferida de este invento, los grupos hidroxilo, éster hidrolizable convencional, alcoximetiloxi, difluorometoxi, tetrahidrofuran-2'-iloxi, tetrahidropiran-2'-iloxi, 4'-alcoxitetrahidropiran-4'-iloxi, alcoximetiltio y difluorometiltio se introducen después de haber  
25 introducido los sustituyentes en la posición  $\alpha$  de los derivados de ácido 2-naftilacético.

Los grupos hidroxilo y tio son eterificados por los métodos habituales, por ejemplo, por tratamiento con hidru-  
30



1 ro sódico y después con un bromuro de alquilo; o un cloruro  
de alcoximetilo en dimetilformamida; o por tratamiento con  
un diazoalcano o un alcanol en presencia de trifluoruro de  
boro en un disolvente etéreo o por métodos similares.

5 Los compuestos que contienen grupos tetrahidrofuran-  
2'-iloxi, tetrahidropiran-2'-iloxi o 4'-alcoxitetrahidropi-  
ran-4'-iloxi se preparan preferiblemente a partir del corres-  
pondiente derivado de éster de ácido 2-naftilacético hidro-  
xilado por tratamiento con dihidrofurano, dihidropirano o  
10 4-alcoxidihidropirano, tal como 4-metoxidihidropirano, en  
presencia de un catalizador ácido. Los 4-alcoxidihidropira-  
nos se preparan por tratamiento de 4-oxotetrahidropirano con  
un alcanol en presencia de un catalizador ácido y después  
pirolizando el 4,4-dialcoxitetrahidropirano resultante en  
15 presencia de ácido para dar el 4-alcoxidihidropirano corres-  
pondiente.

Los grupos hidroxilo se esterifican por métodos con-  
vencionales tales como calefacción con un anhídrido de ácido  
en piridina.

20 Los procedimientos generales citados son útiles pa-  
ra la preparación de otros derivados de ácido naftilacético  
de este invento. Después de su preparación, los derivados de  
ácido naftilacético pueden ser convertidos en las correspon-  
dientes anidas, ésteres, ácidos hidroxámicos y sales de adi-  
ción de los mismos por métodos conocidos como ya se ha des-  
25 crito.

Los siguientes ejemplos ilustran la forma de poner  
en práctica este invento y no han de considerarse como li-  
mitaciones del alcance general del mismo, sino como ilustra-  
30 ción.





1 que contiene ácido 5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilacé-  
tico, se esterifica en 200 ml de éter dietílico con 4 g de  
diazometano. La mezcla se diluye con ácido acético y se eva-  
pora. El residuo esterificado se deshidrogena añadiéndolo  
5 a 1 g de paladio en carbón al 10 % y calentando la mezcla re-  
sultante durante 6 horas a 200°C. La mezcla enfriada se di-  
luye con 200 ml de cloroformo, se filtra y se evapora dando  
5-metoxi-2-naftilacetato de metilo.

De forma análoga se preparan

10 6-metil-5-flúor-2-naftilacetato de metilo,  
6-metil-5-metoxi-2-naftilacetato de metilo,  
5-cloro-6-metil-2-naftilacetato de metilo,  
5,6-dicloro-2-naftilacetato de metilo,  
5-flúor-6-metoxi-2-naftilacetato de metilo,  
15 5-metoxi-6-flúor-2-naftilacetato de metilo,  
5,6-dimetil-2-naftilacetato de metilo,  
5,6-dimetoxi-2-naftilacetato de metilo,  
5-cloro-6-metoxi-2-naftilacetato de metilo,  
5-metil-6-cloro-2-naftilacetato de metilo,  
20 5-metil-2-naftilacetato de metilo,  
5-metiltio-2-naftilacetato de metilo,  
5-flúor-2-naftilacetato de metilo, y  
5-cloro-2-naftilacetato de metilo

a partir de

25 5-flúor-6-metil-1-tetralona,  
5-metoxi-6-metil-1-tetralona,  
5-cloro-6-metil-1-tetralona,  
5,6-dicloro-1-tetralona,  
5-flúor-6-metoxi-1-tetralona,  
30 5-metoxi-6-flúor-1-tetralona,



- 1 5,6-dimetil-1-tetralona,  
5,6-dimetoxi-1-tetralona,  
5-cloro-6-metóxi-1-tetralona,  
5-metil-6-cloro-1-tetralona,  
5 5-metil-1-tetralona,  
5-metiltio-1-tetralona,  
5-flúor-1-tetralona y  
5-cloro-1-tetralona,  
respectivamente.

10 EJEMPLO 2.

Sobre una solución de un equivalente químico de tri-  
fenilfosfina en 30 ml de benceno se añade un equivalente.  
químico de 2-bromo-n-propionato de etilo y la mezcla se ca-  
lienta a reflujo durante 24 horas. A continuación se filtra  
15 la mezcla de reacción y el material insoluble se recupera y  
se agrega sobre 50 ml de tetrahidrofurano. Se añade un equi-  
valente de metóxido sódico y la mezcla se agita hasta que se  
forma una solución. Sobre el reactivo de Wittig así prepara-  
do se añade un equivalente químico de 5-metil-2-tetralona y  
20 la mezcla resultante se calienta a temperaturas comprendidas  
entre 150° y 200°C hasta que una placa cromatográfica indica  
que la reacción es completa. La mezcla de reacción fría se  
tritura con hexano y el óxido de trifenilfosfina cristalino  
se separa por filtración. El filtrado que contiene 5-metil-  
25 2,2-(1'-carbetoxiet-1',1'-iliden)tetralona se concentra a  
vacío y el residuo se calienta con catalizador de paladio al  
5 % en carbón (100 mg por cada gramo de éster) a 130°C, du-  
rante 5 horas, dando 5-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de  
etilo.

30 Una suspensión de 1 g de 5-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metil-



1 acetato de etilo en 60 ml de metanol se trata con otra solu-  
ción de 1 g de carbonato potásico en 6 ml de agua. La mez-  
cla se calienta a reflujo durante 1 hora, se enfría en hie-  
lo y se diluye con agua. El sólido que se forma se recoge  
5 por filtración, se lava con agua y se seca dando ácido 5-  
metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacético que se recristaliza en ace-  
tona:hexano.

Análogamente, se preparan los siguientes compuestos  
practicando los procedimientos anteriores con los compues-  
10 tos de partida apropiados: ácido 5-metil-2-naftilacético,  
ácido 5-etil-2-naftilacético, ácido 5-cloro-2-naftilacético,  
ácido 5-cloro-2-naftil- $\alpha$ -metilacético, ácido 5-metil-2-  
naftil- $\alpha$ -metilacético, ácido 5-flúor-2-naftil- $\alpha$ -metilacético  
y ácido 5-etoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacético.

15 EJEMPLO 3

Sobre una mezcla de 22 g de 5-metil-2-naftilacetato  
de metilo, 2,5 g de hidruro sódico y 150 ml de 1,2-dimeto-  
xietano, se añaden 25 g de yoduro de metilo. La mezcla de  
reacción se deja en reposo durante varias horas y después  
20 se diluye con etanol seguido de agua y se extrae con cloru-  
ro de metileno. Se combinan los extractos, se lavan con  
agua hasta neutralidad, se secan sobre sulfato sódico, se  
filtran y se evaporan dando 5-metil-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato  
de metilo. Este derivado se hidroliza por el procedimiento  
25 descrito en el Ejemplo 2 para obtener ácido 5-metil-2-naf-  
til- $\alpha$ -metilacético.

El ácido 5-metil-2-naftil- $\alpha$ -etilacético se prepara  
utilizando yoduro de etilo en lugar de yoduro de metilo en  
el procedimiento anterior.

30 De forma análoga, a partir de los correspondientes



1 derivados de 2-naftilacetato de metilo se preparan los siguientes compuestos:

ácido 2-naftil- $\alpha$ -metilacético,

ácido 1-metil-2-naftil- $\alpha$ -metilacético,

5 ácido 5-flúor-2-naftil- $\alpha$ -metilacético,

ácido 5-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacético,

ácido 5,6-dimetiltio-2-naftil- $\alpha$ -metilacético,

ácido 5-etil-2-naftil- $\alpha$ -etilacético,

ácido 5-cloro-2-naftil- $\alpha$ -metilacético,

10 ácido 5-metil-6-flúor-2-naftil- $\alpha$ -metilacético,

ácido 5-flúor-6-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacético,

ácido 5-etoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacético

ácido 5-trifluormetil-2-naftil- $\alpha$ -metilacético,

ácido 5-isopropil-2-naftil- $\alpha$ -metilacético,

15 ácido 5-cloro-2-naftil- $\alpha$ -metilacético,

ácido 5-metoximetilen-2-naftil- $\alpha$ -metilacético,

ácido 5-metiltio-2-naftil- $\alpha$ -metilacético,

ácido 5-etiltio-2-naftil- $\alpha$ -metilacético,

ácido 5-metil-6-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacético,

20 ácido 5,6-dimetil-2-naftil- $\alpha$ -metilacético y

ácido 5,6-dicloro-3-metil-2-naftil- $\alpha$ -metilacético.

#### EJEMPLO 4

25 Sobre una mezcla de 23 g de 5-metoxi-2-naftilacetato de etilo, 7 g de alambre de sodio metálico y 150 ml de benceno, se añaden 15 g de formiato de etilo; la mezcla resultante se agita durante 24 horas y después se agregan 100 ml de etanol. La mezcla de reacción se acidula por adición de 500 ml de ácido clorhídrico 1 N y se extrae con benceno. Los extractos se combinan, se lavan con agua hasta neutralidad, se secan sobre sulfato sódico y se filtran. La

30



1 solución bencénica que contiene 5-metoxi-2-naftil-  $\alpha,\alpha$ -hi-  
droximetilenacetato de etilo se trata con 2,4 g de hidruro  
sódico; la mezcla resultante se trata después con 3,6 g de  
5 cloro y la mezcla de reacción se deja en reposo durante 2  
horas a 25°C y después se evapora. El residuo, que contiene  
5-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -formil- $\alpha$ -cloroacetato de etilo, se reco-  
ge en cloruro de metileno, se lava con agua hasta neutrali-  
dad, se seca, se filtra y se evapora. Se recoge el residuo  
10 en ácido acético al 95 % conteniendo 20 g de trióxido de  
cromo y la mezcla resultante se deja en reposo durante 2 ho-  
ras; a continuación la mezcla se diluye con agua y se extrae  
con cloruro de metileno. Los extractos se combinan, se la-  
van hasta neutralidad, se secan, se filtran y evaporan. El  
residuo, que contiene 5-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -cloro-  
15 acetato de etilo, se calienta a 50°C dando 5-metoxi-2-naf-  
til- $\alpha$ -cloroacetato de etilo. Este compuesto se calienta a  
reflujo con 10 g de hidróxido sódico y 200 ml de etanol du-  
rante 2 horas. La mezcla fría se acidula añadiendo ácido  
clorhídrico 1 N. El producto resultante, 5-metoxi-2-naftil-  
20  $\alpha$ -hidroxiacetato de metilo, se aísla por extracciones con  
cloruro de metileno. El producto se oxida por tratamiento  
con dos equivalentes en moles de trióxido de cromo y ácido  
sulfúrico 8 N a la temperatura ambiente, durante 8 horas.  
Después la mezcla de reacción se diluye con agua, se extrae  
25 con cloruro de metileno, se lava el extracto con agua hasta  
neutralidad, se seca sobre sulfato sódico y se evapora dando  
5-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -oxoacetato de metilo. Este último pro-  
ducto se calienta a reflujo con 31 g de difluormetilen-tri-  
fenilfosforano (preparado haciendo reaccionar clorodifluor-  
30 acetato sódico con trifenilfosfina en éter dietílico) en



1 150 ml de benceno y después se destila a vacío. El destilado se evapora dando 5-metoxi-2-naftil- $\alpha,\alpha$ -difluormetilenacetato de metilo.

5 Se prepara 5-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.

10 Sobre una mezcla de 30 g de 5-metoxi-2-naftil- $\alpha,\alpha$ -hidroximetilenacetato de metilo (preparado antes) y 150 ml de benceno, se añaden 20 g de pentacloruro de fósforo; después la mezcla de reacción se agita durante 4 horas. A continuación se añaden 100 ml de piridina seguido de la adición de 500 ml de agua; se filtra la mezcla de reacción y el producto se aísla del filtrado por extracción con cloruro de metileno para dar 5-metoxi-2-naftil- $\alpha,\alpha$ -clorometilenacetato de metilo.

15 Análogamente, se preparará 5-metiltio-2-naftil- $\alpha,\alpha$ -clorometilenacetato de metilo a partir de 5-metiltio-2-naftil- $\alpha,\alpha$ -hidroximetilenacetato de metilo.

#### EJEMPLO 5

20 Una mezcla de 22 g de 5-metoxi-2-naftilacetato de metilo, 10 g de metóxido sódico, 6 g de paraformaldehído y 200 ml de dimetilsulfóxido se agitan durante 18 horas a 25°C la mezcla de reacción se acidula por adición de 250 ml de ácido clorhídrico 1 N y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos se combinan, se lavan, se secan, se filtran y evaporan dando una mezcla de 5-metoxi-2-naftil- $\alpha,\alpha$ -metilenacetato de metilo y 5-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -hidroximetilacetato de metilo. Los dos productos se separan por cromatografía

25

30



1 en alúmina, eluyendo con metanol:éter dietílico. Las frac-  
ciones se identifican por espectroscopía ultravioleta. Se  
calienta a reflujo durante 6 horas una mezcla de 23 g de  
5-metoxi-2-naftalen- $\alpha,\alpha$ -metilenacetato de metilo, 23 g de  
5 diyodometano, 19,6 g de cinc-cobre (constituída por 19,5 g  
de cinc y 0,1 g de cobre) y 500 ml de éter dietílico y des-  
pués se enfría y se filtra. El filtrado se lava con ácido  
clorhídrico 0,1 N, se lava con agua hasta neutralidad, se  
seca y se evapora dando 5-metoxi-2-naftil- $\alpha,\alpha$ -etilenaceta-  
10 to de metilo.

EJEMPLO 6

Parte A

Una mezcla de 24,4 g de 5-metoxi-2-naftilacetato de  
etilo, 2,4 g de hidruro sódico y 100 ml de carbonato de die-  
15 tilo se agita durante 4 horas a 20°C. El producto, 5-metil-  
2-naftilmalonato de dietilo (aislado por extracción con clo-  
ruro de metileno), se añade a 125 ml de 1,2-dimetoxietano  
que contiene 33 g de tero-butóxido potásico; la mezcla se  
deja en reposo durante 4 horas a 60°C haciendo burbujear  
20 continuamente clorodifluormetano después de haberla saturado  
inicialmente. Se neutraliza la mezcla con solución acuosa  
de ácido oxálico y el producto, 5-metil-2-naftil- $\alpha$ -difluor-  
metilmalonato de dietilo, se aísla por extracción con clo-  
ruro de metileno.

Parte B

25 A continuación el producto se hidroliza calentando a  
reflujo en 250 ml de metanol que contiene 5 g de hidróxido  
potásico y 5 ml de agua. La mezcla de hidrólisis enfriada  
se acidula con ácido oxálico y el producto, ácido 5-metil-  
30 2-naftil- $\alpha$ -difluormetilmalónico; se extrae con cloruro de



1 metileno. El producto seco se descarboxila calentando a  
100°C durante 6 horas para dar ácido 5-metil-2-naftil- $\alpha$ -di-  
fluormetilacético.

EJEMPLO 7

5 Parte A

Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de  
26 g de ácido 5-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacético, 200 ml de  
ácido acético glacial y 2 ml de ácido bromhídrico al 48 %.  
Se diluye la mezcla con 1 litro de agua y se extrae con clo-  
10 ruro de metilo. Los extractos se combinan, se lavan con  
agua, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se eva-  
poran dando ácido 5-hidroxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacético.

Parte B

El producto anterior se añade a una mezcla de 150 ml  
15 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 re-  
poso durante 2 horas mientras se hace burbujear continuanmen-  
te clorodifluormetano. La mezcla de reacción enfriada se  
20 acidula después por adición de ácido clorhídrico 1 N y se  
extrae con éter dietílico. Los extractos se combinan, se  
lavan con agua hasta neutralidad, se secan sobre sulfato  
sódico, se filtran y se evaporan dando ácido 5-difluormeto-  
25 xi-2-naftil- $\alpha$ -metilacético. Este ácido se esterifica con me-  
tanol en presencia de trifluoruro de boro, a la temperatura  
ambiente.

Una mezcla de 23 g de 5-hidroxi-2-naftil- $\alpha$ -metilace-  
tato de metilo, 25 g de clorometoximetano y 500 ml de di-  
metilformamida se deja en reposo a la temperatura ambiente  
30 durante 12 horas. La mezcla de reacción se evapora a pre-



1      sión reducida dando 5-metoxi-metiloxi-2-naftil- $\alpha$ -metilaceta-  
to de metilo.

5      Se prepara 5-metoximetiltio-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de  
metilo utilizando 5-tio-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo en  
el procedimiento anterior.

10      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 fría restante se añaden 2 g de cloruro de paratoluen-  
sulfonilo y 26,6 g de 5-hidroxi-2-naftil- $\alpha$ -difluormetilace-  
tato de metilo; la mezcla resultante se agita durante 24 ho-  
ras a 25°C. Se neutraliza la mezcla por adición de solución  
acuosa al 5 % de bicarbonato sódico. La mezcla resultante  
se extrae con acetato de metilo. Se combinan los extractos,  
se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico, se filtran  
y evaporan dando 5-(4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi)-2-  
naftil- $\alpha$ -difluormetilacetato de metilo.

15      Análogamente se prepara 5-tetrahidropiran-2'-iloxi-  
2-naftil- $\alpha$ -difluormetilacetato de metilo empleando dihidro-  
pirano en lugar de 5-metoxidihidropirano en el procedimiento  
anterior.

#### EJEMPLO 8

20      Se tioeterifica 5-hidroxi-2-naftilacetato de metilo  
añadiéndolo a una mezcla de 50 g de metilmercaptano y 1 ml  
de ácido sulfúrico concentrado; la mezcla se calienta a  
25      180°C bajo presión; durante 12 horas. Se enfría la mezcla,  
se diluye con 150 ml de benceno, se lava con agua hasta neu-  
tralidad, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El re-  
siduo se calienta a reflujo en 200 ml de metanol que contie-  
nen 10 g de metóxido sódico durante 1 hora y el producto se  
30      extrae con cloruro de metileno. Se combinan los extractos,



1 se lavan, se secan y se evaporan dando ácido metil-5-metil-  
tio-2-naftilacético.

Utilizando en el procedimiento anterior etilmercaptano,  
isopropilmercaptano o pentilmercaptano con 5-hidroxi-2-  
5 naftilacetato de metilo se preparan los siguientes compues-  
tos: 1-etiltio-2-naftilacetato de metilo, 1-isopropiltio-  
2-naftilacetato de metilo o 1-pentiltio-2-naftilacetato de  
metilo.

Tratando 25 g de 6-metoxi-5-hidroxi-2-naftilacetato  
10 de metilo con 10 ml de metilmercaptano en la forma antes  
descrita, se obtiene 6-metoxi-5-metiltio-2-naftilacetato de  
metilo.

EJEMPLO 9

Se hace burbujear cloro gaseoso a través de una mez-  
15 cla de 23 g de 5-metil-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo y  
1 g de pentacloruro de fósforo en 200 ml de tetracloruro de  
carbono, en presencia de la luz, hasta que se han absorbi-  
do 21,3 g de cloro. La mezcla de reacción se diluye con 200  
ml de piridina, se filtra, se diluye de nuevo con 500 ml de  
20 éter, se lava con agua hasta neutralidad, se seca sobre sul-  
fato sódico, se evapora y se destila dando 6-triclorometil-  
2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de metilo (identificado por resonan-  
cia magnética nuclear). El producto anterior se calienta des-  
pués a reflujo en una mezcla de 500 ml de clorobenceno y  
25 17,9 g de trifluoruro de antimonio. La mezcla de reacción  
enfriada se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y  
se evapora dando 5-trifluormetil-2-naftil- $\alpha$ -metilacetato de  
metilo.

Análogamente se prepara 5-trifluormetil-2-naftilace-  
30 tato de metilo a partir de 5-metil-2-naftilacetato de meti-



12

1 lo.

EJEMPLO 10

5 Una suspensión de 2,4 g de hidruro sódico y 50 ml de benceno se añade a una mezcla de 23 g de ácido 5-metoxi-2-naftilacético 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; después de la adición, la mezcla se deja en reposo durante 4 horas y después se evapora. El residuo se agrega a 75 ml de benceno y se satura con amoníaco después de 8 horas. Esta mezcla se evapora. El residuo se recoge en cloruro de metileno, se lava con agua hasta neutralidad, se seca, se filtra y se evapora dando 5-metoxi-2-naftilacetamida.

10 De forma análoga se preparan por el procedimiento anterior los siguientes compuestos:

15 N-metil-5-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacetamida,  
N,N-dimetil-5-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacetamida,  
N-etil-5-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacetamida,  
N,N-dietil-5-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacetamida,  
20 N-(5-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacetil)pirrolidina,  
N-(5-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacetil)piperidina,  
N-(5-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacetil)morfolina,  
N-(5-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacetil)piperazina y  
N-(5-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacetil)-4'-etilpiperazina  
25 sustituyendo el amoníaco por metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina y 4-etilpiperazina, respectivamente.

EJEMPLO 11

30 Una mezcla de 32 g de 5-difluormetoxi-2-naftil- $\alpha$ -difluormetilacetato de metilo, 10 g de metóxido sódico, 14 g



1 de hidrocioruro de hidroxilamina y 500 ml de metanol se de-  
ja en reposo durante 16 horas. A continuación la mezcla se  
filtra y evapora. El residuo se neutraliza por adición de  
5 solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y se extrae con  
éter. La solución etérea se lava entonces con agua, se seca  
y se evapora dando ácido 5-difluormetil-2-naftil- $\alpha$ -difluor-  
metilacetohidroxámico.

EJEMPLO 12

10 Sobre una solución de 4 g de hidróxido sódico en 500  
ml de metanol se añaden 24,6 g de ácido 5-metoxi-2-naftil-  
acético. A continuación la mezcla se evapora para dar 5-me-  
toxi-2-naftilacetato sódico.

15 Empleando hidróxido potásico, dietilamina, lisina,  
cafeína o procaína en lugar de hidróxido sódico en el proce-  
dimiento anterior, se obtiene la sal de potasio, trietilami-  
na, lisina, cafeína o procaína del ácido 5-metoxi-2-naftil-  
acético.

20 Mediante el procedimiento anterior, se preparan las  
sales de adición de los otros derivados de ácido 2-naftil-  
acético preparados por los procedimientos aquí descritos.

EJEMPLO 13

25 Una mezcla de 2,2 g de ácido 5-hidroxi-2-naftil- $\alpha$ -me-  
tilacético, 50 ml de anhídrido acético y 100 mg de ácido  
p-toluensulfónico se agita durante 4 horas a 50°C. Se evapo-  
ra la mezcla, se añade agua y se extrae con éter dietílico  
que se lava con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfa-  
to sódico y se evapora dando ácido 5-acetoxi-2-naftil- $\alpha$ -me-  
tilacético.

EJEMPLO 14

30 Una mezcla de 2,3 g de enantiomorfos de ácido 5-metoxi-



1. 2-naftil- $\alpha$ -metilacético, 2,9 g de cinconidina y 50 ml de  
metanol se agita durante 2 horas; después la mezcla se deja  
en reposo hasta que la cristalización es completa. Los cris-  
tales se separan por filtración y se lavan con metanol. Se  
5 recristalizan los cristales en metanol, se filtran, se lavan  
y se secan. Los cristales puros se agregan a 60 ml de ácido  
clorhídrico 0,2 N. La mezcla resultante se agita durante 2  
horas y después se extrae con éter dietílico. Los extractos  
se combinan, se lavan con agua hasta neutralidad, se secan  
10 sobre sulfato sódico y se evaporan dando un enantiomorfo de  
ácido 5-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacético (la rotación óptica  
se determina por polarimetría). Los filtrados, procedentes  
de las filtraciones anteriores se acidulan con solución acuosa  
diluída de ácido clorhídrico y el producto se aísla por  
15 extracciones con éter dietílico dando el otro enantiomorfo  
del ácido 5-metoxi-2-naftil- $\alpha$ -metilacético.

EJEMPLO 15

Se compara la actividad analgésica del ácido 5-meto-  
xi-2-naftilacético con la de la aspirina y la de la fenil-  
20 butazona. El ensayo utilizado está basado en la prueba de  
Randall y Selitto, Arch. Int. Pharmacodyn 111, 409-419  
(1957) y consistía en administrar a ocho ratas macho, con  
un peso comprendido entre 120 y 200 g, por cebadura por vía  
oral, 100 mg por kilogramo de peso corporal del compuesto  
25 analgésico con agua (20 ml por kilogramo de peso corporal).  
Un grupo de control recibió un volumen equivalente de agua.  
Una hora después de administrar el compuesto, se inyectó en  
la zona sub-plantar de la pata trasera izquierda de cada ra-  
ta 0,10 ml de una suspensión de levadura al 20 % (Red Star  
30 Brand, tipo 600 seco primario en solución salina al 0,9 %),



12

1     tanto en el grupo tratado con la droga como en el grupo de control. El objeto de la inyección es provocar la formación de un edema inflamatorio.

5     Una hora después de la inyección de levadura, la pata de control y la pata inflamada con el edema de cada rata en el grupo tratado con la droga y en el grupo de control sucesivamente se comprimieron en la superficie plantar con un perno de 9 mm<sup>2</sup> de superficie aproximadamente, unido a un transductor de desplazamiento de fuerza (Grass modelo FT03) que se mueve a velocidad constante. La presión inducida se registró en un gráfico de tira. Cuando se provocó en la rata una reacción dolorosa por la aplicación de presión, se registró la presión aplicada; el registro se realizó en unidades de presión en el papel (0-100). La diferencia entre la presión requerida para provocar una reacción dolorosa entre la pata de control y la pata inflamada entre el grupo de ratas tratados con la droga y el grupo de ratas de control sirve como índice de la actividad analgésica. La medida de actividad analgésica en ratas se expresa en tantos por ciento, con referencia a la de la pata inflamada y la pata no inflamada. [(unidades de presión para provocar dolor en la pata inflamada / unidades de presión para provocar dolor en la pata de control) x 100] . Los resultados están resumidos en la siguiente tabla:

10

15

20

25

30



1

Grado de actividad analgésica en %  
con referencia a los controles

Dosis administra da en mg/kg	Acido 5-metoxi 2-naftilacéti- co	Aspirina	Fenilbuta- zona
0	44	44	41
5	-	-	66
90	-	-	78
100	101	62	-

EJEMPLO 16

10

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mg</u>
ácido 5-metil-2-naftil- acético	10
almidón de maíz	200
sacarosa	40

Los ingredientes anteriores se mezclan íntimamente y se comprimen en tabletas con una sola marca, administrán dose una tableta cada 3 a 4 horas.

EJEMPLO 17

15

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mg</u>
ácido 5-metoxi-2-naftil- acético	5
almidón de maíz	100
lactosa	393
estearato magnésico	2

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

EJEMPLO 18

25

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mg</u>
ácido 5-metiltio-2-naftil- til- $\alpha$ -metilacético	15
lactosa	235

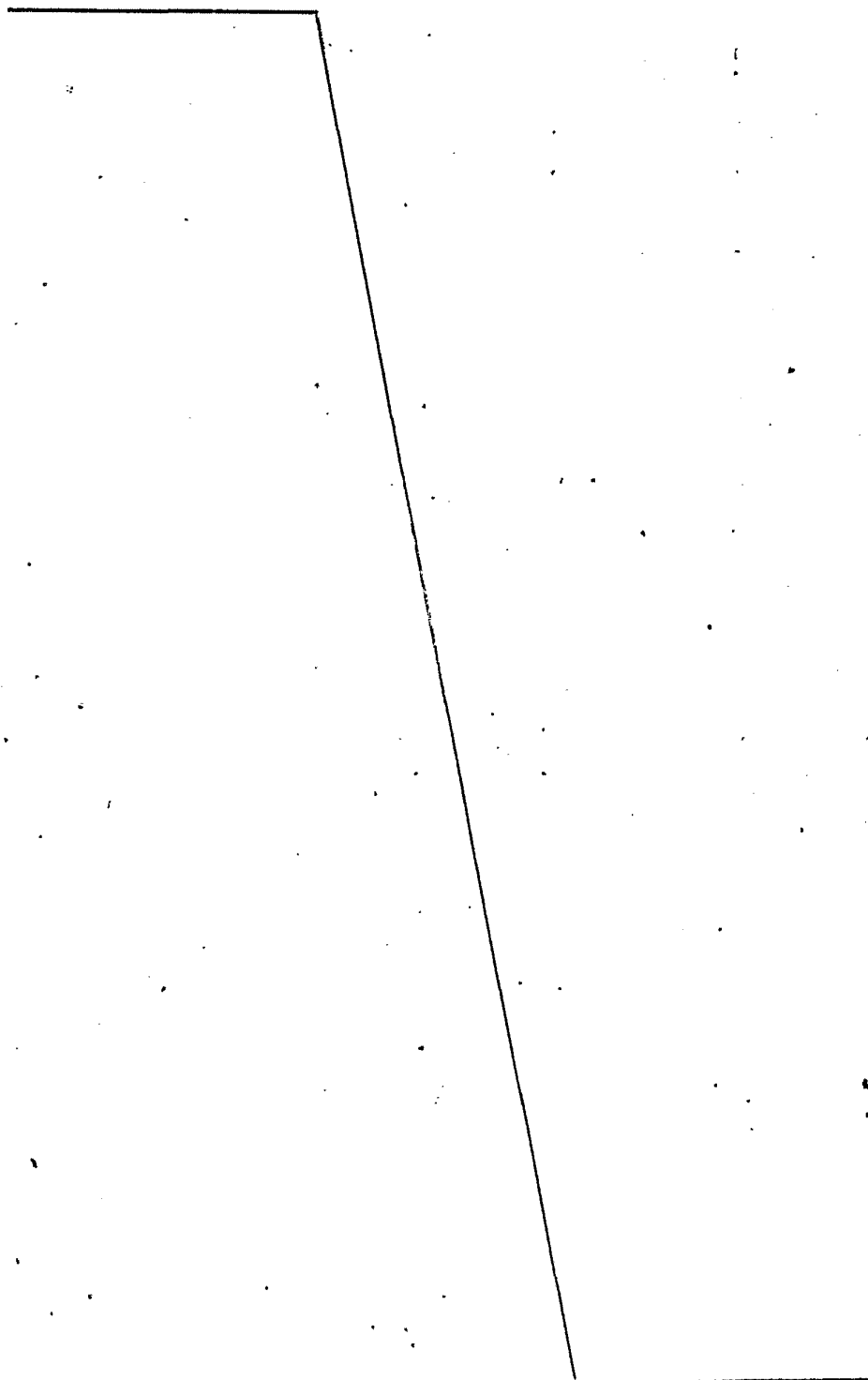
Los ingredientes anteriores se mezclan y se intro-



1 ducen en una cápsula de gelatina dura del nº 1.

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

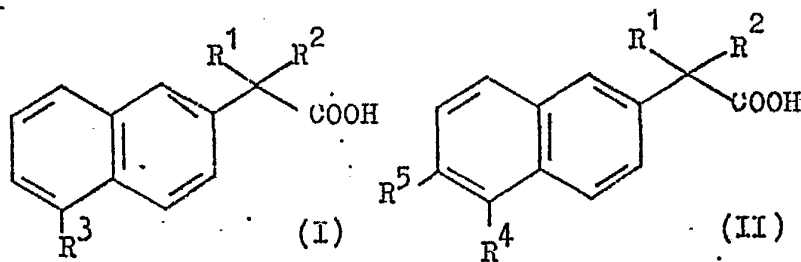
5  
10  
15  
20  
25  
30





- REIVINDICACIONES -

1. Un procedimiento para la preparacion de derivados de ácido 2-naftilacético 5-sustituidos de fórmulas I y II



donde

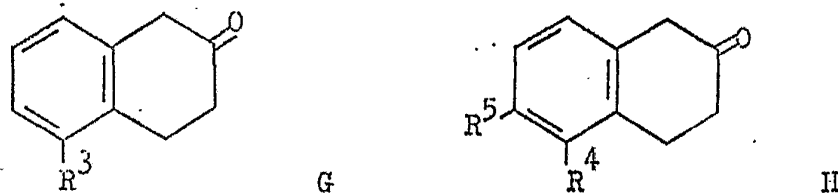
10 uno de los radicales R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es hidrógeno y el otro es hidrógeno, metilo o etilo;

R<sup>3</sup> es alquilo, trifluormetilo, fluor, cloro, hidroxilo, éster hidrolizable convencional, oxiéter o tioéter; y

15 cada uno de los radicales R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es alquilo, fluor, cloro, hidroxilo, un éster hidrolizable convencional, oxiéter o tioéter; con la condición de que cuando uno de los radicales R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es hidroxilo, oxiéter o tioéter, el otro es un grupo idéntico o fluor, cloro o un éster hidrolizable convencional;

20 cuyo procedimiento consiste en

a) tratar los compuestos correspondientemente sustituidos de fórmulas G y H



30 donde R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos anteriormente, con un l-alcoxicarbonilalquiliden-trifenilfosforano para dar la



1 2,2-(1-alcoxicarbonilalquiliden)tetralina correspondiente; y

b) calentar la tetralina resultante con catalizador de paladio en carón a una temperatura comprendida entre 175°C y 225°C.

5 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 en el que uno de los radicales  $R^1$  o  $R^2$  es hidrógeno y el otro es hidrógeno o metilo;

$R^3$  es metilo, etilo, isopropilo, fluor, cloro, trifluormetilo, metoxi, difluormetoxi, metiltio o difluormetiltio;

10 cada uno de los radicales  $R^4$  y  $R^5$  es metilo, etilo, isopropilo, flúor, cloro, metoxi, difluormetoxi, metiltio o difluormetiltio; con la condición de que cuando uno de los radicales  $R^4$  y  $R^5$  es metoxi, difluormetoxi, metiltio o difluormetiltio, el otro es el grupo idéntico o metilo, etilo, isopropilo, flúor o cloro; y

15 el 1-alcoxi carbonilalquiliden-trifenilfosforano está seleccionado entre el grupo formado por 1-alcoxicarboniletiliden-trifenilfosforano y 1-alcoxicarbonilmetilentrifenilfosforano.

20 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1 donde

uno de los radicales  $R^1$  y  $R^2$  es hidrógeno y el otro es hidrógeno, metilo, etilo o difluormetilo; o  $R^1$  y  $R^2$  tomados juntos son metileno o difluormetileno;

25  $R^3$  es flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, trifluormetilo, acetoxi, metoxi, difluormetoxi, metoximetiloxi, 4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi, metiltio, difluormetiltio o metoximetiltio;

30 cada uno de los radicales  $R^4$  y  $R^5$  es metilo, etilo,



1 isopropilo, flúor, cloro, acetoxi, metoxi, difluormetoxi,  
metoximetiloxi, 4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi, metiltio,  
difluormetiltio o metoximetiltio; con la condición de que  
cuando uno de los radicales  $R^4$  o  $R^5$  es metoxi, difluormeto-  
5 xi, metoximetiloxi, 4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi, me-  
tiltio, difluormetiltio o metoximetiltio, el otro es un gru-  
po idéntico o metilo, etilo, isopropilo, flúor, cloro o ace-  
toxi; y

10 los correspondientes amidas, ésteres, ácidos hi-  
droxámicos y sales de adición farmacéuticamente aceptables  
de los mismos.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3 en  
los que uno de los radicales  $R^1$  y  $R^2$  es hidrógeno y el otro  
es hidrógeno, metilo o difluormetilo; o  $R^1$  y  $R^2$  tomados jun-  
15 tos son metileno o difluormetileno.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 4  
que es ácido 5-metil-2-naftilacético.

6. Un procedimiento según la Reivindicación, 4,  
que es ácido 5-metoxi-2-naftilacético.

20 7. Un procedimiento según la Reivindicación 4,  
que es ácido 5-cloro-2-naftilacético.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 4,  
que es ácido 5-trifluormetil-2-naftilacético.

25 9. Un procedimiento según la Reivindicación 4,  
que es ácido 5-metiltio-2-naftilacético.

10. Un procedimiento según la Reivindicación 4,  
que es ácido 5-metil-2-naftil-~~X~~-metilacético.

11. Un procedimiento según la Reivindicación 4,  
que es ácido 5-metoxi-2-naftil-~~X~~-metilacético.

30 12. Un procedimiento según la reivindicación 4,



1 que es ácido 5-cloro-2-naftil- $\alpha$ -metilacético.

13. Un procedimiento según la Reivindicación 4,  
que es ácido 5-trifluormetil-2-naftil- $\alpha$ -metilacético.

5 14. Un procedimiento según la Reivindicación 4,  
que es ácido 5-metiltio-2-naftil- $\alpha$ -metilacético.

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

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

Madrid, 12 Julio 1968

BERNARDO UNGRIA

P.P.

15

20

25

30