



1971

377393

CLASIFICACION
C-07 A61
SOLICITANTE C H

PROCEDE DE LA PATENTE DE INVENCION No. 377.393

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un

PRIMER CERTIFICADO DE ADICION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA, Panamá.

ENUNCIADO: MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA
PATENTE PRINCIPAL No. 349.061 POR: "UN
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DE
RIVADOS DE ACIDO-2-NAFTILACETICO".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 810.014 del 24-3-69

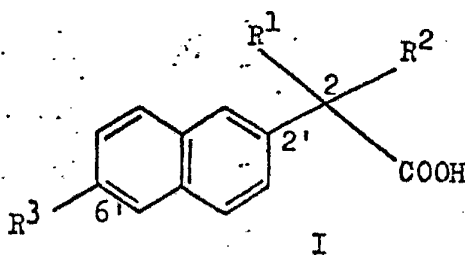
377393



1 La presente invención se refiere a un procedimien-
to para la preparación de derivados de ácido 2-naftilacéti-
co y más particularmente de ácido 2-naftil- α -metilacético,
de ahora en adelante referido por el nombre sinónimo de áci-
5 do 2-naftilpropiónico.

La presente invención, más particularmente, está di-
rigida a nuevos derivados del ácido 2-(6'-sustituido-2'-naf-
ti)propiónico y a sus correspondientes sales farmacéutica-
mente aceptables sustituidos opcionalmente en la posición
10 3 de la unidad del ácido propiónico los cuales se usan en
el tratamiento y alivio de inflamación, dolor, y estados de-
briles, así como los correspondientes padecimientos relacio-
nados con los mismos, mediante administración de una dosis
terapéutica efectiva de los nuevos compuestos.

15 La presente invención incluye los compuestos de la
fórmula siguiente y sus sales de sodio, potasio, calcio,
magnesio, aluminio, amonio, R_3N , etanolamina, 2-(dietilami-
na)etanol, 2-(dimetilamina)etanol, arginina, lisina, cafee-
na, procaína, metilglucamina o etilendiamina:



25 donde R es alquilo inferior, aralquilo monocíclico o arilo
monocíclico; uno de los R^1 y R^2 es hidrógeno, y el otro es
metilo o difluorometilo y R^3 metilo, etilo, isopropilo, ci-
clopropilo, trifluorometilo, vinilo, etinilo, flúor, cloro,
30 metoxi, metoximetiloxi, difluorometoxi, metiltio, metoxime-
tiltio o difluorometiltio.

377393



1 Los números arábigos (2,2' y 6') indican las posi-
ciones que se usan aquí en la nomenclatura de los derivados
del ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil)propiónico.

5 En la representación preferida de la presente inven-
ción uno de los R¹ y R² es hidrógeno y el otro es metilo; y
R³ es metilo, trifluorometilo, fluor, cloro, metoxi, di-
fluorometoxi, metiltio o difluorometiltio.

10 El término "alquilo inferior" define aquellos gru-
pos alifáticos hidrocarbonados de 1 a 6 átomos de carbono.
Alquillos típicos incluyen metilo, etilo, isopropilo, butilo,
3-pentilo, isohexilo, hexilo, etc.

15 El término "arilo monocíclico" define aquellos gru-
pos sustituidos opcionalmente con de uno a tres grupos meti-
lo, etilo, propilo o isopropilo. Arilos monocíclicos típicos
incluyen fenilo, o-tolilo, p-tolilo, 2,6-dimetilfenilo, p-etil-
fenilo, 3,5-dietilfenilo, m-propilfenilo, 2,4-diisopropilfenilo, etc.

20 El término "aralquilo monocíclico" define aquellos
grupos alquilos inferiores sustituidos con un grupo arilo
monocíclico. Aralquilos monocíclicos típicos incluyen ben-
cilo, 3-fenilpropilo y feniletilo, 3-(p-tolil) propilo, 2-
(3,5-dimetilfenil) butilo, 5-fenilpentilo, etc.

25 Cuando uno de los R¹ y R² es hidrógeno y el otro es
metilo o difluorometilo, existen los compuestos de fórmula
I como pares de un enantiomorfo. Cada uno de los enantiomor-
fos o isómeros ópticos de los compuestos de fórmula I están
incluidos dentro de la presente invención. Los presentes com-
puestos de fórmula I que existen como pares de enantiomorfos
se pueden administrar como mezclas racémicas o como enantio-
morfos individuales. En algunos casos, un enantiomorfo exhibe
30 mayores actividades anti-inflamatorias, analgésicas y/o an-

377393



1971

1 tipirética que el otro enantiomorfo correspondiente.

Los derivados del ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil) acético de fórmula I exhiben actividades anti-inflamatoria, analgésica y antipirética, y de acuerdo con esto, estos com-
5 puestos se emplean en el tratamiento y alivio de inflamación dolor y estados febriles en mamíferos.

Los compuestos de fórmula I son útiles especialmente en el tratamiento de inflamación tal como padecimientos in-
10 flamatorios del sistema esquelético muscular, articulaciones esqueléticas y otros tejidos. Por lo tanto, estos compuestos son útiles en el tratamiento de padecimientos caracterizados por inflamación, tales como reumatismos, contusión, desgarraduras, artritis, fracturas de huesos, padecimientos post-
traumáticos y gota. En aquellos casos en los que los padeci-
15 mientos anteriores incluyen el dolor y estados febriles asociados con inflamación, son útiles los presentes compuestos para mejorar estos padecimientos así como la inflamación.

Una medida de la actividad anti-inflamatoria de acuerdo con el edema inducido por la Carrageenina de Winter
20 y colaboradores, en The Proceedings of a Society for Experimental Biology and Medicine, Vol. III, 544 (1962) muestra que el ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico tiene más de 11 veces la actividad de la fenilbutazona; el ácido 2-(6'-
25 cloro-2'-naftil)propiónico tiene más de 2 veces la actividad de la fenilbutazona; el ácido 2-(6'-metiltio-2'-naftil) propiónico tiene 4 veces más la actividad de la fenilbutazona; la sal sódica del ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil) propiónico tiene más de 10 veces la actividad de la fenilbutazona;
30 la sal de calcio del ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil) propiónico tiene más de 10 veces la actividad de la fenilbutazona, la sal 2-(dimetilamino)etanol del ácido d 2-(6'-metoxi-2'-

377393



1 naftil)propiónico tiene más de 4 veces la actividad de la
fenilbutazona. Ensayos standard similares para medir la ac-
tividad antipirética muestran que el ácido 2-(6'-metoxi-2'-
naftil)propiónico es en actividad 20 veces más potente que
5 la aspirina; el ácido 2-(6'-cloro-2'-naftil)propiónico, 5
veces más potente y el 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propionato
de sodio, 20 veces más la actividad de la aspirina.

Es preferible la administración por vía oral, la
cual permite el uso del régimen de dosis diaria convenien-
10 te que puede ajustarse según el grado de aflicción. General-
mente se emplea una dosis de 1 mg. a 60 mg. del compuesto
activo por kilogramo de peso corporal del mamífero. La ma-
yoría de los padecimientos responden al tratamiento que com-
prende un nivel de dosis del orden de 2 mg. a 50 mg. Para di-
15 cha administración se puede formar una composición no tóxi-
ca aceptable farmacéuticamente por incorporación de cualquie-
ra de los excipientes empleados normalmente. Los excipien-
tes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, glucosa, lac-
tosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel
20 de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, mono-
estearato de glicerilo, talco, cloruro de sodio, leche des-
cremada en polvo, glicerol, propilenglicol, agua, etanol,
etc. Estas composiciones se presentan en forma de solucio-
nes, suspensiones, tabletas, píldoras, cápsulas, polvos,
25 formulaciones de acción prolongada, etc. Además, estos com-
puestos se pueden administrar en combinación con otros agen-
tes medicinales dependiendo del padecimiento específico que
esté siendo tratado.

Los derivados de los compuestos de fórmula I se
30 preparan tratando los correspondientes ácidos libres de los

-6-
377393



1971

1 compuestos de fórmula I con por lo menos un equivalente de
una base aceptable farmacéuticamente. Las bases aceptables
farmacéuticamente representativas son hidróxido de sodio,
hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, hidróxido de cal-
5 cio, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, β -(dime-
tilamino)etanol, β -(dietilamino)etanol, arginina, lisina,
cafeína, procaína, etc. La reacción se lleva a cabo en una
solución acuosa, sola o en combinación con un disolvente
10 orgánico miscible con el agua a una temperatura desde apro-
ximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, de preferencia a
temperatura ambiente. Los disolventes inertes, miscibles
con el agua incluyen metanol, etanol, isopropanol, butanol,
dioxano o tetrahidrofurano. Cuando se preparan sales de meta-
les divalentes, tales como sales de calcio o sales de magne-
15 sio de los compuestos de fórmula I, el ácido libre de par-
tida se trata con por lo menos medio equivalente de una ba-
se aceptable farmacéuticamente. Cuando se preparan las sa-
les de aluminio de los compuestos de fórmula I, se emplea
por lo menos un tercio del equivalente de la base aceptable
20 farmacéuticamente.

En la representación preferida de la presente in-
vención, las sales de calcio y las de magnesio de los com-
puestos de fórmula I se preparan tratando las correspondien-
tes sales de sodio o de potasio del compuesto de fórmula I
25 con por lo menos medio equivalente de cloruro de calcio o
de magnesio, respectivamente, en una solución acuosa, sola
o en combinación con un disolvente orgánico inerte miscible
con el agua, a una temperatura entre aproximadamente 20°C
y aproximadamente 100°C.

30 En la representación preferida de la presente in

- 7 -
377393



MAR. 1971

1 vención, las sales de aluminio de fórmula I se preparan
tratando los correspondientes ácidos libres de los compues-
tos de fórmula I con por lo menos un tercio de equivalente
de un alcóxido de aluminio tal como trietóxido de aluminio,
5 tripropóxido de aluminio, etc., en un disolvente hidrocar-
bonado tal como benceno, xileno, ciclohexano, etc., a una
temperatura desde 20°C hasta aproximadamente 115°C.

Las sales se aislan por medios convencionales.
Por ejemplo, las mezclas reaccionantes se evaporan a seque-
dad y las sales se pueden purificar por métodos convencio-
10 nales.

Los ácidos libres de los compuestos de fórmula I
se pueden preparar por cualquiera de los diferentes métodos.
Uno de los métodos por el que se pueden preparar se descri-
15 be en detalle en nuestras solicitudes norteamericanas copen-
dientes números 608,997 y 694,771 presentadas respectivamen-
te, el 13 de enero de 1967 y el 7 de diciembre de 1967. Es-
te método implica la reacción de un naftaleno β -sustituido
con cloruro de acetilo en nitrobenceno en presencia de por
20 lo menos 3 equivalentes de cloruro de aluminio para dar el
correspondiente derivado 6-sustituido-2-acetilnaftaleno. El
derivado resultante se calienta con morfolina en presencia
de azufre a aproximadamente 150°C; el producto resultante
se refluye con ácido clorhídrico concentrado para dar el
25 correspondiente ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil)acético.
La adición de los sustituyentes C-2 se lleva a cabo como se
establece en diversos métodos. La adición de un sustituyen-
te alquilo en la posición C-2 se lleva a cabo por esterifi-
cación del derivado ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil)acéti-
30 co por métodos convencionales, tales como por tratamiento

377393



MAR. 1977

1 con un diazoalcano tal como diazometano en éter o con un
alcohol tal como metanol, en presencia de trifluoruro de
boro para dar el correspondiente éster de alquilo. El éster
se trata con hidruro de sodio en un éter tal como 1,2-dime-
5 toxietano; y luego se trata con un haluro de metilo, tal
como el yoduro de metilo; para dar el correspondiente éster
de alquilo del ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil)propiónico.

La unidad 2-difluorometilo se introduce tratando
el éster de alquilo del ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil)
10 acético con un metal alcalino, tal como el metal sodio, o
un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro de sodio, en
un carbonato dialquílico, tal como carbonato de dietilo, pa-
ra dar el correspondiente compuesto 2-alcoxicarbonilo. El
último se trata con clorodifluorometano y un alcóxido de me-
15 tal alcalino, tal como t-butóxido de potasio en un disolven-
te etéreo orgánico, preferiblemente 1,2-dimetoxietano, para
dar el correspondiente derivado 2-alcoxicarbonil-2-difluoro-
metilo. Este derivado se hidroliza con una base y neutrali-
za para dar el correspondiente ácido 2-(6'-sustituido-2'-
20 naftil)-2-carboxi-2-difluorometilacético que se decarboxila
por calentamiento a aproximadamente 150°C, hasta que cesa
el desprendimiento de dióxido de carbono, para dar el co-
rrespondiente ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil)-2-difluoro-
metilacético.

25 Los isómeros ópticos se pueden resolver por me-
dios convencionales tales como la degradación biológica se-
lectiva. Los isómeros ópticos se pueden resolver también
preparando las sales diastereoisómeras de los derivados de
ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil) propiónico con bases ami-
30 nadas resueltas ópticamente activas y luego separando por



377393

1 cristalización fraccionada los diastereoisómeros así forma-
dos.

Las sales diastereoisómeras separadas se hidrolizan entonces con ácido para dar los respectivos isómeros
5 ópticos del ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil) propiónico. Cada uno de los isómeros ópticos o enantiomorfos de los presentes derivados de ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil) propiónico están incluidos dentro de la presente invención.

10 Aquellos compuestos que contienen un grupo trifluorometilo se preparan preferiblemente a partir de los correspondientes ésteres alquílicos del ácido 2-(6'-metil-2'-naftil)propiónico tratando este último con cloro y tricloruro de fósforo en presencia de luz para dar los correspondientes 6'-triclorometil derivados, que se refluycn con
15 trifluoruro de antimonio en un disolvente hidrocarbonado para dar el correspondiente éster alquílico del ácido 2-(6'-trifluorometil-2'-naftil)propiónico.

Aquellos compuestos que contienen un sustituyente 6-difluorometoxi se preparan preferiblemente a partir
20 del correspondiente éster alquílico del ácido 2-(6'-alcoxi-2'-naftil)propiónico refluycndo este último con ácido bromhídrico al 48% en ácido acético para dar el correspondiente 6'-hidroxi derivado. El hidroxi derivado se trata con clorodifluorometano y un hidróxido de metal alcalino en dioxano acuoso o tetrahidrofurano para producir el correspondiente
25 éster alquílico del ácido 2-(6'-difluorometoxi-2'-naftil) propiónico. Utilizando un éster alquílico del ácido 2-(6'-metiltio-2'-naftil)propiónico en el proceso anterior se obtiene el correspondiente éster alquílico del ácido 2-(6'-difluorometiltio-2'-naftil)acético.
30



377393

1 Los siguientes ejemplos se incluyen para ilustrar mejor la invención aquí descrita y reivindicada. Los ejemplos no se proponen como limitaciones de la presente invención.

5 EJEMPLO 1

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

Análogamente, se preparan los siguientes compuestos a partir de los correspondientes naftalenos β -sustituidos mediante el proceso anterior: ácido 2-(6'-cloro-2'-naftil)acético, ácido 2-(6'-fluoro-2'-naftil)acético, ácido 2-(6'-etoxi-2'-naftil)acético, ácido 2-(6'-metiltio-2'-naftil)acético, ácido 2-(6'-metil-2'-naftil)acético, ácido 2-(6'-etil-2'-naftil)acético, ácido 2-(6'-isopropil-2'-naftil)acético, ácido 2-(6'-ciclopropil-2'-naftil)acético, ácido 2-(6'-vinil-2'-naftil)acético y ácido 2-(6'-etinil-2'-naftil)



1971

377393

1 acético.

EJEMPLO 2

Parte A.-

5 A una mezcla de 22 g. de 2-(6'-metoxi-2'-naftil)
acetato de metilo (preparado por tratamiento de 20,5 g. de
ácido 2-(6'-metoxi-2'-naftil)acético con 4,5 g. de diazome-
tano en éter) y 2,5 g. de hidruro de sodio en 150 ml. de 1,2
-dimetoxietano; se le agregan 25 g. de yoduro de metilo. La
mezcla reaccionante se deja por varias horas; luego se dilu-
10 ye con etanol seguido de agua y se extrae con cloruro de me-
tileno. Los extractos se combinan, se lavan con agua has-
ta neutralidad, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran
y evaporan para dar 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propionato de me-
tilo.

15 Parte B.-

El producto resultante se agrega a una mezcla de
15 g. de carbonato de sodio, 200 ml. de metanol y 25 ml. de
agua. La mezcla reaccionante se deja por 24 horas; luego se
acidifica con 200 ml. de ácido clorhídrico 2N. La mezcla
20 acidificada se extrae con cloruro de metileno; los extractos
se combinan, se lavan con agua, secan sobre sulfato de sodio
y evaporan para dar el ácido 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propió-
nico.

25 Análogamente, los siguientes derivados del áci-
do 2-(6'-sustituido-2'-naftil)propiónico se preparan a par-
tir de los correspondientes derivados del ácido 2-(6'-sus-
tituido-2'-naftil)acético: ácido 2-(6'-metil-2'-naftil)propió-
nico, ácido 2-(6'-etil-2'-naftil)propiónico, ácido 2-(6'-iso-
propil-2'-naftil)propiónico, ácido 2-(6'-ciclopropil-2'-naf-
30 til)propiónico, ácido 2-(6'-fluoro-2'-naftil)propiónico, áci



1

do 2-(6'-cloro-2'-naftil)propiónico, ácido 2-(6'-trifluoro-
metil-2'-naftil)propiónico, ácido 2-(6'-metiltio-2'-naftil)
propiónico, ácido 2-(6'-vinil-2'-naftil)propiónico, ácido
2-(6'-difluorometoxi-2'-naftil)propiónico y ácido 2-(6'-
difluorometiltio-2'-naftil)propiónico.

5

EJEMPLO 3

Una mezcla de 24,4 g. de 2-(6'-metoxi-2'-naftil)
acetato de etilo (preparado por tratamiento de 23 g. del
ácido 2-(6'-metoxi-2'-naftil)acético con 6 g. de diazoetano
en éter), 2,4 g. de hidruro de sodio y 100 ml. de carbonato
de dietilo se agita por 4 horas a 20°C. El producto, 6-me-
toxi-2-naftilmalonato de dietilo (aislado por extracción
con cloruro de metileno), se agrega a 125 ml. de 1,2-dime-
toxietano saturado con clorodifluorometano y conteniendo 33
g. de terbutóxido de potasio. La mezcla de reacción resul-
tante se calienta a 60°C y se satura continuamente con clo-
rodifluorometano por 4 horas. La mezcla se neutraliza cuida-
dosamente agregando ácido oxálico acuoso; el producto, 2-
(6'-metoxi-2'-naftil)-2-difluorometilmalonato de dietilo,
se aísla por extracción con cloruro de metileno y se hidro-
liza refluendo en 250 ml. de metanol conteniendo 5 g. de
hidróxido de potasio y 5 ml. de agua. La mezcla enfriada se
acidifica con ácido oxálico y el ácido 2-(6'-metoxi-2'-naf-
til)-2-difluorometilmalónico, se extrae con cloruro de me-
tileno. El producto seco se decarboxila calentando a 180°C
por 6 horas para dar el ácido 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-di-
fluorometilacético [ácido 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-3,3-di-
fluoropropiónico].

10

15

20

25

30

En forma similar, se introduce la unidad 2-di-
fluorometilo en los ésteres del ácido 2-(6'-sustituido-2'-

377393



1 naftil)acético del Ejemplo 1. Por ejemplo, los siguientes
compuestos se preparan a partir de los correspondientes 2-
6'-sustituido-2'-naftil)acetatos de metilo o etilo; ácido
2-(6'-metil-2'-naftil)-2-difluorometilacético, ácido 2-(6'-
5 etil-2'-naftil)-2-difluorometilacético, ácido 2-(6'-ciclo-
propil-2'-naftil)-2-difluorometilacético, ácido 2-(6'-tri-
fluorometil-2'-naftil)-2-difluorometilacético, ácido 2-(6'-
fluoro-2'-naftil)-2-difluorometilacético, ácido 2-(6'-cloro-
2'-naftil)-2-difluorometilacético, ácido 2-(6'-metiltio-2'-
10 naftil)-2-difluorometilacético y ácido 2-(6'-vinil-2'-naftil)-
2-difluorometilacético.

EJEMPLO 4

Parte A.-

15 Una mezcla de 26 g. de 2-(6'-metiltio-2'-naftil)propionato de metilo, 200 ml. de ácido acético glacial y 2ml. de ácido bromhídrico al 48% se refluje por 24 horas. La mezcla se diluye con 1 lt. de agua y extrae con cloruro de metileno. Los extractos se combinan, lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y evaporan para dar
20 el ácido 2-(6'-tio-2'-naftil)propiónico.

Parte B.-

25 El producto anterior se agrega a una mezcla de 150 ml. de dioxano y 150 ml. de hidróxido de sodio acuoso al 20%. La mezcla resultante se calienta a 65°C y satura con clorodifluorometano. La mezcla resultante se deja por 2 horas borboteando continuamente clorodifluorometano. La
mezcla reaccionante se enfría y luego se acidifica agregando
ácido clorhídrico acuoso 1N y se extrae con éter dietílico. Los extractos se combinan, se lavan con agua hasta neutra-
30 lidad, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y evaporan

377393



1 para dar el ácido 2-(6'-difluorometiltio-2'-naftil)propióni-
co.

5 Empleado el 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-3,3-difluo-
ropropionato de metilo en lugar del 2-(6'-metiltio-2'-naf-
til)propionato de metilo en el proceso anterior se obtiene ácido
de 2-(6'-difluorometoxi-2'-naftil)-3,3-difluoropropiónico.

10 En forma similar, el 2-(6'-metiltio-2'-naftil)
acetato de metilo o de etilo y el 2-(6'-metoxi-2'-naftil)
acetato de metilo o etilo de los Ejemplos 1-3 se pueden hi-
drolizar y eterificar para obtener los correspondientes de-
rivados, ácido 2-(6'-difluorometiltio-2'-naftil)propiónico
y ácido 2-(6'-difluorometoxi-2'-naftil)propiónico, respecti-
vamente. Por ejemplo, el ácido 2-(6'-difluorometiltio-2'-
naftil)-3,3-difluoropropiónico y ácido 2-(6'-difluorometoxi-
15 2'-naftil)propiónico se preparan a partir del 2-(6'-metiltio
-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de metilo y 2-(6'-metoxi-
2'-naftil)propionato de metilo, respectivamente.

EJEMPLO 5

20 Se borbotea una corriente de cloro gaseoso a
través de una mezcla de 23 g. de 2-(6'-metil-2'-naftil)pro-
pionato de metilo y 1 g. de pentacloruro de fósforo en 200
ml. de tetracloruro de carbono en presencia de luz hasta
que se han absorbido 21,3 g. de cloro. La mezcla reaccionan-
te se diluye con 200 ml. de piridina, se filtra, después se
25 diluye con 500 ml. de éter, se lava con agua hasta neutra-
lidad, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para dar
el 2-(6'-triclorometil-2'-naftil)propionato de metilo. El
producto anterior se refluje entonces en una mezcla de 500
ml. de clorobenceno y 17,9 g. de trifluoruro de antimonio.
30 La mezcla de reacción enfriada se lava con agua, se seca

377393



1 sobre sulfato de sodio, y se evapora para dar el 2-(6'-tri-
fluorometil-2'-naftil)propionato de metilo. El producto se
hidroliza por medio del proceso descrito en la Parte B del
Ejemplo 2.

5 Análogamente, el 2-(6'-trifluorometil-2'-naftil)
-2-difluoropropionato de metilo se prepara a partir del 2-
(6'-metil-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de metilo por
medio del proceso anterior.

EJEMPLO 6

10 Parte A.-

Se prepara una solución 50:50 de ácido d y l
2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico en metanol disolviendo
230 g. de la mezcla racémica en 4,6 lt. de metanol caliente.
La solución resultante se lleva a ebullición hasta turbidez;
15 luego se agrega suficiente metanol para hacer la solución
otra vez clara. Esta solución caliente se agrega a una solu-
ción de 296 g. de cinconidina en 7,4 lt. de metanol calen-
tado a aproximadamente 60°C. Las soluciones se combinan con
agitación y la mezcla combinada se deja que tome la tempera-
20 tura ambiente en un periodo de dos horas. Después de que la
mezcla ha obtenido la temperatura ambiente se agita por 2
horas más y luego se filtra. La sal filtrada se lava con
varias porciones de metanol enfriado en hielo. La sal lava-
da resultante se seca al vacío.

25 Parte B.-

Una solución saturada de la sal anterior en me-
tanol se prepara disolviendo inicialmente 100 g. de la sal
anterior en lt. de metanol calentado a aproximadamente 60°C.
La mezcla se refluye entonces y se agrega más sal hasta que
30 la solución se hace turbia. En este punto, se agrega metanol



377393

1 para hacer la solución nuevamente clara. La mezcla resultante se deja enfriar a temperatura ambiente. Cuando se enfría la mezcla se deja reposar por 2 horas, se filtra. La sal filtrada se lava para dar la sal de cinconidina del ácido
5 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico.

La recristalización anterior se repite 9 veces usando 2,5 lt. de metanol en lugar de 4 lt. para dar la sal de cinconidina del ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico.

10 Parte C.-

Los filtrados de la Parte A y B se combinan y evaporan. La sal resultante se agrega a 1500 ml. de etanol caliente; la mezcla caliente se deja enfriar lentamente a 0°C en 12 horas, luego la mezcla enfriada se filtra. Los
15 cristales filtrados se lavan 5 veces con etanol enfriado en hielo. La sal se recristaliza entonces 4 veces, primera de 1350 ml. de etanol:agua (26:1), segunda de 1150 ml. de etanol:agua (55:2), tercera de 900 ml. de etanol:agua (27:1) y finalmente de 675 ml. de etanol:agua (26:1) para dar la
20 sal de cinconidina y el ácido 1 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico.

Parte D.-

Se agregan 100 mg. de la sal de cinconidina del ácido 1 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico a una mezcla agitada de 600 ml. de acetato de etilo y 450 ml. de ácido
25 clorhídrico acuoso 2N. Después de que la mezcla se ha agitado por 2 horas se separa la capa de acetato de etilo y se lava con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para dar el ácido 1 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico.
30

377393



1 Análogamente, el ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil) propiónico se prepara a partir de la sal de cinconidina del ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico.

5 En forma similar, los racematos de los derivados de ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil)propiónico de los Ejemplos 2 y 4-5 y los derivados de ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil)-3,3-difluoropropiónico de los Ejemplos 3-5 se pueden separar por medio del procedimiento anterior. For ejemplo, el ácido d 2-(6'-metil-2'-naftil)propiónico y el 10 ácido l 2-(6'-metil-2'-naftil)propiónico se pueden separar de una mezcla racémica de ácido 2-(6'-metil-2'-naftil)propiónico; y el ácido d 2-(6'-metiltio-2'-naftil)-3,3-difluoropropiónico y el ácido l 2-(6'-metiltio-2'-naftil)-3,3-difluoropropiónico se pueden resolver de una mezcla racémica 15 de ácido 2-(6'-metiltio-2'-naftil)-3,3-difluoropropiónico por medio del proceso descrito anteriormente.

EJEMPLO 7

Parte A.-

20 Una mezcla de 24,2 g. de 2-(6'-etil-2'-naftil) propionato de metilo, 17,8 g. de N-bromosuccinimida, 10 mg. de peróxido de benzoilo y 300 ml. de cloroformo se refluje por 2 horas en presencia de luz. La mezcla se filtra y evapora. El residuo se calienta en 200 ml. de ácido acético glacial conteniendo 16 g. de acetato de sodio a 60°C por 24 25 horas. Se agregan 500 ml. de agua a la mezcla reaccionante y el producto se extrae de la mezcla acuosa con éter dietílico. El producto, 2-[6'-(2-acetoxietil)-2'-naftil]propionato de metilo, se hidroliza tratándolo con una solución acuosa de carbonato de sodio al 5%. El producto, ácido 2-[6'- 30 (α-hidroxietil)-2'-naftil]propiónico, se aísla por extrac-



377393

1 ciones con éter dietílico. El producto aislado se oxida
tratándolo con 200 ml. de ácido acético glacial conteniendo
25 g. de trióxido de cromo. La mezcla resultante se deja
5 reposar a temperatura ambiente por 1 hora. Se agregan 200
ml. de una solución de bisulfito de sodio al 10% y la mez-
cla se extrae con éter dietílico. Los extractos se combinan,
se lavan con agua hasta neutralidad, se secan sobre sulfato
de sodio, filtran y evaporan para dar el ácido 2-(6'-acetil-
2'-naftil)propiónico.

10 En forma similar se prepara el ácido 2-(6'-ace-
til-2'-naftil)-3,3-difluoropropiónico a partir del 2-(6'-
etil-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de metilo.

EJEMPLO 8

15 Una mezcla de 23 g. de 2-(6'-hidroxi-2'-naftil)
propionato de metilo (preparado por reflujo del 2-(6'-meto-
xi-2'-naftil)propionato de metilo con tribromuro de boro en
cloruro de metileno e hidrolizando luego el éster 6'-orto-
bórico resultante con álcali acuoso), 25 g. de éter clorodi-
20 metílico y 500 ml. de dimetilformamida se deja reposar a
temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla reaccionante
se evapora entonces para dar el ácido 2-(6'-metoximetiloxi-
2'-naftil)propiónico.

25 Empleando 30 g. de éter clorometilético en lu-
gar de éter clorodimetílico en el proceso anterior, se ob-
tiene el 2-(6'-etoximetiloxi-2'-naftil)propionato de metilo.

Empleando el 2-(6'-tio-2'-naftil)-3,3-difluoro-
propionato de metilo en el proceso anterior, se obtiene el
2-(6'-metoximetiltio-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de
metilo.

30

377393



1971

1

EJEMPLO 9

A una solución de 22,6 g. de ácido 2-(6'-vinil-2'-naftil)propiónico y 100 ml. de cloroformo, se le agregan 320 g. de solución de bromo en cloroformo al 5% a -10°C.

5

La mezcla resultante se deja reposar por 2 horas y luego se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en 250 ml. de éter dietílico y se agrega a una mezcla de amoníaco líquido y 8 g. de amida sódica. La mezcla amoniacal resultante se deja reposar por 10 horas; después la mezcla se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en éter dietílico, se lava con ácido clorhídrico 1/10N, y agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para dar el ácido 2-(6'-etnil-2'-naftil)propiónico.

10

15

En forma similar, el ácido 2-(6'-etnil-2'-naftil)-2,2-difluorometilenacético, se prepara a partir del ácido 2-(6'-vinil-2'-naftil)-2,2-difluorometilenacético por medio del proceso anterior.

EJEMPLO 10

20

A una mezcla de 4 g. de hidróxido de sodio y 500 ml. de metanol se le agregan 24,6 g. de ácido 2-(6'-metiltio-2'-naftil)propiónico. La mezcla se agita por 1 hora a 50°C. La mezcla enfriada se evapora entonces para dar la sal de sodio del ácido 2-(6'-metiltio-2'-naftil)propiónico.

25

Empleando hidróxido de potasio, dietilamina, lisina, cafeína o procaína en lugar de hidróxido de sodio en el proceso anterior, se obtienen las sales de potasio, trietilamina, lisina, cafeína o procaína del ácido 2-(6'-metiltio-2'-naftil)propiónico.

30

Por medio del proceso anterior, se pueden preparar las sales de adición de los derivados del ácido 2-(6'-



377393

25 MAR 1974

1 sustituido-2'-naftil)propiónico preparados en los Ejemplos
2-9.

EJEMPLO 11

5 A una mezcla de 4 g. de hidróxido de sodio y
500 ml. de metanol acuoso, se le agregan 23 g. de ácido d
2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico. La mezcla se agita por
3 horas a temperatura ambiente y luego se evapora para dar
el d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propionato de sodio.

10 Empleado 5,6 g. de hidróxido de potasio en lu-
gar de hidróxido de sodio en el proceso anterior, se obtie-
ne el d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propionato de potasio. Em-
pleado 3,71 g. de hidróxido de calcio en lugar de hidró-
xido de sodio en el proceso anterior, se obtiene el di/d
2-(6'-metoxi-2'-naftil)propionato⁷ de calcio.

15 Análogamente, las sales de sodio, potasio y
calcio de los derivados del ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil)
propiónico de los Ejemplos 1-9 se preparan por medio del
proceso anterior. Por ejemplo:

20 1 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propionato de sodio,
d y 1 2-(6'-metil-2'-naftil)propionato de sodio,
d y 1 2-(6'-trifluorometil-2'-naftil)propionato de sodio,
d y 1 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propionato de sodio,
d y 1 2-(6'-difluorometoxi-2'-naftil)propionato de sodio,
d y 1 2-(6'-cloro-2'-naftil)propionato de sodio,
25 d y 1 2-(6'-metiltio-2'-naftil)propionato de sodio,
d y 1 2-(6'-difluorometiltio-2'-naftil)propionato de sodio,
d y 1 2-(6'-vinil-2'-naftil)propionato de sodio,
d y 1 2-(6'-etil-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de sodio,
d y 1 2-(6'-ciclopropil-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato
30 de sodio,



377393

- 1 d y l 2-(6'-fluoro-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de sodio,
- d y l 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de sodio,
- 5 d y l 2-(6'-difluorometoxi-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de sodio,
- d y l 2-(6'-metiltio-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de sodio,
- d y l 2-(6'-metil-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de sodio,
- 10 d y l 2-(6'-isopropil-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de sodio,
- d y l 2-(6'-cloro-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de sodio,
- d y l 2-(6'-vinil-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de sodio,
- 15 d y l 2-(6'-trifluorometil-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de sodio
- d y l 2-(6'-acetil-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de sodio, y
- d y l 2-(6'-etinil-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de sodio se preparan a partir de los correspondientes derivados de ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil)propiónico por medio del proceso anterior.

EJEMPLO 12

A una mezcla de 5,55 g. de cloruro de calcio y 300 ml. de agua se le agrega una solución de 25,2 g. de d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propionato de sodio y 300 ml. de agua; la mezcla resultante se deja reposar por 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtra después, y la sal filtrada se lava con varias porciones de agua enfriada en hielo. La sal lavada se seca a vacío para dar el d 2-(6'-

377393



1971

1 metoxi-2'-naftil)propionato de calcio.

Empleando 4,77 g. de cloruro de magnesio en el proceso anterior, se obtiene el d 2-(6'-metoxi-2'-naftil) propionato de magnesio.

5 Por medio del proceso anterior, las sales de calcio y magnesio de los derivados del ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil)propiónico de los Ejemplos 1-9 se preparan después de la preparación inicial de las sales de sodio o potasio por medio del proceso descrito en el Ejemplo 11, por ejemplo:

10

2-(6'-metil-2'-naftil)propionato de calcio,
2-(6'-etil-2'-naftil)propionato de calcio,
2-(6'-trifluorometil-2'-naftil)propionato de calcio,
2-(6'-metoxi-2'-naftil)propionato de calcio,

15

2-(6'-difluorometoxi-2'-naftil)propionato de calcio,
2-(6'-cloro-2'-naftil)propionato de calcio,
2-(6'-fluoro-2'-naftil)propionato de calcio,
2-(6'-metiltio-2'-naftil)propionato de calcio,
2-(6'-difluorometiltio-2'-naftil)propionato de calcio,

20

2-(6'-metil-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de calcio,
2-(6'-trifluorometil-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de calcio,
2-(6'-cloro-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de calcio,
2-(6'-metoxi-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de calcio,

25

1 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de calcio,
2-(6'-difluorometiltio-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de calcio,

30

2-(6'-etinil-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de calcio,
2-(6'-metil-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de calcio, y
2-(6'-metiltio-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de calcio,



377393

1 se preparan a partir de los correspondientes derivados 2-(6-
sustituido-2'-naftil)propionato de sodio y potasio (prepa-
rados por el proceso descrito en el Ejemplo 11) por medio
del proceso anterior.

5 EJEMPLO 13

A una mezcla de 16,2 g. de trióxido de alumi-
nio y 1 lt. de benceno, se le agregan 69 g. de ácido d
2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico. La mezcla resultante se
refluje por 24 horas y después se enfría y evapora bajo
10 presión reducida para dar el d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)pro-
pionato de aluminio.

Por medio del proceso anterior, las sales de alu-
minio de los derivados del ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil)
propiónico de los Ejemplos 1-9 pueden ser preparadas.

15 Por ejemplo:

2-(6'-metil-2'-naftil)propionato de aluminio,
2-(6'-difluorometoxi-2'-naftil)propionato de aluminio,
2-(6'-fluoro-2'-naftil)propionato de aluminio,
2-(6'-etinil-2'-naftil)propionato de aluminio,
20 2-(6'-isopropil-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de alumi-
nio,

1 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propionato de aluminio,
2-(6'-metoxi-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de aluminio,
2-(6'-cloro-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de aluminio,
25 2-(6'-metiltio-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de alumi-
nio, y

2-(6'-acetil-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de aluminio,
se preparan de acuerdo con el proceso descrito anteriormente
a partir de los correspondientes derivados del ácido
30 2-(6'-sustituido-2'-naftil)propiónico.

377393



1971

1

EJEMPLO 14

5

A una mezcla de 50 ml. de amoníaco acuoso concentrado en 500 ml. de metand, se le agregan 23 g. de ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico. La mezcla resultante se agita por 2 horas y luego se evapora a sequedad para dar el d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propionato de amonio.

10

Empleando trimetilamina, trietilamina o tripropilamina en lugar de amoníaco en el proceso anterior, se obtienen respectivamente, d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propionato de trimetilamonio, d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propionato de trietilamonio y d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propionato de tripropilamonio. Por medio del proceso anterior se pueden preparar las sales de amonio, trimetilamina, trietilamina y tripropilamina de los derivados del ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil)acético de los Ejemplos 2-9 . Por ejemplo:

15

20

25

30

- 1 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propionato de amonio.
- 2-(6'-metil-2'-naftil)propionato de amonio,
- 2-(6'-acetil-2'-naftil)propionato de amonio,
- 2-(6'-isopropil-2'-naftil)propionato de amonio,
- 2-(6'-trifluorometil-2'-naftil)propionato de amonio,
- 2-(6'-cloro-2'-naftil)propionato de amonio,
- 2-(6'-metiltio-2'-naftil)propionato de amonio,
- 2-(6'-fluoro-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de amonio,
- 2-(6'-metil-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de amonio,
- 2-(6'-difluorometoxi-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de amonio,
- 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de amonio, y
- 2-(6'-vinil-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de amonio se preparan a partir de los correspondientes derivados de ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil)propiónico.



1
5
10
15
20
25
30

EJEMPLO 15

A una mezcla de 27,3 g. de procaina y 500 ml. de metanol acuoso, se le agregan 23 g. de ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico; la mezcla resultante se agita por 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se evapora después bajo presión reducida para dar el d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propionato de procaina.

En forma similar, empleando 14,6 g. de lisina, 17,4 g. de arginina o 19,4 g. de cafeína en lugar de procaina en el proceso anterior, se obtienen respectivamente, las sales de lisina, arginina o cafeína del ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico.

En forma similar se pueden preparar las sales de lisina, cafeína, arginina y procaina de los derivados del ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil)acético de los Ejemplos 2-9. Por Ejemplo:

- 2-(6'-ciclopropil-2'-naftil)propionato de procaina,
- 2-(6'-fluoro-2'-naftil)propionato de procaina,
- 2-(6'-difluorometiltio-2'-naftil)propionato de procaina,
- 2-(6'-isopropil-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de procaina,
- 1 2-(6'-metoxi-2'naftil)propionato de procaina,
- 2-(6'-trifluorometil-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de procaina,
- 2-(6'-metil-2'-naftil)propionato de procaina,
- 2-(6'-cloro-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de procaina,
- 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de procaina,
- 2-(6'-difluorometoxi-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de procaina,
- 2-(6'-metil-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de procaina, y

377393



MAR. 1974

1 2-(6'-difluorometiltio-2'-naftil)-3,3-difluoropropionato de procaína, se preparan a partir de los correspondientes derivados de ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil)propiónico.

EJEMPLO 16

5 La actividad anti-inflamatoria de los siguientes derivados de ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil)propiónico se comparó con aquella de la fenilbutazona por medio de una prueba de la inflamación en la pata de la rata inducida por la Carrageenina descrita por C.A. Winter y colaboradores The Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 111, 544-47, (1962).

15 La prueba se modificó empleando ratas hembra pesando de 80-90 gramos y el grado de inflamación se midió una hora después de la inyección de Carrageenina en unidades de peso, mejor que en volumen, de la pata trasera. Los resultados se muestran en la tabla siguiente:

	Compuesto probado	No. de ratas.	Límite de dosis probada Mg./rata	Potencia relativa a fenilbutazona (fenilbutazona=1).
20	d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propionato de 2,2-dimetilamina	89	0,033-2,7	5
	ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico	209	0,033-2,7	11
25	ácido 2-(6'-metiltio-2'-naftil)propiónico	17	0,1-0,9	4
	ácido 2-(6'-difluorometoxi-2'-naftil)propiónico	48	0,1-2,7	3
	2-(6'-metoxi-2'-naftil)propionato de calcio	110	0,036	10
30	ácido dl 2-(6'-cloro-2'-naftil)propiónico	53	0,1-2,7	2



1072

377393

1

Compuesto Probado	No. de ratas.	Límite de dosis probada Mg./rata.	Potencia relativa a fenilbutazona (fenilbutazona=1).
d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propionato de sodio	117	0,033-0,94	10
d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propionato de 2(dimetilamino) etanol	89	0,033-2,7	5

5

EJEMPLO 17

10

La actividad antipirética de los siguientes derivados de ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil)propiónico se comparó con la actividad antipirética de la aspirina.

15

Actividad antipirética - Se usaron ratas hembra pesando de 90-100 gramos. La temperatura rectal "normal" de las ratas fue anotada a la hora 0, seguida de la inyección de 2 ml. de una suspensión de levadura (la suspensión de levadura se prepara suspendiendo una pastilla de levadura de Fleischman en 22 ml. de cloruro de sodio al 0,9%) por vía subcutánea (1 ml. dorsalmente, 1 ml. ventralmente) dándoles

masaje a los sitios inyectados para extender la suspensión bajo la piel. La inyección de levadura eleva la temperatura del cuerpo. A la hora 17, volvió a dárseles masaje a las ratas para estimular un aumento adicional en la temperatura del cuerpo. (Se encontró que la manipulación de las ratas al tomar la segunda temperatura, dió por resultado un aumento en la temperatura corporal). A la hora 18, se anotó la segunda temperatura rectal, después de que el material de prueba se administró por vía oral forzada en 1 ml. de vehículo acuoso.

20

25

30

(El vehículo acuoso consiste en 0,9% de cloruro



1 de sodio, 0,4% de polisorbato 80, 0,5% de carboximetil celu-
 losa, 0,9% de alcohol bencílico y agua). La tercera tempera-
 tura rectal se obtuvo 2 horas después de que se administró
 el material de prueba.

5 El grado de actividad antipirética se determinó
 como una reducción en la temperatura (F°) de la segunda a
 la tercera lectura de temperatura (temperatura a la hora
 18 - temperatura a la hora 20) con respecto a un control.
 Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

10

Compuesto Probado	No. de ratas.	Límite de dosis probada Mg./rata	Potencia relativa a la aspirina (aspirina=1)
ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico	40	0,2 y 0,6	22
15 ácido d y 1 2-(6'-cloro-2'-naftil)propiónico	10	0,2 y 0,6	5
d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propionato de sodio	20	0,2 y 0,6	20

EJEMPLO 18

20 La actividad analgésica de los siguientes derivados del ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil)propiónico se comparó con aquella de la aspirina. La prueba usada fue la prueba de convulsión en ratón que consiste en administrar por via oral forzada el compuesto que debe ser probado en un
 25 vehículo acuoso al tiempo 0 a ratones macho Swiss-Webster de 18-20 gramos. Veinte minutos después se inyecta intraperitonealmente 0,25 ml. de una solución de fenilquinona al 0,02% (la cual se prepara disolviendo 4 mg. de fenilquinona en 0,5 ml. de etanol absoluto y agregando la solución etanólica a 19,5 ml. de agua destilada calentada). Esta solución pro-
 30

377393²



1 voca convulsión.

Punto final: el número total de ratones que están en convulsión y el promedio de convulsiones por ratón.

3 El grado de actividad analgésica se midió como la diferencia entre el promedio de convulsiones en los animales control (animales que recibieron por vía oral forzada un vehículo acuoso sin compuesto) y animales prueba (animales que recibieron el compuesto experimentado). Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Compuesto	No. de ratones	Dosis total	Actividad comparada con aspirina (Aspirina-1)
ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil) propiónico	154	0,006-0,384	8
15 d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propionato de sodio	80	0,048-0,384	5
ácido 2-(6'-cloro-2'-naftil)propiónico	60	0,006-0,9	5

EJEMPLO 19

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

25 Los ingredientes anteriores se mezclan completamente y presionan en tabletas de una sola ranura, administrándose una tableta cada 3 a 4 horas.

EJEMPLO 20

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mgs.</u>
30 ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico	5



1	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mgs.</u> 377393
	almidón de maíz	100
	lactosa	393
	estearato de magnesio	2

5 Los ingredientes anteriores se mezclan íntimamente y presionan en tabletas de una sola ranura.

EJEMPLO 21

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula mgs.</u>
10	d 2-(6'-metil-2'-naf-til)propionato de potasio	60
	lactosa	190

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

EJEMPLO 22

15	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mgs.</u>
	d 2-(6'-metoxi-2'-naf-til)propionato de sodio	60
	lactosa	182
	estearato de magnesio	8

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

EJEMPLO 23

25 El d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propionato de etanolamina se prepara a partir del ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico por medio del proceso descrito en el Ejemplo 15, excepto que se usan 6,1 g. de etanolamina en lugar de procaina.

30 En forma similar, se pueden preparar las sales de etanolamina de los derivados del ácido d 2-(6'-sustituido-2'-naftil)propiónico de los Ejemplos 2-9.



377393

EJEMPLO 24

1 El d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propionato de 2-(die-
tilamino)etanol se prepara a partir del ácido d 2-(6'-meto-
xi-2'-naftil)propiónico por medio del proceso descrito en
5 el Ejemplo 15, excepto que se usan 11,8 g. de 2-(dietilami-
no)etanol en lugar de procaína.

En forma similar se pueden preparar las sales
de 2-(dietilamino)etanol de los derivados del ácido 2-(6'-
sustituido-2'-naftil)propiónico de los Ejemplos 2-9.

EJEMPLO 25

10 El d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propionato de 2-
(dimetilamino)etanol se prepara a partir del ácido d 2-(6'-
metoxi-2'-naftil)propiónico por medio del proceso descrito
en el Ejemplo 15, excepto que se utilizan 9 g. de 2-(dime-
15 tilamino)etanol en lugar de procaína.

En forma similar, se pueden preparar las sales
de 2-(dimetilamino)etanol de los derivados del ácido 2-(6'-
sustituido-2'-naftil)propiónico de los Ejemplos 2-9.

EJEMPLO 26

20 La sal de metilglucamina del ácido d 2-(6'-me-
toxi-2'-naftil)propiónico se prepara a partir del ácido d
2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico por medio del proceso des-
crito en el Ejemplo 15 excepto que se usan 19,5 g. de metil-
glucamina en lugar de procaína.

25 En forma similar se pueden preparar las sales
de metilglucamina de los derivados del ácido 2-(6'-sustitui-
do-2'-naftil)propiónico de los Ejemplos 2-9.

EJEMPLO 27

30 El d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propionato de etilen
diamina se prepara a partir del ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naf-

377393



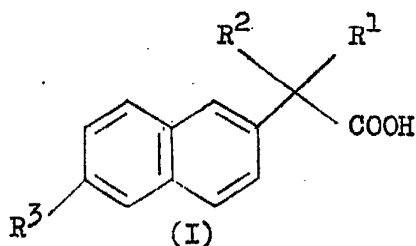
1971

REIVINDICACIONES

1

1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal No. 349.061, por: "Un procedimiento para la preparación de derivados de ácido 2-naftilacético" y más particularmente de derivados de ácido naftilpropiónico de fórmula:

5



10

donde, uno de los R^1 y R^2 es hidrógeno y el otro es metilo o difluorometilo; y R^3 es metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, trifluorometilo, vinilo, etinilo, flúor, cloro, metoxi, metoximetiloxi, difluorometoxi, metiltio, metoximetiltio, o difluorometiltio; o las correspondientes sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, amonio, R_3N , etanolamina 2-(dietilamino)etanol; 2-(dimetilamino)etanol, arginina, lisina, cafeína, procaína, metilglucamina o etilendiamina de los mismos; y R es alquilo inferior, aralquilo monocíclico o arilo monocíclico que comprende uno de los siguientes procedimientos:

15

20

(1) la hidrólisis de un éster de un compuesto de Fórmula I;

(2) decarboxilación de un ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil)-2-difluorometilmalónico;

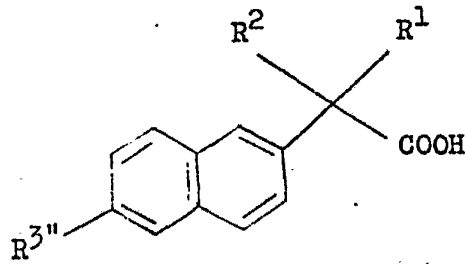
25

(3) eterificación de un compuesto representado por la fórmula:

30



1



5

donde $R^{3''}$ es un grupo hidroxil o tiol;

(4) dehidrobromación de un ácido 2-(6'-1'', 2''-dibromoetil)-2'-naftil/propiónico para dar un ácido 2-(6'-etiril-2'-naftil)propiónico;

10

(5) reacción de un compuesto de Fórmula I con una base para formar la correspondiente sal;

(6) resolución de un compuesto de Fórmula I para obtener un isómero d ó l; ó

15

(7) combinaciones de más de uno de los procedimientos anteriores (1)-(6) en orden opcional y a la extensión necesaria y deseada.

20

2.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal No. 349.061, por: "Un procedimiento para la preparación de derivados de ácido 2-naftilacético" de acuerdo con la Reivindicación 1 para preparar compuestos según la fórmula de la Reivindicación 1, donde uno de los R^1 y R^2 es hidrógeno y el otro es metilo; y R^3 es metilo, trifluorometilo, flúor, cloro, metoxi, difluorometoxi, metiltio o difluorometiltio.

25

3.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal No. 349.061 por: "Un procedimiento para la preparación de derivados de ácido 2-naftilacético" de acuerdo con la Reivindicación 1 con el que se obtienen los ácidos dl 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónicos y sus sales de sodio, potasio, calcio y procaína.

30

377393



25 MAR 1977

1 4.- Mejoras introducidas en el objeto de la paten-
te principal No. 349.061, por: "Un procedimiento para la
preparación de derivados de ácido 2-naftilacético" de acuer-
do con la Reivindicación 3 con el que se prepara el ácido
5 d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico.

5 5.- Mejoras introducidas en el objeto de la paten-
te principal No. 349.061, por: "Un procedimiento para la
preparación de derivados de ácido 2-naftilacético" de acuer-
do con la reivindicación 3 con el que se prepara la sal de
10 sodio del ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico.

15 6.- Mejoras introducidas en el objeto de la paten-
te principal No. 349.061, por: "Un procedimiento para la
preparación de derivados de ácido 2-naftilacético" de acuer-
do con la reivindicación 3 con el que se prepara la sal de
potasio del ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico.

20 7.- Mejoras introducidas en el objeto de la pa-
tente principal No. 349.061 por: "Un procedimiento para la
preparación de derivados de ácido 2-naftilacético" de acuer-
do con la reivindicación 3 con el que se prepara la sal de
calcio del ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico.

25 8.- Mejoras introducidas en el objeto de la pa-
tente principal No. 349.061 por: "Un procedimiento para la
preparación de derivados de ácido 2-naftilacético" de acuer-
do con la reivindicación 3 con el que se prepara el ácido
1 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico.

30 9.- Mejoras introducidas en el objeto de la pa-
tente principal No. 349.061 por: "Un procedimiento para la
preparación de derivados de ácido 2-naftilacético" de acuer-
do con la reivindicación 2 con el que se preparan ácidos d
2-(6'-metil-2'-naftil)propiónico y 1 2-(6'-metil-2'-naftil)

36
377393



1 propiónico y sus sales de sodio, potasio, calcio y procaína.

5 10.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal No. 349.061 por: "Un procedimiento para la preparación de derivados de ácido 2-naftilacético" de acuerdo con la Reivindicación 2 con el que se preparan ácidos d 2-(6'-trifluorometil-2'-naftil)propiónico y 1 2-(6'-trifluorometil-2'-naftil)propiónico y las sales de sodio, potasio, calcio y procaína de los mismos.

10 11.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal No. 349.061 por: "Un procedimiento para la preparación de derivados de ácido 2-naftilacético" de acuerdo con la reivindicación 2 para preparar ácidos d 2-(6'-cloro-2'-naftil)propiónico y 1 2-(6'-cloro-2'-naftil)propiónico y sus sales de sodio, potasio, calcio y procaína.

15 20 12.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal No. 349.061 por: "Un procedimiento para la preparación de derivados de ácido 2-naftilacético" de acuerdo con la reivindicación 2 con el que se preparan ácidos d 2-(6'-difluorometoxi-2'-naftil)propiónico y 1 2-(6'-difluorometoxi-2'-naftil)propiónico y sus sales de sodio, potasio, calcio y procaína.

25 30 13.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal No. 349.061 por: "Un procedimiento para la preparación de derivados de ácido 2-naftilacético" de acuerdo con la reivindicación 3 con el que se preparan ácidos d 2-(6'-metiltio-2'-naftil)propiónico, 1 2-(6'-metiltio-2'-naftil)propiónico y sus sales de sodio, potasio, calcio y procaína.

14.- Mejoras introducidas en el objeto de la pa-

377393



1971

1 tente principal No. 349.061 por: "Un procedimiento para la
preparación de derivados de ácido 2-naftilacético" de acuer-
do con la reivindicación 2 con el que se preparan ácidos
d 2-(6'-difluorometiltio-2'-naftil)propiónico y 1 2-(6'-
5 difluorometiltio-2'-naftil)propiónico y sus sales de sodio,
potasio, calcio y procaína.

15.- Mejoras introducidas en el objeto de la pa-
tente principal No. 349.061 por: "Un procedimiento para la
preparación de derivados de ácido 2-naftilacético" de acuer-
do con la reivindicación 2 con el que se preparan ácidos
10 d 2-(6'-fluoro-2'-naftil)propiónico y 1 2-(6'-flucro-2'-
naftil)propiónico y las sales de sodio, potasio, calcio y
procaína de los mismos.

15 16.- Mejoras introducidas en el objeto de la pa-
tente principal No. 349.061 por: "Un procedimiento para la
preparación de derivados de ácido 2-naftilacético" de acuer-
do con la reivindicación 2 con el que se preparan ácidos
d 2-(6'-difluorometoxi-2'-naftil)-3,3-difluoropropiónico
y 1 2-(6'-difluorometoxi-2'-naftil)-3,3-difluoropropiónico
20 y sus sales de sodio, potasio, calcio y procaína.

25 17.- Mejoras introducidas en el objeto de la pa-
tente principal No. 349.061 por: "Un procedimiento para la
preparación de derivados de ácido 2-naftilacético" de acuer-
do con la reivindicación 2 con el que se prepara ácido 2-
25 (6'-difluorometiltio-2'-naftil)acético y sus sales de sodio,
potasio, calcio y procaína.

30 18.- Mejoras introducidas en el objeto de la pa-
tente principal No. 349.061 por: "Un procedimiento para la
preparación de derivados de ácido 2-naftilacético" de acuer-
do con la reivindicación 1 con el que se preparan ácidos d

377393



1971

1 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-difluorometilacético y 1 2-(6'-
metoxi-2'-naftil)-2-difluorometilacético y sus sales de so-
cio potasio, calcio y procaína.

5 19.- Se reivindica por último, como objeto sobre
el que ha de recaer el Primer Certificado de Adición que
se solicita: MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATEN-
TE PRINCIPAL No. 349.061 POR: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA
PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDO 2-NAFTILACETICO".

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

Madrid, 11 Marzo 1970

BERNARDO UNGRIA

P. E.

15

20

25

30