



JUN. 1970

PACK
607 AG
c K

377843

No. 377.843

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA, Panamá

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ESTE-
RES DEL ACIDO 2-(6'-SUSTITUIDO-2'-
NAFTIL)-ACETICO".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 810.013 del 24-3-69

NJ/S

-1-

**POOR
QUALITY**



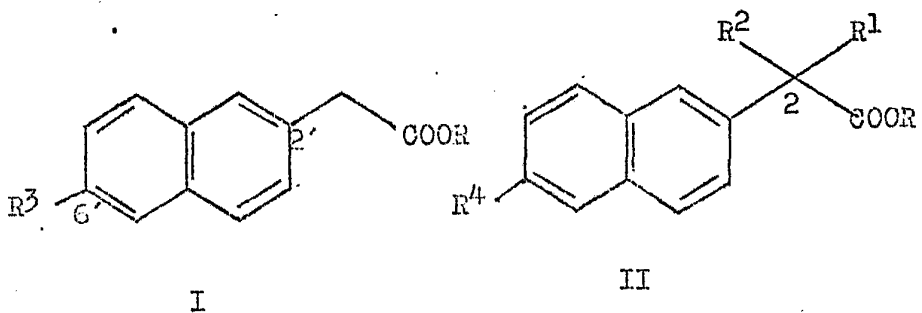
377843

JUN 1970

1 Esta invención se refiere a nuevos ésteres del ácido 2-(2'-naftil)-acético que son útiles como agentes anti-inflamatorios, analgésicos y antipiréticos.

5 Más particularmente, la presente invención está dirigida a los ésteres de derivados del ácido 2-(2'-naftil)-acético sustituidos en la posición C-6' y opcionalmente sustituidos en la posición C-2.

10 Los ésteres de derivados del ácido 2-(6'-sustituído-2'-naftil) acético presentes pueden representarse por las fórmulas siguientes:



15 donde R es alquilo de 1 a 22 átomos de carbono, cicloalquilmetilo de 4 a 9 átomos de carbono, 2-cicloalquiletilo de 5 a 10 átomos de carbono, 3-ciclopentilpropilo, 3-ciclohexilpropilo, bencilo, 2-fenetilo, 3-fenilpropilo o cicloalquilo; uno de los R¹ y R² es hidrógeno y la otra es metilo o difluorometilo; ó R¹ y R² tomados en conjunto son metileno o difluorometilo;

20

25 R³ es ciclopropilo, trifluorometilo, vinilo, etinilo, difluorometoxi, difluorometiltio o acetilo; y R⁴ es metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, trifluorometilo, vinilo, etinilo, flúor, cloro, metoxi, metoxi-metiltio, difluorometoxi, metiltio, metoximetiltio, difluorome-

30



JUN 1970

377843

1 tilitio o acetilo.

Los números arábigos (2,2' y 6') indican las posiciones aquí usadas en la nomenclatura de los ésteres de los ácidos 2-(6'-sustituido-2'-naftil)-acético.

5 En la representación preferida de la presente invención R es un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono; uno de los R¹ y R² es hidrógeno y el otro es metilo, y R⁴ es metilo, trifluorometilo, cloro, metoxi, difluorometoxi, metilitio o difluorometilitio.

10 Por el término "alquilo" se entiende hidrocarburos de cadena recta o ramificada de 1 a 22 átomos de carbono. Típicos grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, neopentilo, isoamilo, hexilo, octilo, nonilo, isodecilo, 6-metildecilo, tridecilo, 15 isotetradecilo, pentadecilo, isohexadecilo, heptadecilo, eicosilo, docosilo y los semejantes.

Por el término "cicloalquilo" se entiende grupos hidrocarbonados cíclicos de 3 a 7 átomos de carbono tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

20 Cuando uno de los R¹ y R² es hidrógeno y el otro es metilo o difluorometilo los compuestos de fórmula II existen como pares de enantiomorfos. Cada enantiomorfo o isómero óptico de los compuestos de fórmula II está incluido dentro del alcance de la presente invención. Los 25 compuestos presentes de fórmula II que existen como pares de enantiomorfos pueden administrarse como mezclas racémicas o bien como enantiomorfos individuales resueltos. En algunos casos un enantiomorfo exhibe mayor actividad anti- 30 inflamatoria, analgésica y/o antipirética que el otro enan-



1970

377843

1 tiomorfo correspondiente.

5 Los ésteres de los ácidos 2-(6'-sustituído-2'-naftil)acéticos, de fórmulas I y II exhiben actividad anti-inflamatoria, analgésica y antipirética; de acuerdo con ésto dichos compuestos se emplean en el tratamiento y como paliativo e inflamación, dolor y fiebre en los mamíferos.

10 Estos compuestos son útiles en el tratamiento de inflamación tal como condiciones inflamatorias del sistema músculo-esquelético, articulaciones y otros tejidos. Por lo tanto estos compuestos son útiles en el tratamiento de trastornos caracterizados por inflamación, tales como reumatismo, contusiones, laceraciones, artritis, fracturas de huesos, condiciones post-traumáticas y gota. En aquellos
15 casos en los que las condiciones anteriores incluyen dolor, y fiebre aunados a la inflamación, los compuestos presentes son útiles para el alivio de estas condiciones así como de la inflamación. Los compuestos presentes son útiles en el tratamiento de dolor asociado con artritis, gota, contusiones, neuralgias, neuritis, dolores de cabeza y reumatismo. Como se estableció anteriormente estos compuestos exhiben también actividad antipirética y por lo tanto son útiles
20 en el tratamiento de piroxia donde está indicada una reducción de la fiebre; por ejemplo el tratamiento de altas temperaturas asociadas con enfermedades tales como la fiebre reumática.

25 Una determinación de la actividad anti-inflamatoria de acuerdo con el ensayo de edema inducido por la carrageenina de Winter et al, Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, Vol. 111, 544 (1962),
30

377843



1970

1 muestra que el 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-propionato de iso-
amilo tiene más de 10 veces la actividad de la fenilbutazo-
na y el 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-propionato de metilo tiene
3 veces la actividad de la fenilbutazona. Pruebas standard
5 similares para medir la actividad antipirética muestran que
el (6'-metoxi-2'-naftil)-propionato de hexadecilo tiene 5
veces la actividad de la aspirina.

10 La forma preferida de administración es por
vía oral, lo que proporciona el uso de un régimen convenien-
te de dosis diarias que pueden ajustarse de acuerdo con el
grado de dolencia. Generalmente se emplea una dosis diaria
de 1 a 60 mg. del compuesto activo por kilogramo de peso
corporal del mamífero. La mayoría de las condiciones respon-
den al tratamiento que supone una dosis del orden de 2mg.
15 a 50 mg. Para dicha administración oral se forma una compo-
sición farmacéuticamente aceptable no tóxica por la incor-
poración de cualquiera de los excipientes normalmente em-
pleados. Excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almi-
dón, glucosa, lactosa, sucrosa, gelatina, malta, arroz, ha-
20 rina, yeso, gel de sílice, carbonato de magnesio, estearato
de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerilo,
talco, cloruro de sodio, leche evaporada descremada, gli-
cerol, propilenglicol, agua, etanol, etc. Estas composicio-
nes toman la forma de soluciones, suspensiones, tabletas,
25 píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de efecto prolon-
gado, y similares. Además, estos compuestos pueden adminis-
trarse en combinación con otros agentes medicinales, depen-
diendo de la condición específica que esté siendo tratada.

30 Los compuestos de fórmulas I y II se preparan
por esterificación de los correspondientes derivados del

377843



1970

1 ácido 2-(6'-sustituído-2'-naftil)-acético con un reactivo
alcohólico tal como un alcohol hidrocarbonado saturado,
cicloalquilmetanol, fenilmetanol, 2-feniletanol o 2-fenil-
5 propanol en presencia de un ácido fuerte tal como trifluoru-
ro de boro, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-to-
luensulfónico, etc. Si el reactivo alcohólico usado en la
esterificación es un líquido a la temperatura de reacción
dicho alcohol puede ser el disolvente de la reacción. Opcio-
10 nalmente la reacción puede efectuarse en un disolvente or-
gánico inerte no acuoso en el que sean solubles el deriva-
do del ácido 2-(6'-sustituído-2'-naftil)-acético y el reac-
tivo alcohólico, como por ejemplo un disolvente hidrocar-
bonado tal como hexano, isooctano, decano, ciclohexano, ben-
zol, toluol o xilol; un disolvente hidrocarbonado halogena-
15 do tal como cloruro de metileno, cloroformo o dicloroetano;
o un disolvente etéreo tal como éter dietílico, éter di-
butílico, dioxano o tetrahidrofurano. En el caso en que el
reactivo alcohólico sea un sólido la reacción se efectúa de
preferencia en un disolvente orgánico inerte no acuoso. La
20 reacción se efectúa entre aproximadamente 0°C y la tempera-
tura de reflujo de la mezcla reaccionante, preferentemente
entre 15°C a 35°C. El producto se aísla por métodos conven-
cionales tales como por dilución de la mezcla de reacción
con agua, extracción de la mezcla acuosa resultante con un
25 disolvente orgánico inerte miscible con agua tal como
éter dietílico, benzol, cloruro de metileno y similares,
combinación de los extractos, lavado de los extractos con
agua hasta neutralidad y finalmente evaporación bajo presión
reducida.

30

Los compuestos de fórmulas I y II se preparan

377843

-7 -



1 también por esterificación de los correspondientes haluros
de los derivados de ácidos 2-(6'-sustituído-2'-naftil)
acéticos con un reactivo alcohólico. Este es el método
preferido para la preparación de ésteres de alcoholes ter-
5 ciarios. Los haluros de 2-(6'-sustituídos-2'-naftil)aceti-
lo se preparan tratando los correspondientes derivados del
ácido 2-(6'-sustituído-2'-naftil)-acético con un haluro
de tionilo tal como cloruro de tionilo, un trihaluro de
fósforo tal como tribromuro de fósforo o un pentahaluro
10 de fósforo tal como pentacloruro de fósforo; de preferen-
cia se emplea un haluro de tionilo. La preparación de los
haluros de 2-(6'-sustituído-2'-naftil) acetilo se efectúa
opcionalmente en un disolvente orgánico inerte tal como
un disolvente hidrocarbonado como benzol, toluol, hexano,
15 ciclohexano y similares, o en un hidrocarburo halogenado
tal como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de
carbono y similares. La reacción se efectúa normalmente a
temperaturas comprendidas entre 0°C y 100°C, preferentemen-
te entre -15°C y 30°C. Los haluros de acetilo se aislan
20 por métodos convencionales. Por ejemplo, cuando se usa
cloruro de tionilo para preparar el haluro de acetilo la
mezcla reaccionante se evapora bajo presión reducida para
dar el producto.

25 Los haluros de 2-(6'-sustituído-2'-naftil)-
acetilo se tratan con reactivos alcohólicos para preparar
los compuestos de fórmulas I y II. La reacción se efectúa
generalmente a temperaturas comprendidas entre 0°C y la
temperatura de reflujo de la mezcla reaccionante, de pre-
ferencia a temperatura ambiente. Cuando el reactivo alcohó-
30 lico empleado es un líquido a la temperatura de reacción



JUN 1970

377843

1 dicho alcohol puede ser el disolvente de la reacción. Op-
cionalmente la reacción puede efectuarse en un disolvente
orgánico inerte no acuoso en el que el haluro de 2-(6'-
5 sustituido-2'-naftil)-acetilo y el reactivo alcohólico
sean solubles, como por ejemplo un disolvente hidrocarbo-
nado o un disolvente hidrocarbonado halogenado. Se emplea
por lo menos un equivalente del reactivo alcohólico por equi-
valente del haluro de 2-(6'-sustituido-2'-naftil)acetilo
y generalmente se emplea más de un equivalente del reacti-
10 vo alcohólico. Los productos esterificados se aislan por
métodos convencionales. Por ejemplo la mezcla de reacción
se diluye con agua y se extrae con éter dietílico. Los ex-
tractos etéreos se combinan, se lavan con agua hasta neu-
tralidad, se secan y evaporan para dar los compuestos de
15 fórmulas I y II.

Las materias primas, los derivados del ácido
2-(6'-sustituido-2'-naftil)-acético pueden prepararse por
varios métodos nuevos. Uno de dichos métodos está descri-
to con detalle en nuestra solicitud copendiente Expedien-
20 te No. 100,824, presentada el 13 de Enero de 1968, y
No. presentada el
[titulada DERIVADOS DEL ACIDO 2-(6'-SUSTITUIDO-2'-NAFTIL-
PROPIONICO Y SUS SALES]. Este método implica la reacción
de un naftaleno β -sustituido con cloruro de acetilo en
25 nitrobenceno en presencia de por lo menos 3 equivalentes
de cloruro de aluminio para dar el derivado 6-sustituido-
2-acetilnaftalénico correspondiente. El derivado resultan-
te se calienta con morfolina en presencia de azufre a
aproximadamente 150°C; el producto resultante se refluje
30 con ácido clorhídrico concentrado para dar el derivado del

377843



1 ácido 2-(6'-sustituído-2'-naftil)-acético correspondiente.
La adición de sustituyentes en C-2 se efectúa posteriormen-
te por diversos métodos. La adición de un alquilsustitu-
yente en la posición C-2 se lleva a cabo por esterificación
5 del derivado del ácido 2-(6'-sustituído-2'-naftil)-acéti-
co por métodos convencionales, como por tratamiento con
un diazoalcano tal como diazometano en éter o con un alca-
nol tal como metanol en presencia de trifluoruro de boro
para dar el alquil éster correspondiente. El producto es-
10 terificado se trata entonces con hidruro de sodio en un
disolvente etéreo tal como 1,2-dimetoxietano y luego con
un haluro de metilo, tal como yoduro de metilo, para dar
el metiléster del ácido 2-(6'-sustituído-2'-naftil)-pro-
piónico correspondiente.

15 La unidad 2-difluorometilo se introduce por
tratamiento del alquiléster del ácido 2-(6'-sustituído-2'-
naftil)-acético con un metal alcalino tal como sodio, o
un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio en
un carbonato de dialquilo tal como carbonato de dietilo,
20 para dar el 2-alcoxycarbonil compuesto correspondiente. El
último se trata con clorodifluorometano y un alcóxido de
metal alcalino en un disolvente etéreo, de preferencia
1,2-dimetoxietano, para dar el 2-alcoxycarbonil-2-difluoro-
metil derivado correspondiente. Este derivado se hidroli-
25 za por tratamiento básico y se neutraliza para producir el
correspondiente derivado del ácido 2-(6'-sustituído-2'-
naftil)-2-carboxi-2-difluorometilacético. El producto des-
esterificado se descarboxila por calentamiento a aproxi-
madamente 150°C hasta que cesa el desprendimiento de bió-
30 xido de carbono para dar el derivado del ácido 2-(6'-sus-

377843



JUN 1970

1 tituido-2'-naftil)-2-difluorometilacético correspondiente.

El grupo 2,2-difluorometileno se introduce por reflujo de un alquiléster del derivado del ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil)-2-cloroacético con un hidróxido
5 de metal alcalino en un alcohol como disolvente, para dar el derivado del ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil)-2-hidroxiacético correspondiente. Este compuesto se reesterifica por métodos convencionales tales como por tratamiento con diazometano y se oxida entonces con trióxido de cromo en
10 ácido acético o ácido sulfúrico 8N para dar el 2-oxometiléster derivado correspondiente. El ceto derivado se refluje con un equivalente de difluorometilentrifenilfosforano en un disolvente hidrocarbonado para producir el correspondiente metiléster del derivado del ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil)-2,2-difluorometilenacético.
15

El alquiléster del derivado del ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil)-2-cloroacético se prepara por tratamiento del alquiléster del ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil)-acético correspondiente con 2 o más equivalentes
20 de un formiato de alquilo y 3 o más equivalentes de un metal alcalino o hidruro de metal alcalino en un disolvente hidrocarbonado tal como benzol, para dar el 2,2-hidroximetilen derivado correspondiente. El último se trata con un equivalente de un hidruro de metal alcalino y un
25 equivalente de cloro para dar el 2-formil-2-cloro derivado correspondiente, que se oxida con trióxido de cromo en ácido acético o ácido sulfúrico 8N para dar el 2-carboxi-2-cloro derivado correspondiente el que se descarboxila por calentamiento a aproximadamente 150°C para dar el alquiléster del ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil)-2-cloroacé-
30



JUN. 1970

377843

1 tico correspondiente.

5 El grupo 2,2-metileno se introduce tratando los alquilésteres de derivados del ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil)-acético con formaldehído o paraformaldehído y un alcóxido de metal alcalino en sulfóxido de dimetilo.

10 Los isómeros ópticos pueden resolverse por métodos convencionales tales como por degradación biológica selectiva. Los isómeros ópticos pueden resolverse también preparando las sales diastereoisómeras de los derivados del ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil)-acético y separando luego los diastereoisómeros así formados por cristalización fraccionada. Las sales diastereoisómeras separadas se hidrolizan entonces por tratamiento ácido para dar los isómeros ópticos resueltos de los derivados del ácido 15 2-(6'-sustituido-2'-naftil)-acético. Cada uno de los isómeros ópticos o enantiomorfos de los ésteres del ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil)-acético presentes está incluido dentro de la presente invención.

20 Aquellos compuestos que contienen un grupo 6'-trifluorometilo se preparan a partir de los correspondientes alquilésteres de derivados del ácido 2-(6'-metil-2'-naftil)-acético por tratamiento con cloro y tricloruro de fósforo en presencia de luz para dar el 6-triclorometil derivado correspondiente, el cual se refluje con trifluoruro de antimonio en un disolvente hidrocarbonado para 25 producir el correspondiente alquiléster del derivado del ácido 2-(6'-trifluorometil-2'-naftil)-acético.

30 En la representación preferida de esta invención los grupos metoximetiloxi, difluorometoxi, metoximetiltio, y difluorometiltio se introducen después de la

377843



JUN. 1970

1 introducción de los sustituyentes en la posición α de los derivados del ácido 2-naftilacético.

5 Los grupos hidroxil y tio se eterifican por métodos convencionales, por ejemplo por tratamiento con hidruro de sodio y luego con un bromuro de alquilo; o con un cloruro de alcoximetilo en dimetilformamida, o por tratamiento con un diazoalcano o por tratamiento con un alcohol en presencia de trifluoruro de boro en un disolvente etéreo, etc.

10 El sustituyente 6-vinilo se introduce tratando un alquiléster del derivado del ácido 2-(6'etil-2'-naftil)-acético con N-bromosuccinimida en cloroformo, en presencia de peróxido de benzoilo y luz para dar el 6'-(α -bromoetil)-derivado correspondiente. El último se trata con carbonato de litio en dimetilformamida para producir el alquiléster del derivado del ácido 2-(6'-vinil-2'-naftil)-acético correspondiente.

15 Aquellos compuestos que contienen un grupo etinilo en la posición 6 se preparan a partir de los derivados del ácido 2-(6'-vinil-2'-naftil)-acético correspondientes por tratamiento de los últimos con bromo para dar los 6'-(1,2-dibromoetil) derivados seguido de tratamiento de éstos con amida sódica y amoníaco líquido.

20 Aquellos compuestos que contienen un sustituyente 6-acetilo se preparan a partir de los ésteres de derivados del ácido 2-(6'-vinil-2'-naftil)-acético correspondientes por calentamiento con ácido fórmico para dar los derivados del ácido 2-[6'-(β -hidroxietil)-2'-naftil]-acético correspondiente que se oxidan con un equivalente de trióxido de cromo en ácido acético para dar el 6'-ace-

25

30

377843



1970

1 til derivado respectivo.

5 Aquellos compuestos que contienen un sustituyente 6-difluorometoxi se preparan a partir de los alquilésteres de derivados del ácido 2-(6'-alcoxi-2'-naftil)-acético correspondientes mediante reflujo con ácido bromhídrico al 48% en ácido acético para dar el 6'-hidroxi derivado correspondiente. El hidroxi derivado se trata con clorodifluorometano y un hidróxido de metal alcalino en dioxano acuoso o tetrahidrofurano para dar el correspondiente derivado del ácido 2-(6'-difluorometoxi-2'-naftil)-acético.

10 Utilizando un alquiléster del ácido 2-(6'-metiltio-2'-naftil)-acético en el proceso anterior se obtiene el correspondiente derivado del ácido 2-(6'-difluorometiltio-2'-naftil)-acético.

15 Los ésteres preferidos del ácido 2-(6'-sustituído-2'-naftil)-acético son aquellos preparados a partir de alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol propílico, alcohol isopropílico, alcohol butílico, alcohol 2-butílico, alcohol pentílico, alcohol 2-pentílico, alcohol isopentílico, alcohol hexílico, alcohol 2-hexílico, alcohol isohexílico, alcohol heptílico, alcohol 2-heptílico, alcohol isohéptílico, alcohol octílico, alcohol 2-octílico, alcohol isooctílico, alcohol nonílico, alcohol 2-nonílico, alcohol isononílico, alcohol decílico, alcohol 2-decílico, alcohol isodecílico, alcohol undecílico, alcohol dodecílico, alcohol tridecílico, alcohol tetradecílico, alcohol pentadecílico o alcohol hexadecílico.

20
25
30 Los siguientes Ejemplos se incluyen para ilustrar adicionalmente la invención aquí descrita y rei-

377843



JUN 1970

1 vindicada posteriormente. Los Ejemplos no imponen limitaciones en la presente invención.

PREPARACION 1

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

Análogamente, por medio del proceso anterior y a partir de los naftalenos β -sustituídos se preparan: ácido 2-(6'-cloro-2'-naftil)-acético, ácido 2-(6'-fluoro-2'-naftil)-acético, ácido 2-(6'-etoxi-2'-naftil)-acético,
25 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 y ácido 2-(6'-vinil-2'-naftil)-
30 acético.

377843
PREPARACION 2



JUN 1970

1
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. del ácido 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-acético con 4,5 g. de diazometano en éter), 2,5 g. de hidruro de sodio y 150 ml. de 1,2-dimetoxietano se le agregan 25 g. de yoduro de metilo. La mezcla reaccionante se deja reposar por varias horas, se diluye entonces con etanol seguido de 10 agua y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos se combinan, se lavan con agua hasta neutralidad, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y evaporan para dar el 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-propionato de metilo.

PARTE B

15 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 de reacción se deja reposar por 24 horas y se acidifica entonces con 200 ml. de ácido clorhídrico 2N. La mezcla acidificada se extrae con cloruro de metileno, los extractos se combinan, se lavan con 20 agua, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan para dar el ácido 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-propiónico.

Análogamente se preparan los siguientes derivados del ácido 2-(6'-sustituído-2'-naftil)-propiónico a 25 partir de los correspondientes derivados del ácido 2-(6'-sustituído-2'-naftil)-acético:

ácido 2-(6'-metil-2'-naftil)-propiónico, ácido 2-(6'-etil-2'-naftil)-propiónico, ácido 2-(6'-isopropil-2'-naftil)-propiónico, ácido 2-(6'-ciclopropil-2'-naftil)-propiónico, 30 ácido 2-(6'-fluoro-2'-naftil)-propiónico, ácido 2-(6'-clo-

377843



14 JUN 1970

1 ro-2'-naftil)-propiónico, ácido 2-(6'-trifluorometil-2'-
naftil)-propiónico, ácido 2-(6'-metiltio-2'-naftil)-propió-
nico, ácido 2-(6'-vinil-2'-naftil)-propiónico, ácido 2-(6'-
difluoro-metoxi-2'-naftil)-propiónico, ácido 2-(6'-difluoro-
5 metiltio-2'-naftil)-propiónico, y ácido 2-(6'-trifluorome-
til-2'-naftil)-propiónico.

PREPARACION 3

A una mezcla de 23 g. de 2-(6'-metoxi-2'-naf-
til)-acetato de metilo, 7 g. de sodio metálico hilado y
10 150 ml. de benceno se le agregan 15 g. de formiato de eti-
lo; la mezcla resultante se agita por 24 horas y se le
agrega entonces 100 ml. de etanol. La mezcla de reacción
se acidula por la adición de 500 ml. de ácido clorhídrico
1N y se extrae entonces con benceno. Los extractos se com-
15 binan, se lavan con agua hasta neutralidad, se secan sobre
sulfato de sodio y se filtran. La solución bencénica que
contiene el 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-2,2-hidroxiacetato de metilo se trata de 2,4 g. de hidruro de sodio; la
mezcla resultante se trata después con 3,6 g. de cloro y
20 se deja reposar por 2 horas a 25°C y se evapora. El resi-
duo que contiene el 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-formil-2-clo-
roacetato de metilo se disuelve en cloruro de metileno,
se lava con agua hasta neutralidad, se seca, filtra y eva-
pora. El residuo se extrae en ácido acético al 95% que con-
25 tiene 20 g. de trióxido de cromo y la mezcla resultante se
deja reposar por 2 horas; se diluye entonces con agua y
se extrae con cloruro de metileno. Los extractos se combi-
nan, se lavan hasta neutralidad, se secan filtran y evapo-
ran. El residuo que contiene el 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-
30 2-carboxi-2-cloroacetato de metilo se calienta a 50°C para

377843



JUN. 1970

1 producir el 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-cloroacetato de metilo.

5 Una mezcla de 25 g. del 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-cloroacetato de metilo, 10 g. de hidróxido de sodio y 200 ml. de etanol se refluxe durante 2 horas. La mezcla enfriada se acidifica por adición de ácido clorhídrico 1N. El producto resultante 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-hidroxiacetato de metilo se aísla por extracciones con cloruro de metileno. El producto 2-hidroxilado se trata con 25 g. de trióxido de cromo en 100 ml. de piridina a temperatura ambiente. La mezcla resultante se deja reposar durante 24 horas, se diluye entonces con 200 ml. de acetato de etilo y se filtra a través de tierra de diatomeas. El filtrado resultante se lava con solución de bisulfito de sodio, ácido clorhídrico diluido y agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para dar el 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-oxoacetato de metilo. El último producto se refluxe con 31 g. de difluorometilentrifenilfosforano (preparado por reacción de clorodifluoroacetato de sodio con trifenilfosfina en éter dietílico) en 150 ml. de benceno. La mezcla resultante se destila a vacío. El destilado se evapora para dar el 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-2,2-difluorometilenoacetato de metilo, que cuando se trata de acuerdo con el proceso de la parte B de la preparación 2 da el ácido 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-2,2-difluorometilenoacético.

25 Por medio del proceso anteriormente descrito se preparan análogamente otros ésteres de derivados del ácido 2-(6'-sustituído-2'-naftil)-2,2-difluorometilenoacético a partir de los correspondientes 2-(6'-sustituído-2'-naftil)-2-cloroacetatos, por ejemplo el 2-(6'-metiltio-2'-

30

377843



JUN 1970

1 naftil)-2,2-difluorometilénacetato de metilo y 2-(6'-metil-
2'-naftil)-2,2-difluorometilénacetato de metilo se prepa-
ran a partir de 2-(6'-metiltio-2'-naftil)-2-cloroacetato
de metilo y 2-(6'-metil-2'-naftil)-2-cloroacetato de me-
5 tilo respectivamente.

PREPARACION 4

Una mezcla de 22 g. de 2-(6'-cloro-2'-naftil)-
acetato de metilo, 10 g. de metóxido de sodio, 6 g. de
paraformaldehido y 200 ml. de sulfóxido de metilo se agi-
10 ta por 18 horas a 25°C; la mezcla reaccionante se acidi-
fica por la adición de 250 ml. de ácido clorhídrico 1N
y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos se
combinan, lavan, secan, filtran y evaporan para dar una
mezcla del 2-(6'-cloro-2'-naftil)-2,2-metilenacetato de
15 metilo y 2-(6'-cloro-2'-naftil)-2-hidroximetilacetato de
metilo. Los dos productos se separan por cromatografía
sobre alúmina eluyendo con metanol-éter dietílico; las
fracciones se identifican por su espectro ultravioleta. El
producto 2,2-metilénico se trata de acuerdo con el proce-
20 so de la parte B de la preparación 2 para dar el ácido
2-(6'-cloro-2'-naftil)-2,2-metilenacético.

Análogamente se puede introducir el grupo
2,2-metileno en los ésteres de los ácidos 2-(6'-sustitui-
do-2'-naftil)-acéticos de las preparaciones 1, 8 y 9. Por
25 ejemplo, a partir del 2-(6'-isopropil-2'-naftil)-acetato
de metilo se prepara el 2-(6'-isopropil-2'-naftil)-2,2-
metilén acetato de metilo por medio del proceso arriba
descrito.

30

377843



PREPARACION 5

1 Una mezcla de 24,4 g. del 2-(6'-metoxi-2'-
naftil)-acetato de etilo (preparado por tratamiento de 23
g. con 6 g. de diazoetano en éter) 2,4 g. de hidruro de so-
5 dio y 100 ml. de carbonato de dietilo, se agita durante 4
horas a 20°C. El producto, 6-metoxi-2-naftilmalonato de die-
tilo (aislado por extracción con cloruro de metileno) se
agrega a 125 ml. de 1,2-dimetoxietano que contiene 33 g.
de t-butóxido de potasio; la mezcla se satura con clorodi-
10 fluorometano y se deja reposar por 4 horas a 60°C mientras
que se continúa borboteando el clorodifluorometano. La mez-
cla se neutraliza cuidadosamente por la adición de ácido
oxálico acuoso; el producto, 6-metoxi-2-naftil- α -difluorome-
tilacetato de dietilo se aísla por extracción con cloruro
15 de metileno y se hidroliza por reflujo en 250 ml. de meta-
nol que contienen 5 g. de hidróxido de potasio y 5 ml. de
agua. La mezcla enfriada se acidifica con ácido oxálico y
el producto, ácido 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-difluorometil-
malónico se extrae con cloruro de metileno. El producto
20 seco se descarboxila por calentamiento a 80°C durante 6
horas, para dar el ácido 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-difluo-
rometilacético.

En forma similar se introduce el grupo 2-di-
25 fluorometilo en los ésteres derivados del ácido 2-(6'-sus-
tituído-2'-naftil)-acético de las preparaciones 1, 8 y 9.
Por ejemplo el ácido 2-(6'-metil-2'-naftil)-2-difluorome-
tilacético se prepara a partir del 2-(6'-metil-2'-naftil)-
acetato de etilo.

PREPARACION 6

30 Una mezcla de 26 g. del 2-(6'-metiltio-2'-

377843



1 naftil)-propionato de metilo, 200 ml. de ácido acético
glacial y 2 ml. de ácido bromhídrico al 48% se refluje por
48 horas. La mezcla se diluye con 1 litro de agua y se ex-
trae con cloruro de metileno. Los extractos se combinan,
5 se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio, se fil-
tran y evaporan para dar el ácido 2-(6'-tio-2'-naftil)-
propiónico.

10 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
se satura con clorodifluorometano. La mezcla resultante se
deja reposar por 2 horas, mientras que se le borbotea cons-
tante el clorodifluorometano. La mezcla de reacción
fría se acidifica entonces por adición de ácido clorhídri-
15 co 1N y 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'-difluorometiltio-2'-naftil)-propiónico.

20 En forma similar los 2-(6'-metiltio-2'-naf-
til)-acetatos de metilo o etilo y los 2-(6'-metoxi-2'-naf-
til)-acetatos de metilo o etilo de las preparaciones 1
a 5 pueden hidrolizarse y eterificarse a los correspondien-
tes derivados, ácido 2-(6'-difluorometiltio-2'-naftil)-
acético y ácido 2-(6'-difluorometoxi-2'-naftil)-acético,
25 respectivamente. Por ejemplo a partir del 2-(6'-metiltio-
2'-naftil)-acetato de metilo, 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-ace-
tato de metilo y 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-propionato de me-
tilo se preparan: ácido 2-(6'-difluorometiltio-2'-naftil)-
acético, ácido 2-(6'-difluorometoxi-2'-naftil)-acético y
30 ácido 2-(6'-difluorometoxi-2'-naftil)-propiónico, respecti-

377843



1 JUN 1970

1 vamente.

PREPARACION 7

5 Se pasa una corriente de cloro gaseoso a tra
vés de una mezcla de 23 g. del 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 absorben 21,3 g. de cloro. La mezcla reaccio-
nante se diluye con 200 ml. de piridina, se filtra, se di-
luye adicionalmente con 500 ml. de éter, se lava con agua
10 hasta neutralidad, se seca sobre sulfato de sodio y se eva-
pora 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 trifluoru-
ro de antimonio. La mezcla de reacción enfriada se lava
15 con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para
dar el 2-(6'-trifluorometil-2'-naftil)-propionato de meti-
lo. El producto se hidroliza por medio del proceso descri-
to en la parte B de la preparación 2.

20 Por medio del proceso anterior se preparan si-
milarmente: 2-(6'-trifluorometil-2'-naftil)-acetato de me-
tilo, 2-(6'-trifluorometil-2'-naftil)-2-difluorometil ace-
tato de metilo, 2-(6'-trifluorometil-2'-naftil)-2,2-meti-
len acetato de metilo y 2-(6'-trifluorometil-2'-naftil)-
2,2-difluorometilen acetato de metilo a partir de los co-
25 rrespondientes 2-(6'-metil-2'-naftil)-acetatos de metilo.

PREPARACION 8

30 A una solución de 22,6 g. del ácido 2-(6'-
vinil-2'-naftil)-propiónico en 100 ml. de cloroformo se
le agregan 320 g. de una solución al 5% de bromo en cloro-
formo, a -10°C. La mezcla resultante se deja reposar por

377843



JUN. 1970

1 2 horas. La mezcla se evapora entonces a sequedad. El re-
sido se extrae en 250 ml. de éter dietílico y se agrega a
una mezcla de amoníaco líquido y 8 g. de amida sódica. La
mezcla amoniaca resultante se deja reposar por 10 horas
5 y se evapora entonces a sequedad. El residuo se extrae
en éter dietílico, se lava con ácido clorhídrico 1/10 nor-
mal y agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato de
sodio y se evapora para dar el ácido 2-(6'-etnil-2'-naf-
til)-propiónico.

10 Por medio del proceso anterior se prepara
en forma similar el ácido 2-(6'-etnil-2'-naftil)-2,2-di-
fluorometilenacético a partir del ácido 2-(6'-vinil-2'-
naftil)-2,2-difluorometilen acético.

PREPARACION 9

15 Una mezcla de 22,6 g. del ácido 2-(6'-vinil-
2'-naftil)-propiónico y 150 ml. de ácido fórmico se calien-
ta a 100°C durante 8 horas. La mezcla resultante se en-
fría y se diluye con 1 litro de agua; la mezcla acuosa re-
sultante se refluje por 4 horas y se enfría. La mezcla
20 fría se evapora para dar el ácido 2-(6'-(1-hidroxietil)-
2'-naftil)-propiónico. El 1-hidroxietil derivado resultan-
te se oxida con 10 g. de trióxido de cromo en 250 ml. de
ácido acético, 1 hora a 20°C. La solución resultante se
25 diluye entonces con 500 ml. de solución saturada de bisul-
fito de sodio. La solución resultante se extrae con clo-
ruro de metileno, los extractos se combinan, se lavan con
agua hasta neutralidad, se secan y evaporan para dar el
ácido 2-(6'-acetil-2'-naftil)-propiónico.

30 Por medio del proceso anterior se prepara
similarmenete el ácido 2-(6'-acetil-2'-naftil)-2,2-metilen-

377843



1970

1 acético a partir del ácido 2-(6'-vinil-2'-naftil)-2,2-metil-
lenacético.

PREPARACION 10

PARTE A

5 Una solución saturada del ácido dl 2-(6'-
metoxi-2'-naftil)-propiónico 50:50 en metanol se prepara
disolviendo 230 g. de la mezcla racémica en 4,6 litros
de metanol caliente. La solución resultante se hierve has-
ta que se vuelve turbia, y se agrega entonces metanol su-
10 ficiente para hacerla clara nuevamente. Esta solución ca-
liente se agrega a una solución de 296 g. de cinconidina
en 7,4 litros de metanol, calentando a aproximadamente
60°C. Las soluciones se combinan bajo agitación, y la mez-
cla resultante se deja que tome la temperatura ambiente,
15 en un periodo de 2 horas. Durante el período de enfriamien-
to se siembra la mezcla reaccionante con 0,5 g. de la sal
de cinconidina del ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-propió-
nico en polvo. Cuando la mezcla reaccionante ha tomado la
temperatura ambiente se agita por 2 horas adicionales, la
20 sal filtrada se lava con 6 porciones de metanol enfriado
en hielo. La sal se seca entonces al vacío.

PARTE B

25 Se prepara una solución saturada de la sal
anterior en metanol por disolución inicial de 100 g. de
la sal en 4 litros de metanol calentado a aproximadamente
60°C. Se refluxe entonces la mezcla y se agrega una canti-
dad adicional de la sal hasta que la solución se vuelve
turbia; en este punto se agrega metanol para que la solu-
ción se vuelva nuevamente clara. La mezcla resultante se
30 deja tomar la temperatura ambiente, sembrándola durante el

377843



1970

1 periodo de enfriamiento con 0,1 g. de la sal de cinconi-
dina del ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-propiónico. La
mezcla fría se deja reposar por 2 horas y se filtra. La
sal filtrada se lava para dar la sal de cinconidina del
5 ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-propiónico.

La recristalización anterior se repite 9
veces usando 2,5 litros de metanol en vez de 4 litros pa-
ra dar la sal de cinconidina del ácido d 2-(6'-metoxi-2'-
naftil)-propiónico. La sal de cinconidina del ácido d 2-
10 (6'-metoxi-2'-naftil)-propiónico se agrega a una mezcla
agitada de 1 litro de acetato de etilo y 1 litro de ácido
clorhídrico acuoso 2N. Después de agitar la mezcla 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
15 se evapora para dar el ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-pro-
piónico.

PARTE C

Los filtrados de la parte A y de la parte
B se combinan y evaporan. La sal resultante se agrega a
20 1500 ml. de etanol caliente; la mezcla caliente se deja
enfriar lentamente, durante un período de 12 horas hasta
llegar a 0°C, y la mezcla fría se filtra. La sal cristali-
na filtrada se lava 5 veces con etanol enfriado en hielo.
La sal se recristaliza cuatro veces más, primero con 1350
25 ml. de etanol:agua (26:1), segundo con 1150 ml. de etanol:
agua (55:2), tercero con 900 ml. de etanol:agua (27:1), y
finalmente con 675 ml. de etanol:agua (26:1) para dar la
sal de cinconidina del ácido l 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-
propiónico. La sal resultante se hidroliza por el proceso
30 descrito en la parte B para dar el ácido l 2-(6'-metoxi-



377843

1 2'-naftil)-propiónico.

En forma similar se pueden resolver las mezclas racémicas de los derivados del ácido 2-(2'-naftil)-acético obtenidos en las preparaciones 2, 5, 6, 7, 8 y 9. Por ejemplo, el ácido dl 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-difluorometilacético se resuelve en el ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-difluorometilacético y el ácido l 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-difluorometilacético por medio del proceso descrito anteriormente.

10 EJEMPLO 1

A una mezcla de 23 g. del ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-propiónico y 100 ml. de alcohol isoamílico se le agrega eterato de trifluoruro de boro a temperatura ambiente y la mezcla se deja reposar durante 24 horas. La mezcla se diluye entonces con 250 ml. de agua y se extrae con varias porciones de cloruro de metileno. Los extractos se combinan, se lavan con agua hasta neutralidad, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan bajo presión reducida para dar el d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-propionato de isoamilo (p.f. 40°C; $n_D^{20} + 29^\circ$ $[CHCl_3]$).

20 Por medio del proceso anterior se prepara en forma similar el l 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-propionato de isoamilo a partir del ácido l 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico.

25 En forma similar se esterifican los otros derivados del ácido 2-(6'-sustituído-2'-naftil)-acético obtenidos en las preparaciones 1-5 para producir los 2-(6'-sustituído-2'-naftil)-acetatos de isoamilo. Por ejemplo, a partir de los correspondientes derivados del ácido 2-(6'-sustituídos-2'-naftil)-acético correspondiente, se obtienen:

30

377843



1970

- 1 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-acetato de isoamilo,
d y 1 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-propionato de isoamilo,
d y 1 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-difluorometil acetato de
isoamilo,
- 5 d y 1 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-2,2-metilen acetato de isoa-
milo,
d y 1 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-2,2-difluorometilenacetato de
isoamilo,
- 2-(6'-isopropil-2'-naftil)-acetato de isoamilo,
10 d y 1 2-(6'-isopropil-2'-naftil)-propionato de isoamilo,
d y 1 2-(6'-isopropil-2'-naftil)-2-difluorometilacetato de
isoamilo,
d y 1 2-(6'-isopropil-2'-naftil)-2,2-metilenacetato de iso-
amilo,
- 15 d y 1 2-(6'-isopropil-2'-naftil)-2,2-difluorometilenacetato
de isoamilo,
2-(6'-etinil-2'-naftil)-acetato de isoamilo,
d y 1 2-(6'-etinil-2'-naftil)-propionato de isoamilo,
d y 1 2-(6'-etinil-2'-naftil)-2-difluorometilacetato de
20 isoamilo,
d y 1 2-(6'-etinil-2'-naftil)-2,2-metilenacetato de isoami-
lo,
d y 1 2-(6'-etinil-2'-naftil)-2,2-difluorometilenacetato
de isoamilo,
- 25 2-(6'-difluorometiltio-2'-naftil)-acetato de isoamilo,
d y 1 2-(6'-difluorometiltio-2'-naftil)-propionato de iso-
amilo,
d y 1 2-(6'-difluorometiltio-2'-naftil)-2-difluorometilace-
tato de isoamilo,
- 30 d y 1 2-(6'-difluorometiltio-2'-naftil)-2,2-metilenacetato



1970

377843

1 de isoamilo y
d y 1 2-(6'-difluorometiltio-2'-naftil)-2,2-difluorometi-
lenacetato de isoamilo.

EJEMPLO 2

5 Una mezcla de 246 g. del ácido d 2-(6'-
metoxi-2'-naftil)-propiónico y 1,5 litros de benceno se
trata con 144 g. de cloruro de tionilo, a temperatura am-
biente, hasta que cesa la evolución de gas. La mezcla se
enfria y se evapora á sequedad bajo alto vacío para dar el
10 cloruro del ácido 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-propiónico.

A una mezcla de 1 litro de piridina y 500
ml. de alcohol palmitílico se le agrega gota a gota una
solución del cloruro de ácido anterior en 500 ml. de ben-
ceno, bajo agitación y manteniendo la mezcla reaccionante
15 a aproximadamente la temperatura ambiente. Después de agre-
gar el cloruro de ácido, la mezcla reaccionante se calien-
ta a 90°C por 5 horas y se enfria entonces a temperatura
ambiente. Se diluye entonces con 1 litro de agua y la capa
orgánica se separa. El extracto orgánico se lava con agua
20 hasta neutralidad, se seca sobre sulfato de sodio y se
evapora a sequedad bajo presión reducida para dar el d 2-
(6'-metoxi-2'-naftil)-propionato de palmitilo. El éster se
purifica adicionalmente por cromatografía en alúmina áci-
da eluyendo con hexano:eter dietílico (6:1).

25 Análogamente, por medio del procedimiento
anteriormente descrito se prepara el 1 2-(6'-metoxi-2'-naf-
til)-propionato de palmitilo a partir del ácido 1 2-(6'-
metoxi-2'-naftil)-propiónico.

30 En forma similar se eterifican los otros
derivados del ácido 2-(6'-sustituído-2'-naftil)-acético de

377843



JUN. 1970

1 las preparaciones 1-5 para producir los 2-(6'-sustituído-
2'-naftil)-acetatos de palmitilo correspondientes. Por
ejemplo, a partir de los correspondientes derivados del
ácido 2-(6'-sustituído-2'-naftil)-acético correspondiente
5 se obtienen:

2-(6'-metiltio-2'-naftil)-acetato de palmitilo,
2-(6'-metiltio-2'-naftil)-propionato de palmitilo,
2-(6'-metiltio-2'-naftil)-2-difluorometilacetato de palmi-
tilo,

10 2-(6'-metiltio-2'-naftil)-2,2-metilenacetato de palmitilo,
2-(6'-metiltio-2'-naftil)-2,2-difluorometilen acetato de
palmitilo,

2-(6'-vinil-2'-naftil)-acetato de palmitilo,
2-(6'-vinil-2'-naftil)-propionato de palmitilo,

15 2-(6'-vinil-2'-naftil)-2-difluorometilacetato de palmitilo,
2-(6'-vinil-2'-naftil)-2,2-metilenacetato de palmitilo y
2-(6'-vinil-2'-naftil)-2,2-difluorometilenacetato de palmi-
tilo.

EJEMPLO 3

20 A una mezcla de 520 g. del ácido 2-(6'-
trifluorometil-2'-naftil)-propiónico, 2,5 litros de tetra-
cloruro de carbono y 2,5 litros de hexanol se le pasa una
corriente de ácido clorhídrico anhidro, a temperatura em-
biente, hasta que la mezcla se satura de ácido clorhídri-
co. La mezcla resultante se deja reposar por 24 horas ba-
25 jo condiciones anhidras, y se diluye entonces con 15 li-
tros de agua y se extrae con cloroformo. Los extractos se
combinan, se lavan con agua y bicarbonato de sodio acuoso,
y otra vez con agua hasta neutralidad, se secan sobre sul-
30 fato de sodio y se evaporan bajo presión reducida para dar

377843



JUN 1970

1 el 2-(6'-trifluorometil-2'-naftil)-propionato de hexilo.
Empleando los ácidos 2-(6'-sustituído-2'-
naftil)-acéticos de las preparaciones 1-5 en el proceso
anterior se obtienen los correspondientes 2-(6'-sustituí-
5 do-2'-naftil)-acetatos de hexilo correspondientes. Por
ejemplo a partir de los ácidos 2-(6'-sustituído-2'-naftil)
-acéticos correspondientes se preparan:
2-(6'-trifluorometil-2'-naftil)-acetato de hexilo,
2-(6'-trifluorometil-2'-naftil)-2-difluorometilacetato de
10 hexilo,
2-(6'-trifluorometil-2'-naftil)-2,2-metilenacetato de he-
xilo,
2-(6'-trifluorometil-2'-naftil)-2,2-difluorometilenacetato
de hexilo,
15 2-(6'-etil-2'-naftil)-acetato de hexilo,
2-(6'-etil-2'-naftil)-propionato de hexilo,
2-(6'-etil-2'-naftil)-2-difluorometilacetato de hexilo,
2-(6'-etil-2'-naftil)-2,2-metilenacetato de hexilo,
2-(6'-etil-2'-naftil)-2,2-difluorometilenacetato de hexilo,
20 2-(6'-etinil-2'-naftil)-acetato de hexilo,
2-(6'-etinil-2'-naftil)-propionato de hexilo,
2-(6'-etinil-2'-naftil)-2-difluorometilacetato de hexilo,
2-(6'-etinil-2'-naftil)-2,2-metilenacetato de hexilo,
2-(6'-etinil-2'-naftil)-2,2-difluorometilenacetato de he-
25 xilo,
2-(6'-acetil-2'-naftil)-acetato de hexilo,
2-(6'-acetil-2'-naftil)-propionato de hexilo,
2-(6'-acetil-2'-naftil)-2-difluorometilacetato de hexilo,
2-(6'-acetil-2'-naftil)-2,2-metilenacetato de hexilo, y
30 2-(6'-acetil-2'-naftil)-2,2-difluorometilenacetato de hexilo.



1970

377843

EJEMPLO 4

1 Una mezcla de 21,4 g. del ácido 2-(6'-metil-2'-naftil)-propiónico, 10 ml. de dimetilformamida y 250 ml. de cloroformo se refluje con 12 g. de cloruro de tionilo durante 4 horas. La mezcla se enfría entonces y se 5 evapora a sequedad para dar el cloruro de 2-(6'-metil-2'-naftil)-propionilo. El último producto se agrega a 250 ml. de tetracloruro de carbono y 100 ml. de trietilamina. La mezcla resultante se trata entonces con 50 ml. de alcohol 10 t-butílico, en un período de una hora y manteniendo la temperatura de la reacción a 20°C. Después de la adición se agita la mezcla por 24 horas más y se diluye con 500 ml. de agua. La mezcla acuosa se extrae con cloruro de metileno. los extractos se combinan, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan para dar el 2-(6'-metil-15 2'-naftil)-propionato de t-butilo.

EJEMPLO 5

20 Cuarenta gramos del ácido 2-(6'-cloro-2'-naftil)-propiónico en polvo se tratan gota a gota, a temperatura ambiente y bajo condiciones anhidras con 14 g. de tricloruro de fósforo. Después de la adición del tricloruro de fósforo se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 4 horas. La mezcla se enfría, se diluye con 200 ml. de tetracloruro de carbono, se filtra y se evapora para dar 25 el cloruro de 2-(6'-cloro-2'-naftil)-propionilo.

30 El mismo producto se obtiene cuando se usan 44,5 g. de la sal de sodio del ácido 2-(6'-cloro-2'-naftil)-propiónico en vez del ácido 2-(6'-cloro-2'-naftil)-propiónico y 15,3 g. de oxiclорuro de fósforo en vez del tricloruro de fósforo.

377843



1970

EJEMPLO 6

1

Una mezcla de 46 g. del ácido 2-(6'-metil-2'-naftil)-propiónico, 500 ml. de butanol, 600 ml. de tetrahidrofurano y un gramo de ácido p-toluensulfónico se
5 refluye durante 12 horas. La mezcla se enfría entonces, se diluye con 10 litros de agua y se extrae con éter dietílico. Los extractos se combinan, se lavan con agua y solución acuosa de bicarbonato de sodio y finalmente con
10 agua hasta neutralidad, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan, para dar el 2-(6'-metil-2'-naftil)-propionato de butilo.

10

El mismo resultado se obtiene cuando en el proceso anterior se emplean 5 ml. de ácido sulfúrico concentrado en vez del ácido p-toluensulfónico.

15

Empleando los derivados del ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil)-acético de las preparaciones 1-5 en el proceso anterior se obtienen los correspondientes 2-(6'-sustituido-2'-naftil)-acetatos de butilo. Por ejemplo, a partir de los correspondientes derivados del ácido 2-(6'-sustituido-2'-naftil)-acético correspondientes se obtienen:
20 2-(6'-metil-2'-naftil)-acetato de butilo,
2-(6'-metil-2'-naftil)-2-fluorometilacetato de butilo,
2-(6'-metil-2'-naftil)-2,2-difluorometilenacetato de butilo,
2-(6'-metil-2'-naftil)-2,2-metilenacetato de butilo,
25 2-(6'-difluorometoxi-2'-naftil)-acetato de butilo,
2-(6'-difluorometoxi-2'-naftil)-propionato de butilo,
2-(6'-difluorometoxi-2'-naftil)-2-fluorometilacetato de butilo,
30 2-(6'-difluorometoxi-2'-naftil)-2,2-difluorometilenacetato de butilo,

20

25

30

377843



1970

- 1 2-(6'-difluorometoxi-2'-naftil)-2,2-metilenacetato de butilo,
2-(6'-cloro-2'-naftil)-acetato de butilo,
2-(6'-cloro-2'-naftil)-propionato de butilo,
5 2-(6'-cloro-2'-naftil)-2-fluorometilacetato de butilo,
2-(6'-cloro-2'-naftil)-2,2-difluorometilenacetato de butilo,
2-(6'-cloro-2'-naftil)-2,2-metilenacetato de butilo,
2-(6'-metiltio-2'-naftil)-acetato de butilo,
2-(6'-metiltio-2'-naftil)-propionato de butilo,
10 2-(6'-metiltio-2'-naftil)-2-fluorometilacetato de butilo,
2-(6'-metiltio-2'-naftil)-2,2-difluorometilenacetato de butilo, y
2-(6'-metiltio-2'-naftil)-2,2-metilenacetato de butilo.

EJEMPLO 7

15 Los siguientes reactivos alcohólicos se emplean en vez del alcohol t-butílico en el proceso descrito en el Ejemplo 4, para dar los ésteres derivados de los ácidos 2-(6'-sustituídos-2'-naftil)-acéticos correspondientes: 2,3-dimetil-2-hexanol, 2,5-dimetil-2-hexanol, 2,3-dimetil-
20 3-pentanol, 3-etil-3-pentanol, 2-metil-2-heptanol, 3-metil-3-heptanol, 4-metil-4-heptanol, 2-metil-2-pentanol, 3-metil-3-pentanol, 2-metil-2-octanol, 4-metil-4-octanol y 2-metil-2-nonanol.

25 En forma similar se pueden esterificar los derivados del ácido 2-(6'-sustituído-2'-naftil)acético de las preparaciones 1-5 por medio del proceso anterior, para dar los correspondientes 2-(6'-sustituído-2'-naftil)-acetatos de t-butilo.

EJEMPLO 8

30 Los siguientes alcoholes se emplean en lu-

377843



JUN 1970

1 gar del alcohol palmitílico en el Ejemplo 2 o en lugar
del alcohol hexílico en el Ejemplo 3, o en vez del alcohol
butílico en el Ejemplo 4, para dar los correspondientes
ésteres derivados de los ácidos 2-(6'-sustituídos-2'-naf-
5 til)-acéticos: metanol, etanol, propanol, 2-propanol, buta-
nol, 2-butanol, pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, hexanol,
2-hexanol, 3-hexanol, heptanol, 2-heptanol, 3-heptanol,
4-heptanol, octanol, 2-octanol, 4-octanol, nonanol, 2-no-
nanol, 4-nonanol, 5-nonanol, decanol, 2-decanol, 3-decanol,
10 4-decanol, 5-decanol, undecanol, dodecanol, 2-dodecanol,
tridecanol, 7-tridecanol, tetradecanol, pentadecanol, 2-
pentadecanol, hexadecanol, heptadecanol, 2-heptadecanol,
octadecanol, nonadecanol, 2-nonadecanol, eicosanol, henei-
cosanol, 2-metilpropanol, 3-metil-2-butanol, 3-metil-2-
15 pentanol, 4-metil-2-pentanol, 2-metil-3-pentanol, 3-metil-
2-hexanol, 2-metil-3-hexanol, 3-metil-3-hexanol, 5-metil-3-
hexanol, 6-metil-2-heptanol, 4-metil-3-heptanol, 5-metil-
3-heptanol, 2-metil-3-octanol, 3-metil-4-octanol, 4-metil-
4-octanol, 2-metil-3-nonanol, 2-metil-4-nonanol, 3-metil-
20 4-nonanol, 4-metil-4-nonanol, 2-etil-1-butanol, 4-etil-3-
hexanol, 2-etil-1-hexanol, 5-etil-2-heptanol, 3,3-dimetil-
1-butanol, 3,3-dimetil-2-butanol, 2,3-dimetil-1-butanol,
2,2-dimetil-3-butanol, 3,4-dimetil-2-hexanol, 2,2-dimetil-
3-hexanol, 2,5-dimetil-3-hexanol, 2,2-dimetil-3-heptanol,
25 2,4-dimetil-3-heptanol, alcohol bencílico, 2-feniletanol,
3-pentilpropanol, 2-pentadecanol, 2-tetradecanol, ciclono-
nanol, ciclopropanol, ciclobutanol, ciclodecanol, ciclohep-
tanometanol, cicloheptanol, ciclododecanol, ciclohexanol,
2-ciclopentiletanol, 2-ciclohexiletanol, ciclohexilmetanol,
30 ciclooctanometanol, ciclooctanol, ciclopentilmetanol, ciclo-

- 34 -
377843



JUN 1970

1 pentanol, 3-ciclopentilpropanol, ciclopropilmetanol, 3-ci-
clohexilpropanol, ciclobutilmetanol, 2,3-dimetil-2-butanol,
2,2-dimetil-3-pentanol, 2,3-dimetil-1-pentanol, 2-dodecanol
2-hexadecanol, 2-metil-1-butanol, 3-metil-1-butanol, 3-me-
5 til-2-hexanol, 3-metil-1-pentanol, 4-metil-1-pentanol, 2,2-
dimetil-1-propanol, 2-nonadecanol y los semejantes.

EJEMPLO 9

Se comparó la actividad antipirética de los siguientes ésteres de derivados del ácido 2-(6'-susti-
10 tuído-2'-naftil)-acético con la actividad antipirética de aspirina.

Actividad antipirética.- Se usaron ratas hembra de 90-100 g. de peso. Se tomó la temperatura rectal "normal" de las ratas a la hora 0, y se les inyectaron
15 2 ml. de una suspensión de levadura (la suspensión de levadura se prepara suspendiendo una pastilla de levadura Fleischman en 22 ml. de cloruro de sodio al 0,9%) por vía subcutánea (1 ml. dorsal, 1 ml. ventral). Se aplicó masaje a los sitios de inyección para difundir la suspensión debajo de la piel. La inyección de levadura induce una temperatura corporal elevada. A la hora 17 se aplicó nuevamente masaje a las ratas para estimular un aumento adicional en la temperatura corporal. (Se encontró que el manejo de las ratas al tomarse la segunda temperatura produjo un aumento
20 en la temperatura corporal). A la hora 18 se tomó la segunda temperatura rectal y después se administró el material de prueba por vía oral forzada en un mililitro de vehículo acuoso (el vehículo acuoso consiste de 0,9% de cloruro de sodio, 0,4% de polisorbato 80, 0,5% de carboximetil celulosa, 0,9% de alcohol bencílico y agua). La tercera tempera-
25
30



1970

377843

1 tura rectal se obtuvo 2 horas después de la administración del material de prueba.

El grado de actividad antipirética se midió por la reducción en la temperatura (°F) entre las lecturas segunda y tercera (temperatura en la hora 18 -temperatura en la hora 20) con respecto a un control. Los resultados se muestran en la tabla siguiente:

Compuesto probado	No. de ratas	Límite de dosis probadas mg/rata	Potencia relativa comparada a Aspirina (Aspirina = 1)
Ester etílico del ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-propiónico.	15	1,0 mg.	10

15 EJEMPLO 10

Se comparó la actividad anti-inflamatoria de los siguientes ésteres derivados de los ácidos 2-(6'-sustituido-2'-naftil)-acéticos con la de fenilbutazona por medio de la prueba de la inflamación de la pata en las ratas inducida por carrageenina, descrita por C.A. Winter y colaboradores, Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 111, 544-47 (1962).

La prueba se modificó usando ratas hembra de peso de 80-90 g. y el grado de inflamación se midió en unidades-peso de la pata trasera en vez de unidades-volumen de la pata trasera. Los resultados se muestran en la tabla siguiente:

30	-----	-----
----	-------	-------

377843



1970

	Compuesto probado	No. de ratas	Límite de dosis probadas mg/rata	Potencia relativa comparada a fenilbutazona (fenilbutazona = 1)
1				
5	Metil éster del ácido d 2(6'-metoxi-2'-naftil)-propiónico.	30	0,3-0,9	3
	Etil éster del ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-propiónico.	30	0,3-0,9	2
10	Isopentil éster del ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-propiónico.	30	0,3-10	10
	Hexadecil éster del ácido d 2(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico.	30	0,5-4,5	1

15

EJEMPLO 11

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mgs.</u>
2-(6'-metil-2'-naftil) propionato de etilo	5
sucrosa	245

20

Los ingredientes anteriores se mezclan convenientemente y se comprimen en tabletas con una ranura, administrándose cada tres o cuatro horas,

EJEMPLO 12

25

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mgs.</u>
isoamil éster del ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-propiónico	30
maicena	100
lactosa	368
estearato de magnesio	2

30

- 37 -
377843



N. 1970

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

EJEMPLO 13

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mgs.</u>
5	2-(6'-metiltio-2'-naftil) propionato de palmitilo	15
	Lactosa	225
	Dextrosa	10

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

EJEMPLO 14

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula mgs.</u>
	2-(6'-metoxi-2'-naftil)-2,2-metilenacetato de isohexilo	1
15	Lactosa	99

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

EJEMPLO 15

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mgs.</u>
20	Metil éster del ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-propiónico.	60
	Lactosa	135
	Estearato de magnesio	5

25 Los ingredientes anteriores se mezclan y presionan en tabletas de una ranura.

EJEMPLO 16

30 Una solución de 85 g. de diazometano en tres litros de éter dietílico se agrega lentamente a una solución de 460 g. del ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-propiónico en 2 litros de éter dietílico en un período de una hora,

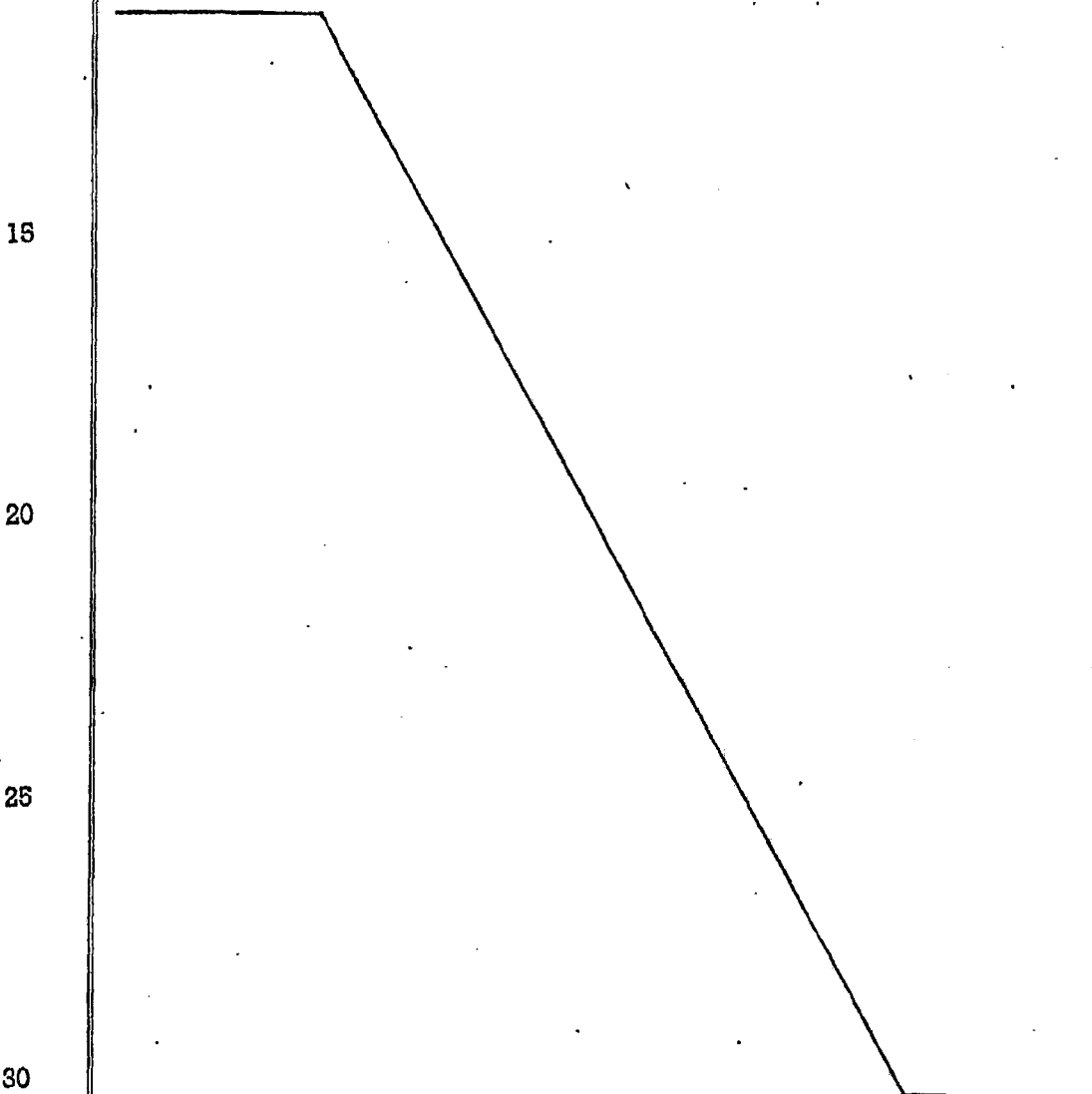
377843



1 y bajo agitación. La mezcla resultante se agita por 1 hora
más y entonces se le pasa una corriente de nitrógeno hasta
clarificación. La solución se evapora entonces para produ-
cir el metil éster del ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)pro-
5 piónico $[\alpha]_D +77^\circ$ (CHCl_3).

Empleando 112 g. de diazoetano en lugar de
diazometano en el proceso anterior, se obtiene el etil-
éster del ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-propiónico.

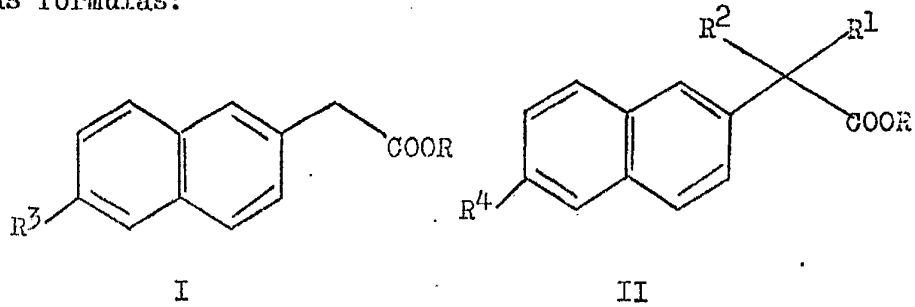
10 En resumen, la Patente de Invención que se so-
licita, deberá recaer sobre las siguientes:





REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar ésteres del ácido 2-(6'-sustituído-2'-naftil)acético representados por las fórmulas:

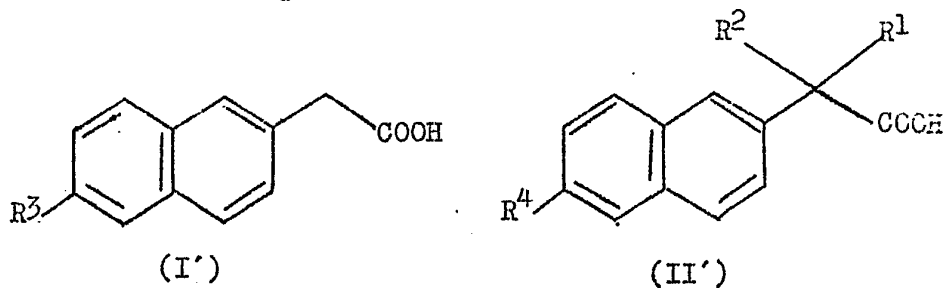


10 donde R es alquilo de 1 a 22 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilmetilo de 4 a 9 átomos de carbono, 2-cicloalquiletilo de 5 a 10 átomos de carbono, 3-ciclopentilpropilo, 3-ciclohexilpropilo, bencilo, 2-fenetilo o 3-fenilpropilo;

15 una de R¹ y R² es hidrógeno, la otra es metilo o difluorometilo, o

R¹ y R² tomadas juntas son metileno o difluorometileno; R³ es ciclopropilo, trifluorometilo, vinilo, etinilo, difluorometoxi, difluorometiltio o acetilo; y

20 R⁴ es metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, trifluorometilo, vinilo, etinilo, flúor, cloro, metoxi, metoximetiloxi, difluorometoxi, metiltio, metoximetiltio, difluorometiltio o acetilo caracterizado porque comprende esterificar el ácido carboxílico seleccionado del grupo de compuestos representados por las fórmulas:



377843



11 JUN 1971

- 1 11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en cuya fórmula II R⁴ es metiltio.
- 12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en cuya fórmula II R⁴ es difluorometiltio.
- 5 13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en cuya fórmula II R⁴ es metoxi.
- 14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13 dónde los compuestos de fórmula II son los ésteres del ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-propiónico.
- 10 15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13 en el cual el compuesto obtenido es metil éster del ácido d 2(6'-metoxi-2'-naftil)-propiónico.
- 16. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13 en el cual el compuesto obtenido es etil éster del ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-propiónico.
- 15 17. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13 en el cual el compuesto obtenido es isopentil éster del ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-propiónico.
- 18. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13 en el cual el compuesto obtenido es palmitil éster del ácido d 2-(6'-metoxi-2'-naftil) propiónico.
- 20 19. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ESTERES DEL ACIDO 2-(6'-SUSTITUIDO-2'-NAFTIL)ACETICO".
- 25

30



377843

1

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

5

Madrid, 23 Marzo 1970

BERNARDO UNGRIA
P.P.

ml

10

15

20

25

30