



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO 433.722	10 A I
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION 10-1-75	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		

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

64 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE NAFTALENO.

71 SOLICITANTE (S)
BEECHAM GROUP LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Beecham House, Great West Road, BRENTFORD, Middlesex, Inglaterra

72 INVENTOR (ES)
Anthony William Lake; Carl John Rose ambos de nacionalidad británica los cuales han cedido sus derechos a la compañía solicitante.

73 TITULAR (ES)

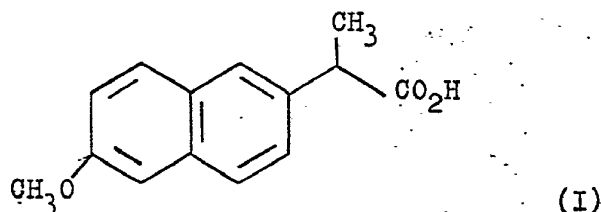
74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

CONCEDIDA

19 OCT. 1976

1 Esta invención se refiere a derivados de naftale-
no, farmacéuticamente activos, a procedimientos para su pre-
paración y a las composiciones farmacéuticas que los con-
tienen.

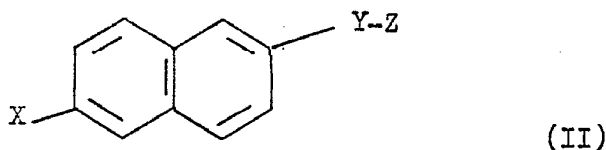
5 Se sabe que ciertos derivados de naftaleno poseen
una útil actividad anti-inflamatoria y que son adecuados para
uso en el tratamiento de diversos estados reumáticos y artrí-
ticos. Un derivado de naftaleno especialmente eficaz que ha
encontrado aplicación clínica es el Naproxen que responde a
10 la fórmula (I):



15 Este compuesto y algunos compuestos relacionados
con él han sido descritos en las memorias de las patentes in-
glesas núms. 1.271.132, 1.274.271, 1.274.273, 1.291.386,
1.211.134, 1.297.306, 1.276.261, 1.216.882, 1.289.041,
1.321.347 y 1.296.493; en las memorias de las patentes estado-
20 unidenses núms. 3.562.336, 3.663.584, 3.626.012, 3.683.015 y
3.651.106; en las memorias publicadas de las solicitudes de
patentes holandesas núms. 71/15159 y 71/12833 y en las memo-
rias publicadas de las solicitudes de patentes alemanas núms.
2.007.177 y 2.014.030. También se han descrito las actividades
25 farmacológicas de estos compuestos en J.Med.Chem., 13, 203
(1970) y J.Pharm.Exp.Thera., 179, 114 (1971).

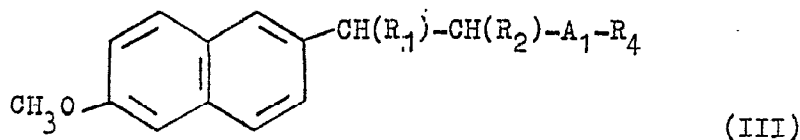
30 Desgraciadamente, el compuesto de fórmula (I) puede
producir intensa irritación del tracto gastrointestinal en
algunos sujetos a dosis no muy superiores a la dosis tera-
péutica.

1 Ahora se ha descubierto que otros derivados de nafta-
leno poseen buena actividad anti-inflamatoria al mismo tiem-
po que presentan una mejor relación terapéutica basada en la
irritación gastrointestinal. Por consiguiente, esta invención
5 proporciona compuestos de fórmula (II):



10 donde X es un átomo de cloro o bromo o un grupo metoxilo, me-
tiltio o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; Y es un grupo
-CHR₁-CH(R₂)-, -CHR₁-CO-, -CHR₁-C(OH)R₂- o -C(R₁)=C(R₂)-, don-
de R₁ y R₂ son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un
grupo metilo, etilo o propilo y Z es un grupo R₄, (CH₂)_nCOR₄,
15 (CH₂)_nCH(OH)R₄ o (CH₂)_nC(CH₃)(OH)R₄, donde R₄ es un grupo
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y n es 0, 1 o 2; con la con-
dición de que Y - Z contiene por lo menos un átomo de oxígeno
y no más de un grupo carbonilo.

 En el caso más adecuado, X es metoxilo o metiltio.
20 Un subgrupo especialmente adecuado de compuestos de
fórmula (II) son los de fórmula (III):



25 donde R₁, R₂ y R₄ son los definidos en relación con la fórmu-
la (II) y A₁ es un grupo CO o CHO.

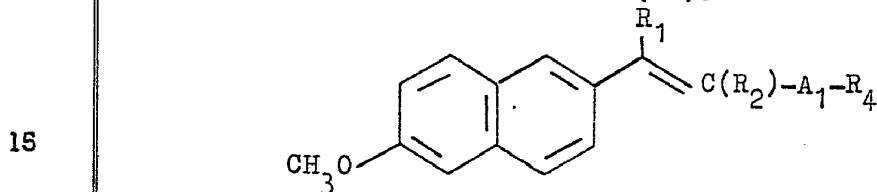
 En los compuestos de fórmula (III), R₁ es preferible-
mente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R₂ es preferi-
blemente un átomo de hidrógeno y R₄ es preferiblemente un gru-
30

1 po metilo o propilo. Más adecuadamente, A_1 es un grupo CO. Es-
tos compuestos comprenden, por ejemplo, aquellos donde la ca-
dena lateral es un grupo seleccionado entre:

- 5
- CH₂-CH₂-CO-CH₃
 - CH(CH₃)-CH₂-CO-CH₃
 - CH(CH₃)-CH₂-CO-CH₂-CH₂-CH₃ o
 - CH₂-CH₂-CHOH-CH₃.

10 Les compuestos de fórmula (III) donde R_1 es un átomo
de hidrógeno o un grupo metilo, R_2 es un átomo de hidrógeno,
 A_1 es CO y R_4 es un grupo metilo, son especialmente adecuados.

Otro subgrupo especialmente adecuado de compuestos de
fórmula (II) son los de fórmula (IV).

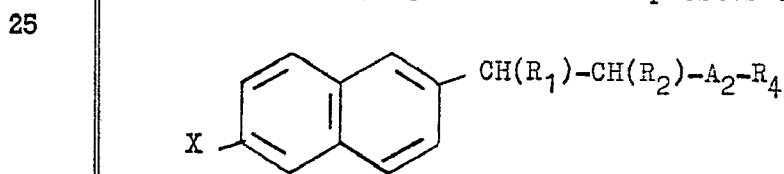


(IV)

donde R_1 , R_2 , R_4 y A_1 son los definidos en relación con la
fórmula (III).

20 En los compuestos de fórmula (IV), R_1 es preferible-
mente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R_2 es prefe-
riblemente un átomo de hidrógeno y R_4 es preferiblemente un
grupo metilo. Más adecuadamente, A_1 es un grupo CO.

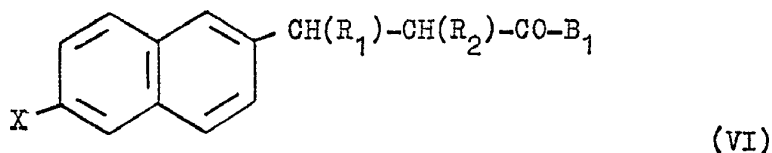
En otro aspecto, esta invención proporciona un procedi-
miento para la preparación de compuestos de fórmula (V):



(V)

30 donde X , R_1 , R_2 y R_4 son los definidos en relación con la fór-
mula (II) y A_2 es un grupo CO, CHOH o C(CH₃)OH, cuyo procedi-

1 miento comprende la reacción de un compuesto de fórmula (VI):



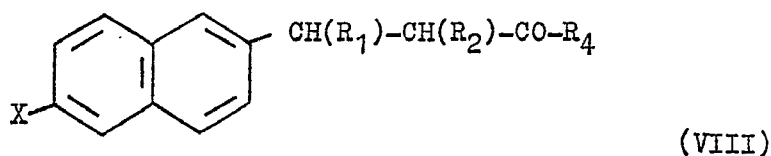
5

donde B₁ es un átomo de cloro o bromo, con un compuesto de fórmula (VII):



10

donde R₄-B₂ es un derivado alquil-metálico, para dar un compuesto de fórmula (VIII):



15

y después, opcionalmente, la reducción del compuesto (VIII) de forma convencional para dar un compuesto de fórmula (V) donde A₂ es un grupo CHOH o bien, opcionalmente, la reacción del compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto metil-metálico convencional para producir un compuesto de fórmula (V) donde A₂ es un grupo C(CH₃)OH.

20

El compuesto convencional y preferido (VII) es un compuesto de alquil-litio.

25

Como es común en las reacciones de prolongación de la cadena utilizando derivados metálicos, la reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico inerte, a temperatura reducida y preferiblemente bajo atmósfera inerte. Por ejemplo, la reacción puede efectuarse por debajo de -40°C en éter dietílico seco.

30

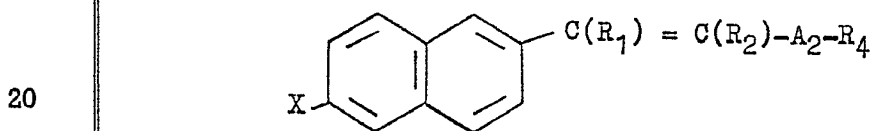
Normalmente, durante la reacción hay presente un aditivo tal como yoduro cuproso.

1 Se observará que los compuestos de fórmula (V) donde
A₂ es un grupo CO son valiosos materiales que (bastante in-
dependientemente del método de su producción) pueden servir
5 como intermediarios en la producción de los compuestos de
fórmula (V) donde A₂ es un grupo CHOH o C(CH₃)OH.

La reducción de los compuestos de fórmula (V) donde
A₂ es un grupo carbonilo al correspondiente alcohol secunda-
rio puede tener lugar utilizando métodos convencionales de
reducción, tal como hidrogenación, en presencia de un catali-
10 zador de un metal de transición o mediante el uso de un hi-
druro tal como NaBH₄, LiAlH₄ o similares.

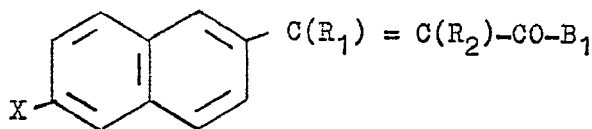
Análogamente, la producción de los alcoholes tercia-
rios de fórmula (V) a partir de las correspondientes cetonas
puede utilizar métodos convencionales tales como la reacción
15 con CH₃MgCl, CH₃MgBr, CH₃MgI, CH₃Li o similares.

En otro aspecto de esta invención, proporciona un pro-
cedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (IX):



(IX)

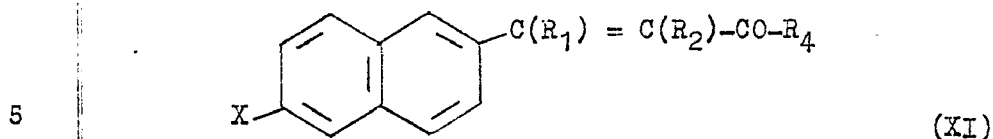
donde X, R₁, R₂ y R₄ son los definidos en relación con la fór
mula (II) y A₂ es un grupo CO, CHOH o C(CH₃)OH, cuyo procedi-
miento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula
25 (X):



(X)

30 donde B₁ es un átomo de cloro o bromo, con un compuesto de fór

1 mula (VII) como el definido anteriormente, para dar un compues
to de fórmula (XI):



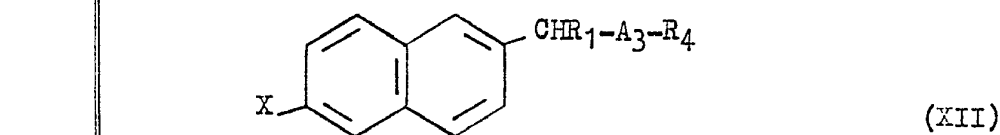
y después opcionalmente reducir el compuesto de fórmula (XI)
de manera que se convierta el grupo CO en un grupo CHOH u op-
cionalmente hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI)
10 con un compuesto metil-metálico convencional para producir
un compuesto de fórmula (IX) donde A₂ es un grupo C(CH₃)OH
[esta última reacción es complicada algunas veces por reaccio-
nes de adición 1-4 que pueden reducir los rendimientos del
compuesto de fórmula (XI)].

15 El compuesto convencional y preferido de fórmula (VII)
es un compuesto de alquil-litio.

La reacción de prolongación de cadena puede tener lu-
gar bajo las condiciones generales antes señaladas.

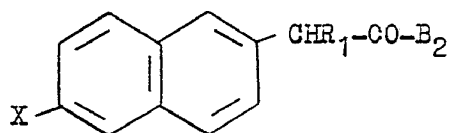
20 Se observará que los compuestos de fórmula (IX) donde
A₂ es un grupo CO son valiosos materiales que (bastante inde-
pendientemente del método de su producción) pueden servir co-
mo intermediarios en la producción de compuestos de fórmula
(XI) donde A₂ es un grupo CHOH o C(CH₃)OH.

25 En otro aspecto, esta invención proporciona un proce-
dimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (XII):



1 donde X, R₁ y R₄ son los definidos en relación con la fórmula (II) y A₃ es un grupo CO o C(OH)R₂, donde R₂ es el definido en relación con la fórmula (II), cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIII):

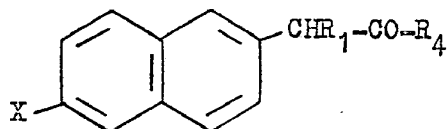
5



(XIII)

10 donde B₁ es un átomo de cloro o bromo, con un compuesto de fórmula (VII) como el definido anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (XIV):

15



(XIV)

20 y después, opcionalmente, reducir el compuesto (XIV) de forma convencional para dar un compuesto de fórmula (XII) donde A₃ es un grupo CHOH o bien, opcionalmente, hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIV) con un compuesto metil-metálico o etil-metálico convencional para producir un compuesto de fórmula (XII) donde A₃ es un grupo C(OH)CH₃ o C(OH)C₂H₅.

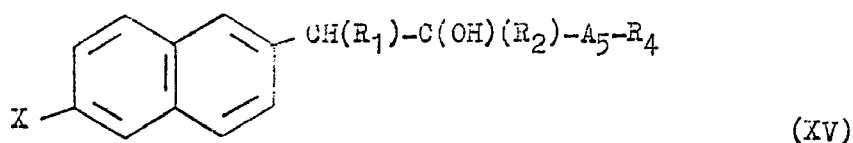
El compuesto de fórmula (VII) es convencional y preferiblemente un compuesto de alquil-litio.

25

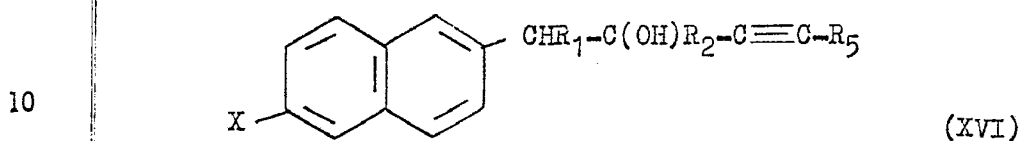
Las reacciones de prolongación de la cadena, reducción y adición pueden ser efectuadas bajo las condiciones generales anteriormente descritas.

En otro aspecto, esta invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (XV):

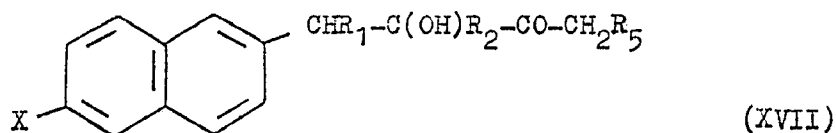
30



5 donde X, R₁, R₂ y R₄ son los definidos en relación con la fórmula (II) y A₅ es un grupo CO, CHOH o C(CH₃)OH, cuyo procedimiento consiste en hidratar un compuesto de fórmula (XVI):



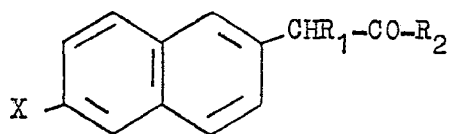
15 donde R₅ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 2 o 3 átomos de carbono, en presencia de una sal mercúrica, para dar un compuesto de fórmula (XVII):



20 y después, si se desea, reducir el grupo carbonilo a un grupo CHOH de forma convencional o bien hacer reaccionar el grupo carbonilo con un compuesto alquil-metálico para formar un grupo terminal C(OH)(CH₃)R₄ de forma convencional.

25 La preparación de compuestos de fórmula (XV) donde A₅ es un grupo CHOH o C(CH₃)OH por reducción o alquilación del compuesto correspondiente donde A₅ es un grupo CO, constituye un aspecto de esta invención independientemente del método de producción del compuesto ceto.

30 El compuesto de fórmula (XVI) puede ser preparado por reacción de un compuesto de fórmula (XVIII):

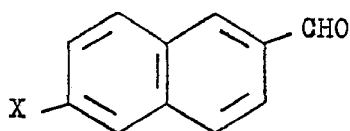


(XVIII)

5 donde X, R₁ y R₂ son los definidos en relación con la fórmula (II), con un ión acetiluro de fórmula $\ominus \text{C}\equiv\text{C.R}_5$ que ha sido generado de forma convencional.

10 Los compuestos de fórmula (II) donde X es un grupo metoxilo pueden ser preparados por metilación, bajo condiciones convencionales de reacción, del correspondiente compuesto de fórmula (II) donde X es un grupo hidroxilo o un anión del mismo.

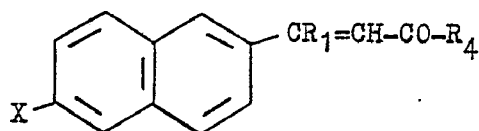
15 Los compuestos de fórmula (II) donde XY es un grupo CH=CH-CO-CH_3 pueden ser preparados a partir de un compuesto de fórmula (XIX):



(XIX)

20 per condensación con acetona, catalizada por bases.

Los compuestos de fórmula (II) donde XY es un grupo $\text{CHR}_1\text{-CH}_2\text{-CO-R}_4$ pueden ser preparados por reducción de un compuesto de fórmula (XV):

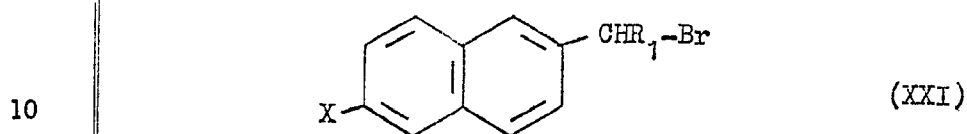


(XX)

30 Estas reacciones de reducción pueden ser efectuadas por hidrogenación utilizando un catalizador convencional de un metal de transición, tal como paladio sobre carbón. Normal

1 mente estas reacciones se llevan a cabo en un disolvente orgá-
nico inerte, a la temperatura ambiente, utilizando una pre-
sión de hidrógeno igual a la atmosférica o ligeramente supe-
rior a la atmosférica.

5 Los compuestos de fórmula (II) donde XY es un grupo
 $\text{CHR}_1\text{.CH.CO.CH}_3$ pueden ser preparados por reacción de un com-
puesto de fórmula (XXI):



15 con acetilacetona, en presencia de una base. Estas reaccio-
nes generalmente se llevan a cabo en un disolvente orgánico
tal como un alcohol inferior, a temperatura elevada, por ejem-
plo en solución etanólica a reflujo. Las bases adecuadas son
aquellas que provocan la formación del anión de acetilaceto-
na sin producir la expulsión del átomo de bromo. Una base
adecuada es el carbonato potásico. Para esta reacción, R_1 es
preferiblemente hidrógeno.

20 Los compuestos de fórmula (II) con frecuencia contie-
nen centros asimétricos y, por lo tanto, existen en varias
formas ópticas. Todas estas formas están incluídas dentro de
esta invención.

25 Los compuestos de fórmula (II) poseen actividad anti-
inflamatoria y/o analgésica. Por consiguiente, dentro de los
límites de esta invención se incluyen composiciones farma-
céuticas que comprenden un compuesto de fórmula (II) junto
con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Las composiciones de esta invención pueden encontrar-
se en cualquier forma convencional pero, en general, se pre-

1 fieren las dosis unitarias administrables por vía oral, tales
como tabletas o cápsulas. Estas formas de dosificación normal-
mente contendrán de 20 a 1000 mg y más habitualmente de unos
100 a 600 mg. Estas formas de dosificación pueden tomarse una
5 o más veces al día (preferiblemente dos a cuatro veces al día)
de manera que la dosis diaria esté comprendida normalmente en-
tre 300 y 3000 mg y más habitualmente entre 500 y 2000 mg,
por ejemplo entre 600 y 1600 mg.

10 En los siguientes ejemplos, se preparan ciertos nuevos
compuestos farmacéuticamente activos de esta invención en los
Ejemplos 4, 10, 12 y 14 a 22 y ciertos intermediarios útiles
en los Ejemplos 1, 2, 3, 5 a 9, 11 y 13. Algunos detalles de
la actividad farmacológica de los compuestos de la invención
se dan en el Ejemplo 23.

15 EJEMPLO 1

3-(6'-Metoxi-2'-naftil)-2-butenato de etilo

Se lavan tres veces con ciclohexano 10,8 g de hidruro
sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral) y se secan me-
diante una corriente de nitrógeno. Se añaden 150 ml de 1,2-di-
20 metoxietano seco y la suspensión se agita a la temperatura
ambiente. Se añaden gota a gota 54 g de fosfonoacetato de
trietilo y la mezcla se agita a la temperatura ambiente duran-
te una hora, bajo nitrógeno. Se agrega una solución de 30 g
de 2-acetil-6-metoxinaftaleno en 300 ml de 1,2-dimetoxietano
25 y la solución se calienta a reflujo durante la noche bajo ni-
trógeno.

30 La mezcla de reacción se diluye con agua, se acidula y
se extrae con éter. La capa etérea se lava con solución de car-
bonato sódico y con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhi-
dro y se evapora para dar 3-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-butenato

1 de etilo como sólido amarillo, con rendimiento cuantitativo.
Per resonancia magnética nuclear se demuestra que el produc-
te es predominantemente el isómero trans.

RMN: protón trans-vinílico 3,69 τ , protón cis-vinílico 4,0 τ .

5 - CO₂CH₂CH₃: triplete (3 protones) a 8,62 τ , J = 11,5 cps

cuartete (2 protones) a 5,71 τ , J = 11,5 cps

- CH₃ : dos picos muy próximos a aproximadamente

7,28 τ , equivalentes a 3 protones en total.

IR : absorción de carbonilo a 1708 cm⁻¹.

10

EJEMPLO 2

3-(6'-Metoxi-2'-naftil)butirato de etile

Se recogen 24 g de 3-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-butenato de etilo en 100 ml de acetato de etilo y se añaden 2,4 g de paladio al 10 % en carbón. La mezcla se hidrogena a la temperatura ambiente y a una presión de 50 psi (3,5 kg/cm²) durante 2 horas.

15

Se separa el catalizador por filtración y el filtrado se evapora para dar 3-(6'-metoxi-2'-naftil)butirato de etile en forma de sólido incoloro, con rendimiento cuantitativo.

20

IR: Absorción de carbonilo del éster saturado a 1730 cm⁻¹

RMN: $\text{CH}_3-\underset{\text{=}}{\text{C}}-\underset{\text{=}}{\text{C}}-\text{H}$: Doblete de 3 protones a 8,68 τ , J = 11 cps

Ausencia de protones vinílicos.

EJEMPLO 3

Acido 3-(6'-metoxi-2'-naftil)butírico

25

Se recogen 14,4 g de 3-(6'-metoxi-2'-naftil)butirato de etile en 300 ml de metanol y 150 ml de una solución de hidróxido sódico al 10 % y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa acuosa se acidula y se extrae con acetato de etilo. La capa acuosa se acidula y se extrae con acetato de etilo. El extracto ácido se lava con agua, se

30

1 seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora para dar
ácido 3-(6'-metoxi-2'-naftil)butírico en forma de sólido blan-
co (11,9 g, 92 %), p.f. 126-129°.

IR: Absorción de carbonilo a 1700 cm^{-1} .

5 EJEMPLO 4

4-(6'-Metoxi-2'-naftil)pentan-2-ona

Se añaden gota a gota 8,15 ml de cloruro de tionilo a
una solución de 19,0 g de ácido 3-(6'-metoxi-2'-naftil)butíri-
co en 200 ml de benceno seco y la mezcla se refluye suavemente
10 durante la noche. Se evapora el disolvente para dar el cloru-
ro de ácido crudo en forma de aceite pardo.

Se diluyen 253 ml de metil-litio (2,18M en éter) has-
ta 2 litros con éter seco, se enfría a 0°C y se agita bajo
nitrógeno. Se añaden 48,6 g de yoduro cuproso y se continúa
15 agitando durante 10 minutos. La mezcla se enfría a -70°C y
se agrega una solución del cloruro de ácido crudo en 250 ml
de éter. Se agita la mezcla bajo nitrógeno a -70°C durante
15 minutos. Se añaden 350 ml de metanol para apagar la reac-
ción y la mezcla se diluye con agua y se acidula. Se añade
20 Kieselguhr para favorecer la filtración y la mezcla de reac-
ción se filtra a través de una capa de Kieselguhr. La capa
etérea se lava con solución de carbonato sódico y con agua,
se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora para dar
un aceite pardo. El producto se purifica per cromatografía
25 en columna corta para dar 4-(6'-metoxi-2'-naftil)pentan-2-ona
en forma de aceite amarillo pálido, que solidifica lentamen-
te al permanecer en reposo. Rendimiento: 10,7 g, 57 %.

IR: Absorción de carbonilo a 1705 cm^{-1}

30 RMN: $\text{CH}_3\text{CO}-$: Singlete de 3 protones a 8,01 τ

CH_3-CH : Doblete de 3 protones a 8,72 τ , J = 11 cps.

EJEMPLO 5

2-Acetil-6-metoxinaftaleno

1
5
Se recogen 100 g de cloruro de aluminio anhidro en polvo en 600 ml de nitrobenceno seco y la mezcla se agita en un baño de hielo. Se añaden 96 g de 2-metoxinaftaleno y después se dejan caer gota a gota, durante un periodo de 15 minutos, 54,5 ml de cloruro de acetilo. Se retira el baño de hielo al cabo de 3 horas y la mezcla se agita durante 3 días más.

10
15
20
La mezcla de reacción se vierte en una solución de hielo machacado, 200 ml de ácido clorhídrico concentrado y 200 ml de agua y se extrae con éter. La capa etérea se lava con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora. El nitrobenceno residual se separa por destilación a vacío y el residuo pardo oscuro que queda se destila fraccionadamente para dar 2-acetil-6-metoxinaftaleno en forma de sólido amarillo, p.e. 155-160°/0,4 mm Hg como fracción principal. Esta fracción se funde y se vierte en 300 ml de metanol. Los cristales incoloros que se separan (24,6 g, p.f. 109-110°) se recogen por filtración, se lavan con metanol y se secan en un desecador de vacío. Pueden obtenerse otras cantidades de producto por concentración de las aguas madres.

EJEMPLO 6

Acido 2-(6'-metoxi-2'-naftil)acético

25
30
Se calienta a reflujo durante la noche una mezcla de 213 g de 2-acetil-6-metoxinaftaleno, 38,4 g de azufre y 120 ml de morfolina. La tiemorfolida cruda intermedia se purifica por trituración con éter, se recoge en 300 ml de etanol y 1000 ml de una solución de hidróxido potásico al 10 % y se calienta a reflujo durante 4 horas.

1 La mezcla producida se filtra y se extrae con acetato
de etilo. La capa acuosa se acidula y el precipitado se fil-
tra, se lava con agua y se seca para dar 107,2 g (46,6 %) de
ácido 2-(6'-metoxi-2'-naftil)acético en forma de sólido cre-
5 ma, p.f. 158-162°.

RMN: singlete de 2 protones (-CH₂-) a 6,23τ.

EJEMPLO 7

2-(6'-Metoxi-2'-naftil)acetato de metilo

10 Se recogen 26,89 g de ácido 2-(6'-metoxi-2'-naftil)acé-
tico en 120 ml de metanol y 15,5 ml de cloruro de acetilo y
se calienta suavemente a reflujo durante 2 horas. La mezcla de
reacción se diluye con agua y se extrae con éter. Se lava la
capa etérea con solución de carbonato sódico y con agua, se
seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora para dar
15 2-(6'-metoxi-2'-naftil)acetato de metilo en forma de sólido
rosa (24,9 g, 87 %), p.f. 75°.

RMN: singlete de 3 protones (-CO₂CH₃) a 6,29τ.

EJEMPLO 8

2-(6'-Metoxi-2'-naftil)butirato de metilo

20 Se añaden 2,5 g de sodio y algunos cristales de nitra-
to férrico a 200 ml de amoniaco líquido (destilado de sodio)
y la mezcla se agita durante 2 horas. Se añaden 24,9 g de 2-
(6'-metoxi-2'-naftil)acetato de metilo en 60 ml de tetrahidro-
25 furano anhidro y se continúa agitando durante 15 minutos. Se
añaden con precaución 7,9 ml de yoduro de etilo en 10 ml de
tetrahidrofurano y la mezcla se agita durante 2 horas. Se aña-
den 7 g de cloruro amónico y se deja que el amoniaco se evapo-
re durante la noche.

30 La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae
con éter. La capa etérea se lava con solución de bicarbonato

1 sódico, con solución de cloruro sódico y con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora para dar 27,4 g (98 %) de 2-(6'-metoxi-2'-naftil)butirato de metilo en forma de sólido amarillo, p.f. 69-71°.

5 RMN: triplete de 3 protones ($\underline{\text{CH}}_3\text{CH}_2-$) a 9,09 τ , J = 12 cps.

Se repite el experimento utilizando 1,05 g de sodio, 200 ml de amoniaco líquido, 10,5 g de 2-(6'-metoxi-2'-naftil)acetato de metilo y 2,8 ml de yoduro de metilo. Se trabaja como antes para obtener 10,3 g (92,5 %) de 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propionato de metilo en forma de sólido amarillo.

10 RMN: doblete de 3 protones ($^1\text{CH}_3-\text{CH}-$) a 8,41 τ , J = 12 cps.

Se repite el experimento empleando 1,0 g de sodio, 100 ml de amoniaco líquido, 10 g de 2-(6'-metoxi-2'-naftil)acetato de metilo y 3,15 ml de 1-bromopropano. Por tratamiento como antes se obtiene un aceite pardo purificado por cromatografía en columna corta para dar 6,49 g (55 %) de 2-(6'-metoxi-2'-naftil)valerato de metilo en forma de sólido amarillo.

EJEMPLO 9

20 Acido 2-(6'-metoxi-2'-naftil)butírico

Se recogen 27,4 g de 2-(6'-metoxi-2'-naftil)butirato de metilo en 300 ml de metanol y 150 ml de una solución de hidróxido sódico al 10 % y se calienta a reflujo durante 2 horas.

25 La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Se acidula la capa acuosa, se extrae con acetato de etilo y la capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora para dar 25,8 g (99 %) de ácido 2-(6'-metoxi-2'-naftil)butírico en forma de sólido naranja, p.f. 125-131°.

30

1 Se repite el experimento empleando 10,3 g de 2-(6'-me-
toxi-2'-naftil)propionato de metilo, 200 ml de metanol y 100
ml de una solución de hidróxido sódico al 10 %. Trabajando
como antes se obtienen 9,3 g (96 %) de un sólido naranja que
5 se recristaliza en éter para dar ácido 2-(6'-metoxi-2'-naftil)
propiónico en forma de sólido amarillo, p.f. 148-153°.

Se repite el experimento empleando 6,49 g de 2-(6'-me-
toxi-2'-naftil)valerato de metilo, 90 ml de metanol y 45 ml
de una solución de hidróxido sódico al 10 %. Trabajando como
10 antes se obtienen 5,2 g (84 %) de ácido 2-(6'-metoxi-2'-naftil)
valérico en forma de sólido crema.

EJEMPLO 10

3-(6'-Metoxi-2'-naftil)pentan-2-ona

15 Se recogen 23,9 g de ácido 2-(6'-metoxi-2'-naftil)butí-
rico en 100 ml de benceno seco y se añaden gota a gota 11,5 ml
de cloruro de tionilo en 10 ml de benceno. La mezcla se calien-
ta suavemente a reflujo durante la noche. Se separan los di-
solventes por evaporación para dar el cloruro de ácido crudo.

20 Se diluyen 311 ml de metil-litio (solución 2,2M en
éter) hasta 1800 ml con éter seco, se enfría a 0° y se agita
bajo nitrógeno. Se añaden 59,5 g de yoduro cuproso y se con-
tinúa agitando durante 10 minutos.

25 Se enfría la mezcla a -70° y se añade una solución del
cloruro de ácido en 400 ml de éter seco. La mezcla se agita
a -70° bajo nitrógeno durante 15 minutos.

30 Se añaden 250 ml de metanol para apagar la reacción y
se deja que la mezcla se ponga a la temperatura ambiente, se
diluye con agua y se acidula con ácido clorhídrico diluido.
Se agrega Kieselguhr y se filtra la mezcla. Se separa la capa
etérea del filtrado, se lava con solución de carbonato sódico

1 y con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se eva-
pora para dar un aceite pardo que se purifica por cromatogra-
fía en columna corta para dar 14,2 g (60 %) de 3-(6'-metoxi-
2'-naftil)penta-2-ona en forma de sólido amarillo pálido,
5 p.f. 56-59°. Infrarrojo: absorción de carbonilo a 1705 cm⁻¹.
RMN: singlete de 3 protones (CH₃CO-) a 7,9τ.

Se repite el experimento empleando 5,0 g de ácido 2-
(6'-metoxi-2'-naftil)acético, 2,4 ml de cloruro de tionilo,
60 ml (1,95 molar) de metil-litio y 12,1 g de yoduro cuproso.
10 Trabajando como antes se obtienen 4,7 g (95 %) de un sólido
pálido que se purifica por cromatografía en columna corta pa-
ra dar 1-(6'-metoxi-2'-naftil)propan-2-ona en forma de sólido
amarillo, p.f. 69-72°. RMN: singlete de 3 protones (CH₃CO-) a
7,87τ.

15 Se repite el experimento empleando 16,4 g de ácido 2-
(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico, 7,2 ml de cloruro de tionilo,
180 ml de metil-litio (1,95 molar) y 36,3 g de yoduro cupro-
so. Trabajando como antes se obtienen 15,9 g (98 %) de un
aceite amarillo que se purifica por cromatografía en columna
20 corta para dar 3-(6'-metoxi-2'-naftil)butan-2-ona en forma de
sólido amarillo, p.f. 68-69°. RMN: singlete de 3 protones
(CH₃CO-) a 7,94τ.

Se repite el experimento empleando 5,2 g de ácido 2-(6'-
25 metoxi-2'-naftil)valérico, 2,1 ml de cloruro de tionilo, 66,6
ml (2,18M) de metil-litio y 13,1 g de yoduro cuproso. Traba-
jando como antes se obtiene un aceite amarillo purificado por
cromatografía en columna corta para dar 4,5 g (87 %) de 3-(6'-
metoxi-2'-naftil)hexan-2-ona en forma de aceite amarillo pá-
lido. RMN: singlete de 3 protones (CH₃CO-) a 8,0τ.

30

EJEMPLO 11

3-Hidroxi-3-metil-4-(6'-metoxi-2'-naftil)-1-hexino

Se preparan 0,24 moles de bromuro de etilmagnesio a partir de 25,5 ml de bromuro de etilo y 6,15 g de magnesio en 150 ml de tetrahidrofurano seco bajo nitrógeno.

Se hace burbujear acetileno a través de 100 ml de tetrahidrofurano seco durante 30 minutos. Se continúa burbujearlo mientras se añade gota a gota la solución caliente de bromuro de etilmagnesio. Se hace burbujear acetileno durante 45 minutos más una vez completada la adición.

Se añaden gota a gota a la temperatura ambiente 9,19 g (0,038 moles) de 3-(6'-metoxi-2'-naftil)pentan-2-ona en 50 ml de tetrahidrofurano seco al reactivo de Grignard agitado. Se continúa agitando durante la noche.

La mezcla de reacción se vierte en una solución de cloruro amónico al 5 % y se extrae con éter. La capa etérea se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora hasta formar un aceite pardo que se purifica por cromatografía en columna corta para dar 5,2 g (51 %) de 3-hidroxi-3-metil-4-(6'-metoxi-2'-naftil)-1-hexino en forma de aceite amarillo. Infrarrojo: ausencia de absorción de carbonilo, absorción de $-C\equiv CH$ a 3300 cm^{-1} . (Estiramiento de C-H), ancho absorción de OH a 3500 cm^{-1} .

Se repite el experimento empleando 0,24 moles de bromuro de etilmagnesio y 9,8 g de 3-(6'-metoxi-2'-naftil)hexan-2-ona. Trabajando como antes se obtiene un aceite pardo purificado por cromatografía en columna corta para dar 8,99 g (83 %) de 3-hidroxi-3-metil-4-(6'-metoxi-2'-naftil)-1-heptino en forma de resina amarilla. Infrarrojo: ausencia de absorción de carbonilo, absorción de $-C\equiv CH$ a 3300 cm^{-1} , absorción de $-OH$

1 a 3500 cm^{-1} .

EJEMPLO 12

3-Hidroxi-3-metil-4-(6'-metoxi-2'-naftil)hexan-2-ona

5 Se recogen 5,2 g de 3-hidroxi-3-metil-4-(6'-metoxi-2'-naftil)-1-hexino en 60 ml de tetrahidrofurano y 40 ml de ácido sulfúrico diluido y se añaden 375 mg de sulfato mercúrico. La mezcla se calienta suavemente a reflujo durante 2 horas.

10 La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora para dar 5,34 g (96 %) de 3-hidroxi-3-metil-4-(6'-metoxi-2'-naftil)hexan-2-ona en forma de aceite amarillo. Por cristalización en éter de petróleo (60-80°) se obtiene el producto en forma de sólido incoloro, p.f. 94-97°. Infrarrojo: absorción de carbonilo a 1705 cm^{-1} , absorción de -OH a 3490 cm^{-1} . RMN: singlete de 3 protones ($\text{CH}_3\text{CO-}$) a 7,61 τ .

20 Se repite el experimento empleando 5 g de 3-hidroxi-3-metil-4-(6'-metoxi-2'-naftil)-1-pentino, 60 ml de tetrahidrofurano, 40 ml de ácido sulfúrico diluido y 250 mg de sulfato mercúrico. Trabajando como antes se obtiene un aceite pardo purificado por cromatografía en columna corta para dar 2,18 g (41 %) de 3-hidroxi-3-metil-4-(6'-metoxi-2'-naftil)pentan-2-ona en forma de sólido crema, p.f. 72-74°. Infrarrojo: absorción de carbonilo a 1690 cm^{-1} .

25 Se repite el experimento empleando 7,5 g de 3-hidroxi-3-metil-4-(6'-metoxi-2'-naftil)-1-heptino, 120 ml de tetrahidrofurano, 80 ml de ácido sulfúrico diluido y 750 mg de sulfato mercúrico. Trabajando como antes se obtienen 7,7 g (96 %) de un aceite pardo que se purifica por cromatografía en columna corta para dar 3-hidroxi-3-metil-4-(6'-metoxi-2'-

30

1 naftil)heptan-2-ona en forma de sólido amarillo, p.f. 89-90°.
Infrarrojo: absorción de carbonilo a 1700 cm⁻¹.

EJEMPLO 13

Acido trans-3-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-butenico

8 Se recogen 27,4 g de trans-3-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-butenato de etilo en 600 ml de metanol y 300 ml de una solución de hidróxido sódico al 10 % y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. Cristaliza la sal sódica del producto ácido requerido y se separa por filtración. El filtrado se
10 extrae con acetato de etilo y se separa la capa acuosa.

La sal sódica del ácido se suspende en la capa acuosa y se acidula la mezcla. Se añade acetato de etilo y la mezcla se calienta hasta que se ha disuelto todo el sólido. Se separa la capa de acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora para dar 20,7 g de un sólido amarillo pálido. El producto se recrystaliza en acetato de etilo para dar 15,9 g (67,8 %) de ácido trans-3-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-butenico en forma de sólido incoloro,
15 p.f. 195-204°.

20 IR (Nujol): Absorción de carbonilo a 1680 cm⁻¹.

EJEMPLO 14

Trans-4-(6'-metoxi-2'-naftil)pent-3-en-2-ona

25 Se añaden gota a gota 8,15 ml de cloruro de tionilo a una solución de 14,0 g de ácido trans-3-(6'-metoxi-2'-naftil)-2-butenico en 140 ml de benceno seco y la mezcla se calienta suavemente a reflujo durante 4 horas. Se evapora el disolvente para dar el cloruro de ácido crudo en forma de aceite pardo.

30 Se diluyen 173,3 ml de metil-litio (2,1M en éter) hasta 1200 ml con éter seco, se enfría a 0°C y se agita bajo ni-

1 trógeno. Se añaden 34,75 g de yoduro cuproso y se continúa
agitando durante 10 minutos. Se enfría la mezcla a -70°C y
se añaden a la misma 150 ml de una solución del cloruro de
5 ácido crudo en éter. La mezcla se agita bajo nitrógeno a
 -70° durante 15 minutos. Se añaden 150 ml de metanol para
apagar la reacción y la mezcla se diluye con agua y se acidu-
la. Se añade Kieselguhr para favorecer la filtración y la mez-
cla de reacción se filtra a través de una capa de Kieselguhr.
La capa etérea se lava con solución de carbonato sódico y con
10 agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora
para dar un sólido amarillo. El producto se purifica por cro-
matografía en columna corta y se recristaliza en éter de pe-
tróleo ($60-80^{\circ}$) para dar 11,5 g (82,8 %) de trans-4-(6'-meto-
xi-2'-naftil)pent-3-en-2-ona en forma de sólido amarillo páli-
do, p.f. $98-101^{\circ}\text{C}$.

15 IR (Nujol): absorción de carbonilo a 1680 cm^{-1}

RMN : singlete de protón vinílico a 3,30

$\text{CH}_3\text{CO-}$: singlete de 3 protones a 7,30.

20 EJEMPLO 15

4-(6'-Metoxi-2'-naftil)pentan-2-ol

A una solución de 2 g de 4-(6'-metoxi-2'-naftil)pen-
tan-2-ona en 100 ml de metanol, enfriada en hielo, se añade
1 g de borohidruro sódico. La solución se agita durante una ho-
ra, se acidula con HCl diluido y se extrae tres veces con 100
25 ml de éter cada vez. Los extractos etéreos lavados con agua
se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan dando
1,3 g de un aceite incoloro transparente.

IR: 3400 cm^{-1} (OH); no hay absorción aparente de C=O .

EJEMPLO 16

4-(6'-Metoxi-2'-naftil)pentan-2-ol

Se añaden 2 g de 4-(6'-metoxi-2'-naftil)pentan-2-ona en 100 ml de éter a un reactivo de Grignard preparado a partir de 1,0 ml de yoduro de metilo y 0,5 g de magnesio en 100 ml de éter. La mezcla se calienta a reflujo durante una hora, se enfría y se descompone con solución saturada de cloruro amónico. Por extracción con éter y evaporación se obtienen 1,5 g de un aceite incoloro transparente.

IR: 3350 cm^{-1} (OH). No hay absorción aparente de C=O.

EJEMPLO 17

4-(2-Naftil)pentan-2-ona

Empleando un procedimiento de reacción exactamente análogo al del Ejemplo 4, el ácido 3-(2-naftil)butírico se convierte en 4-(2-naftil)-penta-2-ona, p.e. 156/1,5 mm Hg.

EJEMPLO 18

5-(2-Naftil)-hexan-2-ona

Empleando un procedimiento de reacción análogo al del Ejemplo 4, se prepara la 5-(2-naftil)hexan-2-ona a partir de ácido 4-(2-naftil)valérico.

EJEMPLO 19

4-(2-Naftil)pentan-2-ol

Empleando el procedimiento del Ejemplo 15, el compuesto del Ejemplo 18 se reduce para dar el compuesto del título en forma de aceite.

EJEMPLO 20

4-(6-Metoxi-2-naftil)-3-buten-2-ona

Se agitan 30 g de 6-metoxi-2-naftaldehido en 500 ml de acetona con 10 ml de una solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico, durante 3 horas. La solución se acidula y se ex

1 trae con éter. Se seca la solución etérea ($MgSO_4$) y se evapo-
ra a presión reducida para dar 30 g de de un sólido. Este ma-
terial impuro se purifica en una columna de gel de sílice em-
pleando benceno como eluyente para dar 15 g de 4-(6-metoxi-2-
5 naftil)-3-buten-2-ona, p.f. $120^{\circ}C$.

EJEMPLO 21

4-(6-Metoxi-2-naftil)butan-2-ona

Se sacuden 32 g de 4-(6-metoxi-2-naftil)-3-buten-2-ona
en 500 ml de acetato de etilo, a la temperatura ambiente, so-
10 bre 3 g de paladio al 10 % en carbón, bajo hidrógeno a la pre-
sión atmosférica hasta que cesa la absorción de hidrógeno, pa-
ra obtener 22,5 g de 4-(6-metoxi-2-naftil)butan-2-ona, p.f.
78,5 $^{\circ}C$.

EJEMPLO 22

15 4-(6-Metoxi-2-naftil)-butan-2-ona

Se calienta a reflujo durante 16 horas una mezcla de
0,1 moles de 6-metoxi-2-bromometilnaftileno, 0,1 moles de ace-
tilacetona y 0,1 moles de carbonato potásico en 125 ml de eta-
nol. Se evapora el etanol a presión reducida y el residuo se
20 sacude con 400 ml de una mezcla 1:1 de agua y éter. Se seca
la capa etérea ($MgSO_4$) y se evapora a vacío para dar un acei-
te transparente que, después de la purificación, da 4-(6-me-
toxi-2-naftil)butan-2-ona sólida.

EJEMPLO 23

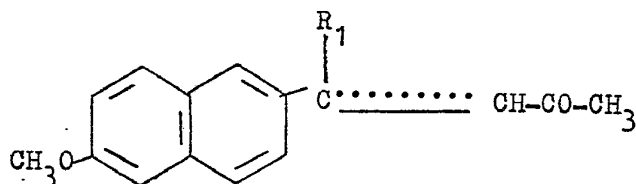
25 Datos farmacológicos

Utilizando un ensayo convencional de Allen-Doisy, se
determina la actividad estrogénica de algunos compuestos de
la invención. Los resultados se encuentran en la Tabla I. La
actividad anti-inflamatoria de ciertos compuestos de la inven-
30 ción se determina utilizando el ensayo normal de carragenina

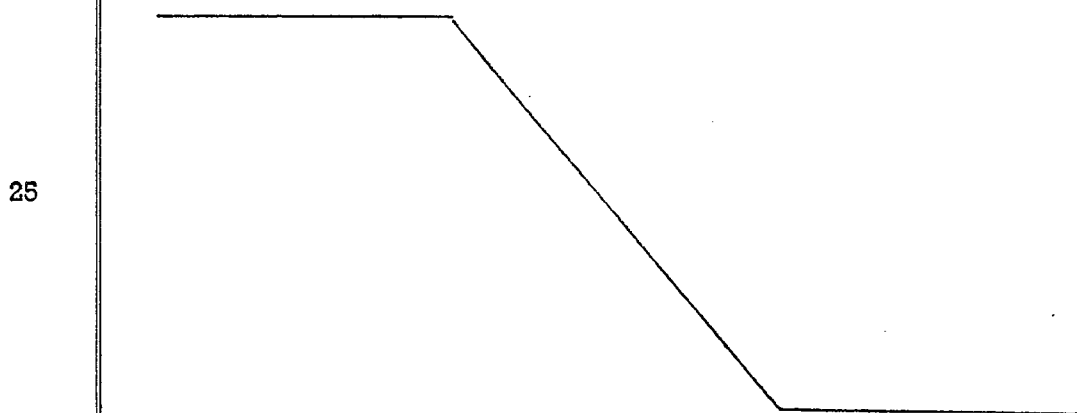
1 en la pata de la rata. Estos resultados también se encuentran
en la Tabla I.

5 Los resultados demuestran que los compuestos de esta
invención poseen un buen nivel de actividad a una dosis a la
que no cabe esperar una estrogenicidad excesiva. Además, se
cree que la ausencia de ramificación en el átomo de carbono α
reduce considerablemente cualquier actividad estrogénica que
pudiera haber presente al mismo tiempo que no afecta a la acti-
vidad antiinflamatoria de los compuestos en grado alguno.

10 Además se ha observado que los compuestos de fórmula:



15 donde R₁ es H o CH₃ y la línea de puntos representa un doble
enlace opcionalmente presente, no irritan excesivamente el
estómago de la rata a una dosis de 300 mg/kg/día por vía oral,
al cabo de 3 días, mientras que al cabo de 1,5 días de trata-
miento oral con el compuesto de fórmula (I) se observa una
20 irritación gástrica muy intensa al mismo nivel de dosis.



30

TABLA I

Compuesto	Actividad estrogénica, ensayo de Allen-Doisy	Actividad anti-inflamatoria, <u>carajenano en ratas</u>
3-(6'-Metoxi-2'-naftil)butan-2-ona	50 mg/kg subcutánea, inactivo (ratón)	100 mg/kg, oral, activo
3-Hidroxi-3-metil-4-(6'-metoxi-2'-naftil)pentan-2-ona	600 mg/kg, oral, inactivo (rata)	activo
3-Hidroxi-3-metil-4-(6'-metoxi-2'-naftil)hexan-2-ona	100 mg/kg, subcutánea, activo (ratón)	50 y 100 mg/kg, oral, activo
4-(6'-metoxi-2'-naftil)pent-3-en-2-ona	50 mg/kg, subcutánea, activo (ratón)	100 mg/kg, oral, inactivo
4-(6'-metoxi-2'-naftil)pentan-2-ona	100 mg/kg, subcutánea, inactivo (ratón)	100 mg/kg, oral, activo
4-(6'-metoxi-2'-naftil)pentan-2-ona	300 mg/kg, oral, activo (rata)	300 mg/kg, oral, activo
4-(6'-metoxi-2'-naftil)pentan-2-ona	200 mg/kg, oral, inactivo (rata)	50 mg/kg, oral, ligeramente activo
4-(6'-metoxi-2'-naftil)-3-buten-2-ona	300 mg/kg, oral, inactivo (rata)	100 mg/kg, oral, activo una hora después de la dosis

* La aspirina (300 mg/kg) da una actividad equivalente 2 horas después de la dosis.
 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

1

TABLA I

	<u>Compuesto</u>	<u>Actividad estrogénica, ensayo de Allan-Doisy</u>
5	3-(6'-Metoxi-2'-naftil)butan-2-ona	50 mg/kg subcutánea, inactivo (ratón)
		600 mg/kg, oral, inactivo (rata)
	3-Hidroxi-3-metil-4-(6'-metoxi-2'-naftil)pentan-2-ona	100 mg/kg, subcutánea, activo (ratón)
	3-Hidroxi-3-metil-4-(6'-metoxi-2'-naftil)hexan-2-ona	50 mg/kg, subcutánea, activo (ratón)
10	4-(6'-metoxi-2'-naftil)pent-3-en-2-ona	100 mg/kg, subcutánea, inactivo (ratón)
	4-(6'-metoxi-2'-naftil)pentan-2-ona	300 mg/kg, oral, activo (rata)
	4-(6'-metoxi-2'-naftil)pentan-2-ona	200 mg/kg, oral, inactivo (rata)
15	4-(6'-metoxi-2'-naftil)-3-buten-2-ona	300 mg/kg, oral, inactivo (rata)

*

La aspirina (300 mg/kg) da una actividad equivalente 2 horas después

20

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá

25

30

TABLA I

<u>Actividad estrogénica,</u> <u>ensayo de Allan-Doisy</u>	<u>Actividad anti-inflamatoria,</u> <u>carragenano en ratas</u>
100 mg/kg subcutánea, activo (ratón)	100 mg/kg, oral, activo
100 mg/kg, oral, inactivo (rata)	activo
50 y 100 mg/kg, subcutánea, activo (ratón)	50 y 100 mg/kg, oral, activo
100 mg/kg, subcutánea, activo (ratón)	100 mg/kg, oral, inactivo
100 mg/kg, subcutánea, activo (ratón)	100 mg/kg, oral, activo
300 mg/kg, oral, activo (rata)	300 mg/kg, oral, activo
50 mg/kg, oral, inactivo (rata)	50 mg/kg, oral, ligeramente activo
	100 mg/kg, oral, activo una hora después de la dosis ^x
300 mg/kg, oral, inactivo (rata)	300 mg/kg, oral, activo

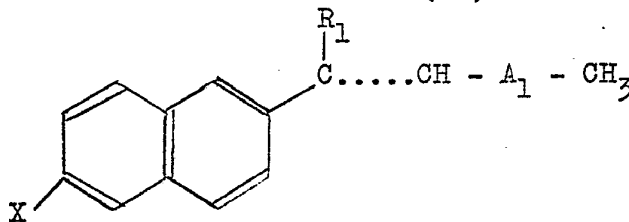
ivalente 2 horas después de la dosis.

n que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

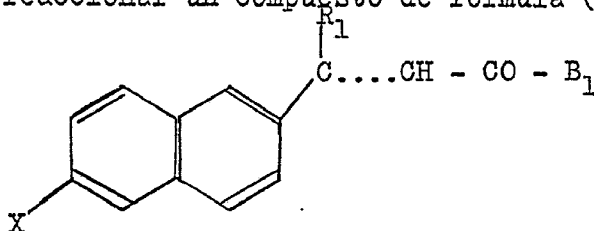
1 En resumen la Patente de Invención que se so-
licita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

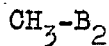
5 1.- Un procedimiento para la preparación de de-
rivados de naftaleno de fórmula (II)



15 donde X es un átomo de cloro o bromo o un grupo metoxi,
metiltío o alquilo C_{1-4} ; R_1 es un átomo de hidrógeno o un
grupo metilo; A_1 es un CO o un grupo CHOH; y la línea punteada
es un enlace simple o doble; cuyo procedimiento consiste en
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



25 donde B_1 es un átomo de bromo, cloro o iodo, con un compues-
to de fórmula (VII).



30 donde CH_3-B_2 es un derivado de metal alquilo y posteriormen-
te, si se desea, reducir el grupo CO a un grupo CHOH.

2.- Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE NAFTA-

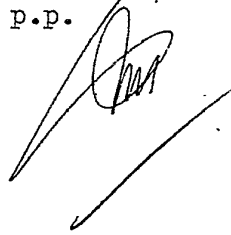
1

LENO.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de veintinueve páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 10 de Enero de 1975
BERNARDO UNGRIA
P.P.



10

15

20

25

30