

PATENTE DE INVENCION

CIBA Case 4407/1+2.

262352



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos de naftalina".

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

El objeto de la presente invención es la obtención de amidas del ácido 4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónico y, en caso dado, de sus sales.

Los nuevos compuestos pueden mostrar ulteriores sustituyentes. Así por ejemplo en la posición 1 entran en

5.



- consideración restos de hidrocarburo sin sustituir o sustituidos. Tales son especialmente los restos de alquilo bajo, tal como de metilo, de etilo, de propilo recto o ramificado, de butilo o de pentilo, restos de alquenilo, tal como de alilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, tal como de ciclopentilo o ciclohexenilo, restos de cicloalquilo-alquilo, tal como de ciclohexilmetilo, arilo o aralquilo, tal como restos de fenilalquilo, por ejemplo restos de fenilo, tolilo o bencilo. Como sustituyentes de estos restos hidrocarburos entran, con respecto al resto alquílico, especialmente en consideración los átomos de halógeno, los grupos oxi libres o sustituidos, los grupos mercapto o amino; los sustituyentes de este último grupo son especialmente restos alquílicos bajos o, en el caso de los grupos de amino, también los restos alquilénicos, tal como por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, butileno-1,4, pentileno-1,5, hexileno-2,5, pudiendo éstos últimos estar también interrumpidos por átomos hetéricos tal como oxígeno, nitrógeno o azufre, por ejemplo un resto 3-oxa- o aza-pentileno-1,5. Como sustituyentes de los restos aromáticos sean mencionados: los átomos de halógeno, tal como cloro o bromo, los grupos libres o sustituidos de oxi, mercapto o amino, tal como los grupos alcoxi bajo, alquilo-mercapto, alquilo ó dialquilamino, por ejemplo los grupos de metoxi, etoxi, metilomercapto, metilenodioxi o dimetilamino, grupos nitro, alquilo bajo, tal como de metilo, etilo, propilo o butilo, ó grupos de halógenoalquilo, tal como grupos trifluorometílicos.
- En la posición 2 y/o 3 pueden mostrar ^{los} nuevos compuestos restos alquílicos, por ejemplo grupos metílicos.

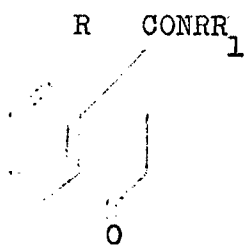


Además, el núcleo aromático de la tetrahidronaftalina puede poseer sustituyentes, especialmente los arriba indicados para los restos arílicos.

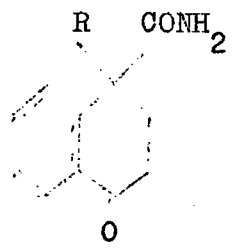
5. El grupo amídico en los nuevos compuestos está preferentemente sin sustituir. Pero también puede estar N-sustituido, por ejemplo como los grupos amínicos arriba indicados. Especialmente puede ser por ejemplo un grupo mono- o dialquiloamídico, tal como un grupo etilo- o dietiloamídico, un grupo alquilen-, aza- ó oxaalquileoamídico, un grupo mono- ó di-cicloalquiloamídico o un grupo N-alquilo-N-cicloalquiloamídico.

15. Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Ante todo muestran propiedades amortiguantes del sistema central, tal como sedantes y anticonvulsivas y por lo tanto se pueden emplear como medicamentos en la medicina humana y veterinaria. También se pueden emplear como productos intermedios para la obtención de aquellos.

20. Especialmente valiosos son las amidas del ácido l-insustituido o l-alquilo bajo-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-carbónico, donde el átomo de nitrógeno amídico esta sin sustituir o di-alquilizado bajo, ante todo aquellas de la fórmula



y



262352



- 4 -

donde R significa hidrógeno o un resto de alquilo bajo y R_1 un resto de alquilo bajo, especialmente el amida del ácido 1-metilo-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónico y especialmente el amida del ácido 1-etilo-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónico.

5.

Los nuevos compuestos tetrahidro-naftalínicos se obtienen, si en los ácidos 4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónicos o en sus derivados ácidos funcionales, reaccionables, el grupo carboxílico libre o modificado se transforma en un grupo de amida de ácido.

10.

Preferentemente se procede reaccionando el ácido o un derivado reaccionable del mismo, que contenga un grupo oxo en el grupo carbóxico modificado, con amoniaco o una amina que muestre un hidrógeno y deshidratizando una sal amónica eventualmente obtenida. Como derivados

15.

reaccionables del ácido entran ante todo en consideración los ésteres activizados, por ejemplo aquellos de alcoholes que contengan atrayentes de electrones, tal como el alcohol cianmetílico, ó el éster de alcoholes fácilmente volátiles, tal como metanol o etanol, halogenuros de ácidos, tal como cloruros o los anhídruos de ácidos.

20.

La reacción se efectúa en forma usual, preferentemente en presencia de medios de condensación disociadores de agua, alcohol o ácidos.

25.

Además se puede partir del nitrilo de ácido y saponificar este al amida en forma usual, por ejemplo mediante ácidos hidrolizantes, tal como ácido sulfúrico,

30.

Otro procedimiento para la obtención de los nuevos compuestos consiste en que en los ácido γ -fenilo- γ -carbamilobutíricos o sus derivados de ácido reacciona-



- 5 - 262352

- bles, que muestren un grupo oxo, primeramente se cierra el anillo del éster o del amida empleando ácido sulfúrico al 100% como medio condensación, para formar las 1-carbamilo-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalinas. La reacción se efectua en forma usual, a temperatura más elevada o preferentemente a temperatura normal pero durante un tiempo de reacción más largo. Aquí puede, naturalmente, estar ulteriormente sustituido el ácido butírico empleado como material de partida en la forma correspondiente a la de los materiales finales, especialmente en la posición γ , por ejemplo alquilizado.

- Si los nuevos compuestos contienen grupos amínicos básicos, entonces se pueden obtener en forma de sus bases libres o de sus sales, que se pueden transformar unas en otras en la forma usual. Como ácidos formadores de sales entran ante todo en consideración los que forman sales de aplicación terapéutica, tales como por ejemplo los ácidos halógenohidrogénicos, ácidos sulfúricos, ácidos fosfóricos, ácido nítrico, ácido perclórico, ácidos carbónicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tal como el ácido fórmico, acético, propiónico, oxálico, succínico, glicólico, láctico, málico, tártrico, cítrico, ascorbínico, oximaleínico, dioximaleínico o pirogálico; ácido fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-oxibenzoico, salicílico o p-aminosalicílico; el ácido metanosulfónico, etanosulfónico, oxietanosulfónico, etilenosulfónico; el ácido toluenosulfónico, naftalinsulfónicos o el ácido sulfanílico; metionina, triptofano, lisina, cisteina, arginina o ácido glutamínico.



- La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan o en las cuales el material inicial, por ejemplo el 1-nitrilo de ácido se forma bajo las condiciones de reacción. Para ello se parte por ejemplo del ácido γ -fenilo- γ -ciano-butírico o sus derivados de ácido reaccionables que contienen un grupo oxo, primeramente de los ésteres o amidas y empleando ácido sulfúrico se cierra el anillo 4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalínico, saponificándose el grupo nitrilo en la posición 1 al grupo amídico. Aquí puede, naturalmente, el ácido butírico estar ulteriormente sustituido, especialmente en la posición γ en forma correspondiente a la de los productos finales, por ejemplo alquilizado.

- Los materiales de partida son conocidos o se pueden obtener por métodos en sí ya conocidos. Preferentemente se emplean aquellos materiales de partida de manera que se obtengan los materiales finales señalados más arriba como especialmente valiosos.

- Los nuevos compuestos, en caso dado sus sales o las mezclas correspondientes, se pueden emplear por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos. Estos contendrán los compuestos mencionados en mezcla con un material vehículo inorgánico u orgánico, farmacéutico, adecuado para la aplicación entreal o parental. Como tales entran aquellos materiales en consideración que no reaccionen con los compuestos descritos, tal como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de



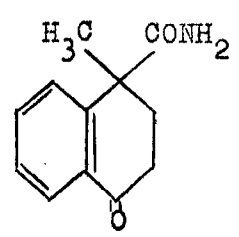
- 7 - 262352

- magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos, colesteroína u otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo como tabletas, grageas, o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán materiales auxiliares, tales como agentes de conservación, estabilización, reticulación o emulsión. También pueden contener otros materiales terapéuticamente valiosos. Los preparados se obtienen según métodos en si ya conocidos. Contienen por ejemplo un 5 - 60 % de substancia activa o 50 - 200 mg por unidad de dosificación.

5. La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grado Celsio.

EJEMPLO 1.

15. 20,3 g (0,1 mol.) de ácido γ -fenilo- γ -cianovaleriano se vierten, agitando, a 30 cm³ de ácido sulfúrico al 100 % y a continuación y bajo exclusión de humedad se calienta durante 1 hora en el baño Maria hirviendo. La solución clara fluorescente se enfría y se vierte sobre 150 g de hielo. Al frotar cristaliza el amida del ácido 1-metilo-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalino-1-carbónico de la fórmula





- 8 - 262352

El producto se filtra en vacío, se lava abundantemente con agua y se recristaliza de etanol acuoso:

Cristales incoloros del P.F. 192-193°.

El ácido γ -fenilo- γ -ciano-valeriánico,

5. empleado como producto de partida, se obtiene como sigue:

131 g (1 mol.) de nitrilo α -fenilo-propiónico

se mezcla con 125 g (1,25 mol.) de éster etílico del ácido acrílico y cuidadosamente se gotean 5 cm³ de

10. "Triton B" (solución al 40 % de hidróxido bencilo-trimetilamonico en butanol terc.) Terminada la reacción, fuertemente exotérmica, se agregan nuevamente 5 cm³ de

"Triton B" y se calienta durante 3 horas al baño María.

Después de enfriar se recibe en 300 cm³ de cloroformo, se retira la base catalizadora agitando 3 veces, cada una con

15. 50 cm³ de agua, y se seca sobre sulfato sódico. El

residuo que queda después de evaporar el disolvente se destila en alto vacío y da el éster etílico del ácido

γ -fenilo- γ -ciano-valeriánico como aceite incoloro del P.E. _{0,03}: 113-115°.

20. 115,5 g (0,5 mol.) de este éster se disuelven

en 150 cm³ de etanol y la solución se agita con 275 cm³ de sosa caústica 2-n (0,55 mol.) hasta que con la adición de agua no se forme más enturbiamiento (aprox. 1 hora).

A continuación se vierte, enfriando 300 cm³ de ácido

25. clorhídrico 2-n y el producto aceitoso, que se precipita, se extrae con cloroformo. Se obtiene así el ácido

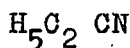
γ -fenilo- γ -ciano-valeriánico como aceite incoloro altamente viscoso que, al frotar con benzol, cristaliza en prismas bastos del P.F. 75-77°.



- 11 - 262352

mezcla de reacción sube aquí a 35°. Después de agitar durante 1 hora se introduce todo en agua de hielo, las partes aceitosas se extraen con éter, la solución etérica se lava tres veces con agua, después con solución de sosa,

5. a continuación de nuevo con agua, se seca sobre cloruro de calcio y finalmente se destila el éter. El residuo cristalino se destila en alto vacío y se obtiene la 1-etilo-1-ciano-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalina, que solidifica inmediatamente en forma cristalina, de la fórmula
- 10.



20. de del P.E. 0,08: 141-145°. Recristalizado/éter-éter de petróleo, cristales incoloros del P.F. 72°.

El cloruro del ácido γ -fenilo- γ -ciano-caprónico, empleado aquí como material de partida, se obtiene por reacción del ácido correspondiente con cloruro tionílico.

25.

El amida del ácido 1-etilo-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónico, arriba mencionado, se puede obtener también por reacción de éster metílico del ácido 1-etilo-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalina-1-carbónico con amoníaco.

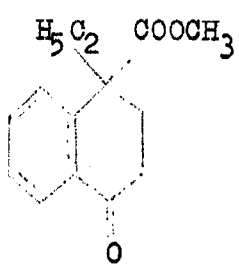
30. El éster metílico necesario para ello se obtiene como sigue:



- 12 - 262352

5. A una solución de 249 g (0,97 mol.) de monocloruro del éster monometílico del ácido α -fenilo- α -etiloglutárico en 500 cm³ de sulfuro de carbono seco se gotean lentamente a 20° y agitando 290 g de tetracloruro de estaño (1,13 mol.), con lo que la temperatura de la mezcla de reacción sube a 38°. Después de continuar agitando durante 1 hora se introduce en agua de hielo y se sigue elaborando como arriba indicado.

10. En la destilación se obtiene una fracción del P.E._{0,08}: 130-140° que se compone del éster metílico del ácido 1-etilo-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónico de la fórmula

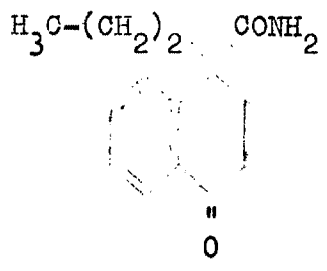


EJEMPLO 4.

25. Si 23,1 g (0,1 mol.) de ácido γ -fenilo- γ -ciano- α -nántico se calientan, según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, en 70 cm³ de ácido sulfúrico al 100 % y se elabora, entonces se obtiene el amida del ácido 1-n-propilo-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónico de la fórmula



262352



10. que, después de disolver y precipitar de etanol acuoso, se obtiene en cristales incoloros del P.F. 137-138°.

La obtención del ácido γ -fenilo- γ -ciano-oenántico, empleado para el cierre del anillo, es la siguiente:

15. 159 g (1 mol.) de nitrilo del ácido α -fenilo-valeriánico se reaccionan según el método descrito en el ejemplo 1 en presencia de 10 cm³ de "Triton B" con 125 g (1,25 mol.) de éster etílico del ácido acrílico y de esta manera se obtiene el éster etílico del ácido

20. γ -fenilo- γ -ciano-oenántico, un aceite incoloro del P.F._{0,02}: 113-115°.

129,5 g (0,5 mol.) de este éster se saponizan con 275 cm³ de sosa caústica 2-n (0,55 mol.) y dan así el ácido γ -fenilo- γ -ciano-oenántico como aceite viscoso,

25. que se somete directamente a la ciclización con ácido sulfúrico.

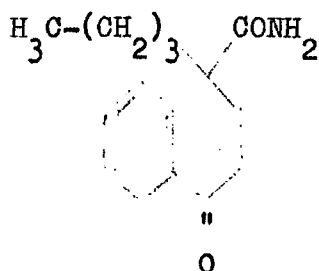
EJEMPLO 5.

En igual forma a como descrito en el ejemplo 1 se obtiene de 24,5 g (0,1 mol.) de ácido γ -fenilo- γ -ciano-caprílico, mediante calentamiento durante 1 hora

30.



con ácido sulfúrico al 100% sobre el baño María, el amida del ácido 1-n-butilo-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónico de la fórmula



15. en forma de cristales incoloros que, después de recrystalizar de éster acético-éter de petróleo y ulterior sublimación a 170^o/0,05 mm Hg, muestran un punto de fusión de 118-119^o.

El ácido γ -fenilo- γ -ciano-caprílico se obtiene de la siguiente manera:

20. 173 g (1 mol.) de nitrilo del ácido α -fenilo-caprónico y 125 g (1,25 mol) de éster etílico del ácido acrílico dan según el método descrito en el ejemplo 1, el éster etílico del ácido γ -fenilo- γ -ciano-caprílico, un líquido incoloro del P.E. : 125-132^o. Saponificando 136,5 g (0,5 mol.) de este éster con 275 cm³ de sosa

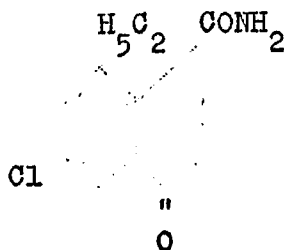
25. caústica 2-n (0,55 mol.) se obtiene el ácido γ -fenilo- γ -ciano-caprílico como aceite viscoso, que se puede seguir empleando directamente.

EJEMPLO 6.

30. 25,2 g (0,1 mol) de ácido γ -(p-clorofenilo)- γ -ciano-caprónico se ciclizan en la forma descrita en el



ejemplo 1 con 70 cm³ de ácido sulfúrico al 100 % y dan así el amida del ácido 1-etilo-4-oxo-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónico de la fórmula



en cristales incoloros que, después de recrystalizar de etanol, funden a 102-103°.

15. El ácido empleado como material de partida se puede obtener como sigue:

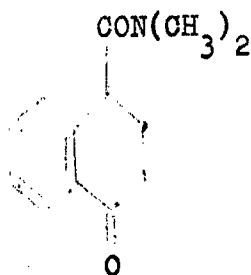
180 g (1 mol.) de nitrilo α -(p-clorofenilo)-butírico se calientan en presencia de 10 cm³ de "Triton B" con 125 g (1,25 mol.) de éster etílico del ácido acrílico durante 3 horas a 100° y a continuación se elabora como descrito en el ejemplo 1. Se obtiene así el éster etílico del ácido γ -(p-clorofenilo)- γ -ciano-caprónico como aceite de color amarillo claro del P.E. : 132-134°.

20. Saponificando 140 g (0,5 mol.)^{0,1} de este éster con 275 cm³ de sosa caústica 2-n (0,55 mol.) se obtiene el ácido γ -(p-clorofenilo)- γ -ciano-caprónico en forma de cristales incoloros que, después de disolver y precipitar de etanol acuoso, funden a 96-98°.



EJEMPLO 7.

- 10,1 g (0,053 mol.) de ácido 4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónico se suspenden en 50 cm³ de éter anhidro y lentamente se mezcla con 20 g (0,157 mol.) de cloruro oxalílico. La mezcla se agita hasta que se ha formado una solución clara y entonces se deja reposar durante la noche. El éter y el cloruro oxalílico en exceso se evaporan, el residuo se disuelve en 50 cm³ de benzol abs. y se evapora en el vacío al chorro de agua, Esta operación se repite dos veces para retirar los últimos restos de cloruro oxalílico. Finalmente se gotea al residuo, que se compone de cloruro del ácido 4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónico, enfriando con hielo, una solución de 15 g (0,33 mol.) de amina dimetílica en 50 cm³ de benzol. Se calienta durante 30 minutos a 50° y después de enfriar se mezcla con amoníaco diluido. De la solución benzólica se obtiene al evaporar el amida dimetílica del ácido 4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónico de la fórmula





262352

El producto forma después de recrystalizar de éster acético/éter y ulterior sublimación en alto vacío, cristales incoloros del P.F. 85°.

El ácido 1-metilo-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónico se obtiene como sigue:

5.

20,3 g (0,1 mol.) de amida del ácido 1-metilo-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónico, cuya obtención está descrita en el ejemplo 1, se disuelven en 50 cm³ de ácido acético glacial y después de adicionar

10.

100 cm³ de ácido clorhídrico conc. se hierve al reflujo durante 16 horas. Después de enfriar se descolora la solución con carbón activo y se evapora en vacío al chorro de agua. El residuo cristalino se desmenuza, se le agita bien con 150 cm³ de agua y se le filtra en

15.

vacío. El ácido así obtenido funde, después de recrystalizar una vez de éster acético-éter, a 116-117°.

EJEMPLO 8.

10,1 g (0,053 mol.) de ácido 4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónico se mezcla en la forma descrita en el ejemplo 7 con 20 g (0,57 mol.) de cloruro oxálico y al cloruro del ácido obtenido, en solución bezólica, se le agregan cuidadosamente 24,4 g (0,33 mol.) de amina dietílica. Con amoniaco acuoso se obtiene el amida dietílica del ácido 4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-

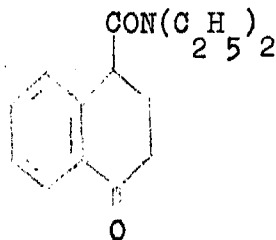
25.

naftalín-1-carbónico de la fórmula

11 NOV 1956

- 18 -

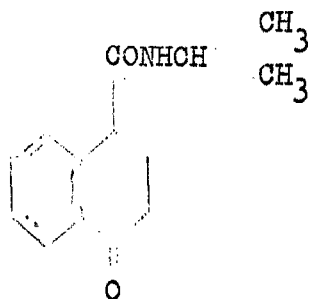
262352



10. Después de disolver y precipitar de éter y sublimar en alto vacío se obtiene el compuesto en forma de cubos incoloros del P.F. 96°.

EJEMPLO 9.

15. Si el cloruro del ácido 4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalín-1-carbónico, obtenido según el ejemplo 7, se reacciona con 19,6 g (0,33 mol.) de amina isopropílica, entonces se obtiene el amida isopropílica del ácido 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalín-1-carbónico de la fórmula

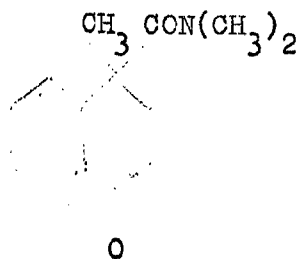


30. en forma de cristales incoloros del P.F. 156°.



EJEMPLO 10

10,2 g (0,05 mol.) de ácido 1-metilo-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónico se reaccionan con 20 g (0,157 mol.) de cloruro oxalalílico y el cloruro de ácido formado se reacciona a continuación con 15 g (0,33 mol.) de amina dimetílica según el procedimiento descrito en el ejemplo 7. Se obtiene el amida dimetílica del ácido 1-metilo-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónico de la fórmula



20. Después de recristalizar de éter y sublimación en alto vacío se obtienen hermosos prismas del P.F. 96^o.

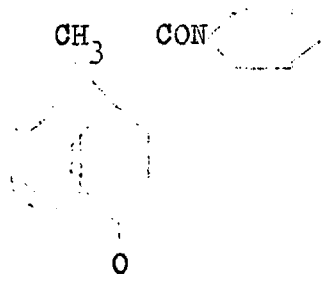
EJEMPLO 11.

10,9 g (0,05 mol.) de ácido 1-etilo-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónico se mezclan en 40 cm³ de éter anhidro con 10 g (0,078 mol.) de cloruro oxalílico. Después de hervir al reflujo durante 6 horas se deja reposar durante 2 días a 25^o y se continúa elaborando según el procedimiento descrito en el ejemplo 7. En forma análoga a como en el ejemplo 7 se deja reaccionar el cloruro de ácido obtenido en benzol con



- 20 - 262352

12,6 g (0,15 mol.) de piperidina. La solución benzólica se agita entonces dos veces, cada una con 50 cm³ de ácido clorhídrico 2-n, dos veces, cada una con 50 cm³ de sosa caústica 2-n y finalmente con dos porciones de 50 cm³ de agua. El piperiduro del ácido 1-etilo-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónico obtenido de esta manera de la fórmula



forma, al recristalizar de éter-éter de petróleo cubos amarillo pálido del P.F. 87^a.

20. El ácido 1-etilo-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónico se obtiene de la siguiente manera:

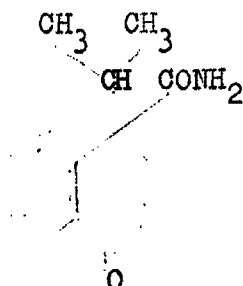
21,7 g (0,1 mol.) de amida del ácido 1-etilo-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónico, cuya obtención se ha descrito en los ejemplos 2 y 3, se disuelven en 75 cm³ de ácido acético glacial y después 25. agregar 150 cm³ de ácido clorhídrico conc. se hierve al reflujo durante 16 horas. Después de enfriar se descolora la solución con carbón activo y se evapora en vacío al chorro de agua. El residuo se disuelve en cloroformo, se lava con agua, la solución clorofórmica se seca sobre 30. sulfato sódico y el disolvente se destila. El ácido así



obtenido funde después de recrystalizar de benzol-éter de petróleo a 102-105°.

EJEMPLO 12.

5. 23,1 g (0,1 mol.) de ácido γ -fenilo- γ -ciano- δ -metilo-caprónico se introducen en porciones, enfriando con hielo, en 70 cm³ de ácido sulfúrico al 100% y se deja reposar a 10° durante 110 horas. Después se vierte la solución clara lentamente sobre 200 g de hielo y el producto precipitado se extrae con cloroformo. Se obtiene
10. así el amida del ácido 1-isopropilo-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónico de la fórmula



20. que después de recrystalizar forma prismas incoloras del P.F. 156°.

El ácido empleado como material de partida se puede obtener como sigue:

25. 159 g (1 mol.) de nitrilo α -fenilo- β -metilobutírico se reaccionan según el procedimiento reflejado en el ejemplo 1 con 125 g (1,25 mol.) de éster etílico del ácido acrílico en presencia de 10 cm³ de "Triton B" y de esta manera se obtiene el éster etílico del ácido γ -fenilo- γ -ciano- δ -metilo-caprónico, un líquido
30. incoloro del P.E. : 110-114°. 129,5 g (0,5 mol.) de 0,02

262352

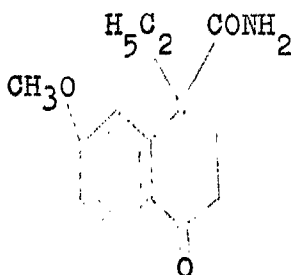


este éster suministran, al saponificar con 275 cm³ de sosa caustica 2-n (0,55 mol.), el ácido γ -fenilo- γ -ciano- δ -metilo-caprónico, que de benzol-éter de petróleo cristaliza en escamas incoloras del P.F. 83-84°.

5. EJEMPLO 13.

24,7 g (0,1 mol.) de ácido γ -(m-metoxifenilo)- γ -ciano-caprónico se ciclizan, según el método descrito en el ejemplo 1, con 100 cm³ de ácido sulfúrico al 100% y, después de la elaboración análoga, conducen al amida

10. del ácido 1-etilo-4-oxo-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónico de la fórmula



El amida cristaliza de éster acético-éter en cubos incoloros del P.F. 160°

20.

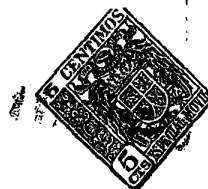
El ácido empleado como material de partida se obtiene como sigue:

175 g (1 mol.) de nitrilo α -(m-metoxifenilo)-butírico se calientan en presencia de 10 cm³ de "Triton B" con 125 g (1 mol.) de éster etílico del ácido acrílico durante 3 horas a 100° y se elabora según el procedimiento descrito en el ejemplo 1. El éster etílico del ácido γ -(m-metoxifenilo)- γ -ciano-caprónico así obtenido es un aceite incoloro del P.E. :130-132°.

25.

Al saponificar 110 g (0,4 mol.) de este éster

30.

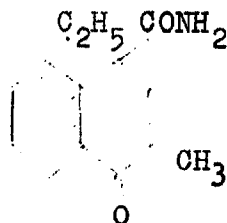


- 23 - 262352

con 225 cm³ de sosa caústica 2-n (0,45 mol.) se obtiene el ácido γ -(m-metoxifenilo)- γ -ciano-caprónico en forma de cristales incoloros del P.F. 88°.

EJEMPLO 14.

5. Tratando 23,1 g (0,1 mol.) de ácido α -metilo- γ -fenilo- γ -ciano-caprónico en la forma descrita en el ejemplo 1 con 70 cm³ de ácido sulfúrico al 100% se obtiene, después de elaboración análoga, el amida del ácido 1-etilo-3-metilo-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónico de la fórmula
- 10.



20. en cristales incoloros que, después de recrystalizar varias veces de etanol, funden a 192°.

El ácido empleado como material de partida se obtiene como sigue:

25. 145 g (1 mol.) de nitrilo α -fenilo-butírico se calientan en presencia de 15 cm³ de "Triton B" con 125,5 (1,1 mol.) de éster etílico del ácido metacrílico durante 3 horas a 100°. El éster etílico del ácido α -metilo- γ -fenilo- γ -ciano-caprónico, que se forma aquí, se elabora según el procedimiento descrito en el ejemplo 1. Es un
30. líquido incoloro del P.E. : 98-103°.
0,05

262352



129,5 g (0,5 mol.) de este éster se mezclan con 275 cm³ de sosa cáustica 2-n (0,55 mol.) y se obtiene el ácido α -metilo- γ -fenilo- γ -ciano-caprónico que, después de disolver y precipitar de éter-éter de petróleo funde a 78-85°.

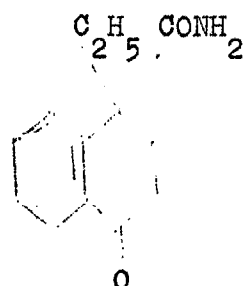
5.

EJEMPLO 15.

12,25 g (0,05 mol.) de éster etílico del ácido γ -fenilo- γ -ciano-caprónico, cuya obtención está descrita en el ejemplo 2, se introduce agitando y enfriando con hielo en 40 cm³ de ácido sulfúrico al 100% y después, cerrando con algodón, se deja reposar durante 110 horas a 25°C. La solución clara, marrón pálido, se vierte entonces sobre 150 g de hielo y se extrae con cloroformo. El aceite que se obtiene se recristaliza de isopropanol y da el amida del ácido 1-etilo-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónico de la fórmula

10.

15.



del P.F. 149-150° que en todos los aspectos es idéntico al producto obtenido según los ejemplos 2 y 3.

EJEMPLO 16.

30.

Introduciendo lentamente 11,75 g (0,05 mol.) de



de 1959 nº 80495 y 30 de agosto de 1960 nº 9789/60, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que

5. se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos de naftalina"; caracterizándose por lo siguiente:

1º.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos de naftalina, caracterizado porque en los

10. ácidos 4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónicos o sus derivados de ácido funcionales, reaccionables, el grupo carboxílico libre o modificado, se transforma en un grupo amídico de ácido o en los ácidos γ -fenilo- γ -carbamilo-butíricos o sus derivados de ácido reaccionables, que
15. muestran un grupo oxo, empleando ácido sulfúrico al 100% como medio de condensación, se cierra el anillo para formar 1-carbamilo-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalinas y, si se desea, las bases libres obtenidas se transforman en sus sales o las sales obtenidas en las bases libres.

20. 2º.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque los ácidos 4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónicos o un derivado de los mismos reaccionable, que contiene un grupo oxo en el grupo carboxílico modificado, se reaccionan con amoníaco o una amina que
25. muestre un hidrógeno y las sales amónicas eventualmente obtenidas se deshidratan o el nitrilo se saponiza al amida.

30. 3º.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque los ésteres activados o fácilmente volátiles de los ácidos 4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónicos se reaccionan con amoníaco o un



amina que muestre hidrógeno.

4^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizado porque los halogenuros de ácido de los ácidos 4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónicos

5. se reaccionan con amoniaco o una amina que muestre hidrógeno.

5^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizado porque los anhídrosde ácido de los ácidos 4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónicos se reaccionan con amoniaco o un amina que muestre hidrógeno.

10.

6^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque para la reacción de cierre de anillo se emplean ésteres o amidas de los ácidos γ -fenilo- γ -carbamilo-butíricos.

15. 7^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizado porque una 1-ciano-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalina se trata con ácidos hidrolizantes.

8^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se siguen efectuando las etapas del procedimiento que faltan o el procedimiento se interrumpe encualquier etapa.

20.

9^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque un material de partida se produce bajo las condiciones de reacción.

25.

10^a.- Procedimiento, según la reivindicación 9^a, caracterizado porque en un ácido γ -fenilo- γ -ciano-butírico o un derivado de ácido del mismo que contenga un grupo oxo, empleando un ácido sulfúrico al 100% como medio

30.

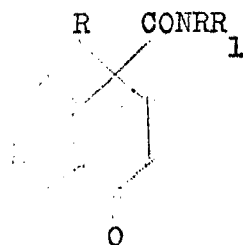


- 28 - 262352

de condensación, se cierra el anillo para formar la correspondiente 4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalina, saponificándose el grupo nitrilo al grupo amídico.

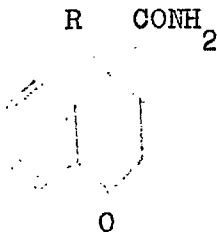
- 11^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque se obtienen amidas del ácido 1-insustituídos o 1-alquilo bajo-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónico, donde el átomo de amidonitrógeno está sin sustituir o mono- o di-alquilizado bajo.

- 12^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque se obtienen las amidas del ácido 4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónico de la fórmula



donde R está por hidrógeno o un resto alquílico bajo y R₁ por un resto alquílico bajo.

- 13^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque se obtienen las amidas del ácido 4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónico de la fórmula



262352

10. donde R significa un resto alquílico bajo con 1-4 átomos de carbono.

14^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1-11 y 13, caracterizado porque se obtiene el amida del ácido 1-etilo-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carbónico.

15.

15^a.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos de naftalina; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de veintinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

20.

Madrid, 11 NOV 1950

CIBA, SOCIÉTÉ ANONYME
J. GOMEZ ACED
S. P.