

PATENTE DE INVENCION

Ref: I.C.I. Case No. PH.18153.



1936

323083

*Memoria Descriptiva*

*sobre*

"Procedimiento para la fabricación de derivados de naftaleno".

=====

*Solicitante:* IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa, residente en Imperial Chemical House, Millbank, Londres, S.W.1. Inglaterra.

=====

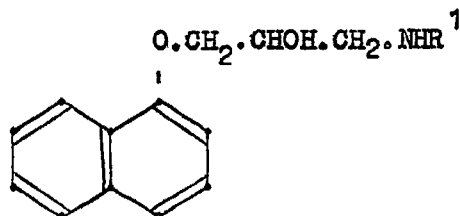
Este invento se refiere a nuevos compuestos homocíclicos y, mas especialmente, a nuevos derivados de naftaleno que poseen actividad de bloqueo  $\beta$ -adrenérgica y que son útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedades del corazón, por ejemplo la angina de

5.



pecho y las arritmias cardiacas, y en el tratamiento de la hipertensión, infartos de miocardio y feocromocitoma.

De acuerdo con este invento, se proporcionan derivados de naftaleno de la fórmula,



5. -en la que R<sup>1</sup> representa hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo o aralquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente substituido, y el núcleo naftaleno lleva por lo menos un substituyente elegido de radicales hidroxi, alcoxi y aciloxi y puede llevar opcionalmente
10. uno o mas substituyentes adicionales- los ésteres y las sales de los mismos.

- Como valor adecuado para R<sup>1</sup> pueden citarse, por ejemplo, un radical alquilo de no mas de 10 átomos de carbono, por ejemplo, el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, s-butilo, t-butilo o 1-metiloctilo, o
15. un radical alquilo de no mas de 10 átomos de carbono que lleve uno o mas radicales hidroxi o alcoxi, por ejemplo radicales alcoxi de no mas de 5 átomos de carbono, por ejemplo radicales metoxi, o que lleven uno o mas radicales ariloxi, por ejemplo radicales fenoxi. Como valores apropiados para R<sup>1</sup> cuando represente un radical aralquilo, opcionalmente substituido, pueden citarse, por ejemplo, un radical aralquilo de no mas de 15 átomos de car-
- 20.

323083 - 3 -

15



- bono, opcionalmente substituido con, por ejemplo, uno o mas radicales alcoxi, por ejemplo radicales alcoxi de no mas de 5 átomos de carbono, por ejemplo radicales metoxi, o con uno o mas átomos de halógeno por ejemplo, átomos de cloro o de bromo. Los valores específicos para  $R^1$  cuando representa un radical alquilo substituido, o un radical aralquilo, substituido o no, son, por ejemplo, los radicales 2-hidroxi-1-metiletilo, 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, 3-metoxipropilo, 1-metil-2-fenoxietilo, 1-metil-2-feniletilo, 1-metil-3-fenilpropilo, 1,1-dimetil-3-fenilpropilo, 2-(4-metoxifenil)-1-metiletilo o 3-(4-clorofenil)-1,1-dimetilpropilo. Como valor adecuado para  $R^1$  cuando representa un radical cicloalquilo, puede citarse, por ejemplo, un radical cicloalquilo de no mas de 5 átomos de carbono, por ejemplo el radical ciclopentilo.

- Como valores adecuados para los substituyentes alcoxi o aciloxi en el núcleo naftaleno, pueden citarse, por ejemplo, radicales alcoxi de no mas de 6 átomos de carbono, por ejemplo radicales metoxi o isopropoxi, y radicales aciloxi de no mas de 5 átomos de carbono, por ejemplo radicales acetoxi.

- Como substituyentes opcionales, adicionales y adecuados en el núcleo naftaleno, pueden mencionarse por ejemplo, radicales alquilo de no mas de 5 átomos de carbono, por ejemplo radicales metilo.

- Constituyen derivados específicos de naftaleno a que este invento se refiere, por ejemplo: 1-isopropilamino-3-(4-metoxi-1-naftoxi)-2-propanol, 1-(4-hidroxi-1-naftoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, 1-(6,7-dimetoxi-1-naftoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, 1-amino-3-(4-metoxi-1-naftoxi)-2-propanol, 1-(4-metoxi-1-naftoxi)-3-n-propilami



FEB. 1966

- no-2-propanol, 1-(4-metoxi-1-naftoxi)-3-t-butilamino-2-propanol, 1-(4-metoxi-1-naftoxi)-3-(1-metiloctilamino)-2-propanol, 1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletilamino)-3-(4-metoxi-1-naftoxi)-2-propanol, 1-ciclopentilamino-3-(4-metoxi-1-naftoxi)-2-propanol, 1- $\int$ 3-(4-clorofenil)-1,1-dimetilpropilamino- $\int$ 3-(4-metoxi-1-naftoxi)-2-propanol, 1-isopropilamino-3-(5-metoxi-1-naftoxi)-2-propanol, 1-isopropilamino-3-(6-metoxi-1-naftoxi)-2-propanol, 1-(6-hidroxi-1-naftoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, acetato de 2-(4-acetoxi-1-naftoxi)-1-(isopropilaminometil)etilo, 1-(4-acetoxi-3-metil-1-naftoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, 1-(4-metoxi-1-naftoxi)-3-(3-metoxipropilamino)-2-propanol, 1-(4-metoxi-1-naftoxi)-3- $\int$ 2-(4-metoxifenil)-1-metiletilamino- $\int$ 2-propanol, 1-(4-metoxi-1-naftoxi)-3-(1-metil-2-fenoxietilamino)-2-propanol y 1-isopropilamino-3-(4-isopropoxi-1-naftoxi)-2-propanol, y las sales de los mismos.

- Como ésteres adecuados de dichos derivados de naftaleno, pueden mencionarse, por ejemplo, O-ésteres derivados de ácidos de la fórmula  $R^2.COOH$ , en la que  $R^2$  representa un radical alquilo, alquenilo o arilo, opcionalmente substituido, por ejemplo un radical alquilo o alquenilo de no mas de 20 átomos de carbono o un radical arilo de no mas de 10 átomos de carbono, por ejemplo el radical metilo, pentadecilo, heptadecilo, heptadeca-8-enilo ó fenilo.

- Como sales adecuadas de los mencionados derivados de naftaleno pueden mencionarse: sales ácidas de adición, por ejemplo sales derivadas de ácidos inorgánicos, tales como, cloruros, bromuros, fosfatos o sulfatos, o sales

323083

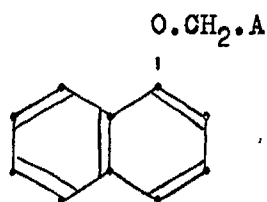
- 5 -



E. 1955

- derivadas de ácidos orgánicos, tales como oxalatos, lactatos, tartratos, acetatos, salicilatos, citratos, benzoatos, naftoatos, o-acetoxibenzoato, adipatos, maleatos o 1,1'-metilo-bis-(2-hidroxi-3-naftoatos) o sales con
5. resinas acídicas sintéticas, por ejemplo resinas poliestireno sulfonadas, tales como "Zeo-Karb" 225 ("Zeo-Karb" es una Marca Registrada). Las sales relativamente insolubles, por ejemplo los 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoatos), son útiles dado que pueden proporcionar niveles prolongados de medicamentos en la sangre.
- 10.

- De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de los derivados de naftaleno a que este invento se refiere, en los que el núcleo naftaleno lleva por lo menos un sustituyente elegido de los radicales alcoxi y aciloxi, y que comprende la interacción de un compuesto de
15. la fórmula,



- en la que A representa el grupo  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{CH} - \text{CH}_2 \end{array}$ ,  $\delta\text{-CHOH} \cdot \text{CH}_2\text{X}$ , en el que X representa un átomo de halógeno, en el que el
20. núcleo naftaleno lleva por lo menos un sustituyente elegido entre los radicales alcoxi y aciloxi, y puede llevar opcionalmente uno o más sustituyentes adicionales- con

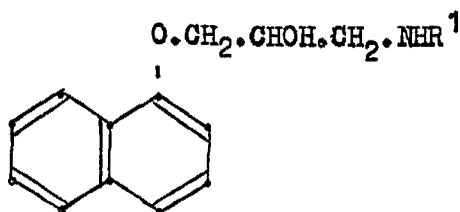


una amina de la fórmula  $R^1.NH_2$ , en la que  $R^1$  tiene el mismo significado antes indicado.

5. Como valor adecuado, para X puede citarse, por ejemplo, un átomo de cloro o de bromo. La interacción puede acelerarse convenientemente, o completarse, por la aplicación de calor.

10. Debe tenerse presente que cuando  $R^1$  representa hidrógeno, el procedimiento anterior puede llevarse a cabo convenientemente substituyendo la amina de fórmula  $R^1NH_2$  por ftalimida seguido por la eliminación del residuo de ácido ftálico, por ejemplo mediante el empleo de hidracina.

15. De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de los derivados de naftaleno a que este invento se refiera, en los que el núcleo naftaleno lleva por lo menos un radical hidroxilo, que comprende la interacción de un compuesto de la fórmula,



20. -en la que  $R^1$  tiene el significado antes indicado, y el núcleo naftaleno lleva por lo menos un substituyente alcoxi y puede llevar opcionalmente uno o más substituyentes adicionales- con un agente de dealquilación.

323083

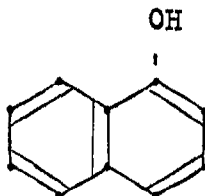
- 7 -



15 FEB. 1956

5. Como agente adecuado de dealquilación, puede mencionarse, por ejemplo, una sal de una base orgánica, por ejemplo, una sal de una base heterocíclica, por ejemplo, bromuro de piridina o cloruro de piridina, o una sal de una base aromática, por ejemplo cloruro de anilina, o una sal de una base alifática, por ejemplo los cloruros de metilamina, dimetilamina, trimetilamina o etanclamina. Como variante el agente de dealquilación puede ser una sal de una base inorgánica débil, por ejemplo cloruro amónico. La dealquilación puede llevarse a cabo a una temperatura elevada, por ejemplo una temperatura superior a  $150^{\circ}\text{C}$ , por ejemplo una temperatura comprendida entre  $150$  y  $200^{\circ}\text{C}$ .

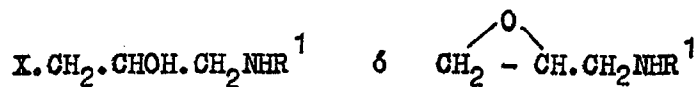
15. De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de los derivados de naftaleno a que este invento se refiere, en los que el núcleo naftaleno lleva por lo menos un sustituyente elegido de los radicales alcoxi y aciloxi, que comprende la interacción de un compuesto de la fórmula,
- 20.



-en la que el núcleo naftaleno lleva por lo menos un sustituyente elegido entre los radicales alcoxi y aciloxi, y puede llevar opcionalmente uno o mas substitu-



yentes adicionales- con un compuesto de la fórmula,



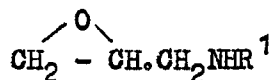
-en la que  $R^1$  y X tienen los significados anteriormente indicados-.

5. La interacción implica que un derivado de naftol y un halógeno derivado pueden separarse convenientemente en presencia de un agente captador de ácidos; como variante puede usarse como material de partida, un derivado de metal alcalino del derivado de naftol, por ejemplo el derivado de sodio o de potasio.

10. Puede suponerse que cuando se utiliza como material de partida un compuesto de la fórmula



la reacción prosigue a través del epóxido correspondiente de la fórmula,

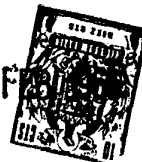


15. De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de los derivados de naftaleno a que aquel se refiere, en los que  $R^1$  representa un radical de la fórmula  $-CHR^3R^4$ , -en la que  $R^3$  representa hidrógeno o un radical alquilo opcionalmente substituido, y  $R^4$  representa un radical alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo, opcionalmente
- 20.

323083

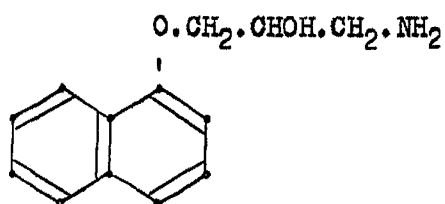
- 9 -

15 FEB 1953



substituido, o en la que  $R^3$  y  $R^4$  están unidos entre sí con el átomo de carbono adyacente para formar un radical cicloalquilo, opcionalmente substituido-, que comprende la interacción de un amino-derivado de la fórmula

5.



10.

-en la que el núcleo naftaleno lleva por lo menos un substituyente seleccionado de los radicales hidroxí, alcoxi y aciloxi y puede llevar opcionalmente uno o mas substituyentes adicionales- con un compuesto de carbonilo de la fórmula,  $R^3 \cdot CO \cdot R^4$  -en la que  $R^3$  y  $R^4$  tienen los significados antes citados- en condiciones de reducción.

15.

Constituyen condiciones de reducción adecuadas, las proporcionadas por la presencia de hidrógeno y de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo platino, en un diluyente o disolvente inertes, por ejemplo etanol, y/o, en el caso de que en dicho compuesto de carbonilo empleado como material de partida,  $R^3$  represente un radical alquilo opcionalmente substituido, o  $R^3$  y  $R^4$  estén unidos entre sí con el átomo de carbono adyacente para formar un radical cicloalquilo, opcionalmente substituido, en un exceso del compuesto de carbonilo utilizado como material de partida; o por la

20.

323083

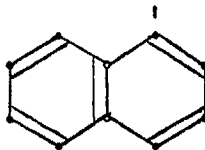
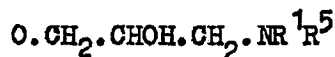
- 10 -



Feb. 1966

5. presencia de un borohidruro de metal alcalino, por ejemplo borohidruro de sodio, en un diluyente o disolvente inertes, por ejemplo metanol acuoso, y/o en un exceso del compuesto de carbonilo utilizado como material de partida. Debe tenerse además presente que los amino-derivados empleados como materiales de partida, pueden producirse in situ, por ejemplo por reducción de las correspondientes  $\alpha$ -diazocetona,  $\alpha$ -acidocetona y -alcohol, hidroximinocetona, -nitro-cetona y -alcohol, cianhidrina o cianuro de acilo.
- 10.

De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de los derivados de naftaleno de este invento, que comprende la hidrogenolisis de un compuesto de la fórmula,



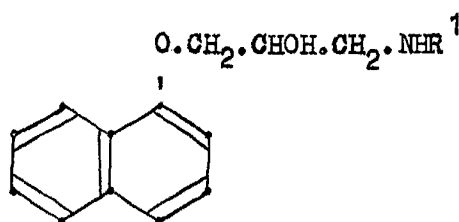
15. en la que  $R^1$  tienen el significado anterior, y  $R^5$  representa un radical hidrogenolizable, y el núcleo naftaleno lleva por lo menos un sustituyente seleccionado de los radicales hidroxilo, alcoxi y aciloxi, y puede llevar opcionalmente uno o mas sustituyentes adicionales.
20. Como valor adecuado para  $R^5$  puede citarse, por ejemplo, el radical bencilo. Dicha hidrogenolisis puede llevarse a cabo por hidrogenación catalítica, por ejemplo, hidrogenación en presencia de un catalizador de

323083 - 11 -



platino o de paladio sobre carbón, convenientemente en un diluente o disolvente inerte, por ejemplo etanol.

5. De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de los ésteres de este invento, que comprende la acilación de un derivado de naftaleno de la fórmula,



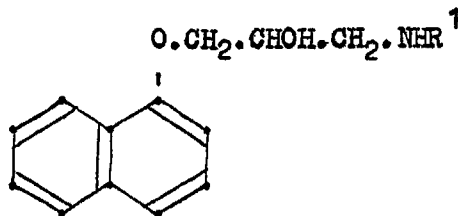
10. en la que  $R^1$  tiene el significado antes indicado, y el núcleo naftaleno lleva por lo menos un sustituyente seleccionado de los radicales hidroxilo, alcoxi y aciloxi, y puede opcionalmente llevar uno o mas sustituyentes adicionales. Como agentes adecuados de acilación, pueden mencionarse, por ejemplo, haluros de acilo o anhídridos de ácido derivados de un ácido de la fórmula  $R^2\text{.COOH}$ , en la que  $R^2$  tiene el significado antes indicado, por ejemplo anhídrido acético, cloruro de acetilo o cloruro de benzilo. La acilación puede llevarse a cabo en un diluente o disolvente, que puede ser, convenientemente, el ácido de que se deriva el haluro o anhídrido de ácido.

15. De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de derivados de oxazolidina de los derivados de naftaleno
- 20.

15 FEB



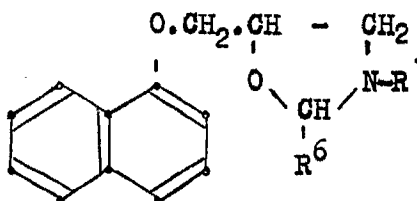
de este invento, que comprende la interacción de un derivado de naftaleno de la fórmula,



5. -en la que  $R^1$  tiene el significado antes indicado, y el núcleo de naftaleno lleva por lo menos un sustituyente elegido de los radicales hidroxí-alcoxi y aciloxi, y puede llevar opcionalmente uno o más sustituyentes adicionales- con un aldehído de la fórmula  $R^6 \cdot \text{CHO}$ , en la que  $R^6$  representa hidrógeno o un radical alquilo.

10. Como valor adecuado para  $R^6$ , cuando representa un radical alquilo, puede citarse, por ejemplo, un radical alquilo de no más de 6 átomos de carbono, por ejemplo el radical isopropilo.

15. De acuerdo con otra característica de este invento, se proporcionan derivados de oxazolidina de la fórmula,



-en la que  $R^1$  y  $R^6$  tienen los significados antes indicados, y el núcleo naftaleno lleva por lo menos un susti-

323083

- 13 -



5 Feb 1955

tuyente elegido de los radicales hidroxí, alcoxi y aciloxi, y pueda llevar opcionalmente uno o mas substituyentes adicionales- y las sales de los mismos, siempre que se preparen por el procedimiento anterior.

5. Como derivados específicos de oxazolidina, susceptibles de prepararse por el procedimiento antes indicado, puede citarse, por ejemplo la 3-isopropil-5-(4-metoxi-1-naftoximetil)-oxazolidina, y las sales de la misma.

10. Como antes se indicó, los derivados de naftaleno de este invento, tienen actividad de bloqueo  $\beta$ -adrenérgica y son por tanto útiles en el tratamiento o profilaxis de las enfermedades del corazón, y en el tratamiento de la hipertensión, infartos de miocardio y feocromocitoma y paraganglioma.

15. De acuerdo con otra característica de este invento, por tanto, se proporcionan composiciones farmacéuticas que contiene como mínimo uno de los derivados de naftaleno de este invento o un derivado de oxazolidina de los mismos, y un diluyente farmacéuticamente aceptable o soporte para ellas.

20. Las composiciones farmacéuticas de este invento, pueden presentar la forma de tabletas, cápsulas, soluciones acuosas u oleaginosas, suspensiones acuosas u oleaginosas, emulsiones, soluciones o suspensiones inyectables, acuosas u oleaginosas, o polvos dispersables.

25. Este invento se aclara, sin limitarse, por los ejemplos siguientes, en los que las partes son ponderales.

30. EJEMPLO 1 - Se calienta durante 2 horas sometida a refluj

323083

- 14 -



- jo, una mezcla de 10 partes de 1,2-epoxi-3-(4-metoxi-1-naftoxi)propano y 20 partes de isopropilamina. La mezcla se evapora luego a sequedad a presión reducida, y el residuo se sacude con 50 partes de ácido clorhídrico 2N y
5. 50 partes de éter. La mezcla se separa; la fase acuosa, se alcaliniza con solución 2N de hidróxido sódico, y la mezcla se extrae con 50 partes de éter. El extracto etéreo se seca con sulfato magnésico anhidro, y se filtra. El filtrado se acidifica con ácido clorhídrico etéreo.
10. La mezcla se filtra a continuación y el residuo sólido se lava con éter y se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y etanol. Así se obtiene cloruro de 1-isopropilamino-3-(4-metoxi-1-naftoxi)-2-propanol, punto de fusión 168-170°C.
15. El 1,2-epoxi-3-(4-metoxi-1-naftoxi)propano utilizado como material de partida, puede obtenerse como sigue:
- Durante 18 horas se agita a la temperatura ambiente, bajo una corriente de nitrógeno, una mezcla de 22,8
20. partes de 4-metoxi-1-naftol, 6,6 partes de hidróxido sódico, 200 partes de agua, 50 partes de etanol y 15,6 partes de epiclorhidrina. La mezcla se extrae 2 veces, con 150 partes de cloroformo cada una. Los extractos clorofórmicos combinados se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se filtran. El filtrado se evapora a sequedad a
25. presión reducida, y el residuo se cristaliza en metanol. Así se obtienen 1,2-epoxi-3-(4-metoxi-1-naftoxi)propano, punto de fusión 80-81°C.
- EJEMPLO 2 - Durante 9 horas se calienta a 160-170°C,
30. ===== bajo nitrógeno, una mezcla de 1,5 partes de

323083 - 15 -

15



5. cloruro de 1-isopropilamino-3-(4-metoxi-1-naftoxi)-2-propanol y 3 partes de cloruro de piridina. El producto se enfría y luego se disuelve en 15 partes de agua. La solución resultante se neutraliza con bicarbonato sódico, y luego se agita durante 30 minutos con 15 partes de acetato de etilo. La mezcla se filtra y el residuo sólido se disuelve en una mezcla de acetato de etilo y etanol. La solución resultante se acidifica con ácido clorhídrico etéreo y luego se filtra. El residuo sólido
10. se cristaliza en isopropanol y se obtiene cloruro de 1-(4-hidroxi-1-naftoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, punto de fusión 176-178°C.

- EJEMPLO 3 - Durante 10 horas se calienta a 100°C en una vasija cerrada, una mezcla de 1,2 partes de
15. 1-cloro-3-(6,7-dimetoxi-1-naftoxi)-2-propanol, 10 partes de etanol y 12 partes de isopropilamina. El etanol y el exceso de isopropilamina se eliminan por evaporación a presión reducida, y el aceite residual se disuelve en
20. 50 partes de solución de ácido clorhídrico 2N. La solución acídica se extrae tres veces, con 20 partes de éter cada una, y los extractos etéreos se desechan. La fase acuosa se alcaliniza con solución 2N de hidróxido sódico y la mezcla se extrae tres veces, con 30 partes de éter
25. cada una. Los extractos etéreos se combinan, se lavan con agua, se secan con sulfato magnésico anhidro y el éter se elimina por destilación. El sólido residual se cristaliza en ciclohexano. Así se obtiene 1-(6,7-dimetoxi-1-naftoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, punto de fusión 108-110°C.

30. El 1-cloro-3-(6,7-dimetoxi-1-naftoxi)-2-propanol,



usado como material de partida, puede obtenerse como sigue:

5. Durante 6 horas se calienta a  $95^{\circ}\text{C}$  una mezcla de 1,05 partes de 6,7-dimetoxi-1-naftol, 6,5 partes de epíclorhidrina y 0,01 parte de piperidina. El exceso de epíclorhidrina se elimina por destilación a presión reducida, y el residuo se disuelve en 30 partes de cloroformo. La solución cloroformica se lava una vez con 20 partes de ácido clorhídrico concentrado, dos veces con 20 partes de agua, se seca con sulfato magnésico anhidro y el cloroformo se retira por destilación a presión reducida. Así se obtiene 1-cloro-3-(6,7-dimetoxinaftoxi)-2-propanol, en forma de aceite amarillo pálido.

10. EJEMPLO 4 - Se sacude con hidrógeno, a la presión atmosférica y a la temperatura ambiente, hasta que cesa la captación hidrógeno, una mezcla de cloruro de 0,4 parte de 1-(N-bencil-N-isopropilamino)-3-(4-metoxi-1-naftoxi)-2-propanol, 50 partes de etanol y 1,0 parte de catalizador al 5% de paladio-sobre-carbón de madera. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y etanol. Así se obtiene cloruro de 1-isopropilamino-3-(4-metoxi-1-naftoxi)-2-propanol, punto de fusión  $168-170^{\circ}\text{C}$ .

15. El cloruro de 1-(N-bencil-N-isopropilamino)-3-(4-metoxi-1-naftoxi)-2-propanol, usado como material de partida, puede obtenerse como sigue:

20. Durante 10 horas se calienta a  $100^{\circ}\text{C}$  una mezcla de 1,15 partes de 1,2-epoxi-3-(4-metoxi-1-naftoxi)propano y 0,75 partes de N-bencil-N-isopropilamina. La mezcla

30.

323083

- 17 -



5 FEB. 1966

5. se disuelve a continuación en una mezcla de 10 partes de acetato de etilo y 10 partes de éter, y la solución así obtenida se acidifica con ácido clorhídrico etéreo. La mezcla se filtra a continuación y el residuo sólido se lava con éter y se cristaliza en isopropanol. Así se obtiene cloruro de 1-(N-bencil-N-isopropilamino)-3-(4-metoxi-1-naftoxi)-2-propanol, punto de fusión 158-159°C.
- EJEMPLO 5 - Se sacude con hidrógeno a la presión atmosférica y a la temperatura ambiente, hasta que cesa la captación de hidrógeno, una mezcla de 0,087 parte de 1-amino-3-(4-metoxi-1-naftoxi)-2-propanol, 10 partes de acetona y 0,05 parte de óxido de platino. La mezcla se filtra, y el filtrado se evapora a sequedad, a presión reducida. El residuo se disuelve en 10 partes de acetato de etilo, y la solución así obtenida se acidifica con ácido clorhídrico etéreo. La mezcla se filtra a continuación y el residuo sólido se lava con éter y se cristaliza en una mezcla de etanol y acetato de etilo. Así se obtiene cloruro de 1-isopropilamino-3-(4-metoxi-1-naftoxi)-2-propanol, punto de fusión 168-170°C.
10. El 1-amino-3-(4-metoxi-1-naftoxi)-2-propanol usado, como material de partida, puede obtenerse como se describe en el Ejemplo 6.
- EJEMPLO 6 - Se calienta a 180°C, dejando que el etanol destile, una mezcla de 2,3 partes de 1,2-epoxi-3-(4-metoxi-1-naftoxi)propano, 1,5 partes de ftalimida y 5 partes de etanol. La mezcla se calienta a 180°C durante 2 horas, se enfría y el residuo se cristaliza en etanol. Así se obtiene 1-ftalimido-3-(4-metoxi-1-naftoxi)-2-propanol, punto de fusión 152-154°C. Se
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- calienta a reflujo durante 3 horas, una mezcla de 0,75 parte de este último compuesto, 1,0 parte de hidrato de hidracina al 100% y 10 partes de etanol. La mezcla se evapora a sequedad, a presión reducida, y el residuo
5. sólido se agita con 50 partes de solución de hidróxido sódico N. El filtrado se gasifica con solución de hidróxido sódico 11N, y la mezcla se extrae con 50 partes de acetato de etilo caliente. El extracto en acetato de etilo, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, y la mezcla se filtra. El filtrado se acidifica con ácido <sup>clorhídrico</sup> etéreo, y se filtra. El residuo sólido se lava con éter y se cristaliza en etanol. Así se obtiene cloruro de 1-amino-3-(4-metoxi-1-naftoxi)-2-propanol, punto de fusión 272°C después de reblandecerse a 258-260°C.
- 10.
15. EJEMPLO 7 - Se calienta a reflujo durante 2 horas, una mezcla de 1,15 partes de 1,2-epoxi-3-(4-metoxi-1-naftoxi)propano y 10 partes de n-propil-amina. La mezcla se evapora a continuación a sequedad, a presión reducida, y el residuo se cristaliza en 25 partes de ácido clorhídrico N. Así se obtiene cloruro de 1-(4-metoxi-1-naftoxi)-3-n-propilamino-2-propanol, punto de fusión 151-153°C.
- 20.
25. EJEMPLO 8 - Se calienta a reflujo durante 2 horas, una mezcla de 1,15 partes de 1,2-epoxi-3-(4-metoxi-1-naftoxi)propano y 10 partes de t-butilamina. La mezcla se evapora luego a sequedad a presión reducida, y el residuo se disuelve en 5 partes de acetato de etilo y se acidifica con ácido oxálico etéreo. La mezcla se filtra, y el residuo sólido se lava con éter y se
30. cristaliza en etanol. Así se obtiene oxalato ácido de

323083

- 19 -



FEB 1966

1-(4-metoxi-1-naftoxi)-3-t-butilamino-2-propanol, punto de fusión 193-194°C.

EJEMPLO 9 - Durante 10 horas se calienta a 100°C, en un recipiente cerrado, una mezcla de 0,9

5. parte de 4-metoxi-1-naftol, 1,0 parte de cloruro de 3-cloro-1-t-butilamino-2-propanol, 0,6 parte de hidróxido sódico y 20 partes de etanol. La mezcla se evapora luego a sequedad a presión reducida, y el residuo se sacude junto con 25 partes de agua y 25 partes de éter. El
10. extracto etéreo se seca sobre sulfato magnésico anhidro, y se filtra. El filtrado se acidifica con ácido oxálico etéreo y se filtra. El residuo sólido se lava con éter y se cristaliza en etanol. Así se obtiene oxalato ácido de 1-(4-metoxi-1-naftoxi)-3-t-butilamino-2-propanol,
15. punto de fusión 193-194°C.

EJEMPLO 10 - Durante 10 horas se calienta a 100°C, una mezcla de 1,15 partes de 1,2-epoxi-3-(4-metoxi-1-naftoxi)propano, 10 partes de n-propanol y 0,74 parte de 1-metil-octilamina. La mezcla se evapora luego

20. a sequedad a presión reducida, y el residuo se disuelve en 10 partes de acetato de etilo y se acidifica con ácido clorhídrico etéreo. La mezcla se diluye con 10 partes de éter, se enfría y se filtra. El residuo sólido se lava con éter y se cristaliza en una mezcla de acetato de

25. etilo y etanol. Así se obtiene cloruro de 1-(4-metoxi-1-naftoxi)-3-(1-metiloctilamino)-2-propanol, punto de fusión 137-139°C.

- EJEMPLO 11 - Durante 2 horas se calienta a 100°C una
30. mezcla de 1,15 partes de 1,2-epoxi-3-(4-metoxi-1-naftoxi)propano y 0,45 parte de 2-amino-2-metil-



- propanol. La mezcla se evapora luego a sequedad a presión reducida, y el residuo se agita junto con 25 partes de ácido clorhídrico 2N y 25 partes de éter. La mezcla se separa, la fase acuosa se alcaliniza con solución de hidróxido sódico 11N, y la mezcla se extrae con 50 partes de acetato de etilo. El extracto en acetato de etilo, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. El filtrado se evapora a sequedad a presión reducida, y el residuo se cristaliza en ciclohexano. Así se obtiene 1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletilamino)-3-(4-metoxi-1-naftoxi)-2-propanol, punto de fusión 96-98°C.

5. EJEMPLO 12 - Durante 2 horas se calienta a 100°C una mezcla de 1,15 partes de 1,2-epoxi-3-(4-metoxi-1-naftoxi)propano, 10 partes de n-propanol y 0,425 partes de ciclopentilamina. La mezcla se evapora a sequedad a presión reducida, y el residuo se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C). Así se obtiene 1-ciclopentilamino-3-(4-metoxi-1-naftoxi)-2-propanol, punto de fusión 94-96°C.

15. EJEMPLO 13 - Durante 2 horas se calienta a 100°C, una mezcla de 1,15 partes de 1,2-epoxi-3-(4-metoxi-1-naftoxi)propano, 10 partes de n-propanol y 0,97 parte de 3-(4-clorofenil)-1,1-dimetilpropilamina. La mezcla se evapora a sequedad a presión reducida, y el residuo se agita con 25 partes de ácido clorhídrico 2N. La solución en ácido clorhídrico, se separa por decantación y el residuo se sacude junto con una mezcla de 25 partes de solución 2N de hidróxido sódico y 25 partes de acetato de etilo. La mezcla se separa, y el extracto

323083 - 21 -

15 FEB



5. en acetato de etilo se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. El filtrado se acidifica con ácido clorhídrico etéreo, y se filtra. El residuo sólido se lava con agua y se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y etanol. Así se obtiene 1-(3-(4-clorofenil)-1,1-dimetilpropilamino)-3-(4-metoxi-1-naftoxi)-2-propanol, punto de fusión 155-157°C.
- EJEMPLO 14 - Durante 18 horas se calienta bajo reflujo, una mezcla de 1,05 parte de 1-isopropilamino-3-(4-metoxi-1-naftoxi)-2-propanol, 60 partes de etanol y 3 partes de una solución acuosa de formalina al 40%. La mezcla se evapora a continuación a sequedad a presión reducida, y el residuo se agita con 25 partes de éter, y se filtra. El filtrado se seca sobre sulfato magnésico anhidro, y el filtrado se acidifica. La mezcla se filtra, y el residuo sólido se lava con éter y se cristaliza en isopropanol. Así se obtiene cloruro de 3-isopropil-5-(4-metoxi-1-naftoximetil)-oxazolidina, punto de fusión 165-166°C.
10. EJEMPLO 15 - Se repite el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizan 2 partes de 1,2-epoxi-3-(5-metoxi-1-naftoxi)propano, como material de partida, en lugar de las 10 partes de 1,2-epoxi-3-(4-metoxi-1-naftoxi)-propano. Así se obtiene cloruro de 1-isopropilamino-3-(5-metoxi-1-naftoxi)-2-propanol, punto de fusión 184-186°C.
15. El 1,2-epoxi-3-(5-metoxi-1-naftoxi)propano usado como material de partida, puede obtenerse como se describe en la segunda parte del Ejemplo 1, empleando 5-metoxi-1-naftol, en lugar del 4-metoxi-1-naftol. El produc
- 20.
- 25.
- 30.

323083-22 -



to así obtenido consiste en 1,2-epoxi-3-(5-metoxi-1-naftoxi)propano.

EJEMPLO 16 - Se disuelven 2,8 partes de 1-cloro-3-(6-metoxi-1-naftoxi)-2-propanol en 8 partes

5. de isopropilamina, y la mezcla se calienta durante 8 horas a 110°C en un recipiente cerrado. El exceso de isopropilamina se evapora a presión reducida, y el resto se disuelve en 50 partes de solución 2N de ácido clorhídrico. La solución acídica se lava 2 veces, con 20 partes de éter cada una, y los lavados etéreos se desechan. La solución acuosa acídica se basifica con solución 5N de hidróxido sódico, y se extrae 3 veces con 30 partes de cloroformo cada una. Los extractos clorofórmicos combinados se lavan con 30 partes de agua, se secan y se evaporan. El residuo se disuelve en 20 partes de éter seco, y la solución se acidifica con cloruro de hidrógeno etéreo. El exceso de éter se decanta del producto sólido, que se tritura con acetona y se cristaliza en isopropanol. Así se obtiene cloruro de 1-isopropilamino-3-(6-metoxi-1-naftoxi)-2-propanol, punto de fusión 168-169°C.
- 10.
- 15.
- 20.

El 1-cloro-3-(6-metoxi-1-naftoxi)-2-propanol, usado como material de partida, puede obtenerse como sigue:

25. Durante 18 horas se calienta a 95-100°C una mezcla de 2,5 partes de 6-metoxi-1-naftol, 9,6 partes de epiclorhidrina y 0,01 parte de piperidina. El exceso de epiclorhidrina se evapora a presión reducida, y el residuo se disuelve en 50 partes de cloroformo. La solución clorofórmica, se lava sucesivamente con 20 partes de cada uno de los productos siguientes: solución 2N de hidróxido sódico, agua, ácido clorhídrico concentrado, agua,
- 30.

323083

- 23 -



FEB 1968

solución de bicarbonato sódico y agua, y luego se seca sobre sulfato magnésico anhidro. La solución seca se evapora a continuación para dejar 1-cloro-3-(6-metoxi-1-naftoxi)-2-propanol, en forma de aceite.

5. EJEMPLO 17 - Durante 6 horas se calienta a 160-170°C, en una corriente de nitrógeno, una mezcla de 0,3 parte de cloruro de 1-isopropilamino-3-(6-metoxi-1-naftoxi)-2-propanol y 0,9 parte de cloruro de piridina. La mezcla se enfría y se disuelve en 10 partes de agua.
10. El pH de la solución se ajusta a 7 con bicarbonato sódico, y la solución se lava a continuación 3 veces, cada una de ellas con 10 partes de éter de petróleo (punto de ebullición 40-60°C). La solución acuosa se evapora a continuación y el residuo se tritura con n-butanol y se filtra. El filtrado se evapora y el residuo se cristaliza en metanol. Así se obtiene 1-(6-hidroxi-1-naftoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, punto de fusión 178-180°C.
15. EJEMPLO 18 - Durante 2 horas se calienta a reflujo una mezcla de 0,2 parte de cloruro de 1-(4-hidroxi-1-naftoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, 4 partes de cloruro de acetilo, y 5 partes de ácido acético. La mezcla se evapora a continuación a sequedad a presión reducida. El residuo se disuelve en 5 partes de acetato de etilo y se agregan a la solución, 15 partes de éter.
20. La mezcla se filtra, y el residuo sólido se lava con éter y se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo e isopropanol. Así se obtiene cloruro de acetato de 2-(4-acetoxi-1-naftoxi)-1-(isopropilaminometil)etilo, punto de fusión 172-174°C.
25. EJEMPLO 19 - Durante 10 horas se calienta a 100°C, en
- 30.



5. un recipiente cerrado, una mezcla de 2 partes de 1-(4-acetoxi-3-metil-1-naftoxi)-3-cloro-2-propanol y 10 partes de isopropilamina. La mezcla se disuelve en 10 partes de ácido clorhídrico N frío y el pH de la solución se ajusta a 7 con bicarbonato sódico. La mezcla se extrae con 25 partes de acetato de etilo, y el extracto en acetato de etilo se evapora a sequedad, a presión reducida. El residuo se disuelve en 10 partes de ácido clorhídrico N frío, y se filtra. El pH del filtrado, se
10. ajusta a 7 con bicarbonato sódico, y la mezcla se extrae con 25 partes de acetato de etilo. El extracto en acetato de etilo, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. El filtrado se acidifica con ácido clorhídrico estéreo y se filtra, y el residuo sólido se lava con
15. éter y se cristaliza en una mezcla de éter e isopropanol. Así se obtiene cloruro de 1-(4-acetoxi-3-metil-1-naftoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, punto de fusión 174-176°C.

20. El 1-(4-acetoxi-3-metil-1-naftoxi)-3-cloro-2-propanol, utilizado como material de partida, puede obtenerse como sigue:

25. Durante 20 horas se mantiene a la temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 7,6 partes de 1,4-diacetoxi-2-metilnaftaleno, 45 partes de metanol y 2,2 partes de hidróxido amónico (densidad 0,88 g/cc). La mezcla se vierte en 200 partes de agua y luego se extrae con 50 partes de cloroformo. El extracto cloroformico, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, y se filtra, y el filtrado se evapora a sequedad, a presión reducida.
30. El residuo se cristaliza en 20 partes de tetracloruro de

323083 - 25 -



1966

5. carbono, y así se obtiene 4-acetoxi-2-metil-1-naftol, punto de fusión 106°C. Durante 6 horas se calienta a 90°C una mezcla de 2,1 partes del último compuesto, 4 partes de epiclorhidrina y 0,1 parte de piperidina. La mezcla se evapora a sequedad a presión reducida para
- dejar 1-(4-acetoxi-3-metil-1-naftoxi)-3-cloro-2-propanol.
- EJEMPLO 20 - Durante 3 horas se calienta a 100°C una mezcla de 1,15 partes de 1,2-epoxi-3-(4-metoxi-1-naftoxi)propano y 0,45 parte de 3-metoxipropilamina. La mezcla se enfría y se disuelve en una mezcla caliente de 5 partes de acetato de etilo y 15 partes de éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C). La mezcla se enfría y se filtra. El residuo sólido se
10. lava con éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C) y se cristaliza en una mezcla de éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C) y acetato de etilo. Así se obtiene 1-(4-metoxi-1-naftoxi)-3-(3-metoxipropilamino)-2-propanol, punto de fusión 88-90°C.
15. EJEMPLO 21 - Durante 3 horas se calienta a 100°C, una mezcla de 1,15 partes de 1,2-epoxi-3-(4-metoxi-1-naftoxi)propano y 0,82 parte de 2-(4-metoxifenil)-1-metiletilamina. La mezcla se enfría y se agita junto con 25 partes de ácido clorhídrico 2N, y 25 partes de éter. La mezcla se filtra y el residuo sólido se
20. lava con éter y se cristaliza en una mezcla de etanol y acetato de etilo. Así se obtiene cloruro de 1-(4-metoxi-1-naftoxi)-3-(2-(4-metoxifenil)-1-metiletilamino)-2-propanol, punto de fusión 179-180°C.
25. EJEMPLO 22 - Durante 3 horas se calienta a 100°C una
- 30.



- mezcla de 1,15 partes de 1,2-epoxi-3-(4-metoxi-1-naftoxi)propano y 0,725 parte de 1-metil-2-fenoxietilamina. La mezcla se enfría y se calienta junto con una mezcla de 25 partes de ácido clorhídrico N y 25 partes de éter. Se forman tres fases. La inferior se separa y se agita junto con 25 partes de solución 2N de hidróxido sódico, y 25 partes de acetato de etilo, las fases se separan, y el extracto en acetato de etilo, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, y la mezcla se filtra. El filtrado se añade a una solución de 0,6 parte de ácido oxálico en 15 partes de acetato de etilo. La mezcla se filtra, y el residuo sólido se lava con acetato de etilo y se cristaliza en metanol. Así se obtiene oxalato semi-hidratado de 1-(4-metoxi-1-naftoxi)-3-(1-metil-2-fenoxietilamino)-2-propanol, punto de fusión 202-203°C.

- EJEMPLO 23 - Se calienta a reflujo durante 2 horas, una mezcla de 1,2 partes de 1,2-epoxi-3-(4-isopropoxi-1-naftoxi)propano y 10 partes de isopropilamina. La mezcla se evapora a sequedad, a presión reducida, y el residuo se agita junto con una mezcla de 25 partes de ácido clorhídrico N y 25 partes de éter. La fase ácida se separa y se agita junto con una mezcla de 25 partes de solución 2N de hidróxido sódico y 50 partes de acetato de etilo. Las fases se separan, y la fase en acetato de etilo se seca sobre sulfato magnésico anhidro y la mezcla se filtra. El filtrado se acidifica con ácido clorhídrico etéreo, y se filtra, y el residuo sólido se lava con éter y se cristaliza en acetato de etilo. Así se obtiene cloruro de 1-iso-

323083 - 27 -



propilamino-3-(4-isopropoxi-1-naftoxi)-2-propanol, punto de fusión 164-165 °C.

El 1,2-epoxi-3-(4-isopropoxi-1-naftoxi)-propano, utilizado como material de partida puede obtenerse del modo siguiente:

5.

Durante 2 horas se calienta sometida a reflujo en una corriente de nitrógeno, una mezcla de 0,9 parte de 4-isopropoxi-1-naftol, 0,2 parte de hidróxido sódico, 2 partes de agua, 10 partes de metanol y 0,5 parte de epiclorhidrina. La mezcla se evapora a sequedad a presión reducida. El producto así obtenido está constituido por 1,2-epoxi-3-(4-isopropoxi-1-naftoxi)propano.

10.

EJEMPLO 24 - Se hacen pasar a través de tamices de 20 mallas, 10 partes de cloruro de 1-(4-hi-

15.

droxi-1-naftoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, y 80,7 partes de manitol. Los polvos tamizados se combinan y granulan con 1,45 partes de gelatina, y se secan los gránulos. Luego se añaden 0,95 parte de ácido esteárico, 0,95 parte de estearato magnésico y 0,95 partes de carmina, y los gránulos resultantes se comprimen en forma de tabletas.

20.

EJEMPLO 25 - Se repite el procedimiento descrito en el Ejemplo 24, excepto que se utilizan las proporciones siguientes de ingredientes:

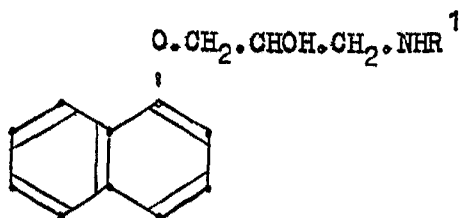
25.

Cloruro de 1-(4-hidroxi-1-naftoxi)-3-isopropilamino-2-propanol	40	partes
Manitol	149	"
Carmina	2	"
Gelatina	3	"
Acido esteárico	2	"
30. Estearato magnésico	4	"

NOTA

5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Inglaterra con fecha 3 de marzo de 1965 nº 9092/65; acogiéndose por
10. lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre:
15. "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS DE NAFTALENO"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- "Procedimiento para la fabricación de derivados de naftaleno", de la fórmula



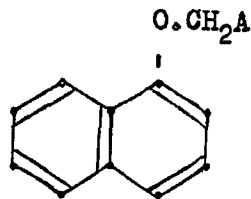
20. -en la que R<sup>1</sup> representa hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo o aralquilo, cada uno de los cuales puede opcionalmente estar substituido, y en la que el núcleo naftaleno lleva por lo menos un substituyente elegido de los radicales hidroxilo, alcoxi y aciloxi y

323083 - 29 -



puede opcionalmente llevar uno o más sustituyentes adicionales- y los ésteres de los mismos y las sales de los mismos, y las oxazolidinas preparadas de los mismos, caracterizado porque:

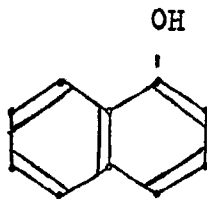
5. (a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula,



-en la que A representa el grupo  $\begin{matrix} \diagup & \text{O} & \diagdown \\ & \text{---} & \\ & \text{CH} & \text{---} & \text{CH}_2 & \text{---} & \text{---} & \text{CHOH} & \text{---} & \text{CH}_2 & \text{---} & \text{X} \end{matrix}$ ; X representa un átomo halógeno en la que el núcleo naftaleno lleva por lo menos un sustituyente elegido de los radicales alcoxi y aciloxi, y puede llevar opcionalmente uno o más sustituyentes adicionales- con una amina de la fórmula  $R^1.NH_2$ , en la que  $R^1$  tiene el significado antes indicado; o

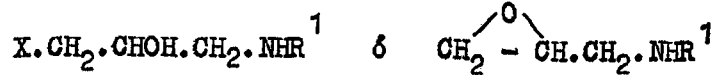
10.

- (b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula,



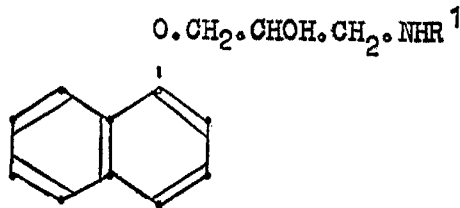
-en la que el núcleo naftaleno está substituido como se indica en (a) anterior, con un compuesto de la fórmula,

15.



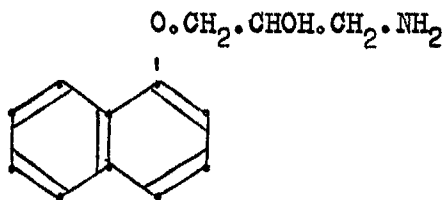
en la que  $R^1$  y X tienen los significados antes indicados; o

(c) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula,



5. -en la que  $R^1$  tiene el significado antes indicado, y en la que el núcleo naftaleno lleva por lo menos un sustituyente alcoxi y puede opcionalmente llevar uno o más sustituyentes adicionales- con un agente desalquilizante; o

10. (d) se hace reaccionar un derivado amino de la fórmula,



15. - en la que el núcleo naftaleno lleva por lo menos un sustituyente seleccionado de radicales hidroxilo, alcoxi y aciloxi, y puede opcionalmente llevar uno o más sustituyentes adicionales- con un compuesto de carbonilo de la fórmula  $R^3.CO.R^4$ , en la que  $R^3$  representa hidrógeno o un radical alquilo, opcionalmente sustitui

323083 - 31 -

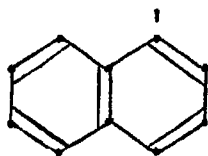


do y  $R^4$  representa un radical alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo, opcionalmente sustituido, o en la que  $R^3$  y  $R^4$  se unen junto con el átomo de carbono adyacente para formar un radical cicloalquilo, opcionalmente sustituido, a condición de que el radical

5.

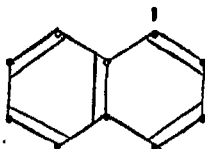
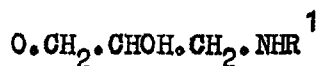
$-CHR^3R^4$  tenga el mismo significado antes definido para  $R^1$ , en condiciones reducidas; o

(e) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula,



10. -en la que  $R^1$  tienen el significado anterior,  $R^5$  representa un radical hidrogenolizable, y el núcleo naftaleno no se halla sustituido como se indica en (d) anterior con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación; o

(f) se acila un compuesto de la fórmula,



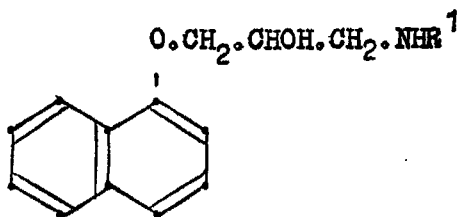
15.

-en la que  $R^1$  tiene el significado antes indicado, y el núcleo naftaleno está sustituido como se indica en



(d) anterior- con un agente de acilación derivado de un ácido de la fórmula,  $R^2.COOH$ , en la que  $R^2$  representa un radical alquilo, alquénilo o arilo, opcionalmente substituido; o

5. (g) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula,



-en la que  $R^1$  tiene el significado antes indicado, y el núcleo naftaleno se halla substituido como se indicó en (d) anterior- con un aldehído de la fórmula  $R^6.CHO$ , en la que  $R^6$  representa hidrógeno o un radical alquilo, después de lo cual, si se desea, el producto se convierte en una sal por reacción con un ácido.

10.

2ª.- Procedimiento para la fabricación de composiciones farmacéuticas, caracterizado porque un derivado de naftaleno de la fórmula I indicada en la reivindicación 1, -en la que  $R^1$  tiene el significado indicado en dicha reivindicación, y el núcleo naftaleno está substituido como se indica en la misma reivindicación-, se mezcla con un diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable.

15.

3ª.- Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque X representa un átomo de cloro o de bromo.

20.

323083

- 33 -



- 4ª.- Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque el agente desalquilizante es una sal de una base orgánica.
5. 5ª.- Procedimiento según reivindicación 4, caracterizado porque la sal de una base orgánica es el cloruro de piridina.
- 6ª.- Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque las condiciones de reducción se proporcionan por la presión de hidrógeno y de un catalizador de hidrogenación, o la presencia de un boro-hidruro de metal alcalino.
10. 7ª.- Procedimiento según reivindicación 1 ó 6, caracterizado porque el catalizador de hidrogenación es un catalizador de platino o paladio-sobre-carbón.
15. 8ª.- Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque el agente de acilación es un haluro de acilo, o anhídrido de ácido derivado de un ácido de la fórmula,  $R^2.COOH$ , en la que  $R^2$  tiene el significado indicado en la reivindicación 1.
20. 9ª.- "Procedimiento para la fabricación de derivados de naftaleno", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
- Esta Memoria consta de 33 hojas escritas a máquina por una sola cara.

25.

Madrid 15 FEB. 1966

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

J. GÓMEZ ACEDO Y MODEI  
p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz