

33860

P.- 33.583

PHN 1260



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

e n

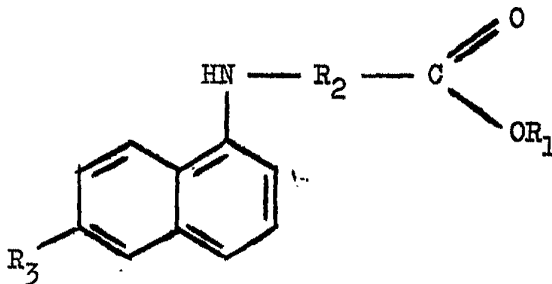
E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de N.V. PHILIPS' GLOEILAMPENFABRIEKEN, entidad holandesa, establecida en Emmasingel 29, Eindhoven, Holanda, por:

"UN METODO PARA FABRICAR ACIDOS NAFTIL AMINO ALCOHIL CARBOXILICOS Y ESTERES DE ACIDOS NAFTIL AMINO ALCOHIL CARBOXILICOS"

Este invento se refiere a nuevos ácidos naftil-amino-alcohol-carboxilicos y a esteres naftil-amino-carboxilicos de la fórmula general I:





5 en la que  $R_1$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de metal, por ejemplo un átomo de sodio o un átomo de potasio o un grupo alcohilo,  $R_2$  es un grupo alcohileno, sustituido o no con alcohilo, que tiene en total de 3 a 7 átomos de carbono, con la excepción de un grupo metileno sustituido, y  $R_3$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halogeno, por ejemplo un átomo de cloro o un átomo de bromo, un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, y a sales de dichos compuestos formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables.

10 Los compuestos especificados han resultado tener una interesante acción depresora del sistema central, y más particularmente una fuerte acción sedante. Por esto los compuestos son muy apropiados para ser utilizados como ataraxicos o tranquilizantes. Después de que las sustancias han sido puestas en una forma apropiada de administración, pueden ser utilizadas para tratar satisfactoriamente fenómenos psiconeuroticos leves.

20 La dosis y la frecuencia con la que los compuestos han de ser administrados dependen grandemente de la clase y de la gravedad de los desórdenes que se desea tratar. La dosis para las personas adultas estará generalmente entre 5 mg y 1000 mg por día, y como regla entre 50 mg y 250 mg. Estas cantidades pueden ser administradas de una sola vez o divididas, por ejemplo, en 4 ó 5 porciones. El médico no tendrá usualmente dificultad para prescribir la frecuencia, la dosificación y la forma de administración apropiadas para un determinado paciente.

30 Después de la administración de dichos compuestos, será posible generalmente encontrar bastante

pronto una disminución en el miedo, en la excitación, en la agresividad y en el desasosiego motor.

5 La acción farmacológica de los compuestos se encontró entre otros en ensayos en que se determinó en ratones el efecto activador de los compuestos sobre el efecto depresor del hexobarbital. Una cierta cantidad del compuesto de ensayo fue administrada a los animales por vía intraperitoneal o por vía oral, 60 minutos antes de una dosis de hexobarbital (30 mg/kg) que era muy poco menor  
10 que la narcótica y que fué administrada intravenosamente. Durante estos ensayos se examinó la dosis que era suficiente para dormir a la mitad del número de animales de ensayo.

15 Los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser puestos en una forma apropiada para la administración al paciente por técnicas empleadas usualmente en farmacia. Como tales se pueden mencionar tabletas, píldoras, tabletas recubiertas, supositorios, líquidos para inyección, polvos y cápsulas. Si se desea, estas preparacio  
20 nes pueden contener también otras sustancias terapéuticamente activas.

Por esto el presente invento se refiere también a preparaciones farmacéuticas que están caracterizadas por contener materiales de vehículo sólidos o líquidos además de un compuesto de la fórmula I o de una sal  
25 del mismo con un ácido farmacéuticamente aceptable.

Además, el invento se refiere a un método para fabricar preparaciones farmacéuticas, que está caracte  
30 rizado porque un compuesto de fórmula I o una sal del mismo con un ácido farmacéuticamente aceptable es mezclado



con, o disuelto en materiales de vehículo sólidos o líquidos.

5 Como ejemplos de compuestos de acuerdo con el invento que se pueden elaborar de dicha manera para formar preparaciones farmacéuticas, se pueden mencionar las otras sustancias siguientes: ácido N-(6-metoxi-alfa-naftil)-3-metil-3-aminopropionico, ester etílico del ácido N-(6-metoxi-alfa-naftil)-3-metil-3-aminopropionico, ácido N-(6-cloro-alfa-naftil)-3-metil-3-aminopropionico, ácido  
10 N-(6-alfa-naftil)-2,2-dimetil-3-aminopropionico.

Los materiales de vehículo sólidos utilizados pueden ser, por ejemplo, almidón, polvo de talco, lactosa, geletina, carboximetil celulosa de sodio, estearato de magnesio y/o mezclas de los mismos, y los materiales de  
15 vehículo líquidos utilizados pueden ser agua hecha isotónica con la sangre, con ayuda de sal, o pueden ser agua mezclada con un polialcohol, por ejemplo glicerina.

Las sales utilizadas pueden ser, por ejemplo, las formadas con ácido clorhidrido, ácido bromhidrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido tartarico, ácido  
20 citrico o ácido acético.

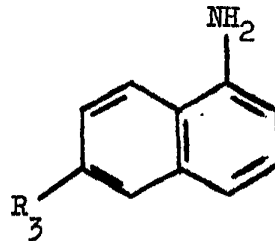
Los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser fabricados por métodos de por sí conocidos.

25 Por esto, el invento incluye también un método de fabricar ácidos naftil amino alcohol carboxilicos y esterres de ácidos naftil amino alcohol carboxilicos, que está caracterizado porque los compuestos de fórmula I y las sales de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables son fabricados por métodos conocidos para la  
30 fabricación de este tipo de compuestos, y por métodos aná

logos a estos.

Los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser fabricados, por ejemplo, haciendo reaccionar una naftil amina de fórmula II

5

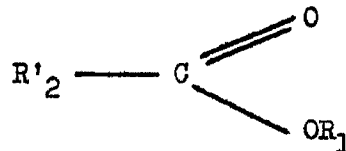


II

10

en la que  $R_3$  tiene la misma significación que en la fórmula I, con un compuesto de fórmula III

15



III

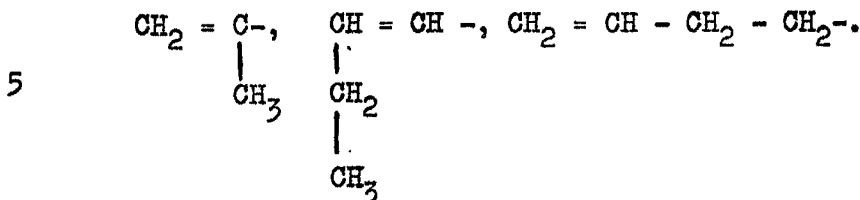
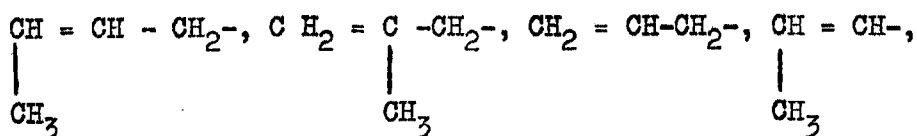
20

en la que  $R_1$  tiene la misma significación que en la fórmula I, y  $R'_2$  es un grupo alquenoilo a partir del cual se puede formar durante la reacción el grupo alcoholeno  $R_2$  de fórmula I añadiendo un átomo de hidrógeno.

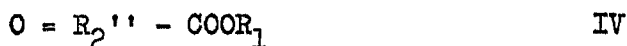
25

La reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, calentando los reaccionantes en un disolvente apropiado. Así, es posible por ejemplo poner en reflujo por ejemplo en tolueno, xileno, benceno, aceto-nitrilo o ácido acético.

Como ejemplos del grupo  $R'_2$  se pueden mencionar:

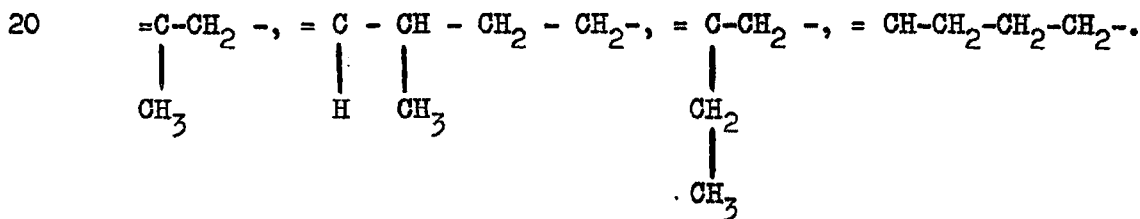


Otro método de fabricar compuestos de acuerdo con el invento es aquel en el cual un compuesto de fórmula II es hecho reaccionar con un compuesto oxo de fórmula IV



15 seguido por reducción catalítica de la base de Schiff formada como intermedio. R<sub>1</sub> en la fórmula IV tiene la misma significación que en la fórmula I y R''<sub>2</sub> es un grupo alcohileno a partir del cual se forma durante la reducción el grupo alcohileno R<sub>2</sub> añadiendo un átomo de hidrógeno.

Ejemplos del grupo R''<sub>2</sub> son:



25 La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, un alcohol inferior: etanol, propanol, o similares. Preferiblemente, el medio es hecho ligeramente alcalino por ejemplo con acetato de sodio o sosa. La reducción catalítica se puede llevar a cabo por

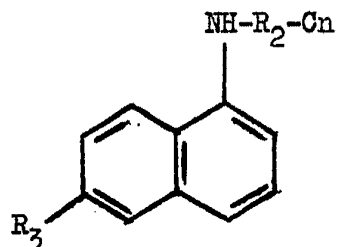
30 ejemplo con níquel Raney, paladio/carbono o platino, mien



tras se introduce hidrógeno, bajo presión aumentada o no.

Un método alternativo para fabricar compuestos de fórmula I es aquel en el cual un nitrilo de fórmula V

5



V

10 en la que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen la misma significación que en la fórmula I, es saponificado y el ácido resultante es esterificado después para la fabricación de los compuestos en los que R<sub>1</sub> representa un grupo alcohol.

15 La reacción se puede llevar a cabo en un medio ácido o alcalino en la presencia, por ejemplo, de ácido clorhídrico o ácido sulfúrico y de hidroxido de sodio o hidroxido de potasio respectivamente. El disolvente utilizado puede ser, por ejemplo, alcohol eventualmente diluido con agua.

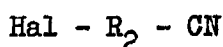
20 Los compuestos de fórmula V se pueden obtener de diferentes maneras, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VI



VI

25 en la que R<sub>2</sub> tiene la misma significación que en la fórmula I, con una naftil amina de fórmula II y convirtiendo el producto de reacción con KCN, y también haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula VII

30

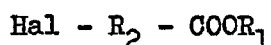


VII



Mediante dicha reaccion es también posible ob-  
tener compuestos de acuerdo con el invento, es decir si  
una amina de fórmula II es hecha reaccionar con un compues-  
to halogenado, por ejemplo con un compuesto clorado o bro-  
mado de fórmula VIII

5



VIII

en la que  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  tienen la misma significación que en la  
fórmula I. Esta reacción es especialmente apropiada para  
los compuestos en los que el átomo de carbono del grupo  
alcohileno, que está en la posición beta con relación al  
grupo amino, lleva un sustituyente alcoholo.

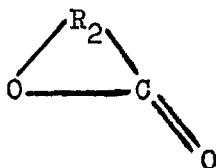
10

La reacción se puede llevar a cabo, por ejem-  
plo, en aceto-nitrilo, tetrahidrofurano o alcoholes infe-  
riores en ebullición. Se añade preferiblemente un compues-  
to que reacciona con ácidos tal como KOH, NaOH,  $\text{NaOC}_2\text{H}_5$  o  
 $\text{NaNH}_2$ .

15

Los compuestos de acuerdo con el invento pue-  
den ser obtenidos también haciendo reaccionar una amina de  
fórmula II con una lactona de fórmula IX

20



IX

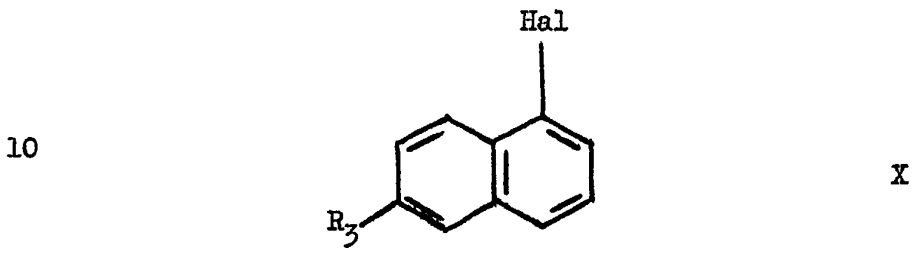
en la que  $\text{R}_2$  tiene la misma significación que en la fórmu-  
la I. Esta reacción, que produce especialmente resultados  
satisfactorios con compuestos en los que  $\text{R}_2$  representa un  
grupo etileno sustituido se puede llevar a cabo, por ejem-  
plo, en eter, acetonitrilo o tetrahidrofurano en ebulli-  
ción. El ácido producido puede ser convertido subsiguuien-

30



temente en los correspondientes esteres, por ejemplo ca-  
lentando en los alcoholes correspondientes por la acción  
de un ácido, por ejemplo HCl o H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

5 Finalmente, se pueden fabricar compuestos de  
acuerdo con el invento haciendo reaccionar a un compuesto  
halogenado de fórmula X

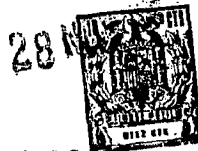


15 en la que R<sub>3</sub> tiene la misma significación que en la fórmu  
la I, con un compuesto de fórmula XI



20 en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen la misma significación que en la  
fórmula I y Hal es un átomo de halógeno, por ejemplo un  
átomo de cloro o un átomo de bromo. Preferiblemente no se  
utiliza la reacción si R<sub>3</sub> es un átomo de halogeno. El di-  
solvente utilizado puede ser acetonitrilo, dimetilformami  
da o un alcohol. El compuesto que reacciona con ácidos  
puede ser KOH, NaOH, NaOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> o NaNH<sub>2</sub>.

25 Seguidamente se dan varios ejemplos de fabri-  
caciones de agentes de acuerdo con el invento, los cuales  
por lo demás pueden ser modificados en lo que se refiere  
a la proporción y a la clase de los constituyentes de cual  
quier manera conocida en la técnica de la fabricación de  
30 preparaciones farmacéuticas.



Ejemplo 1.- Fabricación de una tableta.

200 g de la sal con ácido clorhídrico del ácido N-(6-metoxi-alfa-naftil)-3-metil-3-amino propionico, 355 g de lactosa y 30 g de fecula de patata son mezclados para obtener una mezcla homogénea. La mezcla fue humedecida con una solución al 10% de gelatina en agua. La masa húmeda fué granulada y secada a 45°C y después fué granulada de nuevo. Subsiguientemente, los gránulos fueron mezclados con 25 g de talco, 5 g de estearato de magnesio y 30 g de fécula de patata. La mezcla resultante fué comprimida en tabletas que pesaban cada una 650 mg.

Ejemplo 2.- Fabricación de un líquido para inyección

70 l de agua destilada y 2,5 kg de glicerina fueron introducidos en un depósito de mezcla, añadiéndose seguidamente una solución de 0,5 kg de la sal con ácido clorhídrico del ester etílico del ácido N-(alfa-naftil)-2-metil-3-amino-propionico en 10 l de agua mientras se agitaba, después de lo cual el contenido del depósito de mezcla fue completado con agua destilada hasta obtener 100 l.

El líquido para inyección obtenido después de mezclar a fondo fue introducido de la manera usual en ampollas que contenían cada una 2 ml del líquido para inyección.

Ejemplo 3.- Acido N-(alfa-naftil)-3-metil-3-aminopropionico HCl.

Una mezcla que consistía en 7,5 g de alfa-naftil amina, 6,25 g de ácido crotonico y 75 ml de tolueno



absoluto fué hervida con enfriamiento a reflujo durante 20 horas. Después de esto se añadieron 125 ml de benceno y, después de enfriar, el conjunto fue extraído dos veces con 100 ml de NaOH 1 N. Los extractos en NaOH combinados fueron acidificados cuidadosamente con ácido acético glacial y el aceite resultante fue absorbido en éter. La capa acuosa fue extraída de nuevo dos veces con éter y los extractos en éter combinados fueron secados sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La adición de 12,5 ml de solución de HCl alcohólica 4 N dio como resultado un depósito cristalino que fue filtrado con succión, fue lavado con éter y fue secado en aire. Rendimiento: 4,3 g. Punto de fusión: 186-188°C. Después de recristalización a partir de acetona: punto de fusión 187-188°C.

15 Ejemplo 4.- Acido N-(6-metoxi-alfa-naftil)-3-metil-3-aminopropionico

Partiendo de 10 g de 6-metoxi-alfa-naftil amina, se obtuvo este compuesto por el método descrito en el Ejemplo 3. Rendimiento: 4,9 g de sal de HCl. Punto de fusión 203 a 205°C. Después de recristalización a partir de alcohol absoluto: punto de fusión 205 a 207°C.

25 Ejemplo 5.- Acido N-(alfa-naftil)-3-etil-3-amino propionico HCl.

Se obtuvo el compuesto deseado por el método descrito en el Ejemplo 3 partiendo de 12 g de alfa-naftil amina y 12 g de ácido beta-etil acrílico. Rendimiento 3,87 g. Punto de fusión 170 a 171°C. Después de recristalización a partir de acetona-éter: punto de fusión: 174 a

175°C.



Ejemplo 6.- Acido N-(alfa-naftil)-2-metil-3-amino propio-  
nico HCl.

5 Se obtuvieron 2,66 g de sal de HCl por el método descrito en el Ejemplo 3 utilizando 7,5 g de alfa-naftil amina y 6,25 g de ácido metacrílico. Punto de fusión 181 a 182°C. Después de recristalización a partir de eter y alcohol absoluto: punto de fusión 182 a 183°C.

10 Ejemplo 7.- Ester etilico del ácido N-(alfa-naftil)-3-metil-3-aminopropionico. HCl

2,7 g de ácido N-(alfa-naftil)-3-metil-3-amino propionico HCl fueron disueltos en 27 ml del alcohol anterior, añadiéndose seguidamente 0,25 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado e hirviendo el conjunto durante 5 horas. Después de esto el alcohol fue separado en vacío. El residuo fue tratado con 100 ml de solución al 5% de bicarbonato y después el conjunto fue extraído dos veces con 100 ml de éter cada vez. Los extractos en eter combinados fueron secados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después fueron acidificados con 5 ml de solución de HCl alcohólica 4N. Después de raspar, resultó un depósito cristalino blanco. Este fue filtrado con succión después de permanecer en reposo durante un determinado período y después fue lavado con éter. Rendimiento: 2,42 g de sal de HCl. Punto de fusión 175 a 180°C. Después de recristalización a partir de alcohol-eter: punto de fusión 188,5 a 189,5°C.

25 Ejemplo 8.- Ester etilico del ácido N-(6-metoxi-alfa-naftil)-3-metil-3-aminopropionico HCl.

30



Se obtuvieron 1,35 g de sal de HCl por el método descrito en el Ejemplo 7 utilizando 2,2 g de ácido N-(6-metoxi-alfa-naftil)-3-metil-3-amino propionico .HCl. Punto de fusión 98 a 101°C.

5

Ejemplo 9.- Acido N-(alfa-naftil)-4-amino butirico

15 g del ester metilico del aldehido-ácido succinico y 15 g de alfa-naftil amina fueron disueltos en 100 ml de alcohol absoluto. Después se añadió 1 g de acetato de sodio anhidro y aproximadamente 25 g de catalizador de níquel Raney y el conjunto fue hidrogenado a la temperatura ambiente bajo una presión de hidrógeno de 3,5 kg/cm<sup>2</sup> durante 5 horas. Subsiguientemente el catalizador fue separado y la solución alcohólica fue evaporada hasta un pequeño volumen (aproximadamente 25 ml). Se añadió una solución de 10 g de KOH en 20 ml de agua y el conjunto fue hervido con refrigeración a reflujo durante 2 horas. Después de esto el alcohol fue separado en vacío y se añadió agua, y el conjunto fue extraído tres veces con eter. La capa de agua fue después cuidadosamente acidificada con ácido acético, después de lo cual el aceite inicialmente formado resultó cristalino después de un corto período. Réndimiento: 17,4 g. Punto de fusión 100°C. Después de recristalización a partir de acetona-agua: punto de fusión 105 a 107°C.

10

15

20

25

Ejemplo 10.- Acido N-(6-metoxi-alfa-naftil)-4-amino butirico

Se obtuvieron 2,8 g de compuesto por el método descrito en el Ejemplo 9 utilizando 7 g de ester metilico

30



co del aldehído-ácido succínico y 3,5 g de 6-metoxi-alfa-naftil amina. Punto de fusión 138 a 140°C. Después de recristalización a partir de acetona-agua: punto de fusión 141 a 142°C.

5

Ejemplo 11.- Acido N-(alfa-naftil)-5-amino valerianico

HCl

El compuesto deseado fue obtenido por el método en el Ejemplo 9 utilizando 3,75 g de ester metílico del aldehído-acido glutarico y 2,2 g de alfa-naftil amina. Ya que la sustancia no resultó cristalina, el aceite fue absorbido en eter y cristalizó en forma de sal de HCl con solución alcohólica de ácido clorhídrico. Rendimiento: 1,6 g. Punto de fusión 180,5 a 183,5°C. Después de recristalización a partir de acetona-metanol: punto de fusión 183,5°C a 185°C.

10

15

Ejemplo 12a.- N-(alfa-naftil)-4-aminobutiro nitrilo HCl

10 g de bromuro de N-(alfa-naftil)-3-amino-n-propilo y 4,5 g de KCN fueron disueltos en 150 ml de dimetil formamida + 25 ml de agua. La mezcla de reacción resultante fue calentada a 60°C durante 16 horas. Después el disolvente fue separado en vacío y el residuo fue absorbido en cloroformo. La capa de cloroformo fue lavada una vez con agua y fue separada en vacío. El residuo fue absorbido en eter seco y fue acidificado cuidadosamente con ácido clorhídrico alcohólico 4N. Después de rasarlo ligeramente, resultó un depósito cristalino. Este fue filtrado con succión, lavado con eter y secado. Rendimiento, 7,86 g. Punto de fusión 115 a 120°C.

20

25

30



Ejemplo 12b.- Acido N-(alfa-naftil)-4-amino butirico HCl

7,87 g de N-(alfa-naftil)-4-amino butiro nitrilo HCl y 64 g de solución al 50% de ácido sulfúrico fueron hervidos con enfriamiento en reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue vertida en agua helada y fue hecha básica cuidadosamente con solución de KOH al 50% mientras se enfriaba. Entonces la solución acuosa fue extraída una vez con eter para evitar la contaminación y la capa básica fue acidificada cuidadosamente con ácido acético. El ácido naciente fue absorbido en eter, éste fue secado sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y fue acidificado con solución de HCl alcohólica 4N. Después de rascar, resultó un depósito cristalino que fue filtrado con succión, fue lavado con éter y fue secado sobre  $\text{CaCl}_2$  y NaOH. Rendimiento 1,11 g. Punto de fusión 136 a 140°C con disociación.

Ejemplo 13.- Acido N-(6-cloro-alfa-naftil)-3-metil-3-amino propionico HCl.

Una mezcla que consistía en 1,82 g de 6-cloro-alfa-naftil amina, 1,5 g de ácido crotonico y 20 ml de tolueno absoluto, fue hervida con enfriamiento a reflujo durante 20 horas.

Después de esto se añadieron 50 ml de benceno y el conjunto fue extraído dos veces con 20 ml de NaOH 2 N. Los extractos en NaOH combinados fueron acidificados cuidadosamente con ácido acetico y la sustancia semi sólida resultante fue absorbida en eter. La capa en eter fue secada sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , introduciéndose seguidamente gas de HCl seco. Después de rascar ligeramente, resultó un depó-



sito cristalino; éste fue filtrado con succión y lavado con eter. Después de recristalización a partir de acetona-eter, el punto de fusión era de 156 a 160°C.

5 Ejemplo 14.- Acido N-(alfa-naftil)-2,2-dimetil-3-amino propionico

Una mezcla que consistía en 6,83 g de ácido beta-cloro pivalinico, 14,3 g de alfa-naftil amina y 50 ml de dimetil formamida fueron calentados a 140°C durante 10 24 horas. Después de esto el disolvente fue separado en vacío y se añadieron al residuo 50 ml de NaOH 2 N. La capa alcalina de agua fue extraída con eter para evitar la contaminación y después fue acidificada con ácido acético. El aceite resultante fue absorbido en eter, secándose seguidamente sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e introduciéndose gas de HCl seco. 15 Después de añadir una pequeña cantidad de acetona, cristalizó la sal de HCl. Esta fue filtrada con succión y lavada con eter. El ácido libre fue preparado suspendiendo la sal de HCl en agua, añadiendo NaOH diluido hasta que apareció una reacción básica y añadiendo después de nuevo 20 ácido acetico hasta que apareció reacción ácida, durante cuyo procedimiento el ácido libre se depositó en estado cristalino. La sustancia fue filtrada con succión, lavada con agua y secada sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. El punto de fusión es de 25 121 a 122,5°C.

Ejemplo 15.- Acido N-(alfa-naftil)-3-metil-3-amino propionico HCl.

Una mezcla que consistía en 7,5 g de alfa-naftil amina, 6,25 g de beta-butiro lactona y 100 ml de ace-

30

28 NOV 1965



to-nitrilo fue hervida con enfriamiento a reflujo durante  
24 horas. Después el disolvente fue separado en vacío y  
el residuo fue tratado con 50 ml de NaOH 2 N. La capa bá-  
sica fue extraída con eter para evitar la contaminación y  
5 después fue acidificada con 7,5 ml de ácido acético. El  
aceite depositado fue absorbido en eter, secándose segui-  
damente sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , e introduciéndose gas HCl seco. La  
sal de HCl cristalina resultante fue filtrada con succión  
y lavada con eter. Rendimiento: 1 g. Punto de fusión 184  
10 a 186°C. El punto de fusión de una mezcla con la sustan-  
cia obtenida por condensación con ácido crotonico no dió  
disminución. Los espectros en infrarrojos de los dos com-  
puestos eran también idénticos.

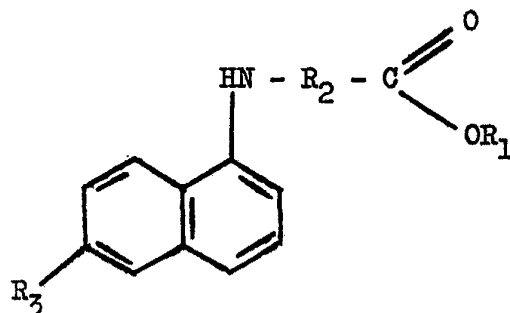
La presente solicitud que corresponde a la  
15 presentada en Holanda, el 30 de Noviembre de 1.965, bajo  
el número 65-15.519, se acoge a los beneficios del artícu-  
lo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se  
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente  
20 de Invención en España, por VEINTE años, son los si-  
guientes:

1.- Un método para fabricar ácidos naftil  
amino alcohol carboxilicos y esterres de ácidos naftil ami-  
24 no alcohol carboxilicos, caracterizado porque se preparan

compuestos de fórmula I

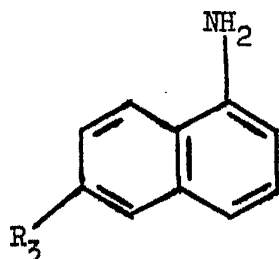


I

5 en la que  $R_1$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de metal o un grupo alcoholo,  $R_2$  es un grupo alcoholeno, sustituido o no con alcoholo, que tiene en total 3 a 7 átomos de carbono, excepto un grupo metileno sustituido, y  $R_3$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro o un átomo de bromo, un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, y sales de dichos compuestos con ácidos farmacéuticamente aceptables por métodos conocidos para la fabricación de este tipo de compuestos y por métodos análogos a estos.

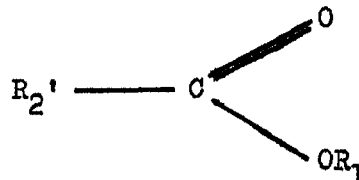
10

2.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula II



II

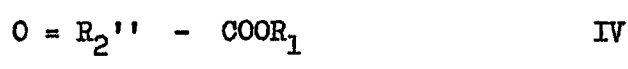
17 en la que  $R_3$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro o un átomo de bromo, un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, es hecho reaccionar con un compuesto de fórmula III



III

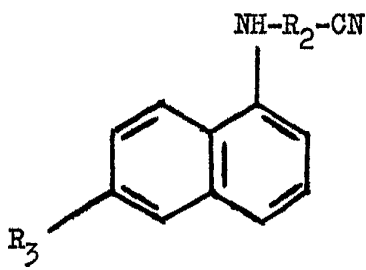
en la que  $R_1$  tiene la misma significación que en la fórmula I y  $R'_2$  es un grupo alquenilo a partir del cual se puede formar durante la reacción el grupo alcoholeno  $R_2$  de la fórmula I, añadiendo un átomo de hidrógeno.

5                    3.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula II es hecho reaccionar con un compuesto oxo de fórmula IV



10 en la que  $R_1$  tiene la misma significación que en la fórmula I, y  $R''_2$  es un grupo alcoholeno a partir del cual se puede formar el grupo alcoholeno  $R_2$  de la fórmula I añadiendo un átomo de hidrógeno, seguido por reducción catalítica de la base de Schiff formada como intermedio.

15                    4.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque se saponifica un compuesto de fórmula V



V

18 en la que  $R_2$  y  $R_3$  tienen la misma significación que en la fórmula I, y el ácido resultante es esterificado después para fabricar los compuestos de fórmula I en que  $R_1$  está



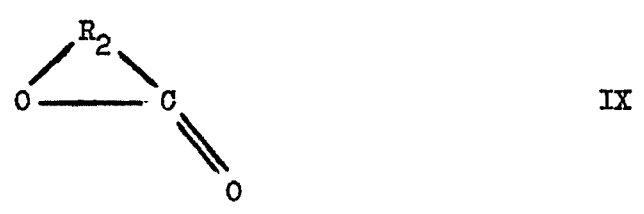
sustituido por un grupo alcoholo.

5.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula II es hecho reaccionar con un compuesto de fórmula VIII



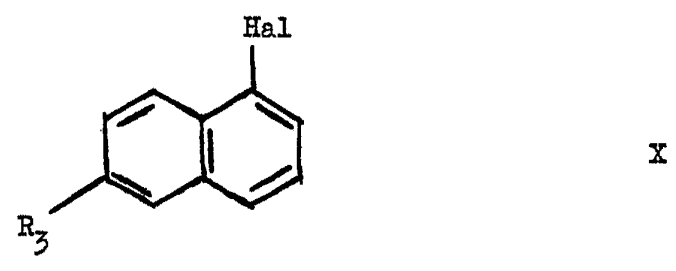
5 en la que  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  tienen la misma significación que en la fórmula I y Hal es un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro o un átomo de bromo.

10 6.- Un método según la reivindicación 1 caracterizado porque un compuesto de fórmula II es hecho reaccionar con un compuesto de fórmula IX



en la que  $\text{R}_2$  tiene la misma significación que en la fórmula I, y el ácido resultante es esterificado después para fabricar los compuestos de fórmula I en los que  $\text{R}_1$  está sustituido por un grupo alcoholo.

15 7.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula X



17 en la que  $\text{R}_3$  tiene la misma significación que en la fórmula



la I y Hal es un átomo de halógeno, por ejemplo, un átomo de cloro o un átomo de bromo, es hecho reaccionar con un compuesto de fórmula XI



5 en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen la misma significación que en la fórmula I.

8.- Un método para fabricar ácidos naftil amino alcohol carboxilicos y esterres de ácidos naftil amino alcohol carboxilicos.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintiuna hojas escritas a máquina por una sola cara.

28 SEP 1967

Madrid,

P. A.

*[Handwritten signature]*  
Elzabeta  
P. A.

G.D.S.  
9.9.67.