



356227

Case 4-2651/GC 286+

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DIARILACETAMIDAS"
a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en
BASILEA (Suiza).

= . =

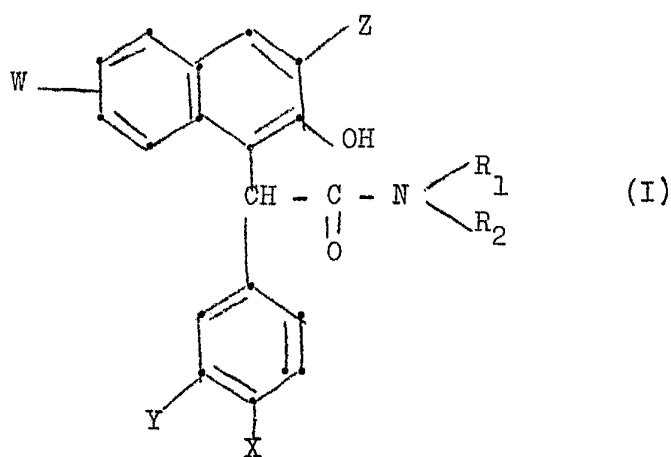
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevas diarilacetamidas,
más particularmente a 2-fenil-2-(1-naftil)acetamidas substi-
tuídas, y a un procedimiento para su preparación.

Se ha descubierto inesperadamente que los nuevos
5. compuestos de la fórmula I



= 2 =



10. donde

W representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o hidroxilo,

X e Y, independientemente, representan hidrógeno, flúor, cloro, hidroxilo o metoxilo,

15. Z representa hidrógeno, hidroxilo, carboxilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo,

R₁ representa hidrógeno, metilo o etilo y

R₂ representa hidrógeno, alquilo inferior, fenilalquilo o hidroxifenilalquilo;

tienen interesantes propiedades farmacológicas. En particular,

20. estos compuestos muestran actividad hipotensora y antihiperten-



= 3 =

sora, la cual está demostrada por su capacidad de rebajar la presión de la sangre en los mamíferos normotensos y de reducir la presión de la sangre anormalmente elevada en los mamíferos crónicamente hipertensos. Además de estas propiedades farmacológicas, los compuestos de la fórmula I son intermediarios

5. extremadamente valiosos en la producción de N-alkil-2-fenil-2-(1-naftil)-etilaminas substituidas, las cuales tienen valiosa actividad antiarrítmica y son útiles para lograr la normalización de irregularidades en el ritmo de los latidos cardiacos en sujetos que adolecen de arrítmia de diverso origen.
10. Estos derivados de etilamina antiarrítmicos se obtienen por reducción de las nuevas diarilacetamidas que aquí se exponen.

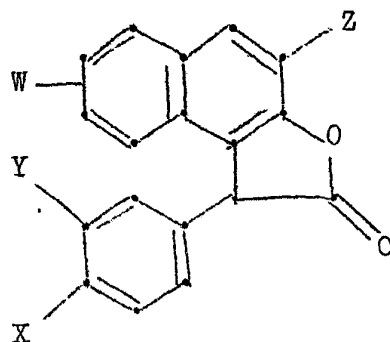
- La expresión "alquilo inferior" define un grupo alquílico lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono. Grupos alquílicos de esta índole son, por ejemplo, los grupos de metilo, etilo, propilo y butilo y sus isómeros, que son los preferidos, así como los grupos de pentilo y de hexilo y sus isómeros. Los grupos fenilalquílicos e hidroxifenilalquílicos se definen como comprendiendo
15. de 8 a 9 átomos de carbono.
- 20.

Los compuestos de la fórmula I se preparan por reacción de un compuesto de la fórmula II



= 4 =

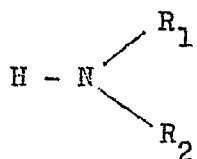
5.



(II)

donde W, X, Y y Z tienen el mismo significado que se ha expuesto antes, con una amina de la fórmula III

10.



(III)

donde R₁ y R₂ tienen el mismo significado que se ha expuesto antes, si se quiere en un disolvente inerte, y aislamiento del producto.

15. Se emplea con ventaja un exceso de amina para incrementar la conversión de una lactona de la fórmula II en un compuesto de la fórmula I. Así, aunque puede usarse un



EJEMPLO 1

5. (a) Se sometió a reflujo por 2.3/4 horas una solución de 47,6 g de 1-(p-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano en 350 cc de isopropilamino. Se eliminó el exceso de amina por destilación, y los últimos vestigios de ella bajo presión reducida. Luego se disolvió el residuo oleoso en 1 litro de acetato de etilo y se lavó esta solución por dos veces con porciones de 200 cc de ácido clorhídrico acuoso 3-n y luego, una vez, con 200 cc de agua. Se secó la
10. fase orgánica sobre sulfato sódico y se la concentró bajo presión reducida. Se disolvió el residuo oleoso en benceno y, con el reposo, la solución depositó cristales blancuzcos de N-isopropil-2-(2-hidroxi-1-naftil)-2-(4-hidroxifenil)acetamida, de punto de fusión 178° (descomposición).
15. El material de partida se preparó así:
20. (b) Se sometió a reflujo por cuatro horas una mezcla de 25,7 g de 1-(p-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano, de punto de fusión 146-148°, 274 cc de ácido acético glacial y 103 cc de bromuro de hidrógeno acuoso al 48%. Después de un almacenamiento a 0° durante una noche, se recogió el precipitado y se le lavó con un etanol diluido, con lo que se obtuvo 1-(p-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano, en forma de cristales blancuzcos, de punto de fusión 220-221°.



= 7 =

EJEMPLOS 2 a 7

Utilizando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, se prepararon, a partir de 1-(p-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano (A) y las aminas que

5. se indican:

2. N-tercibutil-2-(2-hidroxi-1-naftil)-2-(4-hidroxifenil)-acetamida, de punto de fusión 178,5° (descomposición), a partir de 12,3 g de (A) y 120 cc de butilamina terciaria; 17 horas de reflujo.

10. 3. N-secubutil-2-(2-hidroxi-1-naftil)-2-(4-hidroxifenil)acetamida, de punto de fusión 69-108° (descomposición) para el residuo secado por evaporación después de apartar la amina; a partir de 10 g de (A) y 62 cc de butilamina secundaria; 5 horas de reflujo.

15. 4. N-isobutil-2-(2-hidroxi-1-naftil)-2-(4-hidroxifenil)-acetamida, de punto de fusión 154-159°, a partir de 15 g de (A) y 100 cc de isobutilamina; 4 horas de reflujo.

20. 5. N,N-dietyl-2-(2-hidroxi-1-naftil)-2-(4-hidroxifenil)-acetamida, de punto de fusión 134° (descomposición), que se separó de la mezcla reaccional con el enfriamiento; a partir de 15 g de (A) y 95 cc de dietilamina; 17 horas de reflujo.

6. N-(n-propil)-2-(2-hidroxi-1-naftil)-2-(4-hidroxifenil)-acetamida, de punto de fusión 156-160° (descomposición),



a partir de 12 g de (A) y 120 cc de n-propilamina; 20 horas de reflujo.

7. N-etil-2-(2-hidroxi-1-naftil)-2-(4-hidroxifenil)acetamida, de punto de fusión 182° (descomposición), a partir de
5. 13 g de (A) y 50 cc de etilamina, a 0-5° y por 3 horas.

EJEMPLO 8

- Se sometió a reflujo por 18 horas una mezcla de 7,8 g de 1-(4-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano y 4,0 g de tiramina en 100 cc de etanol. Luego se eliminó por destilación el exceso de etanol y se suspendió el residuo en benceno hirviente. Se añadió etanol suficiente para efectuar la disolución, se filtró la solución y se la diluyó con benceno hasta el punto de enturbiamiento. Después de reposo durante una noche, la solución depositó N-p-hidroxifenet-
10. -2'-il-2-(4-hidroxifenil)-2-(2-hidroxi-1-naftil)acetamida, en forma de cristales de color canela y punto de fusión de 155-160°.
- 15.

EJEMPLO 9

- Se mantuvo durante 5 horas bajo un condensador de hielo seco una mezcla de 5 g de 1-(4-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano y 100 cc de etanol, saturada con amoníaco. Luego se evaporó la mezcla para eliminar el disolvente y el resto del amoníaco y se disolvió el residuo en éter etílico. Se lavó esta solución con ácido clorhídrico diluido y con agua, se la secó sobre sulfato magnésico y se la evaporó, con lo que se obtuvo 2-(2-hidroxi-1-naftil)-2-
- 20.



= 9 =

-(4-hidroxifenil)acetamida, que fue recristalizada en benceno/éter de petróleo.

EJEMPLO 10

- Se guardó durante 3 horas, dejando evaporar el
5. exceso de amina, una mezcla de 13 g de 1-(4-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano y 26 cc de metilamina. Se recogió el residuo vítreo en una cantidad mínima de acetato de etilo caliente y la solución, filtrada, se dejó enfriar despacio. El producto, N-metil-2-(2-hidroxi-1-naftil)-2-
10. -(4-hidroxifenil)-acetamida, se separó en forma de cristales blancos, de punto de fusión 93° (descomposición).

EJEMPLO 11

- Se calentó en reflujo durante 1.1/2 horas una solución de 20 g de 1-(p-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-
15. -b]furano en 150 cc de isopropilamina. Se eliminó el exceso de amina por destilación y se disolvió el residuo en éter. Se lavó esta solución con ácido clorhídrico acuoso 3-n, se la secó sobre sulfato magnésico y se la concentró bajo presión reducida. El sólido residual, recristalizado en benceno/éter
20. de petróleo, dio N-isopropil-2-(2-hidroxi-1-naftil)-2-(4-metoxifenil)-acetamida, en forma de cristales blancuzcos, de punto de fusión 138° (descomposición)



= 10 =

EJEMPLO 12

- Se sometió a reflujo por 1.1/2 horas una solución de 1 g de 1-(4-clorofenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano, de punto de fusión 170-172°, en 13 cc de isopropilamina
5. y luego se eliminó por destilación el exceso de amina. Se lavó con ácido clorhídrico diluido una solución del residuo en éter, se la lavó luego con agua y se la secó sobre sulfato magnésico. La solución etérea, seca, se concentró bajo presión reducida y el sólido residual se recrystalizó en benceno/éter de petróleo, lo que dió N-disopropil-2-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-1-naftil)-acetamida en forma de cristales blancuzcos, de punto de fusión 165° (descomposición).
- 10.

EJEMPLO 13

- (a) Se sometió a reflujo por 2.1/2 horas una
15. solución de 12,0 g de 1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano en 120 cc de isopropilamina. Se eliminó por destilación el exceso de amina y se lavó con ácido clorhídrico acuoso, y luego con agua, una solución del residuo en éter. Se secó la solución etérea sobre sulfato magnésico, se la concentró bajo presión reducida y se recrystalizó
20. en benceno el sólido residual, lo que dió N-isopropil-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)-2-(2-hidroxi-1-naftil)-acetamida, en forma de cristales blancuzcos, de punto de fusión 172°.



= 11 =

El material de partida se obtuvo de la manera siguiente:

- (b) Se hizo pasar cloro a una solución de 100 g de p-metoxiacetofenona en 360 cc de ácido acético glacial, con tal progresión que la temperatura se mantuviera alrededor de 60°. La cloración puede asumirse completa cuando la temperatura empieza a decaer. La solución amarilla, enfriada, se virtió en hielo, con buena agitación, y se dejó en reposo por una noche. Recogiendo luego el sólido separado y recristalizándolo en etanol, se obtuvo 4'-metoxi-2,2,3'-tricloroacetofenona en forma de cristales blancuzcos, de punto de fusión 101,5-103°.

- (c) Se añadió 4'-metoxi-2,2,3'-tricloroacetofenona (100 g) en un período de 2 horas a una solución de 61 g de hidróxido sódico en 550 cc de agua a 60°. Cuando toda la materia sólida se hubo disuelto, se enfrió la mezcla reaccional y se la acidificó por adición de 67 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se recogió el sólido precipitado y, recristalizándolo en un gran volumen de tolueno, se obtuvo ácido 3-cloro-4-metoxi-mandélico, en forma de cristales blancos, de punto de fusión 134-137°. La ulterior recristalización en agua da material con un punto de fusión de 136,5-137°.

- (d) Se calentó una mezcla de 21,6 g de ácido 3-cloro-4-metoxi-mandélico (21,6 g) y 28,8 g de beta-naftol



= 12 =

a 170° durante 30 minutos y luego a 200° durante 15 minutos. La masa enfriada se calentó con 25 cc de etanol, se recogieron los cristales que se separaron y se procedió a lavarlos con un poco de etanol enfriado. La recristalización en

5. tetracloruro de carbono proporcionó 1-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano, en forma de cristales blancos, de punto de fusión 168-170°.

- (e) Se sometió a reflujo durante 18 horas una solución de 15,0 g del 1-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-
10. -dihidronafto[2,1-b]furano en 170 cc de ácido acético y 48 cc de bromuro de hidrógeno acuoso al 48%. Durante el enfriamiento, la mezcla reaccional depositó cristales blancos, que, recogidos y recristalizados en benceno, dieron 1-(3-
15. -cloro-4-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano, de punto de fusión 171-173°.

EJEMPLO 14

- Se sometió a reflujo por 2.1/2 horas una solución de 15,2 g de 1-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano en 53 cc de isopropilamina y luego se eliminó
20. por destilación el exceso de amina. Una solución del residuo en acetato de etilo se lavó con solución acuosa de cloruro amónico, semisaturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida, lo que dió N-isopropil-2-(3-
- cloro-4-metoxifenil)-2-(2-hidroxi-1-naftil)-acetamida



en forma de cristales de color canela, de punto de fusión
82 - 110° (descomposición)

EJEMPLO 15

5. (a) Se sometió a reflujo por 2.1/2 horas una solución de 10 g de 1-(3,4-diclorofenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano en 50 cc de isopropilamina. Se eliminó por destilación el exceso de amina y, recristalizando el residuo en acetato de etilo, se obtuvo N-isopropil-2-(3,4-diclorofenil)-2-(2-hidroxi-1-naftil)-acetamida en forma de un polvo blanco, de punto de fusión 172,5° (descomposición).
10. El material de partida se obtuvo así:
- (b) Se fundió a 200°, en un período de 1.1/2 horas, una mezcla de 25,0 g de ácido 3,4-dicloromandélico y 34,6 g de beta-naftol. Se añadió etanol (30 cc) a la masa enfriada, mientras se agitaba bien, se recogió por filtración el material insoluble y se le lavó con un poco de etanol. La recristalización en ácido acético dio 1-(3,4-diclorofenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano en forma de agujas blancas, de punto de fusión 154,5-155°.

EJEMPLO 16

20. Se sometió a reflujo durante 18 horas una mezcla de 15 g de 1-fenil-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano, de punto de fusión 184°, y 100 cc de butilamina terciaria. Se



= 14 =

concentró bajo presión reducida la solución resultante y, recristalizando el sólido en benceno, se obtuvo N-tercibutil-2-(2-hidroxi-1-naftil)-2-fenilacetamida, de punto de fusión 190° (descomposición).

5. EJEMPLO 17

Se calentó a 60°, por 4 horas, una solución de 1-fenil-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano (22,0 g) e isopropilamina (25 cc) en benceno (250 cc) y luego se destiló el exceso de amina. La mezcla reaccional enfriada depositó

10. N-isopropil-(2'-hidroxi-1'-naftil)-2-fenil-acetamida en forma de cristales blancos, de punto de fusión 170,5° (descomposición).

EJEMPLO 18

(a) Se sometió a reflujo por 6 horas una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano

15. (12,5 g) y butilamina terciaria (120 cc). Se eliminó por destilación el exceso de amina y, recristalizando el residuo en benceno/éter de petróleo, se obtuvo N-tercibutil-2-(4-fluorofenil)-2-(2-hidroxi-1-naftil)-acetamida, en forma de cristales de color canela y punto de fusión 147° (descom-

20. posición).



= 15 =

El material de partida se obtuvo así:

- (b) Se calentó a 210° durante 2 horas una mezcla de ácido p-fluoromandélico (20,0 g) y beta-naftol (34 g). Se recogió en 20 cc de etanol caliente la masa enfriada y se la dejó reposar durante una noche a la temperatura ambiente. Recogiendo el sólido separado y lavándolo con un poco de etanol, se obtuvieron cristales blancos que, después de recristalizados en heptano, dieron 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano, en forma de agujas blancas largas, de punto de fusión 129-130°.

EJEMPLO 19

- (a) Se sometió a reflujo por 23 horas una mezcla de 4,4 g de 4-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano en 40 cc de butilamina terciaria. Eliminando por destilación el exceso de amina, se obtuvo N-tercibutil-2-(2,3-dihidroxi-1-naftil)-2-(4-hidroxifenil)-acetamida, en forma de cristales oscuros, de punto de fusión 94-97° (descomposición).

El material de partida se obtuvo así:

- (b) Se calentó a 180° por 1,1/2 horas una mezcla de 2,3-dihidroxi-naftaleno (19,9 g) y ácido p-metoximandélico (11,3 g). A la masa enfriada se añadieron con buena agitación 28 cc de etanol y luego se recogió el material insoluble y se le recristalizó en ácido acético, lo que dio 4-hidroxi-



= 16 =

-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano en forma de cristales de color canela y punto de fusión 205-207,5°.

5. (c) Se sometió a reflujo por 4.1/2 horas una mezcla de 9 g del 4-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano, 95 cc de ácido acético y 34 cc de bromuro de hidrógeno acuoso al 48%. Después de enfriamiento hasta 0°, la mezcla reaccional depositó cristales de color rojo-anaranjado; la dilución de las aguas madres con agua dió un suplemento más de material. Las cosechas combinadas, recristalizadas en ácido acético acuoso, dieron 4-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano en forma de cristales de color canela claro y punto de fusión 247-254°.
- 10.

15. EJEMPLO 20

- (a) Se sometió a reflujo por 4.1/2 horas una mezcla de 4,6 g de 8-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano y 43 cc de butilamina terciaria. Después de eliminar por destilación el exceso de amina, se obtuvo
20. N-tercibutil-2-(2,7-dihidroxi-1-naftil)-2-(4-hidroxifenil)-acetamida en forma de cristales grises, de punto de fusión 102° (descomposición).

El material de partida se preparó así:



= 17 =

- (b) Se calentó a 180° durante 1.1/2 horas una mezcla de 2,7-dihidroxinaftaleno (19,9 g) y ácido p-metoximandélico (11,1 g). Se trató la masa, una vez enfriada, con etanol caliente, se recogió el material insoluble y, recristalizando en ácido acético acuoso, se obtuvo 8-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano en forma de cristales de color verde pálido y punto de fusión 211-212°.
- 5.

- (c) Se sometió a reflujo por 4.1/2 horas una mezcla de 9,4 g del 8-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano, 100 cc de ácido acético y 36 cc de bromuro de hidrógeno acuoso al 48%. El producto que cristalizó del ácido acético acuoso enfriado dio 8-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano en forma de cristales de color amarillo pálido y punto de fusión 245-247° (descomposición).
- 10.
- 15.

EJEMPLO 21

- (a) Se sometió a reflujo por 5 horas una mezcla de 7,8 g de 7-bromo-1-(4-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano y 70 cc de isopropilamina. Se destiló de la mezcla reaccional el exceso de amina y se lavó el residuo con benceno frío, lo que dió N-isopropil-2-(6-bromo-2-hidroxi-1-naftil)-2-(4-hidroxifenil)-acetamida, en forma de polvo
- 20.



= 18 =

de color canela, con punto de fusión de 219-221° (descomposición).

El material de partida se obtuvo así:

- (b) Se calentó a 180° durante 25 minutos y luego a 200° durante 10 minutos una mezcla de 6-bromo-2-naftol (51,2 g) y ácido p-metoximandélico (20,6 g). Se añadió etanol (50 cc) a la mezcla enfriada y se recogió el material insoluble, con lo que se obtuvo 7-bromo-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano en forma de un polvo de color canela y punto de fusión de 173,5-176,5°.

- (c) Se sometió a reflujo por 4 horas una mezcla de 36,9 g del 7-bromo-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano, 355 cc de ácido acético y 121 cc de bromuro de hidrógeno acuoso al 48%. Se recogió el producto que se separó de la mezcla reaccional enfriada y se le lavó bien con etanol acuoso. Varias recristalizaciones en ácido acético acuoso dieron 7-bromo-1-(4-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano en forma de cristales de color amarillo claro y punto de fusión 230-234°.

20. EJEMPLO 22

- (a) Se sometió a reflujo por una noche una mezcla de 4-carboxi-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano (16,6 g) e isopropilamina (160 cc) y luego se destiló



= 19 =

- el exceso de amina. Una solución del residuo en acetato de etilo se lavó con ácido clorhídrico acuoso y luego con agua. Se separó la fase orgánica, se la secó sobre sulfato magnésico y se la concentró bajo presión reducida, lo que dio N-isopropil-2-(3-carboxi-2-hidroxi-1-naftil)-2-(4-hidroxifenil)-acetamida, en forma de cristales amarillos, de punto de fusión 90° (descomposición).

El material de partida se preparó así:

- (b) Se sometió a reflujo por 6.1/2 horas una mezcla de ácido 2-hidroxi-3-naftoico (10 g) y ácido 4-metoximandélico (4,85 g) en ácido acético (30 cc) que contenía ácido p-toluen-sulfónico (500 mg). Se recogió el material cristalizado de la mezcla reaccional y se le lavó con ácido acético caliente, lo que dió 4-carboxi-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano, en forma de cristales de color amarillo claro y punto de fusión 312-324° (descomposición).

EJEMPLO 23

- (a) Se sometió a reflujo por 3 horas una mezcla de 9-hidroxi-1-fenil-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano (11,9 g) e isopropilamina (100 cc). Eliminando por destilación el exceso de amina, se obtuvo N-isopropil-2-(2,8-dihidroxi-1-naftil)-2-fenilacetamida, en forma de un polvo oscuro, de punto de fusión 80-90° (descomposición).



= 20 =

El material de partida se obtuvo así:

- (b) Se calentó a 210° durante 3.1/2 horas una mezcla de 1,7-dihidroxi-naftaleno (52 g) y ácido mandélico (30,4 g), se la enfrió y se la trató con 50 cc de etanol caliente. Se recogieron los cristales que se separaron de la solución enfriada y se los lavó con un poco de etanol templado. La recristalización en ácido acético acuoso dio 9-hidroxi-1-fenil-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano, en forma de un polvo gris, de punto de fusión 223,5-228°.
- 5.

10. EJEMPLO 24

- (a) Se agitó durante 20 horas a la temperatura ambiente una solución de 1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano (14,4 g) e isopropilamina (15 cc) en benceno (300 cc). Se recogió el producto blanco precipitado y, lavándolo con benceno, se obtuvo N-isopropil-2-(2-hidroxi-1-naftil)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-acetamida, de punto de fusión 177,5° (descomposición). La recristalización en acetato de etilo remontó el punto de fusión hasta 179° (descomposición).
- 15.

20. El material de partida se preparó así:

(b) Se calentó a 180° durante 40 minutos y luego a 100° durante una hora, una mezcla de ácido 4-hidroxi-3-metoximandélico (25 g) y beta-naftol (36,5 g). Se añadió



etanol (24 cc) a la masa enfriada y se agitó la mezcla hasta que la cristalización fue completa. Recristalizando en ácido acético el producto recogido se obtuvo 1-(4-hidroxí-3-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano, en forma

5. de un polvo de color canela y punto de fusión 189-190°.

Los compuestos que anteceden tienen actividad hipotensora y antihipertensora. En consecuencia, son útiles para reducir la presión de la sangre en los animales de sangre caliente, tanto para lograr la hipotensión como para contrarrestar la hipertensión. Se administran, ya sea solos o en combinación con otros agentes, por las vías oral o parenteral, en las formulaciones farmacéuticas ordinarias, tales como pastillas, cápsulas, suspensiones, etc.

10.

Los compuestos de este invento se incorporan a composiciones aptas para la administración oral a los mamíferos, en formas de dosificación unitaria sólidas y líquidas, tales como pastillas, cápsulas, polvos, gránulos, jarabes, suspensiones, etc., cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada de material activo en asociación con el diluyente, el soporte o el vehículo farmacéuticos que se requieran. Tales formas de dosificación unitaria se producen según procedimientos bien conocidos en el arte de la composición y la fabricación de dichas formas. Los ejemplos no limitativos que siguen ilustran con más detalle la producción de algunas de tales formas de dosificación unitaria.

15.

20.

25.



= 22 =

EJEMPLO 25

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
N-tercibutil-N-2-(2-hidroxi-1-naftil)- -2-fenilacetamida (ingrediente activo)	250 g
5. Lactosa	150 g
Estearato de magnesio	3 g

Se mezclan íntimamente los ingredientes anteriores y se introducen en 1000 cápsulas de gelatina dura de dos piezas, N° 2.

10. De manera análoga, substituyendo el ingrediente activo indicado antes por:

N-isopropil-2-(2-hidroxi-1-naftil)-2-(4-clorofenil)-
-acetamida o

15. N-isopropil-2-(2-hidroxi-1-naftil)-2-(3-cloro-4-hidroxi-
fenil)-acetamida o

N-isopropil-2-(2-hidroxi-1-naftil)-2-(3,4-diclorofenil)-
-acetamida,

se obtienen cápsulas que contiene como ingrediente activo uno de los compuestos mencionados antes.

- 20.

EJEMPLO 26

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
N-isopropil-2-(2-hidroxi-1-naftil)- -2-(4-hidroxifenil)-acetamida (ingre- diente activo)	500 g



= 23 =

Lactosa	80 g
Almidón de maíz	70 g
Almidón soluble	15 g
Estearato de magnesio	5 g

5. Se mezclan perfectamente los tres primeros ingredientes y se granulan con una solución del almidón soluble. Se seca este granulado, se le mezcla con el estearato de magnesio y se le comprime en 1000 núcleos para pastillas, que se recubren con azúcar.
10. De manera análoga, reemplazando el ingrediente activo indicado antes por:
- N-isopropil-2-(2-hidroxi-1-naftil)-2-(4-hidroxifenil)-acetamida o
15. N-isopropil-2-(2-hidroxi-1-naftil)-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)-acetamida o
- N-isopropil-2-(2-hidroxi-1-naftil)-2-(3,4-diclorofenil)-acetamida o
- N-tercibutil-2-(2-hidroxi-1-naftil)-2-fenilacetamida,
20. se producen pastillas que contienen como ingrediente activo uno de los compuestos mencionados antes.



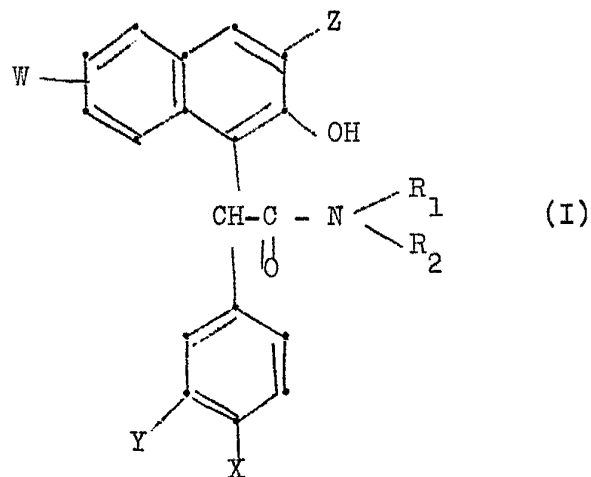
= 24 =

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 654.365 del 19.7.67.

5. 1. Procedimiento para la preparación de diaril-acetamidas de la fórmula

10.



15.

en la que

W representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o hidroxilo,
X e Y, independientemente, representan hidrógeno, flúor,
cloro, hidroxilo o metoxilo,



Z representa hidrogeno, hidroxilo, carboxilo, metoxicar-
bonilo o etoxicarbonilo,

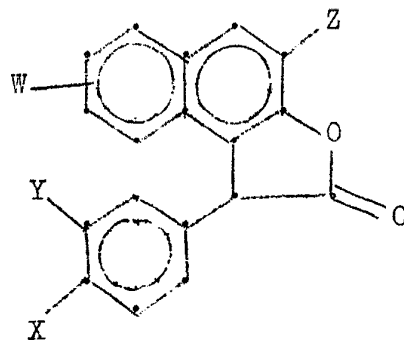
R₁ representa hidrógeno, metilo o etilo y

R₂ representa hidrógeno, alquilo inferior, fenilal-

5. quilo o hidroxifenilalquilo;

caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la
fórmula

10.



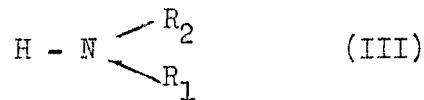
(II)

15.

donde W, X, Y y Z tienen el mismo significado
que se ha expuesto antes,

con un exceso de una amina de la fórmula

20.



donde R₁ y R₂ tienen el significado que se ha
expuesto antes,

y aislarse la diarilacetamida así formada.



= 26 =

2. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que la amina es un alquilamina inferior que comprende de 2 a 4 átomos de carbono.

5. 3. Procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado en que la reacción se efectúa a la temperatura de reflujo.

4. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que la reacción se efectúa en un disolvente inerte.

10. 5. Procedimiento como se define en la reivindicación 4, caracterizado en que el disolvente es un alcohol inferior o un hidrocarburo aromático inferior.

15. 6. Procedimiento como se define en la reivindicación 5, caracterizado en que el alcohol inferior comprende de 1 a 4 átomos de carbono, y el hidrocarburo aromático inferior comprende de 6 a 8 átomos de carbono.

7. Procedimiento para la preparación de diarilacetamidas

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 26 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid a 17 de Julio de 1968

p.a.

JAIMÉ ISEER
Firmado: JOSÉ RODRÍGUEZ