

-2 MAYO 1975

435624

P.- 59.949

Case F-2179A

CO7C//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

A nombre de TAKEDA CHEMICALS INDUSTRIES, LTD.

entidad japonesa

establecida en 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku,  
Osaka, Japón

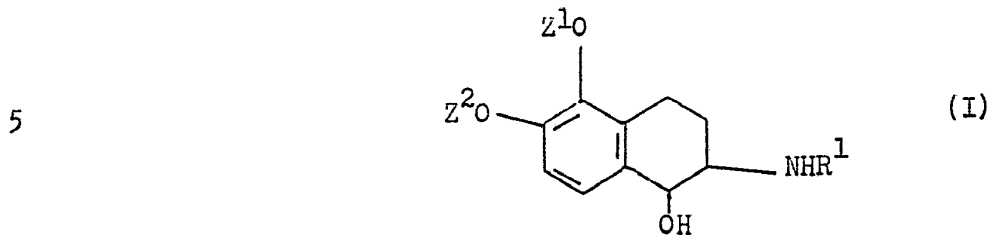
por: "UN METODO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE  
AMINOTETRALOL"

(Clase Internacional CO7c, A61k).

14-4-75

- 1 -

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de aminotetralol de la fórmula



10 en la que  $Z^1$  y  $Z^2$  son hidrógeno o un grupo alcoholo, y  $R^1$  es un grupo hidrocarbonado acíclico sustituido o un grupo hidrocarbonado cíclico, y sus sales farmacéuticamente aceptables que tienen excelentes efectos farmacológicos, tales como una fuerte actividad broncodilatadora o una actividad de bloqueo  $\beta$ -adrenérgica, y que son útiles como medicamentos, por ejemplo para el tratamiento del asma o la arritmia.

15

Como medicamentos para el tratamiento del asma se han empleado ampliamente el isoproterenol y el metaproterenol, teniendo ambos una acción estimulante de receptores  $\beta$ -adrenérgicos. Sin embargo, aunque el isoproterenol tiene una acción broncodilatadora que se considera asociada a los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos, tiene efectos secundarios potentes a causa de su fuerte estimulación cardíaca que se considera asociada a los receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos; el metaproterenol, por otro lado, tiene sólo efectos secundarios moderados

20

25

del tipo anterior, pero es decididamente inferior en actividad broncodilatadora. Por lo tanto, ninguno de ellos se ha considerado satisfactorio como broncodilatador selectivo.

5

La anterior situación estimuló la investigación intensiva de la presente invención, que ha conducido al logro de la síntesis del nuevo compuesto (I), que tiene una fuerte actividad broncodilatadora, y además tiene efectos secundarios sólo moderados, causados por estimulación  $\beta_1$ -adrenérgica, o carece sustancialmente de ellos.

10

Así pues, el objeto principal de la presente invención es proporcionar el compuesto (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, que son útiles como medicamentos para el tratamiento del asma o de la arritmia. Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para producir el nuevo y útil compuesto (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables. Otros objetos se pondrán de manifiesto en la descripción y en las reivindicaciones más adelante.

15

20

Haciendo ahora referencia a la fórmula (I), el grupo alcoholilo representado por los símbolos  $Z^1$  y  $Z^2$  puede ser un grupo alcoholilo recto o ramificado, y ventajosamente un grupo alcoholilo inferior, especialmente de hasta seis átomos de carbono, tal como metilo, etilo,

25

n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, isopentilo, terc-pentilo, n-hexilo, isohexilo, etc.

5 Haciendo referencia a la fórmula (I), el grupo hidrocarbonado acíclico sustituido representado por el símbolo  $R^1$  puede ser saturado o insaturado, y recto o ramificado. El grupo hidrocarbonado acíclico se ilustra por un grupo alcoholo, ventajosamente un grupo alcoholo inferior, especialmente de hasta seis 10 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, l-metilpropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, isopentilo, terc-pentilo, n-hexilo, isohexilo, etc.), un grupo alqueno inferior, especialmente de hasta seis átomos de carbono (por ejemplo 15 etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, etc), un grupo alquino inferior, especialmente de hasta seis átomos de carbono (por ejemplo etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, etc.) o similares. Entre ellos, el más ventajoso es un grupo alcoholo inferior que se ramifica en la posición alfa con respecto al grupo amino de la fórmula (I), especialmente 20 de hasta cuatro átomos de carbono, tales como isopropilo, l-metil-propilo y terc-butilo. Como sustituyente o sustituyentes del grupo hidrocarbonado acíclico sustituido antes citado pueden citarse, entre otros, un grupo ciclo 25

alcoholo, ventajosamente de un anillo de 3 a 7 miembros,  
(por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,  
ciclohexilo, cicloheptilo, etc.), un grupo cicloalque  
nilo, ventajosamente de un anillo de 3 a 7 miembros  
5 (por ejemplo 2-ciclopentenilo, 3-ciclohexenilo, etc),  
un grupo cicloalcoholideno, ventajosamente de un anillo  
de 3 a 6 miembros (por ejemplo ciclohexilideno, ciclo  
pentilideno, etc), un grupo arilo (por ejemplo fenilo,  
naftilo, etc), un grupo heterocíclico, por ejemplo un  
10 grupo heterocíclico que contiene un oxígeno (por ej.  
tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo,  
furilo, etc), un grupo heterocíclico que contiene un  
nitrógeno (por ej. piperidinilo, piridilo, indolilo,  
quinoleílo, etc.), un grupo heterocíclico que contiene  
15 un azufre (por ej. tienilo, tetrahidrotienilo, etc.),  
un grupo heterocíclico que contiene dos o más heteroáto  
mos iguales o diferentes (por ej. tiazolilo, pirimidilo,  
oxazolilo, etc.), hidroxilo, un grupo alcoxi inferior  
de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metoxi, etoxi,  
20 propoxi, etc), un grupo ariloxi (por ejemplo fenoxi,  
naftoxi, etc), halógeno (por ejemplo cloro, flúor, bromo,  
yodo, etc), hidroxilo esterificado, un grupo alcoxicarbo  
nilo, un grupo amino o amino sustituido (en el que el  
sustituyente o sustituyentes pueden ser alcoholo, acilo,  
25 u otros grupos), nitro, ciano y otros grupos. Los grupos

cicloalcohilo, cicloalquenilo, arilo y heterocíclicos antes citados pueden contener además un sustituyente o sustituyentes apropiados, tales como un grupo alcohol inferior de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, etc), hidroxilo, un grupo alcoxi inferior de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, etc), halógeno (por ejemplo cloro, bromo, yodo, flúor).

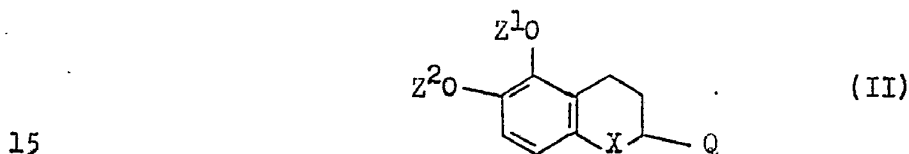
Entre los ejemplos típicos de los grupos hidrocarbonados acíclicos sustituidos antes citados se encuentran el ciclohexilmetilo, 1-ciclohexiletilo, 2-ciclopentiletilo, 3-ciclohexil-1-metilpropilo, 4-metilciclohexilmetilo, 1-ciclohexenilmetilo, 1-ciclopentenilmetilo, bencilo, 4-metoxibencilo, 4-hidroxibencilo, alfa-metilbencilo, alfa-metilbencilo, 3,4-dimetoxibencilo, alfa-metilfenetilo, 4-metoxi-alfa-metilfenetilo, 4-hidroxialfa-metilfenetilo, 4-hidroxialfa,alfa-dimetilfenetilo, 4-metoxialfa,alfa-dimetilfenetilo, 4-clorofenetilo, 3-fenilpropilo, fenetilo, 4-metoxifenetilo, 2-fenilpropilo, alfa,4-dimetilfenetilo, 1-metil-2-ciclohexilidenetilo, tetrahidropiran-2-ilmetilo, 2,3-dihidropiran-2-ilmetilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, 2-(furan-2-il)-1-metiletilo, 2-tienilmetilo, piperidin-2-ilmetilo, 2-(2-indolil)-1-metiletilo, 2-piridilmetilo, 2-(2-tiazolil)etilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo,

3-etoxi-1-metil-propilo, 6-metoxietilo, 1-metil-2-fenoxietilo, 2-fluoro-1-metiletilo, 2-etoxicarboniletilo, 2-aminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 3-morfolino-1-metilpropilo, 2-piperidino-1-metiletilo, nitrometilo, 2-ciano-1-metiletilo, estirilo, 3-fenil-2-propenilo, etc.

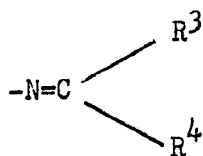
Con referencia a la fórmula (I), el grupo hidrocarbonado cíclico representado por  $R^1$  se ilustra por un cicloalcohilo, ventajosamente de un anillo de 3 a 7 miembros (por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc), un grupo cicloalquenilo, ventajosamente de un anillo de 3 a 7 miembros (por ejemplo ciclopentenilo, ciclohexenilo, etc.), un grupo arilo (por ejemplo fenilo, naftilo, etc.) etc. Entre ellos, el más ventajoso es un grupo cicloalcohilo de anillo de 3 a 7 miembros. Estos grupos pueden contener, en posiciones opcionales, un sustituyente o sustituyentes apropiados, tales como grupo alcohilo inferior, hidroxilo, grupo alcoxi inferior, halógeno, y otros grupos citados anteriormente como sustituyentes o sustituyentes de los grupos cicloalcohilo, cicloalquenilo, arilo y grupos heterocíclicos mencionados en relación con el grupo hidrocarbonado acíclico. Entre los ejemplos típicos de los grupos de hidrocarburo cíclicos antes citados están el ciclopropilo,

ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, metilciclopropilo, 2-metilciclobutilo, 3-metilciclobu  
tilo, 2,2-dimetilciclobutilo, 3,3-dimetilciclobutilo, 4-metilciclohexilo, 4-hidroxiciclohexilo, 4-metoxiciclo  
5 hexilo, 2-clorociclopentilo, 2-ciclohexenilo, 2-ciclo  
pentenilo, fenilo,  $\alpha$ -naftilo, 4-clorofenilo, 4-metoxi  
fenilo, 2-fluorofenilo, 4-hidroxifenilo, 3,4-dimetoxife  
nilo, etc.

El compuesto (I) de la presente invención  
10 puede producirse, por ejemplo, reduciendo un compuesto  
de la fórmula



donde  $Z^1$  y  $Z^2$  tienen los mismos significados definidos  
anteriormente, X es  $\text{>C=O}$  ó  $\text{>CH-OH}$  y Q es un gru-  
po de la fórmula  $\text{-NHR}^1$  (donde  $R^1$  tiene el mismo signifi-  
cado definido anteriormente), un grupo de la fórmula  
20  $\text{-NHCOR}^2$  (donde  $R^2$  es un grupo hidrocarbonado acíclico  
sustituído, o un grupo heterocíclico o de hidrocarburo  
cíclico que puede estar sustituído), o un grupo de la  
fórmula

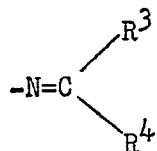


5 (donde  $\text{R}^3$  es hidrógeno o un grupo alcoholo y  $\text{R}^4$  es un grupo de hidrocarburo acíclico sustituido o un grupo heterocíclico o de hidrocarburo cíclico que puede estar sustituido, incluyendo el caso en que  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  forman un grupo en anillo tomados conjuntamente con el átomo de carbono adyacente), con la condición de que cuando Q es un grupo de la fórmula  $\text{-NHR}^1$ , X no es  $\text{>CH-OH}$ .

10 Haciendo referencia a la fórmula (II), en el caso en que Q es el grupo de fórmula  $\text{-NHCCR}^2$ , el grupo hidrocarbonado acíclico sustituido o el grupo hidrocarbonado cíclico que puede estar sustituido, representado por el símbolo  $\text{R}^2$ , se ilustra por los grupos citados anteriormente como  $\text{R}^1$ ; el grupo heterocíclico que puede estar sustituido, representado también por  $\text{R}^2$ , es ilustrado por los grupos heterocíclicos mencionados específicamente en relación con los sustituyentes sobre el grupo hidrocarbonado acíclico  $\text{R}^1$ . En este caso, un grupo de fórmula  $\text{-NHCH}_2\text{R}^2$  que se forma por reducción del grupo de fórmula  $\text{-NHCOR}^2$  corresponde al  $\text{-NHR}^1$  de la fórmula (I).

25 Haciendo referencia a la fórmula (II),

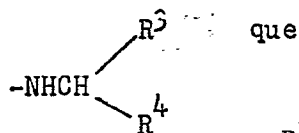
en el caso en que Q es el grupo de fórmula



, el grupo alcoholo representado por el sím

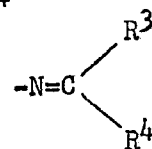
5 bolo  $\text{R}^3$  se ilustra por el grupo alcoholo citado espe-  
cíficamente en relación con  $\text{Z}^1$  y  $\text{Z}^2$  o  $\text{R}^1$ . El grupo  
hidrocarbonado acíclico sustituido o el grupo hidro-  
carbonado cíclico o el grupo heterocíclico que puede  
estar sustituido, representados todos ellos por el  
10 símbolo  $\text{R}^4$ , se ilustra por los grupos correspondien-  
tes mencionados específicamente para  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ . Ha de  
advertirse que  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  pueden formar un grupo en anillo  
tomados conjuntamente con el átomo de carbono adyacen-  
te; los ejemplos de dicho grupo en anillo comprenden  
15 un grupo cicloalcano, ventajosamente de un anillo de 3  
a 7 miembros (por ej. ciclopenteno, ciclohexeno, etc),  
y así sucesivamente. Entre ellos, el más ventajoso es  
un grupo cicloalcano de un anillo de 3 a 7 miembros.  
En este caso, un grupo de fórmula

20



que

se forma por reducción del grupo de fórmula



corresponde a  $\text{-NHR}^1$  en la fórmula (I).

25

La reacción de reducción del procedimien-

to anterior se efectúa usualmente por un procedimiento de reducción seleccionado adecuadamente, según el material de partida que se emplee, de entre los convencionales tales como los siguientes: (1) reducción catalítica con platino, paladio, rodio, níquel o similar por medio de un catalizador, (2) reducción por medio de un hidruro de metal tal como el hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio, cianoborohidruro de litio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o similar, (3) reducción de Meerwein-Ponndorf-Verley por medio de alcóxido de aluminio, por ej. isopropóxido de aluminio, (4) reducción por medio de sodio metálico, magnesio metálico, con, por ejemplo, alcohol, (5) reducción por medio de zinc en polvo con una base tal como un alcalí cáustico, (6) reducción por medio de un metal tal como hierro o zinc con un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido acético, (7) reducción electrolítica, (8) reducción con ayuda de enzimas reductoras. Ha de entenderse que, aparte de los procedimientos anteriores, puede emplearse cualquier método capaz de reducir un grupo carbonilo o un alcohol, o de saturar

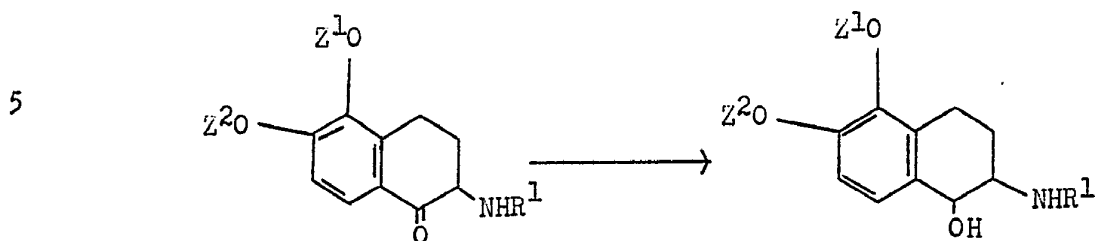
el doble enlace del grupo de la fórmula  $\begin{array}{l} \text{R}^3 \\ \diagdown \\ \text{-N=C} \\ \diagup \\ \text{R}^4 \end{array}$ .

Aunque la temperatura ventajosa de reacción varía con

los materiales de partida y los procedimientos de re  
ducción empleados, usualmente está comprendida en el  
intervalo de aproximadamente -20 a aproximadamente  
100°C. Esta reacción se efectúa ordinariamente a  
5 presión atmosférica, pero si se desea puede efectuarse  
a presión reducida o elevada. La reducción se efectúa  
usualmente en un disolvente adecuado. El disolvente  
es de tipo opcional, siempre que sea capaz de disolver,  
más o menos, el material de partida y no perjudique a  
10 la reacción, tales como agua, un alcohol (por ej. me  
tanol, etanol, propanol, etc.), un éter (por ej. éter  
dimetílico, éter dietílico, éter metil-etílico, tetra  
hidrofurano, dioxano, etc.), un éster (por ej. acetato  
de etilo, acetato de butilo, etc), una cetona (por ej.  
15 acetona, metil-etil-cetona, etc.), un hidrocarburo  
aromático (por ej. benceno, tolueno, xileno, etc.), un  
ácido orgánico (por ej. ácido acético, ácido propiónico,  
etc) o una mezcla de dos o más de ellos.

En el método de la presente invención,  
20 los materiales de partida de la fórmula (II) incluyen  
diversos compuestos, que dan respectivamente los com-  
puestos buscados (I) correspondientes. Así pues, según  
el material de partida y el compuesto buscado, los me  
dios y las condiciones de reducción adecuados se selec-  
25 cionan de entre los citados anteriormente.

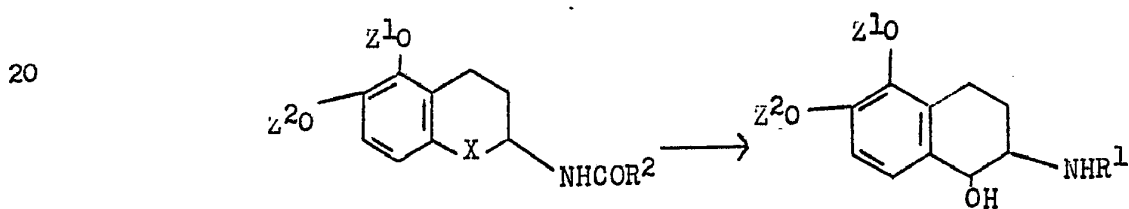
Por ejemplo, en caso en que se emplee como material de partida un compuesto (II) en el que X es C=O y Q es el grupo de fórmula  $-NHR^1$ , es decir



10 (donde  $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $R^1$  tienen los mismos significados definidos anteriormente), y cuando  $Z^1$  y  $Z^2$  son un grupo alcohilo, los medios y las condiciones de reducción pueden seleccionarse opcionalmente de entre los citados anteriormente, y cuando tanto  $Z^1$  como  $Z^2$  son hidrógeno, se usa

15 ventajosamente la reducción catalítica.

Sin embargo, en el caso en que se emplee como material de partida un compuesto (II) en el caso que Q es  $-NHCOR^2$ , es decir



25 (donde  $Z^1$ ,  $Z^2$ , X,  $R^1$  y  $R^2$  tienen los mismos significados definidos anteriormente, y, en este caso  $R^1$  corresponde

a  $-\text{CH}_2\text{R}^2$ ), el medio más típico de reducción es uno en que se emplea, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio en el procedimiento (2) antedicho, con calentamiento a aproximadamente 40 a aproximadamente 100°C.

5

En el caso que se acaba de citar anteriormente, cuando se emplea como material de partida

un compuesto (II) en el que X es  $\text{>C=O}$  y Q es

$-\text{NHCOR}^2$ , puede producirse como intermedio un compuesto (II)

10

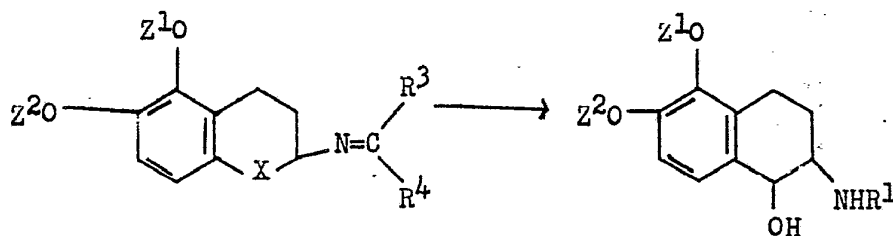
en el que X es  $\text{>CH-OH}$  y Q es  $-\text{NHCOR}^2$ .

En el caso en que se emplee como material de partida un compuesto (II) en el que Q es

15

$-\text{N}=\text{C} \begin{matrix} \text{R}^3 \\ \text{R}^4 \end{matrix}$ , es decir

20



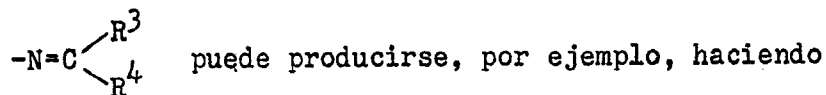
(donde  $Z^1$ ,  $Z^2$ , X,  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tienen los mismos significados definidos anteriormente, y, en este caso,  $R^1$  corresponde a

25

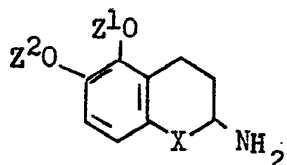
$-\text{CH} \begin{matrix} \text{R}^3 \\ \text{R}^4 \end{matrix}$ ), se usan ventajosamente los procedimientos

tos de reducción (1) y (2) citados anteriormente.

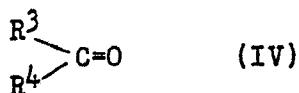
Este compuesto (II) en el que Q es



5 reaccionar un compuesto de fórmula



10 (en el que  $Z^1$ ,  $Z^2$  y X tienen los mismos significados definidos anteriormente) con un compuesto de carbonilo de fórmula



15 (donde  $R^3$  y  $R^4$  tienen los mismos significados definidos anteriormente). Esta reacción transcurre en general mezclando simplemente el compuesto (III) y el compuesto de carbonilo (IV) en el disolvente citado anteriormente en relación con la reacción de reducción, pero, si se desea, la mezcla puede calentarse o dejarse en reposo varias veces para asegurar la reacción, y pueden emplearse en la reacción diversos agentes de deshidratación de condensación.

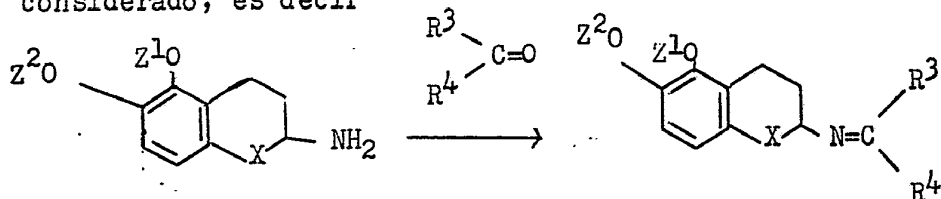
20

Por lo tanto, en el caso en que la reacción de reducción se efectúa en presencia del compuesto (III) y el compuesto de carbonilo (IV), el grupo amino del compuesto (III) experimenta primero una reacción con el compuesto de carbonilo (IV), para producir el compues-

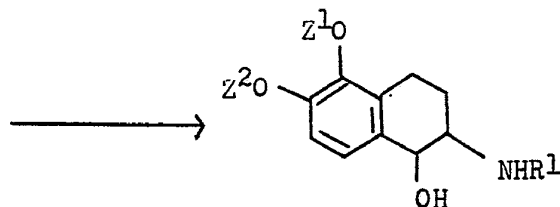
25

to (II) en el que Q es  $\begin{matrix} & R^3 \\ & / \\ -N=C & \\ & \backslash \\ & R^4 \end{matrix}$ , que, a su vez,

experimenta una reducción para dar el compuesto (I) considerado, es decir



10



15

(donde  $Z^1$ ,  $Z^2$ , X,  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tienen los mismos significados definidos anteriormente, y, en este caso,  $R^1$

corresponde a  $\begin{matrix} & R^3 \\ & / \\ -CH & \\ & \backslash \\ & R^4 \end{matrix}$ ). En la reacción anterior, es

20

posible efectuar la reacción usando un exceso del compuesto de carbonilo (IV) en lugar del disolvente.

En el método de esta invención, cuando el grupo  $R^1$ ,  $R^2$  ó  $R^4$  antes citado del compuesto (II) de partida no es saturado, es más frecuente que también se reduzca la insaturación distinta de la aromática que

25

no se reduzca, y en el caso de la insaturación aromática, puede obtenerse selectivamente el compuesto (I) considerado que contiene este grupo insaturado, o uno que contiene el correspondiente grupo saturado, controlando las condiciones de reducción.

El compuesto (I) considerado de esta invención puede aislarse fácilmente a partir de las respectivas mezclas de reacción por procedimientos de separación y purificación convencionales per se, tales como concentración, filtración, recristalización, cromatografía en columna, etc.

El compuesto (I) puede existir en varias formas estereoisómeras, tales como isómeros geométricos e isómeros ópticos, debido a la presencia de algunos átomos de carbono asimétricos, y, por lo tanto, se obtiene corrientemente en forma de mezclas de tales isómeros.

Si se desea, puede obtenerse un isómero geométrico opcional (por ejemplo el isómero trans, el isómero cis) por procedimientos adecuados, tales como (1) reducción empleando el compuesto de partida (II) en el que X es  $\text{>CH-OH}$  que tenga la misma configuración que la del compuesto considerado (I), (2) reducción estereoespecífica (por ej. el isómero trans del compuesto (I) se obtiene por reducción del compuesto (II) de partida en el que X es  $\text{>C=O}$ , usando borohidruro de sodio),

(3) asilamiento del isómero opcional a partir de una mezcla de isómeros usando procedimientos seleccionados adecuadamente entre los procedimientos de separación y purificación antes citados, tales como recristalización, cromatografía en columna, etc.

Si se desea, la mezcla racémica puede resolverse por procedimientos convencionales, por ejemplo haciendo que forme una sal con un ácido o base ópticamente activos, o, alternativamente, por adsorción física sobre una resina porosa de adsorción. Ha de entenderse que todas estas formas isómeras individuales, así como sus mezclas, están comprendidas en el objeto de la presente invención.

El compuesto (I) considerado de esta invención puede aislarse también una vez que se ha convertido en sales farmacéuticamente aceptables, tales como sales de adición de ácidos, del modo convencional; por ejemplo, una sal de ácido inorgánico (tal como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, etc), una sal de ácido orgánico (tal como maleato, fumarato, tartrato, toluensulfonato, naftalensulfonato, metanosulfonato, etc.).

Los productos considerados de esta invención así obtenidos, es decir el compuesto de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, tienen

efectos farmacológicos, tales como actividad para estimular o bloquear los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, actividad vasodilatadora de las coronarias, actividad analgésica, etc. Es especialmente notable la actividad de estimulación de los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos, tal como la actividad broncodilatadora. Por estas útiles propiedades del compuesto (I) y sus sales, son valiosos en la terapéutica y profilaxis de enfermedades tales como el asma, arritmia, angina de pecho, migrañas, etc.

En el uso farmacéutico de cualquiera de los compuestos considerados de la invención y de sus sales, puede administrarse a mamíferos, incluyendo seres humanos, tal como es o en mezcla con un excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables, por vía oral o por otras vías, en formas de administración tales como polvos, gránulos, comprimidos, cápsulas, inyecciones, inhalaciones, etc.

Pueden prepararse composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos (I) o sus sales por métodos convencionales para la preparación de polvos, gránulos, comprimidos, cápsulas, inyecciones, inhalaciones y similares. La elección de excipientes puede determinarse en función de la vía de administración, la solubilidad del compuesto (I) y de sus sales, etc.

Aunque la dosificación adecuada depende

de la enfermedad y los síntomas particulares que han de  
tratarse, de la vía de administración y de otras condi-  
ciones, los niveles de dosificación ventajosos en la te-  
rapéutica del asma en seres humanos adultos están en el  
5 intervalo de aproximadamente 1 a 100 miligramos diaria-  
mente por vía oral, de aproximadamente 0,01 a 1 miligra-  
mo por día por vía intravenosa, o aproximadamente 0,1  
a 10 miligramos por dosis por aplicación tópica en formas  
de dosificación tales como productos nebulizados (inhala-  
10 ciones en aerosol).

En la Tabla 1 que sigue se muestra la  
acción relajante de compuestos típicos entre los productos  
considerados de la presente invención, sobre músculos  
traqueales aislados de ternero o cobayas, en comparación  
15 con la correspondiente acción del isoproterenol, un medi-  
camento conocido. El valor que se da es con relación a  
un valor 100 para el isoproterenol.

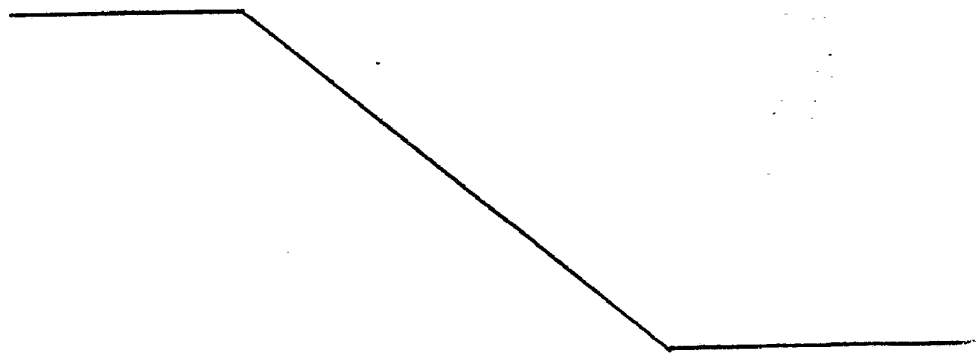


Tabla 1

Compuesto	Actividad relajante sobre el músculo traqueal aislado *
Bromhidrato de 2-(3-fenilpropilamino)-1,5,6-trihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno	Aprox. 200 (ternero)
Bromhidrato de 2-ciclopentilamino-1,5,6-trihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno	Aprox. 190 (ternero)
Fumarato de 2-(4-hidroxi- $\alpha$ -metilfenetilamino)-1,5,6-trihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno	Aprox. 600 (cobaya)

\* Determinada por el método convencional de E.J. Ariéns, dado a conocer en el Symposium de la Fundación CIBA, pp. 253-263 (1960).

El compuesto (I) de esta invención es también útil como compuesto intermedio sintético para la producción de diversos medicamentos. Por ejemplo, el compuesto (I) en el que  $Z^1$  y  $Z^2$  son un grupo alcohol, puede convertirse fácilmente en el correspondiente compuesto (I) en el que tanto  $Z^1$  como  $Z^2$  son hidrógeno, por métodos convencionales per se, tales como la hidrólisis.

El compuesto (II) de partida en el que Q es

10

$$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \diagup \\ \text{-N=C} \\ \diagdown \\ \text{R}^4 \end{array}$$

puede obtenerse fácilmente haciendo reaccionar el compuesto (III) con el compuesto de carbonilo (IV) como se ha citado anteriormente.

El compuesto (III) en el que X es  $\text{>C=O}$  y  $Z^1$  y  $Z^2$  son, individualmente, un grupo alcohol, puede producirse, por ejemplo, por el método descrito en la bibliografía (Journal of Medicinal Chemistry, 12, 487, 1969), o un método basado en el mismo, como se describe más adelante.

15

20

25



El compuesto (III) en el que X es  $\text{>C=O}$  y  $Z^1$  y  $Z^2$  son, individualmente, hidrógeno, puede obtenerse fácilmente, por ejemplo hidrolizando un compuesto (V) con ácido bromhídrico.

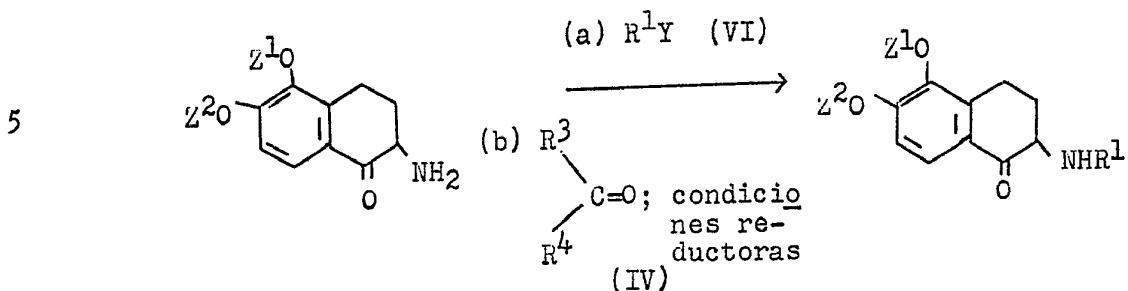
5 El compuesto (III) en el que X es  $\text{>CH-OH}$  puede producirse reduciendo el compuesto (III) en el que X es  $\text{>C=O}$  (por ejemplo, por reducción con borohidruro de sodio o por reducción catalítica).

10 El compuesto (II) de partida en el que X es  $\text{>C=O}$  y Q es  $\text{-NHCOR}^2$  puede obtenerse acilando el compuesto (V) antes citado, o un producto de la hidrólisis del mismo, de maneras convencionales (por ejemplo, por reacción con el correspondiente cloruro de acilo en piridina).

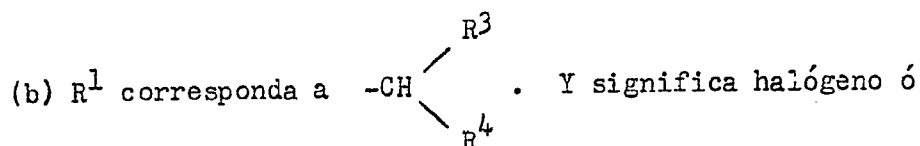
15 El compuesto (II) de partida en el que X es  $\text{>CH-OH}$  y Q es  $\text{-NHCOR}^2$  puede producirse reduciendo el compuesto (II) antes citado en el que X es  $\text{>C=O}$  y Q es  $\text{-NHCOR}^2$  (por ejemplo, por reducción con borohidruro de sodio o por reducción catalítica).

20 El compuesto (II) de partida en el que X es  $\text{>C=O}$  y Q es  $\text{-NHR}^1$  puede producirse, por ejemplo, (a) haciendo reaccionar el compuesto (III) en el que X es  $\text{>C=O}$  o su compuesto N-acilado, con un halogenuro o un derivado de sulfoniloxi sustituido de fórmula (VI), y, si es necesario, hidrolizando el anterior producto de  
25 reacción, o (b) haciendo reaccionar el mismo compuesto

(III) con el compuesto de carbonilo (IV) en condiciones reductoras, como se muestra a continuación en las fórmulas de reacción:



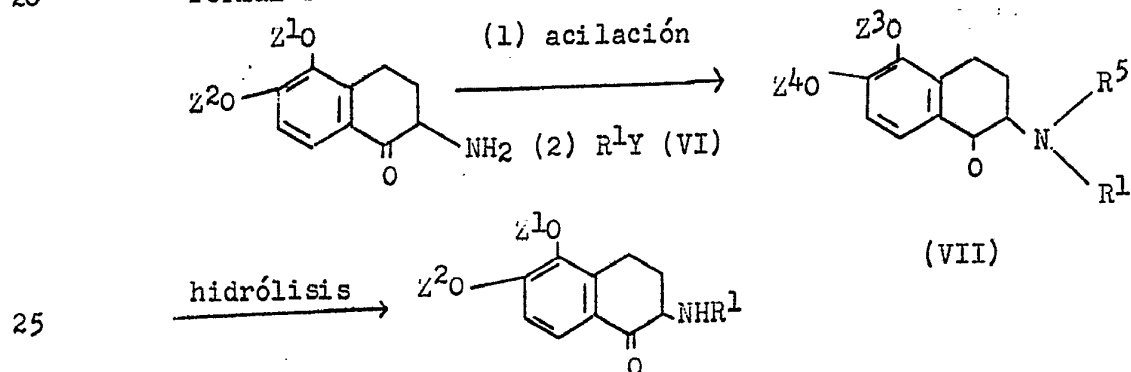
10 (donde  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tienen los significados definidos anteriormente, siempre que en el caso del procedimiento



15 un grupo sulfoniloxi sustituido).

Una explicación más detallada de las reacciones (a) y (b) es la siguiente.

La reacción (a) puede efectuarse por procedimientos como los que se muestran a continuación en las fórmulas de reacción:



(donde  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $R^1$  e Y tienen los significados definidos anteriormente,  $R^5$  es un grupo acilo, y  $Z^3$  y  $Z^4$  son hidrógeno, un grupo alcoholo definido como para  $Z^1$  y  $Z^2$ , un grupo acilo que tiene el mismo significado que  $R^5$ , o un grupo protector).

5

Haciendo referencia a la reacción de acilación en las ecuaciones de reacción anteriores, para la acilación del compuesto de partida, es decir el compuesto (III) en el que X es  $\text{>C=O}$ , puede emplearse cualquier agente de acilación capaz de introducir el grupo acilo  $R^5$  deseado en el grupo 2-amino del compuesto (III) en el que X es  $\text{>C=O}$ . Como ejemplos de dichos agentes de acilación pueden citarse ácidos carboxílicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, etc.; halogenuros de ácido carboxílicos, tales como bromuro de acetilo, cloruro de benzoílo, cloruro de tricloroacetilo, clorocarbonato de etilo, etc; anhídridos de ácido, tales como anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético, etc; anhídridos de ácido mixtos, tales como anhídrido acético de carbonato de etilo, etc; y halogenuros de ácido sulfónico, tales como cloruro de metanosulfonilo, cloruro de toluensulfonilo, etc.

10

15

20

25

La reacción de acilación antes citada se efectúa en general en agua, en un disolvente orgánico o en una mezcla de ellos, o usando como disolvente un exceso

del agente de acilación. Para acelerar la reacción, puede efectuarse en presencia simultánea de una base, tal como hidróxido de sodio, carbonato de potasio, piridina, trietil amina, o similar. Con respecto a la proporción de agente de acilación, un equivalente molar es suficiente para terminar la acilación considerada, pero comúnmente el agente acilante se usa en proporción de 2 a 10 equivalentes, o, cuando se espera que actúe también como disolvente, en una proporción aún mayor. La velocidad de reacción puede controlarse efectuando la reacción bajo calentamiento o enfriamiento. Usualmente, es ventajoso efectuar la reacción en el intervalo de temperatura de aproximadamente  $-20^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $100^{\circ}\text{C}$ .

Como resultado de la reacción de acilación antes citada, el grupo acilo correspondiente se introduce en el grupo 2-amino del compuesto (III) en el que X es  $\text{>C=O}$ , produciendo un compuesto imino. A este respecto, cuando  $Z^1$  y/o  $Z^2$  del compuesto (III) son hidrógeno, puede producirse un compuesto que tiene los correspondientes grupos acilo en lugar de estos hidrógenos, lo que depende de las condiciones de la reacción de acilación. Alternativamente,  $Z^1$  y/o  $Z^2$  pueden ser sustituidos con un grupo protector antes de la reacción de acilación. Como grupo protector, puede usarse cualquiera que sea capaz de proteger el grupo hidroxilo frente a la reacción de



una atmósfera de reacción gaseosa inerte, como por ejemplo nitrógeno, helio o argón, con el fin de inhibir posibles reacciones secundarias debidas a la oxidación, puede conducir, en ciertas circunstancias, a mejores rendimientos. La reacción transcurre bastante satisfactoriamente a temperatura ambiente, pero puede efectuarse con calentamiento o enfriamiento apropiados para controlar la velocidad de reacción. En general es ventajoso efectuar la reacción a una temperatura de -20°C a 100°C. El compuesto (VII) resultante puede aislarse primero de la mezcla de reacción por un procedimiento convencional de aislamiento y purificación, por ej. concentración, destilación, filtración, recristalización, cromatografía y/o similar, y someterse después a la reacción de hidrólisis que se cita más adelante. Alternativamente, la mezcla de reacción citada puede usarse como tal en la reacción de hidrólisis.

La reacción de hidrólisis de las ecuaciones de reacción anteriores se efectúa en general dejando actuar agua, un ácido o una base sobre el compuesto de fórmula (VII), en presencia de agua y/o un disolvente orgánico. Dicho ácido puede ser, por ejemplo, un ácido inorgánico, por ej. ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, o similares; un ácido orgánico,

tal como ácido fórmico, ácido acético, o similares; o un ácido de Lewis, tal como cloruro de aluminio, cloruro férrico, cloruro de zinc, trifluoruro de boro, tricloruro de boro, o similares. La base puede ser, por ejemplo, una base inorgánica, tal como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, o similar; o una base orgánica, tal como piridina, dimetilanimilina, trietilamina o similar. Como disolvente orgánico antes citado, puede emplearse cualquier disolvente orgánico que no interfiera con la reacción, tal como metanol, etanol, acetona, cloroformo, benceno, éter etílico, tetrahidrofurano, dioxano o similar. Aunque la reacción de hidrólisis de la presente invención transcurre satisfactoriamente a temperatura ambiente, la reacción puede efectuarse a una temperatura adecuadamente elevada o reducida, con el fin de controlar la velocidad de reacción. El intervalo de temperatura que se emplea corrientemente es desde aproximadamente 0 a 150°C.

En el caso en que  $Z^3$  y/o  $Z^4$  sean el grupo acilo introducido por la antedicha reacción de acilación, o cuando  $Z^3$  y/o  $Z^4$  son grupos protectores introducidos antes de la reacción de acilación, pueden eliminarse simultáneamente durante esta reacción de hidrólisis. Sin embargo, si estos grupos quedan inalterados, pueden

eliminarse por métodos convencionales per se.

El compuesto resultante, es decir el compuesto (II) en el que Z es  $>C=O$  y Q es  $-NHR^1$ , puede aislarse fácilmente de la mezcla de reacción por procedimientos de separación y purificación que se conocen per se, tales como concentración, destilación, filtración, recristalización, cromatografía, etc.

La reacción (b) se efectúa en presencia del compuesto de carbonilo (IV) en condiciones reductoras.

Estas condiciones reductoras pueden conseguirse por medio de las reacciones de reducción antedichas en el método de la presente invención, ventajosamente, por ejemplo, por reducción con cianoborohidruro de litio, o por reducción catalítica empleando paladio sobre carbón como catalizador en disolventes alcohólicos. Además, es posible efectuar la reacción usando un exceso del compuesto de carbonilo (IV) en lugar del disolvente. Aunque la temperatura de reacción efectiva varía con los procedimientos de reducción que puedan seleccionarse, usualmente es ventajoso efectuar la reacción en el intervalo de temperatura de aproximadamente  $-20^{\circ}C$  a  $100^{\circ}C$ . La reacción de la presente invención se efectúa ordinariamente a presión atmosférica, pero si se desea puede efectuarse a presión reducida o elevada.

El compuesto resultante, es decir el compuesto (II) en el que X es  $\text{>C=O}$  y Q es  $-\text{NHR}^1$  puede aislarse fácilmente de la mezcla de reacción por procedimientos convencionales de separación y purificación, tales como concentración, destilación, recristalización, cromatografía en columna, etc.

El compuesto (II) así obtenido por la reacción (a) ó (b) puede aislarse también en forma de una sal, por ejemplo una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico, por ej. ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o similar, o con un ácido orgánico, por ej. ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido málico o similares.

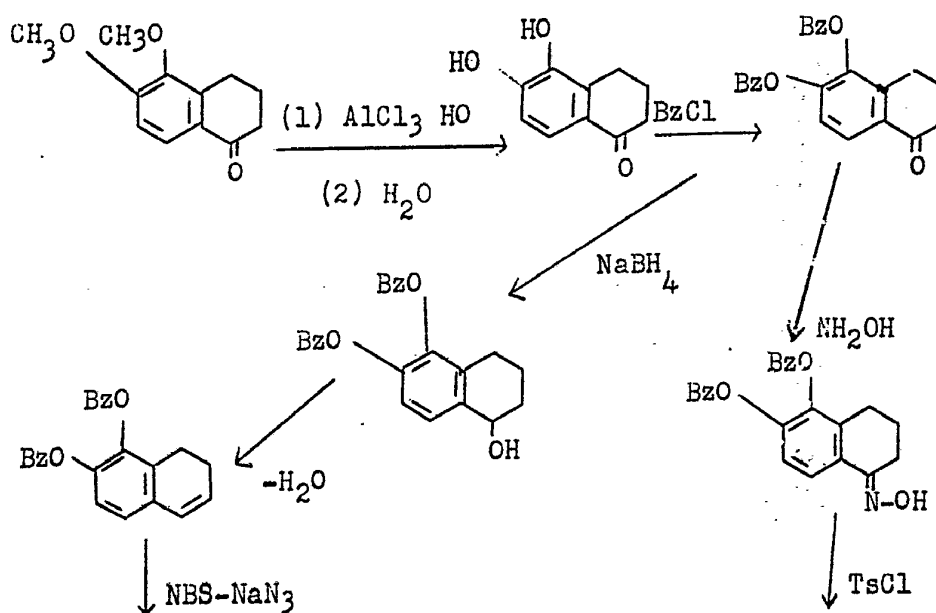
El compuesto de partida (II) en el que X es  $\text{>C=O}$  y Q es  $-\text{NHR}^1$  descrito con detalle anteriormente, y también sus sales de adición de ácidos, tiene también actividades estimulante o bloqueante de los nervios simpáticos, y puede usarse en la profilaxis y terapéutica del asma o la arritmia. Cuando estos compuestos se emplean como medicamentos, pueden administrarse en formas de dosificación oral tales como comprimidos, cápsulas, polvos, suspensiones, jarabes, etc., o en otras formas tales como inyecciones parenterales, inhalaciones, etc. Aunque la dosis depende de los sínto

mas que hay que mejorar, de la vía y manera de administración, etc., el nivel de dosificación oral recomendado para la terapéutica del asma es usualmente, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a 100 miligramos por día para una persona adulta.

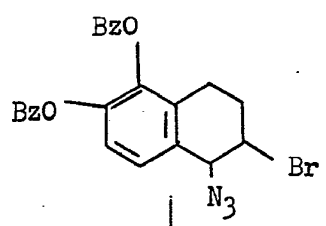
5

Los isómeros trans- o cis- del compuesto (III) en el que X es  $\geq$  CH-OH, que pueden emplearse para producir los correspondientes isómeros trans- o cis- del compuesto (I), pueden obtenerse respectivamente, por ejemplo, según las siguientes ecuaciones de reacción:

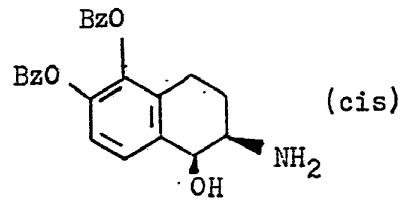
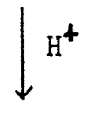
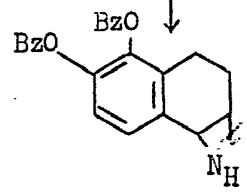
10



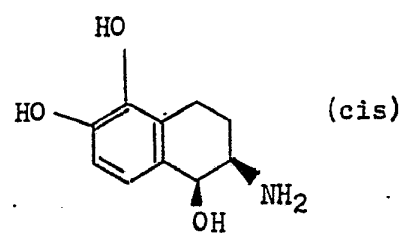
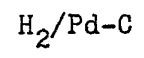
5



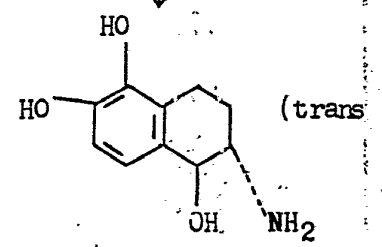
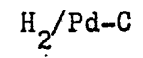
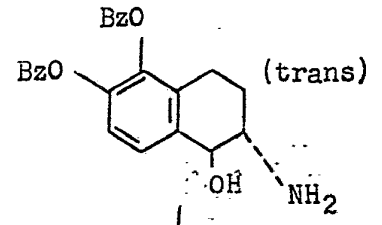
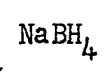
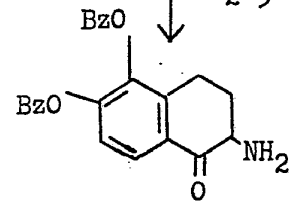
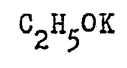
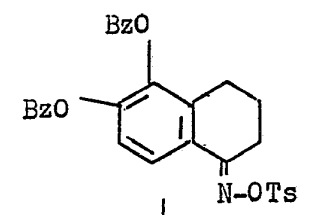
10



15



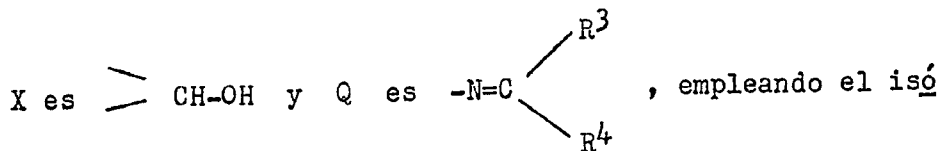
20



25

(donde Bz es  $-CH_2-$  , Ts es  $-SO_2-$   $-CH_3$ , y NBS es N-bromosuccinimida).

Es posible obtener los isómeros trans- o cis- del compuesto (I) por medio del compuesto (II) en el que



mero correspondiente del compuesto (III) en el que X es  $\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH-OH}$  en la reacción con el compuesto de carbonilo (IV).

El compuesto (II) de partida antes citado y el compuesto (III) pueden emplearse respectivamente en forma libre, o pueden emplearse también en el método de esta invención en forma de sales de adición de ácido, tales como sales de ácido inorgánico (por ej. clorhidrato, bromhidrato, sulfato, etc) y sales de ácido orgánico (por ej. maleato, fumarato, tartrato, toluensulfonato, naftalensulfonato, metanosulfonato, etc), por ejemplo.

15 Los siguientes Ejemplos de Referencia y Ejemplos son también ilustrativos de esta invención. Ha de entenderse, naturalmente, que el objeto de esta invención no se limita en modo alguno por y a estos Ejemplos.

20 En los Ejemplos y Ejemplos de Referencia que siguen, la palabra "parte(s)" se refiere a peso, a no ser que se diga otra cosa, y la relación entre "parte(s)" y "parte(s) en volumen" corresponde a la existente entre "gramo(s)" y "mililitro(s)".

25

### Ejemplo de Referencia 1

30 partes de clorhidrato de 2-amino-5,6-di  
metoxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona se someten a ebu-  
llición a reflujo en 500 partes en volumen de una diso-  
lución acuosa al 47% de bromuro de hidrógeno durante 3  
horas, y después se concentra hasta sequedad bajo pre-  
sión reducida. El residuo se disuelve en metanol, y des-  
pués se añade acetato de etilo, con lo que se separan  
cristales. La recuperación por filtración da 31 partes  
de bromhidrato de 2-amino-5,6-dihidroxi-3,4-dihidro-1(2H)-  
-naftalenona.

Este producto cristalino no muestra un pun-  
to de fusión definido, sino que se descompone gradualmen-  
te con una coloración negruzca a temperaturas superiores  
a 250°C. Espectro de absorción infrarroja,  $\sqrt{\text{KBr}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$   
máx  
3500-2800, 1660, 1605, 1580, 1490, 1380, 1310, 1280, 1025,  
820.

### Ejemplo de Referencia 2

En 50 partes en volumen de agua se disuel-  
ven 2 partes de bromhidrato de 2-amino-5,6-dihidroxi-3,4-  
dihidro-1(2H)-naftalenona, y se efectúa una reducción ca-  
talítica usando 0,5 partes de óxido de platino a tempera-  
tura y presión ordinarias. El catalizador se separa por

filtración y se añade gota a gota al filtrado una mezcla disolvente de éter etílico y metanol, con lo que se obtiene bromhidrato de 2-amino-1,5,6-trihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de prismas incoloros. Rendimiento 1 parte; punto de fusión: 190-200°C (con descomposición).

Análisis elemental, para  $C_{10}H_{13}O_3N \cdot HBr \cdot H_2O$  :

Calculado C 40,84; H 5,48; N 4,76

Encontrado C 40,49; H 5,37; N 4,61

10 Ejemplo de Referencia 3

En una mezcla de 200 partes en volumen de metanol seco y 200 partes en volumen de ciclohexanona se disuelven 10 partes de clorhidrato de 2-amino-5,6-dimetoxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, y, bajo burbujeo con nitrógeno y enfriamiento a 0°C, se añaden 9 partes de un compuesto molecular que consta de 1 mol de cianoborohidruro de litio y 2 moles de dioxano ( $LiBH_3CN \cdot 2C_4H_8O_2$ ). A una temperatura constante de 5°C, la mezcla de reacción se agita durante 2 horas. Después de la adición de ácido clorhídrico diluido, el metanol se separa por destilación. La mezcla que queda se lava con benceno y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en etanol, se trata con carbón activado y se recristaliza a partir de una mezcla de etanol y éter etílico. El procedimiento da 9,65 partes de clorhi

drato de 2-ciclohexilamino-5,6-dimetoxi-3,4-dihidro-  
-1(2H)-naftalenona en forma de cristales incoloros que  
funden a 180-190°C (con descomposición).

Análisis elemental, para  $C_{18}H_{25}O_3N.HCl$

Calculado: C 63,61; H 7,71; N 4,12

Encontrado: C 63,50; H 7,46; N 4,22

Ejemplo de Referencia 4

En una mezcla de 50 partes en volumen de  
ácido bromhídrico al 48% y 15 partes en volumen de anhí-  
drido acético se disuelven 5 partes de clorhidrato de  
2-ciclohexilamino-5,6-dimetoxi-3,4-dihidro-1(2H)-nafta-  
lenona, y la disolución se calienta a 140-160°C durante  
aproximadamente 3 horas. Después de enfriarla, el di-  
solvente se elimina bajo presión reducida y el residuo  
se trata con carbono activado en etanol. Después de la  
adición de acetato de etilo, el producto de filtración  
se deja reposar, con lo que se obtiene bromhidrato de 2-ci-  
clohexilamino-5,6-dihidroxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona  
en forma de primas incoloros. Rendimiento, 4,1 partes;  
punto de fusión: 225-237°C (con descomposición).  
Espectro de resonancia magnética nuclear:

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 6,91(1H, d, J=8,4), 7,43(1H, d, J=8,4)

Ejemplo de Referencia 5

De manera similar a la del Ejemplo de Refe-

25

14-4-75

rencia 3, 10 partes de clorhidrato de 2-amino-5,6-dimetoxi-  
-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona se hacen reaccionar con 300  
partes en volumen de ciclopentanona. El procedimiento da  
10,2 partes de clorhidrato de 2-ciclopentilamino-5,6-di  
5 metoxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona en forma de cristales  
incolores que funden a 158-167°C (con descomposición).

Análisis elemental, para  $C_{17}H_{23}O_3N.HCl$

Calculado: C 62,67; H 7,42; N 4,30

Encontrado: C 62,91; H 7,15; N 4,35

10 Ejemplo de Referencia 6

De modo similar al del Ejemplo de Referencia  
3, 10,5 partes de clorhidrato de 2-amino-5,6-dimetoxi-3,4-  
dihidro-1(2H)-naftalenona se hacen reaccionar con 10 partes  
en volumen de ciclobutanona. El procedimiento da 8,2 par-  
15 tes de clorhidrato de 2-ciclobutilamino-5,6-dimetoxi-3,4-di-  
hidro-1(2H)-naftalenona. Punto de fusión: 146-164°C (con  
descomposición).

Análisis elemental, para  $C_{16}H_{21}O_3N.HCl.1/4H_2O$

Calculado: C 60,76; H 7,17; N 4,43

20 Encontrado: C 60,78; H 7,26; N 4,29.

Ejemplo de Referencia 7

De modo similar al del Ejemplo de Referencia  
4, 5,16 partes de clorhidrato de 2-ciclobutilamino-5,6-di-  
metoxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona se hidrolizan en una  
25 mezcla de 75 partes en volumen de ácido bromhídrico al 48%

y 15 partes en volumen de anhídrido acético. El procedimiento da 4 partes de bromhidrato de 2-ciclobutil amino-5,6-dihidroxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona. Punto de fusión: 229-240°C (con descomposición).

5 Análisis elemental, para  $C_{14}H_{17}O_3N.HBr.1/2H_2O$   
Calculado: C 49,86; H 5,68; N 4,15  
Encontrado: C 50,10; H 5,58; N 4,12

Ejemplo de Referencia 8

10 En 300 partes en volumen de etanol se disuelven 5 partes de bromhidrato de 2-amino-5,6-dihidro-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, y, tras la adición de 50 partes de beta-fenilpropionaldehído, se efectúa una reducción catalítica a temperatura y presión ordinarias usando paladio sobre carbono como catalizador.

15 Cuando se ha absorbido una proporción estequiométrica de hidrógeno, se filtra la mezcla de reacción, y el producto de filtración se concentra bajo presión reducida. El procedimiento da 3,5 partes de bromhidrato de 2-(3-fenilpropil)amino-5,6-dihidroxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona en forma de cristales incoloros que funden

20 a 215-217°C.

Análisis elemental, para  $C_{19}H_{21}O_3N.HBr$  :

Calculado: C 58,17; H 5,65; N 3,57

Encontrado: C 58,39; H 5,69; N 3,18

Ejemplo de Referencia 9

25

14-4-75

En 1000 partes en volumen de etanol se disuelven 10 partes de bromhidrato de 2-amino-5,6-dihidroxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, y después se añaden 100 partes de 4-metoxifenilacetaldehído. Usando paladio sobre carbono como catalizador, se efectúa una reducción catalítica a temperatura y presión ordinarias. Cuando se ha absorbido una proporción estequiométrica de hidrógeno, la mezcla de reacción se filtra, y el producto de filtración se concentra bajo presión reducida. El procedimiento da 8 partes de bromhidrato de 2-(4-metoxifenetil)amino-5,6-dihidroxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, en forma de cristales incoloros que funden a 198-203°C.

Análisis elemental, para  $C_{19}H_{21}O_4N.HBr$  :

Calculado: C 55,89; H 5,43; N 3,43

Encontrado: C 56,30; H 5,38; N 3,05

Ejemplo de Referencia 10

A 500 partes de anhídrido trifluoroacético se añaden 20 partes de clorhidrato de 2-amino-5,6-dimetoxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona. La mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos, y al cabo de este tiempo se añade una pequeña proporción de éter etílico y 1000 partes en volumen de n-hexano. Los cristales resultantes se recuperan por filtración. El anterior procedimiento da 24 partes de 2-trifluoroacetamido-5,6-dimetoxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona,

que funde a 166-167°C.

Análisis elemental, para  $C_{14}H_{14}O_4NF_3$  :

Calculado: C 52,98; H 4,45; N 4,42

Encontrado: C 52,54; H 4,38; N 4,14

5 15 partes del producto anterior se disuelven en 1500 partes en volumen de acetona, previamente saturadas con nitrógeno gaseoso, y después se añaden 50 partes de carbonato de potasio y 30 partes de bromuro de 4-metoxifenetilo. La mezcla se agita en corriente de nitrógeno durante 2 días. El producto resultante se hierve a reflujo durante 3 horas en 200 partes en volumen de una disolución acuosa de bromuro de hidrógeno al 47%.

15 El producto de reacción se somete a extracción con acetato de etilo y se filtra la capa de agua con adición de una pequeña proporción de carbono activado. El líquido de filtración se concentra bajo presión reducida y a una temperatura que no excede de 50°C. El residuo se disuelve en metanol y se añade éter etílico a la disolución gota a gota hasta que aparece una turbidez blanca. La mezcla se deja reposar en frío durante una semana, y los cristales resultantes se recuperan por filtración. El procedimiento da 3 partes de bromhidrato de 5,6-dihidroxi-2-(4-metoxifenetilamino)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, que funde a 198-203°C

25

14-4-75

(con descomposición).

Análisis elemental, para  $C_{19}H_{21}O_4N.HBr$ :

Calculado: C 55,89; H 5,43; N 3,43

Encontrado: C 56,51; H 5,30; N 3,17

5

Ejemplo de Referencia 11

10

15

20

25

A 500 partes de anhídrido trifluoroacético se le añaden 20 partes de clorhidrato de 2-amino-5,6-metilendioxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, y, después de un período de reposo de 30 minutos a temperatura ambiente, se añaden 1000 partes en volumen de n-hexano. El flúido que sobrenada se separa por decantación y la 2-trifluoroacetamido-5,6-metilendioxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona precipitada se disuelve en 2500 partes en volumen de acetona saturada con nitrógeno gaseoso. Después de la adición de 80 partes de carbonato de potasio y 60 partes de éster de ciclohexanol de ácido p-toluen sulfónico, la disolución se agita en corriente de nitrógeno durante 7 días. Los materiales insolubles se separan por filtración, y el producto de filtración se destila bajo presión reducida, para recuperar un producto crudo de 2-(N-ciclohexil-N-trifluoroacetamido)-5,6-metilendioxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona. Este producto se añade a 800 partes en volumen de una disolución acuosa al 47% de bromuro de hidrógeno, y la mezcla se hierve a reflujo durante 3 horas. Después de

enfriarla, la mezcla de reacción se somete a extracción con acetato de etilo. A la capa de agua se le añade una pequeña cantidad de carbono activado y 500 partes en volumen de metanol saturado con nitrógeno gaseoso, seguido de filtración. El líquido de filtración se evapora hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo se disuelve en metanol. La disolución turbia blanca obtenida por adición de éter etílico gota a gota se deja reposar en un refrigerador durante 2 semanas, y los cristales resultantes se recuperan por filtración. El procedimiento da 2 partes de bromhidrato de 2-ciclohexilamino-5,6-dihidroxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, que funde a 225-237°C (con descomposición).

Análisis elemental, para  $C_{16}H_{21}O_3N \cdot HBr$  :

Calculado: C 53,94; H 6, ; N 3,93

Encontrado: C 53,67; H 6,22; N 3,79

Espectro de masas (m/e): 275 ( $M^+$ )

#### Ejemplo de Referencia 12

20 partes de clorhidrato de 2-amino-5,6-dibenciloxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona se someten a un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de Referencia 11, y la 5,6-dibenciloxi-2-trifluoroacetamido-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona resultante se hace reaccionar con 60 partes de éster de 3-fenilpropanol de ácido p-toluensulfónico en las mismas condiciones descritas en el

Ejemplo de Referencia 11. El producto de reacción se hidroliza después en una disolución acuosa de bromuro de hidrógeno al 47%, para obtener 3 partes de bromhidrato de 5,6-dihidroxi-2-(3-fenilpropilamino)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, que funde a 215-217°C (con descomposición).

Análisis elemental, para  $C_{19}H_{21}O_3N.HBr$  :

Calculado: C 58,17; H 5,65; N 3,57

Encontrado: C 58,00; H 5,17; N 3,25

10

Ejemplo 1

En 200 partes en volumen de etanol se disuelven 2 partes de bromhidrato de 2-amino-1,5,6-trihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, seguido por adición de 20 partes de  $\beta$ -fenilpropionaldehído, para producir 2-(3-fenilpropilidenamino)-1,5,6-trihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Usando paladio sobre carbono como catalizador, la mezcla de reacción se somete a una reducción catalítica a temperatura y presión ordinarias. Una vez que se ha absorbido una cantidad estequiométrica de hidrógeno, la mezcla de reacción se filtra para eliminar el catalizador, y después se añaden al producto de filtración 5000 partes en volumen de éter etílico. El procedimiento da 2 partes de bromhidrato de 2-(3-fenilpropilamino)-1,5,6-trihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma

15

20

25

de cristales blancos que funden a 136-139°C (con descomposición).

Análisis elemental: para  $C_{19}H_{23}O_3N.HBr.1/2H_2O$

Calculado: C 56,58; H 6,25; N 3,47

5

Encontrado: C 56,60; H 5,89; N 3,25

Ejemplo 2-7

10

De manera similar a la del Ejemplo 1 se obtienen los productos enumerados en la Tabla 2, a través de los correspondientes productos intermedios, haciendo reaccionar bromhidrato de 2-amino-1,5,6-tri-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno con los correspondientes compuestos de carbonilo indicados en la Tabla 2.

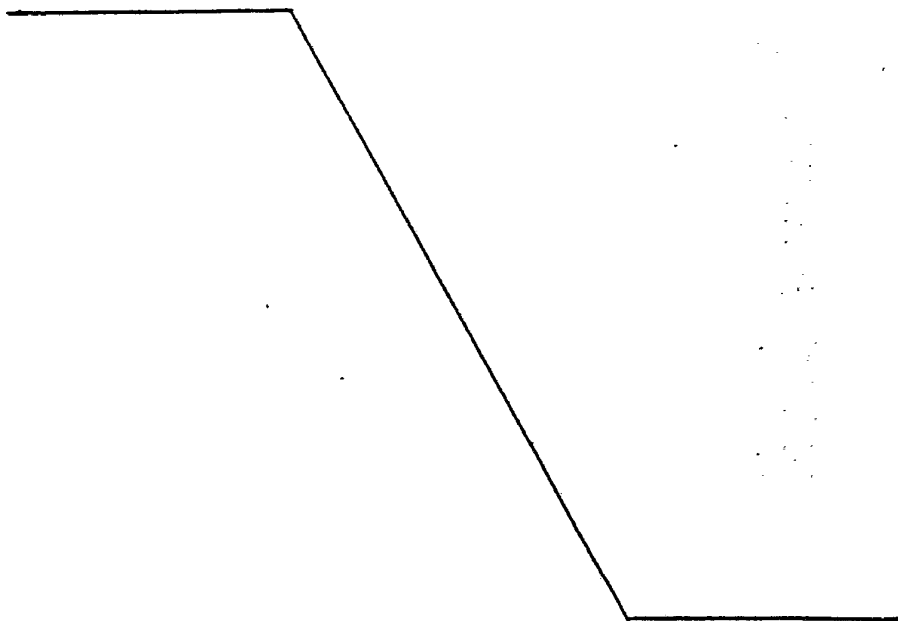
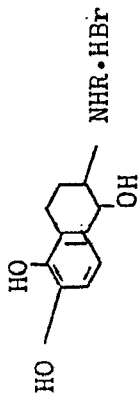

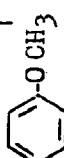





Tabla 2 Producto



Ejemplo	Compuesto de carbonilo	R	Disolvente para la recristalización	Punto de fusión (con descomposición) °C	Análisis elemental Fórmula molecular Calculado (Encontrado)
2	Fenilacetaldehído	 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	etanol-éter	146-149	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> O <sub>3</sub> N·HBr·H <sub>2</sub> O C 54,26, H 6,07, N 3,52 (C 54,64, H 6,04, N 3,16)
3	4-metoxifenilacetaldéhid	 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	etanol-éter	138-140	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> O <sub>4</sub> N·HBr·H <sub>2</sub> O C 53,28, H 6,12, N 3,27 (C 53,60, H 5,75, N 3,24)
4	α-fenilpropionaldehído	 -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )-	etanol-éter	149-151	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> N·HBr·H <sub>2</sub> O C 55,33, H 6,35, N 3,40 (C 55,77, H 5,80, N 3,51)
5	tetrahidropiran-2-carbaldehído	 -CH <sub>2</sub> -	etanol-éter	155-158	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> O <sub>4</sub> N·HBr·H <sub>2</sub> O C 49,98, H 6,68, N 3,57 (C 49,20, H 6,49, N 3,54)
6	ciclohexano-carbaldehído	 -CH <sub>2</sub> -	etanol-éter	161-164	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> O <sub>3</sub> N·HBr·H <sub>2</sub> O C 52,31, H 7,23, N 3,59 C 52,74, H 7,07, N 3,32)
7	metoxiacetaldehído	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	etanol-éter	156-159	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> O <sub>4</sub> N·HBr C 46,72, H 6,03, N 4,19 (C 46,46, H 5,99, N 4,29)



3 partes de bromhidrato de 2-amino-1,5,6-trihidroxi-  
-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y después se añaden 20  
partes de 4-metoxifenilacetona y 1,5 partes de trietil  
amina. Usando paladio sobre carbono como catalizador,  
5 se efectúa una reducción catalítica en corrientes de  
hidrógeno, a temperatura y presión ordinarias durante  
3 días. La mezcla de reacción se filtra para eliminar  
el catalizador y, después de la adición de 1,5 partes  
de ácido fumárico, el producto de filtración se concen-  
10 tra bajo presión reducida. Al residuo se le añade agua  
y la disolución resultante se somete a extracción con  
éter etílico para eliminar los materiales solubles.

La capa de agua se neutraliza con una disolu-  
ción acuosa de bicarbonato de sodio, y se somete a ex-  
15 tracción tres veces con cloroformo. La disolución en  
cloroformo de 2-(4-metoxi-alfa-metilfenetilamino)-  
-1,5,6-trihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno así obte-  
nida se seca sobre sulfato de sodio y, tras la adición  
de 1,5 partes de ácido fumárico, se concentra bajo pre-  
20 sión reducida. El residuo se recrystaliza a partir de  
etanol. El procedimiento da 1 parte de fumarato de  
trans-2-(4-metoxi-alfa-metilfenetilamino)-1,5,6-trihi-  
droxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de cristales  
incoloros que funden a 150-153°C (con descomposición).  
25 Análisis elemental, para  $C_{20}H_{25}O_4N \cdot C_4H_4O_4$  :

Calculado: C 62,73; H 6,36; N 3,05

Encontrado: C 63,17; H 6,59; N 3,10

Espectro de resonancia magnética nuclear  $\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 4,60  
(1H,d,J=9 Hz).

5

#### Ejemplo 10

Usando 1,91 partes de paladio sobre carbón al 5%, 1,89 partes de bromhidrato de 2-ciclohexilamino-5,6-dihidroxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona en 50 partes en volumen de agua se someten a una reducción catalítica a temperatura y presión ordinarias. Cuando se ha absorbido una cantidad estequiométrica de hidrógeno, la mezcla de reacción se filtra para eliminar el catalizador y el producto de filtración se seca por congelación. El residuo se recristaliza a partir de una mezcla de etanol y acetato de etilo, con lo que se obtiene bromhidrato de 2-ciclohexil amino-1,5,6-trihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de cristales incoloros. Rendimiento 1,38 partes; punto de fusión 230-236°C (con descomposición).

10

15

Espectro de resonancia magnética nuclear  $\delta$ (DMSO- $d_6$ +D<sub>2</sub>O):

20

4,56-4,80 (1H, m), 6,40-6,70 (2H, m)

#### Ejemplo 11

Usando 2 partes de paladio sobre carbón al 5%, 2 partes de bromhidrato de 2-ciclopentilamino-5,6-dihidroxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona en 50 partes en volumen de agua se someten a una reducción catalítica a

25

5 temperatura y presión ordinarias. Una vez absorbida una cantidad estequiométrica de hidrógeno, se termina la reacción y el catalizador se separa por filtración. El producto de filtración se liofiliza y el residuo se recristaliza a partir de una mezcla de etanol y acetato de etilo. El procedimiento da 1,54 partes de bromhidrato de 2-ciclopentilamino-1,5,6-trihidroxi-1,2,3,4-tetrahi

10 Espectro de masas: m/e : 263 (M<sup>+</sup>)

Espectro de resonancia magnética nuclear:

∫(DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O): 4,62 (1H,d, J=8 Hz), 6,60-6,90 (2H, m)

Ejemplos 12 a 21

15 De manera similar a la del Ejemplo 10 u 11, se obtuvieron los productos enumerados en la Tabla que sigue por reducción catalítica de los correspondientes bromhidratos de 3,4-dihidro-2-amino sustituido-5,6-dihidroxi-1(2H)-naftalenona.

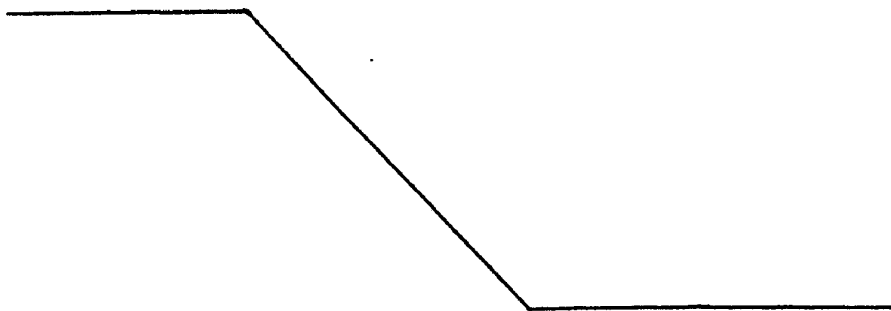
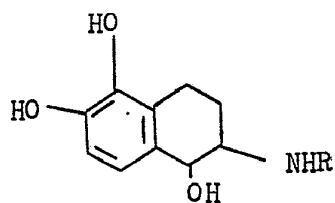


Tabla 3

Producto









Ejemplo	R	Sal	Punto de fusión (con descomp.) °C
12	$-(\text{CH}_2)_3-$ 	Bromhidrato	136-139
13	$-(\text{CH}_2)_2-$ 	Bromhidrato	146-149
14	$-(\text{CH}_2)_2-$  $-\text{OCH}_3$	Bromhidrato	138-140
15	$-\text{CH}_2\text{CH}-$    $\text{CH}_3$	Bromhidrato	149-151
16	$-\text{CH}_2-$ 	Bromhidrato	155-158
17	$-\text{CH}_2-$ 	Bromhidrato	161-164
18	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	Bromhidrato	156-159

Tabla 3 (cont.)

Ejemplo	R	Sal	Punto de fusión (con descomp.) °C
19	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{-} \text{C}_6\text{H}_5$	Fumarato	145-148
20	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{-} \text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$	Fumarato	150-153
21	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{-} \text{C}_6\text{H}_4\text{-OH}$	Fumarato	137-141

Ejemplo 22

En una mezcla de 50 partes en volumen de ciclohexanona y 200 partes en volumen de etanol se disuelven 0,151 partes de bromhidrato de 2-amino-5,6-dihidroxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, para producir 2-ciclohexilidenamino-5,6-dihidroxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona.

La mezcla resultante se somete a reducción catalítica con 0,16 partes de dióxido de platino y 0,57 partes de acetato de sodio anhidro, a temperatura y presión ordinarias. Una vez absorbida una cantidad estequiométrica de hidrógeno, se añade 1 parte en volumen de ácido bromhídrico al 48%, y el catalizador se separa por filtración. El etanol se elimina del producto de filtración por destilación, y el residuo se diluye con agua y se lava con benceno. La capa acuosa se liofiliza y el residuo se recristaliza a partir de una mezcla de etanol y acetato de etilo. El procedimiento descrito da bromhidrato de 2-ciclohexilamino-1,5,6-trihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Punto de fusión: 230-234°C (con descomposición). Este producto se identificó como el compuesto obtenido según el Ejemplo 10.

#### Ejemplo 23

En una mezcla de 20 partes en volumen de ciclopentanona y 100 partes en volumen de etanol se disuelve 1 parte de bromhidrato de 2-amino-5,6-dihidroxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, para producir 2-ciclopentilidenamino-5,6-dihidroxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona. La mezcla resultante se somete a una reducción catalítica con 0,1 parte de dióxido de platino y 0,39 partes de acetato de sodio anhidro a temperatura

y presión ordinarias.

Una vez que se ha absorbido una cantidad estequiométrica de hidrógeno, se añade 1 parte en volumen de ácido bromhídrico al 48%, y el catalizador se separa por filtración. El etanol se elimina del producto de filtración por destilación, y el residuo se diluye con agua y se lava con benceno.

La capa acuosa se liofiliza, y el residuo se recristaliza a partir de una mezcla de etanol y acetato de etilo.

El procedimiento da 0,5 partes de bromhidrato de 2-ciclopentilamino-1,5,6-trihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de cristales incoloros que funden a 208-218°C (con descomposición). Este producto se identificó como el compuesto obtenido según el Ejemplo 11.

#### Ejemplo 24

En 100 partes en volumen de metanol se disuelve 1 parte de clorhidrato de 2-bencilamino-5,6-dimetoxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, y, con agitación, se añaden en pequeñas porciones 2 partes de bromhidruro de sodio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos, y al cabo de este tiempo se añaden 500 partes en volumen de agua. Después, la mezcla se somete a extracción con cloroformo. El extrac

to se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida.

Finalmente, el residuo se recristaliza a partir de éter etílico para recuperar 0,4 partes de  
5 trans-2-bencilamino-5,6-dimetoxi-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de cristales que funden a 133-135°C (con descomposición).

Análisis elemental, para  $C_{19}H_{23}O_3N$  :

Calculado: C 72,82; H 7,40; N 4,47

10 Encontrado: C 72,42; H 7,32; N 4,45

#### Ejemplo 25

A 50 partes en volumen de tetrahidrofurano se añaden 1 parte de 2-benzoilamino-5,6-dimetoxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona y 0,2 partes de hidruro de litio  
15 y aluminio, y la mezcla se somete a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se hace suficientemente ácida con ácido clorhídrico 1N y se somete a extracción con cloroformo para eliminar los ingredientes no básicos.

20 La capa acuosa se hace alcalina con hidróxido de sodio acuoso 1N y se somete a extracción con cloroformo. La disolución en cloroformo así obtenida se deshidrata y se evapora hasta sequedad. El residuo se recristaliza a partir de éter etílico para obtener  
25 0,4 partes de trans-2-bencilamino-5,6-dimetoxi-1-hidroxi-

-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno, en forma de cristales  
incoloros que funden a 133-135°C (con descomposición).

El producto se identificó como el compuesto  
obtenido según el Ejemplo 24, por medio de un punto de  
5 fusión en mezcla.

Ejemplo 26

En 200 partes en volumen de etanol se di-  
suelven 2 partes de bromhidrato de 2-amino-1,5,6-trihí-  
droxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, y después se añaden  
10 20 partes de cinamaldehido.

Con paladio sobre carbono al 5% como cata-  
lizador, se efectúa una reducción catalítica a tempera-  
tura y presión ordinarias hasta que ya no se absorbe más  
hidrógeno. El catalizador se elimina por filtración y  
se añaden al producto de filtración 5.000 partes en vo-  
lumen de éter etílico. La mezcla se deja reposar, y los  
cristales incoloros resultantes se recuperan por filtra-  
ción. El procedimiento da 1,5 partes de bromhidrato de  
15 2-(3-fenilpropilamino)-1,5,6-trihidroxi-1,2,3,4-tetrahi-  
dronaftaleno, de punto de fusión 136-139°C (con des-  
composición).

Análisis elemental, para  $C_{19}H_{23}O_3N.HBr.1/2H_2O$

Calculado: C 56,58; H 6,25; N 3,47

Encontrado: C 56,18; H 6,18; N 3,19

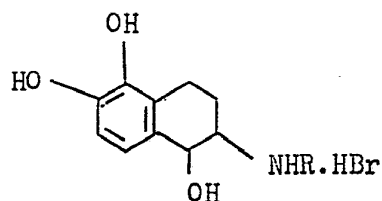
25

Ejemplos 27-31

De manera similar a la del Ejemplo 26, se sintetizan los productos descritos en la Tabla 4 siguiente, a partir de bromhidrato de 2-amino-1,5,6-trihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y compuestos de carbonilo no saturados.

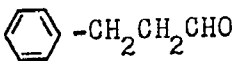

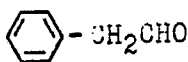

Tabla 4

Producto



Ejemplo	Compuesto de carbonilo no saturado	R	Catalizador*	Punto de fusión (con descomposición), °C
27		-	A	230-236
28		-	A	210-218
29		-CH <sub>2</sub> -	A	155-158

Tabla 4 (cont.)

Ejemplo	Compuesto de carbonilo no saturado	R	Catalizador *	Punto de fusión (con descomposición), °C
30		$-(CH_2)_3-$ 	B	160-162
31		$-(CH_2)_2-$ 	B	168-171

\* Catalizador A: Paladio sobre carbono al 5%

B: Dióxido de platino

Ejemplo 32

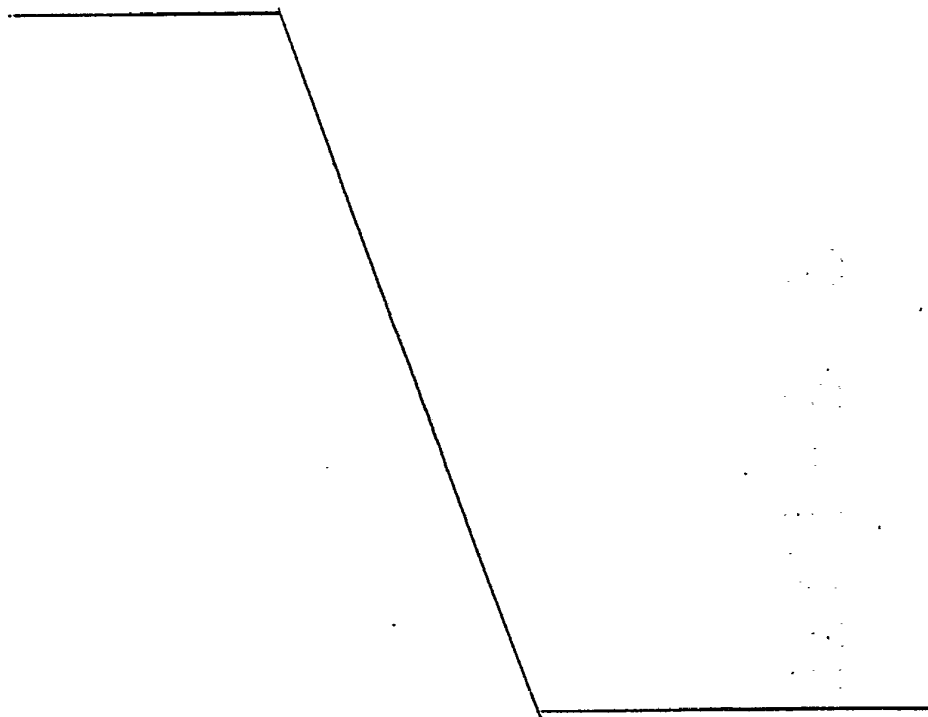
En presencia de 2 partes de paladio sobre carbono al 5%, 2 partes de bromhidrato de 2-(3,4-dihidro-2H-piran-2-il)metilamino-5,6-dihidroxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona se reducen catalíticamente en 50 partes en volumen de agua, a temperatura y presión ordinarias, hasta que ya no se absorbe más hidrógeno. El catalizador se separa por filtración y el producto de filtración se liofiliza. El procedimiento anterior da 2 partes de bromhidra

to de 2-(tetrahidropiran-2-il)metilamino-1,5,6-trihidroxi-  
-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de cristales inco-  
loros que funden a 155-158°C (con descomposición). El pro-  
ducto se identificó como el del Ejemplo 5, por punto de  
fusión en mezcla.

5

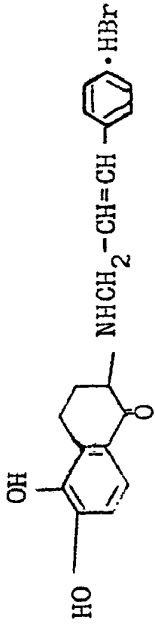
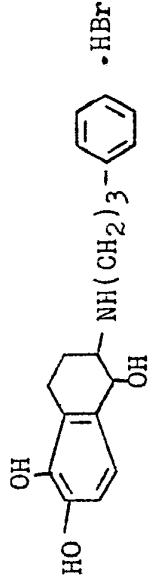
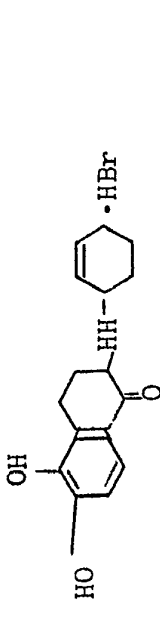
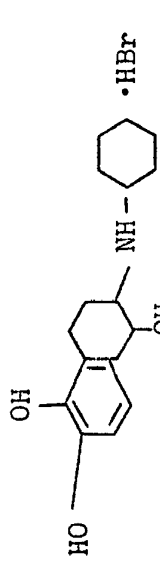
Ejemplos 33-34

De modo similar al del Ejemplo 32 se sintetizan los compuestos enumerados en la tabla siguiente.



14-4-75

Tabla 5

Ejemplo	Compuesto de partida	Producto	Punto de fusión (con descomposición) °C
33	 <p>Chemical structure of 3,4-dihydroxy-1-(2-(2-hydroxyphenyl)ethyl)pyrrolidine. It consists of a pyrrolidine ring with a carbonyl group at position 2 and a 2-(2-hydroxyphenyl)ethyl group at position 1. The pyrrolidine ring has hydroxyl groups at positions 3 and 4.</p>	 <p>Chemical structure of 3,4-dihydroxy-1-(2-(2-hydroxyphenyl)ethyl)pyrrolidine hydrobromide. It is the same as the starting material but with a bromide counterion (HBr) associated with the nitrogen atom.</p>	136-139
34	 <p>Chemical structure of 3,4-dihydroxy-1-(2-(2-hydroxyphenyl)ethyl)pyrrolidin-2-one. It is similar to the starting material but with a carbonyl group at position 2 of the pyrrolidine ring instead of a secondary amine.</p>	 <p>Chemical structure of 3,4-dihydroxy-1-(2-(2-hydroxyphenyl)ethyl)pyrrolidin-2-one hydrobromide. It is the same as the starting material but with a bromide counterion (HBr) associated with the nitrogen atom.</p>	230-236

Ejemplo 35

En presencia de 1,53 partes de paladio sobre carbón al 5%, 1,5 partes de bromhidrato de 2-ciclobutil amino-5,6-dihidroxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona en 200 partes en volumen de agua se someten a reducción catalítica a temperatura y presión ordinarias cuando se ha absorbido una cantidad estequiométrica de hidrógeno, la mezcla de reacción se filtra para eliminar el catalizador y el filtrado se liofiliza. El residuo se recristaliza a partir de una mezcla de agua, etanol y éter etílico, con lo que se obtiene bromhidrato de 2-ciclobutilamino-1,5,6-trihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de cristales incoloros. Rendimiento 0,65 partes; punto de fusión: 190-200°C (con descomposición).

Análisis elemental, para  $C_{14}H_{19}O_3N.HBr$  :

Calculado: C 50,92; H 6,10; N 4,24

Encontrado: C 50,68; H 5,85; N 4,05

Espectro de resonancia magnética nuclear  $\int$  ( $d_6$ -DMSO- $D_2O$ ):

4,58 (1H,d, J=8 Hz), 6,70 (1H,d, J=8 Hz);

6,84 (1H,d, J=8 Hz)

Espectro de absorción infrarroja

$\sqrt{KBr}$  (cm<sup>-1</sup>): 3370, 3120, 2930, 2780, 1620, 1595, 1500,

1295, 1010, 890, 815

Ejemplo 36

De modo similar al del Ejemplo 23, 1 parte de bromhidrato de 2-amino-5,6-dihidroxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona se hace reaccionar con 20 partes en volumen de ciclobutanona. A través de 2-ciclobutilidenamino-5,6-dihidroxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, se obtienen 0,5 partes de bromhidrato de 2-ciclobutilamino-1,5,6-trihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de cristales incoloros que funden a 190-200°C (con descomposición). Este producto se identificó con el compuesto obtenido en el Ejemplo 35, por medio del punto de fusión en mezcla.

Ejemplo 37

De modo similar al del Ejemplo 9, 3 partes de bromhidrato de cis-2-amino-1,5,6-trihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno se hacen reaccionar con 10 partes de ciclobutanona. A través de cis-2-ciclobutilidenamino-1,5,6-trihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, se obtiene 1,0 parte de fumarato de cis-2-ciclobutilamino-1,5,6-trihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de cristales incoloros que funden a 171-172°C (con descomposición). Espectro de resonancia magnética nuclear  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O):

4,66 (1H,d,J= 3 Hz)

Ejemplo 38

De modo similar al del Ejemplo 9, 3 partes de bromhidrato de trans-2-amino-1,5,6-trihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno se hacen reaccionar con 10 partes de

ciclobutanona. A través de trans-2-ciclobutilidenamino-1,5,6-trihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, se obtienen 1,5 partes de fumarato de trans-2-ciclobutilamino-1,5,6-trihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de cristales incoloros que funden a 211-214°C (con descomposición).

Espectro de resonancia magnética nuclear  $\delta$  (DMSO- $d_6$ +D $_2$ O):

4,56 (1H,d,J=9Hz)

#### Ejemplo 39

De modo similar al del Ejemplo 9, 4 partes de bromhidrato de 2-amino-1,5,6-trihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno se hacen reaccionar con 20 partes de 3-indolilacetona, y el producto de reacción se recristaliza a partir de una mezcla de acetato de etilo y éter. El procedimiento da 1,2 partes de fumarato de trans-2-[2-(indol-3-il)-1-metil]etilamino-1,5,6-trihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de cristales incoloros.

Este compuesto no muestra punto de fusión definido y se descompone gradualmente al calentarlo.

Análisis elemental, para C $_{21}$ H $_{24}$ O $_3$ N $_2$ ·C $_4$ H $_4$ O $_4$

Calculado: C 64,09; H 6,02; N 5,98

Encontrado: C 64,30; H 5,98; N 5,70

Espectro de resonancia magnética nuclear  $\delta$  (DMSO- $d_6$ +D $_2$ O):

4,74 (1H,d,J=8 Hz)

Ejemplo 40

De modo similar al del Ejemplo 9, 4 partes de bromhidrato de 2-amino-1,5,6-trihidroxi-1,2,3,4-tetrahi  
5 dronaftaleno se hacen reaccionar con 20 partes de 4-hi  
droxifenilacetona. El producto de reacción se disuelve  
en etanol y se añade acetato de etilo a la disolución.  
El procedimiento da 2 partes de fumarato de 2-(4-hidroxi-  
-alfa-metilfenetilamino)-1,5,6-trihidroxi-1,2,3,4-tetra  
hidronaftaleno en forma de cristales incoloros que funden  
10 a 137-141°C.

Este producto no mostró descenso alguno en el punto de fusión al mezclarlo con el compuesto según el Ejemplo 21.

Ejemplo 41

15 De modo similar al del Ejemplo 35, 3,16 partes de bromhidrato de 2-ciclopropilamino-5,6-dihidroxi-3,4-di  
hidro-1(2H)-naftalenona se someten a una reducción cata-  
lítica. La mezcla de reacción se filtra para eliminar el  
catalizador y, tras la adición de 0,72 partes de trietil  
20 amina, el producto de filtración se concentra bajo pre-  
sión reducida. Al residuo se le añaden 500 partes en  
volumen de agua, y la disolución resultante se somete a  
extracción tres veces con 300 partes en volumen, cada vez,  
de n-butanol, y, tras la adición de 2 partes de ácido fu  
25 márico, el extracto se concentra bajo presión reducida.

Al residuo se le añaden 1000 partes en volumen de éter etílico, y los precipitados resultantes se recogen por filtración, obteniéndose 0,3 partes de fumarato de 2-ciclopilamino-1,5,6-trihidroxil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de polvo incoloro que funde a 155-160°C (con descomposición).

Análisis elemental, para  $C_{13}H_{17}O_3N \cdot 1/2C_4H_4O_4 \cdot H_2O$

Calculado: C 57,86; H 6,80; N 4,50

Encontrado: C 57,48; H 6,38; N 4,71.

Ejemplo 42

Se dan a continuación algunos ejemplos de formulación en la que los productos considerados de esta invención se emplean, por ejemplo, como broncodilatadores:

A. (comprimido)

(1) Bromhidrato de 2-ciclopentil amino-1,5,6-trihidroxil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno

1,5 mg

(2) lactosa

90,0 mg

(3) almidón de maíz

38,0 mg

(4) Estearato de magnesio

0,5 mg

130,0 mg por

comprimido

Después de mezclar a fondo (1), (2) y 26 mg de almidón de maíz, la mezcla se granula con pasta preparada

a partir de 7 mg de almidón de maiz (4) y los 5 mg restantes de almidón de maiz se añaden a los gránulos, y la mezcla se prensa en comprimidos de 7 mm de diámetro.

B. (Cápsula)

5	(1) Bromhidrato de 2-ciclopentilamino-1,5,6-trihidroxil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno	1,5 mg
	(2) Lactosa	144,0 mg
	(3) celulosa microcristalina	70,0 mg
10	(4) estearato de magnesio	<u>4,5 mg</u>
		220,0 mg por cápsula

Todos los ingredientes se mezclan a fondo y se introducen en una cápsula de gelatina dura de tamaño Nº 3 (descrita en la Farmacopea de Japón, octava edición) .

15 C. (Inyección).

	(1) Bromhidrato de 2-ciclopentilamino-1,5,6-trihidroxil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno	0,05 mg
	(2) cloruro de sodio	9 mg
20	(3) clorobutanol	5 mg
	(4) bisulfito de sodio	1 mg

25 Todos los ingredientes se disuelven en agua destilada hasta completar 1,0 ml de la disolución (pH 5,0). La disolución se introduce en una ampolla ámbar. La atmósfera de la ampolla se sustituye por nitrógeno gaseoso.

Todos los procesos se efectúan en condiciones estériles.

D. (Inhalación)

(1) Bromhidrato de 2-ciclopentilamino-1,5,6-trihidroxidronaftaleno

0,25 g

(2) Glucosa

5 g

(1) y (2) se disuelven en agua destilada esterilizada hasta completar 100,0 ml de la disolución, que después se filtra a través de un filtro de membrana que tiene una porosidad de 0,22 micras.

E. (Aerosol para inhalación)

(1) Bromhidrato de 2-ciclopentilamino-1,5,6-trihidroxidronaftaleno

0,25 g

(2) Aceite de maíz

1 g

(3) Trioleato de sorbitán

0,5 g

(4) Freon 12-Freon 11 (50% peso/peso: 50% peso/peso), hasta completar un total de 100 g.

En la mezcla de (2) y (3), (1) se dispersa homogéneamente para preparar el concentrado. El concentrado y el agente propulsor (4) se envasan después en un recipiente metálico bajo presión elevada.

Esta solicitud que corresponde a las presen-  
tadas en Japón, los días 19 de Abril de 1974, bajo el  
Nº 44631/74, 23 de Abril de 1974, bajo el Nº 46097/74 y  
25 de abril de 1974, bajo el Nº 47211/74, se acoge a los  
beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre  
Propiedad Industrial.

5

### REIVINDICACIONES

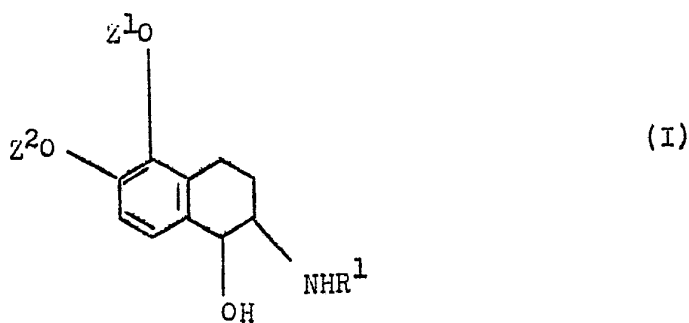
10

Los puntos de invención propia y nueva que  
se presentan para que sean objeto de esta solicitud de  
Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los  
que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Un método para preparar compuestos de  
aminotetralol de la fórmula

20

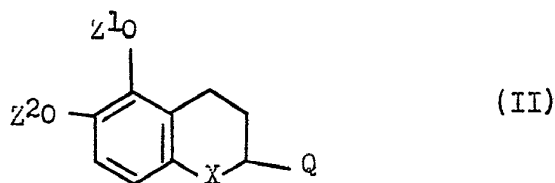


25

14-4-74

donde  $Z^1$  y  $Z^2$  son hidrógeno o un grupo alcoholo, y  $R^1$  es un grupo hidrocarbonado acíclico sustituido o un grupo hidrocarbonado cíclico, que comprende reducir un compuesto de fórmula

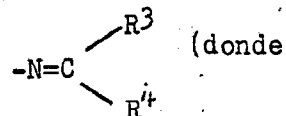
5



10

donde  $Z^1$  y  $Z^2$  tiene los mismos significados que anteriormente, X es  $\text{>C=O}$  ó  $\text{>CH-OH}$  y Q es un grupo de fórmula  $\text{-NHR}^1$  (donde  $R^1$  tiene el mismo significado que antes), un grupo de fórmula  $\text{-NHCOR}^2$  (donde  $R^2$  es un grupo hidrocarbonado acíclico sustituido ó un grupo hidrocarbonado cíclico o heterocíclico que puede estar sustituido), o un grupo de fórmula

15



20

$R^3$  es hidrógeno o un grupo alcoholo y  $R^4$  es un grupo hidrocarbonado acíclico sustituido o un grupo hidrocarbonado cíclico o heterocíclico que puede estar sustituido, incluyendo el caso en que  $R^3$  y  $R^4$  forman un grupo en anillo tomados conjuntamente con el átomo de carbono adyacente), con la condición de que cuando Q es un grupo de fórmula  $\text{-NHR}^1$ , X no es  $\text{>CH-OH}$ .

25

2ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el que el compuesto de fórmula (I) se obtiene en forma

de una sal farmacéuticamente aceptable.

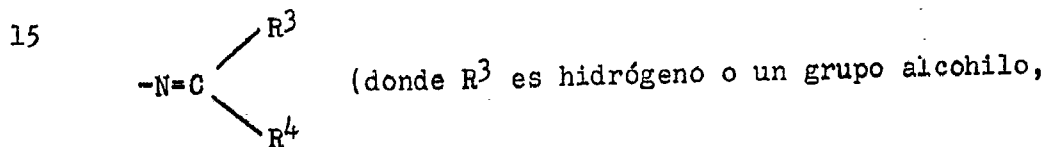
3ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el que X es  $\text{>C=O}$  y Q es un grupo de fórmula  $-\text{NHR}^1$ .

5 4ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el que Q es un grupo de fórmula  $-\text{NHCOR}^2$ .

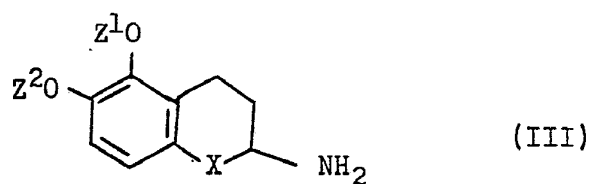
5ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el que Q es un grupo de fórmula



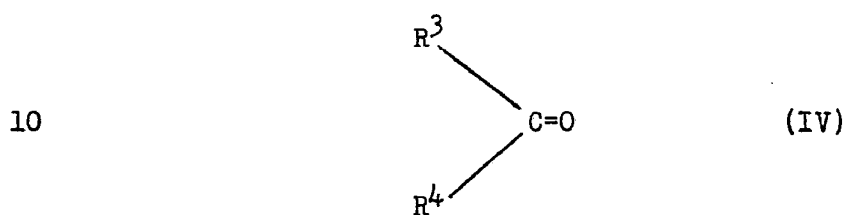
6ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el que se obtiene el compuesto de partida de fórmula (II), en el que Q es un grupo de fórmula



20  $\text{R}^4$  es un grupo hidrocarbonado acíclico sustituido o un grupo hidrocarbonado cíclico o heterocíclico que puede estar sustituido, y  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  pueden formar un grupo en anillo tomados conjuntamente con el átomo de carbono adyacente), haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



5        donde  $Z^1$  y  $Z^2$  son hidrógeno o un grupo alcoholo y X es  
 $\text{>C=O}$  ó  $\text{>CH-OH}$ , con un compuesto de carbonilo  
 de fórmula



10        donde  $R^3$  y  $R^4$  tienen los mismos significados que ante-  
 riormente.

15        7ª.- UN METODO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE  
 AMINOTETRALOL.

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

Esta Memoria consta de setenta y dos hojas  
 escritas a máquina por una sola cara.

20

Madrid. - 2 MAYO 1975

P.A.

Alberto de Elizaburu  
 Por Poder

14-4-75

- 72 -

fb-