

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO 444.765	12 A1
	22 FECHA DE PRESENTACION 29.1.76	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 30352/75	32 FECHA 19:7.75	5 OCT. 1977	33 PAIS Gran Bretaña
--	---------------------	-------------	-------------------------

COINCIDIDA

47 FECHA DE PUBLICACION	48 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	49 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
-------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS NAPTILENOS.

71 SOLICITANTE (S)
BEECHAM GROUP LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Beecham House, Great West Road, BRENTFORD, Middlesex, Inglaterra.

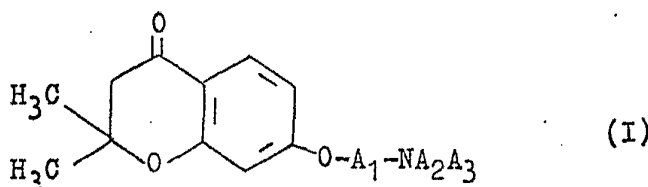
72 INVENTOR (ES)
Derex Victor Gardner, británico.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

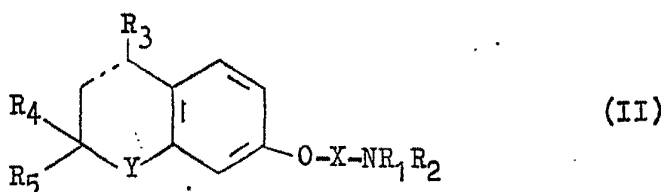
1 Esta invención se refiere a nuevos naftilenos, a un procedimiento para su preparación y a composiciones farmacéu-
ticas que los contienen.

5 En la patente británica nº 1.357.633, se describen entre otros los compuestos de fórmula (I):



10 y sus sales, donde A_1 es un grupo alquileno de 2 a 4 átomos de carbono, A_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} y A_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} . Se ha demostrado que estos compuestos poseen cierto grado de actividad modificadora del estado de ánimo. Sin embargo, aho-
15 ra se cree que los compuestos de fórmula (I) son insuficientemente potentes. Se ha descubierto ahora un grupo de compuestos con una mayor actividad de modificación del estado de ánimo que los compuestos de fórmula (I) y que a dosis mayores presentan la utilidad adicional de suprimir el apetito.

20 Por consiguiente, esta invención proporciona los compuestos de fórmula (II):



25 y sus sales, donde Y es un átomo de oxígeno o un grupo CH_2 ; X es un grupo alquileno de 2 a 4 átomos de carbono; R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ; R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} o bencilo o está unido a R_1 de forma que NR_1R_2 es un anillo saturado de 5, 6 o 7 miem-
30

1 bro; R_3 es un grupo naftilo o un grupo naftilo sustituido con
un átomo de flúor, cloro o bromo o con un grupo alquilo C_{1-4} ,
alcoxi C_{1-4} , trifluormetilo, benciloxi, hidroxí, aciloxi C_{2-4}
o metiltio; R_4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo
5 C_{1-4} ; R_5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} y
la línea de puntos representa un enlace sencillo o doble.

En el caso más adecuado, Y es un átomo de oxígeno.

Los grupos X adecuados son aquéllos que proporcionan
2 o 3 átomos de carbono entre los átomos adyacentes de oxígeno
10 y nitrógeno.

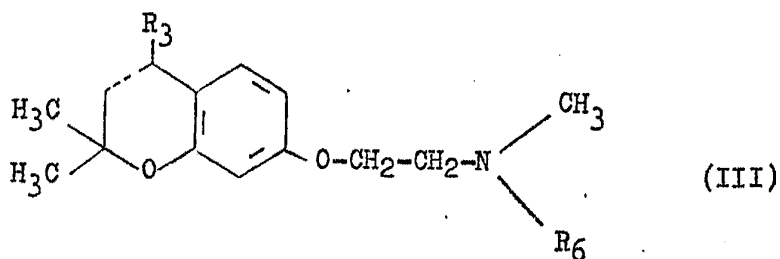
En el caso más adecuado, X es un grupo CH_2CH_2 .

Los grupos R_1 adecuados son el átomo de hidrógeno y
los grupos metilo, etilo y propilo. Los grupos R_2 adecuados
son el átomo de hidrógeno y los grupos metilo y etilo. Los
15 grupos cíclicos adecuados NR_1R_2 son los grupos pirrolidino,
piperidino, morfolino y otros similares. En el caso más ade-
cuado, R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo. En el
caso más adecuado, R_2 es un grupo metilo.

En el caso más adecuado, R_4 es un átomo de hidróge-
no o un grupo metilo. En el caso más adecuado, R_5 es un áto-
mo de hidrógeno o un grupo metilo. Preferiblemente R_4 y R_5
son ambos un grupo metilo.

Un grupo especialmente adecuado de compuestos de es-
ta invención son los de fórmula (III):

25

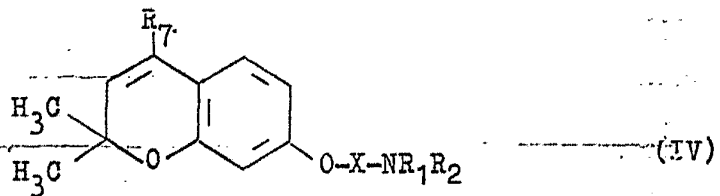


30

1 y sus sales, donde R_3 es el definido en relación con la fórmula (II) y R_6 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

5 Son grupos R_3 especialmente adecuados para su inclusión en los compuestos de fórmulas (II) y (III) los grupos 1-naftilo, 2-naftilo, 4-cloro-1-naftilo, 3-cloro-1-naftilo, 4-flúor-1-naftilo, 4-metil-1-naftilo y 6-metoxi-2-naftilo.

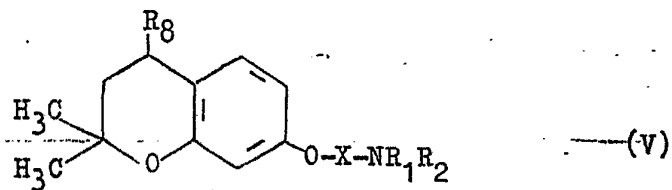
Otro grupo de compuestos especialmente adecuados de esta invención son los cromenos de fórmula (IV):



15 y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde X, R_1 y R_2 son los definidos en relación con la fórmula (II) y R_7 es un grupo 1-naftilo o 1-naftilo sustituido.

En el caso más adecuado, R_7 es un grupo 1-naftilo.

Otro grupo de compuestos especialmente adecuados de esta invención son los cromanos de fórmula (V):



25 y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde X, R_1 y R_2 son los definidos en relación con la fórmula (II) y R_8 es un grupo 2-naftilo o 2-naftilo sustituido.

En el caso más adecuado, R_8 es un grupo 2-naftilo.

En el caso más adecuado, el grupo X presente en los compuestos de fórmulas (IV) y (V) es un grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

30 En el caso más adecuado, el radical NR_1R_2 presente

1 en los compuestos de fórmulas (IV) o (V) es un grupo NHCH_3
o $\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

5 Preferiblemente, el grupo XNR_1R_2 presente en los
compuestos de fórmulas (IV) o (V) es un grupo $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ o
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

Los compuestos preferidos de esta invención son:

- 10 (i) 2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-(1-naftil)-2H-
cromeno
(ii) 2,2-dimetil-7-(2-metilaminoetoxi)-4-(1-naftil)-2H-
cromeno
(iii) 2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-(2-naftil)cromo-
mano
(iv) 2,2-dimetil-7-(2-metilaminoetoxi)-4-(2-naftil)cromano
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

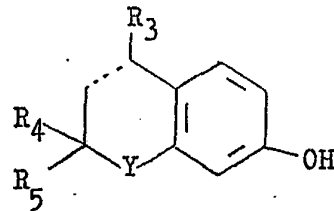
15 Como los compuestos de esta invención son bases ni-
trogenadas, son capaces de formar sales de adición de ácido
de forma convencional. Normalmente, estas sales son las for-
madas con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente
20 aceptables, como cítrico, acético, propiónico, láctico, tar-
tárico, mandélico, succínico, fumárico, oleico, glutámico,
glucónico, metanosulfónico, toluensulfónico, sulfúrico, fos-
fórico, bromhídrico, clorhídrico o similares. Como observa-
rán las personas familiarizadas con la obtención de prepara-
dos de agentes farmacéuticos, la naturaleza del ácido forma-
25 dor de sal carece relativamente de importancia siempre que
forme una sal de adición de ácido estable, farmacéuticamen-
te aceptable y preferiblemente cristalina. Ciertos compues-
tos de esta invención y sus sales son capaces de formar sol-
vatos como hidratos; por ejemplo monohidratos

30 Esta invención proporciona también un procedimiento

1 de preparación de los compuestos de fórmula (II) antes defini-
nidos, que consiste en:

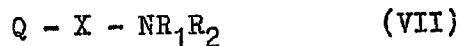
(a) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI):

5



(VI).

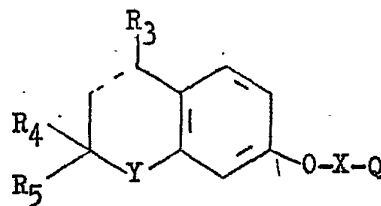
o una sal del mismo, donde Y, R₃, R₄, R₅ y la línea de pun-
tos son los definidos en relación con la fórmula (II), con
10 un compuesto de fórmula (VII):



o una sal del mismo, donde X, R₁ y R₂ son los definidos en
relación con la fórmula (II) y Q es un grupo fácilmente des-
plazable por un nucleófilo.

15

(b) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

20

donde Y, X, R₃, R₄, R₅ y la línea de puntos son los defini-
dos en relación con la fórmula (II) y Q es un grupo fácilmen-
te desplazable por un nucleófilo, con un compuesto de fór-
mula (IX):

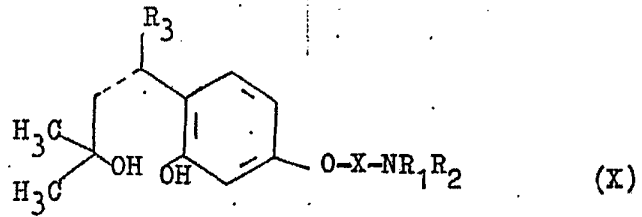
25



donde R₁ y R₂ son los definidos en relación con la fórmula
(II).

30

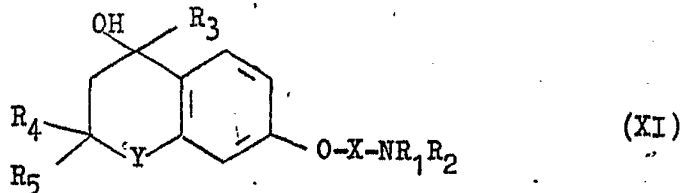
(c) Para los compuestos de fórmula (II) donde R₄ y
R₅ son ambos un grupo metilo e Y es un átomo de oxígeno, des-
hidratar un compuesto de fórmula (X):



donde Y, X, R₁, R₂, R₃ y la línea de puntos son los definidos en relación con la fórmula (II).

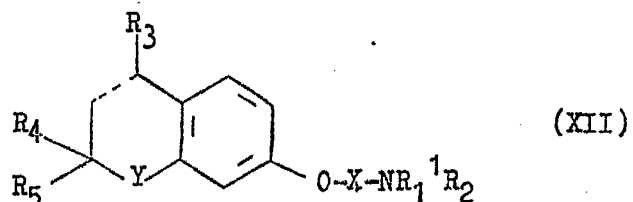
10 (d) Para los compuestos de fórmula (II) donde la línea de puntos representa un enlace sencillo, hacer reaccionar el compuesto correspondiente de fórmula (II) donde la línea de puntos es un enlace doble con un agente reductor capaz de reducir el doble enlace vinílico.

15 (e) Para los compuestos de fórmula (II) donde la línea de puntos representa un doble enlace, deshidratar un compuesto de fórmula (XI):



o una sal del mismo, donde Y, X, R₁, R₂, R₃ y R₄ son los definidos en relación con la fórmula (II).

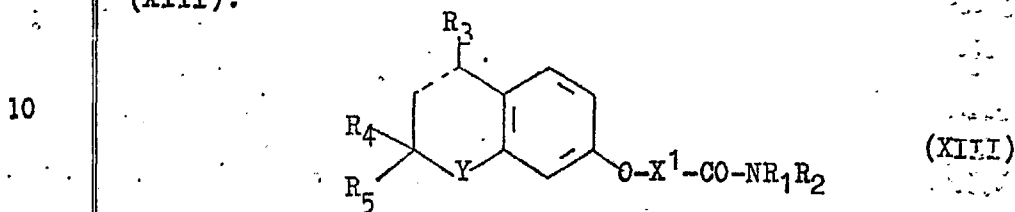
25 (f) Para los compuestos de fórmula (II) donde la línea de puntos representa un enlace sencillo y R₁ es un átomo de hidrógeno, hidrogenolizar el correspondiente compuesto de fórmula (XII):



1 o una sal del mismo, donde R_1 es un grupo bencilo opcional-
mente sustituido.

5 (g) Para los compuestos de fórmula (II) donde R_1 es
un grupo alquilo, alquilar el correspondiente compuesto de
fórmula (II) o una sal del mismo, donde R_1 es un átomo de
hidrógeno.

(h) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula
(XIII):



15 donde Y , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y la línea de puntos son los de-
finidos en relación con la fórmula (II) y X^1 es un grupo tal
que X^1CO es un grupo X como el definido en relación con la
fórmula (II), con un hidruro metálico complejo capaz de re-
ducir las amidas a aminas.

20 La reacción de un compuesto de fórmula (VI) o su
anión con un compuesto de fórmula (VII) se lleva a cabo nor-
malmente en un disolvente inerte. Los disolventes adecuados
son los hidrocarburos como tolueno o xileno, los éteres como
dimetoxietano o dimetoxipropano, las cetonas como acetona,
los alcoholes como etanol y otros disolventes convencionales.

25 Si se desea, el anion del compuesto de fórmula (VI)
puede ser producido antes de la reacción de eterificación o
puede ser producido in situ por reacción con una base como
 NaH o similares.

30 Generalmente se utiliza cualquier temperatura no
extrema pero la reacción es esencialmente completa en un

1 tiempo convenientemente corto si se emplea una temperatura elevada. Por ejemplo, la reacción puede efectuarse entre unos 0° y 180°C, preferiblemente en la región de 50-120°C, por ejemplo alrededor de 70-100°C.

5 Los grupos Q adecuados en el compuesto de fórmula (VII) son los grupos salientes convencionales adecuados como átomos de cloro, bromo o yodo o grupos de fórmula $O-SO_2R^1$ u $O-CO_2R^1$, donde R^1 es un grupo orgánico inerte como metilo, etilo, fenilo, toliilo o similares.

10 La reacción del compuesto de fórmula (VIII) con una amina de fórmula (IX) tendrá lugar normalmente en un disolvente orgánico inerte tal como un alcohol inferior como metanol, etanol o similares o un halohidrocarburo como cloruro de metileno, cloroformo o similares. Esta reacción tiene lugar a temperaturas no extremas, por ejemplo entre -20° y 15 +140°C y más habitualmente a temperaturas convencionales como 0-30°C, por ejemplo a la temperatura ambiente.

20 La deshidratación de los compuestos de fórmula (X) puede llevarse a cabo por tratamiento con un catalizador ácido y/o por calefacción. Generalmente la reacción tiene lugar en un disolvente que frecuentemente es un disolvente hidrocarbonado. Los catalizadores ácidos adecuados son los ácidos minerales o los ácidos orgánicos más fuertes como ácido toluen-sulfónico. Si la deshidratación se provoca calentando, frecuentemente es suficiente calentar el medio de reacción a 25 25 -100°C. Algunas veces los compuestos de fórmula (X) son de carácter transitorio y se deshidratan espontáneamente.

30 La reducción de cromenos y dihidronaftalenos de fórmula (II) a cromanos y tetralinas de fórmula (II) se realiza normalmente por hidrogenación catalítica. Estas reacciones de

1 hidrogenación generalmente tienen lugar en disolventes orgá-
nicos como metanol, etanol, acetato de metilo, acetato de
5 etilo u otros disolventes de hidrogenación convencionales,
empleando una presión de hidrógeno baja, la atmosférica o
elevada. Generalmente se emplean de 1 a 5 atmósferas de hi-
drógeno. Normalmente la reacción tiene lugar a una temperatu-
ra no extrema como 0-100°C, por ejemplo 12-80°C.

El catalizador utilizado en esta reacción será normal-
mente un catalizador de metal de transición, como paladio.
10 Hemos encontrado que el paladio al 10-30 % en carbón activo
es adecuado.

La deshidratación del compuesto de fórmula (XI) pue-
de tener lugar bajo condiciones similares a las descritas
para la deshidratación de los compuestos de fórmula (X).

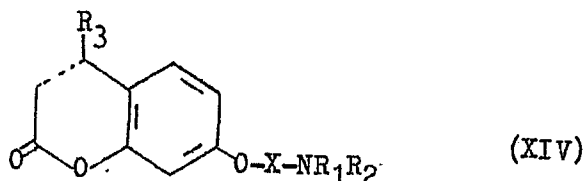
15 Los compuestos de fórmula (II) donde R_1 es un átomo
de hidrógeno pueden prepararse a partir de compuestos de fór-
mula (II) donde XNR_1R_2 es un grupo $XNR_1^1R_1$, donde R_1^1 es un gru-
po bencilo opcionalmente sustituido. Estos grupos son los
20 grupos bencilo, benzohidrilo, tritilo, metoxibencilo, halo-
bencilo, dimetoxibenzohidrilo u otro grupo equivalente. Nor-
malmente la separación de este grupo se realiza por hidroge-
nación catalítica, por ejemplo empleando presiones de hidró-
geno bajas, atmosféricas o elevadas, sobre un catalizador de
metal de transición. Creemos que de 1 a 5 atmósferas de hi-
25 drógeno son adecuadas para uso en combinación con un catali-
zador de paladio en carbón. Normalmente la reacción se lleva
a cabo a una temperatura no extrema como 0-100°C, por ejem-
plo 12-80°C; en un disolvente convencional como metanol,
etanol, acetato de metilo, acetato de etilo o similares.

30 Los compuestos de fórmula (II) donde R_1 y/o R_2 son

1 grupos alquilo pueden ser preparados por métodos convencio-
nales de alquilación a partir de los compuestos correspon-
dientes. Puede emplearse la reacción con compuestos R_1Q_1 o
5 R_2Q_1 en condiciones convencionales pero en general no son
los preferidos porque tienen tendencia a producir reacciones
secundarias inaceptables. Los métodos especialmente adecuados
de alquilación incluyen la alquilación reductiva utilizando
un aldehído en presencia de un agente reductor. Por ejemplo,
10 los compuestos de fórmula (II) donde R_1 y/o R_2 son grupos me-
tilo pueden ser preparados por reacción con formaldehído en
presencia de ácido fórmico o por reacción con formaldehído
en presencia de un agente reductor como hidrógeno y un cata-
lizador de metal de transición.

15 La reducción de un compuesto de fórmula (XIII) es
normalmente efectuada empleando un hidruro complejo como hi-
druro de litio y aluminio. Estas reacciones se llevan a cabo
en un medio disolvente inerte como un disolvente etéreo seco,
por ejemplo en tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico o
similares. La reacción puede llevarse a cabo a cualquier tem-
20 peratura no extrema, por ejemplo 0-120°C y más adecuadamente
a la temperatura ambiente o ligeramente elevada, por ejemplo
alrededor de 15-80°C.

25 Los compuestos de fórmula (X) pueden ser preparados
por reacción de CH_3Li , CH_3MgBr , CH_3MgI , CH_3MgCl o sus equiva-
lentes químicos, con un compuesto de fórmula (XIV):



(XIV)

1 donde R_1 , R_2 , R_3 , X y la línea de puntos son los definidos
en relación con la fórmula (II). Estas reacciones se produ-
cen en condiciones convencionales para las reacciones de
5 Grignard, por ejemplo en una solución etérea en ausencia de
agua. Como se ha indicado previamente, el diol resultante
con frecuencia se deshidrata espontáneamente durante el tra-
tamiento posterior para dar un cromano de fórmula (II), espe-
cialmente si se utiliza calor o un ácido en el tratamiento.

10 Los compuestos de fórmula (VI) y (XI) representan
intermediarios especialmente importantes para uso en esta
invención. Son intermediarios especialmente útiles de esta
invención aquéllos donde R_4 y R_5 son ambos un grupo metilo,
Y es un átomo de oxígeno, X es un grupo CH_2CH_2 , R_1 es un áto-
mo de hidrógeno o un grupo metilo, R_2 es un grupo metilo y
15 R_3 es un grupo naftilo.

Los compuestos de fórmula (II) afectan al sistema
nervioso central. Así, de acuerdo con la dosis utilizada,
ciertos compuestos de fórmula (II) son capaces de producir
efectos anoréxicos o modificadores del estado de ánimo en los
20 mamíferos.

Por consiguiente, en uno de sus aspectos, esta in-
vención proporciona composiciones farmacéuticas que compren-
den un compuesto de esta invención, anteriormente descrito,
junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Normalmente, las composiciones de esta invención
son adecuadas para administración oral a los seres humanos
aunque también se consideran las composiciones adaptadas a
la administración parenteral.

30 Las formas de dosificación más adecuadas son las do-
sis unitarias como tabletas, cápsulas, sobrecitos y similares,

1 que contienen una cantidad predeterminada de material activo.

Estas dosis unitarias normalmente contienen de 0,1 a 200 mg de material activo y pueden ser tomadas una vez al día o varias veces al día de acuerdo con la dosis deseada.

5 Generalmente, un adulto humano recibirá de 1 a 600 mg al día, por ejemplo de 5 a 200 mg.

Si la composición de esta invención se destina a inducir la anorexia, la composición normalmente adoptará la forma de una dosis unitaria sólida que contiene de 1 a 200 mg de ingrediente activo, por ejemplo de 2 a 150 mg de ingrediente activo.

10

Si la composición de esta invención se destina a la modificación del estado de ánimo, por ejemplo por sus efectos antidepresores, es probable que se utilice como dosis unitaria sólida que contiene de 0,1 a 50 mg de ingrediente activo, por ejemplo de 1 a 25 mg de ingrediente activo.

15

En otro aspecto, esta invención proporciona un método de supresión del apetito, que consiste en administrar una cantidad anoréxicamente efectiva de un compuesto de esta invención.

20

En otro aspecto, esta invención proporciona un método de reducción de la depresión, que consiste en administrar una cantidad antidepresoramente efectiva de un compuesto de esta invención.

25

Los compuestos de fórmula (II) donde la línea de puntos representa un doble enlace no son en general agentes anorexogénicos potentes aunque poseen una útil actividad antidepresora. Los compuestos de fórmula (II) donde la línea de puntos representa un enlace sencillo se consideran compuestos eficaces como anorexogénicos y antidepresores. Los

30

1 cromenos de fórmula (IV), anteriormente descritos, son modifi-
cadores del estado de ánimo de esta invención especialmente
adecuados. Los cromanos de fórmula (V), anteriormente descri-
tos, son compuestos inductores de la anorexia de esta inven-
5 ción especialmente adecuados.

EJEMPLO 1

Hidrocioruro de 2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-(1-naf-
til)-2H-cromeno

10 Se añaden 36 g de 1-bromonaftaleno en 50 ml de éter
seco a 4,2 g de magnesio en 50 ml de éter seco. La solución
se calienta a reflujo durante media hora después de completa-
da la adición. Se añaden gota a gota 15 g de 2,2-dimetil-7-
(2-dimetilaminoetoxi)-4-cromanona en 100 ml de éter seco y
la mezcla se calienta a reflujo durante una hora. La mezcla
15 de reacción se vierte en una solución de cloruro amónico, se
extrae con éter y los extractos etéreos se lavan tres veces
con 100 ml cada vez de HCl 5N. Se alcaliniza la capa ácida
(empleando solución concentrada de hidróxido sódico) y la ca-
pa acuosa se extrae con éter y se seca la capa etérea (MgSO₄).
20 Separando el disolvente a presión reducida se obtienen 19,6 g
de un aceite anaranjado que se cromatografía sobre 600 g de
alúmina. Por elución con éter-éter de petróleo (1:1) se obtie-
nen 9,1 g de un aceite que, por tratamiento con cloruro de hi-
drógeno etéreo, da 7,76 g (33 %) del compuesto del título,
25 p.f. 192-194°C (de acetona).

EJEMPLO 2

Hidrocioruro de 2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-(2-naf-
til)-2H-cromeno

30 Se obtiene de forma análoga a la descrita en el Ejem-
plo 1: p.f. 157-160°C.

EJEMPLO 3

2,2-Dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-(4-metil-1-naftil)-2H-cromeno

A una solución agitada de 12,5 ml (0,03 moles) de butil-litio (solución 2,4M en hexano) se añade gota a gota, a lo largo de 20 minutos, una solución de 6,63 g (0,03 moles) de 1-bromo-4-metilnaftaleno en 10 ml de tetrahidrofurano seco, enfriándose la mezcla de reacción mediante un baño de agua. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 15 minutos, la suspensión resultante se trata con una solución de 4,0 g (alrededor de 0,015 moles) de 2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-cromanona en 15 ml de tetrahidrofurano seco, disolviéndose casi inmediatamente el precipitado para dar una solución de color amarillo dorado. La solución resultante se agita a reflujo durante 5 horas, después se deja durante la noche a la temperatura ambiente, se agita a reflujo durante 7 horas más y de nuevo se deja durante la noche a la temperatura ambiente. Después de tratar con un ácido, por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 y cromatografiar sobre alúmina en una mezcla de 8 % de éter y 92 % de éter de petróleo (p.e. 60-80°), se obtienen 0,65 g (11 %) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. Su hidrocloreuro funde a 215-216,5°C.

EJEMPLO 4

4-(4-Flúor-1-naftil)-2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-2H-cromeno

Por reacción de bromuro de 4-flúor-1-naftilmagnesio con una cantidad equivalente de 2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-cromanona en tetrahidrofurano seco, por un método análogo al descrito en el Ejemplo 1, se obtiene el compuesto

1 del título, (14 %). El hidrocioruro funde a 224,5-226°C.

EJEMPLO 5

2,2-Dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-(6-metoxi-2-naftil)-2H-
cromeno

5 a. (6-Metoxi-2-naftoil)acetato de etilo

A una mezcla a reflujo de 71 g (0,6 moles) de carbonato de dietilo y 44 g de hidruro sódico (dispersión al 80 % en aceite) en 400 ml de benceno se añaden gota a gota, a lo largo de 3 horas, 60 g (0,3 moles) de 6-metoxi-2-acetilnaftaleno en 600 ml de benceno. Después de calentar a reflujo durante una hora, se agrega agua a la mezcla de reacción enfriada para dar la sal sódica del β-cetoéster. El producto crudo se disuelve en ácido clorhídrico concentrado y se extrae tres veces con éter. Se secan los extractos etéreos combinados y separando el disolvente se obtienen 61,0 g (75 %) de (6-metoxi-2-naftoil)acetato de etilo en forma de aceite de color oscuro que se descompone parcialmente para dar la cetona de partida al tratar de destilar.

15
20 b. 7-Hidroxi-4-(6-metoxi-2-naftil)cumarina

Se calienta a reflujo durante 3 horas una solución agitada de 36 g (0,132 moles) de (6-metoxi-2-naftoil)acetato de etilo, 14,6 g (0,132 moles) de resorcinol y 32 ml de cloruro de fosforilo en 200 ml de benceno. Se deja enfriar la mezcla de reacción, se vierte en una mezcla de agua y hielo y se filtra para dar el producto crudo en forma de sólido rojo. Por recristalización en etanol se obtienen 28,9 g (69 %) de 7-hidroxi-4-(6-metoxi-2-naftil)cumarina, p.f. 223-225°C.

25
30 c. 2,2-Dimetil-7-hidroxi-4-(6-metoxi-2-naftil)-2H-cromeno

A una solución de 100 ml de metil-litio (solución 1,9M en éter) se añaden a lo largo de media hora 6,5 g (0,02

1 moles) de 7-hidroxi-4-(6-metoxi-2-naftil)cumarina. La mezcla
de reacción se agita durante 4 horas, se acidula con ácido
clorhídrico diluido y se agita durante media hora más. Se se-
para la capa orgánica, se lava con solución saturada de bicar-
5 bonato sódico y se seca. Por separación del disolvente se
obtienen 6,5 g (96 %) de 2,2-dimetil-7-hidroxi-4-(6-metoxi-
2-naftil)-2H-cromeno en forma de aceite de color oscuro que
se utiliza en la reacción siguiente sin purificarlo más.

10 d. 2,2-Dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-(6-metoxi-2-naftil)-
2H-cromeno

15 A una solución a reflujo de 6,4 g (0,019 moles) de
2,2-dimetil-7-hidroxi-4-(6-metoxi-2-naftil)-2H-cromeno y 1,4 g
de hidruro sódico (dispersión al 80 % en aceite) en 150 ml
de tolueno se añaden gota a gota 2,7 g (0,025 moles) de clo-
20 ruro de 2-dimetilaminoetilo. Después de calentar a reflujo
durante 3 horas, se enfría la solución y se agrega agua. Se
separa la capa orgánica y separando el disolvente se obtiene
un residuo que se disuelve en éter y se extrae tres veces con
ácido clorhídrico diluido. Los extractos ácidos combinados
25 se alcalinizan con solución de hidróxido sódico al 40 % y se
extraen tres veces con éter. Se secan los extractos etéreos
combinados y separando el disolvente se obtiene con rendimien-
to cuantitativo el 2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-(6-
metoxi-2-naftil)-2H-cromeno que se convierte en el hidroclo-
ruro, p.f. 96-98°C.

EJEMPLO 6

1-(1-Naftil)-3,4-dihidro-6-(2-dimetilaminoetoxi)naftaleno

30 Se prepara bromuro de 1-naftilmagnesio por adición
de 9,6 g (0,046 moles) de 1-bromonaftaleno a 1 g de magnesio
en 25 ml de tetrahidrofurano. A lo largo de media hora se aña-

1 den 9,8 g (0,046 moles) de 6-(2-dimetilaminoetoxi)-1-tetralo-
na en 75 ml de tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se
5 calienta a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, se
añade una solución saturada de cloruro amónico y se separa la
capa orgánica. Separando el disolvente se obtiene un aceite
que, después de cromatografía sobre alúmina, eluyendo con
éter-éter de petróleo (p.e. 60-80°) da 2,0 g (15 %) de 1-(1-
naftil)-3,4-dihidro-6-(2-dimetilaminoetoxi)naftaleno en forma
de aceite incoloro que se convierte en el hidrocloruro, p.f.
10 168-170°C.

EJEMPLO 7

Hidrocloruro de 2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-(1-naftil)cromano

a. 3,4-Dihidro-7-hidroxi-4-(1-naftil)cumarina

15 Por condensación de resorcinol con ácido 3-(1-naftil)
acrílico en presencia de ácido-clorhídrico/cloruro de hidró-
geno (método de)
se obtiene la cumarina deseada, p.f. 203,5-206,5°, con un
rendimiento del 64 %.

20 b. 2,2-Dimetil-4-(1-naftil)-7-cromanol

A una solución agitada de metil-litio en éter (80 ml
de solución 1,9M), a la temperatura ambiente y bajo nitróge-
no, se añaden poco a poco a lo largo de media hora, 7,52 g
de 3,4-dihidro-7-hidroxi-4-(1-naftil)cumarina finamente divi-
25 dida. El éter hierve durante la adición y la materia sólida
se disuelve gradualmente. Una vez completada la adición, la
solución se hierve a reflujo durante 4 horas y después se en-
fría y se vierte sobre un ácido. El extracto etéreo da 4-(2,4-
30 dihidroxifenil)-2-metil-4-(1-naftil)-2-butanol que se disuel-
ve en 55 ml de ácido acético glacial y se hierve a reflujo

1 durante la noche. El producto se vierte en 200 ml de agua y
se extrae en éter. El extracto etéreo se lava con agua y bi-
carbonato sódico acuoso y después se seca sobre sulfato mag-
nésico. Por separación del disolvente se obtienen 7,70 g del
5 compuesto del título en forma de espuma que contiene algo de
éter.

c. 2,2-Dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-(1-naftil)cromano

A una solución agitada de 7,48 g de 2,2-dimetil-4-(1-
naftil)-7-cromanol en 50 ml de tolueno seco se añaden 1,5 g
10 de hidruro sódico (aproximadamente 1,5 equivalentes, disper-
sión al 60 % en aceite) y la mezcla se lleva a reflujo. A la
solución resultante se añade gota a gota, a lo largo de 10
minutos, una solución de 2,70 g de cloruro de 2-dimetilamino-
15 etilo (aproximadamente 1,1 equivalentes) en 10 ml de tolueno
seco y la mezcla se agita a reflujo durante 2 horas, se en-
fría, se diluye con agua y se deja en reposo durante la no-
che. Al día siguiente se separa la capa toluénica y se evapo-
ra a vacío. La capa acuosa se extrae con éter y el extracto
se utiliza para disolver el residuo de la evaporación del to-
20 lueno. La capa orgánica se extrae con ácido clorhídrico 5N
(45, 35 y 20 ml respectivamente), se alcaliniza el extracto
ácido combinado y se extrae con éter. Después de secar, el
éter se separa a vacío para dar 0,2 g de un aceite amarillo
que se cromatografía sobre alúmina en una mezcla de 8 % de
25 éter y 92 % de éter de petróleo (p.e. 60-80°) para dar 4,71 g
(51 %) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.
El hidrocloreuro funde a 178,5-181,5°C.

EJEMPLO 8

Hidrocioruro de 2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-(6-metoxi-2-naftil)cromano

Por hidrogenación de 6,2 g (0,015 moles) de 2,2-dimetil-7-dimetilaminoetil-4-(6-metoxi-2-naftil)-2H-cromeno con 600 mg de paladio al 10 % en carbón en 100 ml de etanol se obtiene, después de separar el disolvente, un rendimiento cuantitativo de 2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-(6-metoxi-2-naftil)cromano en forma de sólido cristalino blanco que se convierte en el hidrocioruro, p.f. 175-177°C.

EJEMPLO 9

Hidrocioruro de 2,2-dimetil-7-dimetilaminoetoxi-4-(2-naftil)-cromano

Se hidrogenan 2,26 g de hidrocioruro de 2,2-dimetil-7-dimetilaminoetoxi-4-(2-naftil)-2H-cromeno en etanol a la presión atmosférica, empleando 300 mg de paladio al 10 % en carbón como catalizador. Por filtración y separación del disolvente a presión reducida se obtienen 1,2 g de un sólido blanco cuyo análisis es como el del compuesto del título con medio mol de agua, p.f. 198-200°C (de acetato de etilo). El hidrocioruro anhidro, p.f. 214,5-217,5°C, se prepara de forma análoga pero recristalizando en acetona/etanol.

EJEMPLO 10

2,2-Dimetil-4-(2-naftil)-7-[2-(1-piperidino)etoxi]-2H-cromeno
a. 7-Hidroxi-4-(2-naftil)cumarina

Una mezcla de 11,0 g (0,1 moles) de resorcinol y 24,2 g (0,1 moles) de 2-naftoilacetato de etilo en 50 ml de ácido sulfúrico concentrado se agita a la temperatura ambiente durante 5 días y después se vierte en agua para dar una goma amarilla. La goma se lava varias veces con agua, después

1 se disuelve en etanol y se diluye con agua para dar 7-hidroxi-4-(2-naftil)cumarina en forma de fino precipitado marrón pálido con un rendimiento del 26 %.

5 b. 2,2-Dimetil-4-(2-naftil)-2H-cromen-7-ol

A una solución agitada de 0,04 moles de metil-litio (20 ml de solución 1,9M en éter), bajo nitrógeno y a la temperatura ambiente, se añaden poco a poco 2,89 g (0,01 moles) de 7-hidroxi-4-(2-naftil)cumarina. Al cabo de 5 horas, la solución se descompone con un ácido para dar 2 g de 2,2-dimetil-4-(2-naftil)-2H-cromen-7-ol en forma de espuma cruda de color pardo oscuro que se utiliza sin purificarla más.

10 c. 2,2-Dimetil-4-(2-naftil)-7-[2-(1-piperidino)etoxi]-2H-cromeno

15 Se agita a reflujo durante 4 horas una mezcla de 2,0 g de 2,2-dimetil-4-(2-naftil)-2H-cromen-7-ol, 1,2 g de hidrocloreuro de N-2-cloroetilpiperidina, 2,8 g de carbonato potásico anhidro y 0,35 g de yoduro potásico en 16 ml de acetona anhidra. La solución se filtra en caliente y la acetona se separa a vacío. El residuo se reparte entre éter y ácido clorhídrico 5N y la capa orgánica se extrae con dos porciones más de ácido. Los extractos ácidos combinados se alcalinizan y extraen con éter para dar 2,02 g de una goma parda que se purifica por cromatografía sobre alúmina en una mezcla que contiene 12 % de éter y 88 % de éter de petróleo (p.e. 60-80°) para dar 1,67 g (61 %) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. Una parte se convierte en hidrocloreuro, p.f. 226-229°C (de acetona).

20

25

30

EJEMPLO 11

a. 7-[2-(N-Bencil-N-metilamino)etoxi]-2,2-dimetil-4-(2-naftil)-2H-cromeno

Por reacción de hidrocioruro de N-bencil-N-(2-cloroetil)metilamina con 2,2-dimetil-4-(2-naftil)-2H-cromen-7-ol por un método análogo al descrito en la Preparación 10 (c), se obtiene el compuesto del título (49 %) en forma de aceite incoloro. El hidrocioruro tiene un punto de fusión de 112-115°C, con descomposición.

b. 7-(2-Dietilaminoetoxi)-2,2-dimetil-4-(2-naftil)-2H-cromeno

Por reacción de hidrocioruro de cloruro de 2-dietilaminoetilo con 2,2-dimetil-4-(2-naftil)-2H-cromen-7-ol por un método análogo al descrito en la Preparación 10 (c), se obtiene el compuesto del título en forma de aceite incoloro con un rendimiento del 49 %.

EJEMPLO 12

4-(3-Cloro-1-naftil)-2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-2H-cromeno

Por reacción de 2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-cromanona con bromuro de 3-cloro-1-naftilmagnesio, por un método análogo al descrito en el Ejemplo 1, se obtiene el compuesto del título (14 %), aislado en forma de hidrocioruro, p.f. 236,5-238°C.

EJEMPLO 13

2,2-Dimetil-4-(2-naftil)-7-[2-(1-piperidino)etoxi]cromano

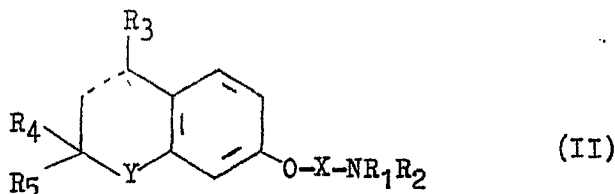
Por hidrogenación de 2,2-dimetil-4-(2-naftil)-7-[2-(1-piperidino)etoxi]-2H-cromeno por un método estrictamente análogo al descrito en el Ejemplo 8, se obtiene el compuesto del título en forma de aceite incoloro.

1 Se preparan 2,2-dimetil-7-(2-metilaminoetoxi)-4-(2-
naftil)cromano y 7-(2-dietilaminoetoxi)-2,2-dimetil-4-(2-naf-
til)cromano a partir de 7-[2-(N-bencil-N-metilamino)etoxi]-
2,2-dimetil-4-(2-naftil)-2H-cromeno y 7-(2-dietilaminoetoxi)-
5 2,2-dimetil-4-(2-naftil)-2H-cromeno, respectivamente, de mane-
ra similar, en forma de aceites incoloros.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

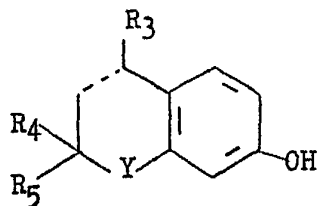
10 1. Un procedimiento para la preparacion de nuevos
naftilenos de fórmula (II):



15 y sales de los mismos, donde Y es un átomo de oxígeno o un
grupo CH₂; X es un grupo alquileno de 2 a 4 átomos de carbono;
20 R₁ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆; R₂
es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ o bencilo o
está unido a R₁ de manera que NR₁R₂ es un anillo saturado de
5, 6 o 7 miembros; R₃ es un grupo naftilo o un grupo naftilo
sustituído con un átomo de flúor, cloro o bromo o con un grupo
25 alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, benciloxi, hidro-
xi, aciloxi C₂₋₄ o metiltio; R₄ es un átomo de hidrógeno o un
grupo alquilo C₁₋₄; R₅ es un átomo de hidrógeno o un grupo
alquilo C₁₋₄; y la línea de puntos representa un enlace sen-
cillo o doble, cuyo procedimiento consiste en:

30 (a) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI):

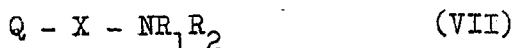
1



(VI)

5

o una sal del mismo, donde R_3 , R_4 , R_5 , Y y la línea de puntos son los definidos en relación con la fórmula (II), con un compuesto de fórmula (VII):

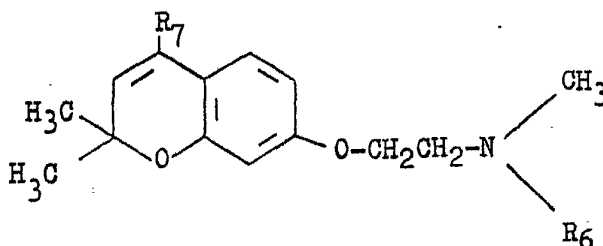


10

o una sal del mismo, donde X, R_1 y R_2 son los definidos en relación con la fórmula (II) y Q es un grupo fácilmente desplazable por un nucleófilo.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, adaptado a la preparación de un cromeno de fórmula:

15



20

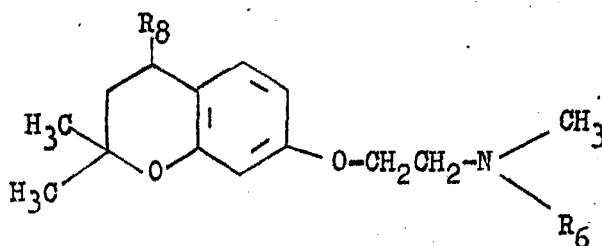
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R_6 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo R_7 es un grupo 1-naftilo o 1-naftilo sustituido.

25

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde R_7 es un grupo 1-naftilo.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, adaptado a la preparación de un cromano de fórmula:

30



1
5
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₆ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y R₈ es un grupo 2-naftilo o 2-naftilo sustituido.

10
5. Un procedimiento según la reivindicación 4, don de R₈ es un grupo 2-naftilo.

6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS NAFTILENOS.

15
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente emoria descriptiva que consta de veinticinco pági- nas mecanografiadas.

Madrid, 29 Enero 1976
BERNARDO UNGRIA
p.p.

20
25

30