



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO 450113	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 23.7.76	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
30923/75	24.7.75	británica

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS POLICICLICOS..

71 SOLICITANTE (ES)
BEECHAM GROUP LIMITED.

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

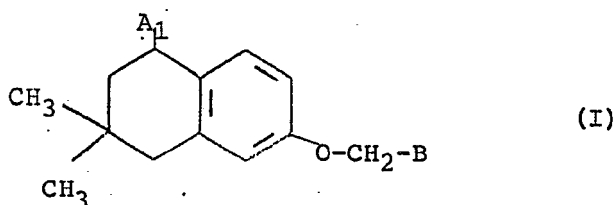
72 INVENTOR (ES)
Derek Victor Gardner de nacionalidad inglesa.

73 TITULAR (ES)
El mismo solicitante

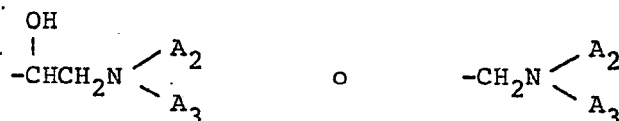
74 REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1 Esta invención se refiere a compuestos nuevos, a su
preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

5 En la patente belga n°831.939 y en la solicitud de
patente belga n°167.446 se describen, entre otros, los com-
puestos de fórmula (I):



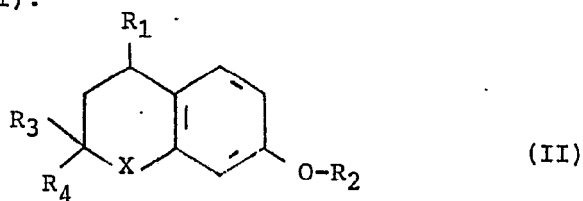
10 y sus sales, donde A₁ es un grupo arilo y B representa un
grupo:



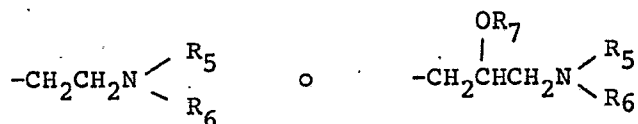
15 donde A₂ y A₃ son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o
un grupo alquilo C₁₋₆. Se indica que estos compuestos presen-
tan una actividad útil como agentes anoréxicos y agentes mo-
dificadores del humor.

20 Ahora se ha descubierto otro grupo distinto de com-
puestos relacionados con los de fórmula (I) que son también
útiles como agentes anoréxicos y agentes modificadores del
humor y en especial son útiles como agentes modificadores
del humor.

25 En consecuencia, esta invención proporciona compues-
tos de fórmula (II):



1 y sales de los mismos, donde R_1 es un grupo fenilo o naftilo o un grupo fenilo o naftilo sustituido; R_2 es un grupo:



10 donde R_5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , R_6 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , fenilo, tolilo o bencilo o bien R_5 está unido a R_6 de manera que el radical NR_5R_6 es un anillo de 5, 6 o 7 miembros y R_7 es un átomo de hidrógeno o está unido a R_5 para formar parte de un anillo morfolínico; R_3 y R_4 son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} y X es CO, CHOH, CHCl o $\text{C}=\text{C} \begin{matrix} \swarrow R_8 \\ \searrow R_9 \end{matrix}$, donde R_8 y R_9 son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ; o un grupo CR_{10}OH o CHR_{10} donde R_{10} es un grupo alquilo C_{1-4} .

15 Por el término grupo fenilo o naftilo sustituido se entiende un grupo fenilo o naftilo sustituido con uno o dos átomos de halógeno o un grupo alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluormetilo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, dimetilamino, dietilamino, carboxamido, trifluormetiltio o sulfonamido.

20 Adecuadamente R_1 es un grupo fenilo sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo o con un grupo nitro o trifluormetilo o un grupo naftilo.

25 Más adecuadamente, R_1 es un grupo fenilo sustituido con un átomo de flúor o cloro o un grupo trifluormetilo o un grupo naftilo.

Adecuadamente R_3 y R_4 son cada uno de ellos hidrógeno o grupos metilo y preferiblemente R_3 y R_4 son ambos un grupo metilo.

30 Adecuadamente R_5 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y preferiblemente R_5 es un grupo metilo.

1

Adecuadamente R₆ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, etilo o bencilo y preferiblemente R₆ es un grupo metilo.

5

Adecuadamente R₇ es un átomo de hidrógeno.

Adecuadamente R₈ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

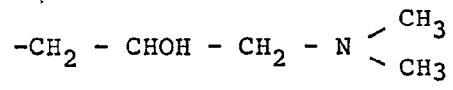
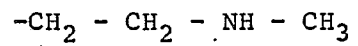
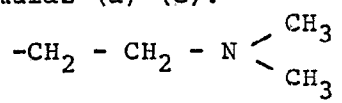
Adecuadamente R₉ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

10

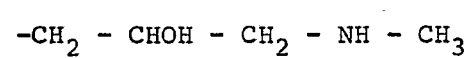
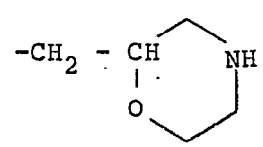
Preferiblemente R₈ y R₉ son ambos un átomo de hidrógeno.

Los significados especialmente adecuados de R₂ son los de sub-fórmulas (a)-(e):

15



20



25

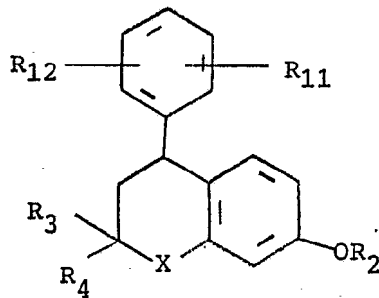
Adecuadamente X es un grupo CO, C=C $\begin{cases} \text{R}_8 \\ \text{R}_9 \end{cases}$ o CHR₁₀, donde R₈ y R₉ son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ y R₁₀ es un grupo alquilo C₁₋₄.

Un grupo preferido de compuestos de fórmula (II) son los de fórmula (III):

30



1



(III)

5

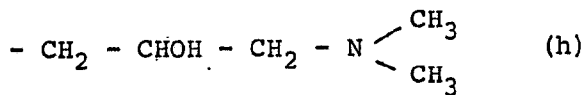
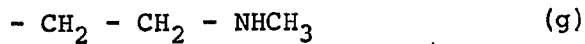
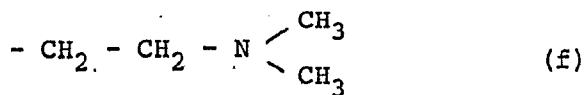
y sus sales, donde X, R₂, R₃ y R₄ son los definidos en relación con la fórmula (II); R₁₁ es un átomo de cloro, bromo o flúor o un grupo trifluormetilo, nitro, ciano, carboxamido o sulfonamido; R₁₂ es un átomo de hidrógeno o bien R₁₁ y R₁₂ son ambos un átomo de cloro o de flúor.

10

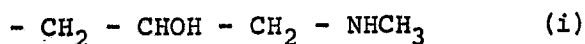
Preferiblemente R₂ es un grupo de sus fórmulas (f)-

(i):

15



20



Preferiblemente R₃ y R₄ son cada uno de ellos un grupo metilo.

25

Más adecuadamente, R₁₁ es un átomo de cloro o flúor o un grupo trifluormetilo.

Preferiblemente R₁₁ es un átomo de cloro o flúor.

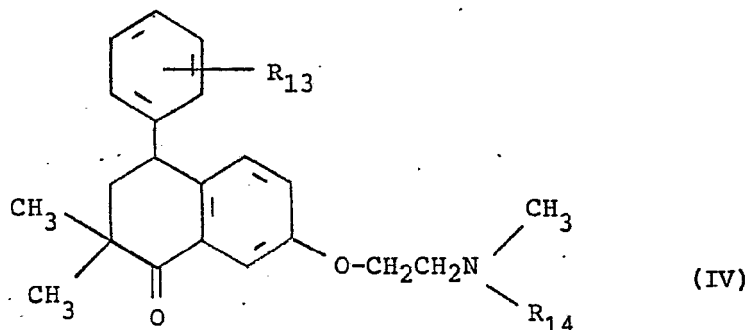
Preferiblemente R₁₂ es un átomo de hidrógeno.

Ciertos subgrupos especialmente adecuados de compuestos de fórmula (II) son los de fórmulas (IV)-(VIIb):

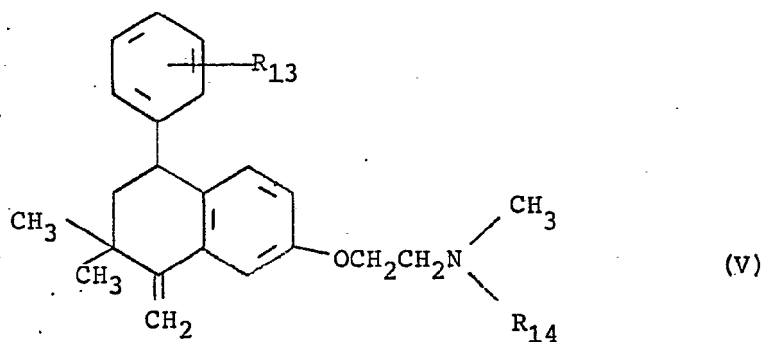
30

1

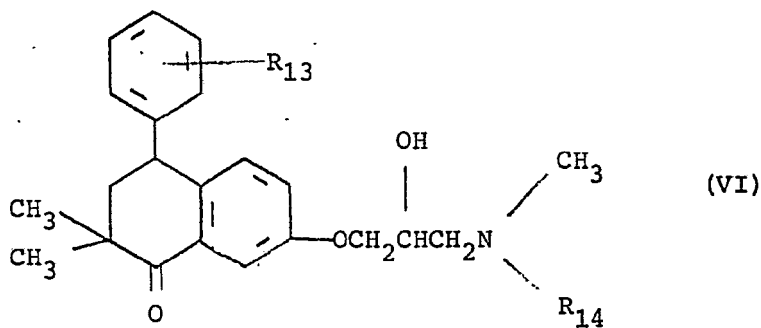
5



10

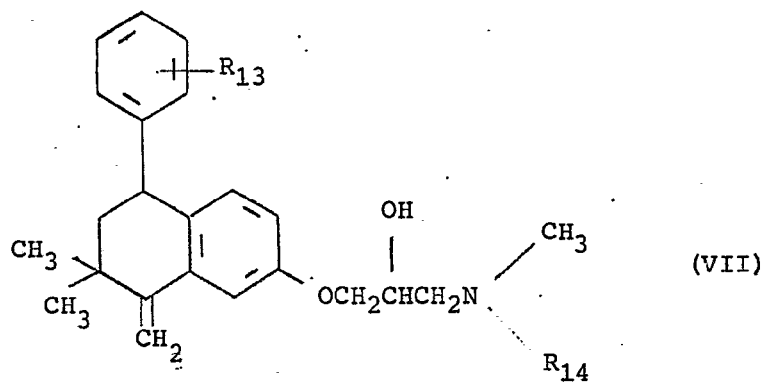


15



20

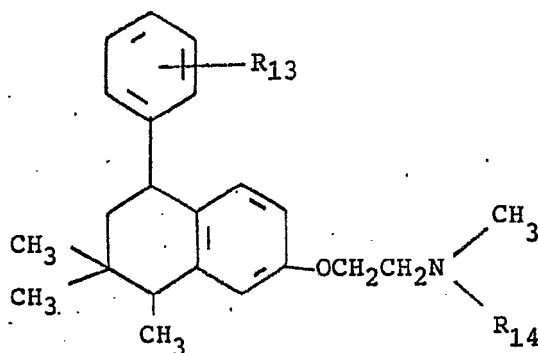
25



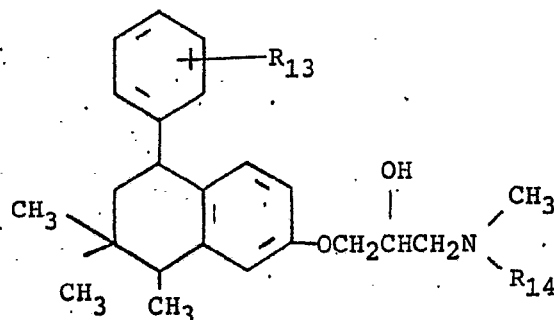
30

1

5



10



15

y sales de los mismos, donde R_{13} es un átomo de flúor o cloro o un grupo nitro o trifluormetilo y R_{14} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, etilo o bencilo.

20

Adecuadamente R_{13} es un átomo de flúor o cloro.

Adecuadamente R_{13} es un grupo trifluormetilo.

Más adecuadamente, R_{13} es un átomo de 4-cloro.

Más adecuadamente, R_{13} es un átomo de 4-flúor.

Más adecuadamente, R_{13} es un grupo 3-trifluormetilo.

Preferiblemente, R_{13} es un átomo de 4-cloro o 4-flúor.

Preferiblemente, R_{14} es un grupo metilo.

25

Como los compuestos de esta invención son bases nitrogenadas, son capaces de formar sales de adición de ácido de forma convencional. Normalmente, estas sales son las formadas a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables como ácido cítrico, acético, propiónico, láctico, tartárico, mandélico, succínico, oleico, glutárico, glucónico, metanosulfónico, toluensulfónico, sulfúrico, fosfórico,

30

1 bromhídrico o clorhídrico.

Los compuestos preferidos de esta invención son:

4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-1-tetralona

5 4-(4-clorofenil)-1-hidroxi-2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi) tetralina

1-cloro-4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi) tetralina

10 4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-1-metilidentetralina

4-(4-clorofenil)-1,2,2-trimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi) tetralina

4-(3-trifluormetilfenil)-2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-1-tetralona

15 4-(4-fluorfenil)-2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-1-tetralona

4-(4-clorofenil)-7-(2-hidroxi-3-dimetilaminopropoxi)-2,2-dimetil-1-tetralona

20 4-(4-clorofenil)-7-(2-hidroxi-3-metilaminopropoxi)-2,2-dimetil-1-tetralona

4-(4-clorofenil)-7-(2-bencilmetilaminoetoxi)-2,2-dimetil-1-tetralona

4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-(2-metilaminoetoxi)-1-tetralona

25 4-(3,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-1-tetralona

4-(3,4-diclorofenil)-7-(2-hidroxi-3-metilaminopropoxi)-2,2-dimetil-1-tetralona

30 y sus sales.

Los compuestos de fórmula (II) afectan al sistema ner

1 vioso central. Así, según la dosis utilizada, ciertos compues-
tos de fórmula (II) son capaces de producir efectos anoréxi-
cos o modificadores del humor en los mamíferos. En especial,
5 los compuestos de fórmula (II) son útiles como antidepresores
para el hombre y a unas dosis más altas son útiles como agen-
tes anoréxicos.

Por consiguiente, en uno de sus aspectos esta inven-
ción proporciona composiciones farmacéuticas que contienen un
compuesto de esta invención junto con un vehículo farmacéuti-
10 camente aceptable.

Normalmente las composiciones de esta invención son
adecuadas para la administración oral a seres humanos aunque
también se consideran composiciones adaptadas para administra-
ción parenteral.

15 Las dosis más adecuadas son dosis unitarias como ta-
bletas, cápsulas, papelillos y similares, que contienen una
cantidad predeterminada de materia activa.

Estas dosis unitarias normalmente contienen de 0,05
a 200 mg de producto activo y pueden ser tomadas una vez al
20 día o varias veces al día de acuerdo con la dosis requerida.
Generalmente un adulto humano recibirá de 0,5 a 200 mg al día,
por ejemplo de 1 a 100 mg.

25 Cuando las composiciones de esta invención se utili-
zan para la modificación del humor, por ejemplo por sus efec-
tos antidepresores, es probable que sean utilizadas como do-
sis unitarias sólidas que contienen de 0,1 a 50 mg de ingredien-
te activo, por ejemplo 0,5 a 25 mg de ingrediente activo.

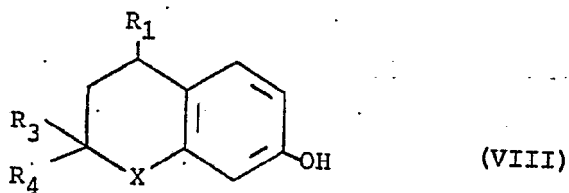
30 En otro aspecto, esta invención proporciona un método
de reducción de la depresión, que consiste en administrar una
cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

1 Cuando las composiciones de esta invención se utilizan como agentes anoréxicos, se emplean como dosis unitarias sólidas que contienen de 0,5 a 100 mg de ingrediente activo, por ejemplo 1 a 50 mg de ingrediente activo.

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

 Esta invención también proporciona procedimientos para la preparación de los compuestos de la misma.

10 Los compuestos de fórmula (II) pueden ser preparados a partir de los correspondientes compuestos de fórmula (VIII):



 y sales de los mismos, donde X, R₁, R₃ y R₄ son los definidos en relación con la fórmula (II), por reacción con un agente esterificante como el de fórmula:



 o una sal de adición de ácido del mismo, donde R₂ es el definido en relación con la fórmula (II) y Q es un grupo fácilmente desplazable.

25 Este no es un método especialmente adecuado de preparación de compuestos de fórmula (II) donde X es CHCl.

 Los grupos Q adecuados son los que son fácilmente desplazados por grupos nucleofílicos y entre ellos se encuentran los átomos de cloro, bromo y yodo y el grupo hidroxilo esterificado con ácido metanosulfónico, toluensulfónico o similares, grupos éster activados como los grupos OCOCH₃, OCOC₂H₅ o grupos

30

1 hidrocarbiloxicarboniloxi similares.

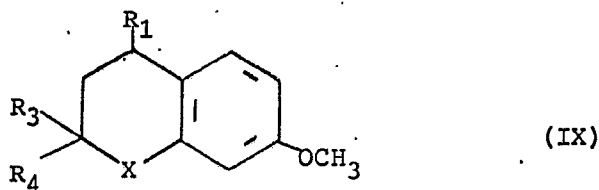
Son grupos Q especialmente adecuados los átomos de cloro, bromo y yodo y los grupos metanosulfonilo y toluensulfonilo.

5 La reacción de eterificación se lleva a cabo normalmente 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.

10 Si se desea, el anión del compuesto de fórmula (VII) puede ser producido antes de la reacción de eterificación o bien puede ser producido in situ por reacción con una base como NaH o similar.

15 Generalmente se emplea cualquier temperatura no extrema pero la reacción es esencialmente completa en un tiempo convenientemente corto si se utiliza una temperatura elevada. Por ejemplo, la reacción puede efectuarse entre 0° y 180°C, preferiblemente en la región de 50-120°C.

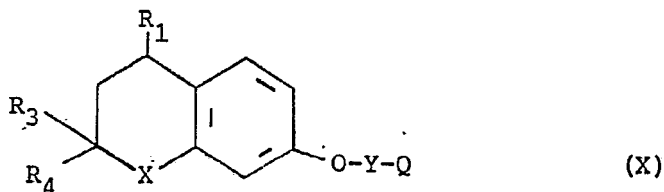
20 Los compuestos de fórmula (VIII) pueden ser preparados por desmetilación del correspondiente compuesto de fórmula (IX):



25 efectuada mediante tratamiento con un ácido fuerte como bromhídrico.

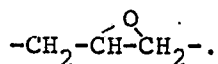
30 Otro método de preparación de los compuestos de fórmula (II) comprende la reacción de una amina R₅R₆NH con un com-

1 puesto de fórmula (IX):



donde R_1 , R_3 , R_4 y X son los definidos en relación con la

10 fórmula (II), Y es un grupo $-\text{CH}_2-\overset{\text{OR}_7}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, donde R_7 es el definido con respecto a la fórmula (II) y Q es un grupo fácilmente desplazable o, cuando sea necesario formar un compuesto de fórmula (II) donde R_7 es un átomo de hidrógeno, Q puede estar unido a Y para formar un grupo

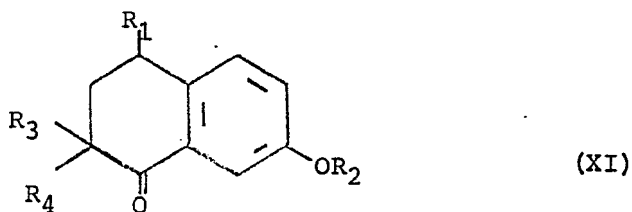


Los grupos desplazables Q adecuados son los definidos en relación con la fórmula (VIII).

20 Esta reacción puede tener lugar a cualquier temperatura no extrema, por ejemplo entre 0° y 180°C , pero generalmente son especialmente adecuadas las temperaturas ambiente o moderadamente elevadas, por ejemplo $12-100^\circ\text{C}$.

Normalmente la reacción de desplazamiento tiene lugar en un disolvente orgánico como etanol, éter o similares.

25 Los compuestos de fórmula (II) donde X es $\text{C}=\text{CR}_8\text{R}_9$ pueden ser preparados por reacción de un compuesto de fórmula (XI):

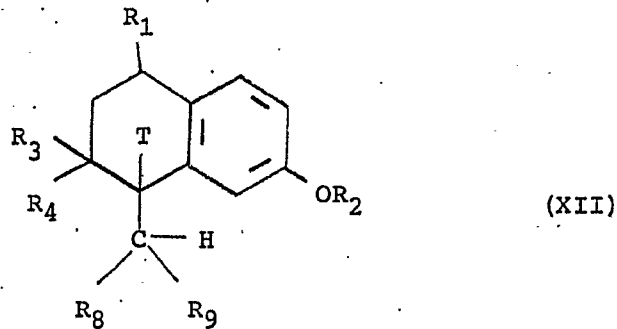


1 o una sal del mismo, donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_8 y R_9 son los
definidos con respecto a la fórmula (II), con un reactivo
de Wittig.

5 Los reactivos de Wittig adecuados son los de fórmula
la $Ph_3P=CR_8R_9$.

Normalmente la reacción se lleva a cabo en un disol-
vente aprótico anhidro, en ausencia de oxígeno y a una tem-
peratura comprendida entre 0° y $100^\circ C$.

10 Los compuestos de fórmula (II) donde X es $C=CR_8R_9$
también pueden ser preparados a partir de compuestos de fór-
mula (XII):



15
20 donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_8 y R_9 son los definidos con respecto
a la fórmula (II) y T es un átomo de cloro, bromo o yodo o
un grupo OR_{15} donde R_{15} es un átomo de hidrógeno o un grupo
metanosulfonilo o toluensulfonilo, por eliminación de los
elementos de HT.

25 Esta reacción normalmente tiene lugar en presencia
de un catalizador ácido o básico, tal como ácido sulfúrico
o fosfórico, anhídrido acético o hidróxido sódico o bajo la
acción del calor.

30 Los compuestos de fórmula (XII) donde T es un grupo
hidroxilo pueden ser preparados por reacción de un compuesto
de fórmula (XI), como el definido anteriormente, con un com-
puesto organometálico de fórmula $MCHR_8R_9$, donde R_8 y R_9 son

1 los definidos con respecto a la fórmula (XI) y M es Li, Na, MgI, MgBr o MgCl.

5 Los compuestos de fórmula (II) donde X es CHCl pueden ser preparados por reacción de un compuesto de fórmula (II) donde X es CHOH con un agente de cloración.

Los agentes de cloración adecuados son el cloruro de tionilo y el pentacloruro de fósforo y hemos encontrado que el cloruro de tionilo es extraordinariamente adecuado.

10 La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente orgánico inerte, a una temperatura no extrema.

Adecuadamente el disolvente será benceno o tolueno.

Adecuadamente la temperatura estará comprendida entre -10°C y $+100^{\circ}\text{C}$.

15 Los compuestos de fórmula (II) donde X es CHOH pueden ser preparados por reacción del correspondiente compuesto de fórmula (II) donde X es C=O, con un agente reductor.

20 Los agentes reductores adecuados son los hidruros metálicos complejos, como los borohidruros o el hidruro de litio y aluminio, o hidrógeno en presencia de un catalizador de un metal de transición como paladio en carbón.

La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente inerte y a una temperatura no extrema.

25 Adecuadamente el disolvente será un alcohol inferior como metanol o etanol cuando el agente reductor es un borohidruro o hidrógeno en presencia de un catalizador de un metal de transición, o un éter, por ejemplo éter dietílico, cuando el agente reductor es hidruro de litio y aluminio.

Adecuadamente la temperatura estará comprendida entre -10°C y $+100^{\circ}\text{C}$, por ejemplo la temperatura ambiente.

30 Los compuestos de fórmula (II) donde X es CHR_{10} pue-

1 den ser preparados por reducción del correspondiente compues-
to de fórmula (II) donde X es $CR_{10}OH$.

5 La reducción se lleva a cabo normalmente por hidro-
genación en presencia de un catalizador de un metal de tran-
sición, por ejemplo ácido perclórico.

Los compuestos de fórmula (II) donde X es CHR_{10} tam-
bién pueden ser preparados por reducción del correspondien-
te compuesto de fórmula (II) donde X es $C=C$ $\begin{matrix} R_{16} \\ \diagdown \\ R_{15} \end{matrix}$, donde
10 $CHR_{15}R_{16}$ es un grupo alquilo C_{1-4} .

La reducción se lleva a cabo normalmente por hidro-
genación en presencia de un catalizador de un metal de tran-
sición, como paladio en carbón.

Estas reacciones de reducción se efectúan normalmen-
te en un disolvente orgánico inerte tal como un alcohol in-
15 ferior, por ejemplo metanol o etanol, a una temperatura no
extrema tal como -10° a $+100^{\circ}C$, por ejemplo a la temperatura
ambiente.

Los compuestos de fórmula (II) donde X es $C=CR_{15}R_{16}$
pueden ser preparados por reacción de un compuesto de fór-
20 mula (II) donde X es $C=O$ con un reactivo de Wittig, por ejem-
plo $Ph_3P=CR_{15}R_{16}$, o con un compuesto organometálico donde
 M , R_{15} y R_{16} son los definidos anteriormente, seguido de
deshidratación.

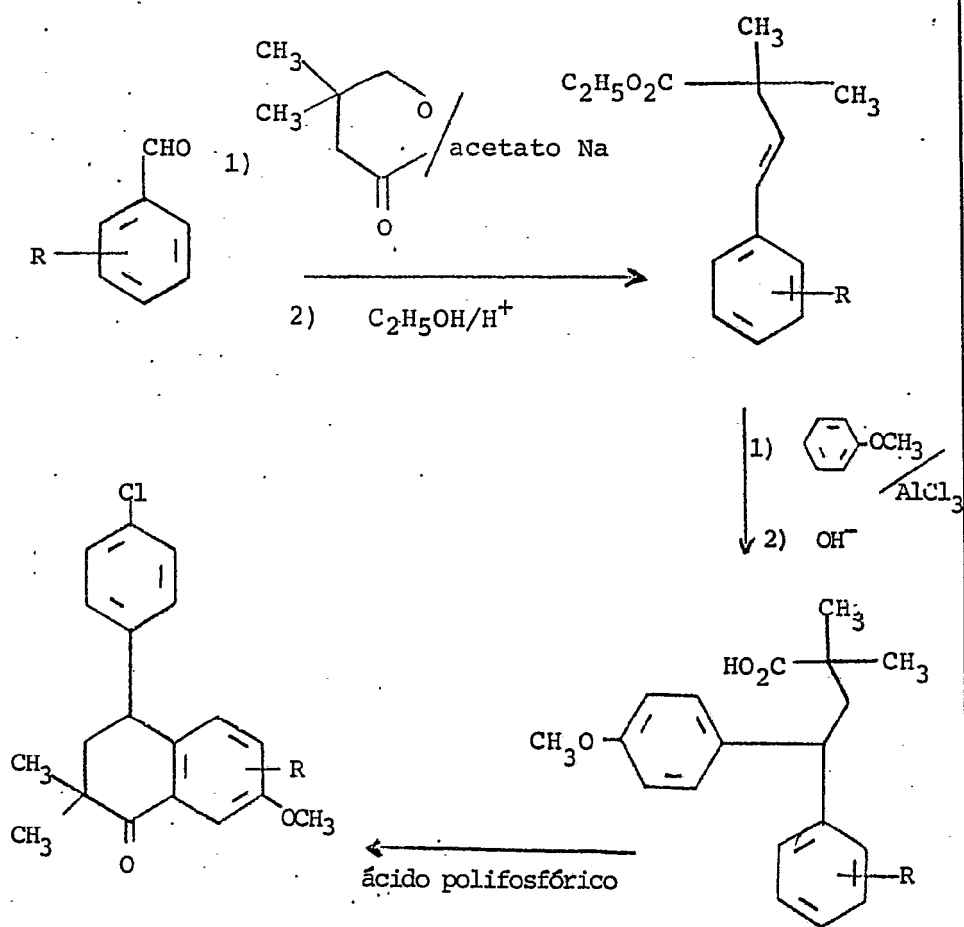
Los compuestos de fórmula (II) donde X es $CR_{10}OH$ pue-
25 den ser preparados por reacción de un compuesto de fórmula
(II) donde X es $C=O$ con un compuesto organometálico de fórmu-
la MR_{10} , donde M y R_{10} son los definidos anteriormente.

Los compuestos de fórmula (VIII), (X) y (XII) son
30 útiles intermediarios y como tales forman parte de esta in-
vención.

1 Los compuestos de fórmula (IX) pueden ser preparados mediante el esquema de reacción I.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la invención.

5 Esquema I



EJEMPLO 1

4-(4-Clorofenil)-2,2-dimetilbut-3-enoato de etilo

30 Se calientan a reflujo durante 48 horas 22,5 g de acetato sódico, 47,2 g de 4-clorobenzaldehido y anhídrido 2,2-dimetilsuccínico. Al enfriar, la masa sólida resultante se disuelve en una solución de carbonato sódico y el exceso de

1 aldehído se elimina por lavado con éter de petróleo (p.e. 60-80°C). Por acidulación con HCl diluido se obtiene el ácido butenoico que se lava con agua, se seca y esterifica con una mezcla de etanol y ácido sulfúrico concentrado. El 4-(4-
5 clorofenil)-2,2-dimetilbut-3-enoato de etilo se aisla en forma de aceite amarillo pálido (54,5 g, 85 %).

EJEMPLO 2

Acido 4-(4-clorofenil)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilbutanoico

10 Siguiendo el método de Rudenko y colaboradores* se alquila el anisol con 4-(4-clorofenil)-2,2-dimetilbut-3-enoato de etilo. Por hidrólisis del éster con hidróxido potásico se obtiene el ácido 4-(4-clorofenil)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilbutanoico que se purifica por lavado con solución de bicarbonato sódico y agua. Por recristalización en acetato
15 de etilo-éter de petróleo (p.e. 60-80°) se obtiene el ácido en forma de prismas blancos, p.f. 139-142° (63 %).

EJEMPLO 3

4-(4-Clorofenil)-7-metoxi-2,2-dimetil-1-tetralona

20 Se agita a 125-135° durante 80 minutos, una mezcla de 169 g de ácido polifosfórico y 14,9 g de ácido 4-(4-clorofenil)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilbutanoico. La solución se vierte sobre hielo machacado y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Los extractos se lavan con solución de bicarbonato sódico, se secan sobre sulfato magnésico y se pasan por una columna corta de alúmina. Separando el disolvente
25 y recristalizando en éter-éter de petróleo (p.e. 60-80°), se obtiene la 4-(4-clorofenil)-7-metoxi-2,2-dimetil-1-tetralona en forma de prismas blancos, p.f. 135-8° (7,2 g, 51 %).

30 * M.G. Rudenko, Yu.P. Sobolev, I.B. Gryargnova, T.V. Stukonara, Neftekhimiya, 1968, 8, 351; Chem.Abstr. 1969, 70, 3473n.

1

EJEMPLO 4

4-(4-Clorofenil)-7-hidroxi-2,2-dimetil-1-tetralona

5

Se calienta a reflujo durante 16 horas una solución de 16,1 g de 4-(4-clorofenil)-7-metoxi-2,2-dimetil-1-tetralona en 75 ml de ácido acético y 75 ml de ácido bromhídrico al 48 %. Se concentra la solución a vacío, se agrega agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Los extractos se lavan bien con agua y solución de bicarbonato sódico, se secan sobre sulfato magnésico y se separa el disolvente para dar

10

4-(4-clorofenil)-7-hidroxi-2,2-dimetil-1-tetralona en forma de sólido blanco que se utiliza sin purificarlo (14,7 g, 91 %).

15

EJEMPLO 5

4-(4-Clorofenil)-2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-1-tetralona

20

Se calienta a reflujo durante 6 horas una mezcla de 14,7 g de 4-(4-clorofenil)-7-hidroxi-2,2-dimetil-1-tetralona, 1,65 g de hidruro sódico (dispersión en aceite al 80 %) y 5,8 g de cloruro de 2-dimetilaminoetilo en 150 ml de tolueno. Se separa el disolvente y el residuo se sacude con éter-ácido clorhídrico diluído. Se separa la capa acuosa, se alcaliniza, se extrae con éter y el extracto se seca sobre sulfato magnésico. Por evaporación se obtienen 17 g (91 %) de 4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-1-tetralona en forma de aceite amarillo que está contaminado con éter. Una parte de este producto se convierte en el hidrocioruro (64 %) que cristaliza en forma de prismas blancos en metanol-éter, p.f. 209-211.

25

30

EJEMPLO 6

4-(4-Clorofenil)-1-hidroxi-2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-
xi)tetralina

Se añade una solución de 13,6 g de 4-(4-clorofenil)-
2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-1-tetralona en 75 ml de
éter seco a una suspensión agitada de 1,3 g de hidruro de litio y aluminio en 75 ml de éter seco, a lo largo de 40 minutos. La mezcla se calienta a reflujo durante 45 minutos más, se enfría, se añaden algunas gotas de solución diluída de hidróxido sódico y se decanta la solución etérea. La masa pastosa residual se extrae con éter caliente y las soluciones etéreas combinadas se secan sobre sulfato magnésico. Por separación del disolvente se obtienen 13,3 g (98 %) de 4-(4-clorofenil)-1-hidroxi-2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)tetralina en forma de espuma blanca. El hidrocloruro forma prismas blancos en etanol-éter, p.f. 235-7°.

EJEMPLO 7

1-Cloro-4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-
tetralina

Se añaden gota a gota 3 ml de cloruro de tionilo a una solución agitada de 2,0 g de 4-(4-clorofenil)-1-hidroxi-2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)tetralina en 50 ml de benceno, manteniendo la temperatura a 5-10°. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 16 horas, la solución se lleva a sequedad a vacío, el residuo se sacude con éter y solución de carbonato sódico y el extracto etéreo se seca sobre sulfato magnésico. Por adición de una solución etérea de cloruro de hidrógeno precipita un aceite viscoso que se separa por decantación y se disuelve de nuevo en etanol. Añadiendo éter y enfriando se obtienen 0,93 g (41 %) de 1-cloro-4-(4-

1 clorofenil)-2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)tetralina en
forma de hidrocioruro, p.f. 185-210° aproximadamente.

EJEMPLO 8

5 4-(4-Clorofenil)-2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-1-me-
tilidentetralina

10 A lo largo de 45 minutos, se añaden 50 ml de una
solución etérea 1,9M de metil-litio a una solución agitada
de 18,5 g de 4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-(2-dimetilami-
noetoxi)-1-tetralona en 150 ml de éter seco y la mezcla se
calienta a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar,
se descompone con agua el exceso de metil-litio, se separa
la capa etérea, se seca sobre sulfato magnésico y se trata
con una solución de cloruro de hidrógeno en éter. Precipita
15 el hidrocioruro de 4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-(2-dimetil-
aminoetoxi)-1-metilidentetralina en forma de sólido blanco
(15,6 g, 77 %). Se recristaliza una parte en etanol-éter,
p.f. 233-235°C.

EJEMPLO 9

20 4-(4-Clorofenil)-1,2,2-trimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)tetra-
lina

25 Una solución de 4 g de hidrocioruro de 4-(4-clorofe-
nil)-2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-1-metilidentetrali-
na en 150 ml de etanol se hidrogena en presencia de 0,4 g de
paladio al 10 % en carbón hasta que es completa la absorción
de hidrógeno. Después de filtrar, el disolvente se separa a
vacío para dar hidrocioruro de 4-(4-clorofenil)-1,2,2-trime-
til-7-(2-dimetilaminoetoxi)tetralina. Por recristalización
en etanol-éter se obtienen unos primas blancos, p.f. 173-6°
30 (3,6 g, 90 %).

EJEMPLO 10

3-Trifluormetil-4'-metoxibenzofenona

Se añaden 15,5 g de cloruro de aluminio, a lo largo de 2 horas en pequeñas porciones, a una solución enfriada con hielo de 21,7 g de cloruro de 3-trifluormetilbenzoílo y 12,5 g de anisol en diclorometano. Después de 2 horas más a la temperatura ambiente, la mezcla se vierte sobre hielo, se extrae con diclorometano y los extractos se lavan con agua y se secan sobre sulfato magnésico. Por separación del disolvente se obtiene un sólido que se recristaliza primero en éter de petróleo (p.f. 60-80°) y después en etanol-agua, dando prismas blancos de la cetona, p.f. 62,5-63,5° (17,5 g, 60 %).

EJEMPLO 11

3-(3-Trifluormetilfenil)-3-(4-metoxifenil)propionato de etilo

Una mezcla de 15,0 g de 3-trifluormetil-4'-metoxibenzofenona y 2,0 g de hidruro sódico (dispersión en aceite al 80 %) en 150 ml de dimetoxietano seco, bajo nitrógeno, se enfría a 0° y se añaden 12,75 ml de fosfonoacetato de trietilo. La mezcla se calienta suavemente a reflujo durante 70 horas, se enfría, se vierte en agua, se extrae con éter, los extractos etéreos se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se separa el disolvente a vacío. Sin purificarlo, el aceite pardo pálido se disuelve en 200 ml de etanol y se hidrogena sobre 2 g de paladio al 10 % en carbón. Después de filtrar y separar el disolvente, el producto se disuelve en éter, se eluye a través de una columna corta de alúmina y se separa el disolvente para dar 3-(3-trifluormetilfenil)-3-(4-metoxifenil)propionato de etilo en forma de

1 aceite incoloro (16,9 g, 90 %).

EJEMPLO 12

4-(3-Trifluormetilfenil)-7-metoxi-1-tetralona

5 Se convierte el 3-(3-trifluormetilfenil)-3-(4-metoxifenil)propionato de etilo en ácido 4-(3-trifluormetilfenil)-4-(4-metoxifenil)butanoico por los métodos habituales, a saber, reducción del éster propiónico al propanol (93 %);
10 tosilación (81 %), conversión en el butironitrilo (67 %) e hidrólisis al ácido butanoico (85 %), que se obtiene en forma de aceite amarillo pálido. Se agitan durante la noche a la temperatura ambiente 10 g de este aceite en una solución de 100 g de ácido metanosulfónico y 21 g de pentóxido de fósforo. La mezcla se vierte sobre hielo, se extrae con éter, se lavan los extractos con hidróxido sódico diluido, se secan
15 sobre sulfato magnésico y se filtran a través de una columna corta de alúmina. Por separación del éter se obtiene 4-(3-trifluormetilfenil)-7-metoxi-1-tetralona en forma de aceite amarillo pálido (7,65 g, 81 %).

EJEMPLO 13

20 4-(3-Trifluormetilfenil)-7-(2-dimetilaminoetoxi)-1-tetralona

25 Se calienta a reflujo durante 16 horas una solución de 3,1 g de 4-(3-trifluormetilfenil)-7-metoxi-1-tetralona en 25 ml de ácido acético y 25 ml de ácido bromhídrico al 48 %. Se concentra la solución a vacío, se añade agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo; los extractos se lavan bien con agua y solución de bicarbonato sódico, se secan sobre sulfato magnésico y se separa el disolvente para dar 4-(3-trifluormetilfenil)-7-hidroxi-1-tetralona en forma de aceite verde oscuro, que se utiliza sin purificarlo. El aceite se
30 recoge en 50 ml de tolueno seco, se añaden 0,45 g de hidruro

1 sódico (dispersión al 80 % en aceite) y la mezcla se calien-
ta a reflujo. Se añaden 1,2 g de cloruro de dimetilaminoeti-
lo a la mezcla enfriada que después se calienta a reflujo
5 durante 5 horas. Se separa el disolvente, se añade acetato
de etilo-agua y se separa la capa orgánica, se lava con so-
lución de bicarbonato sódico, se seca sobre carbonato potá-
sico, se pasa por una columna corta de alúmina y se separa
el disolvente para dar 4-(3-trifluormetilfenil)-7-(2-dimetil-
aminoetoxi)-1-tetralona impura. El hidrocloreuro puro se ob-
10 tiene en forma de prismas blanquecinos después de dos recris-
talizaciones en éter-etanol (0,9 g, 22 %), p.f. 203-207°.

EJEMPLO 14

4-(3-Trifluormetilfenil)-2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoeto-
xi)-1-tetralona

15 Se convierte la 4-(3-trifluormetilfenil)-7-metoxi-1-
tetralona en 4-(3-trifluormetilfenil)-7-metoxi-2,2-dimetil-
1-tetralona empleando yoduro de metilo-terc-butóxido potási-
co en terc-butanol (88 %). Por dimetilación y alquilación
con cloruro de dimetilaminoetilo, como se ha descrito antes,
20 se obtiene la 4-(3-trifluormetilfenil)-2,2-dimetil-7-(2-di-
metilaminoetoxi)-1-tetralona que, después de purificada por
cromatografía sobre alúmina con éter-éter de petróleo (p.e.
60-80°) forma un aceite pardo (40 %). Una porción se convier-
te en el hidrocloreuro (92 %) que forma prismas blancos en
25 etanol-éter, p.f. 208-209°.

EJEMPLO 15

4-(4-Fluorfenil)-2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-1-te-
tralona

30 Se prepara 4-(4-fluorfenil)-7-hidroxi-2,2-dimetil-1-
tetralona, p.f. 136,5-138°, a partir de 4-fluorbenzaldehido

1 por un procedimiento similar al descrito para el análogo
4-(4-cloro).

5 Se agita y se lleva a reflujo una mezcla de 3,00 g
del fenol anterior y 0,50 g de hidruro sódico (dispersión
al 80 % en aceite). A la suspensión de color amarillo pálido
resultante se añade gota a gota, a lo largo de 15 minutos,
una solución de 1,25 g de cloruro de 2-dimetilaminoetilo en
10 ml de tolueno y la mezcla resultante se calienta a reflujo
con agitación durante 2,75 horas más. Por aislamiento en la
10 forma normal mediante extracción con ácido se obtienen 3,34 g
(89 %) de 4-(4-fluorfenil)-2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoeto-
xi)-1-tetralona. El hidrocioruro tiene un punto de fusión
de 189-192,5°.

EJEMPLO 16

15 4-(4-Clorofenil)-7-(2,3-epoxipropoxi)-2,2-dimetil-1-tetra-
lona

Se calienta a reflujo durante 24 horas una mezcla de
17,6 g de 4-(4-clorofenil)-7-hidroxi-2,2-dimetil-1-tetralo-
na, 30 ml de epiclorohidrina y 6,0 g de carbonato potásico
20 en 30 ml de acetona. Se filtra la mezcla caliente y por eva-
poración del filtrado a vacío se obtienen 8,4 g (93 %) de
4-(4-clorofenil)-7-(2,3-epoxipropoxi)-2,2-dimetil-1-tetralo-
na en forma de goma de color amarillo pálido.

EJEMPLO 17

25 4-(4-Clorofenil)-7-(2-hidroxi-3-dimetilaminopropoxi)-2,2-di-
metil-1-tetralona

A una solución de 4,0 g de 4-(4-clorofenil)-7-(2,3-
epoxipropoxi)-2,2-dimetil-1-tetralona en 40 ml de etanol se
añaden 20 ml de una solución etanólica de dimetilamina al
30 40 % y la mezcla se deja en reposo durante la noche. Se sepa-

1 ra el disolvente y el residuo se sacude con éter-ácido clor-
hídrico diluído. Se separa la capa acuosa, se alcaliniza, se
5 extrae con éter y el extracto se seca sobre sulfato magné-
sico. Por evaporación se obtienen 3,2 g (71 %) de 4-(4-clo-
rofenil)-7-(2-hidroxi-3-dimetilaminopropoxi)-1-tetralona en
forma de goma sólida.

RMN δ , CDCl₃: 7,3 (multiplete, 7H), 4,0 (multiplete,
4H), 3,4 (multiplete, 3H), 2,9 (singlete, 6H), 2,0 (doblete,
2H), 1,2 (singlete, 6H).

10 D₂O: 7,3 (multiplete, 7H), 4,0 (multiplete, 4H), 3,4
(doblete, 2H), 2,9 (singlete, 6H), 2,0 (doblete, 2H), 1,2
(singlete, 6H).

EJEMPLO 18

15 4-(4-Clorofenil)-7-(2-hidroxi-3-metilaminopropoxi)-2,2-di-
metil-1-tetralona

A una solución de 3,7 g de 4-(4-clorofenil)-7-(2,3-
epoxipropoxi)-2,2-dimetil-1-tetralona en 25 ml de etanol se
añaden 8 ml de metilamina en 8 ml de etanol. La mezcla se
20 deja en reposo durante la noche. Se separa el disolvente y
el residuo se sacude con éter-ácido clorhídrico diluído. Se
separa la capa acuosa, se alcaliniza, se extrae con éter y
el extracto se seca sobre sulfato magnésico. Por evaporación
se obtiene la 4-(4-clorofenil)-7-(2-hidroxi-3-metilaminopro-
25 poxi)-2,2-dimetil-1-tetralona como espuma semisólida.

RMN, δ , CDCl₃: 7,3 (multiplete, 7H), 4,0 (multiplete,
4H), 3,4 (singlete ancho, 2H), 2,7 (doblete, 2H), 2,4 (sin-
30 glete, 3H), 2,0 (doblete, 2H), 1,2 (singlete, 6H).

D₂O: 7,3 (multiplete, 7H), 4,0 (multiplete, 4H), 2,7
(doblete, 2H), 2,4 (singlete, 3H), 2,0 (doblete, 2H), 1,2
(singlete, 6H). 3,48 (singlete ancho de N-H y O-H).

1

EJEMPLO 19

4-(4-Clorofenil)-7-(2-bencilmetilaminoetoxi)-2,2-dimetil-1-tetralona

5

10

15

20

Una mezcla de 3,7 g de 4-(4-clórofenil)-7-hidroxi-2,2-dimetil-1-tetralona y 0,8 g de hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite) se calienta a reflujo en 25 ml de tolueno hasta que cesa el desprendimiento de hidrógeno. Se añade gota a gota una solución de 3,6 g de N-2-cloroetil-N-metilbencilamina en 15 ml de tolueno y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. Se separa el disolvente y el residuo se sacude con éter-ácido clorhídrico diluido. Se separa la capa acuosa, se alcaliniza, se extrae con éter y el extracto se seca sobre sulfato magnésico. Por evaporación se obtiene solamente N-2-cloroetil-N-metilbencilamina que no ha reaccionado. Por evaporación de la capa etérea procedente de la extracción con ácido se obtiene un sólido incoloro. Recristalizando este sólido en éter de petróleo/acetato de etilo, se obtienen 4,3 g (72 %) de hidrocloreuro de 4-(4-clorofenil)-7-(2-bencilmetilaminoetoxi)-2,2-dimetil-1-tetralona, p.f. 179-180°C, en forma de copos incoloros.

EJEMPLO 20

4-(4-Clorofenil)-2,2-dimetil-7-(2-metilaminoetoxi)-1-tetralona

25

30

Una solución de 4,3 g de hidrocloreuro de 4-(4-clorofenil)-7-(2-bencilmetilaminoetoxi)-2,2-dimetil-1-tetralona en 100 ml de etanol se hidrogena en presencia de 0,43 g de paladio al 10 % en carbón hasta que la absorción de hidrógeno es completa. Después de filtrar, se separa el disolvente a vacío para dar hidrocloreuro de 4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-(2-metilaminoetoxi)-1-tetralona. Por recristalización en

1 éter-acetato de etilo se obtienen cristales blancos, p.f.
150-153° (2,6 g, 74 %).

5 RMN, δ , CDCl_3 : 2,9 (multiplete ancho, 7H), 5,7 (multiplete ancho, 3H), 6,6 (triplete, 2H), 7,2 (singlete, 3H), 7,9 (doblete ancho, 2H), 8,8 (singlete, 6H).

EJEMPLO 21

4-(3,4-Diclorofenil-7-hidroxi-2,2-dimetil-1-tetralona

10 El compuesto anterior se prepara por la misma vía que la 4-(4-clorofenil)-7-hidroxi-2,2-dimetil-1-tetralona. El rendimiento global a partir de 3,4-diclorobenzaldehido es del 19 %.

EJEMPLO 22

4-(3,4-Diclorofenil)-2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-1-tetralona

15 Se calienta a reflujo hasta que cesa el desprendimiento de hidrógeno una mezcla de 2,3 g de 4-(3,4-diclorofenil)-7-hidroxi-2,2-dimetil-1-tetralona y 0,4 g de hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite) en 20 ml de tolueno. Se añade
20 gota a gota una solución de 1,2 g de cloruro de 2-dimetilaminoetilo en 15 ml de tolueno y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. Se separa el disolvente y el residuo se sacude con éter-ácido clorhídrico diluído. Se separa la capa acuosa, se alcaliniza, se extrae con éter y el extracto se
25 seca sobre sulfato magnésico. Por evaporación se obtiene el producto en forma de base libre que se convierte en la sal hidrocioruro. Por recristalización en éter-acetato de etilo se obtienen 2,2 g (72 %) de hidrocioruro de 4-(3,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-1-tetralona en forma
30 de cristales blancos, p.f. 180-185°C.

EJEMPLO 23

1 4-(3,4-Diclorofenil)-7-(2,3-epoxipropoxi)-2,2-dimetil-1-tetra-
tralona

5 Se calienta a reflujo durante 24 horas una mezcla de
2,9 g de 4-(3,4-diclorofenil)-7-hidroxi-2,2-dimetil-1-tetra-
lona, 10 ml de epiclorohidrina y 2 g de carbonato potásico
en 10 ml de acetona. Se filtra la mezcla caliente y por eva-
poración del filtrado a vacío se obtienen 3,2 g (94 %) de
10 4-(3,4-diclorofenil)-7-(2,3-epoxipropoxi)-2,2-dimetil-1-tetra-
lona en forma de goma amarilla.

EJEMPLO 24

4-(3,4-Diclorofenil)-7-(2-hidroxi-3-metilaminopropoxi)-2,2-
dimetil-1-tetralona

15 A una solución de 3,2 g de 4-(3,4-diclorofenil)-7-
(2,3-epoxipropoxi)-2,2-dimetil-1-tetralona en 30 ml de etanol
se añade una solución de 10 ml de metilamina en 10 ml de eta-
nol y la mezcla se deja en reposo durante la noche. Se sepa-
ra el disolvente y el residuo se sacude con éter-ácido clor-
hídrico diluído. Se separa la capa acuosa, se alcaliniza, se
20 extrae con éter y el extracto se seca sobre sulfato magnésico.
Por evaporación se obtiene el producto en forma de base li-
bre que se convierte en la sal hidrocioruro. Por recristali-
zación en éter de petróleo/éter se obtienen 2,5 g (72 %) de
25 hidrocioruro de 4-(3,4-diclorofenil)-7-(2-hidroxi-3-metilami-
nopropoxi)-1-tetralona en forma de cristales blancos, p.f.
105-110° (desc.).

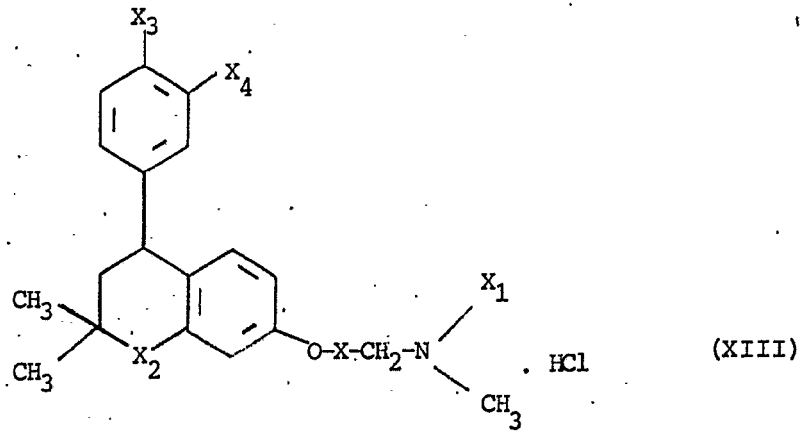
EJEMPLO 24

30 La util actividad modificadora del humor de los com-
puestos de esta invención puede ser determinada mediante ensa-
yos normalizados como el ensayo de prevención de la reserpina

1 que pone de manifiesto la capacidad de los compuestos para
evitar la hipotermia inducida por la reserpina en ratones.
5 Para los compuestos de fórmula (XIII) se obtuvieron los re-
sultados dados en la Tabla I:

5

10



15

20

25

30

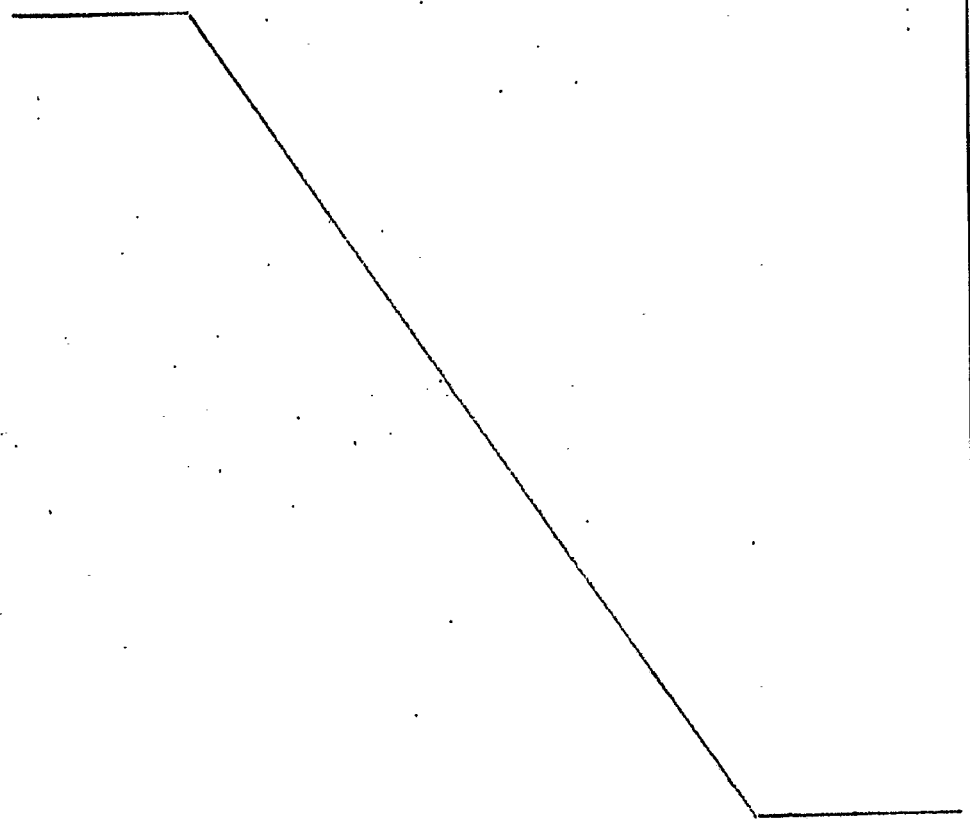


TABLA I

Dosis a la cual ciertos compuestos de la invención son activos en el ensayo de prevención de la reserpina en

ratones

X	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	Dosis aproximada requerida, mg/kg	Dosis mínima a la que se producen muertes	DL ₅₀ oral aproximada en ratones, mg/kg
-CH ₂ -	CH ₃	C=O	Cl	H	0,03	10	55
-CH ₂ -	CH ₃	CHOH	Cl	H	0,1	3	11
-CH ₂ -	CH ₃	CHCl	Cl	H	0,1	30	33
-CH ₂ -	CH ₃	CHCH ₃	Cl	H	3	> 100	> 100
-CH ₂ -	CH ₃	C=O	Cl	Cl	1	10	10-30
-CH ₂ -	CH ₃	C=O	H	CF ₃	3	> 100	> 100
-CH ₂ -CH-	H	C=O	Cl	Cl	1	100	100

1

5

10

15

20

25

30

1

TA

Dosis a la cual ciertos compuestos de la invención son

rat

5

X	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	Dosis aproxima requerida, mg/
-CH ₂ -	CH ₃	C=O	Cl	H	0,03
-CH ₂ -	CH ₃	CHOH	Cl	H	0,1
-CH ₂ -	CH ₃	CHCl	Cl	H	0,1
-CH ₂ -	CH ₃	CHCH ₃	Cl	H	3
-CH ₂ -	CH ₃	C=O	Cl	Cl	1
-CH ₂ -	CH ₃	C=O	H	CF ₃	3
-CH ₂ - OH -CH-	H	C=O	Cl	Cl	1

10

15

20

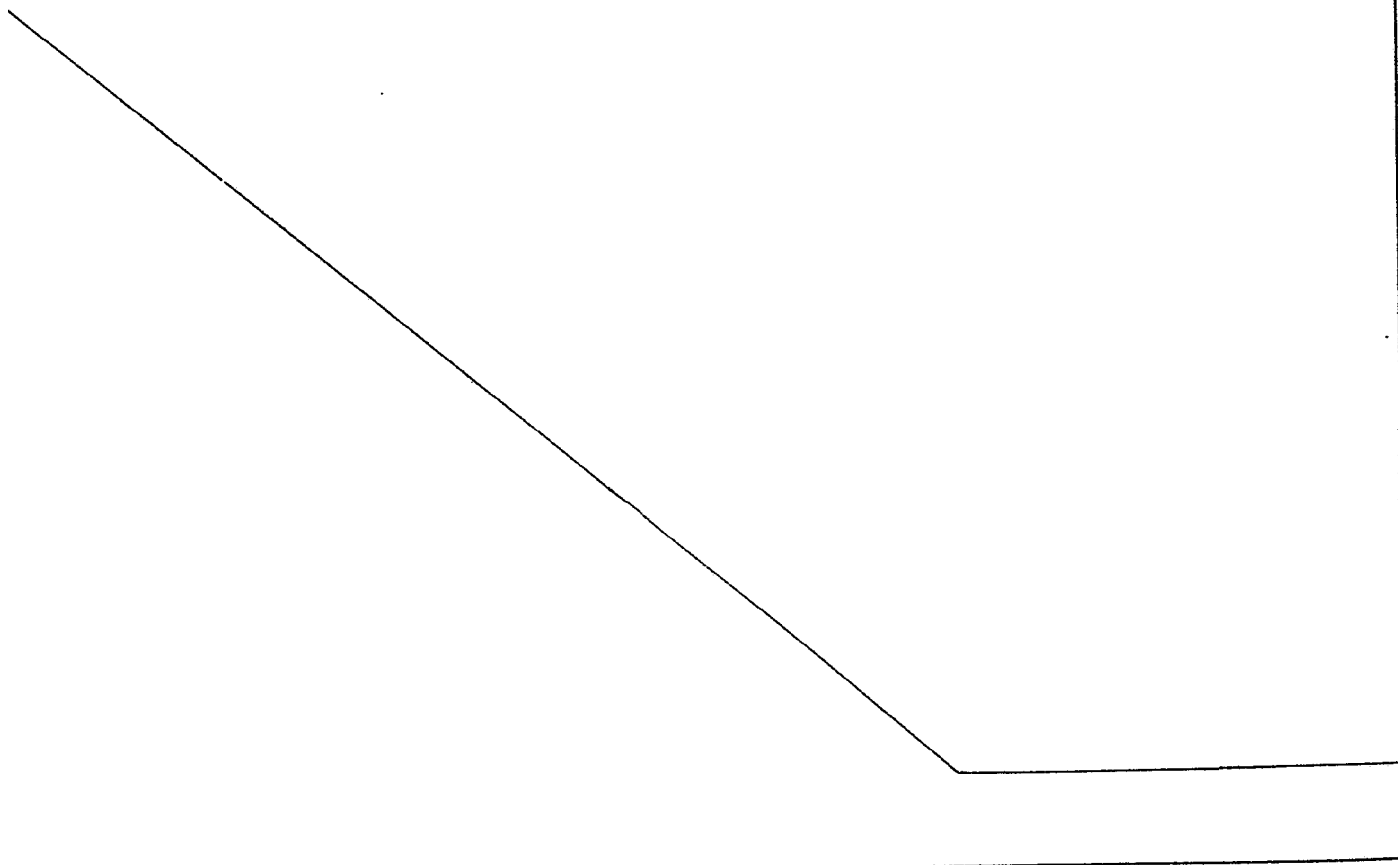
25

30

TABLA I

Pruebas de la invención son activos en el ensayo de prevención de la reserpina en ratones

<u>3</u>	<u>X₄</u>	<u>Dosis aproximada requerida, mg/kg</u>	<u>Dosis mínima (mg/kg) a la que se producen muertes</u>	<u>DL₅₀ oral aproximada en ratones, mg/kg</u>
1	H	0,03	10	55
1	H	0,1	3	11
1	H	0,1	30	33
1	H	3	>100	>100
1	Cl	1	10	10-30
H	CF ₃	3	>100	>100
1	Cl	1	100	100



1

La actividad anoréxica útil de la 4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-1-metilidentetralina y de la 4-(4-clorofenil-1,2,2-trimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)tetralina fué determinada por administración oral del compuesto a ratas hambrientas y medida de la reducción de su toma de alimento. Los resultados son los siguientes: la 4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-1-metilidentetralina produce una reducción del 51 % en la toma de alimento cuando se administra por vía oral a 10 mg/kg.

5

La 4-(4-clorofenil)-1,2,2-trimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)tetralina produce una reducción del 35 % en la toma de alimento cuando se administra por vía oral a 10 mg/kg.

10

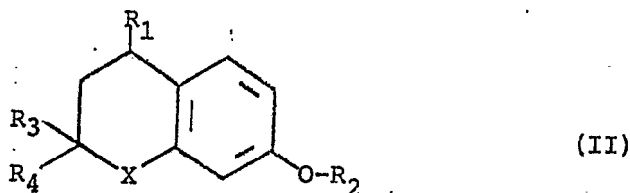
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

15

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de compuestos policíclicos de fórmula (II):

20



o una sal del mismo, donde R₁ es un grupo fenilo o naftilo o un grupo fenilo o naftilo sustituido; R₂ es un grupo

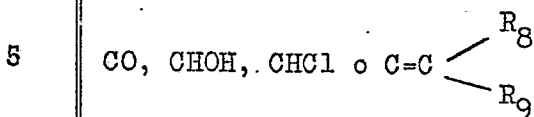
25



donde R₅ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆; R₆ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, fenilo, tolilo o bencilo o bien R₅ está unido a R₆ de manera que el radical NR₅R₆ es un anillo de 5, 6, o 7 miembros y R₇ es un

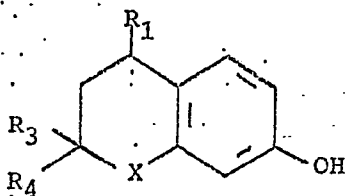
30

1 átomo de hidrógeno o está unido a R_5 para formar parte de un anillo de morfolina; R_3 y R_4 son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} y X es



donde R_8 y R_9 son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ; o un grupo $CR_{10}OH$ o CHR_{10} donde R_{10} es un grupo alquilo C_{1-4} ; cuyo procedimiento consiste en:

10 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII)

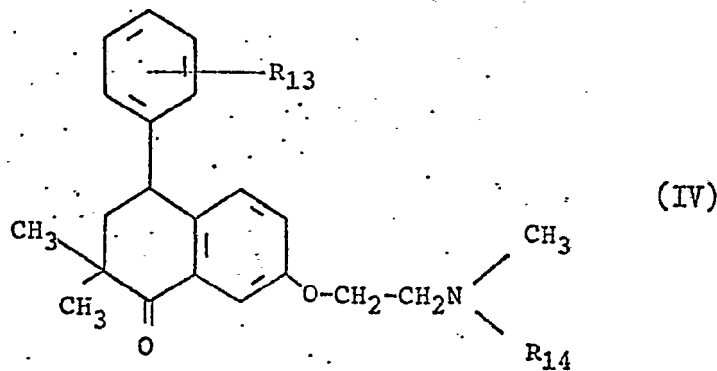


15 donde X, R_1 , R_3 y R_4 son los definidos en relación con la fórmula (II), con un agente eterificante de fórmula QR_2 o una sal de adición de ácido del mismo, donde R_2 es el definido en relación con la fórmula (II) y Q es un grupo fácilmente desplazable.

20

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, adaptado a la preparación de un compuesto de fórmula (IV):

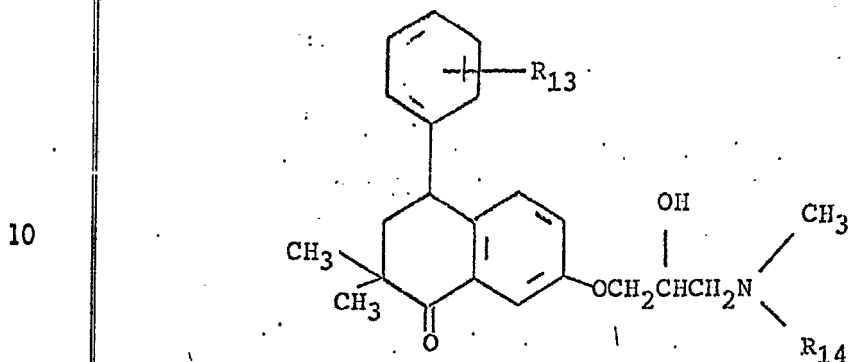
25



30

1 o una sal del mismo, donde R_{13} es un átomo de flúor o cloro
o un grupo nitro o trifluormetilo y R_{14} es un átomo de hidró-
2 geno o un grupo metilo, etilo o bencilo.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
5 adaptado a la preparación de un compuesto de fórmula (VI):



15 o una sal del mismo, donde R_{13} es un átomo de flúor o clo-
ro o un grupo nitro o trifluormetilo y R_{14} es un átomo de
hidrógeno o un grupo metilo, etilo o bencilo.

4. Un procedimiento según cualquiera de las prece-
dentes reivindicaciones, donde R_{13} es un átomo de 4-cloro,
4-fluor o un grupo trifluormetilo y R_{14} es un grupo metilo.

20 5. 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 COMPUESTOS POLICI-
CLICOS.

25 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de treinta y tres
páginas mecanografiadas.

Madrid, 23 julio 1.976

BERNARDO UNGRIA

V.P.

30