

MINL



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO 452.735	(10) A1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 26 OCTUBRE 1.976	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 625.991	(32) FECHA 28 Octubre 1.975	(33) PAIS ESTADOS UNIDOS
---	--------------------------------	-----------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(48) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D A61K	(49) PATENTE DE LA QUE ES DERIVADA
--------------------------	---	------------------------------------

(54) TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTO DE AROIL-FENILNAPTALENO.
10 NOV. 1977

(71) SOLICITANTE (ES)
ELI LILLY AND COMPANY.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
307 East McCarty Street, Indianapolis, Indiana 46206.

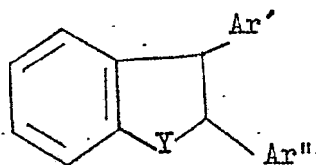
(72) INVENTOR (ES)
Tulio Suárez de nacionalidad chilena, y Charles David Jones de nacionalidad estadounidense.

(73) TITULAR (ES)
ELI LILLY AND COMPANY.

(74) REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1 La presente invención se refiere a un procedi-
miento para preparar nuevos derivados de aróil-fenilnafta-
lenos los cuales son útiles como agentes contra la ferti-
lidad y contra los tumores, que comprende hacer reaccionar
5 1-aróil-2-tetralona con un compuesto de bromuro de fenil-
magnesio.

La técnica anterior ha reconocido varias clases
de compuestos, de fórmula general:



15 en la cual Ar es una porción arilo y Y es cualquiera de
los diversos grupos, tales como $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-S-$, $-NH-$,
 $-OCH_2$, $-O-$, $-CH_2S-$ y $-SCH_2-$. Se han descrito muchos compues-
tos dentro de estas clases generales que poseen actividad
contra la fertilidad.

20 Lednicer y otros, J. Med. Chem. 8, (1965), pá-
ginas 52-57. describe los 2,3-difenilindenos y sus deriva-
dos, como agentes contra la fertilidad.

25 Lednicer y otros, J. Med. Chem. 9. (1966), pági-
nas 172-175; Lednicer y otros, J. Med. Chem. 10, (1967),
páginas 78-84, y Benzze y otros, J. Med. Che., 8, (1965),
páginas 213-214, describen cada uno varios 1,2-diaril-3,4
dihidro-naftalenos como agentes activos contra la fertili-
dad. Además, las Patentes de los Estados Unidos Nos.
3,274.213; 3,313,853, 3,396.169; y 3,567.736 describen va-
rios 1,2-difenil-3,4-dihidronaftalenos como agentes útiles

30

1 contra la fertilidad.

5 Otras Patentes de los Estados Unidos describen tanto los 1,2-difenil-3,4-dihidronaftalenos como los 2,3-difenilindenos como agentes activos. Estas incluyen las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3,293.263; 3,320.271; 3,483.293; 3.519.675; 3.864,851; y 3.862,232.

10 Además, Crenshaw y otros, J. Med. Chem., 14, (1971) páginas 1185-1190, describe, entre otros, diversos 2,3-diarilbenzotiofenos que exhiben actividad contra la fertilidad. Algunos de estos compuestos se reivindican en la Patente de los Estados Unidos No. 3,413,305. Crenshaw y otros, describen adicionalmente otros compuestos que participan en las clases generales anteriormente descritas en la presente. Los 2,3-diarilbenzofuranos que corresponden generalmente a los benzotiofenos anteriores, se describen y reivindican en la Patente de los Estados Unidos No. 3,394.125.

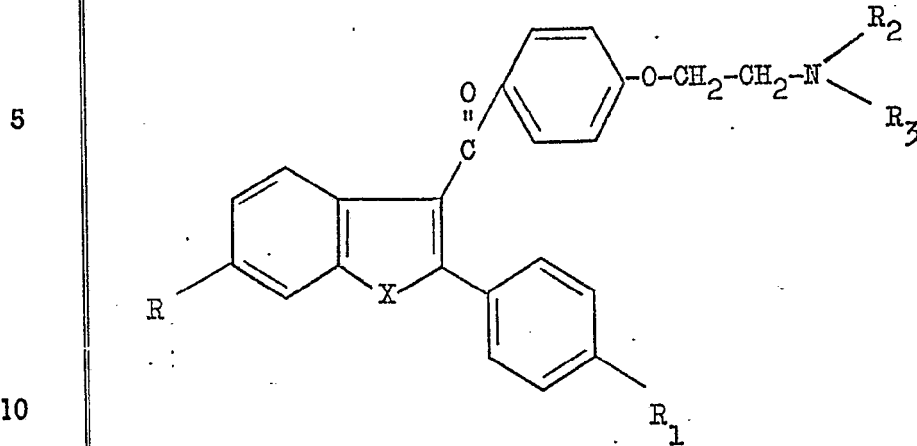
15 Existe aún la necesidad de proporcionar compuestos adicionales útiles como agentes contra la fertilidad y en particular, agentes contra la fertilidad no esteroideas. Los compuestos nuevos de la fórmula I siguiente satisfacen dicha necesidad. Ellos son los 3-fenil-4-aroil-1,2-dihidronaftalenos y los 1-aroil-2-fenilnaftalenos y, estructuralmente, difieren significativamente de los descritos en la técnica anterior mencionada antes. Por lo tanto, es un objeto de esta invención proporcionar un procedimiento para preparar nuevos compuestos no esteroideas que tienen actividad contra la fertilidad.

20 Existe aún la necesidad de proporcionar compuestos adicionales útiles como agentes contra la fertilidad y en particular, agentes contra la fertilidad no esteroideas. Los compuestos nuevos de la fórmula I siguiente satisfacen dicha necesidad. Ellos son los 3-fenil-4-aroil-1,2-dihidronaftalenos y los 1-aroil-2-fenilnaftalenos y, estructuralmente, difieren significativamente de los descritos en la técnica anterior mencionada antes. Por lo tanto, es un objeto de esta invención proporcionar un procedimiento para preparar nuevos compuestos no esteroideas que tienen actividad contra la fertilidad.

25 Existe aún la necesidad de proporcionar compuestos adicionales útiles como agentes contra la fertilidad y en particular, agentes contra la fertilidad no esteroideas. Los compuestos nuevos de la fórmula I siguiente satisfacen dicha necesidad. Ellos son los 3-fenil-4-aroil-1,2-dihidronaftalenos y los 1-aroil-2-fenilnaftalenos y, estructuralmente, difieren significativamente de los descritos en la técnica anterior mencionada antes. Por lo tanto, es un objeto de esta invención proporcionar un procedimiento para preparar nuevos compuestos no esteroideas que tienen actividad contra la fertilidad.

30 La presente invención proporciona un procedimiento para preparar nuevos compuestos de aroil-fenilnaftaleno que

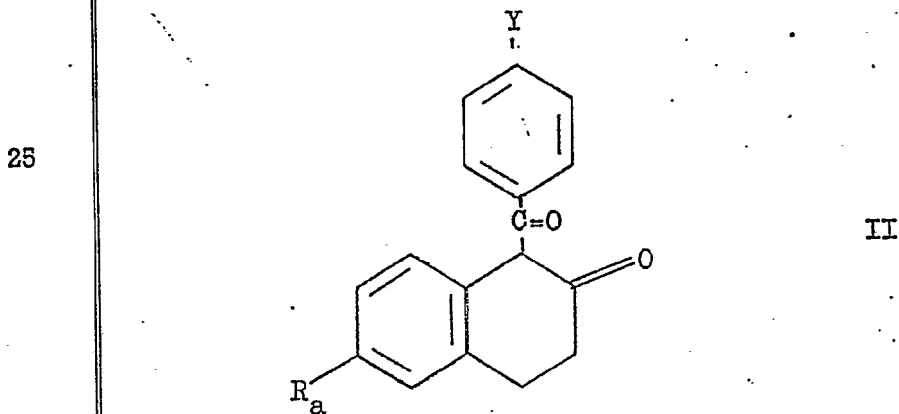
1 tienen la fórmula:



15 en la cual X es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$; R es hidrógeno, hidroxilo, o alcoxi de C_1-C_5 ; R_1 es hidrógeno, hidroxilo o alcoxi de C_1-C_5 ; y R_2 y R_3 independientemente son alquilo de C_1-C_4 , o R_2 y R_3 tomados junto con el nitrógeno al cual se unen constituyen un anillo heterocíclico seleccionado del grupo formado por pirrolidino, piperidino, hexametenimino, o morfolino; y las sales de adición de ácido farmacéuticamente

20 aceptables, no tóxicas, de los mismos; caracterizados por

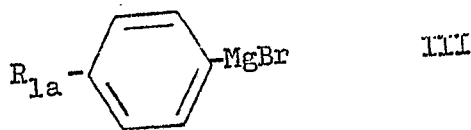
1) Hacer reaccionar un compuesto de tetralona sustituida de fórmula



1 en donde R_a es hidrógeno, alcoxi de C_1-C_5 o benciloxi; y

Y
es metoxi, benciloxi o $\begin{matrix} R_2 \\ \diagdown \\ N-CH_2-CH_2-O- \\ \diagup \\ R_3 \end{matrix}$ en donde R_2 y R_3

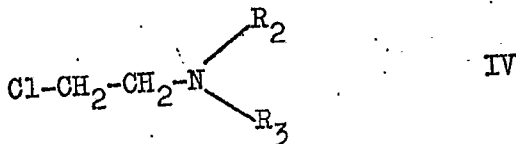
5 son como se definió antes; con un compuesto de bromuro de fenilmagnesio de la fórmula



en donde R_{1a} es hidrógeno, alcoxi de C_1-C_5 o benciloxi;

15 2) Hacer reaccionar opcionalmente el producto así obtenido en donde X es $-CH_2-CH_2-$ con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona a una temperatura de 50° a $100^\circ C.$ para proporcionar el compuesto correspondiente, en donde X es $-CH=CH-$;

20 3) Hacer reaccionar el producto así obtenido en donde Y es metoxi o benciloxi con un reactivo seleccionado del grupo formado por clorhidrato de piridina o tioetóxi de sodio, para proporcionar el compuesto correspondiente en donde Y es hidroxil; haciéndose reaccionar después con 1-cloro-2-aminoetano de la fórmula



en donde R_2 y R_3 son como se definió antes;

30 4) Hacer reaccionar el compuesto así obtenido en donde R_a o R_{1a} es benciloxi con tioetóxi de sodio, para proporcionar el compuesto correspondiente, en donde

1 R o R₁ es hidroxilo; y

5) Si se desea, hacer reaccionar el compuesto así obtenido en donde R₂ o R_{1a} es alcoxi con tioóxido de sodio, para proporcionar el compuesto correspondiente en donde R o R₁ es hidroxilo.

5 Las sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, incluyen las sales de adición de ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo aquellas preparadas de ácidos tales como el clorhídrico, el sulfúrico, el sulfónico, el tartárico, el fumárico, el bromhídrico, el glicólico, el cítrico, el maleico, el fosfórico, el succínico, el acético o el nítrico. Preferiblemente, las sales de adición de ácidos son aquellas preparadas de ácido cítrico. Dichas sales se preparan mediante métodos convencionales.

15 El término "alquilo de C₁-C₄" según se utiliza en la presente, contempla grupos de cadena tanto ramificada como lineal, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo n-butilo, t-butilo, isobutilo y sec-butilo.

20 El término "alcoxi de C₁-C₅" según se utiliza en la presente, contempla radicales alquilo tanto de cadena lineal como ramificada y define por lo tanto grupos tales, como, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butiloxi, isobutiloxi, t-butiloxi, sec-butiloxi, n-amiloxi, isoamiloxi, t-amiloxi o sec-amiloxi. De los grupos alcoxi de C₁-C₅ definidos en la presente, es altamente preferido el metoxi.

25 Una subclase preferida de los compuestos de la fórmula I, son los dihidronaftalenos, esto es, en la fórmula

1 la anterior I, aquellos compuestos en donde X es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

5 De los dihidronaftalenos definidos, existen varias subclases preferidas. Una de dichas subclases está constituida de 7-alcoxi-1,2-dihidronaftalenos, esto es, - aquellos compuestos de la fórmula I, en la cual X es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y R es alcoxi de C_1-C_5 .

10 Otra subclase incluye los dihidronaftalenos no hidroxilados o alcoxilados, esto es, aquellos compuestos de la fórmula I, en la cual X es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, - y tanto R como R_1 son hidrógeno.

15 Otra de dichas subclases incluye los 3-(4'-alcoxi fenil)-1,2-dihidronaftalenos, esto es, aquellos compuestos de la fórmula I, en la cual X es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y R_1 es alcoxi de C_1-C_5 .

20 Una subclase preferida adicional incluye los 3-(4'-alcoxifenil)-7-alcoxi-1,2-dihidronaftalenos, esto es, aquellos compuestos de la fórmula I, en la cual X es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y tanto R como R_1 son alcoxi de C_1-C_5 .

25 Una subclase preferida adicional incluye los 3-(4'-hidroxifenil)-1,2-dihidronaftalenos y 7-hidroxi-1,2-dihidronaftalenos, esto es, aquellos compuestos de la fórmula I, en la cual X es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y R o R_1 es hidroxilo.

30 Una subclase más preferida comprende los 3-(4'-hidroxifenil)-7-hidroxi-1,2-dihidronaftalenos, esto es, aquellos compuestos de la fórmula I, en la cual X es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y tanto R como R_1 son hidroxilo.

Otra subclase preferida incluye aquellos compuestos de la fórmula I, en la cual tanto R_2 como R_3 son metilo, o ambos de R_2 y R_3 son etilo, o R_2 y R_3 tornados junto con el

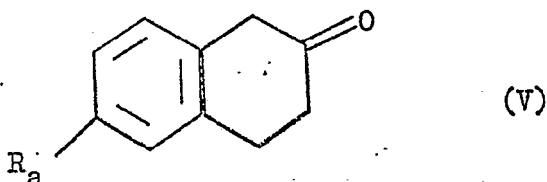
1 nitrógeno al cual se unen, constituyen un anillo de pirro-
lidino.

Los compuestos de la fórmula I se preparan median-
te la siguiente secuencia.

5 A. Preparación de los compuestos en los cuales
X es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

Se hace reaccionar una tetralona de fórmula

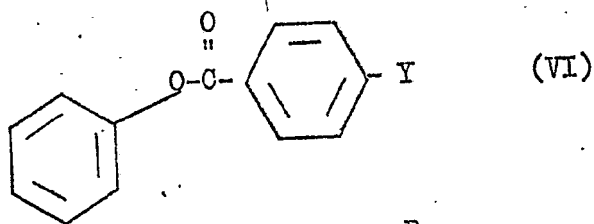
10



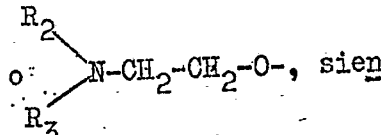
15

en la cual R_a es hidrógeno, alcoxi de C_1-C_5 , o benciloxi,
con un benzoato de fenilo de formula

20



25

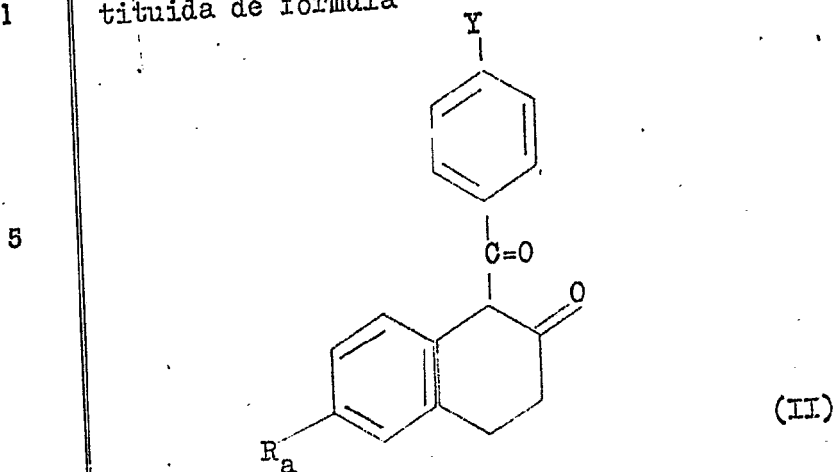
en la cual Y es metoxi, benciloxi, o , sien-
do
 R_2 y R_3 como se definió anteriormente.

30

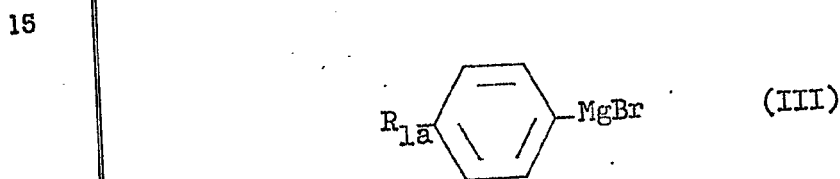
La reacción generalmente se lleva a cabo en pre-
sencia de una base moderadamente fuerte tal como amiduro
sódico y a temperatura ambiente, o una temperatura inferior.

El producto que se obtiene es una tetralona subs-

1 tituida de fórmula

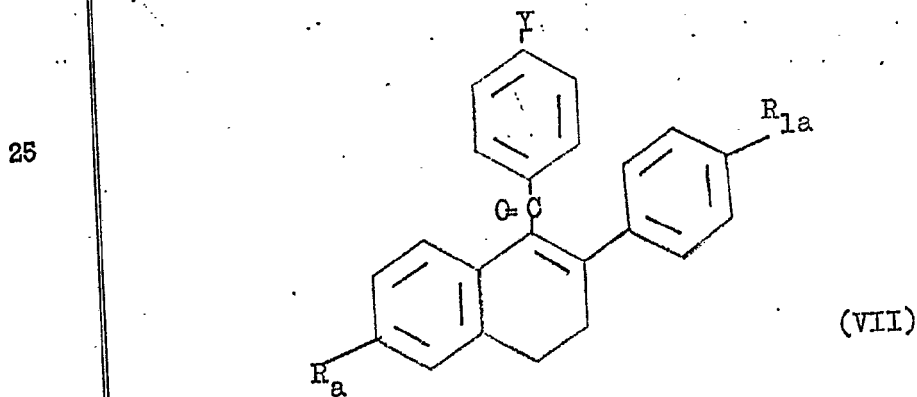


10 La tetralona substituida (II) se hace reaccionar en condiciones de reacción de Grignard con el reactivo de Grignard de fórmula



20 en la cual R_{1a} es hidrógeno, alcóxido C_1-C_5 o ben-
ciloxi.

El compuesto que se produce, un 3-fenil-4-aroil-1,2-dihidronaftaleno, tiene la fórmula

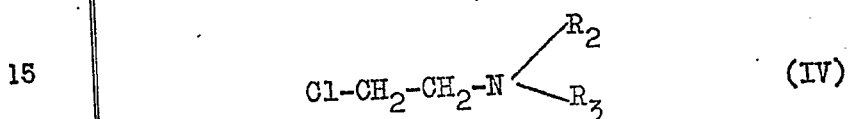


30

1 y, dependiendo de la identidad de los grupos R_a , R_{1a} y Y, puede ser un compuesto de la fórmula I.

5 En aquellos casos en los cuales Y es metoxi y R_a y R_{1a} son hidrógeno, el compuesto (VII) puede tratarse con clorhidrato de piridina a reflujo, para producir el compuesto hidroxilo correspondiente. Como se indicó, este método es útil únicamente con respecto a aquellos compuestos en los cuales R_a y R_{1a} son hidrógeno, ya que, si R_a y/o R_{1a} fueron alcoxi o benciloxi, estos grupos se disociarían a grupos hidroxilo.

10 Una vez que se ha generado el compuesto anteriormente descrito en el cual Y es hidroxilo, este puede tratarse se con un compuesto de fórmula



en la cual R_2 y R_3 son como se describió con anterioridad, para producir un compuesto de fórmula I.

20 En aquellos casos, en los cuales Y en el compuesto (VII) es metoxi o benciloxi, y R_a y/o R_{1a} son alcoxi o benciloxi. el grupo en Y puede disociarse selectivamente, tratando el compuesto con tioetóxido de sodio en N,N-dimetilformamida, a una temperatura moderadamente elevada, de aproximadamente 80°C. a 90°C. El avance de la disociación selectiva puede revisarse mediante análisis cromatográfico en capa fina (CCD) periódico de la mezcla de reacción. La reacción se completa cuando queda poco o ningún producto de partida.

25 El producto resultante, que constiene un hidroxilo en Y, el único hidroxilo en la molécula, se trata des-

1 pués como se describió antes con un aminoetano 1-cloro-2-
substituido.

5 Dependiendo de la estructura pretendida del pro-
ducto final, el compuesto que contiene el substituyente 2-
aminoetoxi puede entonces tratarse adicionalmente con tiox-
toxico de sodio en N,N-dimetilformamida, como se describió
anteriormente, para efectuar la disociación de cualesquiera
grupos alcoxi o benciloxi restantes, para lograr por lo tan-
to la formación de aquellos compuestos de la fórmula I, en
10 la cual R y/o R₁ son hidroxilo.

En cualquiera de los casos anteriores, es eviden-
te que la secuencia particular de las etapas sintéticas,
diseñadas para producir un compuesto que tiene substituyen-
tes de un lugar y definición particulares, es tal que será
15 bien reconocida por aquel que tenga una experiencia ordina-
ria en la técnica,

B. preparación de los compuesto en los cuales X
es -CH=CH-.

20 Estos compuestos se preparan fácilmente a partir
de los compuestos mencionados con anterioridad, en donde X
es -CH -CH -. La deshidrogenación selectiva de la estructu-
ra de dihidronaftaleno para producir específicamente el naf-
taleno correspondiente, puede lograrse mediante tratamien-
to del primero con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
25 (DDQ) a una temperatura de aproximadamente 50°C. a 100°C.

Además, por medio de las reacciones de derivación
mencionadas con anterioridad, el naftaleno que se produce
puede convertirse a otros compuestos de naftaleno dentro
del alcance de fórmula I.
30

1 Los compuestos de Fórmula I, son agentes farmacéu-
ticos valiosos. Exhiben actividad contra la fertilidad, y
especialmente son útiles como agentes contra la fertilidad
5 oralmente activos, en pájaros y mamíferos. Los compuestos
de la fórmula I son de esta manera útiles para controlar la
población animal y como anticonceptivos en seres vivientes-
Los compuestos también son valiosos para el control de pla-
gas animales. Por ejemplo, los compuestos pueden formularse
10 en combinación con cebos y/o atrayentes y colocarse en las
estaciones de alimentación accesibles a los roedores inde-
seables y otros animales pequeños incluyendo cánidos, tales
como coyotes, zorros, lobos, chacales y perros salvajes, y
pájaros tales como estorninos, gallináceas, mirlos, malvís
15 o palomas, para reducir grandemente la población de los mis-
mos. En razón de la actividad de los compuestos de la fór-
mula I, pueden utilizarse para reducir los peligros para la
aviación disminuyendo la presencia de pájaros y animales en
sus trayectorias y en la vecindad de los campos aéreos. Los
20 compuestos también pueden utilizarse para reducir la pobla-
ción de pájaros indeseables y animales a manera de ayudar
a la prevención y la diseminación de enfermedades y para
reducir la destrucción de la propiedad en áreas tanto rura-
les como urbanas.

25 Los compuestos de la fórmula I, pueden adminis-
trarse como tales, o pueden mezclarse y formularse a prepa-
raciones farmacéuticas en forma de dosis unitaria para ad-
ministración oral o parenteral. En el mezclado o formula-
ción, pueden emplearse líquidos y/o sólidos orgánicos o -
30 inorgánicos, los cuales sean portadores farmacéuticamente

1 aceptables. Dichos portadores adecuados serán bien reconoci-
dos por aquellos con una experiencia ordinaria en la técnica.
Las composiciones pueden tomar la forma de tabletas, grán-
ulos de polvo, cápsulas, suspensiones o soluciones.

5 Los compuestos de la fórmula I, cuando se adminis-
tran en una cantidad efectiva, producirán la inhibición de
la preñez en los mamíferos. La dosis diaria usual es de
aproximadamente 0.02 miligramos a 20 miligramos por kilogra-
mo de peso del cuerpo del recipiente. La dosis diaria prefe-
10 rida es de aproximadamente 0,02 miligramos a 0,4 miligramos
por kilogramo de peso del cuerpo del recipiente.

Incluyen ejemplos de los compuestos de la fórmula
I, los siguientes:

- 15 3-(4-hidroxifenil)-4-[4-(2-pirrolidinoetoxi)-ben-
zoil]-1,2-dihidronaftaleno;
3-(4-metoxifenil)-4-[4-(2-dietilaminoetoxi)-ben-
zoil]-1,2-dihidronaftaleno;
20 3-(4-isopropoxifenil)-4-[4-(2-pirrolidinoetoxi)-
benzoil]-1,2-dihidronaftaleno;
3-(4-t-butiloxifenil)-4-[4-(2-hexametileniminoe-
toxi)benzoil]-1,2-dihidronaftaleno;
3-(4-pentiloxifenil)-4-[4-(2-morfolinoetoxi)-ben-
zoil]-1,2-dihidronaftaleno;
25 3-(4-metoxifenil)-4-[4-(2-piperidinoetoxi)-ben-
zoil]-1,2-dihidronaftaleno;
3-(4-etoxifenil)-4-[4-(2-dimetilaminoetoxi)-ben-
zoil]-1,2-dihidronaftaleno;
30 3-(4-n-propoxifenil)-4-[4-(2-pirrolidinoetoxi)-
benzoil]-1,2-dihidronaftaleno;
3-(4-sec-butiloxifenil)-4-[4-(2-piperidinoetoxi)

- 1 benzoil] -1,2-dihidronaftaleno;
3-(4-etoxifenil)-4-[4-(2-morfolinoetoxi)-benzoil]
-1,2-dihidronaftaleno;
3-(4-hidroxifenil)-4-[4-(2-hexametileniminoetoxi)
- 5 benzoil] -1,2-dihidronaftaleno;
3-(4-metoxifenil)-4-[4-(2-dimetilaminoetoxi)-benzoil]
-1,2-dihidronaftaleno;
3-(4-isopropoxifenil)-4-[4-(2-dietilaminoetoxi)-
- 10 benzoil] -1,2-dihidronaftaleno;
3-(4-t-butiloxifenil)-4-[4-(2-pirrolidinoetoxi)-benzoil]
-1,2-dihidronaftaleno;
3-(4-pentiloxifenil)-4-[4-(2-piperidinoetoxi)-
- 15 benzoil] -1,2-dihidronaftaleno;
3-(4-isobutiloxifenil)-4-[4-(2-morfolinoetoxi)-benzoil]
-1,2-dihidronaftaleno;
3-(4-etoxifenil)-4-[4-(2-pirrolidinoetoxi)-benzoil]
-1,2-dihidronaftaleno;
3-(4-n-propiloxifenil)-4-[4-(2-dimetilaminoetoxi)-
- 20 -benzoil] -1,2-dihidronaftaleno;
3-(4-hidroxifenil)-4-[4-(2-dietilaminoetoxi)benzoil]
-1,2-dihidronaftaleno;
3-(4-metoxifenil)-4-[4-(2-pirrolidinoetoxi)-benzoil]
-1,2-dihidronaftaleno;
3-(4-hidroxifenil)-4-[4-(2-piperidinoetoxi)-benzoil]
-1,2-dihidronaftaleno;
3-(4-hidroxifenil)-4-[4-(2-morfolinoetoxi)-benzoil]
-1,2-dihidronaftaleno;
3-(4-hidroxifenil)-4-[4-(2-dimetilaminoetoxi)-benzoil]
-7-hidroxi-1,2-dihidronaftaleno;
- 25
30

1

3-(4-metoxifenil)-4- [4-(2-dietilaminoetoxi)-benzoil] -7-metoxi-1,2-dihidronaftaleno;

3-(4-isopropoxifenil)-4- [4-(2-pirrolidinoetoxi)-benzoil] -7-etoxi-1,2-dihidronaftaleno;

5

3-(4-t-butiloxifenil)-4- [4-(2-dimetilaminoetoxi)-benzoil] -7-propoxi-1,2-dihidronaftaleno;

3-(4-pentiloxifenil)-4- [4-(2-piperidinoetoxi)-benzoil] -7-pentiloxi-1,2-dihidronaftaleno;

10

3-(4-hidroksifenil)-4- [4-(2-pirrolidinoetoxi)-benzoil] -7-hidroxi-1,2-dihidronaftaleno;

3-(4-etoxifenil)-4- [4-(2-morfolinoetoxi)-benzoil] -7-etoxi-1,2-dihidronaftaleno;

3-fenil-4- [4-(2-dimetilaminoetoxi)benzoil] -1,2-dihidronaftaleno;

15

3-fenil-4- [4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil] -7-metoxi-1,2-dihidronaftaleno;

3-fenil-4- [4-(2-dimetilaminoetoxi)benzoil] -7-hidroxi-1,2-dihidronaftaleno;

20

3-fenil-4- [4-(2-hexametileniminoetoxi)-benzoil] -7-metoxi-1,2-dihidronaftaleno;

3-fenil-4- [4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil] -7-hidroxi-1,2-dihidronaftaleno;

3-fenil-4- [4-(2-piperidinoetoxi)benzoil] -7-etoxi-1,2-dihidronaftaleno;

25

3-fenil-4- [4-(2-morfolinoetoxi)benzoil] -7-metoxi-1,2-dihidronaftaleno;

3-fenil-4- [4-(2-hexametileniminoetoxi)benzoil] -7-isopropoxi-1,2-dihidronaftaleno;

30

3-fenil-4- [4-(2-dimetilaminoetoxi)benzoil] -7-pen-

- 1 tiloxi-1,2-dihidronaftaleno;
3-fenil-4- [4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil] -7-eto-
- xi-1,2-dihidronaftaleno;
3-fenil-4- [4-(2-morfolinoetoxi)benzoil] -7-isopro-
- 5 poxi-1,2-dihidronaftaleno;
3-fenil-4- [4-(2-hexametileniminoetoxi)-benzoil]
- 7-butiloxi-1,2-dihidronaftaleno;
3-fenil-4- [4-(2-dietilaminoetoxi)benzoil] -7-hi-
- droxi-1,2-dihidronaftaleno;
1- [4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil] -2-(4-hidroxi-
- 10 fenil)naftaleno;
1- [4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil] -2-(4-n-propo-
- xifenil)naftaleno;
1- [4-(2-piperidinoetoxi)benzoil] -2-(4-sec-butilo-
- 15 xifenil)naftaleno;
1- [4-(2-dietilaminoetoxi)benzoil] -2-(4-metoxife-
- nil)naftaleno;
1- [4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil] -2-(4-isopro-
- 20 xifenil)naftaleno;
1- [4-(2-hexametileniminoetoxi)benzoil] -2-(4-t-
- butiloxifenil)naftaleno;
1- [4-(2-morfolinoetoxi)benzoil] -2-(4-pentiloxife-
- nil)naftaleno;
1- [4-(2-piperidinoetoxi)benzoil] -2-(4-metoxife-
- 25 nil)naftaleno;
1- [4-(2-dimetilaminoetoxi)benzoil] -2-(4-etoxife-
- nil)naftaleno;
1- [4-(2-morfolinoetoxi)benzoil] -2-(4-etoxifenil
- 30 naftaleno;

- 1 1- [4-(2-hexametileniminoetoxi)benzoil] -2-(4-hidroxiifenil)naftaleno;
- 1- [4-(2-dimetilaminoetoxi)benzoil] -2-(4-metoxifenil)naftaleno;
- 5 1- [4-(2-dietilaminoetoxi)benzoil] -2-(4-isopropoxifenil)naftaleno;
- 1- [4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil] -2-(4-t-butiloxifenil)-naftaleno;
- 10 1- [4-(2-piperidinoetoxi)benzoil] -2-(4-pentiloxifenil)naftaleno;
- 1- [4-(2-morfolinoetoxi)benzoil] -2-(4-isobutiloxifenil)naftaleno;
- 1- [4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil] -2-(4-etoxifenil)naftaleno;
- 15 1- [4-(2-dimetilaminoetoxi)benzoil] -2-(4-n-propoxifenil)naftaleno;
- 1- [4-(2-dietilaminoetoxi)benzoil] -2-(4-hidroxiifenil)naftaleno;
- 20 1- [4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil] -2-(4-metoxifenil)naftaleno;
- 1- [4-(2-piperidinoetoxi)benzoil] -2-(4-hidroxiifenil)naftaleno;
- 1- [4-(2-morfolinoetoxi)benzoil] -2-(4-hidroxiifenil)naftaleno;
- 25 1- [4-(2-dimetilaminoetoxi)benzoil] -2-(4-hidroxiifenil)-6-hidroxi-naftaleno;
- 1- [4-(2-dietilaminoetoxi)benzoil] -2-(4-metoxifenil)-6-metoxi-naftaleno;
- 30 1- [4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil] -2-(4-isopropoxifenil)naftaleno;

- 1 xifenil)-6-etoxinaftaleno;
1- [4-(2-dimetilaminoetoxi)benzoil] -2-(4-t-buti-
loxifenil)-6-propoxinaftaleno;
1- [4-(2-piperidinoetoxi)benzoil] -2-(4-pentiloxi-
5 fenil)-6-pentiloxinaftaleno;
1- [4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil] -2-(4-hidroxi-
fenil)-6-hidroxicinaftaleno;
1- [4-(2-morfolinoetoxi)benzoil] -2-(4-ctoxifenil)-
-6-etoxinaftaleno;
10 1- [4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil] -2-fenil-6-me-
toxinaftaleno;
1- [4-(2-dimetilaminoetoxi)benzoil] -2-fenil-6-hi-
droxicinaftaleno;
15 1- [4-(2-hexametileniminoetoxi)benzoil] -2-fenil-
6-metoxinaftaleno;
1- [4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil] -2-fenil-6-hi-
droxicinaftaleno;
1- [4-(2-piperidinoetoxi)benzoil] -2-fenil-6-eto-
xinaftaleno;
20 1- [4-(2-morfolinoetoxi)benzoil] -2-fenil-6-meto-
xinaftaleno;
1- [4-(2-hexametileniminoetoxi)benzoil] -2-fenil-
6-isopropoxinaftaleno;
1- [4-(2-dimetilaminoetoxi)benzoil] -2-fenil-6-
25 pentiloxinaftaleno;
1- [4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil] -2-fenil-6-eto-
xinaftaleno;
1- [4-(2-morfolinoetoxi)benzoil] -2-fenil-6-iso-
30 propoxinaftaleno;

1- [4-(2-hexametileniminoetoxi)benzoil] -2-fenil-6-butiloxinaftaleno;

1- [4-(2-dietilaminoetoxi)benzoil] -2-fenil-6-hidroxi-naftaleno;

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la preparación y de las actividades de los compuestos de fórmula I. No están dirigidos a limitar el alcance a los mismos.

Ejemplo 1 -- Preparación de la Sal Citrato de 3-(4-metoxifenil)-4-[4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil] -1,2-dihidronaftaleno.

A una suspensión de 15,2 g. (0,38 moles) de amida de sodio en 250 ml. de tetrahidrofurano (THF) se agregaron 50 g. (0,34 moles) de beta-tetralona. La mezcla se agitó durante 15-20 minutos, y se agregaron 78 g. de p-metoxibenzoato de fenilo disuelto en tetrahidrofurano. La temperatura se mantuvo por debajo de 10°C., y la mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se concentró, y se agregó agua al residuo. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo, y el extracto de acetato de etilo se lavó y se concentró. El residuo se cromatografió sobre sílice utilizando benceno como eluyente. Las fracciones más puras obtenidas mediante la separación cromatográfica, se combinaron y se concentraron. y el residuo se disolvió en un mínimo de metanol. El metanol se enfrió, y se recogieron mediante filtración 35,2 g. de 1-(p-metoxibenzoil)-2-tetralona, punto de fusión 88-91°C.

Análisis calculado para $C_{18}H_{16}O_3$:

C, 77,12; H, 5,75; O, 17,12;

Encontrado:

C, 77,08; H, 5,54; O, 17,32.

Espectro de masa: Teoría, 280; encontrado, 280.

Se agregó p-bromoanisol (18,7 g.; 0,1 moles) en éter a tetrahidrofurano que contiene 5 gotas de 1,2-dibromoetano y 3,6 g. (0,15 moles) de magnesio. La reacción ocurrió casi inmediatamente, y la adición se continuó a un régimen lento con desprendimiento de calor suficiente para mantener un reflujo general. Al término de la adición, la betatetralona substituida anterior, disuelta en acetona, se agregó gota a gota con agitación durante un período de dos horas manteniéndose la mezcla a 40°C. La mezcla resultante se vertió entonces en ácido clorhídrico diluido, frío, y la mezcla ácida se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó, se secó, y se concentró a un aceite. El aceite se cromatografió sobre sílice utilizando benceno como eluyente. El material de partida (8,6 g.) se obtuvo como cristales de color amarillo verdoso, punto de fusión 86-88°C., y se obtuvieron 15 g. de 3-(4-metoxifenil)-4-(4-metoxibenzoil)-1,2-dihidronaftaleno como un aceite por elución de la columna con una mezcla de benceno que contiene 2 por ciento de acetato de etilo.

Análisis calculado para $C_{25}H_{22}O_3$:

C, 81,06; H, 5,99; O, 12,96

Encontrado:

C, 81,32; H, 6,13; O, 13,04.

Se preparó una mezcla de 11,1 g. (0,03 moles) del producto de dimetoxi anterior, 7,2 g. de hidruro de sodio (50 por ciento en aceite), y 11 ml. de etilmercaptano en N,N-dimetilformamida. La mezcla se calentó a 65-70°C. durante dos horas. Después la mezcla se enfrió y se concen-

1 tró. El concentrado se acidificó y se extrajo con acetato
de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó, se secó
y se evaporó. El residuo se disolvió en benceno y se cromatografió sobre sílice para obtener cinco gramos de un aceite que comprende 3-(4-metoxifenil)-4-(4-hidroxibenzoil)-1,2-dihidronaftaleno.

Análisis calculado para $C_{24}H_{20}O_3$:

C, 80,88; H, 5,66; O, 13,47

Encontrado:

C, 79,66; H, 5,87; O, 13,57;

10 El producto fenólico anterior (4,3 g.; 0,01 moles) se disolvió en N,N-dimetilformamida. A esta solución se agregaron 0,7 g. de hidruro de sodio (50 por ciento en aceite), y la mezcla resultante se calentó a 40°C. durante una hora
15 y después se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se agregaron 1,62 g. de 1-cloro-2-pirrolidinoetano, y la mezcla se calentó a 60°C. durante 2 horas, y después se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se concentró y se agregó agua al residuo. La mezcla acuosa se extra-
20 jo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo, se lavó y se concentró a un residuo. El residuo se extrajo con hexano, la porción insoluble se disolvió en acetato de etilo, y la solución de acetato de etilo se extrajo con ácido clorhídrico 1 normal. El extracto ácido se alcalinizó y
25 después se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó y se concentró. Se agregó entonces al concentrado un equivalente de ácido cítrico en acetona, y la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en un gran volumen de metiletiletona. La solución cetónica

30

1 se concentró a aproximadamente 300 ml. y se enfrió a 0°C. -
El producto, la sal citrato de 3-(4-metoxifenil)-4- [4-(2-
pirrolidinoetoxi)benzoil] -1,2-dihidronaftaleno, se reco-
5 gió mediante filtración y se secó al vacío, punto de fusión
82-85°C.

Análisis, Calculado para $C_{36}H_{39}NO_{10}$:
C, 66,96; H, 6,09; N, 2,17; O, 24,78.
Encontrado:

C, 66,70; H, 6,27; O, 24,54.

10 Ejemplo 2 -- Preparación de la Sal Citrato de 3-
Fenil-4- [4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil] --7-metoxi-1,2-di-
hidronaftaleno.

15 A 300 ml. de dimetilformamida, se agregaron 107 g.
de p-hidroxibenzoato de fenilo y 26 g. de hidruro de sodio
(50 por ciento en aceite). La mezcla se calentó a 60°C. du-
rante dos horas. A la mezcla se agregaron después 67 g. de
1-cloro-2-pirrolidinoetano, y la mezcla se agitó toda la no-
che a 85°C. El volúmen de la dimetilformamida se evaporó en-
tonces de la mezcla. Se agregó agua al residuo, y la mezcla
20 acuosa se extrajo con acetato de etilo. El extracto de ace-
tato de etilo se concentró, y el residuo se disolvió en una
mezcla de 1:1 de éter y acetato de etilo. La solución orgá-
nica se extrajo entonces con ácido clorhídrico 2 normal, y
25 el extracto ácido se agregó gota a gota sobre hidróxido de
sodio 2 N normal. La mezcla resultante se extrajo con ace-
tato de etilo, y el extracto de acetato de etilo se lavó y
después se secó sobre sulfato de magnesio. El acetato de
etilo se concentró para obtener 110 g. de p-(2-pirrolidinoe-
30 toxi)benzoato de fenilo crudo.

1

5

10

15

20

25

30

A una suspensión de 20.g. (0,5 moles) de amida de sodio en tetrahidrofurano, se agregaron gota a gota, 41,7 g. de 6-metoxi-2-tetralona en tetrahidrofurano, manteniéndose se la temperatura de la mezcla por debajo de 10°C. Al término de la adición, la mezcla se agitó durante 20 minutos a menos de 10°C., al cabo de los cuales ocurrió una reacción exotérmica, elevándose la temperatura a aproximadamente 20°C. Después , p-(2-pirrolidinoetoxi)benzoato de fenilo preparado con anterioridad, disuelto en tetrahidrofurano, se agregó gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó varias veces con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio. El acetato de etilo se concentró entonces para obtener aproximadamente 100 g. de material crudo que se disolvió en 1,5 litros de acetona, y se agregó un equivalente de ácido cítrico en 400 ml. de acetato de etilo. El sólido resultante se aisló mediante filtración, y se secó al vacío para obtener 85,9 g. de producto, punto de fusión 84°C., que probó ser 6-metoxi-1-[4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil]-2-tetralona y no la sal de ácido cítrico correspondiente. El producto se cromatografió entonces sobre sílice utilizando acetato de etilo como eluyente y la sal cítrica se preparó a partir del producto recuperado.

Análisis, Calculado para $C_{30}H_{35}NO_{11}$:

C, 61,53; H, 6,02; N, 2,39;

Encontrado:

C, 61,39; H, 5,78; N, 2,25

El producto anterior (8,6 g.; 0,02 moles), se agre

1 gó a una solución de bromuro de fenilmagnesio en tetrahi-
drofurano. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a
temperatura ambiente y después se calentó a 50°C. durante 3
horas. La mezcla resultante se vertió en una mezcla de hielo
5 y ácido clorhídrico, y la mezcla ácida se extrajo con aceta-
to de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó, se se-
có y se concentró para obtener 10,5 g. de un aceite rojo-ca-
fé. El aceite se agregó a 500 ml. de ácido acético, y la mez-
cla se calentó en un baño de vapor durante aproximadamente
10 30 minutos. El ácido se separó y el agua se agregó al resi-
duo. La mezcla acuosa alcalinizó mediante la adición de ba-
se, y la mezcla alcalina se extrajo con acetato de etilo. El
extracto se secó y se concentró para obtener 8,7 g. de pro-
ducto que se disolvieron en acetona y se agregó a la mezcla
15 un equivalente de ácido cítrico. La acetona se separó y se
agregó metiletilcetona al residuo. La mezcla se mantuvo a
0°C. toda la noche, y los cristales que se formaron se reco-
gieron mediante filtración y se lavaron con metiletilcetona
fría y se secaron a vacío, punto de fusión 95-100°C. El só-
20 lido se recristalizó en acetona para obtener el compuesto
del título, en la forma de su sal citrato, punto de fusión
98-100°C.

Análisis, Calculado para $C_{36}H_{39}NO_{10}$:

C, 66,96; H, 6,09; N, 2,17; O, 24,78

Encontrado:

C, 66,72; H, 6,27; N, 2,09; O, 24,50.

Se generó el compuesto del título en la forma de
su base libre, mediante tratamiento de la sal citrato con
álcali diluido.

Análisis, Calculado para $C_{30}H_{31}NO_5$;

C, 79,44; H, 6,89, N, 3,09;

Encontrado:

C, 79,19; H, 6,68; N, 2,91.

Ejemplo 3 -- Preparación de la Sal Citrato de 3-Fenil-4- [4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil] -1,2-dihidronaftaleno.

A una solución de 5,0 g. (0,018 moles) de 1-(4-metoxibenzoil)-2-tetralona (preparada como en el ejemplo 1) en 50 ml. de éter, se agregó gota a gota a 0°C. una solución de 0,018 moles de bromuro de fenilmagnesio en 9 ml. de éter. Al término de la adición, la mezcla se agitó durante veinte minutos. La cromatografía en capa fina de la mezcla de reacción, indicó la presencia de material de partida. Se agregaron 13,5 ml. adicionales de la solución de bromuro de fenilmagnesio, La mezcla se puso a reflujo durante 2 horas y después se enfrió y se vertió sobre solución acuosa helada de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La mezcla se secó después sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar aproximadamente 5 g. de un aceite amarillo. A fin de obtener más producto, se hizo reaccionar como antes, una segunda carga de 5,0 g. de tetralona. Los productos se combinaron, y el total, aproximadamente 10 g. de aceite, se lavó con hexano. La porción que fué insoluble en hexano, se cromatografió sobre una columna de Al_2O_3 neutra de 2,5 cm. x 50 cm. utilizando, como gradiente, una mezcla de 1:1 de benceno y hexano, que disminuyó progresivamente en hexano hasta que estuvo presente un 100 por ciento de benceno. Se

1 obtuvieron 4,67 g. (38 por ciento) de 3-fenil-4-(4-metoxi-
benzoil)-1,2-dihidronaftaleno. El material se recrystalizó
en metanol, punto de fusión 106-107°C.

Análisis, Calculado para $C_{24}H_{20}O_2$:

5 C, 84,68; H, 5,92; O, 9,40.

Encontrado:

C, 84,96; H, 6,13; O, 9,65.

Espectro de masa: Teoría, 340; Encontrado, 340.

10 A 2,0 g. (0,006 moles) del dihidronaftaleno ante-
rior disuelto en 10 ml. de N,N-dimetilformamida, se agrega-
ron 7,5 moles de tioetóxido de sodio en 15 ml. de dimetil-
formamida. La adición se llevó a cabo bajo una atmósfera
de nitrógeno y a 80°C. La mezcla se mantuvo a 80°C. duran-
te 15 horas. La mezcla se enfrió entonces y se vertió en una
15 solución acuosa helada de cloruro de amonio. La mezcla resul-
tante se extrajo con acetato de etilo y el extracto de ace-
tato de etilo se lavó cuatro veces con solución acuosa de
cloruro de sodio. El acetato de etilo se secó sobre sulfa-
to de magnesio y se evaporó para dar un aceite que se cromatografió rápidamente sobre una columna de gel de sílice de
20 5 cm. x 5 cm. utilizando benceno para eluir las impurezas.
El producto se eluyó entonces con acetato de etilo para dar
por evaporación del acetato de etilo, 1,69 g. (88%) de 3-
25 fenil-4-(4-hidroxibenzoil)-1,2-dihidronaftaleno como un
aceite amarillo pálido, claro.

Espectro de masa: Teoría 326; Encontrado 326.

30 Se agregó gota a gota, una mezcla de 1,61 g.
(4,95 mmoles) del producto anterior, en 10 ml. de dimetil-
formamida seca a 20 ml. de dimetilformamida que contiene

1 119 mg. (4,95 mmoles) de hidruro de sodio y 1-cloro-2-pirrolidinoetano recientemente destilado. La adición se hizo bajo una atmósfera de nitrógeno, manteniéndose la temperatura a aproximadamente 10°C. Al término de la efervescencia resultante, la mezcla se calentó a 80°C. durante dos horas. Después la mezcla se vertió en agua y el total se extrajo con éter. El extracto etéreo se lavó cinco veces con cloruro de sodio acuoso, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después la capa etérea, se filtró y se evaporó para dar un aceite gris. El aceite se cromatografió sobre una columna de sílice de 5 cm. x 5 cm. utilizando un gradiente de acetato de etilo+metanol. Se recuperaron 1,18 g. (56%) de 3-fenil-4-[4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil] -1,2-dihidronaftaleno.

Espectro de masa: Teoría, 423; Encontrado, 423.

15 El producto se convirtió a la sal citrato correspondiente mediante el tratamiento con 0,59 g. de ácido cítrico en 50 ml. de acetona caliente. La mezcla resultante se evaporó a sequedad, y el residuo se agitó durante 15 horas con éter para obtener la sal citrato. La sal se secó a vacío para dar 1,62 g. (53%) del compuesto del título, punto de fusión 89-93°C.

Análisis, Calculado para $C_{33}H_{37}NO_9 \cdot 1/2 H_2O$:

C, 67,34; H, 6,13; N, 2,25.

Encontrado:

C, 67,06; H, 6,41; N, 2,66.

25 Ejemplo 4 -- Preparación de la Sal Citrato de 1-

[4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil] -2-fenilnaftaleno.

30 A 30 ml. de dioxano, se agregaron 1,90 g. (5,58 mmoles) de 3-fenil-4-(4-metoxibenzoil)-1,2-dihidronaftaleno

1 (preparado como en el ejemplo 3) y 2,00 g. (8,81 mmoles) de
2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona. La mezcla resul-
tante se calentó a reflujo durante 12 horas en una atmósfe-
5 ra de nitrógeno. Después la mezcla se enfrió y se evaporó
a sequedad. Se agregaron agua y éter al residuo. La capa
etérea se separó y se lavó 5 veces con porciones de 25 ml.
de hidróxido de sodio 5 normal y después con cloruro de so-
dioso. La mezcla se secó entonces sobre sulfato de mag-
nesio y se evaporó para dar 1,9 g. de 1-(4-metoxibenzoil)-2-
10 fenilnaftaleno substancialmente puro, como un aceite verde.

Empleando substancialmente el mismo procedimiento
de desmetilación que se describió en el ejemplo 3, se trata-
ron 1,83 g. (5,41 mmoles) del producto anterior, con tioetó-
xido de sodio para obtener 1,40 g. (80%) de 1-(4-hidroxi-ben-
15 zoil)-2-n-fenilnaftaleno, punto de fusión 204-205°C.

Análisis, Calculado para $C_{23}H_{16}O_2$:

C, 85,16; H, 4,97; O, 9,86;

Encontrado:

C, 84,99; H, 5,12; O, 9,58.

20 A 10 ml. de dimetilformamida se agregaron 1,25 g.
(3,86 mmoles) del producto anterior. La mezcla resultante
se agregó a aproximadamente 10°C. a una mezcla de 20 ml. de
dimetilformamida que contiene 120 mg. (5,0 mmoles) de hidru-
ro de sodio y 800 mg. de 1-cloro-2-pirrolidinoetano. Al tér-
25 mino de la efervescencia resultante, la mezcla se calentó
a 80°C. durante tres horas, durante las cuales precipitó
el cloruro de sodio. La mezcla se enfrió y se evaporó a se-
quedad. El residuo resultante se disolvió en una mezcla de
acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se se-
30 paró y se lavó 5 veces con 25 ml. cada vez de solución acuosa

1

sa de cloruro de sodio. La solución de acetato de etilo se secó entonces y se evaporó para dar 1,62 g. (aproximadamente 100%) de 1- [4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil] -2-fenilnaf taleno como un aceite amarillo.

5

La base libre anterior, se convirtió a la sal citrato correspondiente, de conformidad con el método del - Ejemplo 3, empleando 0.811 gramos de hidrato de ácido cítrico. El compuesto del título se obtuvo como un sólido amorfo que cristalizó por reposo toda la noche en éter, - punto de fusión 105-108°C.

10

Análisis, Calculado para $C_{33}H_{35}NO_9 \cdot H_2O$:

C, 65,55; H, 5,90; N, 2,22;

Encontrado:

C, 66,90; H, 5,85; N, 2,25.

15

Ejemplo 5 -- Preparación de la Sal Citrato de 3-(4-Metoxifenil)-4- [4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil] -7-metoxi-1,2-dihidromaftaleno.

20

A una solución de aproximadamente 50 g. (0,25 moles) de bromuro de p-metoxifenilmagnesio en tetrahidrofurano (THF), se agregaron a temperatura ambiente, 30,2 g. (0,08 moles) de 1-(p-benciloxibenzoil)-6-metoxi-2-tetralona disuelta en tetrahidrofurano. Al término de la adición, la mezcla total se calentó a 45°C. El análisis de una muestra de la mezcla mediante cromatografía en capa fina (CCD) mostró la ausencia del producto de partida. Después la mezcla se vertió en una solución acuosa de cloruro de amonio, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó, se secó, y se evaporó. El residuo resultante se disolvió en benceno y se agregó

25

30

1 la cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico. La mez-
cla se agitó a temperatura ambiente, hasta que la cromato-
grafía en capa fina de la mezcla indicó la ausencia de al-
gún intermediario de carbinol. Después la mezcla se lavó
5 con agua, se secó y se concentró. El residuo se cromatogra-
fió sobre 1 Kg. de alúmina, utilizando 6 litros de benceno.
El producto se eluyó con una mezcla de acetato de etilo al
2% en benceno. El producto el 3-(4-metoxifenil)-4-(4-benci-
loxibenzoil)-7-metoxi-1,2-dihidronaftaleno se obtuvo como
10 un aceite.

Análisis, Calculado para $C_{32}H_{28}O_4$:

C, 80,65; H, 5,92; O, 13,43;

Encontrado:

C, 80,96; H, 5,91; O, 13,61.

15 A 150 ml. de N,N-dimetilformamida (DMF), se agre-
garon 5,4 g. (0,011 moles) del dihidronaftaleno anterior. A
la mezcla se agregaron 30 ml. de dimetilformamida, que con-
tiene 0,5 moles de tioetóxido de sodio. La mezcla resultant-
te se calentó bajo nitrógeno a $90^{\circ}C$. El curso de la reacción
20 se siguió mediante cromatografía en capa fina. Al término,
la mezcla se vertió en una solución acuosa de cloruro de
amonio. La mezcla acuosa se extrajo entonces con acetato
de etilo. El extracto de acetato de etilo se separó, se la-
vó, se secó, y se concentró a un aceite. El aceite se cro-
25 matografió sobre sílice utilizando benceno. Las fracciones
que contenían el producto deseado, el 3-(4-metoxifenil)-4-
(4-hidroxibenzoil)-7-metoxi-1,2-dihidronaftaleno, se combi-
naron y se concentraron a sequedad para obtener 3,3 g. de
un aceite amarillo. El producto se utilizó como estaba en la
30 etapa subsecuente.

1 Se calentó en un baño de aceite a 40°C. durante
dos horas, una mezcla de 3,2 g. del producto anterior en
150 ml. de dimetilformamida que contiene 0,25 g. de hidruro
de sodio, La mezcla tomó apariencia rojiza. Al término del
5 calentamiento, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente,
se agregaron 1,2 g. de 1-cloro-2-pirrolidinoetano, y la mez
cla se calentó a 60°-70°C. durante aproximadamente una hora.
La mezcla resultante se agitó entonces a temperatura ambien
te toda la noche después de lo cual se vertió en una gran
10 cantidad de agua. Y la mezcla acuosa se extrajo en acetato
de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó varias ve
ces con agua, y solución de bicarbonato de sodio. Después
la mezcla de acetato de etilo se secó sobre sulfato de mag
nesio y se concentró a sequedad para obtener 3,2 g. de un
15 aceite amarillo pálido. El aceite se purificó por cromatogra
fía sobre sílice utilizando acetato de etilo para obtener
3,0 g. de 3-(4-metoxi-fenil)-4- [4-(2-pirrolidinoetoxi)ben
zoil] -7-metoxi-1,2-dihidronaftaleno.

20 El producto de base libre anterior (2,9 g) se di
solvió en 150 ml. de acetona, y se agregó un equivalente de
ácido cítrico disuelto en acetona caliente. La mezcla se man
tuvo a 0°C. durante aproximadamente tres días. El producto
falló en cuanto a su cristalización. La mezcla se evaporó
y el residuo se disolvió en un mínimo de acetona. Se agre
25 gó éter etílico (500 ml.), y la mezcla resultante se agitó
toda la noche. El producto cristalizó y se recogió median
te filtración al vacío para obtener 3,2 g. del compuesto de
título.

30 Análisis Calculado para $C_{37}H_{41}NO_{11}$:

C, 65,77; H, 6,12; N, 2,07;

Encontrado:

C, 65,54; H, 6,10; N, 2,28.

Se probaron los compuestos de la fórmula I, en cuanto a actividad contra la fertilidad tanto pre- como postcoitalmente.

En la prueba contra la fertilidad precoital, se separan ratas hembra vírgenes, adulto que pesan 200-230 g. cada una en diez grupos de cinco cada uno. Uno de los grupos sirve como el grupo de control y los otros nueve grupos como grupos experimentales, recibiendo cada grupo experimental el compuesto de prueba en un nivel de dosis particular. El compuesto de prueba para cada grupo de cinco ratas se prepara en aceite de maíz de manera que la administración diaria está en 0,1 ml. de vehículo. La cantidad designada del compuesto de prueba en el vehículo se administra a cada rata dentro del grupo definido, en forma subcutánea (SC) diariamente. El grupo de control recibe únicamente el vehículo. La administración del vehículo o la combinación del compuesto de prueba y el vehículo se continúa en una base diaria durante 15 días. En el 50. día de tratamiento, se agregan a cada grupo dos ratas macho adulto que pesan por lo menos 250 g. cada uno, y la cohabitación se continúa hasta el décimo quinto día en cuyo momento las ratas macho se sacan del grupo. Cada grupo de ratas hembra se mantiene entonces durante siete días adicionales, después de los cuales, las ratas se sacrifican y se examinan en cuanto a la presencia de fetos viables o reabsorbidos.

El número de animales que exhibe evidencia de pre

1

ñez sobre el número de animales en el grupo es la relación de preñez. Un compuesto se considera activo cuando la relación es $0/5$ o $1/5$. Una relación de $2/5$ constituye una actividad marginal y cualquiera más elevado se considera inactivo.

5

En la prueba postcoital, se utilizan ratas hembra vírgenes, maduras, adulto, que pesan por lo menos 200 g. como sujetos de prueba. Las hembras se colocan con un macho en jaulas individuales y se examinan diariamente en cuanto a tapones vaginales o cuanto a esperma en la vagina. Cuando existe evidencia de cría, el macho se separa y se empieza una administración diaria del compuesto de prueba y se continúa durante 11 días. En el décimo segundo día, la hembra se sacrifica y se examina en cuanto a la presencia de fetos viables y/o reabsorbidos.

10

15

Se proporciona la relación de preñez (número de animales preñados por número de animales en el grupo). Ya que todos los animales de prueba representan crías confirmadas, las cifras para los animales de control son muy elevadas. Por lo tanto, un régimen de preñez de 50 por ciento se considera indicador de actividad.

20

Además, el número total de fetos viables, y el número total de lugares de reabsorción se dan como una indicación de la fecundidad y del régimen de implantación. Ya que en el control, el número aproximada de fetos viables por animales de aproximadamente 11 o 12, cualquier reducción de esta cifra es también una indicación de actividad.

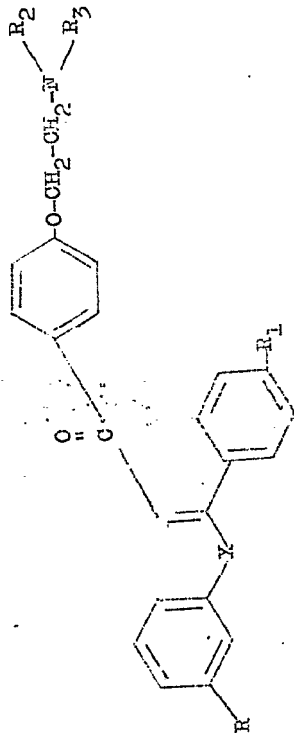
25

El cuadro siguiente ilustra la actividad contra la fertilidad de los compuestos de fórmula I.

30

CUADEC

Actividad contra la Fertilidad



1

5

10

15

20

25

30

Postcoital

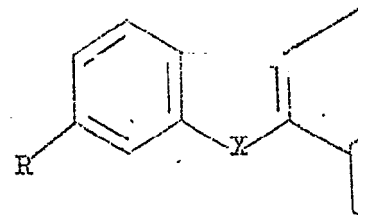
<u>Compuesto</u>		<u>Relación de preñez pre-coital P/5 P=</u>	<u>Dosis mg/día</u>	<u>Relación No. de preñadas/ No. en el grupo</u>	<u>No. de Vías.</u>	<u>No. de Reabsorciones</u>
<u>R</u>	<u>R₁</u>					
H	-OCH ₃	0	0.5	0/2	0	0
		1	0.05	0/5	0	1
		1	0.01	1/5	0	0
		5	0.005	2/5	14	0
			0.001	-	-	-
-OCH ₃	H	0	0.05	0/3	0	0
		2	0.01	4/6	44	0
		-	0.005	5/5	44	3
		-	0.001	3/3	35	0

1

Actividad

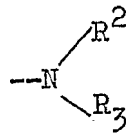
5

10



15

Compuesto



R

R₁

X

Dosis
mg/día

H	-OCH ₃	pirrolidino ^a	-CH ₂ -CH ₂ -	0.5
---	-------------------	--------------------------	-------------------------------------	-----

0.05
0.01
0.005
0.001

20

-OCH ₃	H	pirrolidino ^a	-CH ₂ -CH ₂ -	0.05
-------------------	---	--------------------------	-------------------------------------	------

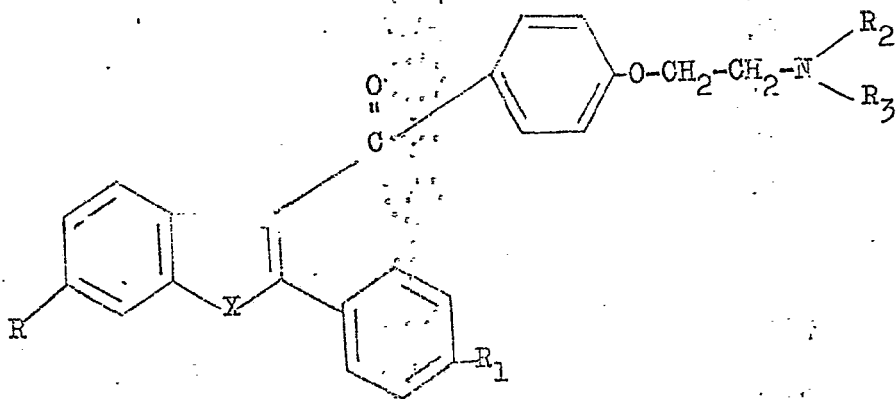
0.01
0.005
0.001

25

30

CUADRO

Actividad contra la Fertilidad



X	Dosis mg/día	Relación de preñez pre- coital P/5 P=	Postcoital		
			Relación No. de pre- ñadas/ No. en el gru- po	No. Via bles.	No. de Reabsorcio- nes
-CH ₂ -CH ₂ -	0.5	-	0/2	0	0
	0.05	0	0/5	0	0
	0.01	1	1/5	0	1
	0.005	-	2/5	14	0
	0.001	5	-	-	-
-CH ₂ -CH ₂ -	0.05	0	0/3	0	0
	0.01	2	4/6	44	0
	0.005	-	5/5	44	3
	0.001	-	3/3	35	0

CUADRO CONTINUACION

	Compuesto		Relación de preñez pre- coital P/S P-	Dosis mg/cia	Relación de No. de pre- ñadas/No. en el gru- po.	Postcoital No. de Vias. bles	No. de Reabsor- ciones
	R	R ₁					
1							
5	H	H	$\begin{array}{c} R_2 \\ \diagdown \\ -N \\ \diagup \\ R_3 \end{array}$ X -CH ₂ -CH ₂ -	0.05	0/3	0	0
			pirrolidino ^a	0.01	1/6	2	0
				0.005	2/4	12	7
10	H	H	-CH=CH-	0.1	1/2	7	0
			pirrolidino	0.01 ₂	2/3	21	0
				0.05	3/3	32	0
15	-OCH ₃	-OCH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	0.05	0/3	0	0
			pirrolidino ^a	0.01	1/3	2	0
				0.005	2/3	13	3

1

5

10

15

20

25

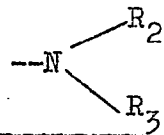
30

1

CU

5

Compuesto



R	R ₁		X	Dos. mg	
H	H	pirrolidino ^a	-CH ₂ -CH ₂ -	0.0	
				0.0	
				0.0	
10	H	H	pirrolidino	-CH=CH-	0.0
				0.0	
				0.0	
	-OCH ₃	-OCH ₃	pirrolidino ^a	-CH ₂ -CH ₂ -	0.0
15				0.0	
				0.0	
20					
25					
30					

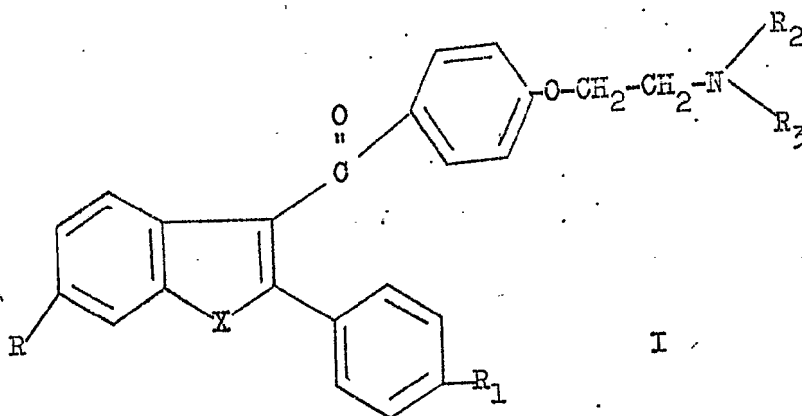
CUADRO CONTINUACION

X	Dosis mg/día	Relación de preñez pre- coital P/5 P=	Relación No. de pre- ñadas/No. en el gru- po.	Postcoital	
				No. Vía. bles	No. de Reabsor- ciones
-CH ₂ -CH ₂ -	0.05	-	0/3	0	0
	0.01	-	1/6	2	0
	0.005	-	2/4	12	7
-CH=CH-	0.1	-	1/2	7	0
	0.01	-	2/3	21	0
	0.05	-	3/3	32	0
-CH ₂ -CH ₂ -	0.05	-	0/3	0	0
	0.01	-	1/3	2	0
	0.005	-	2/3	13	3

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

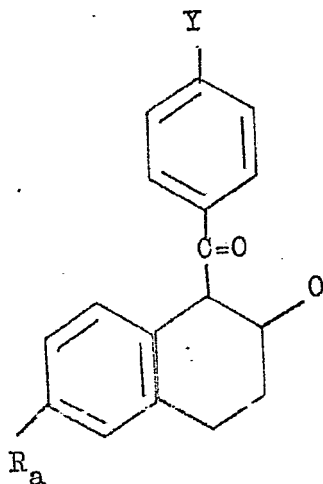
REIVINDICACIONES

5 1.- Un procedimiento para preparar compuestos de aroil-fenilnaftaleno de la fórmula



15 en la cual X es -CH₂-CH₂- o -CH=CH; R es hidrógeno, hidroxilo, o alcoxi de C₁-C₅; R₁ es hidrógeno, hidroxilo o alcoxi de -C₁-C₅; y R₂ y R₃ independientemente son alquilo de C₁-C₄, o R₂ y R₃ tomados juntos con el nitrógeno al cual se
20 unen constituyen un anillo heterocíclico, seleccionado del grupo que consiste en pirrolidino, piperidino, hexametileno o morfolino; y las sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente aceptables de los mismos; caracterizados por

25 (1) hacer reaccionar un compuesto de tetralona sustituido de la fórmula



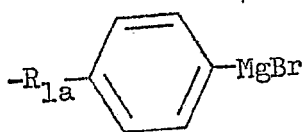
II

o una sal del mismo,

en donde R_a es hidrógeno, alcoxi de C_1-C_5 o benciloxi; y Y

es metoxi, benciloxi o $\begin{matrix} R_2 \\ \diagdown \\ N-CH_2-CH_2-O- \\ \diagup \\ R_3 \end{matrix}$, en donde R_2 y R_3

son como se definió antes; con un compuesto de bromuro de fenilmagnesio de la fórmula



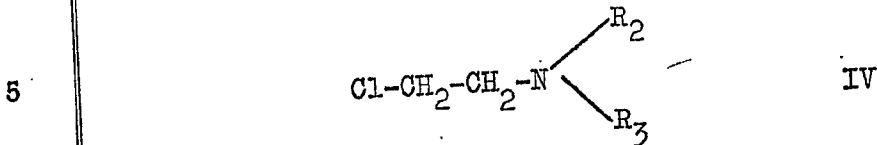
III

en donde R_{1a} es hidrógeno, alcoxi de C_1-C_5 o benciloxi;

(2) hacer reaccionar opcionalmente el producto así obtenido, en donde X es CH_2-CH_2- con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, a una temperatura de 50° a $100^\circ C.$, para proporcionar al compuesto correspondiente en donde X es $CH=CH-$;

(3) hacer reaccionar el producto así obtenido en donde Y es metoxi o benciloxi, con un reactivo seleccionado del grupo que consiste de clorhidrato de piridina o ticetó

1 xido de sodio, para proporcionar el compuesto correspondien
te, en donde Y es hidroxí; haciéndose reaccionar después
con 1-cloro-2-aminoetano de la fórmula



en donde R₂ y R₃ son como se definió antes;

10 (4) hacer reaccionar el compuesto así obtenido,
en donde R_a o R_{1a} es benciloxi con ticetóxido de sodio para
proporcionar el compuesto correspondiente, en donde R o R₁
es hidroxí y

15 (5) si se desea, hacer reaccionar el compuesto
así obtenido, en donde R_a o R_{1a} es alcoxi, con ticetóxido
de sodio, para proporcionar el compuesto correspondiente en
donde R o R₁ es hidroxí, y en forma opcional, preparar las
sales de adición ácidas de los productos obtenidos.

20 2.- El procedimiento de la reivindicación 1, para
preparar 3-(-4-metoxifenil)-4- [4-(2-pirrolidinooxí)ben-
zoil]-,2-dihidronaftaleno o la sal citrato del mismo, carac-
terizado por hacer reaccionar 1-(4-metoxibenzoil)-2-tetralo-
na con bromuro de 4-metoxifenilmagnesio; haciéndose reaccio-
nar después con ticetóxido de sodio; seguido por reacción
con 1-cloro-2-pirrolidinoetano; seguido opcionalmente por
reacción con ácido cítrico-.

25 3.- El procedimiento de la reivindicación 1, para
preparar la sal citratos de 3-fenil-4- [4-(2-pirrolidinoeto-
xi) benzoil] -7-metoxi-1,2-dihidronaftaleno, caracterizado
por hacer reaccionar sal citrato de 6-metoxi-1- [4-(2-pirro-
lidinoetoxi)-benzoil] -2-tetralona, con bromuro de fenilmagne-
30 sio.

1 4.- El procedimiento de la reivindicación 1, para
preparar 3-fenil-4- [4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil] -1,2-di
hidronaftaleno o la sal citrato del mismo, caracterizado
5 por hacer reaccionar 1-(4-metoxibenzoil)-2-tetralona con
bromuro de fenilmagnesio; haciéndose reaccionar después con
10 tictotóxido de sodio; seguido por reacción con 1-cloro-2-pi-
rrolidinoetano; opcionalmente seguido por reacción con áci-
do cítrico.

15 5.- El procedimiento de la reivindicación 1, para
preparar 1 [4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil] -2-fenilnaftale-
no o la sal citrato del mismo, caracterizado por hacer reac-
cionar 1-(4-metoxi-benzoil)-2-tetralona con bromuro de fe-
nilmagnesio; seguido por reacción con 2,3-dicloro-5,6-dicia-
no-1,4-benzoquinona; seguido por reacción con tioetóxido de
sodio; seguido por reacción con 1-cloro-2-pirrolidinoetano;
opcionalmente seguido por reacción con ácido cítrico.

20 6.- El procedimiento de la reivindicación 1, para
preparar 3-(4-metoxifenil)-4- [4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil
zoil] -7-metoxi-1,2-dihidronaftaleno o la sal citrato del
mismo, caracterizado por hacer reaccionar 1-(4-benciloxiben-
zoilo)-6-metoxi-2-tetralona con bromuro de fenilmagnesio; se-
guido por reacción con tioetóxido de sodio; seguido por reac-
ción con 1-cloro-2-pirrolidinoetano; opcionalmente seguido
por reacción con ácido cítrico.

25 7.- Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita
por: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE AROIL-FE-
NILNAFTALENO.

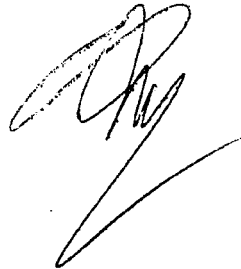
30 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la

1 presente memoria descriptiva, que consta de cuarenta pági-
nas mecanografiadas.

Madrid, 26 Octubre de 1.976

BERNARDO UNGRIA

P.P.



5

10

15

20

25

30