



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO 452.736	10 AI
	22	FECHA DE PRESENTACION 26.10.76	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 625.992	32 FECHA 28.10.75	33 PAIS Estados Unidos
---	----------------------	---------------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C, C07D, A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE AROIL-FENILIDENO Y AROIL-FENILNAFTALENO.
--

71 SOLICITANTE (ES) ELI LILLY AND COMPANY
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE 307 East McCarty Street, Indianápolis, Indiana 46206 Estados Unidos
--

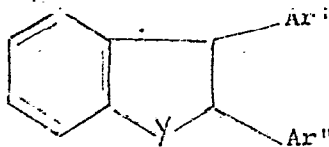
72 INVENTOR (ES) Tulio Suarez y Charles David Jones, chileno y estadounidense.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU
--

1 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de aroil-fenil-indenos y aroil-fenilnaftalenos, los cuales son útiles como agentes contra la fertilidad.

5 La técnica anterior ha reconocido varias clases de compuestos, teniendo cada uno la fórmula general



15 en la cual Ar es un radical arilo e Y es cualquiera de varios grupos, tales como $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$ y SCH_2- . Muchos compuestos dentro de estas clases generales son descritos como poseedores de actividad contra la fertilidad.

20 Lednicer y colaboradores, J. Med. Chem., 8, (1965), páginas 52-57, describen 2,3-difenilindenos y derivados de los mismos como agentes contra la fertilidad.

25 Lednicer y colaboradores, J. Med. Chem., 9, (1966), páginas 172-175; Lednicer y colaboradores, J. Med. Chem., 10, (1967), páginas 78-84; y Lenczo y colaboradores, J. Med. Chem., 8, (1965), páginas 213-214, cada uno describe varios 1,2-diaril-3,4-dihidronaftalenos como agentes activos contra la fertilidad. Además, en las Patentes de los Estados Unidos de América Nos. 3,274,213; 3,313,853; 3,396,169; y 3,567,737 se describen varios 1,2-difenil-3,4-di-

30

1

hidronaftalenos como agentes útiles contra la fertilidad.

5

En otras Patentes de los Estados Unidos de América se describen tanto 1,2-difenil-3,4-dihidronaftalenos como 2,3-difenilindenos como agentes activos. Estas incluyen las Patentes de los Estados Unidos de América Nos. 3,293,263; 3,320,271; 3,483,293; 3,519,675; 3,804,851 y 3,862,232.

10

Además, Crenshaw y colaboradores, J. Med. Chem., 14, (1971), páginas 1185-1190, describen entre otros, varios 2,3-diarilbenzotiofenos como exhibiendo actividad contra la fertilidad. Algunos de estos compuestos se reivindican en la Patente de los Estados Unidos de América número 3,413,305. Crenshaw y colaboradores describen adicionalmente otros compuestos que participan en las clases generales descritas anteriormente 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 de América No. 3,394,125.

15

20

25

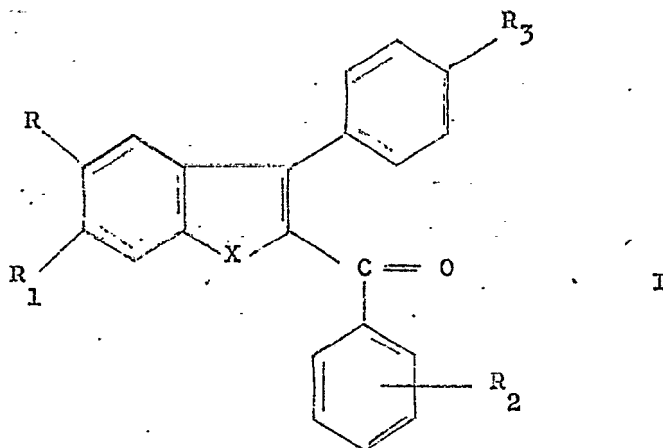
30

Todavía existe una necesidad para proporcionar compuestos adicionales útiles como agentes contra la fertilidad y, en particular, agentes contra la fertilidad no esteroideos. Los nuevos compuestos de la fórmula Y que sigue llenan dicha necesidad. Existen 2-aroil-3-fenilindenos, 3-aroil-4-fenil-1,2-dihidronaftalenos y 1-fenil-2-aroil-naftalenos y, estructuralmente, difieren significativamente de los descritos en la técnica anterior antes mencionada.

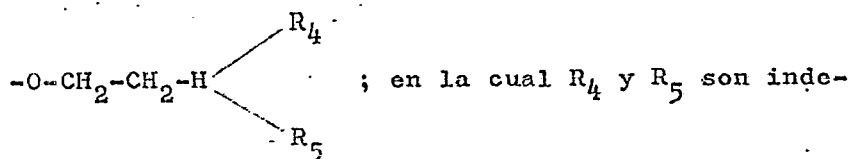
1
5
10
15
20
25
30

Por lo tanto, un objeto de esta invención consiste en proporcionar un procedimiento para preparar nuevos compuestos no esteroideos que tengan actividad contra la fertilidad.

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar nuevos compuestos de aroil-fenilindenos y de aroil-fenilnaftaleno, que tienen la fórmula general

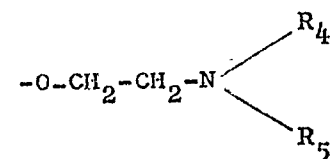


en la cual X es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}$; R y R^1 son independientemente hidrógeno, hidróxilo, alcoxi de C_1 a C_5 , o cicloalcoxi de C_5 a C_6 ; sujeto a la limitación de que por lo menos una de R y R_1 es hidrógeno; R_2 es hidrógeno, cloro, bromo, hidróxilo, alcoxi de C_1 a C_5 o cicloalcoxi de C_5 a C_6 , sujeto a la limitación de que por lo menos una de R, R_1 o R_2 es diferente de hidrógeno; y R_3 es hidrógeno o



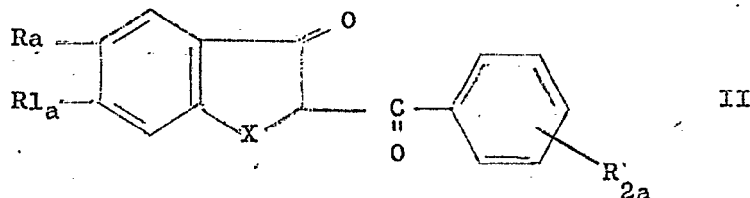
pendientemente alquilo de C_1-C_4 , o R_4 y R_5 tomadas junto con el nitrógeno, al cual se unen, constituyen

1 un anillo heterocíclico seleccionado entre el grupo
formado por pirrolidino, piperidino, hexametenimino
o morfolino; y las sales de adición de ácido no tó-
xicas farmacéuticamente aceptables de esos

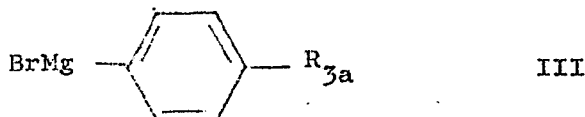
5 compuestos en donde R_3 es $-O-CH_2-CH_2-N$  ; ca-

racterizado por

1) hacer reaccionar un compuesto de oxoindano o te-
10 tralona de fórmula



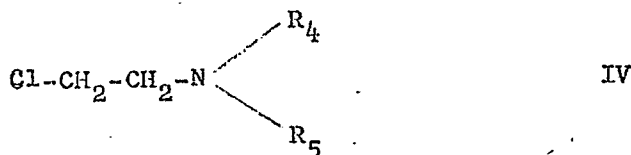
15 en donde X es $-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-$; R_a y R_{1a} son inde-
pendientemente hidrógeno, alcoxi de C_1-C_6 , cicloal-
coxi de C_5-C_6 , fenaciloxi, o p-halofenaciloxi; con
la condición de que por lo menos una de R_a y R_{1a} es
20 hidrógeno; y R_{2a} es hidrógeno, cloro, bromo, alcoxi
de C_1-C_5 , cicloalcoxi de C_5-C_6 , fenaciloxi o p-halo-
fenaciloxi; con la condición de que por lo menos una
de R_a , R_{1a} y R_{2a} es diferente de hidrógeno; con un
compuesto de bromuro de fenilmagnesio de fórmula:



30 en donde R_{3a} es hidrógeno o metoxi;

1 2) hacer reaccionar opcionalmente el compuesto así
obtenido en donde X es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ con 2,3-dicloro-5,6-
diciano-1,4-benzoquinona a una temperatura a partir
de 50° hasta 100°C., para proporcionar el compuesto
5 correspondiente en donde X es $-\text{CH}:\text{CH}$;

3) hacer reaccionar el compuesto así obtenido en
donde R_{3a} es metoxi con tribromuro de boro para pro-
porcionar el compuesto correspondiente en donde R_{3a}
es hidroxil; seguido por la reacción con un 1-cloro-
10 2-aminoetano de fórmula

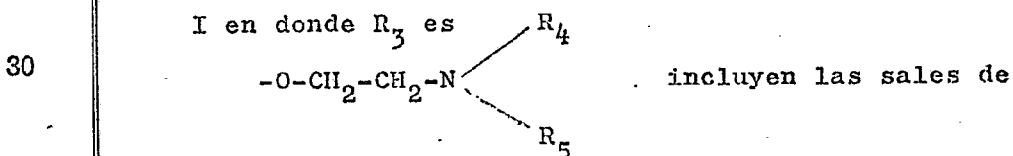


15 en donde R_4 y R_5 son como se definieron anterior-
mente;

4) hacer reaccionar el compuesto así obtenido en don-
de R_a , R_{1a} o R_{2a} es fenaciloxi o p-halofenaciloxi,
con zinc y ácido acético, a una temperatura de 60°C,
para proporcionar el compuesto correspondiente en
20 donde R , R_1 o R_2 es hidroxil; y

5) si se desea, hacer reaccionar el compuesto así
obtenido en donde R_a , R_{1a} o R_{2a} es alcoxi, con un
reactivo seleccionado entre el grupo que consiste
en clorhidrato de piridina, tio-etóxido de sodio o
25 trifluoruro de boro, para proporcionar el compuesto
correspondiente en donde R , R_1 o R_2 es hidroxil.

Las sales no tóxicas farmacéuticamente
aceptables de aquellos de los compuestos de fórmula



1 adición de ácido orgánico e inorgánico, por ejemplo,
 aquellas preparadas a partir de ácidos tales como
 ácido clorhídrico, sulfúrico, sulfónico, tartárico,
5 fumárico, bromhídrico, glicólico, cítrico, maleico,
 fosfórico, succínico, acético o nítrico. De prefe-
 rencia, las sales de adición de ácido son aquellas
 preparadas a partir de ácido cítrico. Dichas sales
 se preparan por medio de los métodos convencionales.

10 El término "alquilo de C₁-C₄" como se uti-
 liza en la presente, contempla grupos de cadena tanto
 recta como ramificada tales como metilo, etilo, n-
 propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo,
 y sec-butilo.

15 El término "alcoxi de C₁-C₅" como se uti-
 liza en la presente contempla radicales alquilo de
 cadena tanto recta como ramificada y, por lo tanto,
 define grupos tales como, por ejemplo, metoxi, etoxi,
 n-propoxi, isopropoxi, n-butiloxi, isobutiloxi, t-bu-
 tiloxi, sec-butiloxi, n-amiloxi, isoamiloxi, t-amilo-
20 xi o sec-amiloxi.

 El término "cicloalcoxi de C₅-C₆" como se
 utiliza en la presente, contempla ciclopentiloxi y
 ciclohexiloxi.

25 Una subclase preferida de los compuestos
 de fórmula I son los dihidronaftalenos, es decir,
 en la fórmula I anterior, aquellos compuestos en
 donde X es -CH₂-CH₂-.

30 De los dihidronaftalenos definidos, existen
 varias subclases preferidas. Una de dichas subclases
 comprende los 7-hidroxi-1,2-dihidronaftalenos, es

1

decir, aquellos compuestos de fórmula I en donde X es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y R_1 es hidroxilo.

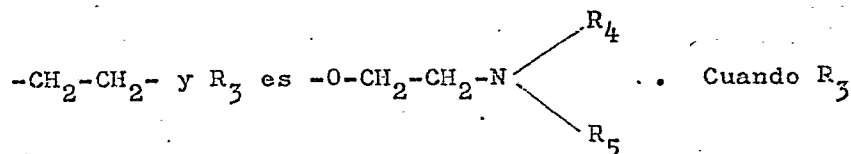
5

Otra de dichas subclases incluyen los 3-(4-hidroxibenzoil)-1,2-dihidronaftalenos, es decir, aquellos compuestos de fórmula I en donde X es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y R_2 es un grupo hidroxilo y está colocado en la posición para con respecto a la función carbonilo.

10

Una subclase preferida adicional incluye los 4-(4-aminoetoxi 2-disustituído)fenil)-1,2-dihidronaftalenos, es decir, aquellos compuestos de fórmula I en donde X es

15



20

se define así, adicionalmente se prefiere que tanto R_4 como R_5 sean metilo, tanto R_4 como R_5 sean etilo o R_4 y R_5 tomadas junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidas constituyen un anillo de pirrolidino.

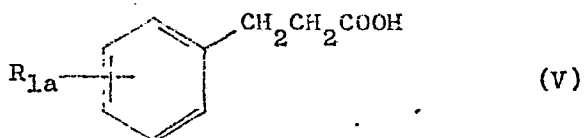
25

La preparación de los compuestos de fórmula I se indica con detalle a continuación.

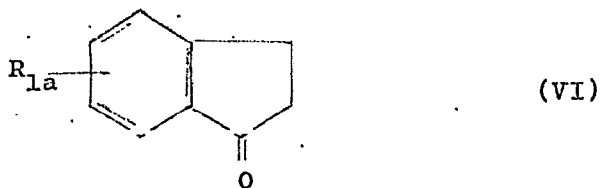
A. Preparación de los compuestos en donde X es $-\text{CH}_2-$.

Estos compuestos se preparan a partir de ácidos beta-fenilpropiónicos de fórmula

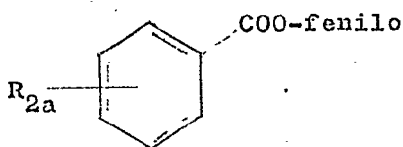
30



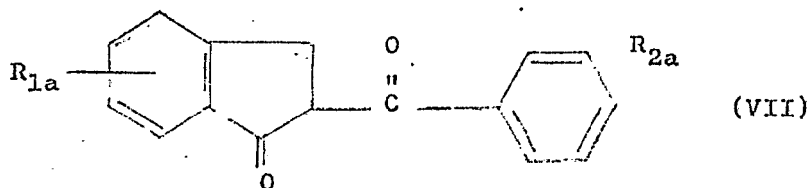
1 en donde R_{1a} está en la posición meta o para y es
hidrógeno, alcoxi de C_1 a C_5 , cicloalcoxi de C_5 a
5 C_6 , fenaciloxi, o *p*-halofenaciloxi. El ácido es
ciclizado por medio de tratamiento con ácido polifos-
fórico para producir el oxoindano correspondiente.



10 El oxoindano (VI) se trata en presencia de una amida
de metal alcalino con un éster de fórmula



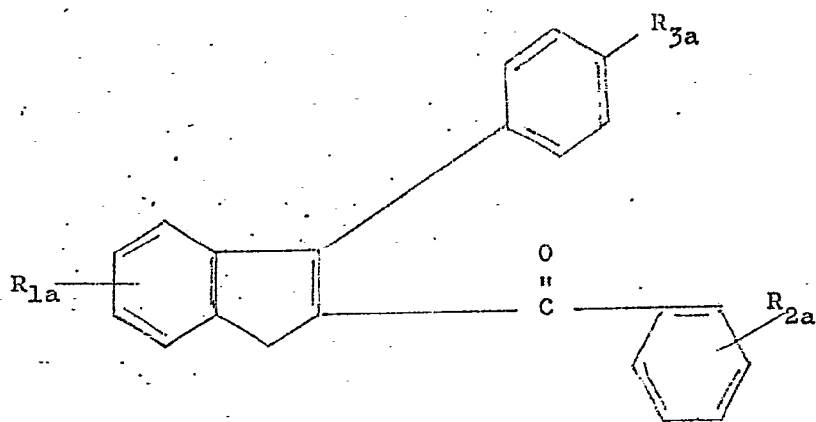
en donde R_{2a} es hidrógeno, cloro, bromo, alcoxi de
20 C_1 a C_5 , cicloalcoxi de C_5 a C_6 , fenaciloxi, o *p*-ha-
lofenaciloxi, para producir



30 El compuesto (VII) luego se convierte en
un compuesto de fórmula I mediante reacción con bro-
muro de fenilmagnesio o bromuro de *p*-metoxifenil-
magnesio para producir

1

5



(VIII)

10

en donde R_{3a} es hidrógeno o metoxilo.

15

Cuando se desea que cualquiera de R_{1a}, R_{2a} y R_{3a} sea hidroxilo, eso se puede conseguir a partir del correspondiente compuesto de alcoxi mediante tratamiento del último con clorhidrato de piridina a una temperatura de desde aproximadamente 200°C hasta aproximadamente 250°C.

20

25

30


La disociación selectiva de los grupos metoxi puede lograrse mediante el uso de reactivos que preferentemente atacan a un grupo metoxi ubicado en una posición particular de la molécula. Por lo tanto, si se desea disociar un grupo metoxi en la posición R_{2a} a la vez que se retiene intacto un metoxi en la posición R_{1a} y/o R_{3a}, esto puede lograrse utilizando tioetóxido de sodio. El compuesto se hace reaccionar con tioetóxido de sodio en un disolvente inerte a una temperatura moderadamente elevada a partir de aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 80°C., durante un período suficiente para llevar a cabo la reacción deseada. El avance de la reacción puede vigilarse por medio de análisis

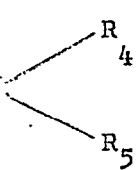
1 periódicos de cromatografía en capa delgada (TLC) de la mezcla de reacción. La reacción se completa cuando queda poco o no queda material de partida.

5 Cuando el grupo metoxi que va a disociarse está colocado en la posición R_{1a} y/o R_{3a} , esto puede llevarse a cabo sin afectar un metoxi en la posición R_{2a} haciendo reaccionar el compuesto con tribromuro de boro. La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte, de preferencia cloruro de metileno. En el caso de que esté presente un grupo metoxi tanto en la posición R_{1a} como en la posición R_{3a} , el producto que resulta dependerá tanto del tiempo como de la temperatura de la reacción. Cuando la reacción se lleva a cabo durante un período
10 prolongado, por ejemplo, de 20 a 36 horas a temperatura ambiente, ambos grupos metoxi serán disociados al compuesto dihidroxi. Esto puede modificarse disminuyendo el tiempo de reacción, en cuyo caso resultará una mezcla de productos representando la
15 disociación del metoxi en la posición R_{1a} o del metoxi en la posición R_{3a} . En este caso el producto deseado puede separarse de la mezcla empleando las técnicas normales, tales como la separación cromatográfica.

25 Alternativamente, R_{1a} y/o R_{2a} puede ser fenaciloxi o p-halofenaciloxi, tal como p-clorofenaciloxi o p-bromofenaciloxi. Cualquiera de estos grupos fenacilo son adecuados como grupos protectores, siendo fácilmente disociados al tratamiento con
30 zinc y ácido acético a una temperatura de aproxima-

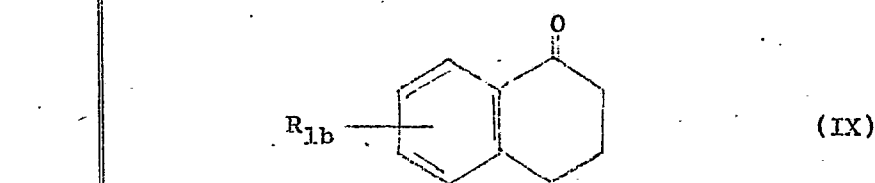
1 damente 60°C, durante aproximadamente una hora para
formar el compuesto hidroxil correspondiente. La
secuencia particular de las etapas sintéticas designadas para producir un compuesto que tiene sustituyentes de definición y colocación particular es tal que una persona entendida en la materia la reconocerá bien.

5
10 Los compuestos en donde R_{3a} es $-O-CH_2-CH_2-N$ 
se pueden conseguir a partir del compuesto correspondiente en donde R_3 es hidroxil mediante tratamiento del mismo en presencia de hidruro de sodio con un compuesto de fórmula

15 $Z-CH_2-CH_2-N$  en la cual Z es halo, particularmente bromo o cloro.

20 B. Preparación de los compuestos en donde X es CH_2-CH_2- .

Estos compuestos se preparan por medio de un método análogo al descrito anteriormente para la preparación de los compuestos de indeno, siendo la diferencia principal el uso de una tetralona de la fórmula



30

1 en donde R_{1b} está en la posición 6 ó 7 y es hidrógeno, alcoxi de C_1 a C_5 , cicloalcoxi de C_5 a C_6 , fenaciloxi o *p*-halofenaciloxi.

5 C. Preparación de los compuestos en donde X es $CH=CH-$.

10 Estos compuestos se preparan fácilmente a partir de los compuestos anteriormente mencionados en donde X es $-CH_2-CH_2-$. La deshidrogenación selectiva de la estructura de dihidronaftaleno para producir específicamente el naftaleno correspondiente, puede llevarse a cabo mediante tratamiento del primero con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) a una temperatura a partir de aproximadamente 50°C, hasta aproximadamente 100°C.

15 De nuevo, por medio de las reacciones de derivación anteriormente mencionadas, el naftaleno que se produce puede convertirse en otros compuestos de naftaleno dentro del alcance de la fórmula I.

20 Los compuestos de fórmula I son agentes farmacéuticos valiosos. Exhiben actividad contra la fertilidad, y especialmente son útiles como agentes contra la fertilidad oralmente activos en aves y mamíferos. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I son útiles para controlar la población animal y como anticonceptivos en los seres vivientes. Asimismo, los compuestos son valiosos para controlar plagas de animales. Por ejemplo, los compuestos pueden formularse en combinación con cebos y/o atrayentes y colocarse en estaciones de alimentación accesibles a roedores indeseables, y a

25

30

1

otros animales pequeños incluyendo los Canidae tales como coyotes, zorros, lobos, chacales y perros salvajes y aves, tales como estorninos, cinípidos, mirlos malvis o palomas, para reducir grandemente la población de los mismos. En razón de la actividad de los compuestos de fórmula I, pueden utilizarse para reducir los riesgos de la aviación disminuyendo la presencia de aves y animales de las pistas y de la vecindad de los campos aéreos. Los compuestos también pueden utilizarse para reducir la población de aves y animales indeseables para ayudar en la prevención y la propagación de enfermedades, y para reducir la destrucción de la propiedad, tanto en zonas rurales como en zonas urbanas.

5

10

15

Los compuestos de fórmula I pueden administrarse como tales o pueden ser combinados y formulados en preparaciones farmacéuticas en forma de dosis unitaria para administración oral o parenteral. En la combinación o formulación pueden emplearse sólidos y/o líquidos orgánicos o inorgánicos que sean portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados serán bien reconocidos por aquellas personas entendidas en la materia. Las composiciones pueden tomar la forma de tabletas, polvo, gránulos, cápsulas, suspensiones o soluciones.

20

25

Los compuestos de fórmula I, cuando se administran en una cantidad efectiva, producen la inhibición del embarazo en los mamíferos. La dosis diaria usual es de aproximadamente 0,02 mg. hasta aproximadamente 20 mg. por kilogramo de peso.

30

1

del cuerpo del receptor. La dosis diaria preferida es de aproximadamente 0,02 mg. a aproximadamente 0,4 mg. por kilogramo de peso del cuerpo del receptor.

5

Ejemplos de los compuestos de fórmula I incluyen los siguientes:

10

2-(3-hidroxibenzoil)-3-fenilindeno;

2-(2-metoxibenzoil)-3-fenilindeno;

2-(3-clorobenzoil)-3-fenilindeno;

2-(2-bromobenzoil)-3-fenilindeno;

2-(4-isopropoxibenzoil)-3-fenilindeno;

2-(3-t-butiloxibenzoil)-3-fenilindeno;

2-(4-pentiloxibenzoil)-3-fenilindeno;

2-(3-ciclopentiloxibenzoil)-3-fenilindeno;

15

2-(4-ciclohexiloxibenzoil)-3-fenilindeno;

2-(3-etoxibenzoil)-3-fenilindeno;

2-(2-hidroxibenzoil)-3-(4-hexametilenimino-etoxifenil)indeno;

20

2-(3-metoxibenzoil)-3-[4-(2-dimetilamino-etoxi)fenil] indeno;

2-(2-isopropoxibenzoil)-3-[4-(2-dietilamino-etoxi)fenil] indeno;

2-(4-t-butiloxibenzoil)-3-[4-(2-pirrolidinetoxi)fenil] indeno;

25

2-(3-pentiloxibenzoil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)fenil] indeno;

2-(4-ciclopentiloxibenzoil)-3-[4-(2-morfolino-etoxi)fenil] indeno;

30

2-(3-ciclohexiloxibenzoil)-3-[4-(2-pirrolidino-etoxi)fenil] indeno;

- 1 2-[4-clorobenzoil)-3-[4-(2-dimetilaminoetoxi)-
fenil] indeno;
- 2-(3-bromobenzoil)-3-[4-(2-dietilaminoetoxi)-
fenil] indeno;
- 5 2-(4-metoxibenzoil)-3-[4-(2-pirrolidinoetoxi)-
fenil] indeno;
- 2-(3-hidroxibenzoil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)-
fenil] indeno;
- 10 2-(4-hidroxibenzoil)-3-[4-(2-morfolinoetoxi)-
fenil] indeno;
- 2-(4-hidroxibenzoil)-3-fenil-5-hidroxiindeno;
- 2-(4-metoxibenzoil)-3-fenil-6-metoxiindeno;
- 2-(4-isopropoxibenzoil)-3-fenil-5-etoxiindeno;
- 2-(3-t-butiloxibenzoil)-3-fenil-6-propoxiindeno;
- 15 2-(4-pentiloxibenzoil)-3-fenil-6-ciclohexiloxi-
indeno;
- 2-(3-ciclopentiloxibenzoil)-3-fenil-6-hidroxi-
indeno;
- 2-(4-ciclohexiloxibenzoil)-3-fenil-5-etoxi-
20 indeno;
- 2-benzoil-3-fenil-6-metoxiindeno;
- 2-benzoil-3-fenil-6-hidroxiindeno;
- 2-benzoil-3-(4-hexametilcniminoetoxifenil)-6-
metoxiindeno;
- 25 2-benzoil-3-[4-(2-pirrolidinoetoxi)fenil]-5-
hidroxiindeno;
- 2-benzoil-3-[4-(2-piperidinoetoxi)fenil]-6-
etoxiindeno;
- 2-benzoil-3-[4-(2-morfolinoetoxi)fenil]-6-
30 etoxiindeno;

- 1 2-benzoil-3-fenil-5-ciclopentiloxiindeno;
2-benzoil-3-fenil-6-pentiloxiindeno;
2-benzoil-3-fenil-5-etoxiindeno;
2-benzoil-3-fenil-6-isopropoxiindeno;
- 5 2-benzoil-3-(4-hexametileniminoetoxifenil)-5-
butiloxiindeno;
2-benzoil-3-fenil-5-hidroxiindeno;
3-(3-hidroxibenzoil)-4-fenil-1,2-dihidronaf-
taleno;
- 10 3-(2-metoxibenzoil)-4-fenil-1,2-dihidronaf-
taleno;
3-(4-isopropoxibenzoil)-4-fenil-1,2-dihidro-
naftaleno;
3-(3-t-butiloxibenzoil)-4-fenil-1,2-dihidro-
naftaleno;
- 15 3-(4-pentiloxibenzoil)-4-fenil-1,2-dihidro-
naftaleno;
3-(3-ciclopentiloxibenzoil)-4-fenil-1,2-dihidro-
naftaleno;
- 20 3-(4-ciclohexiloxibenzoil)-4-fenil-1,2-dihidro-
naftaleno;
3-(4-clorobenzoil)-4-fenil-1,2-dihidronafta-
leno;
- 25 3-(2-bromobenzoil)-4-fenil-1,2-dihidronaftaleno;
3-(2-etoxibenzoil)-4-fenil-1,2-dihidronaftaleno;
3-(2-hidroxibenzoil)-4-(4-hexametilenimino-
etoxifenil)-1,2-dihidronaftaleno;
- 30 3-(3-metoxibenzoil)-4-⁴⁰dimetilamino-
etoxi]fenil]-1,2-dihidronaftaleno;
3-(2-isopropoxibenzoil)-4 [4-(2-dietilamino-

1

etoxi)fenil]-1,2-dihidronaftaleno;

3-(4-t-butiloxibenzoil)-4-[4-(2-pirrolidino-
etoxi)fenil]-1,2-dihidronaftaleno;

5

3-(3-pentiloxibenzoil)-4-[4-(2-piperidinoetoxi)-
fenil]-1,2-dihidronaftaleno;

3-(4-ciclopentiloxibenzoil)-4-(2-morfolinoetoxi)-
fenil -1,2-dihidronaftaleno;

3-(3-ciclohexiloxibenzoil)-4-[4-(2-pirrolidino-
etoxi)fenil]-1,2-dihidronaftaleno;

10

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

3-(3-bromobenzoil)-4-[4-(2-dietilaminoetoxi)-
fenil]-1,2-dihidronaftaleno;

15

3-(4-metoxibenzoil)-4-[4-(2-pirrolidinoetoxi)-
fenil]-1,2-dihidronaftaleno;

3-(3-hidroxibenzoil)-4-[4-(2-piperidinoetoxi)-
fenil]-1,2-dihidronaftaleno;

3-(4-hidroxibenzoil)-4-[4-(2-morfolinoetoxi)-
fenil]-1,2-dihidronaftaleno;

20

3-(4-hidroxibenzoil)-4-fenil-6-hidroxi-1,2-
dihidronaftaleno;

3-(4-metoxibenzoil)-4-fenil-7-metoxi-1,2-dihidro-
naftaleno;

25

3-(4-isopropoxibenzoil)-4-fenil-6-etoxi-1,2-
dihidronaftaleno;

3-(3-t-butiloxibenzoil)-4-fenil-7-propoxi-1,2-
dihidronaftaleno;

3-(4-pentiloxibenzoil)-4-fenil-7-ciclohexiloxi-
1,2-dihidronaftaleno;

30

3-(3-ciclopentiloxibenzoil)-4-fenil-7-hidroxi-

- 1 1,2-dihidronaftaleno;
3-(4-ciclohexiloxibenzoil)-4-fenil-6-etoxi-1,2-dihidronaftaleno;
3-benzoil-4-fenil-7-metoxi-1,2-dihidronaftaleno;
- 5 3-benzoil-4-fenil-7-hidroxi-1,2-dihidronaftaleno;
3-benzoil-4-(4-hexametileniminoetoxifenil)-7-metoxi-1,2-dihidronaftaleno;
3-benzoil-4-[4-(2-pirrolidinoetoxi)fenil]-6-hidroxi-1,2-dihidronaftaleno;
- 10 3-benzoil-4-[4-(2-piperidinoetoxi)fenil]-7-etoxi-1,2-dihidronaftaleno;
3-benzoil-4-[4-(2-morfolinoetoxi)fenil]-7-metoxi-1,2-dihidronaftaleno;
3-benzoil-4-fenil-6-ciclopentiloxi-1,2-dihidronaftaleno;
- 15 3-benzoil-4-fenil-7-pentiloxi-1,2-dihidronaftaleno;
3-benzoil-4-fenil-6-etoxi-1,2-dihidronaftaleno;
3-benzoil-4-fenil-7-isopropoxi-1,2-dihidronaftaleno;
- 20 3-benzoil-4-(4-hexametileniminoetoxifenil)-6-butiloxi-1,2-dihidronaftaleno;
3-benzoil-4-fenil-6-hidroxi-1,2-dihidronaftaleno;
- 25 1-fenil-2-(3-hidroxibenzoil)naftaleno;
1-fenil-2-(4-clorobenzoil)naftaleno;
1-fenil-2-(2-bromobenzoil)naftaleno;
1-fenil-2-(2-metoxibenzoil)naftaleno;
1-fenil-2-(4-isopropoxibenzoil)naftaleno;
- 30 1-fenil-2-(3-t-butiloxibenzoil)naftaleno;

- 1 1-fenil-2-(4-pentiloxibenzoil)naftaleno;
1-fenil-2-(3-ciclopentiloxibenzoil)naftaleno;
1-fenil-2-(4-ciclohexiloxibenzoil)naftaleno;
1-fenil-2-etoxibenzoilnaftaleno;
- 5 1-(4-hexametileniminoetoxifenil)-2-(2-hidroxi-
benzoil)naftaleno;
1-[4-(2-dimetilaminoetoxi)fenil]-2-(3-metoxi-
benzoil)naftaleno;
1-[4-(2-dietilaminoetoxi)fenil]-2-(2-isopropo-
xibenzoil)naftaleno;
- 10 1-[4-(2-pirrolidinoetoxi)fenil]-2-(4-t-butilo-
xibenzoil)naftaleno;
1-[4-(2-piperidinoetoxi)fenil]-2-(3-pentiloxi-
benzoil)naftaleno;
- 15 1-[4-(2-morfolinoetoxi)fenil]-2-(4-ciclopenti-
loxibenzoil)naftaleno;
1-[4-(2-pirrolidinoetoxi)fenil]-2-(3-ciclohe-
xiloxibenzoil)naftaleno;
1-[4-(2-dimetilaminoetoxi)fenil]-2-(4-cloro-
benzoil)naftaleno;
- 20 1-[4-(2-dietilaminoetoxi)fenil]-2-(3-bromo-
benzoil)naftaleno;
1-[4-(2-pirrolidinoetoxi)fenil]-2-(4-metoxi-
benzoil)naftaleno;
- 25 1-[4-(2-piperidinoetoxi)fenil]-2-(2-hidroxi-
benzoil)naftaleno;
1-[4-(2-morfolinoetoxi)fenil]-2-(4-hidroxi-
benzoil)naftaleno;
- 30 1-fenil-2-(4-hidroxibenzoil)-6-hidroxinaf-
taleno;

- 1 1-fenil-2-(4-metoxibenzoil)-7-metoxinaftaleno;
- 1-fenil-2-(4-isopropoxibenzoil)-6-etoxinaftaleno;
- 5 1-fenil-2-(3-t-butiloxibenzoil)-7-propoxinaftaleno;
- 1-fenil-2-(4-pentiloxibenzoil)-7-ciclohexiloxinaftaleno;
- 10 1-fenil-2-(3-ciclopentiloxibenzoil)-7-hidroxi-naftaleno;
- 1-fenil-2-(4-ciclohexiloxibenzoil)-6-etoxinaftaleno;
- 1-fenil-2-benzoil-7-metoxinaftaleno;
- 1-fenil-2-benzoil-7-hidroxi-naftaleno;
- 15 1-(4-hexametileniminoetoxifenil)-2-benzoil)-7-metoxinaftaleno;
- 1-[4-(2-pirrolidinoetoxi)fenil]-2-benzoil-6-hidroxi-naftaleno;
- 20 1-[4-(2-piperidinoetoxi)fenil]-2-benzoil-7-etoxinaftaleno;
- 1-[4-(2-morfolinoetoxi)fenil]-2-benzoil-7-metoxinaftaleno;
- 1-fenil-2-benzoil-6-ciclopentiloxinaftaleno;
- 1-fenil-2-benzoil-7-pentiloxinaftaleno;
- 25 1-fenil-2-benzoil-6-etoxinaftaleno;
- 1-fenil-2-benzoil-7-isopropoxinaftaleno;
- 1-(4-hexametileniminoetoxifenil)-2-benzoil-6-butiloxinaftaleno;
- 1-fenil-2-benzoil-6-hidroxi-naftaleno.
- 30 Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la

1 preparación y actividades de los compuestos de la
fórmula I. No se pretende que sean limitativos del
amplio alcance de la misma.

5 EJEMPLO 1 -- Preparación de 2-(4-metoxiben-
zoil)-3-fenil-6-metoxiindeno.

Se prepara una mezcla de 5 gramos de áci-
do beta-(3-metoxifenil)propiónico en ácido polifos-
fórico. La mezcla se calienta durante 2 horas a una
temperatura de 120°C. La mezcla luego se enfría y
se agrega hielo. El sólido resultante se separa me-
diante filtración y se disuelve en benceno. La so-
lución de benceno se filtra y se concentra hasta
una cuarta parte de su volúmen. Se agrega éter de
petróleo y la mezcla se enfría a una temperatura de
5°C. El producto, 1-oxo-5-metoxiindano, se recoge
mediante filtración, punto de fusión de 105-107°C.

15 Análisis, Calculado para $C_{10}H_{10}O_2$:
C, 74,06; H, 6,22; O, 19,73.

20 Encontrado:
C, 74,32; H, 6,42; O, 20,03.

Una solución de 22,2 gramos (0,137 moles;
del oxo-indano en tetrahidrofurano (THF), se agrega
gota a gota a una suspensión fría de 11 gramos
(0,274 moles) de amina de sodio en THF. La mezcla
resultante se agita durante 10 minutos, y se agrega
una solución de 31,3 gramos (0,137 moles) de p-meto-
xibenzoato de fenilo en THF. El enfriamiento se
descontinúa y ocurre una reacción exotérmica ligera.
La mezcla se agita a temperatura ambiente durante
2 horas. Se desarrolla un precipitado espeso y la

1

mezcla de reacción se vierte en agua helada. La mezcla acuosa luego se extrae con acetato de etilo para obtener 20,7 gramos de 1-oxo-2-(4-metoxibenzoil)-5-metoxiindeno, con punto de fusión de 160-162°C.

5

10

15

20

25

30

Una suspensión de 20,5 gramos (0,0694 moles) de la dicetona preparada anteriormente en benceno, se agrega en forma de una corriente lenta a una solución de un exceso de cinco veces de bromuro de fenilmagnesio en éter. La mezcla resultante luego se somete a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfría y se vierte en una mezcla de hielo y ácido sulfúrico. La mezcla luego se extrae con acetato de etilo, se lava con agua y luego con bicarbonato de sodio acuoso, se seca sobre sulfato de magnesio. La mezcla luego se concentra hasta 28 gramos de un aceite de color rojo oscuro. Se agrega una mezcla de éter en metanol al 20 por ciento (25 ml.). Parte del aceite se cristaliza al reposar a temperatura ambiente y se aísla mediante filtración para obtener 7,5 gramos de cristales de color rojo ladrillo. Este material se suspende en una mezcla caliente de benceno y acetona. El sólido insoluble se separa mediante filtración. El filtrado se concentra hasta sequedad, y el residuo se recrystaliza en éter para dar 5,4 gramos del producto, con punto de fusión de 113-114°C.

El filtrado de la separación antes mencionada de los cristales de color rojo ladrillo se concentra y se cromatografía sobre sílice con benceno como eluyente. De esta separación cromatográfica se

1

obtienen 3 gramos adicionales del compuesto del título, con punto de fusión de 113-114°C.

5

Estas dos porciones de producto se combinan, se recrystalizan en acetona y se secan con aire para obtener el compuesto del título, con punto de fusión de 115-116°C.

10

Análisis, Calculado para $C_{24}H_{20}O_3$.

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

Encontrado

C, 80,95; H, 5,84; O, 14,42.

EJEMPLO 2 -- Preparación de 2-(4-metoxibenzoil)-3-fenilindeno.

15

Se prepara una suspensión de 13,25 gramos (0,05 moles) de 1-oxi-2-(4-metoxibenzoil)indano (preparado por medio de una secuencia análoga a la descrita en el Ejemplo 1) en una mezcla de 300 ml.

20

de éter y 200 ml. de benceno. A la suspensión se agregan 35,657 gramos (0,197 moles) de bromuro de fenilmagnesio. La mezcla resultante se somete a reflujo durante la noche. La mezcla luego se vierte en una mezcla de hielo y ácido sulfúrico, y la capa orgánica resultante se separa, se lava con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y se seca sobre sulfato de sodio. La solución orgánica luego

25

se concentra hasta obtener un residuo de color rojo. El residuo se disuelve en una cantidad pequeña de éter y se enfría. Se forman cristales de color blanco rosado (2,0 gramos) y se recogen mediante filtración, punto de fusión de 200-202°C.

30

El filtrado se concentra hasta sequedad

1 y el residuo se cristaliza al reposo. Se agrega metanol al residuo, y la mezcla se filtra para obtener 9,3 gramos del compuesto del título, con punto de fusión de 114-115°C.

5 Análisis, Calculado para $C_{23}H_{18}O_2$:
C, 84,64; H, 5,56; O, 9,80;

Encontrado:

C, 84,69; H, 5,82; O, 9,79.

10 EJEMPLO 3 -- Preparación de 2-(4-hidroxibenzoil)-3-fenil-6-hidroxiindeno.

15 A una solución de 4 gramos del producto del ejemplo 1 en diclorometano se agregan dos equivalentes de tribromuro de boro. La mezcla resultante se agita durante 24 horas. El análisis de la mezcla de reacción mediante cromatografía en capa delgada indica la presencia de material de partida, producto, y un poco del compuesto de monohidroxi. Se agrega otro equivalente de tribromuro de boro y la mezcla se agita durante un total de 72 horas. La cromatografía en capa delgada no indica material de partida y solamente vestigios del derivado de monohidroxi. El producto se cromatografía sobre sílice utilizando una mezcla de 10 por ciento de acetato de etilo y 90 por ciento de benceno para obtener 3 gramos del compuesto del título, con punto de fusión de 191-192°C.

25 Análisis, Calculado para $C_{22}H_{16}O_3$:
C, 80,47; H, 4,91; O, 14,62.

Encontrado

C, 80,28; H, 4,98; O, 14,71.

30 EJEMPLO 4 -- Preparación de 3-(4-metoxiben-

1

zoil)-4-fenil-7-metoxi-1,2-dihidro-
naftaleno.

5

10

15

A una suspensión de 10,5 gramos de amida de sodio en THF se agregan 23,2 gramos de 6-metoxi-alfa-tetralona en THF. La mezcla resultante se agita durante 10 minutos y se agrega una solución de 30 gramos de p-metoxibenzoato de fenilo en THF. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. El THF luego se concentra al vacío. Se agrega agua al residuo. El sólido que no se disuelve en el agua se separa mediante filtración y se suspende en metanol caliente. El metanol se enfría a temperatura ambiente y se filtra para dar 24,3 gramos de 2-(4-metoxibenzoil)-6-metoxi-alfa-tetralona, con punto de fusión de 112-113°C.

Análisis, Calculado para $C_{19}H_{18}O_4$:

C, 73,53; H, 5,85; O, 20,62.

Encontrado:

C, 72,23; H, 6,55; O, 2,67.

20

Espectro de masa. Teoría, 310; Encontrado, 310.

25

A 500 ml. de una mezcla 1:1 de éter y benceno se agregan 21,7 gramos (0,07 moles) de la tetralona preparada anteriormente. La suspensión resultante se agrega a 146 ml. de una solución 2,05 molar de bromuro de fenilmagnesio en éter (representa 0,3 moles de bromuro de fenilmagnesio). La mezcla resultante se vuelve de color verde y se somete a reflujo durante 4 horas. La mezcla luego se vierte en una mezcla de hielo y ácido sulfúrico.

30

1

La mezcla resultante luego se extrae con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lava sucesivamente con agua, bicarbonato de sodio acuoso y agua, y luego se seca sobre sulfato de magnesio. La solución de acetato de etilo se concentra hasta sequedad, y el residuo, un aceite de color rojo amarillento, se cristaliza en éter para obtener 13,8 gramos del compuesto del título en forma de cristales de color blanco, con punto de fusión de 107-108°C.

5

10

Análisis, Calculado para $C_{25}H_{22}O_3$:

C, 81,06; H, 5,99; O 12,95.

Encontrado:

C, 81,14; H, 5,79; O, 12,93.

15

Espectro de masa. Teoría, 370; Encontrado 370; 339.

EJEMPLO 5 -- Preparación de 3-(4-hidroxibenzoil)-4-fenil-7-hidroxil-1,2-dihidronaftaleno.

20

A 500 ml. de DMF se agregan bajo nitrógeno y con enfriamiento en un baño de hielo, 9,3 gramos de mercaptano de etilo. A la mezcla luego se agregan 7,2 gramos de una mezcla al 50 por ciento de hidruro de sodio-aceite. La mezcla representa 0,15 moles de hidruro de sodio. A la mezcla resultante luego se agregan 11,1 gramos (0,03 moles) del producto del Ejemplo 4. La mezcla luego se calienta a una temperatura de 60°C., durante una hora. El análisis de la mezcla de reacción mediante cromatografía en capa delgada indica la presencia de material de partida además de otro componente, probable-

25

30

1

mente el compuesto de mono-hidroxi. La temperatura de la mezcla de reacción se eleva a una temperatura de 110°C., y esta temperatura se mantiene durante una hora. La cromatografía en capa delgada no mues-

5

tra material de partida; sin embargo, se nota la presencia de dos componentes. Por lo tanto, la mezcla de reacción se calienta durante un período adicional de una hora a una temperatura de 125°C., después de lo cual se observa una sola mancha por medio del análisis de cromatografía en capa delgada.

10

La mezcla de reacción luego se acidifica mediante la adición de ácido clorhídrico 1N frío. La mezcla se extrae con acetato de etilo. El acetato de etilo se lava con agua y se evapora. El residuo resultante se recristaliza en una mezcla de metanol y acetona para dar 8 gramos del compuesto del título, con punto de fusión de 205-207°C.

15

Análisis, Calculado para $C_{25}H_{18}O_3$:

C, 80,68; H, 5,30; O, 14,02.

20

Encontrado:

C, 80,38; H, 5,43; O, 14,28.

EJEMPLO 6 -- Preparación de 1-fenil-2-(4-metoxibenzoil)-6-metoxinaftaleno.

25

A 11,1 gramos (0,03 moles) del producto del Ejemplo 4 disuelto en benceno se agregan 9,0 gramos de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ). La mezcla se somete a reflujo durante dos horas y luego se filtra mientras está caliente a través de sílice, y el sílice se lava tres veces con

30

1

acetato de etilo. Los lavados de acetato de etilo se combinan con la mezcla de reacción de benceno, y el total se concentra hasta sequedad. El residuo se disuelve en metanol caliente y la solución se deja enfriar para obtener 4,5 gramos de producto. El producto se recristaliza nuevamente en metanol para obtener el compuesto del título, con punto de fusión de 122-124°C.

5

10

Análisis, Calculado para $C_{25}H_{20}O_3$:

C, 81,50; H, 5,47; O, 13,03.

Encontrado:

C, 81,52; H, 5,68; O, 12,93.

Espectro de masa: Teoría 368; Encontrado, 368.

15

Los compuestos de la fórmula I se prueban con respecto a la actividad contra la fertilidad de acuerdo con el siguiente procedimiento:

20

Cincuenta ratas hembras vírgenes adultas, jóvenes, pesando cada una de 200 a 230 gramos se separan 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 a un nivel de dosis particular. El compuesto se prueba para cada grupo de cinco ratas se prepara en aceite de maíz de tal manera que la administración diaria es de 0,1 ml. de vehículo. La cantidad designada del compuesto de prueba en el vehículo se administra a cada rata dentro del grupo definido por la vía subcutánea (sc) diariamente. El grupo de control

25

30

1

recibe solamente 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 quinto día de tratamiento, se agregan a cada grupo de ratas machos adultas pesando cada una por lo menos 250 gramos y la cohabitación se continúa hasta el décimo quinto día, en cuyo tiempo se retiran del grupo las ratas machos. Cada grupo de ratas hembras luego se mantiene durante un período adicional de siete días después de lo cual las ratas se sacrifican y se examinan con respecto a la presencia de fetos viables o reabsorbentes.

5

10

15

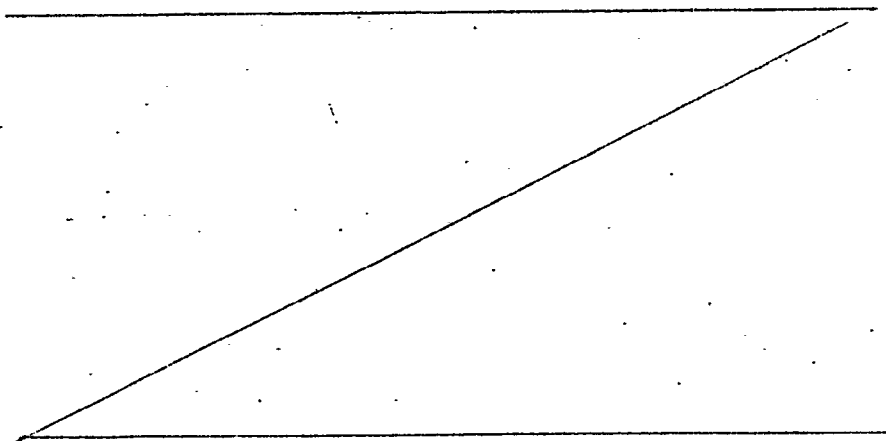
El número de animales que exhibe evidencia de embarazo sobre el número de animales en el grupo es la proporción de embarazo. Un compuesto es considerado activo cuando la proporción es $0/5$ ó $1/5$. Una proporción de $2/5$ constituye una actividad marginal, y algo mayor es inactivo.

20

La tabla que sigue ilustra la actividad contra la fertilidad de los compuestos de la Fórmula I.

25

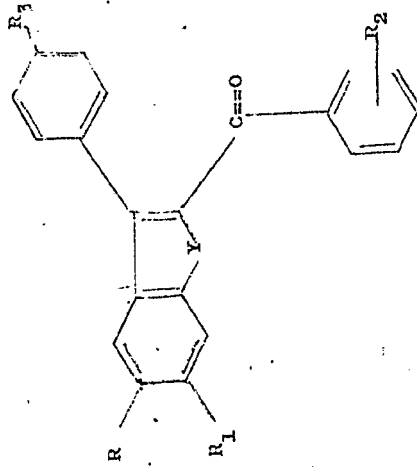
30



TABLA

Actividad contra la Fertilidad

R	Compuesto			dosis mg/día	Proporción de embara- zo P/5 P=
	R ₁	R ₂	R ₃		
H	H	4-OCH ₃	H	X	1,0 0,1 0,05
H	-OCH ₃	4-OCH ₃	H	-CH ₂ -	5,0 1,0 0,5
H	-OCH ₃	4-OCH ₃	H	-CH ₂ -	0,1 0,5 0,01 0,005
H	-OCH ₃	4-OCH ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -	1,0 0,5 0,1 0,05



1

5

10

15

20

25

30

1

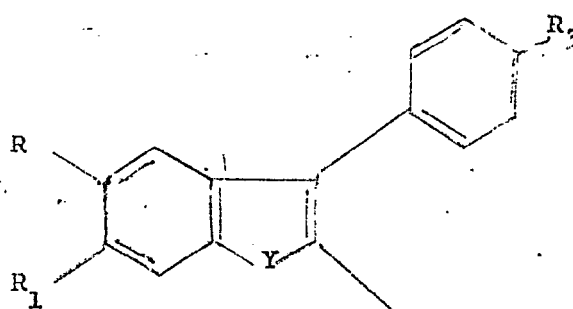
Activi

5

R

H

10



H

15

H

20

25

30

TABLA

Actividad contra la Fertilidad

R	<u>Compuesto</u>				dosis mg/día	Proporción de embara- zo	
	R ₁	R ₂	R ₃	X		P/5	P=
H	H	4-OCH ₃	H	-CH ₂ -	1,0	0 ^a	
					0,1	0	
					0,05	4	
H	-OCH ₃	4-OCH ₃	H	-CH ₂ -	5,0	0	
					1,0	0 ^a	
					0,5	0 ^a	
					0,1	0 ^b	
					0,5	0	
					0,01	4	
					0,005	4	
H	-OCH ₃	4-OCH ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -	1,0	0	
					0,5	0	
					0,1	1	
					0,05	3	

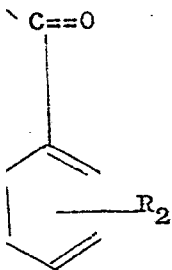
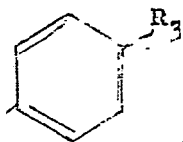


TABLA (Continuación)
Actividad contra la fertilidad

R	R ₁	R ₂	R ₃	X	dosis mg./día	Proporción de embarazo P/5 P=
H	-OH	4-OH	H	-CH ₂ -	0,5 0,05 0,01 0,005 0,001 0,0005	0 0 0 0 4 4
H	-OH	4-OH	H	-CH ₂ -CH ₂ -	0,5 0,1 0,05 0,01 0,005	0 ^a 0 0 4 5
H	-OCH ₃	4-OCH ₃	H	-CH=CH-	5,0 1,0	2 3

Notas

a La proporción de embarazo es 0/4.

b La proporción de embarazo es 0/3.

1

5

10

15

20

25

30

1

TABLA (Con
Actividad contra 1

	<u>Compuesto</u>			
5	R	R ₁	R ₂	R ₃
	H	-OH	4-OH	H
10	H	-OH	4-OH	H
15	H	-OCH ₃	4-OCH ₃	H

Notas

- a La proporción de embarazo es 0/4.
- b La proporción de embarazo es 0/3.

25

30

TABLA (Continuación)
Actividad contra la fertilidad

R ₂	R ₃	X	dosis mg./día	Proporción de embarazo	
				P/5	P=
4-OH	H	-CH ₂ -	0,5	0	
			0,05	0	
			0,01	0	
			0,005	0	
			0,001	4	
			0,0005	4	
4-OH	H	-CH ₂ -CH ₂ -	0,5	0 ^a	
			0,1	0	
			0,05	0	
			0,01	4	
			0,005	5	
4-OC ₃	H	-CH=CH-	5,0	2	
			1,0	3	

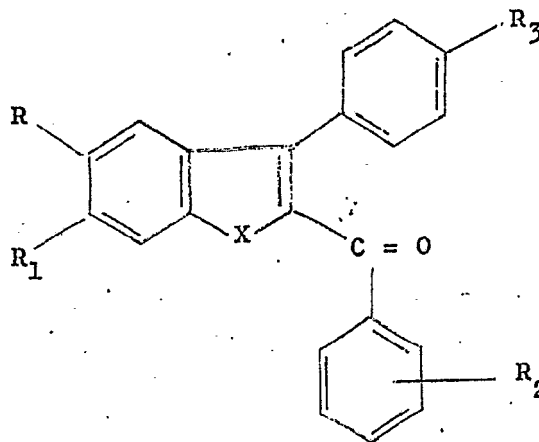
razo es 0/4.

razo es 0/3.

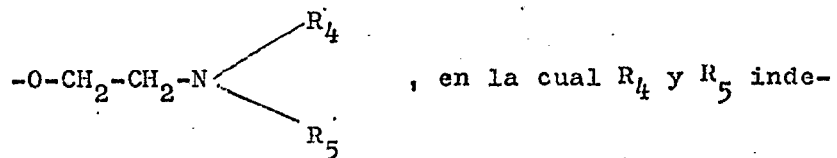
1 En resumen, la Patente de Invención que
se solicita recaerá sobre las siguientes

REIVINDICACIONES

5 1.- Un procedimiento para preparar com-
puestos de aroil-fenilindeno y aroil-fenilnaftaleno
de fórmula

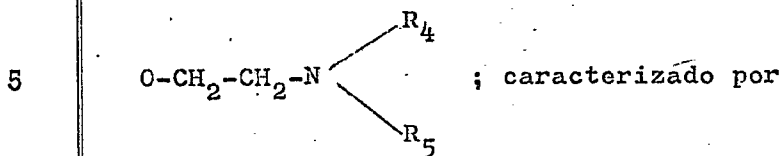


15 en donde X es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$; R y R_1 in-
dependientemente son hidrógeno, hidroxilo, alcoxi
de C_1 a C_5 o cicloalcoxi de C_5 a C_6 ; sujeto a la
limitación de que por lo menos una de R y R_1 es hi-
20 drógeno; R_2 es hidrógeno, cloro, bromo, hidroxilo,
alcoxi de C_1 a C_5 , o cicloalcoxi de C_5 a C_6 ; sujeto
a la limitación de que por lo menos una de R, R_1 o
 R_2 es diferente de hidrógeno; y R_3 es hidrógeno o

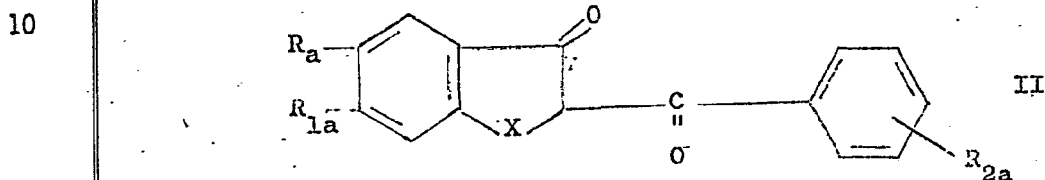


pendientemente son alquilo de C_1-C_4 , o R_4 y R_5 to-
mados junto con el nitrógeno al cual están unidas,
constituyen un anillo heterocíclico seleccionado
30 del grupo que consiste en pirrolidino, piperidino,

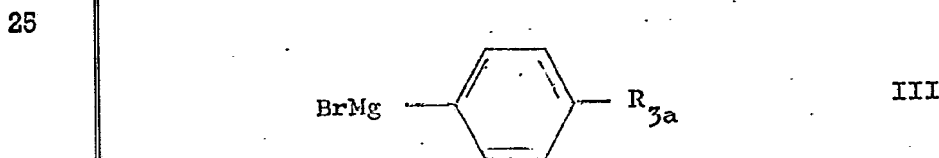
1 hexametilenimino o morfolino; y las sales de adición
de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables de
aquellos compuestos en donde R_3 es



1) hacer reaccionar un compuesto de oxoindano o tetralona de fórmula



15 en donde X es $-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-$; R_a y R_{1a} independien-
tamente son hidrógeno, alcoxi de C_1-C_5 , cicloalcoxi de
 C_5-C_6 , fenaciloxi o p-halofenaciloxi; con la condición
de que por lo menos una de R_a y R_{1a} es hidrógeno; y
 R_{2a} es hidrógeno, cloro, bromo, alcoxi de C_1-C_5 , ci-
cloalcoxi de C_5-C_6 , fenaciloxi o p-halofenaciloxi; con
20 la condición de que por lo menos una de R_a , R_{1a} y R_{2a}
es diferente de hidrógeno; con un compuesto de bromuro
de fenilmagnesio de fórmula

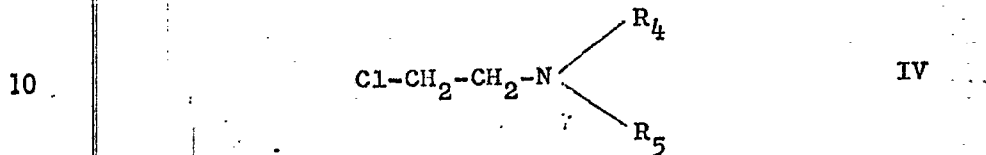


en donde R_{3a} es hidrógeno o metoxi;

30 2) hacer reaccionar opcionalmente el compuesto así
obtenido en donde X es $-CH_2-CH_2-$ con 2,3-dicloro-5,6-

1 diciano-1,4_benzoquinona a una temperatura a partir de 50^o hasta 100^oC., para proporcionar el compuesto correspondiente en donde X es -CH=CH-;

5 3) hacer reaccionar el compuesto así obtenido en donde R_{3a} es metoxi, con tribromuro de boro para proporcionar el compuesto correspondiente en donde R_{3a} es hidroxilo; seguido por reacción con un 1-cloro-2-aminoetano de fórmula



en donde R₄ y R₅ son como se definieron anteriormente;

15 4) hacer reaccionar el compuesto así obtenido en donde R_a, R_{1a} o R_{2a} es fenaciloxi o p-halofenaciloxi, con zinc y ácido acético a una temperatura de 60^oC, para proporcionar el compuesto correspondiente en donde R, R₁ o R₂ es hidroxilo;

20 5) si se desea, hacer reaccionar el compuesto así obtenido en donde R_a, R_{1a} o R_{2a} es alcoxi, con un reactivo seleccionado entre el grupo que consiste en clorhidrato de piridina, tioetóxido de sodio o trihaluro de boro, para proporcionar el compuesto correspondiente en donde R, R₁ o R₂ es hidroxilo.

25 2.- El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar 2-(4-metoxibenzoil)-3-fenil-6-metoxiindeno, caracterizado por hacer reaccionar 1-oxo-2-(4-metoxibenzoil)-5-metoxiindano con bromuro de fenilmagnesio.

30 3.- El procedimiento de la reivindicación

1

ción 1 para preparar 2-(4-metoxibenzoil)-3-fenilindeno, caracterizado por hacer reaccionar 1-oxo-2-(4-metoxibenzoil)indano con bromuro de fenilmagnesio.

5

4.- El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar 2-(4-hidroxibenzoil)-3-fenil-6-hidroxiindeno, caracterizado por hacer reaccionar 1-oxo-2-(4-metoxibenzoil)-5-metoxiindano con bromuro de fenilmagnesio; seguido por reacción con tribromuro de boro.

10

5.- El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar 3-(4-metoxibenzoil)-4-fenil-7-metoxi-1,2-dihidronaftaleno, caracterizado por hacer reaccionar 2-(4-metoxibenzoil)-6-metoxi-alfa-tetralona con bromuro de fenilmagnesio.

15

6.- El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar 3-(4-hidroxibenzoil)-4-fenil-7-hidroxi-1,2-dihidronaftaleno, caracterizado por hacer reaccionar 2-(4-metoxibenzoil)-6-metoxi-alfa-tetralona con bromuro de fenilmagnesio; seguido por reacción con tioetóxido de sodio.

20

7.- El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar 1-fenil-2-(4-metoxibenzoil)-6-metoxinaftaleno, caracterizado por hacer reaccionar 2-(4-metoxibenzoil)-6-metoxi-alfa-tetralona con bromuro de fenilmagnesio; seguido por reacción con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona.

25

30

1

8.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE AROIL-FENILIDENO Y AROIL-FENILNAFTALENO.

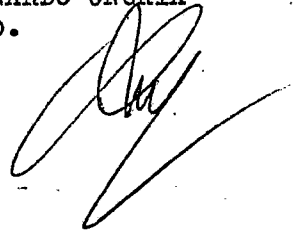
5

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

Madrid, 26 Octubre de 1976

BERNARDO UNGRIA

p.p.



10

15

20

25

30