



10 ES	11 NUMERO	10 A 1
	21 454.747	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	31-12-1976	

PATENTE DE INVENCION

P.- 64.870  
Case F-2193  
A Div.

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
67539/74	12-6-74	Japón
123539/74	25-10-74	"
137883/74	29-11-74	"
8148/75	17-1-75	"

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7C AG1K	438,451

54 TITULO DE LA INVENCION
"UN METODO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE AMINOTETRALOL"

71 SOLICITANTE (S)
TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka, Japón

72 INVENTOR (ES)
Hirosada Sugihara, Masazumi Watanabe, Michio Motohashi, Masao Nishikawa y Yasushi Sanno

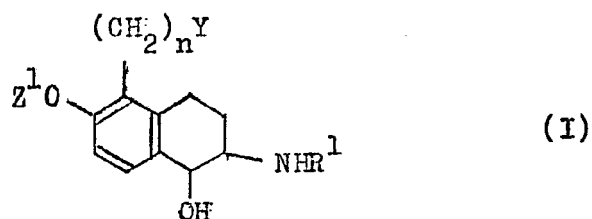
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

POOR  
QUALITY

La presente invención se refiere a nuevos y útiles compuestos de aminotetralol. Más en particular, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de aminotetralol de la fórmula

5.



10

en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno, acilo derivado de ácido carboxílico, o un grupo hidrocarbonado que puede estar substituido -OZ<sup>1</sup> es hidroxilo que puede estar protegido, Y es hidrógeno, acilo, hidroxilo que puede estar protegido, amino que puede estar substituido, nitro, ciano o halógeno, y n es cero, 1 ó 2, con la condición de que cuando Y es hidrógeno o hidroxilo que puede estar protegido, n no es cero, y sus sales que poseen excelentes actividades farmacológicas, tales como una fuerte actividad broncodilatadora, y que son útiles como medicinas, por ejemplo, para el tratamiento del asma.

20

Como medicinas para el tratamiento del asma, han sido ampliamente empleados el isoproterenol y el metaprote

25

renol, que tienen ambos una acción estimulante de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos. Sin embargo, aunque el isoproterenol tiene una acción broncodilatadora, que se dice que va asociada a los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos, posee potentes efectos secundarios debidos a su intensa estimulación cardíaca, que se dice que va asociada a los receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos; por otra parte, el metaproterenol tiene efectos secundarios del tipo anterior solamente moderados, pero es decididamente inferior en cuanto a actividad broncodilatadora. Por lo tanto, no se ha pensado que ninguno de ellos sea satisfactorio como broncodilatador selectivo.

La situación anterior proporcionó un impulso a la investigación intensa del solicitante, que le llevó a tener éxito en la síntesis del nuevo compuesto (I), que tiene una fuerte actividad broncodilatadora y, a pesar de ello, tiene efectos secundarios solamente moderados, o está sustancialmente desprovisto de ellos, provocados por la estimulación  $\beta_1$ -adrenérgica.

Por lo tanto, el objeto principal de la presente invención es proporcionar el compuesto (I) y sus sales fisiológicamente aceptables, que son útiles como medicinas para el tratamiento del asma. Otro objeto de la presente invención es proporcionar procedimientos para producir el nuevo y útil compuesto (I) y sus sales. Un obje-

to adicional es proporcionar un compuesto intermedio ventajoso para la producción de dicho compuesto (I). Otros objetos quedarán claros a través de la memoria y reivindicaciones siguientes.

- 5           Con referencia ahora a la fórmula (I), el grupo hidrocarbonado que puede estar substituido, designado por el símbolo  $R^1$ , puede ser acíclico o cíclico. El grupo hidrocarbonado acíclico puede ser saturado o insaturado, y de cadena recta o ramificada, estando ilustrado, por lo tanto, por un alcohol inferior, ventajosamente de hasta 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, butilo secundario, n-pentilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, i-pentilo, t-pentilo, n-hexilo, i-hexilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 1,3-dimetilbutilo, etc.) alqueno inferior, ventajosamente de hasta 6 átomos de carbono (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, metilpropenilo, etilpentenilo, etilhexenilo, etc.), alquino inferior, ventajosamente de hasta 6 átomos de carbono (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, etc.) etcétera. Entre ellos es más ventajosa la ramificación de alcohol inferior en la posición alfa con respecto al grupo amino de la fórmula (I) especialmente de hasta 4 átomos de carbono, tal como i-propilo, 1-metilpropilo y t-butilo. Como substituyente o
- 10  
15  
20  
25

substituyentes en el grupo hidrocarbonado acíclico anteriormente mencionado, que puede estar substituido, se pueden mencionar, entre otros, cicloalcoholo, ventajosamente de 3 a 7 miembros en el anillo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.), cicloalqueno, ventajosamente de 3 a 7 miembros en el anillo (por ejemplo, 2-ciclopentenilo, 3-ciclohexenilo, etc.), un grupo cicloalcoholilideno, ventajosamente de 3 a 6 miembros en el anillo (por ejemplo, ciclohexilideno, ciclopentilideno, etc.), arilo (por ejemplo fenilo, naftilo, etc.), un grupo heterocíclico [por ejemplo, un grupo heterocíclico que contiene un oxígeno (por ejemplo tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, furilo, etc.), un grupo heterocíclico que contiene un nitrógeno (por ejemplo piperidilo, piridilo, indolilo, quinolilo, etc.), un grupo heterocíclico que contiene un azufre (por ejemplo, tienilo, tetrahidrotienilo, etc.), un grupo heterocíclico que contiene dos o más heteroátomos, iguales o diferentes, (por ejemplo, tiazolilo, pirimidilo, oxazolilo, etc.), etc.], hidroxilo, alcoxi inferior de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, etc.), ariloxi (por ejemplo fenoxi, naftoxi, etc.), halógeno, (por ejemplo cloro, flúor, bromo, yodo, etc.), hidroxilo esterificado, un grupo alcoxi inferior-carbonilo, acilo derivado de un ácido carboxílico (por

ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, benzofilo, etc.), amino o amino sustituido (donde el substituyente o substituyentes pueden ser alcoholilo, acilo u otros grupos), nitró, ciano y otros grupos. Los grupos cicloalcoholilo, cicloalquenoilo, arilo y heterocíclicos anteriormente mencionados, pueden contener, además, un substituyente o substituyentes apropiados, tales como alcoholilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, etc.), hidroxilo, alcoxi inferior de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, etc.) halógeno (por ejemplo cloro, bromo, yodo, flúor). Entre los ejemplos típicos del grupo hidrocarbonado acíclico sustituido, anteriormente mencionado, están el ciclohexilmetilo, 1-ciclohexiletilo, 2-ciclopentiletilo, 3-ciclohexil-1-metilpropilo, 4-metilciclohexilmetilo, 1-ciclohexenilmetilo, 1-ciclopentenilmetilo, bencilo, 4-metoxibencilo, 4-hidroxibencilo,  $\alpha$ -metilbencilo, 3,4-dimetoxibencilo,  $\alpha$ -metilfenetilo, 4-metoxi- $\alpha$ -metilfenetilo, 4-hidroxí- $\alpha$ -metilfenetilo, 4-hidroxí- $\alpha$ ,  $\alpha$ -dimetilfenetilo, 4-metoxi- $\alpha$ ,  $\alpha$ -dimetilfenetilo, 4-clorofenetilo, 3-fenilpropilo, fenetilo, 4-metoxifenetilo, 2-fenilpropilo,  $\alpha$ , 4-dimetilfenetilo, 1-metil-2-ciclohexilidenetilo, tetrahidropiran-2-ilmetilo, 2,3-dihidropiran-2-ilmetilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, 2-(furan-2-il)-1-metiletilo, 2-tienilmetilo, piperidin-2-ilmetilo, 2-(2-indolil)-1-metiletilo, 2-piridilmetilo,

2-(2-tiazolil)etilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 3-  
-etoxi-1-metilpropilo, 6-metoxihexilo, 1-metil-2-fenoxi  
etilo, 3-cloro-1-propilbutilo, 2-fluoro-1-metiletilo,  
2-etoxicarboniletilo, 2-aminoetilo, 3-dimetilaminopropi  
5 lo, 3-morfolino-1-metilpropilo, 2-piperidino-1-metilet  
ilo, nitrometilo, 2-ciano-1-metiletilo, estirilo, 3-fenil-  
-2-propenilo etc. Entre ellos, es más ventajoso el alcoh  
lo inferior, especialmente de 4 átomos de carbono, substi  
tuido con el fenilo, que puede tener como substituyente  
10 o substituyentes hidroxilo o alcoxi inferior. Este alcoh  
lo inferior es ventajosamente uno con ramificación en su  
posición alfa.

Con referencia a la fórmula (1), el grupo hidrocarbo  
nado cíclico que puede estar substituido, designado por  
15  $R^1$ , está ilustrado por el cicloalcohilo, ventajosamente  
de 3 a 7 miembros en el anillo (por ejemplo, ciclopropi  
lo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo,  
etc.), cicloalquenilo, ventajosamente de 3 a 7 miembros  
en el anillo (por ejemplo, ciclopenténilo, ciclohexenilo,  
20 etc.), arilo (por ejemplo, fenilo, naftilo, etc.) etc.  
Entre ellos el más ventajoso es el cicloalcohilo de 3 a  
7 miembros en el anillo. Estos grupos pueden contener,  
en posiciones opcionales, un substituyente o substituyen  
tes apropiados, tales como el alcohilo inferior, hidrox  
25 ilo, alcoxi inferior, halógeno y otros grupos mencionados

aquí en lo que antecede como substituyente o substituyentes de los grupos cicloalcoholo, cicloalqueno, arilo y heterocíclicos mencionados en relación con el grupo hidrocarbonado acíclico substituido. Entre los ejemplos típicos del grupo hidrocarbonado cíclico que puede estar substituido están el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 2-metilciclopropilo, 2-metilciclobutilo, 3-metilciclobutilo, 2,2-dimetilciclobutilo, 3,3-dimetilciclobutilo, 4-metilciclohexilo, 4-hidroxiclohexilo, 4-metoxiclohexilo, 2-clorociclopentilo, 2-ciclohexenilo, 2-ciclopentenilo, fenilo, alfa-naftilo, 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 4-hidroxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo etc.

El acilo derivado de un ácido carboxílico representado por  $R^1$ , está ilustrado por el acilo derivado del ácido carboxílico que corresponde al hidrocarburo acíclico, hidrocarburo cíclico y grupos heterocíclicos anteriormente mencionados, que pueden estar substituidos tales como los mencionados aquí en lo que antecede como las variedades de  $R^1$  (por ejemplo, formilo, acetilo, metoxiacetilo, cloroacetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, metacrililo, ciclohexanocarbonilo, benzofilo, toluofilo, mesitofilo, 4-cloro-benzofilo, 4-hidroxibenzofilo, fenilacetilo, para-metoxifenilacetilo, 3-fenilpropionilo, 2-fenilpropionilo, cinamoilo, etc.). El ventajoso es el alcanoilo

inferior, especialmente de hasta 6 átomos de carbono.  
Con referencia a la fórmula (I), el acilo correspondiente  
te a Y puede estar ilustrado por grupos acilo derivados  
de ácidos carboxílicos, ácidos carbónicos, ácidos carbá  
5 micos, ácidos sulfénicos, ácidos sulfínicos y ácidos  
sulfónicos. Como acilo derivado de ácido carboxílico,  
se pueden mencionar diversos acilos similares a los aci  
los descritos anteriormente en relación con la defini  
ción de  $R^1$ . Como ejemplos de los grupos acilo de áci  
10 dos carbónicos, se pueden mencionar alcoxicarbonilos in  
feriores (por ejemplo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo,  
propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, etc.). Entre dichos  
grupos acilo de ácidos carbámicos están el carbamoilo,  
N-monoalcoholo inferior-carbamoilo ó N-di-alcoholo infe  
15 rior-carbamoilo (por ejemplo N-metilcarbamoilo, N-etil  
carbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, etc.) etc. Los gru  
pos acilo derivados de los ácidos sulfénico, sulfínico  
o sulfónico, incluyen, entre otros, tioalcoholo inferior,  
(por ejemplo, tiometilo, tioetilo, tiopropilo, tiobutilo,  
20 etc.), alcanoiinferior-sulfinilo (por ejemplo, metano  
sulfinilo, etano sulfinilo, propano sulfinilo, butano  
sulfinilo, etc.), alcanoiinferior-sulfonilo (por ejemplo,  
metano sulfonilo, etano sulfonilo, propano sulfonilo,  
butano sulfonilo, etc.), alcanoiinferior-sulfonilo halo  
25 genado (por ejemplo trifluorometano sulfonilo, etc.) etc.

Cuando existe un grupo protector en el hidroxilo que puede ser protegido, como el que se designa por el símbolo Y en lo que antecede, dicho grupo protector puede ser cualquier grupo que sea capaz de proteger el hidroxilo Y.

5 Por lo tanto, tal grupo protector puede estar ilustrado por alcoholo inferior, ventajosamente de hasta 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, sec-butilo, n-pentilo, isopentilo, ter-pentilo, n-hexilo, etc.), alquenilo inferior ventajosamente de hasta 6 átomos de carbono (por ejemplo, vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, etc.), alquinilo inferior, ventajosamente de hasta 6 átomos de carbono (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, etc.), cicloalcoholo inferior, ventajosamente de 3 a 7 miembros en el anillo (por ejemplo, ciclo-pentilo, ciclohexilo, etc.), alcoholo inferior sustituido (por ejemplo, metoximetilo, butoximetilo, 1-butoxi-butilo, 1-metoxi-1-metiletilo, metiltiometano, benciltiometano, feniltiometano, dimetilaminometano, monoclorometano, diclorometano, triclorometano, bis-(2-cloroetoxi)metano, tributoximetano, etc.), aralcoholo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, 3-fenilpropilo,  $\alpha$ -metilbencilo, difenilmetano, tritilo, etc.), fenacilo (fenacilo, p-bromofenacilo, etc.), acilo derivado de ácido carboxílico, ácido sulfónico, ácido carbónico o ácido carbámico (por ejem-

10

15

20

25

5 plo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, 2-metil-2-  
butenoilo, monocloroacetilo, dicloroacetilo, trifluoroace-  
tilo, benzóilo, toluoilo, mesitoilo, 4-clorobenzoilo 3-  
benzoilpropanoilo, xanteno-9-carbonilo, bencenosulfonilo,  
10 toluensulfonilo, metanosulfonilo, trifluorometanosulfoni-  
lo, benciloxicarbonilo, ter-butiloxicarbonilo, isoborniloxi-  
carbonilo, carbamoilo, triclorometilimidoilo, etc.), sili-  
lo (por ejemplo trimetilsililo, etc.), restos de éster de  
ácido inorgánico (por ejemplo, restos de éster de ácido  
15 nitroso, restos de éster de ácido sulfúrico, restos de  
éster de ácido bórico, dibencilfosforilo, para-nitroben-  
cil fosforilo, para-bromobencilfosforilo, etc.), pirani-  
lo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, tiopiraniilo,  
4-metoxitetrahidropiran-4-ilo, 2-nitro-4-metoxifeniltio  
etc. Cuando el símbolo Y es hidrógeno o hidroxilo, que  
20 puede estar protegido, n es 1 ó 2.

El amino que puede estar substituído, correspondien-  
te a Y, puede ser cualquiera de los grupos amino, amino  
secundario (amino monosubstituído), amino terciario  
25 (amino disubstituído) y cicloamino. Ejemplos de los  
grupos amino secundarios o terciarios, son metilamino,  
etilamino, isopropilamino, bencilamino, dimetilamino,  
dietilamino, N-bencil-N-metilamino, formilamino, acetil-  
amino, propionilamino, N-metil-N-formilamino, N-metil-N-  
30 acetilamino, N-metil-N-trifluoroacetilamino, N-benzoil-

N-metilamino, N-benciloxycarbonil-N-metilamino, metano sulfonilamino, etanosulfonilamino, N-metil-N-metanosulfonilamino, N-bencil-N-metanosulfonilamino, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, 5 butoxicarbonilamino, carbamoilamino, metilcarbamoilamino, etilcarbamoilamino etc. El grupo cicloamino puede estar ilustrado por piperidino, morfolino etc. Ejemplos ventajosos de dicho grupo amino que puede estar substituido, incluyen amino, monoalcoholo inferior-amino 10 y di-alcoholo inferior-amino, (los restos alcoholo inferior de los cuales, contienen ventajosamente no más de 3 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, etc.) y grupos monoacilamino (por ejemplo, formilamino, acetilamino, metanosulfonilamino, metoxicarbonilamino, carbamoilamino, metilcarbamoilamino, 15 etc.). Particularmente ventajosos son los grupos amino y mono-alcoholo inferior-amino (ventajosamente, un amino substituido por un grupo alcoholo inferior de no más de 3 átomos de carbono, por ejemplo, metilamino, etilamino, 20 n-propilamino, isopropilamino, etc.).

El halógeno correspondiente a Y incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Con referencia a la fórmula (I), en la que el hidroxilo designado por  $-OZ^1$  está protegido, el grupo protector 25 puede ser uno de los grupos protectores mencionados

aquí en lo que antecede en relación con el hidroxilo correspondiente a Y, el cual, asimismo, puede estar protegido.

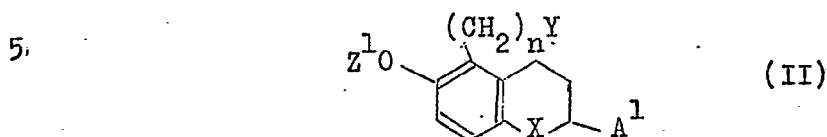
5 Cuando el compuesto (I) y sus sales se utilizan para la terapia y profilaxis del asma, aquellos compuestos, incluidas las sales de los mismos, en los que, con referencia a la fórmula (I),  $-OZ^1$  es un grupo hidroxilo no protegido, e Y es el acilo derivado del ácido carboxílico o del ácido sulfónico (n es cero ó 1), el hidroxilo  
10 que puede estar protegido por alcohol inferior o acilo (n es 1 ó 2), el amino que puede estar substituido (n es cero), nitro (n es cero), ciano (n es cero) o halógeno (n es cero), son ventajosos; aquellos compuestos en los que  $-OZ^1$  es un hidroxilo no protegido e Y es el amino  
15 que puede estar substituido (n es cero) o un hidroxilo no protegido (n es 1 ó 2), así como sus sales, son aún más deseables; y los compuestos en los que  $-OZ^1$  es un hidroxilo no protegido e Y es amino (n es cero), mono-  
20 -alcohol inferior-amino (n es cero) o un hidroxilo no protegido (n es 1), incluidas sus sales, son los más benéficos.

El compuesto (I) de la presente invención y sus sales pueden ser producidos por una diversidad de medios.

25 Por ejemplo:

Procedimiento 1

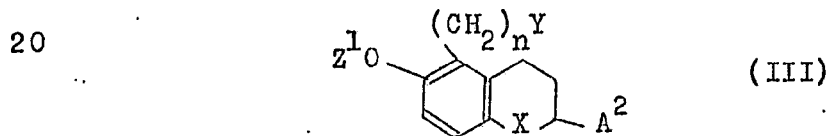
El compuesto (I) y sus sales pueden ser producidos por reducción de un compuesto de la fórmula



en la que Y, n y OZ<sup>1</sup> tienen los mismos significados que  
10 se han definido anteriormente, A<sup>1</sup> es un grupo de la fórmula -NHR<sup>1</sup> (en la que R<sup>1</sup> tiene el mismo significado anterior) o un grupo que puede ser convertido en -NHR<sup>1</sup> por  
reducción, y X es >C=O o >CH-OH, con la condición de  
que cuando A<sup>1</sup> es un grupo de la fórmula -NHR<sup>1</sup>, X no es  
15 >CH-OH.

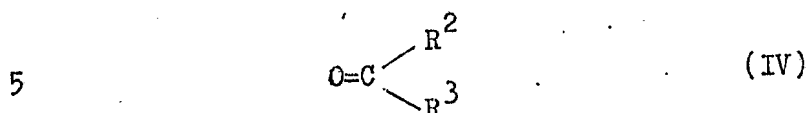
Procedimiento 2

El compuesto (I) y sus sales pueden ser producidos mediante reducción de un compuesto de la fórmula



en la que Y, n, OZ<sup>1</sup> y X tienen los mismos significados  
25 que se han definido anteriormente y A<sup>2</sup> es amino o un gru

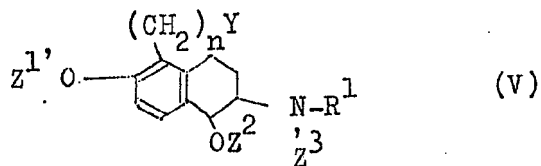
po que puede ser convertido en amino por reducción, en presencia de un compuesto de carbonilo de la fórmula



en la que R<sup>2</sup> es hidrógeno o alcoholo inferior y R<sup>3</sup> es hidrógeno, o un hidrocarburo o grupo heterocíclico que pueden estar substituidos, incluyendo un caso en el que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman un grupo anular o cíclico tomados conjuntamente con el átomo de carbono adyacente.

Procedimiento 3

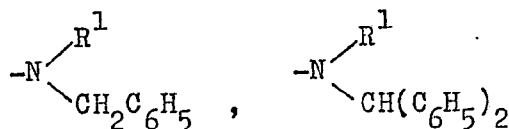
15 El compuesto (I) y sus sales pueden ser producidos sometiendo a un compuesto de la fórmula



20 en la que R<sup>1</sup>, Y y n tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, OZ<sup>1'</sup> y OZ<sup>2</sup> son, respectivamente, hidroxilo que puede estar protegido y Z<sup>3</sup> es hidrógeno o un grupo protector, a una reacción que conduce a la eliminación del grupo protector.

25 Con referencia a la fórmula (II), el grupo que pue

de ser convertido en  $-NHR^1$  por reducción, designado por el símbolo  $A^1$ , puede ser cualquier grupo que sea convertible en  $-NHR^1$  por cualquier manera de reducción. Ejemplos de tales grupos, en el caso en que  $R^1$  es el grupo hidrocarbonado, incluyen amino substituido con acilo derivado de ácido carboxílico (por ejemplo, formilamino, acetilamino, propionilamino, isopropionilamino, butirilamino, sec-butirilamino,  $\alpha, \alpha$ -dimetilpropionilamino, crotonilamino, ciclohexilcarbonilamino, 2-ciclohexen-1-ilcarbonilamino, ciclopentilcarbonilamino, benzoilamino,  $\beta$ -fenilpropionilamino, etc.),  $-N=R^1$ ,  $=N-R^1$ ,



(en las que  $R^1$  tiene el mismo significado que se ha definido en lo que antecede) etc. En el caso en que  $R^1$  sea hidrógeno, el grupo que puede ser convertido en  $-NHR^1$  por reducción, está ilustrado por el grupo mencionado en lo que sigue como  $A^2$ .

Con referencia a la fórmula (III), el grupo que puede ser convertido en amino por reducción, y que está designado por el símbolo  $A^2$ , puede ser cualesquiera grupos en tanto que sean fáciles de ser convertidos en amino por cualquier manera de reducción, por ejemplo, nitro, nitroso, isonitroso (oxiimino), hidroxiamino, imino, aci

loxiimino, diazo, azido, fenilhidrazono etc.

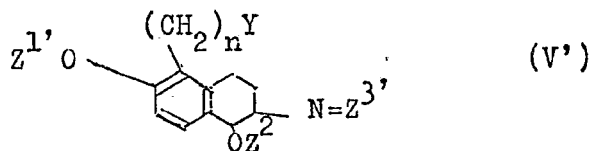
Con referencia a la fórmula (IV), el alcohol inferior designado por  $R^2$  puede ser recto o ramificado, ventajosamente de hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo etc. El grupo hidrocarbonado designado por  $R^3$  está ilustrado por los grupos hidrocarbonados mencionados en lo que antecede y correspondientes a  $R^1$ . Como los grupos heterocíclicos correspondientes a  $R^3$  pueden enumerarse aquellos grupos heterocíclicos mencionados en lo que antecede en relación con los substituyentes de los grupos hidrocarbonados acíclicos correspondientes a  $R^1$ . Debe advertirse que  $R^2$  y  $R^3$  pueden formar un grupo de anillo al ser tomados conjuntamente con los átomos de carbono adyacentes; ejemplos de dicho anillo incluyen cicloalcano, ventajosamente de 3 a 7 miembros en el anillo (por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, cicloheptano, etc.), cicloalqueno, ventajosamente de 3 a 7 miembros en el anillo (por ejemplo, ciclopenteno, ciclohexeno, etc.), etc. Entre ellos es más ventajoso el cicloalcano de 3 a 7 miembros en el anillo.

Con referencia a la fórmula (V), cuando  $-OZ^1$  y/o  $-OZ^2$  es hidroxilo protegido, cada uno de los grupos protectores está ilustrado por los grupos protectores mencionados en lo que antecede en relación con el hidroxilo Y

de  $-OZ^1$ , que puede estar protegido.

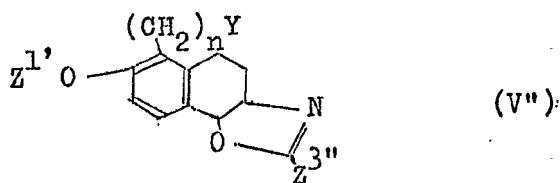
Con referencia a la fórmula (V), el grupo protector designado por el símbolo  $Z^3$  puede ser cualquier grupo en tanto estén listos para proteger el amino, y para ser  
5 eliminados por una reacción que elimine el grupo protector. Ejemplos de tales grupos incluyen acilo y alcoholo respectivamente mencionados en lo que antecede para el grupo protector en  $-OZ^1$ . El grupo protector  $Z^3$  puede  
10 proteger el amino y/o hidroxilo en las formas unidas entre si con el grupo protector en  $-OZ^2$  y/o  $R^1$ . En el caso de que  $Z^3$  se una con  $-OZ^2$ , el grupo protector de enlace está ilustrado por alcoholideno inferior de hasta 6  
átomos de carbono (por ejemplo metilideno, etilideno, propilideno, isopropilideno, butilideno, pentilideno, hexilideno, etc.), alcoholideno inferior substituido (por ejemplo 1-metoxietilideno, 1-etoxietilideno, fenilmetilideno, difenilmetilideno, fenetilideno, 1-feniletalideno, acetil  
15 isopropilideno, oxometilideno, iminometilideno, tioxometilideno, etc.) o similares.

20 Otros ejemplos de enlace se muestran como las siguientes fórmulas (V'), (V'') y (V'''):



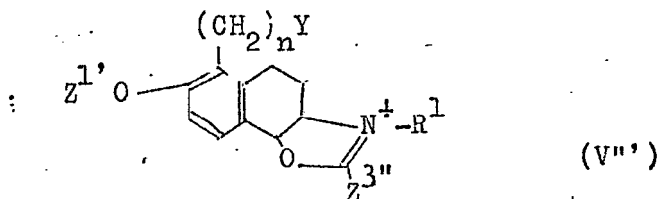
en la que Y, n,  $-OZ^{1'}$  y  $-OZ^2$  tienen los mismos significa-  
 dos que se han definido en lo que antecede, y  $Z^{3'}$  es al-  
 cohilideno inferior de hasta 6 átomos de carbono (por  
 ejemplo, metilideno, etilideno, propilideno, isopropili-  
 5 deno, butilideno, etc.), alcoholideno inferior substitui-  
 do (por ejemplo, bencilideno, fenetilideno, 1-metoxieti-  
 lideno, 1-etoxietilideno, 1-feniletalideno, 1-etoxietili-  
 deno, acetilisopropilideno, etc.), fluorenalideno, fta-  
 loflo o succinoflo.

10



15 en la que Y, n,  $-OZ^{1'}$  y  $-OZ^2$  tienen los mismos significa-  
 dos que se han definido en lo que antecede, y  $Z^{3''}$  es hi-  
 drógeno, o alcoholo inferior de hasta 6 átomos de carbo-  
 no (por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo,  
 hexilo, etc.), aralcoholo (por ejemplo, bencilo, feneti-  
 20 lo, etc.), metiltio o metoxi, y estos grupos como  $Z^{3''}$  pue-  
 den tener un substituyente o substituyentes (por ejemplo,  
 hidroxilo, alcoxi inferior de hasta 6 átomos de carbono,  
 halógeno, etc.).

25



5

en la que Y, n, R<sup>1</sup>, -OZ<sup>1'</sup>, -OZ<sup>2</sup> y Z<sup>3''</sup> tienen los mismos significados que se han definido en lo que antecede.

Además, cuando el compuesto de la fórmula (V') o (V'') se somete a una reacción para eliminar el grupo protector en el procedimiento 3º, se obtiene ordinariamente el compuesto de la fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno.

Los procedimientos 1 a 3 se explicarán con detalle como sigue.

La reducción en el procedimiento 1 o 2 se puede llevar a cabo mediante un procedimiento de reducción adecuadamente seleccionado, de acuerdo con el material de partida entonces empleado, de entre los convencionales tales como los que se indican a continuación: (1) reducción catalítica con platino, paladio, rodio, níquel o similares, a modo de catalizador, (2) reducción por medio de un hidruro metálico, tal como hidruro de aluminio y litio, borohidruro de litio, cianoborohidruro de litio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o similares, (3) reducción de Meerwein-Ponndorf-Verley por medio de alcóxido de aluminio, por ejemplo, isopropóxido

de aluminio, (4) reducción por medio de sodio metálico, magnesio metálico o similares, con alcohol, por ejemplo, (5) reducción por medio de polvo de cinc con una base, tal como álcali cáustico, (6) reducción por medio de un metal, tal como hierro o cinc, con un ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido acético, (7) reducción electrolítica, (8) reducción con la ayuda de enzimas reductoras. Debe entenderse que además de los procedimientos anteriores, se puede emplear cualquier método en tanto que éste sea capaz de alcanzar el objeto de la presente invención. Aunque la temperatura de reacción ventajosa varía con los materiales de partida y con los procedimientos de reducción entonces empleados, ordinariamente cae dentro del margen de aproximadamente  $-20^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $100^{\circ}\text{C}$ . Esta reacción se efectúa, ordinariamente, a la presión atmosférica, pero, si se desea, se puede efectuar a presión reducida o elevada. La reducción se lleva a cabo, usualmente, en presencia de un disolvente adecuado. El disolvente es de tipo opcional, en tanto que éste sea capaz de disolver, más o menos, el material de partida y no afecte perjudicialmente a la reacción, tal como agua, un alcohol (por ejemplo metanol, etanol, propanol, etc), un éter (por ejemplo, éter metílico, éter dietílico, éter metil etílico, tetrahidrofurano, dioxano, etc.), un éster (por ejemplo,

acetato de etilo, acetato de butilo, etc.), una cetona (por ejemplo, acetona, metil-etil-cetona, etc.), un hidrocarburo aromático (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, etc.), un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, etc.) o una mezcla de dos o más de los mismos.

En el procedimiento de reducción 2, es posible efectuar la reacción utilizando un exceso del compuesto de carbonilo (IV) también en calidad de disolvente.

La reducción en los procedimientos 1 ó 2, se puede efectuar paso a paso, por ejemplo, cuando el material de partida tiene más de dos unidades que pueden ser reducidas, es posible obtener el compuesto (I) reduciendo estas unidades paso a paso.

En los procedimientos 1 o 2 de la presente invención, los materiales de partida incluyen diversos compuestos, que dan respectivamente los correspondientes compuestos (I) objeto de la invención. Por lo tanto, de acuerdo con el material de partida y con el compuesto objeto de la invención deseado, se seleccionan los medios y condiciones de reducción adecuados de entre los mencionados anteriormente.

La reacción en el procedimiento 3 se efectúa sometiendo el compuesto (V) a una reacción que conduce a la eliminación del grupo protector. La reacción para eli-

minar el grupo protector puede ser cualquier reacción que sea capaz de eliminar el grupo protector. Ejemplos ventajosos de tal reacción incluyen, reducción, oxidación, solvolisis (por ejemplo hidrólisis, alcoholisis, etc.) etc. Ejemplos más detallados de estas reacciones se dan de la manera siguiente: (1) reducción catalítica con platino, paladio, rodio, níquel Raney o similares, a modo de catalizador, (2) reducción por medio de sodio metálico, potasio metálico o similares, con amoníaco líquido o alcohol tal como etanol o butanol, (3) reducción por medio de un hidruro metálico, tal como hidruro de aluminio y litio, hidruro de aluminio y sodio, borohidruro de sodio o similares, (4) reducción por medio de un metal, tal como cinc, hierro o similares, con un ácido, tal como un ácido orgánico (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, etc.), un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.) o similares (5) reacción por medio de un ácido de Lewis, tal como cloruro de aluminio, bromuro de aluminio, cloruro de cinc, yoduro de magnesio, cloruro férrico, tricloruro de boro, tribromuro de boro o similares, (6) reacción por medio de un ácido, tal como un ácido hidrohalegenado (por ejemplo, fluoruro de hidrógeno, ácido bromhídrico concentrado, bromuro de hidrógeno-ácido acético, cloruro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, etc.), ácido sul-

fúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido perclórico, ácido bórico o similares, o una solución de dicho ácido, tal como una solución acuosa, una solución alcohólica o similar, (7) reacción por medio de un ácido orgánico, tal como ácido trifluoracético, ácido acético, ácido oxálico, ácido paratoluenosulfónico, ácido fórmico o similares. o una solución acuosa de dicho ácido orgánico (8) reacción por medio de una base inorgánica, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido bórico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, amoníaco acuoso, hidrato de hidrazina o similares, o una base orgánica, tal como clorhidrato de piridina, hidróxido de tetrametilamonio, yoduro de colidinalitio, o similares, (9) reacción por medio de un agente oxidante, tal como ácido nítrico concentrado, anhídrido crómico, permanganato potásico, ozono, peróxido de benzoflora o similares (10) reacción por medio de una sustancia química, tal como tiourea, mercaptida, acetato de plomo o similares, (11) reacción por medio de un disolvente, tal como agua, metanol, etanol o similares, (12) tratamiento físico, tal como reducción electrolítica, oxidación electrolítica, irradiación con rayos ultravioleta o similares (13) reacción enzimática etc. Aunque la temperatura de reacción ventajosa varía con los procedimientos de reacción entonces empleados, ordinariamente cae dentro del margen de aproximadamente

-40°C a aproximadamente 150°C. Esta reacción se efectúa, ordinariamente, a la presión atmosférica pero, si se desea, puede realizarse a presión reducida o elevada.

5 La reacción en el procedimiento 3, se puede realizar paso a paso; por ejemplo, cuando el compuesto de partida (V) tiene más de dos grupos protectores, es posible obtener el compuesto (I) eliminando estos grupos protectores paso a paso.

10 En el caso en que la reducción se emplee como reacción para eliminar el grupo protector, un grupo ventajoso como grupo protector en  $-OZ^1$  y/o  $-OZ^2$  del compuesto de partida (V) entre los diversos grupos protectores mencionados en lo que antecede para  $-OZ^1$  y  $-OZ^2$ , es el alqueno inferior, alquino inferior, aralcoholo, fenilo, acilo o similares. En el caso de que se emplee la solvolisis, por ejemplo (5), (6), (7), (8) u (11) descritos anteriormente, un grupo ventajoso como grupo protector en  $-OZ^1$  y/o  $-OZ^2$  entre ellos es el alcoholo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alcoholo inferior sustituido, aralcoholo, acilo, sililo, restos de éster de ácido inorgánico, pirano, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, tiopirano, o similares.

20 En los procedimientos 1 o 2, cuando  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $-(CH_2)_n Y$ , y/o  $-OZ^1$  en el compuesto de partida (II), (III) y/o (IV) son los grupos que pueden ser reducidos mediante la reac

25

ción de reducción de la presente invención, estos grupos pueden ser reducidos, también, obteniéndose de este modo los compuestos correspondientes en los cuales han sido reducidos los restos anteriormente mencionados. Para describir algunos de tales casos, si  $R^1$  ó  $R^3$  en el compuesto de partida es un grupo insaturado, se obtiene el compuesto producto con el grupo saturado correspondiente; si  $R^1$  en el compuesto de partida es acilo derivado de ácido carboxílico, se obtiene el compuesto producto en el que el resto (-CO-) ha sido convertido en (-CH<sub>2</sub>-); si el resto -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Y del compuesto de partida es un grupo nitro, se obtiene el compuesto producto en el que el grupo nitro ha sido convertido en un grupo amino; si el resto -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Y es formilo, se obtiene el compuesto producto con un grupo hidroximetilo en la posición correspondiente; y si -OZ<sup>1</sup> en el compuesto de partida es un grupo benciloxi, se obtiene el compuesto producto con un grupo hidroxilo en la posición correspondiente.

En el procedimiento 3, cuando  $R^1$  y/o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Y contiene los grupos modificables mediante la reacción que conduce a la eliminación de los grupos protectores, hay casos en los que se obtiene un compuesto en el que los grupos anteriormente mencionados han sido modificados. Por ejemplo, cuando se adopta un método de reducción para la reacción que conduce a la eliminación de los gru-

pos protectores, pueden tener lugar las mismas modificaciones que se han mencionado en relación con los procedimientos 1 y 2. Si se emplea un procedimiento hidrolítico, hay casos en los que se obtiene un compuesto producto, en el que los restos anteriormente mencionados  $R^1$  y/o  $-(CH_2)_nY$  han sido hidrolizados.

Por lo tanto, como será evidente a partir de los casos ilustrativos anteriores, los símbolos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $-(CH_2)_nY$ ,  $-OZ^1$ , etc., tal como se utilizan en común para los compuestos de partida y para los compuestos productos en relación con los procedimientos 1 a 3, significa que éstos representan los grupos que caen dentro de las categorías respectivas definidas, y no se pretende significar que cada uno de estos grupos permanezcan inalterados antes y después de la reacción.

El compuesto (I) considerado de esta invención, puede aislarse fácilmente de las mezclas de reacción respectivas, mediante procedimientos de separación y de purificación, que son en sí convencionales, tales como concentración, filtración, cromatografía en columna, recristalización, etc.

El compuesto (I) puede presentarse en diversos estereoisómeros, tales como isómeros geométricos e isómeros ópticos, debido a la presencia de algunos átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, se obtiene, general-

mente, en forma de mezclas de tales isómeros.

Si se desea, se puede obtener un isómero geométrico  
opcional (por ejemplo, un trans-isómero, un cis-isómero),  
mediante procedimientos adecuados, tales como (1), reduc  
5 ción con el uso del compuesto de partida (II), en el que  
X es  $\text{>CH-OH}$ , que tiene la misma configuración que la  
del compuesto considerado (I), (2) reducción estereoespe  
cífica (por ejemplo, el compuesto (I) de transisómero se  
obtiene mediante la reducción del compuesto de partida  
10 (II), en el que X es  $\text{>C=O}$ , utilizando borohidruro de so  
dio), (3) aislamiento del isómero opcional desde una mez  
cla de isómeros, utilizando procedimientos adecuadamente  
seleccionados entre los procedimientos anteriormente men  
cionados de separación y purificación, tales como recris  
15 talización, cromatografía en columna, etc.

Si se desea, la mezcla racémica puede ser resuelta  
por procedimientos convencionales, por ejemplo, haciendo  
que ésta forme una sal con un ácido o base ópticamente  
activos o, alternativamente, mediante adsorción física  
20 sobre una resina adsorbente porosa. Ha de entenderse que  
todas las formas isómeras individuales, así como la mez  
cla de las mismas, se incluyen dentro del alcance de la  
presente invención.

El compuesto considerado (I) de esta invención pue  
25 de ser también aislado después de que haya sido convertido

en sales, especialmente en sales fisiológicamente aceptables, tales como sales de adición de ácido de la manera convencional; por ejemplo, una sal de ácido inorgánico (tal como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, etc.), una  
5 sal de ácido orgánico (tal como maleato, fumarato, tartrato, toluensulfonato, naftalensulfonato, metanosulfonato, etc.).

Los productos considerados de esta invención, así obtenidos, es decir el compuesto de la fórmula (I) y sus  
10 sales fisiológicamente aceptables, poseen excelentes actividades farmacológicas, tales como la actividad de estimular o bloquear a los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, actividad vasodilatadora de la coronaria, actividad analgésica, actividad hipotensora, actividad depresora del sistema nervioso central, actividad antidepresiva, etc. Es  
15 especialmente notable la actividad de estimular a los receptores beta<sub>2</sub> adrenérgicos, tal como la actividad broncodilatadora. Debido a estas útiles propiedades del compuesto (I) y de sus sales, son valiosos en la terapia y  
20 profilaxis de enfermedades tales como asma, arritmia, angina de pecho, jaqueca, hipertensión, neuralgias, etc., de los mamíferos.

En la utilización farmacéutica de cualquiera de los compuestos considerados y de sus sales, de esta invención,  
25 estos pueden administrarse a los mamíferos, incluyendo los

seres humanos, tal como están o en mezcla con un excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables, por vía oral o por otras vías, en formas de dosis tales como polvos, gránulos, tabletas, cápsulas, inyecciones, inhalaciones, etc.

5 Se pueden preparar composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos (I) o de sus sales, mediante técnicas convencionales para la preparación de polvos, gránulos, tabletas, cápsulas, inyecciones, inhalaciones y similares. La elección de excipientes se puede determinar dependiendo de la vía de administración, de las propiedades físicas y químicas del compuesto (1) y de sus sales, etc. Si se desea, se pueden emplear estabilizadores, tales como bisulfito de sodio, ácido ascórbico.

10 Aunque la dosis apropiada depende de la enfermedad y síntomas particulares que haya que tratar, de la vía de administración y de otras condiciones, los niveles de dosis ventajosos para la terapia del asma en los seres humanos adultos, están dentro del margen de aproximadamente 1 a 100 mg diarios por vía oral, de aproximadamente 0,01 a 1 mg diario por vía intravenosa, o de aproximadamente 0,1 a 10 mg por dosis por vía tópica, en formas de dosis tales como productos nebulizados (inhalaciones de aerosol).

La Tabla 1 siguiente muestra el efecto del 1,6-  
-dihidroxi-5-hidroximetil-2-isopropilamino-1,2,3,4-te  
trahidronaftaleno, que es un compuesto típico entre el  
producto considerado de la presente invención, sobre  
5 los atrios y músculos traqueales disecados del cobaya,  
en comparación con el correspondiente efecto del isopro  
terenol, que es un medicamento conocido. El valor indi  
cado está en relación con el valor 100 para el isoprote  
renol.

10

Tabla 1

15

Efecto sobre el músculo traqueal * 1	Efectos sobre los atrios * 2
Aproximadamente 150	Aproximadamente 6

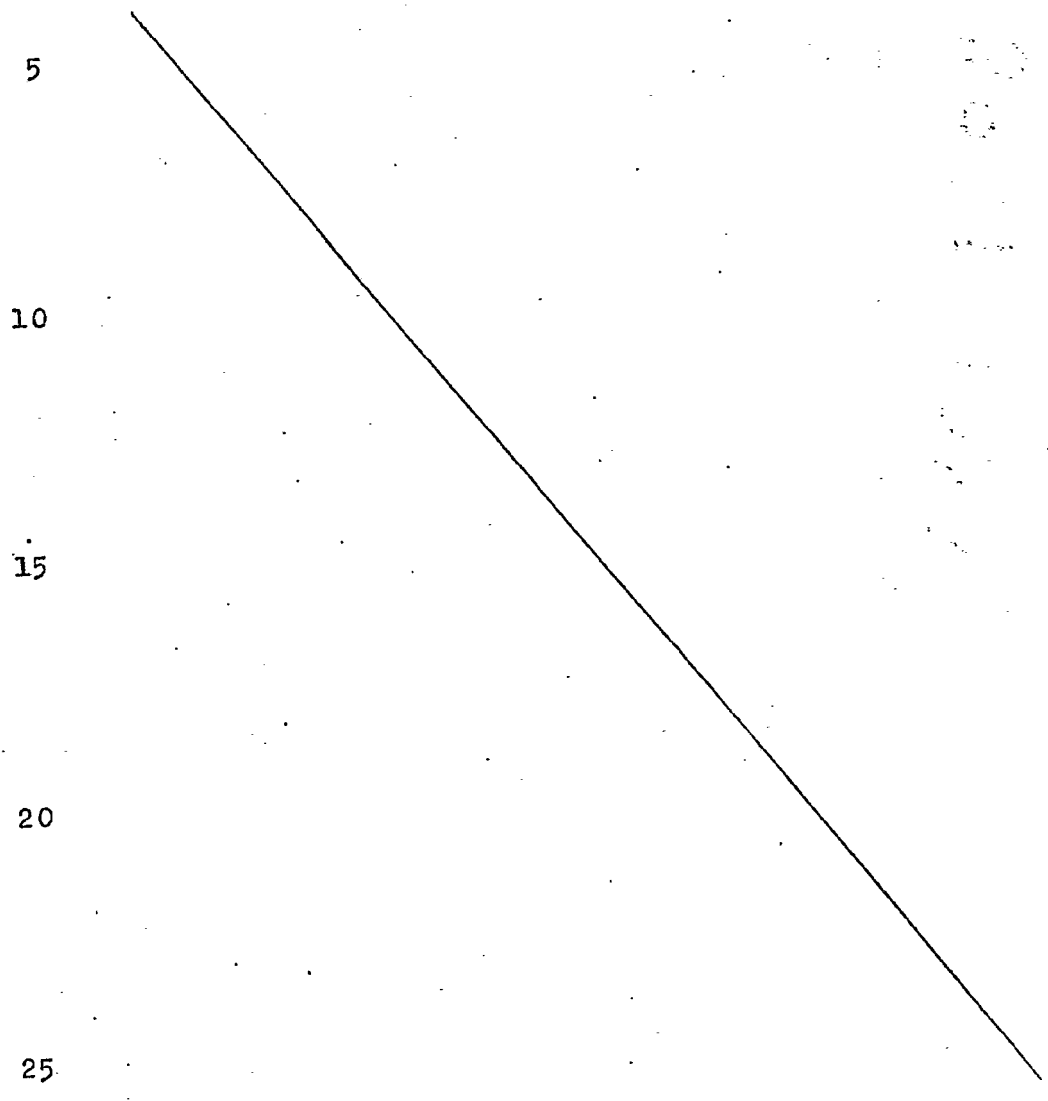
20

\* 1 y 2: Determinados por los métodos de Masao Nishikawa y otros, publicados en la revista Life Sciences volumen 16, páginas 305 a 314.

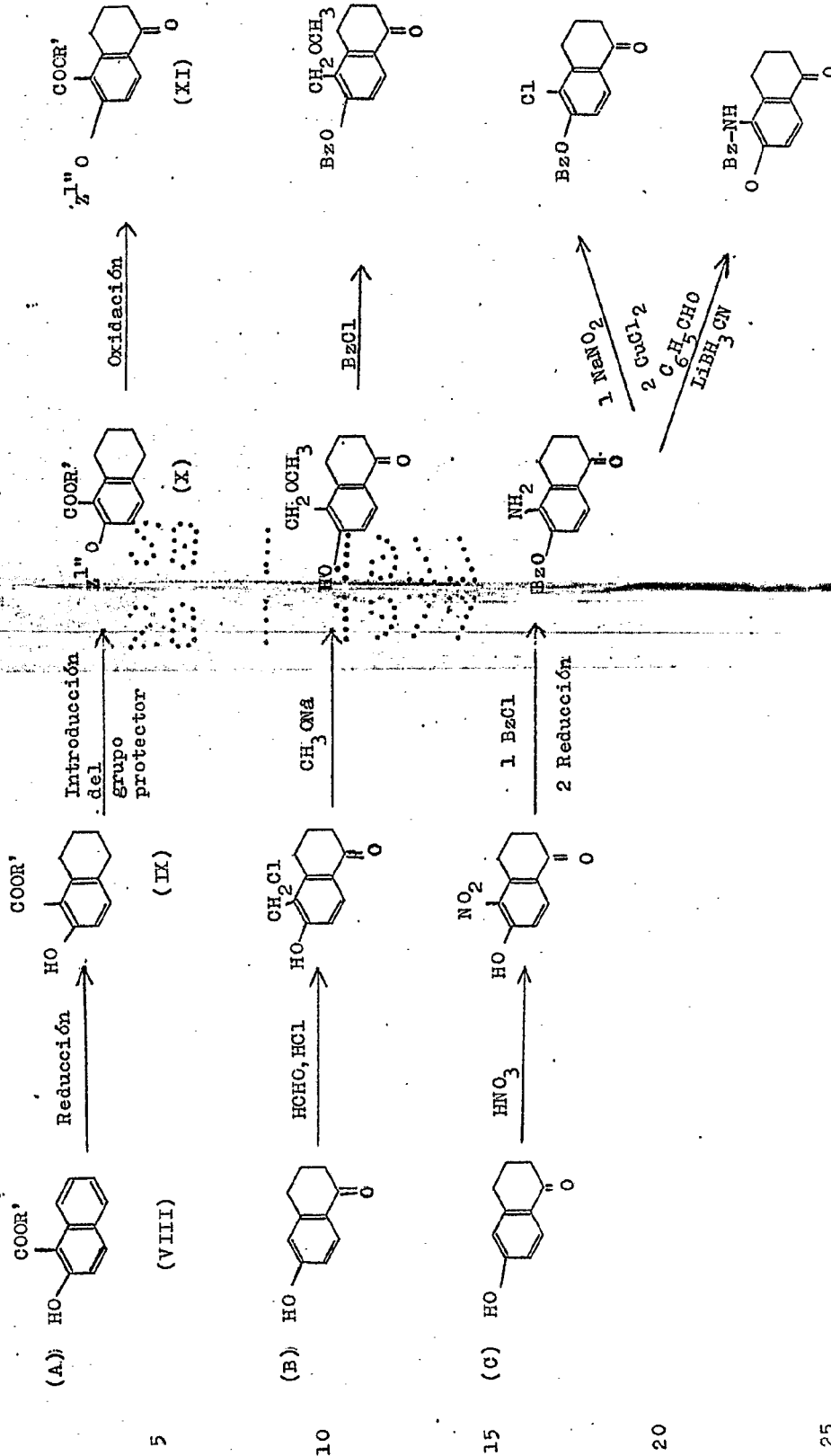
25

El compuesto (I) de la presente invención es también utilizable como compuesto intermedio sintético para la producción de diversos medicamentos.

Los compuestos de partida (II), (III) y (V) se pueden producir, por ejemplo, mediante procedimientos como los que se exponen seguidamente:



POOR  
QUALITY



5

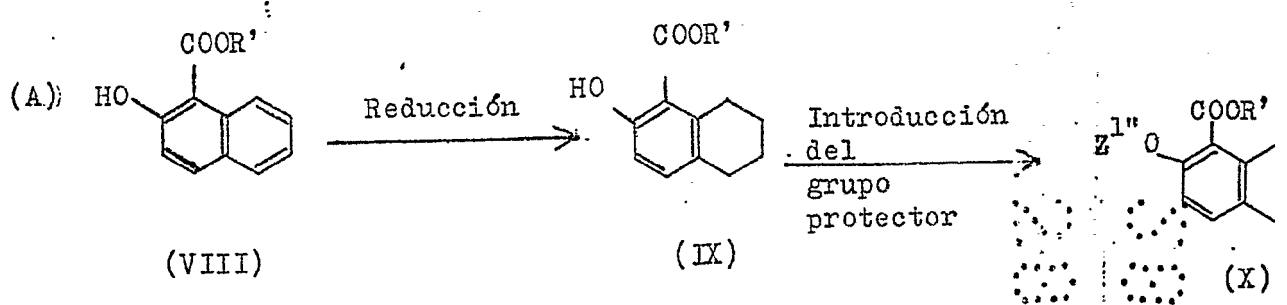
10

15

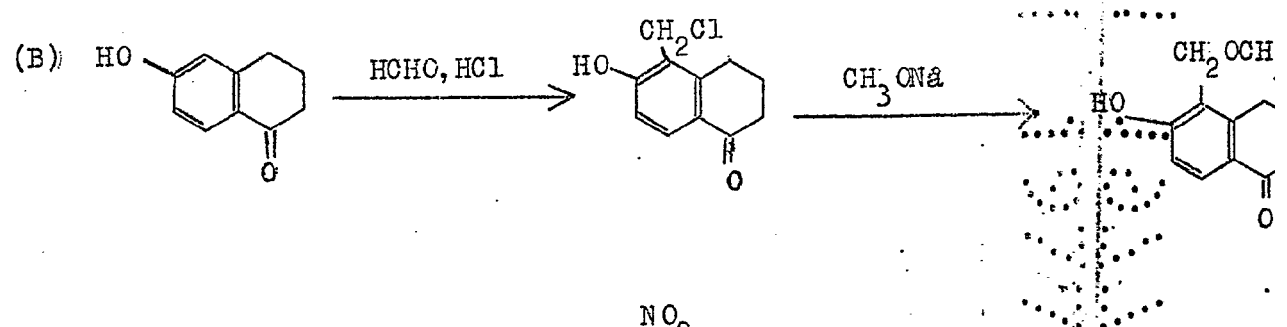
20

25

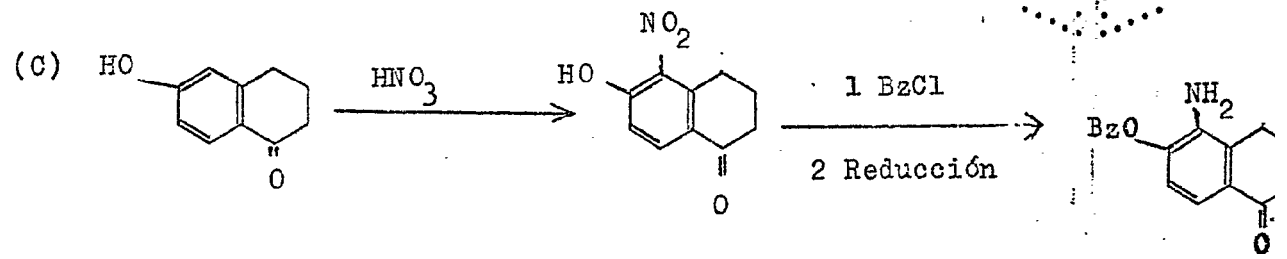
5



10

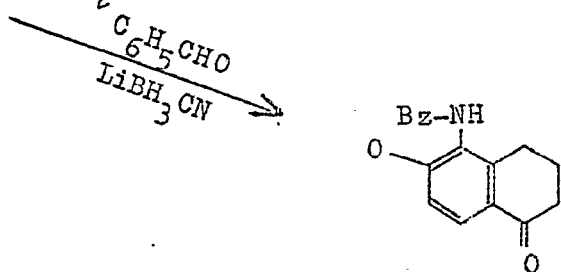
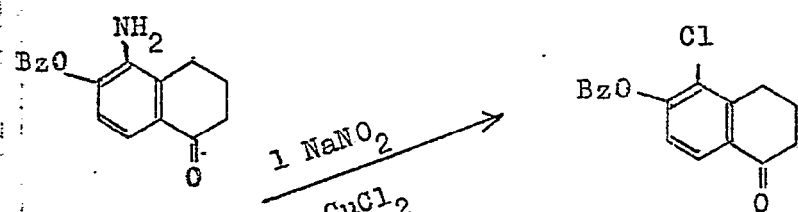
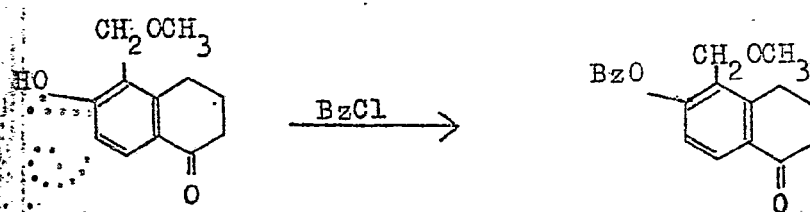
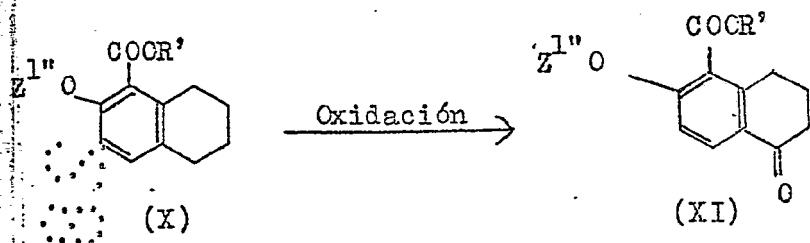


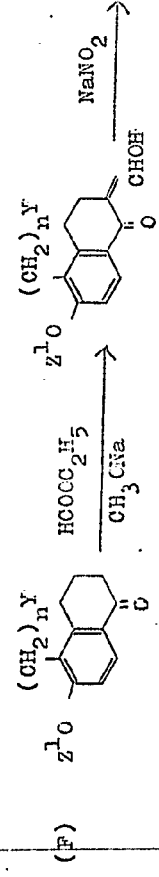
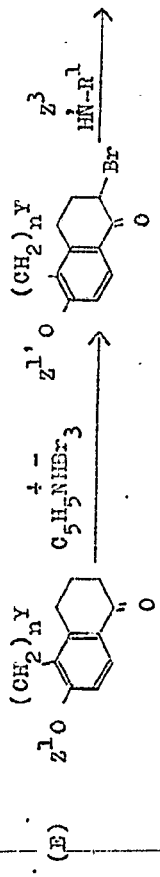
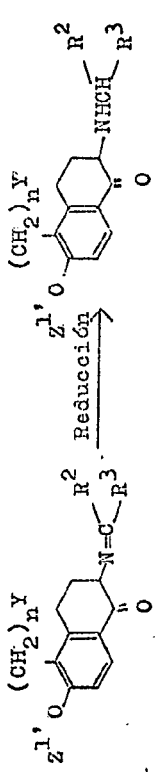
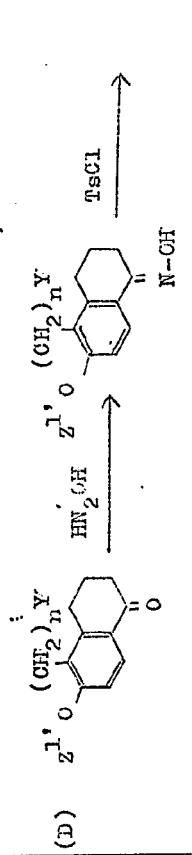
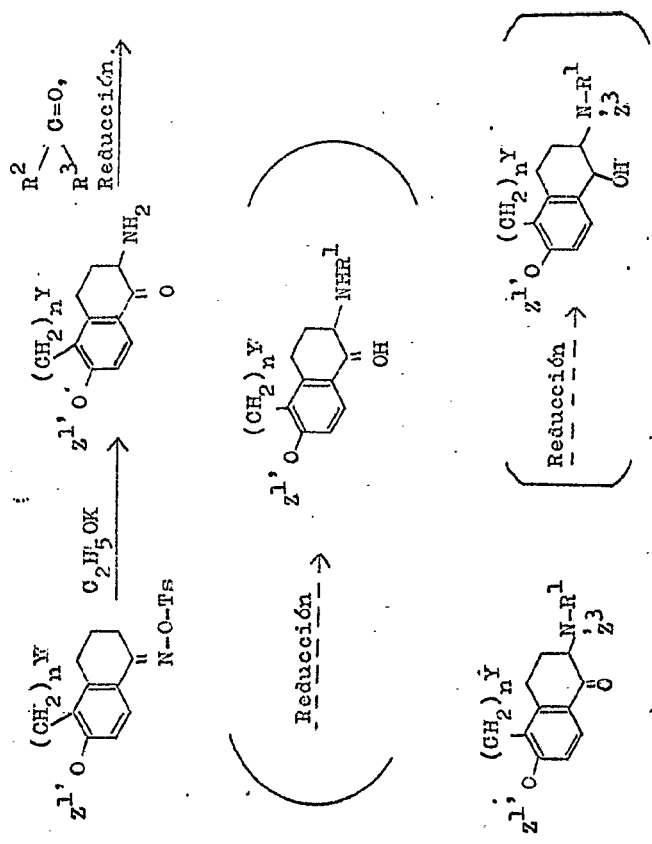
15

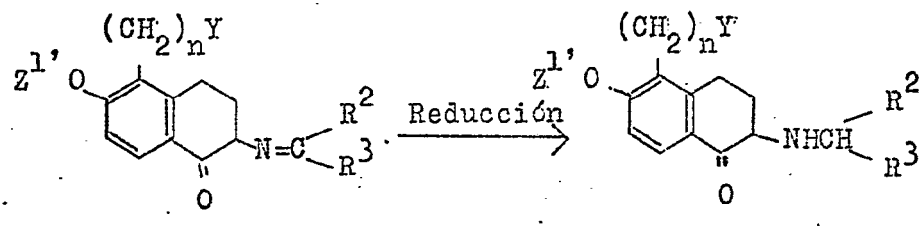
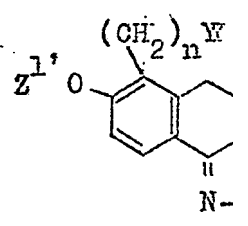
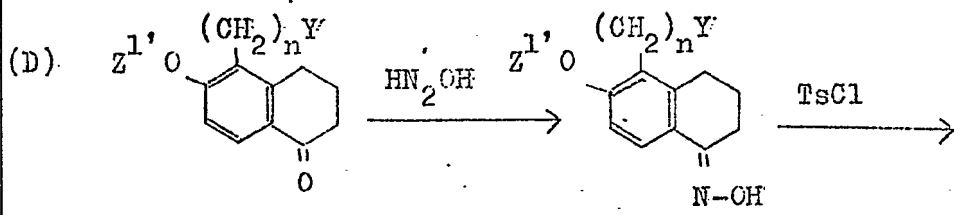


20

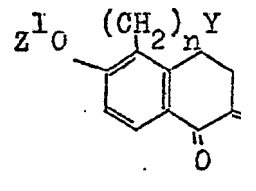
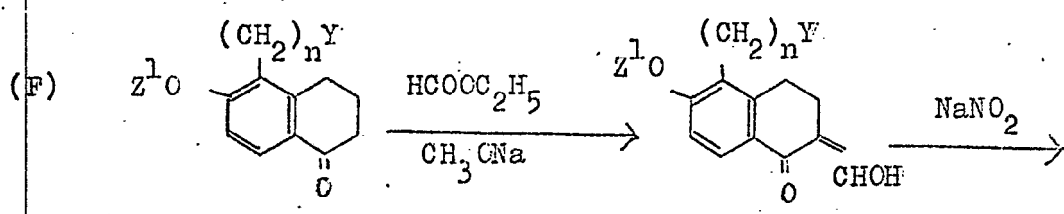
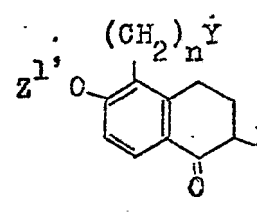
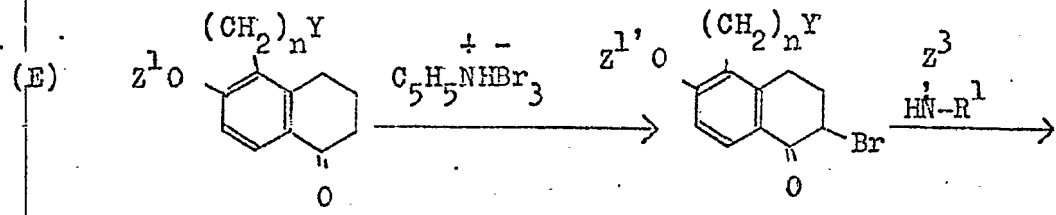
25

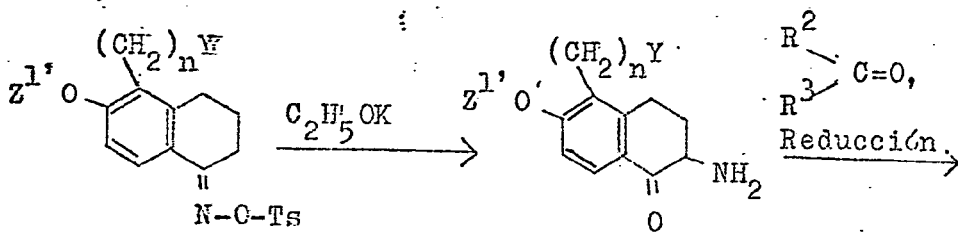






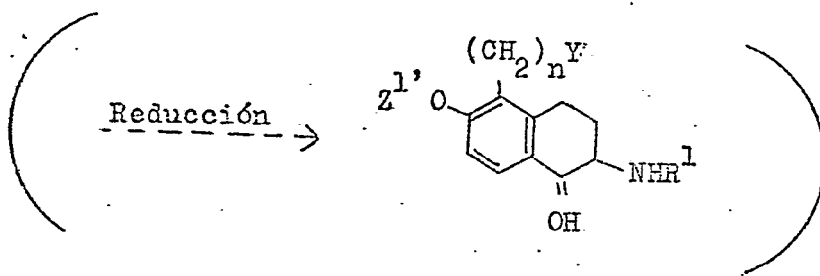
Reducc



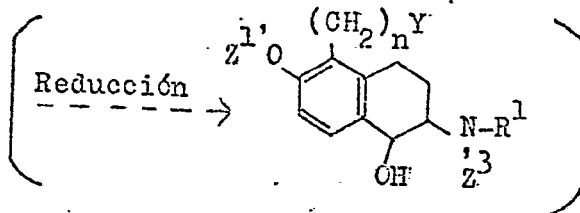
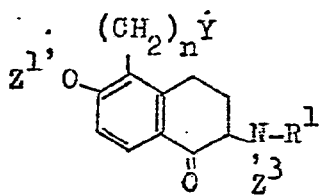


$$\begin{array}{l}
 \text{R}^2 \\
 \diagdown \\
 \text{C=O} \\
 \diagup \\
 \text{R}^3
 \end{array}$$
  
 Reducción

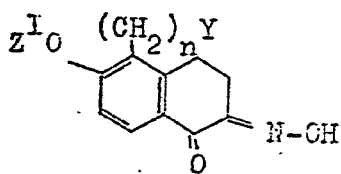
$$\begin{array}{l}
 \text{R}^2 \\
 \diagdown \\
 \text{R}^3
 \end{array}$$

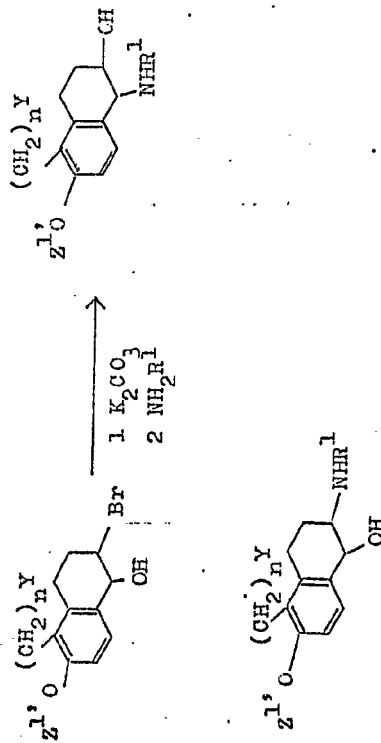
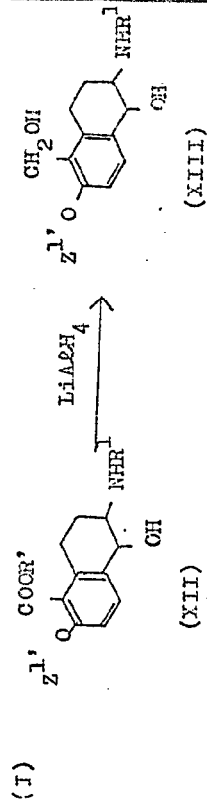
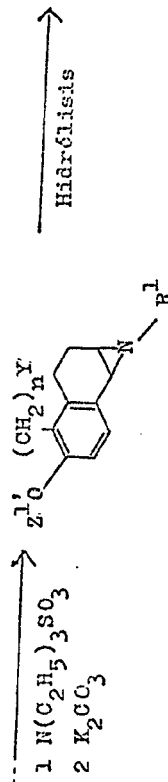
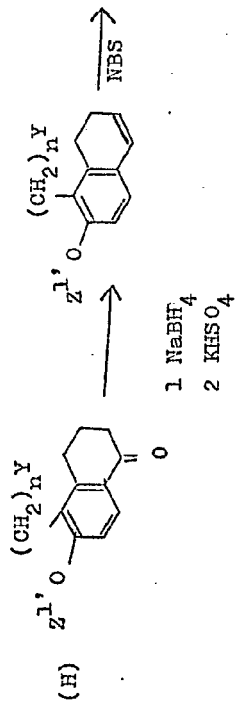
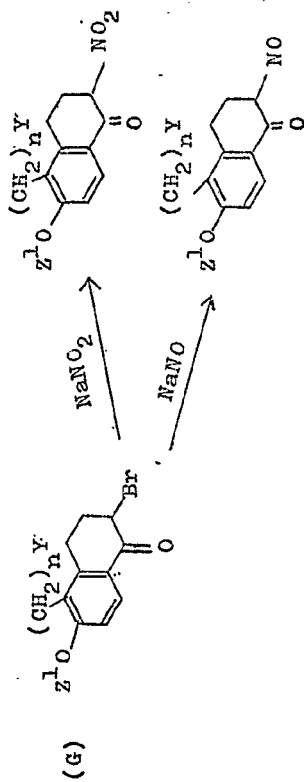


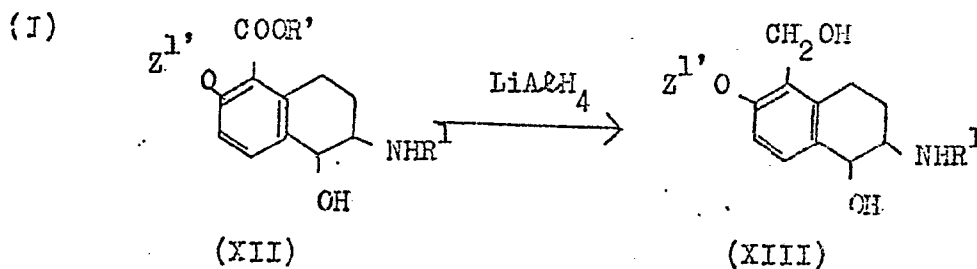
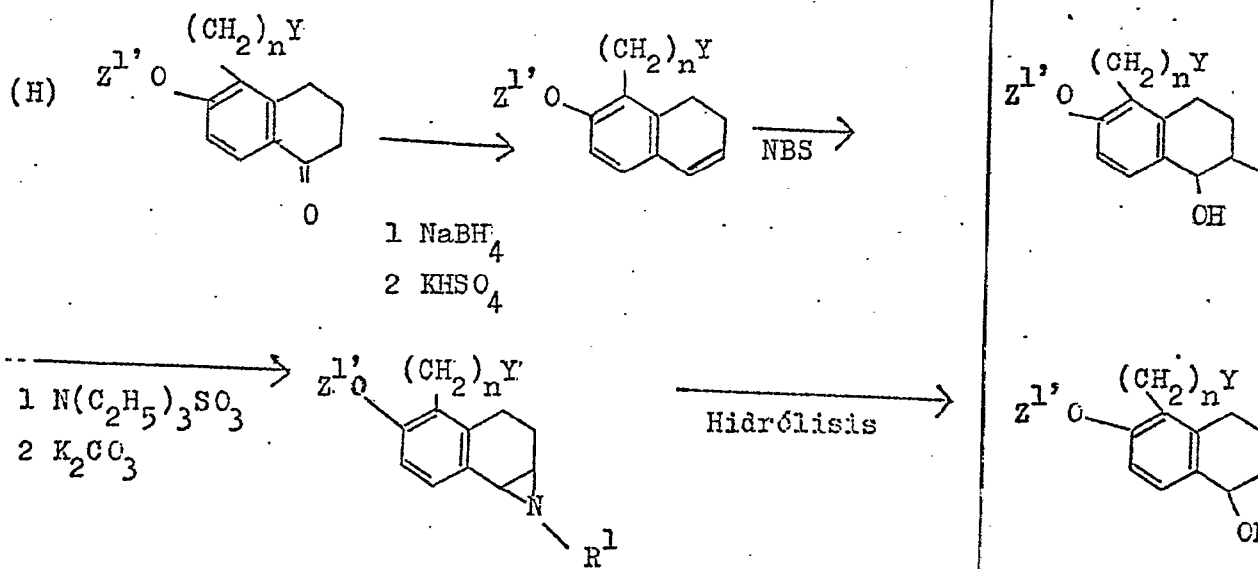
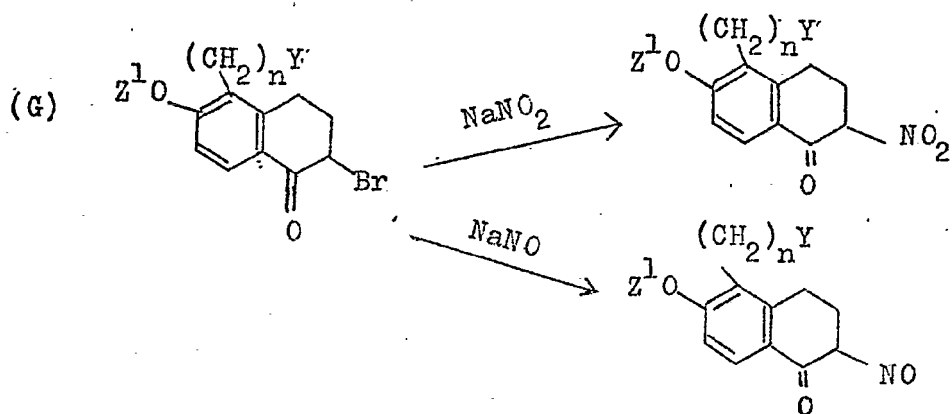
$$\begin{array}{l}
 \text{R}^2 \\
 \diagdown \\
 \text{R}^3
 \end{array}$$

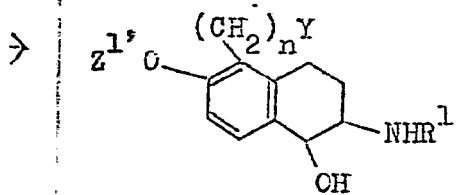
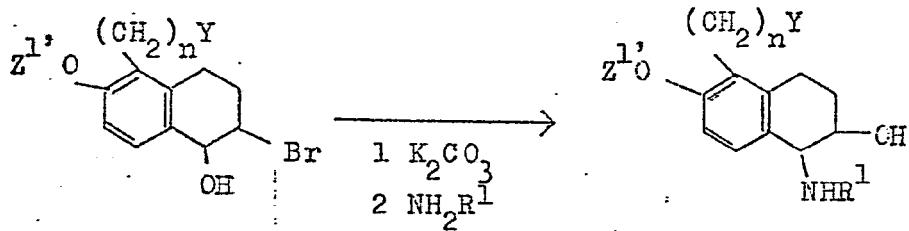


$$\begin{array}{l}
 \text{R}^2 \\
 \diagdown \\
 \text{R}^3
 \end{array}$$









R<sup>1</sup>

En las fórmulas anteriores,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Y_n$ ,  $-OZ^1$ ,  $-OZ^{1'}$ , y  $Z^3$  tienen los mismos significados que se han definido en lo que antecede; Bz es bencilo; Ts es tosi-  
lo; NBS es N-bromosuccinimida;  $-OZ^{1''}$  es un hidroxilo  
5 protegido; y  $R^1$  es hidrógeno o alcoholo inferior.

Entre los procedimientos anteriormente menciona-  
dos, el compuesto de la fórmula (XI) es especialmente  
ventajoso como intermedio para la producción industrial  
del compuesto objeto de la fórmula (I), en la que Y es  
10 un hidroxilo no protegido, n es 1 y  $-OZ^1$  es un hidroxilo  
no protegido, es decir compuestos (I') 2-(substitui-  
do)-amino-1,6-dihidroxil-5-hidroximetil-1,2,3,4-tetrahi-  
dronaftaleno. Por lo tanto, la presente invención pro-  
porciona, también, el intermedio industrialmente venta-  
15 joso (XI) para producir dicho compuesto (I'). Una ex-  
plicación más detallada para el procedimiento (A) para  
producir el compuesto (XI) es la siguiente:

Con referencia a las fórmulas (VIII) a (XI), el al-  
coholo inferior correspondiente a  $R'$  es, ventajosamente,  
20 un alcoholo inferior de cadena recta o ramificada de  
hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-  
propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y  
ter-butilo.

Con referencia a las fórmulas (X) y (XI), el grupo  
25 protector del hidroxilo protegido designado por  $-OZ^{1''}$

está ilustrado por los grupos protectores mencionados en lo que antecede en relación con el hidroxilo  $-OZ^1$  o Y.

En el procedimiento (A), un compuesto de la fórmula (VIII) es reducido primeramente a un compuesto de la fórmula (IX). Esta reducción puede efectuarse, en la práctica mediante, por ejemplo, reducción catalítica. La reducción catalítica puede ser conducida ventajosamente en agua, un disolvente orgánico no reducible (por ejemplo, metanol, etanol, éter etílico, dioxano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, ácido fórmico, ácido acético, etc.), o una mezcla de tales disolventes y en presencia de un catalizador metálico, tal como paladio, platino, níquel Raney, rodio o similares, ordinariamente a una temperatura comprendida en el margen de entre la temperatura ambiente y aproximadamente  $100^{\circ}C$ , y a una presión comprendida en el margen entre aproximadamente 1 y 200 atmósferas, ventajosamente entre aproximadamente 50 y 150 atmósferas, en una corriente de hidrógeno. Aunque el tiempo de reacción depende de la presión y del tipo de catalizador empleados, el tiempo en que una cantidad estequiométrica, por ejemplo de aproximadamente 2 equivalentes molares, de hidrógeno ha sido absorbido y la reacción no sigue transcurriendo, puede ser tomado convenientemente como el punto final de la reacción.

Mediante la introducción de un grupo protector en el

hidroxilo del compuesto (IX) así obtenido, se puede producir un compuesto de la fórmula (X). La introducción de un grupo protector en el grupo hidroxilo del compuesto (IX) en esta etapa de reacción, puede efectuarse por un procedimiento en sí conocido para la introducción de cada uno de los diversos grupos protectores anteriormente mencionados. Por ejemplo, el bencilo puede ser introducido, por lo tanto, permitiendo que el cloruro de bencilo actúe sobre el compuesto (IX) en presencia de una base, por ejemplo carbonato potásico o carbonato sódico, utilizando, por ejemplo, dimetilformamida como disolvente, a una temperatura en el margen de aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 100°C. El acilo derivado del ácido carboxílico se puede introducir permitiendo que el correspondiente anhídrido de ácido o halogenuro de ácido, por ejemplo, actúe sobre el compuesto (IX) en un disolvente tal como piridina o trietilamina, a una temperatura de reacción comprendida entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C.

El compuesto (XI) se puede producir por oxidación del compuesto (X) así obtenido. En este caso, el compuesto (X) puede ser aislado y purificado desde la mezcla de reacción de la etapa de reacción precedente o, alternativamente, la mezcla de reacción como tal, puede ser sometida a la reacción de oxidación. La oxidación en esta etapa puede ser efectuada por cualquier procedimiento en

sí conocido, solamente si éste es capaz de oxidar al compuesto (X) para dar el compuesto (XI). Por lo tanto, se puede mencionar a título de ejemplo, la oxidación por medio de un agente oxidante. Para esta finalidad, puede  
5 demostrar ser ventajosa la oxidación con ácido crómico, ácido permangánico, dióxido de manganeso, dióxido de selenio o similares.

Como agentes oxidantes para la oxidación con ácido crómico, se pueden mencionar el anhídrido crómico, ácido  
10 crómico, dicromatos, (por ejemplo, dicromato potásico, dicromato sódico, dicromato amónico, etc.), cromatos (por ejemplo, cromato potásico, cromato sódico, cromato amónico, etc.), cloruros de ácido crómico (por ejemplo, cloruro de cromilo, etc.) etc. Como agentes oxidantes  
15 para la oxidación con ácido permangánico, se pueden mencionar, por ejemplo, tales agentes oxidantes como permanganatos (por ejemplo, permanganato potásico, permanganato sódico, permanganato bórico, permanganato cálcico, permanganato magnésico, etc.). La reacción de oxidación con tal agente oxidante se realiza, comúnmente,  
20 en un disolvente inerte adecuado, tal como acetona, benceno, piridina, dioxano, acetato de etilo, ácido acético, ácido sulfúrico o agua, o una mezcla de tales disolventes. Aunque la temperatura de reacción depende del  
25 tipo de agente oxidante y de disolvente, entre otras co

sas, generalmente se selecciona ésta en el margen de aproximadamente  $-10^{\circ}\text{C}$  hasta aproximadamente  $150^{\circ}\text{C}$ . El tiempo requerido para completar la reacción varía, también, con el agente oxidante, con la temperatura de reacción y con el disolvente empleado, entre otros factores. Si es necesario, se puede vigilar el avance de la reacción mediante cromatografía en capa delgada (CCD). El compuesto (XI) así producido, se puede aislar fácilmente desde la mezcla de reacción, mediante un procedimiento convencional de recuperación-purificación, tal como por extracción, concentración, filtración, recristalización, destilación, cromatografía en columna, etc., en la forma libre en la que R' es alcohol inferior, o en la forma libre, o como sal, en la que R' es hidrógeno. La sal anteriormente mencionada puede ser la sal de un metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio, litio, etc.), un metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio, magnesio, etc.), aluminio u otro metal, de amonio o de una amina orgánica (por ejemplo, metilamina, etilamina, dimetilamina, dietilamina, trimetilamina, trietilamina, etc.). Debe entenderse que cuando el compuesto (XI) es utilizado como intermedio, este puede ser la mezcla de reacción o un producto crudo.

Cuando este compuesto (XI) se emplea como intermedio para producir el compuesto (I') anteriormente mencionado, el compuesto (XI) se convierte en el compuesto (XII) mos

trado en el procedimiento (I) mediante, por ejemplo, un procedimiento apropiado de entre los procedimientos (D) a (H), o una combinación adecuada de las reacciones implicadas en estos procedimientos. Por ejemplo, el compuesto (XII) puede ser obtenido con un buen rendimiento, sometiendo el compuesto (XI) al procedimiento (D) o al procedimiento (H). El compuesto (XII) así obtenido, se somete al procedimiento (I) para obtener el compuesto (XIII), que se somete al procedimiento 3, es decir a la reacción para la eliminación del grupo protector, con lo que se obtiene el compuesto (I') con un buen rendimiento.

Volviendo ahora a los compuestos de partida (II), (III) y (V), estos compuestos con diversos substituyentes para  $-(CH_2)_n Y$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $-OZ^1$ ,  $-OZ^{1'}$ ,  $-OZ^2$ ,  $Z^3$  y  $R^1$ , pueden ser fácilmente convertidos en los compuestos de partida con los substituyentes deseados, por ejemplo, sometiendo el compuesto obtenido en los procedimientos (B) o (C), o el compuesto obtenido a partir de él en los procedimientos (D), (E), (F) o (G), a una reacción que es en sí conocida.

Los siguientes ejemplos de referencia y ejemplos, son adicionalmente ilustrativos de esta invención. Debe entenderse, desde luego, que el alcance de la invención no está limitado, de ningún modo, por estos ejemplos ni

a estos ejemplos.

En toda la memoria precedente, así como en los ejemplos de referencia y ejemplos siguientes, "g", "mg", "l", "ml", "N" y "°C", se refieren, respectivamente, a "gramo(s)", "miligramo(s)", "litro(s)", "mililitro(s)", "Normal(es)" y "grado(s) centígrado(s)", y "RMN" significa "resonancia magnética nuclear".

Ejemplo de referencia 1.

A una mezcla de 20 g de 6-hidroxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona y 110 ml de ácido clorhídrico concentrado, se añaden 4,6 g de paraformaldehído y se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 20 horas. A la mezcla de reacción se añaden 200 ml de agua y el precipitado resultante se recupera por filtración, se lava con agua y con benceno, y se seca. El procedimiento descrito proporciona 5-clorometil-6-hidroxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona. Rendimiento: 21 g; punto de fusión: 172-174°C. (descomposición).

Análisis elemental : para  $C_{11}H_{11}O_2Cl$

Calculado : C, 62,71; H, 5,26

Encontrado: C, 62,66; H, 5,13

Ejemplo de referencia 2.

En 300 ml de metanol se disuelven 21 g de 5-cloro-metil-6-hidroxi-1(2H)-naftalenona, seguidos por la adición de 17 ml de trietilamina. La mezcla se pone a re-

flujo durante 3 horas, al cabo de cuyo tiempo se concentra bajo presión reducida. Al residuo se añaden agua, acetato de etilo y 5 ml de ácido acético, y la mezcla se somete a extracción con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se reúnen, se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Seguidamente, se elimina el disolvente por destilación bajo presión reducida. El residuo se recristaliza seguidamente, desde una mezcla de benceno y n-hexano. El procedimiento proporciona 6-hidroxi-5-metoximetil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, en forma de prismas incoloros. Rendimiento 19 g; punto de fusión: 142-143°C.

Análisis elemental : para  $C_{12}H_{14}O_3$   
Calculado : C, 69,88; H, 6,84  
Encontrado: C, 69,87; H, 6,82

Ejemplo de referencia 3.

A 300 ml de dimetilformamida se añaden 52 g de 5-hidroxi-6-metoximetil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, 32 g de cloruro de bencilo y 35 g de carbonato potásico anhidro, y la mezcla se agita a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se vierte en un litro de agua y se separa la capa aceitosa liberada. A esta capa se añaden 300 ml de acetato de etilo y, después de lavar con agua, se seca la solución sobre sulfato sódico anhidro. Seguidamente, se separa el disolvente por destilación

bajo presión reducida y el residuo se recristaliza en hexano. El procedimiento proporciona 6-benciloxi-5-metoximetil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, en forma de agujas incoloras. Rendimiento: 58 g; punto de fusión 55 a 56°C.

Análisis elemental : para  $C_{19}H_{20}O_3$   
Calculado : C, 77,00; H, 6,80  
Encontrado: C, 76,75; H, 6,83

Ejemplo de referencia 4.

10 En 200 ml de ácido acético glacial se disuelven 58 g de 6-benciloxi-5-metoximetil-3,4-dihidro-1(2H)-naftaleno na, seguidos por la adición de 34 ml de una solución acuosa de ácido bromhídrico al 47%. La mezcla se deja en reposo a 40-50°C, durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se disuelve en 500 ml de benceno. La solución se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separa, seguidamente, por destilación bajo presión reducida y el residuo se recristaliza en ciclohexano. El procedimiento proporciona 6-benciloxi-5-bromometil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, en forma de agujas incoloras. Rendimiento 44 g; punto de fusión: 103-104°C.

20 Análisis elemental para  $C_{18}H_{17}O_2Br$   
Calculado : C, 62,62; H, 4,96  
25 Encontrado: C, 62,23; H, 4,54

Ejemplo de referencia 5.

A 400 ml de sulfóxido de dimetilo se añaden 80 g de bicarbonato sódico y, agitando y calentando a 100°C en una corriente de nitrógeno molecular, se añaden 44 g  
5 de 6-benciloxi-5-bromometil-3,4-dihidro-1(2H)-naftaleno  
na. La mezcla se agita durante 20 minutos. La mezcla de reacción se vierte en agua con hielo y se extrae con benceno. La capa de benceno se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro.

10 Seguidamente, se separa el disolvente por destilación bajo presión reducida y el residuo se recristaliza en metanol. El procedimiento proporciona 23 g de 6-benciloxi-5-formil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, en forma de agujas incoloras, que funden a 97-98°C.

15 Análisis elemental: para  $C_{18}H_{16}O_3$   
Calculado : C, 76,57; H, 6,43  
Encontrado: C, 76,53; H, 6,28

Ejemplo de referencia 6.

En 50 ml de benceno se disuelven 2,0 g de 6-bencilo  
20 xi-5-formil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, seguidos por la adición de 5 ml de etilenglicol y 20 mg de ácido para-toluensulfónico. La mezcla se pone a reflujo durante 2 horas, expulsándose continuamente el agua como subpro  
ducto. La mezcla de reacción se lava con una solución  
25 acuosa de bicarbonato sódico y se seca sobre sulfato só

dico anhidro. El disolvente se separa, seguidamente, por destilación bajo presión reducida y el residuo se recristaliza en mezcla de éter y n-hexano. El procedimiento proporciona 2,0 g de 6-benciloxi-5-formil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona-etilen-acetal en forma de prismas incoloros, que funden a 88-89°C.

Análisis elemental para  $C_{20}H_{20}O_4$   
Calculado : C, 74,05; H, 6,22  
Encontrado: C, 74,12; H, 6,46

10 Ejemplo de referencia 7.

En 20 ml de metanol se disuelven 1,3 g de metóxido sódico y, enfriando con hielo, se añade, gota a gota, una solución de 1,4 g de clorhidrato de hidroxilamina en 20 ml de metanol. La mezcla se agita durante 30 minutos, y, después de este tiempo, se añade, gota a gota, una solución de 5,2 g de 6-benciloxi-5-formil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona-etilen-acetal en 20 ml de metanol. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 20 horas y, seguidamente, se vierte en 300 ml de ácido clorhídrico diluido, después de lo cual se agita durante 2 horas. El precipitado resultante se recupera por filtración, se lava con agua, se seca y se recristaliza en mezcla de benceno y n-hexano. El procedimiento proporciona 3,1 g de 6-benciloxi-5-formil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona-1-oxima, en forma de agujas incoloras que

funden a 176-177°C.

Análisis elemental para  $C_{18}H_{17}O_3N$

Calculado : C, 73,20; H, 5,80; N, 4,74

Encontrado: C, 73,21; H, 5,75; N, 4,75

5 Ejemplo de referencia 8.

En 15 ml de piridina anhidra se disuelven 3,17 g de 6-benciloxi-5-formil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona-1-oxima y, enfriando con hielo, se añaden, gota a gota, 2,1 g de cloruro de bencenosulfonilo. Después de agitar durante 3 horas, se deja en reposo la mezcla de reacción en un frigorífico, durante la noche. Seguidamente, se vierte la mezcla de reacción en 100 ml de agua con hielo y el precipitado resultante se recupera por filtración, se lava con agua, se seca y se recristaliza en benceno-ciclohexano. El procedimiento proporciona 4,2 g de 1-bencenosulfoniloxiimino-6-benciloxi-5-formil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de agujas incoloras que funden a 142-143°C.

Análisis elemental para  $C_{24}H_{21}O_5NS$

20 Calculado : C, 66,19; H, 4,86; N, 3,32

Encontrado: C, 66,51; H, 4,59; N, 3,17

Ejemplo de referencia 9.

Una solución etanólica de etóxido potásico, preparada a partir de 25 ml de etanol anhidro y 900 mg de potasio metálico, se enfría a 5°C con agua con hielo y, mien

tras se hace burbujear por la solución nitrógeno molecular, se añade, gota a gota, una solución de 7,6 g de 1-bencenosulfoniloxiimino-6-benciloxi-5-formil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en 100 ml de benceno anhidro. Después de agitar durante 2 horas, se deja en reposo la mezcla en un frigorífico, durante la noche. La mezcla de reacción se filtra por Celite y se lava con benceno. Al filtrado se añade ácido clorhídrico diluido, después de lo cual se agita durante 30 minutos. Seguidamente, se evapora la mezcla hasta sequedad bajo presión reducida, y el residuo se disuelve en etanol. La solución se trata con carbono activado y se recristaliza en mezcla de etanol-acetato de etilo. El procedimiento anterior proporciona 3,1 g de clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-5-formil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, en forma de agujas incoloras que funden a 180-185°C (con descomposición).

Análisis elemental para:  $C_{18}H_{17}O_3N.HCl$

Calculado : C, 65,16; H, 5,47; N, 4,22

Encontrado: C, 64,95; H, 5,01; N, 4,01

Ejemplo de referencia 10.

En una mezcla de 10 ml de acetona y 15 ml de metanol, se disuelven 1,0 g de clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-5-formil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona e, introduciendo nitrógeno molecular, se enfría la mezcla de reacción a 5-10°C con hielo, y se añaden 500 mg del aduc

to de dioxano (1 mol) a cianoborohidruro de litio  
(LiBH<sub>3</sub>CN.dioxano). La mezcla se agita durante 2 horas.  
A esta mezcla de reacción se añade cloruro de hidrógeno  
etanólico, de tal modo que la mezcla sea ácida, y se se  
5 para el disolvente por destilación bajo presión reduci-  
da. El residuo se disuelve en etanol del 95% y, después  
del tratamiento con carbono activado, se recristaliza  
en mezcla de etanol-acetato de etilo. El procedimiento  
proporciona 620 mg de clorhidrato de 6-benciloxi-5-for-  
10 mil-2-isopropilamino-3,4-dihidro-1-(2H)-naftalenona, en  
forma de cristales blancos que funden a 175-180°C (con  
descomposición).

Análisis elemental para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>N.HCl  
Calculado : C, 67,46; H, 6,47; N, 3,75  
15 Encontrado: C, 67,16; H, 6,31; N, 3,38  
Espectro de masas, m/e : 337 (M<sup>+</sup>-HCl).

Ejemplo de referencia 11.

En 100 ml de etanol se suspenden 7,6 g de 6-benciloxi-  
5-formil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona y 2,4 g de acetato  
20 sódico anhidro y, agitando a la temperatura ambiente, se  
añaden 2,0 g de clorhidrato de hidroxilamina. La mezcla  
se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas y, des-  
pués de este tiempo, se separa el etanol por destilación  
bajo presión reducida. Se añade agua al residuo y el pre-  
25 cipitado resultante se recupera por filtración. El preci

pitado se lava con agua y se cristaliza en etanol. El procedimiento proporciona 5,9 g de 6-benciloxi-5-formil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona-aldoxima, en forma de agujas de color amarillo pálido que funden a 171-173°C.

5 Análisis elemental para  $C_{18}H_{17}O_3N$   
Calculado : C, 73,20; H, 5,80; N, 4,74  
Encontrado: C, 72,75; H, 5,71; N, 4,63

Ejemplo de referencia 12.

10 En 30 ml de piridina se disuelven 5,9 g de 6-benciloxi-5-formil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona-aldoxima, añadiéndose, después, 5,3 g de cloruro de bencenosulfonilo.

15 La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añade agua y los cristales resultantes de 6-benciloxi-5-ciano-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona se recuperan por filtración. Los cristales se lavan con agua y se recristalizan en etanol. El procedimiento proporciona 4,7 g de agujas de color amarillo pálido que funden a 140-141°C.

20 Análisis elemental para  $C_{18}H_{15}O_2N$   
Calculado : C, 77,96; H, 5,45; N, 5,05  
Encontrado: C, 77,92; H, 5,40; N, 4,94

Ejemplo de referencia 13.

25 En 70 ml de ácido acético se disuelven 4,7 g de 6-benciloxi-5-ciano-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona y, agitando a la temperatura ambiente, se añaden 5,4 g de per

bromuro de bromhidrato de piridina ( $C_5H_5N \cdot HBr \cdot Br_2$ ). La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas y, después de este tiempo, se separa el ácido acético por destilación bajo presión reducida. El residuo se  
5 agita bien con agua y ácido acético. Se toma la capa de acetato de etilo, se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separa, seguidamente, por destilación bajo presión reducida y el residuo se cristaliza en mezcla de acetato de etilo y n-hexa  
10 no. El procedimiento proporciona 4,9 g de 6-benciloxi-2-bromo-5-ciano-3,4-dihidro-1-(2H)-naftalenona, en forma de agujas incoloras que funden a 115-116°C.

Análisis elemental para  $C_{18}H_{14}O_2NBr$

Calculado : C, 60,69; H, 3,96; N, 3,93

15 Encontrado: C, 60,90; H, 3,81; N, 3,80

Ejemplo de referencia 14.

En benceno anhidro se disuelven 2,0 g de 6-benciloxi-2-bromo-5-ciano-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona y 2,0 g de N-metilbencilamina y la solución se pone a reflujo en una  
20 corriente de nitrógeno, durante 5 horas. Después de enfriar se añaden, en corrientes de nitrógeno, acetato de etilo y agua, y se agita bien la mezcla. Se toma la capa orgánica, se lava con agua y con cloruro de sodio acuoso, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra  
25 bajo presión reducida. La solución se enfría con hielo

y los cristales amarillos resultantes se recuperan por filtración y se lavan con acetato de etilo. El procedimiento proporciona 1,3 g de 6-benciloxi-2-N-bencil-N-metilamino-5-ciano-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona. La

5. cristalización en acetato de etilo proporciona plaquetas de color pardo claro que funden a 142-143°C.

Análisis elemental: para  $C_{26}H_{24}O_2N_2$

Calculado : C, 78,76; H, 6,10; N, 7,07

Encontrado: C, 78,62; H, 5,94; N, 7,05

- 10 Ejemplo de referencia 15.

En 40 ml de etanol se disuelven 5,0 g de 6-benciloxi-5-formil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, añadiéndose, después, 5,0 g de clorhidrato de hidroxilamina y 6,0 g de acetato sódico anhidro. La mezcla se pone a reflujo du-

- 15 rante 4 horas y, después de este tiempo, se vierte en 200 ml de agua con hielo. El precipitado formado se recupera por filtración, se lava con agua, se seca y se re-

- 20 cristaliza en mezcla de benceno-acetato de etilo. El procedimiento proporciona 5,2 g de 6-benciloxi-5-formil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona-1,5-dioxima, en forma de prismas incoloros que funden a 162-164°C.

Análisis elemental para  $C_{18}H_{18}O_3N_2$

Calculado : C, 69,66; H, 5,85; N, 9,03

- 25 Encontrado: C, 69,53; H, 5,48; N, 8,85

Ejemplo de referencia 16.

En 8 ml de piridina anhidra se disuelven 1,5 g de 6-benciloxi-5-formil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona-1,5-dioxima y, enfriando con hielo, se añaden, gota a gota, 1,9 g de cloruro de bencenosulfonilo. La mezcla se agita y se enfría con hielo durante 2 horas y, seguidamente, se deja en reposo durante la noche en un frigorífico. La mezcla de reacción se vierte en 100 ml de agua con hielo y el precipitado resultante se recupera por filtración y se lava con agua. El residuo se disuelve en 100 ml de benceno y se lava con ácido clorhídrico diluido y, seguidamente, con agua. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro se separa el disolvente por destilación bajo presión reducida y el residuo se recristaliza en benceno. El procedimiento proporciona 1,6 g de 1-bencenosulfoniloxiimino-6-benciloxi-5-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de agujas incoloras que funden a 161-163°C.

Análisis elemental para  $C_{24}H_{20}O_4N_2S$

Calculado : C, 66,65; H, 4,66; N, 6,48

Encontrado: C, 66,53; H, 4,40; N, 6,47

Ejemplo de referencia 17.

De una manera similar a la del ejemplo de referencia 9, 6,5 g de 1-bencenosulfoniloxiimino-6-benciloxi-5-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno se convierten en

4,0 g de clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-5-ciano-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona. La recristalización en mezcla de metanol-acetato de etilo proporciona agujas incoloras que funden a 208-213°C (con descomposición).

- 5 Análisis elemental para  $C_{18}H_{16}O_2N_2 \cdot HCl \cdot H_2O$   
Calculado : C, 62,33; H, 5,52; N, 8,08  
Encontrado: C, 61,98; H, 5,41; N, 7,95  
Espectro de masas, m/e : 292 ( $M^+$  - HCl).

Ejemplo de referencia 18.

- 10 De una manera similar a la del ejemplo de referencia 10, 3,6 g de clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-5-ciano-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona se convierten en 3,0 g de clorhidrato de 6-benciloxi-5-ciano-2-isopropilamino-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, en forma de prismas incoloros que funden a 195-199°C (con descomposición).

- 15 Análisis elemental para  $C_{21}H_{22}O_2N_2 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$   
Calculado : C, 66,39; H, 6,37; N, 7,37  
Encontrado: C, 66,34; H, 6,24; N, 7,35

Ejemplo de referencia 19.

- 20 En una mezcla de 10 ml de etanol y 4 ml de agua, se disuelven 200 mg de clorhidrato de trans-5-aminometil-6-benciloxi-1-hidroxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidro naftaleno, después de lo cual se añaden 50 mg de cianuro potásico. La mezcla se pone a reflujo durante 3 horas.
- 25 La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida

y el residuo se alcaliniza con solución de cloruro sódico acuosa, saturada, y con solución acuosa de bicarbonato sódico. La mezcla se extrae, seguidamente, con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se reúnen, se lavan con solución de cloruro sódico, acuosa, saturada, y se secan sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separa por destilación bajo presión reducida y el residuo se recristaliza en mezcla de etanol y acetato de etilo. El procedimiento proporciona 103 mg de trans-6-benciloxi-1-hidroxi-2-isopropilamino-5-ureidometil-1,2,3,4-tetrahidro naftaleno, en forma de cristales blancos que funden a 202-204°C (con descomposición).

10  
15  
Análisis elemental para  $C_{22}H_{29}O_3N_3$   
Calculado: C, 68,99; H, 7,62; N, 10,96  
Encontrado: C, 68,56; H, 7,95; N, 11,15

Ejemplo de referencia 20.

20  
25  
Junto con 13 g de acetato sódico, 13 g de clorhidrato de hidroxilamina y 70 ml de etanol, se calientan a reflujo durante 4 horas, 60 g de 6-benciloxi-5-metoximetil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona. Después de enfriar se vierte la mezcla de reacción en 200 ml de agua con hielo. El precipitado resultante se recupera por filtración y se recristaliza en etanol. El procedimiento proporciona 6,0 g de 6-benciloxi-5-metoximetil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona-1-oxima, en forma de prismas incoloros que fun-

den a 138-140°C.

Análisis elemental para  $C_{19}H_{21}O_3$

Calculado : C, 73,29; H, 6,80; N, 4,50

Encontrado: C, 72,90; H, 6,61; N, 4,30

5 Ejemplo de referencia 21.

De maneras semejantes a las de los ejemplos de referencia 8 y 9, se convierte 6-benciloxi-5-metoximetil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona-1-oxima en clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-5-metoximetil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona. Prismas incoloros que funden a 180-185°C (con descomposición).

Análisis elemental para  $C_{29}H_{21}O_3N.HCl$

Calculado : C, 65,61; H, 6,38; N, 4,03

Encontrado: C, 65,13; H, 6,01; N, 4,25

15 Ejemplo de referencia 22.

De una manera similar a la del ejemplo de referencia 10, 710 mg de clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-5-metoximetil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona se convierten en 420 mg de clorhidrato de 6-benciloxi-2-isopropilamino-5-metoximetil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona. Prismas incoloros que funden a 175-180°C (con descomposición).

Análisis elemental para  $C_{22}H_{27}O_3N.HCl.2/3H_2O$

Calculado : C, 65,74; H, 7,36; N, 3,48

25 Encontrado: C, 65,60; H, 6,93; N, 3,55

Ejemplo de referencia 23.

En 40 ml de ácido clorhídrico 0,2 N se disuelve clorhidrato de 6-benciloxi-2-isopropilamino-5-metoximetil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona y, haciendo burbujear nitrógeno, se calienta la solución a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se trata con carbono activado y se concentra bajo presión reducida y a una temperatura que no exceda de 40°C. El residuo se recrystaliza en mezcla de etanol-éter. El procedimiento proporciona 230 mg de clorhidrato de 6-hidroxi-5-hidroximetil-2-isopropilamino-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona en forma de cristales incoloros que funden a 200-205°C (con descomposición).

Análisis elemental para  $C_{14}H_{19}O_3N.HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$   
15 Calculado : C, 53,68; H, 6,43; N, 4,47  
Encontrado: C, 53,42; H, 6,55; N, 4,76

Ejemplo de referencia 24.

En 60 ml de ácido sulfúrico concentrado se disuelven 15 g de 6-hidroxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona y, a una temperatura comprendida entre -5 y 0°C, se añaden, gota a gota, con agitación vigorosa, 20 ml de mezcla ácida (preparada a partir de 12 ml de ácido sulfúrico concentrado y 8 ml de ácido nítrico concentrado). Una vez que se ha completado la adición gota a gota, se vierte la mezcla en agua helada y el precipitado resultante se

recupera por filtración. Seguidamente, se disuelve este en acetato de etilo, se lava con agua, se seca y se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se lava con benceno. El procedimiento proporciona 8,0 g  
5 de 6-hidroxi-5-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, en forma de prismas incoloros que funden a 196-198°C.

Análisis elemental para  $C_{10}H_9O_4N$

Calculado : C, 57,97; H, 4,38; N, 6,76

Encontrado: C, 58,10; H, 4,26; N, 6,70

10 Ejemplo de referencia 25.

De una manera similar a la del ejemplo de referencia 3, 14 g de 6-hidroxi-5-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona se convierten en 18 g de 6-benciloxi-5-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, en forma de prismas incoloros que funden a 105-107°C.  
15

Análisis elemental para  $C_{17}H_{15}O_4N$ .

Calculado : C, 68,67; H, 5,08; N, 4,71

Encontrado: C, 68,60; H, 4,96; N, 4,45

Ejemplo de referencia 26.

20 A una solución de 18 g de 6-benciloxi-5-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona en 240 ml de etanol, se añaden 2 g de níquel Raney y, bajo reflujo y con agitación, se añade, gota a gota, una solución de 14 g de hidrato de hidrazina en 30 ml de etanol. Después de la adición  
25 ta a gota, se separa por filtración el níquel Raney y

el filtrado se concentra bajo presión reducida hasta aproximadamente la mitad de su volumen inicial. El concentrado se deja en reposo en un frigorífico. El procedimiento proporciona 14 g de 5-amino-6-benciloxi-3,4-dihidro-1(2H)-  
5 -naftalenona, en forma de agujas incoloras que funden a 124-126°C.

Análisis elemental para  $C_{17}H_{17}O_2N$

Calculado : C, 76,38; H, 6,41; N, 5,24

Encontrado: C, 76,07; H, 6,34; N, 4,98

10 Ejemplo de referencia 27.

A. una solución de 13 g de 5-amino-6-benciloxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona en 100 ml de piridina, se añaden 6 g de cloruro de metanosulfonilo en gotitas.

15 La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas y, después de este tiempo, se añade ésta sobre agua con hielo. Los cristales resultantes se recuperan por filtración, se lavan con agua, se secan y se recristalizan en etanol. El procedimiento proporciona 15 g de 6-benciloxi-5-metanosulfonilamino-3,4-dihidro-1-(2H)-naftalenona, en forma de agujas incoloras que funden a 184-  
20 185°C.

Análisis elemental para  $C_{18}H_{19}O_4NS$

Calculado : C, 62,60; H, 5,55; N, 4,06

25 Encontrado: C, 62,57; H, 5,54; N, 3,89

Ejemplo de referencia 28.

De una manera sustancialmente similar a la del ejemplo de referencia 3, se convierten 36 g de 6-benciloxi-5-metanosulfonilamino-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona en  
5 37 g de 6-benciloxi-5-(N-bencil-N-metanosulfonilamino)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona. Prismas de color amarillo pálido que funden a 206-208°C.

Análisis elemental para  $C_{25}H_{25}O_4NS$

Calculado : C, 68,95; H, 5,79; N, 3,22

10 Encontrado: C, 68,65; H, 5,71; N, 2,80

Ejemplo de referencia 29.

De maneras semejantes a las de los ejemplos 20 y 21, se convierte 6-benciloxi-5-(N-bencil-N-metanosulfonilamino)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona en clorhidrato de 2-  
15 -amino-6-benciloxi-5-(N-bencil-N-metanosulfonilamino)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona. Agujas incoloras que funden a 193-195°C.

Análisis elemental para  $C_{25}H_{26}O_4N_2S.HCl$ .

Calculado : C, 61,66; H, 5,59; N, 5,75

20 Encontrado: C, 61,78; H, 5,57; N, 5,60

Ejemplo de referencia 30.

De maneras semejantes a las de los ejemplos de referencia 20 y 21, se convierte 6-benciloxi-5-nitro-3,4-  
25 -dihidro-1(2H)-naftalenona en clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-5-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona. Escá

mas incoloras que funden a 220-222°C.

Análisis elemental para  $C_{17}H_{16}O_4N_2 \cdot HCl$

Calculado : C, 58,54; H, 4,91; N, 8,03

Encontrado: C, 58,60; H, 5,16; N, 7,64

5 Ejemplo de referencia 31.

A una solución de 7,0 g de clorhidrato de 2-amino-  
-6-benciloxi-5-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona se  
añaden 6,1 g de benzaldehído y 1,5 g de cianoborohidru  
ro de sodio. La mezcla se agita a la temperatura ambien  
10 te durante 5 horas y los cristales resultantes se recu-  
peran por filtración, se lavan con agua y se secan. El  
procedimiento proporciona 5,4 g de 2-bencilamino-6-benci  
loxi-5-nitro-1(2H)-naftalenona en forma de prismas de co  
lor amarillento pálido. Los cristales se disuelven en  
15 ácido clorhídrico alcohólico y los cristales formados  
por adición de éter etílico, se recupera por filtración.  
El procedimiento proporciona el clorhidrato del compues-  
to anteriormente mencionado en forma de prismas de color  
amarillento pálido que funden a 173-176°C.

20 Análisis elemental para  $C_{24}H_{22}O_4N_2 \cdot HCl$

Calculado : C, 65,67; H, 5,28; N, 6,38

Encontrado: C, 65,62; H, 5,18; N, 6,30

Ejemplo de referencia 32.

25 En una mezcla de 3 ml de ácido fórmico y 5 ml de  
anhídrido acético, se disuelven 1,0 g de cis-5-amino-2-

5  
10  
15  
-(N-bencil-N-metilamino)-6-benciloxi-1-hidroxi-1,2,3,4-  
-tetrahidronaftaleno y la solución se deja en reposo du  
rante la noche a la temperatura ambiente. La mezcla de  
reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo  
se disuelve en 50 ml de metanol. Después de añadir 2 ml  
de agua y 2 g de carbonato sódico, se agita la solución  
durante una hora. La mezcla de reacción se concentra ba  
jo presión reducida y el residuo se extrae con acetato  
de etilo. Después de secar se purifica fraccionadamente  
el extracto mediante cromatografía en columna sobre gel  
de sílice, efectuándose la elución con una mezcla disol  
vente de acetona y benceno (1:1). El procedimiento pro  
porciona 0,4 g de cis-2-(N-bencil-N-metil-amino)-6-ben  
ciloxi-5-N-formilamino-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronafta  
leno.

Análisis elemental para  $C_{26}H_{28}O_3N_2$ .

Calculado : C, 74,97; H, 6,78; N, 6,73

Encontrado: C, 74,46; H, 6,56; N, 6,69

Ejemplo de referencia 33.

20  
25  
De una manera similar a la del ejemplo de referencia  
32, se convierten 1,0 g de trans-5-amino-2-(N-bencil-N-  
-metilamino)-6-benciloxi-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaf  
taleno en 0,3 g de trans-2-(N-bencil-N-metilamino)-6-ben  
ciloxi-5-N-formilamino-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronafta  
leno.

Espectro de absorción infrarroja:  $1690\text{ cm}^{-1}$  (carbonilo).

Ejemplo de referencia 34.

A una solución de 0,5 g de cis-5-amino-2-(N-bencil-N-metilamino)-6-benciloxi-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro naftaleno en 5 ml de metanol, se añaden 1 ml de ácido acético, agitándose vigorosamente después. A esta solución se añaden 3 ml de una solución acuosa de 0,5 g de cianato potásico, y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y, después de la adición de agua, se alcaliniza el residuo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. El precipitado oleoso resultante se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua, se seca y se concentra bajo presión reducida. El procedimiento proporciona 0,5 g de cis-2-(N-bencil-N-metilamino)-6-benciloxi-1-hidroxi-5-ureido-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

Espectro de absorción infrarroja:  $1685\text{ cm}^{-1}$  (carbonilo).

Ejemplo de referencia 35.

De una manera similar a la del ejemplo de referencia 34, se convierten 0,5 g de trans-5-amino-2-(N-bencil-N-metilamino)-6-benciloxi-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en 0,5 g de trans-2-(N-bencil-N-metilamino)-6-benciloxi-1-hidroxi-5-ureido-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

Espectro de absorción infrarroja :  $1690 \text{ cm}^{-1}$  (carbonilo).

Ejemplo de referencia 36.

De una manera similar a la del ejemplo de referencia 10, se obtiene clorhidrato de 6-benciloxi-2-isopropilamino-5-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona a partir de clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-5-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona y acetona. Prismas de color verde amarillento que funden a  $225-227^{\circ}\text{C}$ .

Análisis elemental para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$ .

10 Calculado : C, 61,45; H, 5,93; N, 7,17

Encontrado: C, 61,08; H, 5,77; N, 7,08

Ejemplo de referencia 37.

De una manera similar a la del ejemplo de referencia 34, se convierten 0,6 g de 5-amino-6-benciloxi-1-hidroxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en 0,5 g de 6-benciloxi-1-hidroxi-2-isopropilamino-5-ureido-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

Espectro de absorción infrarroja:  $1685 \text{ cm}^{-1}$  (carbonilo).

Ejemplo de referencia 38.

20 Una solución de 13,5 g de 5-amino-6-benciloxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona en una mezcla de 100 ml de dimetilformamida y 22 ml de ácido clorhídrico concentrado se enfría a  $0^{\circ}\text{C}$ , y se le añaden, gota a gota, con agitación constante, 10 ml de una solución acuosa de 3,5 g  
25 de nitrito sódico. Durante esta operación se mantiene la

temperatura de reacción a 5°C o menos. El diazo-compuesto formado se añade, gota a gota, a una mezcla de 7,0 g de cloruro cuproso y 22 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después de que se ha completado la adición gota a gota, se mantiene la mezcla de reacción a temperatura durante una hora y, después de la adición de agua, se extrae el precipitado con acetato de etilo. El extracto se lava con agua y se seca. Seguidamente, se separa el acetato de etilo por destilación bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluido con benceno). El procedimiento proporciona 4,0 g de 6-benciloxi-5-cloro-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, en forma de escamas incoloras que funden a 99-100°C.

15 Análisis elemental para  $C_{17}H_{15}O_2Cl$   
Calculado : C, 71,20; H, 5,27  
Encontrado: C, 71,33; H, 4,83

Ejemplo de referencia 39.

De maneras semejantes a las de los ejemplos de referencia 20 y 21, se convierte 6-benciloxi-5-cloro-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona en clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-5-cloro-3,4-dihidro-1-(2H)-naftalenona. Agu-  
20 jas incoloras que funden a 251-253°C.

Análisis elemental para  $C_{17}H_{16}O_2NCl.HCl$ .  
25 Calculado: C, 60,36; H, 5,07; N, 4,14

Encontrado: C, 59,98; H, 4,94; N, 4,36

Ejemplo de referencia 40.

5 A una solución de 7,0 g de 6-benciloxi-5-metanosul-  
fonilamino-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona en 90 ml de dio-  
xano, se añaden 18,9 g de metóxido sódico y la mezcla se  
agita a 0°C durante 30 minutos. A esta solución se añ-  
den 4,7 g de formiato de etilo, gota a gota, y la reac-  
ción se lleva a cabo a una temperatura entre 0 y 5°C du-  
rante 4 horas. Después de la adición de agua, se acidi-  
10 fica la mezcla de reacción con ácido acético y el preci-  
pitado oleoso resultante se extrae con benceno. El ex-  
tracto se lava con agua y se seca. El benceno se sepa-  
ra por destilación bajo presión reducida y el residuo se  
recristaliza en éter etílico. El procedimiento propor-  
15 ciona 8,2 g de 6-benciloxi-2-formil-5-metanosulfonilami-  
no-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, en forma de prismas  
incoloros que funden a 135-138°C.

Análisis elemental para  $C_{19}H_{19}O_5NS$ .

Calculado : C, 61,12; H, 5,13; N, 3,75

20 Encontrado: C, 61,31; H, 5,12; N, 3,70

Ejemplo de referencia 41.

En una mezcla de 65 ml de diclorometano, 310 ml de  
ácido acético y 15,5 ml de agua, se disuelven 8,2 g de  
6-benciloxi-2-formil-5-metanosulfonilamino-3,4-dihidro-  
25 -1(2H)-naftalenona y, enfriando con hielo, se añaden,

gota a gota, 41 ml de una solución de 2,7 g de nitrito  
sódico en agua. Después de que se ha completado la adic  
ción gota a gota, se agita la mezcla durante 2 horas.  
Después de la adición de agua, se extrae la mezcla de  
5 reacción con diclorometano. El extracto se lava con  
agua y se seca. Seguidamente, se separa el diclorometan  
no por destilación y el residuo se recristaliza en ace  
tato de etilo. El procedimiento proporciona 3,0 g de  
6-benciloxi-5-metanosulfonilamino-2-oximino-3,4-dihidro-  
10 -1(2H)-naftalenona, en forma de prismas amarillos que  
funden a 225-227°C.

Análisis elemental para  $C_{18}H_{18}O_5N_2S$

Calculado : C, 57,75; H, 4,85; N, 7,48

Encontrado: C, 57,70; H, 4,73; N, 6,82

15 Ejemplo de referencia 42.

A una solución de 0,2 g de 6-benciloxi-2-bromo-5-  
-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona en 2 ml de dimetil  
formamida, se añaden 90 mg de floroglucina, y 75 mg de  
nitrito sódico, y la mezcla se agita a la temperatura  
20 ambiente durante 2 horas. Después de la adición de agua,  
se extrae la mezcla de reacción con acetato de etilo y  
el extracto se lava con agua, se seca y se concentra ba  
jo presión reducida. El residuo se recristaliza en una  
mezcla de etanol y éter de petróleo. El procedimiento  
25 proporciona 0,17 g de 6-benciloxi-2,5-dinitro-3,4-dihidro-

-1(2H)-naftalenona en forma de agujas de color amarillo pálido que funden a 97-98°C.

Análisis elemental para  $C_{17}H_{14}O_6N_2$

Calculado : C, 59,64; H, 4,12; N, 8,18

5. Encontrado: C, 59,35; H, 3,71; N, 7,71

Ejemplo de referencia 43.

En 20 ml de etanol se disuelven 1,0 g de clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-5-metoximetil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, añadiéndose después 10 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se calienta a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se recristaliza en mezcla de metanol y acetato de etilo. El procedimiento proporciona 930 mg de clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-5-clorometil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona en forma de prismas incoloros que funden a 175-179°C (con descomposición).

15. Análisis elemental para  $C_{18}H_{18}ClNO_2.HCl$ .

Calculado : C, 61,37; H, 5,44; N, 3,98

Encontrado: C, 61,53; H, 5,01; N, 3,54

20. Ejemplo de referencia 44.

Junto con 20 ml de ácido acético glacial, 1 ml de anhídrido acético y 500 mg de acetato sódico, se ponen a reflujo durante 3 horas 900 mg de clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-5-clorometil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona. La mezcla de reacción se concentra bajo presión

25

si3n reducida y, despu3s de la adici3n de acetato de etilo y agua, se extrae el concentrado con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se reunen, se lavan con agua, y se secan sobre sulfato s3dico anhidro. El disolvente se separa por destilaci3n bajo presi3n reducida y el residuo se recristaliza en acetato de etilo. El procedimiento proporciona 350 mg de 2-acetilamino-5-acetoximetil-6-benciloxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, en forma de agujas incoloras que funden a 192-194°C.

10 An3lisis elemental para  $C_{22}H_{23}NO_5$   
Calculado : C, 69,27; H, 6,08; N, 3,67  
Encontrado: C, 69,23; H, 5,98; N, 3,63

Ejemplo de referencia 45.

15 Junto con 200 ml de anhidrido ac3tico, 200 ml de 3cido ac3tico glacial y 15 g de acetato s3dico, se calientan a reflujo durante 2 horas, 30 g de 5-clorometil-6-hidroxi-3,4-dihidro-1-(2H)-naftalenona. Despu3s de enfriar, se separa por filtraci3n la mezcla de reacci3n y el filtrado se concentra bajo presi3n reducida. El residuo se  
20 disuelve en 200 ml de benceno, se lava con agua y se seca sobre sulfato s3dico anhidro. El disolvente se separa por destilaci3n bajo presi3n reducida y el residuo se destila bajo presi3n reducida. La fracci3n que hierve a 193-195°C (1 mm Hg) se recupera. El procedimiento anterior  
25 proporciona 30 g de 6-acetoxi-5-acetoximetil-3,4-

-dihidro-1(2H)-naftalenona en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental para  $C_{15}H_{16}O_5$

Calculado : C, 65,21; H, 5,84

Encontrado: C, 65,32; H, 5,54

5 Ejemplo de referencia 46

A una solución etanólica de etóxido sódico, preparada a partir de 6,0 g de sodio metálico y 300 ml de etanol anhidro, se añade una solución de 15 g de 6-acetoxi-5-acetoximetil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona en 20 ml de etanol, gota a gota, a 50-60°C y bajo agitación. La mezcla se agita a 40-50°C y, seguidamente, a 50-60°C, se añaden, gota a gota, 45 g de sulfato de dimetilo, después de lo cual se agita a la misma temperatura durante 2 horas. Después de enfriar, se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida y el residuo se disuelve en acetato de etilo, se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separa por destilación y el residuo se recristaliza en ciclohexano. El procedimiento proporciona 8,0 g de 5-etoximetil-6-metoxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, en forma de agujas incoloras que funden a 85-86°C.

Análisis elemental para  $C_{13}H_{16}O_3$

Calculado : C, 71,77; H, 7,74

25 Encontrado: C, 71,72; H, 7,92

Ejemplo de referencia 47.

De maneras semejantes a las de los ejemplos de referencia 20 y 21, se convierte 5-etoximetil-6-metoxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona en clorhidrato de 2-amino-5-

5

-etoximetil-6-metoxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona.

Prismas incoloros que funden a 190-198°C (con descomposición).

Análisis elemental para  $C_{14}H_{19}NO_3 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Calculado : C, 57,04; H, 7,18; N, 4,75

10 Encontrado: C, 56,72; H, 6,97; N, 4,69

Ejemplo de referencia 48.

A 100 ml de etanol se añaden 10 g de 5-cloro-metil-6-hidroxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona y 5,4 g de metanosulfonato sódico, y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. Seguidamente, se concentra la mezcla de reacción y el residuo se disuelve en cloroformo y se lava con agua. La capa de cloroformo se seca de la manera convencional, y el cloroformo se separa por destilación. El procedimiento proporciona 5-metanosulfonilmetil-6-

15

20

Análisis elemental para  $C_{12}H_{14}O_4S$

Calculado : C, 56,68; H, 5,55

25

Encontrado: C, 56,90; H, 5,59

Ejemplo de referencia 49.

De una manera similar a la del ejemplo de referencia 3, se convierte 5-metanosulfonilmetil-6-hidroxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona en 5-metanosulfonilmetil-6-benciloxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona. Punto de fusión: 159,0-160,5°C.

Análisis elemental para  $C_{19}H_{20}O_4S$

Calculado : C, 66,26; H, 5,85

Encontrado: C, 65,94; H, 5,72

10 Ejemplo de referencia 50.

De maneras semejantes a las de los ejemplos de referencia 40 y 41, se convierte 5-metanosulfonilmetil-6-benciloxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona en 2-isonitroso-5-metanosulfonilmetil-6-benciloxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona.

Punto de fusión: 170-180°C. (con descomposición).

Análisis elemental para  $C_{19}H_{19}O_5NS$

Calculado : C, 61,11; H, 5,13; N, 3,75

Encontrado: C, 61,38; H, 5,28; N, 3,61

20 Ejemplo de referencia 51.

En una mezcla de 40 ml de etanol y 20 ml de tetrahidrofurano se disuelven 1,3 g de 6-benciloxi-2-(N-bencil-N-metilamino)-5-ciano-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona y, a la temperatura ambiente, se añaden 0,25 g de borohidruro de sodio. La mezcla se agita durante 4 horas y, des-

pués de este tiempo, se separa el disolvente por destilación bajo presión reducida. Al residuo se añade benceno y agua y, después de agitar bien, se toma la capa de benceno, se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separa seguidamente por destilación y el residuo se somete a cromatografía en columna sobre gel de sílice. Después de eluir con cloroformo, emergen 0,32 g de trans-6-benciloxi-2-N-bencil-N-metilamino-5-ciano-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y 0,15 g de cis-6-benciloxi-2-(N-bencil-N-metilamino)-5-ciano-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. El compuesto trans se recristaliza en mezcla de acetato de etilo y n-hexano para obtener prismas incoloros que funden a 140-141°C. Este producto se trata con ácido clorhídrico etanólico y se recristaliza en etanol. Este procedimiento proporciona agujas incoloras del clorhidrato correspondiente, que funden a 234-236°C (con descomposición). El compuesto cis se recristaliza en mezcla de acetato de etilo y n-hexano para obtener plaquetas incoloras que funden a 141-142°C. Este producto, cuando se trata de la misma manera que el compuesto trans, proporciona el clorhidrato correspondiente en forma de prismas incoloros que funden a 245-247°C (con descomposición).

Análisis elemental:

25

Compuesto trans:  $C_{26}H_{26}O_2N_2$   
 Calculado : C, 78,36; H, 6,58; N, 7,03  
 Encontrado: C, 78,23; H, 6,42; N, 6,97  
 Clorhidrato trans;  $C_{26}H_{26}O_2N_2 \cdot HCl$   
 5 Calculado : C, 71,79; H, 6,26; N, 6,44  
 Encontrado: C, 71,76; H, 6,15; N, 6,43  
 Compuesto cis:  $C_{26}H_{26}O_2N_2$   
 Calculado : C, 78,36; H, 6,58; N, 7,03  
 Encontrado: C, 78,09; H, 6,38; N, 7,29  
 10 Clorhidrato cis;  $C_{26}H_{26}O_2N_2 \cdot HCl$   
 Calculado : C, 71,79; H, 6,26; N, 6,44  
 Encontrado: C, 71,78; H, 6,26; N, 6,63

Ejemplo de referencia 52.

De maneras semejantes a las de los ejemplos de refe  
 15 rencia 13, 14 y 51, se convierte 6-benciloxi-5-nitro-  
 -3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona en clorhidrato de trans-  
 -2-(N-bencil-N-metilamino)-6-benciloxi-1-hidroxi-5-nitro-  
 -1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, que funde a 251-253°C y  
 clorhidrato de cis-2-(N-bencil-N-metilamino)-6-benciloxi-  
 20 1-hidroxi-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, que funde  
 a 235-236°C.

Ejemplo de referencia 53.

De maneras semejantes a las de los ejemplos de refe  
 rencia 13, 14 y 51, se convierte 6-benciloxi-5-metoxicar  
 25 bonil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona en clorhidrato de

trans- y cis-6-benciloxi-5-metoxicarbonil-2-(N-bencil-  
-N-metilamino)-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.  
Puntos de fusión: compuesto trans, 225-226°C.; compues  
to cis, 245-246°C (con descomposición).

5. Ejemplo de referencia 54.

A 20 ml de tetrahidrofurano se añaden 120 mg de  
hidruro de aluminio y litio y, haciendo burbujear nitró  
geno, se añade, gota a gota, una solución de 500 mg de  
trans-6-benciloxi-5-ciano-1-hidroxi-2-isopropilamino-  
10 -1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en 10 ml de tetrahidrofura  
no anhidro. La mezcla se pone a reflujo durante 2 ho-  
ras y al cabo de este tiempo, se descompone el exceso  
de hidruro de aluminio y litio con acetato de etilo.  
Después de la adición de cloruro sódico acuoso saturado,  
15 se extrae la mezcla de reacción con acetato de etilo.  
Las capas de acetato de etilo se reúnen, se lavan con  
cloruro sódico acuoso saturado y se secan sobre sulfato  
sódico anhidro. El disolvente se separa por destilación  
bajo presión reducida y el residuo se disuelve en aceta  
20 to de etilo y se trata con ácido clorhídrico alcohólico.  
El clorhidrato resultante se recristaliza en mezcla de  
alcohol isopropílico y acetato de etilo. El procedimien  
to proporciona 490 mg de clorhidrato de trans-5-aminome  
til-6-benciloxi-1-hidroxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetra  
25 hidronaftaleno en forma de polvo cristalino blanco.

Ejemplo de referencia 55.

A una solución de 3,0 g de clorhidrato de cis-2-(N-bencil-N-metilamino)-6-benciloxi-1-hidroxi-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en 30 ml de etanol, se añaden  
5 1,0 g de níquel Raney. La mezcla se pone a reflujo bajo agitación. Seguidamente, se añade, gota a gota, una solución de 3,0 g de hidrato de hidrazina en 30 ml de etanol. Después de que se ha completado la adición gota a gota, se continúa la reacción durante 30 minutos más.  
10 El níquel Raney se separa por filtración y el filtrado se concentra bajo presión reducida, después de lo cual se separan cristales. Los cristales se recuperan por filtración, se lavan con una pequeña cantidad de etanol y se secan. El procedimiento proporciona 1,8 g de cis-  
15 -5-amino-2-(N-bencil-N-metilamino)-1-hidroxi-6-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de prismas incoloros que funden a 148-150°C.

Análisis elemental para  $C_{25}H_{28}O_2N_2$

Calculado : C, 77,29; H, 7,27; N, 7,21

20 Encontrado: C, 77,14; H, 7,35; N, 7,26

De una manera similar a la mencionada anteriormente, se reduce clorhidrato de trans-2-(N-bencil-N-metilamino)-6-benciloxi-1-hidroxi-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, para obtener trans-5-amino-2-(N-bencil-N-metilamino)-  
25 -6-benciloxi-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

Prismas incoloros que funden a 124-126°C.

Ejemplo de referencia 56.

De una manera similar a la del ejemplo de referencia 55, se reducen 2,0 g de clorhidrato de 6-benciloxi-1-hidroxi-2-isopropilamino-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno para obtener 0,7 g de 5-amino-6-benciloxi-1-hidroxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de prismas incoloros que funden a 218-220°C.

Análisis elemental para  $C_{20}H_{26}O_2N_2$

10 Calculado : C, 73,56; H, 8,03; N, 8,58

Encontrado: C, 73,28; H, 8,00; N, 8,78

Ejemplo de referencia 57.

En 30 ml de etanol se disuelven 2,96 g de 6-benciloxi-5-metoxicarbonil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona y, agitando a la temperatura ambiente, se añaden 400 mg de borohidruro de sodio. La mezcla se agita durante 3 horas y, después de este tiempo, se concentra bajo presión reducida. Después de la adición de agua y acetato de etilo, se lava la capa de acetato de etilo con agua y se seca. El disolvente se separa seguidamente por destilación, para recuperar 2,8 g de 6-benciloxi-1-hidroxi-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Este producto se disuelve en 50 ml de benceno, después de lo cual se añaden 10 mg de bisulfato potásico. La mezcla se pone a reflujo y se elimina el agua formada. Al cabo

de 2 horas, se separa la materia inorgánica por filtración y el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida. El residuo se recrystaliza en metanol. El procedimiento proporciona 2,2 g de 6-benciloxi-5-metoxicarbonil-3,4-dihidronaftaleno, en forma de agujas incoloras que funden a 100-101°C.

Análisis elemental para  $C_{19}H_{18}O_3$

Calculado : C, 77,53; H, 6,16

Encontrado: C, 77,34; H, 5,94

10 Ejemplo de referencia 58.

En una mezcla de 30 ml de sulfóxido de dimetilo y 1 ml de agua, se disuelven 1,5 g de 6-benciloxi-5-metoxicarbonil-3,4-dihidronaftaleno y, añadiendo 1,1 g de N-bromosuccinimida, se agita la solución a la temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con éter etílico. La solución etérea se lava con agua y se seca.

El disolvente se separa seguidamente por destilación bajo presión reducida, y el residuo se recrystaliza en mezcla de benceno y n-hexano. El procedimiento proporciona 1,65 g de trans-6-benciloxi-2-bromo-1-hidroxil-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de agujas incoloras que funden a 124-125°C.

Análisis elemental para  $C_{19}H_{19}O_4Br$

25 Calculado: C, 58,32; H, 4,89

Encontrado: C, 58,24; H, 4,59

Ejemplo de referencia 59.

En 20 ml de benceno anhidro se disuelven 3,0 g de trans-6-benciloxi-2-bromo-1-hidroxi-5-metoxicarbonil-  
-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, después de lo cual se añaden 5 g de carbonato potásico anhidro y 1,0 g de metóxido  
5 sódico. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas y, después de este tiempo, se separa por filtración la materia inorgánica. El filtrado se concentra bajo presión reducida y el residuo se recristaliza en mezcla de benceno y n-hexano. El procedimiento  
10 proporciona 1,98 g de 6-benciloxi-1,2-epoxi-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de placas incoloras que funden a 135-136°C.

Análisis elemental para  $C_{19}H_{18}O_4$

15 Calculado : C, 73,53; H, 5,85

Encontrado: C, 73,47; H, 5,89

Ejemplo de referencia 60.

En una mezcla de 20 ml de metanol y 10 ml de terbutilamina se disuelven 1,67 g de 6-benciloxi-1,2-epoxi-5-  
20 -metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, y la mezcla se calienta en un tubo herméticamente cerrado, a 100°C, durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se disuelve en benceno, después de lo cual se le añade ácido clorhídrico  
25 etanólico. El precipitado resultante se recupera por

filtración y se recristaliza en mezcla de metanol y éter. El procedimiento proporciona 1,3 g de clorhidrato de 6-benciloxi-1-ter-butilamino-2-hidroxi-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de prismas incoloros que funden a 235-236°C (con descomposición).

5 Análisis elemental para  $C_{23}H_{29}O_4N.HCl$

Calculado : C, 65,78; H, 7,20; N, 3,34

Encontrado: C, 65,52; H, 7,21; N, 3,39

Ejemplo de referencia 61.

10 En 70 ml de benceno anhidro, se disuelven 1,0 g de 6-benciloxi-1-ter-butilamino-2-hidroxi-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y, añadiendo 600 mg de mezcla de ácido sulfúrico anhidro y trietilamina, se calienta la solución a 80°C durante 2 horas. Seguidamente, se añaden 2,0 g de carbonato potásico anhidro y la mezcla

15 se agita a 80°C durante 2 horas, separándose después de este tiempo la materia inorgánica por filtración. El filtrado se concentra bajo presión reducida y el residuo se recristaliza en mezcla de éter etílico y éter de

20 petróleo. El procedimiento proporciona 890 mg de 6-benciloxi-1,2-ter-butilamino-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de agujas incoloras que funden a 78-80°C.

Análisis elemental para  $C_{23}H_{27}O_3N$

25 Calculado : C, 75,59; H, 7,45; N, 3,83

Encontrado: C, 75,31; H, 7,59; N, 3,58

Ejemplo de referencia 62.

5 En una mezcla de 30 ml de dioxano, 10 ml de agua y 250 mg de ácido acético glacial, se disuelven 1,0 g de 6-benciloxi-1,2-terbutilimino-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, y se agita la solución a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se disuelve en acetato de etilo, añadiéndose seguidamente ácido clorhídrico alcohólico. El procedimiento proporciona clorhidrato de trans-6-benciloxi-2-terbutilamino-1-hidroxi-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

10 Punto de fusión: 240-242°C (con descomposición).

Ejemplo de referencia 63.

15 Mediante procedimientos similares a los de los ejemplos de referencia 57 a 61, se convierte 6-benciloxi-5-ciano-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona en 6-benciloxi-1,2-ter-butilimino-5-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Punto de fusión: 114 a 114,5°C.

20 Análisis elemental para  $C_{22}H_{24}ON_2$

Calculado : C, 79,48; H, 7,28; N, 8,43

Encontrado: C, 79,63; H, 6,90; N, 8,27

25 El compuesto anteriormente mencionado se hidroliza de una manera similar a la del ejemplo de referencia 62 para obtener trans-6-benciloxi-2-ter-butilamino-5-ciano-

-1-hidroxio-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Punto de fusión: 120-122°C.

Ejemplo de referencia 64.

5 Mediante procedimientos similares a los de los ejemplos de referencia 57 a 62, se convierte 6-benciloxio-5-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona en clorhidrato de trans-6-benciloxio-2-ter-butilamino-1-hidroxio-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Punto de fusión: 255-257°C (con descomposición).

10 Ejemplo de referencia 65.

Bajo agitación, 10 g de cianoborohidruro de litio se añaden a una solución mixta de 20 g de clorhidrato de 5-amino-6-benciloxio-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona y 20 g de benzaldehido en 200 ml de metanol. Al cabo de 2 horas, se añade la mezcla de reacción sobre agua y el precipitado oleoso resultante se extrae con benceno. La capa de benceno se lava con bisulfito sódico y con agua, se seca y se concentra bajo presión reducida. El procedimiento proporciona 20 g de 5-bencilamino-6-benciloxio-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona.

15 RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,08(1H,s), 4,60(2H,s), 5,00(1H,s), 7,20-7,50(10H,m).

Ejemplo de referencia 66.

25 A una solución metanólica de 20 g de 5-bencilamino-6-benciloxio-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, se añaden 5,0 g

de borohidruro sódico, y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añade agua y el precipitado oleoso resultante se extrae con cloroformo. El extracto se lava con agua, se  
5 se seca y se concentra bajo presión reducida. El residuo se recristaliza en una mezcla disolvente de éter etílico y éter de petróleo. El procedimiento proporciona 13 g de 5-bencilamino-6-benciloxi-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro  
naftaleno, en forma de agujas incoloras que funden a 88-  
10 90°C.

Ejemplo de referencia 67.

Una mezcla de 10 g de 5-bencilamino-6-benciloxi-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, 100 ml de ácido fórmico y 100 ml de formalina, se pone a reflujo durante  
15 5 horas y, después de este tiempo, se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en agua y se alcaliniza con amoníaco acuoso. El precipitado oleoso resultante se extrae con acetato de etilo, se lava con  
agua, se seca y se concentra bajo presión reducida. El  
20 procedimiento proporciona 6,0 g de 8-(N-bencil-N-metilamino)-7-benciloxi-1,2-dihidronaftaleno, en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo de referencia 68.

De una manera similar a la del ejemplo de referencia  
25 58, se convierten 19 g de 8-(N-bencil-N-metilamino)-7-

benciloxi-1,2-dihidronaftaleno en 23 g de 5-(N-bencil-N-metilamino)-6-benciloxi-2-bromo-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

Espectro RMN(CDC<sub>3</sub>) δ: 2,60(3H,s), 4,21(2H,s), 4,82(1H,d,J=8Hz), 5,18(2H,s).

Ejemplo de referencia 69.

Mediante procedimientos semejantes a los de los ejemplos de referencia 59 y 60, se convierten 11,0 g de 5-(N-bencil-N-metilamino)-6-benciloxi-2-bromo-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en 5,5 g de oxalato de 5-(N-bencil-N-metilamino)-6-benciloxi-1-t-butilamino-2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de agujas incoloras que funden a 186-188°C.

Análisis elemental para C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>·C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Calculado : C, 69,21; H, 6,97; N, 5,38

Encontrado: C, 69,33; H, 6,95; N, 5,08

Ejemplo de referencia 70.

En un tubo herméticamente cerrado, se hacen reaccionar 12 g de 5-(N-bencil-N-metilamino)-6-benciloxi-2-bromo-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, con 36 ml de isopropilamina a 100-110°C, durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua, se seca y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica

por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema disolvente-revelador : acetona-benceno = 1:4) para obtener un aceite. Este aceite se disuelve en 20 ml de metanol y, después de añadirle una solución etérea de ácido oxálico, se deja la mezcla en reposo a la temperatura ambiente. El procedimiento proporciona 7,2 g de oxalato de 5-(N-bencil-N-metilamino)-6-benciloxi-2-hidroxi-1-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de agujas incoloras que funden a 156-157°C.

10 Análisis elemental para  $C_{27}H_{32}O_2N_2 \cdot C_2H_2O_4$   
Calculado : C, 68,75; H, 6,77; N, 5,53  
Encontrado: C, 68,44; H, 6,89; N, 5,60

Ejemplo de referencia 71.

15 Se disuelven en agua 7,0 g de oxalato de 5-(N-bencil-N-metilamino)-6-benciloxi-2-hidroxi-1-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, y la solución se alcaliniza con bicarbonato sódico y se extrae con 200 ml de benceno. El extracto se lava con agua y se seca.

20 Después de la adición de 7,0 g de un compuesto de adición de anhídrido sulfúrico y trietilamina, la solución se pone a reflujo, bajo agitación, durante 3 horas. Seguidamente, con la adición de 14 g de carbonato potásico y 14 g de metóxido sódico, ésta se vuelve a poner a reflujo durante 28 horas.

25 A la mezcla de reacción se añade agua y se toma la

capa orgánica, se lava con agua, se seca y se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en una mezcla disolvente de 80 ml de dioxano y 20 ml de agua, añadiéndose después 1 ml de ácido acético. La mezcla se vuelve a poner a reflujo durante 10 horas.

5 La mezcla de reacción se diluye con 500 ml de agua y se extrae con cloroformo. La capa de cloroformo se lava con agua, se seca y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema disolvente revelador: acetona-benceno = 1:4) para obtener un aceite. El aceite se disuelve en 5 ml de metanol. A la solución se añade una solución etérea de ácido oxálico y la mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente. El procedimiento proporciona 0,7 g de oxalato de 5-(N-bencil-N-  
10 -metilamino)-6-benciloxi-1-hidroxi-2-isopropilamino-  
-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de agujas incolores que funden a 168-172°C.

Análisis elemental para  $C_{27}H_{32}O_2N_2 \cdot C_2H_2O_4$

20 Calculado : C, 68,75; H, 6,77; N, 5,53  
Encontrado: C, 68,44; H, 6,96; N, 5,20  
RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,76-4,55(1H,m)

Ejemplo de referencia 72.

25 De una manera similar a la del ejemplo de referencia 71, se tratan 5,5 g de oxalato de 5-(N-bencil-N-me

tilamino)-6-benciloxi-1-t-butilamino-2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno para obtener 0,2 g de oxalato de cis-5-(N-bencil-N-metilamino)-6-benciloxi-2-t-butilamino-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de 5 agujas incoloras que funden a 179-180°C, y 1,0 g de oxalato de trans-5-(N-bencil-N-metilamino)-6-benciloxi-1-hidroxi-2-t-butilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de agujas incoloras que funden a 189-190°C.

Ejemplo de referencia 73.

10 En 2,5 l de ácido acético glacial, se disuelven 417 g de 2-hidroxi-1-naftoato de metilo, y con adición de 150 g de paladio al 5% sobre carbono, se efectúa la reducción a una temperatura de 60 a 80°C, con introducción de hidrógeno a una presión de 100 kg/cm<sup>2</sup>. En 3 ho-  
15 ras se absorben aproximadamente 2 moles de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se somete seguidamente a destilación bajo presión reducida y se recupera la fracción que hierve a 123-125°C (0,6 mm Hg), para  
20 obtener 2-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftoato de metilo, en forma de aceite incoloro. El aceite solidifica por reposo en frío.

Ejemplo de referencia 74.

25 De una manera similar a la del ejemplo de referencia 3, se tratan 117 g de 2-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-

-1-naftoato para obtener 2-benciloxi-5,6,7,8-tetrahidro-  
-1-naftoato de metilo en forma de prismas incoloros que  
funden a 59-61°C. Rendimiento: 122 g.

Análisis elemental para  $C_{19}H_{20}O_3$

5 Calculado : C, 77,00; H, 6,80

Encontrado: C, 77,06; H, 6,75

Ejemplo de referencia 75.

En 250 ml de ácido acético glacial se disuelven 60 g  
de 2-benciloxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftoato de metilo y  
10 mientras se enfría la solución a 10-15°C con agua con  
hielo, se añade, gota a gota, con agitación constante,  
una solución de 45 g de anhídrido crómico ( $CrO_3$ ) en una  
mezcla de 30 ml de agua y 100 ml de ácido acético gla-  
cial.

15 La mezcla se agita a 10-15°C durante 3 horas y, des-  
pués de este tiempo, se descompone el exceso de agente  
oxidante por adición de 20 ml de metanol. Seguidamente,  
se separa el disolvente por destilación bajo presión re-  
ducida y se añaden 2 litros de acetona al residuo. Los  
20 insolubles se separan por filtración y el filtrado se  
concentra bajo presión reducida. El residuo se disuel-  
ve en 1 litro de acetato de etilo y, después, se lava  
con agua, con solución acuosa al 10% de bicarbonato só-  
dico y con agua, en el orden mencionado. La solución  
25 se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra bajo

presión reducida. Finalmente, el residuo se recristaliza en mezcla de n-hexano y éter para recuperar 6-benciloxi-5-metoxicarbonil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, en forma de prismas incoloros que funden a 55-56°C. Rendimiento: 55 g.

Análisis elemental para  $C_{19}H_{18}O_4$   
Calculado : C, 73,53; H, 5,85  
Encontrado: C, 73,98; H, 5,91

Ejemplo de referencia 76.

10 En 20 ml de anhídrido acético se disuelven 5,2 g de 2-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftoato de metilo y, después, se añaden 5 ml de piridina anhidra. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante la noche.

15 La mezcla de reacción se vierte en agua helada y, después, se agita durante un tiempo. Los cristales incoloros resultantes se recuperan por filtración, se lavan con agua y se disuelven en acetato de etilo. La solución se lava con ácido clorhídrico diluido y con agua. Seguidamente, el disolvente se separa por destilación  
20 bajo presión reducida y, después, se recristaliza en metanol. El procedimiento proporciona 6 g de 2-acetoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftoato de metilo, en forma de prismas incoloros que funden a 93-96°C.

25 Análisis elemental para  $C_{14}H_{16}O_4$   
Calculado : C, 67,73; H, 6,50

Encontrado: C, 67,51; H, 6,48  
RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2,24(3H,s), 3,88(3H,s), 6,85(1H,d,J=7,2Hz),  
7,15(1H,d,J=7,2Hz)

Ejemplo de referencia 77.

5           En 5 ml de ácido acético se disuelven 1,0 g de 2-ace  
toxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftoato de metilo y, agitando  
a 10-15°C, se añade, gota a gota, una solución de 886 mg  
de anhídrido crómico en una mezcla de 0,75 ml de agua y  
2 ml de ácido acético. Una vez que se ha completado la  
10       adición gota a gota, se sigue agitando la mezcla de reac  
ción a la temperatura indicada anteriormente, durante 3  
horas. Seguidamente, a la temperatura ambiente, se agi  
ta la mezcla durante la noche. A esta mezcla de reacción  
se añade 1 ml de metanol y, después de que el disolvente  
15       se ha separado por destilación bajo presión reducida, se  
añaden 100 ml de acetona al residuo. Los insolubles se  
separan por filtración y el filtrado se concentra bajo  
presión reducida. El residuo de concentración se disuel  
ve en acetato de etilo y, después, se lava con agua, con  
20       solución acuosa al 10% de bicarbonato sódico y con agua,  
en el orden mencionado. Después de secar, se separa el  
disolvente por destilación y el residuo se disuelve en  
una mezcla de metanol y éter etílico, añadiéndose segui  
damente n-hexano. El procedimiento proporciona 59 mg  
25       de 6-acetoxi-5-metoxicarbonil-3,4-dihidro-1(2H)-naftale

nona, en forma de polvos incoloros que funden a 149,5-153,5°C.

Análisis elemental para  $C_{14}H_{14}O_5$

Calculado : C, 64,12; H, 5,38

5 Encontrado: C, 63,93; H, 5,26

RMN(CDC $\ell_3$ )  $\delta$ : 2,20(3H,s), 3,90(3H,s), 7,30(2H,s)

Ejemplo de referencia 78.

En 20 ml de dimetilformamida se disuelven 5,0 g de 2-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftoato de metilo y, después, se añaden 2,9 g de carbonato potásico. Bajo agitación, se añaden, gota a gota, 25 g de yóduro de metilo y la mezcla se calienta a reflujo durante aproximadamente una hora. Después de enfriar se vierte la mezcla de reacción en agua helada y se extrae con acetato de etilo. La 10 capa de acetato de etilo se lava con agua y se seca. Finalmente, se separa el disolvente por destilación bajo presión reducida para recuperar aproximadamente 6 g de 2-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftoato de metilo, en forma de un aceite de color pardo.

20 RMN(CDC $\ell_3$ )  $\delta$ : 3,78(3H,s), 3,88(3H,s), 6,67(1H,d,J=8,4Hz), 7,03(1H,d,J=8,4Hz)

IR  $\nu$  máx  
líq. ( $cm^{-1}$ ): 1730

Ejemplo de referencia 79.

25 15 Un gramo de 2-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftoato

de metilo se trata, de la misma manera que en el ejemplo de referencia 77, y los cristales crudos resultantes se recristalizan en metanol. El procedimiento proporciona 480 mg de 6-metoxi-5-metoxicarbonil-3,4-dihidro-1(2H)-  
5 -naftalenona en forma de agujas de color amarillento pálido, que funden a 141-145°C.

Análisis elemental para  $C_{13}H_{14}O_4$

Calculado : C, 66,66; H, 6,02

Encontrado: C, 66,56; H, 5,88

10 RMN(CDC $_3$ )  $\delta$ : 3,87(3H,s), 3,90(3H,s), 6,88(1H,d,J=9Hz), 8,10(1H,d,J=9Hz).

Ejemplo de referencia 80.

Por procedimientos similares a los de los ejemplos de referencia 20 y 21, se convierte 6-benciloxi-5-metoxi  
15 carbonil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona en clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-5-metoxicarbonil-3,4-dihidro-1(2H)-  
-naftalenona. Prismas de color amarillo pálido que funden a 205-210°C (con descomposición).

Análisis elemental para  $C_{19}H_{19}NO_4 \cdot HCl$

20 Calculado : C, 63,07; H, 5,57; N, 3,87

Encontrado: C, 62,77; H, 5,63; N, 3,79

Ejemplo de referencia 81.

En 20 ml de tetrahidrofurano anhidro se disuelven  
25 535 mg de trans-6-benciloxi-2-ciclobutilamino-1-hidroxi-  
-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y con la

5 adición de 200 mg de hidruro de aluminio y litio, se pone a reflujo la solución en una corriente de nitrógeno molecular, durante 4 horas. Después de enfriar, se aña de una solución al 20% de hidróxido sódico y, seguidamente, se extrae con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lava con agua, se seca y se concentra bajo presión reducida. El residuo se recristaliza en acetato de etilo. El procedimiento proporciona trans-6-benciloxi-2-ciclobutilamino-1-hidroxi-5-hidroximetil-1,2,3,4-  
 10 tetrahidronaftaleno, en forma de plaquetas incoloras que funden a 156-158°C. Rendimiento: 377 mg.

Espectro RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,13 (1H, d, J=7Hz)

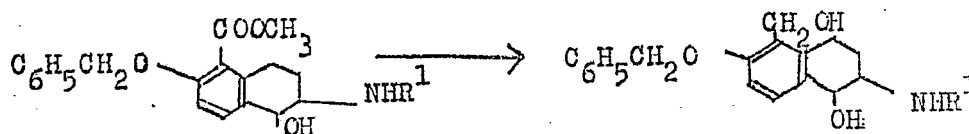
Análisis elemental para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>

Calculado : C, 74,75; H, 7,70; N, 3,96



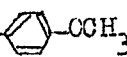
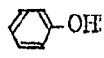
15 Encontrado: C, 74,46; H, 7,75; N, 3,82

Ejemplo de referencia 82.

De una manera similar a la del ejemplo de referen-  
 cia 81, se obtienen los compuestos de 5-hidroximetilo  
 enumerados en la Tabla siguiente, partiendo de los co-  
 20 rrespondientes compuestos de 5-metoxicarbonilo que tie-  
 nen la misma configuración, respectivamente.



25

Ejemplo de referencia	R <sup>1</sup>	Configuración	Punto de fusión °C	Espectro NMR, δ (disolvente)
82		trans	145-147	4, 13:1H, d, J=8Hz (DMSO-d <sub>6</sub> )
83		trans	128-130	4, 22:1H, d, J=8Hz 4, 57:2H, s (DMSO-d <sub>6</sub> +D <sub>2</sub> O)
84	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CHCH}_2- \end{array}$ 	trans	119-125 (con descomposición)	4, 58:1H, d, J=9Hz (CDCl <sub>3</sub> )
85	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CHCH}_2- \end{array}$ 	trans	175-178	4, 61:2H, s 4, 78:1H, d, J=9Hz 5, 09:2H, s (DMSO-d <sub>6</sub> +D <sub>2</sub> O)
86	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ / \\ -\text{CH} \\ \backslash \\ \text{CH}_3 \end{array}$	cis	131-133	4, 46:1H, d, J=3Hz 4, 58:2H, s (DMSO-d <sub>6</sub> )
87	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	cis	120-122	4, 32:1H, d, J=4Hz (DMSO-d <sub>6</sub> )
88	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ / \\ -\text{CH} \\ \backslash \\ \text{CH}_3 \end{array}$	trans	142-144	-
89	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	trans	143-144	-

Ejemplo de referencia	R <sup>1</sup>	Configuración	Punto de fusión °C	Espectro NMR, δ (disolvente)
90	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		158-159	-
91	-H		148-150	-

5

Ejemplo de referencia 92.

10            a) A una solución de 7,6 g de 5-amino-6-benciloxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona en 200 ml de cloroformo, se añaden 10 g de ácido trifluoroacético anhidro. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 ho-  
15            ras y, seguidamente, se concentra bajo presión reducida. El residuo se recrystaliza en metanol. El procedimiento proporciona 8,0 g de 6-benciloxi-5-trifluoroacetilamino-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, en forma de agujas incoloras que funden a 190-191°C.

20

Análisis elemental para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>NF<sub>3</sub>  
Calculado : C, 62,81; H, 4,44; N, 3,86  
Encontrado: C, 62,66; H, 4,20; N, 3,71

25

b) A una solución de 9,7 g del compuesto de trifluoroacetilo de acuerdo con a), en 40 ml de acetona, se añaden 6,4 g de hidróxido potásico y, bajo agitación y a re

flujo, se añaden, gota a gota, 16 g de yoduro de metilo. La mezcla se pone de nuevo a reflujo durante 30 minutos y, después de este tiempo se concentra bajo presión reducida. Al residuo se añaden 50 ml de etanol y una solución de 14 g de hidróxido potásico en 50 ml de agua y, después, se pone a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, se diluye la mezcla de reacción con 500 ml de agua y se extrae con cloroformo. La capa de cloroformo se lava con agua, se seca y se concentra bajo presión reducida. Al residuo se añaden 20 ml de ácido clorhídrico alcohólico y 100 ml de éter etílico, y la mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente. El procedimiento proporciona 7,2 g de clorhidrato de 6-benciloxi-5-metilamino-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, en forma de agujas de color amarillo pálido que funden a 193-195°C.

Análisis elemental para  $C_{18}H_{19}O_2N.HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Calculado : C, 66,15; H, 6,17; N, 4,29

Encontrado: C, 66,31; H, 6,17; N, 4,12

c) A una solución de 20 g del clorhidrato del compuesto de metilamino de acuerdo con b) en 200 ml de cloroformo, se añaden 50 ml de agua y 20 g de carbonato potásico y, con agitación vigorosa, se añaden, gota a gota, 13 g de cloruro de benciloxicarbonilo. La reacción se realiza a la temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la adición de 200 ml de agua, se toma la ca-

pa de cloroformo, se seca y se concentra bajo presión reducida.

El procedimiento proporciona 30 g de 5-(N-benciloxi carbonil-N-metilamino)-6-benciloxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, en forma de aceite.

Espectro de absorción infrarroja: 1700, 1670  $\text{cm}^{-1}$

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,16(3H,s), 5,05(4H,s), 6,80-7,40(12H,m)

d) El compuesto de benciloxicarbonilo de acuerdo con c), se hace reaccionar de una manera similar a la descrita en el ejemplo de referencia 20, para obtener 30 g de 5-(N-benciloxicarbonil-N-metilamino)-6-benciloxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona-oxima, en forma de aceite. Espectro de absorción infrarroja : 3350, 1680  $\text{cm}^{-1}$

e) La oxima de acuerdo con d) se hace reaccionar con cloruro de para-toluensulfonilo de una manera similar a la descrita en el ejemplo de referencia 8, para obtener 5-(N-benciloxicarbonil-N-metilamino)-6-benciloxi-1-(p-toluensulfoniloxiimino)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de prismas incoloros que funden a 158-160°C.

Análisis elemental para  $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{O}_8\text{N}_2\text{S}$

Calculado : C, 67,80; H, 5,52; N, 4,79

Encontrado: C, 67,60; H, 5,59; N, 4,68

Ejemplo de referencia 93.

De una manera similar a la del ejemplo de referen-

cia 28, se trata 6-benciloxi-5-metilamino-3,4-dihidro-  
-1(2H)-naftalenona para obtener clorhidrato de 6-bencil  
oxi-5-(N-bencil-N-metilamino)-3,4-dihidro-1(2H)-naftale  
nona. Punto de fusión: 157 a 159°C.

5        Ejemplo de referencia 94.

Por procedimientos similares a los de los Ejemplos  
de referencia 20 y 21, se obtiene clorhidrato de 2-ami  
no-6-benciloxi-5-(N-bencil-N-metilamino)-3,4-dihidro-  
-1(2H)-naftalenona, a partir de clorhidrato de 6-bencil  
10 oxi-5-(N-bencil-N-metilamino)-3,4-dihidro-1(2H)-naftale  
nona. Punto de fusión: 215-219°C.

Ejemplo de referencia 95.

Por procedimientos similares a los de los ejemplos  
de referencia 20 y 21, se obtiene clorhidrato de 2-ami  
15 no-6-benciloxi-5-metanosulfonilmetil-3,4-dihidro-1(2H)-  
-naftalenona, a partir de 6-benciloxi-5-metanosulfonil  
metil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona. Punto de fusión:  
250°C ó superior.

Ejemplo de referencia 96.

20        Por procedimientos similares a los de los ejemplos  
de referencia 20 y 21, se obtiene clorhidrato de 2-ami  
no-6-benciloxi-5-(N-benzoil-N-metilamino)-3,4-dihidro-  
-1(2H)-naftalenona, a partir de 6-benciloxi-5-(N-ben  
zoil-N-metilamino)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona. Fun  
25 to de fusión: 220-223°C.

Ejemplo de referencia 97.

Por procedimientos similares a los de los ejemplos de referencia 60 y 61, se convierte 6-benciloxi-1,2-epoxi-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en 6-benciloxi-5-metoxicarbonil-1,2-isopropilimino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Punto de fusión: 103°C.

Ejemplo de referencia 98.

De una manera similar a la del ejemplo de referencia 62, se hidroliza 6-benciloxi-5-metoxicarbonil-1,2-isopropilimino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno para obtener cis-6-benciloxi-1-hidroxi-5-metoxicarbonil-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Punto de fusión: 113 a 114°C.

Ejemplo de referencia 99.

De una manera similar a la del ejemplo de referencia 62, se hidroliza 6-benciloxi-1,2-ter-butilimino-5-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno para obtener cis-6-benciloxi-2-ter-butilamino-5-ciano-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Punto de fusión: 165-166°C.

Ejemplo de referencia 100.

De una manera similar a la del ejemplo de referencia 62, se hidroliza 6-benciloxi-1,2-ter-butilimino-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno con ácido sulfúrico concentrado, para obtener cis-6-benciloxi-2-ter-butilamino-1-hidroxi-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-te

trahidronaftaleno.

Punto de fusión 104-105°C.

Ejemplo de referencia 101.

De una manera similar a la del ejemplo de referencia 54, se obtiene trans-5-aminometil-6-benciloxi-2-ter-butilamino-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, a partir de trans-6-benciloxi-2-ter-butilamino-5-ciano-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Punto de fusión: 170 a 171°C.

10 Ejemplo de referencia 102.

A una solución de 1,0 g de trans-2-amino-6-benciloxi-1-hidroxi-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en 15 ml de piridina, se añaden 3 ml de ácido acético anhídrido y se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se vierte en agua con hielo y los precipitados resultantes se recuperan por filtración, se lavan con agua, se secan y se recristalizan en mezcla de acetato de etilo y éter isopropílico, para obtener trans-1-acetoxi-2-acetilamino-6-benciloxi-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de agujas incoloras que funden a 171-172°C.

Ejemplo de referencia 103.

25 A una solución de 1,0 g de trans-2-amino-6-benciloxi-1-hidroxi-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno

em 20 ml de acetato de etilo, se añaden 5 ml de agua y 400 mg de clorocarbonato de etilo, y agitando a la temperatura ambiente, se añade, en pequeñas porciones, 1,0 g de carbonato potásico anhidro. Al cabo de una hora de 5 agitación, se recupera la capa orgánica, se lava con agua, se seca y se concentra bajo presión reducida. El residuo se recrystaliza en mezcla de acetato de etilo y n-hexano, para obtener trans-6-benciloxi-2-etoxicarbonilamino-1-hidroxi-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidro 10 naftaleno, en forma de agujas incoloras que funden a 147-148°C.

Ejemplo de referencia 104.

A una solución de 3,65 g de 6-benciloxi-1,2-ter-butylimino-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno 15 en 100 ml de dioxano anhidro, se añade, gota a gota, en friando con hielo, una solución de 1,0 g de ácido sulfúrico concentrado disueltos en 50 ml de dioxano anhidro. La mezcla se agita durante 2 horas y los precipitados resultantes se recuperan por filtración, se lavan con 20 éter etílico y se secan, para obtener 3,4 g de O-sulfonato de trans-6-benciloxi-2-ter-butilamino-1-hidroxi-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de polvo blanco. Punto de fusión: 232-234°C (con descomposición).

25. Espectro RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ: 5,30(1H,d,J=10Hz, C<sub>1</sub>-H)

Ejemplo de referencia 105.

De una manera similar a la del ejemplo de referencia 104, se obtiene O-sulfonato de trans-6-benciloxi-2-isopropilamino-1-hidroxi-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, a partir de 6-benciloxi-1,2-isopropilimino-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Polvo blanco: punto de fusión: 210-213°C (con descomposición). Espectro RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ: 5,32(1H,d,J=9Hz,C<sub>1</sub>-H)

Ejemplo de referencia 106.

A una solución de 1,21 g de 6-benciloxi-1,2-isopropilimino-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en 100 ml de dioxano anhidro, se añaden 20 ml de ácido acético glacial y la mezcla se calienta a 60°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se recristaliza en mezcla de éter etílico y n-hexano, para obtener 1,39 g de acetato de trans-1-acetoxi-6-benciloxi-2-isopropilamino-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de cristales incoloros que funden a 106-109°C.

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,85(1H,d,J=5Hz, C<sub>1</sub>-H)

Ejemplo de referencia 107.

A una suspensión de 1,5 g de clorhidrato de trans-6-benciloxi-5-(N-benciloxicarbonil-N-metilamino)-1-hidroxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en 50 ml de tetrahidrofurano, se añaden, con agitación,

1,0 g de hidruro de aluminio y litio y la mezcla se pone a reflujo con agitación, durante 1,5 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se mezcla con agua para descomponer el exceso de reactivo y se alcaliniza con bicarbonato sódico. Los insolubles se separan por filtración y el filtrado se seca, se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 10 ml de ácido clorhídrico alcohólico y, después de la adición de éter etílico, se deja la solución en reposo a la temperatura ambiente, para obtener 0,7 g de clorhidrato de trans-6-benciloxi-1-hidroxi-2-isopropilamino-5-dimetilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

Punto de fusión: 220-222°C (con descomposición).

Ejemplo de referencia 108.

15. 10 ml de ácido acético anhidro se añaden, gota a gota, a una solución de 2,0 g de oxalato de trans-2-amino-6-benciloxi-5-(N-bencil-N-metilamino)-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en 50 ml de metanol, enfriando con hielo, y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vierte en agua y se alcaliniza con bicarbonato sódico. Los precipitados resultantes se extraen, se lavan con agua y se concentran bajo presión reducida. Los cristales crudos resultantes se recrystalizan en éter etílico, para proporcionar 2,0 g de trans-2-acetilamino-6-benciloxi-

-5-(N-bencil-N-metilamino)-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro  
naftaleno. Punto de fusión: 125 a 127°C.

Análisis elemental para  $C_{27}H_{30}O_3N_2$

Calculado : C, 75,32; H, 7,02; N, 6,51

5 Encontrado: C, 75,41; H, 7,05; N, 6,65

Ejemplo de referencia 109.

Se trata trans-2-amino-6-benciloxi-5-(N-bencil-N-  
-metilamino)-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, de  
una manera similar a la del Ejemplo de referencia 103  
10 para obtener trans-2-etoxicarbonilamino-6-benciloxi-5-  
-(N-bencil-N-metilamino)-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaf-  
taleno. Punto de fusión: 119 a 120°C.

Ejemplo 1.

15 En 10 ml de etanol, se suspenden 100 mg de borohi-  
druro de sodio y, agitando, se añaden 200 mg de clorhi-  
drato de 6-benciloxi-5-formil-2-isopropilamino-3,4-dihí-  
dro-1(2H)-naftalenona. La mezcla se agita a la tempera-  
tura ambiente durante 2 horas y, después de este tiempo,  
se añade una solución saturada de cloruro sódico y ace-  
20 tato de etilo. Se toma la capa de acetato de etilo, se  
lava con una solución acuosa saturada de cloruro sódico  
y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente  
se separa seguidamente por destilación bajo presión re-  
ducida, y el residuo se recrystaliza en mezcla de aceta-  
25 to de etilo y etanol. El procedimiento anterior propor

ciona trans-6-benciloxi-1-hidroxi-5-hidroximetil-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de cristales blancos. Rendimiento: 128 mg; punto de fusión: 138 a 139°C.

- 5    Análisis elemental para  $C_{21}H_{27}O_3N \cdot \frac{1}{2}H_2O$   
Calculado : C, 71,98; H, 8,05; N, 4,00  
Encontrado: C, 72,37; H, 8,06; N, 3,92

Ejemplo 2.

De una manera similar a la del Ejemplo 1, se reducen 500 mg de clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-5-formil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona para obtener trans-2-amino-6-benciloxi-1-hidroxi-5-hidroximetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de cristales blancos. Rendimiento: 260 mg; punto de fusión: 148-150°C.

- 15    Análisis elemental para  $C_{18}H_{21}O_3N \cdot \frac{1}{2}H_2O$   
Calculado : C, 70,11; H, 7,19; N, 4,54  
Encontrado: C, 70,51; H, 7,09; N, 4,79

Ejemplo 3.

En 80 ml de etanol se disuelven 300 mg de borohidru-  
ro de sodio y, agitando a la temperatura ambiente, se añaden, en pequeñas porciones, 3,1 g de clorhidrato de 6-benciloxi-5-ciano-2-isopropilamino-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas y, después de este tiempo, se concentra hasta aproximadamente 10 ml bajo presión reducida.

Después de la adición de una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se extrae el concentrado con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lava con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se seca. El disolvente se separa por destilación bajo presión reducida y se añade acetato de etilo al residuo. Por reposo se obtiene trans-6-benciloxi-5-ciano-1-hidroxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de cristales blancos. Rendimiento: 2,8 g; punto de fusión: 141-143°C. El clorhidrato del compuesto anterior proporciona prismas incoloros (en metanol) que funden a 258-260°C (con descomposición).

Análisis elemental para  $C_{21}H_{24}O_2N_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

Calculado : C, 64,52; H, 6,96; N, 7,17

Encontrado: C, 64,56; H, 6,50; N, 7,18

#### Ejemplo 4.

De una manera similar a la del ejemplo 3, se reducen 850 mg de clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-5-ciano-3,4-dihidroxi-1(2H)-naftalenona para obtener 700 mg de clorhidrato de trans-2-amino-6-benciloxi-5-ciano-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Prismas incoloros que funden a 272-276°C (con descomposición).

Análisis elemental para  $C_{18}H_{18}O_2N_2 \cdot HCl$

Calculado : C, 65,35; H, 5,79; N, 8,47

Encontrado: C, 65,24; H, 5,47; N, 8,32

Ejemplo 5.

De una manera similar a la del Ejemplo 3, se reducen 200 mg de 2-acetilamino-5-acetoximetil-6-benciloxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona para obtener trans-2-acetoxi-5-acetoximetil-6-benciloxi-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de prismas incoloros. Rendimiento: 76 mg; punto de fusión: 190-194°C.

Análisis elemental para  $C_{22}H_{25}NO_5$

Calculado: C, 68,91; H, 6,57; N, 3,65

10 Encontrado: C, 68,75; H, 6,54; N, 3,68

Ejemplo 6.

De una manera similar a la del ejemplo 3, se reducen 1,4 g de clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-5-metoxicarbonil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona para obtener trans-2-amino-6-benciloxi-1-hidroxi-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de prismas incoloros que funden a 124-126°C.

Análisis elemental para  $C_{19}H_{21}NO_4$

Calculado: C, 69,70; H, 6,47; N, 4,28

20 Encontrado: C, 69,20; H, 6,59; N, 4,07

Ejemplo 7.

De una manera similar a la del ejemplo 3, se trata clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-5-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona para obtener clorhidrato de trans-2-amino-6-benciloxi-5-nitro-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro

25

naftaleno, en forma de agujas incoloras que funden a 213-215°C.

Análisis elemental para  $C_{17}H_{18}O_4N_2 \cdot HCl$

Calculado : C, 58,20; H, 5,46; N, 7,99

5 Encontrado: C, 58,34; H, 5,59; N, 7,68

Ejemplo 8.

De una manera similar a la del ejemplo 3, se reducen 150 mg de clorhidrato de 6-hidroxi-5-hidroximetil-2-isopropilamino-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona para  
10 obtener 63 mg de trans-1,6-dihidroxi-5-hidroximetil-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de cristales blancos que funden a 182-185°C (con descomposición).

Ejemplo 9.

15 De una manera similar a la del ejemplo 3, se obtienen 85 mg de trans-2-amino-5-etoximetil-1-hidroxi-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno a partir de 200 mg de clorhidrato de 2-amino-5-etoximetil-6-metoxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona. Cristales blancos que funden a  
20 117-118°C.

Análisis elemental para  $C_{14}H_{21}NO_3$

Calculado : C, 66,90; H, 8,42; N, 5,57

Encontrado: C, 66,82; H, 8,58; N, 5,31

Ejemplo 10.

25 Se añade 0,3 g de borohidruro de sodio a una solu

ción de 0,6 g de clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-5-  
-(N-bencil-N-metanosulfonilamino)-3,4-dihidro-1(2H)-  
naftalenona en 10 ml de metanol y la mezcla se agita,  
enfriando con hielo, durante 30 minutos. La mezcla de  
5 reacción se vierte en agua y se extrae con acetato de  
etilo. El extracto se lava con agua, se seca y se con-  
centra bajo presión reducida. El residuo se disuelve  
en ácido clorhídrico alcohólico y los cristales forma-  
dos por adición de éter etílico, se recuperan por fil-  
10 tración. El procedimiento proporciona 0,5 g de clorhi-  
drato de 2-amino-6-benciloxi-5-(N-bencil-N-metanosulfo-  
nilamino)-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en  
forma de agujas incoloras que funden a 205-207°C.

Análisis elemental para  $C_{25}H_{28}O_4N_2S.HCl$

15 Calculado : C, 61,40; H, 5,98; N, 5,73

Encontrado: C, 61,76; H, 5,96; N, 5,72

Ejemplo 11.

Se obtiene acetato de 2-amino-6-benciloxi-1-hidro-  
xi-5-metanosulfonilmetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno  
20 por reducción de clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-5-  
metanosulfonilmetil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona de  
una manera similar a la del ejemplo 10 y por conversión  
del producto resultante en el acetato. Punto de fusión:  
110-115°C (con descomposición).

25 Espectro de masas (m/e): 361 ( $M^+$ );

Ejemplo 12.

Se obtiene oxalato de 2-amino-6-benciloxi-5-(N-bencil-N-metilamino)-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno por reducción de 2-amino-6-benciloxi-5-(N-bencil-N-metilamino)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, de una manera similar a la del ejemplo 10, y por conversión del producto resultante en el oxalato.

Punto de fusión: 189-191°C.

Análisis elemental para  $C_{25}H_{28}O_2N_2 \cdot C_2H_2O_4$

10 Calculado : C, 67,76; H, 6,32; N, 5,85

Encontrado: C, 67,55; H, 6,01; N, 5,76

Ejemplo 13.

A una solución de 7,0 g de clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-5-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona en 70 ml de metanol, se añaden 1,3 g de borohidruro de sodio y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vierte en agua y, después, se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se seca y se concentra bajo presión reducida. El residuo oleoso se disuelve en una pequeña cantidad de ácido clorhídrico alcohólico. La solución se trata con carbón activado y, seguidamente, se añade éter etílico. Los cristales resultantes se recuperan por filtración. El procedimiento proporciona 6,0 g de clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-5-nitro-1-hidroxi-

15  
20  
25

1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de agujas incoloras que funden a 213-215°C.

Análisis elemental para  $C_{17}H_{18}O_4N_2 \cdot HCl$

Calculado : C, 58,20; H, 5,46; N, 7,99

5. Encontrado: C, 58,34; H, 5,59; N, 7,68

Ejemplo 14.

De una manera similar a la del ejemplo 13, se obtienen 1,7 g de clorhidrato de 2-bencilamino-6-benciloxi-1-hidroxi-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, a partir  
10 de 2,0 g de 2-bencilamino-6-benciloxi-5-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona. Agujas incoloras que funden a 241-246°C.

Análisis elemental para  $C_{24}H_{24}O_4N_2 \cdot HCl$

Calculado : C, 65,37; H, 5,72; N, 6,35

15 Encontrado: C, 65,40; H, 5,52; N, 6,32

Ejemplo 15.

De una manera similar a la del ejemplo 13, se obtienen 0,4 g de clorhidrato de 6-benciloxi-1-hidroxi-2-isopropilamino-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, a partir  
20 tir de 0,6 g de clorhidrato de 6-benciloxi-2-isopropilamino-5-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona. Agujas incoloras que funden a 268-270°C.

Análisis elemental para  $C_{20}H_{24}O_4N_2 \cdot HCl$

Calculado : C, 61,14; H, 6,41; N, 7,13

25 Encontrado: C, 61,44; H, 6,30; N, 7,21

Ejemplo 16.

De una manera similar a la del Ejemplo 13, se reducen 0,7 g de clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-5-cloro-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, para obtener 0,5 g de clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-5-cloro-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de prismas incoloros que funden a 277-279°C.

Análisis elemental para  $C_{17}H_{18}O_2NCl.HCl$

Calculado : C, 60,01; H, 5,63; N, 4,12

10 Encontrado: C, 60,41; H, 5,14; N, 4,10

Ejemplo 17.

En una mezcla de 20 ml de etanol y 2 ml de trietilamina se disuelven 200 mg de clorhidrato de 6-hidroxi-5-hidroxiometil-2-isopropilamino-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona y, con adición de 50 mg de paladio al 5% sobre carbono, se agita la solución en una corriente de hidrógeno durante 15 horas. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en tetrahidrofurano. Los insolubles se separan por filtración y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se recrystaliza en mezcla de etanol y acetato de etilo. El procedimiento proporciona cristales incoloros de 1,6-dihidroxi-5-hidroxiometil-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno que es idéntico al producto de acuerdo con el pro-

cedimiento del ejemplo 71. Rendimiento 108 mg.

Ejemplo 18.

Se lleva a cabo un procedimiento similar al del  
Ejemplo 17, utilizando clorhidrato de 6-hidroxi-5-(2-  
5 hidroxietil)-2-isopropilamino-3,4-dihidro-1(2H)-nafta  
lenona para obtener 0,1 g de 1,6-dihidroxi-5-(2-hidro  
xietil)-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno,  
en forma de polvos cristalinos incoloros.

Análisis elemental para  $C_{15}H_{23}ON$

10 Calculado : C, 67,89; H, 8,74; N, 5,28

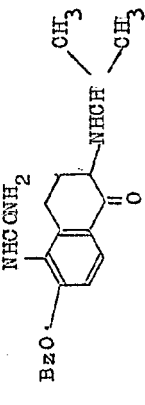
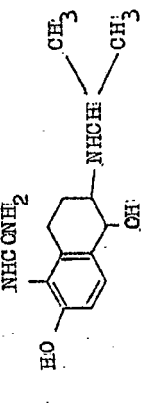
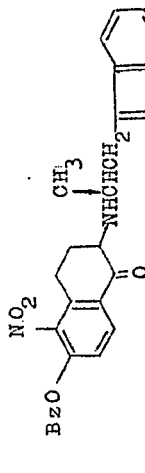
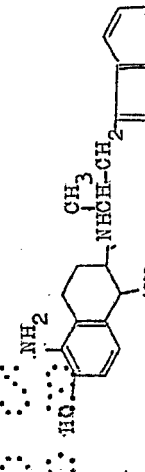
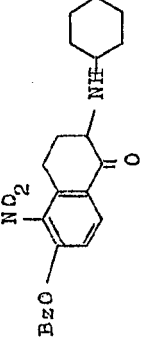
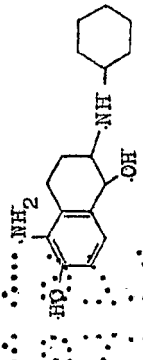
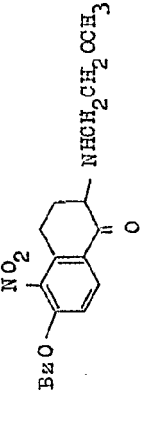
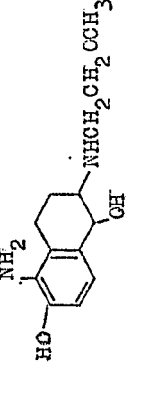
Encontrado: C, 67,39; H, 8,68; N, 5,13

Ejemplos 19 a 22.

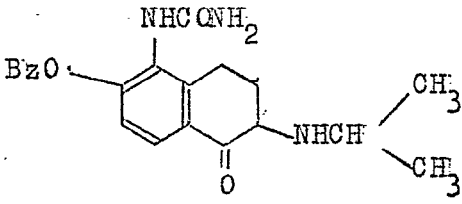
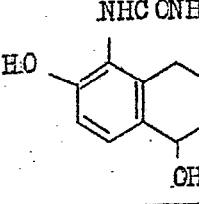
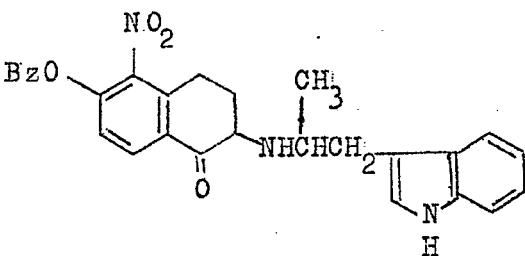
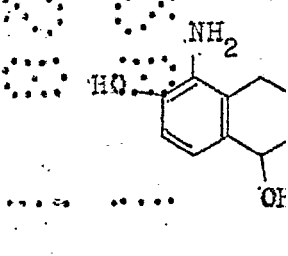
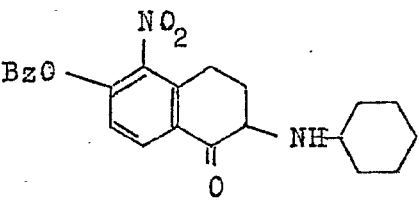
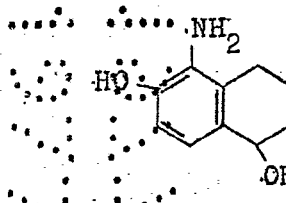
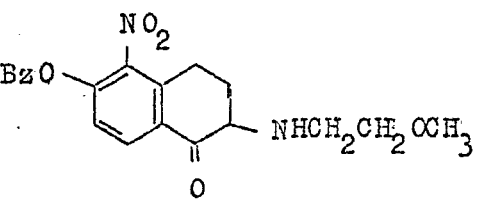
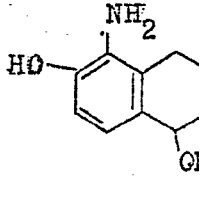
Los resultados expuestos a continuación en la ta-  
bla, se obtienen por procedimientos similares al proce-  
15 dimiento descrito en el ejemplo 17.

20

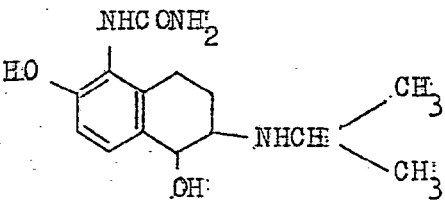
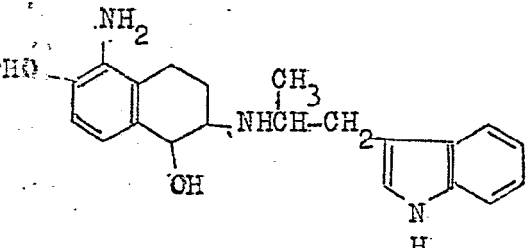
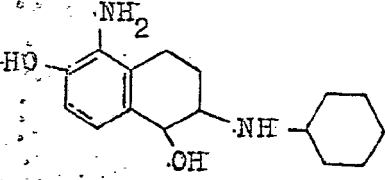
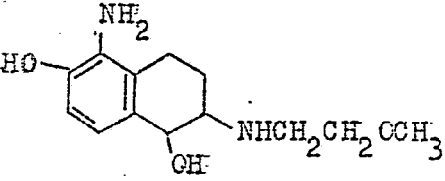
25

Ejemplo	Compuesto de partida	Compuesto producto	Punto de fusión (°C)
19			198-200° (clorhidrato)
20			215-217° (clorhidrato)
21			205-209° (clorhidrato)
22			162-164° (fumarato)

(Bz representa un grupo bencilo)

Ejemplo	Compuesto de partida	Compuesto
5 19		
10 20		
15 21		
20 22		

25. (Bz representa un grupo bencilo)

Compuesto producto :	Punto de fusión (°C)
	<p>198-200° (clorhidrato)</p>
	<p>215-217° (clorhidrato)</p>
	<p>206-209° (clorhidrato)</p>
	<p>162-164° (fumarato)</p>

Ejemplo 23.

En 10 ml de agua se disuelven 0,5 g de clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-5-(N-bencil-N-metanosulfonilamino)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona y, con adición de 0,25 g de óxido de platino, se efectúa la reducción catalítica a la temperatura y presión atmosféricas. Después de que ha sido absorbida la cantidad estequiométrica de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en una pequeña cantidad de etanol y, después, se añade éter etílico. Las agujas blancas resultantes se recuperan por filtración. El procedimiento proporciona 0,15 g de clorhidrato de 2-amino-1,6-dihidroxi-5-metanosulfonilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, punto de fusión: 233-235°C (con descomposición).

Análisis elemental para  $C_{11}H_{16}N_4S \cdot HCl \cdot H_2O$

Calculado : C, 40,43; H, 5,86; N, 8,57

Encontrado: C, 40,87; H, 5,47; N, 8,48

Ejemplo 24.

A una solución de 0,5 g de clorhidrato de 2-bencilamino-6-benciloxi-5-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona en 10 ml de etanol, se añade 1 ml de ácido clorhídrico alcohólico y 0,5 g de óxido de platino y se efectúa la reducción catalítica. Una vez que el hidrógeno ha cesado de ser absorbido, se separa el catalizador por fil-

tración y se añade éter etílico al filtrado, con lo que se separan cristales incoloros. Los cristales se recuperan por filtración, se lavan con éter etílico y se secan. El procedimiento proporciona 0,2 g de clorhidrato de 5-amino-2-ciclohexil-metilamino-1,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agujas incoloras que funden a 230-234°C (con descomposición).

Análisis elemental para  $C_{17}H_{26}O_2N_2 \cdot 2HCl$

Calculado : C, 56,20; H, 7,77; N, 7,71

10 Encontrado: C, 56,43; H, 7,49; N, 7,85.

Ejemplo 25.

A 10 ml de una solución acuosa que contiene 0,5 g de 2-amino-6-benciloxi-5-nitro-2,4-dihidro-1(2H)-naftalena se añaden 0,5 ml de ácido clorhídrico concentrado y 0,25 g de óxido de platino y se efectúa la reducción catalítica. Una vez que ha sido absorbida la cantidad estequiométrica de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en una pequeña cantidad de etanol y, después, se añade éter etílico. Los cristales resultantes se recuperan por filtración. El procedimiento proporciona 0,3 g de clorhidrato de 2,5-diamino-1,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de prismas incoloros. Punto de fusión: superior a los 300°C.

15  
20  
25

Análisis elemental para  $C_{10}H_{14}O_2N_2 \cdot 2HCl \cdot 3/2H_2O$

Calculado : C, 40,82; H, 6,51; N, 9,52

Encontrado: C, 41,14; H, 6,52; N, 9,25

Ejemplo 26.

5 En 10 ml de metanol se disuelve 1 g de 6-benciloxi-  
-2-oxiimino-5-metanosulfonilamino-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona y se efectúa la reducción catalítica en presen-  
cia de 0,1 g de paladio al 5% sobre carbono como catali-  
zador, hasta que no se absorbe más hidrógeno. El catali-  
10 zador se separa por filtración y el filtrado se concen-  
tra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en  
una pequeña cantidad de ácido clorhídrico etanólico y,  
seguidamente, se añade éter etílico en pequeñas porciones,  
con lo que se separan agujas incoloras. El procedimiento  
15 proporciona 0,5 g de clorhidrato de 2-amino-1,6-dihidroxi-  
-5-metanosulfonilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, punto  
de fusión: 233-235°C (con descomposición). La fusión de  
este producto en mezcla con el producto de acuerdo con  
el ejemplo 23, no muestra ninguna disminución del punto  
20 de fusión. Los dos productos son también idénticos en  
su espectro de absorción infrarroja.

Ejemplo 27.

De una manera similar a la del ejemplo 26, se redu-  
cen 0,5 g de 6-benciloxi-5-metanosulfonilmetil-2-oxiimino-  
25 -3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona para obtener 0,2 g de clor

hidrato de 2-amino-1,6-dihidroxi-5-metanosulfonilmetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Polvos amorfos incoloros.

Análisis elemental para  $C_{12}H_{17}O_4NS.HCl$

Calculado : C, 46,83; H, 5,89; N, 4,55

5 Encontrado: C, 46,58; H, 5,58; N, 4,34

Ejemplo 28.

En una mezcla de 10 ml de etanol y 20 ml de acetona se disuelve 1 g de 6-benciloxi-2-oxiimino-5-metanosulfonilamino-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona y con adición de 0,2 g de trietilamina y 0,5 g de paladio al 5% sobre carbono, se efectúa la reducción catalítica en corriente de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración y al filtrado se añade ácido clorhídrico etanólico. La mezcla se concentra hasta sequedad bajo presión reducida y el concentrado se lava con una pequeña cantidad de cloroformo y se recristaliza en mezcla de etanol y éter etílico. El procedimiento proporciona 0,2 g de clorhidrato de 1,6-dihidroxi-2-isopropilamino-5-metanosulfonilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Punto de fusión: 210-213°C.

Ejemplo 29.

A 150 ml de benceno se añaden 2,5 g de 6-benciloxi-2,5-dinitro-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona y, seguidamente, se añaden gota a gota, 26 g de una solución al 70% en benceno de hidruro de bis-(2-metoxietoxi)-aluminio.

y sodio. La mezcla se pone a reflujo durante 6 horas y, después de añadir 70 ml de agua, se filtra la mezcla. El filtrado se concentra hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo se disuelve en 100 ml de metanol. Con la adición de 1 g de paladio al 5% sobre carbono, la solución se reduce catalíticamente en una corriente de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en una pequeña cantidad de ácido clorhídrico etanólico y, después, se añade éter etílico. El procedimiento proporciona 0,8 g de clorhidrato de 2,5 diamino-1,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de cristales incoloros que funden por encima de los 300°C.

15. Ejemplo 30.

En 20 ml de ácido clorhídrico 2 N se disuelven 200 mg de clorhidrato de 6-hidroxi-5-hidroximetil-2-isopropilamino-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona y, añadiendo 100 mg de paladio al 5% sobre carbono, se agita la solución en corrientes de hidrógeno durante 4 horas. Una vez que el hidrógeno ha cesado de ser absorbido, se separa el catalizador por filtración y se concentra el filtrado bajo presión reducida y a una temperatura que no exceda de 40°C. Seguidamente, se recrystaliza el residuo en mezcla de etanol y éter. El procedimiento

proporciona clorhidrato de 1,6-dihidroxi-2-isopropilamino-5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de polvos incoloros. Rendimiento: 152 mg.

Análisis elemental para  $C_{14}H_{21}NO \cdot HCl \cdot H_2O$

5 Calculado : C, 58,02; H, 8,35; N, 4,83

Encontrado: C, 57,72; H, 8,09; N, 4,61

Ejemplo 31.

En una mezcla de 10 ml de acetona y 10 ml de metanol se disuelven 0,5 g de 6-benciloxi-5-cloro-1-hidroxi-2-isopropilidenamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y, con la adición de 0,1 g de paladio al 5% sobre carbono, se efectúa la reducción catalítica en corriente de hidrógeno, hasta que no se absorbe más hidrógeno. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra hasta sequedad y el residuo se disuelve en una pequeña cantidad de ácido clorhídrico etanólico, añadiéndose, después, 20 ml de éter etílico. Los cristales resultantes se recuperan por filtración. El procedimiento proporciona 0,2 g de clorhidrato de 5-cloro-2-isopropilamino-1,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agujas incoloras que funden a 204-205°C. La fusión de este producto en mezcla con el producto de acuerdo con el ejemplo 69, no muestra ninguna disminución del punto de fusión.

25 Ejemplo 32.

En una mezcla de 5 ml de metanol y 10 ml de acetona, se disuelven 0,3 g de 6-benciloxi-5-cloro-2-isopropilid<sub>i</sub>denamino-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona y, con la adición de 0,1 g de paladio al 5% sobre carbono, se efectúa la reducción catalítica hasta que no se absorbe más hidrógeno. Después, se trata la mezcla de reacción de la misma manera que en el ejemplo 31, para obtener 0,1 g de clorhidrato de 5-cloro-2-isopropilamino-1,6-dihidrox<sub>i</sub>-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Punto de fusión : 204-205°C.

Ejemplo 33.

A una solución de 1,0 g de clorhidrato de 2-amino-5-(N-benzoil-N-metilamino)-6-benciloxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona en 20 ml de metanol, se añaden 0,5 g de borohidru<sub>r</sub>o de sodio y la mezcla se agita, enfriando con hielo, durante 30 minutos. La mezcla de reacción se mezcla con 100 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua, se seca y se concentra bajo presión reducida. El residuo se recrystaliza en una mezcla de acetato de etilo y éter etílico, para obtener 0,6 g de trans-2-amino-5-(N-benzoil-N-metilamino)-6-benciloxi-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de prismas incoloros que funden a 192-194°C.

Análisis elemental para  $C_{25}H_{26}O_3N_2$ .

Calculado : C, 74,60; H, 6,51; N, 6,96

Encontrado: C, 74,45; H, 6,70; N, 6,77  
espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,10(H,d,J=8Hz)

Ejemplo 34.

A una solución de 1,2 g de trans-6-benciloxi-5-  
5 -(N-bencil-N-metilamino)-2-etoxicarbonilamino-1-hidroxi-  
-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en 50 ml de tetrahidrofura  
no, se añaden 0,6 g de hidruro de litio y aluminio y la  
mezcla se pone a reflujo con agitación, durante 2 horas.  
Después de enfriar, se mezcla con agua la mezcla de reac  
10 ción para descomponer el exceso de reactivo y los insol  
-ubles se separan por filtración. El filtrado se seca  
y se concentra bajo presión reducida. La sustancia  
oleosa resultante se disuelve en 10 ml de metanol y,  
después de la adición de una solución etérea de ácido  
15 oxálico, se deja en reposo a la temperatura ambiente.  
El procedimiento proporciona 1,0 g de oxalato de trans-  
-6-benciloxi-5-(N-bencil-N-metilamino)-1-hidroxi-2-metil  
lamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Punto de fusión:  
191-192°C. (con descomposición).

20 Análisis elemental para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$   
Calculado : C, 68,24; H, 6,55; N, 5,69  
Encontrado: C, 68,05; H, 6,41; N, 5,52

Ejemplo 35.

Se someten al mismo procedimiento de reducción que  
25 se ha descrito en el Ejemplo 34, a excepción de un reflu

jo de 3 horas, 1,2 g de trans-2-acetilamino-6-benciloxi-  
-5-(N-bencil-N-metilamino)-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro  
naftaleno, para obtener 0,9 g de oxalato de trans-6-ben  
ciloxi-5-(N-bencil-N-metilamino)-2-etilamino-1-hidroxi-  
5 -1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Punto de fusión 178 a  
180°C.

Análisis elemental para  $C_{27}H_{32}O_2N_2 \cdot C_2H_2O_4$   
Calculado : C, 68,75; H, 6,77; N, 5,53  
Encontrado: C, 68,70; H, 6,54; N, 5,38

10 Ejemplo 36.

En 640 ml de benceno se suspenden 31 g de 5-(N-ben  
ciloxi-carbonil-N-metilamino)-6-benciloxi-1-(para-to  
luensulfoniloxiimino)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y una  
solución de etóxido potásico preparada a partir de 2,6 g  
15 de potasio metálico y 78 ml de etanol, se añade gota a  
gota, enfriando con hielo. La mezcla de reacción se de  
ja en reposo en frío durante 3 días, y los cristales re  
sultantes se separan por filtración. Al filtrado se  
añaden 140 ml de ácido clorhídrico al 10% y, después,  
20 se concentra bajo presión reducida a una temperatura  
que no exceda de 40°C.

El residuo (clorhidrato de 2-amino-5(N-benciloxi  
carbonil-N-metilamino)-6-benciloxi-3,4-dihidro-1(2H)-  
-naftalenona crudo), se disuelve en 300 ml de metanol y,  
25 enfriando con hielo, se añaden 10 g de borohidruro de

sodio. Después de agitar durante una hora se añade 1 litro de agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua, se seca y se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 100 ml de ácido clorhídrico alcohólico y, después de un tratamiento con carbón activado, se añade éter etílico. Por reposo se obtienen 7,5 g de clorhidrato de trans-2-amino-5-(N-benciloxicarbonil-N-metilamino)-6-benciloxi-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno en forma de agujas incoloras que funden a 145-147°C.

Análisis elemental para  $C_{26}H_{28}O_4N_2 \cdot HCl$ .

Calculado : C, 66,66; H, 6,22; N, 5,96

Encontrado: C, 66,40; H, 6,01; N, 5,70

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4,75 (1H, d, J=9Hz)

15. Ejemplo 37.

En una mezcla de 15 ml de acetona y 20 ml de metanol, se disuelven 450 mg de clorhidrato de trans-2-amino-6-benciloxi-5-ciano-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y, mientras se introduce nitrógeno gaseoso, se añaden 150 mg del compuesto de adición complejo de cianoborohidruro de litio y dioxano, en pequeñas porciones, a 5-10°C. Después de agitar durante 2 horas, se añade una solución acuosa saturada de cloruro sódico y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se lavan con una solución acuosa satura

da de cloruro sódico, y se secan. El disolvente se separa por destilación bajo presión reducida y el residuo se recristaliza en mezcla de etanol y acetato de etilo. El procedimiento proporciona cristales blancos de  
5 trans-6-benciloxi-5-ciano-1-hidroxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Este compuesto está de acuerdo con la muestra según el procedimiento del ejemplo 3. Rendimiento: 297 mg.

Ejemplo 38.

10 A una solución de 5,0 g de clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-1-hidroxi-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en 50 ml de metanol, se añaden 5,0 g de cianoborohidruro de litio y 150 ml de acetona, y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas. La  
15 mezcla de reacción se añade sobre agua y los cristales resultantes se recuperan por filtración, se lavan con agua, se secan y se disuelven en ácido clorhídrico alcohólico. Después de un tratamiento con carbono activado, se añade éter etílico, con lo que se obtienen  
20 4,7 g de clorhidrato de 6-benciloxi-2-isopropilamino-5-nitro-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agujas incoloras que funden a 268-270°C.

Ejemplo 39.

25 Se lleva a cabo un procedimiento similar al del ejemplo 37, utilizando 0,3 g de clorhidrato de 2-amino-

-6-benciloxi-1-hidroxi-5-(2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno para obtener 0,15 g de 6-benciloxi-1-hidroxi-5-(2-hidroxietil)-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de polvos amorfos.

5 Análisis elemental para  $C_{22}H_{29}O_3N$   
Calculado : C, 74,33; H, 8,22; N, 3,94  
Encontrado: C, 74,01; H, 7,98; N, 4,14

Ejemplo 40.

10 De una manera similar a la del ejemplo 37, se reducen 300 mg de trans-2-amino-6-benciloxi-1-hidroxi-5-hidroximetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en presencia de 10 ml de acetona, para obtener 250 mg de trans-6-benciloxi-1-hidroxi-5-hidroximetil-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

15 Ejemplo 41.

De una manera similar a la del Ejemplo 37, se reducen 0,5 g de clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-5-cloro-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en presencia de 30 ml de acetona, para obtener 0,3 g de clorhidrato de 6-benciloxi-5-cloro-2-isopropilamino-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agujas incoloras que funden a 265-267°C.

20 Análisis elemental para  $C_{20}H_{25}O_2NCl.HCl.H_2O$   
Calculado : C, 60,00; H, 6,80; N, 3,50  
25 Encontrado: C, 59,96; H, 6,83; N, 3,42

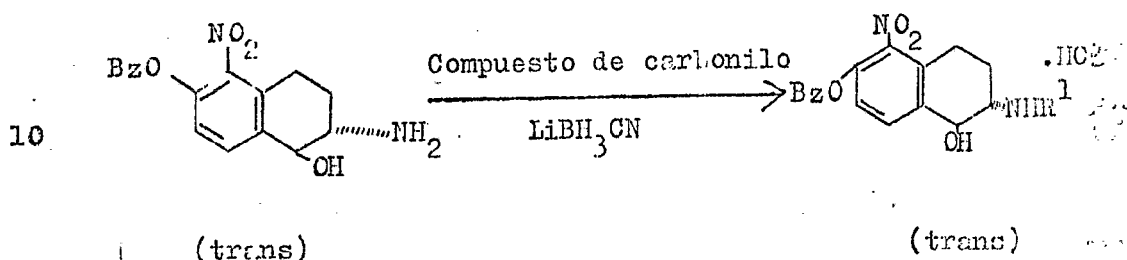
Ejemplos 42 a 45

Por procedimientos similares a los del Ejemplo 37, se obtienen los productos enumerados a continuación en la tabla.

5

Compuesto de partida

Producto



15

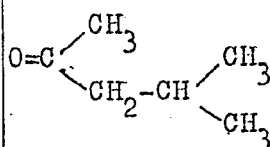
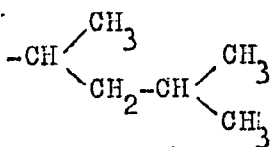
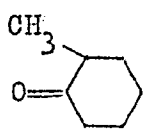
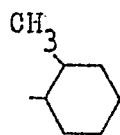
20

25

Ejemplo	Compuesto de carbonilo	Producto	
		R <sup>1</sup>	Punto de fusión, °C (con descomposición)
42	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{O}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CH} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	250-252
43	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{O}=\text{C} \\ \diagdown \quad \text{CH} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$	$-\text{CH} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \text{CH} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$	250-253

5

10

Ejemplo	Compuesto de carbonilo	Producto	
		R <sup>1</sup>	Punto de fusión, °C (con descomposición)
44			225-227
45			260-263

15

Ejemplo 46.

20

25

Se lleva a cabo un procedimiento similar al del ejemplo 37, utilizando 450 mg de clorhidrato de 2-amino-5-ciano-1,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno para obtener cristales incoloros de 5-ciano-1,6-dihidroxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Punto de fusión: 183-185°C (con descomposición). La fusión de este compuesto en mezcla con la muestra de acuerdo con el Ejemplo 73, no muestra ninguna disminución del punto de fusión. Los dos productos son también idénticos en su espectro RMN. Rendimiento: 300 mg.

Ejemplo 47.

Se lleva a cabo un procedimiento similar al del Ejemplo 37, utilizando 0,5 g de 2-amino-1,6-dihidroxi-5-ureido-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, y el producto oleoso resultante se disuelve en ácido clorhídrico metanólico y, después, se le añade acetona.

El procedimiento proporciona 0,2 g de clorhidrato de 1,6-dihidroxi-2-isopropilamino-5-ureido-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Punto de fusión: 198 a 200°C (con descomposición). La fusión de este producto en mezcla con la muestra de acuerdo con el Ejemplo 127, no muestra ninguna disminución del punto de fusión.

Ejemplo 48.

A una solución de 0,5 g de clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-5-(N-bencil-N-metanosulfonilamino)-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en 10 ml de etanol, se añaden 5 ml de acetona y 0,3 g de cianoborohidruro de litio, y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante una hora. A esta mezcla de reacción se añade ácido clorhídrico al 10% y, después, se le añade una pequeña cantidad de agua. La solución se alcaliniza con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua, se seca y se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en ácido clorhídrico alcohólico

y, después, se le añade éter etílico. Los cristales resultantes se recuperan por filtración. El procedimiento proporciona 0,3 g de clorhidrato de 6-benciloxi-5-(N-bencil-N-metanosulfonilamino)-1-hidroxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agujas incoloras que funden a 212-214°C.

Análisis elemental para  $C_{28}H_{34}O_4N_2 \cdot HCl$   
Calculado : C, 60,18; H, 6,31; N, 5,02  
Encontrado: C, 60,29; H, 6,46; N, 5,20

10 Ejemplo 49.

De una manera similar a la del ejemplo 48, se reducen 2,0 g de clorhidrato de trans-2-amino-6-benciloxi-5-(N-benciloxicarbonil-N-metilamino)-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en presencia de acetona, para obtener 1,5 g de clorhidrato de trans-6-benciloxi-5-(N-benciloxicarbonil-N-metilamino)-1-hidroxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Punto de fusión: 224-225°C.

15 Análisis elemental para  $C_{29}H_{34}O_4N_2 \cdot HCl$   
20 Calculado : C, 68,15; H, 6,90; N, 5,48  
Encontrado: C, 67,85; H, 7,00; N, 5,54

Ejemplo 50.

A una solución de 1,0 g de clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-1-hidroxi-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en 30 ml de metanol, se añaden 3,0 g de fenilaceto

na y 1,0 g de cianoborohidruro de sodio y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 5 horas. Después de la adición de agua, se mezcla la mezcla de reacción con ácido clorhídrico al 10% y se alcaliniza con bicarbonato sódico. El residuo oleoso resultante se extrae con acetato de etilo y el extracto se lava con agua, se seca y se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en ácido clorhídrico alcohólico y, después, se le añade éter etílico. Los cristales resultantes se recuperan por filtración y se secan. El procedimiento proporciona 0,8 g de clorhidrato de 6-benciloxi-1-hidroxi-2-(alfa-metilfenetilamino)-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agujas incoloras que funden a 204-206°C.

15 Análisis elemental para  $C_{26}H_{28}O_4N_2 \cdot HCl$   
Calculado : C, 66,58; H, 6,23; N, 5,98  
Encontrado: C, 66,50; H, 6,64; N, 5,59

Ejemplo 51.

De una manera similar a la del Ejemplo 50, se reducen 1,0 g de clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-1-hidroxi-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en presencia de 3,0 g de para-hidroxifenilacetona, para obtener 0,7 g de clorhidrato de 6-benciloxi-1-hidroxi-2-(alfa-metil-p-hidroxifenetilamino)-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidro naftaleno en forma de agujas incoloras que funden a 232-

-235°C.

Análisis elemental para  $C_{26}H_{28}O_5N_2 \cdot HCl$

Calculado : C, 64,39; H, 6,02; N, 5,78

Encontrado: C; 64,00; H, 6,21; N, 5,53

5 Ejemplo 52.

De una manera similar a la del Ejemplo 50, se reduce clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-1-hidroxi-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en presencia de 3,0 g de para-metoxifenilacetona, para obtener 0,7 g de clorhidrato de 6-benciloxi-1-hidroxi-2-(alfa-metil-p-metoxifenetilamino)-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agujas incoloras que funden a 228-230°C.

Análisis elemental para  $C_{27}H_{30}O_5N_2 \cdot HCl$

Calculado : C, 64,98; H, 6,26; N, 5,62

15 Encontrado: C, 64,95; H, 5,86; N, 5,86

Ejemplo 53.

De una manera similar a la del Ejemplo 50, se reducen 1,0 g de clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-1-hidroxi-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en presencia de 3,0 g de metoxiacetaldehído, para obtener 0,7 g de clorhidrato de 6-benciloxi-1-hidroxi-2-(2-metoxietilamino)-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agujas incoloras que funden a 195 a 197°C.

Análisis elemental para  $C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot HCl \cdot C_2H_5OH$

25 Calculado : C, 58,07; H, 6,87; N, 6,16

Encontrado: C, 58,32; H, 6,69; N, 5,85.

Ejemplo 54.

De una manera similar a la del ejemplo 50, se reducen 1,0 g de clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-1-hidroxi-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en presencia de 1,0 g de dímero de acroleína, para obtener 0,4 g de 6-benciloxi-1-hidroxi-5-nitro-2-(3,4-dihidro-2H-píran-2-il)-metilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agujas incoloras que funden a 175-178°C

10 Análisis elemental para  $C_{23}H_{26}O_5N_2$

Calculado : C, 67,30; H, 6,39; N, 6,38.

Encontrado: C, 67,36; H, 6,31; N, 6,51

Ejemplo 55.

De una manera similar a la del ejemplo 50, se reducen 1,0 g de clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-1-hidroxi-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en presencia de 3,0 g de ciclohexanona para obtener 0,7 g de clorhidrato de 6-benciloxi-2-ciclohexilamina-1-hidroxi-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agujas incoloras (recristalizadas en mezcla de etanol y éter etílico) que funden a 271-273°C. (con descomposición).

20 Análisis elemental para  $C_{23}H_{28}O_4N_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

Calculado : C, 61,39; H, 6,72; N, 6,23

Encontrado: C, 62,01; H, 6,42; N, 6,17

25 Ejemplo 56.

De una manera similar a la del Ejemplo 50, se reducen 1,0 g de clorhidrato de trans-2-amino-6-benciloxi-5-(N-benciloxicarbonil-N-metilamino)-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en presencia de 30 ml de ciclohexanona para obtener 1,0 g de clorhidrato de trans-6-benciloxi-5-(N-benciloxicarbonil-N-metilamino)-2-ciclohexilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Punto de fusión: 152-153°C. (con descomposición).

Análisis elemental para  $C_{32}H_{38}O_4N_2 \cdot HCl$

10 Calculado : C, 69,74; H, 7,13; N, 5,08

Encontrado: C, 69,71; H, 7,10; N, 5,04

Ejemplo 57.

De una manera similar a la del Ejemplo 50, se reducen 1,0 g de clorhidrato de trans-2-amino-6-benciloxi-5-(N-benciloxicarbonil-N-metilamino)-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en presencia de 3,0 g de para-metoxifenilacetona, para obtener 1,0 g de clorhidrato de trans-6-benciloxi-5-(N-benciloxicarbonil-N-metilamino)-1-hidroxi-2-( $\alpha$ -metil-p-metoxifenetilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Punto de fusión: 143-147°C. (con descomposición).

Análisis elemental para  $C_{36}H_{39}O_5N_2 \cdot HCl$

Calculado : C, 70,17; H, 6,54; N, 4,55

25 Encontrado: C, 69,92; H, 6,36; N, 4,50

Ejemplo 58.

A una solución de 1,0 g de clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-1-hidroxi-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en 30 ml de metanol, se añaden 1,0 g de 3-indolil acetona y 1,0 g de cianoborohidruro de litio, y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua, se seca y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluido con mezcla de acetona y benceno=1:1), para recuperar 0,5 g de un producto oleoso. Este aceite se trata con ácido clorhídrico alcohólico y el clorhidrato resultante se recristaliza en mezcla de metanol y éter etílico. El procedimiento proporciona 0,5 g de clorhidrato de 6-benciloxi-1-hidroxi-2-(3-indolil)-1-metil/etilamino-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agujas de color rojo pálido que funden a 215-217°C.

20 Análisis elemental para  $C_{28}H_{29}O_4N_3 \cdot HCl$ .  
Calculado : C, 66,20; H, 5,95; N, 8,27  
Encontrado: C, 65,99; H, 5,81; N, 8,13

Ejemplo 59.

25 En 20 ml de metanol se disuelven 1,0 g de trans-2-amino-6-benciloxi-1-hidroxi-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-te

trahidronaftaleno y, después, se añaden 500 mg de ciclo  
butanona. Enfriando con hielo, se añaden 500 mg de cianoborohidruro de litio y la mezcla se agita durante 3  
horas, concentrándose después de este tiempo, bajo presión reducida. El residuo se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con  
5 agua, se seca y se concentra bajo presión reducida. El residuo se recristaliza en mezcla de acetato de etilo y n-hexano. El procedimiento proporciona trans-6-bencil  
oxi-2-ciclobutilamino-1-hidroxi-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-  
10 tetrahidronaftaleno en forma de agujas incoloras que funden a 117-119°C.

Espectro NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,26(1H,d,J=8Hz)

Análisis elemental para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

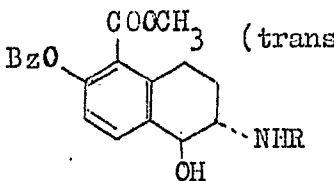
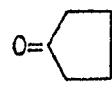

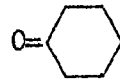

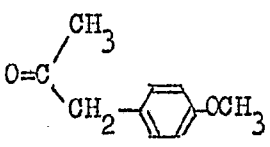
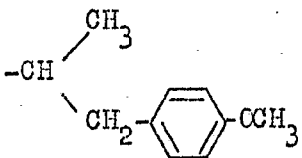
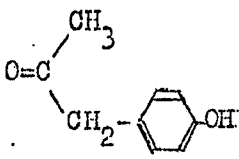
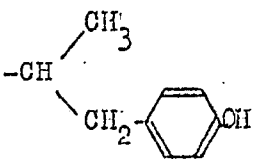
15 Calculado : C, 72,42; H, 7,13; N, 3,67

Encontrado: C, 72,16; H, 7,08; N, 3,65

Ejemplos 60 a 63.

De una manera similar a la del Ejemplo 59, se obtienen los productos enumerados a continuación en la tabla, reduciendo trans-2-amino-6-benciloxi-1-hidroxi-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en presencia de los correspondientes compuestos de carbonilo indicados en la  
20 Tabla.

25

Ejemplo	Compuesto de carbonilo	Producto (x) R en
5		
60		
10		
15		
20		
25		

(\*) Propiedades físico

químicas del producto.

Ejemplo	Aspecto de los cristales (sal) (Disolvente de recristalización)	Punto de fusión, °C	Espectro RMN, delta (disolvente)	Análisis elemental, calculado (Encontrado)
60	Agujas incoloras (acetato de etilo y n-hexano)	102-104	4,31(1H,d,J=8Hz) (CDCl <sub>3</sub> )	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> C 72,88, H 7,39, N 3,54 (C 72,76, H 7,38, N 3,46)
61	Agujas incoloras (acetato de etilo y n-hexano)	111-113	4,25(1H,d,J=8Hz) (CDCl <sub>3</sub> )	C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> C 73,32, H 7,63, N 3,42 (C 73,18, H 7,52, N 3,32)
62	Cristales incoloros (acetato de etilo y n-hexano)	84-86	4,18(1H,d,J=9Hz) (CDCl <sub>3</sub> )	C <sub>29</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> C 72,93, H 7,39, N 2,93 (C 73,03, H 7,00, N 2,97)
63	Cristales incoloros (clorhidrato) (acetona y éter etílico)	182-192 (descomp.)	4,80(1H,d,J=9Hz) (DMSO-d <sub>6</sub> +D <sub>2</sub> O)	C <sub>28</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ·HCl C 67,25, H 6,85, N 2,80 (C 67,10, H 6,26, N 2,76)

(\*) Propiedades físico-químicas del p

5	Ejemplo	Aspecto de los cristales (sal) (Disolvente de recristalización)	Punto de fusión, °C	
10	60	Agujas incoloras (acetato de etilo y n-hexano)	102-104	4,
15	61	Agujas incoloras (acetato de etilo y n-hexano)	111-113	4,
20	62	Cristales incoloros (acetato de etilo y n-hexano)	84- 86	4,
25	63	Cristales incoloros (clorhidrato) (acetona y éter etílico)	182-192 (descomp.)	4,

químicas del producto.

Punto de fusión, °C	Espectro RMN, delta (disolvente)	Análisis elemental, calculado (Encontrado)
102-104	4,31(1H,d,J=8Hz) (CDCl <sub>3</sub> )	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> C 72,88, H 7,39, N 3,54 (C 72,76, H 7,38, N 3,46)
111-113	4,25(1H,d,J=8Hz) (CDCl <sub>3</sub> )	C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> C 73,32, H 7,63, N 3,42 (C 73,18, H 7,52, N 3,32)
84-86	4,18(1H,d,J=9Hz) (CDCl <sub>3</sub> )	C <sub>29</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> C 72,93, H 7,39, N 2,93 (C 73,03, H 7,00, N 2,97)
182-192 (descomp.)	4,80(1H,d,J=9Hz) (DMSO-d <sub>6</sub> +D <sub>2</sub> O)	C <sub>28</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> ·HCl C 67,25, H 6,85, N 2,80 (C 67,10, H 6,26, N 2,76)

POOR  
QUALITY

Ejemplo 64.

De una manera similar a la del Ejemplo 59, se reducen 712 mg de acetato de 2-amino-6-benciloxi-1-hidroxi-5-metanosulfonilmetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en presencia de 15 ml de acetona, para obtener 660 mg de acetato de 6-benciloxi-1-hidroxi-2-isopropilamino-5-metanosulfonilmetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de cristales incoloros que funden a 86-91°C (recristalizados en mezcla de acetato de etilo y éter etílico). Espectro RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,06-1,21(6H,m), 2,82(3H,s), 4,49(2H,s), 5,25(2H,s)

Ejemplo 65.

De una manera similar a la del ejemplo 59, se reducen 1,0 g de clorhidrato de trans-2-amino-6-benciloxi-1-hidroxi-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en presencia de 1,0 g de ciclobutanona, para obtener 0,7 g de clorhidrato de trans-6-benciloxi-2-ciclobutilamino-1-hidroxi-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agujas incoloras que funden a 242-244°C.

Análisis elemental para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>.HCl.  
Calculado : C, 62,29; H, 6,22; N, 6,92  
Encontrado: C, 61,81; H, 6,44; N, 6,61  
espectro RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,90(1H,d,J=9Hz)

Ejemplo 66.

De una manera similar a la del Ejemplo 59, se redu

cen 1,0 g de clorhidrato de trans-2-amino-5-(N-bencil  
oxicarbonil-N-metilamino)-6-benciloxi-1-hidroxi-1,2,3,4-  
-tetrahidronaftaleno en presencia de 1,0 g de ciclobu  
tanona, para obtener oxalato de trans-5-(N-benciloxi  
5 carbonil-N-metilamino)-6-benciloxi-2-ciclobutilamino-  
-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agu  
jas incoloras que funden a 119-121°C (recristalizadas  
en mezcla de acetato de etilo y éter etílico).

Análisis elemental para  $C_{30}H_{34}O_4N_2 \cdot C_2H_2O_4$

10 Calculado : C, 66,65; H, 6,27; N, 4,86

Encontrado: C, 66,44; H, 6,30; N, 4,58

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4,80(1H,d,J=8Hz)

Ejemplo 67.

15 500 mg de trans-2-amino-6-benciloxi-1-hidroxi-5-  
-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno se disuel  
ven en una mezcla de 3 ml de acetona y 10 ml de bence  
no anhidro, y la solución se calienta a reflujo duran  
te 5 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo  
presión reducida y se añaden al residuo 10 ml de eta  
20 nol. Después de haber añadido 100 mg de borohidru  
ro sódico, con agitación, se agita la mezcla a la tempera  
tura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción  
se concentra bajo presión reducida y se añaden al re  
siduo agua y acetato de etilo. La mezcla se extrae  
25 con acetato de etilo. Las capas de disolvente orgáni

co se reúnen, se lavan con agua, se secan y se concentran bajo presión reducida. El residuo se recristaliza en mezcla de acetato de etilo y n-hexano para obtener trans-6-benciloxi-2-isopropilamino-1-hidroxi-5-me  
5 toxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agujas incoloras que funden a 91-92°C.

Análisis elemental para  $C_{22}H_{27}NO_4$

Calculado : C, 71,52; H, 7,37; N, 3,79

Encontrado: C, 71,05; H, 7,46; N, 3,59

10 Ejemplo 68.

6,0 g de oxalato de trans-2-amino-5-(N-bencil-N-  
-metilamino)-6-benciloxi-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaf  
taleno se disuelven en 100 ml de agua y la solución se  
alcaliniza con bicarbonato sódico y se extrae con aceta  
15 to de etilo. El extracto se lava con agua, se seca,  
se concentra bajo presión reducida y el residuo se di-  
suelve en una mezcla de 60 ml de metanol y 180 ml de  
acetona. Después de la adición de 1 ml de ácido clorhí  
drico alcohólico, se añaden a la solución 6,0 g de cia  
20 noborohidruro de litio, y la mezcla se agita a la tem-  
peratura ambiente durante 3 horas y, al cabo de este  
tiempo, se añade ácido clorhídrico al 10% para descom-  
poner el exceso de reactivo. La mezcla de reacción se  
mezcla con 300 ml de agua, se alcaliniza con bicarbona  
25 to sódico y se extrae con acetato de etilo. El extrac

to se lava con agua, se seca y se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 10 ml de metanol, se mezcla con solución etérea de ácido oxálico y la solución se deja en reposo a la temperatura ambiente para obtener 4,2 g de oxalato de trans-5-(N-bencil-N-metilamino)-6-benciloxi-1-hidroxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno que funde a 193-195°C.

Análisis elemental para  $C_{27}H_{32}O_2N_2 \cdot C_2H_2O_4$   
Calculado : C, 68,75; H, 6,77; N, 5,53  
10 Encontrado: C, 68,55; H, 7,00; N, 5,40  
espectro RMN (DMSO- $d_6$ ).  $\delta$ : 4,80(1H, d, J=9Hz)

Ejemplo 69.

A 3 ml de ácido trifluoroacético se añaden 0,3 g de clorhidrato de 6-benciloxi-5-cloro-2-isopropilamino-15 -1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y la mezcla se calienta en un baño de agua a 80°C, durante una hora. El ácido trifluoroacético se separa por destilación bajo presión reducida y se añade al residuo una pequeña cantidad de ácido clorhídrico etanólico, seguida por 20 la adición de éter etílico. Los cristales resultantes se recristalizan en mezcla de etanol y éter etílico. El procedimiento proporciona 0,1 g de clorhidrato de 5-cloro-2-isopropilamino-1,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno que funde a 204-205°C.

25 Análisis elemental para  $C_{13}H_{18}O_2NCl \cdot HCl$

Calculado : C, 53,43; H, 6,55; N, 4,79

Encontrado: C, 53,50; H, 6,48; N, 4,49

Ejemplo 70.

5 A 20 ml de benceno se añaden 1 g de 5-cloro-1-hi  
droxi-6-metoxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaf  
taleno y 3 g de cloruro de aluminio, y la mezcla se po  
ne a reflujo durante 3 horas. La mezcla se extrae con  
5 ml de ácido clorhídrico al 1% y la capa acuosa se  
10 filtra para eliminar los insolubles. El filtrado se  
evapora hasta sequedad bajo presión reducida y el resi  
duo se extrae con 5 ml de etanol añadiéndose después  
éter etílico. El procedimiento proporciona 0,3 g de  
clorhidrato de 5-cloro-2-isopropilamino-1,6-dihidroxi-  
1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de un precipita  
15 do. Este producto se recristaliza en mezcla de etanol  
y éter etílico. Punto de fusión 204-205°C. La fusión  
en mezcla con el producto de acuerdo con el Ejemplo 69,  
no muestra ninguna disminución del punto de fusión.

Ejemplo 71.

20 A 20 ml de etanol se añaden 30 mg de paladio al  
5% sobre carbono y, después, se purga con hidrógeno.  
A la mezcla se añaden 103 mg de trans-6-benciloxi-1-  
-hidroxi-5-hidroximetil-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetra  
hidronaftaleno y, después, se agita por sacudidas en  
25 una corriente de hidrógeno a la temperatura ambiente.

Al cabo de 1 hora se han absorbido aproximadamente 9 ml de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se recristaliza en mezcla de etanol y acetato de etilo. El procedimiento anterior proporciona trans-1,6-dihidroxi-5-hidroximetil-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de cristales blancos. Rendimiento: 55 mg; punto de fusión: 182-185°C (con descomposición).

10 Análisis elemental para  $C_{14}H_{21}O_3N \cdot \frac{1}{2}H_2O$   
Calculado : C, 64,59; H, 8,52; N, 5,38  
Encontrado: C, 64,84; H, 8,49; N, 5,32

Ejemplo 72.

15 De una manera similar a la del Ejemplo 71, se hidrogenan catalíticamente 86 mg de trans-2-amino-6-benciloxi-1-hidroxi-5-hidroximetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno para obtener trans-2-amino-1,6-dihidroxi-5-hidroximetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. El anisato de este compuesto, por recristalización en mezcla de acetato de etilo y etanol, proporciona prismas blancos. Rendimiento 43 mg; punto de fusión: 120 a 123°C (con descomposición).

20 Análisis elemental para  $C_{11}H_{15}O_3N \cdot C_8H_8O_3 \cdot H_2O$   
Calculado : C, 60,15; H, 6,64; N, 3,69  
25 Encontrado: C, 59,92; H, 6,26; N, 3,92

Ejemplo 73.

De una manera similar a la del Ejemplo 71, se hidrogenan catalíticamente 200 mg de trans-6-benciloxi-5-ciano-1-hidroxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, para obtener trans-5-ciano-1,6-dihidroxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de cristales blancos (recristalizados en mezcla de etanol y acetato de etilo). Rendimiento: 113 mg; punto de fusión 183 a 185°C (con descomposición).

5  
10 Espectro RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,17 (1H, d, J=7Hz)

Análisis elemental para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> ·  $\frac{1}{2}$ H<sub>2</sub>O

Calculado : C, 65,86; H, 7,50; N, 10,91

Encontrado: C, 65,94; H, 7,42; N, 10,53

Ejemplo 74.

15 Se reducen catalíticamente, de una manera similar a la del Ejemplo 71, 150 mg de clorhidrato de trans-6-benciloxi-5-ciano-1-hidroxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, para obtener clorhidrato de trans-5-ciano-1,6-dihidroxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Rendimiento: 97 mg; punto de fusión: 246 a 248°C (descomposición).

20 Espectro RMN (DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ: 4,72(1H, d, J=8Hz)

Análisis elemental para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> · HCl · H<sub>2</sub>O

Calculado : C, 55,90; H, 7,04; N, 9,31

25 Encontrado: C, 56,37; H, 6,65; N, 9,14

Ejemplo 75.

De una manera similar a la del Ejemplo 71, se reducen catalíticamente 95 mg de trans-6-benciloxi-1-hidrox

5 xi-2-isopropilamino-5-ureidometil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, para obtener cristales incoloros de trans-1,6--dihidroxi-2-isopropilamino-5-ureidometil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Rendimiento: 48 mg; punto de fusión: 120 a 122°C. (con descomposición)).

Análisis elemental para  $C_{15}H_{23}O_3N_3$

10 Calculado: C, 61,41; H, 7,90; N, 14,33

Encontrado: C, 60,89; H, 7,82; N, 13,91

Ejemplo 76.

De una manera similar a la del Ejemplo 71, se reducen catalíticamente 0,2 g de clorhidrato de 6-benciloxi-

15 -5-cloro-2-isopropilamino-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, para obtener 0,1 g de clorhidrato de 5-cloro-2-isopropilamino-1,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agujas incoloras que funden a 204-205°C. La fusión de este producto en mezcla con el producto de

20 acuerdo con el ejemplo 69 no muestra ninguna disminución del punto de fusión.

Ejemplo 77.

Utilizando 0,2 g de 6-benciloxi-1-hidroxi-5-(2-hidroxietil)-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno,

25 se lleva a cabo un procedimiento similar al del Ejemplo

71, para obtener 0,1 g de 1,6-dihidroxi-5-(2-hidroxiethyl)-  
-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de  
polvo cristalino incoloro.

Análisis elemental para  $C_{15}H_{23}O_3N$ .

5 Calculado : C, 67,89; H, 8,74; N, 5,28

Encontrado: C, 67,53; H, 8,48; N, 4,91

Ejemplo 78.

A una solución de 0,3 g de cis-2-(N-bencil-N-metil  
amino)-6-benciloxi-5-formilamino-1-hidroxi-1,2,3,4-tetra  
10 hidronaftaleno en 10 ml de etanol, se añaden 0,3 g de pa  
ladio al 5% sobre carbono, y se efectúa la reducción ca-  
talítica. Después de que se ha absorbido la cantidad  
estequiométrica de hidrógeno, se separa el catalizador  
por filtración. Al filtrado se añade una solución eté-  
15 rea de ácido fumárico y, después, se recuperan los cris-  
tales. El procedimiento proporciona 0,2 g de fumarato  
de cis-5-N-formilamino-1,6-dihidroxi-2-metilamino-1,2,3,4-  
tetrahidronaftaleno en forma de agujas de color pardo cla-  
ro que funden a 198-201°C (con descomposición).

20 Análisis elemental para  $C_{12}H_{16}O_3N_2 \cdot C_4H_4O_4$

Calculado : C, 54,54; H, 5,72; N, 7,95

Encontrado: C, 54,33; H, 5,82; N, 7,96

Ejemplo 79.

De una manera similar a la del Ejemplo 78, se redu-  
25 cen catalíticamente 0,3 g de trans-2-(N-bencil-N-metil

amino)-6-benciloxi-5-formilamino-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, para obtener 0,15 g de fumarato de trans-5-N-formilamino-1,6-dihidroxi-2-metilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de cristales incoloros que funden a 156-160°C.

Análisis elemental para  $C_{12}H_{16}O_3N_2 \cdot C_4H_4O_4$   
Calculado : C, 54,54; H, 5,72; N, 7,95  
Encontrado: C, 54,65; H, 5,88; N, 7,94

Ejemplo 80.

De una manera similar a la del Ejemplo 78, se reducen catalíticamente 0,5 g de cis-2-(N-bencil-N-metilamino)-6-benciloxi-1-hidroxi-5-ureido-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, para obtener 0,2 g de clorhidrato de cis-1,6-dihidroxi-2-metilamino-5-ureido-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de polvo cristalino.

Espectro RMN: (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4,75(1H,d,J=2Hz), 2,60(3H,s)

Ejemplo 81.

En 10 ml de etanol se disuelven 0,2 g de clorhidrato de 6-benciloxi-5-(N-bencil-N-metanosulfonilamino)-1-hidroxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y, con la adición de 0,2 g de paladio al 10% sobre carbono, se efectúa la reducción catalítica. Después de que se ha absorbido la cantidad estequiométrica de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración, añadiéndose, seguidamente, éter etílico. El procedimiento proporciona

na 0,1 g de clorhidrato de 1,6-dihidroxi-2-isopropilamino-5-metanosulfonilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agujas incoloras que funden a 210-213°C (con descomposición).

5 Análisis elemental para  $C_{14}H_{22}O_4N_2S.HCl$   
Calculado : C, 47,93; H, 6,61; N, 7,99  
Encontrado: C, 47,63; H, 6,81; N, 7,47

Ejemplo 82.

En 70 ml de etanol se disuelven 0,7 g de clorhidrato de 6-benciloxi-1-hidroxi-2-( $\alpha$ -metilfenetilamino)-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y se efectúa la reducción catalítica en presencia de 0,7 g de paladio al 5% sobre carbono. Después de que se ha absorbido la cantidad estequiométrica de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se añaden al filtrado 2 ml de ácido clorhídrico alcohólico. La mezcla se concentra bajo presión reducida y el residuo se disuelve en una mezcla de metanol y éter etílico. La solución se deja en reposo en frío durante la noche, con lo que se separa un polvo cristalino de color verde pálido. El polvo se recupera por filtración, se lava con éter y se seca. El procedimiento proporciona 0,4 g de clorhidrato de 5-amino-1,6-dihidroxi-2-( $\alpha$ -metilfenetilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

25 Análisis elemental para  $C_{19}H_{24}O_2N_2 \cdot 2HCl$

Calculado : C, 59,22; H, 6,80; N, 7,27

Encontrado: C, 59,01; H, 6,73; N, 7,02

Ejemplo 83.

De una manera similar a la del Ejemplo 82, se reducen catalíticamente 0,7 g de 6-benciloxi-1-hidroxi-2-  
5 -( $\alpha$ -metil-p-hidroxifenetilamino)-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno para obtener 0,5 g de clorhidrato de 5-amino-1,6-dihidroxi-2-( $\alpha$ -metil-p-hidroxifenetilamino)-  
-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agujas incoloras (recristalizadas en mezcla de metanol y acetona)  
10 que funden a 198-203°C (con descomposición).

Análisis elemental para  $C_{19}H_{24}O_3N_2 \cdot 2HCl \cdot 3/2H_2O$

Calculado : C, 53,27; H, 6,82; N, 6,54

Encontrado: C, 53,44; H, 6,59; N, 6,28

15 Ejemplo 84.

De una manera similar a la del Ejemplo 82, se reducen catalíticamente 0,6 g de clorhidrato de 6-benciloxi-1-hidroxi-2-( $\alpha$ -metil-p-metoxifenetilamino)-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, para obtener 0,3 g de clorhidrato de 5-amino-1,6-dihidroxi-2-( $\alpha$ -metil-p-metoxifenetilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agujas incoloras que funden a 189-193°C (recristalizadas en mezcla de metanol y éter etílico).

20 Análisis elemental para  $C_{20}H_{26}O_3N_2 \cdot 2HCl$

25 Calculado : C, 57,83; H, 6,79; N, 6,75

Encontrado: C, 57,82; H, 6,41; N, 7,01

Ejemplo 85.

5 De una manera similar a la del Ejemplo 82 se reducen catalíticamente 0,5 g de 6-benciloxi-1-hidroxi-2-(2-metoxietilamino)-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y el producto se convierte en su fumarato para obtener 0,2 g de fumarato de 5-amino-1,6-dihidroxi-2-(2-metoxietilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agujas incoloras que funden a 162-164°C. (recristalizadas en 10 mezclas de etanol y éter etílico).

Análisis elemental para  $C_{13}H_{20}O_3N_2 \cdot C_4H_4O_4$

Calculado : C, 55,49; H, 6,56; N, 7,61

Encontrado: C, 55,41; H, 6,87; N, 7,46

Ejemplo 86.

15 De una manera similar a la del Ejemplo 82, se reducen catalíticamente 0,7 g de clorhidrato de 6-benciloxi-2-ciclohexilamino-1-hidroxi-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, para obtener 0,4 g de clorhidrato de 5-amino-2-ciclohexilamino-1,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agujas incoloras que funden a 206-209°C.

20 Análisis elemental para  $C_{16}H_{24}O_2N_2 \cdot 2HCl \cdot 3/2H_2O$

Calculado : C, 51,20; H, 7,52; N, 7,46

Encontrado: C, 51,00; H, 7,24; N, 7,39

Ejemplo 87.

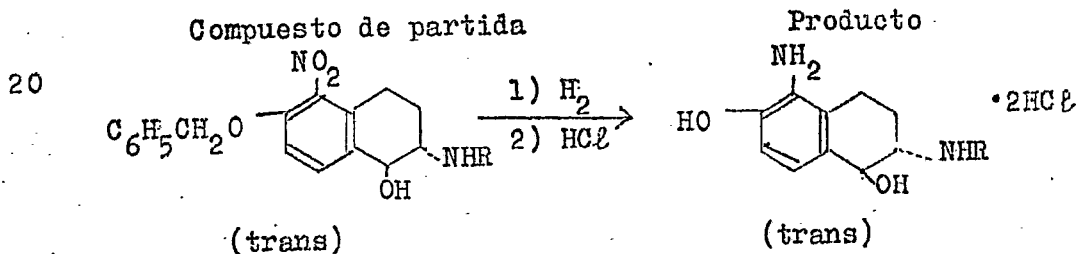
25 De una manera similar a la del Ejemplo 82, se reducen

5 cen catalíticamente 0,4 g de 6-benciloxi-1-hidroxi-5-nitro-2-(3,4-dihidro-2H-piran-2-il)-metilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y el producto se convierte en su fumarato. El procedimiento proporciona 0,2 g de fumarato de 5-amino-1,6-dihidroxi-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-il)-metilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agujas incoloras que funden a 185-188°C. (recristalizadas en mezcla de etanol y éter etílico).

10 Análisis elemental para  $C_{16}H_{24}O_3N_2 \cdot C_4H_4O_4$   
 Calculado : C, 58,81; H, 6,91; N, 6,86  
 Encontrado: C, 58,59; H, 6,90; N, 7,03

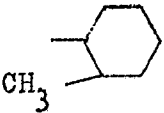
Ejemplos 88-91.

15 Los productos enumerados en la Tabla siguiente se obtienen por hidrogenación catalítica de los correspondientes trans-6-benciloxi-1-hidroxi-2-amino substituido-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftalenos y por conversión de los compuestos resultantes en sus clorhidratos, de manera similar a la del Ejemplo 82.



25

5  
10  
15  
20  
25

Ejemplo	R en el producto (y en el compuesto de partida)	Punto de fusión (°C): (con descomposición)
88	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	215-216
89	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\   \quad   \\ -\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$	220-222
90	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \quad \text{CH}_3 \\   \quad \quad   \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$	222-223
91		218-220

Ejemplo 92.

En 20 ml de metanol se disuelven 200 mg de clorhidrato de trans-2-amino-6-benciloxi-5-ciano-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y, después, se añaden 30 mg de paladio al 5% sobre carbono. La mezcla se agita en corrientes de hidrógeno a la temperatura ambiente durante 30 minutos. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se recristaliza en mezcla de metanol y acetato de etilo. El procedimiento proporciona cristales blancos de clorhidrato de trans-2-amino-5-ciano-1,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Rendimiento 136 mg; punto de fusión: 259-261°C (con descomposición).

Análisis elemental para  $C_{11}H_{12}O_2N_2 \cdot HCl \cdot 1/4H_2O$

Calculado : C, 53,88; H, 5,55; N, 11,43

Encontrado: C, 53,68; H, 5,25; N, 10,91

Ejemplo 93.

De una manera similar a la del Ejemplo 92, se reducen catalíticamente 1,2 g de trans-6-benciloxi-2-ter-butilamino-5-ciano-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno para obtener clorhidrato de trans-2-ter-butilamino-5-ciano-1,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Punto de fusión: 190-192°C (descomposición; recristalizado en mezcla de etanol y éter isopropílico).

Análisis elemental para  $C_{15}H_{20}O_2N_2 \cdot HCl \cdot C_2H_5OH$

Calculado : C, 59,55; H, 7,94; N, 8,17

Encontrado: C, 59,12; H, 8,18; N, 8,22

Ejemplo 94.

5. De una manera similar a la del Ejemplo 92, se reducen catalíticamente 520 mg de trans-6-benciloxi-2-ter-butilamino-1-hidroxi-5-hidroximetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno para obtener 240 mg de trans-2-terbutilamino-1,6-dihidroxi-5-hidroximetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Punto de fusión 197 a 204°C (descomposición; recrista-  
10 lizado en mezcla de metanol y acetato de etilo).

Análisis elemental para  $C_{15}H_{23}O_3N$

Calculado : C, 67,89; H, 8,74; N, 5,28

Encontrado: C, 67,58; H, 8,55; N, 5,40

Ejemplo 95.

15. De una manera similar a la del ejemplo 92, se reducen catalíticamente 400 mg de clorhidrato de trans-6-benciloxi-2-ter-butilamino-1-hidroxi-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, para obtener 285 mg de  
20 clorhidrato de trans-2-ter-butilamino-1,6-dihidroxi-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de cristales blancos que funden a 230-232°C. (descomposición; recristalizados en mezcla de metanol y éter isopropílico).

Análisis elemental para  $C_{16}H_{23}NO_4 \cdot HCl$

25 Calculado : C, 58,26; H, 7,33; N, 4,25

Encontrado: C, 58,15; H, 7,52; N, 4,13

Ejemplo 96.

De una manera similar a la del Ejemplo 92, se reducen catalíticamente 533 mg de cis-6-benciloxi-2-ter-butilamino-1-hidroxi-5-hidroximetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno para obtener 279 mg de cis-2-terbutilamino-1,6-dihidroxi-5-hidroximetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de plaquetas incoloras que funden a 163-165°C (con descomposición).

5 Espectro RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,25(1H, d, J=4Hz)

Análisis elemental para C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>N

Calculado : C, 67,89; H, 8,74; N, 5,28

Encontrado: C, 67,89; H, 8,98; N, 5,13

Ejemplo 97.

15 De una manera similar a la del Ejemplo 92, se hidrogenan catalíticamente 747 mg de cis-6-benciloxi-1-hidroxi-5-hidroximetil-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, para obtener 390 mg de cis-1,6-dihidroxi-5-hidroximetil-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de cristales blancos que funden a 167-169°C (con descomposición).

20 Espectro RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,40(1H, d, J=4Hz)

Análisis elemental para C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>N

Calculado : C, 66,90; H, 8,42; N, 5,57

25 Encontrado: C, 66,50; H, 8,94; N, 5,31

Ejemplo 98.

En 20 ml de metanol se disuelven 300 mg de trans-6-benciloxi-2-ciclobutilamino-1-hidroxi-5-hidroxi-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y se efectúa la reducción catalítica en presencia de paladio al 5% sobre carbono como catalizador. Cuando termina la absorción de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se añaden al filtrado 60 mg de ácido acético. La mezcla se concentra bajo presión reducida y el residuo se recristaliza en mezcla de metanol y acetato de etilo. El procedimiento proporciona acetato de trans-2-ciclobutilamino-1,6-dihidroxi-5-hidroxi-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de plaquetas incoloras que funden a 143-145°C (con descomposición).

Espectro RMN (DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O) δ: 4,15(1H,d,J=8Hz); 4,48(2H,s)

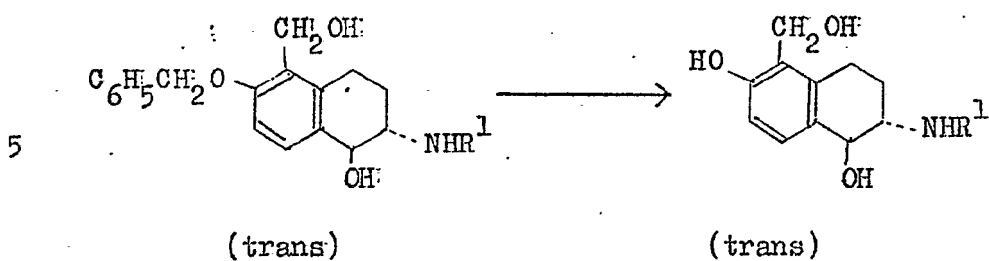
Análisis elemental para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>·C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>  
Calculado : C, 63,14; H, 7,79; N, 4,33  
Encontrado: C, 63,66; H, 7,71; N, 4,25

Ejemplos 99 a 103.

De una manera similar a la del Ejemplo 98, se obtienen los productos enumerados en la tabla siguiente, partiendo de los correspondientes trans-6-benciloxi-2-amino sustituido-1-hidroxi-5-hidroxi-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalenos.

Compuesto de partida

Producto



10

Ejemplo	R <sup>1</sup> en el producto (≠) (y en el compuesto de partida)
99	
100	
101	
102	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
103	

25

(\*) Propiedades físico

químicas del producto

Ejemplo	Aspecto de los cristales (sal) (Disolventes de recristalización)	Punto de fusión $\theta$ (descompo- sición)	Espectro RMN, $\delta$ (disolvente)	Análisis elemental Calculado (Encontrado)
99	Prismas incoloros (acetato) (metanol y acetato de etilo)	135-137	4,25(1H, d, J=8Hz) (DMSO-d <sub>6</sub> )	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> ·C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O C 61,77, H 8,46, N 3,79 (C 61,78, H 8,59, N 3,72)
100	Prismas incoloros (acetato) (etanol y éter isopropílico)	146-148	3,88(3H, s) 4,26(1H, d, J=8Hz) 4,50(2H, s) 6,64(1H, d, J=8Hz) 6,78(2H, d, J=8Hz) 7,06(2H, d, J=8Hz) 7,14(1H, d, J=8Hz) (DMSO-d <sub>6</sub> )	
101	Agujas incoloras (metanol y acetato de etilo)	215-220	4,56(2H, s) 4,78(1H, d, J=9Hz) 6,75(2H, d, J=8Hz) 6,79(1H, d, J=8Hz) 7,10(2H, d, J=8Hz) 7,32(1H, d, J=8Hz) (DMSO-d <sub>6</sub> +D <sub>2</sub> O)	

(continúa...)

(\*) Propiedades físico químicas del 1  
 =====

Ejemplo	Aspecto de los cristales (sal) (Disolventes de recristalización)	Punto de fusión °C (descompo sición)
5  99	Prismas incoloros (acetato) (metanol y acetato de etilo)	135-137
10  100	Prismas incoloros (acetato) (etanol y éter isopropílico)	146-148
15  20  20  25  101	Agujas incoloras (metanol y acetato de etilo)	215-220

co químicas del producto

n)	Punto de fusión °C (descomposición)	Espectro RMN, $\delta$ (disolvente)	Análisis elemental Calculado (Encontrado)
	135-137	4,25(1H,d,J=8Hz) (DMSO-d <sub>6</sub> )	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub> ·C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O C 61,77, H 8,46, N 3,79 (C 61,78, H 8,69, N 3,72)
	146-148	3,88(3H,s) 4,26(1H,d,J=8Hz) 4,50(2H,s) 6,64(1H,d,J=8Hz) 6,78(2H,d,J=8Hz) 7,06(2H,d,J=8Hz) 7,14(1H,d,J=8Hz) (DMSO-d <sub>6</sub> )	
	215-220	4,56(2H,s) 4,78(1H,d,J=9Hz) 6,75(2H,d,J=8Hz) 6,79(1H,d,J=8Hz) 7,10(2H,d,J=8Hz) 7,32(1H,d,J=8Hz) (DMSO-d <sub>6</sub> +D <sub>2</sub> O)	

(continúa...)

(...continuación)

Ejemplo	Aspecto de los cristales (sal) (Disolventes de recristalización)	Punto de fusión $\alpha$ C (descomposición)	Espectro RMN, $\delta$ (disolvente)	Análisis elemental Calculado (Encontrado)
102	Plaquetas incoloras (acetato) (Metanol y éter isopropílico)	177-180	4,36(1H,d,J=8Hz) (DMSO-d <sub>6</sub> )	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> ·C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub> C 60,59, H 7,80, N 4,71 (C 60,26, H 7,88, N 4,71)
103	Plaquetas incoloras (acetato) (Metanol y acetato de etilo)	145-148	4,26(1H,d,J=7Hz) 4,49(2H,s) (DMSO-d <sub>6</sub> -D <sub>2</sub> O)	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub> ·C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub> ·1/3H <sub>2</sub> O C 63,14, H 8,34, N 4,09 (C 63,31, H 8,34, N 3,89)

5

10

15

20

25

(...continuación)

5	Ejemplo	Aspecto de los cristales (sal) (Disolventes de recristalización)	Punto de fusión °C (descompo sición)
10	102	Plaquetas incoloras (acetato) (Metanol y éter isopropílico)	177-180
15	103	Plaquetas incoloras (acetato) (Metanol y acetato de etilo)	145-148

20

25

Punto de fusión °C (descomposición)	Espectro RMN, $\delta$ (disolvente)	Análisis elemental Calculado (Encontrado)
177-180	4,36(1H,d,J=8Hz) (DMSO-d <sub>6</sub> )	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> ·C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub> C 60,59, H 7,80, N 4,71 (C 60,26, H 7,88, N 4,71)
145-148	4,26(1H,d,J=7Hz) 4,49(2H,s) (DMSO-d <sub>6</sub> +D <sub>2</sub> O)	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub> ·C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub> ·1/3H <sub>2</sub> O C 63,14, H 8,34, N 4,09 (C 63,31, H 8,34, N 3,89)

Ejemplo 104.

Se reduce catalíticamente, de una manera similar a la del Ejemplo 98, cis-6-benciloxi-2-ter-butilamino-5-ciano-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y el producto resultante se convierte en clorhidrato. El procedimiento proporciona clorhidrato de cis-2-ter-butilamino-5-ciano-1,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de prismas incoloros (recristalizados en mezcla de etanol y éter isopropílico) que funden a 197-199°C (con descomposición).

Espectro RMN (DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ: 4,72 (1H,d,J=4Hz)

Análisis elemental para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.HCl.H<sub>2</sub>O

Calculado: C, 57,22; H, 7,36; N, 8,90

Encontrado: C, 57,28; H, 7,38; N, 8,60

Ejemplo 105.

Se reduce catalíticamente diclorhidrato de trans-5-aminometil-6-benciloxi-2-ter-butilamino-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, de una manera similar a la del Ejemplo 98, y el producto resultante se convierte en el diclorhidrato. El procedimiento proporciona diclorhidrato de trans-5-aminometil-2-ter-butilamino-1,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de prismas incoloros (recristalizados en mezcla de metanol y acetato de etilo) que funden a 247-250°C (con descomposición)

Espectro RMN (DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ: 4,62(1H,d,J=9Hz)

Análisis elemental para C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·2HCl

Calculado : C, 53,41; H, 7,77; N, 8,31

Encontrado: C, 53,64; H, 7,80; N, 8,24

5 Ejemplo 106.

De una manera similar a la del Ejemplo 92, se hidrogenan catalíticamente 0,7 g de clorhidrato de trans-6-benciloxi-1-hidroxi-2-isopropilamino-5-dimetilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno para obtener 0,35 g de clorhidrato de trans-1,6-dihidroxi-2-isopropilamino-5-dimetilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agujas incoloras que funden a 220-222°C (con descomposición).

10 Análisis elemental para C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>·2HCl

Calculado : C, 53,41; H, 7,71; N, 8,31

15 Encontrado: C, 53,25; H, 7,83; N, 8,29

Ejemplo 107.

a) De una manera similar a la del Ejemplo 34, se reduce trans-6-benciloxi-2-etoxicarbonilamino-1-hidroxi-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, utilizando hidruro de aluminio y litio, para obtener trans-6-benciloxi-1-hidroxi-5-hidroximetil-2-metilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agujas incoloras (recristalizadas en mezcla de metanol y acetato de etilo) que funden a 172-173°C.

25 Espectro RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,37(1H,d,J=8Hz), 4,54(2H,s)

Análisis elemental para  $C_{19}H_{23}NO_3 \cdot 2/3H_2O$

Calculado : C, 70,13; H, 7,54; N, 4,30

Encontrado: C, 69,86; H, 7,25; N, 4,19

b): De una manera similar a la del Ejemplo 98, se reduce catalíticamente trans-6-benciloxi-1-hidroxi-5-hidroximetil-2-metilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y la mezcla de reacción se purifica sin la adición de ácido acético, para obtener trans-1,6-dihidroxi-5-hidroximetil-2-metilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de cristales blancos (recristalizados en mezcla de metanol y acetato de etilo) que funden a 198-210°C (con descomposición).

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4,20(1H,d,J=8Hz), 4,47(2H,s)

Análisis elemental para  $C_{12}H_{17}NO_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Calculado : C, 62,05; H, 7,81; N, 6,03

Encontrado: C, 61,75; H, 7,73; N, 5,74

#### Ejemplo 108.

A una solución de 0,5 g de clorhidrato de trans-2-amino-5-(N-benciloxicarbonil-N-metilamino)-6-benciloxi-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en 20 ml de metanol, se añaden 0,5 g de paladio al 10% sobre carbono y se efectúa la reducción catalítica a la temperatura y presión atmosféricas. Una vez que ha sido absorbida la cantidad estequiométrica de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se añaden al

filtrado 20 ml de éter etílico. La mezcla se deja en reposo en frío, para obtener 0,2 g de clorhidrato de trans-2-amino-1,6-dihidroxi-5-metilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agujas incoloras que funden por encima de los 300°C.

Análisis elemental para  $C_{11}H_{16}O_2N_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$

Calculado : C, 44,15; H, 6,74; N, 9,30

Encontrado: C, 44,35; H, 6,61; N, 9,29

espectro RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 4,61(1H,d,J=8Hz)

10 Ejemplo 109.

De una manera similar a la del Ejemplo 108, se hidrogena catalíticamente 1,0 g de clorhidrato de trans-6-benciloxi-5-(N-benciloxicarbonil-N-metilamino)-2-ciclohexilamino-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, para obtener 0,5 g de clorhidrato de trans-2-ciclohexilamino-1,6-dihidroxi-5-metilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agujas incoloras que funden a 218-220°C (con descomposición).

Análisis elemental para  $C_{17}H_{26}O_2N_2 \cdot 2HCl$

Calculado : C, 56,20; H, 7,77; N, 7,71

Encontrado: C, 56,16; H, 7,81; N, 7,55

Ejemplo 110.

De una manera similar a la del ejemplo 108, se hidrogena catalíticamente 0,9 g de trans-6-benciloxi-5-(N-benzoiloxicarbonil-N-metilamino)-1-hidroxi-2-

-metil-p-metoxifenetilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno,  
para obtener 0,4 g de clorhidrato de trans-1,6-dihidroxí-  
-5-metilamino-2-( $\alpha$ -metil-p-metoxifenetilamino)-1,2,3,4-  
-tetrahidronaftaleno en forma de agujas incoloras que  
5 funden a 216-218°C (con descomposición)

Análisis elemental para  $C_{21}H_{27}O_3N_2 \cdot 2HCl$

Calculado : C, 58,88; H, 6,82; N, 6,54

Encontrado: C, 58,70; H, 6,86; N, 6,41

Ejemplo 111.

10 En 30 ml de metanol se suspenden 250 mg de clorhi-  
drato de cis-6-benciloxi-2-(N-bencil-N-metilamino)-5-  
-ciano-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y paladio  
al 5% sobre carbono, y la mezcla se agita en corrientes  
de hidrógeno a la temperatura ambiente, durante 30 mi-  
15 nutos. Después de la reacción se separa el catalizador  
por filtración, y el filtrado se concentra bajo presión  
reducida. El procedimiento proporciona clorhidrato de  
cis-5-ciano-1,6-dihidroxi-2-metilamino-1,2,3,4-tetrahi-  
dronaftaleno en forma de precipitado blanco. La recris-  
20 talización en mezcla de etanol y acetato de etilo pro-  
porciona cristales incoloros que funden a 226-227°C.  
(con descomposición). Rendimiento: 112 mg.

Análisis elemental para  $C_{12}H_{14}O_2N \cdot HCl$

Calculado : C, 56,58; H, 5,94; N, 11,00

25 Encontrado: C, 56,30; H, 6,09; N, 10,88

Ejemplo 112.

De una manera similar a la del Ejemplo 111, se hidrogenan catalíticamente 150 mg de clorhidrato de trans-6-benciloxi-2-(N-bencil-N-metilamino)-5-ciano-1-hidroxide-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, para obtener clorhidrato de trans-5-ciano-1,6-dihidroxi-2-metilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de un precipitado blanco. La recristalización en mezcla de etanol y acetato de etilo proporciona prismas incoloros que funden a 230-232°C (con descomposición). Rendimiento 65 mg.

Análisis elemental para  $C_{12}H_{14}O_2N.HCl$

Calculado : C, 56,58; H, 5,94; N, 11,00

Encontrado: C, 56,13; H, 5,95; N, 10,92

Ejemplo 113.

De una manera similar a la del ejemplo 111, se reduce catalíticamente 1 g de 2-(N-bencil-N-metilamino)-6-benciloxi-1-hidroxi-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, para obtener 0,3 g de clorhidrato de 1,6-dihidroxi-5-metoxicarbonil-2-metilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de polvo amorfo.

Análisis elemental para  $C_{13}H_{17}O_4N.HCl$

Calculado : C, 54,26; H, 6,30; N, 48,69

Encontrado: C, 54,00; H, 6,18; N, 48,18

Ejemplo 114.

A una solución de 0,4 g de 6-benciloxi-1-hidroxide-

-2- $\sqrt{2}$ -(3-indolil)-1-metil $\sqrt{7}$ -etilamino-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en 20 ml. de metanol, se añaden 0,4 g de paladio al 5% sobre carbono, y se efectúa la reducción catalítica a la presión y temperatura atmosféricas. Una vez que ha sido absorbida la cantidad estequiométrica de hidrógeno se separa el catalizador por filtración y se añade al filtrado para formar el fumarato, una solución etérea de ácido fumárico. La solución se concentra hasta la mitad de su volumen bajo presión reducida y, después, se le añade éter etílico. Los cristales resultantes se recuperan por filtración. El procedimiento anterior proporciona 0,2 g de fumarato de 5-amino-1,6-dihidroxi-2- $\sqrt{2}$ -(3-indolil)-1-metil $\sqrt{7}$ -etilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno que funde por encima de los 300°C.

Análisis elemental para  $C_{21}H_{25}O_2N_3 \cdot 2C_4H_4O_4$

Calculado : C, 59,68; H, 5,70; N, 7,20

Encontrado: C, 59,44; H, 5,53; N, 7,01

Ejemplo 115.

De una manera similar a la del Ejemplo 114, se reducen catalíticamente 0,9 g de 6-benciloxi-2-ter-butilamino-1-hidroxi-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno para obtener 0,4 g de fumarato de 5-amino-2-ter-butilamino-1,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agujas incoloras que funden por encima de los 300°C.

Análisis elemental para  $C_{14}H_{22}O_2N_2 \cdot C_4H_4O \cdot \frac{1}{2}H_2O$   
Calculado : C, 57,58; H, 7,25; N, 7,46  
Encontrado: C, 57,82; H, 7,49; N, 7,86  
espectro RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4,50(1H,d,J=9Hz), 1,32(9H,s)

5           Ejemplo 116.

Se reducen catalíticamente, de una manera similar a la del Ejemplo 114, 6,0 g de clorhidrato de trans-6-benciloxi-1-hidroxi-2-isopropilamino-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y el compuesto resultante se convierte en su clorhidrato. El procedimiento proporciona 3,5 g de clorhidrato de trans-5-amino-1,6-dihidroxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agujas incoloras que funden a 220-222°C.

15           Análisis elemental para  $C_{13}H_{20}O_2N_2 \cdot 2HCl$   
Calculado : C, 50,49; H, 7,17; N, 9,06  
Encontrado: C, 50,47; H, 7,24; N, 8,85  
espectro RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4,80(1H,d,J=9Hz)

Ejemplo 117.

20           Se reducen catalíticamente, de una manera similar a la del Ejemplo 114, 0,7 g de clorhidrato de trans-6-benciloxi-2-ciclobutilamino-1-hidroxi-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, y el producto se convierte en su clorhidrato. El procedimiento proporciona 0,4 g de clorhidrato de trans-5-amino-2-ciclobutilamino-1,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agujas in

25

coloras que funden a 205-207°C (con descomposición).

Análisis elemental para  $C_{14}H_{20}O_2N_2 \cdot 2HCl \cdot 3/2H_2O$

Calculado : C, 48,27; H, 7,24; N, 8,05

Encontrado: C, 48,36; H, 7,26; N, 8,06

5. espectro RMN (DMSO- $d_6$ ) : 4,35(1H,d, J=8Hz)

#### Ejemplo 118.

Se hidrogenan catalíticamente, utilizando paladio al 5% sobre carbono a la temperatura y presión atmosféricas, 200 mg de acetato de 2-amino-6-benciloxi-1-hidroxi-5-metanosulfonilmetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. 10  
disueltos en una mezcla de 15 ml de etanol y 0,5 ml de agua. Una vez que se ha absorbido la cantidad estequiométrica de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se añaden al filtrado 0,1 ml de ácido clorhídrico concentrado. 15  
Seguidamente, se separa el etanol por destilación para obtener clorhidrato de 2-amino-1,6-dihidroxi-5-metanosulfonilmetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Punto de fusión 195 a 225°C (descomposición lenta).

20 Análisis elemental para  $C_{12}H_{17}O_4NS \cdot HCl \cdot H_2O$

Calculado : C, 44,24; H, 6,19; N, 4,30

Encontrado: C, 44,47; H, 5,86; N, 4,12

#### Ejemplo 119.

De una manera similar a la del Ejemplo 118, se hidrogenan catalíticamente 220 mg de acetato de 6-benciloxi-25

-1-hidroxi-2-isopropilamino-5-metanosulfonilmetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, para obtener acetato de 1,6-dihidroxi-2-isopropilamino-5-metanosulfonilmetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de cristales incoloros. Punto de fusión 160-190°C. (con descomposición lenta).

Análisis elemental para  $C_{15}H_{23}O_4NS \cdot CH_3COOH \cdot H_2O$

Calculado : C, 52,16; H, 7,47; N, 3,58

Encontrado: C, 52,05; H, 7,20; N, 3,51

Ejemplo 120.

10 A una solución de 0,5 g de trans-5-amino-6-benciloxi-1-hidroxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en 20 ml de ácido acético, se añaden 1,0 g de borohidru-  
ro de sodio y la mezcla se agita a la temperatura ambien-  
te durante 7 horas. La mezcla de reacción se mezcla con  
15 agua, se alcaliniza con bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua, se seca y se concentra bajo presión reducida, para obtener 0,3 g de trans-6-benciloxi-5-etilamino-1-hidroxi-2-iso-  
propilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno crudo. El com-  
20 puesto se disuelve en 10 ml de metanol y se efectúa la reducción catalítica en presencia de 0,3 g de paladio al 10% sobre carbono. Una vez que la cantidad estequio-  
métrica de hidrógeno ha sido absorbida, se separa el ca-  
talizador por filtración y se añaden al filtrado 5 ml  
25 de ácido clorhídrico alcohólico y 50 ml de éter etílico.

La mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente, para obtener 0,1 g de clorhidrato de trans-5-etilamino-1,6-dihidroxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agujas incoloras que funden a 198-200°C (con descomposición).

5 Análisis elemental para  $C_{15}H_{24}O_2N_2 \cdot 2HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$   
Calculado : C, 52,02; H, 7,86; N, 8,09  
Encontrado: C, 52,09; H, 7,90; N, 7,62

Ejemplo 121.

10 A una solución de 0,5 g de trans-5-amino-6-benciloxi-1-hidroxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en 20 ml de ácido acético, se añaden 1,0 g de boro-hidruro de sodio y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla de reacción se mez-  
15 cla con agua, se alcaliniza con bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua, se seca y se concentra bajo presión reducida, para obtener 0,5 g de trans-6-benciloxi-5-dietilamino-1-hidroxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno  
20 crudo. El compuesto se disuelve en 10 ml de metanol y se efectúa la reducción catalítica en presencia de 0,5 g de paladio al 10% sobre carbono. Una vez que la cantidad estequiométrica de hidrógeno ha sido absorbida, se separa el catalizador por filtración y se añade al fil-  
25 trado una solución etérea de ácido fumárico. La mezcla

se deja en reposo a la temperatura ambiente, para obtener 0,15 g de clorhidrato de trans-5-dietilamino-1,6-dihidroxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agujas incoloras que funden a 215-217°C (con descomposición).

5  
Análisis elemental para  $C_{17}H_{28}O_2N_2 \cdot C_4H_4O_4$   
Calculado : C, 61,74; H, 7,90; N, 6,86  
Encontrado: C, 61,73; H, 8,10; N, 7,14

Ejemplo 122.

10        Junto con 5 ml de metanol y 2 ml de ácido clorhídrico concentrado, se calienta sobre un baño de agua en ebullición, durante una hora, 0,3 g de 5-acetoximetil-2-acetilamino-6-benciloxi-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y, al cabo de este tiempo, se separa por destilación  
15        el disolvente. El residuo se disuelve en una pequeña cantidad de metanol y, después de la adición de éter etílico, se deja en reposo la solución con lo que se separa un producto en forma de polvo incoloro. Este precipitado se recupera por filtración para obtener 0,05 g  
20        de clorhidrato de 2-amino-6-benciloxi-1-hidroxi-5-hidroximetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

Ejemplo 123.

25        En 5 ml de metanol se disuelven 0,3 g de 6-acetoxi-2-acetilamino-5-cloro-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y, con la adición de 1 ml de ácido clorhídrico, se

calienta la solución sobre un baño de agua en ebullición, durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad bajo presión reducida y se añade acetato de etilo al residuo, con lo que la mezcla solidifica gradualmente. El producto solidificado se recupera por filtración para obtener 0,15 g de clorhidrato de 2-amino-5-

5 -cloro-1,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.  
Análisis elemental para  $C_{10}H_8O_2N.HCl$   
Calculado : C, 57,02; H, 4,31; N, 6,65  
10 Encontrado: C, 57,38; H, 4,14; N, 6,30

Ejemplo 124.

En 40 ml de etanol se disuelven 0,4 g de clorhidrato de 6-benciloxi-2-(2-ciclohexenilamino)-1-hidroxi-5-

15 -nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y, con la adición de 0,4 g de paladio al 5% sobre carbono, se efectúa la reducción catalítica a la temperatura y presión atmosféricas. Después de que ha cesado la absorción de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se di-

20 suelve en ácido clorhídrico alcohólico y se añade a la solución éter etílico, con lo que cristalizan 0,2 g de clorhidrato de 5-amino-2-ciclohexilamino-1,6-dihidroxi-

25 -1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Punto de fusión: 206 a 209°C. La fusión de este producto en mezcla con el producto del ejemplo 86, no muestra ninguna disminución

del punto de fusión.

Ejemplo 125.

A una solución de 0,5 g de trans-2-(N-bencil-N-metilamino)-6-benciloxi-1-hidroxi-5-ureido-1,2,3,4-tetra  
5 hidronaftaleno en 10 ml de etanol, se añaden 1 ml de  
ácido clorhídrico alcohólico y 1,0 g de paladio al 5%  
sobre carbono y se efectúa la reducción catalítica. Una  
vez que se ha absorbido la cantidad estequiométrica de  
hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y  
10 el filtrado se concentra bajo presión reducida. El re  
siduo se disuelve en una mezcla de metanol y acetona y  
la solución se deja en reposo. El procedimiento pro  
porciona 0,15 g de clorhidrato de trans-1,6-dihidroxi-  
-2-metilamino-5-ureido-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.  
15 Espectro RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 4,60(1H,d,J=8,2Hz), 2,64(3H,s)

Ejemplo 126.

A una solución de 0,4 g de clorhidrato de 6-bencil  
oxi-2-isopropilamino-5-nitro-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahi  
20 dronaftaleno en 10 ml de etanol, se añade 1 ml de ácido  
clorhídrico concentrado y 0,4 g de paladio al 5% sobre  
carbono, y se efectúa la reducción catalítica. Una vez  
que se ha absorbido la cantidad estequiométrica de hi-  
drógeno, se separa el catalizador por filtración y se  
añade éter etílico al filtrado. Los cristales resultan  
25 tes se recuperan por filtración. El procedimiento pro

proporciona 0,2 g de clorhidrato de 5-amino-1,6-dihidroxi-  
-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma  
de agujas incoloras que funden a 178-182°C.

Análisis elemental para  $C_{13}H_{20}O_2N_2 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$

5 Calculado : C, 45,21; H, 7,59; N, 8,11

Encontrado: C, 45,38; H, 7,36; N, 7,86

Ejemplo 127.

En 5 ml de etanol se disuelven 0,5 g de 6-bencil  
oxi-1-hidroxi-2-isopropilamino-5-ureido-1,2,3,4-tetrahi  
10 dronaftaleno y, después, se efectúa la reducción catalí-  
tica con 1 ml de ácido clorhídrico alcohólico y 0,5 g de  
paladio al 5% sobre carbono. Una vez que la cantidad  
estequiométrica de hidrógeno ha sido absorbida, se se-  
para el catalizador por filtración y el filtrado se con-  
15 centra bajo presión reducida. El residuo se recrista-  
liza, seguidamente, en una mezcla de etanol y acetona.  
El procedimiento proporciona 0,2 g de clorhidrato de  
1,6-dihidroxi-2-isopropilamino-5-ureido-1,2,3,4-tetrahi  
dronaftaleno en forma de agujas incoloras que funden a  
20 198-200°C (con descomposición).

Análisis elemental para  $C_{14}H_{21}O_3N_3 \cdot HCl$ .

Calculado : C, 53,24; H, 7,02; N, 13,31

Encontrado: C, 53,01; H, 7,32; N, 13,44

Ejemplo 128.

25 1,8 g de clorhidrato de 2-(N-bencil-N-metilamino)-

-6-benciloxi-1-hidroxi-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronafta  
leno se neutralizan con bicarbonato sódico y se disuelven  
en 50 ml de metanol. Con la adición de 1,8 g de paladio  
al 10% sobre carbono, se efectúa la reducción catalíti-  
ca a la presión y temperatura atmosféricas. Una vez que  
la cantidad estequiométrica de hidrógeno ha sido absor-  
bida, se separa el catalizador por filtración y se aña-  
de al filtrado una solución etérea de ácido fumárico. La  
mezcla se deja en reposo. El procedimiento proporciona  
0,7 g de fumarato de trans-5-amino-1,6-dihidroxi-2-metil-  
amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en forma de agujas  
de color pardo pálido que funden por encima de los 300°C.  
Análisis elemental para  $C_{11}H_{16}O_2N_2 \cdot C_4H_4O_4$   
Calculado : C, 55,55; H, 6,22; N, 8,64  
Encontrado: C, 55,30; H, 6,14; N, 8,33  
Espectro RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 4,50(1H,d,J=8Hz), 2,52(3H,s)

Ejemplo 129.

0,3 g de oxalato de cis-5-(N-bencil-N-metilamino)-  
-6-benciloxi-2-ter-butilamino-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahi-  
dronaftaleno se neutralizan con bicarbonato sódico y se  
disuelven en 10 ml de metanol. Con la adición de 0,3 g  
de paladio al 10% sobre carbono, se efectúa la reducción  
catalítica a la temperatura y presión atmosférica. Una  
vez que la cantidad estequiométrica de hidrógeno ha si-  
do absorbida, se separa el catalizador por filtración y

se añade al filtrado una solución etérea de ácido fumárico. La mezcla se deja en reposo. El procedimiento proporciona 0,1 g de fumarato de cis-2-ter-butilamino-1,6-dihidroxi-5-metilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agujas incoloras que funden a 195-197°C.

5 Análisis elemental para  $C_{15}H_{24}O_2N_2 \cdot C_4H_4O_4$

Calculado : C, 59,98; H, 7,44; N, 7,69

Encontrado: C, 60,13; H, 7,66; N, 7,63

espectro RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,64(3H,s), 4,60(1H,d,J=4Hz)

10 Ejemplo 130.

De una manera similar a la del Ejemplo 129, se reducen catalíticamente 1,0 g de oxalato de trans-5-(N-bencil-N-metilamino)-6-benciloxi-2-ter-butilamino-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, para obtener 0,4 g de fumarato de trans-2-ter-butilamino-1,6-dihidroxi-5-metilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agujas incoloras que funden a 205-207°C.

15 Análisis elemental para  $C_{12}H_{24}O_2N_2 \cdot \frac{1}{2}C_4H_4O_4$

Calculado : C, 63,33; H, 8,13; N, 8,69

20 Encontrado: C, 63,30; H, 8,09; N, 8,30

espectro RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2,63(3H,s), 4,50(1H,d,J=8Hz)

Ejemplo 131.

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 129, se reducen catalíticamente 0,6 g de oxalato de 5-(N-bencil-N-metilamino)-6-benciloxi-1-hidroxi-2-isopro

pilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, (mezcla de isómeros), para obtener 0,15 g de fumarato de trans-1,6-dihidroxi-2-isopropilamino-5-metilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de agujas incoloras que funden a 174-176°C.

Análisis elemental para  $C_{14}H_{22}O_2N_2 \cdot C_4H_4O_4$

Calculado : C, 59,00; H, 7,15; N, 7,65

Encontrado: C, 59,44; H, 7,16; N, 7,92

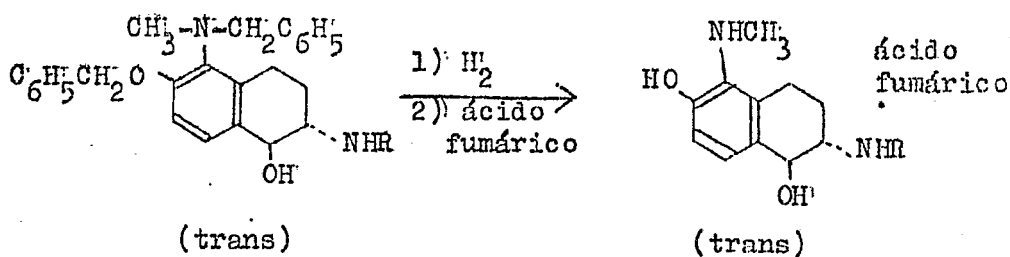
Espectro RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2,60(3H,s), 4,60(1H,d,J=9Hz)

Ejemplos 132-133.

Los productos enumerados en la tabla siguiente se obtienen por hidrogenación catalítica de los correspondientes trans-6-benciloxi-5-(N-bencil-N-metilamino)-1-hidroxi-2-amino substituido-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y por conversión de los compuestos resultantes en sus fumaratos, de una manera similar a la del Ejemplo 129.

Compuesto de partida

Producto



Ejemplo	R en el producto (y en el compuesto de partida)	Punto de fusión °C (descomposición)
132	-CH <sub>3</sub>	148-150
133	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	187-189

Ejemplo 134.

0,7 g de oxalato de trans-5-(N-benciloxicarbonil-N-  
 -metilamino)-6-benciloxi-2-ciclobutilamino-1-hidroxi-  
 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno se disuelven en 20 ml de  
 agua y la solución se alcaliniza con bicarbonato sódico  
 y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava  
 con agua, se seca y se concentra bajo presión reducida.  
 El residuo se disuelve en 30 ml de metanol y se efectúa  
 la reducción catalítica a la temperatura y presión at-  
 mosféricas, en presencia de 0,7 g de paladio al 10% sobre  
 carbono. Una vez que se ha absorbido la cantidad este-  
 quiométrica de hidrógeno, el catalizador se separa  
 por filtración y la solución etérea de ácido fumárico

se añade al filtrado. El filtrado se deja en reposo en frío, para obtener 0,2 g de fumarato de trans-2-ciclobutilamino-1,6-dihidroxi-5-metilamino-1,2,3,4-tetrahidro naftaleno en forma de agujas incoloras que funden a 196-  
5 -198°C (descomposición).

Análisis elemental para  $C_{15}H_{22}O_2N_2 \cdot \frac{1}{2} C_4H_4O_4 \cdot \frac{1}{2} H_2O$

Calculado : C, 61,98; H, 7,65; N, 8,51

Encontrado: C, 62,00; H, 7,85; N, 8,28

espectro RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 4,70(1H,d,J=8Hz)

10

Ejemplo 135.

3,4 g de O-sulfonato de trans-6-benciloxi-2-terbutilamino-1-hidroxi-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidro naftaleno se suspenden en una mezcla de 300 ml de agua y 80 ml de dioxano, y la mezcla se agita a 80°C durante  
15 15 horas. Después de enfriar se alcaliniza la mezcla de reacción con una solución acuosa de carbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se se ca y se concentra bajo presión reducida. El residuo se  
20 20 recrystaliza en mezcla de benceno y n-hexano para obtener 2,8 g de cis-6-benciloxi-2-terbutilamino-1-hidroxi-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de prismas incoloros que funden a 104-105°C.

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4,36(1H,d,J=4Hz)

Análisis elemental para  $C_{23}H_{29}NO_4$

25

Calculado : C, 72,03; H, 7,62; N, 3,65

Encontrado: C, 72,21; H, 7,96; N, 3,63

Ejemplo 136.

5 1,0 g de O-sulfonato de trans-6-benciloxi-2-isopropilamino-1-hidroxi-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidro naftaleno se hidrolizan de una manera similar a la del ejemplo 135 para obtener 800 mg de cis-6-benciloxi-2-isopropilamino-1-hidroxi-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de cristales blancos, que funden a 113-114°C.

10 Espectro RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 4,49(1H, d, J=3Hz)

Análisis elemental para  $C_{22}H_{27}NO_4$

Calculado : C, 71,52; H, 7,37; N, 3,79

Encontrado: C, 71,89; H, 7,43; N, 3,47

Ejemplo 137.

15 A una solución de 1,0 g de hidróxido sódico en 60 ml de metanol, se añaden 800 mg de acetato de trans-1-acetoxi-6-benciloxi-2-isopropilamino-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de  
20 reacción se concentra hasta 10 ml bajo presión reducida y el concentrado, después de añadirle agua, se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se seca y se concentra bajo presión reducida. El residuo se recristaliza en mezcla de acetato de etilo y  
25 n-hexano para obtener 450 mg de trans-6-benciloxi-2-

-isopropilamino-1-hidroxi-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetra  
hidronaftaleno en forma de cristales que funden a 91-  
92°C. La fusión de este producto en mezcla con el del  
ejemplo 67, no muestra ninguna disminución del punto de  
5 fusión.

Ejemplo 138.

A una solución de 1,0 g de trans-1-acetoxi-2-acetil  
amino-6-benciloxi-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaf  
taleno en 20 ml de tetrahidrofurano se añade, gota a gota,  
10 una suspensión de 500 mg de hidruro de aluminio y litio  
en 50 ml de tetrahidrofurano, bajo una corriente de ni-  
trógeno gaseoso. Después de mantener la mezcla a refluj  
jo durante una hora, se añaden otros 300 mg de hidruro  
de aluminio y litio y la mezcla se pone a reflujo duran  
15 te 2 horas. Una vez que se ha descompuesto el exceso  
de hidruro de aluminio y litio por la adición de acetato  
de etilo, metanol y, después, agua, se extrae la mezcla  
con acetato de etilo. El extracto se lava con solución  
acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora  
20 bajo presión reducida. La recristalización del residuo  
en acetato de etilo proporciona 480 mg de trans-6-bencil  
oxi-2-etilamino-1-hidroxi-5-hidroximetil-1,2,3,4-tetra  
hidronaftaleno en forma de prismas incoloros que funden  
a 158-159°C.

25 Análisis elemental para  $C_{20}H_{25}O_3N$

Calculado : C, 73,36; H, 7,70; N, 4,28  
Encontrado: C, 73,34; H, 7,80; N, 4,05  
espectro RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 4,18(1H,d,J=8Hz)

Ejemplo 139.

5 A continuación se dan algunos ejemplos de formula-  
ción en los que los productos considerados de esta in-  
vención se utilizan, por ejemplo, como broncodilatador.

A. (Tabletas)

10	(1) Trans-1,6-dihidroxi-5-hidroximetil- -2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahi dronaftaleno	1,5 mg
	(2) Lactosa	90,0 mg
	(3) Almidón de maíz	38,0 mg
	(4) Estearato magnésico	0,5 mg
15		----- 130,0 mg
		por tableta

20 Después de mezclar a fondo (1), (2) y 26 mg de almi-  
dón de maíz, se granula la mezcla con una pasta prepara-  
da a partir de 7 g de almidón de maíz. Se añaden a los  
gránulos el componente (4) y los restantes 5 mg de almi-  
dón de maíz, y la mezcla se comprime para formar una ta-  
bleta de 7 mm de diámetro.

25

B. (Cápsula)

	(1) Acetato de trans-2-ciclobutilamino- -1,6-dihidroxi-5-hidroximetil- -1,2,3,4-tetrahidronaftaleno	0,5 mg
5	(2) Lactosa	145,0 mg
	(3) Celulosa microcristalina	70,0 mg
	(4) Estearato magnético	<u>4,5 mg</u>
		220,0 mg

por cápsula

10 Todos los ingredientes se mezclan a fondo y se carga con ellos una cápsula de gelatina dura del tamaño número 3 (descrita en la Pharmacopoeia of Japan, octava edición).

15 C. (Inyección):

	(1) Fumarato de trans-1,6-dihidroxi-2- -isopropilamino-5-metilamino- -1,2,3,4-tetrahidronaftaleno	0,05 mg
	(2) Cloruro sódico	9 mg
20	(3) Clorobutanol	5 mg
	(4) Bisulfito sódico	1 mg

25 Todos los ingredientes se disuelven en agua destilada para preparar 1,0 ml de la solución (pH 5,0). La solución se carga en una ampolla ámbar. La atmósfera de la ampolla se reemplaza con nitrógeno gaseoso. Todos

los procedimientos se llevan a cabo en condiciones estériles.

D. (Inhalación)

- 5 (1) Trans-2-ter-butilamino-1,6-dihidroxid-  
-5-hidroximetil-1,2,3,4-tetrahidronaf  
taleno 0,25 g  
(2) Glucosa 5 g

10 Se disuelven (1) y (2) en agua destilada esterili-  
zada hasta completar 100,0 ml de la solución, la cual se  
filtra, seguidamente, a través de un filtro de membrana  
que tiene una porosidad de 0,22 micras.

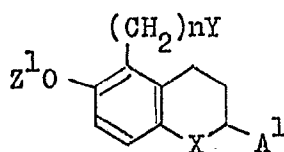
E. (Aerosol para inhalación)

- 15 (1) Clorhidrato de trans-5-amino-1,6-dihid-  
droxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetra  
hidronaftaleno 0,25 g  
(2) Aceite de maíz 1 g  
(3) Tricoleato de sorbitán 0,5 g  
20 (4) Freon 12-Freon 11 (50 % peso/peso :  
: 50 % peso/peso) hasta completar un  
total de 100 g.

25 En la mezcla de (2) y (3), el ingrediente (1) se dis-  
persa homogéneamente para constituir el concentrado. El  
concentrado y el propulsor (4) se envasan, seguidamente,



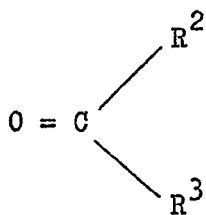
tar protegido, amino, que puede estar substituido, ni-  
tro, ciano o halógeno, y n es cero, 1 ó 2, con la con-  
dición de que cuando Y es hidrógeno o hidroxilo, que  
puede estar protegido, n no es cero, o sus sales, que  
5 comprende reducir un compuesto de la fórmula



10

en la que Y, n y  $-OZ^1$  tienen los mismo significados  
que se han definido anteriormente,  $A^1$  es un grupo de la  
fórmula  $-NHR^1$  (en la que  $R^1$  tiene el mismo significado  
que se ha definido anteriormente) o un grupo que puede  
15 ser convertido en  $-NHR^1$  por reducción, y X es  $\text{>C=O}$  ó  
 $\text{>CH-OH}$ ; en un caso en que  $R^1$  en el compuesto de par-  
tida sea hidrógeno, opcionalmente en presencia de un com-  
puesto carbonilo de la fórmula

20



25 en la que  $R^2$  es hidrógeno o alcoholo inferior y  $R^3$  es

hidrógeno, o un grupo hidrocarbonado o heterocíclico que puede estar sustituido, incluyendo un caso en que  $R^2$  y  $R^3$  formen un grupo cíclico tomados conjuntamente con el átomo de carbono adyacente.

5                    2ª.- UN METODO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE AMINOTETRALOL.

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

10                    Esta Memoria consta de ciento ochenta y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28.ENE.1977

P.A.

15                    **Fernando de Elzaburu**  
Por Poder. 

20

25

25-1-77

MPB.-