

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	458.169	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		26.4.77	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
5335/76	28.4.76	SUIZA
16182/76	22.12.76	SUIZA
920/77	26.1.77	SUIZA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C//A61K	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NAFTILMETILAMINAS.

71 SOLICITANTE (S)
SANDOZ, A.G.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Basilea, Suiza.

72 INVENTOR (ES)
Dr. Daniel BERNEY

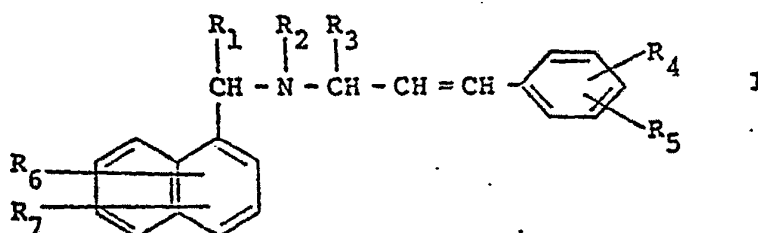
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

UNE A - 4 MOD. 3108
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente de solicitud y según el contenido de la memoria adjunta.

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos de fórmula I,



en donde R_1 es hidrógeno o alquilo,

R_2 es alquilo, alquénilo, alquinilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo,

R_3 es hidrógeno o alquilo inferior,

y cada una de

R_4 , R_5 , R_6 y R_7 , que pueden ser iguales o dife-

rentes, significa hidrógeno, halógeno,

trifluorometilo, hidroxilo, nitro o alquilo

inferior o alcoxi inferior.

Deberá apreciarse que los compuestos de

fórmula I existen en la forma de los isómeros cis y

trans. Deberá entenderse que la invención abarca ambas

formas isoméricas y mezclas de las mismas.

En los compuestos de fórmula I, R_1 puede ser

hidrógeno. También puede ser alquilo, que puede ser de cadena lineal o ramificada, particularmente de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, más particularmente metilo.

5 R_2 puede ser alquilo, que puede ser de cadena lineal o ramificada, particularmente de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, más particularmente metilo. También puede ser alquenilo, particularmente de 3 a 6 átomos de carbono,
10 por ej. alilo. También puede ser alquinilo de 3 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 3 ó 4 átomos de carbono. También puede ser cicloalquilo, particularmente de 3 a 6, preferentemente 5 ó 6 átomos de carbono en el anillo. Finalmente, también puede ser ciclo-
15 alquilalquilo. La parte cicloalquilo del mismo convenientemente contiene de 3 a 6, preferentemente 3 ó 4 átomos de carbono en el anillo y la parte alquilo del mismo convenientemente contiene de 1 a 4, preferentemente 1 ó 2 átomos de carbono.

20 R_3 puede ser hidrógeno. También puede ser alquilo inferior, preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono.

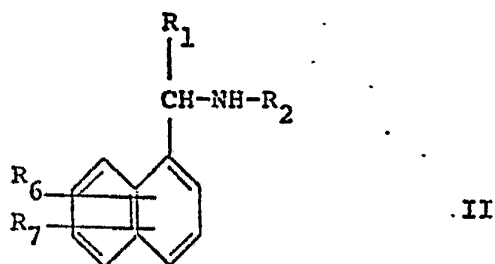
Cualquiera de los símbolos R_4 a R_7 o todos

estos símbolos pueden significar (i) hidrógeno;
(ii) halógeno; (iii) CF_3 ; (iv) OH ; (v) NO_2 ;
(vi) alquilo inferior, preferentemente de 1 a 3 átomos
de carbono; o (vii) alcoxi inferior, preferentemente
5 de 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como se usa aquí, el término "halógeno"
significa flúor, cloro o bromo, preferentemente flúor
o cloro (a menos que se hagan otras indicaciones).

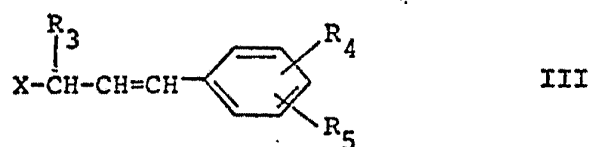
La invención también proporciona procedi-
10 mientos para la producción de compuestos de fórmula I,
caracterizados porque

a) se reacciona un compuesto de fórmula II,



en donde R_1 , R_2 , R_6 y R_7 tienen los significados previa-
mente indicados,

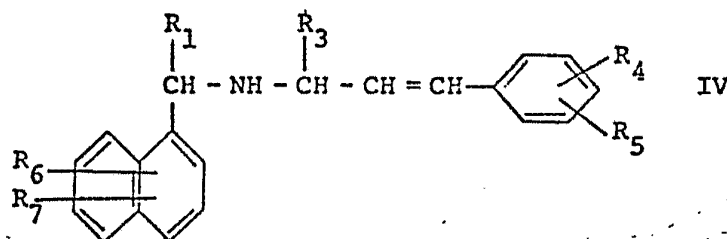
15 con un compuesto de fórmula III,



en donde R_3 , R_4 y R_5 tienen los significados previamente indicados, y

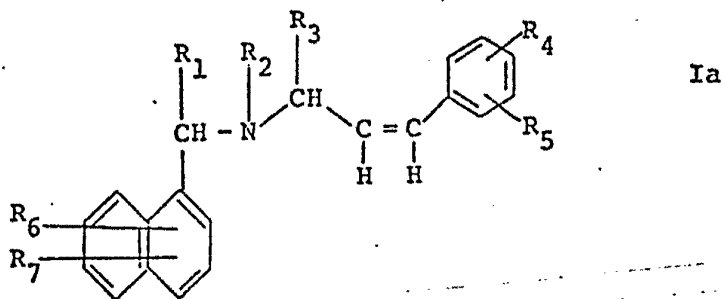
X es un grupo que se separa,

b) se introduce el grupo R_2 en un compuesto de fórmula IV,



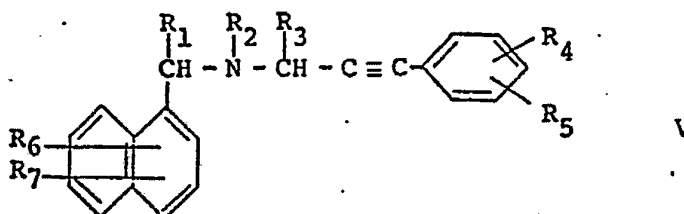
en donde R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 tienen los significados previamente indicados,

c) se produce un compuesto de fórmula Ia,



en donde R_1 a R_7 tienen los significados previamente
indicados,

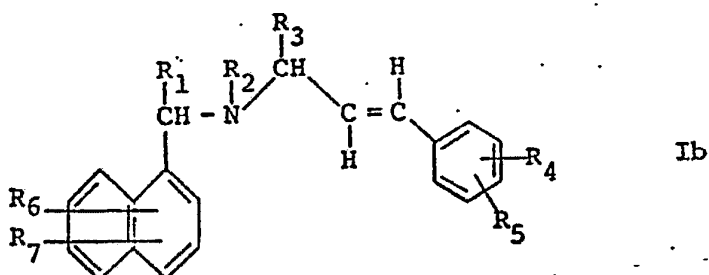
mediante hidrogenación de un compuesto de fórmula V,



en donde R_1 a R_7 tienen los significados previamente
indicados, o

5

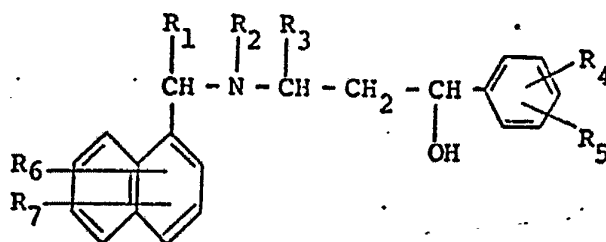
d) se produce un compuesto de fórmula Ib,



en donde R_1 a R_7 tienen los significados previamente
indicados,

mediante separación de agua de un compuesto de fórmula

10 VI,



en donde R_1 a R_7 tienen los significados previamente indicados.

Tal como se indica en lo que antecede, el procedimiento c) conduce a los productos de la invención predominantemente en la forma isomérica cis,
 5 mientras que el procedimiento d) conduce a los productos predominantemente en la forma isomérica trans. La forma isomérica de los productos de los procedimientos a) y b) depende de la forma isomérica del material de partida que, por lo tanto, puede seleccionarse de
 10 acuerdo con la forma deseada del producto.

El procedimiento a) se lleva a cabo convenientemente en un disolvente inerte, tal como un alcohol inferior, por ej. etanol, facultativamente en mezcla acuosa, un hidrocarburo aromático, por ejemplo
 15 benceno o tolueno, un éter cíclico, por ej. dioxano, o una dialquilamida de ácido carboxílico, por ej. dimetilformamida. El procedimiento puede llevarse a

cabo convenientemente a una temperatura desde temperatura ambiente hasta la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción, preferentemente a temperatura ambiente, y se efectúa convenientemente en presencia
5 de un agente ligador de ácidos, tal como un carbonato de metal alcalino, por ej. carbonato de sodio. El grupo X que se separa en los compuestos de fórmula III convenientemente es halógeno, particularmente cloro o bromo, un grupo sulfoniloxi orgánico conteniendo de 1
10 a 10 átomos de carbono, por ej. C₁₋₁₀, preferentemente C₁₋₄, alquilsulfoniloxi, particularmente metilsulfoniloxi, o C₁₋₃-alquilfenilsulfoniloxi, por ejemplo tosiloxi.

El procedimiento b) puede efectuarse en
15 forma de por sí conocida para la "alquilación" (la expresión "alquilación" se usa aquí para denominar la introducción de cualquiera de los grupos hidrocarbilo R₂) de aminas secundarias, por ejemplo mediante "alquilación" directa con un agente de "alquilación", por ejemplo un
20 haluro o sulfato, o mediante alquilación reductiva, particularmente mediante reacción con un aldehído apropiado y reducción subsiguiente o simultánea. La "alquilación" reductiva se efectúa convenientemente en un disol-

vente orgánico inerte, tal como un alcohol inferior, por ej. metanol, y a una temperatura elevada, particularmente a la temperatura de ebullición del medio de reacción. La reducción subsiguiente puede efectuarse, por ejemplo, con un agente de reducción de hidruro de metal complejo, por ej. BH_4Na ó LiAlH_4 . La reducción también puede efectuarse simultáneamente con la alquilación, por ejemplo mediante el uso de ácido fórmico que puede servir tanto como agente de reducción y como medio de reacción.

El procedimiento c) se efectúa convenientemente en un disolvente inerte, por ej. un alcohol inferior, tal como metanol o etanol, un hidrocarburo clorado, por ej. cloruro de metileno, piridina o un éster, tal como acetato de etilo. La hidrogenación puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida, por ejemplo empleando un catalizador, tal como paladio o platino, convenientemente sobre un soporte tal como SO_4Ba ó CO_3Ca . El catalizador también puede ser inactivado parcialmente, por ej. mediante tratamiento previo con sales de plomo (catalizadores de Lindlar).

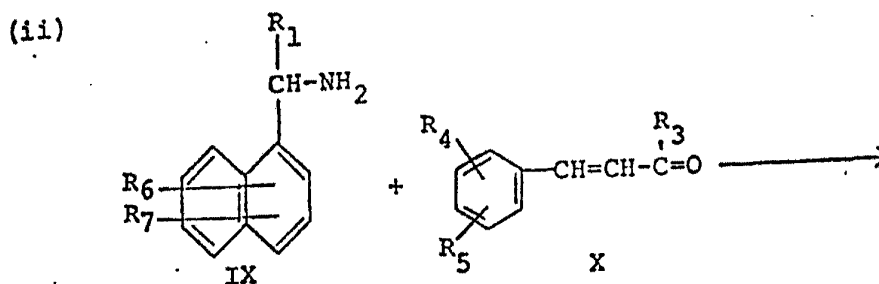
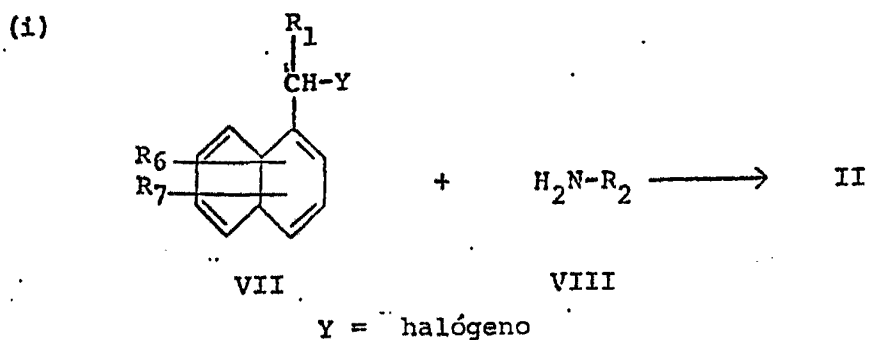
El procedimiento d) puede llevarse a cabo convenientemente usando un agente de deshidratación

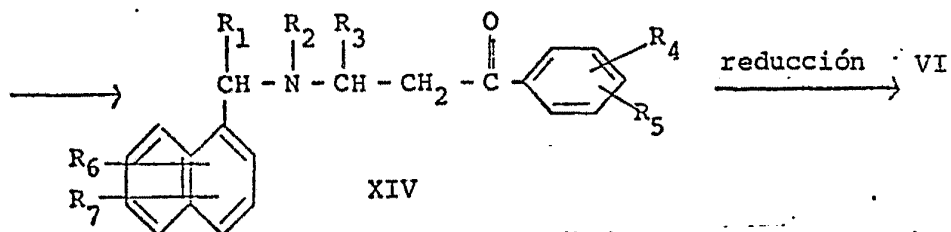
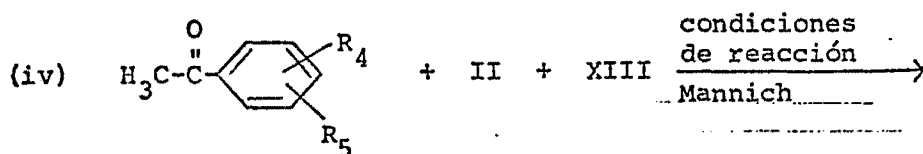
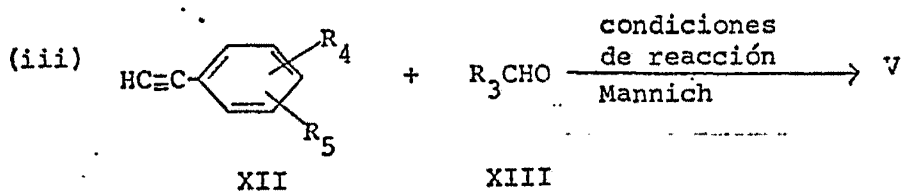
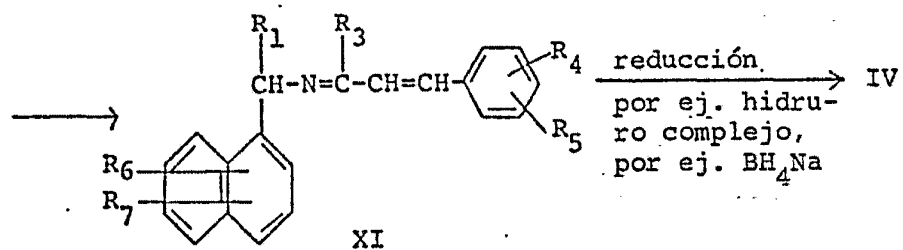
conocido, por ej. un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, un ácido orgánico, tal como ácido metano-, benceno- o p-toluenosulfónico, o anhídridos o haluros del mismo. El procedimiento puede efectuarse convenientemente en un disolvente inerte, aunque cuando se emplea un haluro de ácido como agente de deshidratación, puede usarse un exceso del mismo para proporcionar un medio de reacción. Es conveniente que se halle presente un agente ligador de ácidos, por ej. una amina terciaria, tal como triálquilamina o piridina, y la temperatura de reacción puede fluctuar, por ej. de -10° a $+180^{\circ}\text{C}$. El procedimiento también puede efectuarse usando ácido polifosfórico. En este caso, la temperatura de reacción convenientemente es de 80° a 120°C , y es conveniente emplear un disolvente inerte, un ácido inorgánico, por ej. ácido fosfórico, o un ácido orgánico, tal como ácido acético, o un exceso del ácido polifosfórico, con el fin de proporcionar un medio de reacción.

Los compuestos resultantes de fórmula I pueden aislarse y purificarse usando las técnicas de por sí conocidas. Cuando el procedimiento conduce a mezclas de isómeros, los isómeros individuales pueden

ser separados en forma de por sí conocida. En caso necesario, las formas de base libre de los mismos pueden ser convertidas en formas de sal de adición de ácido en forma de por sí conocida o viceversa.

5 Los materiales de partida que se usan en los procedimientos de la invención pueden producirse, por ejemplo, mediante las reacciones siguientes:-





R_1 a R_7 en las fórmulas precedentes tienen los significados previamente indicados.

Estos procedimientos pueden llevarse a cabo en forma de por sí conocida.

Los materiales de partida de fórmulas III, VII, VIII, IX, X, XII, XIII y XV son conocidos o pueden producirse en forma de por sí conocida a partir de materiales disponibles.

Los compuestos de fórmula I son útiles porque poseen actividad quimioterapéutica. Son particularmente útiles como agentes antimicóticos, como puede comprobarse in vitro en diversas familias y tipos de micetos, incluyendo *Trichophyton quinkeanum*, *Aspergillus fumigatus*, *Microsporum canis*, *Sporotrychum schenkii* y *Candida albicans*, a concentraciones de, por ej. 0,1 a 100 µg/ml, e in vivo en el modelo de la micosis experimental de la piel en conejillos de Indias. En este modelo, se infectan conejillos de Indias mediante la aplicación subcutánea de *Trichophyton quinkeanum*. La substancia de ensayo se aplica una vez al día durante 7 días comenzando 24 horas después de la infección, ya sea mediante aplicación local por frotación de la substancia de ensayo (recogida en polietilenglicol) sobre la superficie de la piel, o peroralmente o subcutáneamente, aplicándose la substancia de ensayo como

suspensión. La actividad se manifiesta al aplicarse localmente a concentraciones de, por ejemplo 0,1 a 5 %, particularmente 0,1 a 0,5 %. La actividad oral se manifiesta a dosificaciones de, por ej. 50 a 100 mg/kg.

5 Una dosificación diaria adecuada indicada queda en el alcance de 500 a 2000 mg, aplicada convenientemente en dosis divididas de 125 a 1000 mg, dos a cuatro veces por día, o en forma de preparación de acción retardada.

10 Los compuestos pueden usarse en forma de base libre o en forma de sales de adición de ácido quimioterapéuticamente aceptables; los ácidos adecuados para la formación de sales incluyen los ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, y los
15 ácidos orgánicos, tales como el ácido naftaleno-1,5-disulfónico y el ácido fumárico (particularmente para formar el hidrogenfumarato).

 Los compuestos pueden mezclarse con los soportes y diluyentes quimioterapéuticamente aceptables, conocidos y, facultativamente, con otros excipientes, y pueden aplicarse, por ej. en forma de tabletas o cápsulas. Alternativamente, pueden aplicarse los
20 compuestos tópicamente en formas conocidas como, por

ej. ungüentos o cremas. La concentración de la sustan-
cia activa en tales formas de aplicación tópica varia-
rá naturalmente dependiendo del compuesto empleado,
del tratamiento deseado y de la naturaleza de la
5 forma etc. Por lo general, sin embargo, se obtienen
resultados satisfactorios a concentraciones de 0,05 a
5, particularmente de 0,1 a 1 % por peso.

Los compuestos de la invención preferidos
tienen la forma trans. Un compuesto con una actividad
10 particularmente interesante es el compuesto del ejemplo
1 siguiente.

Los ejemplos siguientes ilustran la inven-
ción. Todas las temperaturas están indicadas en gra-
dos Celsius.

EJEMPLO 1: Trans-(cinamilmetil)-(1-naftilmetil)amina
[procedimiento a)]

1,25 g de cloruro de cinamilo se añaden,
por gotas, a temperatura ambiente, a una mezcla de
5 1,42 g de clorhidrato de metil-(1-naftilmetil)amina,
2,89 g de carbonato de sodio y 10 cc de dimetil-
formamida. Después de agitar durante 18 horas a tempe-
ratura ambiente, la mezcla se filtra y el filtrado se
evapora en un vacío. El residuo se disuelve en tolueno
10 y, después de secar sobre sulfato de sodio, se evapora
con el fin de obtener el compuesto del título con un
punto de ebullición de 162-167° (0,015 mm de Hg).

La base libre puede convertirse con solu-
ción isopropanólica de cloruro de hidrógeno, en la forma
15 de clorhidrato, P.F. 177°C (de propanol).

EJEMPLO 2: Trans-[3-(4-fluorofenil)-2-propenil]-
metil-(1-naftilmetil)amina

[procedimiento b)]

a) Trans-[3-(4-fluorofenil)-2-propenil]-(1-naftilmetil)
20 amina

Una mezcla de 10 g de 1-aminometilnaftalina,
9,55 g de p-fluorocinamaldehído y 150 cc de benceno

se calienta en un recipiente provisto de un separador de agua, al reflujo, hasta que se ha separado la cantidad teórica de agua. La mezcla se enfría y se evapora hasta sequedad. 5,78 de la base de Schiff resultante en 60 cc de metanol, después de calentar hasta 50°, se mezclan, con agitación, con 1,51 g de BH_4Na sólido, en porciones, y la mezcla se calienta al reflujo durante 20 minutos. La mezcla resultante puede ser usada como tal en la etapa siguiente. Sin embargo, el compuesto del título puede ser aislado como aceite mediante evaporación y distribución del residuo entre solución acuosa de CO_3HNa y cloroformo, secando la fase orgánica y evaporando.

b) Trans-[3-(4-fluorofenil)-2-propenil]-metil-(1-naftilmetil)amina

(i) La mezcla de la reacción resultante de la etapa a) se calienta al reflujo durante una hora y media después de la adición de 16 cc de solución acuosa de formaldehído al 37 %. La mezcla se enfría y se mezcla, en porciones, con 7,6 g de BH_4Na en un baño de hielo con fuerte agitación. Después de 4 horas, el residuo se divide con centrifugación entre solución acuosa de CO_3HNa y cloroformo. La fase orgánica se

seca y se centrifuga para obtener el compuesto del título como aceite; P.F. de la forma de clorhidrato: 191-206°.

(ii) El aceite resultante de la etapa a) (2,9 g) se calienta al reflujo con una mezcla de 3,3 g de ácido fórmico (98 - 100%) y 0,81 cc de formaldehído acuoso al 37 %, se evapora en un vacío, y el residuo se divide entre cloroformo y solución acuosa de CO_3HNa . La fase acuosa se lava con salmuera, se seca y se evapora para obtener el compuesto del título; P.F. de la forma de clorhidrato: 191-206°.

EJEMPLO 3: Cis-[3-(4-clorofenil)-2-propenil]-metil-(1-naftilmetil)amina [procedimiento c)]

a) [3-(4-clorofenil)propargil]-metil-(1-naftilmetil)amina

15 g de metil-(1-naftilmetil)amina, 12 g de p-clorofenilacetileno, 2,61 g de paraformaldehído y 1,1 g de cloruro de cinc se calientan al reflujo en dioxano absoluto, en ausencia de agua, durante 3 horas. La mezcla se evapora luego y el residuo se divide entre solución acuosa saturada de CO_3HNa y cloroformo. La fase orgánica se seca y se evapora, y el producto bruto

se recristaliza de etanol; P.F. 74-75°.

b) Cis-[3-(4-clorofenil)-2-propenil]-metil-(1-naftil-
metil)amina

3 g de [3-(4-clorofenil)propargil]-metil-
5 (1-naftilmetil)amina se disuelven en 50 cc de piridina
absoluta. La solución se hidrogena empleando 150 mg
de Pd/SO₄Ba (5 %) hasta que se ha absorbido la cantidad
teórica de hidrógeno. El catalizador se separa median-
te filtración y la mezcla se evapora. El residuo acei-
10 toso se cromatografía sobre gel de sílice usando
benceno/acetato de etilo (9:1) como eluyente, para obte-
ner el compuesto del título puro; P.F. 41-42° (de
etanol/agua).

EJEMPLO 4: Trans-metil-[3-(4-tolil)-2-propenil]-(1-
15 naftilmetil)amina [procedimiento d]

a) Metil-(1-naftilmetil)amina

17,6 g de 1-clorometil-naftaleno en 40 cc
de etanol absoluto se añaden, por gotas, a 0° a 5°, a
100 cc de una solución al 33 % de metilamina en etanol
20 absoluto. La mezcla se deja reposar durante la noche

y luego se evapora. El residuo se recoge en un poco de cloroformo y se lava con 100 cc de solución 1 normal de hidróxido de sodio y con agua. La fase orgánica se seca y se evapora hasta sequedad. El residuo se destila a 0,01 mm de Hg para obtener el compuesto del título como fracción principal; P.E. 85°-87°.

b) β -[Metil-(1-naftilmetil)amino]etil-(4-tolil)-
cetona

17,1 g de metil-(1-naftilmetil)amina se disuelven en 200 de de metanol y 10 cc de ácido clorhídrico concentrado y se añaden a continuación 13,4 g de 4-tolilmetilcetona y 100 cc de solución de formaldehído al 35 %. La mezcla se calienta al reflujo durante una hora y media, con agitación, se enfría, se diluye con un litro de agua, se alcaliniza con solución de hidróxido de sodio al 30 % y se extrae perfectamente con cloroformo. El extracto orgánico se seca y se evapora hasta sequedad y el residuo aceitoso se disuelve en éter de petróleo y se deja cristalizar en frío, con el fin de obtener el compuesto del título; P.F. 92-95°.

c) 3-[Metil-(1-naftilmetil)amino]-1-(4-tolil)-propan-
1-ol

1 g de BH_4Na se añade, en porciones, a tem-

peratura ambiente, a una solución de 7,5 g de β -[metil-(1-naftilmetil)amino]etil-(4-tolil)cetona en 400 cc de metanol. La mezcla se agita durante 15 minutos y el disolvente se separa luego mediante evaporación. El residuo aceitoso se recoge en cloroformo y se lava con agua. La fase orgánica se seca y se evapora hasta sequedad para obtener el producto del título bruto, que se usa como tal en la etapa siguiente.

d) Trans-metil[3-(4-tolil)-2-propenil]-(1-naftilmetil)amina

8,4 g de 3-[metil-(1-naftilmetil)amino]-1-(4-tolil)-propan-1-ol se calientan al reflujo, con agitación, en 300 cc de ácido clorhídrico 5 normal durante una hora y media. La mezcla se aísla mediante la adición de hielo, se alcaliniza con solución de hidróxido de sodio al 30 % y se extrae perfectamente con cloroformo. El extracto de cloroformo se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora hasta sequedad. El residuo aceitoso se disuelve en etanol absoluto y se acidifica con ácido clorhídrico etérico. Después de la adición de éter, se obtiene el compuesto del título; p.F. 207-211°.

Procediendo en forma análoga al ejemplo

indicado y empleando materiales de partida apropiados, en cantidades aproximadamente equivalentes, pueden obtenerse los compuestos de fórmula I indicados en la Tabla siguiente.

Ej.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
5	H	CH ₃	H	4-Cl	H	H
6	H	CH ₃	H	4-CH ₃	H	H
7	H	CH ₃	H	4-F	H	H
8	H	CH ₃	H	4-Cl	3-Cl	H
9	H	CH ₃	H	4-OCH ₃	H	H
10	H	CH ₃	H	H	H	2-OH
11	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	H
12	H	CH ₃	H	H	H	2-CH ₃
13	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H
14	H	CH ₃	H	2-F	H	H
15	H	CH ₃	H	2-Cl	H	H
16	H	CH ₃	H	4-OH	H	H
17	H	C ₂ H ₅	H	H	H	H
18	H	CH ₃	H	H	H	4-Cl
19	H	CH ₃	H	H	H	4-CH ₃
20	H	CH ₃	H	H	H	2-OCH ₃
21	H	CH ₃	H	H	H	4-OCH ₃
22	H	CH ₃	H	H	H	H
23	H	CH ₃	H	4-F	H	H
24	H	CH ₃	H	4-Cl	H	H
25	H	CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	H	H
26	H	CH ₃	H	H	H	H

Ej.	R ₇	Análogo al ejemplo	P.F. °C	Configuración
5	H	1, 2 ó 4	209-212 ¹	Trans
6	H	1 ó 2	207-211 ¹	"
7	H	1 ó 4	191-206 ¹	"
8	H	1, 2 ó 4	187-192 ¹	"
9	H	1, 2 ó 4	193-196 ¹	"
10	H	1, 2 ó 4	197-199 ²	"
11	H	1, 2 ó 4	225-230 ²	"
12	H	1, 2 ó 4	204-208 ¹	"
13	H	1, 2 ó 4	213-215 ²	"
14	H	1, 2 ó 4	176-181 ¹	"
15	H	1, 2 ó 4	178-181 ¹	"
16	H	1, 2 ó 4	196-200 ²	"
17	H	1, 2 ó 4	127-129 ³	"
18	H	1, 2 ó 4	198-208 ¹	"
19	H	1, 2 ó 4	197-201 ¹	"
20	H	1, 2 ó 4	248-250 ²	"
21	H	1, 2 ó 4	211-214 ¹	"
22	H	1, 2 ó 3	aceite ^{4,5}	cis
23	H	1, 2 ó 3	aceite ^{6,7}	"
24	H	1 ó 2	41-42	"
25	H	1, 2 ó 4	95-103 ¹	trans
26	H	2 ó 4	177-179 ¹	"

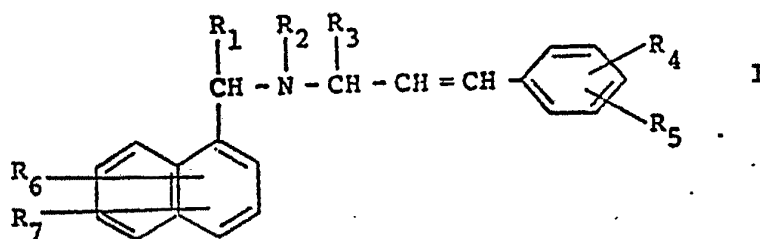
Explicación de la tabla

1. Forma de clorhidrato
2. Forma de naftaleno-1,5-disulfonato
3. Forma de hidrogenfumarato
- 5 4. RMN (CDCl₃/RT/TMS): $\delta = 8,3$ (m,1H), $\delta = 7,2-8,0$ (m,1H), $\delta = 6,60$ (m,1H), $\delta = 5,90$ (m,1H), $\delta = 3,90$ (s,2H), $\delta = 3,35$ (m,2H), $\delta = 2,25$ (s,3H) [s = singlete, m = multiplete]
- 10 5. Material de partida VI para el procedimiento c);
P.F. de la forma de clorhidrato 140-142° (de propanol/éter)
6. RMN (CDCl₃/RT/TMS): $\delta = 8,3$ (m,1H), $\delta = 6,8-7,9$ (m,1OH), $\delta = 6,55$ (m,1H), $\delta = 5,90$ (m,1H), $\delta = 3,90$ (s,2H), $\delta = 3,3$ (m,2H), $\delta = 2,25$ (s,3H),
15 [s = singlete, m = multiplete]
7. Material de partida VI para el procedimiento c);
P.F. 69-70° (de etanol).

20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

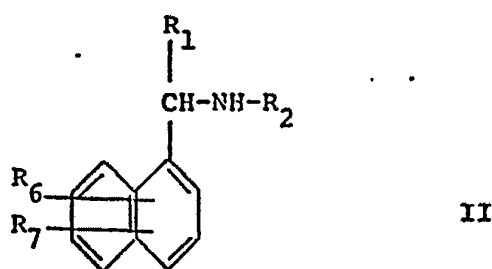
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar naftilmetilaminas, de fórmula I,



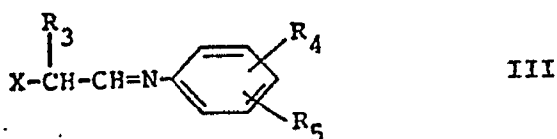
5 en donde R_1 es hidrógeno o alquilo, R_2 es alquilo, alquénilo, alquinilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, R_3 es hidrógeno o alquilo inferior, y cada una de R_4 , R_5 , R_6 y R_7 , que pueden ser iguales o diferentes, significa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, nitro o alquilo inferior o

10 alcoxi inferior, caracterizado porque se reacciona un compuesto de fórmula II,



en donde R_1 , R_2 , R_6 y R_7 tienen los significados previamente indicados, con un compuesto de fórmula III,

15



Handwritten signature or mark

en donde R_3 , R_4 y R_5 tienen los significados previamente indicados, y X es un grupo que se separa.

2.- Procedimiento para preparar naftilmetilemiras, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5

Esta Memoria consta de 26 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 MAYO 1978

SANDOZ, A.G.

J. M. GOMEZ ACEBO Y PASEO
p. E. Sanchez Diaz

A