

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

24 FEB. 1978

CO. CEDIDA

NUMERO 459497

ES

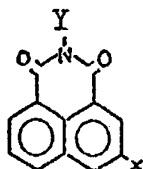
A1

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL CO7D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
64 TITULO DE LA INVENCION "UN METODO PARA LA PREPARACION INDUSTRIAL DE NAFTALIMIDAS SUS TITUIDAS Y SUS DERIVADOS"		
71 SOLICITANTE (S) LABORATORIOS MADE, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Avenida de Burgos, Km. 5,850, Madrid-34, España.		
72 INVENTOR (ES) Miguel Fernández Braña, Antonio Martinez Sanz, Rafael Pérez Alvarez-Ossorio, Cristóbal Martínez Roldán y Cristina Roldán Fernández de Gamboa.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.- 65.630)		

El presente invento tiene por objeto la preparación industrial de naftalimidias sustituidas y sus derivados como las sales de ácidos farmacológicamente aceptables, los N-óxidos y las sales de amonio cuaternario, etc, que presentan un gran interés biológico como agentes anti-tumorales.

Estos compuestos tienen de fórmula general



donde X puede ser un grupo alquilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, amino, ácido sulfónico, nitro, carbamato, acetilamino, acetoxi, etc. y Y es una cadena lateral de cero a tres carbonos, unidos a otro nitrógeno que puede estar formando grupos dimetil-amino, dietilamino piperidino, piperidino, N-metilpiperacino, morfolino, urea, etc.

El método general de síntesis de estos compuestos está fundamentado en la reacción de un derivado activado del ácido naftálico sustituido, con la correspondiente amina primaria, en el seno de un disolvente adecuado, a temperaturas comprendidas entre puntos de congelación y ebullición del disolvente, siendo suficiente la temperatura ambiente en la mayoría de los casos. Una vez terminada la reacción, se filtra el producto resultante y se cristaliza en el seno de un disolvente apropiado.

A continuación se exponen algunos ejemplos no limitativos del alcance del presente invento, ya que la esencialidad del mismo está basada en la utilización como anticancerosos de naftalimidias del tipo de los enunciados

en el preámbulo, que actúan como agentes inhibidores de ADN y ARN.

5 Los análisis elementales de los compuestos descritos están dentro del \pm 0,4% de acuerdo con las normas internacionales.


Ejemplo 1 (X=NO₂ ; Y= CH₂ - CH₂ - CH₂ - N (CH₃)₂).

10 En un matraz de Erlenmeyer de 100 ml. de capacidad, provisto de agitación electromagnética, se ponen 2,43 g (0,01 moles) de anhídrido 3-Nitro-1,8-Naftálico y 20 ml. de etanol, agregando a continuación de una sola vez 1,02 g. (0,01 moles) de 3-dimetilaminopropilamina. La mezcla se agita durante dos horas y el sólido formado se filtra y se recristaliza de etanol, obteniéndose 2,75 g. (84% de rendimiento).


15 La N-(3-dimetilaminopropil)-3-nitro-1,8-Naftalimida es un sólido amarillo de P.F. = 99°C.

Ejemplo 2 (X=NO₂ ; Y=CH₂-CH₂-CH₂N(CH₂-CH₃)₂).

20 Se opera como en el caso anterior, utilizando 1,30 g, de 3-dietil-aminopropilamina y llegándose a 3,1 g, (89%) de la N-(3-dietilaminopropil)-3-Nitro-1,8-Naftalimida de P.F. = 105° (Etanol).


Ejemplo 3 (X=NO₂ ; Y=CH₂-CH₂-N  O)

25 Se opera como en el ejemplo 1, utilizando 1,30 g. (0,01 moles) de N-(2-aminoetil)-morfolina, llegándose a 2,35 g. (68%) de N- 2-(N-morfolin)-etil -3-Nitro-1,8-naftalimida de P.F.= 189-90°C (DMF/agua).

30 Ejemplo 4 (X=NO₂ ; Y=  N=C₂H₅)

Se opera como en el ejemplo 1, utilizando 1,28 g. (0,01 moles) de 1-etil-3-aminopiperidina, llegándose a 1,31 g. (37%) de N-3-(1-etilpiperidin)-3-Nitro-1,8-naftalimida de P.F. = 157-58°C (DMF/agua).

5

Ejemplo 5 (X=NO₂ ; Y= CH₂-CH₂-CH₂-N  N-CH₃).

10


Se opera como en el ejemplo 1 utilizando 1,57 g. (0,01 moles) de 1-(3-aminopropil)-4-metilpiperazina, llegándose a 2,80 g (74,8%) de N-3-(4-metil-1-piperazin)-propil-3-nitro-1,8-naftalimida de P.F. = 154-55°C (Etanol/agua).

Ejemplo 6 (X=NO₂ ; Y= N(CH₃)₂)

15

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo se ponen 2,43 g (0,01 moles) de anhídrido 3-nitro-1,8-naftálico, 0,48 g (0,01 moles) de N,N-dimetilhidrazina y 50 ml. de etanol, calentándose a reflujo con agitación durante 10 horas. Al cabo de este tiempo precipita un sólido pardo que se cristaliza de etanol, obteniéndose 2,0 g. (70,2%) de N-dimetilamino-3-nitro-1,8-naftalimida de PF=233-34°C.

20

Ejemplo 7 (X=NO₂; Y= N )

25

Se opera como en el ejemplo anterior, utilizando 0,2 g. (0,0023 moles) de N-aminopirrolidina, llegándose a 0,25 g (40%) de N-(1-pirrolidin)-3-nitro-1,8-naftalimida de P.F. = 227-28°C (DMF/agua).

30

Ejemplo 8 (X=NO₂; Y=CONH₂)


Se opera como en el ejemplo 6, utilizando 0,75 g. de semicarbazida, llegándose a 2,7 g. (90%) de N-ureil-3-nitro-1,8-naftalimida de $PF > 300^{\circ}$ (DMF).

Ejemplo 9 ($X = NH_2$; $Y = CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$)


En un matraz de Erlenmeyer de 100 ml. de capacidad, provisto de agitación electromagnética, se ponen 1,06 g (0,005 moles) de anhídrido 3-amino-1,8-naftálico, 0,44 g. (0,005 moles) de 2-dimetilaminoetilamina y 50 ml. de etanol. La mezcla se agita durante ocho horas y el sólido formado se filtra y se recristaliza de cloroformo-n-hexano, obteniéndose 1,33 g. (82,3%) de unas agujas amarillas de $P.F = 175-77^{\circ}C$.

Ejemplo 10 ($X = NH_2$; $Y = CH_2-CH_2-N(CH_2-CH_3)_2$)

Se opera como en el ejemplo anterior, utilizando 0,58 g. (0,005 moles) de 2-dietilaminoetilamina, llegándose a 1,22 g. (83,5%) de N-(2-dietilaminoetil)-3-amino-1,8-naftalimida de $P.F = 120-22^{\circ}C$ (Etanol/agua).

Ejemplo 11 ($X = NH_2$; $Y = CH_2-CH_2-N$ )

Se opera como en el ejemplo 9, utilizando 0,57 g. (0,005 moles) de N-(2-aminoetil)-pirrolidina, llegándose a 1,14 g. (78,6%) de N-[2-(1-pirrolidin)-etil]-3-amino-1,8-naftalimida de $PF = 197-199^{\circ}C$ (Etanol).

Ejemplo 12 ($X = NH_2$; $Y = CH_2-CH_2-N$ )

5

10

15


20

25

30

Se opera como en el ejemplo 9, utilizando 0,64 g. (0,005 moles) de N-(2-aminoetil)-piperidina, llegándose a 1,20 g. (74,5%) de N-[2-(1-piperidin)-etil]-3-amino-1,8-naftalimida de PF=185-86° C (DMF/agua)

5

Ejemplo 13 (X=NH₂ ; Y=CH₂-CH₂-N  O)

10

Se opera como en el ejemplo 9, utilizando 0,85 g. (0,0065 moles) de N-(2-aminoetil)-morfolina, llegándose a 1,6 g. (76,2%) de N-[2-(1-morfolino)-etil]-3-amino-1,8-naftalimida de PF=236-38° C (Etanol).

Ejemplo 14 (X=NH₂ ; Y=CH₂-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂)

15


Se opera como en el ejemplo 9, utilizando 0,51 g. (0,005 moles) de 3-dimetilaminopropilamina, llegándose a 1,3 g. (91%) de N-(3-dimetilaminopropil)-3-amino-1,8-naftalimida de PF= 81-83° C (Etanol-Agua)

Ejemplo 15 (X=NH₂ ; Y=CH₂-CH₂-CH₂-N(CH₂-CH₃)₂)

20

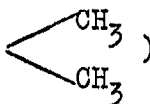
Se opera como en el ejemplo 9, utilizando 0,65 g. (0,005 moles) de 3-dietilaminopropilamina, llegándose a 1,3 g. (80,3%) de N-(3-dietilaminopropil)-3-amino-1,8-naftalimida de PF=139-40° C (Cloroformo/n-hexano).

25

Ejemplo 16 (X=NH₂ ; Y=CH₂-CH₂-CH₂-N  N-CH₃)

30


Se opera como en el ejemplo 9, utilizando 0,79 g. (0,005 moles) de N-(3-aminopropil)-N-metilpiperacina, llegándose a 1,3 g. (74%) de N-[3-(4-metil-1-piperacin)-propil]-3-amino-1,8-naftalimida de PF=153-54° C (Cloroformo/n-pentano),

1 Ejemplo 17 (X=NH₂ ; Y=N )


Se opera como en el ejemplo 6. utilizando 1,06 g. (0,05 moles) de anhídrido 3-amino-1,8-naftálico y 0,48 g. (0,01 moles) de N,N-dimetilhidrazina, llegándose a 0,64 g. (50,1%) de N-dimetilamino-3-amino-1,8-naftalimida de PF=220-220°C (DMF/Agua).

5 Ejemplo 18 (X=Cl ; Y=CH₂-CH₂-N(CH₃)₂)

10 En un matraz de una boca de 100 ml. de capacidad, provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo se ponen 0,67 g. (0,003 moles) de anhídrido 3-cloro-1,8 naftálico y 0,26 g. (0,03 moles) de 2-dimetilaminoetilamina y 30 ml de etanol. La mezcla se agita durante tres horas a 15 80°C (Baño de agua). Se elimina el disolvente a vacío y el residuo se cristaliza en una mezcla de acetona-agua, obteniéndose 0,15 g. (20%) de N-(2-dimetilaminoetil)-3-cloro-1,8-naftalimida de PF=161-63°C.

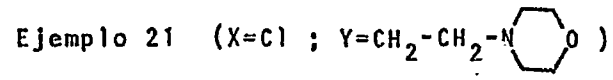
20 Ejemplo 19 (X=Cl ; Y=CH₂-CH₂-N )

Se opera como en el ejemplo 9, utilizando 1,16 g. (0,005 moles) de anhídrido 3-cloro-1,8-naftálico y 0,57 g. (0,005 moles) de 2-(N-pirrolidin)-etilamina, llegándose a 0,4 g. (20%) de N-[2-(1-pirrolidin)-etil]-3-cloro-1,8-nafta 25 limida de PF= 173-74°C (acetona/agua).

Ejemplo 20 (X=Cl ; Y=CH₂-CH₂-N )

Se opera como en el ejemplo 9, utilizando 1,16 g. (0,005 moles) de anhídrido 3-cloro-1,8-naftálico y 0,64 g. (0,005 moles) de 2-(N-piperidin)etil amina, llegándose a 30

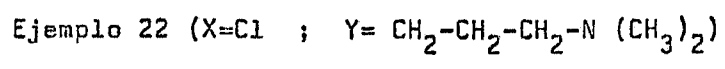
0,35 g. (20%) de N-[2-(1-piperidin)-etil]-3-cloro-1,8-naftalimida de PF=137-38°C (acetona/agua).



5

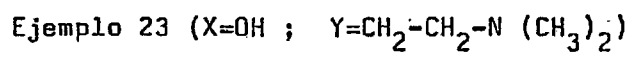
Se opera como en el ejemplo 9, utilizando 1,16 g. (0,005 moles) de anhídrido 3-cloro-1,8-naftálico y 0,64 g. (0,005 moles) de 2-(N-morfolin)-etilamina, llegándose a 1,07 g. (67%) de N-[2-(1-morfolin)-etil]-3-cloro-1,8-naftalimida de PF=150-52°C (acetona/agua).

10



Se opera como en el ejemplo 9, utilizando 1,16 g. (0,005 moles) de anhídrido 3-cloro-1,8-naftálico y 0,51 g. (0,005 moles) de 3-dimetil-aminopropilamina, llegándose se a 0,3 g. (25%) de N-(3-dimetilaminopropil)-3-cloro-1,8-naftalimida de PF=75-76°C (acetona/agua).

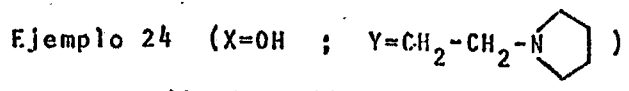
15



Se opera como en el ejemplo 9, utilizando 1,07 g. (0,005 moles) de anhídrido 3-hidroxi-1,8-naftálico y 0,44 g. (0,005 moles) de 2-dimetilaminoetilamina, llegándose a 0,88 g. (62%) de N-(2-dimetilaminoetil)-3-hidroxi-1,8-naftalimida de PF=213-15°C (DMF/Agua).

20


25



Se opera como en el ejemplo 9, utilizando 1,07 g. (0,005 moles) de anhídrido 3-hidroxi-1,8-naftálico y 0,57 g. (0,005 moles) de N-(2-aminoetil)-pirrolidina, llegán-

30

dose a 1,3 g. (81%) de N-[2-(1-pirrolidin)-etil]-3-hidroxi-1,8-naftalimida de PF=212-13°C (Agua/DMF).

Ejemplo 25 (X=OH ; Y=CH₂-CH₂-N )

5


Se opera como en el ejemplo 9, utilizando 1,48 g. (0,007 moles) de anhídrido 3-hidroxi-1,8-naftálico y 0,91 g. (0,007 moles) de 2-(N-morfolin)-etilamina, llegándose a 0,63 g. (27,3%) de N-[2-(1-morfolin)-etil]-3-hidroxi-1,8-naftalimida de PF=200-202°C (DMF/Agua).

10

Ejemplo 26 (X=OCH₃ ; Y=CH₂-CH₂-N (CH₃)₂)

Se opera como en el ejemplo 9, utilizando 0,62 g. (0,003 moles) de anhídrido 3-metoxi-1,8-naftálico y 0,26 g. (0,003 moles) de 2-dimetilaminoetilamina, llegándose a 0,6 g. (68,2%) de N-(2-dimetilaminoetil)-3-metoxi-1,8-naftalimida de PF=112-114°C (etanol/agua).

15

Ejemplo 27 (X=OCH₃ ; Y=CH₂-CH₂-N )

20

Se opera como en el ejemplo 9, utilizando 0,51 g. (0,0023 moles) de anhídrido 3-metoxi-1,8-naftálico y 0,26 g. (0,0023 moles) de N-(2-aminoetil)-pirrolidina, llegándose a 0,2 g. (28,6%) de N-[2-(1-pirrolidin)-etil]-3-metoxi-1,8-naftalimida de PF=119-20°C (etanol/agua).


25

Ejemplo 28 (X=NHCOC₂H₅ ; Y=CH₂-CH₂-N-(CH₃)₂)

Se opera como en el ejemplo 9, utilizando 0,7 g. (0,0025 moles) de anhídrido 3-etoxicarbonilamino-1,8-naftálico y 0,22 g. (0,0025 moles) de 2-dimetilaminoetilamina,

30

llegándose a 0,51 g. (57,3%) de N-(dimetilaminoetil)-3-etoxicarbonilamino-1,8-naftalimida de PF=197-98°C (acetona/agua).

Ejemplo 29 (X=NHCOOC₂H₅ ; Y=CH₂-CH₂-N)

5

Se opera como en el ejemplo 9, utilizando 0,7 g. (0,0025 moles) de anhídrido 3-etoxicarbonilamino-1,8-naftálico y 0,28 g. (0,0025 moles) de N-(2-aminoetilpirrolidina), llegándose a 0,7 g. (77,8%) de N-[2-(1-pirrolidin)-etil]-3-etoxicarbonilamino-1,8-naftalimida de PF=188-89°C (etanol).


10

Ejemplo 30 (X=NHCOCH₃ ; Y=CH₂-CH₂-N(CH₃)₂)

15


Se opera como en el ejemplo 9, utilizando 2,55 g. (0,01 mol) de anhídrido 3-acetilamino-1,8-naftálico y 0,88 g. (0,01 mol) de 2-dimetilaminoetilamina, llegándose a 2,7 g. (83%) de N-(2-dimetilaminoetil)-3-acetilamino-1,8-naftalimida de PF=221-23°C (etanol/agua).

20

Ejemplo 31 (X=NHCOCH₃ ; Y=CH₂-CH₂-N)

25

Se opera como en el ejemplo 9 utilizando 0,85 g. (0,0033 moles) de anhídrido 3-acetilamino-1,8-naftálico y 0,40 g. (0,0033 moles) de N-(2-aminoetil)-pirrolidina, llegándose a 1,1 g. (95%) de N-[2-(1-pirrolidin)-etil]-3-acetilamino-1,8-naftalimida de PF=221-22°C (etanol/agua).

Ejemplo 32 (X=SO₃H ; Y=CH₂-CH₂-N)

30

Se opera como en el ejemplo 9, utilizando 1,0 g. (0,003 moles) de anhídrido 3-sulfonaftálico y 0,26 g. (0,003 moles) de 2-dimetilaminoetilamina, llegándose a 0,1 g (10%) de N-[2-(1-pirrolidin)-etil] -3-sulfo-1,8-naftalimida de PF>300°(agua).

Ejemplo 33 $(X=C(CH_3)_3 ; Y=CH_2-CH_2-N(CH_3)_2)$

Se opera como en el ejemplo 9, utilizando 0,15 g. (0,0006 moles) de anhídrido 3-terc-butil-1,8-naftálico y 0,05 g. (0,0006 moles) de 2-dimetilaminoetilamina, llegándose a 0,16 g. (84%) de N-(2-dimetilaminoetil)-3-terc-butil-1,8-naftalimida de PF=123-24°C (etanol/agua).

Como ya se ha indicado, la actividad biológica más importante en esta serie es su acción anticancerosa y para su determinación se han realizado ensayos que constituyen un "screening" de la actividad citotóxica de los compuestos sobre la línea celular denominada Hela, cultivada en monocapa sobre botellas de vidrio.





Para realizar un ensayo, se parte de un cultivo con un número aproximado de 125.000 células por mililitro. Se dispersan con tripsina y se mantienen en suspensión mediante agitación, hasta el momento de distribuirlas en tubos a los que posteriormente, una vez que las células se han pegado a la pared, se añade el compuesto a ensayar a diferentes concentraciones. Aparte de tubos controles en blanco, se utilizan controles a los que se añade el compuesto 6-mercaptopurina, del que se conoce la dosis inhibitoria 50 (DI₅₀), es decir, la dosis que inhibe el crecimiento celular en un 50%.

Transcurridas 72 horas se procede a la lectura








de los resultados.







Se realiza primero una lectura óptica, bajo el microscopio, que dá una idea de la proporción en que han afectado los compuestos al cultivo celular. Seguidamente se determinan las proteínas (Método de Lowry modificado por Oyama and Eagle: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 305, 1956) en cada tubo de cultivo y se comparan los resultados, con los obtenidos en los tubos controles, a los que no se ha agregado compuesto. Con estos datos se elabora una gráfica, en la que se representan las concentraciones del compuesto en microgramos, frente a la inhibición del crecimiento celular en tantos por ciento, obteniéndose así la DI_{50} .

Los datos obtenidos en la medida de los DI_{50} se dan en la tabla siguiente, donde X y Y tienen el significado indicado anteriormente.

Ejemplo	X	Y	DI_{50}
1	NO_2	$CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$	1
2	NO_2	$CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_2-CH_3)_2$	5
3	NO_2	CH_2-CH_2-N 	20
4	NO_2	 - CH_2-CH_3	6
5	NO_2	$CH_2-CH_2-CH_2-N$  - CH_3	2
6	NO_2	$N(CH_3)_2$	>100
7	NO_2		>100

30

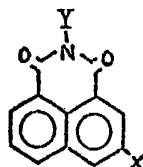
Ejemplo	X	Y	DI ₅₀
8	NO ₂	CONH ₂	> 100
9	NH ₂	CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	2,5
10	NH ₂	CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃) ₂	3
11	NH ₂	CH ₂ -CH ₂ -N 	1,5
12	NH ₂	CH ₂ -CH ₂ -N 	8
13	NH ₂	CH ₂ -CH ₂ -N  O	10
14	NH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	5
15	NH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃) ₂	25
16	NH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N  N-CH ₃	10
17	NH ₂	N (CH ₃) ₂	100
18	Cl	CH ₂ -CH ₂ -N (CH ₃) ₂	4
19	Cl	CH ₂ -CH ₂ -N 	1,5
20	Cl	CH ₂ -CH ₂ -N 	3,5
21	Cl	CH ₂ -CH ₂ -N 	100

Ejemplo	X	Y	DI ₅₀
22	Cl	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$	2
23	OH	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$	3
24	OH	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ 	3,5
25	OH	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ 	100
26	OCH ₃	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$	1,5
27	OCH ₃	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ 	0,75
28	NHCO ₂ C ₂ H ₅	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$	10
29	NHCO ₂ C ₂ H ₅	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ 	10
30	NHCOCH ₃	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$	4
31	NHCOCH ₃	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ 	5
32	SO ₃ H	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ 	> 100
33	C(CH ₃) ₃	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$	14

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un método para la preparación industrial de naptalimidias sustituidas y sus derivados, como las sales de ácidos farmacológicamente aceptables, los N-óxidos y las sales de amonio cuaternario, de fórmula general



donde X puede ser un grupo alquilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, amino, ácido sulfónico, nitro, carbamato, acetilamino, acetoxi, etc. y Y es una cadena lateral de cero a tres carbonos unidos a otro nitrógeno que puede estar formando grupos dimetilamino, dietilamino, pirrolidino, piperidino, N-metilpiperacino, morfolino, urea, etc., caracterizado por hacer reaccionar un derivado activado del ácido naftálico sustituido, con la correspondiente amina primaria, en el seno de un disolvente adecuado, a temperaturas comprendidas entre los puntos de congelación y ebullición del disolvente, siendo suficiente la temperatura ambiente en la mayoría de los casos, y una vez terminada la reacción, se filtra el producto resultante y se cristaliza en el seno de un disolvente apropiado.

2ª.- Un método según la reivindicación primera, caracterizado porque el derivado activado del ácido que se utiliza es el anhídrido 3-nitro-1,8-naftálico.

3^a.- Un método según la reivindicación primera, caracterizado porque se utiliza el anhídrido 3-amino-1,8-naftálico.

5 4^a.- Un método según la reivindicación primera, caracterizado porque se utiliza el anhídrido 3-cloro-1,8-naftálico.

5^a.- Un método según la reivindicación primera, caracterizado porque se utiliza el anhídrido 3-hidroxi-1,8-naftálico.

10 6^a.- Un método según la reivindicación primera, caracterizado porque se utiliza el anhídrido 3-metoxi-1,8-naftálico.

15 7^a.- Un método según la reivindicación primera, caracterizado porque se utiliza el anhídrido 3-etoxi-carboni lamino-1,8-naftálico.

8^a.- Un método según la reivindicación primera, caracterizado porque se utiliza el anhídrido 3-acetilamino-1,8-naftálico.

20 9^a.- Un método según la reivindicación primera caracterizado porque se utiliza el anhídrido 3-sulfo-1,8-naftálico.

10^a.- Un método según la reivindicación primera caracterizado porque se utiliza el anhídrido 3-tercbutil-1,8-naftálico.

25 11^a.- Un método según la reivindicación primera caracterizado porque se utiliza como amina la 3-dimetilaminopropilamina.

12^a.- Un método según la reivindicación primera, caracterizado porque se utiliza la 3-dietilaminopropilamina.

30 13^a.- Un método según la reivindicación primera,

1 caracterizado porque se utiliza la N-(2-aminoetil)-morfoli-
na).

5 14ª.- Un método según la reivindicación prime-
ra, caracterizado porque se utiliza la 1-etil-3-amino-
piperidina.

15 15ª.- Un método según la reivindicación prime-
ra, caracterizado porque se utiliza la 1-(3-aminopropil)-
4-metilpiperazina.

10 16ª.- Un método según la reivindicación prime-
ra caracterizado porque se utiliza la N,N-dimetilhidrazina.

17ª.- Un método según la reivindicación prime-
ra caracterizado porque se utiliza la N-aminopirrolidina.

18ª.- Un método según la reivindicación prime-
ra, caracterizado porque se utiliza la semicarbazida.

15 19ª.- Un método según la reivindicación prime-
ra, caracterizado porque se utiliza la 2-dimetilaminoetila-
mina.

20 20ª.- Un método según la reivindicación prime-
ra, caracterizado porque se utiliza la 2-dietilaminoetilami-
na.

21ª.- Un método según la reivindicación prime-
ra, caracterizado porque se utiliza la N-(2-aminoetil)-
pirrolidina.

25 22ª.- Un método según la reivindicación prime-
ra, caracterizado porque se utiliza la N-(2-aminoetil)-
piperidina.

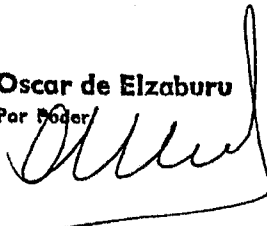
23ª.- Un método para la preparación industrial
de naftalimidias sustituidas y sus derivados.

30 Tal y como se ha descrito en la Memoria que
antecede y con los fines que se han especificado.

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

10.FEB.1978

Oscar de Elzaburu
Por Poder



01028
VGD.