

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(10) ES (11) NUMERO	469.955
(12) FECHA DE PRESENTACION	17.5.78

(10) A1

(30) PRIORIDADES:	(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
NO REGISTRA ESTA PRIORIDAD • NO REGISTRA ESTA PRIORIDAD • NO REGISTRA ESTA PRIORIDAD			

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C; A61K	

(52) TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 2-NAFTILAMINA".

(71) SOLICITANTE (S)
DAIICHI SEIYAKU CO., LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
No. 14-10, Nihonbashi 3-Chome, Chuo-ku, Tokyo, JAPON

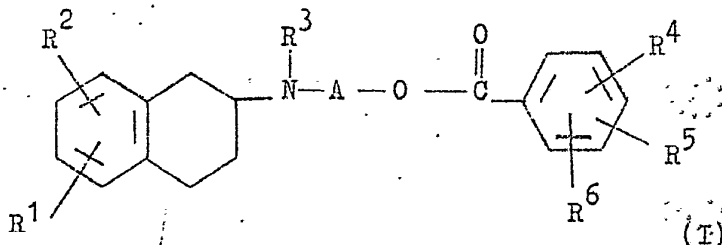
(72) INVENTOR (ES)
Sumiro Isoda; Munefumi Kanao; Yoshifumi Ichikawa; Takeshi Hashizume; Kiyoshi Irie y Yoshio Kasai

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

RESUMEN DE LA INVENCION

Compuestos con efectos antiespasmódicos, representados por la siguiente fórmula (I):



donde R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi o, unidos, R^1 y R^2 representan un grupo alquilendioxi; R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo cicloalquilo; R^4 , R^5 y R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o, cuando dos de los radicales R^4 , R^5 y R^6 están unidos, representan un grupo alquilendioxi y A representa un grupo alquileno lineal o ramificado, de 2 a 10 átomos de carbono o un grupo alquileno de 2 a 5 átomos de carbono e interrumpido con un átomo de oxígeno que forma una unión éter, y sus sales de adición de ácidos terapéuticamente útiles y un procedimiento para la producción de los mismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION1. Campo de la invención

Esta invención se refiere a nuevos derivados de 2-aminotetralina y a sus sales de adición de ácidos terapéuticamente útiles. Más específicamente, esta invención se refiere a derivados de 2-aminotetralina y a sus sales de adición de ácido terapéuticamente útiles que poseen excelente actividad antiespasmódica y a procedimientos para su producción.

1 2. Descripción de la técnica anterior

Se sabe que la reserpina y los análogos de reserpina presentan diversos efectos farmacológicos.

5 Más específicamente, A. Linder y colaboradores, Journal of Medicinal Chemistry, vol. 6, pág. 97 (1963), describen análogos de la reserpina que contienen radicales fenetilamino y que ejercen efectos farmacológicos tales como depresión de la presión sanguínea, espasmolisis y adre-

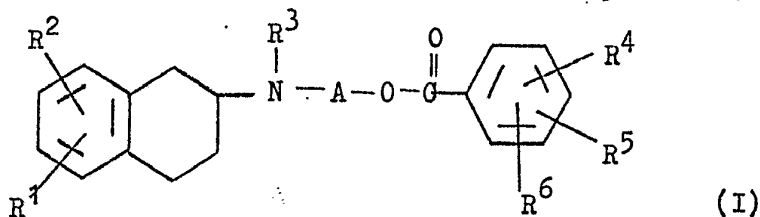
10 nólisis.

Además, la patente estadounidense 3.254.112 describe aralquilaminoésteres de ácidos benzoicos sustituidos en el núcleo, útiles como agentes espasmolíticos.

15 De estos compuestos conocidos de la técnica anterior con efectos terapéuticamente activos, todos pueden considerarse derivados de compuestos de fenetilamina y, que se sepa hasta ahora, no se conoce ni se ha descrito ningún compuesto con un radical 2-aminotetralina.

COMPENDIO DE LA INVENCION

20 Esta invención proporciona derivados de 2-aminotetralina representados por la siguiente fórmula general (I):



30 donde R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi o, unidos, R^1 y R^2 representan un grupo alquilendioxi; R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo cicloalquilo; R^4 , R^5 y R^6 , que pueden ser iguales o dife-

1 rentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno,
un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un átomo de halógeno o un gru
5 po hidroxilo o cuando dos de los radicales R^4, R^5 y R^6 están
unidos, representan un grupo alquilendioxi; y A representa un
grupo alquileo de cadena lineal o ramificada, de 2 a 10 átomos
de carbono, o un grupo alquileo de 2 a 10 átomos de carbono
e interrumpido con un átomo de oxígeno que forma una unión
éter en dicho grupo, y sus sales de adición de ácidos tera-
péuticamente útiles, que poseen excelentes efectos antiespas-
10 módicos.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Los términos "alquilo" y "alcoxi" en el sentido uti-
lizado aquí para R^1 a R^6 se refieren a los grupos de 1 a 6
15 átomos de carbono que pueden ser de cadena lineal o ramifica-
da.

El término "cicloalquilo" en el sentido utilizado
aquí para R^3 se refiere a esos grupos de 4 a 7 átomos de car-
bono.

El término "alquilendioxi" en el sentido utilizado
20 aquí para R^1 y R^2 y dos de los radicales R^4, R^5 , y R^6 , se
refiere a esos grupos con 1 a 3 átomos de carbono.

En esta invención, los derivados de 2-aminotetrali-
na representativos descritos mediante la fórmula general (I)
anterior y sus sales terapéuticamente útiles incluyen, por
25 ejemplo, los siguientes compuestos y sus sales de adición de
ácidos terapéuticamente útiles:

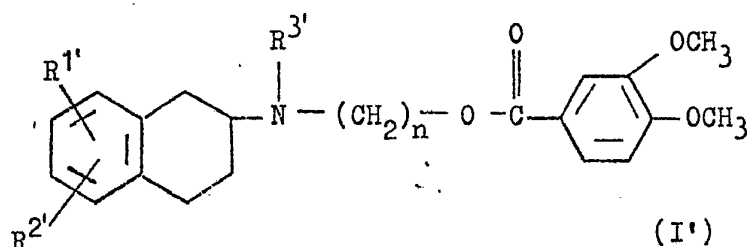
- (1) hidrocioruro de N-etil-N- [4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)bu-
til] -1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina (en adelante Com-
puesto A)
- 30 (2) hidrocioruro de N-etil-N- [6-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)he-
xil] -1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina (en adelante Compues-
to B)

- 1 (3) hidrocioruro de N-etil-N-[4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)butil]-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
- (4) hidrocioruro de N-[4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
- 5 (5) hidrocioruro de N-etil-N-[2-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)etil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
- (6) hidrocioruro de N-metil-N-[4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
- (7) hidrocioruro de N-etil-N-[3-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)propil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
- 10 (8) hidrocioruro de N-etil-N-[3-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)-2,2-dimetilpropil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
- (9) hidrocioruro de N-etil-N-[2-[2-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)etoxi]etil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
- 15 (10) hidrocioruro de N-etil-N-[4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina (en adelante Compuesto C)
- (11) hidrocioruro de N-etil-N-[4-(benzoiloxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
- 20 (12) hidrocioruro de N-etil-N-[4-(3,4-dihidroxibenzoiloxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
- (13) hidrocioruro de N-etil-N-[4-(4-metoxibenzoiloxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
- 25 (14) hidrocioruro de N-etil-N-[4-(3-metoxibenzoiloxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
- (15) hidrocioruro de N-etil-N-[4-(4-etoxibenzoiloxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
- 30 (16) hidrocioruro de N-etil-N-[4-(4-propoxibenzoiloxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina

- 1 (17) hidrocioruro de N-etil-N-[4-(4-metilbenzoiloxi)butil]-
6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
- (18) hidrocioruro de N-etil-N-[4-(3-metoxi-4-etoxibenzoil-
oxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
- 5 (19) hidrocioruro de N-etil-N-[4-(3,4-diclorobenzoiloxi)-
butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
- (20) hidrocioruro de N-etil-N-[4-(3,4-metilendioxiibenzoil-
oxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
- (21) hidrocioruro de N-etil-N-[4-(2,6-dimetoxibenzoiloxi)-
10 butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
- (22) metanosulfonato de N-etil-N-[4-(3,4,5-trimetoxiben-
zoiloxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil-
amina
- (23) hidrocioruro de N-etil-N-[4-(3,4,5-trietoxibenzoil-
15 oxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
- (24) hidrocioruro de N-etil-N-[6-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)
hexil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
(en adelante Compuesto D)
- (25) hidrocioruro de N-etil-N-[8-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)-
20 octil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
- (26) hidrocioruro de N-etil-N-[10-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)-
decil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
- (27) hidrocioruro de N-propil-N-[4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)
25 butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
(en adelante Compuesto E)
- (28) hidrocioruro de N-isopropil-N-[4-(3,4-dimetoxibenzoil-
oxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
(en adelante Compuesto L)
- (29) hidrocioruro de N-ciclohexil-N-[4-(3,4-dimetoxibenzoil-
30 oxil)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina

- 1 (30) hidrocioruro de N-etil-N-[4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)-
butil]-6-etoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
- (31) hidrocioruro de N-etil-N-[4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)-
butil]-6-propoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
- 5 (32) hidrocioruro de N-etil-N-[4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)-
butil]-5,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
- (33) hidrocioruro de N-etil-N-[4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)-
butil]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
(en adelante Compuesto F)
- 10 (34) hidrocioruro de N-etil-N-[6-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)-
hexil]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
(en adelante Compuesto G)
- (35) hidrocioruro de N-etil-N-[4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)-
butil]-6,7-metilendioxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil-
amina.
- 15 (36) hidrocioruro de N-etil-N-[4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)-
butil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina (en
adelante Compuesto H)
- (37) hidrocioruro de N-etil-N-[4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)-
butil]-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina (en
20 adelante Compuesto K)
- (38) hidrocioruro de N-etil-N-[6-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)-
hexil]-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina.

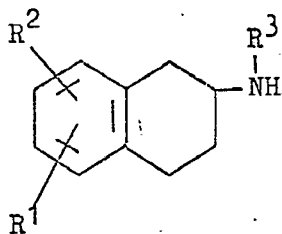
25 Una clase preferida de los compuestos de fórmula gene-
ral (I) es la representada por la fórmula (I'):



1 donde R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, repre-
sentan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo
alcoxi; R^3 representa un grupo alquilo y n es 4 o 6, y sus
sales de adición de ácido terapéuticamente útiles.

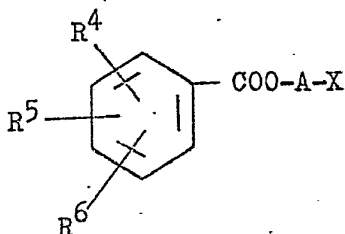
5 Los derivados de 2-aminotetralina de fórmula general
(I) de esta invención antes descritos pueden ser sintetiza-
dos por diversos procedimientos. Uno de los procedimientos
más generales es el descrito a continuación.

10 Puede prepararse un compuesto representado por la
fórmula general (I) anterior, donde R^1 , R^2 , R^3 y A son los
definidos anteriormente y R^4 , R^5 y R^6 son los definidos
anteriormente con la excepción de que R^4 , R^5 y R^6 no repre-
sentan un grupo hidroxí (en adelante compuesto representado
15 por la fórmula general (Ia)), calentando un compuesto repre-
sentado por la siguiente fórmula general (II)



(II)

20 donde R^1 , R^2 y R^3 son los definidos anteriormente, junto
con un compuesto representado por la siguiente fórmula ge-
neral (III)

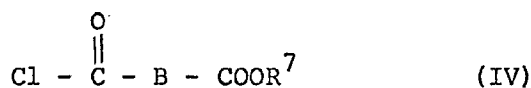


(III)

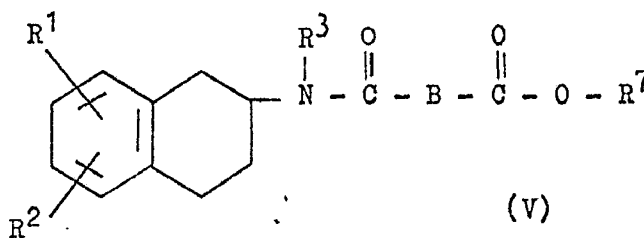
25
30 donde R^4 , R^5 y R^6 son los definidos anteriormente con la
excepción de que R^4 , R^5 y R^6 no son un grupo hidroxí, A es

1 el definido anteriormente y X representa un átomo de haló-
geno, en presencia de una base como carbonato sódico, car-
bonato potásico anhidro, etc, en un disolvente orgánico
5 inerte frente a ambos compuestos representados por las
fórmulas generales (II) y (III), como acetona, metiletilce-
tona, acetonitrilo, benceno, etc, para obtener el producto
final que es un compuesto representado por la fórmula gene-
ral (Ia). Además, cuando X es un átomo de halógeno distin-
to de yodo, puede agregarse yoduro sódico para acelerar
10 la reacción de forma suave .

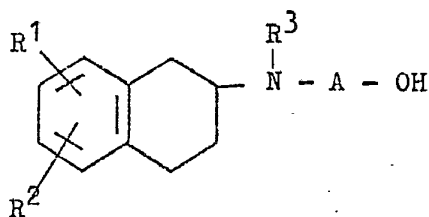
Alternativamente, puede prepararse un compuesto repre-
sentado por la fórmula general (Ia) anterior por reacción
de un compuesto representado por la fórmula general (II)
con un compuesto representado por la siguiente fórmula ge-
neral (IV)



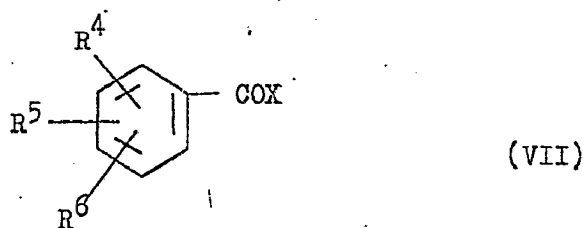
donde R^7 representa un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de car-
bono y B representa un grupo alquilenos con 2 átomos de car-
bono menos que A, en presencia de una base como trietilamina
20 trimetilamina, etc, en un disolvente orgánico inerte a los com-
puestos representados por las fórmulas generales (II) y (IV),
como benceno, tolueno, xileno, cloroformo, etc, para producir
un compuesto representado por la siguiente fórmula general
25 (V)



1 donde R^1 , R^2 , R^3 , R^7 y B son los definidos anteriormente.
Posteriormente, este compuesto representado por la fórmula
la general (V) se hace reaccionar con hidruro de litio y
aluminio en un disolvente orgánico como éter dietílico,
5 tetrahidrofurano, dioxano, etc, para producir un compues-
to representado por la siguiente fórmula general (VI)



10 donde R^1 , R^2 , R^3 y A son los definidos anteriormente. Este
compuesto representado por la fórmula general (VI) se ha-
ce reaccionar después con el compuesto representado por
la siguiente fórmula general (VII)



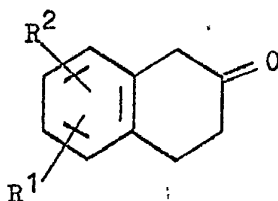
15 donde R^4 , R^5 y R^6 son los definidos anteriormente, con la
excepción de que R^4 , R^5 y R^6 no son un grupo hidroxilo, y
X es el definido anteriormente, en ausencia o en presen-
cia de una base como trietilamina, trimetilamina, etc, en
un disolvente orgánico inerte a los compuestos representa-
dos por las fórmulas generales (VI) y (VII), como benceno,
25 tolueno, xileno, cloroformo, etc, para obtener el producto
que es un compuesto representado por la fórmula general
(Ia).

30 Puede prepararse un compuesto representado por la fór-
mula general (I), donde R^4 , R^5 y R^6 representan cada uno

1 de ellos un grupo hidroxilo (en adelante un compuesto repre-
sentado por la fórmula general (Ib)), llevando a cabo el
procedimiento antes descrito donde en el material de parti-
da representado por la fórmula general (III) o (VII), donde
5 R^4 , R^5 y R^6 representa cada uno de ellos un grupo hidroxilo
y A y X son los definidos anteriormente, el grupo hidroxilo
está protegido con un grupo protector como un grupo bencilo
y, después de la reacción, eliminando el grupo protector me-
diante reducción catalítica para no escindir la unión éster.

10 Los procedimientos anteriores son descritos a con-
tinuación con mayor detalle.

El material de partida representado por la fórmu-
la general (II) puede prepararse típicamente por reacción
de un compuesto de tetralona de fórmula general (VIII)



(VIII)

15 donde R^1 y R^2 son los definidos anteriormente, con un com-
puesto de fórmula general (IX)



20 donde R^3 es el definido anteriormente, en presencia de un
catalizador como níquel Raney y óxido de platino en atmósfe-
ra de hidrógeno. Son ejemplos de compuestos de tetralona ade-
cuados, representados por la fórmula general (VIII), la 5-me-
25 toxi-2-tetralona (descrita en J.Chem.Soc. 1942, 689), la 6-me-
toxi-2-tetralona (descrita en Org.Syn. 51, 109), la 6,7-dime-
toxi-2-tetralona [descrita en J.Chem.Soc. (c) 1967, 228 y
30 Ann. 685, 141 (1965)], la 6,7-metilendioxi-2-tetralona (des-
crita en Bull.Soc.Chem.France 1967, 4469), la 7-metoxi-2-te-

1 tralona [descrita en J. Am. Chem. Soc. 71, 3857 (1949)], la
8-metoxi-2-tetralona (descrita en J. Chem. Soc. 1958, 409),
la 2-tetralona (descrita en Org. Syn. Coll. .vol. 2, 903) y
similares.

5 Algunos de los compuestos de fórmula general (II)
son compuestos conocidos, descritos por ejemplo en J. Chem.
Soc. 1965, 2636, pero otros compuestos de fórmula general
(II) también pueden prepararse en la forma descrita en la
bibliografía antes citada.

10 Los materiales de partida adecuados representados
por la fórmula general (III) están descritos en la patente
estadounidense 3.254.112.

15 La reacción entre el compuesto de fórmula general
(II) y el compuesto de fórmula general (III) puede llevar-
se a cabo ventajosamente a una temperatura que oscila entre
la ambiente (alrededor de 25°C) y unos 140°C, durante un pe-
riodo de unas 3 a unas 50 horas, empleando una cantidad
equimolecular de los compuestos de fórmulas generales (II)
y (III) pero puede utilizarse cualquiera de los compuestos
20 de fórmulas generales (II) y (III) en cantidades mayores
o menores que el otro sin ningún efecto adverso sobre la
reacción. Es preferible utilizar la base en una proporción
de alrededor de 1 a 2 moles por mol del compuesto de fórmu-
la general (II).

25 En otro procedimiento posible para la preparación
del compuesto de fórmula general (I), el material de parti-
da representado por la fórmula general (IV) puede preparar-
se de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Org. Chem.
24, 1497 (1959).

30 La reacción entre el compuesto de fórmula general

1 (II) y el compuesto de fórmula general (IV) puede llevarse
a cabo a una temperatura que oscila aproximadamente entre la
ambiente (alrededor de 25°C) y 140°C, durante un periodo de
5 1 a 25 horas aproximadamente, empleando ventajosamente una
cantidad equimolecular de los compuestos de fórmulas gene-
rales (II) y (IV) pero también aquí puede utilizarse cual-
quiera de estos compuestos en una proporción mayor o menor
que el otro sin ningún efecto adverso. Preferiblemente la
base se emplea en una proporción de alrededor de 1 a 2 moles
10 por mol del compuesto de fórmula general (II).

La subsiguiente reducción del compuesto de fórmula
general (V) así obtenido con hidruro de litio y aluminio
puede realizarse, después de destilar el disolvente utiliza-
do, a una temperatura de unos 0°C a unos 110°C, durante un
15 periodo de 1 a 8 horas aproximadamente. El hidruro de litio
y aluminio puede emplearse preferiblemente en una proporción
de alrededor de 1,5 a 4 moles por mol del compuesto de fórmu-
la general (V).

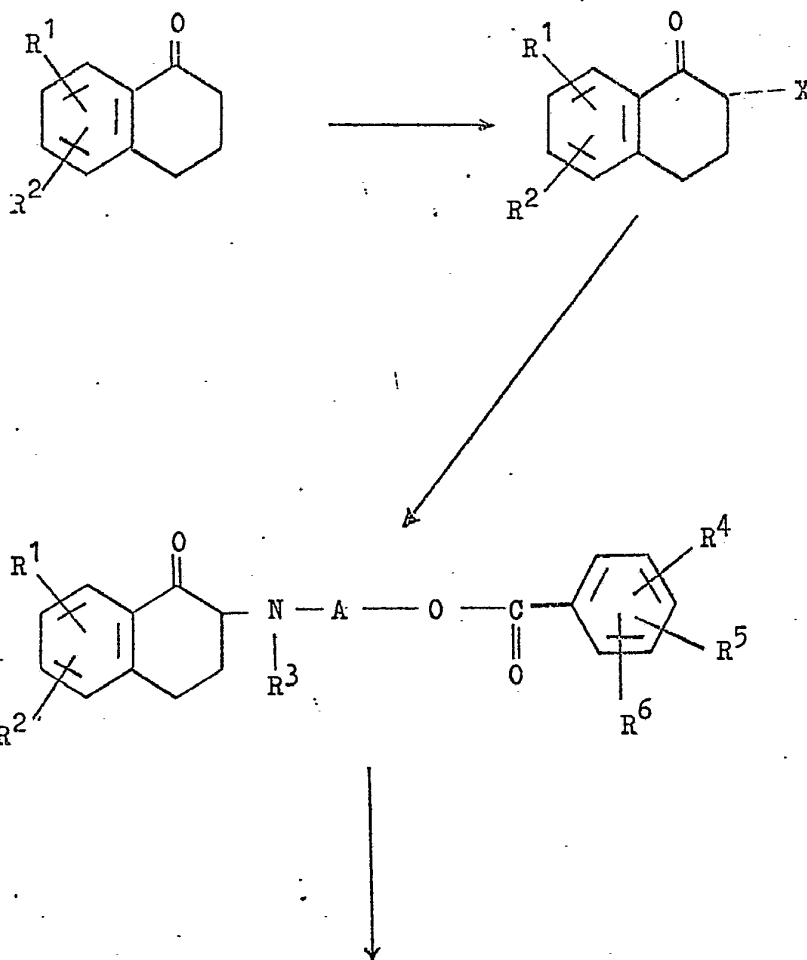
20 La mezcla de reacción resultante se trata después
con un medio acuoso como tetrahidrofurano acuoso para descom-
poner el hidruro de litio y aluminio residual y se filtra pa-
ra separar el $Al(OH)_3$ y el filtrado se concentra y se extrae
con un disolvente orgánico como cloroformo. El extracto orgá-
nico que contiene el compuesto de fórmula general (VI) se
25 hace reaccionar después con el compuesto de fórmula general
(VII), a una temperatura comprendida entre la ambiente y unos
140°C, para obtener el compuesto deseado de fórmula general (I).

30 El compuesto de fórmula general (VII) puede preparar-
se fácilmente por reacción del correspondiente ácido carboxí-
lico con cloruro de tionilo y pentóxido de fósforo, de forma

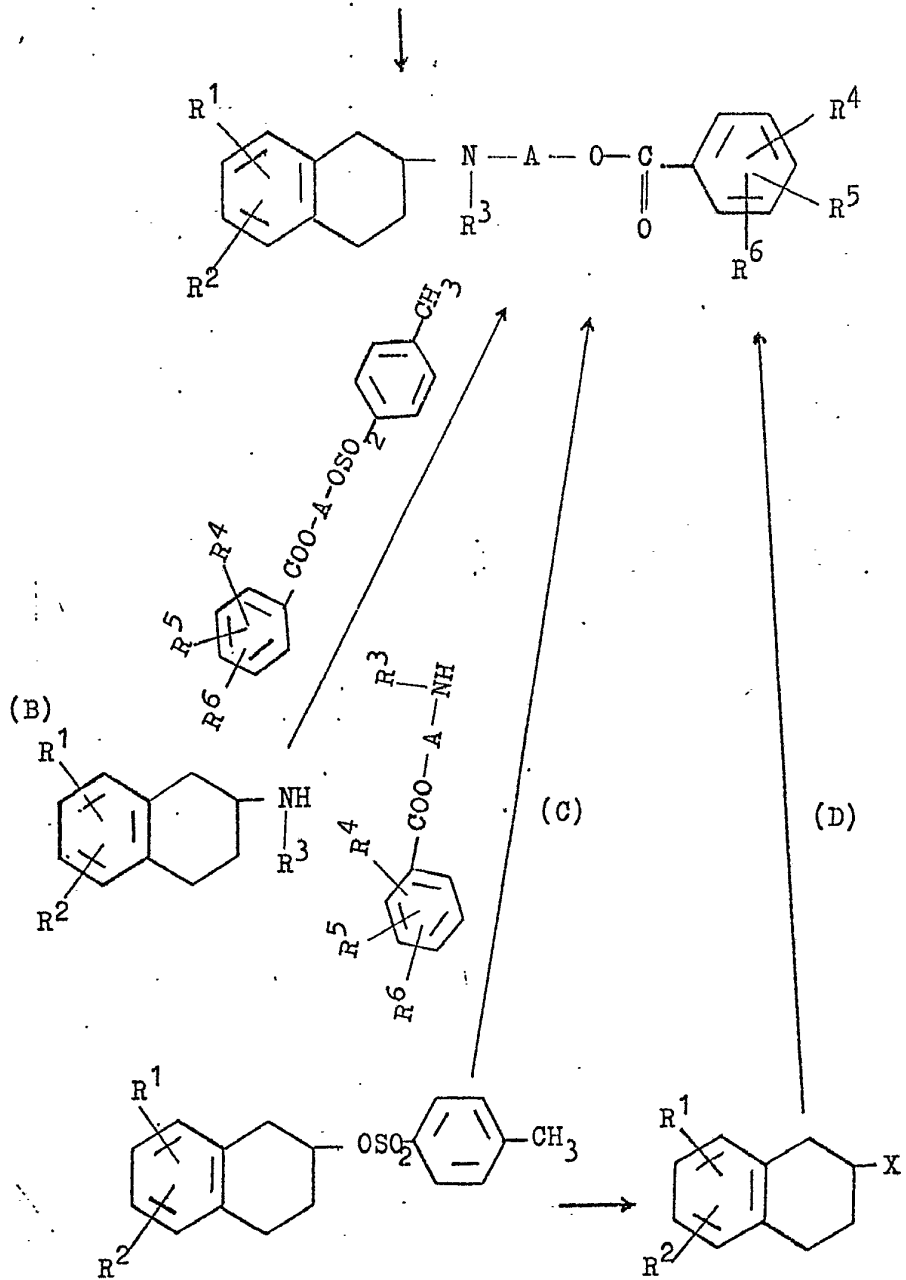
convencional.

Además de los procedimientos antes descritos, los compuestos representados por la fórmula general (I) también pueden ser preparados utilizando otros diversos procedimientos, por ejemplo los procedimientos (A), (B), (C) o (D) esquemáticamente ilustrados a continuación. En cada una de las fórmulas indicadas en lo que sigue, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X y A son los definidos anteriormente con respecto a la fórmula general (I).

(A)



1
5
10
15
20
25
30



Asimismo, los compuestos representados por la fórmula general (I) pueden formar sales de adición de ácidos. Las sales de adición de ácidos adecuadas son las terapéuticamente útiles, formadas con ácidos inorgánicos como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, etc, y con ácidos

1 orgánicos como tartárico, oxálico, cítrico, metanosulfónico,
p-toluensulfónico, láctico, málico, maleico, etc.

5 La utilidad de los compuestos representados por la
fórmula general (I) anterior y sus sales de adición de ácido
terapéuticamente útiles, a los que nos referiremos en adelan-
te colectivamente como "compuestos de esta invención", se
describe con detalle en lo que sigue.

10 Los derivados de 2-aminotetralina de esta invención
presentan un potente efecto antiespasmódico sobre los órganos
de músculos lisos como el estómago y los intestinos. Los com-
puestos de esta invención son extraordinariamente útiles como
medicinas que actúan especialmente sobre el tracto digestivo
inferior. La Tabla I dada a continuación muestra el efecto
15 de compuestos representativos de esta invención sobre la
contracción del colon causada por estimulación del nervio
pélvico en perros anestesiados. El hidrocioruro de N-etil-N-
[4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)butil]-3-(4-metoxifenil)-2-propil
amina (al que nos referiremos en adelante con el nombre de
"mebeverina"), conocido antiespasmódico del tracto digestivo
20 inferior, se utiliza como referencia.

TABLA I

Efecto de los compuestos de esta invención (100 µg/kg, i.v.)
sobre la contracción del colon causada por estimulación del
nervio pélvico en perros anestesiados

25

<u>Compuesto</u>	<u>% de inhibición de la contrac- ción del colon (100 µg/kg, i.v.)</u>
A	27,9
B	56,0
C	20,0
30 D	54,7
E	22,4

1

TABLA I (continuación)

Compuesto	% de inhibición de la contracción del colon (100 µg/kg, i.v.)
F	63,8
G	54,2
H	30,9
K	40,0
Mebeverina	22,0

5

i.v. = intravenosa.

10

Los valores indicados en la Tabla I se obtuvieron de acuerdo con el método siguiente [descrito en European Journal of Pharmacology, 18, págs. 1-14 (1972)].

Se utilizaron perros cruzados de ambos sexos, con un peso de 8 a 15 kg.

15

Después de anestesiar con pentobarbital por vía intravenosa, a una dosis de 30 mg/kg, los animales se sujetaron sobre su lomo y se sometieron a ventrotomía a lo largo de la línea central del abdomen inferior. Después de insertar un globo de goma lleno de agua en el colon descendente a través del ano, se inyectaron por vía intravenosa 100 µg/kg de cada uno de los compuestos y se registraron las variaciones de la presión interna del globo en un polígrafo a través de un transductor de baja presión. Se aplicó estimulación eléctrica (onda rectangular, frecuencia 50 cps, duración 1 milisegundo, voltaje 4V) al nervio pélvico durante 5 segundos, cada 3 minutos. Se calculó el porcentaje de inhibición de la contracción del colon de acuerdo con la siguiente relación:

20

25

30

$$\text{Inhibición, \%} = 100 - \frac{\text{Contracción media durante un período de 30 minutos después de la inyección de la droga}}{\text{Contracción media antes de la inyección de la droga}} \times 100$$

1 La Tabla II dada a continuación muestra la toxicidad aguda, el efecto sobre la motilidad del colon estimulada por la neostigmina y los márgenes de seguridad de compuestos representativos de esta invención y de la mebeverina en ratas.

5

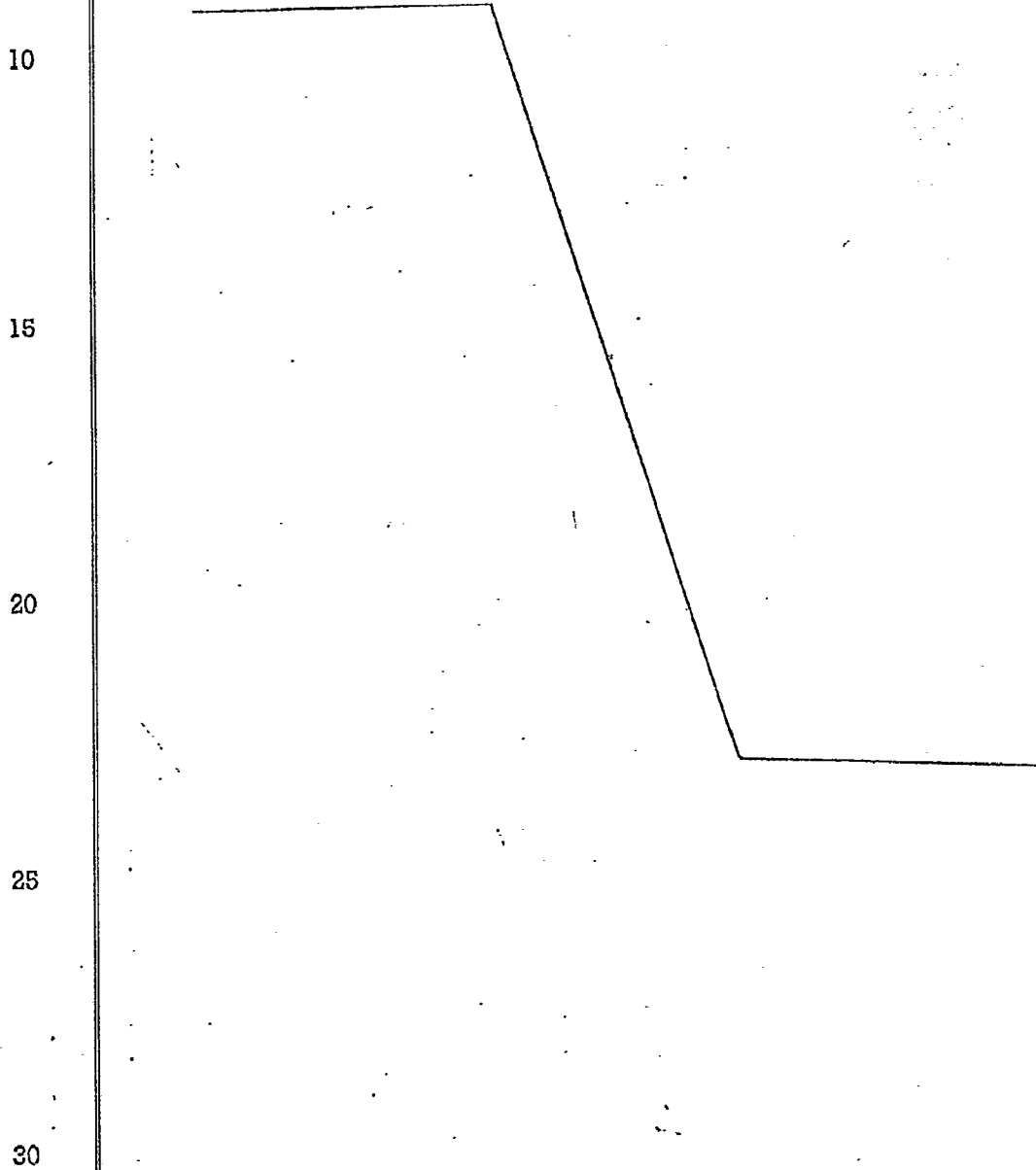


TABLA II

Toxicidad aguda (DE₅₀), efecto sobre la motilidad del colon (DE₅₀) y margen

Compuesto	p.o. (mg/kg)			i.v. (r)	
	DL ₅₀	DE ₅₀	DL ₅₀ /DE ₅₀	DL ₅₀	DE ₅₀
Mebeverina	1540	30,0	51	17,7	0,151
Compuesto C	>2000	14,4	>139	19,3	0,169
Compuesto L	1540	17,3	89	ligera- mente soluble	0,173
Compuesto E	707	17,3	41	22,3	0,173
Compuesto D	2830	5,5	515	35,3	0,046
Compuesto F	1540	5,5	280	16,2	0,025
Compuesto B	>2000	5,5	>364	17,7	0,086
Compuesto G	561	1,7	330	17,5	0,020

15 p.o. = administración oral
i.v. = administración intravenosa.

20

25

30

TABLA II

re la motilidad del colon (DE_{50}) y margen de seguridad (DL_{50}/DE_{50}) en ratas

DL_{50}/DE_{50}	i.v. (mg/kg)		
	DL_{50}	DE_{50}	DL_{50}/DE_{50}
51	17,7	0,151	117
>139	19,3	0,169	114
89	ligeramente soluble	0,173	-
41	22,3	0,173	129
515	35,3	0,046	767
280	16,2	0,025	648
>364	17,7	0,086	206
330	17,5	0,020	885

1 El método de determinación del efecto de la motilidad
del colon fué el siguiente:

5 Se utilizaron ratas macho de la variedad STD Wistar,
con un peso de 300-400 g. Después de anestesiar las ratas
por vía intraperitoneal con 1 g/kg (i.p.) de carbamato de
etilo, se fijaron sobre su lomo y se insertó en el colon
descendente, a través del ano, un globo de goma lleno de agua.
Se registraron las variaciones de la presión interna del glo-
bo en un polígrafo a través de un transductor de baja presión.
10 Para mantener una motilidad constante del colon, se inyectó
continuamente neostignina por vía subcutánea a cada rata, a
razón de 90 µg/kg/h (s.c.). Cada una de las drogas ensayadas
se disolvió en agua destilada a diversas concentraciones y se
administró en el estómago a través de un catéter oral a un
15 volumen de 0,2 ml/100 g de peso corporal. La dosis a la cual
se observó inhibición de la motilidad del colon en el 50 %
de las ratas utilizadas se expresó como DE₅₀.

20 Los datos de las Tablas I y II anteriores ponen de ma-
nifiesto que los compuestos de esta invención son medicinas
útiles con un potente efecto antiespasmótico y escasa toxi-
cidad. Los compuestos de esta invención se caracterizan ade-
más por la siguiente propiedad. Los compuestos de esta inven-
ción presentan un efecto antiespasmódico sobre la parte infe-
rior del tracto digestivo selectivamente más intenso que so-
25 bre la parte superior del mismo, en contraste con los anties-
pasmódicos anticolinérgicos convencionales que actúan no se-
lectivamente sobre el tracto digestivo. La evidencia de esta
selectividad es puesta de manifiesto por los resultados obteni-
dos para el compuesto representativo de esta invención y re-
30 gistrados en la Tabla III. En esta Tabla III, los valores

s.DI₅₀ y c.DI₅₀ representan las dosis que producen una inhibición del 50 % de la respuesta contráctil del estómago a la estimulación del vago y una inhibición del 50 % de la contracción del colon por estimulación del nervio pélvico, respectivamente, en perros. Estos valores y sus relaciones (s.DI₅₀/c.DI₅₀) indican que estos compuestos son más selectivos que la mebeverina, como resulta evidente en la Tabla III.

TABLA III

Selectividad del efecto antiespasmódico

Compuesto	s.DI ₅₀ (µg/kg i.v.)	c.DI ₅₀ (µg/kg i.v.)	s.DI ₅₀ /c.DI ₅₀
Compuesto D	614	83	7,40
Compuesto F	266	57	4,67
Mebeverina	823	>300	<2,74

La determinación de la motilidad gástrica se realizó por el método descrito en European Journal of Pharmacology, 18, págs. 1-14 (1972).

Más específicamente, se utilizaron perros cruzados de ambos sexos, con un peso de 8-15 kg. Después de anestésiar los animales con 30 mg/kg (i.v.) de pentobarbital, los animales se fijaron sobre su lomo y se realizó una incisión central en el abdomen superior. Se insertó en el estómago un globo de goma lleno de agua a través de una incisión en la curvatura mayor. Se registraron las variaciones de presión interna del globo en un polígrafo a través de un transductor de baja presión. Se aplicó estimulación eléctrica (onda rectangular, frecuencia 20 cps, duración 1 milisegundo, voltaje 8V) al nervio del vago durante 10 segundos, cada

1 3 minutos. El porcentaje de inhibición de la respuesta con-
tráctil del estómago fué calculado a partir de la relación
antes indicada.

5 Los valores de la $c.DI_{50}$ se determinaron por el mismo
método utilizado para la Tabla I.

10 Toxicidad sub-aguda: No se observó ningún comportamien-
to anormal significativo ni ningún trastorno patológico sobre
la sangre, la orina y los órganos cuando se administró por
vía oral un Compuesto D a ratas de la variedad JCL-SD, de
6 semanas de edad, a una dosis diaria de hasta 200 mg/kg
durante un periodo de 5 semanas.

15 Los compuestos de esta invención pueden ser administra-
dos ventajosamente por vía oral en forma de dosificación como
tabletas, cápsulas y similares, a una dosis de unos 30 a unos
200 mg/día para una persona adulta, en una sola dosis o divi-
didos en tres o cuatro dosis.

20 Esta invención será ilustrada ahora con más detalle me-
diante los siguientes ejemplos. Salvo indicación en contra-
rio, todas las partes, porcentajes, relaciones y similares
son en peso.

EJEMPLO 1

25 Se mezclan y calientan a reflujo durante 60 horas 1,85 g
de N-etil-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina, 3,9 g de 3,4-dime-
toxibenzoato de 4-yodobutilo, 1,1 g de carbonato sódico y
40 ml de metiletiletona. La solución reaccionante se concen-
tra a presión reducida y se agrega agua al residuo, seguida
de extracción con cloroformo. La capa clorofórmica se lava
con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concen-
tra a presión reducida. El material oleoso residual se purifi-
ca por cromatografía en gel de sílice. A este material se aña-

30

1 de una solución etanólica de cloruro de hidrógeno a una con-
centración del 18 % aproximadamente y la mezcla se concentra
a presión reducida. El producto se cristaliza de una solución
5 mixta de acetona y éter dietílico y los cristales formados
se recogen por filtración. Por recrystalización de etanol-
éter dietílico se obtienen 2,3 g de hidrocioruro de N-étil-
N-[4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)butil]-1,2,3,4-tetrahidro-2-
naftilamina pulverulento incoloro, con un punto de fusión de
119-121°C.

10 Análisis elemental para $C_{25}H_{33}NO_4 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ (%):
Calculado : C, 65,70; H, 7,71; N, 3,06
Encontrado: C, 65,77; H, 7,72; N, 3,06.

EJEMPLO 2

15 (i) Se mezclan 28,0 g de 6-metoxi-2-tetralona, 200 ml
de solución etanólica de etilamina al 19 %, 2,2 g de óxido
de platino y 10 ml de etanol absoluto y la mezcla se irradia
con luz infrarroja en presencia de hidrógeno para producir
una hidrogenación catalítica. Una vez completada la absorción
de hidrógeno, el catalizador óxido de platino se separa por
20 filtración de la solución reaccionante y el filtrado se con-
centra a presión reducida, seguido de extracción con cloroformo.
La capa clorofórmica obtenida de lava con agua, se seca
sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reduci-
da. El residuo obtenido se disuelve en una solución etanólica
25 de cloruro de hidrógeno con una concentración del 18 % apro-
ximadamente y la solución se concentra a presión reducida. Se
agrega acetona al residuo obtenido para producir su cristali-
zación. Los cristales se recogen por filtración y se recrystal-
lizan de etanol-éter dietílico para dar 29,7 g de hidrocioruro
30 de N-etil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina como cris-

1 tales incoloros con un punto de fusión de 231-232°C.

 Análisis elemental para $C_{13}H_{19}NO.HCl$ (%):

 Calculado : C, 64,58; H, 8,34; N, 5,79; Cl, 14,67

 Encontrado: C, 64,62; H, 8,55; N, 6,04; Cl, 14,44

5 (ii) Se mezclan 2,0 g del hidrocioruro de N-etil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina obtenido en la etapa (i) anterior y 20 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico 2N y después se extrae con cloroformo. Después de secar la capa clorofórmica y concentrar a presión reducida, la base libre obtenida se mezcla con 3,1 g de 3,4-dimetoxibenzoato de 4-yodobutilo, 0,9 g de carbonato sódico y 40 ml de metil-etilcetona y la mezcla se calienta a reflujo durante 60 horas. La solución reaccionante se concentra a presión reducida, se agrega agua al residuo y se extrae con cloroformo. La capa

10 clorofórmica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida. El producto oleoso residual se purifica por cromatografía en gel de sílice para obtener N-etil-N-[4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina como producto oleoso. A este

15 producto se agrega una solución etanólica de cloruro de hidrógeno a una concentración del 18 % aproximadamente y la solución se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en acetona y se agrega éter dietílico a la solución. Esta última se deja a una temperatura de unos 2

20 a 3°C para formar cristales. Los cristales se recogen por filtración y se recristalizan de acetona-éter dietílico para obtener 2,65 g de hidrocioruro de N-etil-N-[4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina como cristales incoloros con un punto de fusión de 139-140°C.

25 Análisis elemental para $C_{26}H_{35}NO_5.HCl$ (%):

30

1 Calculado : C, 65,33; H, 7,59; N, 2,93

 Encontrado: C, 65,84; H, 7,46; N, 2,97

EJEMPLO 3

5 (i) Se mezclan 4,7 g de hidruro de litio y aluminio y
200 ml de tetrahidrofurano anhidro y a esta mezcla se añade
gota a gota una solución de 10 g de N-acetil-6-metoxi-1,2,3,
4-tetrahidro-2-naftilamina y 100 ml de tetrahidrofurano anhi
dro. Después de agitar la mezcla durante media hora a la tem
peratura ambiente (alrededor de 25°C) y calentar a reflujo
10 durante 4 horas, se agrega gota a gota a esta solución,
enfriando con hielo, una mezcla de 4,7 ml de agua en 50 ml
de tetrahidrofurano y después 4,7 ml de una solución acuosa
de hidróxido sódico al 15 % y 14 ml de agua, gota a gota,
por este orden. La materia insoluble precipitada se separa
15 por filtración y el filtrado se concentra a presión reducida.
El residuo obtenido se extrae con cloroformo y la capa clo
rofórmica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico
anhidro y se concentra a presión reducida. Al producto oleo
so residual se agrega una solución etanólica de cloruro de
20 hidrógeno a una concentración del 18 % aproximadamente y la
solución se concentra a presión reducida. Después de agregar
acetona al residuo, los cristales formados se recogen y re
cristalizan de etanol-éter dietílico para dar 8,9 g de hidro
25 cloruro de N-etil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
como agujas incoloras con un punto de fusión de 231-232°C.
Las constantes físicas como punto de fusión, espectro infra
rojo, etc, de este producto corresponden a las del producto
obtenido en el Ejemplo 2 (i).

30 (ii) A la base libre obtenida a partir de 2,0 g de hidro
cloruro de N-etil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina,

1 obtenido en la etapa (i) anterior, se añaden 3,1 g de 3,4-
dimetoxibenzoato de 6-clorohexilo, 1,4 g de yoduro sódico,
2,0 g de carbonato sódico y 80 ml de metiletilcetona y la
mezcla se calienta a reflujo durante 90 horas. La solución
5 reaccionante se concentra a presión reducida y el residuo
se extrae con cloroformo. La capa clorofórmica se lava con
agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra
a presión reducida para obtener un producto oleoso. Este úl-
timo se purifica por cromatografía en gel de sílice para
10 obtener N-etil-N-[6-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)hexil]-6-metoxi-
1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina en forma de producto oleoso
amarillo pálido. Después el producto oleoso se disuelve en
una solución etanólica de cloruro de hidrógeno a una concen-
tración del 18 % aproximadamente y la solución se concentra
15 a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en aceto-
na, se agrega éter dietílico a la solución y esta solución se
deja a una temperatura de unos 2 a 3°C para que se formen
cristales. Los cristales se recogen por filtración y se re-
cristalizan de una solución de acetona y éter dietílico para
20 dar 1,3 g de hidrocioruro de N-etil-N-[6-(3,4-dimetoxiben-
zoiloxi)hexil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina como
cristales incoloros con un punto de fusión de 119-120°C.

Análisis elemental para $C_{28}H_{39}NO_5 \cdot HCl$ (%):

Calculado : C, 66,45; H, 7,97; N, 2,77

Encontrado: C, 66,63; H, 8,04; N, 2,73

EJEMPLO 4

(i) Una mezcla de 7,4 g de cloruro de aluminio anhidro
y 100 ml de cloruro de metileno anhidro se enfría a -50°C
y a la mezcla se añade gota a gota una solución de 5,9 g de
30 cloruro de 3,4-dimetoxifenilacetilo y 30 ml de cloruro de me-

1 tileno anhidro. Posteriormente, mientras se agita fuertemen-
te la solución, se hace pasar etileno por la solución duran-
te 15 minutos. Después de agitar la solución durante 3,5 ho-
5 ras a la temperatura ambiente (alrededor de 25°C), la solu-
ción reaccionante se enfría en un baño de agua de hielo y
se añaden gota a gota 40 ml de agua. La capa de cloruro de
metileno se lava con una solución acuosa de HCl 2N, agua,
una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua
por este orden, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se
10 concentra a presión reducida para obtener un producto oleoso.
Al producto oleoso se añaden 25 ml de una solución de etilami-
na al 19 % en etanol, 10 ml de etanol absoluto y 0,25 g
de óxido de platino y la solución se hidrogena catalíticamen-
te. Una vez completada la absorción de hidrógeno, se separa
15 por filtración el catalizador de óxido de platino y el fil-
trado se concentra a presión reducida. Al residuo obtenido
se añade una solución etanólica de cloruro de hidrógeno (a
una concentración de alrededor del 18 % de cloruro de hidró-
20 geno) y después la solución resultante se concentra a presión
reducida. Después de agregar acetona al residuo, los crista-
les formados se recogen por filtración y se disuelven en una
solución acuosa de NaOH 2N. Después de extraer con cloroformo,
la capa clorofórmica se lava con agua, se seca sobre hi-
25 dróxido potásico anhidro y se concentra a presión reducida.
El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna
de alúmina. A la solución reaccionante purificada se agrega
una solución etanólica de cloruro de hidrógeno a una concen-
tración del 18 %, aproximadamente y la solución se concentra
a presión reducida para obtener cristales que se recristali-
30 zan de una solución de etanol absoluto y alcohol isopropílico

1 para dar 1,12 g de hidrocioruro de N-etil-6,7-dimetoxi-1,2,-
3,4-tetrahidro-2-naftilamina como agujas incoloras con un
punto de fusión de 246-248°C (desc.).

Análisis elemental para $C_{14}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ (%):

5 Calculado : C, 61,87; H, 8,16; N, 5,15

Encontrado: C, 61,46; H, 8,06; N, 5,14

(ii) Utilizando los procedimientos descritos en el Ejem-
plo 3 (ii), se obtienen 400 mg de hidrocioruro de N-etil-N-
[4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)butil]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetra-
10 hidro-2-naftilamina como cristales incoloros con un punto
de fusión de 107-109°C, a partir de 390 mg de hidrocioruro
de N-etil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina,
500 mg de 3,4-dimetoxibenzoato de 4-clorobutilo, 270 mg de
yoduro sódico, 200 mg de carbonato sódico anhidro y 30 ml
15 de metiletilcetona.

Análisis elemental para $C_{27}H_{37}NO_6 \cdot HCl$ (%):

Calculado : C, 63,83; H, 7,54; N, 2,76

Encontrado: C, 64,19; H, 7,63; N, 2,60

EJEMPLO 5

20 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 3
(ii), se obtienen 7,0 g de hidrocioruro de N-etil-N-[6-(3,4-
dimetoxibenzoiloxi)hexil]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-
naftilamina como agujas incoloras con un punto de fusión
de 102-105°C, a partir de 6,0 g de hidrocioruro de N-etil-
25 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina, 9,2 g de 3,4-
dimetoxibenzoato de 6-clorohexilo, 4,6 g de yoduro sódico,
3,3 g de carbonato sódico anhidro y 150 ml de metiletilce-
tona.

Análisis elemental para $C_{29}H_{41}NO_6 \cdot HCl$ (%):

30 Calculado: C, 64,97; H, 7,90; N, 2,61

1 Encontrado: C, 64,94; H, 7,91; N, 2,70.

EJEMPLO 6

5 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 3 (ii), se obtienen 1,0 g de hidrocioruro de N-etil-N-[6-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)hexil]-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina como producto oleoso incoloro, a partir de 1,86 g de hidrocioruro de N-etil-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina, 2,9 g de 3,4-dimetoxibenzoato de 6-clorohexilo, 1,45 g de yoduro sódico, 1,02 g de carbonato sódico anhidro y 30 ml de metil-
10 etilcetona.

Análisis elemental para $C_{27}H_{37}NO_4 \cdot HCl$ (%):

Calculado : C, 68,28; H, 7,48; N, 2,95

Encontrado: C, 67,73; H, 8,16; N, 3,39

EJEMPLO 7

15 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 3 (ii), se obtienen 1,6 g de hidrocioruro de N-etil-N-[2-[2-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)etoxi]etil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina como producto oleoso incoloro a partir de
20 1,19 g de hidrocioruro de N-etil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina, 2,96 g de 3,4-dimetoxibenzoato de 2-(2-cloro-etoxi)etilo, 1,54 g de yoduro sódico, 1,07 g de carbonato sódico anhidro y 30 ml de metiletilcetona.

Análisis elemental para $C_{26}H_{35}NO_6 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ (%):

Calculado : C, 62,08; H, 7,41; N, 2,78

Encontrado: C, 62,44; H, 7,49; N, 3,00

EJEMPLO 8

25 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 (ii), se obtienen 0,3 g de hidrocioruro de N-[4-(3,4-dimeto-
30 xibenzoiloxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina como placas incoloras con un punto de fusión de 220-222°C

1 (desc.), a partir de 1,1 g de hidrocioruro de 6-metoxi-1,2,-
3,4-tetrahidro-2-naftilamina, 1,1 g de 3,4-dimetoxibenzoato
de 4-clorobutilo, 1,0 g de yoduro sódico, 1,0 g de carbona-
to sódico anhidro y 30 ml de metiletilcetona.

5 Análisis elemental para $C_{24}H_{31}N_5 \cdot HCl$ (%):

Calculado : C, 64,06; H, 7,17; N, 3,11

Encontrado: C, 63,65; H, 7,06; N, 3,27

EJEMPLO 9

10 (i) Se calienta a 80°C durante 2 horas una mezcla de
5,0 g de acetato de p-etoxifenilo, 7,0 g de pentacloruro de
fósforo y 10 ml de benceno anhidro. La solución reaccionante
se concentra a presión reducida y el residuo obtenido se
disuelve en 20 ml de diclorometano anhidro. Esta solución
se agrega gota a gota a una mezcla, enfriada a -50°C, de
15 7,3 g de cloruro de aluminio anhidro y 80 ml de diclorome-
tano anhidro. Después se hace pasar por la solución etileno
gaseoso durante 20 minutos. Posteriormente la solución se
agita a la temperatura ambiente (alrededor de 25°C) durante
4 horas. A la solución reaccionante enfriada con hielo se
20 añaden gota a gota 30 ml de agua. Se separa la capa de di-
clorometano y se lava con una solución acuosa de ácido clor-
hídrico al 8 %, agua, una solución acuosa saturada de bicar-
bonato sódico y agua, por este orden. Después la capa de di-
clorometano se seca sobre sulfato sódico anhidro y se con-
25 centra a presión reducida para obtener 6-etoxi-2-tetralona
como producto oleoso amarillo pálido. El producto crudo, 6-
etoxi-2-tetralona obtenida como se ha descrito, se reduce ca-
talíticamente en presencia de hidrógeno en una mezcla de
0,4 g de óxido de platino y 40 ml de una solución de etilami-
30 na al 20 % en etanol. Una vez terminada la absorción de hi-

1 drógeno, el catalizador de óxido de platino se separa por
filtración de la solución reaccionante y el filtrado se con-
centra a presión reducida. Después el residuo se extrae con
5 cloroformo y la capa clorofórmica se lava en una solución
acuosa de NaOH 2N y agua, por este orden, y se seca sobre
sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida.
Después de agregar al residuo una solución etanólica de clo-
ruro de hidrógeno, a una concentración del 18 % aproxima-
10 damente, la solución se concentra a presión reducida para que
se formen cristales. Estos últimos se recrystalizan de una
solución de etanol y éter dietílico para obtener 1,4 g de
hidrocloruro de N-etil-6-etoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil-
amina como agujas incoloras con un punto de fusión de 207-
209°C.

15 Análisis elemental para $C_{14}H_{21}NO.HCl$ (%):

Calculado : C, 65,74; H, 8,67; N, 5,48

Encontrado: C, 65,61; H, 8,70; N, 5,47

(ii) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo
3 (ii), se obtienen 0,6 g de hidrocloruro de N-etil-N-[4-
20 (3,4-dimetoxibenzoiloxi)butil]-6-etoxi-1,2,3,4-tetrahidro-
2-naftilamina como cristales incoloros con un punto de fu-
sión de 129-131°C, a partir de 1,0 g de hidrocloruro de N-
etil-6-etoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina, 1,2 g de 3,4-
25 dimetoxibenzoato de 4-clorobutilo, 1,0 g de yoduro sódico,
1,0 g de carbonato sódico anhidro y 40 ml de metiletilcetona.

Análisis elemental para $C_{27}H_{37}NO_5.HCl.1/2H_2O$ (%):

Calculado : C, 64,72; H, 7,85; N, 2,80

Encontrado: C, 65,11; H, 7,59; N, 2,77.

30 EJEMPLO 10

(i) Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejem-

1 plo 9 (i), se obtienen 1,1 g de hidrocioruro de N-etil-6-n-
propoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina como cristales inco-
loros con un punto de fusión de 218,5-219°C, a partir de
5,0 g de acetato de p-n-propoxifenilo en lugar de acetato
5 de p-etoxifenilo.

Análisis elemental para $C_{15}H_{23}NO.HCl$ (%):

Calculado : C, 66,77; H, 8,97; N, 5,19

Encontrado: C, 66,81; H, 9,08; N, 5,24.

10 (ii) Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejem-
plo 3 (ii), se obtienen 0,7 g de hidrocioruro de N-etil-N-
[4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)butil]-6-n-propoxi-1,2,3,4-tetra-
hidro-2-naftilamina como agujas incoloras con un punto de
fusión de 112-144°C, a partir de 1,0 g de hidrocioruro de
15 N-etil-6-n-propoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina, 1,2 g
de 3,4-dimetoxibenzoato de 4-clorobutilo, 1,0 g de yoduro
sódico, 1,0 g de carbonato sódico anhidro y 40 ml de metil-
etilcetona.

Análisis elemental para $C_{28}H_{39}NO_5.HCl.1/2H_2O$ (%):

Calculado : C, 65,29; H, 8,02; N, 2,72

Encontrado: C, 65,35; H, 8,05; N, 2,55

EJEMPLO 11

25 (i) Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejem-
plo 2 (i), se obtienen 13,9 g de hidrocioruro de N-isopropil-
6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina, como agujas incolo-
ras con un punto de fusión de 184-186°C, a partir de 20 g
de 6-metoxi-2-tetralona, 22 g de isopropilamina, 0,5 g de
óxido de platino y 20 ml de etanol absoluto.

Análisis elemental para $C_{14}H_{21}NO.HCl$ (%):

Calculado : C, 65,74; H, 8,67; N, 5,48

Encontrado: C, 65,91; H, 8,72; N, 5,36

EJEMPLO 12

(i) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 (i), se obtienen 25,0 g de hidrocioruro de N-n-propil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina como cristales incoloros con un punto de fusión de 247-247,5°C (desc.), a partir de 21,0 g de 6-metoxi-2-tetralona, 22 g de n-propilamina, 0,5 g de óxido de platino y 25 ml de etanol absoluto.

Análisis elemental para $C_{14}H_{21}NO.HCl$ (%):

Calculado : C, 65,74; H, 8,67; N, 5,48

Encontrado: C, 66,25; H, 8,63; N, 5,56

(ii) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 (ii), se obtienen 2,35 g de hidrocioruro de N-n-propil-N-[4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina como producto oleoso incoloro, a partir de 2,0 g de hidrocioruro de N-n-propil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina, 3,15 g de 3,4-dimetoxibenzoato de 4-yodobutilo, 1,9 g de carbonato sódico anhidro y 50 ml de metiletilcetona.

Análisis elemental para $C_{27}H_{37}NO_5.HCl.1/2H_2O$ (%):

Calculado : C, 64,72; H, 7,85; N, 2,79

Encontrado: C, 64,60; H, 8,09; N, 2,78.

EJEMPLO 13

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 (ii), se obtienen 1,9 g de hidrocioruro de N-metil-N-[4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina como producto oleoso incoloro, a partir de 2,0 g de hidrocioruro de N-etil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina, 3,3 g de 3,4-dimetoxibenzoato de 4-yodobutilo, 2,1 g de carbonato sódico anhidro y 50 ml de metiletilcetona.

Análisis elemental para $C_{25}H_{33}NO_5.HCl.H_2O$ (%):

1 Calculado : C, 62,29; H, 7,53; N, 2,91

 Encontrado: C, 61,72; H, 7,08; N, 2,76.

EJEMPLO 14

5 Empleando 2,0 g de hidrocioruro de N-etil-6-metoxi-
1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina, 3,3 g de 3,4,5-trimetoxi-
benzoato de 4-yodobutilo, 0,9 g de carbonato sódico anhidro
y 40 ml de metiletilcetona, se obtiene la base libre, N-
etil-N-[4-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxi)butil]-6-metoxi-1,2,-
10 3,4-tetrahidro-2-naftilamina, siguiendo los procedimientos
descritos en el Ejemplo 2 (ii). La base libre se trata con
ácido metanosulfónico para obtener 1,5 g de metanosulfona-
to de N-etil-N-[4-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxi)butil]-6-meto-
xi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina como aceite amarillo
pálido.

15 Análisis elemental para $C_{27}H_{37}NO_6 \cdot CH_3SO_3H \cdot 2H_2O$ (%):

 Calculado : C, 55,70; H, 7,51; N, 2,32

 Encontrado: C, 55,47; H, 7,25; N, 2,29

EJEMPLO 15

20 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 2
(ii), se obtienen 2,9 g de hidrocioruro de N-etil-N-[2-(3,4-
dimetoxibenzoiloxi)etil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naf-
tilamina como cristales incoloros con un punto de fusión de
100-101°C, a partir de 2,5 g de hidrocioruro de N-etil-6-
25 metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina, 3,6 g de 3,4-dimeto-
xibenzoato de 2-yodoetilo, 1,2 g de carbonato sódico anhi-
dro y 40 ml de metiletilcetona.

 Análisis elemental para $C_{24}H_{31}NO_5 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ (%):

 Calculado : C, 62,80; H, 7,25; N, 3,05

 Encontrado: C, 62,41; H, 6,84; N, 3,14.

EJEMPLO 16

1 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 2
(ii), se obtienen 2,4 g de hidrocioruro de N-etil-N-[3-(3,4-
5 dimetoxibenzoiloxi)propil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-
naftilamina como cristales incolros con un punto de fusión
de 146-148°C, a partir de 2,0 g de hidrocioruro de N-etil-
6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina, 3,4 g de 3,4-di-
metoxibenzoato de 3-yodopropilo, 1,2 g de carbonato sódico
anhidro y 60 ml de metiletilcetona.

10 Análisis elemental para $C_{25}H_{33}NO_5 \cdot HCl$ (%):

Calculado : C, 64,71; H, 7,39; N, 3,02

Encontrado: C, 64,55; H, 7,44; N, 2,84.

EJEMPLO 17

15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3
(ii), se obtienen 1,34 g de hidrocioruro de N-etil-N-[4-(4-
metoxibenzoiloxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naf-
tilamina como cristales incolros con un punto de fusión
de 120-121°C, a partir de 2,1 g de hidrocioruro de N-etil-6-
20 metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina, 3,2 g de p-metoxi-
benzoato de 4-clorobutilo, 3,0 g de yoduro sódico, 3,0 g
de carbonato sódico anhidro y 60 ml de metiletilcetona.

Análisis elemental para $C_{25}H_{33}NO_4 \cdot HCl$ (%):

Calculado : C, 66,96; H, 7,65; N, 3,13

Encontrado: C, 67,32; H, 7,74; N, 3,20

EJEMPLO 18

25 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 3
(ii), se obtienen 0,8 g de hidrocioruro de N-etil-N-[4-(3,4-
30 dimetoxibenzoiloxi)butil]-5,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-
2-naftilamina como producto oleoso, a partir de 1,3 g de hi-
drocioruro de N-etil-5,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naf-

1 tilamina, 1,8 g de 3,4-dimetoxibenzoato de 4-clorobutilo,
0,9 g de yoduro sódico, 0,8 g de carbonato sódico anhidro
y 80 ml de metiletilcetona.

Análisis elemental para $C_{27}H_{37}NO_6 \cdot HCl \cdot H_2O$ (%):

5 Calculado : C, 61,64; H, 7,66; N, 2,66

Encontrado: C, 61,58; H, 7,24; N, 2,59

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

10 El material de partida utilizado en el Ejemplo 18, hidrocloreto de N-etil-5,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina, puede obtenerse por el método siguiente:

15 Una mezcla de 0,7 g de 5,8-dimetoxi-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina, 0,3 g de paladio al 15 % en carbón, 0,5 ml de una solución acuosa de ácido perclórico al 70 % y 30 ml de ácido acético se reduce catalíticamente bajo irradiación con luz procedente de una lámpara incandescente. Después de que se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno, el catalizador de paladio en carbón se separa por filtración y al filtrado se agregan 0,5 g de acetato potásico. Se agita la solución y la materia insoluble se separa por filtración. El filtrado se concentra a presión reducida para obtener 0,7 g de un residuo resinoso pardo rojizo. Después de agregar al residuo 10 ml de ácido acético y 2 ml de anhídrido acético, la solución se calienta a 60°C durante 2 horas en un baño de agua seguido de concentración a presión reducida y extracción con diclorometano. La capa de diclorometano se lava con agua, se seca y se concentra a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se recristaliza de acetona-éter dietílico para obtener 0,3 g de N-acetil-5,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina con un punto de fusión de 156-158°C.

20

25

30

1 Análisis elemental para $C_{14}H_{19}NO_3$ (%):

 Calculado : C, 67,44; H, 7,68; N, 5,62

 Encontrado: C, 67,69; H, 7,71; N, 5,40

5 Se suspenden 1,0 g de hidruro de litio y aluminio en
20 ml de tetrahidrofurano y se añaden gota a gota a la sus-
pensión 2,0 g de N-acetil-5,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-
2-naftilamina, producida como se ha descrito antes, disuel-
tos en 7 ml de tetrahidrofurano. Después de la adición la
10 solución se calienta a reflujo durante 2,5 horas. Después
de enfriar la solución reaccionante con un baño de hielo,
se agrega gota a gota a la solución una mezcla de 1 ml de
agua y 10 ml de tetrahidrofurano. Después se añaden gota
a gota 1 ml de solución acuosa de NaOH al 15 % y 3 ml de
15 agua, por este orden. A continuación la materia insoluble
se separa por filtración de la solución reaccionante y el
filtrado se concentra a presión reducida y se extrae con
cloroformo. La capa clorofórmica se lava con agua y se
concentra a presión reducida. Se agrega al residuo una solu-
20 ción etanólica de cloruro de hidrógeno a una concentración
del 18 % aproximadamente y la solución obtenida se concentra
a presión reducida. Posteriormente, agregando acetona
a la solución concentrada, se forman cristales que se recris-
talizan de etanol-éter dietílico para dar 1,3 g de hidroclo-
25 ruro de N-etil-5,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilami-
na con un punto de fusión de 240-242°C.

EJEMPLO 19

 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 3
(ii), se obtienen 2,2 g de hidrocioruro de N-etil-N-[4-(3,4-
30 dimetoxibenzoiloxi)butil]5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-
naftilamina como cristales incoloros con un punto de fusión

1 de 162-164°C, a partir de 2,1 g de hidrocioruro de N-etil-
5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina, 3,2 g de 3,4-di-
metoxibenzoato de 4-clorobutilo, 3,0 g de yoduro sódico,
3,0 g de carbonato sódico anhidro y 90 ml de metiletilcetona.

5 Análisis elemental para $C_{26}H_{35}NO_5 \cdot HCl$ (%):

Calculado : C, 65,33; H, 7,59; N, 2,93

Encontrado: C, 65,32; H, 7,87; N, 2,78

EJEMPLO 20

10 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 3
(ii), se obtienen 1,5 g de hidrocioruro de N-etil-N-[4-(3,4-
dimetoxibenzoiloxi)butil]-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina como cristales incoloros con un punto de fusión de
133-135°C, a partir de 2,4 g de hidrocioruro de N-etil-8-
15 metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina, 3,7 g de 3,4-dime-
toxibenzoato de 4-clorobutilo, 3,7 g de yoduro sódico,
3,7 g de carbonato sódico anhidro y 100 ml de metiletilce-
tona.

Análisis elemental para $C_{26}H_{35}NO_5 \cdot HCl$ (%):

Calculado : C, 65,33; H, 7,59; N, 2,93

Encontrado: C, 65,10; H, 8,06; N, 2,99

EJEMPLO 21

25 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 3
(ii), se obtienen 4,8 g de hidrocioruro de N-etil-N-[6-(3,4-
dimetoxibenzoiloxi)hexil]-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-
naftilamina como producto oleoso amarillo pálido, a partir
de 3,5 g de N-etil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilami-
na, 6,2 g de 3,4-dimetoxibenzoato de 6-clorohexilo, 3,1 g
de yoduro sódico, 2,2 g de carbonato sódico anhidro y 100 ml
de metiletilcetona.

30 Análisis elemental para $C_{28}H_{39}NO_5 \cdot HCl \cdot H_2O$ (%):

1 Calculado : C, 64,17; H, 8,08; N, 2,67

 Encontrado: C, 64,65; H, 7,93; N, 2,59

EJEMPLO 22

5 (i) Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejem-
 plo 2 (i), se obtienen 10,7 g de hidrocioruro de N-etil-7-
 metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina como cristales inco-
 loros con un punto de fusión de 217-219°C, a partir de
 12,4 g de 7-metoxi-2-tetralona, 60 ml de una solución de
 etilamina al 19 % en etanol y 0,4 g de óxido de platino.

10 Análisis elemental para $C_{13}H_{19}NO.HCl$ (%):

 Calculado : C, 64,58; H, 8,34; N, 5,79

 Encontrado: C, 64,23; H, 8,11; N, 5,70.

15 (ii) Siguiendo los procedimientos descritos en el
 Ejemplo 2 (ii), se obtienen 2,1 g de hidrocioruro de N-
 etil-N-[4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)butil]-7-metoxi-1,2,3,4-
 tetrahidro-2-naftilamina como cristales incoloros con un
 punto de fusión de 160-161°C, a partir de 2,0 g de hidroclo-
 ruro de N-etil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina,
 3,2 g de 3,4-dimetoxibenzoato de 4-yodobutilo, 3,0 g de
20 carbonato sódico anhidro y 50 ml de metiletilcetona.

 Análisis elemental para $C_{26}H_{35}NO_5.HCl$ (%):

 Calculado : C, 65,33; H, 7,59; N, 2,93

 Encontrado: C, 64,96; H, 7,66; N, 3,09

EJEMPLO 23

25 (i) Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejem-
 plo 2 (i), se obtienen 7,2 g de hidrocioruro de N-etil-6,7-
 metilendioxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina como agujas
 incoloras con un punto de fusión de 269,5-271°C, a partir
 de 17,0 g de 6,7-metilendioxi-2-tetralona, 120 ml de una
30 solución de etilamina al 19 % en etanol, 0,4 g de óxido de

1 platino y 100 ml de etanol absoluto.

Análisis elemental para $C_{13}H_{17}NO_2 \cdot HCl$ (%):

Calculado : C, 61,05; H, 7,09; N, 5,46

Encontrado: C, 61,66; H, 7,14; N, 5,51

5 (ii) Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 3 (ii), se obtienen 1,2 g de hidrocloreto de N-etil-N-[4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)butil]-6,7-metilendioxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina como agujas incoloras con un punto de fusión de 151,5-153°C, a partir de 2,0 g de hidrocloreto de N-etil-6,7-metilendioxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina, 3,3 g de 3,4-dimetoxibenzoato de 4-clorobutilo, 3,0 g de yoduro sódico, 3,0 g de carbonato sódico anhidro y 40 ml de metiletilcetona.

15 Análisis elemental para $C_{26}H_{33}NO_6 \cdot HCl$ (%):

Calculado : C, 63,47; H, 6,97; N, 2,84

Encontrado: C, 63,77; H, 6,91; N, 2,78

EJEMPLO 24

20 (i) A una mezcla de 8,8 g de N-etil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina, 6,1 g de trietilamina y 80 ml de benceno anhidro se añaden gota a gota 7,1 g de cloruro de 3-(metoxicarbonil)propionilo disueltos en 10 ml de benceno anhidro. Después de calentar la solución resultante a reflujo durante 2,5 horas, se deja en reposo durante la noche a la temperatura ambiente (alrededor de 25°C). La solución reaccionante se lava con una solución acuosa de HCl 2N, agua, una solución acuosa de NaOH 2N y agua, por este orden y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Después la solución se concentra a presión reducida para dar 12,5 g de N-etil-N-[3-(metoxicarbonil)propionil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina como producto oleoso amarillo pálido.

25

30

1 (ii) A una suspensión de 8,3 g de hidruro de litio y
aluminio y 200 ml de tetrahidrofurano anhidro se añade go-
ta a gota una solución de 14,5 g de N-etil-N-[3-(metoxicar-
bonil)propionil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
5 en 100 ml de tetrahidrofurano anhidro. Después de calentar
a reflujo la solución resultante durante 4,5 horas, se agre-
gan gota a gota, mientras se enfría con hielo, una mezcla
de 8,3 ml de agua y 50 ml de tetrahidrofurano. Después se
añaden gota a gota a la solución resultante 8,3 ml de una
10 solución acuosa de hidróxido sódico al 15 % y finalmente se
añaden gota a gota 25 ml de agua para precipitar la materia
insoluble. Después de separar la materia insoluble por
filtración, el filtrado se concentra a presión reducida pa-
ra obtener un residuo. El residuo se extrae con benceno, la
15 capa bencénica se lava con agua, se seca sobre sulfato só-
dico anhidro y se concentra a presión reducida para obtener
10,8 g de N-etil-N-(4-hidroxibutil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetra-
hidro-2-naftilamina como producto oleoso incoloro. Este pro-
ducto se trata con una solución etanólica de cloruro de hi-
20 drógeno a una concentración del 18 % aproximadamente para
obtener hidrocioruro de N-etil-N-(4-hidroxibutil)-6-metoxi-
1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina como cristales incoloros
con un punto de fusión de 124-126°C.

25 Análisis elemental para $C_{17}H_{27}NO_2 \cdot HCl$ (%):

Calculado : C, 65,05; H, 8,99; N, 4,46

Encontrado: C, 65,10; H, 8,91; N, 4,77

(iii) Se calientan a reflujo durante 4 horas 2,9 g
de ácido 3,4-dimetoxibenzoico y 2,9 g de cloruro de tionilo
y se concentra a presión reducida para obtener cloruro de
30 3,4-dimetoxibenzoílo. El cloruro de 3,4-dimetoxibenzoílo se

1 disuelve en 10 ml de benceno anhidro y la solución resultante se agrega gota a gota a una solución de 4,0 g de N-etil-N-(4-hidroxibutil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina y 2,2 g de trietilamina en 50 ml de benceno anhidro. Después de la adición, la solución resultante se agita durante 5 30 minutos a la temperatura ambiente (alrededor de 25°C) y se calienta a reflujo durante 3,5 horas. La solución reaccionante se lava con agua, una solución acuosa de NaOH 2N y agua, por este orden, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice para obtener 10 N-etil-N-[4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina como producto oleoso incoloro. A este producto oleoso se agrega una solución etanólica de 15 cloruro de hidrógeno a una concentración del 18 % aproximadamente y la solución resultante se concentra a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se disuelve en una mezcla de acetona y éter dietílico y la solución se deja a una temperatura de unos 2 a 3°C para formar cristales. 20 Recogiendo los cristales por filtración y recristalizando de una mezcla disolvente de acetona y éter dietílico, se obtienen 3,0 g de hidrocloreto de N-etil-N-[4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina como cristales incoloros con un punto de fusión de 25 139-140°C. El punto de fusión, el espectro infrarrojo y otras constantes físicas de este producto corresponden a los datos del compuesto obtenido en el Ejemplo (ii).

EJEMPLO 25

30 (i) Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 24 (i), se obtienen 10,8 g de N-etil-N-[5-(etoxicarbo-

1 nil)pentanoil]-6-etoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina co-
mo producto oleoso incoloro, a partir de la base libre,
N-etil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina, obtenida
5 de forma convencional a partir de 7,5 g de la sal de adición
de hidrocioruro de la misma y 6,7 g de cloruro de 5-(etoxi-
carbonil)pentanoílo.

(ii) Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejem-
plo 24 (ii), se obtienen 8,2 g de N-etil-N-(6-hidroxihexil)-
6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina como producto oleo-
10 so amarillo pálido, a partir de 10,8 g de N-etil-N-[5-(eto-
xicarbonil)pentanoil]-6-etoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil-
amina y 4,5 g de hidruo de litio y aluminio.

(iii) Siguiendo los procedimientos descritos en el
Ejemplo 24 (iii), se obtienen 7,3 g de hidrocioruro de N-
15 etil-N-[6-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)hexil]-6-metoxi-1,2,3,4-
tetrahidro-2-naftilamina como cristales incoloros con un
punto de fusión de 119-120°C, a partir de cloruro de 3,4-
dimetoxibenzoílo obtenido a partir de 5,2 g de ácido 3,4-
dimetoxibenzoico y 8,2 g de N-etil-N-(6-hidroxihexil)-6-
20 metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina. El punto de fusión
y el espectro infrarrojo de este producto corresponden a
los del compuesto obtenido en el Ejemplo 3 (ii).

EJEMPLO 26

(i) Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejem-
plo 24 (i), se obtienen 4,6 g de N-etil-N-[7-(etoxicarbonil)
25 heptanoil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina como
producto oleoso pardo rojizo, a partir de 3 g de hidroclo-
ruro de N-etil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina y
2,9 g de cloruro de 7-(etoxicarbonil)heptanoílo.

30 (ii) Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejem-

1 plo 24 (ii), se obtienen 3,4 g de N-etil-N-(8-hidroxiocil)-
6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina como producto oleo-
so incoloro, a partir de 4,6 g de N-etil-N-[7-(etoxicarbo-
nil)heptanoil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina y
5 2,0 g de hidruro de litio y aluminio.

(iii) Siguiendo los procedimientos descritos en el
Ejemplo 24 (iii), se obtienen 3,5 g de hidrocioruro de N-
etil-N-[8-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)ocil]-6-metoxi-1,2,3,4-
tetrahidro-2-naftilamina como producto oleoso amarillo pã-
lido, a partir de 3,4 g de N-etil-N-(8-hidroxiocil)-6-me-
10 toxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina y 2,05 g de ácido
3,4-dimetoxibenzoico.

Análisis elemental para $C_{30}H_{43}NO_5 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ (%):

Calculado : C, 66,34; H, 8,35; N, 2,58

Encontrado: C, 66,52; H, 8,18; N, 2,44

EJEMPLO 27

(i) Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejem-
plo 24 (i), se obtienen 11,4 g de N-etil-N-[9-(etoxicarbo-
nil)nonanoil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina como
20 producto oleoso amarillo pãlido, a partir de 6,11 g de hi-
drocloruro de N-etil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil-
amina y 7,1 g de cloruro de 9-(etoxicarbonil)nonanoilo.

(ii) Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejem-
plo 24 (i), se obtienen 9,3 g de N-etil-N-(10-hidroxidecil)-
25 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina como producto
oleoso, a partir de 11,4 g de N-etil-N-[9-(etoxicarbonil)-
nonanoil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina y 5,2 g
de hidruro de litio y aluminio.

(iii) Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejem-
plo 24 (iii), se obtienen 8,8 g de hidrocioruro de N-etil-N-

1 [10-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)decil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetra-
hído-2-naftilamina como producto oleoso, a partir de 9,3 g
de N-etil-N-(10-hidroxidecil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-
naftilamina y 5,17 g de ácido 3,4-dimetoxibenzoico.

5 Análisis elemental para $C_{32}H_{47}NO_5 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ (%):

Calculado : C, 67,42; H, 8,60; N, 2,46

Encontrado: C, 67,24; H, 8,86; N, 2,41

EJEMPLO 28

10 (i) Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejem-
plo 24 (i), se obtienen 0,68 g de N-etil-N-[2-(etoxicarbo-
nil)-2-metilpropionil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil-
amina como producto oleoso, a partir de 0,6 g de hidroclo-
ruro de N-etil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
y 0,5 g de cloruro de 2-(etoxicarbonil)-2-metilpropionilo.

15 (ii) Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejem-
plo 24 (ii), se obtienen 0,5 g de N-etil-N-(3-hidroxi-2,2-
dimetilpropil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
como producto oleoso incoloro, a partir de 0,66 g de N-etil-
N-[2-(etoxicarbonil)-2-metilpropionil]-6-metoxi-1,2,3,4-te-
20 trahidro-2-naftilamina y 0,55 g de hidruro de litio y alu-
minio.

(iii) Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejem-
plo 24 (iii), se obtienen 0,2 g de hidrocloruro de N-etil-N-
25 [3-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)-2,2-dimetilpropil]-6-metoxi-
1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina como cristales incoloros
con un punto de fusión de 165-168°C, a partir de 0,45 g de
N-etil-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-6-metoxi-1,2,3,4-te-
trahidro-2-naftilamina y 0,3 g de ácido 3,4-dimetoxibenzoico

30 Análisis elemental para $C_{27}H_{37}NO_5 \cdot HCl$ (%):

Calculado: C, 65,90; H, 7,78; N, 2,85

1 Encontrado: C, 65,36; H, 7,77; N, 2,98

EJEMPLO 29

5 (i) Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejem-
plo 24 (i), se obtienen 17,5 g de N-isopropil-N-[3-(etoxi-
carbonil)propionil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil-
amina como producto oleoso, a partir de 13,8 g de hidroclo-
ruro de N-isopropil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilami-
na y 9,1 g de cloruro de 3-(metoxicarbonil)propionilo.

10 (ii) Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejem-
plo 24 (ii), se obtienen 12,85 g de N-isopropil-N-(4-hidro-
xibutil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina como
producto oleoso, a partir de 17,5 g de N-isopropil-N-[3-(me-
toxicarbonil)propionil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil-
amina y 7,2 g de hidruro de litio y aluminio.

15 (iii) Siguiendo los procedimientos descritos en el
Ejemplo 24 (iii), se obtienen 16,2 g de hidrocioruro de
N-isopropil-N-[4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)butil]-6-metoxi-
1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina como agujas incoloras con
un punto de fusión de 172-174°C, a partir de 12,85 g de N-
20 isopropil-N-(4-hidroxibutil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-
naftilamina y 8,12 g de ácido 3,4-dimetoxibenzoico. El
punto de fusión y el espectro infrarrojo de este producto
corresponden a los del compuesto obtenido en el Ejemplo
25 11 (ii).

EJEMPLO 30

30 (i) Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejem-
plo 24 (i), se obtienen 19,8 g de N-n-propil-N-[3-(metoxi-
carbonil)propionil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil-
amina como producto oleoso, a partir de 15 g de hidrocioru-
ro de N-n-propil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina

1 y 9,7 g de cloruro de 3-(metoxicarbonil)propionilo.

(ii) Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 24 (ii), se obtienen 13,5 g de N-n-propil-N-(4-hidroxibutil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftilamina como producto oleoso, a partir de 19,8 g de N-n-propil-N-[3-(etoxicarbonil)propionil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftilamina y 10 g de hidruro de litio y aluminio:

(iii) Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 24 (iii), se obtienen 19,0 g de hidrocloreuro de N-n-propil-N-[4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftilamina como producto resinoso incoloro, a partir de 13,45 g de N-n-propil-N-(4-hidroxibutil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftilamina y 8,5 g de ácido 3,4-dimetoxibenzoico. El espectro infrarrojo de este producto corresponde al del compuesto obtenido en el Ejemplo 12 (ii).

EJEMPLO 31

(i) Se calienta a reflujo durante 7 horas una mezcla de 5,3 g de 6-metoxi-2-tetralona, 3 g de ciclohexilamina y 70 ml de etanol absoluto. A la mezcla se añaden 0,3 g de óxido de platino y se efectúa una reducción catalítica en presencia de hidrógeno. Cuando ha cesado la absorción de hidrógeno gaseoso, el catalizador de óxido de platino de la solución reaccionante se separa por filtración y el filtrado se concentra a presión reducida para obtener un residuo. Después se agrega el residuo a una solución etanólica saturada de cloruro de hidrógeno y la solución se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en acetona y la solución se agita para formar cristales. Después de recoger los cristales por filtración y recrysta-

1 lizar de una mezcla disolvente de etanol y éter dietílico, se obtienen 5,0 g de hidrocloreto de N-ciclohexil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftilamina como agujas incoloras con un punto de fusión de 252-254°C.

5 Análisis elemental para $C_{17}H_{25}NO \cdot HCl$ (%):

Calculado : C, 69,01; H, 8,86; N, 4,73

Encontrado: C, 69,33; H, 8,90; N, 4,64

10 (ii) Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 24 (i), se obtienen 5,5 g de N-ciclohexil-N-[3-(metoxycarbonil)propionil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftilamina como producto oleoso pardo rojizo, a partir de 5,0 g de hidrocloreto de N-ciclohexil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftilamina y 2,8 g de cloruro de 3-(metoxycarbonil)propionilo.

15 (iii). Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 24 (ii), se obtienen 1,45 g de N-ciclohexil-N-(4-hidroxi-butil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftilamina como producto oleoso amarillo, a partir de 1,87 g de N-ciclohexil-N-[3-(metoxycarbonil)propionil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftilamina y 0,95 g de hidruro de litio y aluminio.

20 (iv) Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 24 (iii) se obtienen 2,6 g de hidrocloreto de N-ciclohexil-N-[4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftilamina como producto oleoso amarillo pálido, a partir de 2,8 g de N-ciclohexil-N-(4-hidroxi-butil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftilamina y 2,0 g de ácido 3,4-dimetoxibenzoico.

25 Análisis elemental para $C_{30}H_{41}NO_5 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ (%):

30 Calculado: C, 66,59; H, 8,01; N, 2,59

1 Encontrado: C, 66,58; H, 7,78; N, 2,54.

EJEMPLO 32

5 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo
24 (iii), se obtienen 0,07 g de hidrocloreuro de N-etil-N-
(4-benzoiloxibutil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilami-
na como cristales incoloros con un punto de fusión de 114-
116°C, a partir de 0,2 g de N-etil-N-(4-hidroxibutil)-6-me-
toxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina y 0,16 g de cloruro
de benzoílo.

10 Análisis elemental para $C_{24}H_{31}NO_3 \cdot HCl$ (%):

Calculado : C, 68,97; H, 7,72; N, 3,35

Encontrado: C, 68,74; H, 7,70; N, 3,46

EJEMPLO 33

15 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo
24 (iii), se obtienen 0,82 g de hidrocloreuro de N-etil-N-
[4-(3,4-metilendioxi)benzoiloxi]butil]-6-metoxi-1,2,3,4-te-
trahidro-2-naftilamina como cristales incoloros con un pun-
to de fusión de 118-120°C, a partir de 1,4 g de N-etil-N-
(4-hidroxibutil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina
y 1,0 g de ácido piperonílico.

20 Análisis elemental para $C_{25}H_{31}NO_5 \cdot HCl$ (%):

Calculado : C, 64,99; H, 6,98; N, 3,03

Encontrado: C, 64,98; H, 7,02; N, 3,54

EJEMPLO 34

25 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo
24 (iii), se obtienen 0,55 g de hidrocloreuro de N-etil-N-
[4-(2,6-dimetoxibenzoiloxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahi-
dro-2-naftilamina como producto oleoso, a partir de 1,5 g
de N-etil-N-(4-hidroxibutil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-
2-naftilamina y 1,0 g de ácido 2,6-dimetoxibenzoico.

30

1 Análisis elemental para $C_{26}H_{35}NO_5 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ (%):

Calculado : C, 64,12; H, 7,66; N, 2,88

Encontrado: C, 64,01; H, 7,75; N, 3,08

EJEMPLO 35

5 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 24 (iii), se obtienen 0,18 g de hidrocioruro de N-etil-N-[4-(4-etoxibenzoiloxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina como cristales incoloros con un punto de fusión de 119-120°C, a partir de 0,2 g de N-etil-N-(4-hidroxibutil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina y 0,132 g de ácido p-etoxibenzoico.

10 Análisis elemental para $C_{26}H_{35}NO_4 \cdot HCl$ (%):

Calculado : C, 67,59; H, 7,85; N, 3,03

Encontrado: C, 67,38; H, 7,86; N, 3,16.

15 EJEMPLO 36

Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 23 (iii), se obtienen 0,23 g de hidrocioruro de N-etil-N-[4-(4-n-propoxibenzoiloxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina como cristales incoloros con un punto de fusión de 123-124°C, a partir de 0,2 g de N-etil-N-(4-hidroxibutil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina y 0,15 g de ácido p-n-propoxibenzoico.

20 Análisis elemental para $C_{27}H_{37}NO_4 \cdot HCl$ (%):

Calculado : C, 68,12; H, 8,05; N, 2,94

Encontrado: C, 68,19; H, 8,06; N, 3,13

25 EJEMPLO 37

30 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 24 (iii), se obtienen 0,2 g de hidrocioruro de N-etil-[4-(3,4,5-trietoxibenzoiloxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina como producto oleoso, a partir de 0,2 g

1 de N-etil-N-(4-hidroxibutil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-
2-naftilamina y 0,2 g de ácido 3,4,5-trietoxibenzoico.

Análisis elemental para $C_{30}H_{43}NO_6 \cdot HCl$ (%):

Calculado : C, 65,50; H, 8,06; N, 2,55

5 Encontrado: C, 65,37; H, 8,00; N, 2,25

EJEMPLO 38

10 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo
24 (iii), se obtienen 0,2 g de hidrocloreuro de N-etil-N-[4-
(3-metoxi-4-etoxibenzoiloxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahi-
dro-2-naftilamina como producto oleoso incoloro, a partir
de 0,28 g de N-etil-N-(4-hidroxibutil)-6-metoxi-1,2,3,4-
tetrahidro-2-naftilamina y 0,22 g de ácido 3-metoxi-4-eto-
xibenzoico.

15 Análisis elemental para $C_{27}H_{37}NO_5 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ (%):

Calculado : C, 64,72; H, 7,85; N, 2,79

Encontrado: C, 64,50; H, 7,91; N, 2,56

EJEMPLO 39

20 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo
24 (iii), se obtienen 0,85 g de hidrocloreuro de N-etil-N-[4-
(3-metoxibenzoiloxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-
naftilamina como polvo incoloro con un punto de fusión de
139-140°C, a partir de 0,9 g de ácido m-metoxibenzoico y
1,5 g de N-etil-N-(4-hidroxibutil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahi-
dro-2-naftilamina.

25 Análisis elemental para $C_{25}H_{33}NO_4 \cdot HCl$ (%):

Calculado : C, 67,02; H, 7,65; N, 3,13

Encontrado: C, 67,09; H, 7,57; N, 3,11

EJEMPLO 40

30 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo
24 (iii), se obtienen 1,15 g de hidrocloreuro de N-etil-N-

1 [4-(4-metilbenzoiloxi (butil)]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-
naftilamina como polvo incoloro con un punto de fusión de
138-140°C, a partir de 0,8 g de ácido p-toluico y 1,5 g de
5 N-etil-N-(4-hidroxibutil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naf-
tilamina.

Análisis elemental para $C_{25}H_{33}NO_3.HCl$ (%):

Calculado : C, 69,51; H, 7,93; N, 3,24

Encontrado: C, 69,85; H, 7,91; N, 3,09

EJEMPLO 41

10 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo
24 (iii), se obtienen 1,5 g de hidrocioruro de N-metil-N-
[4-(3,4-diclorobenzoiloxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahi-
dro-2-naftilamina como agujas incoloras con un punto de fu-
sión de 117-118°C, a partir de 2,0 g de N-etil-N-(4-hidrox-
15 butil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina y 1,7 g de
cloruro de 3,4-diclorobenzoflo.

Análisis elemental para $C_{24}H_{29}Cl_2NO_3.HCl$ (%):

Calculado : C, 59,20; H, 6,21; N, 2,88

Encontrado: C, 59,17; H, 6,26; N, 2,87

EJEMPLO 42

20 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 24
(iii), se obtienen 3,0 g de hidrocioruro de N-etil-N-[4-(3,4-
bis(benciloxi)benzoiloxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-
2-naftilamina como polvo incoloro con un punto de fusión
25 de 139-140°C, a partir de 2,0 g de N-etil-N-(4-hidroxibutil)-
6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina y 2,5 g de ácido
3,4-bis(benciloxi)benzoico.

Análisis elemental para $C_{38}H_{43}NO_5.HCl$ (%):

Calculado : C, 72,42; H, 7,04; N, 2,22

Encontrado: C, 72,66; H, 7,13; N, 2,37

30

1 Se mezclan 2,5 g de hidrocioruro de N-etil-N-[4-[3,4-
bis(benciloxi)benzoiloxi]butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahi-
dro-2-naftilamina, 70 ml de agua, 70 ml de etanol y 0,5 g
de paladio al 5 % en carbón y se reduce catalíticamente a
5 la temperatura ambiente y a la presión normal. Después de
que se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno, el ca-
talizador de paladio en carbón se separa por filtración.
El filtrado se concentra a presión reducida para obtener
1,5 g de hidrocioruro de N-etil-N-[4-(3,4-dihidroxi benzoil-
10 oxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina como
material resinoso incoloro.

Análisis elemental para $C_{24}H_{31}NO_5 \cdot HCl \cdot H_2O$ (%):

Calculado: C, 61,59; H, 7,32; N, 2,99

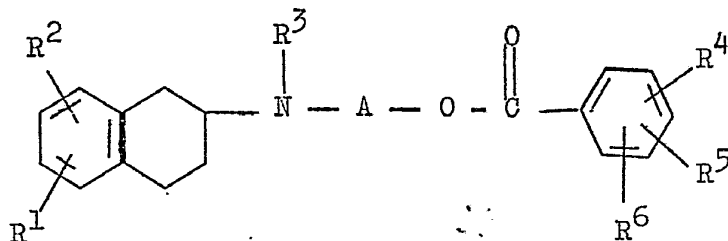
Encontrado: C, 61,06; H, 7,06; N, 2,98

15 Aunque la invención ha sido descrita con detalle y ha-
ciendo referencia a realizaciones específicas de la misma,
resultará evidente para el experto en este campo que pueden
introducirse diversos cambios y modificaciones sin apartar-
se del espíritu y alcance de la invención.

20 En resumen, la Patente de Invención que se solicita de-
berá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados
de 2-naftilamina de fórmula I:

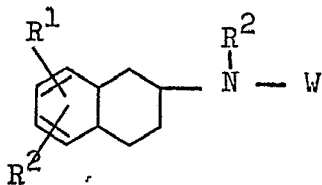


(I)

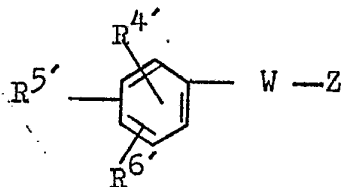
1 donde R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, repre-
sentan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un grupo al-
coxi o, cuando están unidos, R^1 y R^2 representan un grupo
alquilendioxi; R^3 representa un átomo de hidrógeno, un gru-
5 po alquilo o un grupo cicloalquilo; R^4 , R^5 y R^6 , que pueden
ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un
átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un
átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, o cuando están unidos
dos de los radicales R^4 , R^5 y R^6 , representan un grupo al-
10 quilendioxi; y A representa un grupo alquileno de cadena
lineal o ramificada, de 2 a 10 átomos de carbono o un grupo
alquileno de 2 a 10 átomos de carbono e interrumpido con un
átomo de oxígeno que forma una unión en el mismo, y sus sa-
les de adición de ácido terapéuticamente útiles.

15 Cuyo procedimiento comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:



20 con un compuesto de fórmula:



25 donde R^1 , R^2 y R^3 son los definidos anteriormente, R^4' , R^5' y
 R^6' , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada
uno de ellos, un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi, un grupo al-
quilo, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo protegido o,
cuando dos de los radicales R^4' , R^5' y R^6' están unidos, re-
30 presentan un grupo alquilendioxi; y después cuando uno de

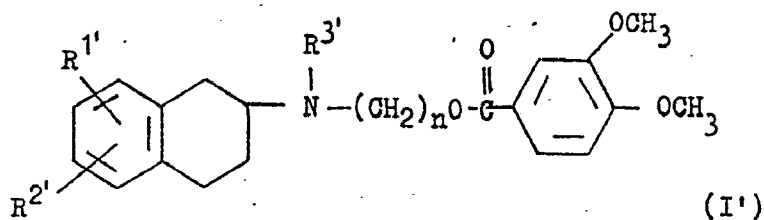
1 los radicales $R^{4'}$, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ es un grupo hidroxilo protegido,
separar el grupo protector y además; si es necesario convertir
2 el compuesto representado por la fórmula general (I) en
una de sus sales de adición de ácidos terapéuticamente úti-
5 les, W es hidrógeno o un grupo de fórmula $-A-OH$, siendo A
el definido anteriormente y Z es $-O-A-X$ ó X, siendo X un
átomo de halógeno, con la condición de que cuando Z es $-X$,
W es $-A-OH$;

10 b) cuando cualquiera de los radicales $R^{4'}$, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ es
un grupo hidroxilo protegido, separar el grupo protector, y

c) si es necesario, convertir el compuesto obtenido,
en una sal de adición de ácido terapéuticamente útil.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
la fórmula del compuesto obtenido es:

15



20

donde $R^{1'}$ y $R^{2'}$, que pueden ser iguales o diferentes, repre-
sentan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo
alcoxi; $R^{3'}$ representa un grupo alquilo y n es 4 ó 6, y sus
sales de adición de ácidos terapéuticamente aceptables.

25

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
el nombre del compuesto obtenido N-etil-N-[4-(3,4-dimetoxi-
benzoiloxi)butil]-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina y sus sa-
les de adición de ácidos terapéuticamente útiles.

30

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
el nombre del compuesto obtenido es N-etil-N-[6-(3,4-dime-
toxibenzoiloxi)hexil]-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina y sus

1 sales de adición de ácidos terapéuticamente útiles.

5 5. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es N-etil-N-[4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina y sus sales de adición de ácidos terapéuticamente útiles.

10 6. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es N-etil-N-[6-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)hexil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina y sus sales de adición de ácidos terapéuticamente útiles.

15 7. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es N-propil-N-[4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina y sus sales de adición de ácidos terapéuticamente útiles.

20 8. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es N-isopropil-N-[4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)butil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina y sus sales de adición de ácidos terapéuticamente útiles.

25 9. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es N-etil-N-[4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)butil]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina y sus sales de adición de ácidos terapéuticamente útiles.

30 10. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es N-etil-N-[6-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)hexil]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina y sus sales de adición de ácidos terapéuticamente útiles.

1 te útiles.

5 11. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es N-etil-N-[4-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)butil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina y sus sales de adición de ácidos terapéuticamente útiles.

12. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es N-etil-N-[4,3-dimetoxibenzoiloxi)butil]-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina y sus sales de adición de ácidos terapéuticamente útiles.

10 13. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 2-NAFTILAMINA".

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de cincuenta y siete páginas mecanografiadas.

Madrid, 17 de mayo de 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.P.



20

25

30