

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de ⁽¹⁾ Patentes ⁽²⁾ con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

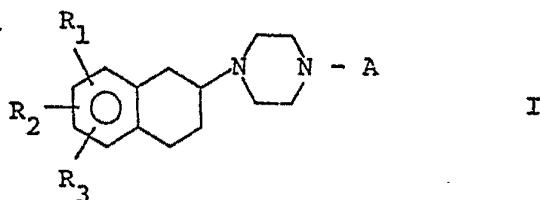
(1) NUMERO
471.809
(2) FECHA DE PRESENTACION

(10) A1

PATENTE DE INVENCION

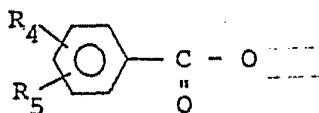
(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
8863/77	18 de julio de 1.977	SUIZA
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
(64) TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL NAFTALENO.		
(71) SOLICITANTE (S)		
SANDOZ, A.G.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
CH-4002 Basilea, Suiza.		
(72) INVENTOR (ES)		
Dr. Max-Peter Seiler		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.		

La presente invención se relaciona con un proceso para preparar nuevos compuestos de fórmula I,



en donde R_1 es hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1 a 20 átomos de carbono o un grupo

5



R_4 y R_5 , independientemente, son hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

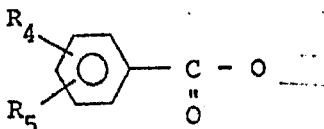
10

ó R_4 y R_5 , juntas, en átomos de carbono contiguos, son un grupo metilendioxo,

R_2 y R_3 , independientemente, son hidrógeno, hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

alcanoiloxi de 1 a 20 átomos de carbono

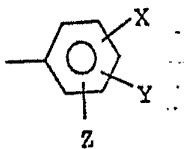
o un grupo



ó R₁ y R₂, juntas, en átomos de carbono contiguos, son un grupo metilendioxi,

5

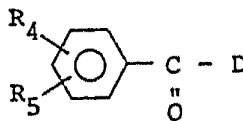
A es a) un grupo



X, Y y Z, independientemente, son hidrógeno, hidroxí, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1 a 20 átomos de carbono,

10

un grupo

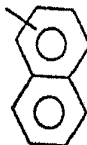


flúor, cloro, bromo, yodo, CF₃, SH, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono o alcanoiltio de 1 a 20 átomos de carbono, ó X é Y, juntas, en átomos de carbono conti-

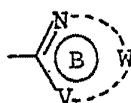
guos, son un grupo metilenodioxi,

D, O ó S,

b) un grupo



c) un anillo de 5 ó 6 miembros de fórmula



5

en donde

V es bivalente y significa O, S, NH ó

CH₂, o es trivalente y significa N

ó CH,

W es una cadena alquilénica saturada

10

o no saturada de 2 ó 3 átomos de carbono,

y el anillo (B) puede contener uno,

dos o tres enlaces dobles,

sus sales de adición de ácido y con procedimientos

15

para la producción de los mismos.

Los compuestos de fórmula I pueden existir

en forma de enantiomorfos o en forma de racematos.

En la fórmula que antecede todos los grupos alquilo, alcoxi y alcanilo pueden ser de cadena lineal o ramificados.

5 R_1 , R_2 y R_3 , como grupos alcoxi, significan preferentemente el grupo metoxi.

R_1 significa preferentemente en grupo OH libre o un grupo alcoxi, especialmente el grupo OH libre. El radical R_1 se encuentra preferentemente en la posición 6 del anillo de tetralina.

10 R_2 y R_3 significan preferentemente hidrógeno o el grupo OH libre, especialmente hidrógeno.

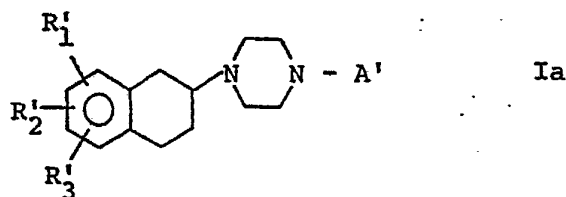
X, Y y Z, como radicales alquilo, significan preferentemente el grupo metilo, como radicales alcoxi, el grupo metoxi. El radical X significa pre-
15 ferentemente un grupo alcoxi o alquilo, los radicales Y y Z hidrógeno, grupos hidroxilo o alcoxi. X se encuentra preferentemente en la posición 2 del radical fenílico.

20 A preferentemente tiene los significados indicados en la sección a).

Los substituyentes R_4 y R_5 en los radicales R_1 , R_2 , R_3 , X, Y y Z, independientemente, pueden tener los significados previamente indicados.

La presente invención proporciona un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I, caracterizado porque

- a) se obtienen compuestos de fórmula Ia y sus sales de adición de ácido



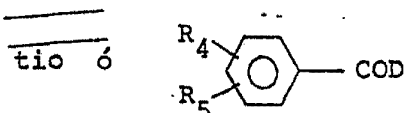
en donde R_1' es un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, y

R_2' y R_3' , independientemente, son hidrógeno o un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

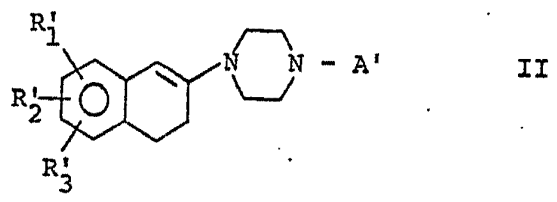
10 ó R_1' y R_2' , juntas, son un grupo $-O-CH_2-O-$,

y A' tiene los mismos significados como A,

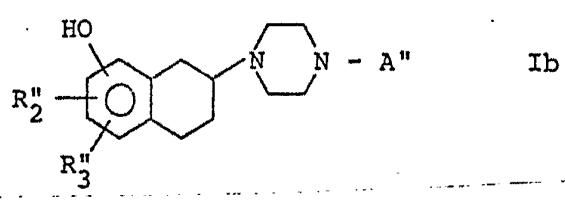
con excepción del radical fenílico substituído por a lo menos un grupo alcanoiloxi, alcanoil-



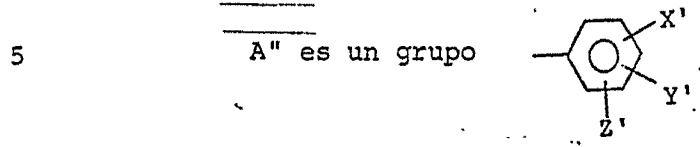
15 mediante reducción de compuestos de fórmula II,



b) se obtienen compuestos de fórmula Ib y sus sales de adición de ácido



en donde R₂^{''} y R₃^{''}, independientemente, son hidrógeno o hidroxilo, y



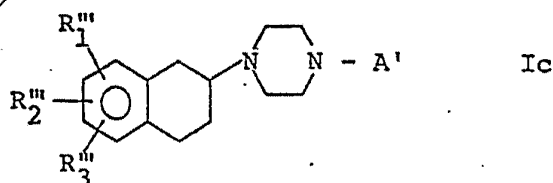
en donde X', Y' y Z', independientemente, son hidrógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, flúor, cloro, bromo, yodo, CF₃ ó SH,

10

o tiene uno de los significados de A indicados en las secciones b) y c) precedentes,

sometiendo compuestos de fórmula Ia a una escisión de éter,

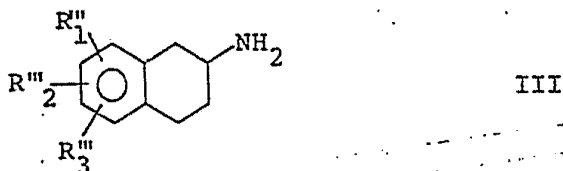
c) se obtienen compuestos de fórmula Ic y sus sales de adición de ácido



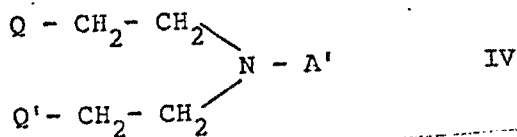
5 en donde R^{1''} es hidroxilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

R^{2''} y R^{3''}, independientemente, son hidrógeno, hidroxilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

10 mediante condensación de compuestos de fórmula III,

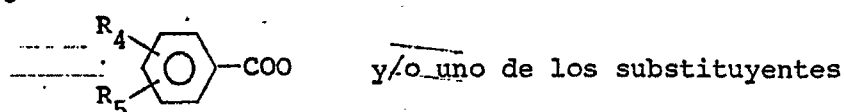


con compuestos de fórmula IV,

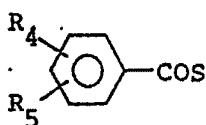


en donde Q y Q' son el radical ácido de un éster re-
activo,

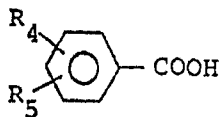
d) se obtienen compuestos de fórmula I,
 en donde por lo menos uno de los sustituyentes $R_1, R_2,$
 5 R_3, X, Y ó Z es un grupo alcanoiloxi o un grupo



X, Y ó Z significa un grupo alcanoilto o un grupo



10 y sus sales de adición de ácido, mediante acilación de
 compuestos de fórmula I, en donde por lo menos uno de
 los sustituyentes R_1, R_2, R_3, X, Y ó Z es un grupo OH
 libre y/o uno de los sustituyentes X, Y ó Z es un
 grupo SH libre, con un derivado reactivo de un ácido
 alcanocarboxílico conteniendo de 1 a 20 átomos de car-
 bono o un ácido carboxílico aromático de fórmula



15 y, si se desea, se convierten los compuestos resultan-
 tes de fórmula I en sus sales de adición de ácido.

Los compuestos de fórmula I resultantes de la invención pueden existir en forma de bases libres o de sus sales de adición de ácido. Las bases libres pueden convertirse en forma de por sí conocida en sus sales de adición de ácido y viceversa. Así, los compuestos de fórmula I de la invención pueden formar sales de adición de ácido, por ejemplo con ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico o con ácidos orgánicos tales como el ácido maleico.

El procedimiento a) puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica. Catalizadores adecuados incluyen: paladio-carbón, platino o níquel de Raney, preferentemente paladio-carbón. Es conveniente emplear un disolvente orgánico inerte, por ejemplo etanol o dimetilformamida. La reducción también puede efectuarse con hidruros de metal complejos, por ejemplo borohidruro de sodio, en un disolvente orgánico tal como ácido trifluoacético. El procedimiento se efectúa convenientemente a temperaturas entre 10° y 50°C, preferentemente entre 20° y 30°C.

El procedimiento b) puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida para la escisión de éteres.

La escisión se efectúa convenientemente mediante la acción de agentes disociables, por ejemplo ácido yodhídrico, ácido bromhídrico o ácido clorhídrico, preferentemente en agua o ácido acético, convenientemente a 5 temperaturas de 0° a 100°C, o tribromuro de boro, preferentemente en cloruro de metileno, convenientemente a temperaturas de 0° a 50°C. Al emplearse cloruro de hidrógeno es preferible trabajar a una presión de 1 a 10 atmósferas. En caso de que X, Y ó Z signifiquen 10 grupos alcoxi en las posiciones 2 y 6 del anillo fenílico, entonces estos grupos se conservan en gran parte al emplearse ácidos halogenhídricos, y no reaccionan para formar grupos OH libres.

La condensación c) puede llevarse a cabo 15 de acuerdo con métodos de por sí conocidos para la producción del anillo piperacínico. Es preferible calentar los compuestos III y IV en un disolvente inerte a temperaturas entre 60° y 120°. Como disolvente se emplea ventajosamente etanol, dimetilformamida o alcoholes inferiores. La condensación puede efectuarse 20 en presencia de una base, por ejemplo una amina terciaria o carbonato de álcali. Los radicales Q y Q' significan preferentemente cloro, bromo, yodo, un grupo

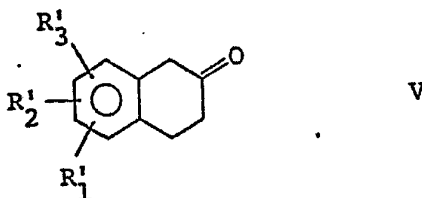
alquilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi.

El procedimiento d) puede llevarse a cabo de acuerdo con un método de por sí conocido para la acilación de fenoles. Como derivados reactivos de ácidos carboxílicos pueden emplearse, por ejemplo halogenuros de ácido o anhídridos de ácido.

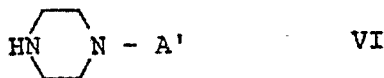
Los compuestos de fórmula I pueden ser aislados y purificados en forma de por sí conocida.

Los compuestos de fórmula I, ópticamente activos, pueden ser obtenidos, por ejemplo, a partir de productos de partida ópticamente activos (producidos de acuerdo con métodos de por sí conocidos para la disociación de racematos).

Los compuestos de fórmula II pueden ser obtenidos, por ejemplo, mediante reacción de compuestos de fórmula V,



con compuestos de fórmula VI,



La reacción puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida. Por ejemplo, puede efectuarse la reacción en un disolvente inerte, por ejemplo tolueno, en presencia de cantidades catalíticas de ácido p-
5 toluenosulfónico con eliminación de agua, convenientemente a la temperatura de reflujo del disolvente empleado o en presencia de cantidades catalíticas de un ácido de Lewis, por ejemplo tetracloruro de titanio, convenientemente a una temperatura entre 20° y 100°C.

10 Los compuestos de fórmula II así obtenidos pueden ser sometidos directamente a la reducción in situ, sin aislamiento, para proporcionar compuestos de fórmula Ia.

La reacción de compuestos de fórmula V con
15 compuestos de fórmula VI puede conducir, sin embargo, directamente a los compuestos de fórmula Ia, en caso de que se lleve a cabo la reacción bajo condiciones reductoras. Como agente de reducción puede emplearse, por ejemplo, hidrógeno en presencia de catalizadores,
20 tales como níquel de Raney, platino o paladio-carbón. El procedimiento se efectúa convenientemente en un disolvente, por ejemplo ácido acético, a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmulas III, IV, V y VI son conocidos o pueden ser producidos en forma de por sí conocida.

5 Los compuestos de fórmula I se caracterizan por propiedades farmacodinámicas interesantes.

Dichos compuestos exhiben en el perro narcotizado una reducción de la presión sanguínea y un mejoramiento de la circulación en la Arteria mesentérica, lo cual es característico del estímulo de los receptores de dopamina. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I pueden ser empleados para el tratamiento de la hipertonia. Las dosis que se empleen variarán naturalmente dependiendo del tipo de compuesto, del modo de aplicación y de la condición que se va a tratar.

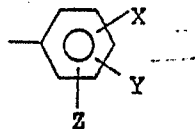
15 Para mamíferos grandes es adecuada una dosificación día-
ria entre 15 y 1000 mg. Esta dosis también puede ser administrada en dosis más pequeñas 2 a 4 veces por día o en forma de preparación de acción retardada. Una unidad de dosis, por ejemplo una tableta adecuada para administración oral, puede contener entre 4 y 500 mg del agente activo junto con adyuvantes adecuados, farmacéuticamente inertes.

20 La invención también se relaciona con

medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I.
 Estos medicamentos, por ejemplo una solución o una tableta, pueden ser producidos de acuerdo con métodos conocidos, empleando los materiales de soporte y adyuvantes usuales.

En un grupo de compuestos de la invención
 R_1 significa hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1 a 4 átomos de carbono o benzoiloxi,
 R_2 y R_3 , independientemente, significan hidrógeno, hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1 a 4 átomos de carbono o benzoiloxi, ó
 R_1 y R_2 , juntas, en átomos de carbono contiguos, son un grupo metilendioxido,

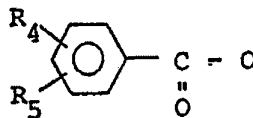
A es un grupo



X, Y y Z, independientemente, son hidrógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1 a 4 átomos de carbono, benzoiloxi, flúor, cloro ó CF_3 , ó
 X y Y, juntas, en átomos de carbono contiguos, son un grupo metilendioxido.

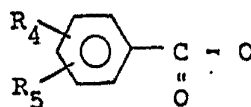
En un segundo grupo

R_1 significa hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1 a 20 átomos de carbono o un grupo



5 R_4 y R_5 , independientemente, son hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o R_4 y R_5 , juntas, en átomos de carbono contiguos, son un grupo metilenodioxo,

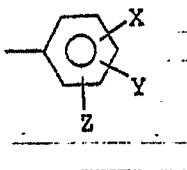
10 R_2 y R_3 , independientemente, son hidrógeno, hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1 a 20 átomos de carbono o un grupo



R_1 y R_2 , juntas, en átomos de carbono contiguos, son un grupo metilenodioxo,

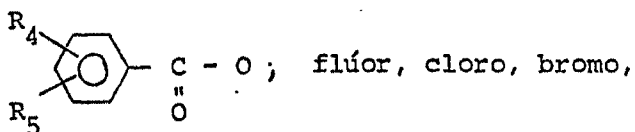
15

A es un grupo



X, Y y Z, independientemente, son hidrógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1 a 20 átomos de carbono, un grupo

5



yodo, CF₃, SH o alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, o

X e Y, juntas, en átomos de carbono contiguos, son un grupo metilenodioxo.

10

En los ejemplos siguientes todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

EJEMPLO 1: 1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-2-[4-(2-metil-
fenil)-1-piperacinil]-naftaleno

6 g de metoxi-2-tetralona se disuelven
junto con 6 g de N-(o-tolil)-piperacina en 100 cc de
5 tolueno con calentamiento, se añaden 300 mg de ácido
p-toluenosulfónico y la solución se calienta al reflu-
jo durante 24 horas, eliminándose el agua con un válvula
de Dean Stark. La mezcla de la reacción se evapora
luego hasta sequedad, al 3,4-dihidro-6-metoxi-2-[4-
10 (2-metilfenil)-1-piperacinil]-naftaleno resultante se
le añaden 200 cc de dimetilformamida y 300 mg de catali-
zador de paladio-carbón al 10% y se hidrogena a presión
normal. Una vez finalizada la absorción de hidrógeno,
se separa el catalizador mediante filtración, se separa
15 el disolvente mediante evaporación y el residuo se cro-
matografía sobre gel de sílice con cloruro de metileno/
metanol (99:1). Se obtiene el compuesto del título
como cuerpo sólido, el clorhidrato del cual tiene un
P.F. de 286-288°.

20 EJEMPLO 2: 1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-2-[4-(2-metil-
fenil)-1-piperacinil]-naftaleno

3,6 g de 6-metoxi-2-tetralona se disuelven

junto con 3,9 g de N-(o-tolil)-piperacina en 50 cc de ácido acético, se añade 1 g de catalizador de paladio-carbón al 10% y se hidrogena. Una vez finalizada la absorción de hidrógeno, se separa el catalizador mediante filtración, se separa el disolvente mediante evaporación, y se cromatografía el residuo sobre gel de sílice en forma análoga al ejemplo 1. Se obtiene el compuesto del título como cuerpo sólido, el clorhidrato del cual tiene un P.F. de 286-288°.

10 EJEMPLO 3: 1,2,3,4-tetrahidro-6-hidroxi-2-[4-(2-metilfenil)-1-piperacinil]-naftaleno

10 g de 1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-2-[4-(2-metilfenil)-1-piperacinil]-naftaleno se suspenden en 200 cc de ácido bromhídrico acuoso al 47 % y se calienta al reflujo durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. El ácido bromhídrico se separa luego mediante evaporación, el producto cristalino resultante en forma de Bromhidrato se convierte en la base libre mediante extracción con una solución de bicarbonato de sodio 1 normal acuosa/cloruro de metileno y la base libre se recristaliza de acetónitrilo. El compuesto del título obtenido como cuerpo sólido tiene un P.F. de

etilo, se lava con solución 1 normal de carbonato de sodio, se seca y se evapora hasta sequedad. El com- puesto del título, bruto, resultante se convierte luego en su clorhidrato, el que, después de ser recristaliza-
5 do de metanol/éter, tiene un P.F. de 249-253°.

EJEMPLO 6: (+) - ó (-) -1,2,3,4-tetrahidro-6-hidroxi-
2-[4-(2-metilfenil)-1-piperacini]-
naftaleno

a) (+) - ó (-) -2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-
naftaleno
10 47 g de ácido D-(-)-mandélico, disueltos en 650 cc de metanol, se añaden por gotas a una solución de 55 g de 2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-naftaleno en 650 cc de metanol, con agita-
ción. La solución de la reacción resultante se
15 deja reposar a temperatura ambiente durante 3 horas, el producto cristalino resultante se separa median-
te filtración, se lava con éter y se seca. La sal del ácido (-)-mandélico así obtenida se recrístali-
za luego de metanol caliente y esto se repite
20 hasta que una prueba de la amina liberada de la sal del ácido mandélico mediante extracción con solución 1 normal de carbonato de sodio/cloruro de

metileno indica una rotación óptica constante.

El (+)-antípoda del compuesto del título, liberado, así obtenido, se convierte en su clorhidrato, el que al ser recristalizado de metanol tiene un P.F. de 262-264°. $[\alpha]_D^{20} = +77,6^\circ$ (c = 1 en metanol).

Del primer licor madre de la sal del ácido (-)-mandélico antes descrita se libera la amina mediante extracción con solución de carbonato de sodio 1 normal/cloruro de metileno, y el (-)-antípoda del compuesto del título se produce en forma análoga al procedimiento descrito para el ácido (-)-mandélico, usando ácido (+)-mandélico; el clorhidrato del (-)-antípoda tiene un P.F. de 263-265° después de ser recristalizado de metanol. $[\alpha]_D^{20} = -78,6^\circ$ (c = 1 en metanol).

b) (+)- ó (-)-2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-6-hidroxi-naftaleno

El (+)-2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-naftaleno antes descrito se convierte en el compuesto hidroxí correspondiente mediante escisión de éter en forma análoga al procedimiento b), luego se convierte en el clorhidrato y finalmente se recristaliza de metanol. Se obtiene así el (+)-

antípoda del compuesto del título. P.F. 276-278°.

$[\alpha]_D^{20} = +80,5^\circ$ (c = 1 en metanol).

El (-)-antípoda del compuesto del título se obtiene en forma análoga, empleando (-)-2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxinaftaleno. P.F. 276-278° $[\alpha]_D^{20} = -83,0^\circ$ (c = 1 en metanol).

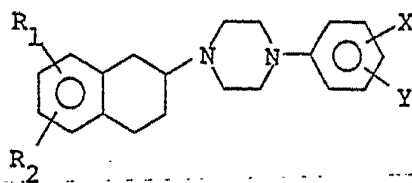
c) (+)- ó (-)-1,2,3,4-tetrahidro-6-hidroxi-2-[4-(2-metilfenil)-1-piperacínil]-naftaleno

El (+)-antípoda del compuesto del título se obtiene a partir de (+)-2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-6-hidroxi-naftaleno mediante condensación con N,N-di(2-cloroetil)-2-metilanilina, de acuerdo con el procedimiento c), y subsiguiente recristalización del producto a partir de acetonitrilo. P.F. 147-148°, $[\alpha]_D^{20} = +49,7^\circ$ (c = 1 en metanol).

El (-)-antípoda del compuesto del título se obtiene en forma análoga a partir de (-)-2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-6-hidroxi-naftaleno. P.F. 146-148°, $[\alpha]_D^{20} = -50,3^\circ$ (c = 1 en metanol).

Los compuestos siguientes de las Tablas I y II se producen en forma análoga a los ejemplos 1), 3) y 4) a partir de los productos de partida correspondientes:

Tabla I: Compuestos de fórmula

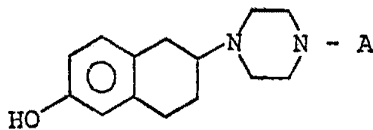


Ej. No.	R ₁	R ₂	X	Y	Análogo Ej.	P.F. (forma de sal)
7	6-CH ₃ O	7-CH ₃ O	2-CH ₃	H	1	277-280° (dcl)
8	6-OH	7-OH	2-CH ₃	H	3	305-308° (dcl)
9	6-OH	H	2-Cl	H	4	303-305° (cl)
10	6-OH	H	4-CH ₃ O	H	4	297-301° (dcl)
11	5-CH ₃ O	H	2-CH ₃	H	4	281-282° (cl)
12	5-OH	H	2-CH ₃	H	3	333-336° (cl)
13	6-CH ₃ O	H	4-CH ₃ O	H	1	244-246° (dcl)
14	6-OH	H	4-OH	H	3	302-305° (dcl)
15	7-CH ₃ O	H	2-CH ₃	H	1	270-271° (cl)
16	7-OH	H	2-CH ₃	H	3	277-279° (dcl)
17	5-CH ₃ O	8-CH ₃ O	2-CH ₃ O	H	1	291-293° (cl)
18	6-OH	H	H	H	3	324-326° (dcl)
19	6-CH ₃ O	H	3-CF ₃	H	1	254-255° (dcl)
20	6-OH	H	3-CF ₃	H	3	223-224° (dcl)
21	6-OH	H	3,4-O-CH ₂ -O		4	298-300° (dcl)
22	6-CH ₃ O	H	3-CH ₃ O	4-CH ₃ O	4	238-240° (dcl)
23	6-OH	H	3-CH ₃ O	4-CH ₃ O	4	275-278° (dcl)
24	6-OH	H	2-CH ₃	6-CH ₃	3	306-308° (cl)
25	6-CH ₃ O	H	4-Cl	H	4	257-259° (dcl)

Ej. No.	R ₁	R ₂	X	Y	Análogo Ej.	P.F. (forma de sal)
26	6-OH	H	4-Cl	H	4	310-312° (cl)
27	6-OH	H	2-C ₂ H ₅ O	H	4	304-307° (cl)
28	6-OH	H	2-Cl	5-CH ₃ O	4	294-296° (cl)
29	6-OH	H	2-Cl	5-OH	3	301-304° (cl)
30	6-OH	H	2-CH ₃ O	5-CH ₃ O	4	269-271° (dcl)
31	6-OH	H	2-CH ₃ O	5-OH	3	285-287° (cl)
32	6-OH	H	2-CH ₃ O	4-CH ₃ O	4	282-286° (dcl)
33	6-OH	H	2-CH ₃ O	4-OH	3	271-275° (dcl)

dcl = diclorhidrato
cl = clorhidrato

Tabla II: Compuestos de fórmula



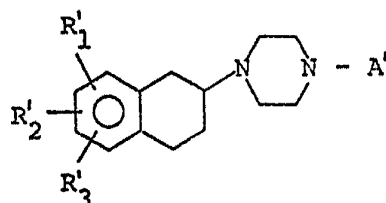
Ej. No.	A	Análogo Ej.	P.F.	(forma de sal)
34	1-naftilo	3	302-306°	(dcl)
35	2-pirimidinilo	4	270-273°	(dcl)
36	2-piridilo	4	264-266°	(dcl)
37	2-imidazolin-2-ilo	3		(dcl)
38	2-tiazolilo	3	244-247°	(dcl)

dcl = diclorhidrato

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

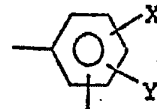
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar derivados del naftaleno, de fórmula Ia



Ia

5 en donde R'₁ es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; R'₂ y R'₃, independientemente, son hidrógeno, o un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o bien R'₁ y R'₂, juntas, son un grupo -O-CH₂-O-; y A' es a) un grupo



10 X, Y y Z, independientemente, son hidrógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, fluor, cloro, bromo, yodo, CF₃, SH, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono ó X e Y, juntas, en átomos de carbono contiguos, son un grupo metilendioxio, D, O ó S,

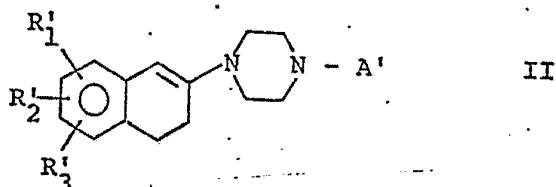
b) un grupo



15 c) un anillo de 5 ó 6 miembros de fórmula



20 en donde V es bivalente y significa O, S, Nh ó CH₂, o es trivalente y significa N ó CH, W es una cadena alquilénica saturada o no saturada de 2 ó 3 átomos de carbono y el anillo (B) puede contener uno, dos o tres enlaces dobles, y sus sales de adición de ácido; caracterizado porque comprende reducir compuestos de fórmula II



5 en donde R_1' , R_2' , R_3' y A' se definen como anteriormente, preferentemente por hidrogenación catalítica, en presencia de un disolvente orgánico inerte, a temperaturas entre 10 y 50°C, preferentemente entre 20 y 30°C; y si se desea se convierten los compuestos resultantes de fórmula Ia en sus sales de adición de ácido.

10 2.- Procedimiento para preparar derivados del naftaleno, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 28 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 2^o MAR. 1979

SANDOZ, AG.

J. M. GARCÍA AGUIRRE Y PARRERA
D. P. Zamudio I. Sandoz

