

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	178.866	10 A3
	21			
	22	FECHA DE PRESENTACION	22 MAR 1979	

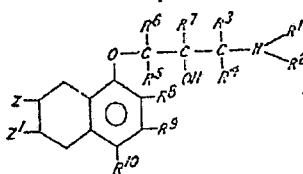
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la memoria adjunta.

PATENTE DE INTRODUCCION

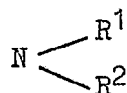
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C 39/14; C07D 295/00
54 TITULO DE LA INVENCIÓN "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR TETRAHIDRONAFTILCXIAMINOPRO PANQUES"	
56 PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION Basada en la Solicitud de la Patente de Gran Bretaña, presentada el 18 de Junio de 1.971 Nº 1.358.721.	
71 SOLICITANTE (S) E.R. SQUIBB & SONS, INC.	(Case M-48,458.S) Div.
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Lawrenceville, Princeton Road, Princeton, Nueva Jersey, 08540, Estados Unidos de América.	
72 INVENTOR (ES)	
73 TITULAR (ES)	
74 REPRESENTANTE DCH FERNANDO DE ELIZABURU MARQUEZ (P.- 71.297)	

1 El presente invento se relaciona con un procedi-
 miento para preparar nuevos tetrahidronaftiloxiamino-pro-
 panoles y compuestos relacionados, de la fórmula

(I)



5 y sales de tales compuestos, en que uno o ambos de Z y Z¹
 10 son hidroxilo ó R^u y el otro es hidrógeno, ó Z y Z¹ juntos
 representan oxígeno (>O), R^u es un grupo acilo, el ra-
 dical



15 es un radical básico conteniendo nitrógeno de hasta 18 áto-
 mos de carbono, en que R¹ y R² son iguales o diferentes y
 son hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, hidro-
 xi-alquilo inferior o fenil-alquilo inferior ó R¹ y R² con-
 20 juntamente con el átomo de nitrógeno forman un radical he-
 terocíclico de 5 ó 6 miembros conteniendo no más de un he-
 teroátomo en adición al átomo de nitrógeno, R³, R⁴, R⁵, R⁶
 y R⁷ son iguales o diferentes y son hidrógeno o alquilo in-
 ferior y R⁸, R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes y son hi-
 25 drógeno, alquilo inferior, arilo monocíclico-alquilo infe-
 rior, alcoxi inferior, carboxi o cicloalquilo monocíclico.

El término "alquilo inferior" tal como se emplea
 en la presente incluye los radicales de cadena tanto recta
 como ramificada de hasta e incluyendo ocho átomos de car-
 bono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, buti-
 30 lo, s-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexi-

1 lo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpen-
tilo y similares.

Los grupos aril monocíclico-alquilo inferior, in-
cluyen el bencilo, fenetilo y similares.

5 El término "alcoxi inferior" incluye los radica-
les de cadena recta y ramificada de la estructura RO— en
que R incluye cualesquiera de los grupos alquilo inferior
citados.

10 Los grupos "amino" incluyen grupos insubstituidos
amino o mono- o di-alquilo inferior-amino, en que alquilo
inferior es tal como se define más arriba, tal como amino,
metil amino, etil amino, isopropil amino, heptilamino, di-
metil amino, dietil amino, metil etil amino, metil butil
amino, etil i-propil amino y similares.

15 Los radicales acilo representados por R" incluyen
los radicales de ácido graso tal como acetilo, propionilo,
butirilo, isobutirilo y similares, como asimismo los radi-
cales de ácido graso de cadena larga como son hexanoilo,
heptenoilo, decanoilo, dodecanoilo y similares, arilo mono-
20 cíclico y radicales de ácido aralcanoico tal como benzoilo,
fenacetilo y similares.

25 El término "arilo monocíclico", tal como se emplea
en la presente, contempla los radicales arilo monociclo-car-
bocíclicos, por ejemplo los radicales fenilo y fenilo subs-
tituidos, como son alquil inferior-fenilo (por ejemplo o,
m- o p-tolilo, etilfenilo, butilfenilo y similares, di(al-
quil inferior) fenilo (por ejemplo 2,4-dimetilfenilo, 3,5-
-dietilfenilo y similares) halofenilo (por ejemplo clorofe-
nilo, bromofenilo, yodofenilo, fluorfenilo), o-, m- o p-ni-
30 trofenilo, dinitrofenilo, (por ejemplo 3,5-dinitro-fenilo,

1 -2,6-dinitrofenilo y similares) y trinitro-fenilo (por ejemplo picrilo).

Los términos "cicloalquilo monocíclico" incluyen radicales cíclicos conteniendo de 3 a 6 miembros de anillo (por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo).

En el radical básico conteniendo nitrógeno



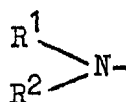
de la fórmula I, R^1 y R^2 representa cada uno hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, hidroxialquilo inferior y fenilalquilo inferior, formando grupos básicos tales como amino, alquil-amino inferior, por ejemplo metilamino, etilamino, isopropilamino, di(alquilo inferior)amino, por ejemplo dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, alquilamino inferior, por ejemplo alilamino, di(alqueno inferior)amino, por ejemplo dialilamino, (hidroxialquil inferior)amino, por ejemplo hidroxietil-amino, di(hidroxialquil inferior)amino, por ejemplo di(hidroxietil)amino, fenil(alquil inferior)amino, por ejemplo bencilamino, fenetil-amino, N-(alquil inferior)fenil(alquil inferior)amino, por ejemplo N-metilbencil-amino y similares.

25 El radical $-N \begin{array}{l} \nearrow R^1 \\ \searrow R^2 \end{array}$ puede formar un radical heterocíclico. Los símbolos R^1 y R^2 pueden, conjuntamente, representar los átomos de carbono (e hidrógeno) y oxígeno, azufre o nitrógeno que, conjuntamente con el átomo de nitrógeno o carbono en el grupo precedente, forman un hetero-

1 -cíclico de nitrógeno de 5 ó 6 miembros, conteniendo no más
de un heteroátomo adicionalmente al nitrógeno ya represen-
tado en el grupo y menos de 21 átomos en el radical (exclu-
yendo hidrógeno). Los radicales heterocíclicos pueden in-
5 cluir de uno a tres substituyentes incluyendo alcoxi infe-
rior o alquilo inferior tal como se definiera anteriormen-
te; trifluormetoxi; trifluormetilmercapto; grupos N,N-di-
-alquilsulfamoilo, como son N,N-dimetilsulfamoilo; grupos

10
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}- \end{array}$$
 donde R es alquilo inferior) tal
como se definiera más arriba, como son acetilo, propionilo
y similares; hidroxí-alquilo inferior, como son hidroxime-
tilo, 2-hidroxietilo o similares; hidroxí-alcoxi inferior-
-alquilo inferior, como son 2-(2-hidroxí-etoxi)etilo o si-
15 milares; alcanóilo inferior-alquilo inferior, como son
2-heptanoiloxietilo; carbo-alcoxi inferior; como son car-
bometoxi, carboetoxi, carbopropoxi o similares; o 2-(alca-
noiloxi inferior-alcoxi inferior) alquilo inferior, como
son 2-(decanoiloxietoxi)etilo o similares.

20 Ilustrativos de los radicales heterocíclicos re-
presentados por



25 son los siguientes: piperidino; (alquilo inferior)piperidi-
no [por ejemplo 2-, 3- ó 4-(alquil inferior)piperidino o
4-(N-alquil inferior)-piperidino, tal como 2-(etil)piperi-
dino o 4-(N-isopropil)-piperidino]; di(alquil inferior)pi-
peridino (por ejemplo 2,4-, 2,5- ó 3,5-di(alquil inferior)-
30 piperidino, como son 2,4-dimetil piperidino o 2,5-di-t-bu-

1 til piperidino] ; (alcoxi inferior)piperidino [por ejemplo
2-metoxipiperidino ó 3-metoxipiperidino] ; hidroxipiperi-
dino [por ejemplo 3-hidroxi- ó 4-hidroxipiperidino] ; ami-
nometil-piperidino [por ejemplo 4-aminometilpiperidino] ;
5 pirrolidino; (alquil inferior)pirrolidino [por ejemplo
3-metilpirrolidino] ; di(alquil inferior)pirrolidino [por
ejemplo 3,4-dimetilpirrolidino] ; (alcoxi inferior)pirroli-
dino [por ejemplo 2-metoxipirrolidino] ; morfolino; (al-
quil inferior)morfolino [por ejemplo 3-metil-morfolino] ;
10 di(alquil inferior)morfolino, [por ejemplo 3,5-dimetil-mor-
folino] ; (alcoxi inferior)morfolino [por ejemplo 2-meto-
xi-morfolino] ; tiamorfolino; (alquil inferior)tiamorfoli-
no [por ejemplo 3-metiltiamorfolino] ; di(alquil inferior)
tiamorfolino [por ejemplo 3,5-dimetiltiamorfolino] , (al-
15 coxi inferior)tiamorfolino, [por ejemplo 3-metoxitiamorfo-
lino] ; piperacino; (alquil inferior)piperacino, [por
ejemplo N⁴-metilpiperacino] ; di(alquil inferior)piperaci-
no, [por ejemplo 2,5-dimetilpiperacino o 2,6-dimetil-pipe-
racino] ; (alcoxi inferior)piperacino, [por ejemplo 2-me-
20 toxi-piperacino] ; (hidroxialquil inferior)piperacino,
[por ejemplo, N⁴-(2-hidroxietil)piperacino] ; (alcanoilo-
xi inferior-alquil inferior)-piperacino, [por ejemplo N⁴-
-(2-heptanoiloxietil)piperacino ó N⁴-(2-propioniloxietil)-
piperacino] ; (hidroxialcoxi inferior-alquil inferior)pi-
25 peracino, [por ejemplo (hidroximetoximetil)piperacino] ;
(carboalcoxi inferior)piperacino, [por ejemplo N⁴-(carbo-
metoxi-, carboetoxi- o carbopropoxi)piperacino] ; piperidi-
lo; (alquil inferior)piperidilo [por ejemplo 1-, 2-, 3- ó
4-(alquil inferior)-piperidilo, como son 1-N-metilpiperidi-
30 lo ó 3-etilpiperidilo] ; di(alquil inferior)piperidilo,

1 [por ejemplo 2,4-, 2,5- ó 3,5-di(alquil inferior)piperidilo, en que alquilo inferior es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, etc.]; alcoxi inferior piperidilo, [por ejemplo 3-metoxi-piperidilo o 2-etoxipiperidilo]; hidroxipiperidilo [por ejemplo 3-hidroxi- ó 4-hidroxipiperidilo];
5 aminometilpiperidilo, [por ejemplo 4-aminoetilpiperidilo]; pirrolidilo; alquil inferior pirrolidilo, [por ejemplo 1-N-metilpirrolidilo]; di(alquil inferior)pirrolidilo, [por ejemplo 2,3-dimetilpirrolidilo]; alcoxi inferior pirrolidilo, [por ejemplo 4-N-metoxipirrolidilo]; morfolinilo; (alquil inferior)-morfolinilo, [por ejemplo 3-metil-
10 -morfolinilo]; di(alquil inferior)morfolinilo, [por ejemplo 3-metil-4-N-etilmorfolinilo]; (alcoxi inferior)morfolinilo, [por ejemplo 2-etoximorfolinilo]; tiamorfolinilo; (alquil inferior)tiamorfolino, [por ejemplo 3-etil-tiamorfolinilo]; di(alquil inferior)tiamorfolinilo, [por ejemplo 3-metil-4-N-etiltiamorfolinilo]; alcoxi inferior tiamorfolino, [por ejemplo 3-metoxitiamorfolinilo]; piperacinilo; alquilo, dialquilo, alcoxi o hidroxipiperacinilo
15 substituído por alquilo inferior.

Los compuestos de la fórmula I constituyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos y orgánicos. Estas sales de adición de ácido frecuentemente proveen medios útiles para aislar los productos de las mezclas de reacción
25 al formar la sal en un medio en que es insoluble. La base libre puede entonces obtenerse por neutralización, por ejemplo, con una base tal como hidróxido de sodio. Entonces cualquier otra sal puede nuevamente ser formada de la base libre y el ácido inorgánico u orgánico apropiado. Ilustrativos de ello son los hidroháluros, especialmente el hidro-
30

1 -cloruro e hidrobromuro que se prefieren, el sulfato, nitrato, fosfato, borato, acetato, oxalato, tartrato, maleato, citrato, succinato, benzoato, ascorbato, salicilato, metan-

5 También se forman las sales de amonio cuaternarias, por ejemplo, reaccionando la base libre con un agente alquilante, como son, un haluro de alquilo inferior tal como cloruro de metilo, bromuro de etilo o similares, sulfato de alquilo inferior tal como sulfato de metilo, haluros de aralquilo como son cloruro de bencilo, sulfatos de aralquilo como son sulfato de bencilo y similares.

15 Preferidos son aquellos compuestos en que R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son todos hidrógeno, R^1 es hidrógeno o alquilo inferior, especialmente hidrógeno, R^2 es alquilo inferior, especialmente isopropilo, Z es hidrógeno y Z^1 es hidroxilo, o Z y Z^1 se toman juntos para formar $O <$.

Los nuevos compuestos obtenidos mediante el presente invento son útiles como ablandadores de agua y para inhibir la corrosividad de los lubricantes de motores.

20 También son útiles como agentes antifibrilatorios, por ejemplo, para detener la arritmia cardíaca en los mamíferos, como son, por inhibición de receptores beta adrenérgicos en el miocardio. Para este propósito, puede incorporarse un compuesto de la fórmula I o una sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable, en forma de dosificación convencional como son tabletas, cápsulas, elixires, inyectables o similares conjuntamente con el vehículo necesario, excipiente, lubricante, regulador o similar. Pueden administrarse dosis simples o divididas de aproximadamente 5 a 25

25

30 mg/kg/día, preferiblemente 4 a 10 mg/kg, dos a cuatro veces

1 -por día, en las formas de dosificación que se describen
precedentemente.

Ejemplos de compuestos que caen dentro de los pre-
parados según el presente invento incluyen, aunque sin li-
5 mitación, a los siguientes:

10

15

20

25

30

1

5

10

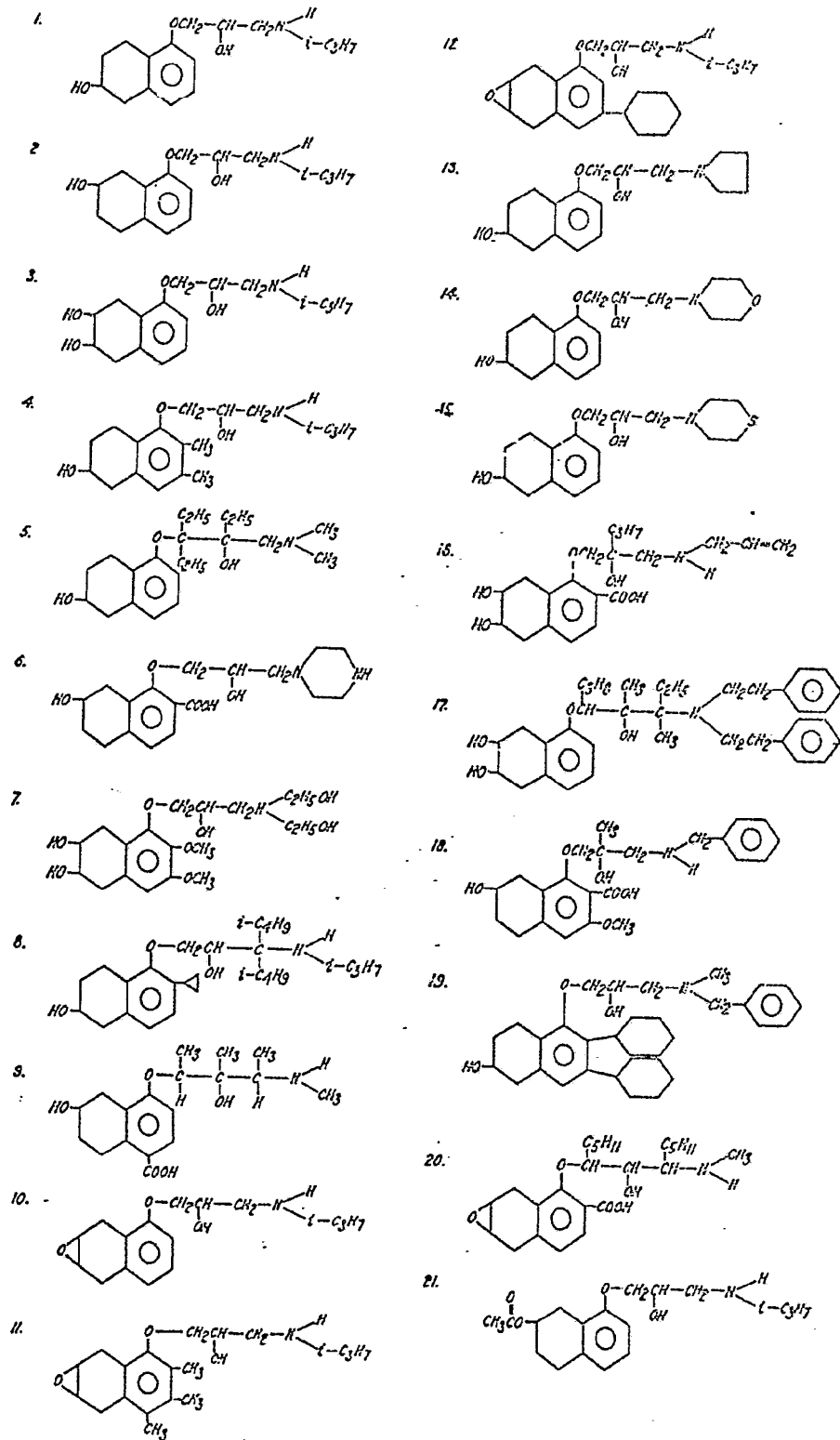
15

20

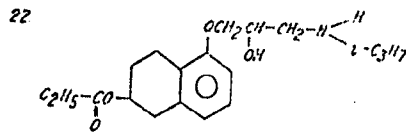
25

30

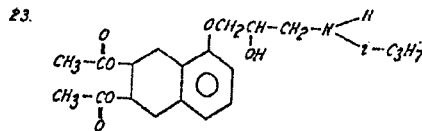
27029



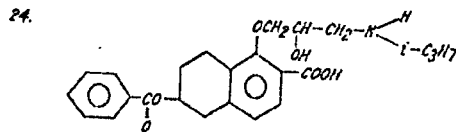
1



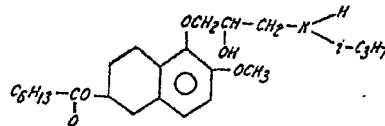
5



10



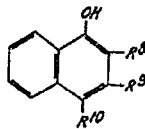
25



15

El método de la presente invención para preparar compuestos de la fórmula I, comprende reducir un naftol de la estructura

(II)

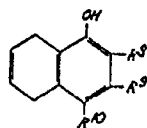


20

con un metal como son sodio o litio en amoníaco líquido con
teniendo un alcohol, tal como etanol, isopropanol, t-buta-
nol o similares (por ejemplo siguiendo el procedimiento des-
crito en Organic Synthesis, Coll. Vol. 4, pág. 887 (1963))
para obtener el 5,8-dihidronaftol de la fórmula

25

(III)

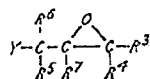


30

El compuesto de la fórmula III se hace reaccionar

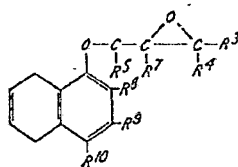
1 con un epóxido de la fórmula

(IV)



5 (Y es cloro o bromo), para obtener un 1-(2,3-epoxi propoxi)-
-5,8-dihidronaftaleno de la fórmula

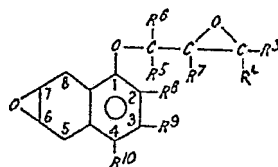
(V)



10

El 1-(2,3-epoxi propoxi)-5,8-dihidronaftaleno es
entonces convertido al correspondiente 2,3-epoxi-6,7-epoxi-
-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftil éter de la estructura (VI)

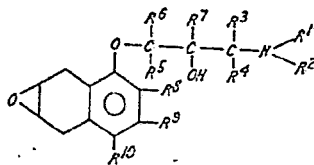
(VI)



15

reaccionando el dihidronaftaleno (fórmula V) en un solvente
inerte como es dicloruro de carbono (CH_2Cl_2), con un per-
20 ácido orgánico tal como ácido m-cloroperbenzoico, ácido
perbenzoico, ácido pernitrobenzoico o ácido peracético. El
tetrahidronaftaleno VI puede ser convertido al correspon-
diente 1-[6,7-epoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftil)oxi]-3-
-(amino sustituido)-2-propanol de la estructura de fórmu-
25 la

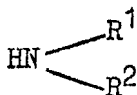
(VII)



30

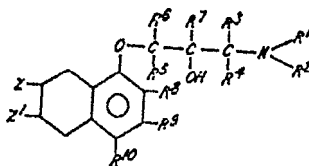
27029

1 al refluir el tetrahidronaftaleno (fórmula VI) con una ami-
na de la fórmula
(VIII)



5
10 en un solvente orgánico inerte, como son n-propanol, bence-
no o tolueno, por ejemplo, durante aproximadamente 16 a 24
horas. Un procedimiento alternativo involucra calentar los
reactivos en un reactor de presión Parr a una temperatura
en el ámbito de aproximadamente 70 a aproximadamente 110°C
durante 6 a 12 horas.

15 El 1-[6,7-epoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftil-)-
-oxi]-3-(amino sustituido)-2-propanol VII puede ser con-
vertido al correspondiente compuesto 6 ó 7-hidroxi de la
estructura
(IX)



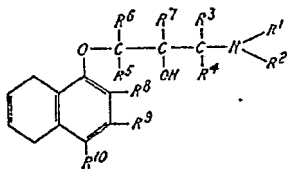
20 en la que Z ó Z¹ es hidroxil y el otro es hidrógeno, por re-
ducción con un hidruro de metal complejo tal como hidruro
de litio aluminio o borhidruro de sodio o catalíticamente
25 sobre un catalizador de metal noble, tal como óxido de pla-
tino, seguido por una separación, como son mediante cromatografía.

30 Existen otros métodos, no incluidos en el presen-
te invento, para preparar los compuestos de fórmula I, Por
ejemplo, cuando uno de Z y Z¹ es hidroxil y el otro es hidró

1 geno, un 1-(5,8-dihidronaftiloxi)-3-(amino sustituido)-2-
 -propanol preparado según un método ya conocido y teniendo
 la estructura

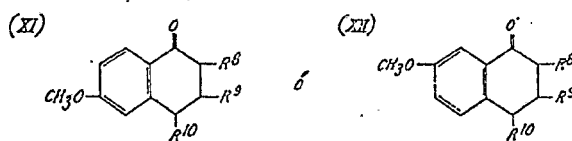
(X)

5



en la que R¹ a R¹⁰ tienen el significado más arriba defini-
 10 do, se reacciona con diborano o un mono- o di-alquil infe-
 rior borano seguido por un trabajado oxidativo para brin-
 dar una mezcla de alcoholes de la fórmula I, en la que
 una de Z y Z¹ es hidroxilo y la otra es hidrógeno. La mez-
 cla puede entonces ser separada por cromatografía de co-
 15 lumna o por recristalización fraccionaria de derivados ade-
 cuados tales como la sal clorhídrica.

Los 1,2,3,4-tetrahidro-5-[2-hidroxi-3-(amino
 sustituido)-propoxi]-2 (ó 3)-naftoles de la estructura X,
 en la que una de Z y Z¹ es hidroxilo y la otra es hidrógeno,
 20 pueden prepararse empleando una 6 ó 7-metoxi-1-tetralona
 como material de partida, es decir,

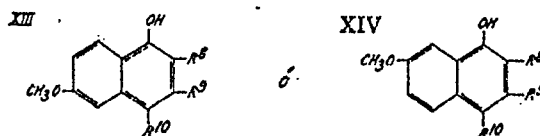


25

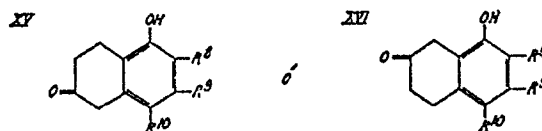
reaccionando la 6 ó 7-metoxi-1-tetralona con un agente des-
 hidrogenante como son azufre o paladio sobre carbón vegetal
 a una temperatura dentro de la gama de aproximadamente 240
 a aproximadamente 280°C, y con preferencia desde aproxima-
 30 damente 245 a aproximadamente 265°C, y después separando,

27029

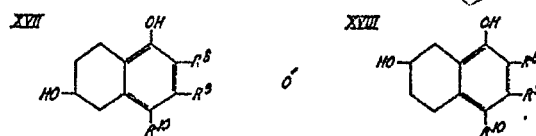
1 como son por cromatografía, el 6 ó 7-metoxi-1-naftol de la estructura



10 El metoxi naftol es entonces sometido a una reducción de Birch en que se reacciona con litio en la presencia de amoníaco líquido para formar 5-hidroxi-3,4-dihidro-2(ó 3) (1H)-naftalenona después de la hidrólisis ácida.

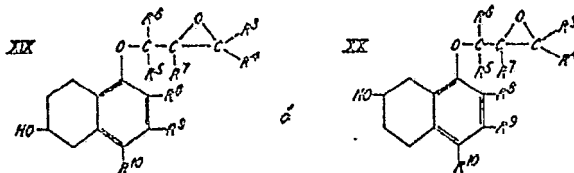


20 La naftalenona se reacciona con un agente reductor, tal como un borhidruro de metal alcalino, por ejemplo, borhidruro de sodio, en un solvente alcohólico, hirviendo a menos de aproximadamente 100°C, como son metanol, a una temperatura inferior a aproximadamente 100°C y preferiblemente inferior a aproximadamente 30°C; se agrega ácido acético a la mezcla reactiva y el solvente se remueve para brindar 5,6,7,8-tetrahidro-1,6(ó 7)-naftalen-diol



30 El tetrahidronaftalendiol es entonces convertido a una sal de metal alcalino mezclando con un alcóxido de metal alcalino como son NaOCH₃ en un solvente alcohólico hirviendo a menos de aproximadamente 100°C, como son meta-

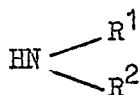
1 -nol, y removiendo el solvente en vacío para brindar la sal
 seca que se reacciona con un epóxido de la fórmula V, como
 son epiclorohidrina en un solvente tal como sulfóxido de
 dimetilo (tal como se describe en la presente) para formar
 5 1,2,3,4-tetrahidro-5-[2,3-epoxi propoxi]-2 (ó 3)-naftol



10

El arriba citado epoxi-propoxi-naftol puede ser
 reaccionado por una amina

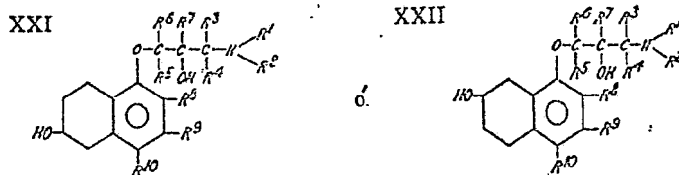
VIII



15

tal como se describiera anteriormente, para formar compues-
 tos según la invención, de la estructura

20



25

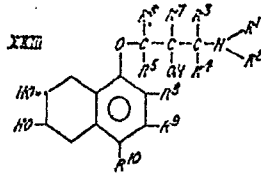
Una mezcla de 1,2,3,4-tetrahidro-5-[2-hidroxi-3-
 -(amino sustituido)-propoxi]-2-naftol y el correspondien-
 te 3-naftol (fórmulas XXI y XXII) puede prepararse de 5,6,
 7,8-tetrahidro-6,7-epoxi-1-naftol como sigue:

El compuesto tetrahidro de la fórmula

30

27029

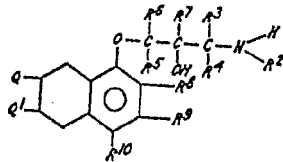
1 -XXIII



5 es reducido a una mezcla del 2-naftol XXI y del 3-naftol
XXII por reducción con un hidruro de metal complejo tal co-
mo hidruro de litio aluminio o catalíticamente por hidró-
geno en la presencia de un catalizador de metal noble, se-
gún lo anteriormente descrito. La mezcla es entonces con-
10 vertida a los correspondientes epóxidos y luego amino alco-
holes de una manera similar a la anteriormente descrita.

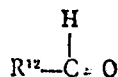
Los ésteres de los compuestos de la fórmula I,
es decir XXIV

15



en la que una de Q y Q¹ es $\begin{matrix} O \\ || \\ -OCR^{12} \end{matrix}$
20 en la que R¹² es alquilo inferior, o arilo monocíclico o
alquilo inferior-arilo monocíclico, y la otra es hidrógeno,
pueden prepararse reaccionando un compuesto de la fórmula
I, en la que una de Z y Z¹ es hidróxi y la otra es hidró-
geno, con acetona o un aldehído de la estructura

25 XXV

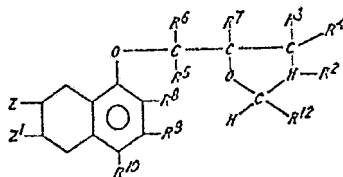


en la que R¹² es alquilo inferior, arilo monocíclico o al-
quil inferior-arilo monocíclico en la presencia de un sol-
30 vente hirviendo a menos de aproximadamente 100°C, como son

1 benceno o cloroformo para formar un compuesto de oxazolidi-
na de la estructura

XXVI

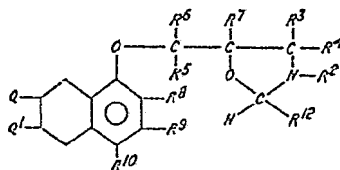
5



10 y luego reaccionando la oxazolidina con un anhídrido ácido
o un haluro ácido ejemplificado por los ácidos anteriormen-
te mencionados, en la presencia de una base adecuada como
son piridina para brindar el éster de la oxazolidina de la
estructura

XXVII

15

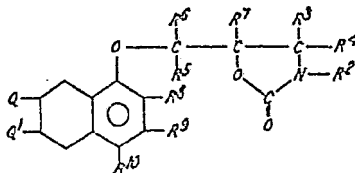


20

Alternativamente, el producto de reacción de la
oxazolidina y anhídrido ácido o haluro puede reaccionarse
con fosgeno para formar un compuesto de la estructura

XXVIIa

25

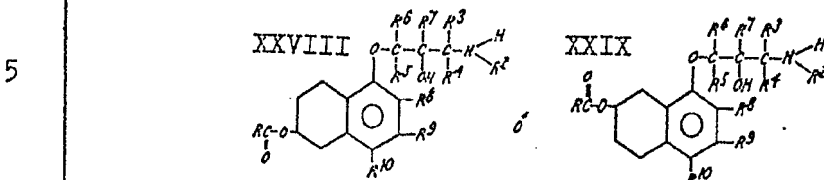


30

Los compuestos de oxazolidina de XXVII ó XXVIIa
pueden convertirse en una sal de adición de ácido de la

27029

1 fórmula I por hidrólisis ácida, empleando ácido acuoso di-
 luído tal como se describiera anteriormente, es decir,



10 Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente
 al invento:

EJEMPLO 1

1-[6,7-epoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftil)oxi]-7-
-3-(isopropilamino)-2-propanol

15 (a) 2,3-epoxipropil 6,7-epoxi-5,6,7,8-tetrahidro-
-1-naftil éter

A una solución bien agitada de 7 gramos (0,03 m)
 de 1-(2,3-epoxi-propoxi)-5,8-dihidro-naftaleno (preparada
 según un método ya conocido) en 60 ml de CH_2Cl_2 , se agregan
 20 por gotas 7,1 gramos (0,03 m) de ácido n-cloroperbenzoico
 al 85% en 100 ml de CH_2Cl_2 a un régimen tal que la tempera-
 tura se mantiene entre 25 a 30°C. La mezcla se agita duran-
 te la noche a temperatura ambiente. El precipitado resultan-
 te (ácido m-clorobenzoico) se filtra y el extracto de CH_2Cl_2
 25 se lava sucesivamente con solución saturada de NaHCO_3 y
 agua. Después de secar (MgSO_4), la solución se evapora en
 vacío para brindar 7,2 gramos (95%) de aceite, que se soli-
 difica. Una muestra recristalizada desde éter brinda agu-
 jas blandas, P.F. 85-87°C; λ_{max} 1330-1350 cm^{-1} (epo-
 xi), τ_{CDCl_3} ausencia de protones de vinilo región 4,0-4,2.
 30

1 Análisis calculado para $C_{13}H_{14}O_3$: C, 71,54; H 6,47

Encontrado: C, 71,50; H 6,77.

(b) 1-[6,7-epoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftil]oxi-3-(isoamino)-2-propanol

5

Una solución de 4,3 gramos (0,02 m) de 2,3-epoxi-propil-6,7-epoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftil éter en 34 ml (0,4 m) de isopropil amina se coloca en una pequeña bomba de Parr y se calienta en un baño de aceite a aproximadamente 70° a 80°C (el manómetro registró 50) durante 10 horas. La evaporación del exceso de isopropil amina en vacío brinda 5,3 gramos de un sólido pegajoso de color castaño. La cristalización desde éter pentano brinda 2 gramos de un sólido blancuzco; P.F. 106-110°C. Una segunda recristalización desde éter brinda 0,6 gramos de un sólido blanco como primera cosecha, P.F. 115-117°C,

10

15

λ max 3320 cm^{-1} (NH), 1330-1350 cm^{-1} (epoxi), τ $CDCl_3$
Nujol

8,8-9,0 $\underline{[CH(CH_3)_2]}$

20

Calculado para $C_{16}H_{23}NO_3$: C, 69,28; H 8,36;

N, 5,05.

Encontrado: C, 69,47; H, 8,33; N, 5,09.

EJEMPLO 2

25

1,2,3,4-tetrahidro-5-[2-hidroxi-3-(isopropilamino)propoxi]-2-naftol y/o 1,2,3,4-tetrahidro-5-[2-hidroxi-3-(isopropilamino)propoxi]-3-naftol

30

A una pasta de poca densidad, bien agitada, de 10 gramos de hidruro de litio sodio en 250 ml de etil éter, se agrega por gotas una solución de 5,5 gramos (0,02 m) de

27029

1 2,3-epoxi-1,2,3,4-tetrahidro-5- γ -2-hidroxi-3-isopropilami-
no)propoxi γ -naftaleno en 100 ml de dioxano. Después de ca-
lentar bajo reflujo durante 12 horas, la mezcla se libera
5 del exceso de hidruro mediante la adición de solución acuosa
de carbonato de potasio y se filtra. La remoción del sol-
vente deja una mezcla de alcoholes, que es tomada en bence-
no y cromatografiada sobre 150 gramos de alúmina básica de
actividad grado III. La elución con mezclas de cloroformo-
-metanol eluye los productos deseados. El sembrado con mate-
10 rial cristalino (ejemplo 3) induce la cristalización del
2-isómero y del 3-isómero (ejemplo 5).

EJEMPLO 3

15 1,2,3,4-tetrahidro-5- γ -2-hidroxi-3-(isopropilami-
no)-propoxi γ -2-naftol, sal de oxalato (1:1)

(a) 6-Metoxi-1-naftol

Una mezcla íntima de 81,5 gramos (0,462 mol) de
6-metoxi-1-tetralona y 14,5 gramos (0,465 mol) de azufre
20 se calienta a 240-250°C durante 6 horas y se destila para
dar 39,8 gramos de aceite, P.E. 158-164°C (0,3 - 0,5 mm).
La cromatografía sobre alúmina de actividad IV seguido por
recristalización desde hexano-acetato de etilo 9:1 brinda
23,9 gramos (29 %) de 6-metoxi-1-naftol en 3 cosechas. P.F.
25 84-86°C (P.F. lit 84,5-85°C) Tet., 19 (12) 1919 (1963).

(b) 5-Hidroxi-3,4-dihidro-2(1H)-naftalenona

A una pasta de poca densidad, agitada, de 8,0 gra-
mos (0,048 mol) de 5-metoxi-1-naftol y 200 ml de amoníaco
30 líquido mantenida bajo la temperatura de reflujo mediante

1 enfriamiento externo, se agrega 1,05 gramos (0,15 gramo-
-átomo) de cinta de litio en el transcurso de 25 minutos.
Después de 10 minutos más a esta temperatura, se agregan
20 ml de etanol en el transcurso de 30 minutos. Al empali-
5 decer el color azul, el amoníaco se evapora y el residuo
se agita durante la noche bajo nitrógeno, con 50 ml de
agua, 50 ml de tetrahidrofurano y 35 ml de ácido clorhídri-
co diluido. La extracción con tres porciones de 100 ml de
10 cloroformo seguido por secado y eliminación del solvente
brinda 7,24 gramos de sólido. La recristalización (4:1) de
hexano-acetato de etilo brinda 5,04 gramos (68%) de cetona,
P.F. 168 - 171°C (P.F. lit 155 - 162°C dec.), JACS 80, 2887
(1958).

15 (c) 5,6,7,8-Tetrahidro-1,6-naftalenodiol

Una muestra de 3,7 gramos (0,0235 mol) de 5-hi-
droxi-3,4-dihidro-2(1H)-naftalenona en 125 ml de metanol se
agrega a una solución enfriada de 1,0 gramo (0,025 mol) de
borohidruro de sodio en 25 ml de metanol. Después de 150 mi-
20 nutos a 0°C, se agregan 7,2 gramos de ácido acético y el
solvente se elimina al vacío. La división entre agua y clo-
ruro de metileno brinda 3,54 gramos de producto siguiendo
una extracción, secado y remoción de solvente adicionales.
La recristalización desde hexano-acetato de etilo brinda
25 2,92 gramos. P.F. 126 - 128,5°C (P.F. lit. 127 - 128°C) JACS,
80, 2887 (1958).

30 (d) 1,2,3,4-Tetrahidro-5-(2,3-epoxi-propoxi)-2-
-naftol

Una solución de 2,46 gramos (0,015 mol) de 5,6,7,8-
27029

1 -tetrahidro-1,6-naftalenodiol y 310 mg (0,015 mol) de metó-
xido de sodio en 30 ml de metanol se prepara bajo nitróge-
no y el solvente se elimina al vacío. La espuma resultante
se agita durante la noche con 20 ml de sulfóxido de dime-
5 tilo y 1,40 gramos (0,015 mol) de epíclorohidrina, se vier-
te dentro de 200 ml de agua y se extrae con cuatro porcio-
nes de 125 ml de éter. El secado y remoción de solvente
brindan 3,06 gramos de aceite, el cual se purifica por cro-
matografía sobre sílicagel (75 gramos). La elución con mez-
10 clas de hexano-cloroformo ofrece un total de 1,56 gramos
(49 %) de material con un punto en TLC.

(e) 1,2,3,4-Tetrahidro-5- γ -2-hidroxi-3-(isopropil-
amino)-propoxi γ -2-naftol

15 Una solución de 1,50 gramos de epóxido en 15 ml
de isopropilamina se calienta a 90°C en una bomba durante
8 horas. La remoción del solvente brinda un sólido que se
recristaliza desde acetonitrilo tres veces para brindar
1,21 gramos, P.F. 136 - 141°C.

20 Análisis: calculado para $C_{16}H_{25}NO_3$:
C 68,78; H 9,02; N 5,01
encontrado (análisis nº AE-18):
C 69,87; 69,61; H 9,08; 9,17;
N 5,14; 5,09.

25 (f) 1,2,3,4-Tetrahidro-5- γ -2-hidroxi-3-(isopropil-
amino)-propoxi γ -2-naftol, sal de oxalato

30 La conversión de 1,2,3,4-tetrahidro-5- γ -2-hidro-
xi-3-(isopropilamino)-propoxi γ -2-naftol a su sal de ácido
oxálico se cumple mezclando cantidades equimolares de ácido

1 oxálico y amina en acetnitrilo. El sólido resultante se
recristaliza dos veces desde etanol, brindando 1,19 gramos.
P.F. 163-164°C.

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{27}NO_7$:

5 C 58,52; H, 7,37; N 3,79

Encontrado (Análisis N° AE-67):

C 58,20; H, 7,30; N 3,91.

EJEMPLO 4

10

1,2,3,4-Tetrahidro-5- γ -2-hidroxi-3-(bencilisopro-
pilamino)-propoxi γ -2 (y 3)-naftol

15

20

25

Una solución de 3,26 gramos (0,0093 mol) de 1-(5,8-
-dihidro-1-naftiloxi)-3-(bencil isopropilamino)-2-propanol
en 25 ml de tetrahidrofurano seco, se trata por gotas con
una solución de 0,1 mol de borano en tetrahidrofurano. Des-
pués de agitar durante 16 horas, la mezcla se libera de sol-
vente y el residuo se toma en 25 ml de etanol al 95% y se
trata con 0,8 gramos (0,02 mol) de hidróxido de sodio segui-
do por la adición a gotas de 2,5 ml de peróxido de hidróge-
no al 30% (0,02 mol). Después de un período de 2-1/2 horas
de reflujo, la mezcla se lleva al estado de casi sequedad
en vacío y el producto se extrae en éter. La cromatografía
sobre alúmina neutral de actividad II brinda los dos alcoh-
les isoméricos del título citado.

EJEMPLO 5

30

27029

1,2,3,4-Tetrahidro-5- γ -2-hidroxi-3-(isopropilami-
no)-propoxi γ -3-naftol

1 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo
3 pero substituyendo 7-metoxi-1-tetralona por la 6-metoxi-
-1-tetralona, se prepara el compuesto del título arriba ci-
tado.

5

EJEMPLO 6

1,2,3,4-tetrahidro-5- γ -2-hidroxi-3-(isopropilami-
no)-propoxi γ -2 (y 3) naftol

10

(a) 5,6,7,8-Tetrahidro-1,6 (y 7) naftalenodiol

15

A una suspensión bien agitada de 5 gramos de hi-
druro de litio aluminio en 100 ml de éter se agrega por go-
tas una solución de 8,0 gramos (0,048 mol) de 5,6,7,8-te-
trahidro-6,7-epoxi-1-naftol en 100 ml de éter. Después de
varias horas bajo reflujo, la mezcla se trata con ácido
acuoso y los productos se aíslan de los solventes orgánicos.

(b) 1,2,3,4-Tetrahidro-5- γ -2,3-(epoxi)-propoxi γ -
-2 (y 3) naftol

20

Una solución de 3,28 gramos (0,02 mol) de la
mezcla de dioles en 100 ml de metanol se enfría a 0°C y se
agrega 1,08 gramos (0,02 mol de metóxido de sodio en meta-
nol). El solvente se remueve en vacío y el residuo se ca-
lienta a 50°C bajo 0,05 mm durante 1 hora, se disuelve en
25 80 ml de sulfóxido de dimetilo y se agita durante la noche
bajo nitrógeno con 3,68 gramos (0,04 m) de epiclrorhidrina.
Después de removido el solvente en vacío, el residuo se di-
suelve en 250 ml de agua y se extrae tres veces con cloro-
formo. Después de lavar con hidróxido de sodio al 5 % y so-
lución saturada de sal, el solvente se remueve para dejar
30

1 -el producto crudo recristalizado desde benceno-éter de pe-
tróleo.

5 (c) 1,2,3,4-Tetrahidro-5-[2-hidroxi-3-(isopro-
pilamino)-propoxi 7-2 (y 3) naftol

Una solución de 2,2 gramos (0,01 mol) de 1,2,3,4-
-tetrahidro-5-[2,3-(epoxi)-propoxi 7-2 (y 3) naftol en 15
ml de isopropilamina se calienta a $80 \pm 5^\circ$ durante 16-20
horas en una bomba de Parr. La solución enfriada se lleva
10 a sequedad y el residuo se cristaliza desde benceno-éter
de petróleo para brindar la mezcla más arriba titulada.

EJEMPLO 7

15 (a) Hidrocioruro de 3-isopropil-5-(5,6,7,8-tetra-
hidro-6-hidroxi-1-naftoxi)-metil oxazolidina

Una solución de 5,58 gramos (0,02 mol) de 1,2,3,
4-tetrahidro-5-[2-hidroxi-3-(isopropilamino) propoxi 7-2-
-naftol en 30 ml de etanol al 99 % se trata con 4 ml de for-
malina al 33% y se calienta bajo reflujo durante 12-16 ho-
20 ras. La solución se acidifica con ácido clorhídrico en eta-
nol y el hidrocioruro de oxazolidina se precipita mediante
la adición de éter.

25 (b) 2-Acetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-5-(2-hidroxi-3-
-isopropilamino-propoxi naftaleno

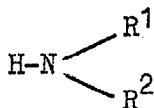
El hidrocioruro de oxazolidina se disuelve en pi-
ridina seca y se trata con 0,1 mol de anhídrido acético a
temperatura ambiente. Después de varias horas de estacio-
namiento, la mezcla se vuelca en agua y se acidifica con
30 ácido clorhídrico diluido. Después de agitar durante varias

1 -horas, la mezcla se basifica con amoníaco acuoso en frío y
el producto se aísla por extracción en cloroformo, secado
y eliminación del solvente.

5 EJEMPLOS 8 a 13

Substituyendo un 1-(2,3-epoxi-propoxi)-5,8-dihidro-naftaleno tal como se muestra en la columna primera a la derecha de la Tabla I por el correspondiente material de partida en el Ejemplo 1a y empleando el procedimiento de dicho ejemplo se forma un 2,3-epoxipropil-6,7-epoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftil éter (tal como se muestra en la columna media de la Tabla I). Al reaccionar el naftil éter con una amina de la estructura

15



empleando el procedimiento del ejemplo 1b, y después reaccionando el producto resultante con LiAlH_4 empleando el procedimiento del ejemplo 2, se obtiene el producto representado en la columna (tercera) a la derecha de la Tabla I.

25

30

1

5

10

15

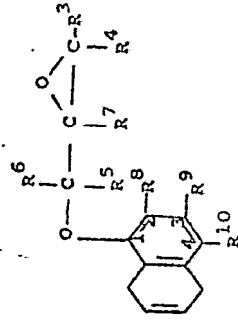
20

25

30

27029

TABLA I



Ejemplo

	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
8	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H
9	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	H	NH ₂	H
10	C ₆ H ₁₃	H	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H
11	t-C ₄ H ₉	H	H	t-C ₄ H ₉	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
12	H	H	C ₃ H ₇	H	H	COOH	H	H
13	H	H	H	H	H		H	H

1

5

10

15

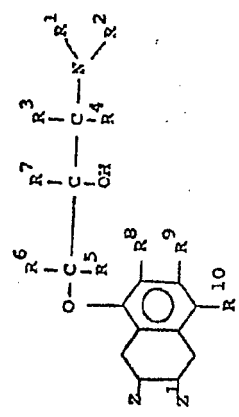
20

25

30

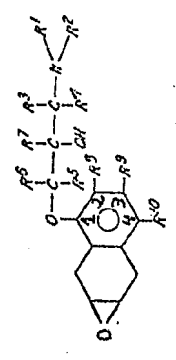
27029

(TABLA I - cont.)



R¹ a R¹⁰ igual que en las cols. 1 y 2

	2	Z ¹
"	CH	H
"	H	OH
"	OH	-
"	-	OH
"	OH	-
"	-	CH

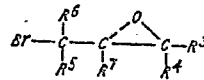


R³ a R¹⁰ igual que en la col. 1

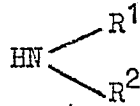
	R ¹	R ²
"	H	C ₄ H ₉
"	-(CH ₂) ₂ OH	H
"		CH ₃
"	H	-NH C ₂ H ₅
"		
"		

EJEMPLOS 14 a 19

Empleando el procedimiento del ejemplo 3a, pero substituyendo una 6-alcoxi-1-tetralona tal como se representa en la columna izquierda (primera) de la Tabla II por la 6-metoxi-1-tetralona, se produce un 6-alcoxi-1-naftol, que se convierte según el ejemplo 3b a la correspondiente 5-hidroxi-3,4-2(1H)-naftalenona representada en la columna media de la Tabla II; empleando el procedimiento del ejemplo 3c, la naftalenona se convierte al correspondiente 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftalenodiol que se reacciona con un epóxido de la estructura



de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1d para formar el correspondiente 1,2,3,4-tetrahidro-5-(2,3-epoxi-propoxi)-2-naftol que se reacciona con una amina de la estructura



de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1e para formar el correspondiente 1,2,3,4-tetrahidro-4-[2-hidroxi-3-amino-(R¹, R²-substituido)propoxi]-2-naftol (fórmula I) tal como se muestra en la columna derecha (tercera) de la Tabla II.

1

5

10

15

20

25

30

27029

TABLE II

	R ⁶	R ⁷	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹	R ²
	R ⁶	R ⁷	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹	R ²
	C	C	C	C	C	C	N		
	O	OH							
	R ⁵	R ⁴	R ³	R ²	R ¹	R ¹	R ²		
	C	C	C	C	C	C	N		
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						
	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰						
	C	C	C						

1

REIVINDICACIONES

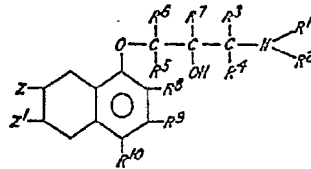
5

10

Los puntos de invención propia, no nueva, pero no establecida, practicada ni divulgada en España que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Introducción en España, por DIEZ años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para preparar tetrahidronaftiloxiaminopropanoles de la estructura:

15



I

20

25

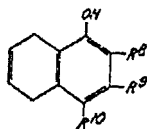
30

12039

o uno de sus estereoisómeros, en donde tanto Z como Z¹ son hidroxil u ORⁿ o uno es hidroxil u ORⁿ y el otro es hidrógeno, o Z y Z¹ conjuntamente representan oxígeno (>O), Rⁿ es un grupo acilo, el radical $\text{N} \begin{matrix} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \end{matrix}$ es un radical que contiene nitrógeno básico de hasta 18 átomos de carbono, en donde R¹ y R² son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, hidroxil-alquilo inferior o fenilo-alquilo inferior ó R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno, forman un radical heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contienen no más de un heteroátomo, además del átomo de nitrógeno, y que puede incluir 1 a 3 sustituyentes como se han definido en lo que antecede; R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y son hidrógeno o alquilo inferior, y R⁸, R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes y son hidrógeno,

1 alquilo inferior, arilo monocíclico-alquilo inferior, alco-
 2 ni inferior, carboni o cicloalquilo monocíclico, o una de
 3 sus sales, que comprende disolver un 5,8-dihidronaftol de
 4 la estructura:

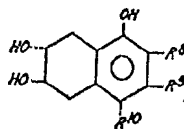
5



IV

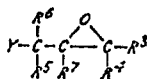
6 en donde R^8 , R^9 y R^{10} son como se han definido anteriormen-
 7 te, en anhídrido acético para formar el acetato correspon-
 8 diente, disolver el acetato en ácido acético, tratar la so-
 9 lución resultante con acetato de plata y yodo, calentar la
 10 mezcla a una temperatura dentro del intervalo de 80 a 120°C,
 11 someter el producto resultante a hidrólisis básica, para
 12 formar trans-5,6,7,8-tetrahidro-1,6,7-naftalentiol que tie-
 13 ne la estructura:

15



16 hacer reaccionar el naftalentiol con un alcóxido de metal
 17 alcalino en un disolvente de tipo alcohol que hierve por de-
 18 bajo de aproximadamente 100°C, separar el disolvente, agi-
 19 tar el residuo en un disolvente aprótico dipolar con un epó-
 20 xido de la estructura:

25



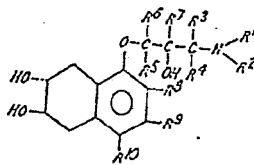
21 en donde R^3 a R^7 son como se han definido anteriormente, e
 22 Y es cloro o bromo, hacer reaccionar el 2,3-trans-1,2,3,4-
 23 -tetrahidro-5-[2,3-epoxi-propoxi]-2,3-naftalendiol resultan-
 24 te con una amina sustituida, para formar 2,3-trans-1,2,3,4-

30

12039

**POOR
 QUALITY**

1 -tetrahidro-5- β -hidroxi-3-amino sustituido-propoxi-2,3-
 -naftalendiol de la estructura:



2ª.- Un procedimiento para preparar tetrahidronaf-
 tiloxiaminopropanoles.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antece-
 10 de y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de TREINTA Y TRES hojas escri-
 tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 22.MAR.1979

P.A.

15 **Fernando de Elizaburu**
 Per. Poder.

20

25

30

12039

VAL