

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



10 ES	11	NUMERO	10 A3
	21	479,867	
	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

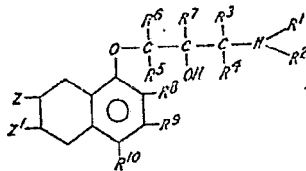
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL
	C07C 39/14; C07D 295/00

54 TITULO DE LA INVENCIÓN
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN 2,3-CIS-1,2,3,4-TETRAHIDRO-5- / 2-HIDROXI-3-AMINO SUSTITUIDO-PROPOXI-2,3-NAFTALENDIOL"
56 PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION
Gran Bretaña, 18 de Junio de 1971 n° 1.358.721

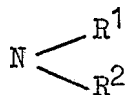
71 SOLICITANTE (S)
E.R. SQUIBB & SONS, INC.
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Lawenceville-Princeton Road, Princeton, Nueva Jersey, 08540, Estados Unidos de América
72 INVENTOR (ES)
73 TITULAR (ES)
74 REPRESENTANTE
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 71.298)

1 El presente invento se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos tetrahidronaftiloxiamino-propanoles y compuestos relacionados, de la fórmula

(I)



5 y sales de tales compuestos, en que uno o ambos de Z y Z' son hidroxilo ó R'' y el otro es hidrógeno, ó Z y Z' juntos representan oxígeno (>O), R'' es un grupo acilo, el radical.



15 es un radical básico conteniendo nitrógeno de hasta 18 átomos de carbono, en que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, hidroxialquilo inferior o fenil-alquilo inferior ó R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> conjuntamente con el átomo de nitrógeno forman un radical heterocíclico de 5 ó 6 miembros conteniendo no más de un heteroátomo en adición al átomo de nitrógeno, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son iguales o diferentes y son hidrógeno o alquilo inferior y R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo inferior, arilo monocíclico-alquilo inferior, alcoxi inferior, carboxi o cicloalquilo monocíclico.

25 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 carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexi

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

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

5 El término "alcoxi inferior" incluye los radicales 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 insustituídos 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, dimetil 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 radicales de ácido graso de cadena larga como son hexanoilo, heptenoilo, decanoilo, dodecanoilo y similares, arilo monocíclico y radicales de ácido aralcanoico tal como benzoilo, fenacetilo y similares.

20

El término "arilo monocíclico", tal como se emplea en la presente, contempla los radicales arilo monociclo-carbocíclicos, por ejemplo los radicales fenilo y fenilo sustituidos, como son alquil inferior-fenilo (por ejemplo o, m- o p-tolilo, etilfenilo, butilfenilo y similares, di(alquil inferior) fenilo (por ejemplo 2,4-dimetilfenilo, 3,5-dietilfenilo y similares) halofenilo (por ejemplo clorofenilo, bromofenilo, yodofenilo, fluorfenilo), o-, m- o p-nitrofenilo, dinitrofenilo, (por ejemplo 3,5-dinitro-fenilo,

25

30

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, alquilamino 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 hidroxietilamino, di(hidroxialquil inferior)amino, por ejemplo di(hidroxietil)amino, fenil(alquil inferior)amino, por ejemplo bencilamino, fenetilamino, N-(alquil inferior)fenil(alquil inferior)amino, por ejemplo N-metilbencilamino y similares.

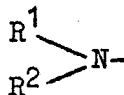
25 El radical  $-N \begin{array}{l} \nearrow R^1 \\ \searrow R^2 \end{array}$  puede formar un radical

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

1 [por ejemplo 2,4-, 2,5- ó 3,5-di(alquil inferior)piperidi-  
 lo, en que alquilo inferior es metilo, etilo, n-propilo,  
 isopropilo, etc.]; alcoxi inferior piperidilo, [por ejem-  
 plo 3-metoxi-piperidilo o 2-etoxipiperidilo]; hidroxipipe-  
 5 ridilo [por ejemplo 3-hidroxi- ó 4-hidroxipiperidilo];  
 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 pi-  
 10 rrolidilo, [por ejemplo 4-N-metoxipirrolidilo]; morfoli-  
 nilo; (alquil inferior)-morfolinilo, [por ejemplo 3-metil-  
 -morfolinilo]; di(alquil inferior)morfolinilo, [por ejem-  
 plo 3-metil-4-N-etilmorfolinilo]; (alcoxi inferior)morfo-  
 linilo, [por ejemplo 2-etoximorfolinilo]; tiamorfolinilo;  
 15 (alquil inferior)tiamorfolino, [por ejemplo 3-etil-tiamor-  
 folinilo]; di(alquil inferior)tiamorfolinilo, [por ejem-  
 plo 3-metil-4-N-etiltiamorfolinilo]; alcoxi inferior tia-  
 morfolino, [por ejemplo 3-metoxitiamorfolinilo]; piperac-  
 cinilo; alquilo, dialquilo, alcoxi o hidroxipiperacinilo  
 20 substituído por alquilo inferior.

Los compuestos de la fórmula I constituyen sales  
 de adición de ácido con ácidos inorgánicos y orgánicos. Es-  
 tas 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. Ilustra-  
 30 tivos de ello son los hidroháluros, especialmente el hidro-

1 cloruro e hidrobromuro que se prefieren, el sulfato, nitra-  
to, fosfato, borato, acetato, oxalato, tartrato, maleato,  
citrato, succinato, benzoato, ascorbato, salicilato, metan-  
sulfonato, bencensulfonato, toluensulfonato y similares.

5 También se forman las sales de amonio cuaternarias, por  
ejemplo, reaccionando la base libre con un agente alquilan-  
te, como son, un haluro de alquilo inferior tal como cloru-  
ro de metilo, bromuro de etilo o similares, sulfato de al-  
quilo inferior tal como sulfato de metilo, haluros de aral-  
10 quilo como son cloruro de bencilo, sulfatos de aralquilo  
como son sulfato de bencilo y similares.

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 hidró-  
geno o alquilo inferior, especialmente hidrógeno,  $R^2$  es al-  
15 quilo 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 pre-  
sente 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 mamí-  
feros, como son, por inhibición de receptores beta adrenér-  
gicos en el miocardio. Para este propósito, puede incorpo-  
rarse un compuesto de la fórmula I o una sal de adición de  
25 ácido fisiológicamente aceptable, en forma de dosificación  
convencional como son tabletas, cápsulas, elixires, inyec-  
tables o similares conjuntamente con el vehículo necesario,  
excipiente, lubricante, regulador o similar. Pueden adminis-  
trarse dosis simples o divididas de aproximadamente 5 a 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

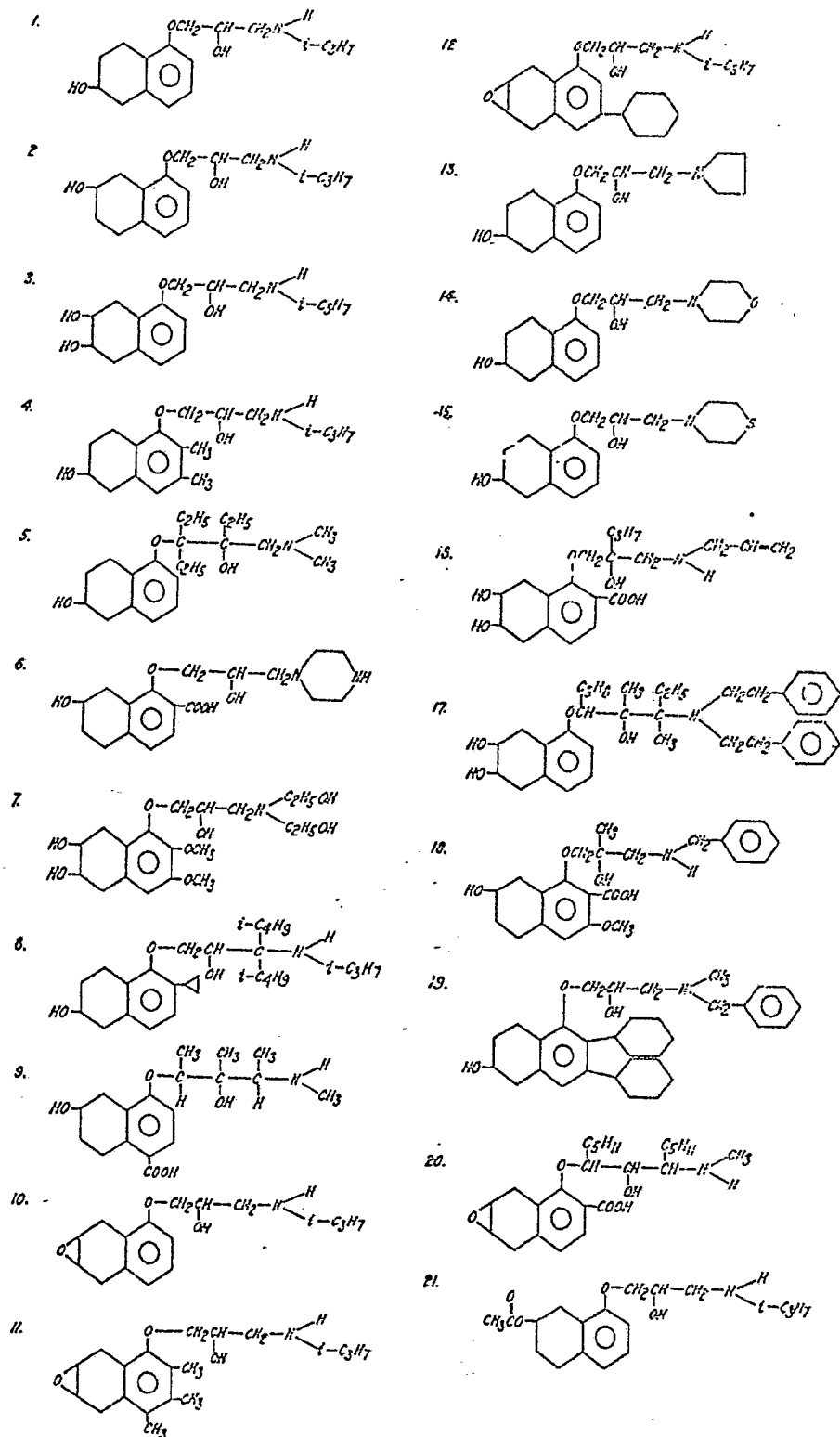
15

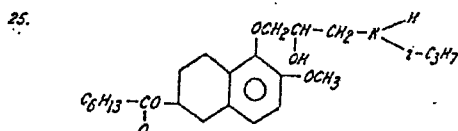
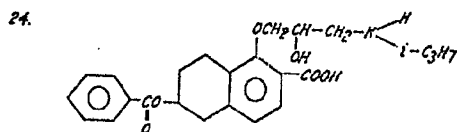
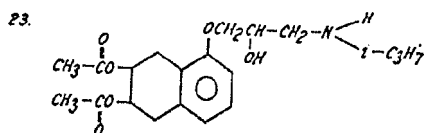
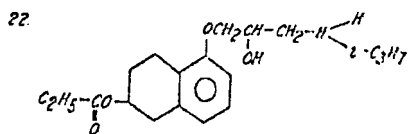
20

25

30

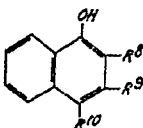
27029





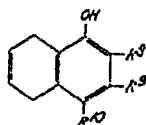
El método de la presente invención para preparar compuestos de la fórmula I, comprende reducir un naftol de la estructura

(II)



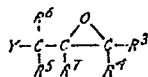
con un metal como son sodio o litio en amoníaco líquido con  
teniendo un alcohol, tal como etanol, isopropanol, t-buta-  
nol o similares (por ejemplo siguiendo el procedimiento des-  
crito en Organic Synthesis, Coll. Vol. 4, pág. 887 (1963))  
para obtener el 5,8-dihidronaftol de la fórmula

(III)

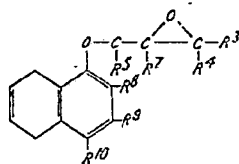


El compuesto de la fórmula III se hace reaccionar

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)

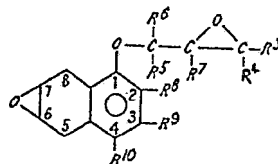


10

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

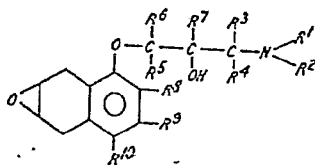


20

reaccionando el dihidronaftaleno (fórmula V) en un solvente  
inerte como es dicloruro de carbono ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), con un per-  
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-  
la

25

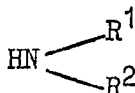
(VII)



30

27029

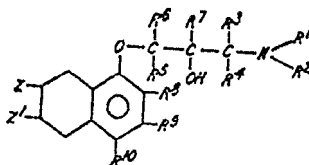
1 al refluir el tetrahidronaftaleno (fórmula VI) con una ami-  
na de la fórmula  
(VIII)



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)



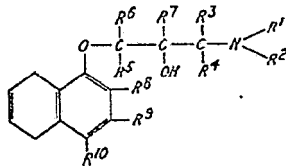
20 en la que Z ó Z<sup>1</sup> es hidroxil y el otro es hidrógeno, por re-  
ducción con un hidruro de metal complejo tal como hidruro  
de litio aluminio o borhidruro de sodio o catalíticamente  
25 sobre un catalizador de metal noble, tal como óxido de pla-  
tino, seguido por una separación, como son mediante cromatografía.

Existen otros métodos, no incluidos en el presen-  
te invento, para preparar los compuestos de fórmula I, Por  
ejemplo, cuando uno de Z y Z<sup>1</sup> es hidroxil y el otro es hidró

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

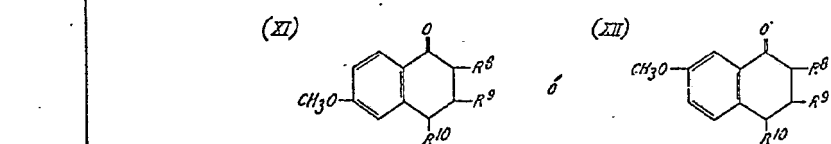
(X)

5



10 en la que R<sup>1</sup> a R<sup>10</sup> tienen el significado más arriba defini-  
 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 Z<sup>1</sup> es hidroxilo y la otra es hidrógeno. La mez-  
 15 cla puede entonces ser separada por cromatografía de co-  
 lumna o por recristalización fraccionaria de derivados ade-  
 cuados tales como la sal clorhídrica.

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



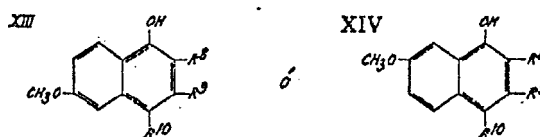
25

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

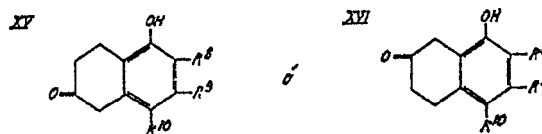
5



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.

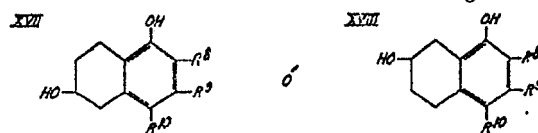
15



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

25

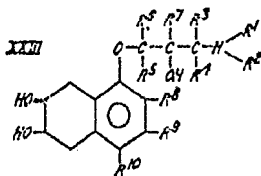


30

El tetrahidronaftalendiol es entonces convertido a una sal de metal alcalino mezclando con un alcóxido de metal alcalino como son NaOCH<sub>3</sub> en un solvente alcohólico hirviendo a menos de aproximadamente 100°C, como son meta-



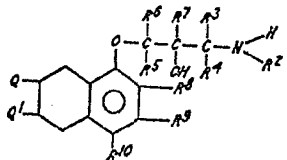
1 XXIII



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

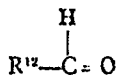
15



en la que una de Q y Q<sup>1</sup> es  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{OCR}^{12} \end{array}$

20 en la que R<sup>12</sup> 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 Z<sup>1</sup> es hidróxi y la otra es hidró-  
geno, con acetona o un aldehído de la estructura

25 XXV

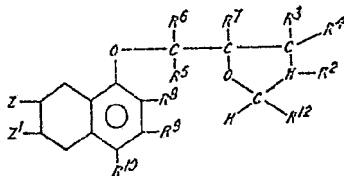


en la que R<sup>12</sup> es alquilo inferior, arilo monocíclico o al-  
quil inferior-arilo monocíclico en la presencia de un sol-  
30 vente hirviendo a menos de aproximadamente 100°C, como son

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

XXVI

5

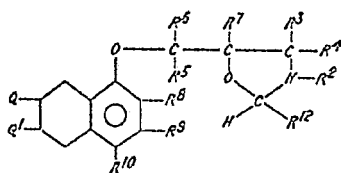


10

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

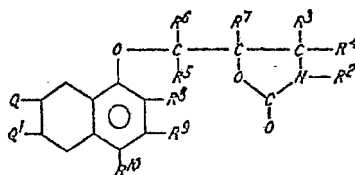
15



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

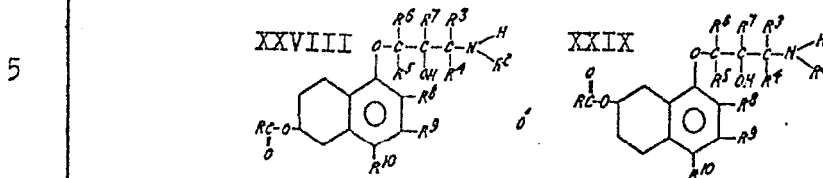


30

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

27029

fórmula I por hidrólisis ácida, empleando ácido acuoso diluido 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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se agregan por gotas 7,1 gramos (0,03 m) de ácido n-cloroperbenzoico al 85% en 100 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a un régimen tal que la temperatura se mantiene entre 25 a 30°C. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado resultante (ácido m-clorobenzoico) se filtra y el extracto de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se lava sucesivamente con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y agua. Después de secar ( $\text{MgSO}_4$ ), la solución se evapora en vacío para brindar 7,2 gramos (95%) de aceite, que se solidifica. Una muestra recristalizada desde éter brinda agujas blandas, P.F. 85-87°C;  $\lambda_{\text{max}}$  Nujol 1330-1350  $\text{cm}^{-1}$  (epoxi),  $\tau$   $\text{CDCl}_3$  ausencia de protones de vinilo región 4,0-4,2.

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-7-  
-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  
 10 bomba de Parr y se calienta en un baño de aceite a aproxi-  
 madamente 70° a 80°C (el manómetro registró 50) durante 10  
 horas. La evaporación del exceso de isopropil amina en va-  
 cío brinda 5,3 gramos de un sólido pegajoso de color casta-  
 ño. La cristalización desde éter pentano brinda 2 gramos de  
 un sólido blancuzco; P.F. 106-110°C. Una segunda recrista-  
 15 lización desde éter brinda 0,6 gramos de un sólido blanco  
 como primera cosecha, P.F. 115-117°C,

$\lambda$  max 3320  $cm^{-1}$  (NH), 1330-1350  $cm^{-1}$  (epoxi),  $\tau$   $CDCl_3$   
 Nujol

8,8-9,0 [-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-]

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-(isopropilami-  
no)propoxi]-2-naftol y/o 1,2,3,4-tetrahidro-5-[2-hidroxi-  
-3-(isopropilamino)propoxi]-3-naftol

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

27029

1 2,3-epoxi-1,2,3,4-tetrahidro-5- $\gamma$ -2-hidroxi-3-isopropilami-  
no)propoxi  $\gamma$ -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- $\gamma$ -2-hidroxi-3-(isopropilami-  
no)-propoxi  $\gamma$ -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 diluído. La extracción con tres porciones de 100 ml de  
10 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).

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

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

1 --tetrahidro-1,6-naftalenodiol y 810 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 epiclorohidrina, 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- $\int$ 2-hidroxi-3-(isopropil-  
amino)-propoxi  $\int$ -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- $\int$ 2-hidroxi-3-(isopropil-  
amino)-propoxi  $\int$ -2-naftol, sal de oxalato

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

1 oxálico y amina en acetonitrilo. 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- $\gamma$ -2-hidroxi-3-(bencilisopro-  
pilamino)-propoxi  $\gamma$ -2 (y 3)-naftol

15

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.

25

EJEMPLO 5

30

1,2,3,4-Tetrahidro-5- $\gamma$ -2-hidroxi-3-(isopropilami-  
no)-propoxi  $\gamma$ -3-naftol

27029

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- $\int$ 2-hidroxi-3-(isopropilami-  
no)-propoxi 7-2 (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 ni-  
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- $\int$ 2,3-(epoxi)-propoxi 7-  
-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.

(c) 1,2,3,4-Tetrahidro-5-[2-hidroxi-3-(isopro-  
5 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

(a) Hidrocioruro de 3-isopropil-5-(5,6,7,8-tetra-  
15 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.

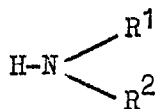
(b) 2-Acetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-5-(2-hidroxi-3-  
25 -isopropilamino-propoxi naftaleno

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-5,6,7,8-10 -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



empleando el procedimiento del ejemplo 1b, y después reaccionando el producto resultante con  $\text{LiAlH}_4$  empleando el procedimiento del ejemplo 2, se obtiene el producto representado en la columna (tercera) a la derecha de la Tabla I.

20

25

30

1

5

10

15

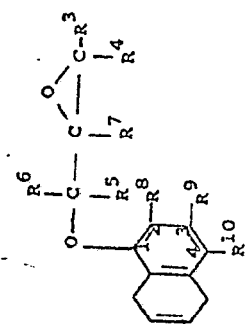
20

25

30

27029

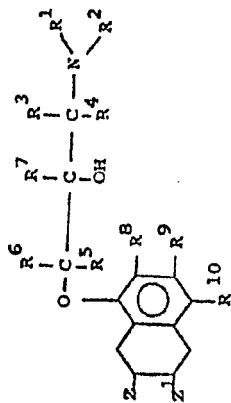
TABLA I



Ejemplo

	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>
8	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H
9	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	NH <sub>2</sub>	H
10	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
11	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
12	H	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	COOH	H	H
13	H	H	H	H	H	Y	H	H

5



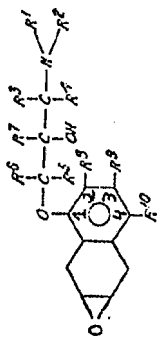
$R^1$ a $R^{10}$ igual que en las cols. 1 y 2	Z	$Z^1$
"	CH	H
"	H	OH
"	OH	-
"	-	OH
"	OH	-
"	-	CH

10

(TABLA I - cont. )

15

20



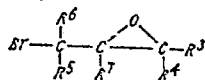
$R^3$ a $R^{10}$ igual que en la col. 1	$R^1$	$R^2$
"	H	$C_4H_9$
"	$-(CH_2)_2OH$	H
"		$CH_3$
"	H	$-NH$ $ $ $CH_3$
"		
"		

25

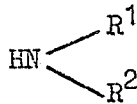
30

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-(R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>-substituido)propoxi]-2-naftol (fórmula I) tal como se muestra en la columna derecha (tercera) de la Tabla II.



1

REIVINDICACIONES

5

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:

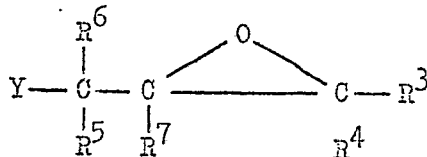
10

1ª.- Un procedimiento para preparar un 2,3-cis-1,2,3,4-tetrahidro-5-[2-hidroxi-3-amino sustituido-propoxi]-2,3-naftalendiol, o una de sus sales, que comprende disolver un acetato de dihidronaftaleno en ácido acético y

15 agua, que contiene desde aproximadamente 92 a aproximadamente 98% de ácido acético, tratar la solución con un acetato de plata y yodo, calentar la solución a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 80 a aproximadamente 120°C, someter la mezcla resultante a hidrólisis básica para formar cis-5,6,7,8-tetrahidro-1,6,7-naftalentiol, hacer

20 reaccionar el naftalentiol con un alcóxido de metal alcalino en un disolvente de tipo alcohol que hierve por debajo de aproximadamente 100°C, agitar el residuo en un disolvente aprótico dipolar con un epóxido de la estructura:

25



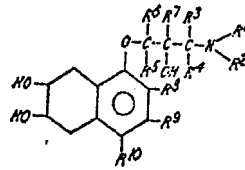
en donde R<sup>3</sup> a R<sup>7</sup> son iguales o diferentes y son hidrógeno o alcoholo inferior, e Y es cloro o bromo, hacer reaccionar el

30

12039

1 2,3-cis-1,2,3,4-tetrahidro-5- $\sqrt{2}$ ,3-epoxi-propoxi-7-2,3-nafta-  
 lendiol resultante con una amina sustituida, para formar  
 2,3-cis-1,2,3,4-tetrahidro-5- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-amino sustituido-  
 -propoxi-7-2,3-naftalendiol de la estructura:

5



24.- Un procedimiento para preparar un 2,3-cis-  
 10 -1,2,3,4-tetrahidro-5- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-amino sustituido-propoxi-  
 xi-7-2,3-naftalendiol.

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

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

Madrid, 22.MAR.1979

P.A.

Fernando de Elizaburu  
 Per. Fed. Ar.

20

25

30

12039

VAL

POOR  
 QUALITY