

479060

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

10 ES

11

21

22

NUMERO

10 A1

FECHA DE PRESENTACION

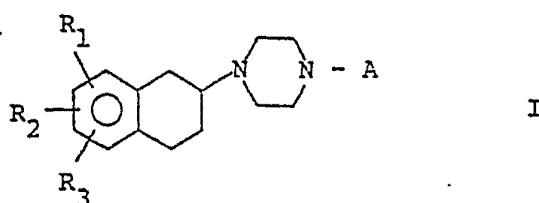
20 MAR 1978

PATENTE DE INVENCION

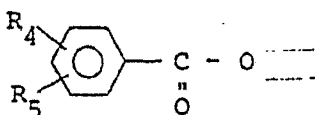
CADUCADO

20 PRIORIDADES: 31 NUMERO 8863/77		22 FECHA 18 de julio de 1977	23 PAIS SUIZA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 241/04//A61K 31/495	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 471.809	
64 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL NAFTALENO.			
71 SOLICITANTE (S) SANDOZ, AG.			
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, alcanóiloxi de 1 a 20 átomos de carbono o un grupo

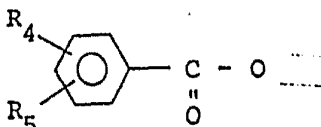


R_4 y R_5 , independientemente, son hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

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

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

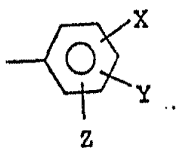
alcanoihoxi de 1 a 20 átomos de carbono
o un grupo



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

5

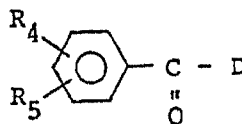
A es a) un grupo



X, Y y Z, independientemente, son hidrógeno, hidroxio, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcanoihoxi 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 alcanoihoxtio de 1 a 20 átomos de carbono, ó X é Y, juntas, en átomos de carbono conti-

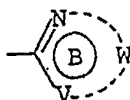
guos, son un grupo metilendioxi,

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 alcancilo 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.

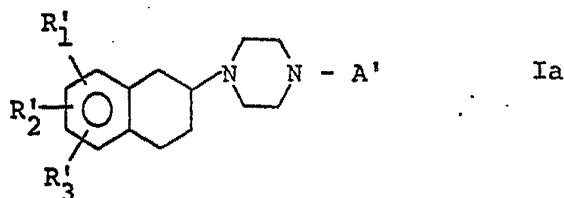
X , Y y Z , como radicales alquilo, significan preferentemente el grupo metilo, como radicales alcoxi, el grupo metoxi. El radical X significa pre-
 15 ferentemente un grupo alcoxi o alquilo, los radicales Y y Z hidrógeno, grupos hidroxilo o alcoxi. X se encuentra preferentemente en la posición 2 del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

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

Los sustituyentes 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



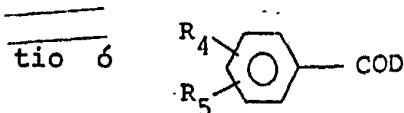
en donde R_1' es un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, y

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

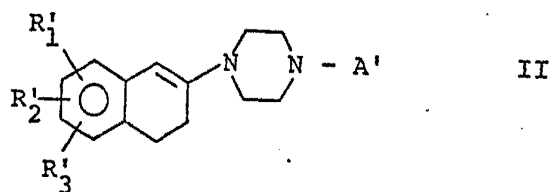
o R_1' y R_2' , juntas, son un grupo $-O-CH_2-O-$,

y A' tiene los mismos significados como A,

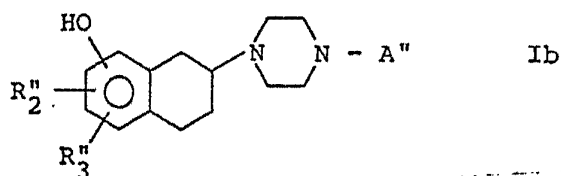
con excepción del radical fenílico substituído por a lo menos un grupo alcanoiloxi, alcanoil-



mediante reducción de compuestos de fórmula II,



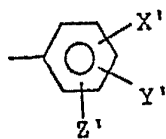
b) se obtienen compuestos de fórmula Ib y sus sales de adición de ácido



en donde R_2'' y R_3'' , independientemente, son hidrógeno o hidroxilo, y

5

A'' es un grupo



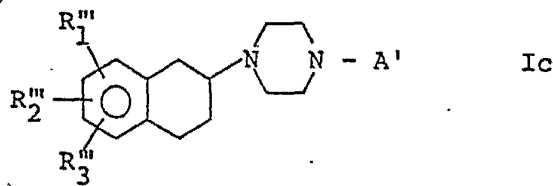
en donde X' , Y' y Z' , independientemente, son hidrógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, flúor, cloro, bromo, yodo, CF_3 ó SH,

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

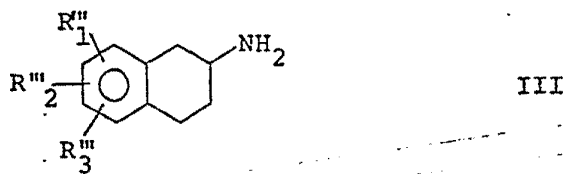


5

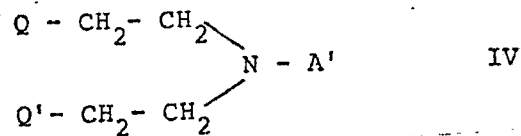
en donde R_1''' es hidroxi o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

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

10 mediante condensación de compuestos de fórmula III,

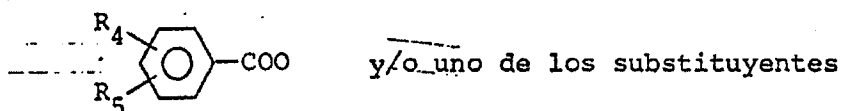


con compuestos de fórmula IV,

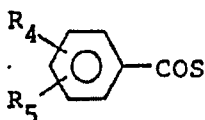


en donde Q y Q' son el radical ácido de un éster re-
activo,

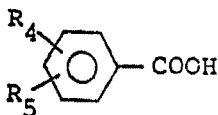
d) se obtienen compuestos de fórmula I,
en donde por lo menos uno de los sustituyentes R₁, R₂,
5 R₃, X, Y ó Z es un grupo alcanoiloxi o un grupo



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



y sus sales de adición de ácido, mediante acilación de
compuestos de fórmula I, en donde por lo menos uno de
10 los sustituyentes R₁, R₂, R₃, 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 boro-hidruro 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 dissociables, 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

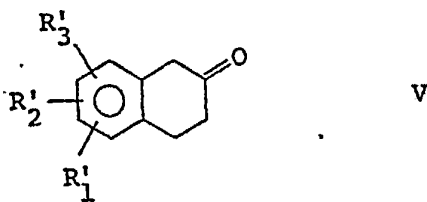
alquilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi.

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.

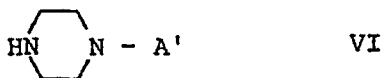
Los compuestos de fórmula I pueden ser aislados y purificados en forma de por sí conocida.

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, tales como níquel de Raney, platino o paladio-carbón.
20 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.

Los compuestos de fórmula I se caracterizan
5 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 re-
10 ceptores 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.

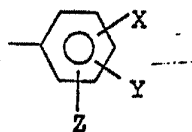
15 Para mamíferos grandes es adecuada una dosificación diaria entre 15 y 1000 mg. Esta dosis también puede ser administrada en dosis más pequeñas 2 a 4 veces por día o en forma de preparación de acción retardada. Una unidad de dosis, por ejemplo una tableta adecuada para
20 administración oral, puede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

La invención también se relaciona con

medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I.
 Estos medicamentos, por ejemplo una solución o una ta-
 bleta, pueden ser producidos de acuerdo con métodos co-
 nocidos, empleando los materiales de soporte y adyuvan-
 tes usuales.

En un grupo de compuestos de la invención
 R_1 significa hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono
 alcanoiiloxi 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, alca-
 noiiloxi de 1 a 4 átomos de carbono o benzoiloxi, ó
 R_1 y R_2 , juntas, en átomos de carbono contiguos, son
 un grupo metilenodioxi,

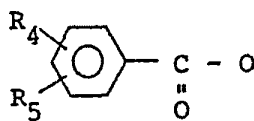
A es un grupo



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

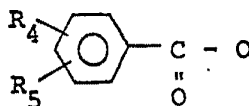
En un segundo grupo

R₁ significa hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1 a 20 átomos de carbono o un grupo



R₄ y R₅, 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 R₄ y R₅, juntas, en átomos de carbono contiguos, son un grupo metilendioxido,

R₂ y R₃, independientemente, son hidrógeno, hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1 a 20 átomos de carbono o un grupo

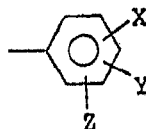


ó

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

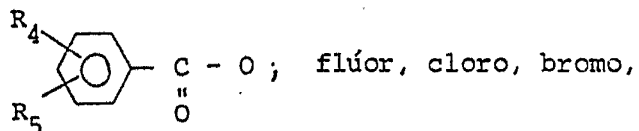
15

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, alcanoiiloxi de 1 a 20 átomos de carbono, un grupo

5



yodo, CF_3 , SH o alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, o

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

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 refluj
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

177-179°, el clorhidrato del mismo tiene un P.F. de 304-306°.

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

5 2,48 g de N,N-di(2-cloroetil)-2-metoxi-anilina se disuelven junto con 1,63 g de 2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-6-hidroxinaftaleno en 100 cc de etanol y a continuación se hierve al reflujo durante 20 horas. El disolvente se separa mediante evaporación
10 y el residuo se recristaliza de metanol/éter. Se obtiene el compuesto del título en forma de su clorhidrato que tiene un P.F. de 282-286°.

EJEMPLO 5: 1,2,3,4-tetrahidro-6-acetoxi-2-[4-(2-metoxifenil)-1-piperacinil]-naftaleno

15 170 mg de 1,2,3,4-tetrahidro-6-hidroxi-2-[4-(2-metoxifenil)-1-piperacinil]-naftaleno se añaden a 2 cc de piridina, luego se añaden, por gotas, 70 µl de anhídrido de ácido acético, con agitación, y la solución se deja reposar a temperatura ambiente durante
20 3 horas. La solución de la reacción se evapora luego hasta sequedad, el residuo se recoge en acetato 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-
 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 recrísti-
 liza 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 hidroxil 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-

5 amino-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxinaftaleno. P.F. 276-278° $[\alpha]_D^{20} = -83,0^\circ$ (c = 1 en metanol).

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

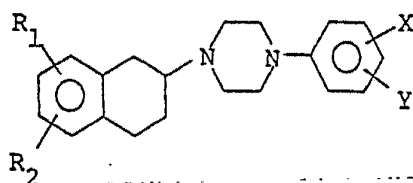
10 El (+)-antípoda del compuesto del título se obtiene a partir de (+)-2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-6-hidroxinaftaleno mediante condensación con N,N-di(2-cloroetil)-2-metilanilina, de acuerdo con el procedimiento c), y subsiguiente recristalización del producto a partir de acetonitrilo. P.F. 147-148°,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

15

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

20 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

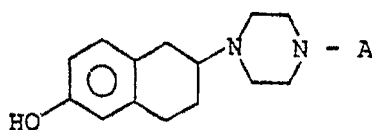


Ej. No.	R ₁	R ₂	X	Y	Análisis Ej.	P.F. (forma de sal)
7	6-CH ₃ O	7-CH ₃ O	2-CH ₃	H	1	277-280° (dcl)
8	6-OH	7-OH	2-CH ₃	H	3	305-308° (dcl)
9	6-OH	H	2-Cl	H	4	303-305° (cl)
10	6-OH	H	4-CH ₃ O	H	4	297-301° (dcl)
11	5-CH ₃ O	H	2-CH ₃	H	4	281-282° (cl)
12	5-OH	H	2-CH ₃	H	3	333-336° (cl)
13	6-CH ₃ O	H	4-CH ₃ 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



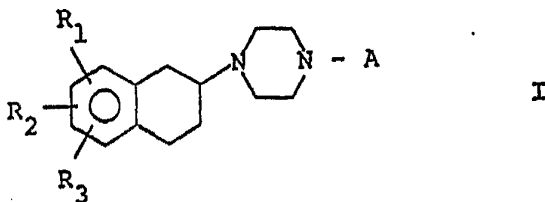
Ej. No.	A	Análogo Ej.	P.F.	(forma de sal)
34	1-naftilo	3	302-306°	(dcl)
35	2-pirimidinilo	4	270-273°	(dcl)
36	2-piridilo	4	264-266°	(dcl)
37	2-imidazolin-2-ilo	3		(dcl)
38	2-tiazolilo	3	244-247°	(dcl)

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.

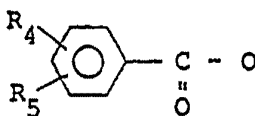
REIVINDICACIONES

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



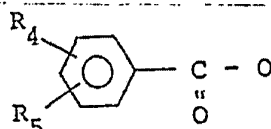
R_4 y R_5 , independientemente, son hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

10

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

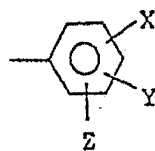
R_2 y R_3 , independientemente, son hidrógeno, hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1 a 20 átomos de carbono o un

grupo



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

A es a) un grupo

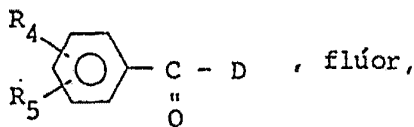


5

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

10

un grupo

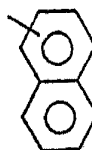


cloro, bromo, yodo, CF₃, SH, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono o alcanciltio de 1 a 20 átomos de carbono,

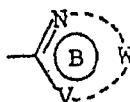
15

ó X e Y, juntas, en átomos de carbono contiguos, son un grupo metilenodioxo,
D O ó S,

b) un grupo



c) un anillo de 5 ó 6 miembros de fórmula



en donde

5

V es bivalente y significa O, S, NH

ó CH_2 , o es trivalente y signifi-

ca N ó CH,

W es una cadena alquilénica saturada

o no saturada de 2 ó 3 átomos de

10

carbono,

y el anillo (B) puede contener uno,

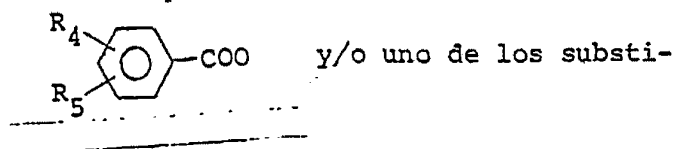
dos o tres enlaces dobles,

y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque

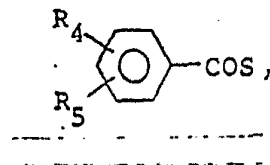
para producir compuestos de fórmula I, en donde

por lo menos uno de los substituyentes R_1 ,

R_2 , R_3 , X, Y ó Z es un grupo alcanoiloxi o un grupo

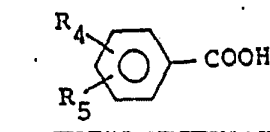


yentes X, Y ó Z significa alcanoiltio o un grupo



se acilan compuestos de fórmula I, -- :

5 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 alcan-
carboxílico conteniendo de 1 a 20 átomos de carbo-
10 no o un ácido carboxílico aromático de fórmula



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

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

Esta Memoria consta de 31 hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20 MAR. 1979

SANDOZ, A.G.

J. M. GOMEZ ACEDO Y ROMBU

v. o. Firmador J. Suarez 