



19

OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 N.º de publicación: **ES 2 059 069**

51 Int. Cl.<sup>5</sup>: C07C 233/17, C07C 233/73

C07C 233/60, C07C 233/22

C07C 237/08, C07D 207/12

C07D 295/15

12

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **91400526.9**

86 Fecha de presentación : **27.02.91**

87 Número de publicación de la solicitud: **0 447 285**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **18.09.91**

54 Título: **Nuevos derivados de 1-alcoxi-(2-acilamino-etil)-naftalenos y su procedimiento de preparación.**

30 Prioridad: **27.02.90 FR 9002393**

45 Fecha de la publicación de la mención BOPI:  
**01.11.94**

45 Fecha de la publicación del folleto de patente:  
**01.11.94**

73 Titular/es: **Adir et Compagnie**  
**1 rue Carle Hébert**  
**F-92415 Courbevoie Cédex, FR**

72 Inventor/es: **Andrieux, Jean;**  
**Houssin, Raymond;**  
**Yous, Said, Laboratoire de Chimie Synthèse;**  
**Guardiola, Béatrice y**  
**Lesieur, Daniel**

74 Agente: **Gil Vega, Víctor**

**Aviso:** En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (artº 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

La presente invención se refiere a nuevos derivados de 1 - alcoxi - (2 - acilamino - etil) - naftalenos y su procedimiento de preparación.

5

Un cierto número de (2 - amino - etil) - naftalenos han sido descritos anteriormente. La solicitud de patente JP 50089352 describe derivados naftalénicos de actividad analgésica antiinflamatoria antipirética. La solicitud de patente JP 61282348 describe (arilalquil - amino - alquil) - naftalenos como agentes FUNGICIDAS. La patente US 4327022 describe amino alquil dialcoxi naftalenos como CARDIOTONICOS. La solicitud de patente EP 149588 describe (hidroxi - amino - alquil) - metoxi naftalenos como inhibidores de la lipoxigenasa y por consiguiente útiles en el tratamiento del asma, de la inflamación y de la psoriasis. La solicitud de patente FR 70.44709 describe 1 - fenil - 2 - [2 - (1 - naftil) - etilamino] - etanoles como antiespasmódicos y vasodilatadores.

10

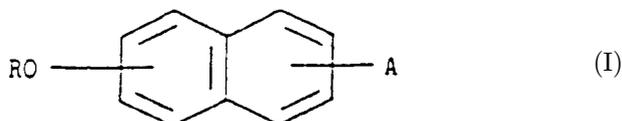
15

La firma solicitante ha descubierto ahora que los nuevos derivados de los 1 - alcoxi - (2 - acilamino - etil) - naftalenos poseían interesantes propiedades farmacológicas sobre el sistema nervioso central, particularmente ansiolíticas, antipsicóticas, analgésicas, sobre la ovulación, la circulación cerebral la inmunomodulación y se destacan claramente de los derivados amino alquil naftalenos ya descritos.

20

Más particularmente, la invención se refiere a los derivados de fórmula general (I):

25

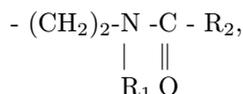


en la cual:

30

A representa un grupo

35



R representa un grupo alquilo inferior lineal o ramificado,

40

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, lineal o ramificado,

R<sub>2</sub> representa

45

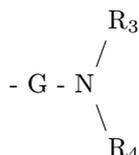
- . un átomo de hidrógeno,
- . un grupo alquilo inferior lineal o ramificado o cicloalquilo eventualmente substituido por un átomo de halógeno,
- . un grupo arilo o heteroarilo o arilalquilo inferior o arilo substituido o heteroarilo substituido o arilalquilo substituido, entendiéndose que por grupo heteroarilo se comprende un grupo insaturado, mono o bicíclico que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre comprendiendo cada ciclo 4 o 5 eslabones, y porque por grupo arilo se comprende fenilo o naftilo,

50

55

- . un grupo imidazolilo eventualmente reducido y/o substituido por un grupo oxo,
- . un grupo de fórmula:

60

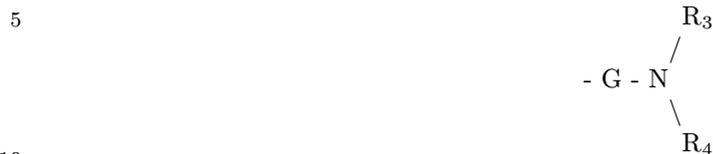




## ES 2 059 069 T3

en la cual R, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y G tienen la misma definición que anteriormente,

significando R<sub>2</sub> aquí un grupo:



que se purifica, si se desea, mediante técnicas clásicas tales como cromatografía, cristalización y que se salifica, si se desea mediante un ácido farmacéuticamente aceptable,

- o bien mediante un cloruro de ácido de fórmula (IV):



o por el anhídrido de ácido correspondiente,

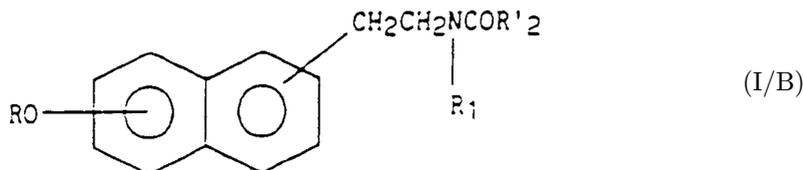
significando R'<sub>2</sub> aquí:

- un grupo alquilo inferior lineal o ramificado o cicloalquilo eventualmente sustituido por un átomo de halógeno,

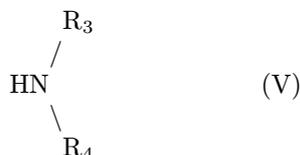
- un grupo arilo o heteroarilo o arilalquilo inferior eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o grupos seleccionados entre alquilo inferior, alcoxi inferior, o trifluorometilo,

- un grupo imidazolilo eventualmente reducido y/o sustituido por un grupo oxo,

para conducir a un derivado de fórmula (I/B):

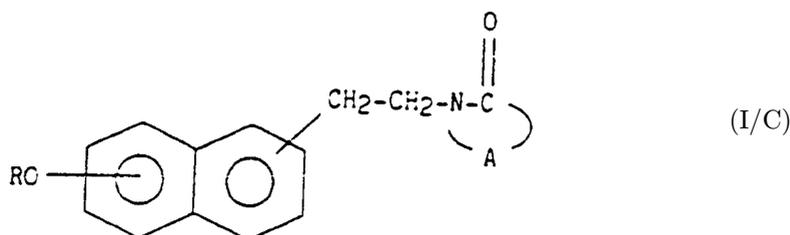


caso particular de los derivados de fórmula (I) en la cual R, R<sub>1</sub> y R'<sub>2</sub> tienen la misma definición que anteriormente, que se purifica si es necesario mediante técnicas clásicas tales como cromatografía y/o cristalización, derivado de fórmula (I/B) que en el caso en que R'<sub>2</sub> representa un grupo alquilo inferior, lineal o ramificado, sustituido por un átomo de halógeno, puede ser sometido, si se desea a la acción de una amina de fórmula (V):



en la cual R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen la misma definición que anteriormente,

en exceso o en presencia de una amina terciaria o de una sal de metal alcalino para conducir a un derivado de fórmula (I/A) tal como se ha definido anteriormente, que si se desea se purifica mediante una técnica clásica tal como cromatografía y/o cristalización, y/o se salifica mediante un ácido farmacéuticamente aceptable, derivado de fórmula (I/B) que cuando R'<sub>2</sub> representa un sustituyente alquilo lineal o ramificado que comprende al menos dos átomos de carbono y sustituido por un átomo de halógeno, y cuando, simultáneamente R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, puede ser sometido si se desea, a la acción de una base fuerte y preferentemente un alcoholato de metal alcalino para conducir a un derivado de fórmula (I/C):



15 en la cual R tiene el mismo significado que anteriormente y A representa un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 2 a 8 átomos de carbono, caso particular de los derivados de fórmula (I) para los cuales R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman con NCO un sistema monocíclico sustituido por un grupo oxo, y eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilos inferiores,

que se purifica, si se desea, por una técnica seleccionada entre cristalización o cromatografía.

20 Los compuestos de fórmula (I) tienen unas propiedades farmacológicas interesantes.

25 El estudio farmacológico de los derivados de la invención ha mostrado, en efecto, que eran poco tóxicos, dotados de una afinidad selectiva muy elevada para los receptores de la melatonina e importantes actividades sobre el sistema nervioso central y en particular, se han revelado propiedades sedativas, ansiolíticas, antipsicóticas, analgésicas así como sobre la microcirculación que permite establecer que los productos de la invención son útiles en el tratamiento del estrés, de los trastornos del sueño, la ansiedad, las depresiones estacionales, los insomnios y fatigas debidas a los desfases horarios, esquizofrenias, ataque de pánico, melancolía, la regulación del apetito, el insomnio, los trastornos psicóticos, la epilepsia, la enfermedad de Parkinson, la demencia senil, los diversos desórdenes relacionados con el envejecimiento normal o patológico, migraña, pérdidas de memoria, enfermedad de Alzheimer, así como los trastornos de la circulación cerebral.

35 En otro ámbito de actividad, parece ser que los productos de la invención tienen unas propiedades de inhibidores de la ovulación, de inmunomoduladores y que son por consiguiente susceptibles de ser utilizados en el tratamiento de ciertos cánceres y que administrados por vía externa, son útiles en el tratamiento de la psoriasis, del acné, la seborrea, protegen la piel y favorecen el crecimiento del cabello. Pueden igualmente tener un uso veterinario por su propiedad sobre el pelado.

40 La presente invención tiene igualmente por objeto las composiciones farmacéuticas que contienen los productos de fórmula (I) o llegado el caso una de sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, solos o en combinación con uno o varios excipientes o vehículos inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.

45 Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se podrán citar, más particularmente las que convienen para la administración oral, parenteral, nasal, per/o transcutánea, rectal, perlingual, ocular o respiratoria y particularmente los comprimidos simples o en grageas, los comprimidos sublinguales, las bolsitas, las cajetillas, las cápsulas, las glosetas, las tabletas, los supositorios, las cremas, las pomadas, los geles dérmicos, las ampollas bebibles, inyectables, etc...

50 La posología varía según la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza de la indicación terapéutica, o tratamientos eventuales asociados y se escalona entre 0,1 mg y 1 gramo cada 24 horas.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención, pero no la limitan en modo alguno.

55 Los productos descritos en las "preparaciones" no forman parte de la invención. Su descripción facilita sin embargo la realización de los derivados de la invención.

*Preparación 1: 2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etilamina*

60 *Fase a: (7 - metoxi - 1,2,3,4 - tetrahidro - 1 - naftilideno) - acetato de etilo*

Mezclar 50 g de 7 - metoxi - 1 - tetralona, 40 g de bromo - acetato de etilo y 150 cm<sup>3</sup> de benceno

## ES 2 059 069 T3

por mediación de una ampolla de bromo. Añadir la mezcla sobre zinc en agujas activado (18,6 g) según Reformatsky y un cristal de yodo.

Calentar a 60°C y seguidamente llevar a reflujo durante 45 minutos.

5

Hidrolizar sobre hielo en presencia de ácido clorhídrico.

Extraer con benceno, secar y llevar a ebullición en presencia de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Filtrar y llevar a sequedad.

10 El residuo se utilizó tal cual en la etapa siguiente.

*Rendimiento: 80%*

*Fase b: (7 - metoxi - 1 - naftil) - acetato de etilo*

15

Mezclar 50 g de 7 - metoxi - 1,2,3,4 - tetrahidro - 1 - naftilideno acetato de etilo con 7,35 g de azufre y calentar a 215°C durante 10 horas. Dejar enfriar, añadir 300 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo, agitar durante 30 minutos, filtrar. Llevar a sequedad.

20 El residuo obtenido se utilizó tal cual para la etapa de saponificación.

*Rendimiento: 70%*

*Fase c: Acido (7 - metoxi - 1 - naftil) - actico*

25

Calentar a reflujo durante 3 horas una mezcla del (7 - metoxi - 1 - naftil) - acetato de etilo obtenido anteriormente en 250 cm<sup>3</sup> de sosa al 20% en etanol.

30 Llevar a sequedad y lavar el residuo con éter. Precipitar mediante una corriente de ácido clorhídrico gaseoso.

*Punto de fusión: 155 - 156°C*

*Rendimiento : 68%*

35

*Fase d: cloruro del acido (7 - metoxi - 1 - naftil) - acetico*

40 Solubilizar en caliente el ácido 7 - metoxi - 1 - naftil acético obtenido anteriormente en 300 ml de cloroformo. Calentar a reflujo y luego añadir gota a gota el cloruro de tionilo. Llevar dos horas a reflujo y evaporar a sequedad. Se obtiene un aceite que cristaliza mediante enfriamiento. El residuo obtenido se utilizó tal cual en la fase siguiente.

*Fase e: (7 - metoxi - 1 - naftil) - acetamida*

45 El cloruro del ácido (7 - metoxi - 1 - naftil) - acético obtenido anteriormente se disolvió en 200 ml de éter anhidro. Después del enfriamiento de la solución con la ayuda de un baño de hielo - sal, añadir bajo agitación 200 ml de una solución acuosa de amoníaco concentrada.

Agitar 30 minutos y escurrir el precipitado formado.

50

Recristalizar en etanol.

*Rendimiento: 95%*

55 *Punto de fusión: 201 - 202°C*

*Fase f : (7 - metoxi - 1 - naftil) - acetonitrilo*

60 Poner en suspensión el (7 - metoxi - 1 - naftil) - acetamida obtenido en la fase E en 80 ml de THF anhidro. Añadir la trietilamina. Enfriar la solución en una baño de hielo y luego añadir gota a gota el anhídrido trifluoroacético bajo agitación magnética.

## ES 2 059 069 T3

Dejar agitar durante una hora a temperatura ambiente. Llevar a sequedad. El residuo se recupera mediante agua. Escurrir el precipitado formado, secar y recrystalizar en éter isopropílico.

*Rendimiento:* 83%

5

*Punto de fusión:* 82 - 84°C

*Características espectrales:*

10 Infrarrojos : 2240 cm<sup>-1</sup> CN

*Fase g:* 2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etilamina

15 Situar en un autoclave una solución de (7 - metoxi - 1 - naftil) - acetonitrilo en etanol saturado por amoníaco. Añadir níquel de Raney e hidrógeno bajo 300 atmósferas.

Agitar a 60°C durante una noche. Filtrar y evaporar el filtrado a vacío. El aceite así obtenido se utilizó tal cual como materia prima.

20 *Preparación 2:* N - [2 - (7 - metoxi - naft - 1 - il) - etil] - n - metilamina

Procediendo como en la preparación 1, pero sustituyendo en la fase E el amoníaco por la metilamina y reduciendo directamente la amida así obtenida, se obtiene el producto del título.

25 *Preparación 3 :* 2 - (6 - metoxi - 1 - naftil) - etilamina

Procediendo como en la preparación 1, pero sustituyendo en la fase A la 7 - metoxi - 1 - tetralona por la 6 - metoxi - 1 - tetralona, se obtiene el producto del título.

30 *Preparación 4:* 2 - (5 - metoxi - 1 - naftil) - etilamina

Procediendo como en la preparación 1, pero sustituyendo en la fase A la 7 - metoxi - 1 - tetralona por la 5 - metoxi - 1 - tetralona, se obtiene el producto del título.

35 *Preparación 5:* 2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etilamina

Procediendo como en la preparación 1, pero sustituyendo en la fase A la 7 - metoxi - 1 - tetralona por la 7 - metoxi - 2 - tetralona, se obtiene el producto del título.

40 *Preparación 6:* 2 - (6 - metoxi - 2 - naftil) - etilamina

Procediendo como en la preparación 1, pero sustituyendo en la fase A la 7 - metoxi - 1 - tetralona por la 6 - metoxi - 2 - tetralona, se obtiene el producto del título.

45 Ejemplo 1:

*N - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - acetamida*

50 Disolver 0,01 ml de 2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etilamina en 6 ml de piridina. Enfriar en un baño de hielo y luego bajo agitación, añadir gota a gota 0,012 moles de cloruro de acetilo.

Mantener la agitación 30 minutos y luego vertir el medio de reacción sobre el hielo. Escurrir el precipitado formado, lavar, secar y recrystalizar en éter isopropílico.

55 *Rendimiento:* 92%

*Punto de fusión:* 109 - 110°C

*Características espectrales:*

60

Infrarrojos: 3240 cm<sup>-1</sup> vNH  
1640 cm<sup>-1</sup> vCO

## ES 2 059 069 T3

*Resonancia Magnética Nuclear  $^1\text{H}$  Disolvente  $\text{CDCl}_3$  :*

$\delta$ :1,93 ppm, simplete, 3H,  $\text{COCH}_3$

5  $\delta$ :3,96 ppm, simplete, 3H,  $\text{OCH}_3$

Ejemplo 2:

*N - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - fenilacetamida*

10

Disolver 0,01 moles de clorhidrato de 2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etilamina (obtenido por disolución de la 2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) etilamina en éter y haciendo barbotear una corriente de ácido clorhídrico gaseoso escurriendo luego el precipitado formado) en 60 ml de una mezcla de agua - cloroformo. Añadir bajo agitación magnética 0,01 moles de carbonato de potasio.

15

Enfriar y añadir gota a gota 0,012 moles de cloruro de fenacetilo. Mantener la agitación 30 minutos a temperatura ambiente y llevar a sequedad la fase clorofórmica. Recristalizar en éter isopropílico.

*Rendimiento: 92%*

20

*Punto de fusión: 101 - 102°C*

*Características espectrales:*

25

Infrarrojos: 3220  $\text{cm}^{-1}$   $\nu\text{NH}$   
1640  $\text{cm}^{-1}$   $\nu\text{CO}$

*Resonancia Magnética Nuclear  $^1\text{H}$  Disolvente  $\text{CDCl}_3$*

30

$\delta$ :3,50 ppm, macizo, 2H,  $\underline{\text{CH}_2}$  - N

$\delta$ :3,93 ppm, simplete, 1H,  $\underline{\text{OCH}_3}$

Ejemplo 3:

35

*N - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - isobutiramida*

Procediendo como en el ejemplo 1, pero sustituyendo el cloruro de acetilo por el cloruro de isobutirilo, se obtiene el producto del título.

40

*Rendimiento: 91%*

*Punto de fusión: 77 - 78°C*

*Características espectrales:*

45

Infrarrojos: 3240  $\text{cm}^{-1}$   $\nu\text{NH}$   
1640  $\text{cm}^{-1}$   $\nu\text{CO}$   
1620  $\text{cm}^{-1}$   $\nu\text{CC}$

50

*Resonancia Magnética Nuclear  $^1\text{H}$  Disolvente  $\text{CDCl}_3$  :*

$\delta$ :1,11 ppm, doblete, 6H, 2 $\text{CH}_3$  (isopropilo)

$\delta$ :2,29 ppm, multiplete, 1H,  $\text{CH}(\underline{\text{COCH}})$

55

$\delta$ :3,98 ppm, simplete, 3H,  $\text{OCH}_3$

Ejemplo 4:

60

*N - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - propionamida*

Procediendo como en el ejemplo 1, pero sustituyendo el cloruro de acetilo por el cloruro de propionilo, se obtiene el producto del título.

## ES 2 059 069 T3

Punto de fusión: 104 - 104,5°C

Ejemplo 5:

5

*N* - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - pentanamida

Procediendo como en el ejemplo 1, pero sustituyendo el cloruro de acetilo por el cloruro de pentanoilo, se obtiene el producto del título

10

Disolvente de cristalización: ciclohexano

Punto de fusión: 90°C

15 Ejemplo 6:

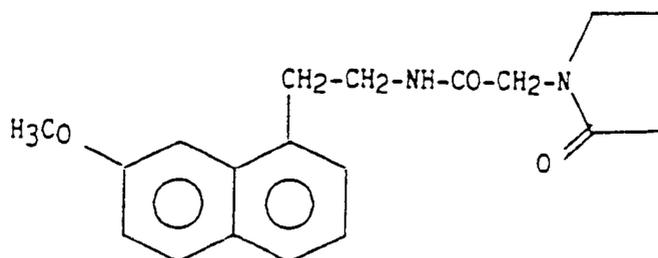
*N* - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - (2 - oxo - 1 - pirrolidinil) - acetamida

o

20

1 - {2[(2 - oxo - 1 - pirrolidinil) - acetamido] - etil} - 7 - metoxi naftaleno

25



30

35

Calentar bajo agitación magnética a la temperatura de 80°C durante 3 horas una mezcla de 0,02 moles de 2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etilamina y de 0,022 moles de (2 - oxo(1) pirrolidinil) - acetato de metilo.

Recuperar el medio de reacción mediante agua ligeramente ácida, escurrir el precipitado formado.

40

Recristalizar en el éter di - n - butílico.

Rendimiento: 55%

45

Punto de fusión: 125:126°C

Características espectrales:

50

Infrarrojos: 3310 cm<sup>-1</sup> vNH  
3060 - 2820 cm<sup>-1</sup> vCH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)  
1690 cm<sup>-1</sup> vCO(CON)  
1630 - 1600 cm<sup>-1</sup> vCC (aromáticos)  
1030 cm<sup>-1</sup> vOCH<sub>3</sub>

55

Resonancia Magnética Nuclear <sup>1</sup>H Disolvente CDCl<sub>3</sub> :

δ:3,88 ppm, singlete, 2H, NHCOCH<sub>2</sub>

δ:4,00 ppm, singlete, 3H, OCH<sub>3</sub>

60

Ejemplo 7:

*N* - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 4 - cloro - butiramida.

## ES 2 059 069 T3

Disolver 0,02 moles de clorhidrato de 2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etilamina en una mezcla de agua - cloroformo. Añadir carbonato de potasio y dejar agitar durante 15 minutos en una baño de hielo. Añadir seguidamente gota a gota 0,022 moles de cloruro de 4 - cloro butirilo.

5 Mantener la agitación a temperatura ambiente durante 1/2 hora.

Llevar a sequedad la fase clorofórmica.

10 Recristalizar el residuo en una mezcla tolueno, ciclohexano (1 - 1).

*Rendimiento:* 93%

*Punto de fusión:* 97 - 98°C

15 *Características espectrales:*

Infrarrojos: 3320 cm<sup>-1</sup> vNH  
1635 cm<sup>-1</sup> vCO

20 Ejemplo 8:

*N - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 2 - pirrolidinona*

25 Disolver 0,01 moles de sodio en 50 cm<sup>3</sup> de etanol. Añadir bajo agitación magnética el N - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - cloro - 4 - butiramida obtenido en el ejemplo 7.

Mantener la agitación 20 minutos.

30 Llevar a sequedad. Solubilizar en 40 cm<sup>3</sup> de dimetil formamida anhidra.

Calentar a ebullición durante 7 horas.

Evaporar a vacío y recuperar con éter.

35 Filtrar y llevar a sequedad. Recristalizar en éter de petróleo.

*Rendimiento:* 35%

*Punto de fusión:* 60 - 61°C

40 *Características espectrales:*

Infrarrojos: 3060 - 2820 cm<sup>-1</sup> vCH  
1670 cm<sup>-1</sup> vCO

45 Ejemplo 9:

*N - [2 - (2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil) - 2 - bromo - acetamida*

50 Se siguió el mismo modo operatorio que en el ejemplo 7 sustituyendo el cloruro de 4 - clorobutirilo por el cloruro del ácido bromoacético

*Punto de fusión:* 100 - 101°C

55 *Rendimiento:* 93%

*Características espectrales:*

Infrarrojos: 3260 cm<sup>-1</sup> vNH  
1635 cm<sup>-1</sup> vCO

60 *Resonancia Magnética Nuclear <sup>1</sup>H Disolvente CDCl<sub>3</sub>:*

## ES 2 059 069 T3

$\delta$ :2,83 ppm, singlete, 2H, (CH<sub>2</sub>Br)

$\delta$ :3,98 ppm, singlete, 3H, (OCH<sub>3</sub>)

5 Ejemplo 10:

*N* - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 2 - morfolino - acetamida

10 Disolver bajo agitación magnética 0,01 moles de morfolina en 50 cm<sup>3</sup> de acetona. Añadir 0,012 moles de trietilamina y 0,01 mol de N - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil)] - 2 - bromo acetamida.

Llevar a reflujo 1 hora bajo agitación magnética. Escurrir el precipitado formado y evaporar el filtrado.

15 Recuperar el residuo mediante agua alcalina. Escurrir el precipitado, lavar, secar y recrystalizar en una mezcla de tolueno - ciclohexano.

*Características espectrales:*

20 Infrarrojos: 1645 cm<sup>-1</sup> vCO

*Resonancia Magnética Nuclear <sup>1</sup>H Disolvente CDCl<sub>3</sub>:*

$\delta$ :3,98 ppm, singlete, 3H, OCH<sub>3</sub>

25

$\delta$ :2,92 ppm, singlete, 2H, (CO - CH<sub>2</sub>)

*Punto de fusión:* 114 - 115°C

30 *Rendimiento:* 93%

Ejemplo 11:

35 *Clorhidrato de n* - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 2 - {4 - [(2,3,4 - trimetoxifenil) - metil] - 1 - piperazinil} - acetamida,

Procediendo como en el ejemplo precedente, pero sustituyendo la morfolina por la 1 - [(2,3,4 - trimetoxifenil) - metil] - piperazina, se obtiene el producto del título. El clorhidrato se obtiene por disolución del producto en acetona, barboteo de una corriente de ácido clorhídrico, evaporación y recrystalización en alcohol absoluto.

40 *Características espectrales:*

Infrarrojos: 1670 cm<sup>-1</sup> vCO

45 *Resonancia Magnética Nuclear <sup>1</sup>H Disolvente CDCl<sub>3</sub>:*

$\delta$ :3,99 ppm, singlete, 3H, OCH<sub>3</sub>

*Punto de fusión:* 207 - 208°C

50

*Rendimiento:* 90%

Ejemplo 12:

55 *N* - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - *n* - metilacetamida

Sustituyendo en el ejemplo 1 la 2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etilamina por la N - [2(7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - N - metilamina, se obtiene el producto del título.

60 *Características espectrales:*

Infrarrojos: 1640 cm<sup>-1</sup> vCO

## ES 2 059 069 T3

*Resonancia Magnética Nuclear  $^1H$  Disolvente  $CDCl_3$ :*

$\delta$ :3,98 ppm, singlete, 3H, OCH<sub>3</sub>

5 Ejemplo 13:

*N - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - benzamida*

10 Sustituyendo en el ejemplo 2 el cloruro de fenacetilo por el cloruro de benzoílo, se obtiene el producto del título.

*Características espectrales:*

15 Infrarrojos: 1640  $cm^{-1}$  vCO

*Resonancia Magnética Nuclear  $^1H$  Disolvente  $CDCl_3$ :*

$\delta$ :3,98 ppm, singlete, 3H, OCH<sub>3</sub>

20 *Punto de fusión:* 128 - 130°C

*Rendimiento:* 94%

25 Ejemplo 14:

*N - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - paratoluoil - carboxamida*

30 Sustituyendo en el ejemplo 2 el cloruro de fenilacetilo por el cloruro de paratoluoil, se obtiene el producto del título.

*Características espectrales:*

Infrarrojos: 1635  $cm^{-1}$  vCO

35 *Resonancia Magnética Nuclear  $^1H$  Disolvente  $CDCl_3$ :*

$\delta$ :3,95 ppm, singlete, 3H, OCH<sub>3</sub>

40 Ejemplo 15:

*N - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 4 - fluoro - benzamida*

45 Sustituyendo en el ejemplo 2 el cloruro de fenilacetilo por el cloruro de parafluorobenzoilo, se obtiene el producto del título.

*Características espectrales:*

Infrarrojos: 1635  $cm^{-1}$  vCO

50 *Resonancia Magnética Nuclear  $^1H$  Disolvente  $CDCl_3$ :*

$\delta$ :3,95 ppm, singlete, 3H, OCH<sub>3</sub>

55 Ejemplo 16:

*N - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 3 - trifluorometil - benzamida*

60 Sustituyendo en el ejemplo 2 el cloruro de fenilacetilo por el cloruro de 3 - trifluorometil - benzoílo, se obtiene el producto del título.

*Características espectrales:*

Infrarrojos:  $1635\text{ cm}^{-1}$  vCO

Resonancia Magnética Nuclear  $^1\text{H}$  Disolvente  $\text{CDCl}_3$ :

5  $\delta$ : 3,95 ppm, singlete, 3H, OCH<sub>3</sub>

Ejemplo 17:

10 *N* - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 3,5 - dicloro - benzamida

Sustituyendo en el ejemplo 2 el cloruro de fenacetilo por el cloruro de 3,5 - dicloruro de benzoílo, se obtiene el producto del título.

15 Rendimiento: 93%

Punto de fusión:  $138^\circ\text{C}$

Ejemplo 18:

20 *N* - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - isonicotinamida

Sustituyendo en el ejemplo 2 el cloruro de fenacetilo por el cloruro de isonicotinoilo, se obtiene el producto del título.

25 Características espectrales:

Infrarrojos:  $1635\text{ cm}^{-1}$  vCO

30 Resonancia Magnética Nuclear  $^1\text{H}$  Disolvente  $\text{CDCl}_3$

$\delta$  : 3,95 ppm, singlete, 3H, OCH<sub>3</sub>

Ejemplo 19:

35 *N* - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 2 - tiofenocarboxamida

Sustituyendo en el ejemplo 2 el cloruro de fenilacetilo por el cloruro de 2 - tiofeno carbonilo, se obtiene el producto del título.

40 Características espectrales:

Infrarrojos:  $1635\text{ cm}^{-1}$  vCO

45 Resonancia Magnética Nuclear  $^1\text{H}$  Disolvente  $\text{CDCl}_3$

$\delta$ : 3,95 ppm, singlete, 3H, OCHO<sub>3</sub>

Ejemplo 20:

50 *N* - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 2 - quinoxalina - carboxamida

Sustituyendo en el ejemplo 2 el cloruro de fenilacetilo por el cloruro de 2 - quinoxaloilo, se obtiene el producto del título.

55 Características espectrales:

Infrarrojos:  $1635\text{ cm}^{-1}$  vCO

60 Resonancia Magnética Nuclear  $^1\text{H}$  Disolvente  $\text{CDCl}_3$ :

$\delta$ : 3,95 ppm, singlete, 3H, OCH<sub>3</sub>

Ejemplo 21:

*N* - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 2 - indolil - carboxamida

5 Sustituyendo en el ejemplo 2 el cloruro de fenacetilo por el cloruro de 2 - indolilo, se obtiene el producto del título.

*Punto de fusión:* 198 - 199°C

10 *Características espectrales:*

Infrarrojos: 3400 cm<sup>-1</sup> νNH (indol)

3300 cm<sup>-1</sup> νNH

15 1640 cm<sup>-1</sup> νCO

*Resonancia Magnética Nuclear* <sup>1</sup>H *Disolvente* CDCl<sub>3</sub>:

δ: 3,98 ppm, singlete, 3H, OCH<sub>3</sub>

20 Ejemplo 22:

*N* - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 2 - bencilamino - acetamida

25 Procediendo como en el ejemplo 10 y sustituyendo la morfolina por la bencilamina, se obtiene el producto del título.

*Características espectrales:*

30 Infrarrojos: 1635 cm<sup>-1</sup> νCO

*Resonancia Magnética Nuclear* <sup>1</sup>H *Disolvente* CDCl<sub>3</sub>

δ: 3,95 ppm, singlete, 3H, OCH<sub>3</sub>

35 Ejemplo 23:

*N* - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 2 - (n'n' - dietil) - aminoacetamida

40 Procediendo como en el ejemplo 10, pero sustituyendo la morfolina por la N,N - dietilamina, se obtiene el producto del título.

*Característica espectrales:*

45 Infrarrojos: 1635 cm<sup>-1</sup> νCO

*Resonancia Magnética Nuclear* <sup>1</sup>H *Disolvente* CDCl<sub>3</sub> :

δ: 3,95 ppm, singlete, 3H, OCH<sub>3</sub>

50 Ejemplo 24:

*Clorhidrato de n* - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 2 - amino - acetamida

55 Disolver bajo agitación magnética 0,012 moles de hexametileno tetramina en 15 cm<sup>3</sup> de cloroformo e introducir 0,01 moles de N - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 2 - bromo - acetamida obtenido en el ejemplo 9 disuelto en 20 cm<sup>3</sup> de cloroformo. Llevar a reflujo durante 100 horas. Escurrir, secar. Introducir el precipitado en un matraz de cuello bruñido. Añadir 150 cm<sup>3</sup> de alcohol y 30 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado. Llevar dos horas a reflujo. Evaporar el disolvente. Recristalizar en alcohol a 90°C.

60

*Características espectrales:*

## ES 2 059 069 T3

Infrarrojos : 1635  $\text{cm}^{-1}$   $\nu\text{CO}$

Resonancia Magnética Nuclear  $^1\text{H}$  Disolvente  $\text{CDCl}_3$

5  $\delta$ : 3,95 ppm, singlete, 3H,  $\text{OCH}_3$

Ejemplo 25:

10 *N* - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 2 - [4 - (4 - fluoro - fenil) - 1 - piperazinil] - acetamida

Procediendo como en el ejemplo 10, pero sustituyendo la morfolina por la 1 - (4 - fluoro fenil) - piperazina, se obtiene el producto del título.

15 Ejemplo 26:

*N* - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 2 - [4 - 3 - trifluorometil - fenil] - 1 - piperazinil] - acetamida

20 Procediendo como en el ejemplo 10, pero sustituyendo la morfolina por la 1 - (3 - trifluorometil) - piperazina, se obtiene el producto del título.

Ejemplo 27:

*N* - [2 - (7 - metoxinaft - 1 - il) - etil] - butiramida

25 Procedimiento como en el ejemplo 1 pero sustituyendo el cloruro de acetilo por el cloruro de butirilo, se obtiene el producto del título.

Punto de fusión: 99°C

30 Ejemplo 28:

*N* - [2 - (7 - metoxinaft - 1 - il) - etil] - 4 - imidazolil - acetamida

35 Disolver 0,01 moles de clorhidrato de 2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etilamina en 60 ml de una mezcla de agua cloroformo. Añadir bajo agitación magnética 0,025 moles de carbonato de potasio. Dejar enfriar y añadir gota a gota 0,012 moles de clorhidrato de cloruro de ácido 4 - imidazol acético. Mantener la agitación 30 minutos a temperatura ambiente y evaporar a sequedad la fase clorofórmica. Recristalizar.

40 Rendimiento: 67%

Características espectrales:

Infrarrojos: 1640  $\text{cm}^{-1}$   $\nu\text{CO}$

45 Resonancia magnética nuclear  $^1\text{H}$  Disolvente  $\text{CDCl}_3$

$\delta$  = 3,91 ppm singlete, 1H,  $\text{OCH}_3$

50 Ejemplo 29:

*N* - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 2 - imidazolinona - 4 - carboxamida

55 Procediendo como en el ejemplo 1 pero sustituyendo el cloruro de acetilo por el cloruro de ácido 2 - imidazolinona - 4 - carboxílico, se obtiene el producto del título.

Rendimiento: 55%

Características espectrales:

60 Resonancia magnética nuclear  $^1\text{H}$  disolvente  $\text{CDCl}_3$

## ES 2 059 069 T3

$\delta = 3,89$  ppm singlete 1H OCH<sub>3</sub>

Ejemplo 30:

5 *N* - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - ciclohexano carboxamida (*r*<sub>2</sub> = ciclohexilo)

Procediendo como en el ejemplo 1, pero sustituyendo el cloruro de acetilo por el cloruro de ácido ciclohexano carboxílico, se obtiene el producto del título.

10 *Disolvente de recristalización*: ciclohexano

*Punto de fusión*: 105 - 106°C

Ejemplo 31:

15 *N* - [2 - (7 - metoxinaft - 1 - il) - etil] - ciclopropano carboxamida (*r*<sub>2</sub> = ciclopropilo)

Procediendo como en el ejemplo 1, pero sustituyendo el cloruro de acetilo por el cloruro de ácido ciclopropilo carboxílico, se obtiene el producto del título.

20 *Disolvente de cristalización*: ciclohexano

*Punto de fusión*: 91 - 92°C

Ejemplo 32:

25 *N* - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - yodoacetamida

Tratando la *N* - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 2 - bromo - acetamida obtenida en el ejemplo 2 por el yoduro de potasio, se obtiene el producto del título.

30 *Disolvente de recristalización*: etanol

*Punto de fusión*: 110 - 112°C

35 Ejemplo 33:

*N* - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - formamida

40 En un crisol de porcelana, colocar 0,01 moles de 2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etilamina y 0,02 moles de ácido fórmico. Calentar a 120°C hasta la obtención de un residuo seco. Recristalizar.

*Punto de fusión*: 93°C

*Características Espectrales*:

45 *Resonancia Magnética Nuclear*:

$\delta$ : 4,05 ppm, singlete, 3H, OCH<sub>3</sub>

50 Ejemplo 34:

*N* - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - ciclobutano carboxamida

55 Procediendo como en el ejemplo 1, pero sustituyendo el cloruro de acetilo por el cloruro de ácido ciclobutano carboxílico, se obtiene el producto del título.

Ejemplo 35:

*N* - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - ciclopentano carboxamida

60 Procediendo como en el ejemplo 1, pero sustituyendo el cloruro de acetilo por el cloruro del ácido ciclopentano carboxílico, se obtiene el producto del título.

## ES 2 059 069 T3

Procediendo como en los ejemplos precedentes, se obtiene de igual modo:

- N - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 4 - bromo - butiramida  
5 N - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 5 - bromo - pentanamida  
N - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 3 - bromo - propionamida  
10 N - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 3 - morfolino - propionamida  
N - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 4 - morfolino - butiramida  
N - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 4 - {4 - [(2,3,4 - trimetoxi - fenil) - metil] - 1 - piperazinil} -  
15 butiramida  
N - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 3 - {4 - [2,3,4 - trimetoxi - fenil) - metil] - 1 - piperazinil} -  
propionamida  
20 N - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 2 - piperidinona  
N - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - bromo - 2 - propionamida  
N - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 2 - {4 - [(2,3,4 - trimetoxi - fenil) - metil] - 1 - piperazinil} -  
25 propionamida
- Sustituyendo en los ejemplos precedentes la 2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etilamina por la 2 - (6 - metoxi - 1 - naftil) - etilamina o por la 2 - (5 - metoxi - 1 - naftil) - etilamina, se obtienen los productos de los ejemplos precedentes metoxilados respectivamente en la posición 6 o 5 del naftaleno en lugar de los derivados metoxilados en la posición 7.  
30
- Sustituyendo en los ejemplos precedentes la 2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etilamina por la 2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etilamina, se obtienen:
- 35 N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - acetamida  
N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - fenilacetamida  
N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - isobutiramida  
40 N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - propionamida  
N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - pentanamida  
45 N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - (2 - oxo - 1 - pirrolidinil) - acetamida  
N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - 4 - cloro butiramida  
N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - 2 - pirrolidinona  
50 N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - 2 - bromoacetamida  
N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - 2 - morfolinoacetamida clorhidrato de n - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - 2 - {4 - [2,3,4 - trimetoxi - fenil) - metil] - 1 - piperazinil} - acetamida,  
55 N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - n - metil - acetamida  
N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - benzamida  
60 N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - paratoluoil - carboxamida  
N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - 4 - fluorobenzamida

## ES 2 059 069 T3

- N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - 3 - trifluorometil - benzamida
- N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - 3,5 - diclorobenzamida
- 5 N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - isonicotinamida
- N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - 2 - tiofeno - carboxamida
- 10 N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - 2 - quinoxalina - carboxamida
- N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - 2 - indolil - carboxamida
- N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - 2 - bencilamino - acetamida
- 15 N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - 2 - (n',n' - dietil) - aminoacetamida
- N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - 2 - aminoacetamida
- 20 N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - 2 - [4 - (4 - fluorofenil) - 1 - piperazinil] - acetamida
- N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - 2 - [4 - (3 - trifluorometil - fenil) - 1 - piperazinil] - acetamida
- N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - butiramida
- 25 N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - 4 - imidazolil - acetamida
- N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - 2 - imidazolinona - 4 - carboxamida
- 30 N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - ciclohexano - carboxamida
- N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - ciclopropano - carboxamida
- N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - yodoacetamida
- 35 N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - formamida
- N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - ciclobutano - carboxamida
- 40 N - [2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etil] - ciclopentano - carboxamida

Si en estas síntesis se sustituye la 2 - (7 - metoxi - 2 - naftil) - etilamina por la 2 - (6 - metoxi - 2 - naftil) - etilamina, se obtienen los isómeros de los productos precedentes para los cuales el grupo metoxi se encuentra en la posición 6.

45 *Estudio farmacológico de los derivados de la invención*

Ejemplo a:

50 *Estudio de la toxicidad aguda*

La toxicidad aguda ha sido apreciada después de la administración oral a lotes de 8 ratones ( $26 \pm 2$  gramos). Los animales han sido observado a intervalos regulares en el transcurso de la primera jornada y diariamente durante las dos semanas siguientes al tratamiento. La DL50 que trae consigo la muerte del 50% de los animales, fue evaluada. La DL50 de los productos ensayados es superior a  $1000 \text{ mg.kg}^{-1}$  para la mayoría de los compuestos estudiados lo cual indica la escasa toxicidad de los compuestos de la invención.

Ejemplo b:

60 *Actimetria*

## ES 2 059 069 T3

Los animales se colocaron en unas cajas de plexiglás equipadas con células fotoeléctricas colocadas en una atmósfera ensombrecida. Se sometieron a ensayo seis animales simultáneamente y se registró informáticamente durante una hora el número de las interrupciones de los haces fotoeléctricos por cada animal. Los compuestos a ensayar se administraron por vía intraperitoneal inmediatamente antes de  
5 colocar los animales dentro del aparato.

Los productos de la invención disminuyen la actividad de los animales.

Ejemplo c:

10 *Ensayo de las cuatro placas*

Los productos de la invención se administraron por vía del esófago a lotes de diez ratones. Un lote recibió jarabe de goma.

15 Treinta minutos después de la administración de los productos a estudiar, los animales se colocaron en habitáculos cuyo piso comprende cuatro placas metálicas. Cada vez que el animal pasa por una placa a la otra, recibe una ligera descarga eléctrica (0,35 mA). El número de pasos se registró durante un minuto.

20 Después de la administración, los compuestos de la invención aumentan de modo significativo el número de pasos lo cual muestra la actividad ansiolítica de estos derivados de la invención.

Ejemplo d:

25 *Actividad de los productos de la invención sobre la microcirculación isquémica*

El estudio experimental se realizó sobre los músculos suspensores de las ratas machos (Sprague - Dawley) después de la ligazón de la arteria ilíaca común.

30 Los músculos se colocaron en una cámara transparente, se perfundieron mediante una solución tampón de bicarbonato equilibrada mediante una mezcla gaseosa CO<sub>2</sub>/N<sub>2</sub> 5/95%. La velocidad de los glóbulos rojos y el diámetro de las pequeñas arterias de primer o segundo orden que irrigan el músculo suspensor fueron medidos, el flujo sanguíneo arteriolar fue calculado. Informaciones idénticas se obtuvieron para cuatro tipos de venas pequeñas.

35 Se realizó el mismo tipo de medición simultáneamente:

- sobre el músculo suspensor perfundido normalmente,

40 - sobre el músculo suspensor bajo ligadura, es decir el músculo suspensor isquemiado 2, 7, 14 y 21 días después de la ligadura.

Dos grupos de animales fueron estudiados:

45 - un grupo testigo sin tratamiento,

- un grupo tratado oralmente por un producto de la invención, a razón de 0,1 mg/kg - 1 por día.

50 No se observó ninguna diferencia en la velocidad de los glóbulos ni en el diámetro de los vasos en los músculos suspensores normalmente irrigados en los animales tratados con relación a los animales testigo.

Por el contrario, a nivel del músculo suspensor isquemiado, el diámetro medio de las pequeñas arterias había mejorado en los animales tratados con relación a los testigos. La velocidad de los glóbulos rojos se normalizó mediante un tratamiento de 21 días.

55 De hecho, en los animales tratados, la velocidad de los glóbulos rojos y el caudal sanguíneo medidos 7 días después de la ligadura, no presentan diferencia significativa con los valores obtenidos en el músculo suspensor no isquemiado. Estos resultados son obtenidos sin modificación de la presión arterial. Estos resultados indican que el tratamiento crónico por un compuesto de la invención mejora la microcirculación y la irrigación sanguínea de los territorios isquemiados.  
60

Ejemplo e:

*Estimulación de las respuestas inmunitarias*

5 A grupos de 6 ratones se les administraron glóbulos rojos de cordero. Estos grupos de ratones fueron seguidamente tratados por vía sub - cutánea mediante los compuestos de la invención durante seis días y un grupo testigo fue tratado mediante un placebo. Los ratones se dejaron seguidamente en reposo durante cuatro semanas y luego recibieron seguidamente una inyección de recuerdo de glóbulos rojos de cordero sin recibir nuevas administraciones de producto de la invención. La respuesta inmunitaria fue  
10 evaluada 3 días después de la inyección de recuerdo. La misma se incrementó estadísticamente en el grupo tratado por los compuestos de la invención.

Ejemplo f:

15 *Inhibición de la ovulación*

Se utilizaron ratas hembras adultas con ciclos regulares de cuatro días.

20 Se realizaron frotis vaginales diarios y se seleccionaron las ratas después de que las mismas mostraron al menos dos ciclos consecutivos de cuatro días.

Cada ciclo estaba constituido por dos días dicelo, un día procelo y un día de celo.

25 Por la tarde del día de procelo, la hormona luteinizante se liberó en la sangre por hipófisis. Esta hormona indujo la ovulación que se tradujo por la presencia de huevos a nivel del oviducto el día de celo.

Los compuestos de la invención se administraron por vía oral a medio día el día de celo. Las ratas tratadas y los testigos se sacrificaron el día de celo. Los oviductos fueron examinados. Se observó un porcentaje significativo de disminución del número de huevos en los oviductos de ratas tratadas.  
30

Ejemplo g:

*Evidencia de la actividad analgesica*

35 La actividad sobre el dolor fue investigada en el ratón (23 - 25 g) según un protocolo derivado de la técnica descrita por SIEGMUND (SIEGMUND E.A., R.A. CADMUS & GOLU, J. Pharm. Exp. Therm. 119, 1874, 1954). Los ratones, repartidos al azar en lotes de 12 animales, recibieron el tratamiento por vía oral (excipiente para los testigos) 1 hora antes de la inyección intraperitoneal de una solución hidroalcohólica de fenil - p - benzoquinona (Sigma) al 0,02%. Se contaron los estiramientos entre el 5° y 10°  
40 minuto después de la inyección.

Parece ser que algunos compuestos de la invención tienen una actividad analgésica.

Ejemplo h:

45 *Potencialización del sueño inducido por los barbituricos*

Se inyectaron 50 mg/kg<sup>-1</sup> de pentobarbital por vía intraperitoneal a ratones (22 - 25g). Se midió el tiempo de aparición y la duración del sueño. Se admitió que existía sueño cuando los animales pierden el  
50 reflejo de retorno. Los compuestos a ensayar se administraron por vía intraperitoneal 30 minutos antes de la inyección del barbitúrico. Algunos productos de la invención aumentan la duración del sueño inducido por el pentobarbital.

Ejemplo i:

55 *Ensayo de aglutinación a los receptores de la melatonina*

La aglutinación a los receptores de la melatonina de los compuestos de la invención se realizó según técnicas clásicas. Parece ser que los compuestos de la invención se unen de forma muy específica con  
60 los receptores de la melatonina con una afinidad superior a la melatonina propiamente dicha. Las más interesantes tienen un K.d de 5,5x10<sup>-3</sup> mientras que la melatonina propiamente dicha tiene un K.d de 6,3 x 10<sup>-11</sup>, lo cual significa que algunos productos de la invención tienen una afinidad selectiva para los

## ES 2 059 069 T3

receptores de la melatonina 100 veces superior a la melatonina propiamente dicha.

Ejemplo j:

### 5 *Estudio de la actividad hipoglicémica*

Ratones macho KK se colocaron en unas jaulas a la edad de ocho semanas. Las mismas se utilizaron para el ensayo cuando su peso es superior a 40 gramos a la edad de 4 - 5 meses.

10 El compuesto de la invención se colocó en suspensión en jarabe de goma. Cada compuesto ensayado se administró oralmente 18 horas antes de la extracción sanguínea.

La sangre se recogió por extracción a nivel de la vena caudal en un tubo de hematocrito, luego se centrifugó. El plasma se recogió y se realizó el dosificado de la glucemia.

15 Parece ser que algunos compuestos de la invención disminuyen la glucemia de modo significativo.

Ejemplo k:

### 20 *Composición farmacéutica: comprimidos*

Comprimidos dosificados en 50 mg de N - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - butiramida

25	N - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - butiramida	50 g
	Almidón de trigo	15 g
	Almidón de maíz	15 g
	Lactosa	15 g
	Estearato de magnesio	2 g
30	Sílice	1 g
	Hidroxipropil celulosa	2 g

35

40

45

50

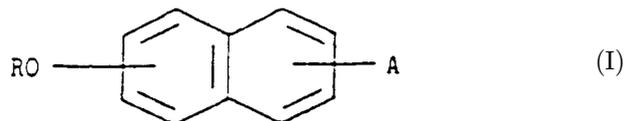
55

60

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula general (I):

5

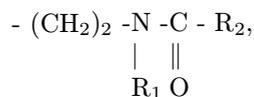


10

en la cual:

A representa un grupo

15



20

R representa un grupo alquilo inferior lineal o ramificado,

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, lineal o ramificado,

25

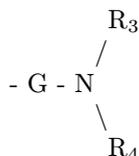
R<sub>2</sub> representa

- . un átomo de hidrógeno,
- . un grupo alquilo inferior lineal o ramificado o cicloalquilo eventualmente substituido por un átomo de halógeno,
- . un grupo arilo o heteroarilo o arilalquilo inferior o arilo substituido o heteroarilo substituido o arilalquilo substituido, entendiéndose que por grupo heteroarilo se comprende un grupo insaturado, mono o bicíclico que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre comprendiendo cada ciclo 4 o 5 eslabones, y porque por grupo arilo se comprende fenilo o naftilo,
- . un grupo imidazolilo eventualmente reducido y/o substituido por un grupo oxo,
- . un grupo de fórmula:

30

35

40



45

representando G un grupo alquilo inferior lineal o ramificado, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> idénticos o diferentes representan cada uno un grupo alquilo inferior o un átomo de hidrógeno o un grupo fenilo o fenilalquilo inferior, o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un sistema heterocíclico, aromático o no, mono o bicíclico teniendo cada ciclo cinco o seis eslabones incluyendo eventualmente otro heteroátomo y siendo eventualmente substituido por uno o varios grupos alquilo inferior u oxo, arilo o arilalquilo inferior, o arilo substituido o arilalquilo inferior substituido, entendiéndose que el término substituido que afecta a los grupos arilo y arilalquilo, o heteroarilo en la definición de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> significa que estos grupos están substituidos por uno o varios radicales seleccionados entre alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo o átomo de halógeno, o bien R<sub>1</sub> forma con R<sub>2</sub> y el grupo N - CO un sistema heterocíclico de fórmula:

50

55

60



# ES 2 059 069 T3



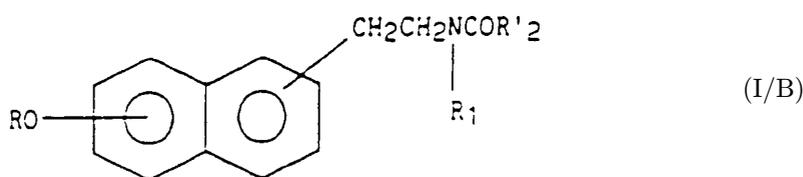
o por el anhídrido de ácido correspondiente,

5 significando  $\text{R}'_2$ :

- un grupo alquilo inferior lineal o ramificado o cicloalquilo eventualmente sustituido por un átomo de halógeno,
- 10 - un grupo arilo o heteroarilo o arilalquilo inferior eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o grupos seleccionados entre alquilo inferior, alcoxi inferior, o trifluorometilo,
- un grupo imidazolilo eventualmente reducido y/o sustituido por un grupo oxo,

para conducir a un derivado de fórmula (I/B):

15

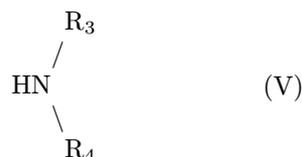


20

en la cual  $\text{R}$ ,  $\text{R}_1$  y  $\text{R}'_2$  tienen la misma definición que anteriormente, que se purifica si es necesario mediante técnicas clásicas tales como cromatografía y/o cristalización, derivado de fórmula (I/B) que en el caso en que  $\text{R}'_2$  representa un grupo alquilo inferior, lineal o ramificado, sustituido por un átomo de halógeno, puede ser sometido, si se desea a la acción de una amina de fórmula (V):

25

30



35 en la cual  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  tienen la misma definición que anteriormente,

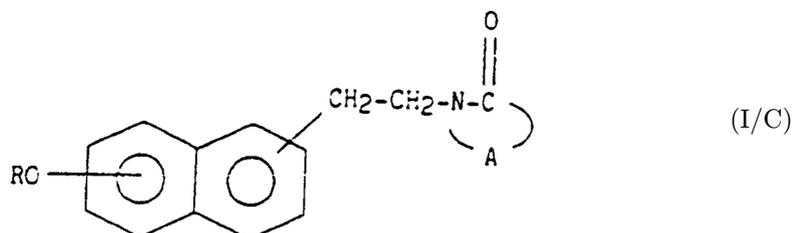
en exceso o en presencia de una amina terciaria o de una sal de metal alcalino para conducir a un derivado de fórmula (I/A) tal como se ha definido anteriormente, que si se desea se purifica mediante una técnica clásica tal como cromatografía y/o cristalización, y/o se salifica mediante un ácido farmacéuticamente aceptable,

40

derivado de fórmula (I/B) que cuando  $\text{R}'_2$  representa un sustituyente alquilo lineal o ramificado que comprende al menos dos átomos de carbono y sustituido por un átomo de halógeno, y cuando, simultáneamente  $\text{R}_1$  representa un átomo de hidrógeno, puede ser sometido si se desea, a la acción de una base fuerte y preferentemente un alcoholato de metal alcalino para conducir a un derivado de fórmula (I/C):

45

50



55

en la cual  $\text{R}$  tiene el mismo significado que anteriormente y  $\text{A}$  representa un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 2 a 8 átomos de carbono, caso particular de los derivados de fórmula (I) para los cuales  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  forman con  $\text{NCO}$  un sistema monocíclico sustituido por un grupo oxo, y eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo inferior,

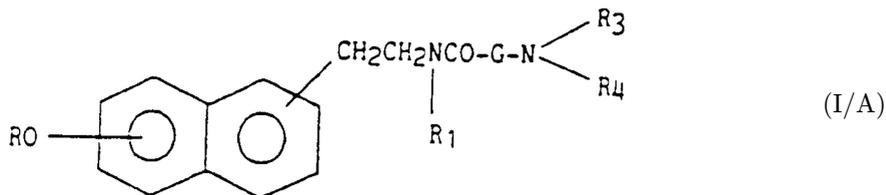
60

que se purifica, si se desea, por una técnica seleccionada entre cristalización o cromatografía.

2. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, de los compuestos de fórmula (I/A):

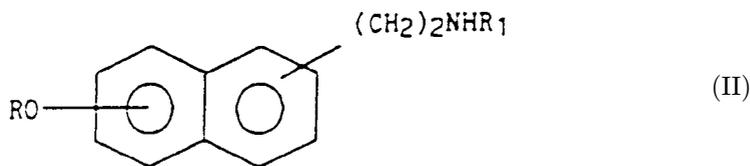
5

10



15 en la cual R, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y G tienen el mismo significado que en la fórmula (I), **caracterizado** porque se la trata en derivado de fórmula (II)

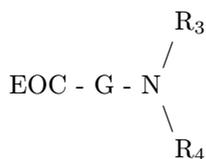
20



25

en la cual R y R<sub>1</sub> tienen el mismo significado que en la fórmula (I) mediante un derivado de fórmula (III):

30



35

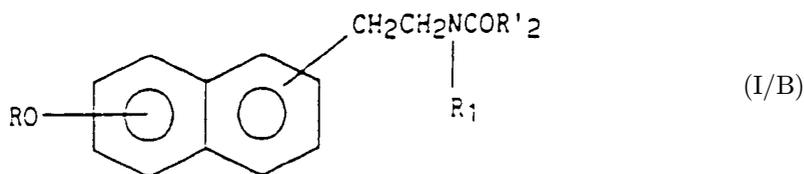
en la cual E significa un grupo saliente seleccionado entre hidroxilo, alcoxi inferior o halógeno, teniendo G, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> el mismo significado que en la fórmula (I), eventualmente en presencia de un agente alcalino, para conducir a un derivado de fórmula (I/A) que se purifica, si se desea, mediante técnicas clásicas tales como cromatografía, cristalización, de las cuales se separan llegado el caso los isómeros y porque se

40

salifica, si se desea, mediante un ácido farmacéuticamente aceptable.

3. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, de los compuestos de fórmula (I/B):

45



50

en la cual R, R<sub>1</sub> tienen la misma definición que en la fórmula (I),

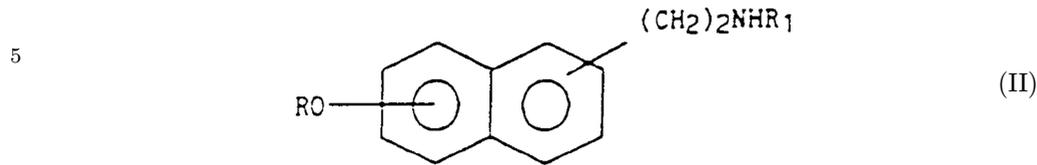
significando R<sub>2</sub>:

55

- un grupo alquilo inferior lineal o ramificado o cicloalquilo eventualmente sustituido por un átomo de halógeno,
- un grupo arilo o heteroarilo o arilalquilo inferior eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o grupos seleccionados entre alquilo inferior, alcoxi inferior, o trifluorometilo,

60

caracterizado porque se trata un derivado de fórmula (II)



10 en la cual R y R<sub>1</sub> tienen el mismo significado que en la fórmula (I),

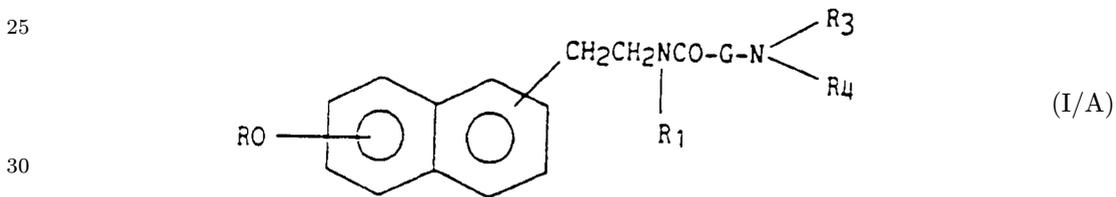
- mediante un cloruro de ácido de fórmula (IV):



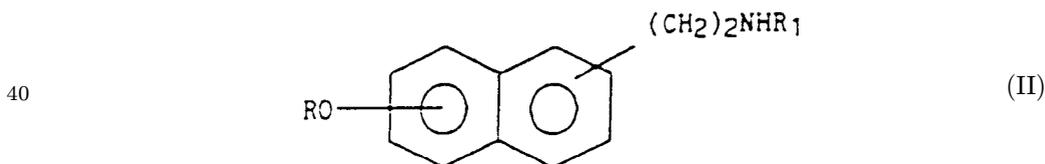
en la cual R'<sub>2</sub> tiene la misma definición que anteriormente

20 - o mediante el anhídrido de ácido correspondiente para conducir a un derivado de fórmula (I/B) que se purifica si es necesario por técnicas clásicas tales como cromatografía y/o cristalización y de la cual se separan los isómeros, llegado el caso.

4. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, de los compuestos de fórmula (I/A):



35 en la cual R, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tiene el mismo significado que en la fórmula (I), **caracterizado** porque se trata un derivado de fórmula (II):



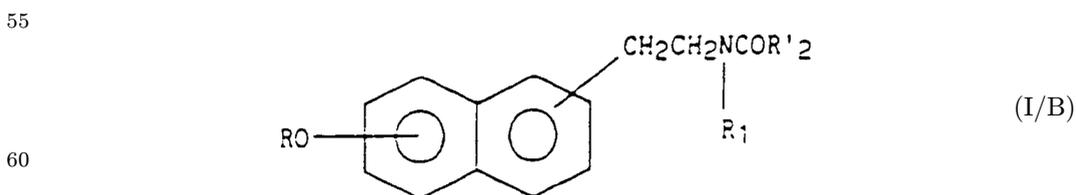
45 en la cual R y R<sub>1</sub> tienen la misma definición que en la fórmula (I),

- mediante un cloruro de ácido de fórmula (IV):



50 - o mediante anhídrido de ácido correspondiente, en la cual R'<sub>2</sub> significa un grupo alquilo inferior lineal o ramificado substituido por un átomo de halógeno,

para obtener un derivado de fórmula (I/B):





en la cual R y R<sub>2</sub> tienen la misma definición que anteriormente,

porque se purifica si es necesario por técnicas clásicas tales como cromatografía y/o cristalización,

5 porque se somete a la acción de una base fuerte y preferentemente un alcoholato de metal alcalino, para conducir a un derivado de fórmula (I/C), que se purifica si se desea por una técnica seleccionada entre cristalización o cromatografía.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, de preparación de compuestos de fórmula (I) en la cual el grupo OR se encuentra en la posición 7, así como, llegado el caso, de sus isómeros, epímeros, diastereoisómeros y de sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

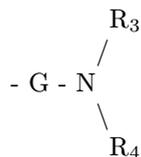
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, de preparación de compuestos de fórmula (I) en la cual R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o forma con R<sub>2</sub> y el grupo N - CO el sistema 2 - pirrolidinona, así como, llegado el caso, de sus isómeros, epímeros, diastereoisómeros y sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

8. Procedimiento según la reivindicación 1, de preparación de derivados de fórmula (I) en la cual R<sub>2</sub> representa:

. un grupo alquilo inferior lineal o ramificado o cicloalquilo eventualmente substituido por un átomo de halógeno,

. un grupo arilo o heteroarilo mono o bicíclico o arilalquilo inferior eventualmente substituido por uno o varios átomos de halógeno o grupos seleccionados entre alquilo inferior, alcoxi inferior, o trifluorometilo,

. un grupo de fórmula:



representando G un grupo alquilo inferior lineal o ramificado,

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un sistema heterocíclico, mono o bicíclico teniendo cada ciclo cinco o seis eslabones que comprenden eventualmente otro heteroátomo y eventualmente substituido por un grupo alquilo inferior u oxo, arilo o arilalquilo inferior, o arilo substituido o arilalquilo inferior substituido entendiéndose que el término substituido que afecta a los grupos arilo y arilalquilo significa que estos grupos pueden ser substituidos por uno o varios radicales seleccionados entre alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo o átomo de halógeno, así como, llegado el caso, sus isómeros, epímeros, diastereoisómeros y sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, de preparación de compuestos de fórmula (I) en la cual el grupo OR se encuentra en posición 7, R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno y R<sub>2</sub> representa un grupo alquilo inferior lineal o ramificado o cicloalquilo eventualmente substituidos por un átomo de halógeno así como, llegado el caso, sus isómeros, epímeros, diastereoisómeros.

10. Procedimiento según la reivindicación 1, de preparación de compuestos de fórmula (I) en la cual el grupo OR se encuentra en posición 7, R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno y R<sub>2</sub> representa un grupo arilo o heteroarilo mono o bicíclico eventualmente substituido por uno o varios átomos de halógeno así como, llegado el caso, sus isómeros, epímeros, diastereoisómeros.

11. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, del compuesto de fórmula (I) que es el N - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - ciclopropil - carboxamida.

12. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, del compuesto de fórmula (I) que es el N - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - (2 - oxo - 1 - pirrolidinil) - acetamida.

## ES 2 059 069 T3

13. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, del compuesto de fórmula (I) que es el N  
- [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 2 - pirrolidinona.
14. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, del compuesto de fórmula (I) que es el N  
5 - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - acetamida.
15. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, del compuesto de fórmula (I) que es el N  
- [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - isobutiramida.
- 10 16. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, del compuesto de fórmula (I) que es el N  
- [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - butiramida.
17. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, del compuesto de fórmula (I) que es el N  
- [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - propionamida.
- 15 18. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, del compuesto de fórmula (I) que es el N  
- [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 4 - clorobutiramida.
19. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, del compuesto de fórmula (I) que es el N  
20 - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 2 - morfolinoacetamida.
20. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, del compuesto de fórmula (I) que es el N  
- [2 - (2 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 2 - {4 - [(2,3,4 - trimetoxifenil) - metil] - 1 - piperazinil} - acetamida  
así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.
- 25 21. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, del compuesto de fórmula (I) que es el N  
- [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - benzamida.
22. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, del compuesto de fórmula (I) que es el N  
30 - [2 - (2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 3,5 - dicloro - benzamida.
23. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, del compuesto de fórmula (I) que es el N  
- [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 2 - indolil - carboxamida.
- 35 24. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, del compuesto de fórmula (I) que es el N  
- [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - pentanamida.
25. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1 del compuesto de fórmula (I) que es el N  
- [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - ciclobutano carboxamida.
- 40 26. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1 del compuesto de fórmula (I) que es el N  
- [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 2 - yodoacetamida.
27. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, del compuesto de fórmula (I) que es el N  
45 - [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 2 - bromoacetamida.
28. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, del compuesto de fórmula (I) que es el N  
- [2 - (7 - metoxi - 1 - naftil) - etil] - 2 - cloroacetamida.
- 50 29. Procedimiento de preparación de composiciones farmacéuticas que contienen como principio  
activo al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 11 a 28, en combinación con uno o varios  
excipientes o vehículos inertes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.

55

60

30. Procedimiento de preparación de la composición farmacéutica según la reivindicación 29, útil en el tratamiento de los trastornos del sistema melatoninérgico y particularmente del estrés, la ansiedad, las depresiones estacionales, los insomnios y fatigas debidas a los desfases horarios, esquizofrenias, ataque de pánico, melancolía, regulación del apetito, insomnio, trastornos psicóticos, epilepsia, enfermedad de Parkinson, demencia senil, de los diversos desórdenes relacionados con el envejecimiento normal o patológico, pérdidas de memoria, enfermedad de Alzheimer, así como los trastornos de la circulación cerebral, algunos cánceres, psoriasis, acné, seborrea o como inhibidor de la ovulación o en medicina veterinaria en los trastornos del pelado.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

---

**NOTA INFORMATIVA:** Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

55

60

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.

---