



308 2 1 6

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "METODO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA TETRAHI-  
DRONAFTALINA", a favor de la firma HOLDING CERESIA, S.A.  
residente en LUGANO (Suiza).

= .. =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a dos nuevos derivados de la tetrahidronaftalina, dotados de particular actividad terapéutica, y a un método para su preparación.

- Los nuevos compuestos, según este invento, se obtienen
5. por condensación de la alfa-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-2-acetonaftona con la secubutilamina y, respectivamente, con la ciclohexilamina e hidrogenación sucesiva de la alfa-secubutilamino-5,6,7,8-tetrahidro-2-acetonaftona y la alfa-ciclohexilamino-5,6,7,8-tetrahidro-2-acetonaftona así obtenidas convirtiéndolas
10. en 2-secubutilamino-1-(5,6,7,8-2-naftil)-etanol y respectiva-

308539



mente en 2-ciclohexilamino-1-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-  
-etanol)

5. Por la presencia en la molecula de dos centros de asi-  
metría, el 2-secubutilamino-1-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-  
-etanol tal como se obtiene normalmente en la síntesis está  
côstituido por una mezcla de dos pares de diastereoisómeros.  
Se ha descubierto además que los cuatro estereoisómeros se  
pueden obtener por separado en estado puro, empleando en la  
condensación uno solo de los dos antípodas de la secubutilamina  
10. y separando sucesivamente, por cristalización fraccionada en  
disolventes adecuados, los dos estereoisómeros que se han for-  
mado en la hidrogenación . Se obtienen asi, en particular a  
partir de la S-secubutilamina, el (+) y el (-)-2-S-secubutilami-  
15. no-1-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-etanol y, a partir de la  
R-secubutilamina, el (+) y el (-)-R-secubutilamino-(5,6,7,8-  
-tetrahidro-2-naftil)-etanol. Los nuevos compuestos asi obte-  
nidos pueden emplearse en la práctica farmacéutica como tales  
o en forma de sus sales con ácidos atóxicos adecuados o bien  
con ácidos dotados de por sí de propiedades terapéuticas útiles.  
20. Para la primera fase del procedimiento, o sea la conden-  
sación entre la alfa-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-2-acetonaftona y  
la amina, se actua normalmente entre 0° y 25°C; como disolven-  
tes pueden emplearse los éteres, los alcoholes, las cetonas,  
etc.; suele preferirse el éter etílico. De ordinario se emplea  
25. un exceso de amina en calidad de aceptor del ácido clorhídrico  
que se forma en la reacción.

Una vez terminada la reacción, se filtra el bromhidrato  
de la amina y se separa del filtrado el producto deseado evapo-



3 0 8 5 3 9

5. rando el disolvente y el exceso de amina que no ha reaccionado, disolviendo el residuo así obtenido en disolventes adecuados (por ejemplo, éter o acetona) y tratando con un ácido mineral (por ejemplo, el ácido clorhídrico gaseoso) para obtener el clorhidrato de alfa-amino-5,6,7,8-tetrahidro-2-acetonaftona substituido.

10. En la segunda fase del procedimiento, que es la de la hidrogenación, se actúa entre 0 y 30°C, en solución alcohólica, de preferencia en alcohol etílico, a presión entre 1 y 8 atmósferas y en presencia de un catalizador adecuado.

El catalizador preferido es el carbón paladiado; pero es posible emplear otros catalizadores, como, por ejemplo, el platino y el níquel de Raney.

15. Terminada la absorción calculada de hidrógeno, se filtra el catalizador y se evapora la solución. El residuo se purifica por cristalización en un disolvente adecuado, como por ejemplo el alcohol, el alcohol mezclado con éter, la acetona o el acetato de etilo.

20. La reacción hidrogenadora puede efectuarse también con otros medios hidrogenantes, como por ejemplo el borohidruro sódico o bien el isopropilato de aluminio en presencia de alcohol isopropílico.

25. Los nuevos productos de este invento colman una laguna en el campo de empleo de los fármacos antagonistas de las aminas adrenérgicas, por cuanto poseen actividad inhibidora específica de los receptores beta adrenérgicos.

El interés farmacológico-terapéutico de las preparaciones farmacéuticas dotadas de propiedades inhibitoras de los



308539

receptores beta adrenérgicos está documentado por numerosas investigaciones clínicas y experimentales, en las que se ha puesto de relieve la importancia de las catecolaminas en numerosos estados patológicos y, en particular, en las arritmias cardíacas y en las cardiopatías isquémicas.

5.

Los nuevos compuestos presentan gran actividad específica e inhibidora de los receptores beta, acompañada de la ausencia de efectos secundarios y de escasa toxicidad.

10.

Se ha descubierto además que, entre los nuevos compuestos, los levogiratorios separados de los estereoisómeros dextrogirotorios, como se ha dicho antes, presentan una actividad farmacológica mucho más elevada y, de consiguiente, una relación terapéutica más favorable.

15.

Los nuevos derivados tetrahidronaftalénicos que se describen son por tanto nuevos e interesantes agentes terapéuticos, indicados para el tratamiento y la profilaxis de las enfermedades coronarias y de los trastornos del ritmo.

20.

Para la práctica farmacéutica, los nuevos productos pueden formularse con excipientes adecuados para la administración por vía oral, en forma de comprimidos, cápsulas, etc.; o disolverse en disolventes adecuados, para inyección intramuscular o endovenosa; o bien todavía incorporarse a un vehículo apropiado, en forma de supositorios.

25.

Además, los nuevos productos se prestan utilmente a la asociación con sustancias dotadas de actividad sedante; por ejemplo, con el ácido feniletíl-barbitúrico y sus análogos, con el meprobamato, con la reserpina, etc.



308539

E J E M P L O 1

5. A una solución de 120 g de alfa-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-2-acetonaftona en 700 cc de éter anhidro se añaden, a 15°, 74 g de secubutilamina en 200 cc de éter anhidro. Se mantiene la mezcla a 20° durante 15 a 20 horas, se la filtra y se evaporan en vacío el disolvente y el exceso de secubutilamina.

10. El residuo se disuelve en éter anhidro y se acidifica con ácido clorhídrico gaseoso, seco. Se obtiene así, después de cristalización en alcohol/éter, el clorhidrato de alfa-secubutilamino-5,6,7,8-tetrahidro-2-acetonaftona, de punto de fusión 182-184°C.

15. Si en la condensación se emplean la S-secubutilamina o la R-secubutilamina, se obtienen respectivamente el clorhidrato de S- o de R-secubutilamino-5,6,7,8-tetrahidro-2-acetonaftona, los cuales tienen ambos un punto de fusión de 182-184°C.

E J E M P L O 2

20. Se hidrogena bajo presión de 2/5 atmósferas de hidrógeno, en presencia de 2 g de carbón paladiado al 10%, una solución alcohólica de 50 g de clorhidrato de alfa-secubutilamino-5,6,7,8-tetrahidro-2-acetonaftona.

25. Terminada la absorción de hidrógeno, se filtra y se evapora la solución. El residuo, cristalizado por dos veces en alcohol/éter, proporciona el clorhidrato de 2-secubutilamino-1-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-etanol, de punto de fusión 129-130°. El producto así obtenido está constituido por la



308539

mezcla de 4 estereoisómeros.

EJEMPLO 3

5. Hidrogenando, según la técnica que se ha descrito en el Ejemplo 2, la alfa-S-secubutilamino-(5,6,7,8-tetrahidro-2-acetonaftona), se obtiene un producto constituido por mezcla de clorhidrato de (+) y (-)-2-S-secubutilamino-1-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-etanol. Se disuelve el producto, en caliente, en acetato de etilo que contiene 5% de alcohol y se deja la solución a la temperatura ambiente hasta cristalización. Se filtran los cristales separados y se recrystalizan éstos por dos veces en acetato de etilo.

10. Se obtiene así el clorhidrato de (+)-2-S-secubutilamino-1-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-etanol, de punto de fusión 170-172°C;  $[\alpha]_D^{20} = +46,9^\circ$  (1% en alcohol), en cristales en forma de agujas.

15. Del clorhidrato puede obtenerse, por desplazamiento con amoníaco, la base, que presenta un punto de fusión de 61-62°.

20. A continuación se enfrían enérgicamente las aguas madres de la cristalización. De este modo se separa otra fracción cristalina, constituida por la mezcla de los dos estereoisómeros, la cual puede dejarse aparte para utilizarla en una elaboración sucesiva. Las nuevas aguas madres residuales se evaporan hasta sequedad y el residuo, cristalizado por dos veces en acetato de etilo, proporciona el clorhidrato de (-)-2-S-secubutilamino-1-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-etanol, que presenta un punto de fusión de 129-130°C  $[\alpha]_D^{20} = -46^\circ$  (1% en alco-



308539

hol), en cristales laminares.

Del clorhidrato, por desplazamiento con amoníaco, puede obtenerse la base, que presenta un punto de fusión de 66-67°C.

EJEMPLO 4

5. Procediendo como en el Ejemplo 3, pero partiendo del clorhidrato de alfa-R-secubutilamin-5,6,7,8-tetrahidro-2-acetonaftona en vez del clorhidrato de alfa-S-secubutilamino-5,6,7,8-tetrahidro-2-acetonaftona, se obtiene una mezcla de estereoisómeros que, separada de modo análogo por cristalización fraccionada, proporciona los dos estereoisómeros puros:
10. el clorhidrato de (-)-2-R-secubutilamino-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-etanol, de punto de fusión 170-172°C,  $[\alpha]_D^{20} = -46,7^\circ$  (1% en alcohol), en cristales en forma de agujas, y el clorhidrato de (+)-2-R-secubutilamino-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-etanol, de punto de fusión 129-130°C,  $[\alpha]_D^{20} = +47^\circ$  (1% en alcohol), en cristales laminares.
- 15.

EJEMPLO 5

- Substituyendo en el Ejemplo 1 la secubutilamina por una cantidad equivalente de ciclohexilamina y procediendo de modo análogo, se obtiene el clorhidrato de alfa-ciclohexilamino-5,6,7,8-tetrahidro-2-acetonaftona, con punto de fusión 231-232°C (en : alcohol/éter).
- 20.

3 0 8 5 3 9



EJEMPLO 6

Hidrogenando el clorhidrato de alfa-ciclohexilamino-  
-5,6,7,8-tetrahidro-2-acetonaftona según la técnica que se ha  
descrito en el Ejemplo 2, se obtiene el clorhidrato de 2-ciclo-  
9. hexilamino-1-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-etenol, de punto de  
fusión 178-179°C (en alcohol/éter).



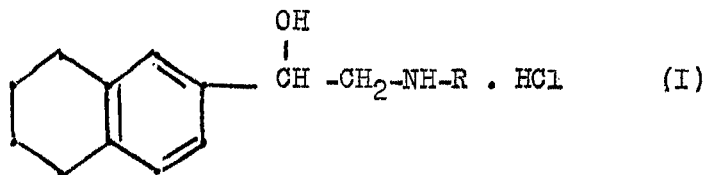
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de las solicitudes de patentes suizas N° 557 del 17 de Enero de 1964 y del 14 de Enero de 1965,

5. existiendo en ellas unidad de invención.

1. Método para la preparación de derivados de la tetrahidronaftalina, de la fórmula general

10.



donde R representa un radical butílico secundario o un radical ciclohexílico,

15. y para la obtención de los cuatro estereoisómeros teóricamente posible, correspondientes a la fórmula (I) en que R es igual a butilo secundario, método que se caracteriza por condensarse alfa-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-2-acetonafona con secubutilamina racémica y con uno u otro de sus antípodas ópticos o bien con



ciclohexilamina; reducirse la alfa-amino-5,6,7,8-tetrahidro-2-acetonaftona substituida asi obtenida y, eventualmente, separarse de las sales, por cristalización fraccionada, los antipodas ópticos del 2-secubutilamino-1-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-etanol.

5.

2. Método según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la condensación entre la alfa-bromocetona y la amina a la temperatura ambiente, en disolventes anhidros y con un exceso de amina a fin de bloquear el ácido halogenhídrico que se forma.

10.

3. Método según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse mediante hidrogenación catalítica, de preferencia sobre carbón paladiado, la reducción del grupo carbonílico a grupo alcohólico secundario.

15.

4. Método según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse preferentemente por cristalización fraccionada de los clorhidratos la separación de las mezclas de (+) y (-)-2-S-secubutilamino-1-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-etanol o respectivamente (+) y (-)-2-R-secubutilamino-1-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-etanol en los respectivos antipodas ópticos.

20.

5.- Método para la preparación de derivados de la tetrahidronaftalina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria

308539



descriptiva que consta de once hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras, acompañadas de la documentación especificada en el índice.

Barcelona, para Madrid, a 15 de Enero de 1965

5.

HOLDING CERESIA, S.A.

p.a.

*[Handwritten signature]*