

322971



P.- 31.078

C 33848, C 35106 und C 36672

322971

12 FEB 1906

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de CHEMISCHE WERKE ALBERT, entidad alemana, establecida en Postfach 9-100, Wiesbaden-Biebrich, República Federal Alemana, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS FARMACÉUTICAMENTE ACTIVOS DEL 2-AMINOINDANO"

=====

5 Los derivados del 2-aminoindano, especialmente los N-sustituídos, han sido descritos muchas veces en la bibliografía. Algunos derivados alcoxilados en el núcleo, eventualmente alcoholados en el átomo de nitrógeno, poseen una acción analgésica. Otros derivados N-sustituídos del 2-aminoindano actúan como dilatadores de los bronquios. Además es conocido que el grupo 1,1-difenilpropil-3-amino es farmacológicamente activo. Así, la N-(1'-fenilisopropil)-1,1-difenil-propil-3-amina es activa sobre la corona

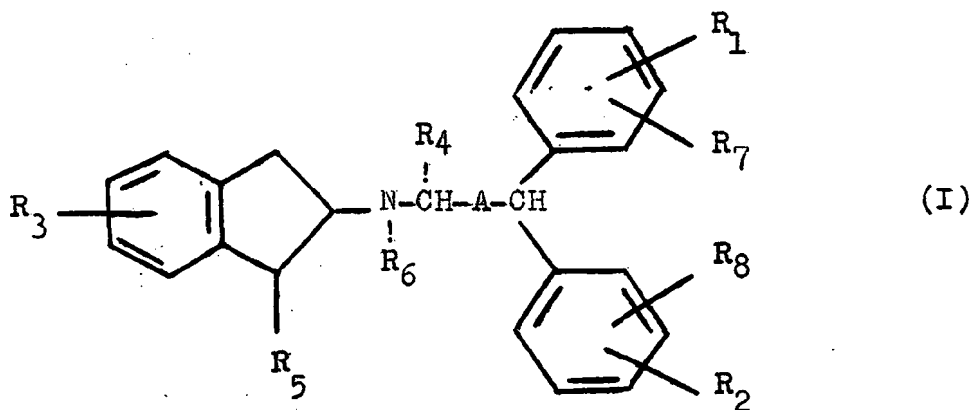
322971

12



ria.

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que de-
rivados N-diaril-alcohólicos del 2-aminoindano hasta ahora
no conocidos, con la estructura.



15 en la que R_1 a R_3 significan hidrógeno, radicales alcohilo
o alcoxi y pueden ser iguales o distintos y pueden apare-
cer en cada caso varias veces en el radical arilo también
con significación igual o distinta, R_4 y R_5 significan hi-
drógeno o un radical alcohilo y pueden ser iguales o dis-
tintos, R_6 significa hidrógeno o metilo, R_7 y R_8 signifi-
can hidrógeno o un halógeno y pueden aparecer varias veces
20 con la misma o distinta significación, y A significa de 0
a 3 grupos metileno, muestran, sobre todo en forma de sus
compuestos de adición de ácido farmacológicamente admisi-
bles, una excelente actividad sobre la coronaria con una
acción periférica sobre los vasos comparativamente más li-
25 mitada. En los radicales R_1 a R_5 los radicales alcohilo o
alcoxi no deben tener más de 3 átomos de carbono, y prefe-
riblemente no deben tener más de 2 átomos de carbono. Ade-
más, los radicales situados en un núcleo de benceno no de-
ben tener en total más de 4 átomos de carbono y en un nú-
cleo de benceno no se deben encontrar más de 2 átomos de
30

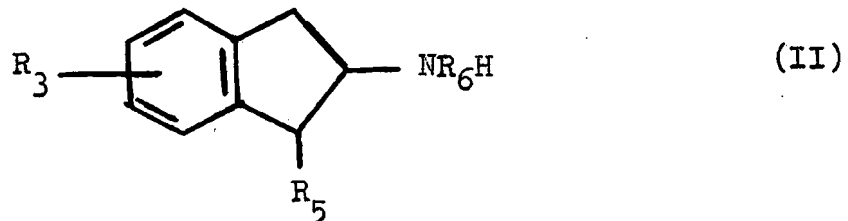


halógeno iguales o distintos.

Los compuestos de la estructura (I) se pueden preparar según el invento de las siguientes formas:

1) Se condensan 2-aminoindanos de fórmula

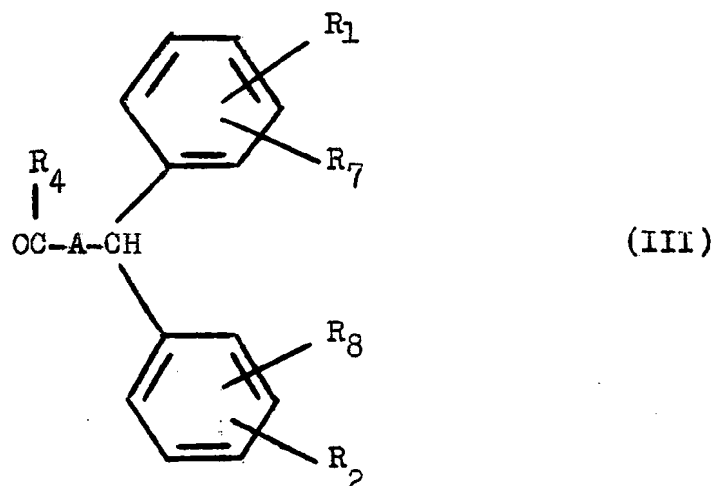
5



10

eventualmente a temperatura elevada, con compuestos oxo-diarilalcoólicos de fórmula III

15



20

teniendo en las fórmulas (II) y (III) los radicales R_1 a R_8 y A los significados indicados, y se hidrogenan los productos de reacción, eventualmente después del aislamiento de los mismos en presencia de un agente o catalizador de hidrogenación conocido como apropiado para reacciones similares, por ejemplo los seguidamente indicados (Ejemplos 1 a 3). Cuando R_7 y R_8 significan hidrógeno se consideran como agentes de hidrogenación por ejemplo borohidruros alcalinos, paladio-carbono, níquel Raney y even-

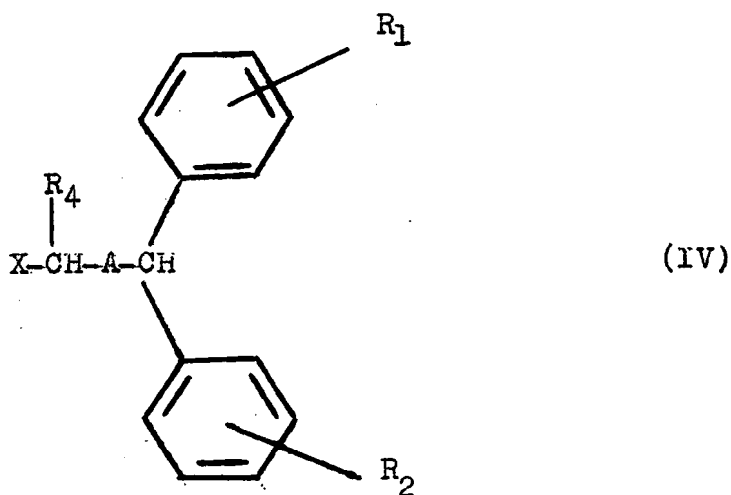
30



tualmente también cobalto-Raney. Si R_7 y/o R_8 son un halógeno, el agente de hidrogenación no debe actuar demasiado fuertemente; por ejemplo, es apropiado un borohidruro alcalino, por ejemplo de sodio o de litio.

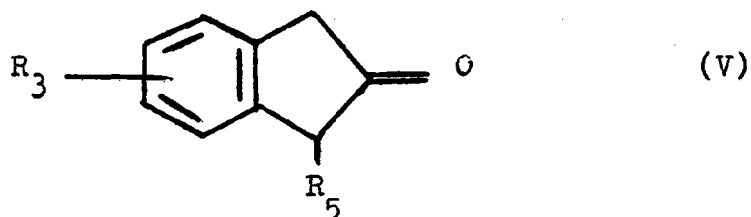
5 Los compuestos de la estructura (I) en los que R_7 y R_8 significan hidrógeno se pueden obtener también como sigue:

2) Se hacen reaccionar 2-aminoindanos de fórmula (II) a temperatura elevada, eventualmente a presión elevada, con
10 halogenuros de diarilalcoholo de fórmula



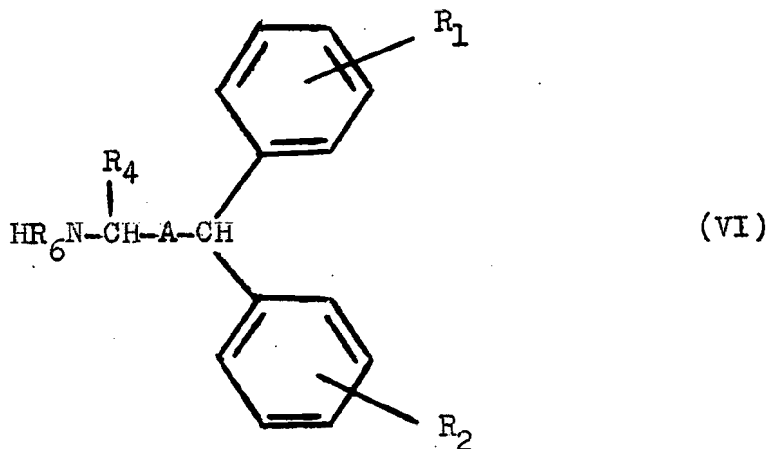
teniendo en las fórmulas (II) y (IV) los radicales R_1 a R_6 y A los significados indicados, y X es un halógeno con un peso atómico al menos de 35, por lo tanto sobre todo cloro o bromo, pero eventualmente también yodo (Ejemplos
25 4 a 6).

3) Se hacen reaccionar 2-indanonas de fórmula





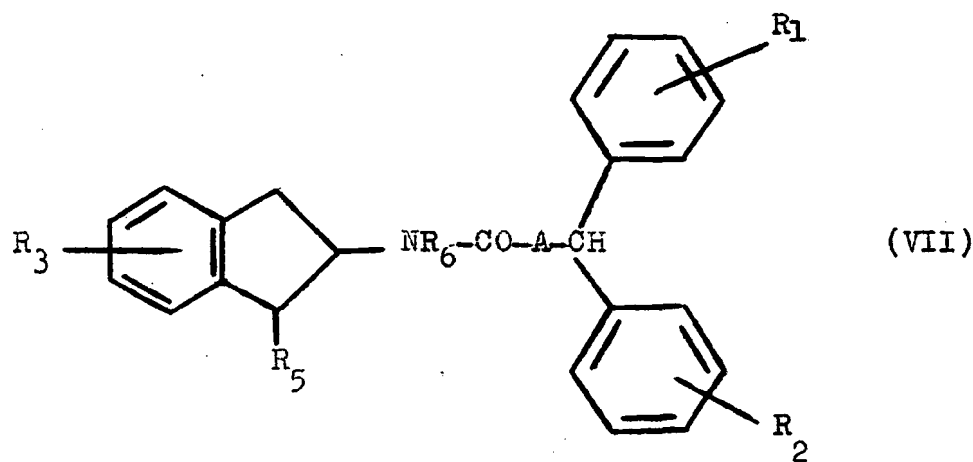
con aminas de fórmula



10

teniendo R_1 a R_6 y A los significados indicados, y se hidrogenan los productos intermedios en presencia de un catalizador o agente de hidrogenación apropiado, por ejemplo los arriba indicados. (Ejemplos 7 a 9).

15 4) Se reducen amidas de ácido N-indanil-(2)-diarilalcohol-carboxílico de fórmula.



25

en la que R_1 a R_3 , R_5 , R_6 y A tienen los significados indicados, bajo condiciones de por sí conocidas. Por ejemplo, se utiliza hidruro de litio y aluminio en un disolvente exento de agua y que no reacciona con el hidruro de litio y aluminio, por ejemplo tetrahidrofurano, o si no en un

30



catalizador de cromito de cobre. Las amidas de ácido se pueden obtener a partir de los correspondientes halogenuros de ácido por reacción con las correspondientes aminas (Ejemplos 10 y 11).

- 5) Se pueden preparar también compuestos de la estructura (I), en los que al menos uno de los radicales R_7 y R_8 es un átomo de halógeno, halogenando de manera de por sí conocida los compuestos preparados según las formas de realización 1) a 4), a saber preferiblemente por acción de un halógeno elemental, especialmente cloro o bromo (Ejemplo 12).

Las precedentes reacciones 1) a 4) se llevan a cabo en general por encima de la temperatura ambiente, por ejemplo desde 50°C hasta el punto de descomposición de uno de los participantes en la reacción o el punto de ebullición de la mezcla, preferiblemente entre 70 y 150°C. En general se trabaja a la presión normal, pero es posible también trabajar a presión elevada. Las reacciones se llevan a cabo en general en presencia de disolventes, por ejemplo de hidrocarburos de naturaleza alifática, cicloalifática o preferiblemente aromática tales como benceno, tolueno, los diversos xilenos, éteres, sobre todo de naturaleza alifática, tales como éter dietílico o dipropílico, dioxano o tetrahidrofurano, alcoholes tales como metanol, etanol, y los diversos propanoles y butanoles. El rendimiento es bueno. El rendimiento en producto bruto (un producto aproximadamente del 80 al 95%) está de diversas maneras entre el 80 y el 90% de la teoría. El rendimiento en productos puros depende naturalmente de las exigencias de pureza. Para la condensación 1), la forma de realiza-



ción 2) y la reacción 3) se pueden utilizar también hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetileno o tricloroetano. En las hidrogenaciones 1) y 3) se utilizan convenientemente hidrocarburos, éteres o alcoholes, por ejemplo los citados.

La halogenación se lleva a cabo de manera de por sí conocida a la presión normal, y eventualmente también a presión elevada y a temperatura relativamente baja, generalmente entre 0 y 25°C, preferiblemente en fase líquida y/o en presencia de portadores de halógeno tales como yodo o FeCl₃. Eventualmente, se puede trabajar en disolventes tales como ácidos carboxílicos alifáticos, por ejemplo ácido acético y ácido propiónico, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y tetracloruro de carbono. Ya que la hidrogenación en la forma de trabajo 1), cuando R₇ y/o R₈ es un halógeno, debe tener lugar bajo condiciones moderadas, para evitar la disociación del halógeno, se lleva a cabo en este caso en general a temperaturas por debajo de 50°C.

Los compuestos de adición de ácido se pueden obtener a partir de los más diversos ácidos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido glucónico, ácido adípico y ácido láctico.

Los compuestos preparados según el invento poseen una toxicidad muy limitada y son activos sobre el corazón y la circulación de la sangre. Especialmente llamativa es la muy buena y específica acción sobre la coronaria con una acción periférica relativamente limitada.

Las sustancias obtenidas según el invento pueden

322971

12



5 ser utilizadas como tales o con vehículos, diluyentes o disolventes farmacéuticamente usuales, y pueden ser administrados de manera discrecional. Ya que sobre todo los compuestos de adición de ácido son suficientemente solubles en agua o en soluciones acuosas farmacéuticamente aceptables tales como una solución diluida de sal común, pueden ser administrados bien intravenosamente. También pueden ser administrados oralmente en forma disuelta o sólida. En la preparación de tabletas se pueden utilizar conjuntamente por ejemplo los agentes auxiliares de formación de tabletas usuales tales como almidón, lactosa, manita, gelatina endurecida y talco. Las cápsulas pueden contener el material activo como tal o juntamente con un agente de dilución.

10

15

Ejemplo I

20 Se mezclan 3,8 g de 2-aminoindano con 5,06 g de difenilacetaldehído, teniendo lugar una reacción. Después de la adición de aproximadamente 10 ml. de metanol aparece pronto una cristalización. La base de Schiff resultante es recristalizada a partir de isopropanol, es disuelta nuevamente en isopropanol e hidrogenada en presencia de níquel Raney como catalizador a 52 atmósfera y a la temperatura ambiente durante 6,5 horas. La solución es separada por filtración del catalizador y se precipita con ácido clorhídrico el clorhidrato del 2-(beta,beta-difeniletilamino)-indano. Después de la recristalización por disolución en isopropanol y precipitación con éter, éste tiene un punto de fusión de 205 a 208°C con simultánea descomposición.

25

Ejemplo 2

Se hierven a reflujo durante 30 minutos 5,0 g de 2-aminoindano y 8,4 g de benzhidrilacetona en 100 ml de benceno seco. Subsiguientemente, se separan por destilación el benceno y el agua resultante y se recoge el residuo en isopropanol. Después de añadir 1 g de paladio sobre carbón (contenido en Pd aproximadamente 10%) como catalizador, se hidrogena a 85°C y 80 atmósfera de presión de hidrógeno durante 6 horas. Se separa por filtración el catalizador, se concentra el filtrado y se precipita con ácido clorhídrico el clorhidrato del 2-(gamma,gamma-difenil-alfa-metil-propilamino)indano. Después de recrystalizar a partir de isopropanol el compuesto funde a 192-194°C.

Ejemplo 3

15

En este ejemplo se utiliza como material de partida el aldehído beta-(4'-clorofenil)hidrocinámico hasta ahora no conocido. Este se prepara por condensación de cloruro de p-clorobenzhidrilo con cloromercurio-acetaldehído en benceno seco con utilización de tetracloruro de estaño exento de agua como agente de condensación. Este es un líquido casi incoloro con un punto de ebullición de 158 a 168°C a una presión de 0,2 mm de Hg.

Se mezclan 1,5 g de 2-aminoindano y 2,6 g de aldehído beta-(4'-clorofenil)hidrocinámico; después de muy poco tiempo aparece un calentamiento y con separación de agua un enturbiamiento. La mezcla es deluída o mezclada con 25 ml de n-butanol y es hervida a reflujo durante 30 minutos. Subsiguientemente se separan por destilación aproximadamente 10 ml de n-butanol y el agua resultante.

30



Después de enfriar se añaden a la mezcla 0,5 g de borohidruro de sodio para la reducción de la base de Schiff resultante y es dejada reposar durante la noche. Entonces la mezcla es diluída o mezclada con ácido clorhídrico y éter y se lleva a separar en forma de clorhidrato el 2- γ -fenil- γ -(4'-clorofenil)-propil-amino- γ -indano por adición de más cantidad de éter. El compuesto puede ser recristalizado a partir de isopropanol o también a partir de mucha agua. El producto es homogéneo en cromatografía en capa delgada. Funde a 199-200°C.

Ejemplo 4

Una solución de 2 g de 2-aminoindano y 3,68 g de cloruro de beta-fenil-beta(p-tolil)-propilo en 12 ml de etanol es calentada a 120°C durante 6 horas en una bomba tubular de reacción. Después de enfriar se separa por destilación el etanol. Después de una recristalización a partir de isopropanol se obtiene el clorhidrato de 2- γ -ma-fenil- γ (p-tolil)-propilamino- γ -indano con un punto de fusión de 217 a 219°C (a partir de isopropanol con adición de algo de carbón activo).

Se obtiene el mismo compuesto cuando se hace reaccionar los referidos materiales de partida en o-xileno a ebullición, es decir a 140-145°C, a la presión normal.

Ejemplo 5

Una solución de 2,92 g de 1-metil-2-aminoindano y 4,89 g de cloruro de beta-fenil-beta-(p-tolil)-propilo en 15 ml de etanol es calentada a 125°C durante 6 horas en



una bomba tubular de reacción. Después de enfriar se precipita con éter el clorhidrato del 1-metil-2- γ -fenil- γ -(p-tolil)-propil-amino γ -indano, se filtra con succión y se recristaliza a partir de isopropanol. Funde con coloración de oscuro a 224-227°C.

Ejemplo 6

A una solución calentada de 5 g de 2-amino-5,6-dimetoxi-indano en 70 ml de benceno seco se añaden gota a gota despacio bajo agitación 3,17 g de cloruro de beta-fenil-beta-(p-tolil)-propilo en 25 ml de benceno. Seguidamente se calienta a reflujo durante 20 horas. Precipita el clorhidrato de la amina empleado; por enfriamiento, concentración de la solución y mezcla con éter se completa la separación. A partir del filtrado precipita por adición de ácido clorhídrico etérico el clorhidrato del 5,6-dimetoxi-2- γ -fenil- γ -(p-tolil)-propilamino γ -indano. Después de recristalizar a partir de isopropanol, el compuesto funde a 226-228°C con coloración de pardo.

20

Ejemplo 7

13,2 g de indanona-(2) y 21,1 g de gamma,gamma-difenilpropilamina son disueltos en 250 ml de metanol y son hidrogenados durante 5 horas en presencia de 1 g de paladio sobre carbón (contenido en Pd aproximadamente 10%) como catalizador a 60°C y 80 atmósferas de presión de hidrógeno. El catalizador es separado por filtración y el filtrado es mezclado con ácido clorhídrico concentrado, precipitando el clorhidrato del 2-(gamma,gamma-difenilpropilamino)-indano. Se filtra con succión y se recristaliza

30



a partir de isopropanol (caso necesario con adición de carbón activo). Este funde a 243-246°C con coloración de oscuro.

5 A partir del filtrado de la carga de hidrogenación precipita después de la adición de ácido tartárico en metanol (y eventualmente éter) el tartrato ácido del 2-(gamma, gamma-difenilpropilamino)-indano con un punto de fusión de 200 a 203°C. De la misma manera con ácido málico se obtiene el malato ácido. Este tiene un punto de fusión
10 de 170 a 173°C.

Ejemplo 8

Se disuelven 2,7 g de gamma, gamma-bis-(p-metoxifenil)-propilamina y 1,32 g de indanona-(2) en 150 ml de
15 isopropanol y se hidrogena en presencia de níquel Raney como catalizador a 60°C y 80 atmósfera de presión de hidrógeno durante 5,5 horas. Después de enfriar se separa por filtración el catalizador y a partir del filtrado, eventualmente después de concentrar la solución, se precipita el
20 clorhidrato del 2-[gamma, gamma-bis-(p-anisil)-propilamino]-indano por medio de ácido clorhídrico etérico. Después de recrystalizar a partir de isopropanol el compuesto funde a 167-189°C

Ejemplo 9

25 Se hacen reaccionar como en el ejemplo 8, 5,0 g de gamma benzhidrilpropilamina y 2,94 g de indanona-(2). El clorhidrato del 2-(gamma-benzhidrilpropilamino)-indano funde después de recrystalizar a partir de isopropanol a
30 182-183°C.

322971

12

Ejemplo 10

Una solución de 3,3 g de amida de ácido N-indanil-(2)-beta-mesitilhidrocínámico en 70 ml de tetrahidrofurano seco es goteada bajo agitación continua en 1 g de hidruro de litio y aluminio en 50 ml de tetrahidrofurano. La mezcla es hervida bajo reflujo durante 8 horas. El hidruro de litio y aluminio en exceso es descompuesto después de enfriar con 10 ml de isopropanol y 5 ml de agua y el precipitado es filtrado con succión. El filtrado es mezclado con agua, separándose el 2-(gamma-fenil-gamma-mesitil-propilamino)indano. Se extrae y se precipita el clorhidrato con ácido clorhídrico y éter. Este funde después de recristalización a partir de isopropanol con coloración de oscuro a 258-260°C.

15

Ejemplo 11

Una suspensión de 5 g de amida de ácido N-indanil-(2)-beta-(p-metoxifenil)hidrocínámico en 140 ml de tetrahidrofurano es goteada bajo vigorosa agitación en 2 g de hidruro de aluminio y litio en 100 ml de tetrahidrofurano. Entonces se hierve bajo reflujo durante 20 horas. Después de enfriar se descompone el hidruro de litio y aluminio en exceso con 12,5 ml de isopropanol y 6,5 ml de agua, y se filtra con succión el precipitado. El filtrado se mezclado con agua; en este caso se separa el 2-[gamma-fenil-gamma-(4'-metoxifenil)propilamino]-indano. Este se extrae, se precipita en forma de clorhidrato con ácido clorhídrico y éter y se recristaliza a partir de isopropanol. Punto de fusión 191-193°C.

25

322971



Ejemplo 12

2 g de clorhidrato de 2-[gamma-fenil-gamma-(4'-
metoxifenil)-propilamino]-indano son disueltos en 50 ml
de ácido acético glacial. A esto se gotea despacio bajo
5 vigorosa agitación una solución de 0,9 g de bromo en 5 ml
de ácido glacial; subsiguientemente se sigue agitando
todavía durante 2 horas. Entonces se separa por destilación
en vacío el ácido glacial bajo nitrógeno como gas protec-
tor, hasta que el residuo resulta turbio. El producto re-
10 manente es rociado en 10 ml de lejía de sosa al 30% y el
producto de reacción es extraído con éter. La solución en
éter es secada con potasa y se precipita con ácido clorhí-
drico y éter el clorhidrato del 2-[gamma-fenil-gamma-(3'-
bromo-4'-metoxifenil)-propilamino]-indano. La sal es filtra-
15 da con succión y recristalizada a partir de isopropanol.
El producto es homogéneo en la cromatografía en capa del-
gada. Tiene un punto de fusión de 165 a 169°C.

La acción y toxicidad de los compuestos prepara-
dos según los ejemplos 3, 4, 7 y 12 son comparadas en la
20 siguiente tabla con un preparado conocido, empleándose
siempre cantidades iguales.

T A B L A

Sustancia.	DL ₅₀ intravenoso en el ratón.	Acción sobre el corazón según el método de Langendorff. Aumento frente a la posición de partida.
2- \int gamma-feril-gamma-(4'-clorofenil)-propilamino/ \int -indano (Ejemplo 3)	25 - 50 mg/kg	159%
2- \int gamma-feril-gamma-(p-tolil)-propil-amino/ \int -indano (Ejemplo 4).	31,9 mg/kg	110%
2-(gamma, gamma-difenil-propilamino)-indano (Ejemplo 7)	24,9 mg/kg	100%
2- \int gamma-feril-gamma-(3'-bromo-4'-metoxifenil)-propil-amino/ \int -indano (Ejemplo 12)	25 - 50 mg/kg	100%
N- \int l'-fenil-isopropil/ \int -l,l-difenil-propil-(3)-amina (conocida).	14,5 mg/kg	100%

12F



322971

322971

12



En la medición del aumento del torrente de circulación en una oreja aislada de conejo según Krawkow - Pissemski, no apareció ninguna diferencia. Para la tonificación de los vasos se añadió el líquido de alimentación de clorhidrato de 1-(m-hidroxifenil)-2-aminoetanol (0,5 ml).

A partir de los valores se desprende que los compuestos preparados según el invento tienen una acción considerablemente mejor o al menos igual y una toxicidad esencialmente más limitada que el preparado de comparación. Con ello el campo terapéutico se aumenta esencialmente.

Ejemplo 13

5,3 g de 2-[gamma-fenil-gamma-(p-tolil)-propilamino]-indano (obtenido según el ejemplo 4) son disueltos en 12ml de ácido fórmico; se añaden 6 ml de solución de formaldehído al 30% y se hierve bajo reflujo la mezcla durante 7 1/2 horas sobre un baño de agua en ebullición. Después de enfriar, la mezcla de reacción es mezclada con 8 ml de ácido clorhídrico al 20% y las partes restantes de formaldehído y ácido fórmico son separadas por destilación en vacío. El residuo es recristalizado a partir de isopropanol con adición de éter. El clorhidrato del 2-[N-metil-gamma-fenil-gamma-(p-tolil)-propilamino]-indano no es homogéneo en la cromatografía en capa delgada y funde a 171-174°C. $DL_{50} = 31,7 \text{ mg/kg}$; acción en el corazón según el método de Langendorff: 132%.

Análogamente al 2-[gamma-fenil-gamma-(p-tolil)-propilamino]-indano se pueden metilar también cualesquiera otros compuestos de fórmula (I), en los que R_6 es hidrógeno



no. Esta metilación se lleva a cabo generalmente a temperatura elevada, por ejemplo de 80 a 120°C, a presión normal. Sin embargo es posible también trabajar a presión elevada. El rendimiento es sin excepción bueno. El rendimiento bruto, en un producto aproximadamente al 80-90%, es usualmente en esta forma de realización del 80 al 90% de la teoría. También en este caso el rendimiento en producto puro depende naturalmente de las exigencias de pureza.

10

Ejemplo 14

6,8 g de indenona-(2) son disueltos en 20 ml de isopropanol bajo débil calentamiento y son mezclados con 12 g de N-metil-beta-fenil-beta-(p-tolil)-propilamina en 10 ml de isopropanol. La mezcla de reacción se conserva en una nevera durante 3 días bajo nitrógeno, precipitando con ello un aceite. Entonces la mezcla de reacción es disuelta en 400 ml de isopropanol y es hidrogenada en 1,5 g de paladio sobre carbón activo (al 10%) con 80 atmósferas de presión de hidrógeno a 80°C durante 6 horas. Subsiguientemente se separa el catalizador por filtración y se mezcla el filtrado con la cantidad necesaria de ácido clorhídrico y éter; entonces se separan por destilación aproximadamente 250 ml de isopropanol. Se mezcla el residuo con 250 ml de éter, separándose por cristalización el clorhidrato del 2- γ -N-metil-gamma-fenil-gamma-(p-tolil)-propilamino/ γ indano. El compuesto es recrystalizado a partir de isopropanol/éter (proporción volumétrica aproximadamente 1:1) con adición de carbón activo y funde entonces a 170-172°C.

30

322971



Se obtiene también el mismo compuesto según la forma de trabajo del ejemplo 4 en la condensación de 2-me tilaminoindano con cloruro de beta-fenil-gamma-(p-tolil)-propilo.

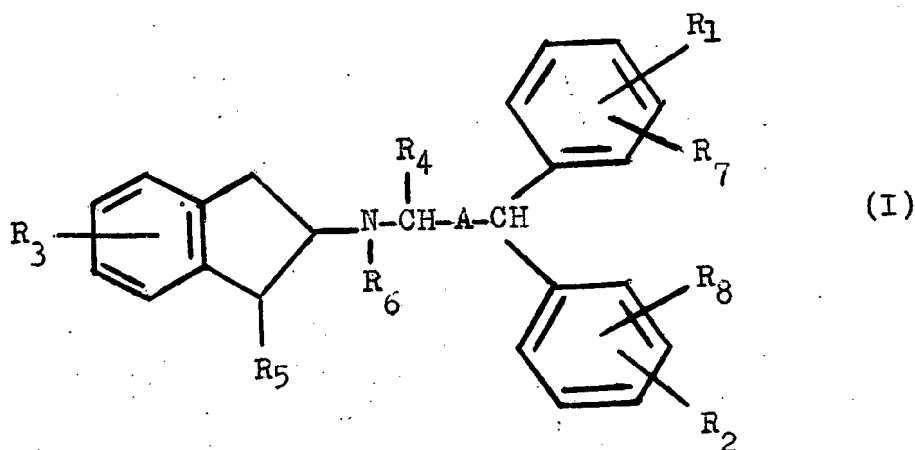
5 La DL₅₀ (intravenoso en el ratón) es de 37,7 mg/kg, el aumento de la circulación en el corazón de Langen dorff frente a la posición de partida es del 132% en relación a la sustancia conocida citada en la tabla.

10 La presente solicitud que corresponde en parte a la presentada en la República Federal Alemana, el 16 de Febrero de 1.965, bajo el número C 35106 IVb/12o y 18 de Agosto de 1.965, número C 36.672 IVb/12o, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

15 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

20 1) Un procedimiento para la preparación de derivados farmacéuticamente activos del 2-aminoindano de fórmula

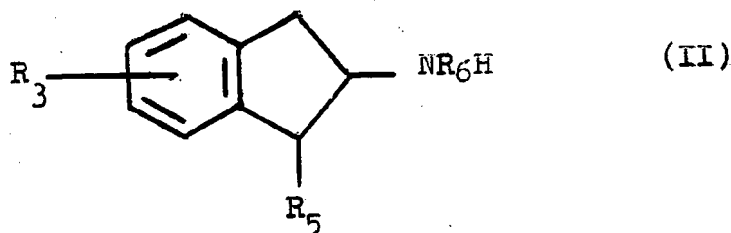


10 en la que R_1 a R_3 significan hidrógeno, radicales alcohilo o alcoxi y pueden ser iguales o distintos y en cada caso pueden aparecer varias veces en el radical arilo con

15 significación igual o distinta, R_4 y R_5 significan hidrógeno o un radical alcohilo y pueden ser iguales o distintas, R_6 significa hidrógeno o metilo, R_7 y R_8 significan hidrógeno o un halógeno, preferiblemente cloro o bromo y pueden aparecer varias veces con significación igual o

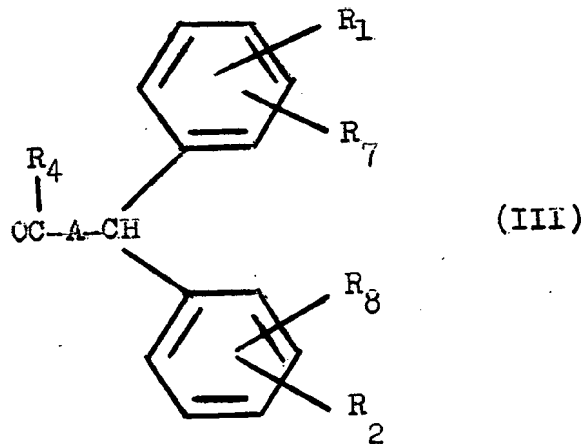
20 distinta, y A significa de 0 a 3 grupos metileno, no conteniendo en los radicales R_1 a R_5 los radicales alcohilo o alcoxi más de 3 átomos de carbono, no conteniendo preferiblemente más de 2, y no conteniendo los radicales situados en un núcleo bencénico en total más de 4 átomos de carbono y no encontrándose en un núcleo bencénico más de 2

25 átomos de halógeno iguales o distintos, caracterizado porque: 1) Se condensan 2-aminoindanos de fórmula:

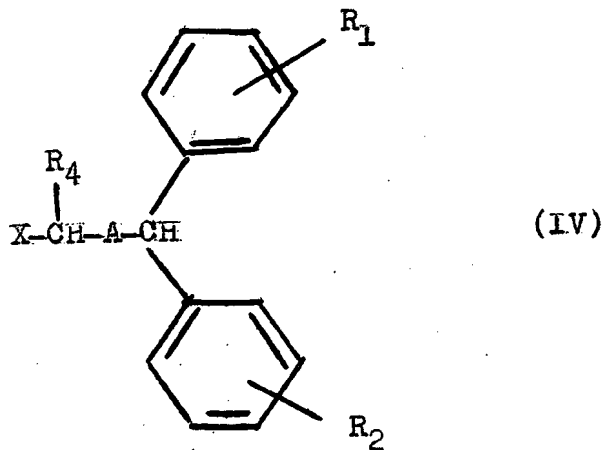




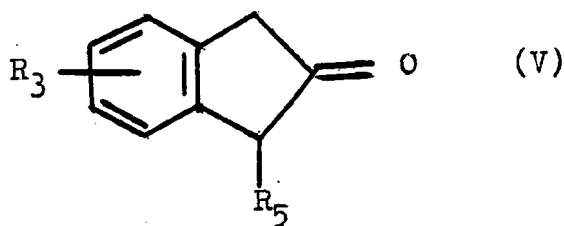
con compuestos oxodiarilalcohólicos de fórmula



5 y se hidrogena los productos de reacción; 2) Para la preparación de compuestos de la estructura (I) en los que R_7 y R_8 significan hidrógeno, se hacen reaccionar: 2 A) 2-aminoindanos de fórmula (II) a temperatura elevada con halogenuros de diarilalcoholo de fórmula:



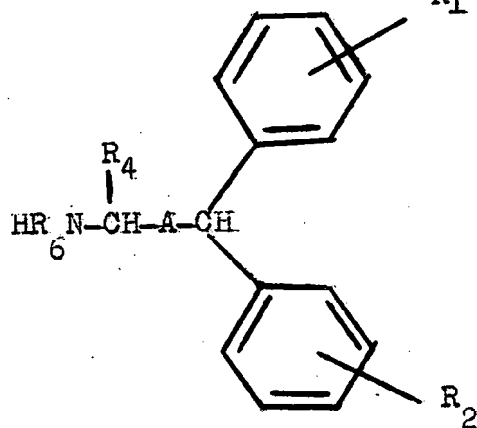
2B) 2-indanonas de fórmula



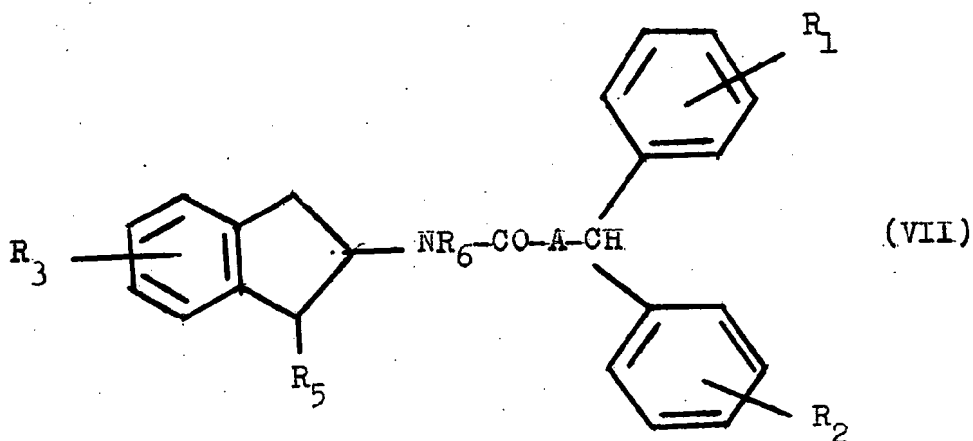
7 con aminas de fórmula:

322971

12



y se hidrogenan los productos intermedios resultantes, o
 2C) Se hidrogenan amidas de ácidos N-indanil-2-diarilalco-
 hilcarboxílicos de fórmula:



o 3) para la preparación de compuestos con la estructura
 5 (I) en los que al menos uno de los radicales R_7 y R_8 es
 un átomo de halógeno, se halogenan compuestos que se pre-
 paran según las formas de realización 1) a 2C), a saber
 en general a una temperatura entre 0 y 25°C y preferible-
 mente en fase líquida y/o en presencia de transportadores
 10 de halógeno, teniendo en las fórmulas (II) a (VII) los ra-
 dicales R_1 a R_8 y A, el significado arriba indicado y sien-
 do X un halógeno con un peso atómico de al menos 35, o 4)
 para la preparación de compuestos de fórmula (I) en los
 14 que R_6 es metilo, se metilan de manera de por sí conocida

322971



compuestos de fórmula (I) en los que R_6 es hidrógeno.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque X es cloro o bromo.

5 3.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se trabaja a la presión normal.

4.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se someten en cada caso los compuestos aislados a hidrogenación,

10 5.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque los derivados citados del 2-aminoindano de fórmula (I) son convertidos en compuestos de adición de ácido farmacológicamente aceptables por reacción con ácidos.

15 6.- Un procedimiento para la preparación de derivados farmacéuticamente activos del 2-aminoindano.

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

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

Madrid, 12 FEB. 1900

P. A.

Alberto de Eizaburu
Por Poder.