

PATENTE DE INVENCION

=====

Case 2220/II.

37/KU/MK.

=====

331672

Memoria Descriptiva

sobre:

" Procedimiento para la producción de derivados acetilénicos!"

.....=.....

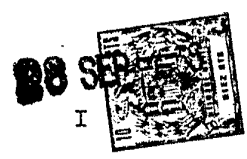
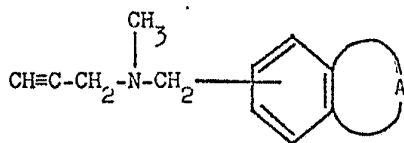
Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

.....=.....

La presente invención se relaciona con nuevos derivados acetilénicos y con un procedimiento para su producción.

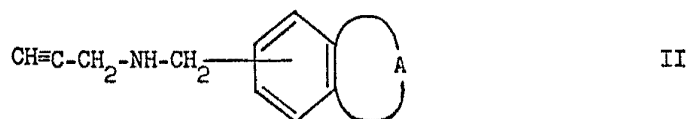
La presente invención proporciona derivados acetilénicos de fórmula I,

5.



5. en la que A significa una cadena trimetilénica o tetrametilénica o el radical $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$, y sus sales de adición de ácido.

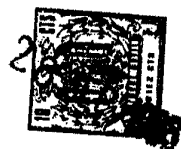
10. La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de los compuestos I y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se metila un compuesto de fórmula II,



15. en la que A tiene el significado arriba indicado, y cuando se requiere una sal de adición de ácido, se hace reaccionar la base así obtenida con un ácido orgánico o inorgánico.

20. Un método específico para efectuar el procedimiento del invento es como sigue:

25. Puede usarse como material inicial de fórmula II, por ejemplo el 5-(N-2-propinilaminometil)indano. La metilación se efectúa haciendo reaccionar el compuesto II con yoduro de metilo, bromuro de metilo o chloruro de metilo o con otro éster reactivo de metanol en presencia de un agente ligador de ácidos. La reacción se efectua en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo cloruro metilénico, a la temperature ambiente o a una
- 30.



temperatura ligeramente elevada y tiene una duración de varias horas, por ejemplo 5 horas. Como agente ligador de ácidos pueden usarse el carbonato potásico, una base orgánica terciaria, por ejemplo trimetilamina, o una segunda molécula-gramo del compuesto II que se ha de metilar.

5. Los compuestos I obtenidos de acuerdo con el procedimiento arriba indicado pueden aislarse de la mezcla de la reacción y purificarse en la forma usual, por ejemplo mediante destilación, cromatografía de adsorción y/o formación de sales.

10. Cuando se usa como material inicial de fórmula II una mezcla de las dos formas isómeras posibles de los compuestos de fórmula II, en la que A significa la cadena trimetilénica o tetrametilénica, se obtiene una mezcla de 4- y 5-(N-metil-N-2-propinil-aminometil) indano o de 1- y 2-(N-metil-N-2-propinil-aminometil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno, que puede ser revuelta, por ejemplo mediante cristalización fraccionada de los maleatos ácidos.

15. Los compuestos I no han sido descritos hasta ahora en la literatura. Son bases oleaginosas incoloras o ligeramente amarillas a la temperatura ambiente, que son difícilmente solubles en agua, pero de fácil solubilidad en la mayoría de los disolventes orgánicos. Con ácidos inorgánicos y orgánicos forman sales estables que generalmente son cristalinas; estas sales también quedan incluidas en la presente invención. Los siguientes son ejemplos de tales sales: los clorhidratos, bromhidratos, sulfatos o metanosulfonatos, los etano-

20.
25.
30.



sulfonatos, p-toluenosulfonatos, succinatos, maleatos ácidos, fumaratos, malatos, tartratos, benzoatos y hexahidrobenzoatos.

- Los compuestos del invento exhiben un efecto de reducción de la presión sanguínea sobre los animales de ensayo hipertónicos (ratas de Grollmann). Suprimen el efecto presórico inicial (efecto simpatomé-
5. métrico) producido por la guanetidina [N-(2-guanidinoe-
10. til)-octahidro-1-azocina]; es decir inhiben la libera-
ción de materiales de transferencia simpáticos (por ejemplo noradrenalina). Además tienen un fuerte efecto de inhibición sobre la monoamino-oxidasa in vivo e in vitro y antagonizan los efectos centrales, particularmente los efectos fomentadores de convulsiones y
15. efectos depresivos de la reserpina. Su toxicidad es baja en comparación con su efectividad.

- Por lo tanto, el uso de los compuestos I está indicado en el tratamiento de hipertonia y condiciones de angina pectoris y para el tratamiento medicamentoso
20. de enfermedades psíquicas, especialmente condiciones de depresión. Una dosificación media diaria adecuada del compuesto I es de 10 a 200 mg.

- Los compuestos del invento se usan preferentemente en la forma de sus sales de adición de ácido hidrosolubles y fisiológicamente toleradas, ya sea como
25. tal o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicarse, por ejemplo, en forma entérica o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con
30. adyuvante inorgánicos u orgánicos que sean inertes y



fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;

5. para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales.

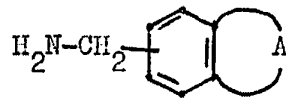
Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes, colorantes y aromatizantes.

10.

Los materiales iniciales de fórmula II pueden, por ejemplo, producirse como sigue:

Se hace reaccionar un compuesto aminometílico de fórmula III,

15.



III

en la que A tiene el significado arriba indicado, en presencia de un agente ligador de ácidos, con bromuro 2-propinílico. La mezcla resultante del compuesto de fórmula II y del derivado bis-(2-propinílico) correspondiente puede ser separada en sus componentes, por ejemplo mediante cromatografía de adsorción.

20.

Los derivados aminometílicos de fórmula III pueden producirse como sigue, dependiendo de la significación de A:

25.

1. Derivados de benzofurano (A = -CH=CH-O-): Se reduce 4-, 5-, 6- o 7-nitro-benzo[b]furano mediante hidrogenación sobre níquel Raney para dar los amino compuestos correspondientes, éstos se diazotan y se con-

30.



- vierten las sales de diazonio con cianuro cuproso según Sandmeyer en los ciano-benzo[b]furanos. La reducción con hidruro de litio-aluminio en dioxano absoluto o tetrahydrofurano proporciona los aminometilbenzo[b]furanos (III).
5. 2. Derivados de indano y tetralina (A = cadena trimetilénica o tetrametilénica): Se calienta indano o tetralina con formaldehído y ácido clorhídrico concentrado en una mezcla de ácido acético glacial y ácido fosfórico o sulfúrico concentrado, con lo cual se obtienen clorometil-indanos o clorometil-tetralinas (en forma de mezcla de los dos isómeros de posición). Se calienta esta mezcla en ácido acético o propiónico diluído con hexametiléntetramina, con lo cual se obtienen los compuestos formílicos correspondientes; la reacción de los compuestos formílicos con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de un agente ligador de ácidos, por ejemplo acetado sódico, proporciona las oximas correspondientes, que pueden ser reducidas a los derivados aminometílicos (III), por ejemplo con hidruro de litio-aluminio en éter absoluto o dioxano, mediante hidrogenación sobre níquel Raney o un catalizador de metal noble , preferentemente platino, o con sodio en un alcohol inferior.
10. 25. En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son sin corregir.
15. EJEMPLO 1: 5-(N-metil-N-2-propinil-aminometil)indano.
20. Se disuelven 20 g de 5-(N-2-propinil-aminometil)indano en 50 cc de cloruro metilénico y se añade
- 30.



por gotas una solución de 7,1 g de yoduro de metilo en 50 cc de cloruro metilénico mientras se agita y se enfría con hielo. Seguidamente se agita a la temperatura ambiente durante 5 horas, se precipita el

5. 5-(N-2-propinil-aminometil)-indano no convertido en forma de yodhidrato mediante la adición de éter y se filtra. Se evapora el filtrado y se cromatografía el residuo oleoso sobre gel de sílice con cloroformo. Se obtiene el 5-(N-metil-N-2-propinil-aminometil)indano

10. en forma de un aceite de color amarillo claro con un P.E. de 100-105°/0,01 mm de Hg. El maleato ácido de este compuesto cristaliza en metanol/acetato etílico en forma de prismas con un P.F. de 112-113°.

El material inicial puede producirse, por ejemplo, como sigue:

15.

Se hace reaccionar indan-5-aldehído con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de acetato sódico para dar indan-5-aldoxima (P.E. 110-115°/0,01 mm de Hg) y seguidamente se reduce ésta con hidruro de litio-aluminio en tetrahidrofurano hirviente para dar

20. 5-aminometil-indano. P.E. 100-105°/0,01 mm de Hg.

Se añade por gotas una solución de 6,45 g de bromuro 2-propinílico en 25 cc de cloruro metilénico a una solución de 16,2 g de 5-aminometil-indano en

25. 50 cc de cloruro metilénico, Se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas, se precipita el 5-aminometil-indano no convertido en forma de bromhidrato mediante la adición de éter, se filtra y se evapora el filtrado. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice con cloroformo y se obtiene el 5-(N-2-propinil-

30.



aminometil)indano en forma de un aceite amarillento con un P.E. de 105-110°/0,1 mm de Hg.

Los siguientes compuestos pueden producirse por el mismo procedimiento:

5. EJEMPLO 2: 4-(N-metil-N-2-propinil-aminometil)indano.

Aceite de color amarillo claro con un P.E. de 98-106°/0,01 mm de Hg (temperatura tomada en el baño de aire). P.F. del metanosulfonato 163-165° (primas en acetato etílico).

10. EJEMPLO 3: 2-(N-metil-N-2-propinil-aminometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno.

P.F. del malcato ácido 114-117°, después de cristalización en acetato etílico.

15. EJEMPLO 4: 6-(N-metil-N-2-propinil-aminometil)benzo [b]furano.

P.F. del clorhidrato 197-198° (pequeñas agujas finas en acetato etílico).

EJEMPLO 5: Preparación farmacéutica: tabletas.

Maleato ácido de 5-(N-metil-N-2-propinil-aminometil)indano (compuesto del Ejemplo 1)

20.	Maleato ácido de 5-(N-metil-N-2-propinil-aminometil)indano (compuesto del Ejemplo 1)0,0316 g [†])
	Estearato magnésico0,0010 g
	Polivinil pirrolidona0,0040 g
	Talco0,0080 g
25.	Almidón de maíz0,010 g
	Lactosa0,0929 g
	Aceite de dimetil silicona0,0005 g
	Polietylén glicol 6000	<u>.0,0020 g</u>

para una tableta de 0,150 g

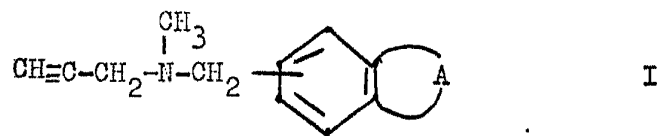
30. [†]) corresponde a 20 mg de la base libre.



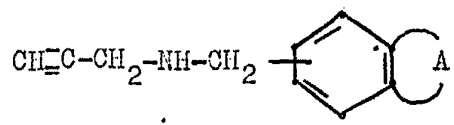
N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalles en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con los números 13.525/65 de 30 de Septiembre de 1965, 13.526/65 de 30 de Septiembre de 1965, y 6.628/66 de 6 de Mayo de 1966, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS ACETILENICOS", caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la producción de derivados acetilénicos de fórmula general I,



en la que A significa una cadena trimetilénica o tetrametilénica o el radical -CH=CH-O-, caracterizado porque se metila un compuesto de fórmula II,



en la que A tiene el significado arriba indicado.

28 SEP



2.- "Procedimiento para la producción de derivados acetilénicos" tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de diez hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 SEP 1966
SANDOZ, A.G.,

GOMEZ ACEBO Y MODEI
p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz