

Int. Cl. C07C 85/12 // A61K 31/185



336456

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

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 2-SECUBUTILAMINO-1-5,6,7,8-TETRAHIDRO-2-NAFTIL)-ETANOL Y SUS SALES", a favor de la firma suiza HOLDING CERESIA, S.A., residente en LUGANO (Suiza). INVENTORES: Prof. Giorgio Ferrari y Dott. Casare Casagrande.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación del 2-secubutilamino-1-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-etanol y de sus sales con los ácidos minerales y los ácidos orgánicos, y a la utilización terapéutica de dichos compuestos.

5.

Se ha descubierto que el compuesto objeto de este invento puede prepararse a partir de un éster del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilglicólico, que por reacción con amoníaco puede ser transformado en la amida correspondiente.

10. Esta amida, por reducción mediante un hidruro metálico, su-

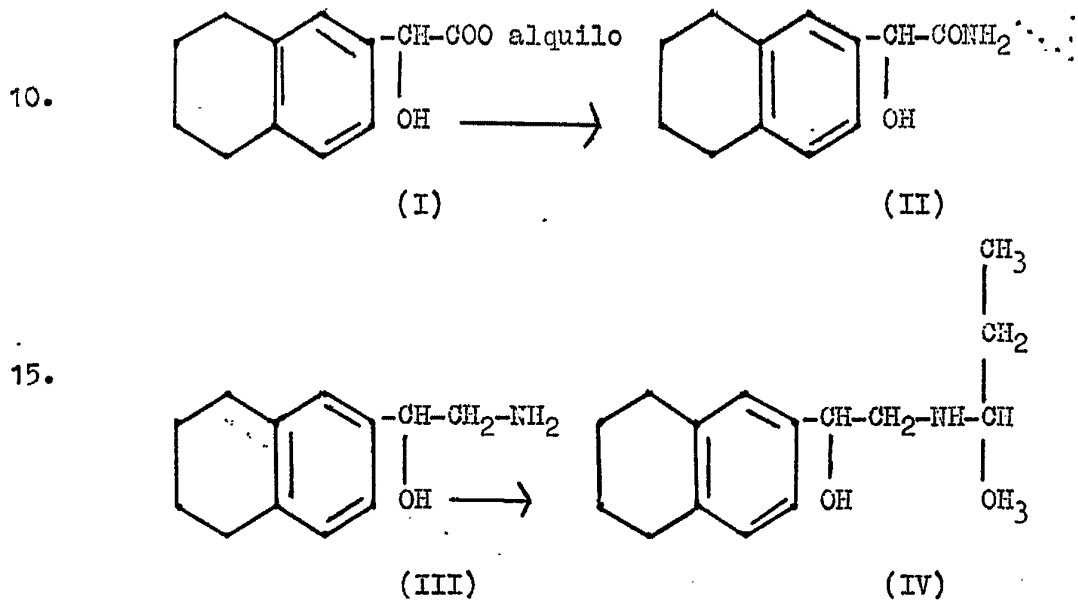


336456

ministra el 2-amino-1-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-etanol.  
A partir de esta amina, por reducción alquilante con hidró-  
geno y metiletilcetona en presencia de un catalizador, se  
obtiene el producto que constituye el objeto de este inven-  
to.

5.

Dichas reacciones pueden representarse con el esque-  
ma siguiente:



20.

Los ésteres de la fórmula (I), se pueden preparar  
a partir del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil-glicólico,  
por tratamiento mediante un alcohol apropiado, en presen-  
cia de un catalizador ácido, o también por condensación del  
25. cloruro de etoxilo, Cl-CO-COO-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, con tetralina, en pre-  
sencia de cloruro de aluminio, seguida por reducción de la  
etoxalil-tetralina así obtenida.

336456



5. La transformación del compuesto (I) en compuesto (II) del esquema puede efectuarse haciendo reaccionar dicho compuesto (I) con amoníaco puro o en solución, acuosa o alcohólica, en condiciones de temperatura que varían de 0 a 100°C.

10. La reducción del compuesto (II) a compuesto (III) se realiza utilizando de preferencia como agente reductor al hidruro de litio y aluminio, en un disolvente inerte y anhidro, como por ejemplo el tetrahidrofurano, el éter o el dioxano, a temperatura comprendida entre la ambiente y la de abullición del disolvente elegido.

15. Para la reducción alquilante, se hace reaccionar el compuesto (III) con metiletilcetona, de preferencia en exceso sobre la cantidad estequimétrica, en solución alcohólica o hidroalcohólica, bajo presión de hidrógeno de 1 a 20 atmósferas y en presencia de un catalizador, como por ejemplo, el platino, el níquel o el paladio, ya sea solos, ya sea sobre un soporte conveniente, como, de preferencia, el el carbón paladiado.

20. El compuesto (IV), una vez aislado del medio de reacción, se separa del catalizador por filtración, luego se evapora la solución y se procede a una calificación con ácido, de modo que se obtenga una sal utilizable en terapéutica.

25. Como ácido, están particularmente indicados, entre los ácidos minerales, el ácido clorhídrico y, entre los ácidos orgánicos, el ácido teofilin-7-acético.

Los ejemplos que siguen, expuestos a título no limi-



336456

tativo, ilustran el invento.

Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1.

5. A una solución refrigerada (5 a 10°C) y agitada de 175 g de tetralina pura en 950 cc de nitrobenzono, se añaden 155 g de cloruro de etoxalilo. Al cabo de seis horas de agitación a 8-10°C, se vierte la mezcla reaccional sobre una mezcla de hielo y un poco de ácido clorhídrico. A partir de la fase orgánica, después de lavado con agua hasta neutralidad y evaporación del nitrobenzono bajo presión reducida, se obtiene, por destilación, la 6-etoxaliltetralina (de punto de ebullición 152-154°C bajo 2 mm de Hg), la cual se disuelve en 5 partes de alcohol y se hidrogena bajo presión de 4 a 10. 5 atmósferas, en presencia de carbón paladiado al 10%. Una vez terminada la absorción de hidrógeno, y después de separar el catalizador por filtración, se obtiene, por evaporación del alcohol y destilación el (5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-glicolato de etilo (punto de ebullición, 158-160°C bajo 20. 2 mm de Hg).

EJEMPLO 2.

25. Se calienta a ebullición en reflujo durante 6 horas una solución de 25 g de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilglicólico en 200 cc de alcohol metílico al que se han agregado 10 cc de ácido sulfúrico concentrado. Después de diluir con agua y neutralizar por medio de bicarbonato sódico, se evapora el alcohol bajo presión reducida. Se extrae el éster

336456



5. con éter y se lava el extracto con una solución al 5% de carbonato sódico. Evaporando el disolvente y destilando, se obtiene el (5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-glicolato de metilo (punto de ebullición, 133-134°C bajo 0,6 mm de Hg; punto de fusión, 67-68°C).

EJEMPLO 3.

10. Se satura con amoníaco gaseoso una solución de 40 g de (5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-glicolato de metilo en 160 cc de metanol y 80 cc de amoníaco y se la mantiene a la temperatura ambiente durante 3 días. Después de la evaporación de una parte del metanol, el producto separado por filtración se somete a una recristalización en alcohol. Se obtiene así la amida (5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-glicólica (punto de fusión, 143-144°C).

15. EJEMPLO 4.

20. A 12 g de hidruro de litio y aluminio en 200 cc de tetrahidrofurano anhidro, se añaden 20 g de amida en 200 cc de tetrahidrofurano. Al cabo de 5 horas de ebullición en reflujo, se hidroliza con precaución el exceso de hidruro por medio de una solución saturada de tartrato sódico y potásico con un poco de sosa cáustica.

25. Se recoge con éter, se seca el éter sobre sulfato sódico anhidro y luego se evapora. Mediante destilación del residuo se obtiene el 2-amino-1-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-etanol (punto de ebullición, 152-154°C bajo 1 mm de Hg; punto de fusión 62-63°C).



336456

EJEMPLO 5.

5. En una mezcla de 150 cc de alcohol, 150 cc de metilacetona y 45 cc de agua, se hidrogenan 12,75 g de 2-amino-1-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-etanol bajo presión de 5 a 7 atmósferas, en presencia de 5 g de carbón paladiado al 10%.

10. Al cabo de 6 horas se separa el catalizador por filtración y se evapora la solución hasta sequedad. Se obtiene el 2-secubutilamino-1-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-etanol. Este producto puede ser transformado en clorhidrato recogiéndolo con éter y tratándole con ácido clorhídrico anhidro. El clorhidrato se precipita, y entonces se le somete a una recristalización en la cantidad mínima de acetato de etilo. Presenta un punto de fusión de 118 a 119°C.

EJEMPLO 6.

15. Se disuelven en alcohol absoluto 25 g de secubutilamino-1-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-etanol base (obtenido por hidrogenación tal como se ha expuesto en el ejemplo anterior) y se añaden luego 24 g de ácido teofilin-7-acético.

20. La solución obtenida se evapora hasta volumen reducido y luego se diluye con éter.

El teofilin-7-acetato de 2-secubutilamino-1-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-etanol se separa en cristales (punto de fusión 113 a 136°C).

= . =

336456



N O T A

- Descrito el objeto del presente invento, se declaran
5. nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente francesa nº 50560 del 22.2.66.
- 1.- Procedimiento para preparar 2-secubutilamino-1-  
10. -(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-etanol y sus sales obtenidas con los ácidos minerales y orgánicos, caracterizado porque se prepara a partir de un éster del ácido (5,6,7,8-tetrahidro-  
-2-naftil)-glicólico.
- 2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque este éster se transforma en amida por acción  
15. de amoníaco.
- 3.- Procedimiento, según la reivindicación precedente caracterizado porque esta amida se transforma, por reducción mediante un hidruro metálico, en la amida correspondiente.
- 4.- Procedimiento, según las reivindicaciones precedente  
20. dente caracterizado porque a partir de esta amina, por reducción con hidrógeno y metiletilecetona, se obtiene el 2-secubutilamino-1-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-etanol.
- 5.- Procedimiento, según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el compuesto objeto de este invento puede ser transformado:  
25. a) en clorhidrato, por acción de ácido clorhídrico anhidro; y

336456



b) en teofilin-7-acetato, por acción del ácido teofilin-7-acético.

6.- Procedimiento para preparar 2-secubutilamino-1-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-etanol y sus sales.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de ocho páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a

p.a. **JAIME ISERN**  
P. P.

Firmada: LUIS REY PADILLA