

336758

13



336758

PATENTE DE INVENCION

Case 2333/I.

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

" Procedimiento para la producción de derivados de la difenilpropilamina

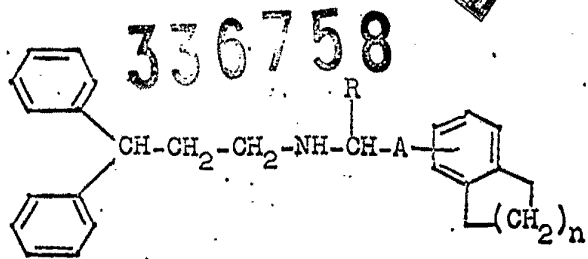
.==.==.==.==.

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

.==.==.==.==.

La presente invención se relaciona con nuevas aminas difenilpropílicas y con procedimientos para su producción.

5. La presente invención proporciona aminas difenilpropílicas de fórmula I.



en la que R significa un átomo de hidrógeno o un radical

metilo,

A significa un enlace directo o un radical

metileno, y

5 n significa el número 1 o 2,

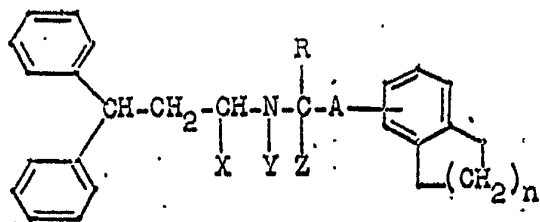
y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos.

La presente invención proporciona además, el

procedimiento siguiente para la producción de compuestos de fórmula I

y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se reduce una

10 imina de fórmula II,





336758

en la que R, A y n tienen los significados arriba indicados, y

· uno de los símbolos

X y Z significa un átomo de hidrógeno,

el otro símbolo junto con el símbolo

5 Y significa un segundo enlace carbono-nitrógeno,

y cuando se requiere una sal de adición de ácido, se hace reaccionar el compuesto resultante de fórmula general I con un ácido orgánico o inorgánico.

El procedimiento arriba indicado puede efectuarse

10 ventajosamente como sigue:

Se recoge una imina de fórmula II en metanol o etanol, y se añade en porciones borohidruro de sodio sólido. Después de haberse finalizado la reacción, se sacude entre agua y un disolvente orgánico no mezclable con agua, preferentemente cloruro metilénico, y se evapora  
15 la fase orgánica secada, con lo cual se obtiene el compuesto correspondiente de fórmula I como producto bruto. Sin embargo, la reducción también puede efectuarse mediante hidrogenación sobre un catalizador de metal, por ejemplo paladio o platino, en un disolvente orgánico, por ejemplo un alcohól inferior o acetato etílico.





FEB. 1967  
2333/I

336758

un disolvente inerte, por ejemplo benceno o tolueno, en cuyo caso la temperatura de reacción usada debe permitir la separación del agua resultante durante la reacción de la mezcla de la reacción mediante destilación azeotrópica.

5 Preferentemente no se aísla la imina resultante de fórmula II, sino se reduce directamente como producto bruto, para dar el compuesto deseado de fórmula I, opcionalmente después de evaporar el disolvente.

10 Debe tenerse presente que de acuerdo con otro método del procedimiento arriba indicado, los compuestos de fórmula I también pueden obtenerse tratando una mezcla del componente carbonílico (es decir compuestos de fórmula IV o aldehído 3,3-difenil-propiónico) y del componente amínico (es decir compuestos de fórmula III o amina 3,3-difenil-propílica) con gas de hidrógeno, en un disolvente adecuado, 15 por ejemplo un alcohol inferior o acetato etílico, en presencia de un catalizador de metal, por ejemplo paladio o platino, en cuyo caso la imina de fórmula II obtenida como producto intermedio se hidrogena in situ para dar el producto final de fórmula I. Esta hidrogenación se efectúa preferentemente a la temperatura ambiente y a una presión 20 ligeramente elevada.

Las aminas difenil-propílicas del invento no han sido descritas hasta ahora en la literatura. Son bases amorfas o cristalinas que son insolubles en agua, pero generalmente de fácil solubilidad en



336758

disolventes orgánicos. Con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico, y ácidos orgánicos, por ejemplo ácido fumárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido pivalico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido ciclohexilsulfámico, ácido metil-, 5 etil- o p-toluenosulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, forman sales estables que generalmente son cristalinas.

Los compuestos del invento exhiben valiosas propiedades farmacodinámicas mientras que su toxicidad es baja. Así, producen una 10 vasodilatación y una mejoría de la circulación sanguínea periférica, particularmente, sin embargo, una dilatación coronaria pronunciada de larga duración, que ocurre rápidamente. Los compuestos tienen además un efecto de reducción de la presión sanguínea y exhiben propiedades antibacterias, que son especialmente pronunciadas en el caso de los com- 15 puestos de fórmula I, en la que n significa el número 2.

El uso de los compuestos del invento está indicado en el tratamiento de hipertonia y enfermedades circulatorias, especialmente Angina pectoris y otras enfermedades estenocárdicas, y en el trata- 20 miento de insuficiencias coronarias orgánicas o funcionales y desórdenes de la circulación periférica e infecciones bacterianas.

Una dosificación diaria de promedio adecuada de los compuestos del invento es de 10 a 200 mg, aplicada preferentemente 1 a 3 veces por día.

Los compuestos del invento o sus sales de adición de ácido 25 hidrosolubles, fisiológicamente toleradas, pueden usarse por sí mismos

- 7 -  
336758



2333/I

3367

como productos farmacéuticos 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 adyuvantes 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;  
para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales.

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

Los compuestos de las fórmulas III y IV usados como materiales iniciales, en cuanto son desconocidos, pueden producirse como sigue:

El indano o el tetrahidronaftaleno se convierte mediante reacción con formaldehído y ácido clorhídrico concentrado en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo ácido fosfórico, cloruro de aluminio o cloruro de cinc, en mezclas de 4- y 5-clorometil-indano o 1- y 2-clorometil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno. La reacción de los compuestos clorometílicos con tetramina hexametilénica en ácido alcohólico-acuoso proporciona los compuestos formílicos correspondientes (fórmula IV; R = H, A = enlace directo). Los compuestos acetílicos (fórmula IV; R = CH<sub>3</sub>, A = enlace directo) se obtienen convirtiendo los compuestos formílicos arriba indicados con

336758



2333/I

clorhidrato de hidroxilamina en presencia de acetato sódico, en sus oximas, separando agua de estas oximas con anhídrido acético u oxicloruro de fósforo, haciendo reaccionar los compuestos ciano resultantes en éter absoluto con yoduro metil-magnésico e hidrolizando  
5 seguidamente el complejo; el 4- y 5-acetil-indano ya son conocidos.

Los acetaldehídos de indano y de tetralina se producen haciendo reaccionar los derivados clorometílicos arriba citados en un disolvente polar, por ejemplo alcohol o alcohol/agua, con cianuro de potasio, hidrolizando el derivado cianometílico con un ácido acuoso o  
10 con un álcali acuoso, convirtiendo los ácidos acéticos de indano o tetralina, por ejemplo con cloruro tionílico, en sus cloruros e hidrogenando éstos cloruros sobre un catalizador de paladio contaminado con quinolina y azufre o con tio-urea (reducción de Rosenmund). Los compuestos de fórmula IV, en la que R significa metilo  
15 y A significa metileno, se obtienen mediante reacción de los derivados cianometílicos correspondientes, arriba indicados, con yoduro metil-magnésico en éter absoluto y subsiguiente hidrólisis del complejo.

La reacción de los formil- y acetil-indanos y las formil- y  
20 acetil-tetralinas arriba indicadas con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de acetato sódico y la subsiguiente reducción de las oximas resultantes, por ejemplo con hidruro de litio-aluminio en tetrahidrofurano absoluto, proporciona las aminas de fórmula III, en la que A significa un enlace directo. Los compuestos correspondientes,



336758

en los que A significa metileno, se obtienen mediante condensación de los compuestos formílicos con nitrometano o nitroetano en presencia de un agente para separar agua, por ejemplo acetato amónico, y subsiguiente reducción de los compuestos nitrovinílicos resultantes con hidruro de litio-aluminio en tetrahidrofurano hirviente.

La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el asunto.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son sin corregir.



336758

EJEMPLO 1: 5-[N-(3,3-difenilpropil)-2-aminopropil]indano.

Se calienta hasta ebullición mientras se agita durante 4 horas una solución de 3.5 g de 3,3-difenil-propionaldehído y 3.5 g de 5-(2-aminopropil)indano en 30 cc de benceno absoluto y seguidamente se 5 evapora hasta sequedad. Se sigue trabajando el 5-[N-(3,3-difenil-propilideno)-2-aminopropil]indano obtenido como residuo en forma de producto bruto sin caracterización.

Se disuelven 7.1 g de la imina arriba obtenida en 80 cc de etanol y se añaden en porciones 6.5 g de borohidruro de sodio sólido 10 mientras se agita, con lo cual se mantiene la temperatura por debajo de 50° mediante enfriamiento. Después de una hora, se evapora el etanol y se convierte el 5-[N-(3,3-difenilpropil)-2-aminopropil]indano aceitoso bruto en su clorhídrido; agujas con un P.F. de 213-214° de metanol/acetato etílico.

15 El 5-(2-aminopropil)indano usado como material inicial se obtiene mediante condensación de 5-formil-indano con nitroetano en presencia de acetato de amonio y subsiguiente reducción del 5-(2-metil-2-nitrovinil)indano aceitoso resultante (P.E. 130-131°/ 0.01 mm de Hg) con hidruro de litio-aluminio en tetrahidrofurano 20 hirviente. P.E. 60-65°/0.01 mm de Hg.



336758

EJEMPLO 2: 5-[N-(3,3-difenilpropil)-2-aminoetil]indano.

Se calienta hasta ebullición mientras se agita durante 3 horas una solución de 8.1 g de indan-5-acetaldehído y 12.8 g de 3,3-difenil-propilamina en 100 cc de benceno absoluto y seguidamente se evapora hasta sequedad. Se sigue elaborando el 5-[N-(3,3-difenilpropil)-2-iminoetil]indano obtenido como residuo en forma de producto bruto sin caracterización.

Se disuelven 21.6 g del compuesto arriba obtenido en 100 cc de etanol absoluto y se añaden en porciones 10 g de borohidruro de sodio sólido mientras se agita, con lo cual se mantiene la temperatura por debajo de 50° mediante enfriamiento. Después de una hora se evapora el etanol y se convierte el 5-[N-(3,3-difenilpropil)-2-aminoetil]indano bruto obtenido como residuo en su clorhidrato, el que cristaliza de acetato etílico/éter en la forma de agujas con un P.F. de 183-185°.

El indan-5-acetaldehído usado como material inicial se produce como sigue:

Se calienta ácido indan-5-acético con cloruro tionílico en benceno, con lo cual se obtiene el cloruro del ácido indan-5-acético, el que se reduce sin caracterización para dar indan-5-acetaldehído, en tolueno y en presencia de un catalizador de paladio (10 % de sulfato de bario) contaminado con azufre y quinolina, mientras se pasa una corriente de gas de hidrógeno. Aceite incoloro con un P.E. de 100-104°/0.04 mm de Hg.

- 12 -  
336758



FEB. 13 1953/I

El compuesto siguiente también puede producirse mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 y 2:

EJEMPLO 3: 2-[N-(3,3-difenilpropil)-2-aminopropil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno.

5 El bismaleato tiene un P.F. de 145-148° después de cristalizar de acetato etílico.

EJEMPLO 4: Preparación galénica: Tabletetas.

		para cada tableta
10	Clorhidrato de 5-[N-(3,3-difenilpropil)-2-aminopropil]indano (compuesto del Ejemplo 2) . . . . .	0.0550 g <sup>x</sup>
	Acido estearico . . . . .	0.0020 g
	Pirrolidona polivinilica . . . . .	0.0050 g
	Talco . . . . .	0.0050 g
	Almidón de maíz . . . . .	0.010 g
15	Lactosa . . . . .	<u>0.0830 g</u>
		para una tableta de 0.160 g

<sup>x</sup> Corresponde a 0.050 g de la base libre.

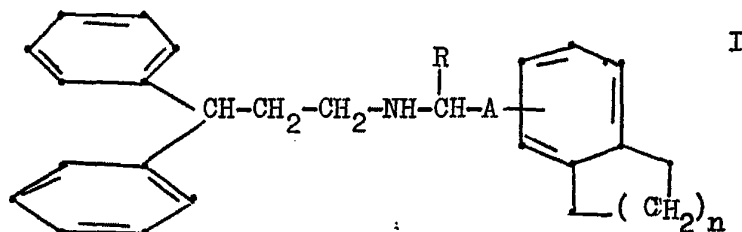
336758



NOTA

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, asi como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patentes presentada en suiza con los números 2.099/66 de 14 de Febrero de 1966, y 4.628/66 de 30 de marzo de 1966, acogándose 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 veinte años en España sobre: "PROCEDIMIENTOS PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE LA DIFENILPROPILAMINA", caracterizándose por lo siguiente:
- 1.- Procedimiento para la producción de derivados de la difenilpropilamina de fórmula general I,

25.



13 FEB

336758

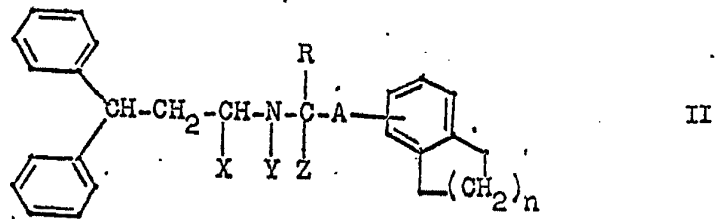


en la que R significa un átomo de hidrógeno o un radical metilo,

A significa un enlace directo o un radical metileno, y

n significa el número 1 o 2,

caracterizado porque se reduce una imina de fórmula II,



5 en la que R, A y n tienen los significados arriba indicados, y uno de los símbolos

X y Z significa un átomo de hidrógeno,

el otro símbolo junto con el símbolo

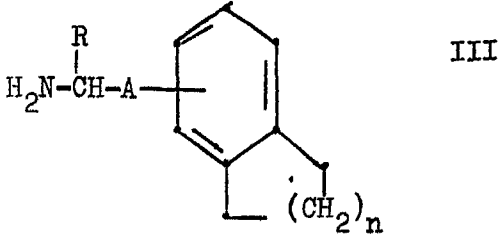
Y significa un segundo enlace carbono-nitrógeno.

10 2. Procedimiento según la reivindicación 1., caracterizado porque se efectúa la reducción con borohidruro de sodio sólido en metanol o etanol.

15 3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1. y 2., caracterizado porque se producen los compuestos de fórmula general II

(a) condensando aldehído 3,3-difenil-propiónico con una amina de fórmula III,

- 15 336758

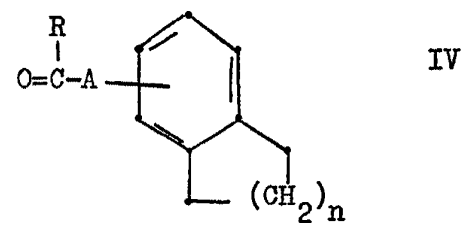


5.

en la que R, A y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

o (b) condensando amina 3,3-difenil-propílica con un compuesto carbonílico de formula IV,

10.



15.

en la que R, A y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

20.

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque efectúa la reacción en un disolvente inerte a una temperatura entre 50° y 150°C.

25.

5.- "Procedimiento para la producción de derivados de la difenilpropilamina" tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de quince hojas, escritas a máquina por una sola cara.

*[Handwritten signature]*

Madrid, 13 FEB. 1961

Sandoz, A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI

p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz