

336759



PATENTE DE INVENCION

=====
Case 2333/II

37/KU/MK.

Memoria Descriptiva

sobre:

" Procedimiento para la producción de derivados de la difenilpropilamina".

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

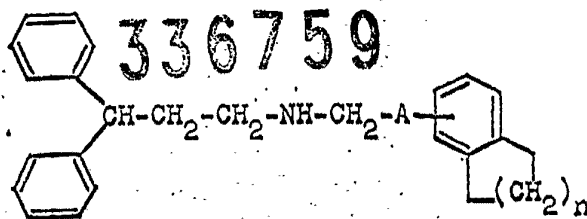
Solicitante: SANDOZ, A.G. entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

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

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

La presente invención proporciona aminas difenilpropílicas de fórmula I.

5.



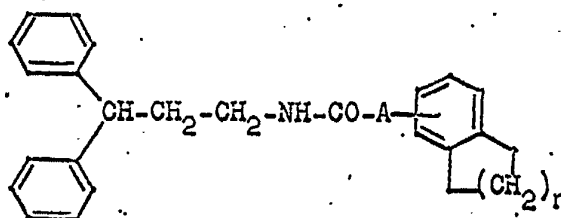
en la que A significa un enlace directo o un radical metileno, y

n significa el número 1 o 2,

y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos.

5

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 amida de fórmula II,



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

336759

- 3 -



2333/II

con hidruro de litio-aluminio en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, y cuando se requiere una sal de adición de ácido, se hace reaccionar el compuesto resultante de fórmula I con un ácido orgánico o inorgánico.

5 El procedimiento arriba indicado puede efectuarse ventajosamente como sigue:

Se reduce una amida de fórmula II con hidruro de litio-aluminio en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo tetrahidrofurano, morfolina etílica o
10 preferentemente dioxano, a una temperatura elevada, por ejemplo a la temperatura de ebullición del disolvente. La reacción tiene una duración de 3 a 24 horas. Para seguir elaborando se añade metanol y luego una solución saturada de sulfato sódico a la mezcla de la reacción enfriada, se separa la precipitación resultante por filtración, se lava el residuo
15 del filtro, por ejemplo con el disolvente arriba usado, y se evapora el filtrado hasta sequedad, con lo cual se obtiene el compuesto de fórmula I como producto bruto.

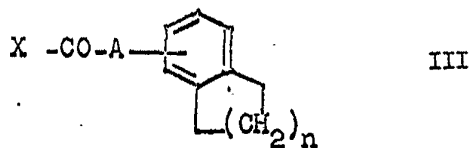
Los productos brutos obtenidos mediante el procedimiento
20 arriba indicado pueden luego purificarse en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante destilación, cristalización, cromatografía y/o conversión en sales cristalinas con ácidos inorgánicos u orgánicos.



336759

Los compuestos de fórmula II usados como materiales iniciales también son nuevos y junto con el procedimiento para su producción también forman parte de la presente invención. Pueden producirse como sigue:

5 Se acila amina 3,3-difenil-propílica con un derivado de ácido carboxílico de fórmula III,



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

X significa un átomo de cloro o bromo, el radical azida o un radical alcoxi inferior.

10 Cuando X en la fórmula III significa un átomo de cloro o bromo o el radical azida, se efectúa la acilación en presencia de un agente ligador de ácidos. Esta reacción se efectúa ventajosamente como sigue:

Se hace reaccionar amina 3,3-difenil-propílica con 1 a 2 equivalentes de un cloruro, bromuro o azida de ácido de fórmula III, por ejemplo cloruro de ácido indano-5-acético, en presencia de 1 a 2

15

336759 - 5 -



2333/II

13 FEB. 1967

equivalentes de un agente ligador de ácidos en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo éter, benceno, tolueno y anisol, a una temperatura entre 40° y 100°C durante 1 a 20 horas. Puede, por ejemplo, usarse como agente ligador de ácidos
5 una base inorgánica, por ejemplo carbonato potásico, una base orgánica terciaria, por ejemplo amina trietífica o amina dietífica, o un exceso (1 a 2 equivalentes) de la amina 3,3-difenil-propílica usada.

De acuerdo con otro método de este procedimiento se calienta amina 3,3-difenil-propílica hasta 100-150°C con 1.0 a 1.2 equivalentes
10 de un éster alquílico inferior de fórmula III durante 1 a 2 horas, en cuyo caso generalmente resulta un material fundido homogéneo; de lo contrario se efectúa la reacción en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo dioxano.

Para seguir elaborando se sacude la mezcla de la reacción,
15 por ejemplo entre una solución acuosa de ácido tartárico o clorhídrico, y un disolvente orgánico no mezclable con agua, por ejemplo benceno o acetato etílico, y se extrae opcionalmente la capa orgánica con hidróxido sódico diluído; seguidamente se seca la fase orgánica, por ejemplo sobre sulfato magnésico, y se concentra mediante evaporación.

20 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

336759

- 6 -



FEB. 25 1951

2333/II

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
5 cítrico, ácido benzoico, ácido ciclohexilsulfámico, ácido metil-,
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 anti-
bacterias, 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 hipertensión y enfermedades circulatorias, especialmente
Angina pectoris y otras enfermedades estenocardiacas, y en el trata-
miento de insuficiencias coronarias orgánicas o funcionales y
20 desórdenes de la circulación periférica e infecciones bacterianas.

Una dosificación diaria de promedio adecuada de los com-
puestos 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

336759

- 7 -



2333/II

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 fórmula III usados como materiales iniciales, en cuanto son desconocidos, pueden producirse como sigue: Indano o tetrahidro-naftaleno se convierte en mezclas de 4- y 5-clorometil-indano o 1- y 2-clorometil-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno mediante reacción con formaldehído y ácido clorhídrico concentrado en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo ácido fosfórico, cloruro de aluminio o cloruro de zinc. La reacción de los 20 compuestos clorometílicos con tetramina hexametilénica en ácido alcohólico-acuoso y la oxidación de los compuestos formílicos resultantes, por ejemplo con permanganato de potasio o peróxido de hidrógeno, en un medio alcalino, proporcionan los ácidos indano- y tetralina-carboxílicos. Sin embargo, el ácido 5-indano-carboxílico se

336759

- 8 -



2333/II

produce preferentemente haciendo reaccionar indano con cloruro acetílico o cloruro cloro-acetílico en presencia de cloruro de aluminio anhidro y oxidando con hipoclorito de sodio el derivado de indano resultante acilado en la posición 5.

5 Los ácidos indano- y tetralina-acéticos pueden obtenerse haciendo reaccionar los compuestos cloro-metílicos arriba indicados con cianuro de potasio en un disolvente polar, por ejemplo alcohol o alcohol/agua y sometiendo a continuación los derivados cianometílicos resultantes a una hidrólisis con un ácido acuoso o un álcali acuoso.

10 Se convierten los ácidos carboxílicos resultantes en forma de por sí conocida, por ejemplo con cloruro tionílico o tribromuro de fósforo, en los cloruros o bromuros (X = cloro o bromo); la esterificación, por ejemplo con diazometano, proporciona los ésteres alquílicos inferiores (X = alcoxi inferior).

15 La azida de ácido correspondiente (X = N₃) se obtiene haciendo reaccionar los ésteres metílicos con hidracina y tratando las hidracidas resultantes con ácido nitroso.

20 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.

336759 - 9 -



2333/II

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

Se añade por gotas mientras se agita una solución de 14.3 g de N-(3,3-difenilpropil)amida del ácido indan-5-acético en 70 cc de dioxano a una suspensión hirviente de 3.7 g de hidruro de litio-aluminio en 45 cc de dioxano en una atmósfera de nitrógeno, y se agita la mezcla al punto de ebullición durante 24 horas. Seguidamente se descompone el exceso de hidruro de litio-aluminio mediante la adición por gotas de 25 cc de metanol, y se descompone el complejo mediante la adición por gotas de 25 cc de una solución saturada acuosa de sulfato sódico, se filtra, se lava el residuo del filtro con dioxano y se evapora el filtrado hasta sequedad, con lo cual se obtiene el compuesto indicado en el título como aceite bruto; el clorhidrato tiene un P.F. de 181-183° (prismas de acetato etílico).

La N-(3,3-difenilpropil)amida del ácido indan-5-acético usada como material inicial puede, por ejemplo, producirse como sigue:

Se convierte ácido indan-5-acético (P.F. 113-115°, prismas de ácido acético glacial) en su cloruro de ácido con cloruro tionílico, se añade un exceso de 3,3-difenilpropilamina al cloruro de ácido en tolueno sin purificación y se cristaliza la amida resultante de acetato etílico; P.F. 128-132°.

336759 - 10 -



2333/II

EJEMPLO 2: Preparación galénica: Tabletas.

		para cada tableta
	Clorhidrato de 5-[N-(3,3-difenilpropil)- 2-aminoetil]indano	0.0550 g ^x
5	Acido esteárico	0.0020 g
	Pirrolidona polivinílica	0.0050 g
	Talco	0.0050 g
	Almidón de maíz	0.010 g
	Lactosa	<u>0.0830 g</u>
10		para una tableta de 0.160 g

^x Corresponde a 0.050 g de la base libre.

336759

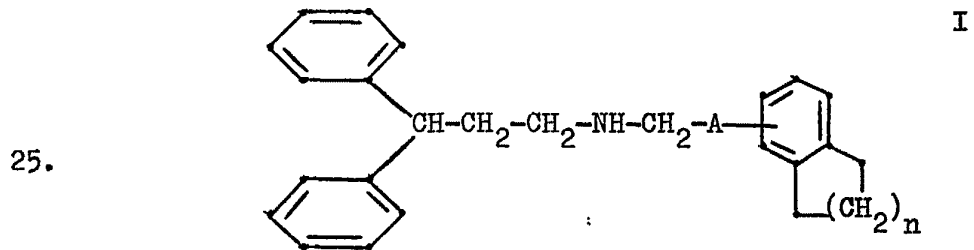
NOTA



5. 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 detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentadas en Suiza con los números 2.100/66 de 14 de Febrero de 1966 y 4.628/66 de 30 de Marzo 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 veinte años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE LA DIFENILPROPILAMINA;" caracterizándose por lo siguiente:

10. 1.- Procedimiento para la producción de derivados de la difenilpropilamina de fórmula general

15. I.



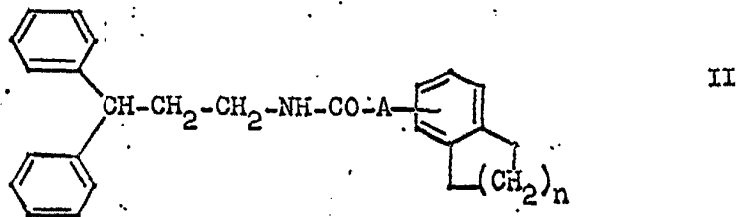


336759

en la que A significa un enlace directo o un radical metileno, y

n significa el número 1 o 2,

caracterizado porque se reduce una amida de fórmula II,

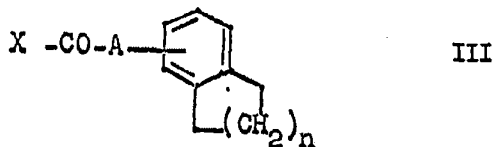


en la que A y n tienen los significados arriba indicados,

5 con hidruro de litio-aluminio en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

2. Procedimiento según la reivindicación 1., caracterizado porque se efectúa la reducción al punto de ebullición del disolvente.

3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1. y 2., caracterizado porque se producen los compuestos de fórmula general II acilando amina 3,3-difenil-propílica con un derivado de ácido carboxílico de fórmula III,



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

15 X significa un átomo de cloro o bromo, el radical azida o un radical alcoxi inferior.

336759 -13 -



1372

5. 4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque, cuando en los compuestos de fórmula III, X significa un átomo de cloro o bromo o el radical azida, se efectúa la reacción en un disolvente orgánico inerte en presencia de un agente ligador de ácidos a una temperatura entre 40° y 100°C.

10. 5.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque, cuando en los compuestos de fórmula III, X significa un radical alcoxi inferior, la reacción se efectúa mediante calentamiento de los dos componentes de la reacción hasta 100-150°C.

15. 6.- " Procedimiento para la producción de derivados de la difenilpropilamina", tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.
Esta Memoria consta trece hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 13 FEB. 1967

SANDOZ, A.G.,

J. GOMEZ ACLEBO Y MODEI

p. p. Firmador: F. Hernández Ruiz