

336760



PATENTE DE INVENCION

Case 2333/III.

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.

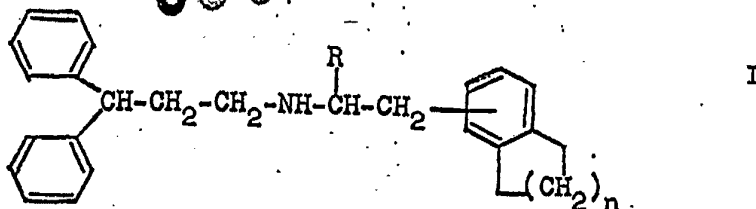
.=.=.=.=.=.=.=..

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

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



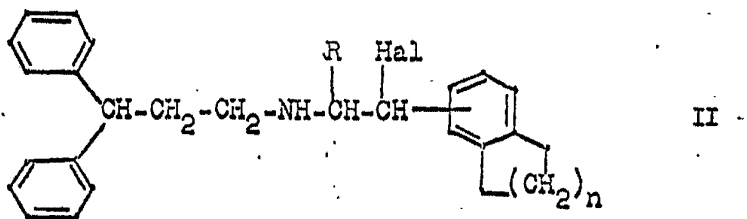
336760



en la que R significa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, 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 deshalogena mediante reducción un compuesto de fórmula II,



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

10 Hal significa un átomo de cloro o bromo, 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.

336760



2535/
III

Para la deshalogenación reductiva se usa halógeno naciente o preferentemente halógeno catalíticamente excitado.

El procedimiento arriba indicado puede efectuarse ventajosamente como sigue:

5 Se disuelve un compuesto de fórmula II, por ejemplo en un alcohol inferior, y se sacude con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado, preferentemente níquel de Raney. Se añade preferentemente a la solución de la reacción una pequeña cantidad (aproximadamente 0.5 a 1.5 moléculas-gramo) de una base capaz
10 de ligar el haluro de hidrógeno liberado durante la hidrogenación, por ejemplo hidróxido sódico, hidróxido potásico o amoníaco.

Después de haberse finalizado la absorción de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración; se sacude el filtrado entre una solución de soda y un disolvente orgánico no mezclable con agua,
15 opcionalmente después de concentrar mediante evaporación en un vacío. Luego se concentra la fase orgánica secada mediante evaporación, con lo cual se obtiene el compuesto de fórmula I como producto bruto.

Los productos brutos obtenidos mediante los tres procedimientos
20 arriba indicados 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.

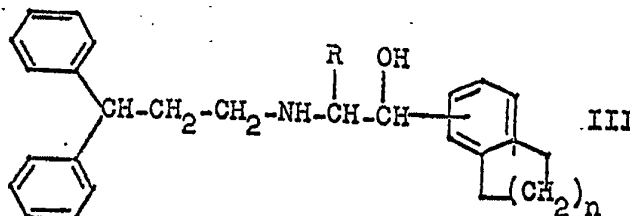
Los compuestos de fórmula general II usados como material
25 inicial también son nuevos, y junto con el procedimiento para su producción también forman parte de la presente invención. Pueden

336760



2333/
III

producirse como sigue: se hace reaccionar un compuesto hidroxí de fórmula III,



en la que R y n tienen los significados arriba indicados, con un cloruro o bromuro de fósforo o de azufre adecuado, preferentemente cloruro tionílico, o tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, pentacloruro de fósforo, preferentemente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo cloroformo, cloruro metilénico, benceno, éter de petróleo o éter, a una temperatura entre -10° y +80°C. Después de corto tiempo, por ejemplo una hora, queda finalizada la reacción, y luego se sacude la mezcla de la reacción, por ejemplo entre una solución acuosa de bicarbonato sódico y un disolvente orgánico no mezclable con agua de bajo punto de ebullición, preferentemente cloruro metilénico, y se evapora la fase orgánica separada hasta sequedad después de secar (por ejemplo sobre sulfato magnésico). El compuesto de fórmula II obtenido como residuo puede someterse a la deshalogenación reductiva del invento como producto bruto sin mayor purificación.

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

336760



2333/
III

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 píválico, 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 hipertonia y enfermedades circulatorias, especialmente
Angina pectoris y otras enfermedades estenocárdicas, 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

336760



2333/
III

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:

15 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 20 fosfórico, cloruro de aluminio o cloruro de zinc. La reacción de los compuestos clorometílicos con tetramina hexametilénica en ácido alcohólico-acuoso proporciona los compuestos formílicos correspondientes, los que se convierten en sus oximas mediante reacción con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de acetato sódico. Se separa agua de estas 25 oximas mediante anhídrido del ácido acético u oxiclorigenato de fósforo,

336760

- 8 -



2333/
III

Luego se acilan los compuestos de fórmula IV con un éster alquílico inferior del ácido 3,3-difenil-propiónico o - en presencia de un agente ligador de ácidos, por ejemplo piridina - con cloruro, bromuro o azida 3,3-difenil-propionílica en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo tolueno, en cuyo caso se obtienen los compuestos N-(3,3-difenil-propionilo) o O,N-bis-(3,3-difenil-propionilo) o mezclas de los mismos, dependiendo de la cantidad de agente de acilación usada y las condiciones de la reacción. Las amidas así como los ésteres de amida proporcionan compuestos de fórmula III al ser reducidos, por ejemplo con hidruro de litio-aluminio en dioxano hirviente, ya que cualquier radical O-acilo que se halla presente, es disociado simultáneamente durante la reducción.

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.

336760



2333/
III

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

Se añade por gotas a 0° mientras se agita una solución de 1.5 g de cloruro tionílico en 20 cc de cloroformo a una solución de 3.7 g de 5-[2-(N-3,3-difenil-propilamino)-1-hidroxietil]indano en 5 100 cc de cloroformo absoluto, se agita al punto de ebullición durante otra hora y luego se sacude entre una solución acuosa helada de bicarbonato sódico y cloruro metilénico. Se evapora cuidadosamente hasta 10 sequedad la fase orgánica que ha sido secada sobre sulfato magnésico y el cloruro metilénico y cloroformo adherente se separan del residuo en un alto vacío.

Se disuelve el 5-[1-cloro-2-(N-3,3-difenil-propilamino)-etil]indano bruto en 100 cc de metanol , y después de la adición de 10 cc de hidróxido sódico 1 N en etanol se sacude sobre 1 g de níquel de Raney con hidrógeno hasta que cesa la absorción de hidrógeno. Se 15 filtra, se concentra el filtrado hasta aproximadamente 20 cc y luego se sacude entre una solución acuosa de soda y cloruro metilénico. Se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico y se evapora, con lo cual se obtiene el compuesto indicado en el título como aceite viscoso, el que se recoge en cloruro metilénico y se filtra a través de una columna de 20 50 g de óxido de aluminio. Se evapora el filtrado hasta sequedad y se convierte el residuo en el clorhidrato. Agujas con un P.F. de 183-185° de metanol/éter.



336760

El 5-[2-(N-3,3-difenil-propilamino)-1-hidroxietil]indano puede, por ejemplo, producirse como sigue:

Se hace reaccionar 5-cloroacetil-indano con amina dibencílica para dar 5-dibencilaminoacetil-indano (P.F. 81-83°), se reduce éste con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de paladio (5 % sobre óxido de aluminio) para dar 5-(2-amino-1-hidroxietil)indano (P.F. 62-64°).

Se añade por gotas a la temperatura ambiente una solución de 8.8 g de cloruro 3,3-difenilpropionílico en 40 cc de tolueno absoluto a una solución de 6.39 g del 5-(2-amino-1-hidroxietil)indano arriba obtenido en 40 cc de tolueno absoluto y 2.9 cc de piridina absoluta. Se calienta la mezcla de la reacción hasta 40° durante 3 horas y seguidamente hasta ebullición durante una hora y media, seguidamente se diluye con acetato etílico y se sacude 3 veces con 75 cc de una solución acuosa de ácido tartárico 1 N. Se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico y se concentra mediante evaporación. El residuo contiene dos compuestos, es decir el 5-[2-(N-3,3-difenil-propionilamino)-1-hidroxietil]indano, el que cristaliza de éter/éter de petróleo en drusas con un P.F. de 111-113°, y el 5-[O,N-bis-(3,3-difenil-propionil)-2-amino-1-hidroxietil]indano, el que cristaliza de éter/éter de petróleo en agujas con un P.F. de 108-109°.

336760

- 11 -



2333/
III

Se añade por gotas mientras se agita una solución de 5.6 g de la mezcla de acilación bruta, arriba obtenida en 100 cc de dioxano absoluto a una solución hirviente de 3.4 g de hidruro de litio-aluminio en 80 cc de dioxano absoluto, y se calienta hasta ebullición durante otras 2 horas y media. Se añaden 60 cc de metanol a la mezcla de la reacción mientras se enfría con hielo y luego se añaden 60 cc de una solución saturada de sulfato sódico, se filtra, se concentra el filtrado mediante evaporación y se sacude el residuo entre acetato etílico y agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico, se evapora hasta sequedad y se cromatografía el residuo sobre una cantidad 50 veces mayor de gel de sílice con cloroformo. El 5-[2-(N-3,3-difenil-propilamino)-1-hidroxietil]indano se eluye con cloroformo y 10 % de metanol y seguidamente se cristaliza de éter. Prismas con un P.F. de 93-95°.

Los compuestos siguientes también pueden producirse mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1:

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

El clorhidrato tiene un P.F. de 213-214° (agujas) después de cristalizar de metanol/acetato etílico.



336760

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

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

5 EJEMPLO 4: Preparación galénica: Tabletetas.

para cada tableta

	Clorhidrato de 5-[N-(3,3-difenilpropil)-	
	2-aminopropil]indano (compuesto del Ejemplo 2)	0.0550 g ^x
	Acido esteárico	0.0020 g
10	Pirrolidona polivinílica	0.0050 g
	Talco	0.0050 g
	Almidón de maíz	0.010 g
	Lactosa	0.0830 g

para una tableta de 0.160 g

15 ^x Corresponde a 0.050 g de la base libre.



FEB. 1967

336760

N O T A

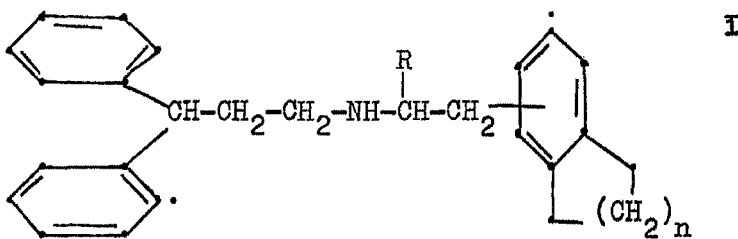
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con el número 2.101/66 de 14 de febrero de 1966,

5. 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.
- 15.

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

20.

25.



336760

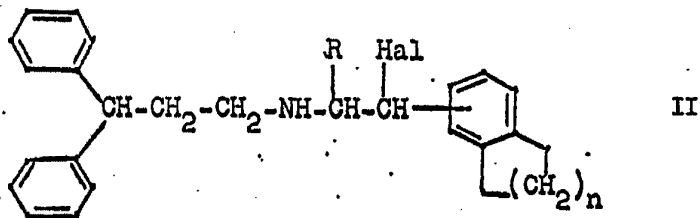
- 14 -



13 FEB 1967

2333/
III

en la que R significa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, y n significa el número 1 o 2, caracterizado porque se deshalogena mediante reducción un compuesto de fórmula II,

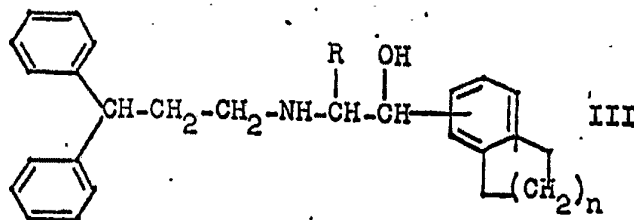


5 en la que R y n tienen los significados arriba indicados, y Hal significa un átomo de cloro o bromo.

2. Procedimiento según la reivindicación 1., caracterizado porque se efectúa la deshalogenación reductiva con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de hidrogenación y un agente ligador de ácidos.

10

3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1. y 2., caracterizado porque se producen los compuestos de fórmula II haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III,



15

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

con un cloruro o bromuro de fósforo o de azufre, en un disolvente orgánico que sea inerte. bajo las condiciones de la reacción, a una temperatura entre -10° y $+80^{\circ}\text{C}$.

336760



4.- " 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.

Madrid,

SANDOZ, A.G.

L. GOMEZ ACEBO Y MODEI

p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz

13 FEB. 1967