

338542

1^{er} CERTIFICADO DE ADICION
=====

Case 2373.

37/KU/MK.



Memoria Descriptiva

sobre:

Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 322.454, presentada el 31 de enero de 1966, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE INDANO".

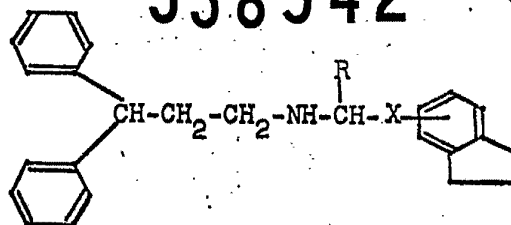
Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en BASILEA, Suiza.

=====

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

Es una mejora o modificación del invento de la Soli-
citud de Patente Española no. 322.454 que describe y reivindi-
ca derivados de (N-3,3-difenilpropil)aminoalquil-indano, par-
5. ticularmente los compuestos de fórmula A,

338542



A

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

X significa un enlace directo o un radical metileno,

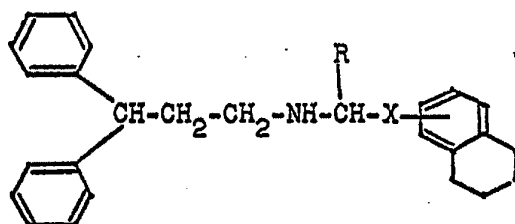
y sus sales de adición de ácido.

Los compuestos de fórmula A pueden usarse como medicamentos,

5 particularmente como agentes de dilatación coronaria.

La presente invención proporciona aminas difenilpropílicas de

fórmula I,



I

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

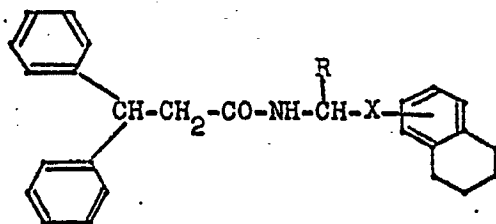
y sus sales de adición de ácido.

10

La presente invención proporciona además un procedimiento

para la producción de compuestos de fórmula I y sus sales de adición

de ácido, caracterizado porque se reduce una amida de fórmula II,



II

338542

- 3 -



2373

en la que R y X tienen los significados arriba indicados, 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 efectúa la salificación.

5 Un método para efectuar el procedimiento del invento es como sigue:

Se calienta hasta 50-100°C una amida de fórmula II, por ejemplo 2-[2-(3,3-difenilpropionilamino)propil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno, con hidruro de litio-aluminio en un disolvente orgánico
10 adecuado que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo tetrahidrofurano, etilmorfolina o preferentemente dioxano, durante 3 a 24 horas. Para seguir la elaboración se añade metanol por gotas y seguidamente se añade una solución acuosa saturada de sulfato sódico a la mezcla de la reacción, la que se filtra luego; se lava el
15 residuo del filtro, por ejemplo con el disolvente arriba indicado, y se evapora el filtrado hasta sequedad. El producto bruto obtenido como residuo se purifica en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante destilación, cristalización, cromatografía y/o conversión en una sal cristalina con un ácido orgánico o inorgánico.

20 Los compuestos de fórmula I son bases débiles, las que son amorfas o cristalinas. Son insolubles en agua, pero generalmente de fácil solubilidad en disolventes orgánicos. Con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico, y con ácidos orgánicos, por ejemplo ácido fumárico, maleico, malónico, succínico,
25 glutárico, pivalico, tartárico, málico, cítrico, benzoico, ciclohexil-sulfámico y etil-, metil- y p-toluenosulfónico, forman sales estables que generalmente son cristalinas.

338542

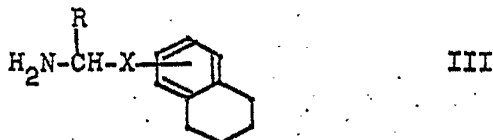
- 4 -

28 MAR 1951



2373

Las amidas de fórmula II usadas como materiales iniciales también son nuevas y junto con el procedimiento para su producción forman parte de la presente invención. Pueden producirse acilando un compuesto de fórmula III,



5 en la que R y X tienen los significados arriba indicados, con cloruro, bromuro o azida 3,3-difenilpropionilica, en presencia de un agente ligador de ácidos, o con un éster alquílico inferior del ácido 3,3-difenilpropiónico.

Esta reacción puede, por ejemplo, efectuarse como sigue:

10 Se hace reaccionar un compuesto de fórmula III, por ejemplo 2-(2-aminopropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno, con cloruro, bromuro o azida difenilpropionilica a una temperatura de 0-110°C durante 1 a 15 horas; puede usarse como agente ligador de ácidos, por ejemplo, carbonato potásico, amina trietilica, anilina dietilica o piridina, o

15 una segunda molécula-gramo del compuesto de fórmula III que se ha de acilar. La reacción se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo benceno o tolueno, pero la base orgánica terciaria usada como agente ligador de ácidos puede al mismo tiempo usarse como disolvente.

20 De acuerdo con otro método de esta reacción se calienta el compuesto de fórmula III hasta 40-120°C con un éster alquílico inferior del ácido 3,3-difenilpropiónico durante 1 a 2 horas, preferentemente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo dioxano.

338542

- 5 -



2373

La amida resultante de fórmula II puede aislarse y purificarse en forma de por sí conocida o reducirse directamente como producto bruto.

Los compuestos de fórmula III pueden, por ejemplo, producirse como sigue:

5 Se hace reaccionar 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno con formaldehído y ácido clorhídrico concentrado en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo ácido fosfórico, cloruro de aluminio y cloruro de zinc, para dar una mezcla de 1- y 2-clorometil-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno. Al calentar esta mezcla con tetramina hexa-
10 metilénica en ácido alcohólico acuoso se obtiene una mezcla de 1- y 2-formil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno, la que se separa en sus componentes mediante cristalización de los aductos de bisulfito de agua.

Los compuestos acetílicos correspondientes pueden obtenerse convirtiendo los compuestos formílicos arriba indicados en sus oximas
15 con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de acetato sódico; se separa agua de estas oximas con anhídrido acético u oxiclóruo de fósforo, se hacen reaccionar los compuestos ciano resultantes con yoduro de metil-magnesio en éter absoluto y se hidroliza el complejo resultante.

20 Las aminas de fórmula III, en la que X significa un enlace directo, pueden obtenerse haciendo reaccionar los derivados formílicos y acetílicos arriba indicados con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de acetato sódico y reduciendo a continuación las oximas resultantes, por ejemplo con hidruo de litio-aluminio en tetrahidro-
25 furano absoluto. Los compuestos correspondientes, en los que X significa metileno, pueden obtenerse condensando los compuestos formílicos con nitrometano o nitroetano en presencia de un agente para separar

338542⁶ -



2373

agua, por ejemplo acetato amónico, y reduciendo a continuación los compuestos nitrovinílicos resultantes con hidruro de litio-aluminio en tetrahidrofurano hirviente.

5 Los compuestos de fórmula I poseen propiedades farmacodinámicas valiosas, mientras su toxicidad es baja. Producen una vasodilatación y de este modo mejoran la circulación de la sangre periférica. Producen especialmente una dilatación coronaria pronunciada de larga duración, la que se presenta rápidamente. Los compuestos además exhiben propiedades de reducción de la presión sanguínea y
10 propiedades antibacteriales.

Por lo tanto, el uso de los compuestos del invento está indicado en el tratamiento de hipertonia y enfermedades circulatorias, especialmente Angina pectoris y otras enfermedades estenocárdicas, en el tratamiento de insuficiencias coronarias orgánicas o funcionales,
15 desórdenes de la circulación sanguínea periférica e infecciones bacteriales. Una dosificación diaria de promedio adecuada de los compuestos I es de 10 a 200 mg.

Los compuestos del invento o sus sales de adición de ácido, hidrosolubles y fisiológicamente toleradas pueden usarse por sí
20 mismos como productos farmacéuticos o en 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
25 ejemplos de tales adyuvantes:



338542

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

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

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

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.

10

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado; los puntos de fusión y de ebullición son sin corregir.

338542

- 8 -



2373

EJEMPLO 1: 2-[2-(3,3-difenilpropilamino)propil]-
5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno.

Se disuelven 63 g de 2-[2-(3,3-difenilpropionilamino)-
propil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno en 300 cc de dioxano absoluto y se
añaden por gotas a una solución hirviente de 15.25 g de hidruro de
litio-aluminio en 200 cc de dioxano absoluto mientras se agita. Después
de hervir durante una hora y media se añaden 50 cc de metanol y luego
50 cc de una solución acuosa saturada de sulfato sódico a la mezcla de
la reacción mientras se enfría con hielo, se filtra y se concentra el
filtrado mediante evaporación. Se recoge el residuo en ligroina, se
filtra la solución resultante a través de talco y se concentra el
filtrado claro mediante evaporación, con lo cual se obtiene el
2-[2-(3,3-difenilpropilamino)propil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno
aceitoso como residuo. El maleato de hidrógeno tiene un P.F. de
145-148° después de cristalizar de acetato etílico.

El 2-[2-(3,3-difenilpropionilamino)propil]-5,6,7,8-
tetrahidro-naftaleno usado como material inicial puede, por ejemplo,
obtenerse como sigue:

Se calienta 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno en una mezcla de
ácido acético glacial y ácido fosfórico con formaldehído y ácido
clorhídrico concentrado, con lo cual se obtiene una mezcla de 1- y
2-clorometil-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno; se calienta esta mezcla con
tetramina hexametilénica en ácido acético acuoso-etanólico, con lo cual
se obtiene una mezcla de 1- y 2-formil-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno.
Se aísla el 2-formil-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno mediante recristali-
zación de los compuestos de adición de bisulfito de agua

338542

- 9 -



2373

(P.E. 87-90°/0.01 mm de Hg). Se condensa el 2-formil-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno resultante en presencia de acetato de amonio con nitroetano para dar 2-(2-metil-2-nitrovinil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno (agujas amarillas con un P.F. de 52-53° de éter de petróleo) y se reduce éste con hidruro de litio-aluminio en tetrahidrofurano hirviendo para dar 2-(2-aminopropil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno (P.E. 100-115°/0.07 mm de Hg).

Se añade una solución de 41.6 g de cloruro 3,3-difenilpropionílico en 145 cc de tolueno a una mezcla de 28.9 g de 2-(2-aminopropil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno, 13.9 g de piridina y 95 cc de tolueno y se calienta la mezcla hasta 70° mientras se agita durante 3 horas y media. Seguidamente se extrae 4 veces con una solución acuosa de ácido tartárico 1 N y 2 veces con una solución acuosa de carbonato sódico al 10 %; se separan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato magnésico y se concentran mediante evaporación. El 2-[2-(3,3-difenilpropionilamino)propil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno que resulta como aceite viscoso se sigue trabajando como producto bruto sin purificación.

EJEMPLO 2: Preparación galénica:Tabletas

20	Maleato de hidrógeno de 2-[2-(3,3-difenilpropilamino)propil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno	0.0655 g [†])
	ácido esteárico	0.0020 g
	pirrolidona polivinílica	0.0050 g
	talco	0.0050 g
25	almidón de maíz	0.010 g
	lactosa	<u>0.0725 g</u>

para una tableta de 0.160 g

[†]) corresponde a 0.050 g de la base libre

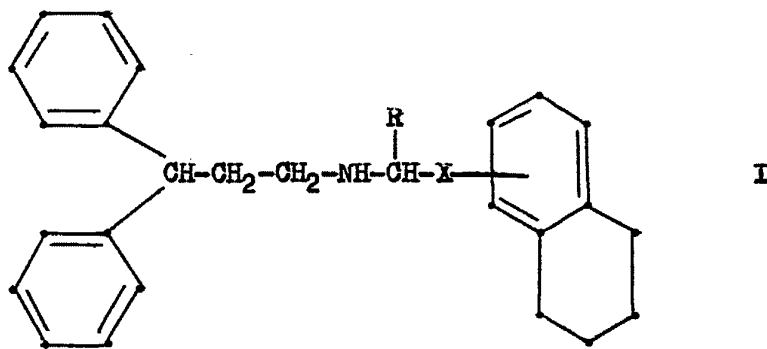
338542 - 10 -

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; siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita 1^{er} Certificado de Adición, sobre: Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 322.454, presentada el 31 de enero de 1966, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE INDANO"; caracterizándose por lo siguiente:

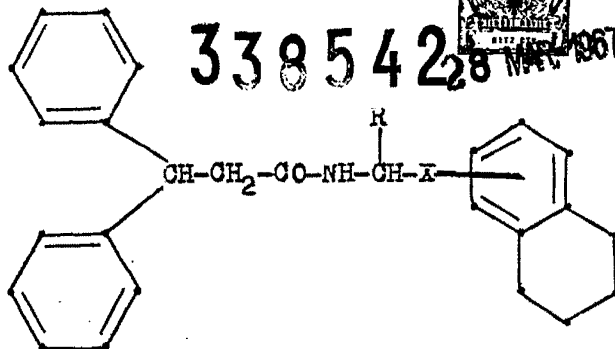
1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 322.454, presentada el 31 de enero de 1966, por: "Procedimiento para la preparación de derivados de indano"; de fórmula I,



en la que R significa un átomo de hidrógeno ó un radical metilo, y X significa un enlace directo o un radical metileno, caracterizadas porque se reduce una amida de fórmula II,



3385428

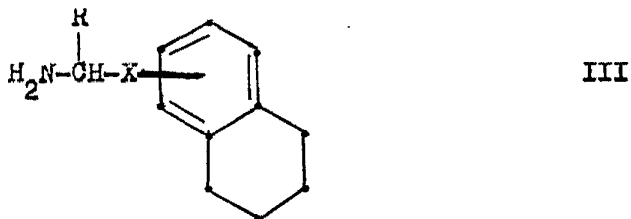


en la que R y X tienen los significados arriba indicados, con hidruro de litio-aluminio en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

10. 2.- Mejoras, según la reivindicación 1, caracterizadas porque se efectúa la reducción a 50° a 100°G.

3.- Mejoras, según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizadas porque se producen los compuestos II acilando un compuesto de fórmula III,

15.



en la que R y X tienen los significados indicados, en la reivindicación 1, con cloruro, bromuro o azida 3,3-difenilpropionílica, en presencia de un agente ligador de ácidos, ó con un éster alquílico inferior del ácido 3,3-difenilpropiónico.

20.

4.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 322.454, presentada el 31 de enero de 1966, por: "Procedimiento para la preparación de derivados de indano"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

25.

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

30.

Madrid,

SANCHEZ, A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY

p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz

28 MAR 1967