

340025

340825

P - 35.042

Nº 74.718

U. S. Serial Nº
552.407

Case 241

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de MEAD JOHNSON & COMPANY

entidad / ~~de nacionalidad~~ norteamericana

con domicilio en Evansville, Indiana, Estados Unidos de
América,

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1-AMINOALCOHIL-1-
ARILINDENOS"

(Clase Internacional CO8d)

Es sabido que los 1-aminoalcohol-1-arilin-
denos que tienen la fórmula I, y los 1-aminoalcohol-1-arilin-
danos correspondientes, fórmula II, que se preparan por hi-
drogenación de los indenos, tienen actividad biológica.

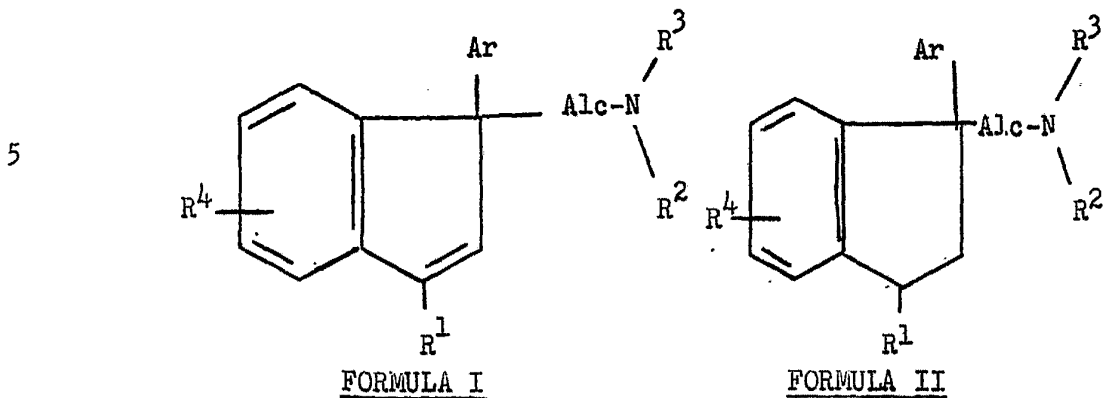
5 Vease, por ejemplo, la patente EE.UU. nº 2.798.888 de
Hellmut Ueberwasser. La presente invención proporciona un
procedimiento perfeccionado para sintetizar los indenos

23-5-67



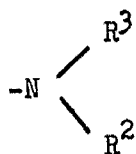
340825

de fórmula I, y productos intermedios para ello.



10 En estas fórmulas, Ar es fenilo,
 halofenilo, alcohol- o dialcoholifenilo, alcoxi- o dial-
 coxifenilo, y R⁴ es hidrógeno, cloro, bromo, alcoxi, al-
 cohilo o dialcoxi, donde cada grupo alcoholilo o alcoxi
 tiene hasta 4 átomos de carbono. R¹ es hidrógeno, fenilo
 15 o alcoholilo que tiene hasta 6 átomos de carbono. Alc es
 un grupo alcoholeno, normal o ramificado, que tiene 2 a
 6 átomos de carbono, y habiendo 2 ó 3 átomos de carbono
 del mismo como separación entre el átomo de nitrógeno y
 el anillo. R² y R³ son grupos alcoholilo o alqueno que
 20 tienen hasta 6 átomos de carbono, o pueden estar unidos,
 directamente o a través de otro heteroátomo, tal como
 oxígeno, formando, junto con el átomo de nitrógeno al que
 están unidos, un grupo heterocíclico N-sustituído tal
 como piperidino, morfolino o pirrolidino. Cuando

25



es un grupo heterocíclico N-sustituído,

contiene preferiblemente no más de aproximadamente 6 átomos de carbono.

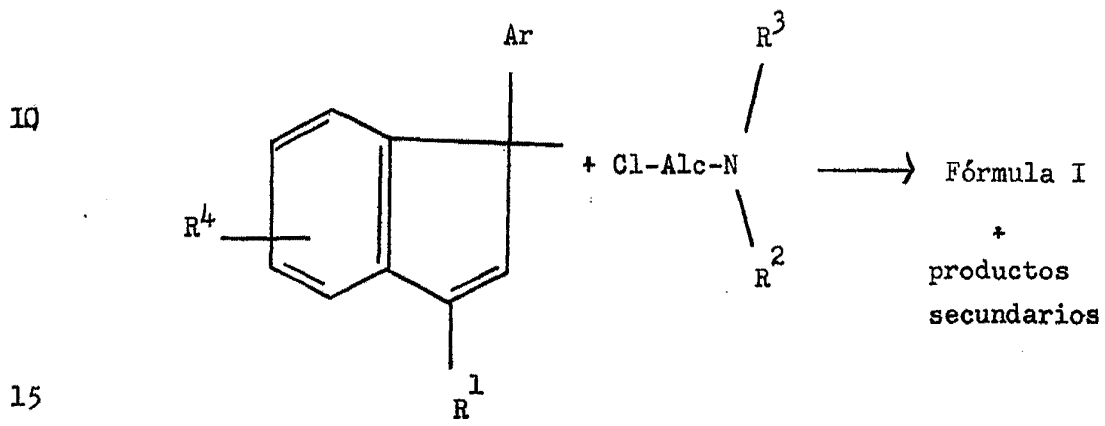
30

Según un método muy aplicado para la

340825



preparación de indenos de fórmula I, se condensa una sal de metal alcalino de 1-R¹-3-arilideno, ó 3-R¹-1-arilideno isómero, formula III, con un haluro de dialcohilaminoalcoholo, en presencia de un disolvente inerte, bajo condiciones anhidras. Véase el siguiente esquema de reacción, en el que los símbolos tienen el mismo significado que antes.



FORMULA III

Este método padece la desventaja de que proporciona una mezcla de productos que contiene, además de la sustancia de fórmula I, diversos productos secundarios, incluyendo sustancias isómeras con la fórmula I, tal como 3-Ar-1-R¹-1-alc-N^{R², R³}-indeno, donde los

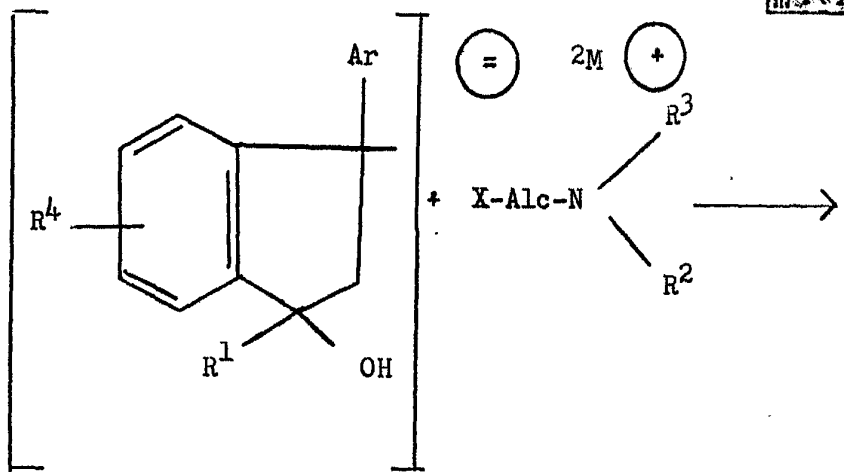
25 grupos Ar y Alc-N^{R², R³} están unidos a átomos de carbono diferentes, en vez de al mismo como en la fórmula I. Por este método se obtienen rendimientos relativamente bajos del material deseado, y solo después de completar laboriosos métodos de separación y purificación. Véanse, por ejemplo, S.J. Dykstra y otros, Re-

30

340825



5

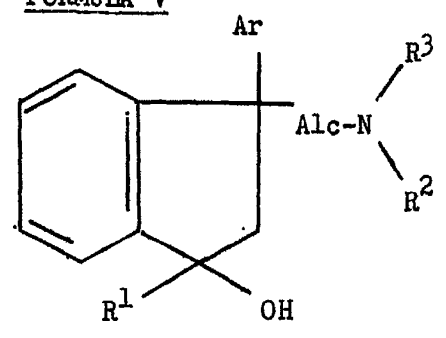


10

FORMULA IV

FORMULA V

15



FORMULA VI

20

La alcoholación selectiva en la posición 3, tal como es ilustrada, depende de la elección de condiciones de reacción adecuadas, que se exponen más adelante. Tal selectividad es muy inesperada, en vista del informe de N. Borovicka y M. Protiva, Chem. Abstracts, 52, 1125e (1958), donde los mismos reaccionantes, bajo condiciones diferentes, produjeron la O-alcoholación, con formación de un éter indanílico. Según el presente método se elimina la formación indeseada de éter, y se obtienen con gran rendimiento los materiales alcoholados carbonosos de la estructura deseada.

25

30

La sal disódica o dipotásica del material

340825



de partida, 3-arilindan-1-ol, de fórmula IV, se prepara preferiblemente en amoniaco líquido. Sin embargo, la invención, en su amplio concepto, no se limita a ninguna forma específica de preparación del indanol dimetálico, producto intermedio. Primero se forma amida sódica o amida potásica, haciendo reaccionar sodio o potasio metálico con amoniaco líquido. El volúmen de amoniaco líquido no es crítico, y la cantidad óptima para una operación de magnitud dada se puede determinar fácilmente por tanteo. Entre los factores a considerar en la elección del volúmen de amoniaco líquido, y otros disolventes, se incluyen la solubilidad de los reaccionantes, el tamaño del equipo de que se disponga, y la facilidad de destilar o separar de otra forma y recuperar los disolventes, si se desea. La amida sódica y amida potásica han sido preparadas en escala comercial, y el material así preparado es satisfactorio para el presente procedimiento. Bajo condiciones de laboratorio, se ha hallado conveniente el uso de aproximadamente 3 a 5 litros de amoniaco líquido por átomo gramo de sodio.

Luego se forma la sal dimetálica correspondiente a la fórmula IV, por adición del 3-arilindan-1-ol a la suspensión de amida sódica o amida potásica en amoniaco líquido. Esto se hace preferiblemente preparando una solución del indanol en un disolvente orgánico inerte, tal como éter, y añadiendo la solución gradualmente a la suspensión de amida sódica o potásica. Las sales disódica y dipotásica de fórmula IV tienen un color rojo brillante, y se observa fácilmente su formación. Luego se añade a la suspensión en amoniaco lí-

340825



quido una proporción molecular del éster aminoalcohílico reactivo de fórmula V.

5 Después de preparar la sal disódica o dipotásica del indanol, de fórmula IV, no es esencial completar el resto del procedimiento en amoniaco líquido como medio de reacción, aunque se prefiere trabajar de esta forma. Para una operación a gran escala, puede ser deseable preparar la sal disódica o dipotásica de fórmula IV como etapa preliminar, y efectuar luego la
10 reacción con el éster aminoalcohílico en un medio disolvente diferente.

15 A medida que el éster aminoalcohílico, fórmula V, es mezclada con la solución o suspensión fría de sal dimetálica de indanol, su color rojo desaparece inmediatamente, lo que significa que se ha completado la reacción. Luego se recupera el aminoalcoholindanol (fórmula VI), si se desea, después de neutralizar o hidrolizar su sal monosódica resultante. Como alternativa, la deshidratación directamente al indeno de
20 fórmula I se puede efectuar in situ, después de acidificar.

25 No se ha determinado el carácter estructural exacto de la sal dimetálica, fórmula IV, pero se cree que el átomo de hidrógeno hidroxílico alcohólico y el átomo de hidrógeno benzhidrónico en posición 3 son los protones ácidos que están implicados en la formación de sal. Estas sales son reactivas con el oxígeno y el dióxido de carbono de la atmósfera, y se hidrolizan fácilmente por contacto con agua. Por
30 tanto, una característica importante del procedimiento



340825

implica la exclusión de oxígeno y dióxido de carbono atmosféricos, de la zona de reacción, usando disolventes secos inertes para la reacción, una atmósfera inerte seca en contacto con la mezcla de reacción, y efectuando en general técnicas compatibles con una operación anhidra.

5

10

15

Para introducir la cadena lateral se puede usar una variedad de especies alcoholadoras. Para preparar los compuestos aminoalcohólicos a que se refiere la invención, se prefieren los cloruros, bromuros y yoduros de aminoalcoholo, y otros ésteres reactivos de fórmula V. También son útiles los ésteres alcohol sulfonato, tal como el mesilato, y los ésteres arilsulfonato, tal como los tosilatos. Entre otros, se incluyen el etanosulfonato, butanosulfonato, bencenosulfonato, etc., y las personas versadas en la técnica pueden elegir aún otros, ya que se conocen muchos agentes de alcoholación para introducir sustituyentes aminoalcohólicos.

20

25

30

La reacción química implicada en el nuevo procedimiento antes ilustrado es virtualmente instantánea, y tiene lugar al mezclar un equivalente químico de los ésteres reactivos de fórmula V con la sal disódica o dipotásica de fórmula IV. No es necesario establecer condiciones específicas de temperatura. La reacción no es violentamente exotérmica, y se ha elegido simplemente mezclar los reaccionantes en el amoníaco líquido usado como vehículo en la preparación de la sal dimetálica, fórmula IV, y dejar que se evapore el amoníaco antes de recuperar el producto. Se



340825

puede trabajar con temperaturas desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta tan baja como -60°C . Sin embargo, es conveniente el uso de amoniaco líquido bajo condiciones en que se permita que se evapore (aproximadamente -33°), ya que ello proporciona una atmósfera inerte y sirve para aislar del aire a la mezcla de reacción.

5

El 3-aminoalcohol-3-arilindan-1-ol, producto intermedio, de fórmula VI, se produce como sal monosódica o potásica, siendo su anión el indan-óxido de estructura correspondiente a la fórmula VI, después de eliminar el átomo de hidrógeno alcohólico. Para recuperar el producto intermedio 3-aminoalcohol-3-arilindan-1-ol, la sal es neutralizada o hidrolizada por contacto con agua o ácido diluido. Se puede formar el clorhidrato, u otra sal de adición de ácido, pero en algunos casos se ha de tener cuidado de evitar la deshidratación al indeno de fórmula I, que puede tener lugar con gran facilidad.

10

15

20

25

30

Se han escogido formas parecidas de operación para recuperar y deshidratar el producto intermedio de fórmula VI. Después de evaporar el amoniaco líquido, la mezcla de reacción se mezcla con agua, y el 3-aminoalcohol-3-arilindan-1-ol de fórmula VI se recupera de la fase disolvente orgánica. Por tanto, se prefiere emplear disolventes orgánicos inmiscibles con agua, como diluyentes con el amoniaco líquido, durante la reacción, o para el método de recuperación. Ello facilita la recuperación del producto intermedio deseado, ya que entonces se pueden lavar con agua los materiales inorgánicos de la mezcla de reacción.

23-5-67

340825



Si se desea recuperar el indanol de fórmula VI como base libre, la solución en disolvente orgánico, de la que se han separado los materiales inorgánicos y otros materiales solubles en agua, por lavado con agua, puede ser simplemente evaporada para eliminar el disolvente volátil. Si se desea recuperar el indanol de fórmula VI como sal de adición de ácido, la solución en disolvente orgánico se puede tratar con un ácido mineral, lo que produce la precipitación de la sal de adición de ácido, o bien, como alternativa, el extracto en disolvente puede ser sometido a su vez a extracción con ácido mineral acuoso diluido, u otro ácido fuerte, y se puede recuperar la sal de adición de ácido del extracto acuoso, tomando cualquier precaución que pueda ser requerida para evitar la deshidratación.

Para deshidratar el indanol de fórmula VI, para formar el indeno de fórmula I, se emplea el contacto del mismo con cualquiera de una variedad de agentes de deshidratación conocidos, bajo condiciones de deshidratación. Se prefiere el uso de un agente de deshidratación neutro, tal como sulfóxido de dimetilo, o de un agente de deshidratación ácido, tal como un ácido mineral o ácido orgánico fuerte, incluyendo los ácidos alcohol- y aril-sulfónicos, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluénsulfónico. También se clasifican como agentes de deshidratación ácidos el oxiclорuro de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de aluminio y P_2O_5 . La deshidratación tiene lugar generalmente con facilidad, y no se requieren condiciones anhidras. Las variables de concentración, tiempo y

340825



temperatura se pueden determinar por un mínimo de experimentación para establecer las condiciones óptimas en una circunstancia dada.

5 Una forma de operación conveniente y preferida para preparar 1-(2-dimetilaminoetil)-1-fenilindeno y 1-(2-dimetilaminoetil)-3-metil-1-fenilindeno consiste en calentar simplemente una solución en ácido mineral acuoso de la sal de adición de ácido del indanol (fórmula VI) durante un período y a una temperatura su-
10 ficientes para efectuar la deshidratación. Por ejemplo, se ha hallado que el calentamiento de una solución de clorhidrato de 3-(2-dimetilaminoetil)-3-fenilindan-1-ol en ácido clorhídrico acuoso 6N, a 90°C durante aproximadamente 2 horas, produce una deshidratación completa sin complicaciones de reacciones secundarias competitivas ni descomposiciones. Por otra parte, el clorhidrato de 3-(2-dimetilaminoetil)-1-metil-3-fenilindan-1-ol se deshidrata espontáneamente a temperatura ambiente cuando entra en contacto con una solución acuosa de ácido
15 clorhídrico 6N.
20

Los compuestos intermedios indanólicos de fórmula IV empleados en este procedimiento son conocidos en la técnica. Un método conveniente para prepararlos consiste en hacer reaccionar 3-arilindanona
25 con un reactivo de Grignard, como se ilustra en J. Org. Chem., 18, 1237-1245 (1953) para preparar el 1-metil-3-fenilindan-1-ol. Los indanoles requeridos en los que R¹ es H se pueden preparar por hidrogenación de la indanona con catalizador de níquel Raney.

30 Por administración de los indanoles de

340825



fórmula VI, y sus sales de adición de ácido, a los animales, se producen diversos efectos farmacológicos. Por ejemplo, el clorhidrato de 3-(2-dimetilaminoetil)-3-fenilindan-1-ol y el clorhidrato de 3-(2-dimetilaminoetil)-1-metil-3-fenilindan-1-ol son activos para prevenir el síndrome de contorsión por fenilquinona en los ratones, propiedad común a los analgésicos (Hendershot y Forsaith, J. Pharmacol. Exptl. Therap., 125, 237 (1959); Kissel y otros, *ibid.*, 134, 332 (1961)). Estas mismas sustancias son eficaces para prevenir la ptosis inducida por reserpina en los ratones, que es una respuesta evocada por las drogas antidepresivas, en el mismo ensayo. La primera sustancia, por administración en dosis de 10 mg/kg. a un perro anestesiado, produce marcados efectos hipotensores y de relajamiento intestinal. Su LD₅₀ agudo, en ratones tratados por vía oral, está comprendido entre 500 y 1000 mg/kg.

Los ejemplos siguientes ilustran métodos para preparar los indanoles de fórmula VI, y su transformación por deshidratación al indeno de fórmula I, según el nuevo procedimiento de la invención.

Ejemplo 1.- Clorhidrato de 3-(2-dimetilaminoetil)-3-fenilindan-1-ol

Se prepara una suspensión de amida sódica en amoniaco líquido, haciendo reaccionar 4,6 g (0,2 átomos-g) de sodio con 1 litro de amoniaco líquido, usando un cristal de nitrato férrico para catalizar el procedimiento. Luego se añade gota a gota una solución de 21 g. (0,1 moles) de 3-fenilindan-1-ol en 200 ml. de éter.



25
340825

Se forma inmediatamente una suspensión de color rojo sangre, de la sal disódica del 3-fenilindan-1-ol. Luego se añade una solución de 10,7 g. (0,1 moles) de cloruro de 2-dimetilaminoetilo en 11 ml de xileno y 100 ml de éter. El color rojo desaparece al completarse la adición, lo que significa que la reacción se ha completado. Se deja evaporar el amoniaco líquido, y la suspensión etérea residual de sal sódica de 3-(2-dimetilaminoetil)-3-fenilindan-1-ol se mezcla con 300 ml de agua, lo que produce la hidrólisis de la sal. La solución etérea de 3-(2-dimetilaminoetil)-3-fenilindan-1-ol es separada, lavada con otra porción de agua, y luego sometida a extracción con ácido clorhídrico acuoso 6N. El extracto ácido es enfriado, y neutralizado con hidróxido sódico diluído, lo que produce la separación de 3-(2-dimetilaminoetil)-3-fenilindan-1-ol en forma de aceite. El aceite se recupera por extracción con éter, secado del extracto y evaporación del disolvente. El residuo se disuelve en etanol, y se acidifica con cloruro de hidrógeno isopropanólico, produciendo la formación de clorhidrato de 3-(2-dimetilaminoetil)-3-fenilindan-1-ol, en forma de sólido cristalino blanco; rendimiento, 20,0 g (71%); p.f., de 204 a 205°C (desc.).

Análisis.- Calc. para $C_{19}H_{23}NO \cdot HCl$: C, 71,79; N, 7,61;
Cl, 11,16

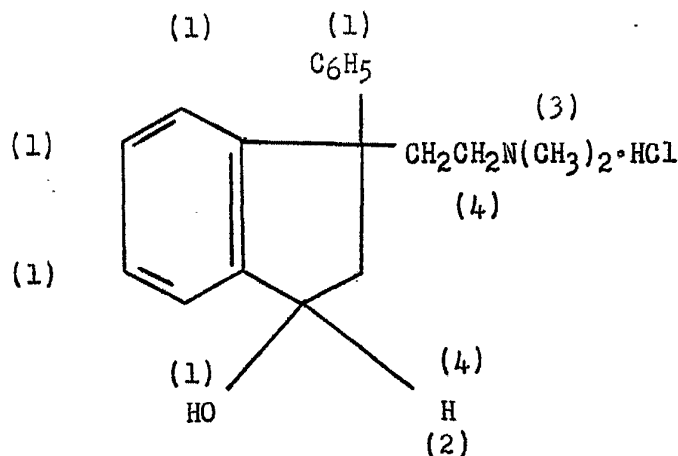
Hallado: C, 71,86; N, 7,81; Cl, 11,00.

Los datos siguientes fueron proporcionados por el espectro de resonancia magnética nuclear, medido en una solución de la muestra precedente de clorhidrato de 3-(2-dimetilaminoetil)-3-fenilindan-1-ol,

340825



en óxido de deuterio, con 3-(trimetilsilil)-1-propano-
sulfonato sódico como referencia, usando un espectrómetro
Varian A-60 NMR, trabajando a 60 mc. Estos datos confir-
man la estructura asignada. Los números de referencia
de los grupos protónicos se refieren a la fórmula es-
tructural representada. El área relativa observada en ca-
da caso es proporcional al número de protones del grupo
especificado presente en el compuesto de ensayo.



Grupo protónico	ppm	Area relativa
CH aromático (1)	7,30 (a)	9
OCH (2)	5,36 (b) (c)	1
N(CH ₃) ₂ (3)	2,72 (c)	12
CH ₂ (4)		

- (a) Pico ancho centrado en este punto
(b) doblete de dobletes, escisión total 13,0 cps
(c) el carácter de estos picos sugiere la presencia
de una impureza estereoisómera

30
23-5-67

Ejemplo 2.- Clorhidrato de 1-(2-dimetilaminoetil)-1-
felinilindeno

Se repite el método del ejemplo 1, hasta

340825

23



la extracción de la solución etérea de 3-(2-dimetilaminoetil)-3-fenilindan-1-ol con ácido clorhídrico acuoso, inclusive. Se emplean siempre volúmenes de disolvente aproximadamente 30% menores. El extracto ácido se calienta luego a 90°C. durante 2,5 horas, se enfría y se neutraliza con hidróxido sódico acuoso al 40%. El aceite precipitado se recupera por extracción con éter, se secan los extractos, y se separa el disolvente por destilación. El 1-(2-dimetilaminoetil)-1-fenilindeno residual se disuelve en isopropanol y se acidifica con cloruro de hidrógeno isopropanólico, produciendo la precipitación de clorhidrato de 3-(2-dimetilaminoetil)-3-fenilindeno; p.f. de 198 a 199°C. En esta experiencia se obtuvo un rendimiento de producto igual a 91%.

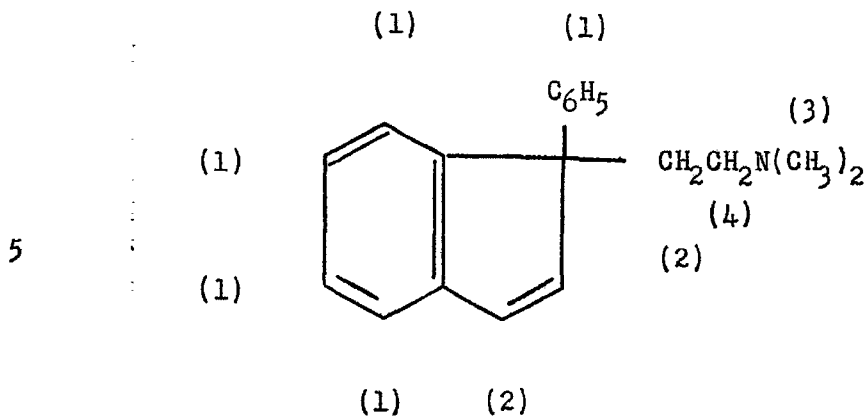
15 Análisis.- Calc. para $C_{19}H_{21}N \cdot HCl$: C, 76,11; H, 7,40; N, 4,70; Cl, 11,79

Hallado: C, 76,06; H, 7,48; N, 4,50; Cl, 12,06

Los datos siguientes fueron proporcionados por el espectro de resonancia magnética nuclear, medido en una solución de la muestra precedente de clorhidrato de 1-(2-dimetilaminoetil)-1-fenilindeno, en óxido de deuterio, con 3-(trimetilsilil)-1-propanosulfonato sódico como referencia, usando un espectrómetro Varian A-60 NMR, trabajando a 60 mc. Estos datos confirman la estructura asignada. Los números de referencia de los grupos protónicos, y los números tabulados para el área relativa, tienen el mismo significado que antes.

23-5-67

340825



10

<u>Grupo protónico</u>	<u>ppm.</u>	<u>Área relativa</u>
CH aromático (1)	7,28 (a)	9
CH vinílico (2)	6,87 (b)	1
	6,54 (b)	1
N(CH ₃) ₂ (3)	2,65 (c) }	10
-CH ₂ CH ₂ - (4)	2,65 (d) }	

15

(a) pico ancho centrado en este punto

(b) par de dobletes J = 5,7 cps

(c) pico acusado

20 (d) pico ancho

Ejemplo 3.- Reacción empleando sal potásica

25 Se repite el método del ejemplo 2 empleando amida potásica preparada haciendo reaccionar potasio con amoniaco líquido, en la misma proporción molecular que para la amida sódica. Se obtiene un producto idéntico, con sustancialmente el mismo rendimiento especificado en el ejemplo en el que se empleó el mismo método de recuperación y purificación.

340825



Ejemplo 4.- Alfa-isómero de 3-(2-dimetilaminoetil)-1-metil-3-fenilindan-1-ol

5 Se prepara una suspensión de amida sódica
con 5,7 g (0,25 átomos-g) de sodio y 1,0 litro de amoniac
niaco líquido, igual que antes. Luego se añade gota a
gota una solución de 22,4 g (0,1 moles) de 1-metil-3-fenil-
indan-1-ol en 200 ml de éter anhidro, durante un período
de 40 min, con agitación. Se forma inmediatamente una
10 suspensión de color rojo brillante, de la sal disódica
del 1-metil-3-fenilindan-1-ol, pero su color se oscurece
gradualmente. Luego se completa , durante un período de
1 hora, la adición de una solución de 16,0 g. (0,15 mo-
les) de cloruro de 2-dimetilaminoetilo en 20 ml de xi-
15 leno y 100 ml de éter anhidro. Se agita la mezcla mien-
tras se deja evaporar el amoniaco, y se calienta la
mezcla hasta la temperatura ambiente. Luego se neutra-
liza la sal sódica de 3-(2-dimetilaminoetil)-1-metil-3-
fenilindan-1-ol, por adición gradual de 200 ml de agua,
20 Se separan las capas, y la capa acuosa se lava con éter.
Las soluciones etéreas combinadas se secan luego sobre
sulfato de magnesio, y se separa el disolvente por
destilación bajo presión reducida. El 3-(2-dimetilaminoetil)
-1-metil-3-fenilindan-1-ol se obtiene como aceite amarillo
25 residual. La identidad de este producto se ha confirmado
por exámen de sus espectros de absorción ultravioleta y
de resonancia magnética nuclear. Resultó ser una mezcla
de diastereoisómeros de la sustancia citada, uno de los
cuales cristalizó por reposo. El isómero cristalino se
30 separó por trituración del aceite parcialmente cristali-

23-5-67



340825

2

no con hexano; rendimiento, 10 g; p.f. de 89 a 94°C,
que se elevó a de 92 a 94°C. al recrystalizar dos veces
con hexano.

Análisis.- Calc. para C₂₀H₂₅NO: C, 81,31; H, 8,53; N, 4,74
Hallado: C, 81,62; H, 8,65; N, 4,70

5

Ejemplo 5.- Beta-isómero del clorhidrato de 3-(2-dimetil-
aminoetil)-1-metil-3-fenilindan-1-ol

10

Se evaporó el disolvente del filtrado de
hexano procedente de la trituración de las bases dias-
tereoisómeras mixtas del ejemplo 4, el aceite residual
se disolvió en 100 ml de acetona, y se acidificó con
cloruro de hidrógeno metanólico. El clorhidrato de 3-(2-
dimetilaminoetil)-1-metil-3-fenilindan-1-ol, beta-isó-
mero, precipitó en forma de sólido cristalino blanco.
La suspensión se concentró por evaporación, y se reco-
gieron 4,8 g de producto. Este material fué recrystali-
zado con acetona-metanol; p.f. de 179 a 180°C (desc.).

15

Análisis.- Calc. para C₂₀H₂₅NO.HCl: C, 72,37; H, 7,89
N, 4,22; Cl, 10,68

20

Hallado: C, 72,06; H, 7,71; N, 4,08; Cl, 10,68

Ejemplo 6.- Clorhidrato de 1-(2-dimetilaminoetil)-3-
metil-1-fenilindeno

25

Se disuelve en éter anhidro 3-(2-dime-
tilaminoetil)-1-metil-3-fenilindan-1-ol, 2,89 g, y se
disuelve en él cloruro de hidrógeno gaseoso hasta que
se forma una solución fuertemente ácida. La deshidra-
tación del indanol tiene lugar espontáneamente. Luego

30

23-5-67

340825

23



se añade la acetona suficiente para disolver cualquier material precipitado, y después se añade más éter para inducir la cristalización. El producto deshidratado, clorhidrato de 1-(2-dimetilaminoetil)-3-metil-1-fenilindano, precipita y se recoge en un filtro; peso, 1,8 g; p.f. de 207 a 208°C.

Análisis.- Calc. para $C_{20}H_{23}N \cdot HCl$: C, 76,52; H, 7,70; Cl, 11,29;

Hallado: C, 76,81; H, 7,57; Cl, 11,43

10 Ejemplos 7 a 11.-

Se modifica el método del ejemplo 4 sustituyendo el cloruro de 2-dimetilaminoetilo especificado en el ejemplo 4 por una cantidad químicamente equivalente de cada uno de los ésteres aminoalcohólicos relacionados en la tabla 1. Los 3-(aminoalcohol)-1-metil-3-fenilindanol resultantes obtenidos, que también se relacionan en la tabla 1, son deshidratados a indenos igual que en el ejemplo 6. Estos últimos se puede hidrogenar luego a indanos, como se expone en la patente EE.UU. 2.798.888 de Ueberwasser.

Tabla 1
Ejemplos 7 a 11

Ejemplo	nº	Ester aminoalcohólico	Aminoalcoholindanol
7		Cloruro de 2-dietilaminoetilo	3-(2-dietilaminoetil)-1-metil-3-fenilindanol

340825



Tabla 1 (cont.)

Ejemplos 7 a 11

Ejemplo	nº	Ester aminoalcohólico	Aminoalcoholindanol
5	8	Cloruro de 2-piperidinoetilo	1-metil-3-(2-piperidinoetil)-3-fenilindan-1-ol
	9	Cloruro de 2-morfolinoetilo	1-metil-3-(2-morfolinoetil)-3-fenilindan-1-ol
10	10	Cloruro de 3-dimetilamino-propilo	3-(3-dimetilaminopropil)-1-metil-3-fenilindan-1-ol
	11	Cloruro de 3-piperidinopropilo	1-metil-3-(3-piperidinopropil)-3-fenilindan-1-ol

Ejemplos 12 a 15

- 15 Se modifica el método del ejemplo 4 sustituyendo el 1-metil-3-fenilindan-1-ol especificado en el ejemplo 4 por una cantidad químicamente equivalente de cada uno de los indanoles relacionados en la tabla
- 20 2. Estos indanoles se preparan a partir de las correspondientes 3-fenilindanonas, por reacción con bromuro de metil-magnesio, como se describe en J. Org. Chem., 18, 1237-1245 (1953). Los 3-(2-dimetilaminoetil)-1-metilindan-1-oles sustituidos resultantes son deshidratados luego a los indenos correspondientes, sustancialmente
- 25 como se ha descrito en el ejemplo 2 ó 6, proporcionando los indenos correspondientes. Estos últimos se pueden hidrogenar también por el método antes indicado, proporcionando los indanos correspondientes. Los reaccionantes 1-fenilindanólicos correspondientes se pueden preparar a partir de las mismas indanonas, usando bromuro de fenil-magnesio en la preparación de Grignard. Estos
- 30

340825



proporcionan luego productos análogos de 3-(2-dimetilaminoetil)-1-fenilindanol.

Tabla 2
Ejemplos 12 a 15

5	Ejemplo	Indanol	3-(2-dimetilaminoetil)- indanoles
	nº		
10	12	5,6-dimetoxi-1-metil-3-fenilindan-1-ol	5,6-dimetoxi-3-(2-dimetilaminoetil)-1-metil-3-fenilindan-1-ol
	13	5,6-dimetoxi-3-(3',4'-dimetoxifenil)-1-metilindan-1-ol	5,6-dimetoxi-3-(3',4'-dimetoxifenil)-3-(2-dimetilaminoetil)-1-metilindan-1-ol
15	14	3-(2'-clorofenil)-1-metilindan-1-ol	3-(2'-clorofenil)-3-(2-dimetilaminoetil)-1-metilindan-1-ol
20	15	3-(4'-clorofenil)-1-metilindan-1-ol	3-(4'-clorofenil)-3-(2-dimetilaminoetil)-1-metilindan-1-ol

Se pueden preparar otros 3-fenilindan-1-oles que llevan grupos metilo, cloro, bromo o metoxi en cualquiera, o en ambos, de los anillos fenílico o de indano, a partir de la indanona correspondiente, por reducción al indanol o reacción con un reactivo de Grignard, como se ha descrito.

En la fórmula I, R⁴ es hidrógeno, un solo grupo cloro, bromo, alcoholo o alcoxi de hasta 4 átomos de carbono, situado en las posiciones 4, 5, 6 ó 7 del anillo de indeno, o dos grupos alcoxi, cada uno de los

340825



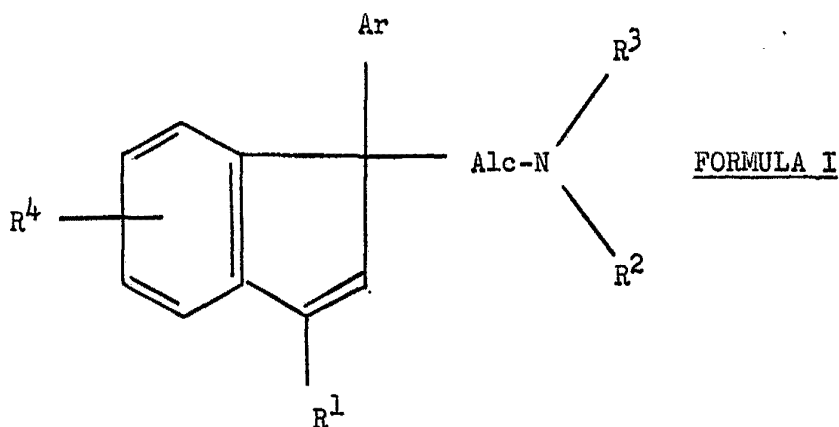
cuales tiene hasta 4 átomos de carbono, situados en las posiciones 4, 5, 6 ó 7.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el día 24 de mayo de 1.966, bajo el nº 552.407, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

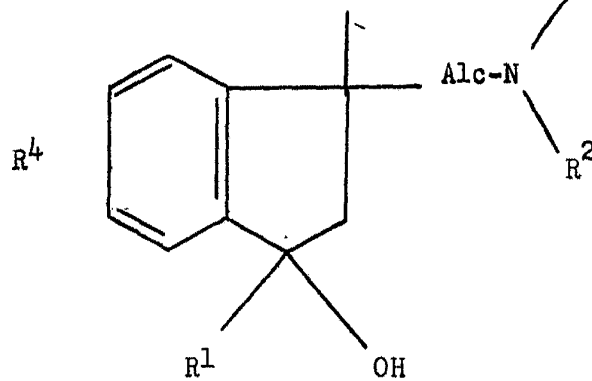
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento para preparar 1-aminoalcohol-1-arylindenos de fórmula:



o 3-aminoalcohol-3-arylindan-1-oles de fórmula:

340825



FORMULA VI

10 las sales de adición de ácido de los mismos, y las sa-
 les sódica y potásica de dichos indanoles de fórmula
 VI, donde Ar es fenilo, halofenilo, alcohilfenilo, dial-
 cohilfenilo, alcoxifenilo o dialcoxifenilo, que tienen
 hasta 4 átomos de carbono en los grupos alcoholo o al-
 coxi; R¹ es hidrógeno, fenilo o alcoholo que tiene
 15 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; Alc es un
 grupo alcoholeno de 2 a 6 átomos de carbono, que tiene
 de 2 a 3 átomos de carbono como separación entre el

20 átomo de nitrógeno y el anillo; $-N \begin{matrix} R^3 \\ R^2 \end{matrix}$ es un gru-

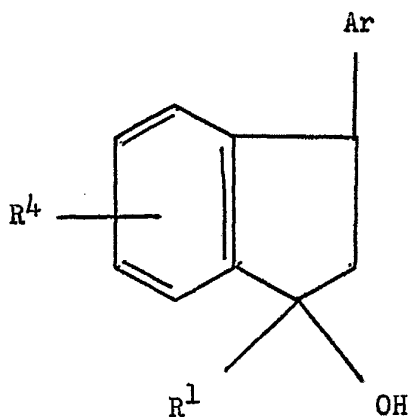
25 po heterocíclico N-sustituído que contiene hasta 6 áto-
 mos de carbono, o un grupo amino en el que R² y R³ son
 grupos alcoholo que tienen hasta 6 átomos de carbono;
 R⁴ es hidrógeno, cloro, bromo, alcoholo, alcoxi o
 dialcoxi que tienen hasta 4 átomos de carbono; el cual
 procedimiento comprende hacer reaccionar la sal disódi-
 ca o dipotásica del 3-arilindan-1-ol de fórmula:

23-5-67

340825



5

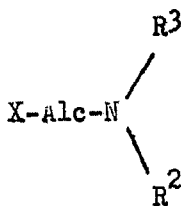


FORMULA IV

10

con una proporción molecular de un compuesto aminoalcohólico de fórmula:

15



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Ar, Alc y $-N \begin{matrix} / R^3 \\ \backslash R^2 \end{matrix}$ tienen los

20

mismos significados que antes; y X es bcloro, bromo yodo, alcohol sulfonato o arilsulfonato, en un disolvente inerte a la reacción, en contacto con una atmosfera de reacción inerte, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente -60°C , bajo condiciones anhidras.

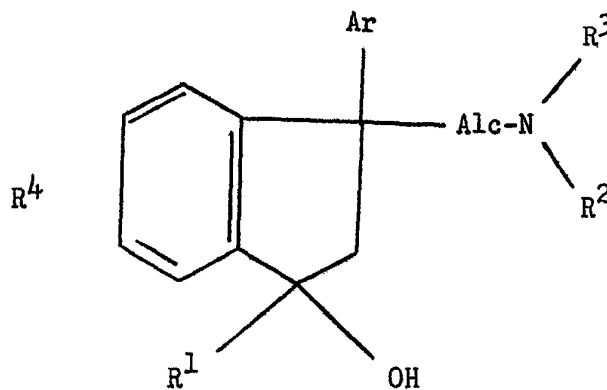
25

30

23-5-67

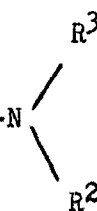
2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar un 3-aminoalcohol-3-arylindan-1-ol, que comprende neutralizar o hidrolizar la resultante sal sódica o potásica del 3-aminoalcohol-3-arylindan-1-ol, de fórmula:

340825



FORMULA VI

10

donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Ar, Alc y $-N$  son según

15 se han definido en la reivindicación 1.

3.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, para preparar un 1-aminoalcohol-1-arylindeno, que comprende deshidratar el 3-aminoalcohol-3-arylindano-1-ol resultante de la hidrólisis.

20 4.- Un procedimiento según la reivindicación 2, donde la resultante sal sódica o potásica es hidrolizada por reacción con agua o ácido mineral acuoso, produciendo así el correspondiente 3-aminoalcohol-3-arylindano-1-ol, o la sal de adición de ácido mineral del mismo.

25

5.- Un procedimiento según las reivindicaciones 3 y 4, donde se emplea ácido mineral acuoso para hidrolizar la sal sódica o potásica de 3-aminoalcohol-3-arylindano-1-ol, y la resultante solución en ácido mineral acuoso se calienta lo suficiente para

30

23-5-67

340825



que se produzca la deshidratación de dicho indanol a la sal de ácido mineral del 1-aminoalcohol-1-arilindeno correspondiente.

5 6.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende hacer reaccionar el 1-aminoalcohol-1-arilindeno ó 3-aminoalcohol-3-arilindan-1-ol así obtenido, en forma de base libre, con un ácido, para proporcionar una sal de adición de ácido.

10 7.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde se emplean la sal disódica o dipotásica de 3-fenilindan-1-ol, y un éster 2-dimetilaminoetílico reactivo.

15 8.- Un procedimiento según la reivindicación 7, donde se forma la sal disódica o dipotásica por reacción, en amoníaco líquido, de 2 proporciones moleculares de amida sódica o amida potásica con 1 proporción molecular de 3-fenilindan-1-ol, y después se hace reaccionar con ella 1 proporción molecular
20 de un haluro de 2-dimetilaminoetilo elegido de entre el cloruro, bromuro o yoduro, produciendo la formación de la sal sódica o potásica de 3-(2-dimetilaminoetil)-3-fenilindan-1-ol.

25 9.- Un procedimiento según la reivindicación 8, donde el haluro de 2-dimetilaminoetilo se disuelve en un disolvente orgánico inerte, para la reacción inmisible con agua, antes de mezclar con la suspensión en amoníaco líquido, se deja evaporar el amoníaco líquido tras la reacción del haluro de
30 2-dimetilaminoetilo; y la resultante sal sódica o



340825

5 potásica de 3-(2-dimetilaminoetil)-3-fenilindan-1-ol se hidroliza por reacción con agua o ácido mineral acuoso, produciendo así 3-(2-dimetilaminoetil)-3-fenil-1-indanol, o una sal de adición de ácido mineral del mismo.

10 10.- Un procedimiento según la reivindicación 9, donde el ácido mineral acuoso se emplea para hidrolizar dicha sal sódica o potásica de 3-(2-dimetilaminoetil)-3-fenilindan-1-ol, y la solución resultante en ácido mineral acuoso se calienta lo suficiente para producir la deshidratación de dicho indanol, produciendo la formación de sal de ácido mineral de 1-(2-dimetilaminoetil)-1-fenilindeno.

15 11.- Un procedimiento para preparar 1-aminoalcohol-1-arylindenos. (Clase Internacional CO8d).

Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y con los fines que se han especificado.

20 Esta Memoria consta de veintisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

25 MAR 1968
Madrid,

P.A.

Alberto de Euzaburu
Por Euzaburu