

372077



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE C-07 A61
SUBCLASE C B

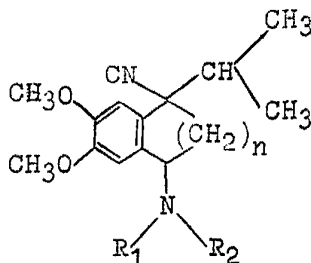
PATENTE DE INVENCION

que por veinte años, para España, se solicita a favor de la Firma K N O L L A.G. CHEMISCHE FABRIKEN, entidad alemana, residente en LUDWIGSHAFEN (ALEMANIA), por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NITRILOS AMINO BENZOCICLOALQUILICOS".-

MEMORIA DESCRIPTIVA

La patente española nº. 291.948 se refiere a un procedimiento para la preparación de acetonitrilos de fenil básicamente sustituidos que debido a su actividad farmacológica representan valiosos medicamentos y pueden encontrar aplicación como simpaticolítica cardíaca y como dilatadores coronarios. Por la Patente alemana 946.058 es además conocido el que 3-aminoindanos presentan actividades espasmolíticas y localmente anestéticas.-

Objeto de la invención son los nuevos nitrilos aminobenzocicloalquílicos de la fórmula general:

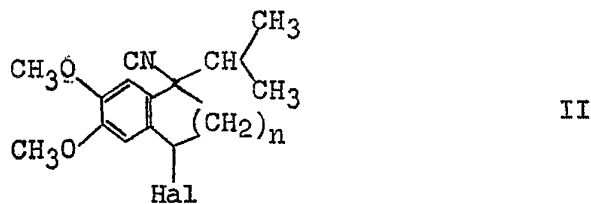


I



10 asi como las sales de los mismos, en que n significa el número
 1 o 2, R₁ un átomo de hidrogeno, el grupo de metil o de etil y
 R₂ un resto alquilo recto o derivado, de baja molecularidad un
 resto cicloalquil o un resto aralquil eventualmente sustituido
 15 por átomos de halogeno, grupos alcoxi, benciloxi o trifluorme-
 tilicos o en que R₁ y R₂ significan junto con el átomo de ni-
 trógeno un resto de piperidina, piperidina, piperacina, N-me-
 tilpiperacina o de morfolina.-

Las nuevas combinaciones muestran propiedades espas-
 molíticas, reductoras de la presión sanguínea, antiflogísticas,
 20 y coronarias activas y deben encontrar empleo como medicamento.
 Objeto de la invención es además un procedimiento para la pre-
 paración de los nuevos nitrilos aminobenzocicloalquílicos de -
 la fórmula general I. El procedimiento según invención está ca-
 racterizado por el hecho de que se reacciona un halogenbenzoci-
 25 cloalquilnitrilo de la fórmula general:-



en que Hal significa un átomo de cloro o de bromo con una ami-
 na de la fórmula general:



y introduce posteriormente de una manera generalmente conocida
 eventualmente el grupo metil o respectivamente étil en produc-
 30 tos de reacción de grupo amino secundario. La reacción puede ser
 efectuada por ejemplo en la forma que se calienta juntos ambos
 componentes. Incluso puede disolverse ambos componentes en un -
 disolvente adecuado, como por ejemplo cloruro metilénico o to-
 luol calentando la solución reaccionante hasta la ebullición o
 35 añadiendo lentamente gota a gota la combinación de halogeno en
 presencia o ausencia de disolventes a la solución de amina. La



temperatura de reacción es variable dentro de amplios límites. A menudo se inicia la reacción ya a 20°C, más sin embargo se trabaja convenientemente a temperatura ligeramente elevada.-

40 Generalmente se reacciona la combinación de halógeno - con al menos la doble cantidad molar de amina con el fin de ligar el hidrácido que se origina. Para la purificación los productos en bruto o son destilados o traspasados en los hidroclo-
45 Bases secundarias pueden ser transformadas eventualmen-
45 te de modo conocido mediante los corrientes alcoholantes en ba-
ses terciarias. Para la metilación se emplea preferentemente una mezcla de formaldehído y ácido fórmico según Leuckart Wallach.-

Los halogenbenzocicloalquilnitrilos de la fórmula ge-
neral II pueden obtenerse por ejemplo según la patente belga ---
50 730.678 mediante reacción de cierre de anillo intramolecular de-
ω - aril-ω -cianoalquil-aldehídos o respectivamente sus aceta-
les junto con hidrácido gaseoso o halógenos de ácido a baja --
temperatura y en presencia de un disolvente inerte.-

55 La invención es explicada a continuación con ayuda de-
unos ejemplos de realización.-

Ejemplo 1º

1-ciano-1-isopropil-4- \overline{N} -metil-N- β -(3,4-dimetoxifenil)-etil $\overline{7}$ ---
amino-6,7-dimetoxitetralina

Una mezcla de 29,3 gr (0,1 mol) de 1-ciano-1-isopropil-
60 4-cloro-6,7-dimetoxitetralina $\overline{7}$ producida mediante ciclización -
de α -(3,4-dimetoxifenil)- α -isopropil- ω - dietoxi-valeronitrilo
con ácido clorhídrico $\overline{7}$ y 39,0 gr (0,2 mol) de N-metil-homovera-
triloamina es calentada, removiéndola, hasta 100° C. A 100°C se-
inicia una reacción exotérmica y la temperatura sube hasta 140°C
65 aproximadamente. Se sigue removiendo 30 minutos, añadiendo tolud
a la mezcla reaccionante y separa después del enfriamiento el hi-
drocloruro de N-metilhomoveratriloamina resultante por filtración.
El filtrado es concentrado y el residuo destilado en vacío.
Se obtienen: 27,2 gr (60% en teoría) de 1-ciano-1-isopropil-4- \overline{N} -
70 metil-N- β -(3,4-dimetoxifenil)-etil $\overline{7}$ -amino-6,7-dimetoxi-tetralina,

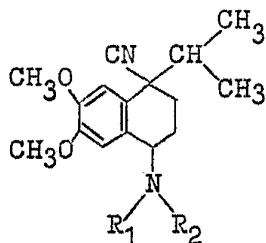


Kp 0,001 240°C; hidrocioruro F 167°C (de isopropanol).-

De manera analoga se producian las combinaciones 1 - 9 de la Tabla

I.-

TABLA 1



Nr.	R ₁	R ₂	Kp °C / Torr	Volumen de produccion %	F ^o C hidroclo- ruro.-
1	H-	-CH ₂ -CH ₂ -	255/ 0,001	65	137
2	CH ₃ -	-CH ₂ -	220/ 0,001	64	128
3	CH ₃ -	-CH ₂ -	240/ 0,001	54	140
4	CH ₃ -	-CH ₂ -CH ₂ -	260/ 0,005	49	118
5	CH ₃ -	-CH ₂ -CH ₂ -	210/ 0,01	62	179-180
6		-(CH ₂) ₄ -	190/ 0,005	88	183
7		-(CH ₂) ₅ -	190/ 0,005	28	208
8		-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	210/ 0,001	84	188
9		-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -	210/ 0,001	71	211



EJEMPLO 2º

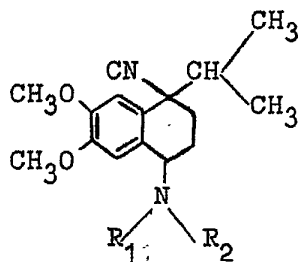
75 1-ciano-1-isopropil-4-(n-hexil)-amino-6,7-dimetoxitetralina

A una solución de 10,1 gr (0,1 mol) de n-hexilamina en 50 cm³ de toluol se añaa de a temperatura ambiente gpta a gota dentro de 15 minutos, removiéndolo, -- una solución de 16,9 gr (0,05 mol) de 1-ciano-1-isopropil-4-bromo-6,7-dimeto xitetralina [producida mediante ciclización de α-(3,4-dimetoxifenil)-α-iso-
80 propil-ω-dietoxivalerocnitril con acido bromhidrico] en 50 cm³ de cloruro- metilénico, produciendose un precipitado de n-hexilamina-hidrobromuro. Des-- pues de un removido de dos horas se absorbe el precipitado, siendo concentra do el filtrado, captado el residuo en eter y precipitado el hidrocloreuro de la 1-ciano-1-isopropil-4-(n-hexil)-amino-6,7-dimetoxitetralina mediante in--
85 troducción de acido clorhidrico seco.

Se obtienen: 9,1 gr (51% en teoria) de hidrocloreuro, F 150 - 151°C (de iso- propanol).

De manera analoga fuerón preparadas las combinaciones 1 - 7 de la tabla 2.-

TABLA 2



Nr.	R ₁	R ₂	Kp °C / Torr	Volumen de pro- ducción %	F °C hidrocloro- ruro.-
1	H		-	55	192
2	H		-	52	192



Nr.	R ₁	R ₂	Kp °C / Torr	Volumen de produccion %	F ^{°C} hidrocloru ro.-
3	H		-	53 ,	220
4	H		-	28	184
5	H		-	32	172
6	CH ₃		-	63	188
7	H		-	42	171

EJEMPLO 3º

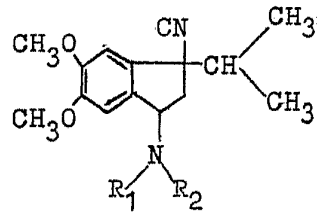
90 1-ciano-1-isopropil-3-piperidino-5,6-dimetoxiindan




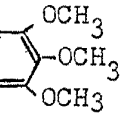

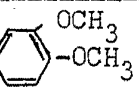
A una solución de 8,5 gr (0,1 mol) de piperidina en 50 cm³ de toluol se añade gota a gota a 20°C durante 15 minutos, removiéndolo, una solución de 16,2 gr (0,05 mol) de 1-ciano-1-isopropil-3-bromo-5,6-dimetoxiindano [produci da por ciclización de α-(3,4-dimetoxifenil)-α-isopropil-γ-dietoxibutironitri-
95 lo con acido bromhidrico] en 50 cm³ de cloruro metilénico. Despues de un remo vido durante 2 horas se aspira el hidrobromuro de piperidina precipitado, con centra el filtrado, abserbiendo el residuo en eter y precipitando el hidroclo ruro de 1-ciano-1-isopropil-3-piperidino-5,6-dimetoxi-indano mediante intro ducción de gas seco de acido clorhidrico.

100 Se obtienen 13,6 gr (75% en teoria) del hidrocloruro, F 230°C (de isopropa-- nol)

De manera analoga se preparaban las combinaciones 1 - 10 de la ta-- bla 3.

TABLA 3



Nr.	R ₁	R ₂	Volumen de producción %	F ^o C Hidrocloruro
1	H	$-\text{CH} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	68	226
2	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 	63	150
3	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 	57	222
4	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 	54	223
5	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 	97	205
6	CH ₃ -	$-\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH} \end{matrix} -\text{CH}_2-$ 	56	200
7	CH ₃ -	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 	37	117
8	C_2H_5-	$-\text{C}_2\text{H}_5$	70	185
9		$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$	72	219
10		$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-$	78	207



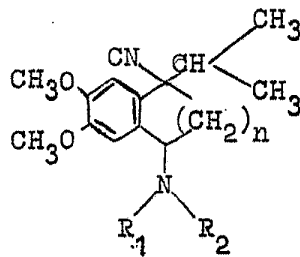
105 Descrita suficientemente la naturaleza y alcance de la -
 presente invención, se hace constar que en la misma podran ser va-
 riables los materiales, dimensiones y en general aquellos otros de
 talles accesorios osecundarios que no alteren, cambien ni modifiquen
 la esencialidad propuesta.-

110 Los términos en que queda redactada esta memoria son cier-
 tos y fiel reflejo del objeto descrito, debiendose tomar en un sen-
 tido más amplio y nunca en forma limitativa.-

REIVINDICACIONES

Se reivindica como de la propia y nueva invención la propiedad y --
 explotación exclusiva de:

115 1ª.- Procedimiento para la obtención de nitrilos aminobenzocicloal-
 quilicos, caracterizado por la formula general:



I

120 en que significan n el número 1 o 2, R₁ un atomo de hidrogeno, el --
 grupo de metil o de etil y R₂ un resto alquil/recto o derivado de ba-
 ja molecularidad, un resto de cicloalquil o un resto de aralquil sus-
 tituido eventualmente por atomos de halogeno, grupos de alcoxi-, ben-
 ziloxi- o trifluorometil o en que R₁ y R₂ significan junto con el ato-
 mo de nitrogeno un resto de pirrolidina, piperidina, piperacina, n--
 metilpiperacina o de morfolina.

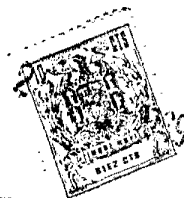
125 2ª.- Procedimiento para la obtención de nitrilos aminobenzocicloal--
 quilicos, según reivindicación 1ª, caracterizado por 1-ciano-1-iso--
 propil-4- $\left[\begin{array}{l} \text{N-metil-N-}\beta\text{-(3,4-dimetoxifenil)-etil} \end{array} \right]$ -amino-6,7-dimetoxi-
 tetralina.-

130 3ª.- Procedimiento para la obtención de nitrilos aminobenzocicloal--
 quilicos, según reivindicación 1ª, caracterizado por 1-ciano-1-iso--
 propil-4- $\left[\begin{array}{l} \text{N-}\beta\text{(4-metoxifenil)-etil} \end{array} \right]$ -amino-6,7-dimetoxitetralina.-

4ª.- Procedimiento para la obtención de nitrilos aminobenzocicloal--



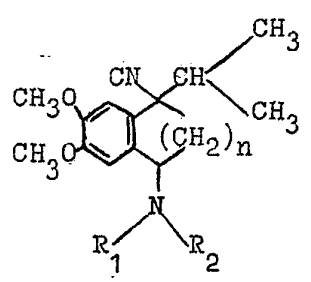
- quilicos, según reivindicación 1ª, caracterizado por 1-ciano-1-iso-propil-4-(N-metil-N-β-fenil-α-metil-etil)-amino-6,7-dimetoxitetralina.-
- 135 5ª.- Procedimiento para la obtención de nitrilos aminobenzocicloalquilicos, según reivindicación 1ª, caracterizado por 1-ciano-1-iso-propil-4-[N-metil-N-(3,4-dimetoxibencil)]7-amino-6,7-dimetoxitetralina.-
- 140 6ª.- Procedimiento para la obtención de nitrilos aminobenzocicloalquilicos, según reivindicación 1ª, caracterizado por 1-ciano-1-iso-propil-4-[N-metil-N-β-(3,4,5-trimetoxifenil)-etil]7-amino-6,7-dimetoxitetralina.-
- 145 7ª.- Procedimiento para la obtención de nitrilos aminobenzocicloalquilicos, según reivindicación 1ª, caracterizado por 1-ciano-1-iso-propil-4-[N-metil-N-β-(3-trifluormetilfenil)-etil]7-amino-6,7-dimetoxitetralina.-
- 8ª.- Procedimiento para la obtención de nitrilos aminobenzocicloalquilicos, según reivindicación 1ª, caracterizado por 1-ciano-1-iso-propil-4-pirrolidino-6,7-dimetoxitetralina.-
- 150 9ª.- Procedimiento para la obtención de nitrilos aminobenzocicloalquilicos, según reivindicación 1ª, caracterizado por 1-ciano-1-iso-propil-4-piperidino-6,7-dimetoxitetralina.-
- 10ª.- Procedimiento para la obtención de nitrilos aminobenzocicloalquilicos, según reivindicación 1ª, caracterizado por 1-ciano-1-iso-propil-4-morfolino-6,7-dimetoxitetralina.-
- 155 11ª.- Procedimiento para la obtención de nitrilos aminobenzocicloalquilicos, según reivindicación 1ª, caracterizado por 1-ciano-1-iso-propil-4-(N'-metil)-piperacino-6,7-dimetoxitetralina.-
- 12ª.- Procedimiento para la obtención de nitrilos aminobenzocicloalquilicos, según reivindicación 1ª, caracterizado por 1-ciano-1-iso-propil-4-(n-hexil)-amino-6,7-dimetoxitetralina.-
- 160 13ª.- Procedimiento para la obtención de nitrilos aminobenzocicloalquilicos, según reivindicación 1ª, caracterizado por 1-ciano-1-iso-propil-4-(α-metil -etil)-amino-6,7-dimetoxitetralina.-
- 165 14ª.- Procedimiento para la obtención de nitrilos aminobenzocicloalquilicos, según reivindicación 1ª, caracterizado por 1-ciano-1-iso-



- propil-4-(β -fenil-etil)-amino-6,7-dimetoxitetralina.-
- 15^a.- Procedimiento para la obtención de nitrilos aminobenzocicloalquilicos, según reivindicación 1^a, caracterizado por 1-ciano-1-isopropil-4-(α -metil- β -fenil-etil)-amino-6,7-dimetoxitetralina.-
- 170 16^a.- Procedimiento para la obtención de nitrilos aminobenzocicloalquilicos, según reivindicación 1^a, caracterizado por 1-ciano-1-isopropil-4- \int β -(3,4-dimetoxifenil)-etil \int -amino-6,7-dimetoxitetralina.
- 175 17^a.- Procedimiento para la obtención de nitrilos aminobenzocicloalquilicos, según reivindicación 1^a, caracterizado por 1-ciano-1-isopropil-4- \int β -(3,4-dietoxifenil)-etil \int -amino-6,7-dimetoxitetralina.-
- 18^a.- Procedimiento para la obtención de nitrilos aminobenzocicloalquilicos, según reivindicación 1^a, caracterizado por 1-ciano-1-isopropil-4-(N-metil-N-ciclohexil)-amino-6,7-dimetoxitetralina.-
- 180 19^a.- Procedimiento para la obtención de nitrilos aminobenzocicloalquilicos, según reivindicación 1^a, caracterizado por 1-ciano-1-isopropil-4- \int β -(3-benciloxi-4-metoxifenil)-etil \int -amino-6,7 dimetoxitetralina.-
- 20^a.- Procedimiento para la obtención de nitrilos aminobenzocicloalquilicos, según reivindicación 1^a, caracterizado por 1-ciano-1-isopropil-3-piperidino-5,6-dimetoxiindano.-
- 185 21^a.- Procedimiento para la obtención de nitrilos aminobenzocicloalquilicos, según reivindicación 1^a, caracterizado por 1-ciano-1-isopropil-3-(α -metiletil)-amino-5,6-dimetoxiindano.-
- 190 22^a.- Procedimiento para la obtención de nitrilos aminobenzocicloalquilicos, según reivindicación 1^a, caracterizado por 1-ciano-1-isopropil-3-(γ -fenilpropil)-amino-5,6-dimetoxiindano.-
- 23^a.- Procedimiento para la obtención de nitrilos aminobenzocicloalquilicos, según reivindicación 1^a, caracterizado por 1-ciano-1-isopropil-3- \int β -(4-clorofenil)-etil \int -amino-5,6-dimetoxiindano.-
- 195 24^a.- Procedimiento para la obtención de nitrilos aminobenzocicloalquilicos, según reivindicación 1^a, caracterizado por 1-ciano-1-isopropil-3- \int β -(3-trifluorometilfenil)-etil \int -amino-5,6-dimetoxiindano.-
- 25^a.- Procedimiento para la obtención de nitrilos aminobenzocicloalquilicos, según reivindicación 1^a, caracterizado por 1-ciano-1-isopropil-3- \int β -(3,4,5-trimetoxifenil)-etil \int -amino-5,6-dimetoxiindano.-
- 200



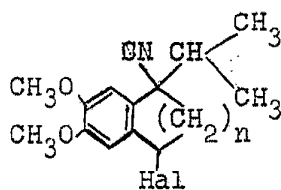
- 26^a.- Procedimiento para la obtención de nitrilos aminobenzocicloalquilicos, según reivindicación 1^a, caracterizado por 1-ciano-1-isopropil-3- \overline{N} -metil-N-(α -metil β -fenil)-etil $\overline{7}$ -amino-5,6-dimetoxiindano.
- 205 27^a.- Procedimiento para la obtención de nitrilos aminobenzocicloalquilicos, según reivindicación 1^a, caracterizado por 1-ciano-1-isopropil-3- \overline{N} -metil-N- β -(3,4-dimetoxifenil)-etil $\overline{7}$ -amino-5,6-dimetoxiindano,-
- 28^a.- Procedimiento para la obtención de nitrilos aminobenzocicloalquilicos, según reivindicación 1^a, caracterizado por 1-ciano-1-isopropil-3-dietilamino-5,6-dimetoxi-indano.-
- 210 29^a.- Procedimiento para la obtención de nitrilos aminobenzocicloalquilicos, según reivindicación 1^a, caracterizado por 1-ciano-1-isopropil-3-morfolino-5,6-dimetoxi-indano.-
- 215 30^a.- Procedimiento para la obtención de nitrilos aminobenzocicloalquilicos, según reivindicación 1^a, caracterizado por 1-ciano-1-isopropil-3-(N'-metil)-piperazino-5,6-dimetoxi-indano.-
- 31^a.- Procedimiento para la obtención de nitrilos aminobenzocicloalquilicos de la formula general:



I

220 en que significan n el número 1 ó 2, R₁ un átomo de hidrogeno, el grupo de metil o el grupo de metil y R₂ un resto alquil recto o derivado de baja molecularidad, un resto ciclalquil o un resto aralquil eventualmente sustituido por átomos de halogeno, grupos de alcoxil-, benciloxil- o trifluormetil o en que R₁ y R₂ significan junto

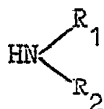
225 con el átomo de nitrogeno un resto de pirrolidina, piperidina, piperacina, N-metilpiperacina o morfolina, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se reacciona un halogenobenzocicloalquilnitrilo de la formula general:



II

230

en que Hal significa un atomo de cloro o de bromo, con una amina de la formula general:



e introduce posteriormente en productos reaccionantes con grupo secundario de amina eventualmente el grupo metilico o, respectivamente, etilico.-

32ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NITRILOS AMINOBENZOCICLOAL-
QUILICOS".-

Consta la presente memoria descriptiva de doce hojas numeradas y mecanografiadas por una sola cara.-

MADRID,

RODOLFO
P. P.

Edo. M. V. de la Torre Serrano