

10



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE C-07 A-61
SUBCLASE C K

37 3391

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: YAMAOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.

RESIDENCIA: No. 5-1, 2-chome, Nihombashi-Honcho,
Chuo-ku, TOKYO, Japón

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE UN DERIVADO DE INDENO"

W.

Prioridad: Patentes japonesas n.º 82297/68 del 12-11-68
72582/69 11-9-69

373391 110

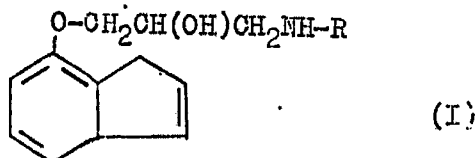


1

Este invento se refiere a nuevos derivados de indeno con valiosas propiedades terapéuticas, sales no tóxicas de los mismos y a los procedimientos para su producción.

5

Los compuestos terapéuticamente activos de este invento están representados por la fórmula general:



10

donde R representa un grupo alquilo inferior.

15

El término "grupo alquilo inferior" en el sentido utilizado aquí se refiere a radicales hidrocarbonados alifáticos de cadena lineal y ramificada como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, amilo, hexilo, etc.

20

El compuesto (I) del presente invento puede ser preparado haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general:



25

donde A representa un átomo de hidrógeno o un grupo 2,3-epoxipropilo y una amina de fórmula general



30

donde R es el definido anteriormente y B representa un grupo 3-halógeno-2-hidroxi-propilo cuando A es un átomo de hidrógeno y representa un átomo de hidrógeno cuando A es un grupo 2,3-epoxipropilo.

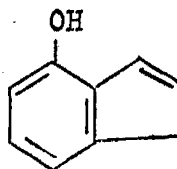
Por lo tanto, de acuerdo con una realización del procedimiento de este invento, el nuevo compuesto (I) se pre-

373391

10 DIO



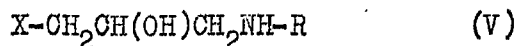
1 para condensando un 4-hidroxiindeno representado por la fórmula estructural



(IV)

5

y un 1-halógeno-2-hidroxi-3-alkuil(inferior)aminopropano de fórmula general



10 donde X representa un átomo de halógeno y R es el definido anteriormente.

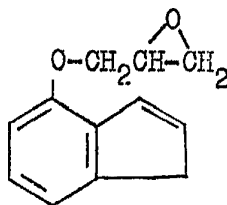
De preferencia la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente aceptor de ácidos, preferiblemente un metal alcalino o un derivado del mismo, v.g. hidróxido, hidru-
ro, amida, alcoholato y compuestos alquilmetálicos.

15

Preferiblemente la reacción también se efectúa en presencia de disolventes, como agua, metanol, etanol y similares, a la temperatura ambiente o a temperatura elevada.

Los nuevos compuestos (I) de este invento también pueden ser obtenidos por condensación de 4-(2,3-epoxipro-
pil)indeno de fórmula estructural

20



(VI)

25

y una alquil(inferior)amina de fórmula general



donde R es el definido anteriormente.

30

La reacción se efectúa en presencia o ausencia de un



373391

10

1 disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, metanol, etanol, éter, acetato de etilo y similares; a la temperatura ambiente o a temperatura elevada.

5 El 4-(2,3-epoxipropil)indeno (VI) empleado como material de partida en el procedimiento mencionado puede ser preparado por reacción de 4-hidroxi-indeno (IV) y 1,2-epoxi-3-halogenopropano.

10 El 4-hidroxi-indeno (IV) en solución en un disolvente como agua o un diluyente orgánico es isomerizado por una sustancia básica para formar 7-hidroxi-indeno.

Por lo tanto, el compuesto (I) del presente invento contiene un isómero, que es 7-(3-alkil(inferior)amino-2-hidroxi-propoxi)indeno representado por la fórmula general



donde R tiene el significado dado anteriormente.

20 Los nuevos compuestos (I) de este invento, naturalmente, contienen un átomo de carbono asimétrico en la posición 2 en su cadena lateral y puede existir como isómeros d- o l- o como racemato.

25 A partir de los compuestos (I) de este invento pueden prepararse las sales de adición con ácido prácticamente no tóxicas en la forma habitual con ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos farmacéuticamente, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fórmico o ácido acético.

30 Los compuestos (I) de este invento poseen valiosas propiedades terapéuticas que los hacen útiles como agentes



373391

110

1 de bloqueo adrenérgicos β -receptores (véase experimento 1).

5 Lo que debe destacarse como propiedad claramente meritoria de los compuestos (I) de este invento es que mejoran la función cardiaca, mientras que los antagonistas adrenérgicos β -receptores conocidos, como 4-(3-isopropil-amino-2-hidroxi-propoxi)indano ejercen efectos perjudiciales sobre el mismo (véase experimento 2).

10 Por consiguiente, los productos (I) de este invento son útiles como antagonistas adrenérgicos β -receptores que pueden ser aplicados a los pacientes sin temor de dañar al corazón.

15 Otra característica de los compuestos (I) del presente invento es que pueden actuar cuando son administrados por vía oral. Clínicamente pueden ser administrados por vía oral a una dosis diaria de unos 5-15 mg de los compuestos, divididas opcionalmente en porciones. También pueden ser administrados por vía intramuscular o intravenosa para proporcionar una dosis total diaria de aproximadamente 2-
20 5 mg de los compuestos, opcionalmente en porciones fraccionadas.

25 El invento será descrito con más detalle en los siguientes ejemplos que son presentados a título de ilustración solamente y no como indicativos del alcance del invento.

EJEMPLO 1

30 a) Se calienta a reflujo a unos 57°C , durante 24 horas, una mezcla de 0,9 g de 4-hidroxi-indeno, 2,0 g de 1,2-epoxi-3-cloropropano, 2,7 g de carbonato potásico y 15 ml de acetona. La acetona se separa por destilación a vacío y

373391

10 DIC.



1 el residuo se lava con 10 ml de agua, y después se extrae
 con 20 ml de éter por tres veces. El extracto etéreo se se-
 ca con sulfato magnésico, se filtra y se somete a cromato-
 5 grafia de columna utilizando una columna con un diámetro
 interno de unos 3 cm y una altura de unos 50 cm, rellena
 con gel de sílice. Las fracciones 5ª a 7ª (el volumen de
 una fracción es de 50 ml.) recuperadas de la columna cromato-
 10 gráfica utilizando cloroformo como efluente se combinan
 entre sí y se concentran para proporcionar 0,6 g de 4-(2,3-
 epoxipropoxi)indeno.

b) Se agita en un matraz a la temperatura ambiente,
 durante 2 horas, una mezcla de 0,42 g de 4-(2,3-epoxipropo-
 xi)indeno, 1,20 g de isopropilamina y 20 ml de metanol. El
 metanol y la isopropilamina que no se ha alterado se separan
 15 por destilación a vacío y el residuo se recristaliza de una
 mezcla de n-hexano y éter para dar 0,41 g de 4-(3-isopropil-
 amino-2-hidroxipropoxi)indeno con un punto de fusión de
 88-89°C.

c) A una solución de 0,41 g de 4-(3-isopropilamino-
 20 2-hidroxipropoxi)indeno en 80 ml de éter absoluto se añade
 gota a gota una mezcla de ácido clorhídrico y éter a 0°C
 con agitación y el precipitado así formado se recupera por
 filtración y se recristaliza de una mezcla de etanol y éter
 25 dando 0,44 g del hidrocioruro de 4-(3-isopropilamino-2-hi-
 droxipropoxi)indeno. P.f. 147-148°C.

Análisis elemental como $C_{15}H_{22}NO_2Cl$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado:	63,48	7,81	4,94
Encontrado:	63,52	7,86	4,96

30 En lo que se refiere a la acción de bloqueo adrenér-

373391

10



1 gico β -receptor, el 4-(3-isopropilamino-2-hidroxi-propoxi)indano obtenido en el Ejemplo 1 y el 4-(3-isopropilamino-2-hidroxi-propoxi)indano fueron sometidos a ensayo de acuerdo con el siguiente Experimento 1.

5 Experimento 1

Los atrios obtenidos de un cobaya macho Hartley con un peso de 300-500 g se cortan y se colocan en cámaras que contienen solución de Tyrode oxigenada con 95 % de oxígeno y 5 % de dióxido de carbono y mantenida a 30°C.

10 Se registra la fuerza contráctil mediante una palanca isométrica conectada a un transductor que mide la tensión. Se estudia la actividad antagonística de las drogas ensayadas sobre el aumento de la contracción atrial inducido por 1-isoproterenol.

15 La primera respuesta de control se mide agregando 1-isoproterenol al fluido del baño hasta una concentración final de 5×10^{-8} g/ml. A continuación la preparación se lava y se repite el mismo procedimiento después de la aplicación de las drogas que se desea probar, 4-(3-isopropilamino-2-hidroxi-propoxi)indano o 4-(3-isopropilamino-2-hidroxi-propoxi)indano (concentración final de 8×10^{-9} g/ml o 5×10^{-8} g/ml), con 10 minutos de anticipación. Los resultados están indicados en la Tabla I.

TABLA I

25	<u>Compuesto probado</u>	<u>Dosis (g/ml)</u>	<u>Grado de inhibición (%)</u>
	4-(3-isopropilamino-2-hidroxi-propoxi)indano	8×10^{-9}	30,7
		5×10^{-8}	81,5
	4-(3-isopropilamino-2-hidroxi-propoxi)indano	8×10^{-9}	30,4
30		5×10^{-8}	88,4

373391

10 D



1 Los efectos directos de los compuestos sobre un corazón desprovisto de control nervioso autónomo se estudiaron mediante el siguiente Experimento 2.

Experimento 2

5 Los estudios se realizaron sobre ratas Wistar con un peso de 250-350 g, anestesiadas con pentobarbital (50 mg/kg, i.p.), de 18 a 24 horas después de tratamiento con reserpina (8 mg/kg, s.c.). Se extrajeron ambas glándulas adrenales y se realizó una vagotomía bilateral en la

10 garganta. Se inyectó intravenosamente 1 ml/kg de 4-(3-isopropilamino-2-hidroxi)propoxi)indeno o 4-(3-isopropilamino-2-hidroxi)propoxi)indano durante durante 3 minutos en dosis únicas, que variaban entre 0,01 y 0,1 mg/kg y se registró el ritmo cardiaco mediante un cardiotaquímetro de Nihon

15 Kodan Co. (RM 100). Los resultados están indicados en la Tabla II. En esta tabla, el símbolo (+) representa un aumento del ritmo cardiaco, el símbolo (-) representa una disminución del ritmo cardiaco y el error standard se encuentra entre paréntesis ().

20

25

30



373391

TABLA II

Compuesto ensayado	Número del animal	Dosis (mg/kg)	Variación del ritmo cardiaco(%)			
			1 min. desp.	5 min. desp.	15 min. desp.	30 min. desp.
5 4-(3-isopropilamino-2-hidroxi)propoxi)indeno	2	0,01	+2,4 (+0,9)	+3,8 (+0,2)	+3,2 (+0,1)	+1,7 (+0,2)
	4	0,05	+5,6 (+2,1)	+8,4 (+3,4)	+8,7 (+4,0)	+5,2 (+3,1)
	3	0,10	+1,5 (+0,4)	+4,1 (+1,2)	+3,5 (+1,4)	+4,0 (+2,0)
10 4-(3-isopropilamino-2-hidroxi)propoxi)indano	3	0,01	-0,9 (+0,1)	+0,3 (+0,8)	-1,9 (+0,9)	-1,7 (+0,3)
	4	0,05	-2,1 (+0,5)	-2,0 (+0,5)	-2,0 (+0,9)	-4,6 (+1,4)
	2	0,10	-5,9 (+1,4)	-8,7 (+0,3)	-8,7 (+0,3)	-5,4 (+0,6)

Quando se inyecta 4-(3-isopropilamino-2-hidroxi)propoxi)indeno intravenosamente a ratones blancos, el valor DL₅₀ es de 25 mg/kg.

EJEMPLO 2

A una solución de 0,44 g de 4-hidroxi-indeno en 4 ml de una solución acuosa al 10 % de hidróxido potásico se agregan 0,65 g de 1-cloro-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano. Después de agitar la mezcla resultante a la temperatura ambiente durante 15 horas, la mezcla de reacción se extrae con éter y después el extracto etéreo se seca con carbonato sódico anhidro y se separa el éter por destilación a presión reducida. El residuo se somete a cromatografía en columna de gel de sílice y utilizando acetona como eluyente se obtienen 0,23 g de cristales blancos de 4-(3-isopropilamino-2-hidroxi)propoxi)indeno.

Quando los cristales obtenidos se mezclan con el 4-(3-isopropilamino-2-hidroxi)propoxi)indeno obtenido por el procedimiento del Ejemplo 1, no se observa depresión del punto de fusión.

373391

10



EJEMPLO 3

Preparación de tabletas

1

Prescripción

5

4-(3-Isopropilamino-2-hidroxi)propoxi)indeno	0,2 g
Celulosa microcristalina	1,4 g
Almidón	0,7 g
Talco	0,2 g

Con esta mezcla se preparan 20 tabletas. Las tabletas se forman sobre un troquel de copa profunda de 7,0 mm.

10

Pueden ser recubiertas de acuerdo con el método convencional si se desea.

EJEMPLO 4

Preparación de inyecciones

15

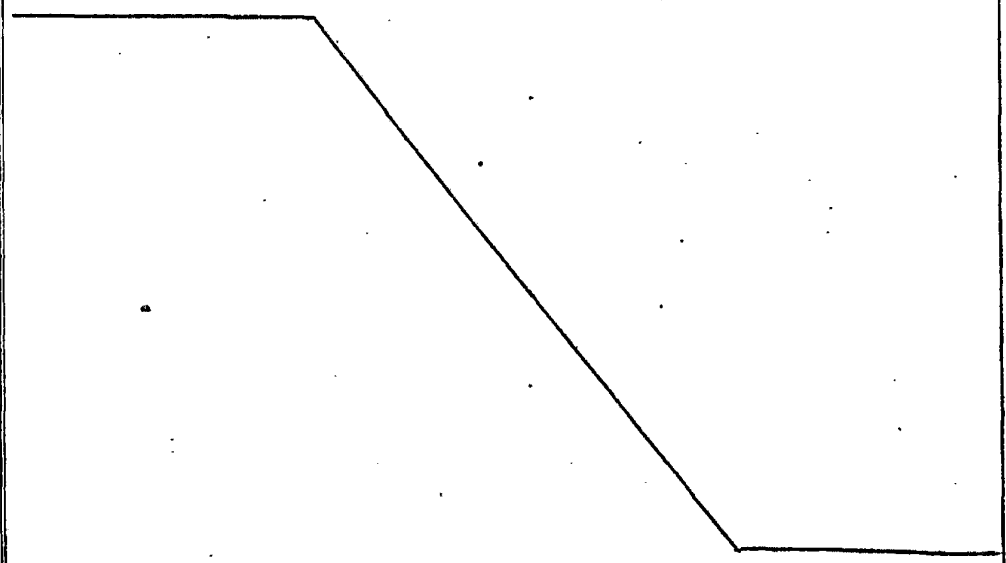
En 100 ml de solución salina se disuelven 100 mg de hidrocioruro de 4-(3-isopropilamino-2-hidroxi)propoxi)indeno y la solución así formada se divide asépticamente en 50 ampollas de 2 ml conteniendo cada una de ellas 2 mg del compuesto activo.

20

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

25

30

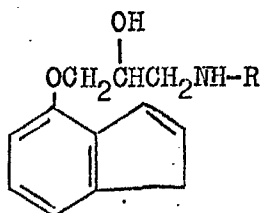




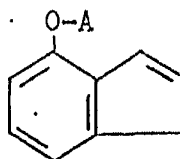
373391 10 DIC.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un derivado de indeno representado por la fórmula general



10 donde R representa un grupo alquilo inferior, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un derivado de 4-hidroxiindeno representado por la fórmula general

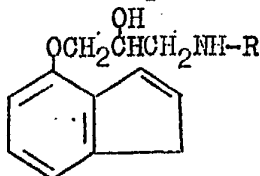


20 donde A representa un átomo de hidrógeno o un grupo 2,3-epoxipropilo, y un derivado de alquilamina representado por la fórmula general



25 donde R representa un grupo alquilo inferior y B representa un átomo de hidrógeno o un grupo 3-halógeno-2-hidroxi-propilo, siendo dicho B un grupo 3-halógeno-2-hidroxi-propilo cuando el grupo A en la fórmula general antes citada es un átomo de hidrógeno y siendo dicho B un átomo de hidrógeno cuando el grupo A es un grupo 2,3-epoxipropilo.

2. Un procedimiento para la preparación de un derivado de indeno representado por la fórmula general

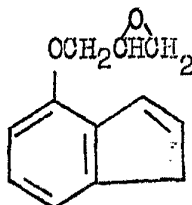




373391

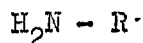
10

1 donde R representa un grupo alquilo inferior, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar 4-(2,3-epoxipropoxi)indeno representado por la fórmula



y una alquilamina representada por la fórmula general

10



donde R representa un grupo alquilo inferior.

3. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE INDENO".

15

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de doce páginas mecanografiadas.

20

Madrid, 10 Noviembre 1969
BERNARDO UNGRIA
P.P.

25

30