

3 0 6 5 8 6

P. 46.578

22.376 DB/MD
dossier 32 13



Memoria descriptiva

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>e 07</u> <u>A 61</u>
SUBCLASE <u>b</u> <u>K</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de MANUFACTURE DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES, A.
CHRISTIAENS, SOCIETE ANONYME.

~~entidad de nacionalidad~~ sociedad anónima francesa

~~mancomunada~~ establecida en 60, rue de l'Etuve, Bruselas,
Bélgica

por: "UN METODO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE 2-AMINO-
INDANOS"

(Clase Internacional G07d)

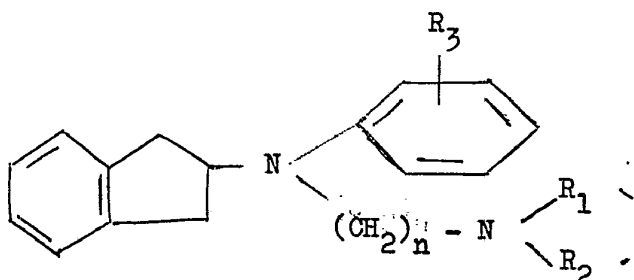
20.1.71

386586



Este invento se refiere a nuevos compuestos orgánicos nitrogenados, a su preparación y a su utilización.

Los nuevos compuestos orgánicos de acuerdo con este invento son los N-fenil-N-di- R_1, R_2 -aminoalcohol-2-aminoindanos de la fórmula general



en que n es igual a 2 ó 3, R_1 y R_2 representan cada uno un grupo alcohol inferior o forman conjuntamente con el átomo de nitrógeno adyacente un anillo heterocíclico nitrogenado, y R_3 es opcional y, cuando está presente, representa uno o más sustituyentes que pueden estar unidos al anillo N-fenílico en las posiciones orto, meta y/o para, así como las sales por adición de ácido de dichos N-fenil-N-di- R_1, R_2 -aminoalcohol-2-aminoindanos.

Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos en que n es 2 ó 3, R_1 y R_2 representan cada uno un grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo o forman, conjuntamente con el átomo de nitrógeno adyacente, un anillo pirrolidino, piperidino o morfolino y R_3 , cuando está presente, representa uno o más sustituyentes que pueden estar unidos al anillo fenílico en las posiciones orto, meta y/o para, y están seleccionados entre los grupos metilo, metoxi, trifluorometilo y cloro.

Las sales por adición de ácido preferidas son los clorhidratos, fumaratos y oxalatos de los N-fenil-N-



di- R_1, R_2 -aminoalcohol-2-aminoindanos, particularmente los monoclóridos y los diclorohidratos de los mismos.

Unos pocos compuestos de acuerdo con el invento están enumerados a continuación:

- 5 N-fenil-N-dimetilaminoetil-2-aminoindano;
 N-fenil-N-dietilaminoetil-2-aminoindano;
 N-fenil-N-dipropilaminoetil-2-aminoindano;
 N-fenil-N-dimetilaminopropil-2-aminoindano;
 N-fenil-N-dietilaminopropil-2-aminoindano;
 10 N-fenil-N-dipropilaminopropil-2-aminoindano;
 N-fenil-N-pirrolidinoetil-2-aminoindano;
 N-fenil-N-pirrolidinopropil-2-aminoindano;
 N-fenil-N-piperidinoetil-2-aminoindano;
 N-fenil-N-piperidinopropil-2-aminoindano;
 15 N-fenil-N-morfolinoetil-2-aminoindano;
 N-fenil-N-morfolinopropil-2-aminoindano;
 N-1-clorofenil-N-dietilaminopropil-2-indano;
 N-2-clorofenil-N-dietilaminopropil-2-indano;
 N-3-clorofenil-N-dietilaminopropil-2-indano;
 20 N-1-metilfenil-N-dietilaminopropil-2-indano;
 N-1,5-dimetilfenil-N-dietilaminopropil-2-indano;
 N-3-metoxifenil-N-dietilaminopropil-2-indano;
 N-1-trifluorometilfenil-N-dietilaminopropil-2-in-
 dano,
 25 así como sus sales por adición de ácido, tales como sus monoclóridos y diclorohidratos.

Este invento se refiere también a un método para la preparación de los compuestos de la fórmula I y de sus sales por adición de ácido.

- 30 De acuerdo con este invento, los compuestos de

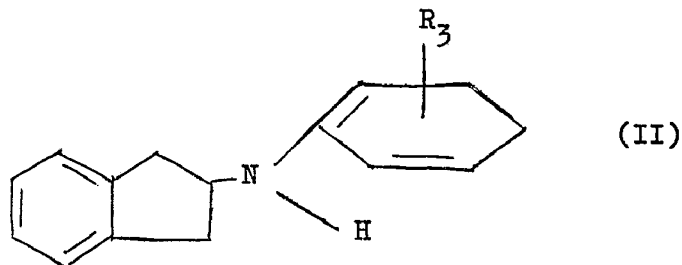
386586

25



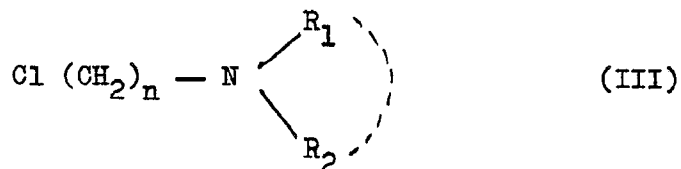
fórmula I son preparados haciendo reaccionar un N-fenil-2-aminoindano de la fórmula

5



con amida de sodio (NaNH_2) y con una amina clorada de la fórmula

10



15

en que n , R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados anteriores.

Los compuestos obtenidos de la fórmula I pueden ser convertidos, de acuerdo con este invento, en sales por adición de ácido por métodos conocidos.

20

En el procedimiento de acuerdo con este invento, la reacción de N-fenil-2-aminoindano (II) con amida de sodio convierte al N-fenil-2-aminoindano en su sal sódica, reaccionando esta sal con la amina clorada (III), de manera que se forma un N-fenil-N-di- R_1R_2 -amino-alcohol-2-aminoindano (I), que puede ser convertido en una de sus sales

25

por adición de ácido.

Las anteriores reacciones tienen lugar preferiblemente en un disolvente orgánico, tal como benceno, a la temperatura de reflujo.

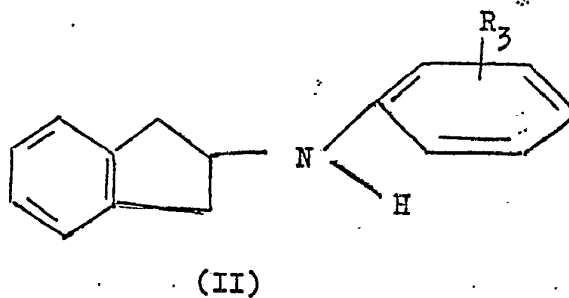
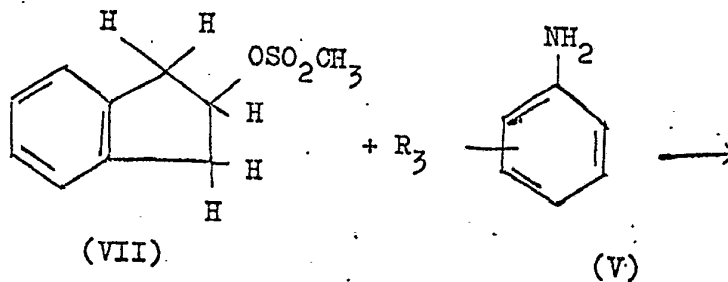
30

Estas reacciones se conducen en un único recipiente, sin aislamiento de la sal sódica intermedia de N-



(fórmula V). El compuesto VII está descrito por J. Sam y otros en J. Pharm. Sciences, volumen 53, número 11 (1964), página 1367.

Esta reacción puede ser representada del siguiente modo:



Tercer método

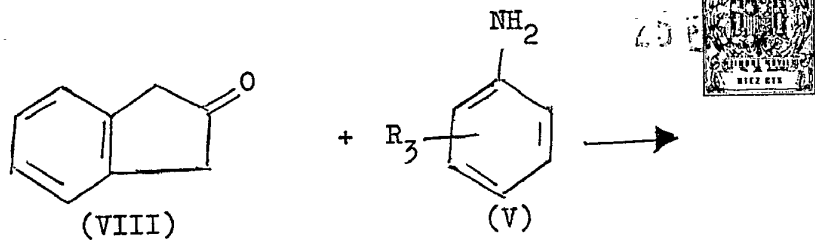
20 Este método comprende las dos siguientes operaciones:

1) Reacción de 2-indanona (fórmula VIII) con una anilina (fórmula V) para obtener de este modo un N-fenil-2-imino-indano (fórmula IX) tal como se representa por la siguiente ecuación:

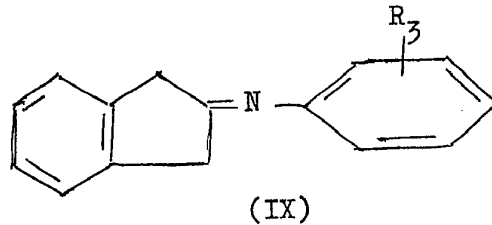
25

30

20.1.71



5



10

2) Reducción del N-fenil-2-imino-indano (fórmula IX) por medio de borohidruro de sodio para obtener el N-fenil-2-amino-indano.

15

Los compuestos de acuerdo con este invento tienen valiosas propiedades farmacológicas. Estas propiedades han sido demostradas por ensayos tanto farmacológicos como clínicos.

Estos ensayos han mostrado que los compuestos de fórmula I son anestésicos locales, así como agentes terapéuticos para tratar la arritmia cardíaca.

20

Los ensayos han mostrado en efecto, que el N-fenil-N-dimetil-aminoetil-2-aminoindano, el N-fenil-N-dimetil-aminopropil-2-aminoindano, el N-fenil-N-dietilaminoetil-2-aminoindano, el N-fenil-N-dietilamino-propil-2-aminoindano, el N-fenil-N-dipropilaminopropil-2-aminoindano, el N-fenil-N-piperidinoetil-2-aminoindano y el N-fenil-N-morfolinoetil-2-aminoindano son valiosos en calidad de anestésicos locales.

25

30

Los ensayos farmacológicos han mostrado particularmente que diversos compuestos de acuerdo con este invento, por ejemplo el N-fenil-N-dietilaminopropil-2-aminoindano, tienen una actividad anestésica local que es sorpren-

386586



dentamente mejor que la de los anestésicos locales conocidos comúnmente utilizados, tales como lidocaína, tetracaína y procaína.

5 La mejor actividad de los compuestos de acuerdo con este invento comparada con la de dichos anestésicos locales conocidos ha sido probada con respecto a la anestesia por conducción. Dicha mejor actividad permite una reducción de la concentración del compuesto activo para una anestesia dada o una prolongación de la duración de la
10 anestesiación o de la parálisis motora.

La proporción de actividades medias es de aproximadamente 1:20 para la lidocaína, de 1:4 para la tetracaína y de 1:50 para la procaína, cuando se utiliza N-fenil-N-dietilaminopropil-2-aminoindano.

15 Esto significa que el último compuesto es aproximadamente 20 veces más activo que la lidocaína, 4 veces más activo que la tetracaína y 50 veces más activo que la procaína, en calidad de anestésico local.

20 Se ha encontrado también que los compuestos de acuerdo con este invento son activos para el tratamiento de la arritmia cardíaca. Por ejemplo, la utilización de N-fenil-N-dietilamino-propil-2-aminoindano es capaz de restaurar el ritmo normal del corazón en el caso de una arritmia extrasistólica provocada bien sea por envenenamiento
25 con ouabaína o por fibrilación auricular experimental.

Ensayos clínicos sobre seres humanos han confirmado la actividad de los compuestos de acuerdo con este invento en varias aplicaciones.

30 Por ejemplo, en el campo de la urología, el N-fenil-N-dietilaminopropil-2-aminoindano bajo la forma de



una jalea que contiene 0,05% en peso de este compuesto, ha sido administrado por vía uretral a un grupo de pacientes machos. Se ha obtenido una excelente anestesia del conducto uretral. Este efecto era al menos equivalente al de una jalea idéntica que contenía 2% de lidocaína en lugar de

5 N-fenil-N-dietilamino-propil-2-aminoindano.

Además, en el campo quirúrgico, el mismo compuesto de acuerdo con este invento, bajo la forma de una solución acuosa que contiene 0,25% de este compuesto, ha sido

10 utilizado, por inyecciones subcutáneas, durante operaciones, tales como la extirpación del lipoma o de otros tumores benignos, suturas de heridas y operaciones similares. Estos ensayos se han realizado con un grupo de 10 pacientes y han dado resultados particularmente satisfactorios.

El mismo compuesto de acuerdo con este invento ha sido utilizado también en el campo proctológico, bajo la forma de supositorios antihemorroidales que contienen 0,05% de dicho compuesto, para tratar un grupo de 10 pacientes que sufren de hemorroides o de fisuras anales. En

15 todos los casos, desapareció rápidamente el dolor y el producto era perfectamente tolerado.

Este invento se refiere por lo tanto también a composiciones farmacéuticas o terapéuticas que contienen, en calidad de ingrediente activo, al menos un compuesto

20 de la fórmula I o una de sus sales por adición de ácido.

Las composiciones farmacéuticas, de acuerdo con el presente invento pueden estar bajo la forma de soluciones, jaleas, supositorios, ungüentos, líquidos de lavado oculares o pomadas oculares y similares, cuando se han de

25 utilizar en calidad de anestésicos locales. Las soluciones

30

386586 25 Lit.



para fines de inyección o de infiltración contienen apropiadamente 0,05 a 1 ó 2% en peso de los compuestos activos.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los nuevos compuestos de fórmula I, y varios preparados farmacéuticos para su utilización.

EJEMPLO 1.

Preparación de N-fenil-2-aminoindano (II)

a) a partir de 2-ceto-3-cianoindeno (IV)

Una mezcla de 0,3 moles de 2-ceto-3-cianoindeno (IV) y 0,3 moles de anilina (V) es calentada a aproximadamente 95°C. Se obtiene gradualmente una solución, después de lo cual precipita el 2-fenilamino-3-cianoindeno bruto (VI) formado. Luego, la mezcla es enfriada y recristalizada en benceno.

Análisis: Calculado : C: 82,73%; H: 5,2%; N: 12,06%

Encontrado: C: 82,4 %; H: 5,4%; N: 11,88%

El 2-fenilamino-3-cianoindeno (VI) obtenido es convertido en N-fenil-2-aminoindano (II) por el método de Bouveault-Blanc.

1 parte en peso de 2-fenilamino-3-cianoindeno es colocada en un recipiente de reacción que contiene 50 equivalentes de etanol. La mezcla es puesta en ebullición y, a la temperatura de ebullición, se añaden con la mayor rapidez posible 12 partes en peso de sodio.

Cuando ha desaparecido el sodio añadido, la mezcla es vertida sobre 500 g de hielo. A continuación, el alcohol es evaporado con la mayor rapidez posible y la fase acuosa es extraída con cloroformo. El extracto en cloroformo es secado sobre carbonato de sodio, el disolvente es eliminado, y el residuo es destilado. El aceite que desti-

386586



la a 111°C bajo 0,05 mm de Hg y a 139-142°C bajo 0,05 mm de Hg, es recogido.

El aceite recogido es cristalizado en éter de petróleo (p. de eb.: 30 - 32°C). Rendimiento: 60%.

5 Análisis: Calculado: C: 86,08%; H: 7,2%; N: 6,69%

Encontrado: C: 86,3 %; H: 7,37%; N: 6,4%

Punto de fusión del clorhidrato de N-fenil-2-aminoindano: 175-180°C.

b) a partir de 2-indanil-metanosulfonato (VII)

10 35 g de 2-indanil-metanosulfonato (VII) y 70 cm³ de anilina (V) son calentados a 100°C mientras se agita. A continuación, la mezcla de reacción es enfriada con el fin de mantener la temperatura a 100°C durante aproximadamente 25 minutos. En este momento, la temperatura disminuye y la mezcla es calentada de nuevo a 100°C.

15 Durante la reacción, se espesa la solución de color rosado y se hace sólida. Luego la agitación es hecha cesar y el producto es calentado a 140°C durante 2 minutos. Se obtiene, después de enfriar a la temperatura ambiente, un producto semisólido. Este producto es extraído con 20 100 cm³ de éter anhidro y el metanosulfonato de anilina (subproducto) es separado por filtración. A continuación, el éter es evaporado y el residuo es destilado.

Rendimiento: 28,6 g a 83%.

25 c) a partir de 2-indanona (VIII)

13,2 g de 2-indanona (VIII) y 3,3 g de anilina (V) son calentados a reflujo bajo nitrógeno en 100 ml de metanol. Después de aproximadamente 30 minutos aparece un precipitado de N-fenil-2-imino-indano (IX).

30 A la mezcla de reacción se añaden 4,8 g de boro-

386586



5 hidruro de sodio (NaBH_4) y la mezcla es mantenida bajo re-
flujo durante 1 hora. Durante este tiempo, el precipitado
resulta disuelto progresivamente. Después, la solución ob-
tenida es evaporada hasta sequedad. Se añade al residuo
una solución acuosa que contiene 50% de ácido clorhídrico.
El clorhidrato obtenido es filtrado, secado, lavado con
acetona y recristalizado con una mezcla de metanol y ace-
tona.

Ejemplo 2.

10 Preparación de N-fenil-N-dietilaminopropil-2-ami-
noindano y sus monoclorhidratos y diclorhidratos.

104,6 g (0,5 moles) de N-fenil-2-aminoindano y
2,5 litros de benceno son introducidos en un redipiente de
reacción de 5 litros, bajo una atmósfera de nitrógeno.

15 Se añaden 37 g (0,95 moles) de amida de sodio y
la mezcla es agitada durante 3 horas a la temperatura am-
biente.

119,7 g (0,8 moles) de gamma-cloropropildietila-
mina se añaden entonces con rapidez. Después de agitar du-
rante 1 hora a la temperatura ambiente, la mezcla de reac-
ción es calentada a reflujo y es agitada bajo nitrógeno du-
rante 21 horas. Luego, la mezcla es dejada enfriar y es
vertida sobre hielo. La fase acuosa obtenida es extraída
por medio de 500 cm^3 de benceno.

25 El extracto en benceno es lavado dos veces con
 200 cm^3 de agua y luego el benceno es evaporado.

El residuo es tratado con 500 cm^3 de ácido clor-
hídrico 2 N. La solución obtenida es evaporada hasta se-
quedad y el residuo oleoso es recristalizado en etanol. Se
30 obtienen 176,9 g (rendimiento: 89,4%) de diclorhidrato de



N-fenil-N-dietilaminopropil-2-aminoindano. Punto de fusión: 208-210°C.

El diclorhidrato es convertido en monoclorhidrato disolviendo 26,36 g (0,066 moles) de diclorhidrato en 158 cm³ de agua, añadiendo gota a gota una cantidad apropiada (0,066 moles) de sosa cáustica (1 N), evaporando la solución acuosa hasta sequedad, secando por medio de benceno, filtrando el cloruro de sodio formado (3,8 g) y cristalizando la solución enfriada obtenida en benceno. Se obtienen 22,6 g (95%) de monoclorhidrato. Punto de fusión: 120-121°C.

Análisis:

a) diclorhidrato

Calculado : C: 66,82%; H: 8,15%; N: 7,08%;

Cl : 17,9%

Encontrado: C: 65,83%; H: 8,19%; N: 7,27%;

b) Monoclorhidrato

Calculado: C: 73,61%; H: 8,7%; N: 7,8%;

Cl: 9,88%.

Encontrado: C: 72,9%; H: 8,9%; N: 7,99%;

Cl: 10,2%.

Ejemplo 3.

Preparación de N-fenil-N-dimetilaminopropil-2-amino-indano (monoclorhidrato)

Este compuesto es preparado tal como se describe en el Ejemplo 2, excepto que se utiliza gamma-cloropropil-dimetilamina en lugar de gamma-cloropropildietilamina.

El monoclorhidrato de N-fenil-N-dimetilaminopropil-2-aminoindano, obtenido con un rendimiento de 85%, funde a 150-153°C.

386586



Ejemplo 4.

Preparación de N-fenil-N-dipropilaminopropil-2-aminoindano y su diclorhidrato.

5 Este compuesto es preparado tal como se describe en el Ejemplo 2, excepto que se utiliza gamma-cloropropil-dipropilamina en lugar de gamma-cloropropil-dietilamina. La amina obtenida con un rendimiento de 75% tiene un margen de temperaturas de destilación de 172-175°C bajo 0,85 mm de Hg.

10 Análisis: del diclorhidrato - P. de f.: 175-177°C (en C₂H₅OH-éter).

Calculado: C: 68,07%; H: 8,57%; N: 6,6%; Cl: 16,74%

Encontrado: C: 68,69%; H: 8,7%; N: 6,36%; Cl: 16,20%

Ejemplo 5.

15 Preparación de N-fenil-N-dietilaminoetil-2-amino-indano y su monoclorhidrato.

20 Este compuesto es preparado tal como se describe en el Ejemplo 2, excepto que se utiliza beta-cloroetil-dietilamina en lugar de gamma-cloropropil-dietilamina. La amina obtenida con un rendimiento de 90% tiene un margen de destilación de 185-190°C bajo 1 mm de Hg.

Análisis: del monoclorhidrato; p. de f.: 127-129°C (en

CHCl₃+éter y C₂H₅OH+éter)

Calculado: C: 73,12%; H: 8,4%; N: 8,1%; Cl: 10,3%

25 Encontrado: C: 72,8%; H: 8,78%; N: 8,06%; Cl: 10,03%

Ejemplo 6.

Preparación de N-fenil-N-dimetilaminoetil-2-aminoindano y su monoclorhidrato.

30 Este compuesto es preparado tal y como se describe en el Ejemplo 2, excepto que se utiliza beta-cloroeti-



-dimetilamina en lugar de gamma-cloropropil-dietilamina. La amina obtenida con un rendimiento de 65% tiene un margen de temperaturas de destilación de 150-153°C bajo 0,4 mm de Hg.

Análisis: del monoclorhidrato; p. de f.: 215-217°C (en

5 C_2H_5OH anhidro)

Calculado: C: 72,01%; H: 7,95%; N: 8,84%; Cl: 11,19%

Encontrado: C: 71,9%; H: 8,01%; N: 8,98%; Cl: 11,08%

Ejemplo 7

10 Preparación de N-fenil-N-piperidinoetil-2-amino-
indano y su monoclorhidrato.

Este compuesto es preparado tal como se describe en el Ejemplo 2, excepto que se utiliza beta-cloroetil-piperidina en lugar de gamma-cloropropil-dietilamina. La amina obtenida con un rendimiento de 80,5% tiene un margen de temperaturas de destilación de 170-179°C bajo 0,85 mm de Hg.

15

Análisis: del monoclorhidrato - p. de f.: 229-232°C (disolvente para cristalización: H_2O)

Calculado: C: 74,02%; H: 8,19%; N: 7,85%; Cl: 9,9%

20

Encontrado: C: 74,43%; H: 8,53%; N: 7,7%; Cl: 9,52%

Ejemplo 8

Preparación de N-fenil-N-morfolinoetil-2-amino-
indano y su monoclorhidrato.

Este compuesto es preparado tal como se describe en el Ejemplo 2, excepto que se utiliza beta-cloroetil-morfolina en lugar de gamma-cloropropil-dietilamina. La amina obtenida con un rendimiento de 86,5% tiene un margen de temperaturas de destilación de 178-184°C bajo 0,45 mm de Hg.

25

Análisis: del monoclorhidrato; p. de f.: 199,5-202,5°C (en

30

H_2O)

386586



Calculado: C: 70,27%; H: 7,58%; N: 7,8%; Cl: 9,87%

Encontrado: C: 70,26%; H: 7,52%; N: 8% ; Cl: 9,72%

Ejemplos 9 a 15

5 Una serie de N-fenil-2-aminoindanos de la fórmula II, en que R₃ representa diversos sustituyentes, han sido preparados por el segundo método descrito en el Ejemplo 1, utilizando una anilina sustituida en lugar de anilina no sustituida.

10 La siguiente tabla muestra los puntos de fusión de los compuestos obtenidos y de sus clorhidratos.

TABLA I.

Ejemplo	R ₃	PUNTO DE FUSION °C	PESO MOLECULAR	PUNTO DE FUSION DEL CLORHIDRATO, °C	
15	9	1-Cl	59-60	243.73	182 - 184
	10	2-Cl	42-43	243.73	158 - 164
	11	3-Cl	98-100	243.73	-
	12	1-CH ₃	63-65	223.30	215 - 217
	13	2-CF ₃	72-74	277.27	213 - 215
20	14	3-OCH ₃	64-66	239.29	179 - 182
	15	1-5-CH ₃ -CH ₃	63-65	237,32	-

Ejemplos 16 a 22

25 Una serie de N-R₃-fenil-N-dietilaminopropil-2-aminoindanos en que R₃ representa diversos sustituyentes han sido preparados por el método descrito en el Ejemplo 2, a partir de los N-R₃-fenil-2-aminoindanos obtenidos en los ejemplos 9 a 15.

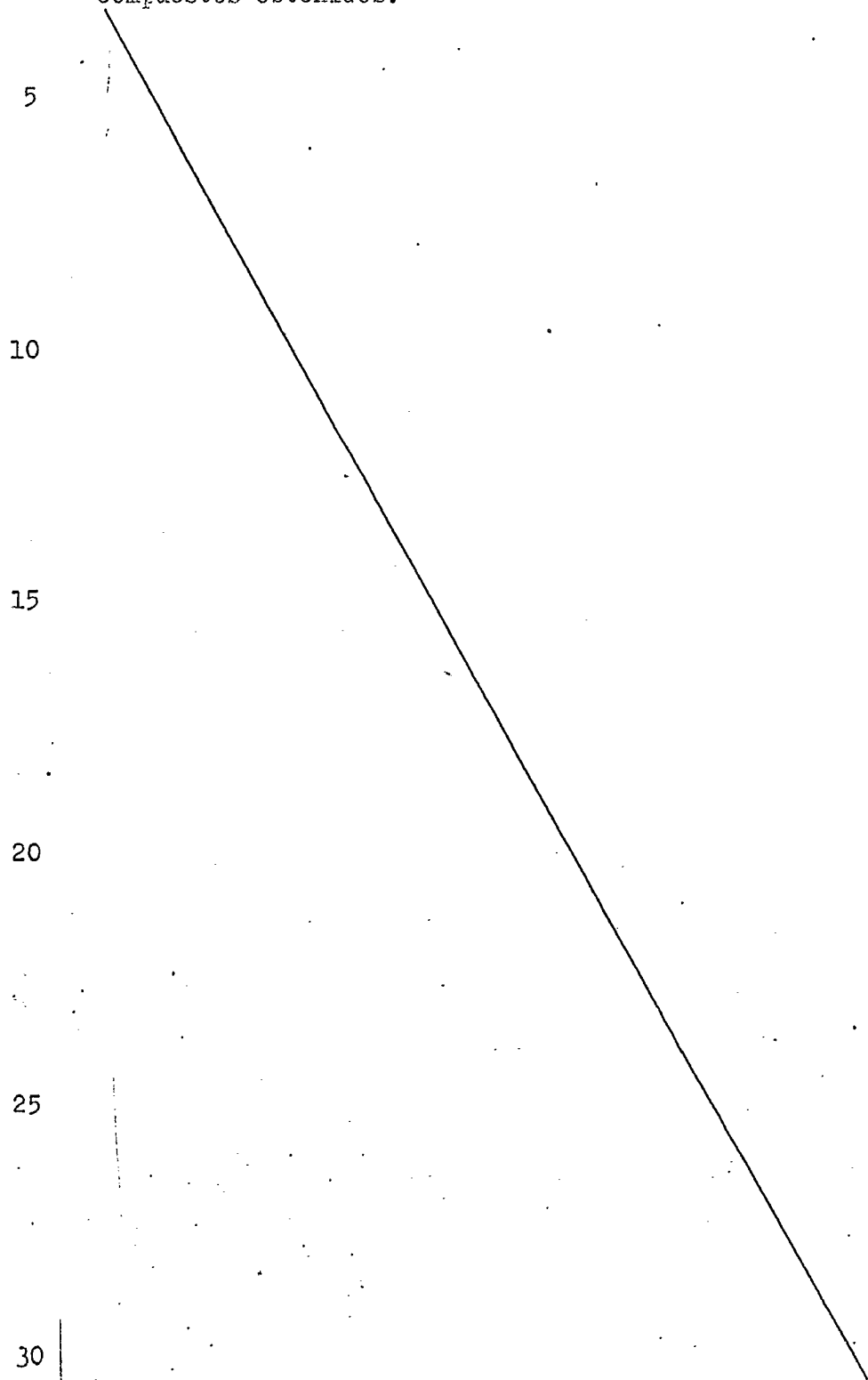
30 La siguiente tabla muestra los puntos de fusión

386586

27



de las sales por adición de ácido indicadas obtenidas por dicho procedimiento, así como los datos analíticos de los compuestos obtenidos.



386586



TABLA II

EJEMPLO R ₃	SAL POR ADICION DE ACIDO	PUNTO DE FUSION, °C	PESO MOLECULAR	ANALISIS
16	1-C1 Fumarato	126-128	473,00	Calc: C 66,01; H 7,03; N 5,92; Cl: 7,49% Enc: C 65,90; H 7,07; N 6,00; Cl: 7,52%
17	2-C1 Oxalato	163-165	446,97	Calc: C 64,49; H 6,99; N 6,27; Cl: 7,93% Enc: C 64,13; H 6,88; N 6,38; Cl: 8,08%
18	3-C1 Fumarato	138-140	473,00	Calc: C 66,01; H 7,03; N 5,92; Cl: 7,49% Enc: C 65,98; H 7,11; N 6,01; Cl: 7,60%
19	1-OH ₃ Fumarato	115-117	452,56	Calc: C 71,65; H 8,01; N 6,18% Enc: C 71,71; H 7,98; N 6,20%
20	2-CF ₃ Fumarato	105-107	506,54	Calc: C 64,01; H 6,56; N 5,52% Enc: C 64,13; H 6,48; N 5,48%
21	3-OCH ₃ Oxalato	125-128	442,53	Calc: C 67,84; H 7,74; N 6,32% Enc: C 67,78; H 7,72; N 6,41%
22	1,5-OH ₃ Oxalato	155-160	440,55	Calc: C 70,87; H 8,23; N 6,41% Enc: C 70,82; H 8,30; N 6,50%

POOR QUALITY

386586



EJEMPLO 23.

SOLUCIONES PARA INYECCION

	a) Ingrediente activo (1)	0,005 g
	Cloruro de sodio	0,085 g
5	Metabisulfito de sodio	c.s.
	Sulfito de sodio (anhidro)	c.s.
	Agua para inyección	hasta 10 ml
	b) Ingrediente activo	0,005 g
	Cloruro de sodio	0,016 g
10	Metabisulfito de sodio	c.s.
	Sulfito de sodio (anhidro)	c.s.
	Agua para inyección	hasta 2 ml
	c) Ingrediente activo (1)	0,100 g
	Cloruro de sodio	0,150 g
15	Metabisulfito de sodio	c.s.
	Sulfito de sodio (anhidro)	c.s.
	Agua para inyección	hasta 20 ml
	(1) El ingrediente activo es un clorhidrato de un compues- to de fórmula I.	

20

EJEMPLO 24.

LIQUIDO DE LAVADO OCULAR

	Ingrediente activo	0,005 g
	Paraoxibenzoato de metilo	0,010 g
	Cloruro de sodio	0,085 g
25	Agua	hasta 10 ml

EJEMPLO 25

HALEA (Particularmente para utilización uretral)

	Ingrediente activo	0,050 g
	Paraoxibenzoato de metilo	0,100 g
30	Hidroxipropilmetilcelulosa (15.000 cp)	1,710 g

386586



Agua hasta 100 g

EJEMPLO 26

SUPOSITORIOS

	Ingrediente activo	0,002 g
5	Masa para supositorios Witepsol H 12 (1)	2,085 g
10	(1) Mezcla de triglicéridos y de glicéridos parciales de ácidos grasos de origen vegetal (C ₁₁ -C ₁₈) vendida por Chemische Werke Witten de la Dynamit Nobal A.G. (Alemania Occidental)	

EJEMPLO 27.

UNGUENTO

	Ingrediente activo	0,200 g
	Eumalgin C 700 (1)	4,000 g
15	Eutanol G (2)	35,000 g
	Gutina MD (3)	16,000 g
	Labrafil M 2130 BS (4) pasta	10,000 g
	Butilhidroxianisol (5)	0,010 g
	Butilhidroxitolueno (6)	0,010 g
20	Parafina líquida	hasta 100 g
	(1) Poliglicol-éteres de alcoholes grasos saturados utilizados como emulsificante no iónico y vendido por Henkel International GmbH (Alemania Occidental)	
25	(2) Producto de condensación de alcoholes grasos saturados utilizado como excipiente penetrante oleoso y vendido por Henkel International GmbH (Alemania occidental)	
	(3) Mezcla de mono- y diglicéridos de ácidos grasos utilizado como excipiente consistente principal y vendida por Henkel International GmbH (Alemania Occidental)	
30	(4) Glicéridos lauro-palmitoesteáricos polioxietilenados utilizados como excipiente hidrófilo penetrante y ven-	



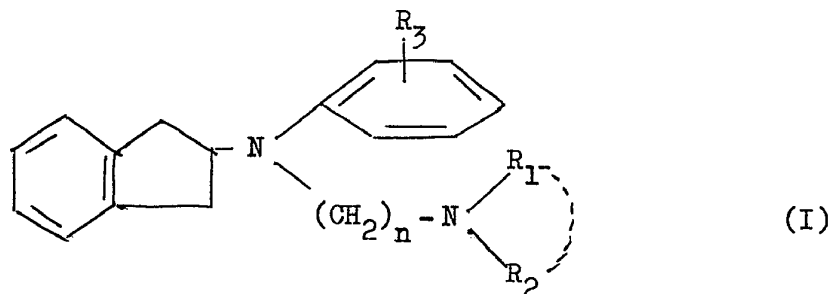
(5) (6) Antioxidantes.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 19 de Diciembre de 1969, bajo el Nº 62073/69 (provisional) y 26 de Noviembre de 1970 completa, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

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 método para preparar nuevos derivados de 2-amino-indano de la fórmula general



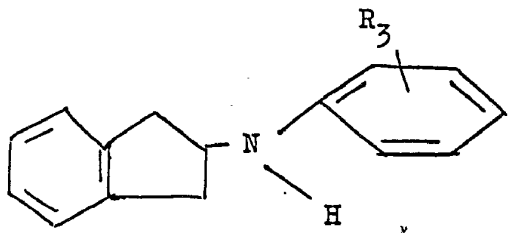
en que n es igual a 2 ó 3, R_1 y R_2 representan cada uno un grupo alcohilo inferior o forman conjuntamente con el átomo de nitrógeno adyacente un anillo heterocíclico nitrogenado y R_2 es opcional y, cuando está presente, representa uno o más sustituyentes que pueden estar unidos al anillo N-fenilo en las posiciones orto, meta y/o para, así como las sales por adición de ácido de dichos derivados de la fórmula I, que consiste en hacer reaccionar un N-fenil-2-

aminoindano de la fórmula

386586



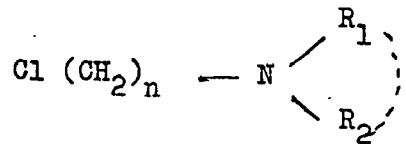
5



(II)

con amida de sodio (NaNH_2) y con una amina clorada de la fórmula

10



(III)

15

en que n , R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados anteriores, siendo convertido opcionalmente el compuesto obtenido, de manera de por sí conocida, en una sal por adición de ácido.

20

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la reacción de N-fenil-2-aminoindano con amida de sodio y con la amina clorada de fórmula III tiene lugar en un disolvente orgánico a la temperatura de reflujo.

25

3. Un método para preparar nuevos derivados de 2-aminoindanos.

30

20.1.71

MCE

386586

25 FEB 1971



Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de 23 hojas escritas a máquina por una sola cara.

25 FEB 1971

5

Madrid,

P. A.

[Handwritten signature]
For Files

10

15

20

25

[Handwritten initials]

30

20.1.71