

419097

E 9 000000



P.- 55.623

B 27520 Case 5433

Int. Cl.: CO7C, A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

A nombre de PFIZER INC.

entidad norteamericana

establecida en 235 East 42nd Street, Nueva York, Estados Unidos de América.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS  
DE 1-AMINO-4-FENILTETRALINA"  
(Clase Internacional CO7c)

3.10.73  
H.M.C.

- 1 -



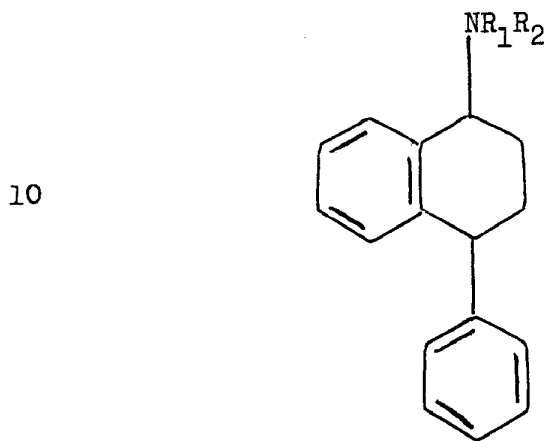
Esta invención se relaciona con la preparación de compuestos de 1-amino-4-feniltetralina nuevos y útiles. Más particularmente, está relacionada con la preparación de ciertas 4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilaminas novedosas y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, que son valiosas en la terapia en vista de sus propiedades psicoterapéuticas únicas.

Anteriormente, se han hecho varios intentos por investigadores numerosos en este ramo específico de terapia de obtener agentes nuevos y mejorados para el tratamiento de la depresión mental y apatía. En algunos casos, estos esfuerzos han involucrado la síntesis y ensayo de varios compuestos que tienen una estructura de tipo de benzocicloalcano. Por ejemplo, C.P. Huebner en la patente Norteamericana Número 3.201.470 da a conocer ciertas 1-propargilaminotetralinas que son útiles como estimulantes o como agentes de energización psíquica debido a su capacidad para actuar como inhibidores de la oxidasa de monoamina. Sin embargo, se conoce poco acerca del efecto de otros 1-aminobenzocicloalcanos no disponibles a la fecha en este ramo, particularmente con respecto a su efecto en la salud mental y otros efectos relacionados.

Se ha descubierto sorprendentemente que ciertas 1-amino-4-feniltetralinas novedosas son extremadamente



útiles, cuando se emplean en el ramo de la terapia de  
droga como agentes psicotrópicos, aún cuando no funcio-  
nan como inhibidores de oxidasa de monoamina. Los compues-  
tos novedosos preparados de conformidad con esta inven-  
5 ción, se seleccionan todos del grupo que consiste de las  
bases de 1-amino-4-feniltetralina de la fórmula:



y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas,  
en donde  $R_1$  es un miembro que se selecciona del grupo  
que consiste de hidrógeno y alquilo que tiene de uno a  
tres átomos de carbono, y  $R_2$  es un miembro que se selec-  
20 ciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo que  
tiene de uno a tres átomos de carbono y cicloalquilo que  
tiene de tres a seis átomos de carbono, siendo  $R_2$  única-  
mente cicloalquilo, cuando  $R_1$  es hidrógeno. Los trans-  
isómeros de estos compuestos novedosos, son todos útiles  
25 en el tratamiento de estados de depresión mental, en vis-



ta de sus propiedades antideprimentes y actividad estimulante psicomotora.

Son de especial interés a este respecto tales compuestos típicos y preferidos de la invención como trans-dl-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina,  
5 trans-d-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina, trans-dl-N-etil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina, trans-dl-N-isopropil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina, trans-dl-N-ciclopropil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina,  
10 trans-dl-N,N-dimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina y trans-dl-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina y sus sales de adición de ácido de hidrocioruro. Estos compuestos específicos todos exhiben un grado marcadamente elevado de actividad anti-  
15 deprimente además de su comportamiento anteriormente citado y su estímulo psicomotor.

De conformidad con el procedimiento de la invención para preparar los compuestos anteriormente citados, la 4-fenil-tetralona se hace reaccionar en presencia de  
20 tetracloruro de titanio con una amina primaria o secundaria apropiada de la fórmula  $R_1R_2NH$ , en donde  $R_1$  y  $R_2$  son cada uno como se ha definido anteriormente, para proporcionar una base de Schiff intermedia (cetimina) ó enamina, según sea el caso, que luego se reduce por medio de  
25 hidrogenación catalítica o con un hidruro de metal comple-



jo para rendir el producto final deseado. Las condiciones de reacción preferidas, particularmente en relación con la reducción del compuesto de cetimina anteriormente citado (es decir, la base de Schiff intermedia formada a partir de la amina primaria), incluyen el uso de hidru-  
5 ro de aluminio de litio o de diborano en un solvente orgánico de tipo de éter, o el uso de borohidruro de sodio o de potasio en un alcohol inferior tal como metanol o etanol, a una temperatura que varía desde la temperatura  
10 ambiente, hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. De esta manera, el 4-feniltetralona se convierte mediante N-metil-4-fenil-3,4-dihidro-naftilamina en la dl-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilami-  
na.

15 Alternativamente, de conformidad con la invención, el 4-fenil-tetralona puede simplemente convertirse en su oxima (mediante hidroxilamina) y el último intermedio se reduce con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio sobre carbono para proporcionar la amina primaria  
20 resultante, por ejemplo la 4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina. El último compuesto puede también obtenerse del mismo material de partida mediante reducción del derivado de fenilhidrazona correspondiente, usando polvo de zinc y un ácido tal como ácido acético. La conversión  
25 de la amina primaria anteriormente citada en un compues-



to tal como dl-N,N-dimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina puede entonces lograrse mediante el tratamiento con por lo menos un exceso dimolar de un agente de alquilación tal como yoduro de metilo o con un exceso  
5 de formaldehído en un medio de ácido fórmico. La dl-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina también se convierte en dl-N,N-dimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina de esta manera.

Los compuestos producidos mediante los distintos  
10 procedimientos descritos en lo que antecede existen en formas cis- y trans-isoméricas. Las mezclas cis/trans-isoméricas obtenidas directamente durante la síntesis per se exhiben propiedades terapéuticas del mismo tipo que los compuestos individuales poseen, aún cuando se comprenderá claramente que la actividad biológica estriba prin-  
15 cipalmente en la forma trans. La última se obtiene mediante cristalización fraccionada de la base isomérica pura en forma de sal, a partir de una solución de la mezcla isomérica correspondiente con el cis-isómero, empleando  
20 de preferencia ácido DL-mandélico y un medio disolvente de alcohol-éter, para estos objetos. Cuando el ácido D-(-)-mandélico se sustituye por el ácido DL-mandélico en esta reacción, se obtiene finalmente los isómeros d- y l-ópticos correspondientes del compuesto trans.

25 Más particularmente, la resolución de los compues-



tos de l-amino-4-feniltetralina racémicos, de conformidad con la invención, se logra usando el ácido D-(-)-mandélico como el agente de resolución inicial para los mismos, en un medio disolvente alcanoico inferior (v.gr.,  
5 metanol), mediante lo cual la forma de sal diastereoisomérica menos soluble se aísla subsecuentemente del mismo como un precipitado cristalino. El tratamiento del agua madre alcohólica restante con N-acetil-L-tirosina rinde luego la sal diastereoisomérica correspondiente del otro  
10 isómero óptico. De esta manera, un compuesto tal como trans-dl-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina se separa eventualmente en sus antípodos d- y l-ópticos respectivos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente  
15 aceptables de los compuestos básicos de l-amino-4-feniltetralina, preparados de conformidad con la invención, se preparan tratando simplemente las bases orgánicas anteriormente mencionadas con varios ácidos minerales y orgánicos que forman sales de adición de ácido no tóxicas  
20 que tienen aniones farmacológicamente aceptables, por ejemplo sales de hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato de ácido, acetato, lactato, maleato, fumarato, citrato o citrato de ácido, tartrato o bitartrato, succinato, gluconato, sacarato,  
25 to, metansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato, y p-



toluensulfonato. Por ejemplo, el paso para la formación de la sal puede llevarse a cabo usando una cantidad prácticamente equimolar del ácido apropiado en un medio solvente acuoso o en un solvente orgánico apropiado tal como metanol o etanol. Durante la evaporación cuidadosa del solvente, se obtiene fácilmente el producto de sal sólido.

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de 1-amino-4-feniltetralina preparados de conformidad con la invención (en la forma de sus trans-isómeros) todos están fácilmente adaptados para usos terapéuticos como agentes psicotrópicos, particularmente en vista de sus propiedades potentes antideprimientes y estimulantes psicomotores. Por ejemplo, el hidrocloreuro de trans-d-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina, un agente típico y preferido de la presente invención, se ha encontrado que exhibe actividad marcada antideprimiente y estimulante psicomotor, en ratas cuando se proporciona mediante la vía de administración intraperitoneal a niveles que varían de 3,2 miligramos por kilogramo hasta 32 miligramos por kilogramo, respectivamente, sin mostrar señales considerables de efectos secundarios tóxicos. Los otros compuestos, preparados de conformidad con la invención, ocasionan también resultados semejantes. Además, todos los trans-isómeros descritos en la presen-



te pueden administrarse como agentes psicotrópicos, ya sea mediante vías de administración oral o parenteral, para los objetos presentes sin ocasionar efectos secundarios farmacológicos significativos en el paciente al cual se administran. Por lo general, estos compuestos psicotrópicos normalmente se administran en dosificaciones que varían de aproximadamente 0,3 miligramos a aproximadamente 10 miligramos por kilogramo de peso de cuerpo por día, aún cuando ocurrirán necesariamente variaciones, dependiendo del peso y de la condición del paciente que se está tratando y la vía de administración específica seleccionada.

En relación con el uso de los compuestos de 1-amino-4-feniltetralina para el tratamiento de pacientes que padecen depresión, se observará que estos compuestos pueden administrarse ya sea solos o en combinación con portadores farmacéuticamente aceptables por cualesquiera de las vías anteriormente indicadas, y que dicha administración puede llevarse a cabo en dosificaciones sencillas y múltiples. Más particularmente, los compuestos novedosos de esta invención pueden administrarse en una amplia variedad de formas de dosificación diferentes, es decir, pueden combinarse con varios portadores inertes farmacéuticamente aceptables en la forma de pastillas, cápsulas, comprimidos, trociscos, dulces duros, polvos, rocia-



1906

duras, suspensión acuosa, soluciones inyectables, elixires, jarabes y semejantes. Dichos portadores incluyen diluyentes sólidos o materiales de relleno, medios acuosos estériles y varios solventes orgánicos no tóxicos, etc. Además, dichas formulaciones farmacéuticas orales, pueden endulzarse y/o aromatizarse apropiadamente mediante varios agentes del tipo que se emplea comunmente para dichos objetos. Por lo general, los compuestos terapéuticamente útiles de esta invención están presentes en dichas formas de dosificación a niveles de concentración que varían de aproximadamente 0,5 por ciento a aproximadamente 90 por ciento en peso de la composición total, es decir, en cantidades que son suficientes para proporcionar la dosificación unitaria deseada.

Para objetos de administración oral, las pastillas que contienen varios excipientes tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato de calcio, pueden emplearse junto con varios desintegrantes, tales como almidón y de preferencia almidón de papa o de tapioca, ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con agentes ligadores o aglutinantes tales como pirrolidona de polivinilo, sucrosa, gelatina y acacia. Además, frecuentemente son útiles para objetos de formar pastillas, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, sulfato de laurilo de sodio y talco. Las composiciones só-



lidas de un tipo semejante, pueden también emplearse como materiales de relleno en caso de gelatinas suaves y duras llenadas; de preferencia los materiales a este respecto también incluirían lactosa, así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean para administración oral suspensiones acuosas y/o elixires, el ingrediente activo esencial en los mismos puede combinarse con varios agentes edulcorantes o de sabor, materia colorante o colorantes, y si se desea, agentes emulsionantes y/o de suspensión, asimismo junto con diluyentes como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y varias combinaciones semejantes de los mismos.

Para objetos de administración parenteral, pueden emplearse soluciones de estas 1-amino-4-feniltetralinas específicas en aceite de ajonjolí o de cacahuete o en propilenglicol acuoso ó N,N-dimetilformamida, así como soluciones acuosas estériles de las sales de adición de ácido solubles en agua, no tóxicas, minerales y orgánicas correspondientes, ya enumeradas con anterioridad. Dichas soluciones acuosas pueden estabilizarse apropiadamente si es necesario y el diluyente líquido puede hacerse primero isotónico con una cantidad suficiente de agua salina o glucosa. Estas soluciones acuosas específicas son especialmente apropiadas para objetos de inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea é intraperitoneal, a



este respecto, los medios acuosos estériles empleados todos pueden obtenerse fácilmente por medio de técnicas normales bien conocidas para aquellas personas expertas en el ramo.

5           La actividad de los compuestos presentes, como antideprimentes se determina mediante un estudio de su capacidad para suprimir la absorción de norepinefrina tanto en el corazón de la rata como en el cerebro de la rata (in vivo), junto con una determinación de su capa-  
10           cidad para efectuar una inversión de la hipotermia de reserpina en los ratones. De esta manera, el hidrocloruro de trans-d-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina se encontró que era más o menos equivalente tanto la impramina como la desmetilimpramina con respecto  
15           a la potencia de la droga en este respecto.

          Por otra parte, la actividad de los compuestos de la presente invención como estimulantes psicomotores, se basa en una variedad de pruebas, incluyendo (1) un estudio de su actividad motora en los ratones y (2) una medi-  
20           da de su capacidad para influencias la pérdida del comportamiento de invalidación en las ratas entrenadas en un programa de invalidación no discriminado (Sidman). De esta manera, la trans-d-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina (como la sal de hidrocloruro) se encon-  
25           tró que era comparable en potencia al metilfenidato como

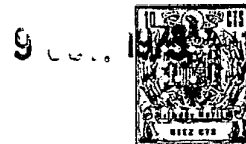


un estimulante psicomotor que posee tanto iniciación rápida de acción como duración prolongada de la actividad estimulante motora.

5

Ejemplo I

En un matraz de fondo redondo de tres cuellos, seco, de capacidad de 5 litros, equipado con embudo de goteo, agitador mecánico y termómetro, se colocaron 133  
10 gramos (0,6 moles) de 4-feniltetralona  $\Delta$ Preparada a partir de benzofenona de acuerdo con el procedimiento descrito en el Diario de la Sociedad Americana Química, volumen 69, página 77 (1947); idem, volumen 70, página 1071 (1948); idem, volumen 72, página 501 (1950); idem, volumen 76, página 1642 (1954)  $\nabla$  disueltos en dos litros de  
15 benceno. La agitación se comenzó y la solución luego se enfrió a temperatura de 50°C, en cuyo punto, se añadieron lentamente a la misma 111,6 gramos (3,6 moles) de metilamina líquida, seguido por la adición por gotas de 33  
20 mililitros (0,3 moles) de tetracloruro de titanio en 500 mililitros de benceno, a temperatura de 0° a 5°C. El último paso se llevó a cabo durante un período de 30 minutos a un régimen de manera tal que la temperatura nunca excedió de 5°C. La mezcla resultante luego se dejó calentar  
25 lentamente hasta temperatura ambiente ( $\sim$ 25°C), se



agitó continuamente después de dicha temperatura durante un período de cuatro horas, y finalmente se dejó reposar durante la noche (un período de aproximadamente 16 horas) a temperaturas ambiente, sin que fuera necesaria agitación adicional. En este punto, la mezcla de reacción agotada se filtró mientras que estaba bajo una atmósfera de nitrógeno seco y los sólidos que se habían recogido en el embudo del filtro de esta manera se lavaron luego con una porción fresca de benceno. El filtrado de benceno y el agua de las lavadas combinados se evaporaron luego casi hasta sequedad, bajo presión reducida para proporcionar 135,1 gramos (95 por ciento) de cetimina aceitosa, es decir, un rendimiento casi cuantitativo de la imina de N-metil-4-fenil-3,4-dihidro-1(2HO-naftalenona (temperatura de fusión de 69° a 70°C, después de recristalización de n-hexano). El producto aceitoso se utilizó tal y como estaba en el siguiente paso de reacción.

A una solución de la cetimina anteriormente citada (135,1 gramos, 0,75 moles) en 800 mililitros de metanol enfriado, que se enfrió en un baño de hielo, se introdujeron lentamente 21,7 gramos (0,75 moles) de borohidruro de sodio que se añadió en varias porciones pequeñas durante un período de 30 minutos, manteniéndose siempre la temperatura de la mezcla a menos de 60°C. Al completarse este paso, la mezcla resultante se agitó a tem-



L 9 007

peratura ambiente, durante un período de aproximadamente 20 minutos (hasta que toda la evolución de gas había cesado) y luego se concentró al vacío para proporcionar un residuo sólido que subsecuentemente se trituró con 500  
5 mililitros de agua. La fase acuosa última (es decir, la suspensión) se extrajo luego tres veces con porciones frescas de 500 mililitros de éter de dietilo y los extractos etéreos combinados subsecuentemente se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. La evaporación del filtrado bajo presión reducida proporcionó luego  
10 135,1 gramos (99 por ciento) de la dl-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina en la forma de una mezcla cis/trans, de isómeros como el aceite residual.

15 Ejemplo II

Una solución etérea de la mezcla de isómeros cis/trans del Ejemplo I (es decir, la cis/trans-dl-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina que se había  
20 derivado de una porción de 5,0 gramos de la cetimina) se trató con un exceso de gas de cloruro de hidrógeno seco para proporcionar un precipitado cristalino de las sales de hidrocioruro correspondientes. El último material (es decir, la mezcla de sal isomérica cristalina) se recogió  
25 rápidamente por medio de filtración por succión, se lavó



en el embudo de filtro con cierta cantidad de éter de dietilo y luego se disolvió en agua caliente, para proporcionar una solución acuosa. Al enfriarse la última a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) se obtuvieron  
5 cristales del cis-isómero menos soluble de la dl-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina (como el hidrocloreuro), y luego éstos se purificaron adicionalmente por medio de recristalización de un sistema solvente de etanol y éter de dietilo. De esta manera, se obtuvo finalmente un rendimiento de 2,3 gramos (40 por ciento) del hidrocloreuro de cis-dl-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina cristalino puro de temperatura de fusión de 241° a 242°C.

Análisis calculado para  $C_{17}H_{19}N.HCl$ :  
15 C, 74,56; H, 7,36; N, 5,11  
Encontrado: C, 74,44; H, 7,46; N, 5,11

El agua madre acuosa obtenida en lo que antecede, después de la separación del cis-isómero proporcionó, al enfriarse en un baño de hielo, la forma trans correspondiente de la dl-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina. Después de recristalización de metanol y éter de dietilo, el rendimiento del hidrocloreuro de trans-dl-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina puro ascendió a 1,9 gramos (33 por ciento). El producto cristalino fundió a temperatura de 224° a 225°C.  
25



Análisis calculado para  $C_{17}H_{19}N.HCl$ :

C, 74,56; H, 7,36; N, 5,11

Encontrado: C, 74,42; H, 7,30; N, 4,99

5

Ejemplo III

Una solución que consiste de 135,1 gramos (0,57 moles) de la mezcla de cis/trans isómeros de la dl-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina (que se preparó tal y como se describe en el Ejemplo I) disuelta en 250 mililitros de metanol se trató con 43,3 gramos (0,285 moles) de ácido D-(-)-mandélico (es decir, ácido l-mandélico) y la mezcla resultante se calentó en un baño de vapor hasta que se obtuvo una solución cristalina. Después de enfriarse a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) se añadieron 500 mililitros de éter de dietilo y la mezcla luego se dejó reposar a temperatura ambiente, durante un período de una hora. Los sólidos precipitados que se formaron en este punto, se recogieron luego en un embudo de filtro, por medio de filtración por succión, se lavaron bien con éter de dietilo y se recrystalizaron dos veces de metanol, para proporcionar 38,0 gramos de l-mandelato de trans-d-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina puro, de temperatura de fusión de 129° a 130°C. Este diastereoisómero es-

25



pecífico, luego se convirtió en el compuesto básico orgánico libre, mediante tratamiento con 250 mililitros de hidróxido de sodio acuoso de concentración 1N y subsecuentemente se aisló como la sal de hidrocioruro (temperatura de fusión de 224° a 226°C) de conformidad con el procedimiento normal. Después de recristalización de metanol y éter de dietilo (1:1 en volumen) se obtuvieron finalmente 21,8 gramos (15 por ciento) de la trans-d-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftilamina como el hidrocioruro de temperatura de fusión de 229° a 230°C.  $[\alpha]_D^{24} + 41^\circ$  (c=1 en metanol). A este isómero se había asignado la configuración 1R, 4S.

Análisis calculado para  $C_{17}H_{19}N.HCl$ :

C, 74,56; H, 7,36; N, 5,11

Encontrado: C, 74,73; H, 7,36; N, 5,09

El agua madre del D-(-Xmandelato) (ó l-mandelato) obtenido en lo que antecede, después de haberse primero convertido en el compuesto básico libre, se trató luego con 0,33 equivalentes (esto se basó en la cantidad original del material de partida de dl-amina) de N-acetil-L-tirosina en un sistema solvente de metanol y éter de dietilo (1:4 en volumen). Esto dió por resultado la formación del N-acetil-L-tirosinato de trans-l-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-l-naftilamina (temperatura de



4900-

fusión de 228° a 230°C) como un precipitado. Después de  
convertirse en la sal de hidrocioruro de la manera usual  
como anteriormente, se obtuvo finalmente el hidrocioruro  
de trans-1-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftila-  
5 mina puro, de temperatura de fusión de 229° a 230°C,  
 $[\alpha]_D^{24} -41^{\circ}$  (c=1, metanol). A este isómero se había  
asignado la configuración 1S, 4R.

Análisis calculado para  $C_{17}H_{19}N.HCl$ :

C, 74,56; H, 7,36; N, 5,11

10

Encontrado: C, 74,73; H, 7,31; N, 4,99

#### Ejemplo IV

Se siguió el procedimiento descrito en el Ejemplo  
15 III con la excepción de que la mezcla de cis/trans-isóme-  
ros de la dl-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftila-  
mina se trató con una cantidad equivalente de ácido DL-  
mandélico (en vez de tratarse con 0,5 equivalente s de  
ácido D-(-)-mandélico), en un sistema solvente de metanol  
20 y éter de dietilo (1:10 en volumen). En este caso especí-  
fico, el trans-isómero del DL-mandelato correspondiente,  
se cristalizó de preferencia y se obtuvo finalmente un  
rendimiento considerable de DL-mandelato de trans-dl-N-  
metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina, de tem-  
25 peratura de fusión de 104° a 108°C, cristalino puro. La



conversión en la sal de hidrocioruro de la manera usual como anteriormente (es decir, a través del intermedio básico orgánico libre) entonces proporcionó el hidrocioruro de trans-dl-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina puro (temperatura de fusión de 224° a 225°C) en un rendimiento del 31 por ciento. Este producto era idéntico en todos aspectos al trans-isómero obtenido en el Ejemplo II.

De manera semejante, el agua madre que contenía el cis-mandelato proporcionó finalmente (después de convertirse en la sal de hidrocioruro) el cis-isómero puro del hidrocioruro de dl-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina (temperatura de fusión de 241° a 242°C) en un rendimiento del 28 por ciento.

15

#### Ejemplo V

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo I, con la excepción de que se empleó etilamina como el material de partida seleccionado en vez de metilamina. En este caso específico, utilizando las mismas proporciones molares que anteriormente, la 4-feniltetralona (es decir 4-fenil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona) se convirtió mediante imina de 4-etil-4-fenil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona en dl-N-etil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-

25



19 de marzo de 1973

naftilamina en la forma de una mezcla de isómeros cis/  
trans. La conversión en las sales de hidrocioruro corres-  
pondientes de la manera descrita en el ejemplo anterior,  
proporcionó después separadamente el hidrocioruro de cis-  
5 dl-N-etil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina puro  
y el hidrocioruro de trans-dl-N-etil-4-fenil-1,2,3,4-te-  
trahidro-1-naftilamina, respectivamente. El cis-isómero  
fundió a temperatura de 261° a 263°C, mientras que la  
forma trans- del compuesto fundió a temperatura de 224°  
10 a 225°C.

Análisis calculado para  $C_{17}H_{21}N.HCl$ :

C, 75,12; H, 7,71; N, 4,86

Encontrado (cis): C, 74,88; H, 7,63; N, 4,85

(trans): C, 75,00; H, 7,78; N, 5,11

15

#### Ejemplo VI

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo  
I con la excepción de que se empleó isopropilamina como  
20 el material de partida seleccionado en vez de metilamina.  
En este caso específico y utilizando las mismas proporcio-  
nes molares que anteriormente, la 4-feniltetralona se  
convirtió mediante la imina de N-isopropil-4-fenil-3,4-  
dihidro-1(2H)-naftalenona en dl-N-isopropil-4-fenil-1,2,  
25 3,4-tetrahidro-1-naftilamina en la forma de una mezcla



de isómeros cis/trans. La conversión en las sales de hidrocioruro correspondientes en la manera dada a conocer en el Ejemplo II, seguida por cristalización fraccionada de los isómeros entonces proporcionó separadamente el hidrocioruro de cis-dl-N-isopropil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina puro y el hidrocioruro de trans-dl-N-isopropil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina puro, respectivamente. El cis-isómero fundió a temperatura de 228° a 229°C, mientras que la forma trans- del compuesto fundió a temperatura de 283° a 284°C.

Análisis calculado para  $C_{19}H_{23}N.HCl$ :

C, 75,61; H, 8,01; N, 4,64

Encontrado (cis): C, 75,43; H, 7,97; N, 4,64

(trans): C, 75,39; H, 7,96; N, 4,53

15

#### Ejemplo VII

Se repitió el procedimiento en el Ejemplo I con la excepción de que se empleó ciclopropilamina como el material de partida seleccionado en vez de metilamina. En este caso específico, utilizando las mismas proporciones molares que anteriormente, la 4-feniltetralona se convirtió mediante imina de N-ciclopropil-4-fenil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona en la dl-N-ciclopropil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina en la forma de una mezcla

25

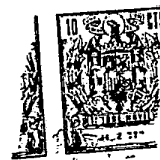


de isómeros cis/trans. La conversión en las sales de hidrocloreto correspondientes de la manera descrita en el Ejemplo IV, proporcionó luego separadamente el hidrocloreto de cis-dl-N-ciclopropil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-  
5 l-naftilamina puro y el hidrocloreto de trans-dl-N-ciclopropil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina puro respectivamente. El cis-isómero fundió a temperatura de 223° a 224°C, mientras que la forma trans del compuesto fundió a temperatura de 218° a 220°C.

10 Análisis calculado para  $C_{19}H_{21}N.HCl$ :  
C, 76,10; H, 7,39; N, 4,67  
Encontrado (cis): C, 75,85; H, 7,36; N, 4,68  
(trans): C, 75,84; H, 7,31; N, 4,67

15 Ejemplo VIII

Una solución que consiste de 390 miligramos (0,00164 moles) de trans-dl-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina (que se obtiene mediante tratamiento del hidrocloreto correspondiente en el Ejemplo IV,  
20 con bicarbonato de sodio acuoso al 10 por ciento) disuelta en 5 mililitros de ácido fórmico se mezcló con 5 mililitros de formaldehído acuoso al 37 por ciento y la mezcla resultante se calentó en un baño de vapor, durante un período de una hora. Después de concentrar la mez-  
25



cla de reacción resultante al vacío, el compuesto básico libre residual se convirtió en la sal de hidrocioruro de la manera usual y se recristalizó tal y como estaba de un sistema solvente de metanol y éter de dietilo (1:4 en 5 volumen) para proporcionar 0,5 gramos (84 por ciento) del hidrocioruro de trans-dl-N,N-dimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina puro, de temperatura de fusión de 239° a 230°C.

Análisis calculado para  $C_{18}H_{21}N.HCl$ :

10 C, 75,12; H, 7,71; N, 4,86

Encontrado: C, 74,87; H, 7,80; N, 4,71

De manera semejante, la cis-dl-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina (que se obtiene mediante tratamiento del hidrocioruro correspondiente en el 15 Ejemplo IV, con bicarbonato de sodio acuoso al 10 por ciento) proporcionó el hidrocioruro de cis-dl-N,N-dimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina puro, de temperatura de fusión de 192° a 194°C.

Análisis calculado para  $C_{18}H_{21}N.HCl$ :

20 C, 75,12; H, 7,71; N, 4,86

Encontrado: C, 75,18; H, 7,66; N, 4,74.

#### Ejemplo IX

25 A una solución bien agitada que consiste de 4,9



gramos (0,022 moles) de 4-fenil-1-tetralona disuelta en 80 mililitros de etanol, se añadieron sucesivamente 16 mililitros de agua y 1,72 gramos (0,025 moles) de hidrocloreuro de hidroxilamina, seguido por 54 gramos (0,11 moles) de hidróxido de sodio dividido en porciones pequeñas. La mezcla resultante luego se calentó en un baño de vapor durante 45 minutos, el concentrado se enfrió a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) y el material residual subsecuentemente se disolvió en 100 mililitros de cloroformo. Después de lavar la solución de cloroformo completamente con 100 mililitros de ácido clorhídrico de concentración 1N, la capa acuosa se separó y se reextrajo con 100 mililitros de cloroformo nuevo. Las capas orgánicas combinadas luego se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y el filtrado resultante subsecuentemente se concentró al vacío para proporcionar un producto residual que posteriormente se cristalizó de cloroformo y hexano para rendir 3,58 gramos (69 por ciento) de la oxima deseada, de temperatura de fusión de 114° a 115°C.

Análisis calculado para  $C_{15}H_{15}NO$ :

C, 80,98; H, 6,37; N, 5,90

Encontrado:

C, 80,74; H, 6,48; N, 5,90

La hidrogenación de la oxima anteriormente citada, se logró disolviendo 2,0 gramos (0,0084 moles) de la mis-



ma en etanol y usando paladio sobre carbono al 10 por  
ciento como un catalizador con presión de hidrógeno de  
3,515 kilogramos por centímetro cuadrado a temperatura  
de 25°C. Después de un período de dos horas, la reacción  
5 cesó (tal y como se demuestra al no haber mayor absor-  
ción de hidrógeno), la mezcla se filtró y el filtrado re-  
sultante se evaporó hasta sequedad bajo presión reduci-  
da. La conversión del material de amina residual, en la  
sal de hidrocioruro de la manera usual, seguida por cris-  
10 talización fraccionada de los isómeros a partir de un  
sistema solvente de metanol y éter de dietilo (1:1 en vo-  
lumen) proporcionó luego 0,7 gramos (32 por ciento) del  
hidrocioruro de trans-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naf-  
tilamina (de temperatura de fusión de 301° a 302°C) y  
15 1,4 gramos (64 por ciento) de hidrocioruro de cis-dl-4-  
fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina. (Temperatura de  
fusión de 279° a 281°C).

Análisis calculado para  $C_{16}H_{17}N.HCl$ :

	C, 73,97; H, 6,99; N, 5,39
20 Encontrado ( <u>cis</u> ):	C, 73,96; H, 7,03; N, 5,37
( <u>trans</u> ):	C, 73,82; H, 6,85; N, 5,31

#### Ejemplo X

25 Diez partes en peso de hidrocioruro de trans-d-N-

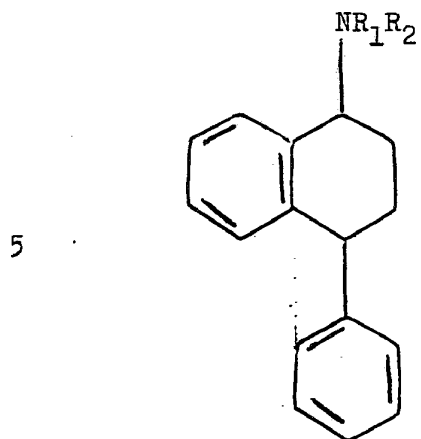


metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina en 50 partes en volumen de agua se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio de concentración 10N. La extracción de la solución acuosa resultante con varias porciones de cloruro de metileno, seguido por la separación de la capa orgánica y su concentración subsecuente bajo presión reducida proporciona luego trans-d-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina, pura, como un compuesto básico orgánico libre.

De manera semejante, cuando cualesquiera de las otras sales de 1-amino-4-fenil-tetralina de esta invención, tales como el hidrocloreto de trans-dl-N,N-dimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina del Ejemplo VIII, por ejemplo, se someten individualmente cada una de ellas a este mismo procedimiento de reacción, el compuesto básico orgánico libre correspondiente, siempre es el producto final obtenido de esta manera.

#### Ejemplo XI

Las siguientes 1-amino-4-feniltetralinas se obtuvieron finalmente en la forma de sus trans-isómeros empleando los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, a partir de materiales orgánicos fácilmente obtenibles en cada caso:



	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>
10	hidrógeno	n-propilo
	hidrógeno	ciclohexilo
	metilo	etilo
	metilo	isopropilo
15	etilo	etilo
	etilo	isopropilo
	isopropilo	isopropilo
	n-propilo	n-propilo
	hidrógeno	ciclobutilo
20	hidrógeno	ciclopentilo

### Ejemplo XII

Las sales de adición de ácido de hidroháluro no  
25 tóxicas de cada uno de los compuestos básicos de 1-amino-



4900

4-feniltetralina dados a conocer anteriormente de esta invención, tales como las sales novedosas correspondientes de hidrocloruro, hidrobromuro e hidroyoduro, cada una de ellas se prepara individualmente, disolviendo primero el compuesto básico orgánico respectivo en éter absoluto, seguido por la introducción del gas de hidrohaleuro apropiado en la solución de reacción hasta que se completa la saturación del mismo con respecto al gas, después de lo cual, la sal de adición de ácido descada, se precipita de la solución. De esta manera, 5,0 gramos de trans-d-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina, obtenida como un producto básico libre en el Ejemplo X, se convierte mediante gas de bromuro de hidrógeno seco en la sal de adición de ácido de hidrobromuro correspondiente, en un rendimiento casi cuantitativo.

#### Ejemplo XIII

Las sales de nitrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato de ácido, acetato, lactato, maleato, fumarato, citrato o citrato de ácido, tartrato o bitartrato, succinato, gluconato, sacarato, metansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato y p-toluensulfonato de cada uno de los compuestos básicos de 1-amino-4-feniltetralina anteriormente mencionados, y que se dan a conocer anterior-



mente, se preparan cada uno de ellos, disolviendo las cantidades molares apropiadas del ácido respectivo y de la base, con porciones separadas de etanol y mezclando luego las dos soluciones juntas, seguido por adición de éter de dietilo a la mezcla resultante, a fin de efectuar la precipitación de la sal de adición de ácido deseada a partir de las mismas. De esta manera, cantidades equimolares de trans-dl-N,N-dimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina y ácido sulfúrico concentrado, reaccionan para proporcionar la sal de adición de ácido sulfúrico correspondiente. Se prepara de manera semejante cada una de las otras sales.

Ejemplo XIV

15

Se prepara una composición farmacéutica sólida seca mezclando juntos los siguientes materiales en las proporciones en peso que se especifican a continuación:

	Hidrocloruro de trans-d-metil-4-fenil-	
20	1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina .....	50
	Citrato de sodio .....	25
	Acido algínico .....	10
	Pirrolidona de polivinilo .....	10
	Estearato de magnesio .....	5
25	Después de haberse mezclado completamente la com-	



posición secada, se producen pastillas de la mezcla resultante, siendo cada pastilla de un tamaño tal que contiene 100 miligramos del ingrediente activo. Se preparan también otras pastillas de manera semejante, las cuales  
5 contienen 5, 10, 25 y 50 miligramos del ingrediente activo, respectivamente, usando simplemente la cantidad apropiada de la sal de l-amino-4-feniltetralina en cada caso.

10

#### Ejemplo XV

Se prepara una composición farmacéuticamente sólida seca, combinando juntos los siguientes materiales en las proporciones en peso indicadas a continuación:

15	Hidrocioruro de <u>trans-dl</u> -N-metil-4-fenil 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina . . . . .	50
	Carbonato de calcio . . . . .	20
	Polietylenglicol, peso molecular promedio de 4000 . . . . .	30

20

La mezcla sólida seca preparada de esta manera, luego se agita completamente para obtener un producto pulverizado que es completamente uniforme en todos respectos. Se preparan luego cápsulas de gelatina elásticas suaves y duras, llenadas, que contienen esta composición  
25 farmacéutica, empleando una cantidad suficiente del mate-



rial en cada caso, a fin de proporcionar en cada cápsula 50 miligramos del ingrediente activo.

#### Ejemplo XVI

5

Siete acetofotómetros circulares, cada uno de 39 centímetros de diámetro y conteniendo seis unidades de celda fotoeléctrica, se utilizaron para estudiar independientemente los efectos del hidrocloreuro de trans-dl-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina, hidrocloreuro de trans-d-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina y su isómero levógiro correspondiente, sulfato de d-amfetamina, metilfenidato, desmetilimipramina y pro-  
10 tiptilina, respectivamente de la actividad motor espontánea en los ratones. Se empleó un total de siete ratones, a cada nivel de dosis probado (por ejemplo a 0,32, 1,0, 3,2, 10 y 32 miligramos por kilogramo intraperitonealmente, de manera respectiva) y estos ratones se separaron, uno en cada jaula. Después de un período de exposición  
15 inicial de media hora (para objetos de aclimatación) cada animal en la jaula se trató con una muestra de la droga intraperitonealmente e inmediatamente después se regresó a la jaula, registrándose desde este punto los recuentos de actividad cada media hora.

25

Bajo estas condiciones se encontró que el hidro-



cloruro de trans-d-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina a 10 miligramos por kilogramo (intraperitonealmente) elevó considerablemente los recuentos de actividad en períodos de 30 a 60 minutos después del tratamiento, siendo el efecto más pronunciado el del sulfato de d-amfetamina a 3,2 miligramos por kilogramo, y sobrepasando aún aquel del metilfenidato a 10 miligramos por kilogramo. Por otra parte, el hidrocloreuro de trans-dl-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina, se encontró que era algo menos potente que el isómero dextrógiro anteriormente citado, mientras que la forma levógiro proporcionó pocas señales de un efecto estimulante, aún cuando se probó a 10 y 32 miligramos por kilogramo (intraperitonealmente), de manera respectiva. Además, la desmetilimipramina y protriptilina fallaron en proporcionar respuesta hiperactiva cuando se probaron bajo las mismas condiciones.

Finalmente, un estudio de datos de tiempo después de las dosis activas, muestra claramente que el hidrocloreuro de trans-dl-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina era especialmente prolongado después de 32 miligramos por kilogramo, mientras que el isómero dextrógiro correspondiente a 10 miligramos por kilogramo tuvo un efecto todavía más prolongado que el del sulfato de d-amfetamina a 3,2 miligramos por kilogramo, respectiva-



mente.

Ejemplo XVII

5 Ocho (8) ratas Macho maduras se adiestraron en las  
cámaras de acondicionamiento de funcionamiento múltiple  
automáticas de Lehigh Valley, para evitar un choque eléc-  
trico de 2,0 miliamperios que duraba 0,75 segundos, o  
que terminaba antes si la palanca de la rata se activaba  
10 durante el choque. En estas pruebas, la opresión de la  
palanca pospuso la iniciación del choque durante un perío-  
do inicial de 30 segundos, mientras que transcurrió úni-  
camente 10 segundos entre los choques si no se proporci-  
naba una respuesta de intervención. Las ratas se activa-  
15 ron durante un período de control de 40 minutos antes de  
recibir la droga, y luego durante aproximadamente 2,5  
horas después de cada tratamiento. El hidrocloreuro de  
trans-d-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina,  
se administró intraperitonealmente a dosis tanto de 5 mi-  
20 ligramos por kilogramo como de 10 miligramos por kilogra-  
mo respectivamente.

En cuatro de estas ocho ratas llamadas ratas de  
comportamiento de invalidación no discriminada (Sidman)  
el hidrocloreuro de trans-d-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-  
25 hidro-1-naftilamina, se encontró que producía un aumento



de moderado a considerable en los regímenes de respuesta. En estos animales específicos, los regímenes aumentaron de 2 a 6 veces con respecto a sus niveles de control normales antes de la administración de la droga. Por otra  
5 parte, en dos otras ratas, los regímenes aumentaron hasta aproximadamente 1,5 veces con respecto a sus niveles de control antes de administrar la droga. El efecto de la droga comenzó dentro de los primeros 20 minutos y se observó que continuaba durante aproximadamente una y media  
10 horas después de la administración.

#### Ejemplo XVIII

Los productos finales de 1-amino-4-feniltetralina  
15 de los ejemplos III a IX, se probaron para determinar su actividad antideprimente, midiendo su capacidad para invertir la hipotermia inducida por reserpina en el ratón, de acuerdo con el procedimiento descrito por B.M. Askew en Ciencia de la Vida, volumen 2, página 725 (1963).  
20 En esta prueba, todos los animales se alojaron individualmente en cámaras de plástico con un fondo de cartón. Los ratones se inyectaron subcutáneamente con reserpina a 2 miligramos por kilogramo y se mantuvieron a temperatura ambiente de 20°C, durante un período de 18 horas.  
25 En este punto, se tomaron sus temperaturas rectales ini-



cialmente, e inmediatamente después se dividieron en grupos de 5 a 20 animales para objetos de prueba. Cada grupo recibió entonces, agua salina como un control o el compuesto que iba a probarse a un nivel de dosis de 5 32 miligramos por kilogramo, que se administró intraperitonealmente y las temperaturas rectales resultantes se midieron 2 horas después. En el cuadro que se da a continuación, se dan a conocer las entradas como las temperaturas rectales medias para cada compuesto en la marca de dos horas, junto con el número de animales probados en cada grupo específico. En veinte (20) ratones de control pretratados con reserpina a los cuales se había administrado la solución salina sola, la temperatura rectal media, se encontró que era de  $25,1 \pm 3,2^{\circ}\text{C}$ .

<u>Compuesto de l-amino-4-feniltetralina</u>	<u>Temperatura Rectal Media</u> <u>temp.(°C) ± D.S.</u>	<u>Nº de Ratias</u>
<u>Trans-isómero del Ejemplo III</u>	34,1 ± 0,7	(5)
<u>Cis-isómero del Ejemplo III</u>	27,5 ± 2,9	(5)
<u>Trans-isómero del Ejemplo IV</u>	33,5 ± 1,5	(20)
<u>Cis-isómero del Ejemplo IV</u>	27,0 ± 3,4	(5)
<u>Trans-isómero del Ejemplo V</u>	33,5 ± 0,9	(5)
<u>Cis-isómero del Ejemplo V</u>	28,0 ± 2,3	(5)
<u>Trans-isómero del Ejemplo VI</u>	32,6 ± 0,7	(5)
<u>Cis-isómero del Ejemplo VI</u>	27,3 ± 3,6	(5)
<u>Trans-isómero del Ejemplo VII</u>	32,6 ± 0,7	(5)
<u>Cis-isómero del Ejemplo VII</u>	25,3 ± 4,4	(5)
<u>Trans-isómero del Ejemplo VIII</u>	33,5 ± 1,4	(5)
<u>Cis-isómero del Ejemplo VIII</u>	31,4 ± 2,4	(5)
<u>Trans-isómero del Ejemplo IX</u>	31,6 ±	(10)
<u>Cis-isómero del Ejemplo IX</u>	30,8 ±	(10)

3.10.73  
H.M.C.





### Ejemplo XIX

Los productos finales de 1-amino-4-feniltetralina de los Ejemplos IV a V y VIII a IX se probaron para determinar la actividad antideprimente midiendo su capacidad para bloquear la absorción de norepinefrina irradiada con tritio ( $H^3NE$ ), en el corazón de la rata in vivo. Para estos estudios específicos se pretrataron ratas en grupos de cinco con el vehículo de control o la droga que iba a administrarse a 32 micromoles por kilogramo (8,8 miligramos por kilogramo) por la vía intraperitoneal, seguido 20 minutos después por la inyección intravenosa de dl- $H^3NE$  (que tiene una actividad específica de 9,5 centímetros por milimol) a un nivel de dosis de 5 microcentímetros por kilogramo. Las ratas luego se sacrificaron una hora después de la administración del agente ( $H^3NE$ ) y el contenido de norepinefrina (NE) presente en el corazón se aisló subsecuentemente por medio de extracción alúmina, seguido por elución repetida de los extractos de alúmina por ácido clorhídrico acuoso de concentración 0,05N. La actividad específica (cpm/microgramos) de  $H^3NE$  en el corazón se determinó luego midiendo la cantidad de radiactividad (utilizando un Contador de Cintilación líquido) y el contenido de NE (fluorimétricamente a través de un Auto Analizador de tipo fabricado por la Technicon Instruments Corporation de Chauncey, N.Y.), de los eluatos acuo-



5        sos anteriormente citados. Los resultados obtenidos de esta manera, se presentan a continuación en el siguiente cuadro, en donde las entradas individuales son aquellas que se hicieron de un experimento separado y constituyen las actividades específicas relativas medias, expresadas en términos de porcentaje de control:

	<u>Compuesto de l-amino-4-feniltetralina</u>	<u>Actividad específica del corazón H<sup>3</sup>Ne (% de control)</u>
	<u>Trans-isómero del Ejemplo IV</u>	14, 19, 21, 21
10	<u>Cis-isómero del Ejemplo IV</u>	87, 104
	<u>Trans-isómero del Ejemplo V</u>	71, 75
	<u>Cis-isómero del Ejemplo V</u>	144
	<u>Trans-isómero del Ejemplo VIII</u>	49, 49
15	<u>Cis-isómero del Ejemplo VIII</u>	120
	<u>Trans-isómero del Ejemplo IX</u>	60, 66
	<u>Cis-isómero del Ejemplo IX</u>	93

20        La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, el 27 de Septiembre de 1972, bajo el N<sup>o</sup> 292.526, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

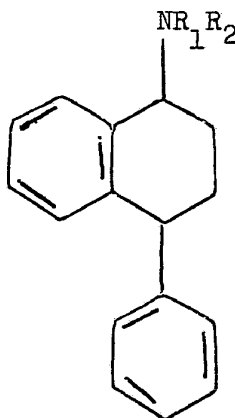


## REIVINDICACIONES

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para la preparación de los compuestos de 1-amino-4-feniltetralina de la fórmula:

10



15

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo que tiene de uno a tres átomos de carbono y R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo que tiene de uno a tres átomos de carbono o cicloalquilo que tiene de tres a seis átomos de carbono, y R<sub>2</sub> es cicloalquilo cuando R<sub>1</sub> es hidrógeno, caracterizado por hacer reaccionar la 4-feniltetralona con

25



una amina de la fórmula  $R_1 R_2 NH$  en donde  $R_1$  y  $R_2$  son como se ha definido en lo que antecede, y reducir el producto de reacción resultante, mediante hidrogenación catalítica, o convirtiendo la 4-feniltetralona en 4-fenil-  
5 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina a través de la reducción de la oxima o el derivado de hidrazona de fenilo correspondiente y haciendo reaccionar la naftilamina anteriormente citada, con un agente de alquilación y, si se desea, convertir la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.  
10

2ª.- Un procedimiento para la preparación de compuestos de 1-amino-4-feniltetralina.

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

15 Esta Memoria consta de cuarenta y una hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A. 9 OCT 1973

Alberto de Elizaburu  
Par Poder

3.10.73  
H.M.C.

- 41 -

