

FC-7-10-75

421167

P-56.151
B 28102 Case 5460

MEMORIA DESCRIPTIVA



para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de PFIZER INC.

Int. Cl.: C07c

entidad norteamericana

con domicilio en 235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE 2-AMINOMETILENINDANONA"

(Clase Internacional C07c)

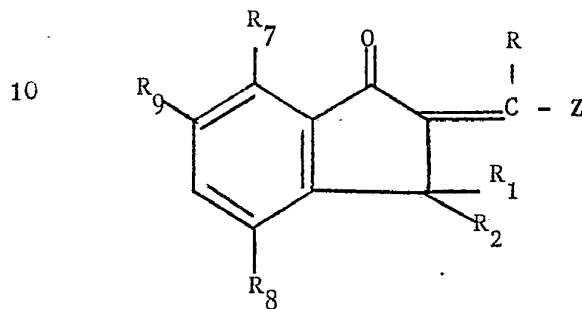
3.12.73

421167



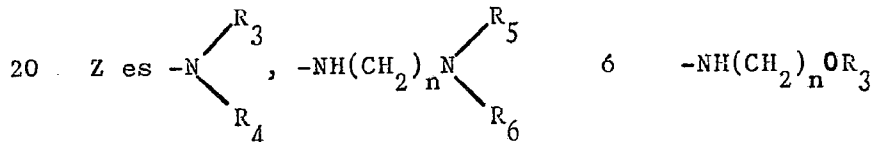
Esta invención se relaciona generalmente con los nuevos compuestos químicos que son útiles como agentes analgésicos. Más particularmente, está relacionada con las 2-amino-metilanindanonas novedosas que exhiben una acción analgésica superior sin poseer gran toxicidad.

Los compuestos novedosos de la invención tienen la fórmula:



15

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R es hidrógeno, alquilo inferior o fenilo,



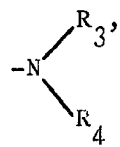
en donde R_3 y R_4 cada uno es hidrógeno o alquilo inferior, R_5 y R_6 son alquilo inferior y n es un entero de 1 a 5; R_1 y R_2 son hidrógeno o alquilo inferior; R_7 y R_8 cada uno es hidrógeno, fluór o cloro; y R_9 es hidró-

25

421167



geno o flúor. Aquellos compuestos en donde Z es particularmente la 2-aminometilen-1-indanona son los preferidos.



5 Se proporciona asimismo un método para aliviar el dolor, utilizando los compuestos novedosos de la invención.

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante tratamiento de una 1-indanona con formiato de etilo y metóxido de sodio en benceno para rendir al tratarse con ácido, una 2-hidroximetilen-1-indanona. La 1-indanona puede substituírse apropiadamente como en la fórmula I, en donde R₁ y R₂ son hidrógeno o alquilo inferior; R₇ y R₈ cada uno es hidrógeno, fluór o cloro; y R₉ es hidrógeno o fluór. El término alquilo inferior, tal y como se usa en esta especificación se destina a incluir las cadenas de 1 a 4 átomos de carbono.

La 2-hidroximetilen-1-indanona luego se hace reaccionar con el compuesto de nitrógeno apropiado, v.gr., acetato de amonio, dimetilamina, monometilamina o aminoetanol, en etanol u otro solvente apropiado para rendir una 2-aminometilen-1-indanona, que luego se seca y recristaliza de benceno o de cualquier otro solvente apropiado.

Alternativamente, los compuestos de la invención pueden prepararse mediante tratamiento de la



421167

1-indanona con el acetal de amida de ácido N,N-dimetil-
carboxílico apropiado, $RC(OCH_3)_2NMe_2$ ó $RC(OC_2H_5)_2NMe_2$,
en etanol o en cualquier otro solvente apropiado, para
proporcionar la 2-dimetilaminometilen-1-indanona corres-
5 pondiente. Este compuesto luego se hace reaccionar con
el compuesto de nitrógeno apropiado, v.gr., carbonato de
amonio, monometilamina o aminoetanol en etanol, o en cual-
quier otro solvente apropiado para rendir la 2-aminome-
tilen-1-indanona.

10 Las sales de adición de ácido pueden pre-
pararse fácilmente, disolviendo simplemente la base libre
en un solvente apropiado, v.gr., acetona, agua o un al-
cohol alifático inferior (etanol, isopropanol), que con-
tiene el ácido deseado, o al cual se añade subsecuente-
15 te el ácido deseado. Las sales se recuperar mediante fil-
tración, precipitación con un no solvente, mediante eva-
poración del solvente o, en el caso de soluciones acuo-
sas, mediante liofilización.

20 Los ácidos a partir de los cuales pueden
prepararse las sales de adición farmacéuticamente acep-
tables de los compuestos de la invención, son aquellos
que forman sales de adición de ácido no tóxicas que con-
tienen los aniones farmacéuticamente aceptables, tales
como las sales de hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro,
25 sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato,

421167



maleato, fumarato, lactato, citrato, gluconato, sacarato y p-toluensulfonato.

5 La actividad analgésica de estos compuestos se evaluó por medio de pruebas, usando estímulos nociceptores térmicos, una prueba que usa los estímulos nociceptores de presión y una prueba que usa los estímulos nociceptores químicos.

10 Las pruebas de estímulos nociceptores térmicos llevados a cabo eran la prueba analgésica de la plancha caliente de ratón, modificada de acuerdo con Woolfe Y MacDonald (diario de Farmacología, Terapia Experimental, 80:30-307, 1944) y la prueba analgésica de sacudida de cola de ratón, modificada de acuerdo con D'Amour y Smith (Diario Farmacológico, Terapia Experimental, 72:74 - 79, 15 1941).

20 La prueba de estímulos nociceptores químicos que se llevó a cabo, era la supresión de contorsión inducida por un irritante, modificada de acuerdo con Siegmund y otros (Expedientes de la Sociedad Biológica Experimental, 95:729, 1957).

La prueba de estímulos nociceptores de presión era una modificación de la prueba de sujeción de cola, tal y como se describe por Haffner (Deutsch Med. Wschr., 55:731-732, 1929).

25 Los compuestos de la invención pueden ad-

421167



ministrarse solos, pero por lo general se administrarán mezclados con un portador farmacéutico que se selecciona con respecto a la vía de administración deseada y la práctica farmacéutica normal. Por ejemplo, pueden admistrarse oralmente en la forma de pastillas que contienen excipientes tales como almidón o lactosa, o en cápsulas ya sea solos o mezclados con excipientes o en la forma de elixires o suspensiones que contienen agentes de sabor o colorantes. Pueden inyectarse parenteralmente, por ejemplo intramuscular o subcutáneamente. Para administración parenteral, pueden usarse mejor en la forma de una solución acuosa, que puede contener otros materiales disueltos, por ejemplo, una cantidad suficiente de sales o glucosa para hacer isotónica la solución.

Con respecto a los niveles de dosificación, es apropiada una escala de dosificación amplia de 25 a 500 miligramos para adultos, siendo una escala particularmente preferida de 50 a 150 miligramos y siendo administrable dicha dosificación hasta 4 veces al día. El médico en cualquier caso determinará la dosificación verdadera que sea más apropiada para el paciente individual, y variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente específico. Las dosificaciones anteriormente especificadas son ejemplarias del huésped promedio. Desde luego, puede haber casos individuales, en donde se requieran do-

421167



sificaciones más elevadas o menores, y quedan dentro del alcance de esta invención.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

5

EJEMPLO I

Preparación de 2-hidroximetilen-1-indanona

A una suspensión mecánicamente agitada de formiato de etilo (600 mililitros) y metóxido de sodio (430,0 gramos, 7,95 moles) en 3,7 litros de benceno seco, en un matraz de fondo redondo de capacidad de 22 litros, cargado con nitrógeno, enfriado con un baño de hielo/H₂O a temperatura de 5° C., se añade 1-indanona (500 gramos, 3,785 moles) disueltos en 3,5 litros de benceno. La 1-indanona se añade por gotas a través de un período de 1,5 horas, manteniendo la temperatura de reacción a menos de 8° C. El color de la mezcla de reacción cambió gradualmente desde un color canela a un oscuro, púrpura-negro a través de la adición con la formación de un precipitado. Al completarse la adición, se separa el baño de hielo y la mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura de aproximadamente 15°C., a través de un período de 4,5 horas. La mezcla de reacción de color púrpura-negro viscosa se hidrolizó mediante la adición de hielo/agua, se diluyó con un volumen igual de agua

10
15
20
25

3.12.73

421167



y se calentó en un baño de vapor hasta temperatura de 50°C., proporcionando una negra. La capa de benceno se separó y se lavó con un litro de hidróxido de sodio al 5 por ciento. Se añadió el agua de la lavada a la capa acuosa, y se contraextrajo con dos porciones de éter de dos litros cada una.

El procedimiento de reacción anteriormente citado, se repitió dos veces más.

Las capas acuosas combinadas de tres reacciones se vaciaron en una mezcla de hielo/HCl (10,7 litros de HCl de concentración 12N) proporcionando un precipitado transparente que, durante la filtración y el secado al aire (15 a 20 minutos), proporcionó una torta húmeda con agua (3,7 kilogramos) de 2-hidroximetilen-1-indanona, de temperatura de fusión de 115° a 116°C. (punto de fusión de 112° a 113°C., Diario de la Sociedad Americana Química, 66:218, 1944). Este producto era lo suficientemente puro para la reacción subsecuente.

20 Preparación de 2-aminometilen-1-indanona

A una solución agitada de 2-hidroximetilen-1-indanona (1,6 kilogramos como una torta húmeda de 3,7 kilogramos) disuelta en etanol (30 litros) y bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió acetato de amonio



421167

(1,92 kilogramos, 24,8 moles). Después de ocho horas se completó la reacción y el etanol se removió mediante destilación al vacío. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después de la filtración y
5 el secado al aire (1 hora), rindió la 2-aminometilen-1-indanona cruda (I) como cristales color anaranjado. Los cristales luego se disolvieron en una cantidad mínima de etanol caliente y la solución se decoloró con carbono activado. Los cristales aparecieron en el filtrado y después de enfriarse durante la noche a temperatura de 5°C.,
10 la mezcla de reacción se filtró rindiendo 960 gramos del compuesto (I) como cristales de color anaranjado claro. El filtrado de nuevo se trató con carbono activado y se recrystalizó proporcionando 200 gramos adicionales del
15 compuesto (I). La muestra combinada (1160 gramos) se molió proporcionando un polvo amarillento fino que secó a temperatura de 50°C./25 milímetros de mercurio, durante 48 horas. Una muestra (50 gramos) de este material se recrystalizó tres veces de etanol para proporcionar la
20 2-aminometilen-1-indanona (15 gramos) de temperatura de fusión de 166° a 168°C.

Análisis calculado para $C_{10}H_9ON$:

C. 75,45; H. 5,70; N. 8,80

Encontrado: C. 75,13; H. 5,70; N. 8,77

421167



EJEMPLOS II A XII

Se elaboraron los siguientes compuestos mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo I, pero con el uso de los materiales de partida apropiadamente substituidos:

10

		Análisis (calculado en paréntesis)				
Ej.	Fórmula	% de C	% de H	% de N		
15	II	$C_{11}H_{11}ON$	76,63	6,41	8,10	
			(76,37)	6,46	8,04)	
	III	$C_{16}H_{13}ON$	81,32	5,41	5,69	
			(81,68	5,57	5,95)	
20	IV	$C_{12}H_{13}ON$	76,96	7,05	7,54	
			(76,97	7,00	7,48)	
	V	$C_{10}H_8ONCl$	62,0	4,33	7,40	
			(62,23	4,18	7,26	
	VI	$C_{10}H_8ONCl \cdot H_2O$	56,81	4,79	6,52	
			(56,92	4,78	6,64	
25	VII	$C_{10}H_7ONF$	68,47	3,99	8,04	
			(68,64	4,01	7,96)	

3.12.73

421167



421167

Ej.	Fórmula	% de C	% de H	% de N
VII	$C_{11}H_{11}ON$	76,29 (76,27)	6,57 6,40	8,17 8,09)
IX	$C_{12}H_{13}ON$	77,03 (76,98)	6,82 7,00	7,43 7,48)
X	$C_{12}H_{12}ONCl$	64,59 (65,22)	5,39 5,47	6,48 6,34)
XI	$C_{12}H_{12}ONCl$	65,38 (65,02)	5,58 5,46	5,99 6,32)
XII	$C_{12}H_{12}ONCl$	60,83 (60,82)	5,17 5,10	5,90 5,90)

421167

Ejemplo	Substituyentes	Solvente de Cristalización	Temperatura de fusión, °C.
II	Z=NH ₂ ; R=CH ₃ ; R ₁ , R ₂ , R ₇ , R ₈ , R ₉ =H	Acetato de etilo	172-4
III	Z=NH ₂ ; R=C ₆ H ₅ ; R ₁ , R ₂ , R ₇ , R ₈ , R ₉ =	CH ₃ CN/H ₂ O	69-71
IV	Z=NH ₂ ; R ₁ , R ₂ =CH ₃ ; R ₇ , R ₈ , R ₉ =H	Benceno	143-5
V	Z=NH ₂ ; R ₁ , R ₂ , R ₇ , R ₉ =H; R ₈ =Cl	Acetato de Etilo/Hexano	115-9
VI	Z=NH ₂ ; R ₇ =Cl; R ₁ , R ₂ , R ₈ , R ₉ =H	Acetato de Etilo/Hexano	117-20
VII	Z=NH ₂ ; R ₉ =F; R ₁ , R ₇ , R ₈ =H	Benceno	179-82
VIII	Z=NHCH ₃ ; R ₁ , R ₂ , R ₇ , R ₈ , R ₉ =H	Ninguno	194-6
IX	Z=N(CH ₃) ₂ ; R ₁ , R ₂ , R ₇ , R ₈ , R ₉ =H	Benceno/hexano	157-9
X	Z=N(CH ₃) ₂ ; R ₈ =Cl; R ₁ , R ₂ , R ₇ , R ₉ =H	Benceno/hexano	149-50
XI	Z=N(CH ₃) ₂ ; R ₁ , R ₂ , R ₈ , R ₉ =H; R ₇ =Cl	Benceno/hexano	183-5
XII	Z=NHCH ₂ CH ₂ OH; R ₈ =Cl; R ₁ , R ₂ , R ₇ , R ₉ =H	Alcohol de isopropilo	164-6

421167

421167



1421167



EJEMPLO XIII

Preparación de 2-dimetilaminometilen-1-indanona

En un matraz de fondo redondo de tres cuellos de capacidad de dos litros equipado con un condensador de reflujo y un agitador magnético se añadieron 50,0 (0,38 moles) de 1-indanona, 750 mililitros de etanol y 67,8 gramos (0,57 moles) de dimetilacetal de N,N-dimetilformamida, bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se hirvió a reflujo durante 5 horas y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se absorbió en un litro de benceno caliente, se trató con carbono activado, se filtró y se dejó cristalizar. Una segunda recristalización de benceno rindió 45,7 gramos de 2-dimetilaminometilen-1-indanona de 159° a 161°C. Se recuperaron 18,3 gramos adicionales de temperatura de fusión de 157° a 160°C., del agua madre de la primera cristalización.

Se analizó una muestra de 2-dimetilaminometilen-1-indanona, de temperatura de fusión de 157° a 159°C., de benceno/hexano, la cual se preparó de manera semejante y se analizó.

Análisis calculado para $C_{12}H_{13}ON$:

C. 76,98; H. 7,00; N. 7,48.

Encontrado: C. 77,03; H. 6,82; N. 7,43

Preparación de 2-aminometilen-1-indanona

1421167



Una mezcla de 54,0 gramos (0,29 moles) de 2-dimetilaminometil-
tilen-1-indanona, 225 gramos de carbonato de amonio, 900
mililitros de hidróxido de amonio y 450 mililitros de etanol
se agitó a temperatura ambiente durante 6 días y luego
5 se concentró hasta aproximadamente 700 mililitros y se
vació en 1500 mililitros de agua fría. El sólido resul-
tante se filtró y se secó a temperatura de 50°C. (25 mili-
metros) para proporcionar 45,4 gramos de la 2-aminometi-
len-1-indanona impura, de temperatura de fusión de 159°
10 a 160°C., que se dividió entre dos litros de acetato de
etilo y 1 litro de agua para remover cualesquiera de las
sales inorgánicas restantes. La capa de acetato de etilo
se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concen-
tró bajo presión reducida para proporcionar un sólido que
15 se recristalizó de acetato de etilo/acetona para rendir
28,1 gramos de cristales de color amarillo de la 2-ami-
nometilen-1-indanona, de temperatura de fusión de 163°
a 165°C.

Análisis calculado para $C_{10}H_9OH$:

20

C. 75,45; H. 5,70; N. 8,80

Encontrado: C. 75,31; H. 5,77; N. 8,83

EJEMPLO XIV

Preparación de 5-cloro-2-dimetilaminometilen-1-indanona

25

Una solución de 10,0 gramos (0,06 moles)

421167



de 4-cloro-1-indanona y 10,7 gramos (0,09 moles) de dimetilacetal de N,N-dimetilformamida en 250 mililitros de alcohol absoluto se hirvió a reflujo durante 20 horas y luego se agregaron 5,35 gramos adicionales (0,045 moles) de dimetilacetal de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 horas adicionales, se enfrió y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un sólido rojo que se absorbió en benceno, se trató con carbono activado, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un sólido de color rojo claro. Dos recristalizaciones más de benceno/hecano proporcionaron 8,3 gramos de 5-cloro-2-dimetilaminometilen-1-indanona de temperatura de fusión de 148° a 149,5°C.

Una recristalización adicional de benceno, proporcionó una muestra analítica de temperatura de fusión de 149° a 150°C.

Análisis calculado para $C_{12}H_{12}ONCl$:

C. 65,22; H. 5,47; N. 6,34

Encontrado: C. 64,59; H. 5,39; N. 6,48

20

Preparación de 5-cloro-2-(2-hidroxietyl)aminometilen-1-indanona

Una solución de 1,5 gramos (0,007 moles) de 5-cloro-2-dimetilaminometilen-1-indanona, 1,3 gramos (0,021 moles) de 2-aminoetanol, 5 gotas de ácido acético

421167



y 20 mililitros de etanol, se agitó durante la noche a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de nitrógeno. El precipitado de color rosa se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de etanol, y se recrystalizó de alcohol isopropílico para proporcionar 0,80 gramos de cristales de color blanco de 5-cloro-2-(2-hidroxietil)aminometileno-1-indanona, de temperatura de fusión de 164° a 166°C.

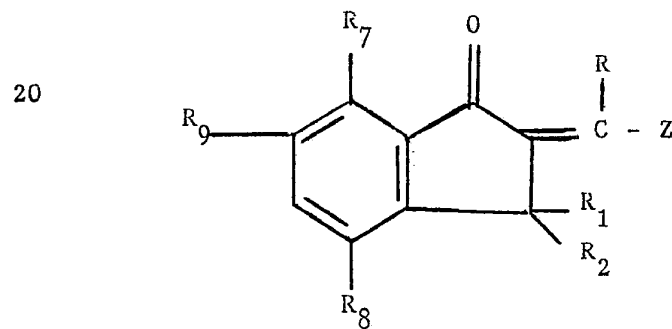
Análisis calculado para $C_{12}H_{12}NCl$:

C. 60,82; H. 5,10; N. 5,91.

10 Encontrado: C. 60,83; H. 5,17; N. 5,90.

EJEMPLO XV

15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo I, pero usando los materiales de partida apropiadamente substituidos, pueden elaborarse los siguientes compuesto.



421167



- $Z = \text{NH}_2$; $R, R_1, R_2, R_8, R_9 = \text{H}$; $R_7 = \text{F}$
 $Z = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R, R_1, R_2, R_7, R_9 = \text{H}$; $R_8 = \text{F}$
 $Z = \text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2$; $R, R_1, R_2, R_7, R_8, R_9 = \text{H}$
 $Z = \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$; $R, R_1, R_2, R_7, R_8, R_9 = \text{H}$
5 $Z = \text{NH}_2$; $R, R_7, R_8, R_9 = \text{H}$; $R_1, R_2 = n\text{-C}_4\text{H}_9$
 $Z = \text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$; $R, R_1, R_2, R_7, R_8, R_9 = \text{H}$
 $Z = \text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_3$; $R, R_1, R_2, R_8, R_9 = \text{H}$; $R_7 = \text{Cl}$
 $Z = \text{NHCHNH}_2$; $R, R_1, R_2, R_7, R_8, R_9 = \text{H}$
 $Z = \text{NHCH}_2\text{OH}$; $R, R_1, R_2, R_7, R_8, R_9 = \text{H}$
10 $Z = \text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{OH}$; $R, R_1, R_2, R_7, R_8, R_9 = \text{H}$
 $Z = \text{NHCH}_2\text{OCH}_3$; $R, R_1, R_2, R_7, R_9 = \text{H}$; $R_8 = \text{Cl}$

Los compuestos anteriormente citados también prepararse mediante procedimiento descrito en el
Ejemplo XIII pero usando los materiales de partida apropiadamente substituidos.

EJEMPLO XVI

20 Se llevarón a cabo las siguientes pruebas a fin de indicar las propiedades analgésicas de los compuestos de la invención. Prueba Analgésica de plancha caliente de Ratón (HP). El método usado se modificó de acuerdo con Woolfe y MacDonald (1944). Se aplicó un estímulo térmico controlado a las patas de los ratones sobre
25

421167



una plancha de aluminio de un grueso de 3,18 milímetros. Una lámpara térmica infrarroja de reflector de 250 vatios, se colocó debajo del fondo de la plancha de aluminio; un regulador térmico, conectado con sus termistores
5 sobre la superficie de la plancha, programó la lámpara térmica para mantener una temperatura constante de 57°C. Cada ratón se dejó caer en un cilindro de vidrio de un diámetro de 16,51 centímetros, que descansaba sobre la plancha caliente y la sincronización comenzó cuando las
10 patas del animal tocaron la plancha. El ratón se observó a las 0,5 y 2 horas después del tratamiento con el compuesto de prueba, para determinar los primeros movimientos de "sacudidas" de una o ambas patas traseras o hasta haber transcurrido 10 segundos sin efectuar dichos movi-
15 mientos.

Prueba Analgésica de Sacudida de Cola del

Ratón (TF)

La prueba de sacudida de cola en los ratones se modificó
20 de acuerdo con D'Amour y Smith (1941) usando calor de alta intensidad controlado, aplicado a la cola.

Cada ratón se colocó en un cilindro de metal de ajuste apretado, con la cola sobresaliendo a través de un extremo. Este cilindro se colocó de manera que
25 la cola quedara plana sobre una lámpara térmica oculta.

421167



Al comienzo de la prueba, se retiró una bandera de aluminio a través de la lámpara, permitiendo que el haz de luz pasara a través de la hendidura y se enfocara hacia el extremo de la cola. Se activó simultáneamente un sincronizador. La latencia de una sacudida repentina de la cola se aseguró. Los ratones no tratados usualmente reaccionaron de 3 a 5 segundos después de exponerse a la lámpara. El punto final fue de 10 segundos. Cada ratón se probó a las 0,5 y 2 horas después del tratamiento con la droga.

Efecto en el Procedimiento de presión de la cola Haffner (RTC) Se usó una modificación del procedimiento de Haffner (1929) para asegurarse de los efectos de los compuestos de prueba en las respuestas de ataque agresivas provocadas por un estímulo de presión de la cola. Una abrazadera "bulldog" de Johns Hopkins de 6,35 centímetros, se sujetó en la raíz de la cola de la rata, antes del tratamiento con la droga y de nuevo a 0,5, 1 y 2 horas después del tratamiento con la droga. El punto final de cada prueba era un comportamiento claro de ataque y mordidas dirigido hacia el estímulo que molestaba; la abrazadera se quitó a los 30 segundos, si el ataque no había ocurrido para entonces, y la latencia de la respuesta se registró como 30 segundos.

421167



Supresión de la contorsión inducida por un irritante (PBQ) Un grupo de 10 a 20 ratones se trataron subcutáneamente con una solución salina o con los compuestos de prueba. Una hora después cada grupo
5 se trató con fenilbenzoquinona (2 miligramos por kilogramo; 5 por ciento de tanol), un irritante intraperitoneal se sabe que produce contorsiones (contracciones abdominales repetidas). 10 minutos después de la administración de la fenilbenzoquinona, se sabe que corresponden al tiempo máximo de las contorsiones, se observaron
10 los ratones durante 2 minutos, para detectar la presencia o ausencia de contorsiones.

Los resultados obtenidos son los siguientes:

~~_____~~



421167

Compuesto	Prueba HP		Prueba TP		Prueba RTC			PBQ - % protegido a 100 miligramos/ kilogramo
	% protegido 0,5 hr.	% protegido 2 hrs.	% protegido 0,5 hr.	% protegido 2 hrs.	% Protegido 0,5 hr.	% Protegido 1 hr.	2hrs.	
I	40	80	10	60	>30	>30	>30	40
II	20	20	10	0	>30	>30	>30	-
III	40	40	10	0	4	4	6	-
IV	30	0	50	0	-	-	-	0
V	40	0	80	15	13	3	3	0*
VI	100	60	80	0	>30	>30	>30	60
VII	80	20	40	0	>30	10	11	20
VIII	40	40	20	20	-	-	-	40
IX	40	20	20	0	>30	>30	>30	40
X	40	0	80	10	>30	>30	>30	20
XI	60	40	50	0	>30	>25	>30	100
XII	20	40	70	10	15	13	11	100*

* a 320 miligramos por kilogramo.

421167



La presente solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 6 de Diciembre de 1972, bajo el N^o. 312.693, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

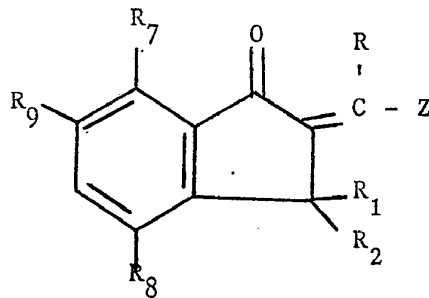
10

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:

15

1^a.- Un procedimiento para preparar compuestos de 2-aminometilenindanona de la fórmula:

20

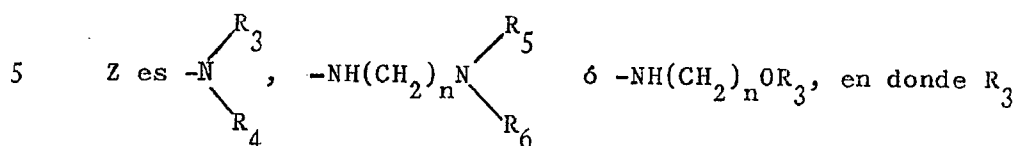


25

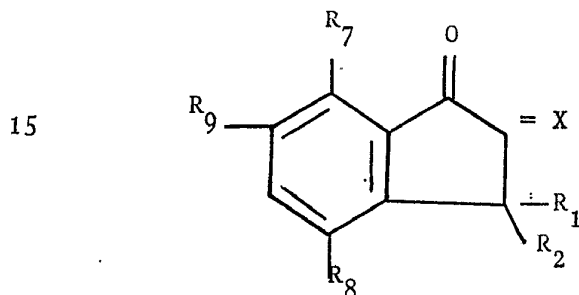
421167



y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R es hidrógeno, alquilo inferior o fenilo;



10 cada uno es hidrógeno o alquilo inferior, R_5 e R_6 son alquilo inferior y n es un entero de 1 a 5; R_1 y R_2 son hidrógeno o alquilo inferior; R_7 y R_8 cada uno son hidrógeno, flúor ó cloro; y R_9 es hidrógeno o flúor, caracterizado por hacer reaccionar un derivado de 2-metilen-1-indanona de la fórmula



20 en donde X es un grupo de hidroximetileno o aminometileno con la amina correspondiente.

25 2ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado porque X es un grupo de 2-hidroximetileno y la amina es acetato de amonio, dimetilamina, monoetilamina o aminoetanol.



421167



3ª.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que X es un grupo de 2-aminometileno y la reacción es con carbonato de amonio, monometilamina o aminoetanol.

5 4ª.- Un procedimiento para preparar compuestos de 2-aminometilenindanona.

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

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

Madrid,

11 de Diciembre de 1973

P. A.

Alberto de la Haza
por su poder

5.12.73

BPD/.

