

15 SET. 1975

B7-61.289

3748/242075

50

40950

Int. No. COFD//AG1K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de A. CHRISTIAENS SOCIETE ANONYME

sociedad anónima belga

establecida en rue de l'Etuve 60, B-1000 Bruselas
Bélgica.

por:

CONCEDIDA

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA 2-R-AMINO-TETRA
LINA-1-ONA"

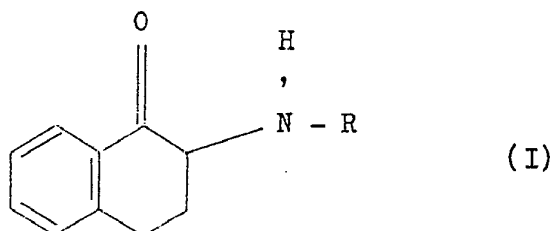
18 NOV. 1976

P.- 61.289

3746/24207
DB/DPL

Este invento se refiere a nuevos derivados de tetralona o tetrahidronaftalen-1-ona, su preparación y empleo.

Dichos nuevos derivados son 2-R-amino-tetralina-1-onas que pueden representarse por la fórmula:



en la que R representa un radical piridilo o fenilo que puede estar sustituido, en la posición orto, meta o para, por un grupo metoxi.

Este invento se refiere también a un procedimiento para la preparación de las nuevo 2-R-amino-tetralina-1-onas de fórmula I.

De acuerdo con este invento las 2-R-amino-tetralina-2-onas se preparan haciendo reaccionar 2-bromotetralona con una amina de la fórmula:



en la que R tiene los significados anteriores.

Los reaccionantes se agitan bajo una atmósfera inerte a una temperatura comprendida entre aproximadamente 20°C y 60°C.

Cuando el reaccionante de fórmula (II) es un líquido (por ejemplo, anilina) el otro reaccionante (2-bromotetralona) se disuelve en él y la solución obtenida se agita bajo una atmósfera inerte.

Cuando el reaccionante de fórmula (II) es un sólido, este reaccionante así como el otro reaccionante se disuelven en éter. Después de la separación del éter, la mezcla se agita bajo una atmósfera inerte.

El procedimiento de acuerdo con este invento se ilustra

tra por los Ejemplos siguientes:

EJEMPLO 1

Preparación de 2-fenilamino-tetralina-1-ona (fórmula I:
R=fenilo).

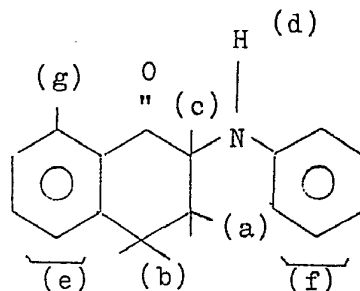
Se disuelven 0,05 moles de 2-bromotetralona en 0,15 moles de anilina. La mezcla se agita a 35-38°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 24 horas. Se recoge luego con 150 ml de agua y se lleva a pH 2 añadiendo ácido clorhídrico. Se deja estar toda la noche en la nevera, se filtra y seca. Después de recristalización en la cantidad mínima de metanol necesitada para disolver el producto en el punto de ebullición, se obtiene el compuesto deseado; P. de F. 89-92°C. Muestra analítica P. de F. 93-95°C.

Análisis:

	C	H	N
% Calculado:	80,98	6,37	5,90
% Encontrado:	80,76	6,38	5,8

Espectro I.R. : NH : 3330 cm^{-1} ; C=O: 1685 cm^{-1} ; C-N:1355 cm^{-1}
def. 1580 NH cm^{-1}

R.M.N.



4-9-75

- (a): complejo masivo δ : 2,1
(b): complejo masivo δ : 3,05
(c): doblete doble δ : 4,1
(d): δ : 5,6: desaparece por deuteración
(e): δ : 6,65 p.p.m.
(f): δ : 7,2 p.p.m.
(g): δ : 8 p.p.m.
Rendimiento: 80%

EJEMPLOS 2 a 6

Por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se han preparado diversos compuestos de fórmula I, empleando las aminas de fórmula II, así como las condiciones de reacción indicadas en la Tabla I siguiente, que da también el punto de fusión y los datos analíticos de los compuestos obtenidos.

TABLA I

Ejemplo	Amina de fórmula II	Temperatura de reacción °C	Duración de la reacción	Rendto
2	p-metoxi-anilina	20	16 horas	90
3	p-amino-pi-ridina	20	instantanea	68
4	m-amino-pi-ridina	55	1 hora 20 minutos	80
5	o-metoxi-anilina	20	48 horas	53
6	m-metoxi-anilina	20	72 horas	50

Análisis

Punto de Fusión °C

Encontrado % : C: 76,19; H: 6,28; N: 5,38 Calculado % : C: 76,38; H: 6,40; N: 5,24	74-75
Producto aislado en forma de bromhidrato Encontrado % : C: 56,10; H: 4,9 ; N: 8,79; Br: 25,4 Calculado % : C: 56,43; H: 4,73; N: 8,77; Br: 25,03	305-310
Producto aislado en forma de bromhidrato Encontrado % : C: 56,54; H: 4,76; N: 8,9 ; Br: 24,8 Calculado % : C: 56,43; H: 4,73; N: 8,77; Br: 25,03	228-230
Encontrado % : C: 76 ; H: 6,33; N: 5,15 Calculado % : C: 76,37; H: 6,41; N: 5,23	127-128
Encontrado % : C: 76,15; H: 6,28; N: 5,37 Calculado % : C: 76,37; H: 6,41; N: 5,24	104-105

TABLA I

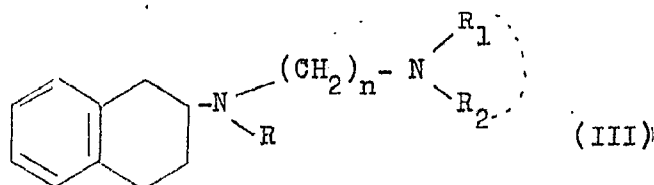
Ejemplo	Amina de fórmula II	Temperatura de reacción °C	Duración de la reacción	Rendte ^o	
2	p-metoxi-anilina	20	16 horas	90	Encont Calcul
3	p-amino-pi-ridina	20	instántanea	68	Produc Encont Calcul
4	m-amino-pi-ridina	55	1 hora 20 minutos	80	Produc Encont Calcul
5	o-metoxi-anilina	20	48 horas	53	Encont Calcul
6	m-metoxi-anilina	20	72 horas	50	Encont Calcul

Análisis

Punto de Fusión
°C

Encontrado % : C: 76,19; H: 6,28; N: 5,38 Calculado % : C: 76,38; H: 6,40; N: 5,24	74-75
Producto aislado en forma de bromhidrato Encontrado % : C: 56,10; H: 4,9 ; N: 8,79; Br: 25,4 Calculado % : C: 56,43; H: 4,73; N: 8,77; Br: 25,03	305-310
Producto aislado en forma de bromhidrato Encontrado % : C: 56,54; H: 4,76; N: 8,9 ; Br: 24,8 Calculado % : C: 56,43; H: 4,73; N: 8,77; Br: 25,03	228-230
Encontrado % : C: 76 ; H: 6,33; N: 5,15 Calculado % : C: 76,37; H: 6,41; N: 5,23	127-128
Encontrado % : C: 76,15; H: 6,28; N: 5,37 Calculado % : C: 76,37; H: 6,41; N: 5,24	104-105

Los nuevos compuestos de fórmula I pueden emplearse con intermedios en la preparación de derivados farmacéuticamente activos conocidos de 2-R-amino-tetralina de la fórmula:

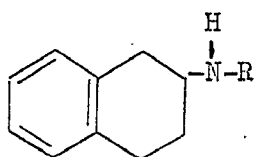


en la que R tiene los significados anteriores, $n = 1$ a 4 y R_1 así como R_2 que pueden ser idénticos o diferentes, representan un radical alcoholo o forma un anillo heterocíclico nitrogenado con el átomo de nitrógeno al que están unidos.

Los compuestos de fórmula (III) son activos frente a la arritmia cardíaca.

Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse con elevados rendimientos a partir de los nuevos compuestos de fórmulas (I) en solamente dos etapas, mientras que los métodos usuales para preparar los mismos compuestos de fórmula III requiere más etapas.

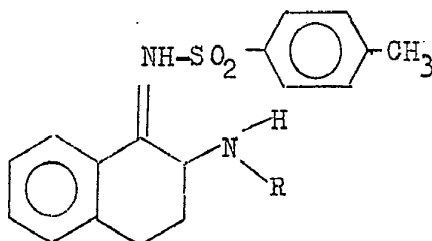
La primera etapa implica la reducción de las 2-R-amino-tetralina-1-onas de fórmula I en las correspondientes 2-R-amino-tetralinas de la fórmula



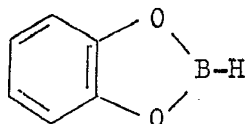
IV

en la que R tiene los significados anteriores.

Aunque la reducción de las 2-R-amino-tetralina-1-onas es imposible por métodos convencionales, tal como el método de Clemmensen o el método de Wolff-Kishner, se ha encontrado sorprendentemente que dicha reducción puede hacerse con muy buen rendimiento si la cetona es transformada por medio de p-toluensulfonilhidrazida en la p-toluensulfonilhidrazona de la fórmula:

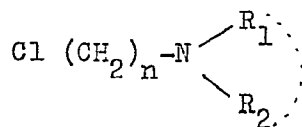


sin ser aislada la p-toluensulfonilhidrazona bruta, que luego es reducida a la tetralina correspondiente por medio de catecolborano de la fórmula:



V

En la segunda etapa, se hace reaccionar una 2-R-amino-tetralina de la fórmula (IV) con amiduro sódico (NaNH_2) y con una amina clorada de la fórmula



VI

en la que n, R_1 y R_2 tienen los significados anteriores,

de modo que se obtenga un compuesto activo de fórmula III.

Los ejemplos siguientes 7 a 12 ilustran la reducción de una 2-R-amino-tetralina-1-ona de fórmula (I) para obtener la 2-R-amino-tetralina correspondiente de fórmula (IV).

EJEMPLO 8

Se llevan a reflujo 2,37 g (0,01 moles) de 2-fenilaminotetralona (fórmula I : R = fenilo) durante 6 horas en 50 ml de etanol, en presencia de un equivalente de tosilhidrazina. Después de la separación del alcohol, se añaden 100 ml de cloroformo exento de alcohol al residuo (tosilhidrazona bruta). Después de enfriar a -10°C, se añaden 0,011 moles de catecolborano y se deja que tenga lugar la reacción durante 30 minutos. Luego se añaden 0,03 moles de acetato de sodio trihidratado de modo que se inicia la descomposición del producto de adición intermedio y la mezcla se lleva a reflujo durante 1 hora. Después de enfriamiento, se añaden 100 ml de agua y el pH se ajusta a 13. Se extrae la 2-fenilaminotetralina obtenida (rendimiento: 80%) por medio de cloroformo y se convierte en clorhidrato. Punto de fusión: 193-196°C.

EJEMPLOS 8 a 12

Se han preparado por el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 los compuestos de fórmula (V) recogidos en la Tabla II siguiente.

TABLA II

Ejemplo	R en fórmula V	Punto de fusión (Clorhidrato)	Análisis
8	o-metoxifenilo	198-200	Enc.: C 70,1; H 6,84; N 4,71 Calc.: C 70,45; H 6,96; N 4,83
9	m-metoxifenilo	120-123	Enc.: C 70,2; H 6,81; N 4,8 Calc.: C 70,45; H 6,96; N 4,83
10	p-metoxifenilo	209-210	Enc.: C 70,0; H 6,91; N 4,7 Calc.: C 70,45; H 6,96; N 4,83
11	3-piridilo	166-167	Enc.: C 69,2; H 5,5; N 10,6; Cl 13,7 Calc.: C 69,08; H 6,57; N 10,74 Cl 13,59
12	4-piridilo	317	Enc.: C 68,93; H 6,6; N 10,7 Calc.: C 69,08; H 6,57; N 10,74

La presente solicitud, que corresponde a la
presentada en Gran Bretaña, el 16 de Septiembre de 1974,
nº 40296/74 (provisional), se acoge a los beneficios del
Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Indus-
5 trial.

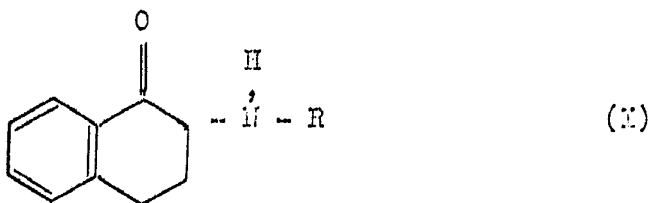
10

- REIVINDICACIONES -

Los puntos de invención propia y nueva que se
15 presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-
tente de Invención en España, por VEINTE años, son los
que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para preparar una 2-R-ami-
no-tetralina-1-ona de la fórmula:

20



25

9-9-75

en la cual R representa un radical piridilo o fenilo que puede estar sustituido en la posición orto, meta o para, por un grupo metoxi, caracterizado porque se hace reaccionar 2-bromotetralona con una amina de la fórmula

5



en la R tiene los significados anteriores.

10

2ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA 2-R-AMINO-TETRALINA-1-ONA.

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

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

15

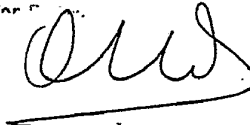
Madrid,

1955 SEP 30

P.A.

Fernando de Elzaburu

Por



9-9-75
jui