



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	449999	10	A1
		21	FECHA DE PRESENTACION			
		22				

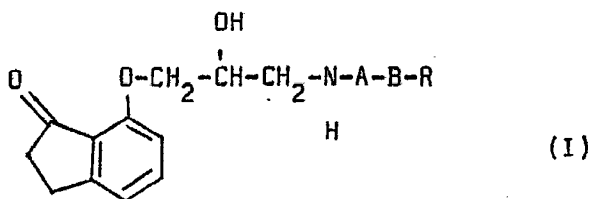
PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	P 25 32 868.1		23 Julio 1975		Alemania
16 MARZO 1977					
47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	61	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			A6Lk, etc		
64	TITULO DE LA INVENCION				
	"Procedimiento para la preparacion de nuevos derivados de amino- propanol de la indenona".				
71	SOLICITANTE (S)				
	BOEHRINGER MANNHEIM, G. m. b. H.				
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE				
	Mannheim-Waldhof (ALEMANIA)				
72	INVENTOR (ES)				
	Dr.rer.nat,Wolfgang Kampe, Dr. Ing. Kurt Stach, Dr.rer.nat. Max Thiel, Dr. med. vet.Wolfgang Bartsach y Dr. med. Karl Dietmann.				
73	TITULAR (ES)				
74	REPRESENTANTE				
	Carlos Fernández Candelas				



1

El presente invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de aminopropanol de la indanona de la fórmula general I



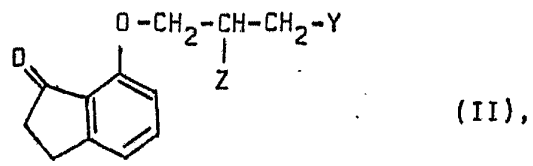
5 en la que A significa un radical alcohileno; B significa un átomo de azufre o una línea de valencia; R significa un radical alcohilo inferior de cadena recta o ramificada o el grupo fenilo.

10 Los radicales alcohileno A son preferiblemente ramificados y pueden contener 2 a 6 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono. Los radicales alcohilo R pueden contener 1 a 4 átomos de carbono.

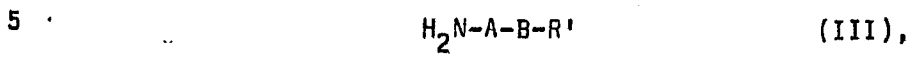
15 Los nuevos compuestos obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento, así como sus sales farmacológicamente compatibles, producen una inhibición de β -receptores adrenérgicos y son idóneos por lo tanto para el tratamiento o la profilaxia de enfermedades del corazón y de la circulación.

20 La preparación de los nuevos compuestos está caracterizada porque, de manera en sí conocida:

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II

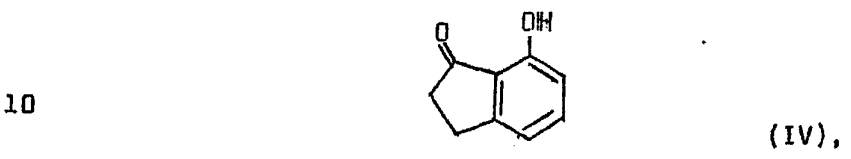


en la que Y significa un radical reactivo y Z significa un grupo hidroxilo o también juntamente con Y un átomo de oxígeno, con un compuesto de la fórmula general III

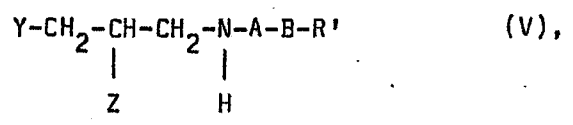


en la que A y B tienen los significados antes indicados y R' representa un átomo de hidrógeno o tiene el mismo significado que R; o

b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV

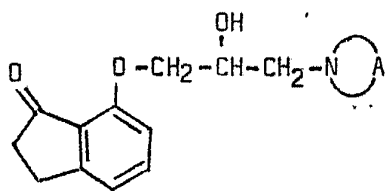


con un compuesto de la fórmula general V



en la que Y, Z, A, y B y R' tienen los significados antes mencionados; o

15 c) en el caso de que B represente un átomo de azufre, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general VI



(VI),

en la que A tiene los significados arriba indicados, con compuestos de la fórmula general VII



5 en la que R' tiene los significados antes indicados y, en el caso de que R' signifique un átomo de hidrógeno, se efectúa posteriormente alcoholación junto al átomo de azufre.

Los compuestos de la fórmula general I obtenidos de acuerdo con los modos de procedimientos a, b ó c pueden ser transformados a continuación eventualmente en sus sales farmacológicamente compatibles.

Radicales reactivos Y en compuestos de las fórmulas II y V son especialmente radicales ácidos, por ejemplo de hidrácidos halogenados y de ácidos sulfónicos.

15 El compuesto de la fórmula IV utilizado como material de partida está descrito, por ejemplo, en "Organic Preparations and Procedures int. 5 (2), 65 - 70 (1973)".

Los modos de procedimiento de acuerdo con el invento se llevan a cabo convenientemente en un disolvente orgánico inerte en las condiciones de reacción, por ejemplo tolueno, dioxano, etilenglicoldimetiléter, etanol, n-butanol o dimetilformamida, eventualmente en presencia de un agente fi

jador de ácidos. No obstante, la reacción se puede realizar también, tras haber mezclado los componentes de reacción, dejando reposar a la temperatura ambiente o calentando.

5 La reacción de los compuestos de la fórmula IV - con las sustancias de la fórmula V de acuerdo con el modo de procedimiento b) se efectúa convenientemente excluyendo el oxígeno en presencia de un aceptador de ácidos. No obstante, puede emplearse también una sal de metal alcalino del compuesto hidroxílico de la fórmula IV.

10 La alcoholación en S - en el caso de que R' en - las fórmulas III, V y VII signifique un átomo de hidrógeno - se lleva a cabo también convenientemente en disolventes - del tipo antes mencionado, con exclusión del oxígeno, con - agentes usuales de alcoholación en S.

15 Para la transformación de los compuestos de la - fórmula general I en sus sales farmacológicamente inocuas se hacen reaccionar éstas, preferiblemente en un disolvente orgánico, con la cantidad equivalente de un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, áci
20 do cítrico, ácido maleico, ácido benzoico.

Para la preparación de medicamentos, las sustancias I son mezcladas de manera en sí conocida son sustancias excipientes, aromáticas, saporíferas y colorantes farmacéuticas apropiadas, y son mezcladas por ejemplo a la
25 forma de tabletas o grageas o son suspendidas o disueltas en agua o en un aceite, tal como por ejemplo aceite de oli



va, con adición de sustancias auxiliares adecuadas.

Las nuevas sustancias I de acuerdo con el invento y sus sales pueden ser administradas por vía enteral o parenteral en forma líquida o sólida. Como medio para inyección entra en utilización preferiblemente agua, que en el caso de soluciones para inyección contiene aditivos usuales, tales como agentes estabilizadores, inductoras de disolución o tampones. Tales aditivos son, por ejemplo, tampón de tartrato o citrato, etanol, agentes formadores de complejos (tales como ácido etilendiaminotetraacético y sus sales no tóxicas), polímeros de alto peso molecular (tales como poli(óxido de etileno líquido) para la regulación de la viscosidad. Sustancias excipientes sólidas son, por ejemplo, almidón, lactosa, mannita, metilcelulosa, talco, ácido silícicos altamente dispersos, ácidos grasos de elevado peso molecular (tales como ácido esteárico), gelatinas, agar-agar, fosfato de calcio, estearato de magnesio, grasas animales y vegetales y polímeros sólidos de elevado peso molecular (tales como polietilenglicoles); preparados apropiados para la administración por vía oral pueden contener en caso deseado sustancias saporíferas y edulcorantes.

En el sentido de la presente solicitud, aparte de los compuestos mencionados en los siguientes ejemplos, se prefieren los siguientes:

- 25 7-(2-hidroxi-3-sec.-butilamino-propoxi)-indanona-1
7-(2-hidroxi-3-ter.-pentilamino-propoxi)-indanona-1
7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-metilmercapto-isopropilamino)-propoxi 7-

indanona-1.

El invento es explicado con mayor detalle mediante los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1

5 7-(2-hidroxi-3-ter.-butilamino-propoxi)-indanona-1

14,0 g de 7-(2,3-epoxipropoxi)-indanona-1 son disueltos en 50 ml de ter.-butilamina y mantenidos a la temperatura ambiente durante 5 días. A continuación se concentra por evaporación, el residuo se disuelve en acetato de etilo y la fase en acetato de etilo se extrae por agitación con ácido clorhídrico 1 N. La fase en ácido clorhídrico es alcalinizada con lejía de sosa 2 N y extraída con éter/acetato de etilo. El extracto es secado, tratado con carbón activo y tierra de batán, y concentrado por evaporación. El residuo es recogido en éter. La solución resultante es mezclada con ácido clorhídrico etéreo y concentrada nuevamente por evaporación. Tras disolver el residuo en isopropanol y añadir éter se separa lentamente un precipitado. Después de filtrar con succión y secar se obtienen 5,0 g (32% de la teoría) de 7-(2-hidroxi-3-ter.-butilamino-propoxi)-indanona-1 en forma de clorhidrato de punto de fusión 135-138°C.

La 7-(2,3-epoxipropoxi)-indanona-1 utilizada como material de partida puede obtenerse del siguiente modo:

Una mezcla de 8,3 g de 7-hidroxi-indanona-1 y 100 ml de epíclorhidrina es calentada a ebullición durante 6 a 8



horas después de añadirse algunas gotas de piperidina. La
epiclorhidrina en exceso es eliminada en vacío y el residuo
es cromatografiado sobre una columna de gel de sílice (agen
te eluyente: cloruro de metileno/metanol 97/3). Tras concen
5 trar por evaporación las fracciones que contienen sustancia
se obtienen 8,7 g (\sim 75% de la teoría) de 7-(2,3-epoxipropo
xi)-indanona-1 como residuo oleoso, que es utilizado ulte -
riormente de modo directo en esta forma.

EJEMPLO 2

10 7-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-indanona-1

14,0 g de 7-(2,3-epoxipropoxi)-indanona-1 bruta -
es disuelta en 100 ml de isopropilamina y mantenida a la -
temperatura ambiente durante 3 días. A continuación la solu
ción es concentrada por evaporación en vacío y el residuo -
15 es sometido análogamente al Ejemplo 1 a una separación de -
ácido realizada dos veces. La base así obtenida (4,0 g) es
disuelta en 100 ml de éter/acetato de etilo y es mezclada -
con 1,85 g de ácido benzoico. El precipitado separado es -
filtrado con succión y recristalizado en isopropanol. Final
20 mente se obtienen 2,1 g (13% de la teoría) de 7-(2-hidroxi-
3-isopropilamino-propoxi)-indanona-1 en forma de benzoato -
de punto de fusión 160-161°C.

EJEMPLO 3

7-(2-hidroxi-3-(1-metilmercapto-2-metil-isopropilamino)-pro

poxi 7-indanona-1

8,7 g de 7-(2,3-epoxipropoxi)-indanona-1 y 6,2 g de 1-metil-mercapto-2-metilpropilamina-2 con agitados a la temperatura ambiente durante 4 días. A continuación se recoge en acetato de etilo y la solución se lava con agua. La fase en acetato de etilo es secada, es concentrada por evaporación y el residuo es disuelto en isopropanol. Después de añadirse 3,1 g de ácido benzoico se separa por cristalización en forma de benzoato la 1-metilmercapto-2-metilpropilamina-2 en exceso, y se desecha. El residuo de las aguas madres concentradas por evaporación es disuelto en acetato de etilo y la solución es mezclada lentamente con éter. El precipitado separado es recristalizado en isopropanol. Se obtienen 4,3 g (22% de la teoría) de 7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-metilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi 7-indanona-1 en forma de benzoato de punto de fusión 107-109°C.

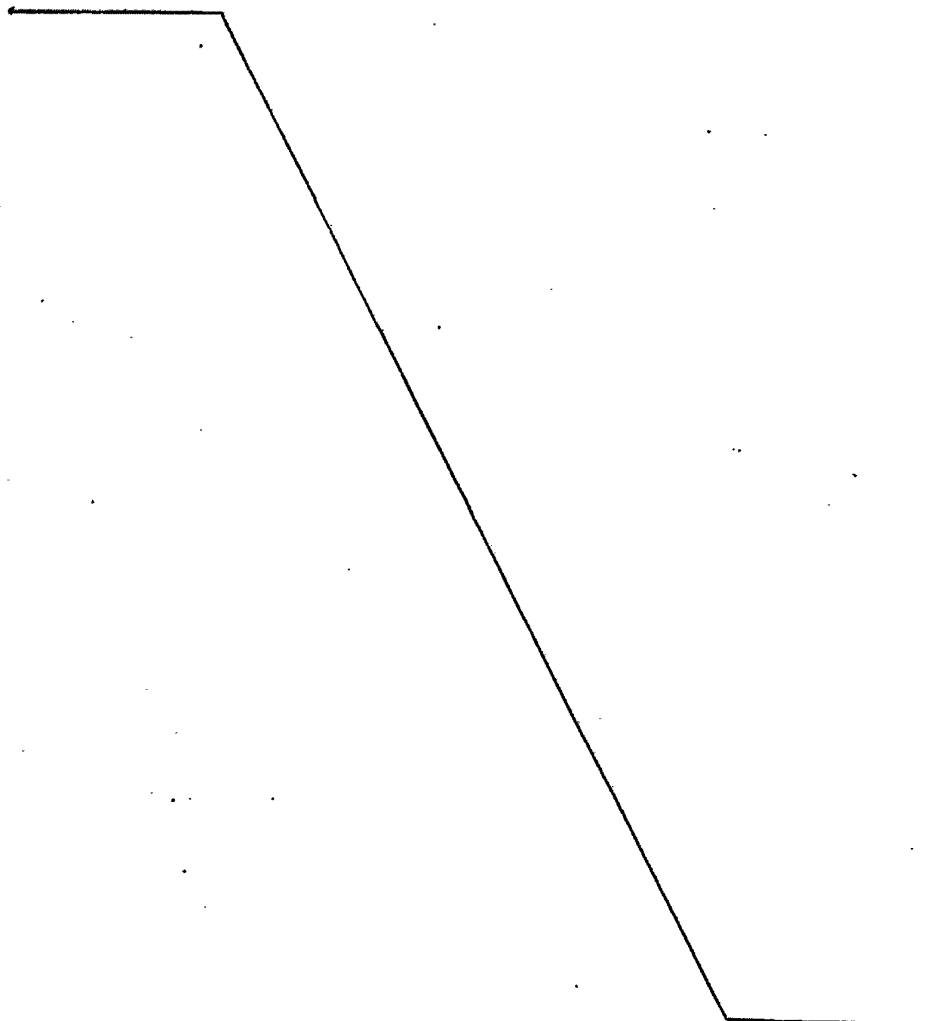
EJEMPLO 4

7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-fenilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi 7-indanona-1

14,0 g de 7-(2,3-epoxipropoxi)-indanona-1 bruta y 7,2 g de 1-fenilmercapto-2-metil-propilamina-2 son agitados a la temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla es recogida en éter/acetato de etilo y la fase orgánica es extraída por agitación con ácido acético 1 N. La solución en ácido acético es alcalinizada y extraída con éter. La fase en éter



es secada y concentrada por evaporación. El residuo es disuelto en un poco de acetato de etilo y es mezclado sucesivamente primero con 2,5 ml de ácido acético glacial y a continuación con éter hasta enturbiamiento incipiente. El precipitado separado es recristalizado en acetato de etilo con -
5 adición de carbón activo. Se obtienen 7,5 g (30% de la teoría) de 7-2-hidroxi-3-(1-fenilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi 7-indanona-1 en forma de acetato de punto de fusión 105-107°C.

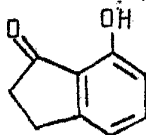




11

nificados que R; o

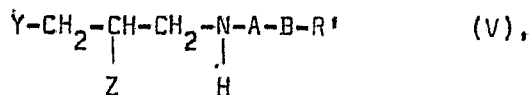
b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV



(IV),

con un compuesto de la fórmula general V

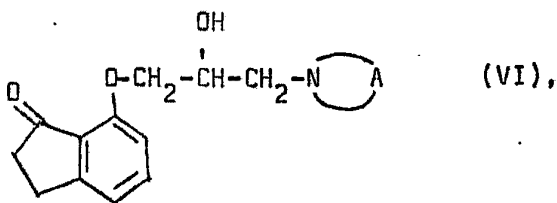
5



en la que Y, Z, A, B y R' tienen los significados antes mencionados; o

c) en el caso de que B represente un átomo de azufre, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general VI

10



en la que A tiene los significados antes indicados, con compuestos de la fórmula general VII



en la que R' tiene los significados arriba indicados, en
15 al caso de que R' signifique un átomo de hidrógeno, se somete a alcoholación posteriormente junto al átomo de azufre y eventualmente se transforman los compuestos de la -



fórmula general I, obtenidos de este modo, en sus sales -
farmacológicamente compatibles.

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
DERIVADOS DE AMINOPROPANOL DE LA INDANONA".

5 Tal como se describe y reivindica en la presen-
te Memoria Descriptiva que consta de doce hojas escritas a
máquina por una sola cara.

Madrid, 21 JUL. 1976

J. J. J.