



ESPAÑA

19 OCT 1977

PATENTE DE INVENCION

NUMERO	454939
FECHA DE PRESENTACION	11.1.77

A 1

P.- 64.822

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 74197	16.1.76	Gran Ducado de Luxemburgo

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D / A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE 2-AMINOINDANO"

71 SOLICITANTE (S)
A. CHRISTIAENS SOCIETE ANONYME

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
rue de l'Etuve 60, B-1000 Bruselas, Bélgica

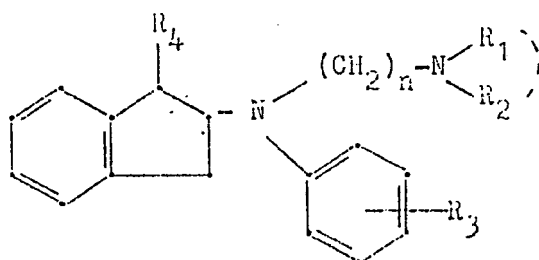
72 INVENTOR (ES)
Pierre Vanhoof y René de Ridder

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar derivados de 2-aminoindano de la siguiente fórmula general:

5



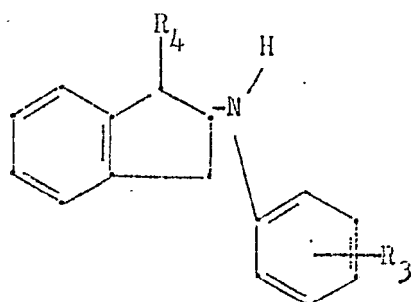
(I)

10

en la que $n = 2, 3$ ó 4 , teniendo el grupo $(CH_2)_n$ una cadena lineal o ramificada, R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol o hidroxialcohol que tienen de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alqueno o alquino de 2 ó 3 átomos de carbono, R_2 representa un grupo alcohol o hidroxialcohol de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alqueno o alquino de 2 ó 3 átomos de carbono, donde R_1 y R_2 pueden ser idénticos o diferentes y pueden formar juntamente con el átomo de nitrógeno contíguo un grupo heterocíclico nitrogenado, R_3 representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente, tal como un radical hidroxilo, cloro, trifluorometilo o alcohol inferior, que puede estar en posición orto, meta o para del grupo fenilo, y R_4 representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo dialcoholamino, así como también las sales de adición de ácido de los derivados de 2-aminoindano de fórmula (I).

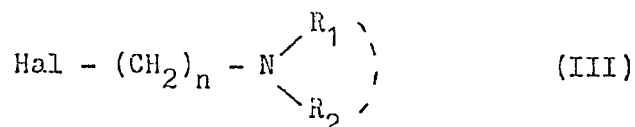
Es sabido que los compuestos de fórmula I tienen propiedades cardíacas anti-arritmicas interesantes.

Es conocido un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I), en cuyo procedimiento un N-fenil-2-aminoindano de fórmula:



(II)

5 en la que R_3 y R_4 tienen los significados anteriormente indicados; se hace reaccionar con amiduro de sodio (NaNH_2) y una amina halogenada de fórmula:



10

en la que n , R_1 y R_2 tienen los significados antes indicados.

15 En este procedimiento conocido es necesario, antes de hacer reaccionar el N-fenil-2-aminoindano de fórmula (II) con amiduro de sodio y la amina halogenada de fórmula (III), efectuar por lo menos una reacción preliminar que consiste en obtener la base libre del clorhidrato de la amina halogenada de fórmula (III), aún cuando esta amina

20 halogenada de fórmula (III) debe estar en forma de clorhidrato debido a que es inestable en su forma de base libre.

Del mismo modo el N-fenil-2-aminoindano de fórmula (II) está inicialmente también en forma de clorhidrato, por lo que en el procedimiento conocido este compuesto se

25 convierte primeramente asimismo en su base libre antes de

hacerlo reaccionar con amiduro de sodio y la amina halogenada de fórmula (III).

5 Se ha encontrado en la actualidad que el procedimiento conocido puede ser simplificado considerablemente, a escala industrial, cuando se omite la conversión preliminar de uno cualquiera de los clorhidratos de los reactivos de fórmulas (II) y (III), con tal que se use un exceso de amiduro de sodio con respecto a la cantidad de amiduro de sodio que es necesaria para la conversión del reactivo de fórmula (II) en su sal de sodio.

10 Conforme a la presente invención se hace reaccionar una mezcla de amiduro de sodio y un disolvente orgánico, tal como benceno o tolueno, calentada a la temperatura de reflujo, con el N-fenil-2-aminoindano de fórmula (II), posiblemente en forma de su clorhidrato, y, después que ha terminado el desprendimiento de amoníaco, manteniendo siempre la mezcla a la temperatura de reflujo, se añade la amina halogenada de fórmula (III) en forma de su clorhidrato, siendo suficiente la cantidad de amiduro de sodio (NaNH₂) no sólo para la formación de la sal de sodio del N-fenil-2-aminoindano de fórmula (II), como compuesto intermedio, sino también para obtener la base libre a partir del clorhidrato del N-fenil-2-aminoindano de fórmula (II) y/o del clorhidrato de la amina halogenada de fórmula (III).

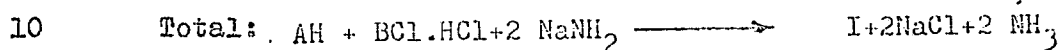
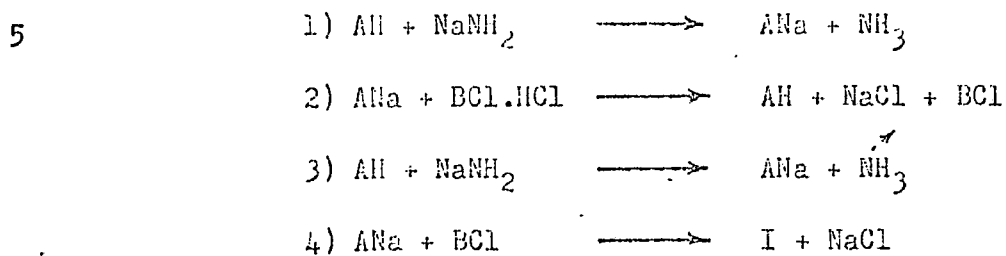
15

20

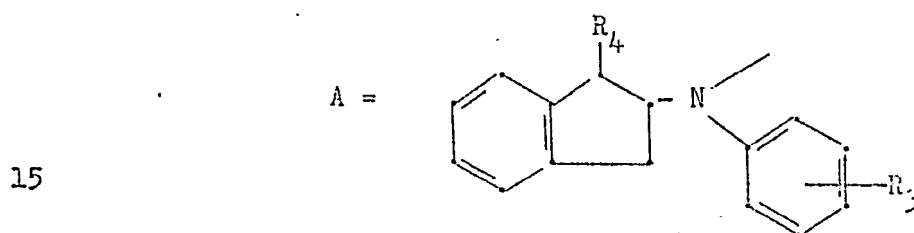
25

En una primera realización del procedimiento según la invención, tienen lugar las reacciones representadas esquemáticamente a continuación:

Esquemas 1



En estos esquemas de reacción:



BCl = amina clorada de fórmula (III)

20 I = compuesto de fórmula (I)

Como puede observarse de los esquemas de reacción 1, en que se usan como compuestos de partida un N-fenil-2-aminoindano de fórmula (II) representado por AH, un clorhidrato de una amina clorada de fórmula (III) representado por BCl.HCl y amiduro de sodio (NaNH₂), la cantidad de amiduro

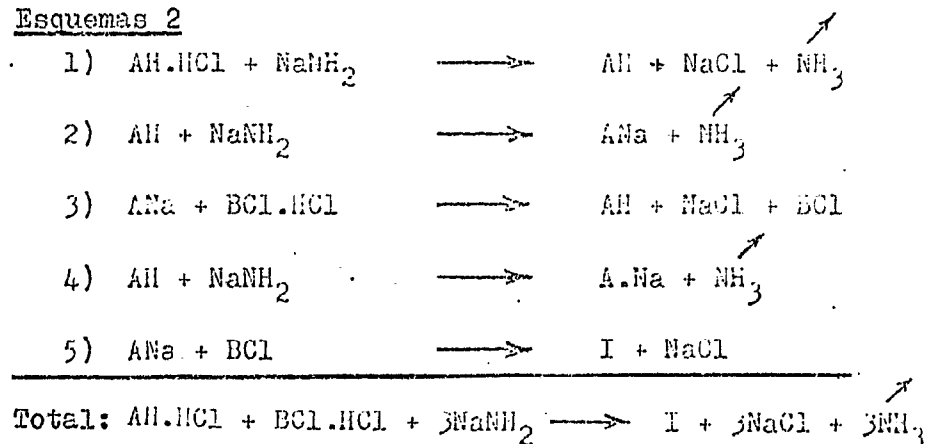
25

de sodio usada es igual al menos a dos moles por mol de AH y mol de BCl.HCl. Este amiduro de sodio sirve no sólo para la formación de la sal de sodio del N-fenil-2-aminoindano de fórmula (II) (ANa), sino también para liberar la amina clorada de fórmula (III) de su clorhidrato.

En una segunda realización del procedimiento según la invención, puede usarse también el N-fenil-2-aminoindano de fórmula (III) en su forma de clorhidrato.

En este caso tienen lugar las reacciones representadas esquemáticamente a continuación:

Esquemas 2



20

Como puede observarse de los esquemas de reacción 2, en los que se usan como materiales de partida el clorhidrato de un N-fenil-2-aminoindano de fórmula (II) representado por AH.HCl, el clorhidrato de una amina halogenada de fórmula (III) representado por BCl.HCl y amiduro

25

de sodio (NaNH_2), la cantidad de amiduro de sodio usada es igual al menos a tres moles por mol de AH.HCl y mol de BCl.HCl .

5 Este amiduro de sodio sirve no sólo para la formación de la sal de sodio del N-fenil-2-aminoindano de fórmula II (ANa), sino que también sirve para liberar el N-fenil-2-aminoindano de fórmula II (AH) de su clorhidrato y la amina clorada de fórmula III (BCl) de su clorhidrato (BCl.HCl).

10 Cuando los reactivos de fórmula II y de fórmula III se usan en su forma de clorhidrato, se añaden al medio de reacción que contiene el amiduro de sodio en forma de soluciones en un disolvente orgánico tal como benceno o tolueno.

15 Las reacciones tienen lugar a la temperatura de reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno y cuando las reacciones han concluido, se enfría la mezcla de reacción y se trata con agua para extraer el cloruro de sodio después de lo cual se prepara una sal de adición de ácido, tal
20 como un clorhidrato, del compuesto de fórmula I obtenido.

Según un aspecto particular de la invención, se usa un exceso de aproximadamente 15% del clorhidrato de la amina halogenada de fórmula III con respecto a la cantidad de N-fenil-2-aminoindano.

25 Otras características y detalles de la invención

aparecerán de los ejemplos ilustrativos siguientes:

EJEMPLO 1

Preparación del clorhidrato de N-fenil-N-dietilaminopropil-
-2-aminoindano

(fórmula I: $n=3$; $R_1 = R_2 = -C_2H_5$; $R_3 = H$; $R_4 = H$)

5 En un depósito de reacción se cargan 82,5 kilo-
gramos (336 moles) de clorhidrato de N-fenil-2-aminoindano,
75 litros de amoníaco concentrado, 75 litros de agua y 120
10 litros de tolueno. La mezcla se agita y se observa que el
N-fenil-2-aminoindano pasa gradualmente a la fase toluénica.
Después de extraer por medio de dos fracciones de 50 litros
de tolueno, las fracciones de tolueno se reúnen, se secan
sobre sulfato de magnesio y se filtra. De este modo se ob-
15 tiene una solución toluénica de la base libre (N-fenil-2-
aminoindano).

Después se carga un depósito de reacción de acero
esmaltado con 39 kilogramos (1008 moles) de amiduro de so-
dio pulverizado y esta carga se cubre con 100 litros de to-
20 lueno.

El contenido del depósito se agita por medio de
un agitador mecánico y se calienta a la temperatura de re-
flujo bajo una corriente de nitrógeno y protegido de la
humedad. Después la solución toluénica de N-fenil-2-amino-
25 indano se vierte lentamente en el depósito. Con cada adi-

ción de una fracción de esta última solución tiene lugar un desprendimiento de amoníaco que puede ser controlado con facilidad usando, por ejemplo, un borboteador de parafina.

5 Cuando ha sido introducida en el depósito la totalidad de la solución de N-fenil-2-aminoindano, se vierten en porciones en dicho depósito 72 kilogramos (386,4 moles; 15% en exceso) de clorhidrato de γ -cloropropil-dietilamina (fórmula III, $n=3$; $R_1 = R_2 = C_2H_5$), protegiendo con ello el reactivo de la humedad.

10 La mezcla de reacción se calienta a reflujo después durante 3 a 4 horas, y las reacciones se siguen sobre capas finas para determinar la duración exacta de las reacciones.

15 Cuando las reacciones han concluido, se enfría la mezcla de reacción y se añaden 200 litros de agua. Después de agitar se separa la fracción de lavado acuosa y se añaden 125 litros de ácido clorhídrico concentrado y 275 litros de agua.

20 La mezcla de reacción se extrae dos veces otra vez con 50 litros de ácido clorhídrico 1N, y después se separa la fase toluénica. Cuando el valor del pH es cero, la fase acuosa ácida se extrae por medio de pequeñas fracciones de diclorometano hasta que ya no se observa coloración de este disolvente, que elimina la mayor parte de

25

las impurezas.

El pH se ajusta después a un valor de exactamente 6, añadiendo una solución concentrada de hidróxido de sodio. Cuando el pH está estabilizado en este valor se extrae la fase acuosa por medio de cloroformo (1 fracción de 250 litros y 2 fracciones de 100 litros). Las soluciones clorofórmicas reunidas se lavan después con agua, se seca, se filtra y se evapora a sequedad.

El residuo se recoge en acetona (usando aproximadamente 10 litros de este disolvente por kilogramo de compuesto a obtener).

La fase acetónica se calienta después a la temperatura de reflujo hasta disolución de la materia sólida, se trata con carbón activo (5%), se filtra y se concentra a aproximadamente la mitad de su volumen.

Después de enfriar por medio de salmuera, cristaliza el monoclorhidrato del N-fenil-N-dietilaminopropil-2-aminoindano deseado.

Los cristales obtenidos se separan en un secador centrífugo o sobre un filtro Büchner, y se recristaliza en acetona (sin negro de humo).

De este modo se obtienen, con un rendimiento de aproximadamente 70%, cristales blancos que funden a 127 - 130°C (Mettler).

25

EJEMPLO 2Preparación del clorhidrato de N-fenil-N-dietilaminopropil-2-aminoindano

(fórmula I : $n = 3$; $R_1 = R_2 = -C_2H_5$; $R_3 = H$; $R_4 = H$).

5 En un depósito de acero esmaltado seco, se cargan 52 kilogramos (1.344 moles) de amiduro de sodio pulverizado, y esta carga se cubre con 575 litros de tolueno anhidro.

10 A la mezcla agitada, calentada a la temperatura de reflujo, bajo nitrógeno, se añaden por porciones 82,5 kilogramos (336 moles) de clorhidrato de N-fenil-2-aminoindano seco. Con cada adición de este reactivo tiene lugar un desprendimiento de amoníaco que puede ser controlado con facilidad.

15 Después se añaden en porciones 72 kilogramos (386,4 moles) de clorhidrato de γ -cloropropil-dietilamina, continuando la agitación, y la mezcla de reacción se mantiene a la temperatura de reflujo bajo nitrógeno.

20 Después de 3 a 4 horas las reacciones concluyen y se continúa del modo descrito en el ejemplo 1.

Se obtienen cristales blancos de N-fenil-N-dietilaminopropil-2-aminoindano que funden a 127-130°C.

25

EJEMPLOS 3 a 32

5 Procediendo del modo descrito en el Ejemplo 1
ó el Ejemplo 2, pueden prepararse, usando los compues-
tos de fórmula II y de fórmula III en forma de sus
clorhidratos, los compuestos de fórmula I indicados en
la Tabla I que figura a continuación:

TABLA I

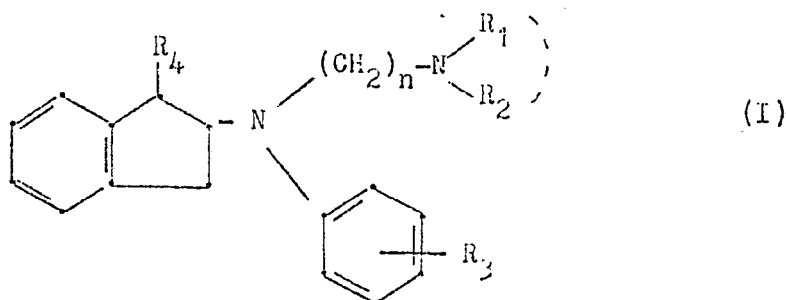
Ejemplo	Compuesto de fórmula I				Sal de adición de ácido	Punto de fusión	
	n	R ₁	R ₂	R ₃			R ₄
3	3	CH ₃	CH ₃	H	H	clorhidrato	150-153
4	3	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	H	H	diclorhidrato	175-177
5	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	clorhidrato	127-129
6	2	piperidino		H	H	clorhidrato	229-232
7	2	morfolino		H	H	clorhidrato	199,5-202
8	3	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2-Cl	H	clorhidrato	182-184
9	3	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3-Cl	H	clorhidrato	158-164
10	3	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3-CH ₃	H	clorhidrato	213-215
11	3	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	4-OCH ₃	H	clorhidrato	179-182
12	3	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3-CF ₃	H	fumarato	105-107
13	3	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	4-OH	H	diclorhidrato	145-146
14	3	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3,6-Cl	H	clorhidrato	138-139
15	3	metilpiperazino		H	H	clorhidrato	156-158
16	4	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	clorhidrato	124-125
17	4	piperazino		H	H	clorhidrato	170
18	3	HOC ₂ H ₄	HOC ₂ H ₄	H	H	fumarato	137-138
19	3	alcoholo	alcoholo	H	H	clorhidrato	138-139
20	3	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	H	H	clorhidrato	107-108

TABLA I (Continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula I				Sal de adición de ácido	Punto de fusión
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄		
21	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	clorhidrato	126-127
22	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	OCH ₃	fumarato	138-140
23	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	OC ₂ H ₅	oxalato	133-134
24		piperidino	H	OCH ₃	clorhidrato	140-142
25	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	(CH ₃) ₂ N	oxalato	195-197
26	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3-Cl	(CH ₃) ₂ N	oxalato	146-148
27	CH ₃	CH ₃	H	(C ₂ H ₅) ₂ N	diclorhidrato	202-204
28	H	C ₂ H ₅	H	H	clorhidrato	138-139
29	H	C ₃ H ₇	H	H	clorhidrato	154
30	H	C ₂ H ₄ OH	H	H	clorhidrato	125-125
31	H	propargilo	H	H	oxalato	194-198
32	H	CH ₃	H	OCH ₃	clorhidrato	139-140

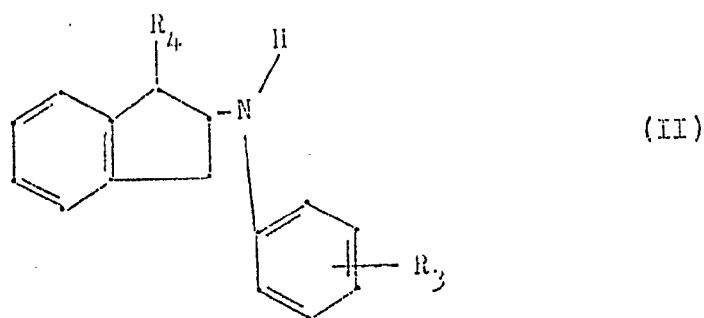
REIVINDICACIONES

1ª.- Un procedimiento de preparación de derivados de 2-aminoindano de fórmula :

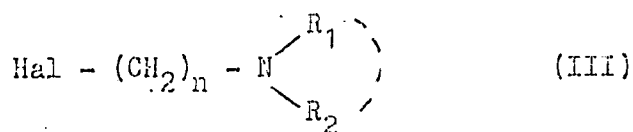


en la que $n = 2, 3$ ó 4 , teniendo el grupo $(\text{CH}_2)_n$ una cadena lineal o ramificada, R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol o hidroxialcohol de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo alqueno o alquino de 2 ó 3 átomos de carbono, R_2 representa un grupo alcohol o hidroxialcohol de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alqueno o alquino de 2 ó 3 átomos de carbono, en donde R_1 y R_2 pueden ser idénticos o diferentes y pueden formar juntamente con el átomo de nitrógeno contiguo, un grupo heterocíclico nitrogenado, R_3 representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente tal como un re-

dical hidroxilo, cloro, trifluorometilo o alcoholo inferior, que puede estar en la posición orto, meta o para del grupo fenilo, y R_4 representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo dialcoholamino, así como de las sales de adición de ácido de los derivados de 2-aminoindano de fórmula (I), en cuyo procedimiento se hace reaccionar un N-fenil-2-aminoindano de fórmula:



en la que R_3 y R_4 tienen los significados antes indicados, con amiduro de sodio (NaNH_2) y una amina halogenada de fórmula



en la que n , R_1 y R_2 tienen los significados antes indicados, caracterizado porque se hace reaccionar una mezcla de amiduro de sodio y un disolvente orgánico,

tal como benceno o tolueno, calentada a la temperatura de reflujo, con N-fenil-2-aminoindano de fórmula (II), posiblemente en forma de su clorhidrato, y una vez terminado el desprendimiento de amoníaco, manteniendo siempre la mezcla a la temperatura de reflujo, se añade la amina halogenada de fórmula (III) en forma de su clorhidrato, siendo suficiente la cantidad de amiduro de sodio (NaNH_2) no sólo para la formación de la sal de sodio del N-fenil-2-aminoindano de fórmula (II) como compuesto intermedio, sino también para obtener la base libre a partir del clorhidrato del N-fenil-2-aminoindano de fórmula (II) y/o del clorhidrato de la amina halogenada de fórmula (III).

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el N-fenil-2-aminoindano de fórmula II se usa en su forma de base libre y la amina halogenada de fórmula III en su forma de clorhidrato, empleándose el amiduro de sodio en cantidad suficiente para la formación de una sal de sodio del N-fenil-2-aminoindano de fórmula II y para obtener la base libre a partir del clorhidrato de la amina halogenada de fórmula III.

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el N-fenil-2-aminoindano de fórmula II se usa en su forma de clorhidrato y la amina halogenada de fórmula III en su forma de clorhidrato, em-

5 dóse el amiduro de sodio en una cantidad suficiente pa-
ra obtener la base libre a partir del clorhidrato del
N-fenil-2-aminoindano, para la formación de una sal de
sodio del N-fenil-2-aminoindano de fórmula II y para
obtener la base libre a partir del clorhidrato de la
amina halogenada de fórmula III.

10 4^a.- Un procedimiento según cualquiera de las
cláusulas anteriores, caracterizado porque se usa un ex-
ceso de aproximadamente 15% de la amina halogenada de
fórmula III.

5^a.- Un procedimiento de preparación de deri-
vados de 2-aminoindano.

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

15 Este Memoria consta de diez y ocho hojas escri-
tas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 11.ENE.1977

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poderes

