
Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8100078**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Nieuwe 2-aminomethyl-6-halogeën-fenolen, alsmede werkwijzen voor het bereiden van deze fenolen en van geneesmiddelen die ze bevatten.**
- ⑤1 Int.Cl.³: C07C 91/30, A61K 31/135.
- ⑦1 Aanvrager: Sandoz A.G. te Bazel, Zwitserland.
- ⑦4 Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8100078.
- ②2 Ingediend 9 januari 1981.
- ③2 Voorrang vanaf 14 januari 1980, 7 oktober 1980.
- ③3 Land van voorrang: Zwitserland (CH).
- ③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: 267/80, 7483/80.
- ⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 17 augustus 1981.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Nieuwe 2-aminomethyl-6-halogeën-fenolen, alsmede werkwijzen voor het bereiden van deze fenolen en van geneesmiddelen die ze bevatten.

De uitvinding heeft betrekking op 2-aminomethyl-6-halogeën-fenolen en op werkwijzen voor het bereiden van deze fenolen en van geneesmiddelen die ze bevatten.

In de Britse octrooiaanvraag 2013655A is een klasse
5 van 2-aminoethyl-6-halogeën-fenolen met een desgewenst door alkyl
gesubstitueerde alkyleenketen tussen de 3- en 4-plaats of 4- en
5-plaats van de ring en waarvan de aminogroep desgewenst gesub-
stitueerd is door een alkylgroep, beschreven. De verbindingen zou-
den werkzaam zijn als middelen tegen ontstekingen, analgetica,
10 anti-pyretica, diuretica en hypotensieve middelen.

Men heeft nu gevonden dat bepaalde verbindingen van deze
klasse, in het bijzonder die met een 6-broomatoom en/of met een
 α,α -dialkylgesubstitueerde trimethyleenketen en een ongesubstitueer-
de aminogroep, die nergens met name in deze octrooiaanvraag zijn
15 genoemd, alsmede de derivaten daarvan, een opmerkelijke pharma-
cologische werking, bijvoorbeeld anti-hypertensieve en salidiure-
tische werking, bezitten.

De uitvinding verschaft verbindingen met formule I,
waarin één van de substituenten A of B is X en de andere substi-

20 tuent een $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array} \text{NH}_2$ groep voorstelt, hetzij X een broomatoom

voorstelt, $n = 1$ of 2 , beide substituenten R_1 en R_2 een water-
stofatoom of de methylgroep voorstellen, of één van de sub-
stituenten R_1 of R_2 een waterstofatoom is en de andere de methyl-
25 groep weergeeft en beide substituenten R_3 een waterstofatoom of
een lineaire alkylgroep met ten hoogste 4 koolstofatomen voor-
stellen, hetzij X een jodiumatoom voorstelt, $n = 1$ beide sub-
stituenten R_1 en R_2 een waterstofatoom weergeven en beide R_3 -
substituenten een alkylgroep met ten hoogste vier koolstofatomen
30 voorstellen of waarin beide R_1 en R_2 substituenten een methyl-
groep weergeven of één van deze substituenten R_1 of R_2 een water-

stofatoom is en de andere een methylgroep voorstelt en beide substituenten R_3 een waterstofatoom of alkylgroep met ten hoogste vier koolstofatomen weergeven, waarbij indien $n = 2$, één van de substituenten R_1 of R_2 een waterstofatoom voorstelt en de andere een methylgroep weergeeft, of beide substituenten R_1 en R_2 een methylgroep en beide substituenten R_3 een waterstofatoom of een alkylgroep met ten hoogste vier koolstofatomen voorstellen.

De verbindingen met formule I worden hierna aangeduid als verbindingen volgens de uitvinding.

Een groep van de verbindingen volgens de uitvinding omvat verbindingen met formule Ia, waarin R_1 , R_2 , X en n de hiervoor aangegeven betekenissen hebben en beide substituenten R'_3 een waterstofatoom of een methylgroep voorstellen.

Een andere groep verbindingen omvat de verbindingen

met formule I, waarin A een $\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ -C \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$ groep voorstelt en B = X en R_1 , R_2 , R_3 , X en n de hiervoor aangegeven betekenissen hebben.

Een derde groep verbindingen omvat de verbindingen met formule Ib, waarin beide substituenten R'_1 en R'_2 een waterstofatoom voorstellen, of waarvan één van de substituenten R'_1 of R'_2 een waterstofatoom is en de andere een methylgroep weergeeft, beide substituenten R'_3 een waterstofatoom of een methylgroep zijn en X en n de hiervoor aangegeven betekenissen hebben.

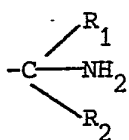
Een vierde groep verbindingen omvat de verbindingen met formule Ic, waarin R'_1 , R'_2 en X de hiervoor aangegeven betekenissen hebben.

Een vijfde groep verbindingen omvat de verbindingen met formule I, waarin A, B, beide substituenten R_3 en n de hiervoor aangegeven betekenissen hebben en beide substituenten R_1 en R_2 een methylgroep voorstellen of één van de substituenten R_1 of R_2 een waterstofatoom weergeeft en de andere een methylgroep is.

In formule I is X bij voorkeur een broomatoom, n bij voorkeur 1, beide substituenten R_3 bij voorkeur een methylgroep en tenminste een van de substituenten R_1 en R_2 bij voorkeur een waterstofatoom. Verbindingen die vooral
 5 de voorkeur hebben zijn die waarin deze betekenissen zijn gecombineerd.

Een ander aspect van de uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor het bereiden van de verbindingen volgens de uitvinding, welke gekenmerkt is door het feit dat

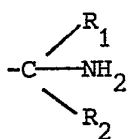
10 a) een verbinding met formule I, waarin B een



groep voorstelt en $A = C$ en R_1, R_2 , beide substituenten R_3, n en X de hiervoor aangegeven betekenissen hebben, wordt bereid door een overeenkomstige verbinding met formule II,

15 waarin R_1, R_2 , beide substituenten R_3 en n de hiervoor aangegeven betekenissen hebben, te bromeren of joderen,

b) een verbinding met formule I, waarin $B = X$ en A een

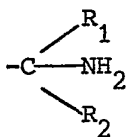


groep voorstelt en R_1 en R_2 een waterstofatoom en beide substituenten R_3, n en X de hiervoor aangegeven betekenissen hebben, wordt bereid door een overeenkomstige verbinding formule III,

20 waarin beide substituenten R_3, X en n de hiervoor aangegeven betekenissen hebben, te hydrolyseren,

c) een verbinding met formule I, waarin $B = X$ en A een

25

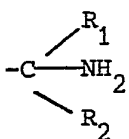


groep voorstelt en een van de substituenten R_1 of R_2 een waterstofatoom weergeeft en de andere een methylgroep is en beide substituenten R_3 en n de hiervoor aangegeven betekenissen hebben, wordt bereid door een overeenkomstige verbinding met formule IV,

30 waarin beide substituenten R_3, X en n de hiervoor aangegeven betekenissen hebben, te reduceren, of

d) een verbinding met formule I, waarin $B = X$ en A een

35



groep voorstelt en R_1 en R_2 beide een methylgroep zijn en beide substituenten R_3 en n de hiervoor aangegeven betekenissen hebben, wordt bereid door een verbinding met formule V,

, waarin R_3 , n en X de hiervoor aangegeven betekenissen hebben, katalytisch te hydrogeneren en indien substituent X door hydrogenering is verwijderd, deze substituent weer door bromering of jodering in te voeren.

5 Werkwijze a) kan op een gebruikelijke wijze voor het bereiden van overeenkomstige halogeenfenolen worden bereid. De werkwijze kan worden uitgevoerd bij een temperatuur tussen ongeveer -10 en $+50^{\circ}\text{C}$, bij voorkeur tussen ongeveer 0°C en kamertemperatuur. De bromering of jodering kan geschieden door
10 directe reactie met respectievelijk broom of JCl. De bromerings- werkwijze geschiedt bij voorkeur in een oplosmiddel dat onder de reactieomstandigheden inert is, zoals methyleenchloride, chloroform, tetrachloorkoolstof of ijsazijn.

 De jodering wordt bij voorkeur uitgevoerd met jood-
15 chloride. Deze reactie kan men uitvoeren in ijsazijn of water, desgewenst in aanwezigheid van een met water mengbaar oplos- middel dat onder de reactieomstandigheden inert is, zoals dioxan. De reactie verloopt geschikt onder zure omstandigheden.

 Werkwijze b) kan men op een wijze die gebruikelijk
20 is voor het hydrolyseren van overeenkomstige acylaminover- bindingen uitvoeren, bij voorkeur door zure hydrolyse met een ster zuur, zoals geconcentreerd zoutzuur of zwavelzuur. Men voert de reactie bij voorkeur in een lage alcohol, zoals ethanol, of in een met water mengbaar oplosmiddel, bijvoorbeeld
25 dioxan, onder terugvloei temperatuur, uit.

 Werkwijze c) kan op een manier die gebruikelijk is voor het reduceren van overeenkomstige iminoverbindingen, bijvoorbeeld met complexe metaalhydriden, zoals NaBH_4 , LiAlH_4 , diboraan of een boraan-dimethylsulfidecomplex, worden uitge-
30 voerd, in een oplosmiddel dat geschikt is voor het gekozen reductiemiddel, zoals tetrahydrofuran, methanol, ethanol of een ether en bij een temperatuur tussen ongeveer 0 en 70°C , bijvoorbeeld vermeld in voorbeeld IIc.

 Werkwijze d) kan op een gebruikelijke wijze voor
35 het katalytisch hydrogeneren van overeenkomstige azidover-

bindingen worden uitgevoerd, bijvoorbeeld met palladium of platina, bij voorkeur in een alcohol als oplosmiddel en bij een temperatuur tussen ongeveer 20 en 60°C en bij een druk tussen 5 en 20 atmosfeer, bijvoorbeeld zoals beschreven in voorbeeld VIc.

5 Een eventuele substituent X die door hydrogenering is verwijderd kan weer met behulp van een halogeneringsmiddel met een bromerende of joderende werking, op overeenkomstige wijze als beschreven bij werkwijze a), worden ingevoerd.

10 Het afscheiden en zuiveren van de reactieproducten kan volgens bekende methoden geschieden.

De uitgangsmaterialen die bij de werkwijze volgens de uitvinding worden toegepast, kunnen volgens een aantal stappen worden bereid, die door de volgende twee reactie-

15 schema's A en B, uit een indanol of 5, 6, 7, 8-tetrahydronaftol met formule IX, worden toegelicht.

De eerste substitutie van een verbinding met formule IX, door acylaminomethylering, acetylering of halogenering, vindt voornamelijk op de 6-plaats, plaats indien ze een indanol

20 is, of op de 3-plaats indien ze een tetrahydronaftol is en in mindere mate op de indanolplaats 4 of de tetrahydronaftol-plaats 1. De tweede substitutie geschiedt daarna op de resterende tweede ortho-plaats van de fenolring. In de schema's

25 A en B zijn de belangrijkste substituties aangegeven. De bij de werkwijzen volgens de uitvinding toegepaste uitgangsmaterialen kunnen volgens drie verschillende methoden worden verkregen, afhankelijk van het feit of de aminomethyleengroep op de orthoplaats van de fenolring ongesubstitueerd of door één of twee methylgroepen is gesubstitueerd. Zie de reactie-

30 schema's A en B.

De verbindingen met formule IX zijn bekend of kunnen volgens gebruikelijke methoden worden bereid, bijvoorbeeld zoals beschreven in de hierna volgende voorbeelden. Indien het bereiden van een speciaal uitgangsmateriaal niet in het
5 bijzonder is beschreven, is dat bekend of kan op een bekende wijze of op een wijze overeenkomstig aan de hierin beschreven werkwijzen worden uitgevoerd. Vrije basevormen van de verbindingen volgens de uitvinding en van de uitgangsmaterialen en tussenproducten kunnen op een gebruikelijke wijze in de
10 zuuradditie-zoutvormen worden omgezet en omgekeerd. Voorbeelden van geschikte zuren voor de zuurvorming zijn waterstofchloride, fumaarzuur, oxaalzuur en waterstofbromide.

De in de volgende voorbeelden in graden celcius opgegeven temperaturen zijn ongecorrigeerd.

15

Voorbeeld I: 6-aminomethyl-4-broom-1,1-dimethylindaan-5-ol-(formule I) / werkwijze a /

a) 1,1-dimethylindaan-5-ol (formule 9)

20

Men druppelde onder roeren en bij een temperatuur tussen 0 en 5°C een oplossing van 10,3 g natriumnitriet in 80 ml water toe aan 20 g 6-amino-1,1-dimethylindaan in 100 ml water en 25 ml geconcentreerd zwavelzuur. Daarna druppelde men de verkregen oplossing toe aan een kokende oplossing van 40 ml
25 geconcentreerd zwavelzuur in 150 ml water. Men scheidde de in de titel genoemde verbinding van het reactiemengsel af door afdestilleren van de waterdamp, waardoor men deze verbinding door herkristalliseren uit petroleumether verkreeg in de vorm van witte kristallen met een smeltpunt van 96-98°C.

30

b) 6-chlooracetylaminomethyl-1,1-dimethylindaan-5-ol (formule 10)

Men loste 8,1 gr 1,1-dimethylindaan-5-ol op in een mengsel van 60 ml ijsazijn en 6 ml geconcentreerd zwavelzuur en voegde

daarbij bij 10°C in totaal 6,2 g 2-chloor-N-hydroxymethyl-
 acetamide in porties toe. Daarna roerde men het reactiemengsel
 twee uren bij een temperatuur tussen 15 en 20°C en goot het
 vervolgens uit in ijswater. Men extraheerde de in de titel ge-
 5
 noemde verbinding met ethylacetaat uit de waterige oplossing. Dit
 ruwe produkt werd zonder verder te zuiveren gebruikt voor de
 volgende stap c).

c) 6-aminomethyl-1,1-dimethylindaan-5-ol (formule 20)

10

Men kookte het volgens b) verkregen ruwe product
 onder terugvloeiokoeling gedurende 4,5 uur in een mengsel
 van 80 ml ethanol en 80 ml geconcentreerd zoutzuur. Na
 verwijderen van de ethanol onder verminderde druk goot men
 15
 verdunde ammonia bij het residu. Men extraheerde het verkregen
 mengsel met methyleenchloride, droogde de verkregen organische
 base en dampte in en kan de verkregen, ruwe base voor zuiverings-
 doeleinden omzetten in het kristallijne hydrobromide met behulp
 van een oplossing van waterstofbromide in ethanol.
 20
 Smeltpunt: 220-224°C.

d) 6-aminomethyl-4-broom-1,1-dimethylindaan-5-ol (formule 1)

Men loste 1,0 g 6-aminomethyl-1,1-dimethylindaan-5-
 25
 ol op een 10 ml ijsazijn en druppelde aan deze oplossing, onder
 roeren en bij kamertemperatuur, een oplossing van 1,1 g
 broom in 2 ml ijsazijn toe. Door voorzichtig concentreren
 door verdampen van de vluchtige bestanddelen onder verminderde
 druk bleef de in de titel genoemde verbinding als een kristallijn,
 30
 ruw product achter, welk produkt door herkristalliseren uit een
 mengsel van ethanol en dimethylether kan worden gezuiverd.
 Smeltpunt: 197-198°C (hydrobromide).

Voorbeeld 2: 6-(1-aminoethyl)-4-broomindaan-5-ol (formule 1)

/werkwijze a/

35

a) 6-acetyllindaan-5-ol (formule 13)

Men verhitte 100 mg 5-indanol 4 uren op 60°C in een mengsel van 200 ml azijnzuuranhydride en 200 ml pyridine. Daarna verwijderde men gehele hoeveelheid vluchtige bestanddelen door verdampen onder verminderde druk. oervolgens voegde men in porties 13 g aluminiumchloride toe. Men verhitte het reactiemengsel 2 uren op 140°C, ontleedde het mengsel met ijswater, extraheerde met methyleenchloride en concentreerde de organische fase door verdampen, waardoor 6-acetyllindaan-5-ol als een langzaam uitkristalliserende massa achterbleef, die zonder verder te zuiveren bij de volgende stap b) kan worden gebruikt.

b) 6-(1-iminoethyl)indaan-5-ol (formule 1)

Men liet 20 g van het ruwe keton beschreven in a) een nacht bij kamertemperatuur staan in 150 ml methanol verzadigd met ammoniak, waardoor het imine in gele kristallen uitkristalliseerd, welke kristallen kunnen worden afgefiltreerd. Smeltpunt: 229-230°C.

c) 6-(1-aminoethyl)indaan-5-ol (formule 2b)

Men loste 3,5 g 6-(a-iminoethyl)indaan-5-ol op in 30 ml methanol. Daarna voede men 2,0 g natriumboriumhydride bij kamertemperatuur in porties aan deze oplossing toe, waarna men het mengsel nog een uur liet staan. Vervolgens ontleedde men de overmaat natriumboriumhydride met een geringe hoeveelheid verdund zoutzuur. Men concentreerde het mengsel door indampen onder verminderde druk en verdunde het met water. Vervolgens extraheerde men het alkalische reactiemengsel met methyleenchloride, droogde de organische fase en concentreerde deze door verdampen, waarna men de

achterblijvende, gele olie uit diethylether kristalliseerde.
Smeltpunt: 114-115°C.

d) 6-(1-aminoethyl)-4-broomindaan-5-ol (formule 1)

5

Men bromeerde op overeenkomstige wijze als beschreven in voorbeeld I. De verkregen 6-(1-aminoethyl)-4-broomindaan-5-ol brei werd gekristalliseerd uit ethanol. Smeltpunt: 153-154°C (vrije base).

10

Voorbeeld III: 6-(1-aminoethyl)-4-broom-1,1-dimethylindaan-5-ol (1) / werkwijze a /

Op overeenkomstige wijze als beschreven in voorbeeld II heeft men eveneens de volgende verbindingen bereidt:

15

a) 6-acetyl-1,1-dimethylindaan-5-ol (uit 14,0 g 1,1-dimethylindaan-5-ol (formule 13), Gele olie

b) 6-(1-iminoethyl)-1,1-dimethylindaan-5-ol (formule 11), smpt.: 172-174°C (uit methanol).

20

c) 6-(1-aminoethyl)-1,1-dimethylindaan-5-ol (formule 2b), smpt.: 134-135°C.

d) 6-(1-aminoethyl)-4-broom-1,1-dimethylindaan-5-ol (formule 1), smpt.: 120-121°C (diethylether) (vrije base).

25

Dit werd omgezet in het hydrochloride.

Voorbeeld IV: 6-(1-aminoethyl)-4-joodindaan-5-ol (formule 1) / werkwijze a /

30

Men voegde aan een oplossing van 1,8 g 6-(1-aminoethyl)indaan-5-ol in 20 ml ijsazijn in 10 min. 1,9 g JCl toe en roerde daarna dit reactiemengsel nog drie uren bij kamertemperatuur. Na verwijderen van de vluchtige bestanddelen onder verminderde druk maakte men het verkregen mengsel alkalisch met verdunde ammonia en extraheerde met methyleenchloride.

35

Door drogen en concentreren van de organische fase door verdampen bleef een bruine olie achter, waaruit men de in de titel genoemde verbinding in zuivere vorm verkreeg door kristalliseren uit ethanol. Smeltpunt: 119-121°C
5 (vrije base).

Voorbeeld V: 4-aminomethyl-6-broom-1,1-dimethylindaan-5-ol (1) / werkwijze b /

10 a) 4-(3-methoxyfenyl)2-methylbutaan-2-ol

Men druppelde aan een oplossing van 25,8 g van de methylester van 3-(3-methoxyfenyl)-propionzuur in 300 ml absolute diethylether onder roeren en koelen met ijs
15 200 ml van een 1,5 molaire oplossing van methylmagnesiumbromide in diethylether toe. Daarna liet men het verkregen mengsel een uur staan bij kamertemperatuur, goot het uit in een mengsel van ijs en water en zuurde het aan met verdund zoutzuur. Men scheidde de organische fase af, droogde boven
20 natriumsulfaat en concentreerde door verdamping. Men verkreeg de in de titel genoemde verbinding door kristalliseren onder hoogvacuum bij ongeveer 100°C (destillatie met behulp van een voorziene buis) als een kleurloze vloeistof.

25 b) 5-methoxy-1,1-dimethylindaan

Men druppelde onder roeren 29,0 g 4-(3-methoxyfenyl)-2-methylbutaan-2-ol binnen 30 minuten en bij 100°C toe aan 45 ml 85% fosforzuur. Daarna roerde men dit mengsel nog
30 een uur bij deze temperatuur, goot het uit in een mengsel van ijs en water en extraheerde met ethylacetaat. Door drogen en concentreren door verdamping van de organische fase kreeg men door destilleren van de in de titel genoemde verbinding

onder hoogvacuum en bij een temperatuur tussen 80 en 90°C deze als een kleurloze olie.

c) 1,1-dimethylindaan-5-ol (formule 9)

5

Men kookte een mengsel van 8,5 g 5-methoxy-1,1-dimethylindaan en 80 ml van een 63% oplossing van waterstofbromide 2 uren onder terugvloei-koeling, waarna men het reactiemengsel uitgoot in een mengsel van ijs en water en met methyleenchloride extraheerde. Door drogen en concentreren door verdamping van de organische fase bleef de ruwe, in de titel genoemde, verbinding als een kristallijn residu achter, dat door kristalliseren uit hexaan kan worden gezuiverd. Smeltpunt 98°C.

10
15

d) 6-broom-1,1-dimethylindaan-5-ol (formule 8)

Men druppelde onder goed roeren en binnen een uur 15 ml broom in 70 ml tetrachloorkoolstof toe aan een met ijs gekoelde oplossing van 40 g 1,1-dimethyl-indaan-5-ol in 400 ml tetrachloorkoolstof. Daarna dampte men het verkregen reactiemengsel onder verminderde druk droog en destilleerde het verkregen product onder hoogvacuum bij 110°C.

20
25

e) 6-broom-4-chlooracetylaminomethyl-1,1-dimethylindaan-5-ol (formule 3)

Men loste 55,8 g 6-broom-1,1-dimethylindaan-5-ol op in een mengsel van 60 ml geconcentreerd zwavelzuur en 500 ml ijsazijn. Daarna voegde men, onder roeren en koelen met ijs, hieraan in porties 35 g 2-chloor-N-hydroxymethyl-aceetamide toe. Daarna liet men het verkregen mengsel 2 uren staan bij kamertemperatuur, goot het uit in twee liter van een mengsel van ijs en water en liet het gedurende een nacht kristalliseren. Door filtreren en drogen verkreeg men de

30
35

ruwe, in de titel genoemde, verbinding, die zonder verder te zuiveren bij de volgende stap kan worden gebruikt.

f) 4-aminomethyl-6-broom-1,1-dimethylindaan-5-ol (formule 1)

5

Men kookte 78 g ruwe 6-broom-4-chlooracetylaminomethyl-1,1-dimethylindaan-5-ol gedurende drie uren onder terugvloei-koeling in een mengsel van 400 ml ethanol en 300 ml geconcentreerd zoutzuur. Daarna concentreerde men de heldere oplossing door verdampen onder verminderde druk teneinde de alcohol te verwijderen. De in de titel genoemde verbinding kristalliseerde door koelen en laten staan in de vorm van mooie, witte kristallen uit, smeltpunt: 204-207°C. Men verkreeg de vrije base van de in de titel genoemde verbinding door toevoegen van verdunde ammonia aan de waterige oplossing van het hydrochloride in de vorm van een kristallijne verbinding, smeltpunt: 167-168°C (hydrochloride).

10

15

20

Voorbeeld VI: 6-(1-amino-1-methylethyl)-4-broom-1,1-dimethylindaan-5-ol / werkwijze a 7

a) 6-(1-hydroxy-1-methylethyl)-1,1-dimethylindaan-5-ol (formule 14)

25

Men druppelde 90 ml van 1,6 molair oplossing van methyllithium in diethylether bij kamertemperatuur en in een stikstofatmosfeer toe aan een oplossing van 12,9 g 6-acetyl-1,1-dimethylindaan-5-ol in 150 ml absolute diethylether. Vervolgens roere men het reactiemengsel een uur en goot het daarna uit op een mengsel van ijs en verdund zoutzuur. De organische fase werd afgescheiden, gedroogd en geconcentreerd. Men verkreeg de in de titel genoemde verbinding door herkristalliseren van het residu uit hexaan. Smeltpunt: 94-95°C.

30

b) 6-(1-azido-1-methylethyl)-1,1-dimethylindaan-5-ol
(formule 12).

Men voegde aan een oplossing van 8,5 g 6-(1-hydroxy-1-methylethyl)-1,1-dimethylindaan-5-ol in 100 ml chloroform
5 5,0 g natriumazide toe. Daarna koelde men de verkregen oplossing af tot -8°C . Vervolgens druppelde men binnen 30 min., onder goed roeren, 15 ml trifluorazijnzuur toe. Vervolgens roerde men het reactiemengsel nog 2 uur bij kamertemperatuur en maakte het alkalisch met geconcentreerde amonia.
10 Door afscheiden van de organische fase, uitwassen met water, drogen en droogdampen verkreeg men de in de tabel genoemde verbinding als een gele olie.

c) 6-(1-amino-1-methylethyl)-1,1-dimethylindaan-5-ol
(formule 2c).

15 Men hydrogeneerde 8,9 g 6-(1-azido-1-methylethyl)-1,1-dimethylindaan-5-ol in 220 ml ethanol bij 50°C en een druk van 6 atmosfeer in aanwezigheid van een platina-katalysator. Daarna filtreerde men de katalysator af en dampte het filtraat droog. De in de titel genoemde verbinding werd uit
20 hexaan herkristalliseerd, smeltpunt: $115-117^{\circ}\text{C}$ (vrije base) en van het hydrochloride: $180-185^{\circ}\text{C}$.

d) 6-(1-amino-1-methylethyl)-4-broom-1,1,-dimethylindaan-5-ol (met formule 1).

25 Men voerde de bromering op overeenkomstige wijze uit als beschreven in Voorbeeld I. Het smeltpunt van de hydrobromide is $219-220^{\circ}\text{C}$ en van de vrije base: $109-111^{\circ}\text{C}$.

Voorbeeld VII: 4-aminomethyl-6-broom-1,1-diethylindaan-5-ol, /werkwijze b/.

Op overeenkomstige wijze als beschreven in Voorbeeld V heeft men eveneens de volgende verbindingen bereidt:

- a) 1,1-diethylindaan-5-ol (met formule 9),
kleurloze viskeuze olie.
- 5 b) 6-broom-1,1-dimethylindaan-5-ol,
kpt: 120-130° (bij 0,1 mm Hg).
- c) 6-broom-4-chlooracetylaminomethyl-1,1-diethylindaan-5-ol,
10 geelachtige olie
- d) 4-aminomethyl-6-broom-1,1-diethyl-indaan-5-ol
smt.: 165-166°.

Op overeenkomstige wijze als beschreven in de voorbeelden, heeft men eveneens de volgende verbindingen bereidt:

15

Verbindingen met formule I

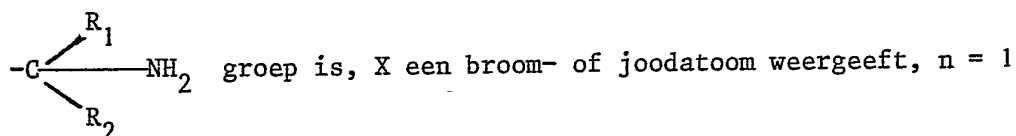
Voorbeeld	A	B	n	R ₃	i)	werkwijze
VIII	I	-CH (CH ₃) NH ₂	1	CH ₃	132-133°	a
IX	I	-CH ₂ -NH ₂	1	CH ₃	137-138°	a
20 X	I	-C (CH ₃) ₂ -NH ₂	1	CH ₃	141-142°	a

i) vrije basevorm

De verbindingen volgens de uitvinding vertonen een farmacologische werking en zijn daarvoor geïndiceerd voor toepassing als geneermiddelen, dat wil zeggen voor therapeutische doeleinden. De verbindingen volgens de uitvinding hebben in 25 het bijzonder een salifiuretische werking, zoals blijkt uit de standaardproeven op ratten beschreven in Schweiz. Med. Wochenschrift, 93, (1963), 1232-1237. Na orale toediening van 1-100 mg/kg lichaamsgewicht van de verbindingen wordt

een salidiuretische werking waargenomen. De verbindingen zijn daardoor geïndiceerd voor toepassing als salidiuretica. Bovendien zijn de verbindingen geïndiceerd voor toepassing als anti-hypertensiva, zoals blijkt uit de standaardproef op spontaan hypertensieve ratten, beschreven in Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med. 57, (1944), 102. Na orale toediening van 1-100 mg/kg lichaamsgewicht wordt een bloeddrukverlagende werking waargenomen. De verbindingen zijn daardoor bovendien geïndiceerd voor toepassing als anti-hypertensiva. Een geïndiceerde dagelijkse dosis ligt tussen ongeveer 1 en ongeveer 150 mg, geschikt in afzonderlijke doses 2-4 malen daags in een eenheids-doseringsvorm tussen ongeveer 0,25 en ongeveer 75 mg van de verbindingen, of in een langzaam vrijkomende vorm, toegediend.

De verbindingen volgens de uitvinding met formule 1 waarin één van de substituenten A of B X voorstelt en de andere een



of 2, beide substituenten R₁ en R₂ een waterstofatoom voorstellen en beide R₃-substituenten een waterstofatoom of een methylgroep weergeven, bezitten een gunstiger farmaceutische werking dan men van dergelijke verbindingen zou verwachten. Ze worden in het bijzonder goed verdragen, goed geabsorbeerd bij p.o. toediening en vertonen een geringe excretie van kaliumionen en/of hebben een krachtige, langdurige, anti-hypertensieve werking. De verbindingen volgens de uitvinding kunnen in een farmaceutisch aanvaardbare zuuradditie-zoutvorm worden toegediend. Dergelijke vormen vertonen een overeenkomstige mate van werking als de vrije base vormen.

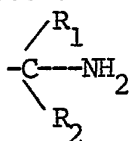
De uitvinding heeft eveneens betrekking op een werkwijze voor het bereiden van een geneesmiddel door één of een aantal verbindingen volgens de uitvinding, in vrije basevorm en/of in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditie-zout daarvan, desgewenst tezamen met een farma-

ceutische drager en/of verdunningsmiddel, in een voor een dergelijke toepassing geschikte toedieningsvorm te brengen. Dergelijke geneesmiddelen kunnen de vorm van bijvoorbeeld een oplossing of een tablet hebben.

- 5 Aanbevolgen verbindingen zijn de verbindingen van de voorbeelden III en V.

C O N C L U S I E S

1. Verbindingen met formule 1, waarin één van de substituenten A of B voorstelt X en de andere substituent een groep met formule



weergeeft, X hetzij een broomatoom weergeeft, n = 1 of 2, beide substituenten R₁ en R₂ een waterstofatoom

of een methylgroep voorstellen, of één van de substituenten R₁ of R₂ een waterstofatoom is en de andere een methylgroep voorstelt en beide R₃-substituenten een waterstofatoom of een

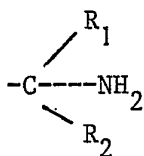
lineaire alkylgroep met ten hoogste vier koolstofatomen weergeven, hetzij X een joodatoom is, n = 1, beide substituenten R₁ en R₂ een waterstofatoom voorstellen en beide R₃-substituenten een alkylgroep met ten hoogste vier koolstofatomen weergeven of beide substituenten R₁ en R₂ een methylgroep voorstellen

of één van de substituenten R₁ en R₂ een waterstofatoom is en de andere een methylgroep voorstelt en beide R₃-substituenten een waterstofatoom of een alkylgroep met ten hoogste vier koolstofatomen weergeven, waarbij indien n = 2, één van de substituenten R₁ of R₂ een waterstofatoom voorstelt en de

andere een methylgroep weergeeft, of beide substituenten R₁ en R₂ een methylgroep voorstellen en beide R₃-substituenten een waterstofatoom of een alkylgroep met ten hoogste vier koolstofatomen zijn of waarbij indien n = 2, één van de substituenten R₁ en R₂ een waterstofatoom voorstelt en de

andere een methylgroep is en beide R₃-substituenten een waterstofatoom of een alkylgroep met ten hoogste vier koolstofatomen voorstellen of beide substituenten R₁ en R₂ een methylgroep weergeven en beide R₃-substituenten een waterstofatoom of een alkylgroep met ten hoogste vier koolstofatomen voorstellen, alsmede de zuur-additiezouten daarvan.

2. Verbindingen met formule 1a, waarin R₁, R₂, X en n de in de conclusie 1 aangegeven betekenissen hebben en beide substituenten R'₃ een waterstofatoom of een methylgroep voorstellen, alsmede de zuur-additie-zouten daarvan.



3. Verbindingen met formule 1, waarin A een groep voorstelt, B = X en R₁, R₂, R₃, X en n de in conclusie 1 aangegeven betekenissen hebben, alsmede de zuuradditiezouten daarvan.
- 5 4. Verbindingen met formule 1b, waarin beide substituenten R'₁ en R'₂ een waterstofatoom voorstellen, of één van deze substituenten een waterstofatoom is en de andere een methylgroep voorstelt, beide substituenten R'₃ een waterstofatoom of een methylgroep weergeven en X en n de in conclusie
- 10 1 aangegeven betekenissen hebben, alsmede de zuuradditiezouten daarvan.
5. Verbindingen met formule 1c, waarin R'₁, R'₂ en X de in conclusie 1 aangegeven betekenissen hebben.
6. Verbindingen met formule 1, waarin A, B, beide
- 15 substituenten R₃ en n de in conclusie 1 aangegeven betekenissen hebben en beide substituenten R₁ en R₂ een methylgroep weergeven, of waarin één van de substituenten R₁ of R₂ een waterstofatoom voorstelt en de andere een methylgroep is, alsmede de zuuradditiezouten daarvan.
- 20 7. Verbindingen met formule 1, waarin X een broomatoom voorstelt, alsmede de zuuradditiezouten daarvan.
8. Verbindingen met formule 1, waarin n = 1, alsmede de zuuradditiezouten daarvan.
9. Verbindingen met formule 1, waarin beide R₃-substituenten een methylgroep voorstellen, alsmede de zuuradditiezouten
- 25 daarvan.
10. Verbindingen met formule 1, waarin ten minste één van de substituenten R₁ en R₂ een waterstofatoom voorstelt, alsmede de zuuradditiezouten daarvan.
- 30 11. 6-(1-aminoethyl)-4-broom-1,1-dimethylindaan-5-ol, of een zuuradditiezout daarvan.
12. 4-aminomethyl-6-broom-1,1-dimethylindaan-5-ol, of een zuuradditiezout daarvan.
13. 6-aminomethyl-4-broom-1,1-dimethylindaan-ol,
- 35 of een zuuradditiezout daarvan.

14. 6-(1-aminoethyl)-4-broomindaan-5-ol, of een zuuradditiezout daarvan.

15. 6-(1-aminoethyl)-4-joodindaan-5-ol, of een zuuradditiezout daarvan.

5 16. 6-(1-amino-1-methyl-ethyl)-4-broom-1,1-dimethylindaan-5-ol, of een zuuradditiezout daarvan.

17. 4-aminomethyl-6-broom-1,1-diethylindaan-5-ol, of een zuuradditiezout daarvan.

10 18. 6-(1-aminoethyl)-4-jood-1,1-dimethylindaan-5-ol, of een zuuradditiezout daarvan.

19. 6-aminomethyl-4-jood-1,1-dimethylindaan-5-ol, of een zuuradditiezout daarvan.

20. 6-(1-amino-1-methyl-ethyl)-4-jood-1,1-dimethylindaan-5-ol, of een zuuradditiezout daarvan.

15 21. Verbindingen met formule 13, waarin beide substituenten R_3 en n de in conclusie 1 aangegeven betekenissen hebben, alsmede de zuuradditiezouten daarvan.

20 22. Verbindingen met formule 9, waarin beide R''_3 -substituenten een methyl- of ethylgroep voorstellen, alsmede de zuuradditiezouten daarvan.

23. Verbindingen met formule 6, waarin beide substituenten R_3 , X en n de in conclusie 1 aangegeven betekenissen hebben, alsmede de zuuradditiezouten daarvan.

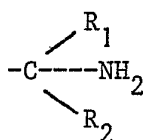
25 24. Verbindingen met formule 8, waarin beide R_3 -substituenten een waterstofatoom of een lineaire alkylgroep met ten hoogste vier koolstofatomen voorstellen en X een broom- of joodatoom is, alsmede de zuuradditiezouten daarvan.

30 25. Werkwijze voor het bereiden van een geneesmiddel, met het kenmerk, dat men één of een aantal verbindingen volgens conclusies 1-20, in vrije basevorm en/of in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout, in een voor een dergelijke toepassing geschikte toedieningsvorm brengt.

35 26. Werkwijze volgens conclusie 25, met het kenmerk, dat men in het geneesmiddel tevens een farmaceutische drager opneemt.

27. Werkwijze voor het behandelen van oedemen en hypertensie, met het kenmerk, dat men een geneesmiddel volgens conclusie 25 of 26 toedient aan een patiënt die daarvan behoefte heeft.

5 28. Werkwijze voor het bereiden van een aromatische verbinding, met het kenmerk, dat men



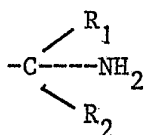
10

a) een verbinding met formule 1, waarin B een groep voorstelt, A = X en R₁, R₂, beide substituenten R₃, n en X de hiervoor aangegeven betekenissen hebben, of een zuuradditiezout

daarvan, bereidt door een overeenkomstige verbinding met formule 2, waarin R₁, R₂, beide substituenten R₃ en n de hiervoor aangegeven betekenissen hebben, te bromeren of te joderen,

15

A een



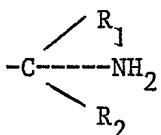
b) een verbinding met formule 1, waarin B = X en groep voorstelt en R₁ en R₂ een waterstofatoom weergeven en beide substituenten R₃, n en X de hiervoor aangegeven betekenissen hebben, of een zuuradditiezout daarvan,

bereidt door een overeenkomstige verbinding met formule 3, waarin beide substituenten R₃, X en n de hiervoor aangegeven betekenissen hebben, te hydrolyseren,

20

c) een verbinding met formule 1, waarin B = X en

A een



25

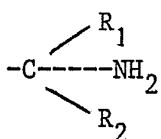
groep voorstelt en één van de substituenten R₁ of R₂ een waterstofatoom weergeeft en de andere een methylgroep is en beide substituenten R₃ en n de hiervoor aangegeven betekenissen

hebben, of een zuuradditiezout daarvan, bereidt door een overeenkomstige verbinding met formule 4, waarin beide substituenten R₃, X en n de hiervoor aangegeven betekenissen hebben, te reduceren, of

30

d) een verbinding met formule 1, waarin B = X en

A een

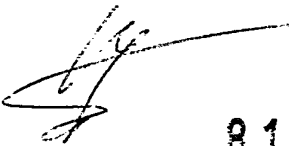


35

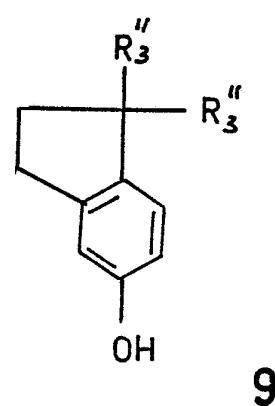
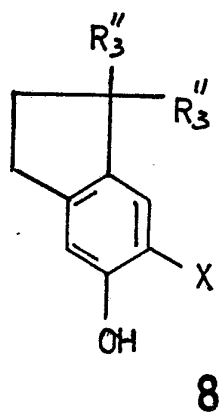
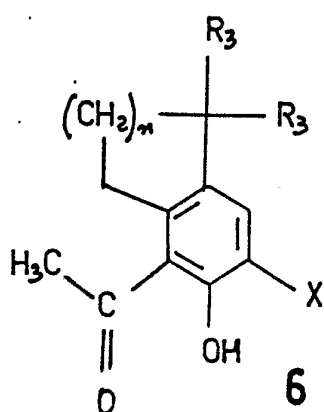
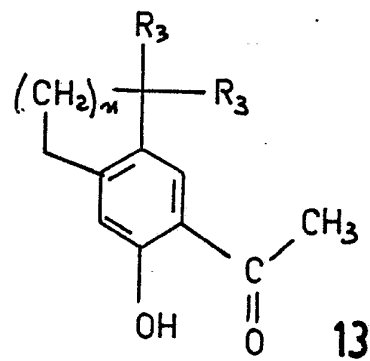
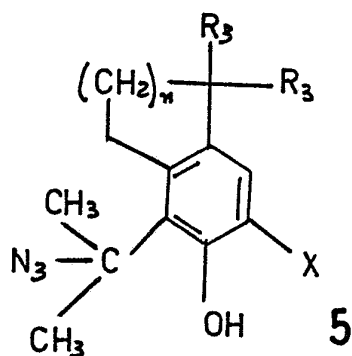
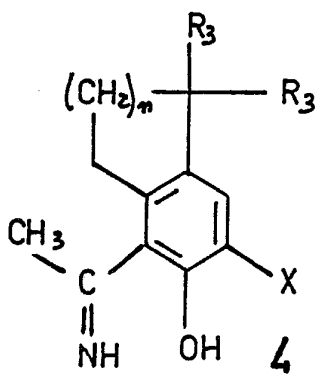
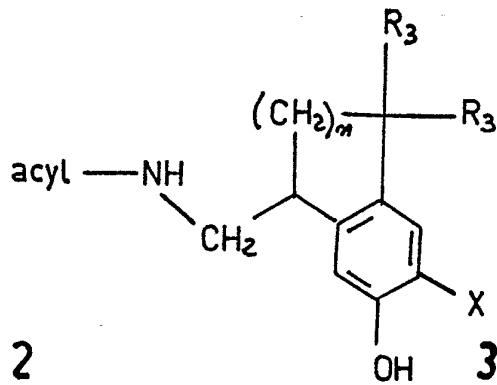
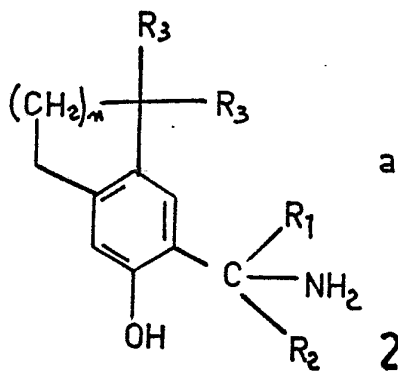
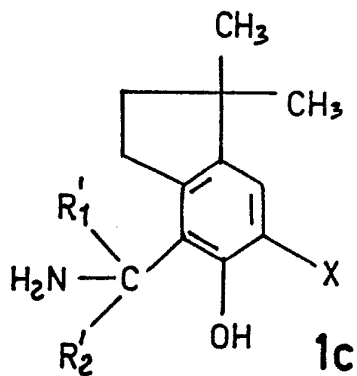
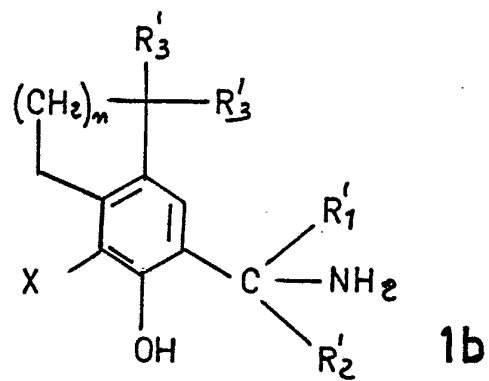
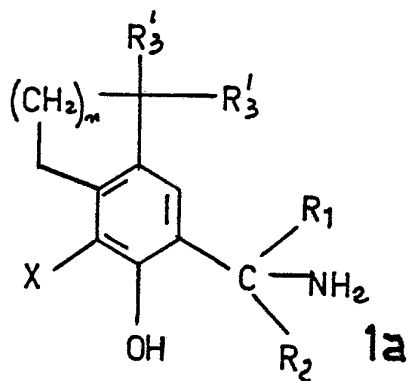
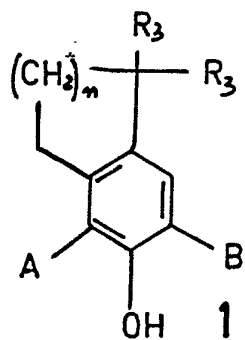
groep voorstelt en beide substituenten R₁ en R₂ een methylgroep weergeven en beide substituenten R₃ en n de hiervoor aangegeven betekenissen hebben, of een

zuur-additiezout daarvan, bereidtdoor een verbinding met
formule 5, waarin beide substituenten $R_{3, n}$ en X de hiervoor
aangegeven betekenissen hebben, katalytisch te hydrogeneren
en indien een substituent X door de hydrogenering is verwijderd,
5 deze door bromeren of joderen weer in te voeren.

29. Werkwijze als beschreven in de beschrijving
en/of voorbeelden.



8100073



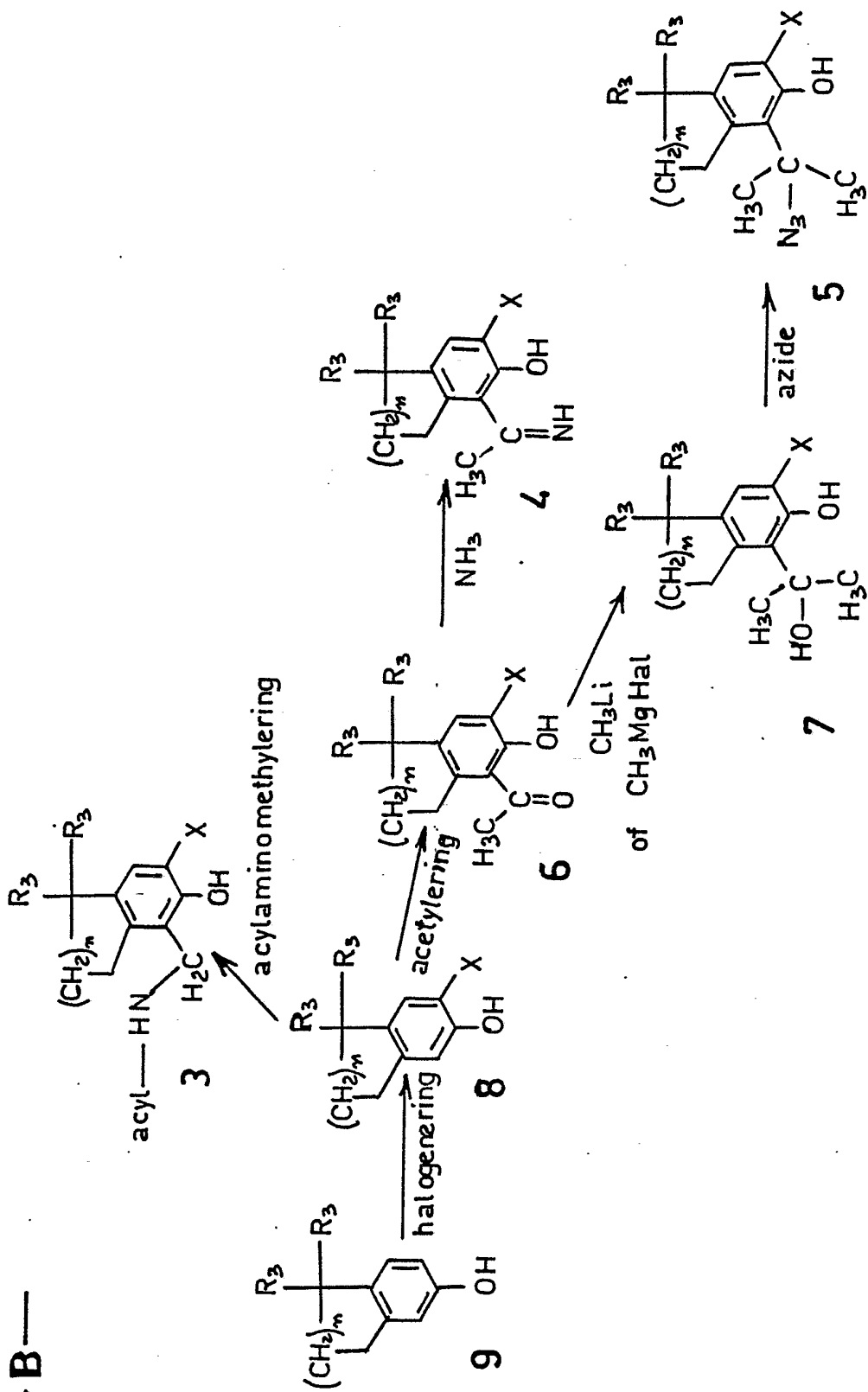
8100078

SANDOZ A.G. te Basel, Zwitterland

—B—

8100078

SANDOZ A.G. te-Bazel, Zwitterland



—A—

8100078

SANDOZ A.G. te Basel, Zwitterland.

