

229417

P.- 14.726.-

Case A 52.  
Rehacer I

14 NOV 1956



229417

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, entidad británica, establecida en 183-193, Euston Road, Londres, Inglaterra, por:

"UN METODO DE PREPARACION DE COMPUESTOS CON ACTIVIDAD ANTIMALARICA".

-----  
El presente invento se refiere a derivados de naftaleno y a la fabricacion de los mismos.

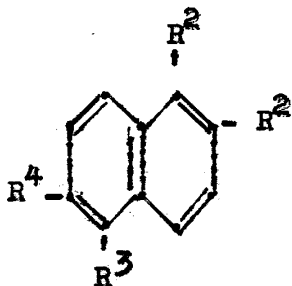
Se ha descubierto que los derivados de naftaleno de fórmula general (I) poseen una valiosa actividad anti-malárica contra las formas de la sangre de las especies de Plasmodium, siendo varias veces más activos que la quinina. Los compuestos tienen además las ventajas de que actúan rápidamente, pueden obtenerse económica y fácil-

5



mente y con casi insípidos.

229417

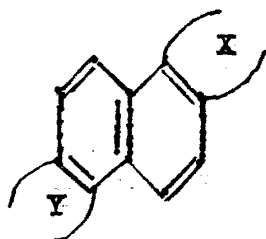


(I)

5 En Esta fórmula, uno de los grupos  $R^1$  y  $R^2$  y uno de los grupos  $R^3$  y  $R^4$  es un grupo hidroxí; el otro de los grupos  $R^1$  y  $R^2$  y de los grupos  $R^3$  y  $R^4$  es un grupo representado por la fórmula  $-\text{CH}_2\text{NHR}^5$ , en la que  $R^5$  es un grupo alquilo lineal o ramificado que tenga de uno a ocho átomos de carbono o un grupo cicloalquilo que tenga de  
10 5 a 7 átomos de carbono en el anillo.

Los compuestos pueden presentarse como sus sales ácidas de adición.

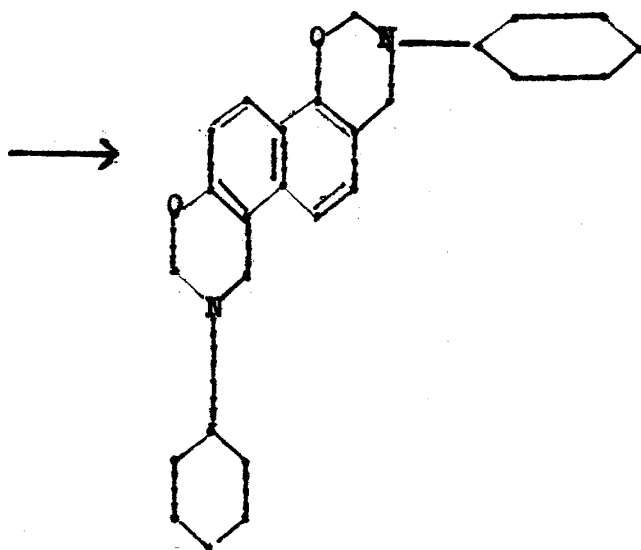
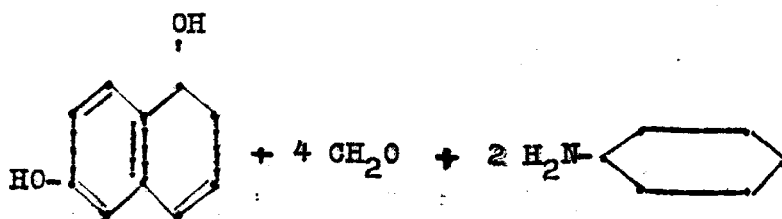
Pueden prepararse por cualquier método sintético apropiado. Pueden prepararse convenientemente por  
15 reacción del naftalendiol apropiado con formaldehído y la amina adecuada  $R^5\text{NH}_2$  en un disolvente apropiado como metanol; los reactivos reaccionarán dejándolos estar o pueden calentarse juntos. El producto de esta reacción es un compuesto oxazínico de fórmula (II), en la cual X e Y representan el grupo  $-\text{CH}_2-\text{NR}^5-\text{CH}_2-\text{O}-$ , del que puede separarse formaldehído en la forma que se describirá más adelante, para dar el compuesto de fórmula (I).  
20



229417

(II)

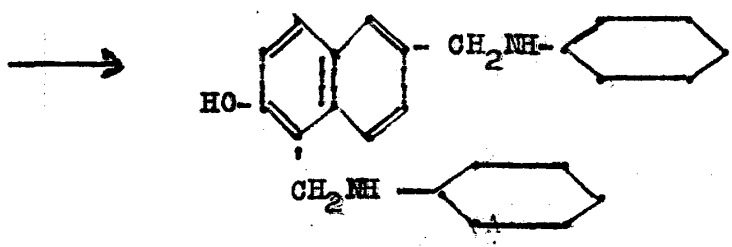
5 Como ejemplo, la siguiente serie de fórmulas  
representa la preparación del compuesto 2,5-bis(ciclo-hexil-  
aminometil)naftalen-1,6-diol, que es el compuesto preferido:





3V. 105

229417



5 Otros compuestos de valor pueden prepararse a partir de naftalen-1,5-diol o naftalen-2,6-diol.

La apertura del anillo de oxazina en el compuesto de fórmula (II) puede llevarse a cabo calentándolo en solución ácida en un disolvente adecuado, como propanol acuoso o isopropanol acuoso. Para este objeto son convenientes el ácido clorhídrico al 10% o el ácido sulfúrico 2N. La reacción puede llevarse a cabo en frío, en presencia de un compuesto como la 2,4-dinitrofenilhidrazina que reaccionará con el formaldehído a medida que se forme; esto evita las pérdidas de material por polimerización.

15 Se ha descubierto también que los compuestos de fórmula (II) poseen una actividad antimalárica análoga a la que tienen los compuestos de fórmula (I). Esto es probablemente debido a su conversión in vivo en los últimos.

20 Uno de los aspectos del presente invento comprende, por lo tanto, un compuesto de fórmula (I) ó de fórmula (II) o una sal ácida de adición de los mismos.

El invento comprende también un método de preparación de un compuesto de fórmula general (II), en el que



223417

un naftalendiol apropiado se hace reaccionar con formaldehido y una amina  $R^5NH_2$ . El invento comprende también la fase posterior de tratamiento del compuesto de fórmula (II) con un ácido, de preferencia en presencia de un compuesto capaz de reaccionar con formaldehido, dando un compuesto de fórmula (I).

El invento se describía ahora con referencia a los ejemplos adjuntos, en los que todas las temperaturas se dan en grados centígrados.

EJEMPLO 1

(a) 2,9-Diciclohexil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-2,9-diaza-4,7-dioxacriseno.

A una mezcla de ciclohexilamina (22,8 c.c.) y formalina (37 c.c.) en metanol (100 c.c.) mantenida a  $-5^\circ$  se añadió una solución de naftalen-1,6-diol (16 g.) en metanol (150 c.c.). Después de reposar durante la noche, la oxazina aceitosa depositada se agitó con una mezcla de éter y agua y se filtró. Después de recristalización de etanol o dioxano tenía un punto de fusión de  $130^\circ$ .

(b) Diclorhidrato del 2,5-bis(ciclohexilaminoetil)naftalen-1,6-diol.

La base oxazínica de (a) (5 g.) se puso en suspensión en una mezcla de isopropanol (50 c.c.) y ácido clorhídrico concentrado (2 c.c.) y la mezcla total se destiló hasta que no pudo detectarse más formaldehido en el destilado (de una a tres horas), añadiéndose isopropanol para mantener el volumen constante. La mezcla se enfrió enton-



22117

ces y se filtró y el sólido se lavó con isopropanol frío y éter. Se recristalizó mediante solución en etanol al 80% y adición de éter, dando un sólido gris, de punto de fusión 214-215°.

5

### EJEMPLO 2

(a) El 2,8-diciclohexil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-2,8-diaza-4,10-dioxacriseno se preparó como se describió en el ejemplo 1 (a) a partir de naftalen-1,5-diol y se recristalizó de dioxano, punto de fusión 183-184°.

10

(b) Clorhidrato del 2,6-bis(ciclohexilaminometil)naftalen-1,5-diol. La base oxazínica anterior (4 g.) se disolvió en cloroformo seco y se añadió gota a gota ácido clorhídrico alcohólico. El precipitado sólido se lavó con cloroformo y se obtuvo como sólido blanco de punto de fusión 15 250° con descomposición.

### EJEMPLO 3

(a) 3,9-diciclohexil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-3,9-diaza-1,7-dioxacriseno.

20

A una solución de cic-lohexilamina (5,7 c.c.) en metanol (30 c.c.), se añadió formalina (9,2 c.c.) en metanol (20 c.c.) y naftalen-2,6-diol (4 g.) en metanol (25 c.c.). La mezcla se reflujo en baño de vapor durante 30 minutos y se vertió en agua (200 c.c.). El sólido pardo claro se recristalizó de dioxano, dando un sólido blanco (6,8 g.) de punto de fusión 188°.

25

(b) Clorhidrato del 1,5-bis(ciclohexilaminometil)naftalen-2,6-diol. La base oxazínica se hidrolizó como en el ejem-



14 NOV. 1956

228417

plo 1 (b), dando un sólido blanco de punto de fusión 266-268°.

Los siguientes compuestos se prepararon por métodos análogos a los empleados en los ejemplos anteriores.

5

(A) A partir de 1,5-dihidroxi-naftaleno:

4

(a) 2,8-Di-n-propil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-2,8-diaza-4,10-dioxacriseno, punto de fusión 110-115°.

10

(b) Diclorhidrato del 2,6-bis(n-propilaminometil)naftalen-1,5-diol, punto de fusión superior a 250° con descomposición.

(B) A partir de 1,6-dihidroxi-naftaleno:

5

(a) 2,9-di-n-etil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-2,9-diaza-4,7-dioxacriseno, punto de fusión superior a 230° con descomposición.

15

(b) Diclorhidrato del 2,5-bis(etilaminometil)naftalen-1,6-diol, punto de fusión 197-199° con descomposición.

6

(a) 2,9-di-n-propil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-2,9-diaza-4,7-dioxacriseno, como sólido acetoso.

20

(b) Diclorhidrato del 2,5-bis(n-propilaminometil)naftalen-1,6-diol, punto de fusión 170-172° con descomposición.

25

7

(a) 2,9-di-n-butil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-2,9-diaza-4,7-dioxacriseno, como sólido acetoso.



229417

- (b) Diclorhidrato del 2,5-bis(n-butilaminometil)naftaleno-1,6-diol, punto de fusión 180-182°, con descomposición.
- 5      8      (a) 2,9-Di-n-octil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-2,9-diaza-4,7-dioxacriseno, como sólido acetoso.
- (b) Diclorhidrato del 2,5-bis(n-octilaminometil)naftaleno-1,6-diol, punto de fusión 170-175° con descomposición.
- 10      9      (a) 2,9-Diciclopentil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-2,9-diaza-4,7-dioxacriseno, punto de fusión 140-143° con descomposición.
- (b) Diclorhidrato del 2,5-bis(ciclopentilaminometil)naftalen-1,6-diol, punto de fusión 200-205° con descomposición.
- 15      10      (a) 2,9-dicicloheptil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-2,9-diaza-4,7-dioxacriseno, punto de fusión 100° con descomposición.
- (b) Diclorhidrato del 2,5-bis(cicloheptilaminometil)naftalen-1,6-diol, punto de fusión 205-206° con descomposición.
- 20      (c) A partir de 2,6-dihidroxi-naftaleno:
- 11      (a) 3,9-dimetil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-3,9-diaza-1,7-dioxacriseno, punto de fusión 198-200°, con descomposición.
- 25      (b) Diclorhidrato del 1,5-bis(metilaminometil)naftalen-2,6-diol, punto de fusión superior a 300° con descomposición.



229417

- 12 (a) 3,9-diethyl-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-3,9-diaza-1,7-dioxacriseno, como sólido aceitoso.
- (b) Diclorhidrato del 1,5-bis(etilaminometil)naftalen-2,6-diol, punto de fusión 238-240° con descomposición.
- 5
- 13 (a) 3,9-di-n-propil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-3,9-diaza-1,7-dioxacriseno, como sólido aceitoso.
- (b) Diclorhidrato del 1,5-bis(n-propilaminometil)naftalen-2,6-diol, punto de fusión superior a 230° con descomposición.
- 10
- 14 (a) 3,9-di-isopropil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-3,9-diaza-1,7-dioxacriseno, como sólido aceitoso.
- (b) Diclorhidrato del 1,5-bis(isopropilaminometil)naftalen-2,6-diol, punto de fusión superior a 240° con descomposición.
- 15
- 15 (a) 3,9-di-n-butil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-3,9-diaza-1,7-dioxacriseno, punto de fusión 126-128° con descomposición.
- 20
- (b) Diclorhidrato del 1,5-bis(n-butilaminometil)naftalen-2,6-diol, punto de fusión 230° con descomposición.
- 16 (a) 3,9-di-n-pentil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-3,9-diaza-1,7-dioxacriseno, punto de fusión 113-115° con descomposición.
- 25
- (b) Diclorhidrato del 1,5-bis(n-pentilaminometil)naftalen-2,6-diol, punto de fusión 237-240° con



229417

descomposición.

Esta solicitud, que corresponde a las presentadas en la Gran Bretaña, el 22 de Junio de 1955, bajo el N<sup>o</sup>. 18.049/55 y el 19 de Abril de 1956, bajo el N<sup>o</sup>. 11.947/56, y que han de concederse bajo una sola patente británica, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto Ley sobre Propiedad Industrial.

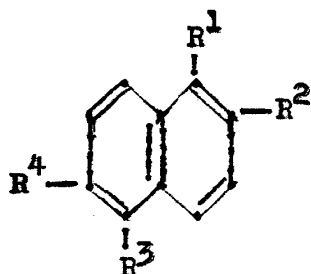
-----  
---- N O T A ----  
-----

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, son los siguientes:

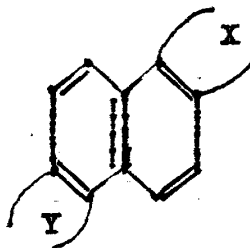
1<sup>o</sup>. Un método de preparación de compuestos con actividad antimalárica, de fórmula (I) y sales ácidas de adición de los mismos, o de fórmula (II):



228417



(I)



(II)

5 en cuyas fórmulas uno de los grupos  $R^1$  y  $R^2$  y uno de los grupos  $R^3$  y  $R^4$  son grupos hidroxí, el otro de los grupos  $R^1$  y  $R^2$  y de los grupos  $R^3$  y  $R^4$  son grupos representados por la fórmula  $-\text{CH}_2\text{NR}^5$ , en donde  $R^5$  es un grupo alquílico lineal o ramificado que tenga de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo que tenga de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo; X e Y representan el grupo  $-\text{CH}_2\text{NR}^5-\text{CH}_2\text{O}-$ , en donde  $R^5$  tiene la significación dada anteriormente, caracterizado por que un naftalen-diol apropiado se hace reaccionar con formaldehído y una amina  $R^5\text{NH}_2$ , en la que  $R^5$  tiene la significación dada anteriormente, obteniéndose a-sí un compuesto de fórmula (II), y en que, para la obtención del compuesto de fórmula (I), el compuesto de fórmula (II) se trata con un ácido dando el citado compuesto de fórmula (I).

20 2°. Un método como el reivindicado en la reivindicación 1, en el que la reacción entre el citado naftalendiol, formaldehído y la mencionada amina  $R^5\text{NH}_2$  se lleva



229417

a cabo en metanol como disolvente.

3°. Un método como el reivindicado en las reivindicaciones 1 y 2, en el que el citado compuesto de fórmula (II) se calienta con un ácido en un disolvente como medio de reacción.

4°. Un método como el reivindicado en la reivindicación 3, en el que el citado disolvente es propanol acuoso o isopropanol acuoso.

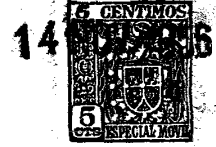
5°. Un método como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el tratamiento con un ácido del citado compuesto de fórmula (II) tiene lugar en presencia de un compuesto capaz de reaccionar con formaldehído.

6°. Un método como el reivindicado en la reivindicación 5, en el que el citado compuesto, capaz de reaccionar con formaldehído, es 2,4-dinitrofenilhidrazina.

7°. Un método como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la reacción entre el citado naftalendiol, formaldehído y la citada amina  $R^5NH_2$  tiene lugar al reposar a temperatura ambiente.

8°. Un método como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la reacción entre el citado naftalendiol, formaldehído y la citada amina  $R^5NH_2$  tiene lugar con calefacción.

9°. Un método como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el citado ácido es ácido clorhídrico al 10% o ácido sulfúrico 2N.



220417

10º. Un método como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el citado naftalen-diol es naftalen-1,6-diol y la citada amina  $R^5NH_2$  es ciclohexilamina.

5 11º/ Un método de preparación de compuestos con actividad antimalárica.

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

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

Madrid 14 NOV. 1956

P. A.  
Alberto de Eizaburu  
F. P. A.  
*Al*