

270293



270293

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 7 de Septiembre de 1961, con el Núm.270.293

en

ESPAÑA

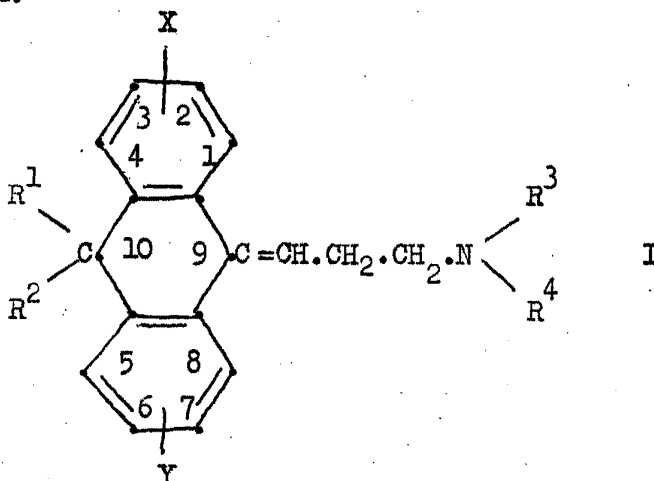
por VEINTE años

a nombre de KEPALAS A/S, entidad danesa, establecida en

Ottiliavej 7, Copenhague, Dinamarca, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PRODUCIR COMPUESTOS DE DIHIDROAN-
TRACENO"

La presente invención se refiere a un método de pre-
paración de nuevos compuestos de dihidro-antraceno de la
fórmula general:





2023

5 en donde R^1 y R^2 representan cada uno de ellos un grupo alcohilo inferior, R^3 y R^4 representa cada uno de ellos un grupo alcohilo inferior, o uno puede representar un grupo alcohilo inferior y el otro un grupo bencilo, o R^3 y R^4 , tomados
10 junto con el átomo de nitrógeno, representan el radical de una amina heterocíclica que tiene un anillo pentagonal ó hexagonal saturado, X representa hidrógeno, halógeno, un grupo alcohilo inferior, o un grupo alcohiloxi inferior, e Y representa hidrógeno o halógeno, así como sales de adición de ácido de ellos.

15 Los compuestos de la formula I y sus sales de adición de ácido, son útiles agentes terapéuticos y poseen valiosas propiedades farmacodinámicas. En experiencias con animales los compuestos muestran efectos sedantes. Además, exhiben un efecto midriático y anticolinérgico y refuerzan el efecto de la adrenalina, noradrenalina y barbitúricos. Además, algunos de los compuestos de la fórmula I muestran efectos anéstésicos locales. En los ensayos clínicos los compuestos de la fórmula I y, especialmente, el 9-gamma-dimetilamino-propilideno-10,10-dimetil-9,10-dihidroantraceno, se han encontrado
20 eficaces en el tratamiento de pacientes psicóticos, por ejemplo pacientes que sufren depresiones.

25 Si los compuestos de la fórmula I están asimétricamente substituidos en los anillos fenilo, pueden existir como dos isómeros geométricos del tipo cis-trans, cuyos isómeros aunque similares no son idénticos con respecto a sus propiedades farmacodinámicas. Los isómeros pueden ser separados de acuerdo con el procedimiento convencional en la técnica.

30 Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido pueden ser administrados por via bucal y parenteral,

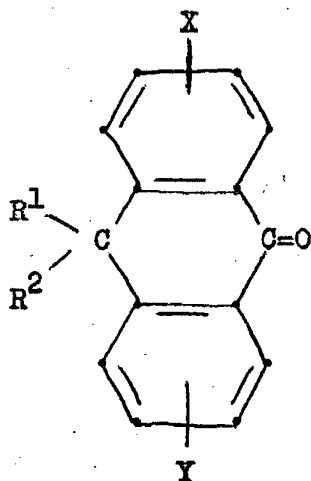
270293



por ejemplo en forma de tabletas, cápsulas, polvos, jarabes o soluciones para inyección.

La invención se refiere a un método para la preparación de compuestos de la fórmula I, en el cual un compuesto 10,10-dialcuhilo inferior-antrona de la fórmula siguiente:

5



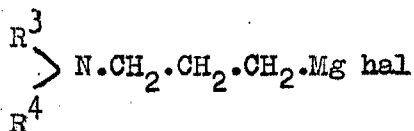
II

10

15

en la cual R^1 , R^2 , X é Y son como se definió anteriormente, es sometido a una reacción de Grignard con un reactivo de Grignard de la fórmula

20

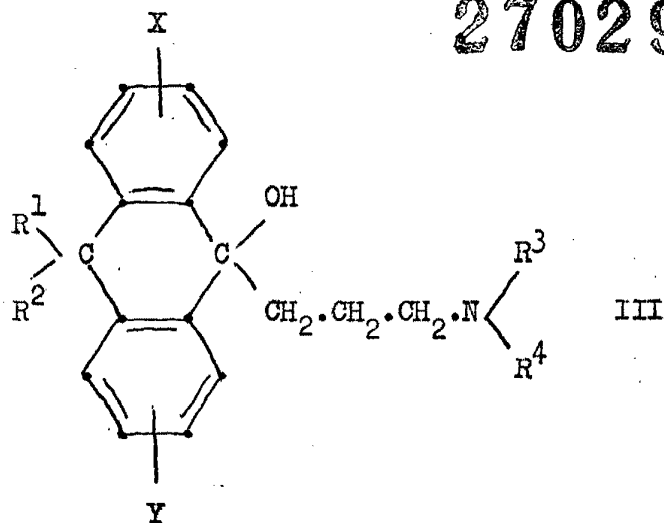


en la cual R^3 y R^4 son como se definió anteriormente y "hal" representa un átomo de halógeno, y el complejo de magnesio obtenido es hidrolizado de la manera usual, con agua, agua helada, hielo o semejante, después de lo cual el compuesto de antrol resultante de la fórmula:

25



270293



10

en la cual todos los símbolos tienen los valores previamente asignados, es deshidratado y el compuesto resultante de la fórmula I aislado como base libre o en forma de una sal de adición de ácido y, en el caso de que dicho compuesto de la fórmula I o dicha sal de adición del mismo sea una mezcla de isómeros, se aíslan sus isómeros individuales, si se desea, por el procedimiento ya conocido para la separación y aislamiento de tales isómeros.

20 La operación de la reacción de Grignard de acuerdo con la invención, puede ser realizada convenientemente de acuerdo con el procedimiento convencional para tales reacciones en un disolvente inerte tal como dietil-éter, di-n-butil-éter, tetrahidrofurano o semejantes. La operación de deshidratación de acuerdo con la invención, puede ser efectuada por medio de agentes utilizados ordinariamente con este fin, por ejemplo halogenuros ácidos inorgánicos, tales como oxiclорuro de fósforo y cloruro de tionilo, halogenuros de hidrógeno, ácido sulfúrico, iodo en benceno, bisulfato potásico, cloruro de zinc y semejantes y se ha encontrado muy conveniente realizar tal deshidratación haciendo reaccionar los compuestos

25

30

270293



de la fórmula III, que hasta aquí eran desconocidos, con un halogenuro de hidrógeno, por ejemplo cloruro de hidrógeno, en un disolvente orgánico inerte tal como cloroformo, benceno, tolueno o semejantes.

5 Las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos de la fórmula I son, preferiblemente, sales farmacológicamente aceptables de ácidos tales como ácidos minerales, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y semejantes, y ácidos orgánicos tales como
10 ácido acético, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico y semejantes.

En la fórmula I anterior y en otras partes de esta memoria, los términos alcoholo inferior y alcoholoxi inferior se refieren a radicales alcoholo o alcoholoxi, que contienen hasta
15 incluso 8 átomos de carbono y, preferiblemente, no más de 3 átomos de carbono, cuyos radicales pueden tener una estructura recta o ramificada, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, amilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, amiloxi, hexoxi, heptoxi, o
20 semejantes.

Como ejemplos representativos de radicales en los que R^3 y R^4 , juntamente con el átomo de nitrógeno en la fórmula I, representan el radical de una amina heterocíclica que tiene un anillo pentagonal o hexagonal saturado, pueden mencionarse
25 se la pirrolidina, piperidina, morfolina, tiamorfolina, N^1 -alcoholo inferior-piperacina, por ejemplo, N' -metilpiperacina, o tales radicales que contienen de 1 a 4 o incluso más substituyentes C-alcoholo inferior, por ejemplo C-metilo, por ejemplo tetrametilpirrolidina y radicales semejantes.

30 Los compuestos de partida 10,10-dialcoholo inferior-an-



trona de la fórmula II son, preferiblemente, aquellos compues-
tos en los que X e Y son hidrógeno y, en el reactivo de Grignard,
R³ y R⁴ son, preferiblemente, grupos metilo, no solamente des-
de el punto de vista de su importancia farmacológica y posibili-
5 lidad de empleo de estos materiales de partida, sino también
desde el punto de vista de facilidad de operación y suavidad de
la reacción.

Los siguientes ejemplos son proporcionados a título de
ilustración solamente y no deben considerarse como limitativos.

10 Ejemplo 1.- 9-gamma-dimetilaminopropilideno-10,10-dimetil-9,10-
dihidroantraceno y su clorhidrato.

A 36 g. (0,171 moles) de 10,10-dimetilantrona disueltos
en 300 ml. de éter, se añade una dispersión de 0,3 moles de
cloruro de dimetilaminopropilmagnesio en 400 mililitros de éter.
15 La mezcla de reacción es agitada durante 1 hora bajo un refluo-
jo suave. Después de esto, se añaden gota a gota 100 mililitros
de agua y la fase etérea se separa y se evapora a sequedad.
El residuo, consistente principalmente en 10,10-dimetil-9-gamma-
dimetilaminopropil-9-antról, se disuelve en 100 mililitros de
20 cloroformo y se introduce en la solución una corriente de clo-
ruro de hidrógeno seco, líquido. Esta introducción es continua-
da, mientras se mantiene a reflujo durante media hora sobre un
baño de vapor, después de lo cual la solución se evapora a se-
quedad bajo vacío. El residuo es recristalizado en acetona y
25 los cristales del clorhidrato de 9-gamma-dimetilaminopropilide-
no-10,10-dimetil-9 10-dihidroantraceno formado son separados
del disolvente por filtración a vacío, y secados. P.F. 245-248°C.

Ejemplo 2.-

30 9-gamma-dimetilaminopropilideno-10,10-dietil-9,10-dihidroan-



270293

traceno y su clorhidrato.

5 Cuando se efectua el Ejemplo 1 utilizando 42,5 gramos (0,171 moles) de 10,10-dietilantrona, en lugar de 10,10-dimetilantrona, se obtiene el clorhidrato de 9-gamma-dimetilamino-propilideno-10,10-dietil-9,10-dihidroantraceno. P.F. 176-179 grados centígrados.

Ejemplo 3.-

10 9-gamma-dimetilaminopropilideno-2-cloro-10,10-dimetil-9,10-dihidroantraceno, sus isómeros geométricos y sus clorhidratos.

15 Cuando se realiza el Ejemplo 1 utilizando 44 gramos (0,171 moles) de 2-cloro-10,10-dimetilantrona (p.f. 95-100°C), en lugar de 10,10-dimetilantrona, se aisla el clorhidrato de uno de los isómeros geométricos del 9-gamma-dimetilaminopropilideno-2-cloro-10,10-dimetil-9,10-dihidroantraceno, con un rendimiento de 20 gramos, como un polvo cristalino blanco que funde a 255-257°C.

20 Las aguas madres de la acetona procedentes de la cristalización de este isómero, se evaporan hasta sequedad, se recristaliza el residuo en metanol, se separan los cristales de otros isómeros geométricos por filtración a vacio, y se secan. P.F. 216-218°C. Rendimiento 10 gramos.

Ejemplo 4.-

25 9-gamma-dimetilaminopropilideno-3-cloro-10,10-dimetil-9,10-dihidroantraceno y su clorhidrato.

30 Cuando se realiza el ejemplo 1 utilizando 44 gramos (0,171 moles) de 3-cloro-10,10-dimetilantrona, en lugar de 10,10-dimetilantrona, se obtiene el clorhidrato de 9-gamma -dimetilaminopropilideno-3-cloro-10,10-dimetil-9,10-dihidroantraceno. P.F. 213-216°C.



2702

Ejemplo 5.-

9-gamma-N-piperidinopropilideno-10,10-dimetil-9,10-dihidroantraceno y su clorhidrato.

5 Cuando se lleva a cabo el ejemplo 1 utilizando 0,2 moles de cloruro de N-gamma-piperidinopropilmagnesio, en lugar del cloruro de dimetilaminopropilmagnesio, se obtiene el clorhidrato de 9-gamma-N-piperidinopropilideno-10,10-dimetil-9,10-dihidroantraceno. P.F. 266-269°C. Rendimiento 35 gramos.

Ejemplo 6.-

10

Otros 9-gamma-dimetilaminopropilideno-2- y -3-halo-10,10-dimetil-9,10-dihidroantraceno y sus sales.

De la misma manera como se indicó en el ejemplo 1, se preparan los compuestos 2- y 3-bromo-9-gamma-dimetilaminopropilideno-10,10-dimetil-9,10-dihidroantraceno y 2- y 3-fluoro-9-gamma-dimetilaminopropilideno-10,10-dimetil-9,10-dihidroantraceno, empleando respectivamente como materiales de partida para la reacción con el cloruro de dimetilaminopropilmagnesio, 2- ó 3-bromo-10,10-dimetilantrona y 2- ó 3-fluoro-10,10-dimetilantrona.

15 Los compuestos 2- ó 3-iodo son preparados similarmente, a partir de las 2- o 3-iodo-10,10-dimetilantronas. Sus sales de adición de ácido son producidas y aisladas de la forma que se indica en el ejemplo 1, utilizando por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, acético, nítrico, fosfórico, láctico, 20 cítrico, tartárico, malónico, oxálico, metano o etano-sulfónico ó acidos semejantes. De la misma manera exactamente, se preparan los correspondientes compuestos 2,7-dicloro, partiendo de 2,7-dicloro-10,10-dimetilantrona y cloruro de dimetilaminopropilmagnesio.



20293

Ejemplo 7.-

Otros 9,10-dihidroantracenos y sus sales.

De la misma manera como se indica en el ejemplo 1, se preparan los compuestos 9-(gamma-N-pirrolidinopropilideno)-10,10-dimetil-9,10-dihidroantraceno y 9-[gamma-(N'-metil-N-piperacina)-propilideno]-10,10-dimetil-9,10-dihidroantraceno, empleando respectivamente como materiales de partida para la reacción con la 10,10-dimetilantrona, los compuestos cloruro de N-gamma-pirrolidinopropilmagnesio y cloruro de gamma-(N'-metil-N-piperacino)propilmagnesio. Sus sales ácidas de adición son producidas y aisladas de la manera que se indica en el ejemplo 1, utilizando por ejemplo ácido clorhídrico, bromídrico, sulfúrico, acético, nítrico, fosfórico, láctico, cítrico, tartárico, malónico, oxálico, metano o etano sulfónico o ácidos semejantes.

Ejemplo 8.- Otras sales ácidas de adición.

De la misma manera que se indicó en el Ejemplo 1, se preparan otras sales ácidas de adición de los compuestos de los Ejemplos precedentes, empleando otros ácidos en lugar del cloruro de hidrógeno seco utilizado en el ejemplo 1. Por ejemplo, se producen las correspondientes sales ácidas de adición de las aminas básicas libres de estos Ejemplos, empleando ácido bromhídrico, tartárico, malónico, oxálico, metano o etano-sulfónico, ó ácidos semejantes.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 16 de Septiembre de 1960, bajo el Número 32011/60 (prov.), se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

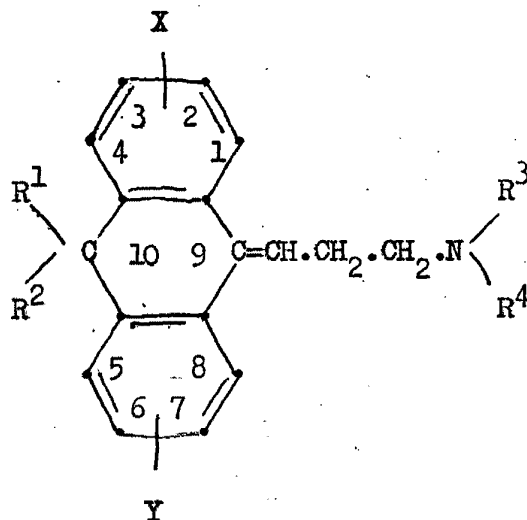
30



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

1º.- El procedimiento de producir un compuesto elegido del grupo consistente en los aminopropilideno 9,10-dihidroantracenos de la fórmula:

10



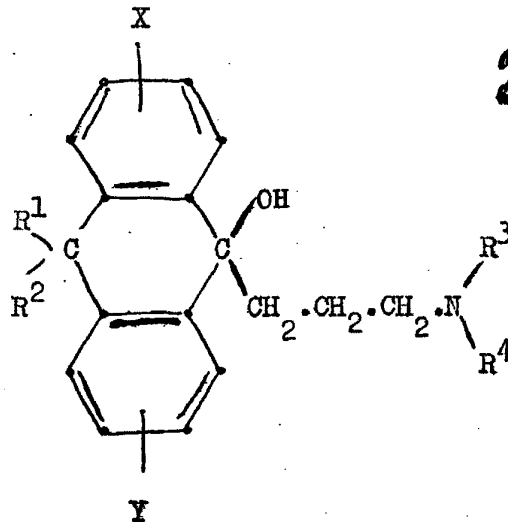
15

20 en la cual cada uno de los R^1 y R^2 es un grupo alcoholo inferior, X se elige del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior y alcoholoxi inferior, Y se elige del grupo consistente en hidrógeno y halógeno y $-N\begin{matrix} R^3 \\ R^4 \end{matrix}$ se elige del grupo consistente en dialcoholo inferior amino, bencilalcoholo inferior amino, el radical de una amina heterocíclica con un anillo de 5 miembros saturado, y el radical de una amina heterocíclica con un anillo de 6 miembros saturado, y sus sales no tóxicas por adición de ácido, que comprende deshidratar un antrol de la fórmula

25



270293



10

en la cual todos los símbolos tienen los valores antes asignados, para separar agua y producir un compuesto de aminopropilideno dihidroantraceno de la fórmula primera antes dada, y aislar dicho compuesto de aminopropilideno dihidroantraceno en forma de un miembro del grupo consistente en la base libre y en su sal por adición de ácido.

15

2º.- El procedimiento del punto 1º, en el cual la deshidratación se lleva a cabo con un haluro de hidrógeno en presencia de un disolvente orgánico inerte para la reacción.

20

3º.- El procedimiento del punto 1º, en el cual el antrol de partida es un 10,10-dialcoholo inferior-9-(gamma-dialcoholo inferior aminopropil)-antrol.

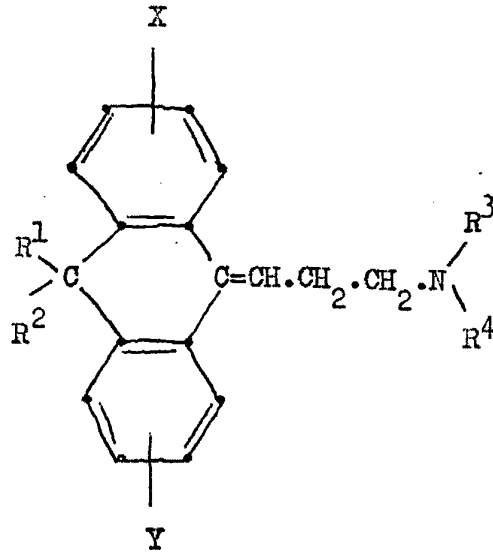
25

4º.- El procedimiento del punto 1º, en el cual el antrol de partida es un 10,10-dimetil-9-(gamma-dimetilaminopropil)-9-antrol.

30

5º.- El procedimiento de producir un compuesto elegido del grupo consistente en aminopropilideno 9,10-dihidroantracenos de la fórmula

270293

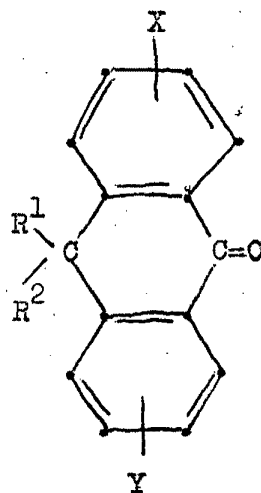


en la cual cada uno de R^1 y R^2 es un grupo alcoholo inferior, X se elige del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior y alcoholoxi inferior, Y se elige del grupo

15 consistente en hidrógeno y halógeno y $-N\begin{matrix} R^3 \\ R^4 \end{matrix}$ se elige del grupo consistente en dialcoholo inferior aminor, bencilo-alcoholo inferior aminor, el radical de una amina heterocíclica con un

anillo de cinco miembros saturado y el radical de una amina heterocíclica con un anillo de 6 miembros saturado, y sales

20 no tóxicas de los mismos por adición de ácido, que comprende someter una antrona de la fórmula

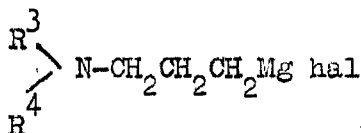


270293



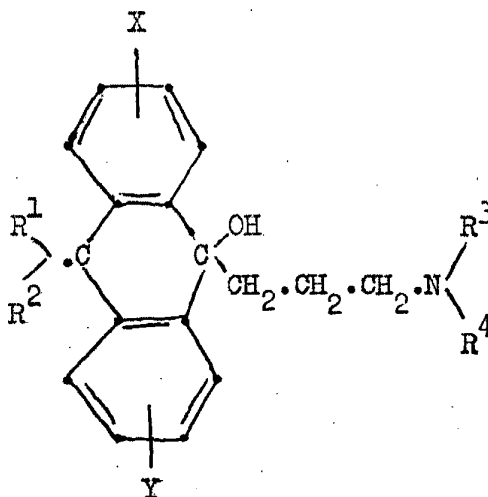
donde R^1 , R^2 , X e Y son como se han definido antes, a reac-
ción con un reactivo de Grignard de la fórmula.

5



donde R^3 y R^4 son como antes se han definido y donde "hal"
representa un átomo de halógeno, e hidrolizar el complejo
intermedio de Grignard así obtenido para producir un antrol
de la fórmula

10



15

20

donde todos los simbolos tienen los valores asignados previa-
mente, deshidratar el compuesto de antrol resultante para se-
parar agua y producir un compuesto de aminopropilideno 9,10-
dihidroantraceno de la primera fórmula antes dada, y aislar
dicho compuesto de aminopropilideno 9,10-dihidroantraceno en
forma de un miembro del grupo consistente en la base libre y
una sal de la misma por adición de ácido.

25

6ª.- El procedimiento del punto 5ª, en el cual la des-
hidratación se lleva a cabo con un haluro de hidrógeno en
presencia de un disolvente orgánico inerte para la reacción.

30

270293



7º.- Un procedimiento de producir compuestos de dihidroantraceno.

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

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

Madrid,

3 OCT. 1961

P.A.

Adolfo de Elzab.
P. A.