



RAN 4002/8

28 5360

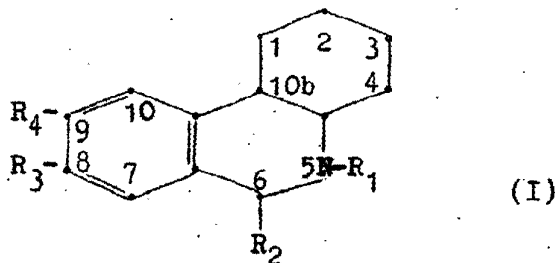
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS TRICICLICOS",
a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G.,
domiciliada en Basilea (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a compuestos triciclicos
y más particularmente a los derivados de 1,2,3,4,4a,5,6,10b-
-octahidrofenantridina, de la fórmula





= 2 =

285360

donde R_1 es hidrógeno, alkilo, alkenilo o acilo; R_2 es alkilo; y R_3 y R_4 son hidrógeno, metoxi o, cuando se toman juntos, metilendioxi,

y a un procedimiento para su preparación.

5.

El invento se refiere también a las sales de adición de ácido de los compuestos anteriores con ácidos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo ácidos minerales, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico, el ácido sulfúrico, etc., y ácidos orgánicos, como el ácido acético, el ácido cítrico, el ácido tartárico, el ácido láctico, el ácido bencensulfónico, el ácido toluensulfónico, etc.

10.

15.

Los grupos alquílicos y alkenílicos de la fórmula anterior son de preferencia grupos de alkenilo y alkilo inferior y pueden representar grupos hidrocarburos de cadena recta o ramificada, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo terciario, hexilo, alilo, alfa-metilalilo, beta,beta-dimetilalilo, etc. El grupo acilo de la fórmula anterior es un grupo ácido de un ácido carboxílico alifático o aromático, por ejemplo un grupo alcanoilico, como acetilo, propionilo, etc.; o alcanoilico, por ejemplo fenilacetilo; o un grupo aroilo, de preferencia benzoilo o un grupo benzoi-lico substituido.

20.

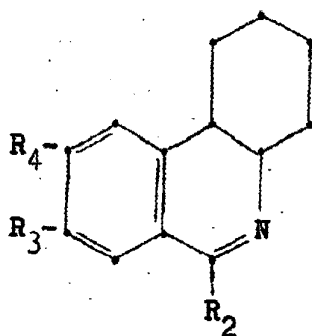
25.



= 3 =

285360

El procedimiento de este invento se lleva a cabo reduciendo un compuesto hexahidrofenantridínico de la fórmula



(II)

donde

R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado expuesto antes,

y, si se quiere, alquilando, alkenilando o acilando la base secundaria obtenida y/o convirtiendo, si se quiere, el producto en una sal de adición de ácido.

Los compuestos hexahidrofenantridínicos de la fórmula II que se emplean como materiales de partida pueden prepararse según el procedimiento siguiente: se hace reaccionar benzaldehído, o un benzaldehído apropiadamente sustituido, tal como el piperonal, el veratraldehído, el meta- o el para-metoxibenzaldehído, con nitrometano, de preferencia en un disolvente apropiado, tal como un alcohol inferior, por ejem-



285360

5. plo el etanol, a fin de formar el correspondiente omega-nitro-
estireno. Este último compuesto se hace reaccionar en una
reacción de adición de Diels-Alder con 1,3-butadieno, de pre-
ferencia en un disolvente apropiado, por ejemplo un disolvente
de hidrocarburo o de hidrocarburo halogenado, tal como el cló-
roformo o el tolueno, a temperatura elevada, para formar un com-
10. puesto de 2-fenil-nitro-ciclohexen-(4). Se ha hecho la obser-
vación de que se obtienen productos uniformes con propiedades
físicas diferentes según el disolvente elegido para efectuar
la reacción de adición. Esto puede ser debido a un despla-
zamiento subsiguiente del doble enlace carbono-carbono en el
núcleo alicíclico, o a la existencia de isómeros cis/trans.
Luego se hidrogena el producto de adición para convertirlo en
la ciclohexilamina substituída correspondiente, por ejemplo
mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catali-
zador de hidrogenación apropiado, tal como el níquel Raney,
15. etc. Se acila el derivado de 2-fenil-ciclohexilamina, según
métodos conocidos, y por último se cicliza el derivado
N-acilado resultante, con lo que se obtiene el material de
partida de la fórmula II.

20. La reducción de la hexahidrofenantridina de la
fórmula II a la octahidrofenantridina de la fórmula I puede
efectuarse por tratamiento de II con un hidruro de metal del
grupo I y metal del grupo III, por ejemplo un hidruro alcalino-
25. -metálico de aluminio tal como el hidruro de litio-aluminio,



1963

285360

- o un hidruro bórico de metal alcalino, tal como el hidruro bórico de sodio o el hidruro bórico de potasio, etc. Es preferible realizar la reducción en presencia de un disolvente orgánico inerte respecto al agente reductor de hidruro. Cuando se emplea hidruro bórico de sodio, la reducción puede llevarse a cabo en un alcohol inferior, tal como el metanol, para mayor conveniencia a temperatura ambiente. La reacción reductora puede efectuarse también en presencia de hidrógeno, empleando un catalizador de hidrogenación tal como el níquel Raney, el óxido de platino, el paladio, etc. El compuesto de la fórmula II puede emplearse en la reducción en forma de su base libre o en forma de una sal de adición de ácido, por ejemplo una sal con un ácido mineral tal como un ácido halohídrico, por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, etc., o ácido perclórico, etc.
- 5.
- 10.
15. La reducción origina un nuevo centro asimétrico en el átomo de carbono C_6 , con lo que es posible la formación de dos racematos estereoisoméricos. Cuando se reduce con ayuda de un hidruro de metal del grupo I y metal del grupo III, especialmente con hidruro bórico de sodio o potasio, se obtiene por regla general un producto estéricamente uniforme. Como ejemplo, cuando se reduce 6-metil-8,9-metilendioxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrofenantridina (punto de fusión de la sal clorhidrato, 249-251°) a 6-metil-8,9-metilendioxi-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrofenantridina, se obtiene con buen rendimiento un compuesto octahidro uniforme y con punto de fusión neto
- 20.
- 25.

22 FEB.



= 6 =

285360

de 85-87° (punto de fusión de la sal clorhidrato, 275-276°).

Cuando se usan otros agentes reductores, por ejemplo al reducir con hidrógeno activado catalíticamente, pueden formarse mezclas de racematos estereoisoméricos.

5.

En una etapa complementaria facultativa, el grupo amino secundario del compuesto 1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-fenantridínico de la fórmula I en que R₁ es hidrógeno, o sea el producto de la reacción reductora de este invento, puede alquilarse, alquenilarse o acilarse para formar un compuesto

10.

de la fórmula I en que R₁ es distinto de hidrógeno. El derivado N-acilado puede tratarse, si se desea, con un agente reductor apropiado, tal como el hidruro de litio-aluminio, para formar el derivado N-alkilado correspondiente. El

15.

derivado N-metilado puede prepararse también haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula I en que R₁ es hidrógeno con formaldehído y reduciendo luego, por vía química (con ácido fórmico) o por vía catalítica, el producto resultante de la reacción. Los derivados N-alquenilado y N-alkilado pueden obtenerse fácilmente por tratamiento con un haluro de

20.

alkenilo o alkilo. Agentes acilantes apropiados para preparar los derivados N-acilados son los correspondientes ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos, o sus derivados funcionales reactivos, tales como sus anhídridos o haluros.

25.



285360

Las aminas secundarias o terciarias de este invento pueden ser convertidas en sus sales de adición de ácido por tratamiento con ácidos orgánicos o inorgánicos aceptables en farmacia.

5. Los productos de este invento manifiestan actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética, y son útiles como agentes analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos.

Por consiguiente, los compuestos de este invento pueden usarse como medicamentos en forma de preparaciones farmacéu-

10. ticas que contengan los compuestos, o sus sales, en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para administración entérica, por ejemplo oral, o parentérica. Para componer las preparaciones pueden

emplearse sustancias que no reaccionen con los compuestos, tales como agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de

15. magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialkilenglicoles, jalea de petróleo o cualquier otro vehículo conocido que se use para la preparación de medicamentos. Las prepa-

raciones farmacéuticas pueden tener forma sólida, por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas, o forma lí-

20. quida, por ejemplo de soluciones, emulsiones o suspensiones. Si se desea, pueden estar esterilizadas y/o contener sustancias auxiliares, tales como agentes preservadores, agentes estabilizantes, agentes humectantes o emulgentes,

sales para variar la presión osmótica y amortiguadores. Tam-

25.

22 FEB 1951



285360

bién pueden contener, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.

EJEMPLO 1.

5. En 1300 cc de metanol se disuelven 120 g de 6-metil-8,9-metilendioxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrofenantridina. A esta solución se añaden, con agitación continua y a temperatura de unos 15°C, 60 g de hidruro bórico de sodio, en pequeñas porciones, y se prosigue la agitación durante 16 horas más a temperatura ambiente. A continuación se enfría hasta 0°C la mezcla resultante y se le añade, agitando, ácido sulfúrico 2-n hasta que la mezcla da reacción ácida con el papel congo, en cuyo momento el producto de la reducción empieza a precipitarse en forma de sulfato neutro. Después de dejar la mezcla en reposo, se la filtra, se lava el precipitado con una pequeña cantidad de agua y luego se le seca. Se obtienen así 91,5 g de 6-metil-8,9-metilendioxi-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrofenantridina, en forma de su sulfato, de punto de fusión 265-270°. Después de tratar las aguas madres, pueden aislarse 25 g más de producto. El sulfato se convierte en la base libre por tratamiento con solución diluida de hidróxido sódico. La base se trata luego con ácido clorhídrico alcohólico, para obtener el clorhidrato de 6-metil-8,9-metilendioxi-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrofenantridina, en forma del

25.



235360

dihidrato, de punto de fusión 258-259°C. (Punto de fusión del producto anhidro, 275-276°C). La base libre funde a 85-87°C.

El material de partida puede prepararse a partir de piperonal y nitrometano por el procedimiento siguiente:

5.

En una mezcla de 280 cc de etanol y 91 cc de nitrometano se disuelven 210 g de piperonal. Después de añadir 7 g de clorhidrato de metilamina y 4 g de carbonato sódico calcinado, se deja la solución en reposo, a temperatura ambiente, durante 72 horas. Se separa por filtración el producto de la reacción y se le seca, con lo que se obtienen 262 g de 1-nitro-2-(3,4-metilendioxi-fenil)-etileno, de punto de fusión 158-159°C.

10.

100 g del compuesto anterior se mezclan con una solución de 100 g de 1,3-butadieno en 1000 cc de cloroformo y 500 mg de hidroquinona y se mantienen en una autoclave de presión durante 24 horas, bajo una atmósfera de nitrógeno, a presión de 20 atmósferas y a temperatura de 140°C. A continuación se separa el cloroformo por destilación y el residuo, salvo una porción insoluble, se disuelve en éter. La solución etérea se trata con hidróxido sódico diluido, con agua, con ácido clorhídrico diluido y otra vez con agua. Se concentra la solución etérea y se la mantiene a 0°C, con lo que cristalizan 74 g de 2-(3,4-metilendioxi-fenil)-1-nitro-

15.

20.

25.



285360

-ciclohexeno-(4), de punto de fusión 95-97°C.

5. 120 g del compuesto anterior se disuelven en
3000 cc de metanol y se hidrogenan en presencia de 100 g
de níquel Raney y 7 cc de solución acuosa al 5% de cloruro
de paladio y a temperatura ambiente, bajo presión normal.
Después de una absorción inicial de 4 moles de hidrógeno,
la hidrogenación cesa. Seguidamente se aparta el cataliza-
dor, se trata el filtrado con ácido clorhídrico alcohólico
hasta que da reacción ácida con el papel congo y se concen-
tra en vacío la solución de ácido hasta que se precipita
10. el clorhidrato bruto de la base. Se separa este por filtra-
ción, se le calienta con 500 cc de acetona, se le vuelve a
separar por filtración y se le recristaliza en alcohol/éter,
con lo que se obtienen 113 g de clorhidrato de 2-(3,4-
-metilendioxfenil)-ciclohexilamina, de punto de fusión
15. 261-262°C.

20. 51 g del material anterior, en forma de su base
libre, que se obtiene por destrucción de la sal clorhidrato
con hidróxido sódico y el tratamiento final ordinario, se
tratan con 15 cc de piridina seca y luego, a gotas y agitan-
do, se añaden 39 g de anhídrido acético mientras se deja
que la temperatura de la reacción se remonte hasta 80°C.
Después de calentar la mezcla a 100°C durante 2 horas, se
elimina en vacío el exceso de anhídrido acético y el ácido
25.



= 11 =

285330

acético que se ha formado. Se recoge el residuo en éter y luego se le trata consecutivamente con ácido clorhídrico 3-n, con agua, con carbonato sódico 2-n y otra vez con agua, después de lo cual, una vez evaporado el éter y recristalizado el residuo en éter isopropílico/éter de petróleo, se obtienen 41,4 g de 2-(3,4-metilendioxfenil)-N-acetil-ciclohexilamina, de punto de fusión 126-127°C.

130,5 g del material anterior en 650 cc de benceno absoluto, se calientan con 100 g de oxicluro de fósforo, agitando y en reflujo, durante 2½ horas. Después de un período de calentamiento de 20 minutos, empieza a formarse un precipitado. Terminada la reacción, se elimina en vacío el benceno y se hidroliza el residuo por adición de 500 cc de agua helada. Después de eliminar por lavado con éter la porción soluble en éter, se trata la solución ácidoacuosa, refrigerando apropiadamente, con solución amoniacal, hasta alcalinidad a la fenolftaleína, y entonces se precipita la 6-metil-8,9-metilendioxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrofenantridina en forma de la base libre, que es recogida en éter. Después de evaporar el éter, quedan 120 g de la base. El clorhidrato formado a partir de la base funden a 249-251°C.

Cuando la adición de Diels-Alder que acaba de explicarse, entre el derivado estirénico y el butadieno, se efectúa en las mismas condiciones, pero en tolueno en



= 12 =

283360

5. lugar de cloroformo, se obtiene un isómero del derivado nitrociclohexánico, de punto de fusión 88-90°C, que, después de reducción, da la 2-(3,4-metilendioxfenil)-ciclohexilamina; el clorhidrato de esta funde a 209-210°C. Esta amina se acetila de la manera que se ha explicado antes, con lo que se obtiene una 2-(3,4-metilendioxfenil)-N-acetilciclohexilamina, de punto de fusión 150-151°C. Después de ciclizar y de otras etapas de reducción tal como ya se han descrito, se obtiene el derivado octahidrofenantridínico, que es un isómero de la 6-metil-8,9-metilendioxi-1,2,3,4,4a, 10. 5,6,10b-octahidrofenantridina; su clorhidrato funde a 252-254°C.

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 se obtienen:

15. A partir de la 6-etil-8,9-metilendioxi-1,2,3,4,4a, 10b-hexahidrofenantridina, la 6-etil-8,9-metilendioxi-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrofenantridina (punto de fusión del clorhidrato: 269-270°C);

20. a partir de la 6-tercibutil-8,9-metilendioxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrofenantridina (punto de fusión del clorhidrato: 155-156°C), la 6-tercibutil-8,9-metilendioxi-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrofenantridina (punto de fusión del clorhidrato: 304-305°C);

25.

= 13 =



285360

y a partir de la 6-metil-8,9-dimetoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrofenantridina, la 6-metil-8,9-dimetoxi-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrofenantridina (punto de fusión del clorhidrato: 300°C).

EJEMPLO 2.

5.

10.

15.

20.

Se calientan a 75°C, durante 5 horas, 31 g de 6-metil-8,9-metilendioxi-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrofenantridina (punto de fusión: 85-87°C), 31 cc de solución de formaldehído al 38% y 62 cc de ácido fórmico al 100%. Luego se concentra en vacío la mezcla reaccional, se disuelve el residuo en agua y se le añade solución concentrada de amoníaco hasta obtener una reacción alcalina. Después de recoger la base en éter, se lava la solución etérea hasta neutralidad y se la concentra, con lo que precipitan, en forma de un material oleoso, 31,5 g de 5,6-dimetil-8,9-metilendioxi-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrofenantridina. Por tratamiento con ácido clorhídrico alcohólico se obtienen 33 g del clorhidrato (punto de fusión, 271-273°C en alcohol/éter).

De manera análoga al procedimiento de los ejemplos 1 y 2, se obtiene:

25.

A partir de la 6-isopropil-8,9-metilendioxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrofenantridina, la 6-isopropil-8,9-



285360

-metilendioxi-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrofenantridina (punto de fusión del clorhidrato: 273-274°C); y la 5-metil-6-isopropil-8,9-metilendioxi-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrofenantridina (punto de fusión del clorhidrato: 235°C).

EJEMPLO 3.

5.

Se calientan a 100°C, durante 3 horas, 4,9 g de 6-metil-8,9-metilendioxi-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrofenantridina (punto de fusión, 85-87°C), 2,66 g de bromuro de alilo y 2,76 g de potasa calcinada, en 25 cc de dimetilformamida. Luego se filtra la mezcla reaccional y se evapora el filtrado hasta sequedad. El residuo se recoge en éter y la solución etérea se neutraliza, se lava, se seca y se concentra, para obtener 5,4 g de 5-alil-6-metil-8,9-metilendioxi-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrofenantridina, cuyo clorhidrato funde a 207°C (en etanol/éter).

10.

15.

EJEMPLO 4.

Se calientan en reflujo durante 3 horas con 30 cc de anhídrido acético 8 g de 6-metil-8,9-metilendioxi-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrofenantridina (punto de fusión: 85-87°C). Luego se concentra la mezcla reaccional en vacío, hasta sequedad, y se recoge el residuo en éter.

20.

25.



285360

Después de sacudir la solución etérea con ácido clorhídrico diluido, con agua, con solución de carbonato sódico y por último con agua, se obtiene la 5-acetil-6-metil-8,9-metilendioxi-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrofenantridina, que, después de recristalizada dos veces en éter isopropílico, funde a 147-149°C.

5.

EJEMPLO 5.

Se preparan tabletas de 200 mg de la composición siguiente:

10.

clorhidrato de 6-metil-8,9-metilendioxi-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrofenantridina	25,9 mg
lactosa	74,1 mg
almidón de maíz	96,0 mg
talco	3,5 mg
estearato de magnesio	0,5 mg
	<hr/>
	200,0 mg

15.

20.

25.

22



= 16 =

285330

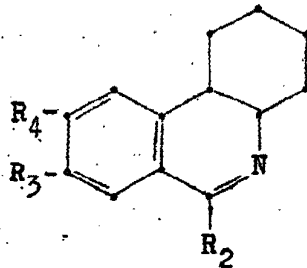
N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza Nº 2230/62 del 23 de febrero de 1.962.

5.

1. Procedimiento para la preparación de compuestos tricíclicos, que comprende reducir un compuesto hexahidrofenantridínico, de la fórmula

10.



15.

donde R_2 representa alkilo, y R_3 y R_4 representan hidrógeno, metoxi o tomados juntos, metilendioxi,

20.

o una sal suya, y, si se quiere, alkilar, alquenilar o acilar la base secundaria obtenida y/o, si se quiere, convertir el producto en una sal.

285360



2. Procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la reducción se efectúa con un hidruro de metal del grupo I y metal del grupo III.

5.

3. Procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la reducción se efectúa con hidrógeno, en presencia de un catalizador de hidrohalogenación.

10.

4. Procedimiento conforme a lo definido en las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que se reduce la 6-metil-8,9-metilendioxi-1,2,3,4,4a, 10b-hexahidrofenantridina o una sal suya de adición de ácido.

15.

5. Procedimiento para la preparación de compuestos tricíclicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 17 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

20.

Madrid, a 22 de febrero de 1.963.

p. a.

JAIÑE ISERN MIRALLES
P.P.