

Ch/



20 J

**memoria descriptiva** **301 260**

CLASE DE REGISTRO PATENTE DE INVENCION por veinte años en España

NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE DR. A. WANDER AG.  
- sociedad suiza -

RESIDENCIA Y DOMICILIO Bern (Suiza)  
Monbijoustrasse 115

OBJETO " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 5-BASICAMENTE  
SUSTITUIDAS 5,6-DIHI-DRO-6-OXOMORFANTRIDINAS "

PRIORIDAD: Solicitud patente suiza N° 7774/63 del día 21 de Junio  
de 1963.

INVENTORES: D. Jean Schmutz; D. Fritz Hunziker, y  
D. Franz Martin Künzle;  
todos de nacionalidad suiza.

20 JUN 1964



301260

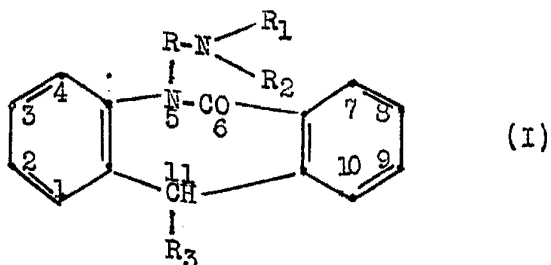
1

1

5

El objeto del invento es un procedimiento para la preparación de 5-básicamente sustituidas 5,6-dihidro-6-oxomorfantridinas de la fórmula:

10



15

así como sales de adición de ácido de las mismas. En la fórmula I, significa R un grupo de alquileo recto o ramificado con 2 á 4 átomos de C, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alquilo con un máximo de 2 átomos de C, y R<sub>3</sub> es un resto de alquilo con un máximo de 5 átomos de C.

20

25

Los compuestos (I) mencionados se obtienen si se hacen reaccionar aminas de la fórmula X-H, eventualmente después de acción precedente o simultánea de un medio de condensación, con ésteres capaces de reaccionar de alcoholes de la fórmula Y-R-OH. En éstas fórmulas son intercambiables entre sí X e Y. X tiene el significado de resto de



20 JUN

301260

2

1 11 -R<sub>3</sub>-5,6-dihidro-6-oxo-5-morfantrotridinilo e Y el del grupo  
básico  $\begin{matrix} R_1 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_2 \end{matrix}$  . R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado antes  
citado.

5 Como ésteres capaces de reaccionar de alcoho-  
les de la fórmula Y-R-OH son adecuados especialmente los  
del ácido carbónico, de hidrácidos de halógeno o de ácidos  
sulfónicos como ácido p-toluolsulfónico. El trabajo con un  
medio de condensación está indicado si se hace reaccionar  
el lactamo 5-insustituído con un éster de hidrácido de haló-  
10 geno o de ácido sulfónico. Como medios de condensación son  
convenientes los metales alcalinos, sus hidruros y amidas  
u otros compuestos de metales de álcali, por ejemplo, amida  
sódica, hidruro sódico, etilato sódico, fenil-potasio, fe-  
nil-litio, butilato terciario de potasio y semejantes. Para  
15 la preparación de compuestos (I) en que R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> significa  
hidrógeno, para evitar reacciones secundarias indeseadas  
puede ser conveniente, antes de la ejecución de la menciona-  
da reacción de condensación, sustituir este hidrógeno por  
20 grupos protectores adecuados como bencilo o alilo, que pos-  
teriormente de manera conocida se eliminan de nuevo por  
ejemplo, hidrogenolíticamente.

25 Las 11-alquilo-5,6-dihidro-6-oxomorfantrotridinas  
utilizables como materiales de partida en el mencionado pro-  
cedimiento son accesibles en excelente rendimiento por cie-  
rrre de anillo de correspondientes o-isocianato-1,1-difenil-  
alcanos, por ejemplo, con ayuda de cloruro de aluminio, que

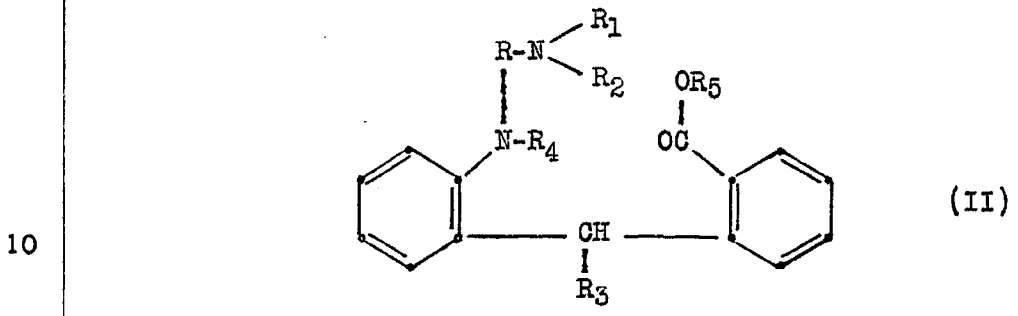
20 JUN 1954

301260

3

1 por su parte se obtienen de los correspondientes o-amino-  
1,1-difenil-alcanos.

Los compuestos (I) deseados se obtienen además,  
si se ciclizan N-aminoalquilizados o-amino-o'-carboxi-1,1-  
5 difenil-alcanos de la fórmula:



15 en que R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado arriba indicado,  
R<sub>4</sub> representa hidrógeno o un grupo acilo, especialmente un  
grupo de benzoilo o de acetilo, y R<sub>5</sub> significa hidrógeno o  
un grupo bajo de alquilo, con desprendimiento de agua, res-  
pectivamente de un alcohol, de un ácido o de un éster. El  
cierre de anillo se efectúa según la clase de los sutituyen-  
tes R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, por calentamiento mesurado hasta fuerte del  
20 compuesto de partida, en ausencia o en presencia de un disol-  
vente adecuado como xilol o dioxano.

25 En el procedimiento mencionado el compuesto de  
partida no tiene que insertarse en forma aislada. Por el  
contrario, el procedimiento puede ejecutarse también con la  
introducción, que forma normalmente el escalón previo, del  
grupo básico  $-R-N \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$  en una fase única del procedimiento

20



391260

4

1 sin que se aisle el compuesto II. En ello se calienta un  
o-acilamino-o'-carboxi-1,1-difenilalcano en presencia de un  
éster capaz de reaccionar de un alcohol básico de la fórmu-  
la  $\text{HO-R-N} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ , en que R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> poseén el significado  
5 mencionado, por ejemplo, de un éster de hidrácido de halóge-  
no, de ácido sulfónico o de ácido carbónico, hasta la pro-  
ducción del cierre de anillo, en caso necesario después de  
acción precedente o simultánea de un medio de condensación.  
Como medios de condensación son adecuados especialmente me-  
tales de álcali, sus hidruros, amidas y otros compuestos de  
10 metales de álcali, por ejemplo, amida sódica, hidruro sódico,  
fenil-sodio o butil-potasio terciario. En ello se obtie-  
ne como producto de reacción enseguida las deseadas 5-bási-  
camente sustituidas 5,6-dihidro-6-oxomorfantridinas según  
15 la fórmula I.

Los compuestos según la fórmula I, en que R<sub>1</sub>  
y/o R<sub>2</sub> significa hidrógeno, puede alquilizarse posteriormen-  
te de manera conocida en aminas secundarias, respectivamen-  
te terciarias.

20 Los compuestos (I) obtenidos según uno de és-  
tos procedimientos pueden aislarse, tanto como bases libres,  
como también en forma de sus sales de adición con ácidos  
adecuados, como hidrácidos de halógeno, ácido sulfúrico,  
25 ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido oxáli-  
co, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido  
maleínico, ácido tartárico o ácido toluolsulfónico.



20

301230

1

Los compuestos según la fórmula I y sus sales de adición de ácido encuentran empleo como materias activas en medicamentos o como productos intermediarios para la preparación de los mismos. Son especialmente de interés como timo-  
lépticos y antidepresivos. A este respecto se significan es-  
pecialmente la 5-( $\beta$ -dimetilamino-etil)-11-metil-5,6-dihidro-6-oxomorfantridina y sus sales de adición de ácido.

5

EJEMPLO 1

10

Una mezcla de 6,6 g de 11-metil-5,6-dihidro-6-oxomorfantridina, 1,5 g de amida sódica pulverizada y 60 ml de dioxano absoluto se calienta durante 2,5 horas a reflujo. Después se agrega 7,8 ml de una solución 5-n de  $\beta$ -dimetilaminoetilcloruro en toluol y se calienta durante otras 4 horas a reflujo. Desde la mezcla de reacción se separa por  
destilación al vacío el disolvente. El residuo se mezcla con  
agua. Después de adición de lejía sódica concentrada se extrae con éter. La solución etérica se lava con agua y se extrae con ácido clorhídrico diluido. El extracto al ácido  
clorhídrico se lava con éter y se hace alcalino con lejía  
sódica concentrada. En ello se separa un aceite que se extrae con éter. La solución etérica se lava con agua y solución saturada de sal común, se trata con carbón activo, se filtra a través de tierra arcillosa y se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en una mezcla de éster acético y etanol. La solución se acidula débilmente con ácido clorhídrico etanólico y después se condensa. A la adición de

15

20

25



28

301260

6

1 éter se obtiene 7,2 g (73 % de la teoría) de 5-( $\beta$ -dimetil-  
aminoetil)-11-metil-5,6-dihidro-6-oxomorfantridina-hidroclo-  
ruro, que recristalizado desde etanol/éter, muestra el punto  
de fusión de 239-241°C.

5 La 11-metil-5,6-dihidro-6-oxomorfantridina em-  
pleada en este ejemplo como material de partida, se obtiene  
como sigue:

10 En 120 ml de una solución al 20 % de fosgeno,  
enfriada a -10°C, en toluol se deja gotear agitando una so-  
lución de 22,2 g de 1-(o-aminofenil)-1-feniletano en 200  
ml de toluol absoluto, cuidando de que la temperatura no su-  
ba por encima de -5°C. Posteriormente la mezcla de reacción,  
15 introduciendo fosgeno, en el plazo de 20 minutos se lleva a  
la temperatura de reflujo y durante 15 minutos se mantiene  
a esta temperatura. Después de la introducción de nitrógeno  
seco para el desplazamiento del fosgeno excedente, se evapo-  
ra el disolvente y se destila el residuo al alto vacío. Se  
20 obtiene 24,8 g (99 % de la teoría) de 1-(o-isocianatofenil)-  
1-feniletano con el punto de ebullición de 100-105°C/0,07  
Torr.

25 Una disolución de 24,5 g de este compuesto en  
150 ml de o-diclor-benzol se introduce goteando en una mez-  
cla calentada a 80°C de 15,4 g de cloruro de aluminio deshi-  
dratado y 150 ml de o-diclorbenzol. Después se eleva la tem-  
peratura a 140°C y se agita a esta temperatura durante 1,5  
horas. La mezcla de reacción se vierte sobre agua/hielo. De

20 JUN 1958



301260

7

1 la emulsión producida se separa el o-diclorobenzol por des-  
 5 tilación de vapor de agua. El residuo se aísla por filtra-  
 ción, se lava con agua, se seca al vacío y se disuelve en  
 una acetona caliente. La solución caliente se trata con car-  
 bón activo, se filtra a través de tierra de arcilla, se con-  
 densa hasta la formación de cristales. Por filtrado y lava-  
 do de los cristales resultantes con éter se obtiene 20,5 g  
 (84 % de la teoría) de 11-metil-5,6-dihidro-6-oxomorfantri-  
 dina con el punto de fusión de 202-205°C.

EJEMPLO 2

10 Con igual proceder que en el ejemplo I, pero  
 empleando una cantidad equivalente de  $\gamma$ -dimetilaminopropil-  
 cloruro en lugar del cloruro de  $\beta$ -dimetilaminoetilo, se  
 obtiene hidrocioruro de 5-( $\gamma$ -dimetilaminopropil)-11-metil-  
 15 5,6-dihidro-6-oxomorfantridina con el punto de fusión de  
 172-174°C (de acetona/etanol/eter) en un rendimiento de 77  
 % de la teoría.

20

-----

N O T A  
 =====  
 .....

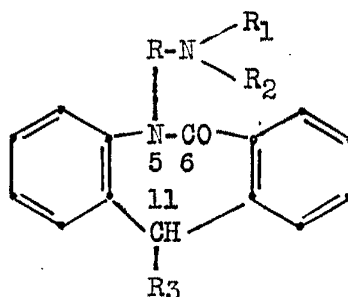
25

La presente patente de i nven-  
 ción comprende las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para la preparación de



1 5-básicamente sustituidas 5,6-dihidro-6-oxomorfantridinas de la fórmula



10 en que R significa un grupo de alquileo recto o ramificado con 2 á 4 átomos de C, siendo R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> iguales o diferentes y significando hidrógeno o alquilo con un máximo de dos átomos de C, y representando R<sub>3</sub> un resto de alquilo con una máximo de 5 átomos de C, así como de sales de adición de ácido de las mismas, caracterizado porque o bien

15 a) se hacen reaccionar aminas de la fórmula X-H, eventualmente después de acción precedente o simultánea de un medio de condensación, con ésteres capaces de reaccionar de alcoholes de la fórmula Y-R-OH, siendo intercambiables entre sí X e Y, y representan por una parte un resto de 20 11-R<sub>3</sub>-5,6-dihidro-6-oxo-5-morfantridilo, por otra parte representan el resto básico  $-N \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$ , mientras que R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado antes citado, o porque

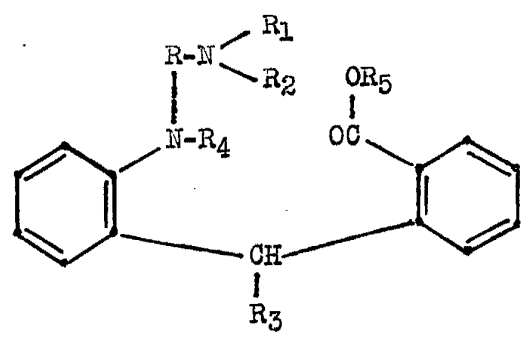
25 b) se ciclizan N-aminoalquilizados o-amino-o'-carboxi-1,1-difenilalcanos de la fórmula:

20 JUN 1964

301260

9

1



5

10

en que R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado arriba indicado, significando R<sub>4</sub> hidrógeno o un grupo de acilo, y R<sub>5</sub> hidrógeno o un grupo bajo de alquilo, con desprendimiento de agua, respectivamente de un alcohol, de un ácido o de un éster, después de lo cual se aísla el producto de reacción en forma de la base libre o de una sal de adición de ácido.

15

2.- Procedimiento para la preparación de 5-básicamente sustituidas 5,6-dihidro-6-oxomorfantridinas.

20

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de nueve hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, á 20 JUN. 1964

CARLOS ROEB  
P. P.

25

-O-O-O-O-O-