

3 02 772



PATENTE DE INVENCIÓN

Case 1827.

37/BE/NIK.

302772

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos carbocíclicos".

-----

*Solicitante:*

SANDOZ, A.G., entidad suiza,  
residente en BASILEA, Suiza.

-----

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos compuestos carbocíclicos de la fórmula general I (véase hoja de fórmulas) y de sus sales, donde  $R_1$  y  $R_2$ , cada uno, significan un grupo de alquilo o de alquileo bajo,

5.

302772



-2-

- $R_5$  un grupo de alquilo bajo y, o bien  $R_3$  está por hidrógeno y  $R_6$  con  $R_4$  forman juntos un grupo tri- ó tetrametilénico, o  $R_4$  está por hidrógeno y  $R_6$  con  $R_3$  forman juntos un grupo di- ó trimetilénico y
5. X significa hidrógeno o cloro, y sus sales con ácidos orgánicos e inorgánicos.

- De acuerdo con la presente invención se obtienen los nuevos compuestos carbocíclicos de la fórmula general I y sus sales, si un antrón de la fórmula general II, donde  $R_1$ ,  $R_2$  y X tienen el significado de arriba, se condensa con un compuesto de Grignard de la fórmula general III, donde  $R_3$  hasta  $R_6$  tienen el significado de arriba e Y está por un átomo de cloro, bromo o yodo, los productos de condensación se hidrolizan a compuestos de la fórmula general IV, donde  $R_1$  hasta  $R_6$  e X tienen el significado de arriba, de estos se disocia a continuación el agua y los compuestos así obtenidos, de la fórmula general I, se transforman en caso dado, y en forma conocida, en sus sales de adición de ácido. Como compuestos de partida de la fórmula general II se pueden emplear por ejemplo el 10,10-dimetilo-, 10,10-dietilo-, 10,10-din-propilo-, 10,10-di-isopropilo-, 10,10-di-allilo- ó 10,10-di-n-butilo-antrón o sus 2-cloro- y 3-cloro-derivados, como compuestos de partida de la fórmula general III los compuestos de Grignard del cloruro 1'-metilo-piperidilo-(2')-etilo-(2), del cloruro 1'-metilopirrolidinilo-(2')-etilo-(2) del cloruro 1-metilpiperidil-(3')-metilo del cloruro 1'-metilopirrolidinilo-(3')-metilo o de los compuestos análogos
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



del bromo y yodo, así como los correspondientes derivados de 1'-etilo, 1'-n-propilo, 1'-iso-propilo y 1'-n-butilo.

5. El procedimiento según la presente invención se puede efectuar por ejemplo como sigue: Virtutas de magnesio activadas con yodo se cubren con tetrahidrofurano anhidro y se gotea la solución de un cloruro (N-alquilo-piperidilo)- ó (N-alquilo-pirrolidinilo)-alquílico en disolvente orgánico anhidro, iniciándose la reacción mediante adición de un poco de bromuro etilénico. La reacción se termina calentando y a la solución, enfriada de nuevo, del compuesto Grignard se gotea un compuesto de la fórmula II, disuelto en disolvente orgánico anhidro.
10. Para terminar la reacción se calienta la mezcla de reacción eventualmente durante algún tiempo hasta hervir, a continuación se hidroliza y la capa orgánica se elabora según métodos en sí conocidos. Como disolvente orgánico se puede emplear por ejemplo, tetrahidrofurano, éter o cloruro metilénico.
15. La disociación de agua del compuesto así obtenido de la fórmula IV puede realizarse por ejemplo mediante calentamiento con ácidos concentrados u otros medios disociadores de agua, tal como por ejemplo cloruro tionílico, oxiclорuro fosfórico, cloruro de cinc o anhídrido del ácido acético. Ha demostrado ser especialmente ventajoso el empleo de una mezcla de ácido acético glacial y ácido clorhídrico concentrado.
- 20.
- 25.
- 30.

302772



-4-

- Los nuevos derivados antracénicos insaturados, obtenidos según el presente procedimiento, son compuestos básicos, a temperatura ambiente aceitosos o cristalinos, que con ácidos inorgánicos u
5. orgánicos forman sales estables cristalizadas a temperatura ambiente. Para la formación de la sal se pueden emplear entre otros los siguientes ácidos: ácido clorhídrico, ácido bromohidrogénico, ácido yodohidrogénico, ácido sulfúrico, ácido cítrico, ácido tártrico,
10. ácido succínico, ácido maleínico, ácido málico, ácido acético, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido gálico, ácido hexahidrobenczoico, ácido metanosulfónico y ácido fosfórico.

- Los nuevos compuestos poseen propiedades
15. farmacológicas extraordinariamente valiosas; así se caracterizan ante todo por propiedades que tienden hacia un efecto antipsicótico, psicorelajante y antidepresivo y, por lo tanto, se han de emplear para el tratamiento de estados de excitación, de tensión, miedo y depresión de distintos géneros. Una
20. ventaja especial de los compuestos según la presente invención consiste en que su efecto se concentra ante todo en el estado patológicamente variado y no se influyen las funciones psíquicas vitales.
- 25.

Los compuestos se pueden emplear como medicamentos sólo o en formas de medicamentos correspondientes para la aplicación enteral o parental.

- Para obtener formas de medicamentos adecuadas se mezclan éstos con materiales inorgánicos
- 30.

302772

302772  
-5-

- u orgánicos, farmacológicamente indiferentes. Como materiales auxiliares se emplean por ejemplo para tabletas y grageas: lactosa, fécula, talco, ácido estearínico, etc.; para preparados inyectables:
5. agua, alcoholes, glicerol, aceites vegetales y similares; para supositorios: aceites naturales o endurecidos y ceras y otros más.

- Además, los preparados pueden contener medios adecuados de conservación, estabilización, reticulación, facilitadores de la solución, edulcorantes y colorantes, aromatizantes, etc.
- 10.

- En los ejemplos siguientes, que explican la ejecución del procedimiento, pero que en forma alguna han de limitar el alcance de la invención, se indican todas las temperaturas en grados Celcio. Los puntos de fusión están sin corregir.
- 15.

EJEMPLO 1 - 9,10-dihidro-2-cloro-10,10-dimetilo-9-  
[1"-metilopiperidilo-(2")-etilideno-  
(2')]-antraceno.

20. a) 2-cloro-10,10-dimetilantrona-(9)

- 4,16 g de alambre de litio finamente cortado se vierten en atmósfera de nitrógeno, lentamente y agitando, en 150 ml de metanol abs., y a continuación se calienta aún a 50°C, hasta que todo el litio se haya reaccionado. A esta suspensión de litio-metilato se gotea entonces una solución de 64,0 g de 2-cloroantrona-(9) en 1000 ml de tolueno abs., la mezcla de reacción se hierve aún durante
- 25.

302772



-6-

- 15 minutos al reflujo y el disolvente se destila totalmente bajo nitrógeno. El residuo sólido se enfría a temperatura ambiente, cuidadosamente se introduce en un autoclave llenado con nitrógeno, se agregan aún 130 ml de yoduro metílico y 1,5 ml de butanol terc. y la mezcla de reacción se calienta durante 10 horas a 110°. El yoduro metílico en exceso se evapora y el residuo sólido se mezcla con 1100 ml de éter. La suspensión etérica se extrae una vez con 1000 ml, después cinco veces con 500 ml cada vez de álcali Claisen (1400 g de KOH disueltos en 1000 ml de agua y completado a 4000 ml con metanol), la solución etérica se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Después de evaporar el residuo obtenido se recristaliza varias veces de iso-propanol.
- P.F. de la 2-cloro-10,10-dimetilantrona-(9): 110,5-112,5°C.
- b) 9,10-dihidro-2-cloro-9-hidroxi-10,10-dimetilo-9-  
[1"-metilopiperidilo-(2")-etilo-(2')]7-antraceno
20. 3,3 g de virutas de magnesio activadas con yodo se cubren con tetrahidrofurano abs y se agregan algunas gotas de bromuro etilénico. A continuación se gotea, en atmósfera de nitrógeno, la solución de 22,05 g de cloruro 1'-metilopiperidilo-(2')-etilo-(2) en 20 ml de tetrahidrofurano, la mezcla de reacción se hierve aún durante una hora bajo reflujo, se gotea una solución de 17,7 g de 2-cloro-10,10-dimetilantrona-(9) en 50 ml de tetrahidrofurano, a
- 25.

302772



-7-

- continuación se calienta aún durante 1 hora hasta hervir y se enfría. Después de agregar 450 ml de solución de cloruro amónico acuoso al 20% se separa la fase orgánica y la solución acuosa se agita aún dos veces con éter. Los extractos reunidos orgánicos se extraen a su vez tres veces con ácido tártrico 2-n. El extracto ácido tártrico se pone alcalino bajo enfriamiento, se extrae dos veces con éter y el residuo que se obtiene después de lavar con agua, secar sobre carbonato potásico y evaporación se recristaliza de n-hexano. Por cristalización fraccionada se pueden obtener los dos diastereómeros puros del P.F. 147,5 - 148,5 y P.F. 118-121°.
5. c) 9,10-dihidro-2-cloro-10,10-dimetilo-9- $\sqrt{1}$ -metilopiperidilo-(2'')-etilideno-(2') $\sqrt{7}$ -antraceno.
10. La solución de 12,0 g de 9,10-dihidro-2-cloro-9-hidroxi-10,10-dimetilo-9- $\sqrt{1}$ -metilopiperidilo-(2'')-etilideno-(2') $\sqrt{7}$ -antraceno (mezcla de isómeros), 150 ml de ácido acético glacial y 30 ml de ácido clorhídrico conc. se hierve durante una hora al reflujo. Después se evapora en vacío y el residuo se disuelve en agua. La solución acuosa se pone alcalina con hidróxido potásico al 50%, la base aceitosa precipitada se recibe en éter y el residuo, que se obtiene después de secar sobre carbonato potásico y evaporación, se destila en el tubo esférico (180 - 195°/0,05 mm Hg). El destilado se disuelve en 15 ml de éter de petróleo. Al reposar en la nevera cristaliza una mezcla Cis-trans-isómera del
- 15.
- 20.
- 25.

302772



-8-

compuesto mencionado en el título. Se recristaliza de n-hexano y funde a 90,5 - 92,5°.

EJEMPLO 2 - 9,10-dihidro-10,10-dimetilo-9- $\lambda$ 1"-metilopiperidilo-(2")-etilideno-(2') $\lambda$ -antraceno.

5.

a) 9,10-dihidro-9-hidroxi-10,10-dimetilo-9- $\lambda$ 1"-metilopiperidilo-(2")-etilo-(2') $\lambda$ -antraceno.

10.

El compuesto mencionado en el título se obtiene de 8,0 g de 10,10-dimetilantrona-(9) y el reactor de Grignard de 1,75 g de magnesio y 11,6 g de cloruro 1'-metilopiperidilo-(2')-etilo-(2) análogo al ejemplo 1 b) agitándose aquí la mezcla de reacción reactor Grignard-cetona solo durante 2 horas a 20° y no hirviendo al reflujo. El 9,10-dihidro-9-hidroxi 10,10-dimetilo-9- $\lambda$ 1"-metilopiperidilo-(2")-etilo-(2') $\lambda$ -antraceno cristaliza de acetona con 1 mol de cristal de acetona; P.F. 80 - 85° (descomposición).

15.

b) 9,10-dihidro-10,10-dimetilo-9- $\lambda$ 1"-metilopiperidilo-(2")-etilideno-(2') $\lambda$ -antraceno.

20.

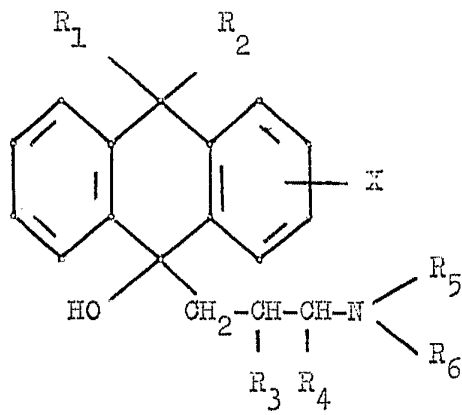
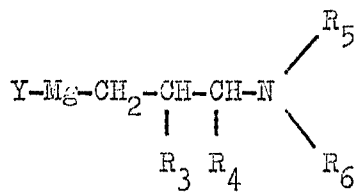
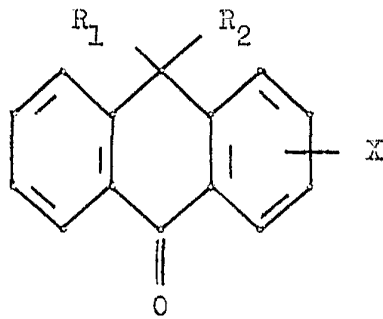
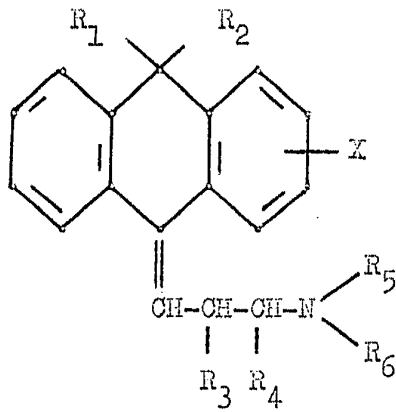
6 g de 9,10-dihidro-9-hidroxi-10,10-dimetilo-9- $\lambda$ 1"-metilopiperidilo-(2")-etilo-(2') $\lambda$ -antraceno se hierven al reflujo con 80 ml de ácido acético glacial y 20 ml de ácido clorhídrico concentrado durante una hora. Después se evapora en vacío y el hidroc

25.

cloruro se recristaliza de etanol o agua. P.F. del 9,10-dihidro-10,10-dimetilo-9- $\lambda$ 1"-metilopiperidilo-(2")-etilideno-(2') $\lambda$ -antraceno: 125 - 129°.

302772

-9-



302772 =



-10-

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Suiza nº 9651/63 de 5 de agosto de 1.963 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS COMPUESTOS CARBOCICLICOS"; caracterizándose por lo siguiente:
5. 1ª - Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos carbocíclicos, especialmente de nuevos derivados del 9,10-dihidro-antraceno básicamente sustituidos y de sus sales, caracterizado, porque los compuestos de la fórmula general I, donde  $R_1$  y  $R_2$ , cada uno significan un grupo de alquilo o de alquileno bajo,  $R_5$  un grupo de alquilo bajo y o bien  $R_3$  está por hidrógeno y  $R_6$  con  $R_4$  forman juntos un grupo de tri- ó tetrametileno o  $R_4$  está por hidrógeno y  $R_6$  con  $R_3$  forman juntos un grupo di- ó trimetilénico y X significa hidrógeno o cloro, se obtienen por reacción de los compuestos de la fórmula general II, donde  $R_1$ ,  $R_2$  y X tienen el significado de arriba con compuestos de la fórmula gene-
10. 20.
15. 25.
- 30.

302772



-11-

- ral III, donde  $R_3$  hasta  $R_6$  tienen el significado de arriba e Y está por un átomo de cloro, bromo o yodo, hidrólisis del producto de reacción y ulterior disociación de agua de los compuestos así obtenidos de la fórmula IV, donde  $R_1$  hasta  $R_6$  y X tienen el significado de arriba, y los compuestos así obtenidos de la fórmula general I, en caso dado, se transforma en forma en sí conocida en sus sales de adición de ácido.
- 5.
10. 2<sup>a</sup> - Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos carbocíclicos, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 3 AGO. 1934

S A N D O Z, A.G.,

J. GOMEZ ACEBO Y MODEJ  
S.R.