

304017



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

a favor de:

DR. KARL THOMAE G.m.b.H., de nacionalidad alemana, residente en Biberach an der Riss (República Federal Alemana), por:

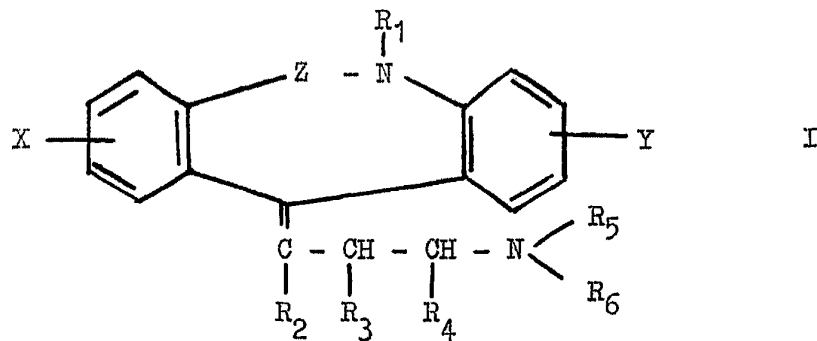
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA 5,6-DIHDROMORFANTRIDINA".

- - - - -

Memoria descriptiva

La presenta invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la 5,6-dihidromorfantridina de la fórmula

5





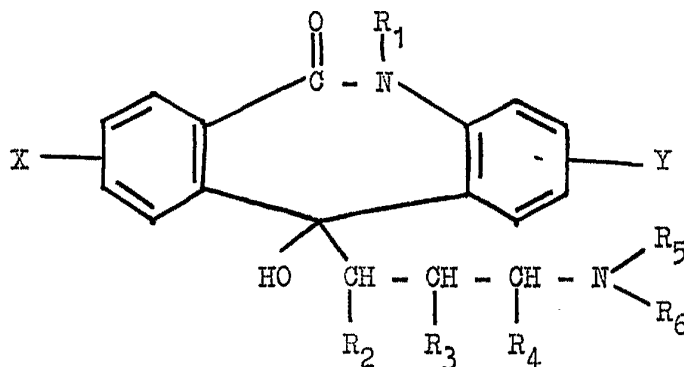
3040167

10 -donde R_1 a R_5 , que pueden ser iguales o distintos, representan átomos de hidrógeno o restos de alquilo inferiores, R_6 representa un resto de alquilo, pudiendo R_6 y R_5 , o respectivamente R_6 y R_2 , o respectivamente R_6 y R_3 , o respectivamente R_6 y R_4 ,
 15 juntamente con el átomo de nitrógeno y los átomos intermedios de carbono, formar un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros, que puede eventualmente estar interrumpido por otro heteroátomo y/o que puede tener como sustituyentes uno o varios restos inferiores de alquilo, representando X e Y, que pueden ser iguales o distintos, átomos de hidrógeno o de halógeno, o restos
 20 inferiores de alquilo o de alcoxi y Z representa los restos $-C-$ o $\begin{matrix} H & H \\ \diagdown & / \\ & C \end{matrix}$ - así como de sus sales ácidas de adición y sales amónicas cuaternarias.

Se obtienen estos compuestos

a) tratando un compuesto de la fórmula

25



II

30

- donde R_1 a R_6 , X e Y tienen los significados anteriormente indicados - con un medio deshidratante, preferiblemente con ácido polifosfórico a temperaturas entre 100 - 180° C., eventualmente en presencia de un disolvente de elevado punto de ebullición, o

35

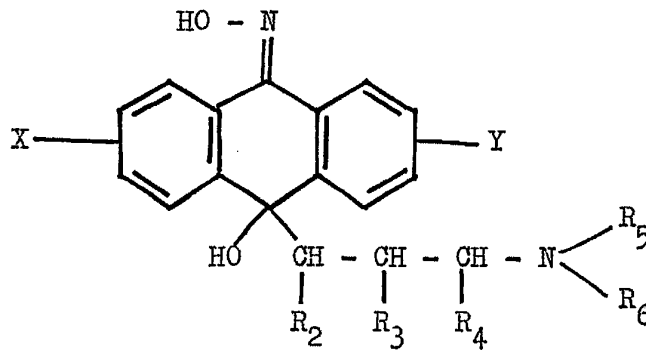
b) para la obtención de compuestos de la fórmula general anterior, donde R_1 representa un átomo de hidrógeno, transponiendo y deshi-



304017^{96 D}

tratando simultáneamente una oxima de la fórmula

40



III

45

- donde R_2 a R_6 , X e Y tienen el significado indicado - con ácido polifosfórico, un éster de ácido polifosfórico, cloruro de aluminio, ácido sulfúrico o un cloruro de ácido sulfónico aromático, a elevadas temperaturas y eventualmente en presencia de un disolvente de elevado punto de ebullición,

50

alquilarse eventualmente en el átomo de nitrógeno en posición 5 el compuesto obtenido según b) o el compuesto obtenido según a), donde R_1 representa hidrógeno,

y reducirse el compuesto obtenido según a) o b) de la fórmula I,

donde Z representa un grupo -C- por métodos corrientes con hidruros metálicos complejos, preferiblemente mediante hidruro de litio-aluminio, en un disolvente anhidro y a temperaturas moderadamente elevadas, y transformarse, eventualmente por métodos

55

corrientes, el compuesto obtenido, en una sal ácida de adición o en una sal amónica cuaternaria.

60

Como medios ulteriores para la deshidratación, partiendo de compuestos de la fórmula II, pueden emplearse, por ejemplo, ácido sulfúrico, cloruro de cinc, oxiclorigenato de fósforo o ácido clorhídrico alcohólico. Como disolvente de elevado punto de fusión, se emplea por ejemplo xileno en la deshidratación con ácido polifosfórico.



26

304017

65 La transposición de los compuestos de la fórmula III es
ejecutada preferiblemente a temperaturas comprendidas entre
120 y 180° C. Esta transposición con simultánea deshidratación
tiene que ser considerada como sorprendente.

70 La ulterior alquilación puede ejecutarse, por ejemplo, me-
diante halogenuros alquílicos en presencia de un agente de con-
densación alcalino, por ejemplo en presencia de una amida al-
calina o de un hidruro alcalino, o en presencia de alquilos de
litio.

75 La reducción con hidruros metálicos complejos se verifica
ventajosamente a la temperatura de ebullición del disolvente
empleado. Como disolvente anhidro pueden emplearse, por ejemplo,
éter, tetrahidrofurano o dioxano. Si el compuesto de la fórmula
I, donde Z representa un grupo $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ es difícilmente soluble en el
disolvente correspondiente, puede ser extraída mediante un apa-
rato corriente de extracción al reactor.

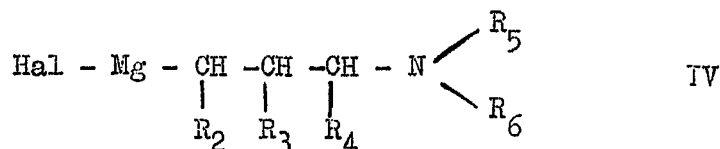
80 Para la transformación de los compuestos obtenidos en sus
sales ácidas de adición o sales de amonio cuaternario, deben
tenerse en cuenta ácidos inorgánicos u orgánicos fisiológicamen-
te tolerables, por ejemplo, el ácido clorhídrico, ácido sulfú-
rico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fu-
85 márico, ácido tartárico y similares, y como agente de cuaterni-
zación, por ejemplo, halogenuros alquílicos o aralquílicos,
o dimetilsulfato.

90 Los compuestos de la fórmula II empleados como materias
primas pueden ser obtenidos de las correspondientes 5,6-dihidro-
morfantridinas por reacción con halogenuros de aminoalquilmagne-
sio en un disolvente anhidro, por métodos corrientes (véase por
ejemplo J. Med.Pharm.Chem.5, 1199-1206 (1962)). Las oximas de
la fórmula III empleadas como materias primas pueden también



304017

95 obtenerse por métodos corrientes, partiendo de antraquinona,
por reacción con un compuesto amino alquil metálico de la
fórmula



100 - donde R₂ a R₆ tienen los significados indicados y Hal repre-
senta un átomo de halógeno - y sucesiva transformación con hi-
droxilamina.

105 Tanto los nuevos compuestos como sus sales poseen valio-
sas propiedades farmacológicas, y especialmente muestran un
efecto psicotrópico, histaminolítico, antiemético, potenciador
narcótico, adrenolítico, antipirético, hipotérmico, espasmolí-
tico, antitusivo, anticolinérgico y sedante, así como un efec-
to antisuerotónico. Más importante es, sin embargo, su efecto
antihistamínico.

110 Los ejemplos siguientes sirven para explicar más detalla-
damente la invención.

Ejemplo 1

115 a) Se calientan agitando, durante 1 hora, a 140-150° C., 40 g
de 11-hidroxi-11-(gama-dimetilaminopropil)-5,6-dihidromorfan
tridin-6-ona (p.f. = 188-89° C.) con 100 g de ácido fosfórico
(al 85%) y 500 g de ácido polifosfórico (835 ml de H₃PO₄
al 85% y 2,5 kg de P₂O₅). A continuación, se vierte sobre
hielo y se neutraliza con carbonato potásico, se disuelve
en acetato de etilo el producto de reacción precipitado, se
120 seca con sulfato sódico y se concentra a cerca de 100 ml. Por
adición de éter de petróleo, se precipita la 11-(gama-dimetila

304017²⁶



minopropiliden)-5,6-dihidromorfantridin-6-ona y se recristaliza en éster acético-éter de petróleo. El compuesto tiene el p.f. = 143-144° C. El rendimiento es de 29,1 g.

125 b) De la misma manera, se obtuvo partiendo de 11-hidroxi-11-(gama-pirrolidino-propil)-5,6-dihidro-morfantridin-6-ona (p.f. = 193° C), 11-(gama-pirrolidino-propiliden)-5,6-dihidro-morfantridin-6-ona (p.f. = 165° C.).

130 c) Asimismo, partiendo de 11-hidroxi-11- $\sqrt{3}$ -(4-metilpiperacino)-propil $\sqrt{7}$ -5,6-dihidro-6-morfantridona, de p.f. = 158° C., se obtuvo 11 $\sqrt{3}$ -(4-metilpiperacino)-propiliden $\sqrt{7}$ -5,6-dihidro-6-morfantridona, de p.f. = 149-151° C.

135 d) De la misma manera, partiendo de 3-cloro-11-hidroxi-11-(3-dimetilamino-propil)-5,6-dihidro-6-morfantridona, de p.f. = 206-209° C., se obtuvo 3-cloro-11-(3-dimetilamino-propiliden)-5,6-dihidro-6-morfantridona de p.f. = 161-164° C.

Ejemplo 2

140 a) Se añaden agitando a 90 ml de ácido sulfúrico concentrado 18 g de 11-hidroxi-11-(1-metil-4-piperidil)-5,6-dihidro-6-morfantridona (p.f. = 190 - 192°) y se calientan durante 1 hora a 100° C. A continuación se vierte sobre hielo y se elabora como en el Ejemplo 1. El rendimiento en 11-(1-metil-4-piperidiliden)-5,6-dihidro-6-morfantridina es de 10,6 g (62,4%), p.f. 203° (en acetato de etilo).

145 b) De la misma manera, partiendo de 3-cloro-11-hidroxi-11-(1-metil-4-piperidil)-5,6-dihidro-6-morfantridona, de p.f. = 173° C., se obtuvo 3-cloro-11-(1-metil-4-piperidiliden)-5,6-dihidro-morfantridona, de p.f. = 183-186° C.

Ejemplo 3

150 a) A una suspensión de 208 g de antraquinona en 1 litro de tetrahidrofurano absoluto, se añade gota a gota con agitación y enfria-



26

394017

miento con hielo un reactivo de Grignard obtenido partiendo de 134 g de N-metil-4-cloropiperidina y 24 g de virutas de magnesio, a continuación se deja subir la temperatura a temperatura ambiente y se calienta 6 horas a reflujo. El residuo resultante de la concentración es extraído con ácido clorhídrico diluido frío y el producto que se ha separado del filtrado por precipitación, previa neutralización con amoníaco, es recristalizado en alcohol. Se obtienen 74 g de 10-hidroxi-10-(N-metil-4-piperidil)-antrona, de p.f. = 250° C. (descomposición).

Se mezclan 30,7 g de este compuesto en 200 ml de piridina con 13,8 g de clorhidrato de hidroxilamina durante 4 horas a reflujo, concentrándose a continuación y disolviéndose en caliente el residuo que queda en aproximadamente 1,4 litros de agua con adición de 10 ml de ácido clorhídrico 2n. Previa filtración sobre carbón, se alcaliniza con amoníaco acuoso concentrado, se filtra el precipitado, se lava con aproximadamente 2 litros de agua caliente y se seca a 100 - 120° C. El rendimiento bruto es de 30,2 g y la 10-hidroxi-10-(N-metil-4-piperidil)-antronoxima obtenida es suficientemente pura para la ulterior reacción. P.f. = 145-165° C. Puede ser transformada con ácido clorhídrico etéreo en su clorhidrato, p.f. = 235-240° C. (en etanol/éter).

Se mezclan agitando, durante 30 minutos, a 140-160° C., 10 g del compuesto así obtenido con 130 g de ácido polifosfórico; a continuación, se vierte la mezcla de reacción sobre hielo y se neutraliza con carbonato potásico. El producto filtrado y lavado con agua es recristalizado en acetato de etilo. Se obtienen 6 g de 11-(N-metil-4-piperidiliden)-5,6-dihidro-morfantridin-6-ona, de p.f. = 203° C. Por tratamiento



1017

de una solución de este compuesto en acetona con ácido maleico disuelto en éter y sucesiva recristalización en acetona, se obtiene el maleinato ácido de p.f. = 215° C.

185 Por el procedimiento de este Ejemplo, se obtuvieron también los compuestos siguientes:

- b) 11-(gama-dimetilaminopropiliden)-5,6-dihidro-morfantridin-6-ona, de p.f. = 144° C. (partiendo de 10-hidroxi-10-(gama-dimetilaminopropil)-antronoxima).
- c) 11-(N-metil-3-pirrolidilmetiliden)-5,6-dihidro-morfantridin-6-ona, de p.f. = 200° C. (partiendo de 10-hidroxi-10-(N-metil-3-pirrolidilmetil)-antron-oxima, de p.f. = 162° C.).

Ejemplo 4

Se disuelven 3 g de la 11-(N-metil-4-piperidiliden)-5,6-dihidro morfantridin-6-ona, obtenidos según el Ejemplo 3 a) en aproximada-
195 mente 100 ml de acetato de etilo y se añaden 1,5 g de ioduro metílico.

A las 3 horas se filtra el producto cristalizado y se recristaliza en metanol. El metoioduro de la 11-(N-metil-4-piperidiliden)-5,6-dihidro-morfantridin-6-ona funde a 324-326° C. El rendimien-
200 to es de 3,1 g.

Ejemplo 5

a) Se añaden gota a gota, en un plazo de 30 minutos, a una suspensión de 5,7 g de hidruro de litio-aluminio en 200 ml de tetrahi-
205 drofurano absoluto, 14,6 g de 11-(gama-dimetilaminopropiliden)-5,6-dihidro-morfantridin-6-ona en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto y a continuación se hace hervir a reflujo agitando, durante 4 horas, A continuación, enfriando bien, se descompone con 25 ml de agua por adición gota a gota. Se filtran los hidróxidos metálicos precipitados, se extrae 2 veces cada vez con 100
210 X ml de tetrahidrofurano la torta de filtración y se concentran las



304017

soluciones orgánicas reunidas. Se purifica por destilación el producto de la reacción. Se obtiene la 11-(gama-dimetilaminopropiliden)-5,6-dihidro-morfantridina, de p.e. $0,05 \text{ mm} = 176-178^\circ \text{ C}$. El rendimiento es de 11,7 g.

215 Se obtiene el monomaleinato por precipitación en solución etérea con ácido maleico disuelto en éter y sucesiva recristalización en acetona. Este compuesto tiene el p.f. = $168-169^\circ \text{ C}$.

Análisis : N calculado 7,09%
 hallado 7,17%

220 De la misma manera,

b) partiendo de 11- \sphericalangle (1-metil-3-pirrolidil)-metiliden \sphericalangle -5,6-dihidro-6-morfantridona, de p.f. = 200° C ., se obtuvo la 11- \sphericalangle (1-metil-3-pirrolidil)-metiliden \sphericalangle -5,6-dihidro-morfantridina, de p.e. $0,1 = 193-195^\circ \text{ C}$. (maleinato p.f. = 170° C .).

225 c) Asimismo, partiendo de 11- \sphericalangle 3-(4-metilpiperacino)-propiliden \sphericalangle -5,6-dihidro-6-morfantridona, de p.f. = $149-151^\circ \text{ C}$., se obtuvo la 11- \sphericalangle 3-(4-metil-piperacino)-propiliden \sphericalangle -5,6-dihidro-morfantridina, de p.f. = $111-113^\circ \text{ C}$. (maleinato p.f. = $189-92^\circ \text{ C}$. con descomposición).

230 d) De la misma manera, partiendo de 3-cloro-11-(3-dimetilamino-propiliden)-5,6-dihidro-6-morfantridona, de p.f. = $161-164^\circ \text{ C}$., se obtuvo la 3-cloro-11-(3-dimetilamino-propiliden)-5,6-dihidro-morfantridina, de p.e. $0,2 = 192-195^\circ \text{ C}$. (maleinato p.f. = $177-180^\circ \text{ C}$.).

235 e) Asimismo, partiendo de 3-cloro-11-(1-metil-4-piperidiliden)-5,6-dihidro-6-morfantridona, de p.f. = $183-186^\circ \text{ C}$., se obtuvo la 3-cloro-11-(1-metil-4-piperidiliden)-5,6-dihidro-morfantridina, de p.f. = $184-185^\circ \text{ C}$. (maleinato p.f. = $186-189^\circ \text{ C}$. (descomposición)).

240 f) Asimismo, se redujeron 5 g de 11-(N-metil-4-piperidiliden)-5,6-dihidromorfantridin-6-ona con 3 g de hidruro de litio-alumi



1017 26 D

245 nio en tetrahidrofurano y, previo aislamiento de la base (p.f. = 190° C.) se transformó en el maleinato de la 11-(N-metil-4-piperidiliden)-5,6-dihidromorfantridina. Este compuesto tiene el p.f. = 185° C.

Análisis : N calculado 6,88%
hallado 6,81%

250 g) De la misma manera, partiendo de 11-(gama-pirrolidinopropiliden)-5,6-dihidro-morfantridin-6-ona, de p.f. = 165° C., se obtuvo la 11-(gama-pirrolidinopropiliden)-5,6-dihidro-morfantridina, de p.f. = 132-133° C.; su maleinato ácido funde a 190-191° C.

Ejemplo 6

255 Se disuelven en 100 ml de acetato de etilo 5,8 g de 11-(1-metil-4-piperidiliden)-5,6-dihidro-morfantridina y se añaden 2,8 g de yoduro metílico en 20 ml de acetato de etilo. Previo un corto calentamiento y conservación a temperatura ambiente durante 12 horas, se filtra y se lava con éter.

Rendimiento en metoyoduro 8,2 g = 95%. P.f. = 270-272° C.

260 Análisis: N calculado 6,5%
hallado 6,7%.

265 Acerca del efecto de los compuestos, hay que decir que tanto los compuestos de la fórmula I, donde Z es un grupo -C- como también aquéllos donde Z representa un grupo CH_2 tienen los efectos indicados. Sin embargo, la toxicidad, y por tanto también el índice terapéutico, son considerablemente mucho más favorables en los compuestos con $\text{Z} = \text{CH}_2$.

270 Esta solicitud corresponde a las presentadas en Alemania el 13 de Septiembre de 1.963 bajo los números T 24 706 IVd/39c y T 24 707 IVd/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del

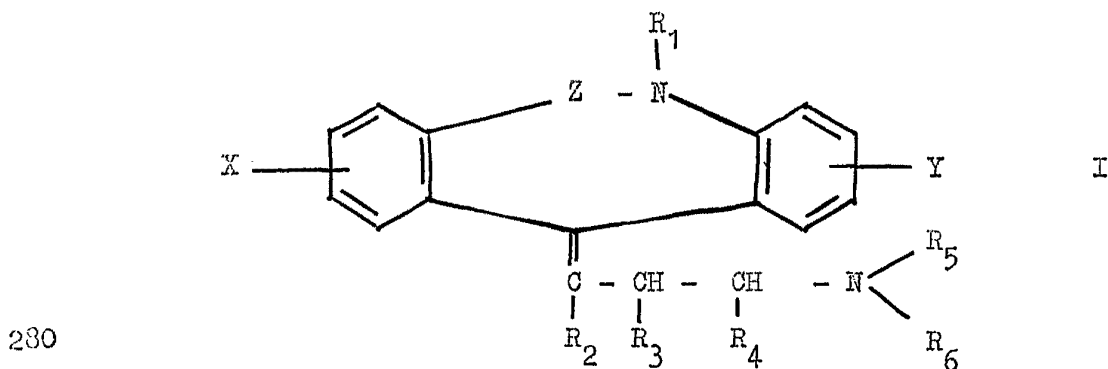


304017 26 D

vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

275 1). Procedimiento para la obtencion de nuevos derivados de la 5,6-dihidromorfantridina de la fórmula



285 -donde R₁ a R₅, que pueden ser iguales o distintos, representan átomos de hidrógeno o restos de alquilo inferiores, R₆ representa un resto inferior de alquilo, pudiendo R₆ y R₅, o respectivamente R₆ y R₂ o respectivamente R₆ y R₃ o respectivamente R₆ y R₄, juntamente con el átomo de nitrógeno y los átomos intermedios de carbono formar un anillo heterocíclico saturado con 5 a 7 miembros, que eventualmente puede estar interrumpido por otro heteroátomo y/o puede tener como sustituyentes uno o varios restos inferiores de alquilo, representando X e Y, que pueden ser iguales o distintos, átomos de hidrógeno o de haló-

290

geno o grupos inferiores alquílicos o alcoxílicos, y Z representa los restos $\begin{matrix} O \\ || \\ -C- \end{matrix}$ o $\begin{matrix} H & H \\ \diagdown & / \\ -C- \end{matrix}$ así como de sus sales ácidas de adición y sales amónicas cuaternarias, caracterizado por:

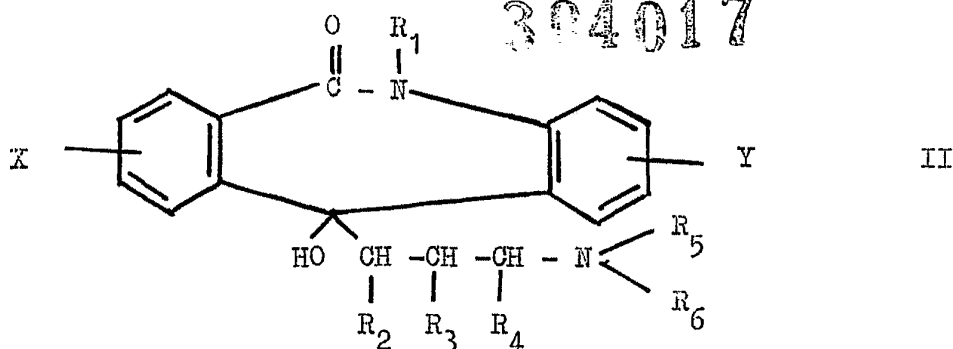
a) tratarse un compuesto de la fórmula



26 Jul.

394017

295



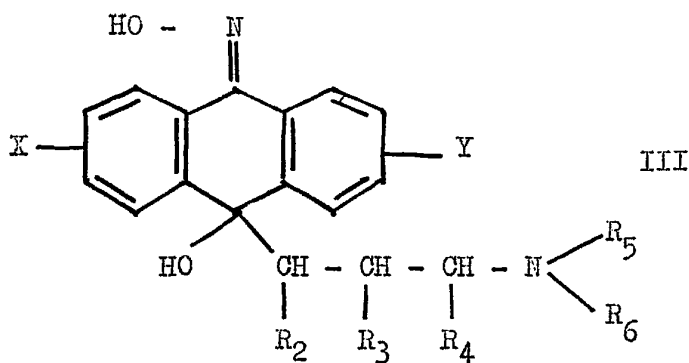
300

donde R_1 a R_6 , X e Y tienen los significados anteriormente indicados, con un agente deshidratante, preferiblemente con ácido polifosfórico, a temperaturas comprendidas entre 100 y 180° C., eventualmente en presencia de un disolvente de elevado punto de ebullición, o

305

b) para la obtención de compuestos de la fórmula general anterior, donde R_1 representa un átomo de hidrógeno, transponerse simultáneamente y deshidratarse una oxima de la fórmula

310



315

donde R_2 a R_6 , X e Y tienen el significado indicado, con ácido polifosfórico, un éster de ácido polifosfórico, cloruro de aluminio, ácido sulfúrico o un cloruro aromático de ácido sulfónico, a temperaturas elevadas y eventualmente en presencia de un disolvente de elevado punto de ebullición,

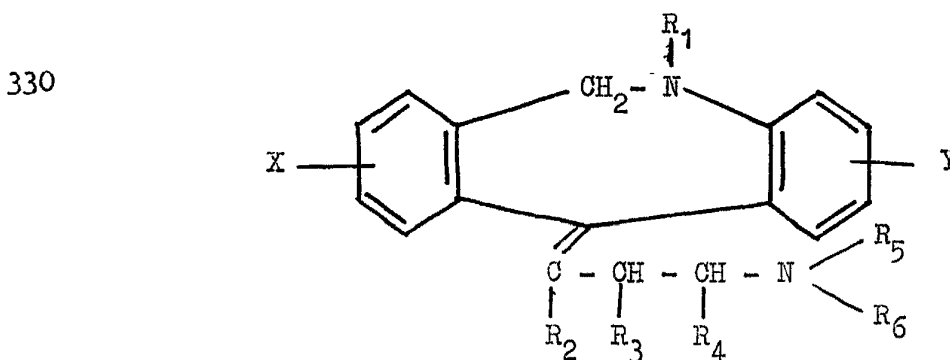
320

alquilarse eventualmente en el átomo de nitrógeno en posición 5 el compuesto obtenido según b) o el compuesto obtenido según a), donde R_1 representa hidrógeno,

304017



y reducirse el compuesto de la fórmula I, obtenido según a)
o b), donde Z representa un grupo $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$, por métodos corrientes,
con hidruros metálicos complejos, preferiblemente mediante
hidruro de litio-aluminio, en un disolvente anhidro y a tem-
325 peraturas moderadamente elevadas, y transformarse eventual-
mente el compuesto obtenido, por métodos corrientes, en una
sal ácida de adición o en una sal de amonio cuaternario.
2). Procedimiento para la obtención de nuevas 5,6-dihidro-morfan-
tridinas de la fórmula



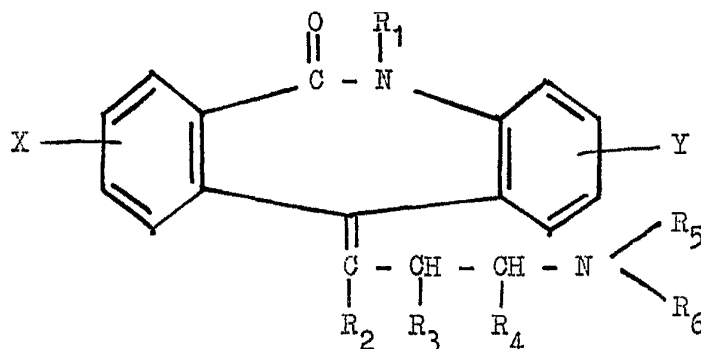
335 -donde R_1 a R_5 , que pueden ser iguales o distintos, representan
átomos de hidrógeno o restos inferiores de alquilo, R_6 repre-
senta un resto inferior de alquilo, pudiendo formar R_6 y R_5 o
respectivamente R_6 y R_2 o respectivamente R_6 y R_3 o respectiva-
mente R_6 y R_4 , juntamente con el átomo de nitrógeno y los áto-
340 mos intermedios de carbono, un anillo heterocíclico saturado
con 5 a 7 miembros, que puede eventualmente estar interrumpido
por otro heteroátomo y/o que puede tener como sustituyentes
uno o varios restos inferiores de alquilo, representando X e Y,
que pueden ser iguales o distintos, átomos de hidrógeno o de
345 halógeno o grupos inferiores alquílicos o alcoxicos- así co-
mo de sus sales ácidas de adición y sales amónicas cuaternarias,
caracterizado por reducirse por métodos corrientes, con hidruros



304017

metálicos complejos, 5,6-dihidro-morfantridin-6-onas de la fórmula

350



355

donde $R_1 - R_6$, X e Y tienen los significados indicados, y preferiblemente mediante hidruro de litio-aluminio, en un disolvente anhidro, a temperaturas moderadamente elevadas, y transformarse eventualmente los compuestos obtenidos, por métodos corrientes, en sus sales ácidas de adición o en sus sales de amonio cuaternario.

360

3). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA 5,6-DIHIDROMORFANTRIDINA.

Esta Memoria consta de catorce hojas foliadas y mecanografiadas por un sólo lado de sus caras.

365

Madrid, 12 de Septiembre de 1964