

321631 1:00



Exp. 22.131.

321631

memoria descriptiva

CLASE DE REGISTRO

una PATENTE DE INVENCION por veinte años en España.

NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE

Dr. A. WANDER A.G.
(sociedad suiza)

RESIDENCIA Y DOMICILIO

3001 Bern (Suiza), Monbijoustrasse 115

OBJETO

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

INVENTORES:

Don Jean Schmutz y Don Franz Martin Künzle
(ambos de nacionalidad suiza)

PRIORIDAD:

Patente suiza Nº 327/65 del 11 de Enero de 1965.

.....

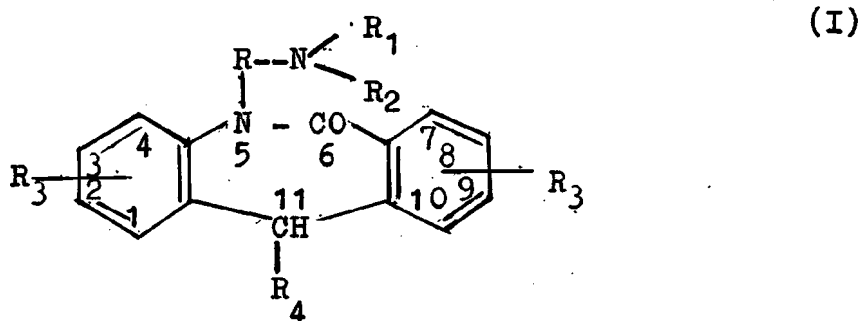
321631

11



- 1.-

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



así como de sales de adición de ácido de las mismas. En la fórmula I, R significa un grupo de alquileo recto o ramificado con 2 a 4 átomos de C; R_1 y R_2 son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alquilo bajo; uno de los dos R_3 es hidrógeno, el otro, halógeno o alquilo bajo; y R_4 es un resto de alquilo bajo. Por alquilo "bajo" se entiende uno con un máximo de 3 átomos de C.

Se obtienen los mencionados compuestos (I) si se hace reaccionar aminas de la fórmula X-H, eventualmente con acción precedente o simultánea de un medio de condensación, con ésteres reaccionables de alcoholes de la fórmula Y-R-OH. En estas fórmulas son intercambiables entre sí X e Y. X tiene el significado de un resto de 11- R_4 -5,6-dihidro-6-oxo-5-morfantridinilo halogenado o alquilizado inferiormente en uno de ambos núcleos de benzol, e Y tiene el significado del grupo básico $-N \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$. R, R_1 , R_2 y R_4 tienen el significado antes mencionado.

321631



- 2.-

1

5

10

15

20

25

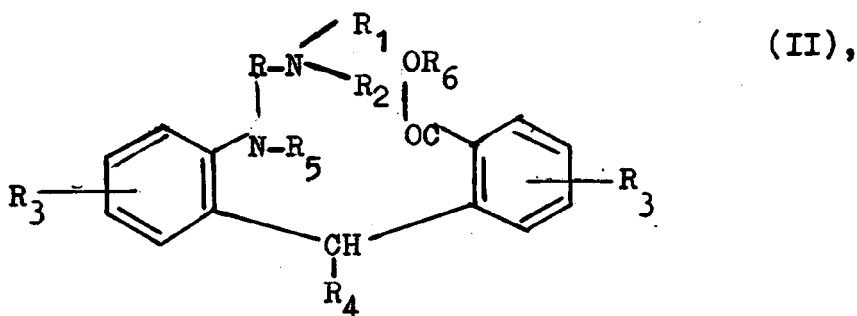
Como ésteres reaccionables de alcoholes de la fórmula Y-R-OH son especialmente adecuados los del ácido carbónico, de hidrácidos de halógeno o de ácidos sulfónicos, como ácido p-toluolsulfónico. Es indicado trabajar con un medio de condensación cuando se hace reaccionar el lactano 5-insustituido con un éster de hidrácido de halógeno o de ácido sulfónico. Son adecuados como medios de condensación los metales de álcali, sus hidruros y amidas u otros compuestos de metal de álcali, por ejemplo, amida sódica, hidruro sódico, etilato sódico, fenilpotasio, fenillitio, butilato-tert. de potasio y semejantes. Para la obtención de compuestos (I), en los que significa R₁ y/o R₂ hidrógeno, para evitar reacciones secundarias indeseadas, puede ser conveniente, antes de la ejecución de la mencionada reacción de condensación, sustituir este hidrógeno por adecuados grupos protectores como bencilo o alilo, que se eliminan de nuevo posteriormente, de manera conocida, por ejemplo, hidrogenolíticamente.

Las 11-alquil-5,6-dihidro-6-oxomorfantridinas halogenadas o inferiormente alquilizadas en uno de ambos núcleos de benzol, utilizables en el mencionado procedimiento, son accesibles en excelente rendimiento por cierre de anillo de o-iso-cianato-1,1-difenil-alcanos correspondientemente sustituidos, por ejemplo, con ayuda de cloruro de aluminio, que por su parte se obtienen a partir de o-amino-1,1-difenilalcanos correspondientemente sustituidos.

Los deseados compuestos (I) se obtienen además,



si se ciclizan con desprendimiento de agua, respectivamente de un alcohol, de un ácido o de un éster, o-amino-o'-carboxi (respectivamente carbalcoxi)-1,1-difenilalcanos N-aminoalquilizados de la fórmula:



en que R, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado arriba indicado, R₅ representa hidrógeno o un grupo de acilo, especialmente un grupo de benzoilo o acetilo, y R₆ significa hidrógeno o un grupo bajo de alquilo. El cierre de anillo se efectúa, según la clase de los sustituyentes R₅ y R₆, por calentamiento medurado hasta fuerte del compuesto de partida, en ausencia o en presencia de un disolvente adecuado, como xilol o dioxano.

En el procedimiento mencionado, el compuesto de partida no tiene que introducirse en forma aislada. Por el contrario, el procedimiento también puede ejecutarse conjuntamente con la introducción, que normalmente forma el grado previo, del grupo básico $-R-N \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$ en un único paso de procedimiento, sin que se aisle el compuesto II. En esto se calienta hasta producirse el cierre de anillo, en caso necesario después de precedente o simultánea acción de un medio

210

1.



321631

- 4.-

1

de condensación, un o-acilamino-o'-carboxi (respectivamente carbalcoxi)-1,1-difenilalcano, correspondientemente halogenizado o bajamente alquilizado en uno de ambos restos de fenilo, en presencia de un éster reaccionable de un alcohol básico de la fórmula $HO-R-N \begin{matrix} \diagup R \\ \diagdown R_2 \end{matrix} \begin{matrix} 1 \\ 2 \end{matrix}$ en que R, R₁ y R₂ poseen el significado mencionado, por ejemplo, de un éster de un hidrácido de halógeno, de ácido sulfónico o de ácido carbónico. Como medios de condensación resultan especialmente adecuados los metales de álcali, sus hidruros, amidas y otros compuestos de metal de álcali, por ejemplo, amida sódica, hidruro sódico, fenil-sodio o butil-potasio terciario. En esto se obtiene como producto de reacción enseguida las deseadas 5,6-dihidro-6-oxomorfantridinas 5-básicamente sustituidas según la fórmula (I).

5

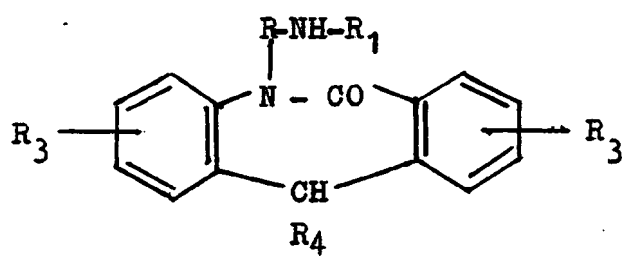
10

15

Los compuestos según la fórmula (I), en que significan R₁ y/o R₂ alquilo bajo, finalmente pueden prepararse también por alquilización de correspondientes aminas primarias, respectivamente secundarias de la fórmula:

20

(III)



25

en que R, R₁, R₃ y R₄ tienen el significado arriba indicado. La alquilización se efectúa de manera conocida en sí, por ejemplo, por reacción de la amina con un éster, especial

321631

11 EN



- 5.-

1 mente con un éster de hidrácido de halógeno, de un alcanol
bajo, o por reacción de la amina con un aldehído bajo bien
sea utilizando hidrógeno en presencia de un catalizador o
5 empleando un medio de reducción como ácido fórmico (alqui-
lización reductiva).

Los materiales de partida de la fórmula III se ob-
tienen por su parte, por ejemplo, según uno de los procedi-
mientos arriba indicados o por reducción de correspondien-
tes nitrilos.

10 Los compuestos (I) obtenidos según uno de estos
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,
15 ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido oxáli-
co, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido
maleínico, ácido tártrico o ácido toluolsulfónico.

Los compuestos según la fórmula I y sus sales de
adición de ácido encuentran utilización como materias acti-
vas en productos medicinales o como productos intermedios
20 para la fabricación de aquellos. Ante todo son de interés
como psicofármacos, especialmente antidepresivos, así como
antihistamínicos. Por ejemplo, el hidrocioruro de 2-cloro-
5-(β -dimetilaminoetil)-11-metil-5,6-dihidro-6-oxomorfantri-
25 dina, obtenible según el ejemplo 1, presenta los efectos far-
macológicos característicos para los antidepresivos y simul-
táneamente los de los antihistamínicos y, respecto al coe-
ficiente de efecto de toxicidad se iguala o sobrepasa ade-

Seich

321631 1.1



1

más a los típicos antidepresivos, por una parte, y a los típicos antihistamínicos por otra parte.

5

La tabla siguiente muestra una correspondiente comparación de efectos, utilizándose imipramina y dibencepina-hidrocloruro como sustancias de comparación con típico efecto antidepresivo, y mepiraminmaleato como sustancia de comparación con efecto predominantemente antihistamínico.

10

Como medida para el efecto antidepresivo se indica la cantidad de materia activa (en mg/kg i.p.) que en la rata reduce a menos de 30 segundos (ED 50) en el 50% de los animales de ensayo la catalepsia producida por tetrabenzanina (10 mg/kg i.p.) administrada 60 minutos más tarde. El antagonismo de histamina se expresa, por una parte, por la concentración de materia activa (EC 100) en $\mu\text{g/ml}$ que disuelve espasmos al 100% en el fleo de cobaya aislado, por otra parte, por la cantidad de materia activa, que después de administración oral puede proteger a la cobaya en 50% ante espasmos de asfixia producidos por aerosol de histamina (dosis protectora al 50%, PD 50).

20

25

25 20 15 10 5 1

T a b l a

Materia activa	Toxicidad (ratón) DL 50 (mg/kg p.o.)	Efecto antitetra-bencínico (rata) ED 50 (mg/kg i.p.)	Antagonismo a la histamina	
			Concentración antiespasmódica (fleo de cobaya EC 100 (ug/ml)	Protección ante espasmos de asfixia (cobayas) PD 50 (mg/kg p.o.)
Hidrocloruro de 2-cloro-5-(β -dimetil amino-etil-11-metil-5,6-dihidro-6-oxo-morfantridina	420	22	0,04	2,5
Imipramina	385	12,5	1,0	11,5
Hidrocloruro de dibencepina	225	25	1,0	3,5
Maleato de mepiremina	338	aprox. 50	0,01	2,0

321631

1. E



321631 11



- 8.-

1 Ejemplo 1

6,44 g de 2-cloro-11-metil-5,6-dihidro-6-oxomorfantridina se calientan a reflujo durante una hora en 50 ml de dioxano absoluto con 1,07 g de amida sódica. Seguidamente se agrega a la mezcla de reacción una solución de 2,6 g de β -dimetilaminoetilcloruro en 10 ml de dioxano absoluto y se calienta otras 4 horas a reflujo. Después se elimina el disolvente al vacío y se distribuye el residuo entre agua y éter. Las partes básicas se extraen de la fase etérica con ácido sulfúrico acuoso diluido. Los extractos ácidos se hacen alcalinos con lejía sódica diluida. La base separada en ello se recibe con éter. Por evaporación de la solución etérica al vacío se obtiene 8,1 g de 2-cloro-5-(β -dimetil-aminoetil)-11-metil-5,6-dihidro-6-oxomorfantridina en forma de un aceite con el punto de ebullición de 175-178°C/0,05 Torr. El hidrocioruro, preparado con solución alcohólica de ácido clorhídrico, de 2-cloro-5-(β -dimetil-aminoetil)-11-metil-5,6-dihidro-6-oxomorfantridina cristalizó desde metanol/éter en forma de cristales incoloros con el punto de fusión de 246-252°C.

20 Ejemplo 2

25 6,5 g de 2-cloro-11-metil-5,6-dihidro-6-oxomorfantridina en 60 ml de dioxano absoluto se cuece a reflujo durante una hora con amida de sodio pulverizada (7% de exceso sobre la teoría, calculado a metalización). Para la expulsión lo más completa posible del amoniaco desarrollado se destila separando aproximadamente 10 ml de dioxano y se lava

321631 11



- 9.-

1 la mezcla de reacción todavía caliente con algo de dioxano en un pequeño autoclave sacudidor. Después de enfriar se agrega 1,5 moles relativos de óxido de etileno y se sacude el autoclave durante 5 horas a 80° C.

5 Después de enfriar se extrae por lavado el metanol y al vacío se condensa hasta la sequedad. El residuo de evaporación se cuece a reflujo durante 15 horas con 35 ml de cloroformo y 20 ml de cloruro de tionilo. Después de condensación a sequedad al vacío se agrega al residuo agua de hielo y extrae la resina precipitada con cloroformo. 10 Los extractos de cloroformo lavados dos veces con agua, se secan con sulfato sódico, se reúnen y se evaporan hasta sequedad.

15 El residuo resinoso, compuesto de 2-cloro-5-(β -cloretil)-11-metil-5,6-dihidro-6-oxomorfantridina, se lava con poco dioxano en un tubo de inclusión y con 16 g de dimetilamina (como solución alcohólica al 33%) se calienta durante 4 horas a 80° C. El material de reacción se lleva a la sequedad al vacío. El residuo se disuelve con ligero calentamiento en su mayor parte en ácido acético diluido. 20 De la solución filtrada y clarificada con carbón se precipita la base con amoníaco y se extrae con éter. Los extractos de éter se lavan tres veces con agua, se secan con sulfato sódico y después de condensación parcial se filtra por poco óxido de aluminio y se evaporan a sequedad. El residuo 25 se disuelve en una mezcla de éster acético y etanol. La solución se acidula débilmente con ácido clorhídrico etanóli-

321631



- 10.-

1

5

co y después se condensa. A la adición de éter se obtiene, en un rendimiento de 63% de la teoría, hidrocioruro de 2-cloro-5-(β -dimetil-aminoetil)-11-metil-5,6-dihidro-6-oxomorfantridina que, recristalizado desde metanol/éter, presenta el punto de fusión de 246-252° C. El producto es idéntico al compuesto según el ejemplo 1.

Ejemplo 3

10

9,96 g de 2-acetilamino-5-cloro-2'-metoxicarbonil-1,1-difeniletano (0,03 mol) se cuecen a reflujo durante una hora en 50 ml de dioxano absoluto con 1,29 g de amida sódica pulverizada (0,033 mol). Después de adición de 3,88 g de β -dimetilaminoetilcloruro (0,036 mol) se calienta durante otras 16 horas hasta ebullición.

15

20

Después de evaporación al vacío se distribuye el residuo entre éter y agua. Las partes fuertemente básicas se aíslan de manera usual por extracción con ácido acético diluido. Por destilación y cristalización desde acetona/éter de petróleo se obtiene 6,67 g de 2-cloro-5-(β -dimetilaminoetil)-11-metil-5,6-dihidro-6-oxomorfantridina correspondiendo a un rendimiento de 67,7% de la teoría. El hidrocioruro preparado de la manera usual, tiene el punto de fusión de 246-252°C. (desde metanol/éter) y es idéntico al producto obtenido según el ejemplo 1.

Ejemplo 4

25

6,7 g de 2-cloro-5-(β -aminoetil)-11-metil-5,6-dihidro-6-oxomorfantridina se cuecen a ligero reflujo durante 15 horas con ácido fórmico al 90% en una cantidad de 10 ml y con 8 ml de aldehído fórmico al 38%. La mezcla de reacción, después

321631



- 11.-

1

de adición de 15 ml de ácido clorhídrico 2-n, se condensa a
 sequedad al vacío. Por recristalización del residuo desde
 metanol/éter empleando carbón activo, se obtiene 6,4 g de
 hidrocioruro de 2-cloro-5-(β-dimetilaminoetil)-11-metil-
 5,6-dihidro-6-oxomorfantridina (87,5% de la teoría) con el
 punto de fusión de 246-252°C. El producto es idéntico al com-
 puesto obtenido según el ejemplo 1.

5

10

15

Con igual procedimiento que en los ejemplos antes men-
 cionados, se obtiene de los correspondientes materiales de
 partida, además hidrocioruro de 2-cloro-5-(γ-dimetilaminopro-
 pil)11-metil-5,6-dihidro-6-oxomorfantridina con el punto de
 fusión de 206-209°C. (desde metanol/éter),
 3-cloro-5-(β-dimetilaminoetil)-11-metil-5,6-dihidro-6-oxo-
 morfantridina con el punto de fusión de 75-79°C (desde petro-
 léter) y el hidrocioruro de 3-cloro-5-(β-dimetilaminoetil)-
 11-metil-5,6-dihidro-6-oxomorfantridina con el punto de fu-
 sión de 260-264°C (desde metanol/éter).

.....

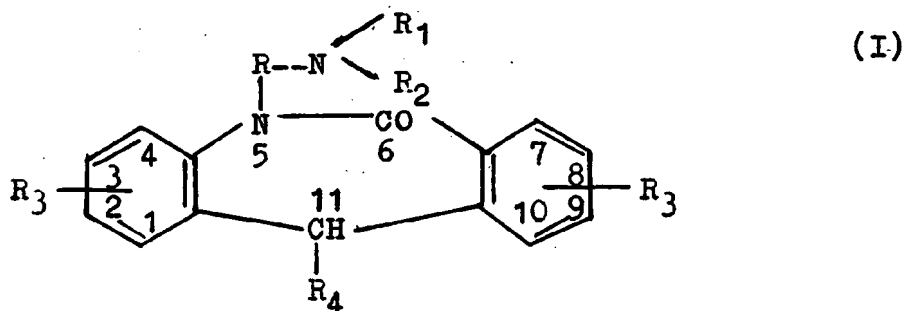
N O T A . -
 = = = = = = = = = = = = = = =

20

La presente patente de invención comprende las si-
 guientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para la preparación de 5,6-dihidro-
 6-oxomorfantridinas 5-básicamente sustituidas de la fórmula:

25

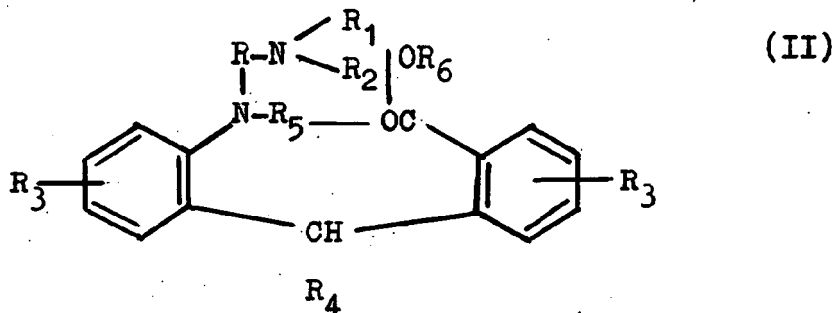




1 en que R significa un grupo de alquileo recto o ramificado
 con 2 a 4 átomos de C; R_1 y R_2 son iguales o diferentes y
 significan hidrógeno o alquilo inferior, siendo uno de ambos
 5 R_3 hidrógeno, y el otro halógeno o alquilo inferior, y R_4
 representa un resto de alquilo inferior, así como de sales
 de adición de ácido de las mismas,
caracterizado porque o bien:

a) Se hace reaccionar aminas de la fórmula X-H, eventualmen
 te después de precedente o simultánea acción de un medio de
 10 condensación, con ésteres reaccionables de alcoholes de la
 fórmula Y-R-OH, siendo intercambiables entre sí X e Y, y,
 por una parte, representan un resto de 11- R_4 -5,6-dihidro-6-
 oxo-5-morfantridinilo, halogenado en uno de ambos núcleos
 de benzol o alquilizado inferiormente, por otra parte, el
 15 resto básico $-N \begin{matrix} / R_1 \\ \backslash R_2 \end{matrix}$, mientras que R, R_1 , R_2 y R_4 tienen
 el significado antes citado, o porque

b) Se ciclizan, con desprendimiento de agua, respectivamente
 de un alcohol, de un ácido o de un éster, o-amino-o'-carboxi
 (respectivamente, carbalcoxi)-1,1-difenilalcanos n-aminoal-
 20 quilizados de la fórmula:



25 en que R, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado antes indica

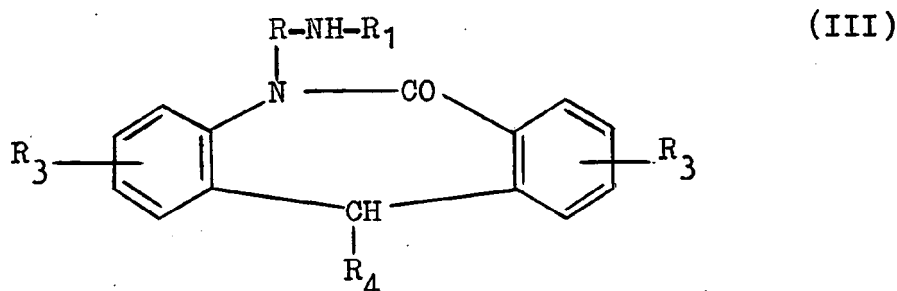
321631

11



- 13.-

1 do, significando R_5 hidrógeno o un grupo de acilo, y R_6 hidrógeno o un grupo de alquilo inferior, o porque
c) Para la preparación de compuestos según la fórmula I, en que R_1 y/o R_2 significan alquilo inferior, se alquilizan inferiormente aminas primarias, respectivamente secundarias
5 de la fórmula



en que R , R_1 , R_3 y R_4 tienen el significado arriba indicado, 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 5,6-dihidro-6-oxomorfantridinas 5-básicamente sustituidas.

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

Madrid, a 11 de Enero de 1966.

20 CARLOS ROEB

25