

321632



11 FEB

Exp. 22.132

memoria descriptiva

321632

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-DIHIDRO-6-OXOMORFANTRIDINAS 5-BASICAMENTE SUSTITUIDAS"

INVENTOR:

Don Fritz Hunziker, de nacionalidad suiza

PRIORIDAD:

Patente suiza nº 328/65 del 11 de Enero de 1965

.....

11 ENE



321632

- 1.-

1

De la memoria de la patente alemana N^o 1.145.618 se conocen 5-dialquil-aminoalquil-5,6-dihidro-6-oxomorfantridinas y derivados de las mismas metilados en los núcleos de benzol, que se obtienen por introducción del resto de dialquilaminoalquilo en 5,6-dihidro-6-oxomorfantridina, respectivamente en sus derivados sustituidos en el núcleo, y presentan actividad espasmolítica, pero están libres de acción anticolinérgica y/o antihistáminica.

5

10

15

20

Ahora se ha encontrado sorprendentemente que 5,6-dihidro-6-oxomorfantridinas 5-básicamente sustituidas, que en uno de los núcleos de benzol están sustituidas por halógeno, presentan excelente acción antihistamínica. Se caracterizan por eficacia especialmente buena los compuestos halogenados en la posición 2- y 8-. Por ejemplo, el hidrocloreuro de 2-cloro-5-(β -dimetilaminoetil)-5,6-dihidro-6-oxomorfantridina, en una toxicidad de DL 50 (ratón) de 316 mg/kg p.o., en el ensayo de aerosol de histamina en la cohaya en una dosis de 0,07 mg/kg p.o. puede proteger el 50% de los animales de ensayo ante estados de asfixia. Comparativamente importa esta dosis protectora, por ejemplo, para el conocido antihistamínico d,l-cloro-fenamina, 0,18 mg/kg con un DL 50 de sólo 121 mg/kg p.o. para maleato de mepiramina 2,0 mg/kg con un DL 50 de 338 mg/kg p.p.

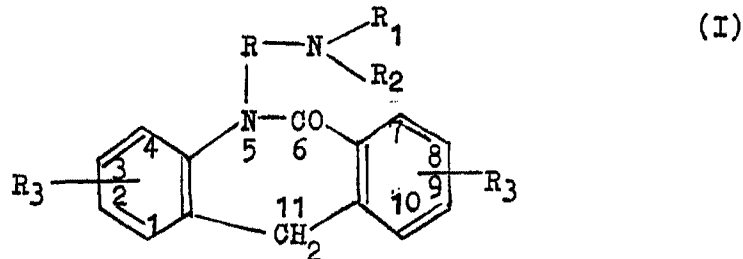
25

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



1

5



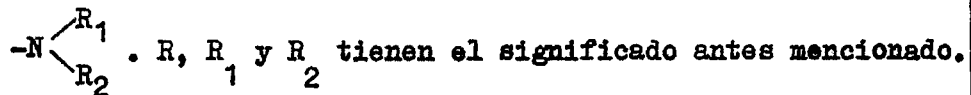
10

así como de sales de adición de ácido de las mismas. En la fórmula I significa R 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 con un máximo de 3 átomos de C, y uno de ambos R_3 representa hidrógeno, el otro, halógeno.

15

Los compuestos (I) mencionados se obtienen si se hace reaccionar aminas de la fórmula X-H, eventualmente después de precedente o simultánea acción de un medio de condensación, con ésteres reaccionables de alcoholes de la fórmula Y-R-OH. En estas fórmulas son intercambiables mutuamente X e Y. X tiene el significado de un resto de 5,6-dihidro-6-oxo-5-morfantridinilo halogenado en uno de los dos núcleos de benzol, e Y el significado del grupo básico

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. Está indicado el trabajar con



11

321632

- 3.-

1 un medio de condensación cuando se hace reaccionar el lactano 5-insustituido con un éster de hidrácido de halógeno o de ácido sulfónico. Como medios de condensación son adecuados metales de álcali, sus hidruros y amidas u otros compuestos de metal de álcali, por ejemplo, amida sódica, hidruro sódico, etilato sódico, fenil-potasio, fenil-litio, butilato-tert. de potasio y semejantes.

5 Para la preparación de compuestos (I), en los que R_1 y/o R_2 significan hidrógeno, para evitar reacciones secundarias indeseadas, antes de la ejecución de la mencionada reacción de condensación puede sustituirse este hidrógeno por adecuados grupos protectores como bencilo o alilo, que posteriormente, de manera conocida, se eliminan, por ejemplo, hidrogenolíticamente.

10 La 5,6-dihidro-6-oxomorfantridina halogenada en uno de ambos núcleos de benzol, utilizable como material de partida en el mencionado procedimiento, es accesible en excelente rendimiento por cierre de anillo de o-isocianato-1,1-difenilmetano, correspondientemente sustituido, por ejemplo, con ayuda de cloruro de aluminio, que por su parte se obtiene de o-amino-1,1-difenilmetano correspondientemente halogenado.

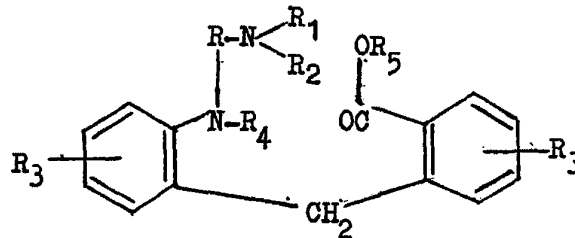
15 Los compuestos deseados (I) se obtienen además, si se ciclizan con desprendimiento de agua, respectivamente de un alcohol, de un ácido o de un éster, o-amino-o'-carboxi (respectivamente carbalcoxi)-1,1-difenil-metanos N-amino alquilizados de la fórmula:

321632

- 4. -

1

(II)



5

10

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

15

20

25

En el mencionado procedimiento, el compuesto de partida no tiene que insertarse en forma aislada. Por el contrario, el procedimiento también puede ejecutarse en una fase única conjuntamente con la introducción, que forma normalmente la fase previa, del grupo básico $-R-N \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$, sin que se aisle el compuesto II. Aquí se calienta hasta la iniciación del cierre de anillo, en caso necesario después de precedente o simultánea acción de un medio condensador, o-acilamino-o'-carboxi (respectivamente carbalcoxi)-1,1-difenilmetano, correspondientemente halogenado en uno de ambos restos de fenilo, en presencia de un éster reaccionable de un alcohol básico de la fórmula $HO-R-N \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$, en que R, R₁ y R₂ poseen el mencionado significado, por ejemplo, de un éster de hidrácido de



321632

1

5

10

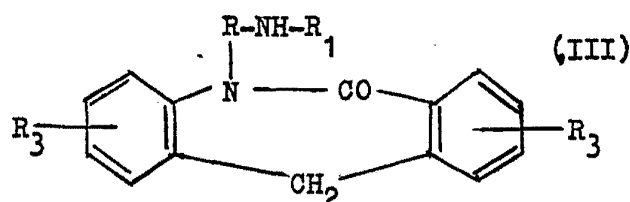
15

20

25

halógeno, de ácido sulfónico o de ácido carbónico. Como medios condensadores son 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. Aquí se obtiene como producto de reacción enseguida las deseadas 5,6-dihidro-6-oxo-morfantridinas 5-básicamente sustituidas según la fórmula I.

Los compuestos según la fórmula I, en que R_1 y/o R_2 significan alquilo inferior, finalmente también pueden obtenerse por alquilización de aminas correspondientes, primarias, respectivamente secundarias de la fórmula



en que R , R_1 y R_3 tienen el significado arriba citado. La alquilización se efectúa de manera conocida en sí, por ejemplo, por reacción de la amina con un éster, especialmente un éster de hidrácido de halógeno, de un alcohol inferior, o por reacción de la amina con un aldehído inferior bien sea utilizando hidrógeno en presencia de un catalizador o empleando un medio de reducción como ácido fórmico (alquilización reductiva).

Las materias de partida de la fórmula III se obtienen por su parte, por ejemplo, según uno de los procedimien-



321632

1 tos arriba indicados o por reducción de correspondientes
nitrilos.

 Los compuestos (I) obtenidos según uno de estos
procedimientos, pueden aislarse, tanto como bases libres,
5 como también en forma de sus sales de adición con ácidos
adecuados, como hidrácidos de halógeno, ácido sulfúrico,
ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido oxálico,
ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido
tártrico o ácido toluolsulfónico.

10 Ejemplo 1.

 5,7 g de 2-cloro-5,6-dihidro-6-oxomorfantridina
se calienta a reflujo durante una hora en 60 ml de dioxano
absoluto con 1,0 g de amida sódica. Seguidamente se añade
una solución de 2,5 g de β -dimetilaminoetilcloruro en 10
15 ml de dioxano absoluto y durante otras 4 horas se calienta
a reflujo. De la mezcla de reacción obtenida se elimina el
disolvente al vacío. El residuo se distribuye entre agua y
éter. Se extraen de la fase etérica las partes básicas con
ácido clorhídrico diluido acuoso. Los extractos ácidos se
20 hacen alcalinos con lejía sódica diluida, y la base que se
precipita en ello, se recibe con éter. El residuo que queda
después de la eliminación del éter, se acidula débilmente
con solución metanólica de ácido clorhídrico. A la adición
de éter se obtiene 6,4 g de hidrócloruro de 2-cloro-5-(β -
25 dimetilaminoetil)-5,6-dihidro-6-oxomorfantridina con el pun-
to de fusión de 264-265° C.

321632

11



- 7.-

1 Ejemplo 2

5 6,25 g de 2-cloro-5,6-dihidro-6-oxomorfantridina
en 60 ml de dioxano absoluto se cuecen a reflujo durante
una hora con amida sódica pulverizada (7% de exceso sobre
la teoría, calculado a metalización). Para la expulsión lo
más completa posible del amoniaco desarrollado, se destila
aproximadamente 10 ml de dioxano separándole y se lava la
mezcla de reacción todavía en caliente con algo de dioxano
en un pequeño autoclave sacudidor. Después de enfriar, se
10 agrega 1,5 moles relativos de óxido de etileno y se sacude
el autoclave durante 5 horas a 80° C. Después de enfriar se
extrae lavando con metanol el material de reacción y se con
densa al vacío hasta sequedad. El residuo de evaporación se
cuece con 35 ml de cloroformo y 20 ml de cloruro de tionilo
15 durante 15 horas a reflujo. Después de condensación al vacío
hasta sequedad, se mezcla el residuo con agua de hielo y se
extrae la resina precipitada con cloroformo. Los extractos
de cloroformo dos veces lavados se secan con sulfato sódico,
se reúnen y se evaporan hasta sequedad.

20 El residuo resinoso, compuesto de 2-cloro-5-(β -
cloretil)-5,6-dihidro-6-oxomorfantridina se lava con poco
dioxano en un tubo de inclusión y se calienta con 16 g de
dimetilamina (como solución alcohólica al 33%) durante 4 ho
ras a 80° C. El material de reacción se lleva a sequedad al
25 vacío. El residuo se disuelve calentando ligeramente en su
mayor parte en ácido acético diluido. De la solución filtra
da y clarificada con carbón se precipita la base con amonia

321632



- 8.-

1
co 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 filtran a través de poco óxido de
aluminio y se evaporan hasta sequedad. El residuo se disuel
5 ve en una mezcla de éster acético y etanol. La solución se
acidula débilmente con ácido clorhídrico etanólico y después
se condensa. Al agregar éter se obtiene en un rendimiento
de 67% de la teoría, hidrocloreuro de 2-cloro-5-(β -dimetila
minoetil)-5,6-dihidro-6-oxomorfantridina que, recristaliza
10 do desde metanol/éter, muestra el punto de fusión de 264-
265^o C. El producto es idéntico al compuesto obtenido según
el ejemplo 1.

Ejemplo 3

15 9,55 g de 2-acetilamino-5-cloro-2'-metoxicarbonil-
-difenilmetano (0,03 mol) se calientan a reflujo durante
una hora en 50 ml de dioxano absoluto con 1,29 g de amida
sódica (0,033 mol) pulverizada. Después de agregar 3,88 g
de β -dimetilaminoetilcloruro (0,036 mol) se calienta hasta
20 ebullición durante otras 16 horas. Después de evaporar al
vacío se distribuye el residuo entre éter y agua. Las par-
tes fuertemente básicas se aíslan de manera usual por extrac-
ción con ácido acético diluido. Por destilación y crista-
lización desde acetona/petroléter se obtiene 6,4 g de 2-
25 cloro-5-(β -dimetilaminoetil)-5,6-dihidro-6-oxomorfantridi-
na. El hidrocloreuro preparado de manera usual, tiene el
punto de fusión de 264-265^o C. (desde metanol/éter) y es



11

321632

- 9. -

1 idéntico al producto obtenido según el ejemplo 1.

Ejemplo 4

5 6,4 g de 2-cloro-5-(β -aminoetil)-5,6-dihidro-6-oxomorfantridina se cuecen durante 15 horas con ligero reflujo con 10 ml de ácido fórmico al 90% y 8 ml de formaldehído al 38%. La mezcla de reacción, después de adición de 15 ml de ácido clorhídrico 2-n se condensa al vacío hasta sequedad. Por recristalización del residuo desde metanol/éter empleando carbón activo, se obtiene 6,1 g de hidroclo-
10 ruro de 2-cloro-5-(β -dimetilaminoetil)-5,6-dihidro-6-oxomorfantridina con el punto de fusión de 264-265^o C. Es producto es idéntico al compuesto obtenido según el ejemplo 1.

15 En procedimiento análogo al de los ejemplos precedentes, pero en que el producto no se aísla como sal de adición de ácido, sino como base libre, se obtiene además, por ejemplo, 3-cloro-5-(β -dimetilaminoetil)-5,6-dihidro-6-oxomorfantridina con el punto de fusión de 85-88^oC (desde éter/petroléter) y 5-(β -dimetilaminoetil)-8-cloro-5,6-dihidro-6-oxomorfantridina con el punto de fusión de 71-74^o C. (des-
20 de petroléter).

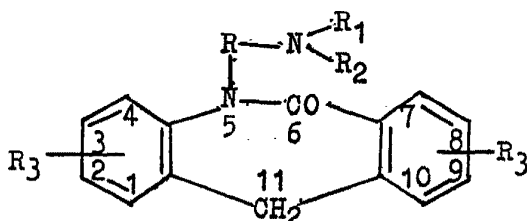
25 N O T A . -
= = = = =

La presente patente de invención comprende las siguientes reivindicaciones:



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

(I)



10 en que R significa un grupo de alquilo recto o ramificado con 2 a 4 átomos de C, R_1 y R_2 son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alquilo con un máximo de 3 átomos de C, y uno de ambos R_3 representa hidrógeno, el otro halógeno, así como de sales de adición de ácido de las mismas, caracterizado porque, o bien

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

25 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-difenilmetanos n-aminoalquilizados de la fórmula:

321632

11

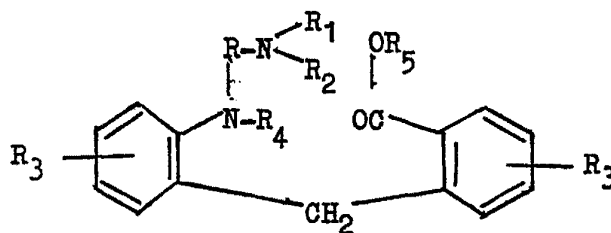


- 11.-

1

(II)

5



10

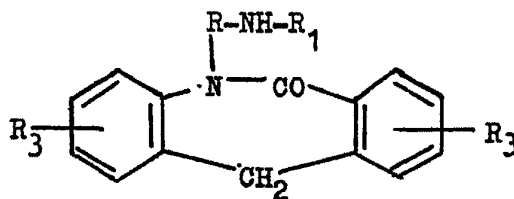
en que R, R₁, R₂ y R₃ tienen el significado arriba indicado, significando R₄, hidrógeno o un grupo de alquilo inferior, o porque

15

c) Para la obtención de compuestos según la fórmula I, en que R₁ y/o R₂ significa alquilo, se alquilizan inferiormente, aminas primarias, respectivamente secundarias de la fórmula:

20

(III)



25

en que R, R₁ y R₃ 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.

11 ENE



321632

- 12.-

1

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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva.

5

Consta esta memoria de doce hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid a 11 de Enero de 1966.

CARLOS ROEB

10

15

20

25