

CAS 2151⁺A



324588

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

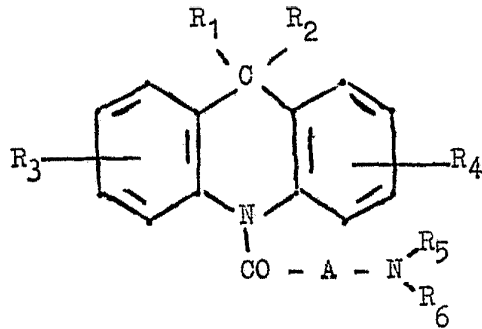
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE AGRIDANO", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de acridano así como a estos compuestos y a sus sales de adición de ácido como nuevas materias.

5. Se ha hallado, sorprendentemente, que los derivados de acridano, hasta ahora desconocidos, de la fórmula general I,



(I)

5.

en la que

R_1 y R_2 significan, independientemente entre sí, hidrógeno o radicales alquílicos inferiores, o juntos significan un radical polimetilénico, y

10.

R_3 y R_4 significan, independientemente entre sí, hidrógenos átomos de halógeno hasta el número atómico 35, radicales trifluorometílicos o radicales alquílicos o alcoxi inferiores,

15.

R_5 significa un radical bencílico o difenilalquílico, cuyos núcleos de benceno pueden contener a lo sumo cada uno tres sustituyentes del grupo formado por átomos de halógeno, radicales trifluorometílicos, grupos nitro, grupos amino y radicales alquílicos, alcoxi, alquilamínicos, dialkilamínicos y alcanoilamínicos inferiores,

20.



324588

o un radical piridílico substituído eventualmente mediante átomos de halógeno, radicales alquílicos o alcoxi inferiores,

R_6 significa un radical alquílico inferior, y

5. A significa un radical alquilidénico o alquilénico con 1-5 átomos de carbono,

y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial una actividad antiviral e inhibidora de los tumores sobresaliente, con índice terapéutico favorable. La actividad

10. antiviral se demuestra en el ensayo con animales, por ejemplo en el ratón frente al virus Columbia-SK, mientras que la actividad inhibidora de los tumores en ensayos de animales como, por ejemplo, en el carcinoma de la piel inducido por dimetilbenzantraceno en el ratón. El ensayo con animales caracteriza
15. los compuestos de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido como materias activas para el tratamiento de enfermedades por virus, como encefalitis, encefalomiелitis y otras, así como para el tratamiento de neoplasias. Además, los compuestos de la fórmula general I y sus sales de adición de
20. ácido muestran una actividad analgésica suave, del tipo aspirina.

En los compuestos de la fórmula general I y en las materias de partida correspondientes citadas más abajo, R_1 y R_2 están materializados, independientemente entre sí, por

25. ejemplo por hidrógeno, radicales metílicos, etílicos o n-propílicos, radicales isopropílicos, n-butílicos o isobutílicos o forman, juntos, por ejemplo el radical tetrametilénico

324588



- co, pentametilénico o hexametilénico. R_3 y R_4 son, independientemente entre sí, por ejemplo nitrógeno, flúor, átomos de cloro o de bromo, radicales trifluorometílicos, metílicos, etílicos, n-propílicos, isopropílicos, metoxi, etoxi, n-propoxi,
5. bencílico, o-clorobencílico, p-clorobencílico, p-metilbencílico, p-isopropilbencílico, p-metoxibencílico, 2,4-diclorobencílico, 3,4-diclorobencílico, difenilmetílico, 1,2-difeniletílico, 2,2-difeniletílico, 2,2-di-(p-clorofenil)-etílico, 2-piridílico, 3-piridílico, 4-piridílico, 5-cloro-2-piridílico,
10. 5-bromo-2-piridílico, 6-fluor-3-piridílico, 2-cloro-3-piridílico, 4-metil-2-piridílico, 5-metil-2-piridílico, 6-metil-2-piridílico, 6-metoxi-3-piridílico, 6-n-butoxi-3-piridílico o 4,6-dimetil-2-piridílico.

- R_5 es, por ejemplo, un radical metílico, etílico,
15. n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, butílico secundario, n-pentílico, isopentílico o n-hexílico.

- A es, como radical alquilidénico, por ejemplo, un radical metilénico, etilidénico, propilidénico, isopropilidénico, butilidénico, isobutilidénico o pentilidénico, y como radical alquilénico, por ejemplo, un radical etilénico, propilénico, etiletilénico, trimetilénico, tetrametilénico o pentametilénico.
- 20.

- Los nuevos compuestos de la fórmula general I se obtienen
25. al hacer actuar un éster apto para reacción de un compuesto hidroxilado de la fórmula general VI

= 5 =

324588

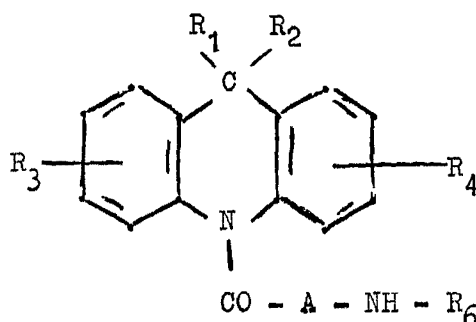


(VI)

en la que R_5 tiene la significación que antes se ha indicado,

sobre un compuesto de la fórmula general V,

5.



(V)

10.

en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 y A tienen la significación arriba indicada.

15.

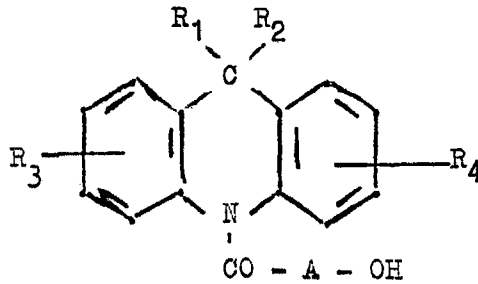
Como ésteres aptos para reacción de compuestos hidroxilados de la fórmula general VI pueden entrar en consideración en especial haluros, ésteres de ácido alcansulfónico y ésteres de ácido arilsulfónico, que se hacen reaccionar en disolventes orgánicos, como por ejemplo metanol, etanol, acetona, butanona o benceno, y preferentemente en presencia de un agente ligador

324588



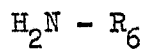
de ácido, como por ejemplo un carbonato alcalino, con compuestos de la fórmula general V.

5. Los materiales de partida para el procedimiento de preparación según la invención, los compuestos de la fórmula general V, se obtienen mediante reacción de ésteres aptos para reaccionar con compuestos de la fórmula general II



10.

con aminas de la fórmula general III



(III)

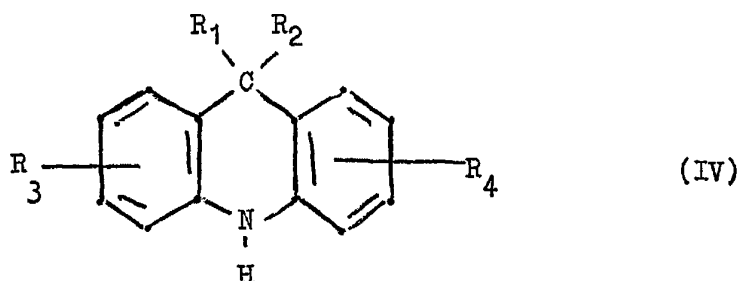
15.

en las que R_1, R_2, R_3, R_4, R_6 y A tienen la significación antes indicada.



Los ésteres aptos para reacción de compuestos de la fórmula general II, son fácilmente preparables en caliente mediante reacción de acridano o acridanos substituídos de la fórmula general IV

5.



en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen la significación arriba indicada,

10. con haluros halogenalcánofílicos, haluros alcansulfoniloxialcanofílicos o haluros arilsulfoniloxialcanofílicos en un disolvente inerte, como por ejemplo benceno o tolueno. Representantes aislados de estos tipos de compuestos, por ejemplo el 10-cloroacetil-acridano, el 10-(3-cloro-propionil)-acridano y el 10-(5-yodo-valerin)-acridano, son ya conocidos. Un número
15. de acridanos substituídos de la fórmula IV es ya conocido, y otros son preparables análogamente a los conocidos. Aminas de la fórmula general III y ésteres aptos para reacción de compuestos hidroxí de la fórmula general VI, son ya conocidos en gran

324588



número.

Los compuestos obtenidos, según el procedimiento de acuerdo con la invención, de la fórmula general I se transforman, si se desea, a continuación y en la manera usual, en sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos. Por ejemplo,

5. se trata una solución de un compuesto de la fórmula general I en un disolvente orgánico, como el metanol, etanol o éter, con el ácido deseado como componente de sal, o una solución del mismo, y se separa la sal precipitada. Para la utilización como medicamento pueden prepararse, en lugar de las bases libres, sales no tóxicas, es decir, sales con aquellos ácidos cuyos aniones son aceptables farmacológicamente en las dosificaciones que entran en consideración, es decir no ejercen acciones tóxicas. Además, resulta ventajoso cuando las sales a utilizar como medicamentos son bien cristalizables y no son higroscópicas o escasamente higroscópicas. Para la formación de sal con compuestos de la fórmula general I pueden utilizarse, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico y el ácido embónico.

25. El ejemplo que sigue ilustra más detalladamente la preparación de los compuestos de la fórmula general I; sin embargo, no limita en modo alguno la extensión de la inven-

= 9 =

324588



ción. Las temperaturas se indican en grados celcius.

EJEMPLO

- 8,4 g (0,03 moles) de 9,9-dimetil-10-(N-metil-glicil)-acridano, de punto de fusión 115º, 3,9 g (0,03 moles) de cloruro bencílico y 7,8 g (0,06 moles) de di-isopropiletil-amina se calientan durante 20 horas en un baño de aceite, a 140-150º. Tras el enfriado, el género reaccional se sacude con 300 cc de éter y 100 cc de agua, se separa la fase acuosa y la solución de éter se lava con 50 cc de lejía de sosa 2-n y tres veces con 50 cc de agua. El residuo que queda después de la destilación del éter (12,0 g) se disuelve en 30 cc de acetona, se trata con 4,5 g de dihidrato de ácido oxálico y se deja reposar la solución. Se separa por cristalización el sesquioxalato de 10-(N-bencil-N-metil-glicil)-9,9-dimetil-acridano, de punto de fusión 190º bajo descomposición.

De manera similar puede prepararse el clorhidrato de 10-N-(2,4-dicloro-bencil)-N-metil-glicil-9,9-dimetil-acridano, de punto de fusión 204-205º bajo descomposición.

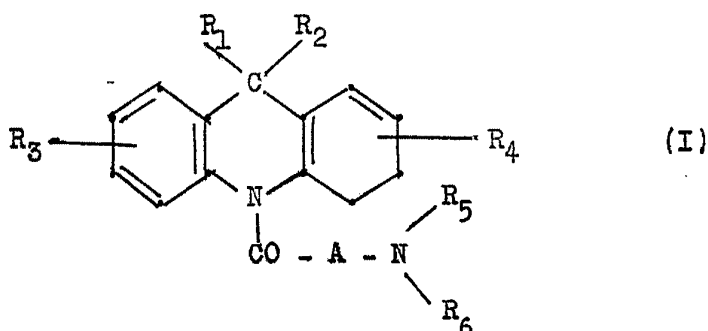
= . =



NOTA 324588

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 4099/65 del 24 de Marzo de 1965.

- 5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de acridano de la fórmula general I,



en la que

- 15. R_1 y R_2 significan, independientemente entre si, hidrógeno o radicales alquílicos inferiores o significan, juntas, un radical polimetilénico, y
- 20. R_3 y R_4 significan, independientemente entre si, hidrógeno, átomos de halógeno hasta el número atómico 35, radicales trifluorometílicos o radicales alquílicos o alcoxi inferiores.
- R_5 significa un radical bencílico o difenilalquíli-



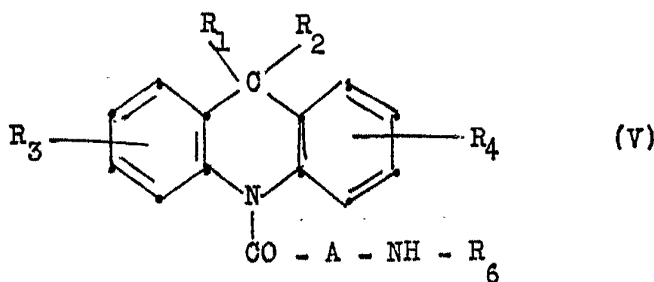
324588

5. co, cuyos núcleos bencénicos pueden contener, en todos los casos, a lo sumo cada uno tres sustituyentes del grupo formado por átomos de halógeno, radicales trifluorometílicos, grupos nitro, grupos amino y radicales alquílicos, alcoxi, alquilamínicos, dialquilamínicos y alcanoilamínicos inferiores, o un radical piridílico substituído eventualmente mediante átomos de halógeno, radicales alquílicos o alcoxi inferiores,

10. R_6 significa un radical alquílico inferior, y
A significa un radical alquilidénico o alquilénico con 1-5 átomos de carbono,

y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado

15.



20.

en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 y A tienen la misma significación antes expuesta, se hace actuar un éster apto para reacción de un compuesto hidroxí de la fórmula general VI,

324588



$R_5 - OH$

(VI)

en la que R_5 tiene la misma significación
antes expuesta,

y en caso deseado el compuesto obtenido de la fórmula

5. general I se transforma con un ácido inorgánico u
orgánico en una sal de adición.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos
derivados de acridano.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria
descriptiva que consta de 12 hojas foliadas y escritas a
máquina por una sola cara.

Madrid a 23 de Marzo de 1966

p. a.

JAIME ISERN

P. P.

Firmado: JOSE RODRIGUEZ