



324589

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

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

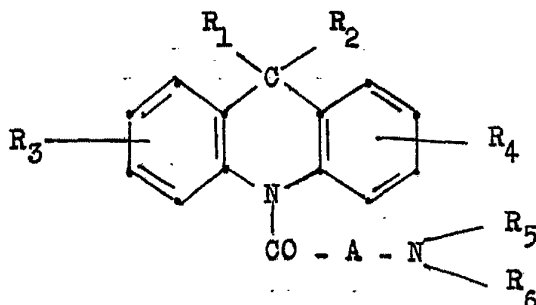
= . . =

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

324589



(I)

5.

en la que

- R_1 y R_2 significan, independientemente entre sí, hidrógeno o radicales alquílicos inferiores, o juntos significan
- R_3 y R_4 significan, independientemente entre si, hidrógeno átomos de alógeno hasta el número atómico 35, radicales trifluorometílicos o radicales alquílicos o alcoxi inferiores,
- R_5 significa el radical fenílico, un radical bifenílico o fenoxifenílico o un radical bencílico o difenilalquílico, cuyos núcleos de benceno pueden contener a lo sumo cada uno tres substituyentes del grupo formado por átomos de halógeno, radicales trifluorometílicos, grupos nitro, grupos amino y radicales alquílicos, alcoxi, alquileamínicos, dialquileamínicos y alcancilamínicos inferiores, o un radical piridílico substituidos eventualmente mediante átomos de halógeno, radicales alquílicos o alcoxi inferiores,
- R_6 significa un radical alquílico inferior, y
- A significa un radical alquilidénico o alquilénico con

10.

15.

20.

324589



- 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 sobrea-
5. liente, con índice terapéutico favorable. La actividad
antiviral se demuestra en el ensayo con animales, por ejemplo
en el ratón frente al virus Columbia-SK, mientras que la acti-
vidad inhibidora de los tumores en ensayos de animales como,
por ejemplo, en el carcinoma de la piel inducido por dimetil-
10. benzentraceno en el ratón. El ensayo con animales caracteriza
los compuestos de la fórmula general I y sus sales de adición
de ácido como materias activas para el tratamiento de enfer-
medades por virus, como encefalitis, encefalomiелitis y otras,
asi como para el tratamiento de neoplasias. Además, los com-
puestos de la fórmula general I y sus sales de adición de
15. 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
20. R_2 estén materializados, independientemente entre si, por
ejemplo por hidrógeno, radicales metílicos, etílicos o
n-propílicos, radicales isopropílicos, n-butílicos o isobutí-
licos o forman, juntos, por ejemplo el radical tetrametiléni-
co, pentametilénico o hexametilénico. R_3 y R_4 son, indepen-
25. dientemente entre si, por ejemplo hidrógeno, flúor, átomos de
cloro o de bromo, radicales trifluorometílicos, metílicos,
etílicos, n-propílicos, isopropílicos, metoxi, etoxi, n-propoxi



324589

- o isopropoxi. R_5 es, por ejemplo, un radical fenílico, o-fluor-fenílico, m-fluor-fenílico o p-fluorfenílico, o-clorofenílico, m-clorofenílico o p-clorofenílico. o-bromofenílico, p-bromofenílico, o-yodofenílico, m-yodofenílico o
5. p-yodofenílico, alfa, alfa, alfa-trifluoro-o-tolílico, alfa, alfa, alfa-trifluor-m-tolílico, alfa, alfa, alfa-trifluor-p-tolílico, o-tolílico, m-tolílico o p-tolílico, o-etilfenílico, p-etilfenílico, p-isopropilfenílico, o-metoxifenílico, m-metoxifenílico o p-metoxifenílico, p-etoxifenílico,
10. p-(n-propoxi)-fenílico, p-isopropoxifenílico, o-nitrofenílico, m-nitrofenílico o p-nitrofenílico, o-aminofenílico, m-aminofenílico o p-aminofenílico, o-acetamidofenílico, m-acetamidofenílico o p-acetamidofenílico, p-dimetilaminofenílico, p-diethylaminofenílico, p-etilaminofenílico, 2,4-difluorfenílico o
15. 2,5-difluorfenílico, 2,3-diclorofenílico, 2,4-diclorofenílico, 2,5-diclorofenílico, 3,4-diclorofenílico, 3,5-diclorofenílico, o 2,6-diclorofenílico, 2,4-dibromofenílico, 2,5-dibromofenílico o 2,6-dibromofenílico, 2,3-xilílico, 2,4-xilílico, 2,5-xilílico, 2,6-xilílico, 3,4-xilílico o 3,5-xilílico,
20. 2,4-diethylfenílico, 2,4-dimetoxifenílico, 2,5-dimetoxifenílico, 3,4-dimetoxifenílico o 3,5-dimetoxifenílico, 2,5-dietoxifenílico, 2,4,5-triclorofenílico, 2,4,5-trimetilfenílico, mesitílico, 3,4,5-trimetoxifenílico, 3-cloro-4-fluorfenílico, 4-fluor-o-tolílico o 5-fluor-o-tolílico, 4-fluor-m-
25. -tolílico, 2-fluor-p-tolílico o 3-fluor-p-tolílico, 4-cloro-o-tolílico, 5-cloro-o-tolílico o 6-cloro-o-tolílico, 2-cloro-p-tolílico, 2-bromo-p-tolílico, 4-yodo-o-tolílico, 3-yodo-p-

324589



- tolílico, 4, alfa, alfa, alfa-tetrafluor-o-tolílico, 4, alfa, alfa, alfa-tetrafluor-m-tolílico, 6, alfa, alfa, alfa-tetrafluor-m-tolílico, 4-cloro-alfa, alfa, alfa-trifluor-o-tolílico, 4-cloro-alfa, alfa, alfa-trifluor-m-tolílico, 6-cloro-alfa, alfa, alfa-trifluor-m-tolílico, 4-bromo-alfa, alfa, alfa-trifluor-c-tolílico, 4-bromo-alfa, alfa, alfa-trifluor-m-tolílico, 6-bromo-alfa, alfa, alfa-trifluor-m-tolílico, 3-cloro-6-metoxifenílico, 4-metoxi-o-tolílico, 4-cloro-2-nitrofenílico, 4-cloro-3-nitrofenílico, 2-bromo-4-nitrofenílico, 4-nitro-o-tolílico, 5-nitro-o-tolílico y 6-nitro-o-tolílico, 2-nitro-p-tolílico y 3-nitro-p-tolílico, 4-nitro, alfa, alfa, alfa-trifluor-m-tolílico, 2-nitro-alfa, alfa, alfa-trifluor-p-tolílico, 2-metoxi-5-nitrofenílico, 2-metoxi-6-nitrofenílico, 4-metoxi-2-nitrofenílico, 2-amino-4-metoxifenílico, 4,5-dicloro-o-tolílico, 2,4-dicloro-6-nitrofenílico, 2,5-dicloro-4-nitrofenílico, 4,5-dicloro-2-nitrofenílico, 5-nitro-2,4-xilílico, 4-nitro-2,5-xilílico, 6-nitro-3,4-xilílico, 4-nitro-alfa, alfa, alfa-trifluor-o-tolílico, 2-amino-4,5-diclorofenílico, 4-amino-3,5-diclorofenílico, 6-amino-3,4-xilílico, 4-cloro-2,5-dimetoxifenílico, 5-cloro-2,4-dimetoxifenílico, 5-cloro-4-nitro-o-tolílico, o-bifenilílico, p-bifenilílico, p-fenoxifenílico, o-(p-clorofenoxi)-fenílico, p-(p-clorofenoxi)-fenílico, 5-cloro-2-(p-clorofenoxi)-fenilicobencílico, o-clorobencílico, p-clorobencílico, p-metilbencílico, 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, 5-bromo-2-piridílico, 6-fluor-3-piridílico, 2-cloro-3-piridí-

324589

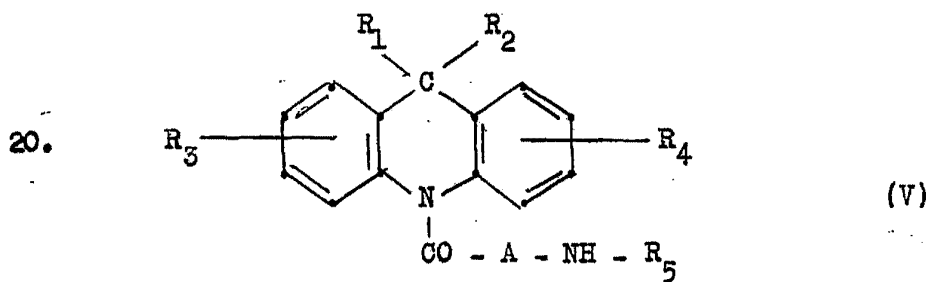


lico, 4-metil-2-piridílico, 5-metil-2-piridílico, 6-metil-2-piridílico, 6-metoxi-3-piridílico, 6-n-butoxi-3-piridílico o 4,6-dimetil-2-piridílico.

5. R₆ es, por ejemplo, un radical metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, butílico secundario, n-pentílico, isopentílico o n-hexílico.

10. 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.

15. Los nuevos compuestos de la fórmula general I se obtienen cuando se hace actuar un éster apto para reacción de un alcohol inferior o, bajo condiciones reductoras, un oxoalcano inferior, sobre un compuesto de la fórmula general Y.



25. en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y A tienen la significación antes indicada.

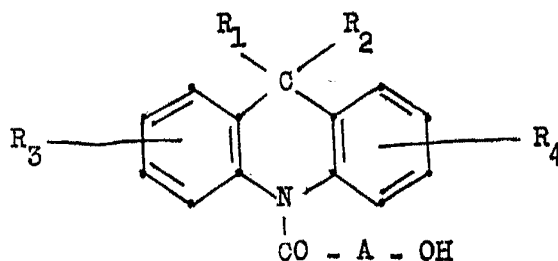
324589



5. Como ésteres aptos para reacción de alcoholes inferiores pueden entrar en consideración en especial los haluros, los ésteres de 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 de ácido, como por ejemplo un carbonato alcalino, con compuesto de la fórmula general V. Los oxoalcoholes inferiores, como el formaldehído y el acetaldehído, se llevan a reacción, por ejemplo, en presencia de hidrógeno activado catalíticamente en un disolvente orgánico inerte, con compuestos de la fórmula general V, pudiendo también substituirse el formaldehído en caliente, disuelto en ácido fórmico.
- 10.

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

20.



(II)

324539



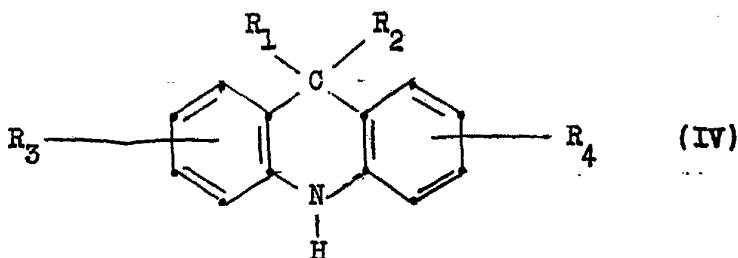
con aminas de la fórmula general III



en las que $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5$ y A tienen la misma significación antes indicada.

5. 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,

10.



15.

en la que $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3$ y R_4 tienen la significación arriba indicada,

con haluros halógenalcanóilicos, haluros alcansulfoniloxialcanóilicos o haluros arilsulfoniloxialcanóilicos en un disolvente inerte, como por ejemplo benceno o tolueno. Representantes

20.

aislados de estos tipos de compuestos, por ejemplo el 10-cloroacetil-acridano, el 10-(3-cloro-propionil)-acridano y el 10-(5-yodo-valeril)-acridano, son ya conocidos. Un núme-

324589



ro de acridanos substituídos de la fórmula IV es ya conocido, y otros son preparables análogamente a los conocidos. Aminas de la fórmula general III son ya conocidas en gran 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, 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 maléico, 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.

324589



Los ejemplos que siguen ilustran más detalladamente la preparación de los compuestos de la fórmula general I; sin embargo, no limitan en modo alguno la extensión de la invención. Las temperaturas se indican en grados celsius.

5. EJEMPLO 1

- 4,0 g (0,009 moles) de 10- \sqrt{N} -(2,4-diclorobencil)-
-glicil $\sqrt{7}$ -9,9-dimetil-acridano (pues en libertad del clorhidra-
to, de punto de fusión 235° bajo descomposición) se disuelven
en 1,6 g (0,030 moles) de ácido fórmico al 85% y se trata
10. con 2 cc (0,020 moles) de una solución al 40% de formalina.
Bajo agitación y a temperatura ambiente tiene lugar el espumado
fuerte. Tras el expandido del desarrollo de gas se calienta
todavía, durante 8 horas, en un baño de aceite de 100-110°; Tras
el enfriado se trata con 3 cc de ácido clorhídrico 5-n y se
15. concentra bajo presión reducida. El residuo se trata con
100 cc de cloruro de metileno y la base correspondiente se
forma en libertad del clorhidrato de 10- \sqrt{N} -(2,4-diclorobencil)-
-N-metil-glicil $\sqrt{7}$ -9,9-dimetil-acridano con 200 cc de lejía de
sosa 2-n. La solución de cloruro metilénico se lava tres
20. veces con 50 cc de agua, se seca sobre cloruro cálcico y se
concentra. El residuo (3,9 g) se disuelve en 100 cc de éter
y se transforma con 3 cc de solución de ácido clorhídrico eté-
rica 3-n en su clorhidrato. El clorhidrato precipitado se
filtra a la trompa y recristaliza en cloruro de metileno-hexa-
25. no. Se obtienen así 3,0 g de 10- \sqrt{N} -(2,4-diclorobencil)-N-

324589

-metil-glicil]-9,9-dimetil-acridano, clorhidrato, de punto de fusión 204-205° bajo descomposición.

EJEMPLO 2

- 1,79 g (0,0042 moles) de 10- \sqrt{N} -(2,4-diclorobencil)-
5. -glicil]-9,9-dimetil-acridano (puesto en libertad del clorhidrato, de punto de fusión 235° bajo descomposición) se disuelven en 70 cc de metanol y se hierve a reflujo, durante 6 horas, con 1,6 cc (0,026 moles) de yoduro metílico. A continuación se concentra hasta sequedad bajo presión reducida, se trata el
10. residuo con 10 cc de lejía de sosa 2-n, se extrae con 50 cc de éter y la solución etérica se lava dos veces con 15 cc de agua. El residuo que queda tras la destilación del éter (1,7 g) se disuelve en 50 cc de éter y se trata con 2 cc de solución de ácido clorhídrico 3-n- etérica. El clorhidrato de
15. 10- \sqrt{N} -(2,4-diclorobencil)- \overline{N} -metil-glicil]-9,9-dimetil-acridano precipitado recristaliza en cloruro de metileno-hexano, con punto de fusión 204-205° bajo descomposición.

- De manera similar a la descrita en el Ejemplo precedente puede obtenerse el sesquioxalato de 10-(\overline{N} -bencil- \overline{N} -
20. -metil-glicil]-9,9-dimetil-acridano, de punto de fusión 190° bajo descomposición.

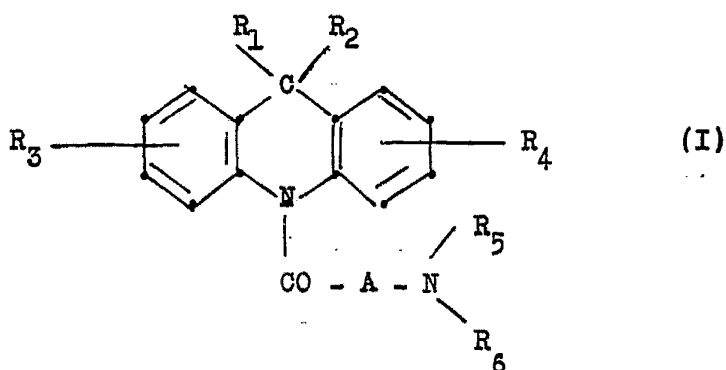
324589



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente suiza núm. 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

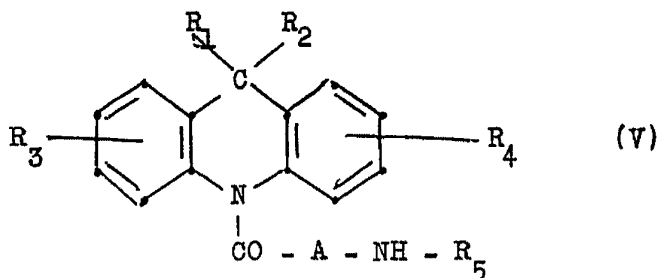
15. R_1 y R_2 significan, independientemente entre si, hidrógeno o radicales alquílicos inferiores o significan, juntas, un radical polimétilénico, y
20. R_3 y R_4 significan, independientemente entre si, hidrógeno, átomos de halógeno hasta el número atómico 35, radicales trifluorometílicos o radicales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



324589

5. R_5 significa el radical fenílico, un radical bifenílico o fenoxifenílico, o un radical bencílico o difenilalquílico, cuyos núcleos bencénicos pueden contener, en todos los casos, a lo sumo tres substituyentes 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 eventualmente substituido 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 a 5 átomos de carbono,
15. y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado porque sobre un compuesto de la fórmula general V,

20.



25.

en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y A tienen la misma significación antes expuesta.



324589

se hace actuar un éster capaz de reacción de un alcohol inferior o bajo condiciones reductoras un oxoalcano inferior, y en caso deseado el compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

5.

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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara, acompañadas de la documentación especificada en el índice anexo.

10.

Madrid, a 123 MAR 1966

p. a.

JAIME ISERN

p. p.

Firmado: JOSÉ RODRÍGUEZ