

CASE 2152



324030

324889

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 ACRIDANO", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., domiciliada en Basilea (Suiza).

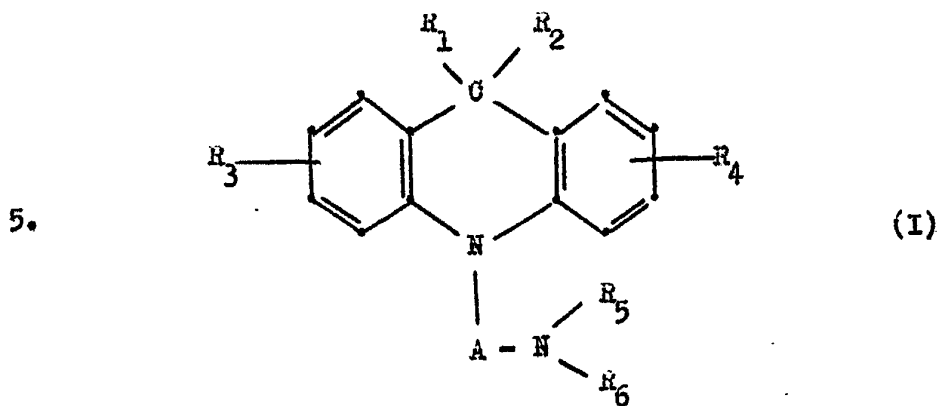
= . =

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 materias nuevas.

5. Se ha hallado, sorprendentemente, que derivados de acridano hasta ahora no conocidos de la fórmula general I,

324889



10.

en la que

- R_1 significa un radical alquílico inferior,
- R_2 significa hidrógeno, un radical alquílico inferior, o
15. junto con R_1 un radical polimetilénico,
- R_3 y R_4 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, átomos de halógeno hasta el número atómico 35, radicales trifluorometílicos o radicales alquílicos o alcoxi inferiores,
20. R_5 significa el radical fenílico, o un radical bifenílico o fenoxifenílico, cuyos núcleos bencénicos pueden contener en todos los casos a lo sumo cada uno tres sustituyentes de los grupos formados por átomos de halógeno, radicales trifluorometílicos, grupos nitro, grupos amino y radicales alquílicos, alcoxi, alquilamino, dialquilamino y alcancoilamino inferiores, o significan un radical piridílico eventualmente substituido mediante átomos de halógeno, radicales alquílicos o alcoxi inferiores,
25. R_6 significa hidrógeno o un radical alquílico inferior, y
A significa un radical alquilénico con 2-6 átomos de carbono,

324889

- y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial una actividad sobresaliente antiviral e inhibidora de tumores, con índice terapéutico favorable. La actividad antiviral se muestra en
5. el ensayo sobre animales, por ejemplo en el ratón, frente al virus Columbia-SK, mientras que la actividad inhibidora de tumores en ensayos sobre animales, por ejemplo el sarcoma metilocolantrénico inducido o en el carcinoma cutáneo de dimetilbenzantreno inducido del ratón. Los ensayos en animales caracterizan 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 la encefalitis, encefalomielitig y otras, así como para el tratamiento de neoplasias. Además, los compuestos de la fórmula general I y sus sales de adición
 10. de ácido muestran una actividad analgésica normal, del tipo de la aspirina.

- En los compuestos de la fórmula general I y las materias de partida correspondientes abajo citadas, R_1 y R_2 están materializadas por ejemplo por radicales metílicos,
20. etílicos o n-propílicos, radicales isopropílicos, n-butílicos o isobutílicos, además R_2 por hidrógeno, o juntas forman por ejemplo el radical tetrametilénico, pentametilénico o hexametilénico. R_3 y R_4 independientemente entre si son, por ejemplo, hidrógeno, flúor, átomos de cloro o de bromo, radicales tri-
 25. metílicos, metílicos, etílicos, n-propílicos, isopropílicos, metoxi, etoxi, n-propoxi o isopropoxi. R_5 es, por ejemplo, el radical fenílico, o-fluorfenílico, m-fluorfenílico o p-fluorfenílico, o-clorofenílico, m-clorofenílico, o p-clorofenílico, o-bromofenílico o p-bromofenílico, o-yodofenílico, m-yodofenili-

324889

- co o p-yodofenilico, alfa, alfa, alfa-trifluoro-o-tolilico, alfa, alfa, alfa-trifluoro-m-tolilico, alfa, alfa, alfa-trifluoro-p-tolilico, o-tolilico, m-tolilico o p-tolilico, o-etilfenilico, p-etilfenilico, p-isopropilfenilico, o-metoxifenilico, 5. m-metoxifenilico o p-metoxifenilico, p-etoxifenilico, p-(n-propoxi)-fenilico, p-isopropoxifenilico, o-nitrofenilico, m-nitrofenilico o p-nitrofenilico, o-aminofenilico, m-aminofenilico o p-aminofenilico, o-acetamidofenilico, m-acetamidofenilico o p-acetamidofenilico, p-dimetilaminofenilico, p-dietilaminofenilico, 10. p-etilaminofenilico, 2,4-difluorofenilico o 2,5-difluorofenilico, 2,3-diclorofenilico, 2,4-diclorofenilico, 2,5-diclorofenilico, 3,4-diclorofenilico, 3,5-diclorofenilico, o 2,6-diclorofenilico, 2,4-dibromofenilico, 2,5-dibromofenilico o 2,6-dibromofenilico, 2,3-xililico o 3,5-xililico, 15. 2,4-dietilfenilico, 2,4-dimetoxifenilico, 2,5-dimetoxifenilico, 3,4-dimetoxifenilico, 2,4-dimetoxifenilico, 2,5-dimetoxifenilico, 2,6-dimetoxifenilico, 3,4-dimetoxifenilico o 3,5-dimetoxifenilico, 2,5-dietoxifenilico, 2,4,5-triclorofenilico, 2,4,5-trimetilfenilico, mesitilico, 3,4,5-trimetoxifenilico, 20. 3-cloro-4-fluorofenilico, 4-fluoro-o-tolilico, o 5-fluoro-o-tolilico, 4-fluor-m-tolilico, 2-fluor-p-tolilico o 3-fluoro-p-tolilico, 4-cloro-o-tolilico, 5-cloro-o-tolilico o 6-cloro-o-tolilico, 2-cloro-p-tolilico, 2-bromo-p-tolilico, 4-yodo-o-tolilico, 3-yodo-p-tolilico, 4, alfa, alfa, alfa-tetrafluor-o-tolilico, 25. 4, alfa, alfa, alfa-tetrafluor-m-tolilico, 6, alfa, alfa, alfa-tetrafluor-m-tolilico, 4-cloro-alfa, alfa, alfa-trifluor-o-tolilico, 4-cloro-alfa, alfa, alfa-trifluor-m-tolilico, 6-cloro-alfa, alfa, alfa-trifluor-m-tolilico, 4-bromo-alfa, alfa, alfa-trifluor-o-tolilico, 4-bromo-alfa, alfa, alfa-trifluor-m-tolilico, 6-bromo-alfa, alfa, alfa-trifluor-m-

324889

- 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,
5. 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,
10. 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;
15. o-bifenilílico, p-bifenilílico, p-fenoxifenílico, o-(p-clorofenoxi)-fenílico, p-(p-clorofenoxi)-fenílico, 5-cloro-2-(p-clorofenoxi)-fenílico;
- 2-piridílico, 3-piridílico, 4-piridílico, 5-cloro-2-piridílico, 5-bromo-2-piridílico, 6-fluor-3-piridílico,
20. 2-cloro-3-piridílico, 4-metil-2-piridílico, 5-metil-2-piridílico, 6-metil-2-piridílico, 6-metoxi-3-piridílico, 6-etoxi-3-piridílico, 6-n-butoxi-3-piridílico o 4,6-dimetil-2-piridílico.

R_6 es, por ejemplo, un átomo de hidrógeno o un radical

25. metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, butílico secundario, n-pentílico, isopentílico o n-hexílico.

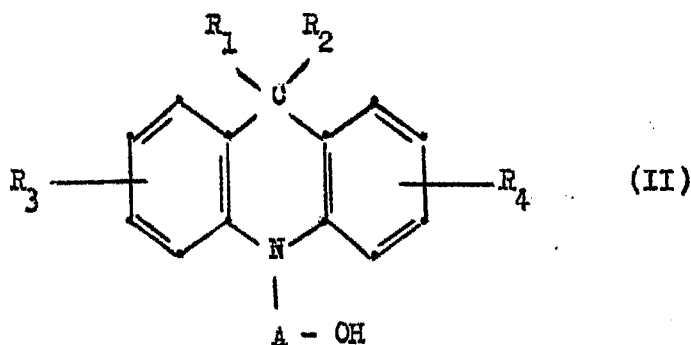
A es, por ejemplo, un radical etilénico, propilénico, etiletilénico, trimetilénico, tetrametilénico, pentametilénico o hexametilénico.

324889

Los nuevos compuestos de la fórmula general I se obtienen haciendo reaccionar, en presencia de un agente ligador de ácido, un éster apto para reacción de un 10-hidroxiálquil-acridano de la fórmula general II,

5.

10.



15.

en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y A tienen la significación antes indicada, por ejemplo un haluro, de preferencia un cloruro o bromuro, un éster de arilsulfónico o de ácido alcansulfónico, con una amina de la fórmula III,

20.



25.

en la que R_5 y R_6 tienen la significación antes indicada. La reacción se realiza en un medio orgánico apropiado, por ejemplo en un alcohol inferior, u otro compuesto hidroxílico alifático,

324889

- como el etanol, n-butanol, 2-metoxietanol, en un flúido del tipo éter, como el éter dimetílico de etilenglicol y éter dimetílico de dietilenglicol, tetrahidrofurano o dioxano, en un hidrocarburo aromático, como el benceno, tolueno o xileno, y/o
5. en un exceso de la amina de la fórmula general III. Un exceso en esta última puede utilizarse simultáneamente como agente ligador de ácido; sin embargo, puede ser de utilidad como agente ligador de ácido en presencia de un radical fenílico eventualmente sustituido R_5 , asimismo la utilización de bases orgánicas terciarias, como por ejemplo la trietilamina, la diisopropil-
10. -etilamina, la piridina o la colidina simétrica. Las reacciones se efectúan en general a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas hasta unos 200°.

- Haluros como ésteres aptos para reacción de los compuestos de la fórmula general II, pueden activarse por ejemplo con yoduro sódico o potásico.
- 15.

- Los materiales de partida de la fórmula general III, así como los ésteres aptos para reacción de los compuestos de la fórmula general II, son conocidos y preparables ulteriormente de manera análoga a los conocidos.
- 20.

- Los compuestos obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención, de la fórmula general I, se transforman, en caso deseado, a continuación y en forma usual, en sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos. Por
25. ejemplo, se trata una solución de un compuesto de la fórmula general I en un disolvente orgánico, como el metanol, el etanol o el éter, con el ácido deseado como componente de sal o una solución del mismo, y la sal precipitada se separa. Para

324839

la utilización como medicamentos, 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

5. no ejercen acciones tóxicas. Además, es ventajoso cuando las sales a utilizar como medicamentos son bien cristalizables o no son higroscópicas o lo son escasamente. Para la formación de sal con el compuesto de la fórmula general I pueden utilizarse por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el
10. ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido beta-hidroxi-etansulfónico, 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
15. ácido salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico, y el ácido embónico.

Los ejemplos que siguen explican más detalladamente la preparación de los compuestos de la fórmula general I. Sin embargo, no limitan en modo alguno el ámbito de la invención.

20. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

EJEMPLO 1.

25. 12,0 g (0,042 moles) de 10-(3-cloropropil)-9,9-dimetil-acridano, 12,4 g (0,063 moles) de 4-cloro-alfa, alfa, alfa-trifluor-m-toluidina y 10,8 g (0,084 moles) de diisopropil-etilamina se calientan, durante 16 horas a 135-140°, bajo agitación, en baño de aceite. Tras el enfriado se trata con 120 cc de lejía de sosa l-n y la totalidad se extrae con éter.

324889

- La fase etérea se lava hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Quedan 21,2 g de un aceite espeso de color pardo, que recristaliza en etanol-agua, con lo que se obtiene el 10- $\sqrt{3}$ -(4-alfa,alfa,alfa-trifluor-m-toluidino)-propil $\sqrt{7}$ -9,9-dimetil-acridano, de punto de fusión 108-110°.
- 5.

De manera análoga se preparan, por ejemplo:

10. el 10- $\sqrt{3}$ -(2,4-dicloroanilino)-propil $\sqrt{7}$ -9,9-dimetil-acridano, de punto de fusión 77-78°;
- el 9,9-dimetil-10- $\sqrt{3}$ -(p-fluoroanilino)-propil $\sqrt{7}$ -acridano, de punto de fusión 68-69°, clorhidrato punto de fusión 199-206° bajo descomposición;
15. el 10- $\sqrt{3}$ -(3,4-dicloroanilino)-propil $\sqrt{7}$ -9,9-dimetil-acridano, de punto de fusión 104-106°;
20. el clorhidrato de 10- $\sqrt{3}$ -(p-bromoanilino)-propil $\sqrt{7}$ -9,9-dimetil-acridano, de punto de fusión 196-200°;
- el 10- $\sqrt{3}$ - $\sqrt{5}$ -cloro-2-(p-clorofenoxi)-anilino $\sqrt{7}$ -propil $\sqrt{7}$ -9,9-dimetil-acridano, de punto de fusión 102-104°;
25. el clorhidrato de 10- $\sqrt{3}$ -(p-acetamido-anilido)-propil $\sqrt{7}$ -9,9-dimetil-acridano, de punto de fusión 238°;

324889

el diclorhidrato de 10- $\sqrt{3}$ -(6-etoxi-3-piridilamino)-propil-
-9,9-dimetil-acridano, de punto de fusión 154°;

5. el 9-etil-10- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-alfa,alfa,alfa-trifluor-m-toluidino)-
-propil-9-metil-acridano.

El 10-(3-cloropropil)-9,9-dimetilacridano necesario como material de partida, se prepara como sigue:

10. 41,9 g (0,2 moles) de 9,9-dimetil-acridano se disuelven en 250 cc de tolueno absoluto y se trata, bajo agitación en atmósfera de nitrógeno, con una suspensión de 3,9 g (0,24 moles) de amida sódica en 30 cc de tolueno absoluto. La mezcla se calienta hasta ebullición bajo agitación, durante 30 minutos, hasta que prácticamente no se desprende más amoníaco. A
15. continuación se deja enfriar a 45° y se trata con 63 g (0,4 moles) de 1-bromo-3-cloro-propano. Se agita luego la mezcla reaccional a 50°, durante 2 horas, y a continuación a 85° durante 17 horas. Se trata, bajo refrigeración por hielo, con
20. 50 cc de una solución de ácido clorhídrico 0,5-n y 300 cc de éter. Las fases se separan en el embudo de decantación; las fases etéricas se lavan hasta neutralidad con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se seca todavía durante 2 horas a una temperatura de baño de 40-50°, bajo vacío
25. de trompa de agua, con lo que se obtiene la substancia deseada como un aceite viscoso de color pardo.

324889

EJEMPLO 2.

- 17,1 g (0,06 moles) de 10-(3-cloropropil)-9,9-dimetil-acridano y 28 g (0,30 moles) de anilina se calientan en el espacio de 30 minutos bajo agitación a 100°, y se agita durante 9 horas a esta temperatura. La mezcla reaccional se enjuaga con 30 cc de ácido acético glacial en el embudo de decantación; se añaden todavía 100 cc de éter de petróleo, 50 cc de éter y 200 cc de agua, y la totalidad se sacude a fondo.
5. Con ello la anilina excedente entra en solución y el acetato del 10-(3-anilino-propil)-9,9-dimetil-acridano precipita como grasa. El acetato se separa y la base se libera con lejía de sosa 2-n. Esta se fija en éter, se lava la solución etérea hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Se obtienen unos 20 g de un aceite de color pardo, que se disuelve en 150 cc de éter y se trata con 50 cc de una solución etérea de ácido clorhídrico 1,3-n. El clorhidrato precipitado se separa por succión y recristaliza en acetona-éter. El clorhidrato de 10-(3-anilino-propil)-9,9-dimetil-acridano funde a 147-150° bajo descomposición.
- 10.
- 15.
- 20.

De manera análoga se prepara, por ejemplo:

25. el clorhidrato de 9,9-dimetil-10- $\sqrt{3}$ -(p-toluidino)-propil-acridano, de punto de fusión 164-167° bajo descomposición;
- el clorhidrato de 9,9-dimetil-10- $\sqrt{3}$ -(2-piridilamino)-propil-acridano, de punto de fusión 277° bajo descomposición.

324889

EJEMPLO 3.

5. 14,3 g (0,05 moles) de 10-(3-cloropropil)-9,9-dimetil-acridano, 64 g (0,50 moles) de p-cloroanilina, 1 g de yoduro potásico y 100 cc de n-butanol se hierven a reflujo durante 21 horas. A continuación se trata con 25 cc de lejía de sosa 2-n y la p-cloroanilina excedente se destila con vapor de agua. El residuo de destilación se extrae con éter, la solución etérea se lava hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo, 17 g de un aceite de color pardo, se cromatografía en 500 g de Alox II (según Brockmann), Las fracciones eluidas con hexano/20% de benceno contienen 8 g de 10- $\sqrt{3}$ -(p-cloroanilino)-propil-9,9-dimetil-acridano. Este se disuelve en 100 cc de éter y se transforma en el clorhidrato con ácido clorhídrico etérico, de punto de fusión 205-212°.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 4.

20. De manera análoga a los ejemplos precedentes, se prepara, por ejemplo:
- el 10- $\sqrt{2}$ -(4,5-dicloro-2-metilnilino)-etil-9,9-dimetil-acridano, de punto de fusión 156-158°;
25. el clorhidrato de 9,9-dimetil-10- $\sqrt{3}$ -(5-cloro-2-piridilamino)-propil-acridano, de punto de fusión 279°;
- el 10- $\sqrt{2}$ -(4-cloro-3,6-dimetoxi-anilino)-etil-9,9-dimetil-acridano, de punto de fusión 155°;

324889

- el 10- $\sqrt{2}$ -(o-bifenilil-amino)-etil $\sqrt{7}$ -9,9-dimetil-acridano,
de punto de fusión 117°;
5. el maleato de 9,9-dimetil-10- $\sqrt{2}$ -(p-dimetilamino-anilino)-etil $\sqrt{7}$ -
-acridano, de punto de fusión 157°, descomposición;
- el 10- $\sqrt{2}$ -(4-cloro-3-nitro-anilino)-etil $\sqrt{7}$ -9,9-dimetil-acridano,
de punto de fusión 115°;
10. el clorhidrato de 10- $\sqrt{2}$ -(p-etilamino-anilino)-etil $\sqrt{7}$ -9,9-
-dimetil-acridano, de punto de fusión 192-193°;
- el clorhidrato de 6-cloro-10- $\sqrt{2}$ -(4-cloro-alfa,alfa,alfa-trifluor-
-m-toluidino)-etil $\sqrt{7}$ -9,9-dimetil-2-metoxi-acridano, de
15. punto de fusión 170-180°, descomposición;
- el clorhidrato de 10- $\sqrt{2}$ -(3-amino-anilino)-etil $\sqrt{7}$ -9,9-dimetil-
-acridano, de punto de fusión 206-208°, descomposición;
20. el clorhidrato de 10- $\sqrt{2}$ -(3,4-dicloro-anilino)-etil $\sqrt{7}$ -9,9-
-pentameten-acridano, de punto de fusión 161-168°,
descomposición;
- el clorhidrato de 6-cloro-10- $\sqrt{2}$ -(4-cloro-alfa,alfa,alfa-
-trifluor-m-toluidino)-etil $\sqrt{7}$ -9,9-dimetil-2-metil-
25. -acridano, de punto de fusión 151-157°, descomposición;
- el 10-(2-anilinoetil)-9-metil-acridano;

324889

- el 10- $\sqrt{2}$ -(3,4-dicloro-anilino)etil $\sqrt{7}$ -9,9-dimetil-3-trifluor-
-metil-acridano;
5. el 9,9-dimetil-10- $\sqrt{2}$ -(5-metil-2-piridilamino)-etil $\sqrt{7}$ -acridano;
- el 9,9-dimetil-10- $\sqrt{2}$ -(N-metil-anilino)-etil $\sqrt{7}$ -acridano, de punto
de fusión 87-88°;
10. el 10- $\sqrt{2}$ -(N-etil-3,4-dicloro-anilino)-etil $\sqrt{7}$ -9,9-dimetil-
-acridano;
- el oxalato de 9,9-dimetil-10- $\sqrt{3}$ -(N-metil-anilino)-propil $\sqrt{7}$ -acri-
dano, de punto de fusión 153-154°, bajo descomposición.

= . =

324889

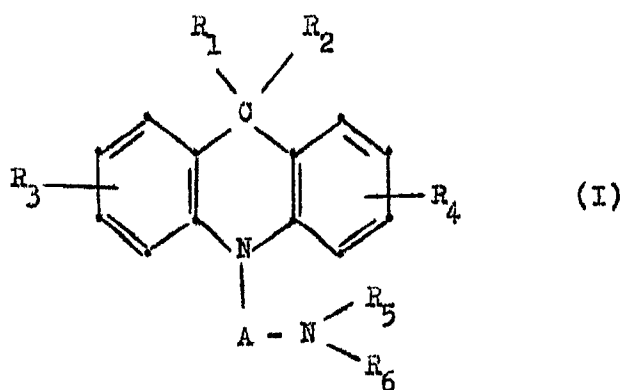
N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza N° 4100/65 del 24 de marzo de 1965.

5.

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

10.



15.

20. en la que

R_1 significa un radical alquílico inferior,

R_2 significa hidrógeno, un radical alquílico inferior o junto con R_1 significa un radical polimetilénico,

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

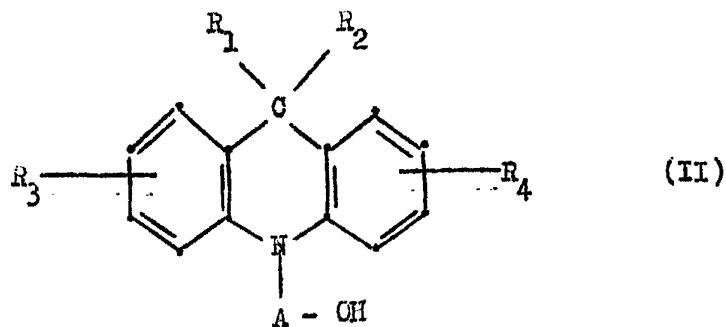
324889

5. R_5 significa el radical fenílico, o un radical bifenilílico o fenoxifenílico, cuyos núcleos de benceno en todo caso, pueden contener cada uno, a lo sumo, tres sustituyentes del grupo formado por átomos de halógeno, radicales trifluorometílicos, grupos nitro, grupos amino y radicales alquílicos, alcoxi, alquilamino, dialquilamino y alcanoilamino inferiores, o significa un radical piridílico eventualmente sustituido mediante átomos de halógeno,
10. radicales alquílicos o alcoxi inferiores,
- R_6 significa hidrógeno o un radical alquílico inferior,
- y
- A significa un radical alquilénico con 2-6 átomos de carbono,

15.

y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado porque un éster apto para reacción de un 10-hidroxi-alquil-acridano de la fórmula general II

20.



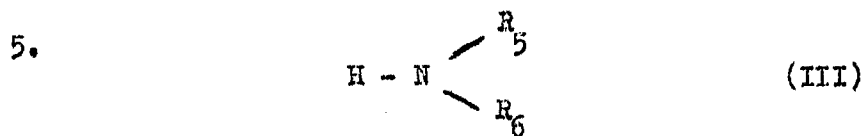
25.

en la que

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y A tienen la significación arriba indicada,

324889

se hace reaccionar en presencia de un agente ligador de ácido, con una amina de la fórmula general III,



en la que

10. R_5 y R_6 tienen la significación arriba indicada, 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.

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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 17 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 23 de marzo de 1966.

JAIME ISERN

p. a.

p. p.

Remedat M.^a LUISA ISERN CUYAS