



324890

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).

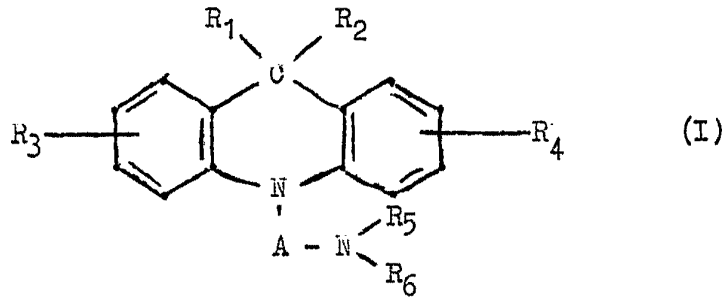
= . =

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,

324890



5.

en la que

- R_1 significa un radical alquílico inferior,
 R_2 significa hidrógeno, un radical alquílico inferior, o junto con R_1 un radical polimetilénico,
10. R_3 y R_4 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, átomos de halógeno hasta el número atómico 35, radicales trifluormetílicos o radicales alquílicos o alcoxi inferiores,
15. R_5 significa el radical fenilénico, o un radical bifenílico o fenoxifenílico, cuyos núcleos benzenícos pueden contener en todos los casos a lo sumo cada uno tres sustituyentes de los grupos formados por átomos de halógeno, radicales trifluormetílicos, grupos nitro, grupos amino y radicales alquílicos, alcoxi, alquilamino, dialquilamino y alcanoilamino inferiores, o significan un radical piridílico eventualmente sustituido mediante átomos de halógeno, radicales alquílicos o alcoxi inferiores,
- 20.
- 25.

324890

R_6 significa un radical alquílico inferior, y
A significa un radical alquilénico con 2-6 átomos de carbono,

- y sus sales de adición don 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 encuentra en 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 inducido metilcolantrénico 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, encefalomielitis y otras, así como para el tratamiento de neoplasias. Además los compuestos de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido muestran una actividad analgésica normal, del tipo de la aspirina.
- 5.
- 10.
- 15.
20. 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, 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
25. R_3 y R_4 independientemente entre sí son, por ejemplo, hidrógeno, flúor, átomos de cloro o de bromo, radicales trimetílicos, metílicos, etílicos, n-propílicos, isopropílicos,

324890

- metoxi, etoxi, n-propoxi o isopropoxi. R₅ 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-yodofenílico o p-yodofenílico, alfa, alfa, alfa-trifluoro-o-tolílico, alfa, alfa, alfa-trifluoro-m-tolílico, alfa, alfa, alfa-trifluoro-p-tolílico, p-tolúlico, m-tolílico o p-tolílico, o-etilfenílico, p-etilfenílico, p-isopropilfenílico, o-metoxifenílico, m-metoxifenílico o p-metoxifenílico, p-etoxifenílico, 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-dietilaminofenílico, p-etilaminofenílico, 2,4-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 o 3,5-xilílico o 3,5-xilílico, 2,4-dietilfenílico, 2,4-dimetoxifenílico, 2,5-dimetoxifenílico, 3,4-dimetoxifenílico, 2,4-dimetoxifenílico, 2,5-dimetoxifenílico, 2,6-dimetoxifenílico, 3,4-dimetoxifenílico o 3,5-dimetoxifenílico, 2,5-dietoxifenílico, 2,4,5-triclorofenílico, 2,4,5-trimetilfenílico, mesitílico, 2,4,5-trimetoxifenílico, 3-cloro-4-fluorofenílico, 4-fluoro-o-tolílico, o 5-fluoro-o-tolílico, 4-fluor-m-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-tolílico, 4, alfa, alfa, alfa-tetrafluor-m-tolílico, 6, alfa, alfa, alfa-tetra

324890

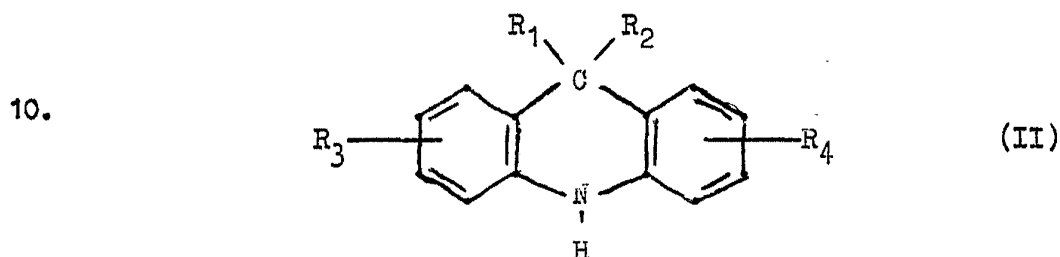
- fluor-m-tolílico, 4-cloro-alfa,alfa,alfa-trifluor-o-tolílico, 4-cloro-alfa,alfa,alfa-trifluor-m-tolílico, 6-cloro-alfa,alfa-alfa-trifluor-m-tolílico, 4-bromo-alfa,alfa,alfa-trifluor-o-tolílico, 4-bromo-alfa,alfa,alfa-trifluor-m-tolílico, 6-bromo-alfa,alfa,alfa-trifluor-m-tolílico, 3-cloro-6-metoxifenílico, 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-bifenílico, p-bifenílico, p-fenoxifenílico, o-(p-cloro-fenoxi)-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, 2-cloro-3-piridílico, 4-metoxi-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_G es, por ejemplo, un radical metílico, etílico, neopropílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, butílico secundario, n-pentílico, isopentílico, o n-hexílico.

324890

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

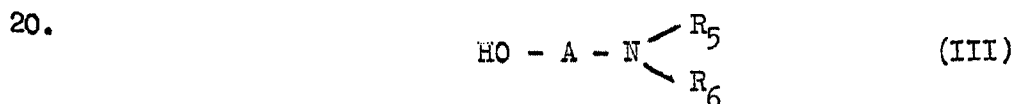
5. Los nuevos compuestos de la fórmula general I se obtienen haciendo reaccionar, un compuesto metálico de un acrida-
no de la fórmula general II,



en la que

15. R_1, R_2, R_3 y A tienen la significación antes indi-
cada,

con un éter apto para reacción de un compuesto de la fórmula
III,



en la que

25. R_5, R_6 y A tienen la significación antes indicada.
Las reacciones se realizan en presencia o ausencia de un di-
solvente orgánico, inerte, por ejemplo en un hidrocarburo
aromático, como el benceno, tolueno o xileno, de flúidos éte-
reos, por ejemplo dioxano, tetrahidrofurano, éter dimetílico
de etilenglicol o éter dimetílico de etilenglicol, o en di-

324890

metilformamida, por ejemplo a temperaturas entre 20° y 180°. Como compuesto metálico se utiliza en especial un compuesto alcalino-metálico por ejemplo mediante amida sódica o lítica, hidruro sódico o lítico.

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

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

15. 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 de 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, 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 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, 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 ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido

20.

25.

324890

- etansulfónico, el ácido beta-hidroxi-etansulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido máleico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico,
5. el ácido salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico, y el ácido embónico.

- El ejemplo que sigue explica más detalladamente la preparación de los compuestos de la fórmula general I. Sin embargo, no limita en modo alguno el ámbito de la invención. Las
10. temperaturas están indicadas en grados Celsius.

E J E M P L O.

- 4,2 g (0,02 moles) de 9,9-dimetilacridano, punto de
15. fusión 123-124°, se disuelven bajo nitrógeno en 25 cc de tolueno absoluto, bajo agitación se adicionan de 25 cc (0,2 moles) de una suspensión de amida sódica en tolueno absoluto y la mezcla reaccional se calienta a reflujo durante 40 minutos. Luego se adiciona una solución de 3,2 g (0,02 moles)
20. de N-(2-cloroetil)-N-metil-anilina en 20 cc de tolueno absoluto y se calienta de nuevo a reflujo durante 14 horas. Seguidamente se trata con 50 cc de agua, se extrae con 200 cc de éter, la solución etérica se trata hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo
25. (7,0 g) se cromatografía en 200 cc de Alox II (según Brockmann) Las fracciones teñidas con hexano contienen el 9,9-dimetil- $\left[2-(N\text{-metil-anilino})\text{-etil}\right]$ acridano, que es recristalizado en hexano, punto de fusión 87-88°.

324890

En forma análoga se prepara por ejemplo el 10- $\sqrt{2}$ -(N-etil-3,4-dicloroanilino)-etil $\sqrt{7}$ -9,9-dimetil-acridano del mismo modo que el oxalato de 9,9-dimetil-10- $\sqrt{3}$ -(N-metil-anilina)-propil $\sqrt{7}$ -acridano. Punto de fusión 153-154° bajo descomposición.

5.

= . =

324890

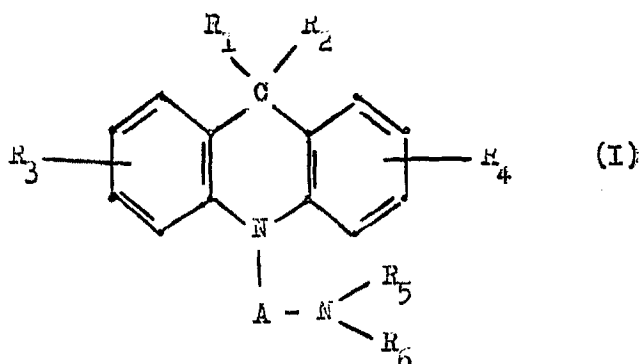
N O T A

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 1.965.

5.

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

10.



15.

en la que

20.

R_1 significa un radical alquílico inferior,

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

R_3 y R_4 significan independientemente entre sí, hidrógeno, átomos de halógeno hasta el número atómico

25.

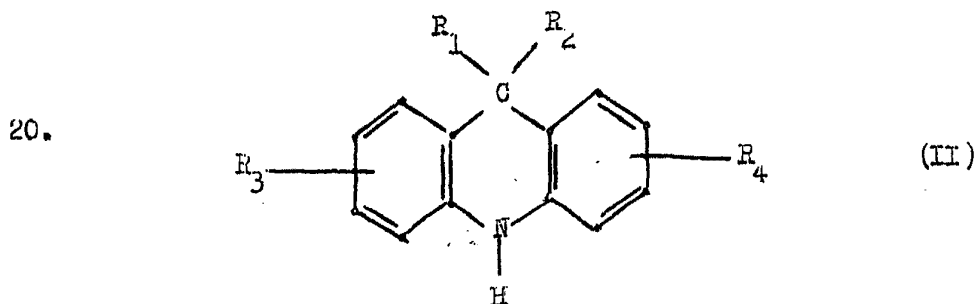
35, radicales trifluorometílicos o radicales alquílicos o alcoxi inferiores,

R_5 significa el radical fenílico, o un radical

bifenílico o fenoxifenílico, cuyos núcleos de

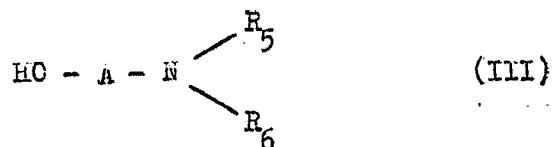
324890

5. 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, radicales alquílicos o alcoxi inferiores,
10. R_0 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 compuesto metálico de un acridano de la fórmula general II,



25. en la que R_1, R_2, R_3 y R_4 tienen la significación arriba indicada,
- se hace reaccionar con un éster apto para reacción de un compuesto de la fórmula general III

324890



5. en la que

R_5 , R_6 y A 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.

10.

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

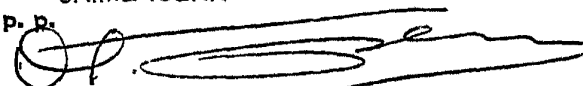
Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Berna. para Madrid, a 23 de marzo de 1966.

P. a.

JAIME ISERN

P. D.



Firmado: No. 18154 ISERN CUYAS