



Case 2152 B

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

324891

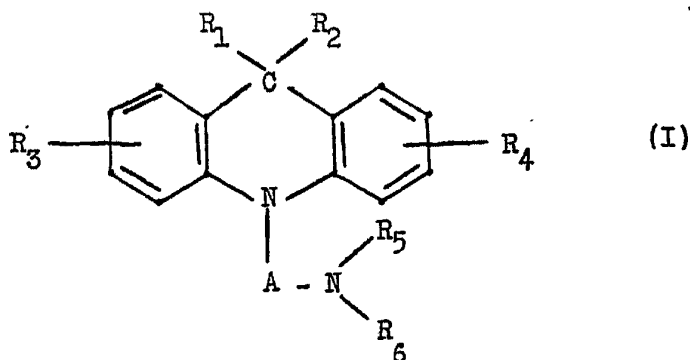
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ACRIDANO", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

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,

324891



5.

en la que

10.

R_1 significa un radical alquílico inferior,

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

15.

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 alcanoilamino inferiores, o significan un radical piridílico eventualmente sustituido mediante ato-

25.

324891

mos de halógeno, radicales alquílicos o alcoxi inferiores,

R_6 significa hidrógeno o un radical alquílico inferior, y

5.

A significa un radical alquilénico con 2-6 átomos de carbono,

10.

y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial una actividad sobresaliente antiviral e inhibidora de tumores,

15.

con índice terapéutico favorable. La actividad antiviral se muestra 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 metilcolantrénico inducido o en el carcinoma cutáneo de dimetilbenzantreno inducido del ratón. Los ensayos en animales

20.

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, encefalomiелitis 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.

25.

En los compuestos de la fórmula general I y las materias de partida correspondientes abajo citadas, R_1 y R_2 estén materializadas por ejemplo por radicales metílicos, etílicos o

324891

- 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 sí son, por ejemplo, hidrógeno, flúor, átomos de cloro o de bromo, radicales trimetílicos, 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-yodofenílico o p-yodofenílico, alfa, alfa, alfa-trifluoro-otolílico, alfa, alfa, alfa-trifluoro-m-tolílico, alfa, alfa, alfa, trifluoro-p-tolílico, o-tolílico, 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-difluorofenílico o 2,5-difluorofenílico, 2,3-diclorofenílico, 2,4-diclorofenílico, 2,5-diclorofenílico, 3,4-diclorofenílico, 3,5-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, 2,4-di-etilfenílico, 2,4-dimetoxifenílico, 2,5-dimetoxifenílico, 3,4-dimetoxifenílico, 2,4-dimetoxifení-

324891

- lico, 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, 3,4,5-trimetoxifenílico, 3-cloro-4-fluorofenílico, 4-fluoro-
5. 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-o-tolílico, 4, alfa, alfa, alfa-tetra-
10. fluor-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-o-tolílico, 4-bromo-alfa, alfa, alfa-trifluor-m-tolílico, 6-bromo-alfa, alfa, alfa-
15. 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-
20. alfa, alfa, alfa-trifluor-p-tolílico, 2-metoxi-5-nitrofenílico, 2-metoxi-6-nitrofenílico, 4-metoxi-2-nitrofenílico, 2-amino-4-metoxi-fenílico, 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,
25. 6-nitro-3,4-xilílico, 4-nitro-alfa, alfa, alfa-trifluor-o-tolílico, 2-amino-4,5-diclorofenílico, 4-amino-3,5-diclorofe-

324891

nílico, 6-amino-3,4-xilílico, 4-cloro-2,5-dimetoxifenílico, 5-cloro-2,4-dimetoxifenílico, 5-cloro-4-nitro-o-tolílico;

5. o-bifenílico, p-bifenílico, p-fenoxifenílico, o-(p-clorofenoxi)-fenílico, p-(p-clorofenoxi)-fenílico, 5-cloro-2-(p-clorofenoxi)-fenílico;

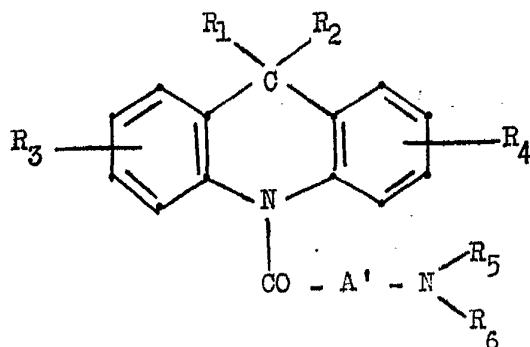
10. 2-piridílico, 3-piridílico, 4-piridílico, 5-cloro-2-piridílico, 5-bromo-2-piridílico, 6-fluor-3-piridílico, 2-cloro-3-piridílico, 4-metil-2-piridílico, 5-metil-2-piridílico, 6-metil-2-piridílico, 6-metoxi-3-piridílico, 6-etoxi-3-piridílico, 6-n-butoxi-3-piridílico o 4,6-dimetil-2-piridílico.

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

20. Los nuevos compuestos de la fórmula general I se obtienen al reducir en un fluido etéreo, mediante diborano un compuesto de la fórmula general II.

324891



5.

en la que

10.

A' significa un radical alquilideno o alquileno con 1-5 átomos de carbono,

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen la significación antes indicada.

15.

Como medio reaccional se utiliza por ejemplo tetrahydrofurano, dioxano, éter dimetílico de metilenglicol o éter dimetílico de dietilenglicol. La temperatura reaccional se halla de preferencia entre la temperatura ambiente y unos 100° y la duración de la reacción entre unos 30 minutos y 24

20.

horas. El diborano se desarrolla por ejemplo a partir de etereato de tricloruro de boro e hidruro de sodio y boro o en un aparato separado y la mezcla reaccional se hace circular o se forma in situ.

25.

Los materiales de partida de la fórmula general II se preparan en presencia de un agente ligador de ácido, por ejemplo mediante reacción de 10-halógenoalcenoil-acridanos, que

- están sustituidos y eventualmente corresponden a las definiciones de R_1 , R_2 y R_3 y R_4 y de los cuales se conocen algunos representantes, con aminas de la fórmula general $H - N \begin{matrix} R_5 \\ R_6 \end{matrix}$, en la que R_5 y R_6 tiene la significación arriba indicada. La reacción se realiza en un medio orgánico apropiado, por ejemplo en un alcohol inferior, u otro compuesto hidroxílico alifático, como el etanol, n-butanol, 2-metoxietanol, en un fluido 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 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 utilízase 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 diisopropiletilamina, la piridina o la colidina simétrica. Las reacciones se efectúan en general a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas hasta unos 200°.
5. 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 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
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

324891

- solución del mismo, y la sal precipitada se separa. Para 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 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
5. 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-hidroxi-etansulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido fumárico,
10. 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.

15. 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.
20. Las temperaturas estén indicadas en grados Celsius.

E J E M P L O

25. 7,2 g (0,017 moles) de 10-[N-(4,5-dicloro-2-metil-fenil)-glicil]-9,9-dimetil-acridano se disuelven en 50 cc de tetrahidrofurano absoluto y se enfrían mediante un baño

324891

- de hielo. En esta solución se hace preparar bajo expulsión de humedad y agitación, dibureno (preparado a partir de 2,38 g de hidruro de sodio y boro 13,1 g de estearato de trifluoruro de boro en 15 cc de éter dimetílico de dietilenglicol).
5. A continuación la mezcla reaccional se hierve a reflujo durante una hora. Luego se adiciona a gotas bajo refrigeración de hielo una solución de 3 cc de ácido clorhídrico y 3 cc de agua. La mezcla reaccional así obtenida se concentra hasta sequedad bajo vacío. El residuo se fija en éter. La solución etérica se sacude con solución amoniacal diluida, se lava hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Tras la recristalización en cloruro dimetileno-hexano se obtiene el 10-[2-(4,5-dicloro-2-metilanilino)-etil]-9,9-dimetil-acridano. Punto de fusión 156-158°.
- 10.
15. En forma análoga se preparan por ejemplo:
El clorhidrato de 9,9-dimetil-10-[3-(5-cloro-2-piridilamino)-propil]acridano, punto de fusión 279°.
El 10-[2-(4-cloro-3,6-dimetoxi-anilino)-etil]-9,9-dimetil-acridano, punto de fusión 155°.
20. El 10-[2-(obifenilil-amino)-etil]-9,9-dimetil-acridano, punto de fusión 117°;
El maleato de 9,9-dimetil-10-[2-(p-dimetilamino-anilino)-etil]-acridano, punto de fusión 157°, descomposición;
El 10-[2-(4-cloro-3-nitro-anilino)-etil]-9,9-dimetil-acridano, punto de fusión 115°;
25. El clorhidrato de 10-[2-(p-etilamino-anilino)-etil]-

9,9-dimetil-acridano, punto de fusión 192-193°;

El clorhidrato de 6-cloro-10-[2-(4-cloro-alfa, alfa, alfa-trifluor-m-toluidino)-etil]-9,9-dimetil-2-metoxi-acridano, punto de fusión 170-180°; descomposición;

5. El diclorhidrato de 10-[2-(3-amino-anilino)-etil]-9,9-dimetil-acridano, composición 206-208° descomposición;

El clorhidrato de 10-[2-(3,4-dicloro-anilino)-etil]-9,9-pentametilen-acridano, punto de fusión 161-168° descomposición;

10. El clorhidrato de 6-cloro-10-[2-(4-cloro-alfa, alfa, alfa-trifluor-m-toluidino)-propil]-9,9-dimetil-2-metil-acridano, punto de fusión 151-157° descomposición;

El 10-(2-anilinoetil)-9-metil-acridano;

15. El 10-[2-(3,4-dicloro-anilino)-etil]-9,9-dimetil-3-trifluor-metil-acridano;

El 9,9-dimetil-10[2-(5-metil-2-piridilamino)-etil]-acridano;

El 10-[3-(4-cloro-alfa, alfa, alfa-trifluor-m-toluidino)-propil]-9,9-dimetil-acridano, punto de fusión 108-110°;

20. El 10-[3-(2,4-dicloroanilino)-propil]-9,9-dimetil-acridano, punto de fusión 77-78°;

El 9,9-dimetil-10-[3-p-fluoroanilino)-propil]-acridano, punto de fusión 68-69°; clorhidrato punto de fusión 199-206° bajo descomposición;

25. El 10-[3,4-dicloroanilino)-propil]-9,9-dimetil-acridano, punto de fusión 104-106°;

El clorhidrato de 10-[3-(p-bromoanilino)-propil]-9,9-dimetil-acridano, punto de fusión 196-200°;

El 10-[3-[5-cloro-2-(p-clorofenoxi)-anilino]-propil]-9,9-dimetil-acridano, punto de fusión 102-104°;

5. El clorhidrato de 10-[3-(p-acetamido-anilino)-propil]-9,9-dimetil-acridano, punto de fusión 238°;

El diclorhidrato de 10-[3-(6-etoxi-3-piridilamino)-propil]-9,9-dimetil-acridano, punto de fusión 154°;

10. El 9-etil-10-[3-(4-cloro-alfa, alfa, alfa-trifluor-m-toluidino)-propil]-9-metil-acridano;

El clorhidrato de 10-(3-anilino-propil)-9,9-dimetil-acridano, punto de fusión 147-150° bajo descomposición;

15. El clorhidrato de 9,9-dimetil-10-[3-(p-toluidino)-propil]-acridano, punto de fusión 164-167° bajo descomposición;

El clorhidrato del 9,9-dimetil-10-[3-(2-piridilamino)-propil]-acridano, punto de fusión 277° bajo descomposición;

El clorhidrato de 10-[3-(p-cloroanilino)-propil]-9,9-dimetil-acridano, punto de fusión 205-212°;

20. El 9,9-dimetil-10-[2-(N-metil-anilino)-etil]-acridano, punto de fusión 87-88°;

El 10-[2-(N-etil-3,4-dicloro-anilino)-etil]-9,9-dimetil-acridano;

25. El oxalato de 9,9-dimetil-10-[3-(N-metil-anilino)-propil]-acridano, punto de fusión 153-154° bajo descomposición.

El material de partida para este ejemplo se prepara co-

mo sigue:

5. 104,7 g (0,50 moles) de 9,9-dimetilacridano se disuelven en 500 cc de benceno absoluto y se hierve a reflujo durante 3 horas con 62,0 g (0,55 moles) de cloruro cloroacetílico. A continuación la mezcla reaccional se concentra hasta sequedad y el residuo recristaliza en cloruro de metileno-hexano. Así se obtienen 128,7 g de 10-cloroacetil-9,9-dimetil-acridano de punto de fusión 134-136°.

10. 28,5 g (0,1 moles) de 10-cloroacetil-9,9-dimetil-acridano, 17,6 g (0,1 moles) de 4,5-dicloro-o-toluidina y 25,8 g (0,2 moles) de diisopropil-etil amina, se calientan en 130-140° en un baño de aceite durante 20 horas. Tras el enfriado se trata la masa solidificada con 200 cc de hexano y 150 cc de ácido clorhídrico 2-n, y se tritura. Lo insoluble
15. se separa por succión y se lava consecutivamente con 50 cc de agua y 50 cc de hexano. El género del filtro es recristalizado en dioxano-agua, con lo que se obtiene el 10-[N-(4,5-dicloro-2-metil-fenil)-glicil]-9,9-dimetil-acridano de punto de fusión 206-209°.

- - - - -

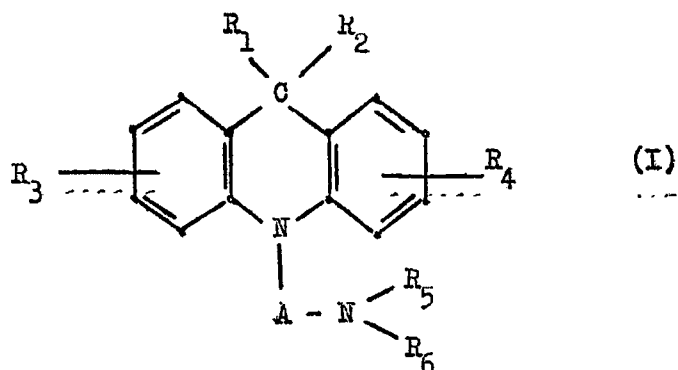
N O T A

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.



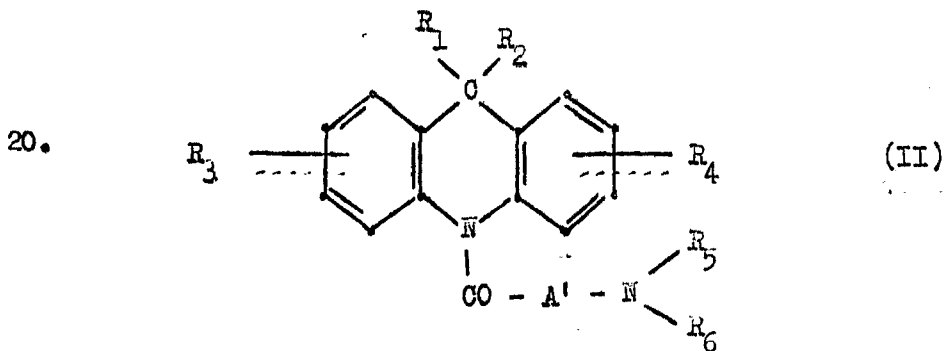
15.

20. en la que

- R₁ significa un radical alquílico inferior,
- R₂ significa hidrógeno, un radical alquílico inferior o junto con R₁ significa un radical polimetilénico,
- R₃ y R₄ significan independientemente entre sí, hidrógeno, átomos de halógeno hasta el número atómico 35, radicales trifluorometílicos o radicales alquílicos o alcoxi inferiores,

324891

5. R_5 significa el radical fenílico, o un radical bifenililico 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 alcancilamino inferiores, o significa un radical piridílico eventualmente sustituido mediante átomos de halógeno, radicales alquílicos y alcoxi inferiores,
10. R_6 significa hidrógeno o un radical alquílico inferior y
15. A significa un radical alquilénico con 2-6 átomos de carbono, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II,



25. en la que
- A' significa un radical alquilidénico o alquilénico con 1-5 átomos de carbono, y
- R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 tienen la significación arriba indicada,
- se reduce en un líquido etéreo mediante diborano,

324891

y en caso deseado el compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

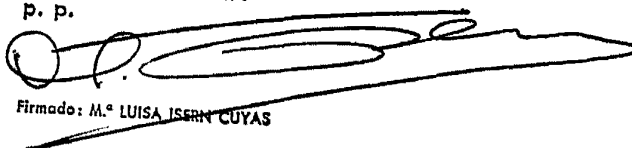
5. 2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de acridano.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 hojas foliadas y escritas a máquina por una cara.

Barcelona, para Madrid, a 23 de Marzo de 1966

p.a.

P. p. LUISA ISERN



Firmado: M.^a LUISA ISERN CUYAS