



Case 2152 C

324892

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., residente en BASILEA (Suiza).

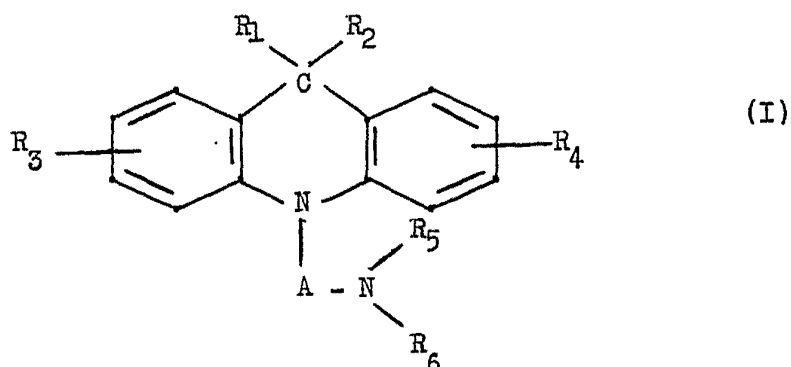
= . =

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 materias nuevas.

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

324892



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 alcancoilamino inferiores, o significan un radical piridílico eventualmente sustitui-
- 25.

324892

do mediante átomos de halógeno, radicales alquílicos o alcoxi inferiores,

R_6 significa 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 posean propiedades valiosas farmacológicamente, en especial una actividad sobresaliente antiviral e inhibidora de tumores, 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.
15. 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.
20. 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 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, R_3 y R_4 independientemente entre sí son, por ejemplo, hidrógeno, flúor, átomos de cloro o de bromo, radicales
5. trimetilílicos, metílicos, etílicos, n-propílicos, isopropílicos, metoxi, etoxi, n-propoxi o isopropoxi. R_5 es, por ejemplo, el radical fenílico, n-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, 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, n-nitrofenílico, m-nitrofenílico o p-nitrofenílico, o-aminofenílico, m-aminofenílico, m-aminofenílico o p-aminofenílico, o-acetamidofenílico, m-acetamidofenílico o p-acetamidofenílico, p-dimetilaminofenílico, p-diethylaminofenílico, p-etilaminofenílico,
10. 2,4-difluorofenílico o 2,5-difluorofenílico, 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, 2,4-diethylfenílico, 2,4-dimetoxifenílico, 2,5-dimetoxifenílico, 3,4-dimetoxifenílico, 2,4-dimetoxifenílico, 2,5-dimetoxifenílico, 2,6-dimetoxifenílico, 3,4-
15. 2,4-difluorofenílico o 2,5-difluorofenílico, 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, 2,4-diethylfenílico, 2,4-dimetoxifenílico, 2,5-dimetoxifenílico, 3,4-dimetoxifenílico, 2,4-dimetoxifenílico, 2,5-dimetoxifenílico, 2,6-dimetoxifenílico, 3,4-
20. 2,4-difluorofenílico o 2,5-difluorofenílico, 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, 2,4-diethylfenílico, 2,4-dimetoxifenílico, 2,5-dimetoxifenílico, 3,4-dimetoxifenílico, 2,4-dimetoxifenílico, 2,5-dimetoxifenílico, 2,6-dimetoxifenílico, 3,4-
25. 2,4-difluorofenílico o 2,5-difluorofenílico, 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, 2,4-diethylfenílico, 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, 3,4,5-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-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-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-dimetoxife-

324892

nílico, 5-cloro-4-nitro-o-tolílico; o-bifenílico, p-bifenílico, p-fenoxifenílico, o-(p-clorofenoxi)-fenílico, p-(p-clorofenoxi)-fenílico, 5-cloro-2-(p-clorofenoxi)-fenílico;

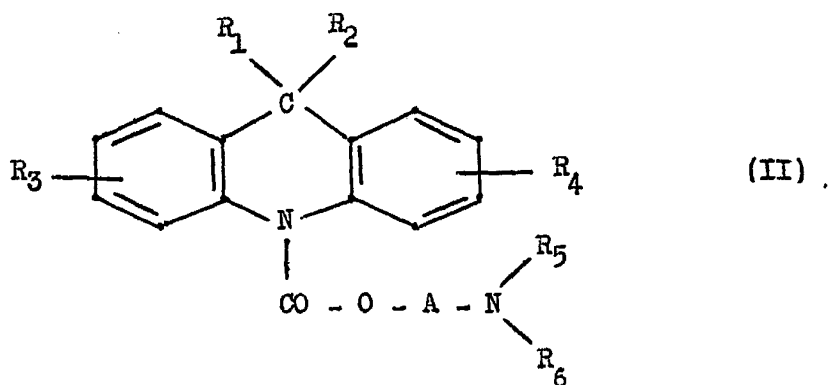
5. 2-piridílico, 3-piridílico, 4-piridílico, 5-cloro-2-piridílico, 5-bromo-2-piridílico, 6-fluor-3-piridílico, 2-cloro-3-piridílico, 4-metil-2-piridílico, 5-metil-2-piridílico, 6-metil-2-piridílico, 6-metoxi-3-piridílico, 6-etoxi-3-piridílico, 6-n-butoxi-3-piridílico o 4,6-dimetil-2-piridílico.

10. R_6 es, por ejemplo, un radical metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, butílico secundario, n-pentílico, isopentílico o n-hexílico.

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

Los nuevos compuestos de la fórmula general I se obtienen al calentar hasta desdoblamiento de la dosis equimolar de anhídrido carbónico, un compuesto de la fórmula general II,

20.



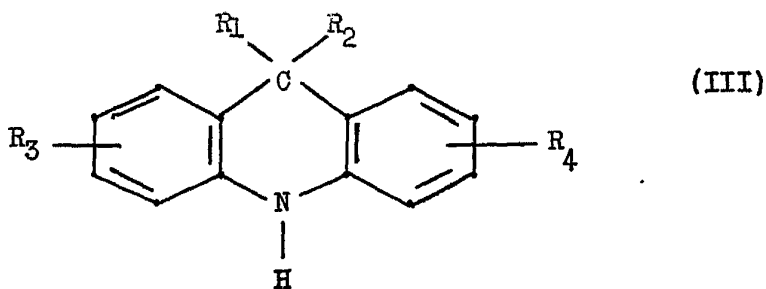
25.

en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y A tienen la significación indicada bajo la fórmula general I.

5. La descarboxilación se efectúa en presencia o ausencia de un disolvente orgánico inerte de alto punto de ebullición, como por ejemplo decalina, tetralina, mesitileno, etc.

Los materiales de partida de la fórmula general II son preparables mediante reacción de acridanos de la fórmula general III,

10.



15.

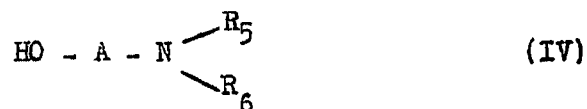
en la que

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

20.

con fosgeno en disolventes orgánicos inertes apropiados, como benceno o tolueno, y reacción de los 10-clorocarbonilacridanos obtenidos con compuestos hidroxílicos de la fórmula general IV,

324892



en la que

5. R_5 , R_6 y A tienen la significación arriba indicada.

Los compuestos de la fórmula general III y IV son conocidos, y además análogamente preparables a los conocidos.

10. 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.

15. 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 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,

20. 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 etansulfónico,

- 25.

324892

5. 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 ácido salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico, y el ácido embólico.

10. 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 temperaturas están indicadas en grados Celsius.

E J E M P L O

15. 0,58 g (0,0015 moles) de éster 2-(N-metilanilino)-etilico del ácido 9,9-dimetilacriden-10-carboxílico, se calientan a 200-210° en vacío de trompa de agua (11 milímetros) durante 3 horas hasta extinción del desarrollo de anhídrido carbónico. El producto de hidrólisis bruto se cromatografía en 15 g de Alox II (según Brockmann). Las fracciones diluidas con hexano contienen el 9,9-dimetil-10-[2-(N-metil-anilino)-etil]-acridano, que tras recristalización en hexano funde a 87-88°.

25. En forma análoga se prepara por ejemplo el 10-[2-(N-etil-2,4-dicloro-anilino)-etil]-9,9-dimetil-acridano, del mismo modo que el oxalato de 9,9-dimetil-10-[3-(N-etil-anilino)-propil]acridano, punto de fusión 153-154° bajo descomposición.

324892

El éster 2-(N-metilanilino)-etílico del ácido 9,9-dimetilacridin-10-carboxílico necesario como materia de partida se prepara como sigue:

5. 2,71 g (0,01 moles), de 9,9-dimetil-10-clorocarbonil-acridano, punto de fusión 145°, 0,51 g (0,01 moles) de 2-(N-metil-anilino)-etanol, punto de ebullición 142-144°, y 1,3 g (0,01 moles) de di-isopropil-etilamina, se hierven a reflujo durante 14 horas en 40 cc de xileno absoluto. Tras lo enfriado se trata con 20 cc de agua y se extrae con 200 cc de éter.
10. La fase etérea se lava hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo (2,7 g) se cromatografía en 40 g de Alox II (según Brockmann), con lo que las fracciones eluidas con hexano-benceno (1:1) contienen el éster 2-[N-metil-anilino-etílico y el ácido 9,9-dimetil-acridano-10-carboxílico como aceite viscoso, no cristalizado.
- 15.

- - - - -

324892

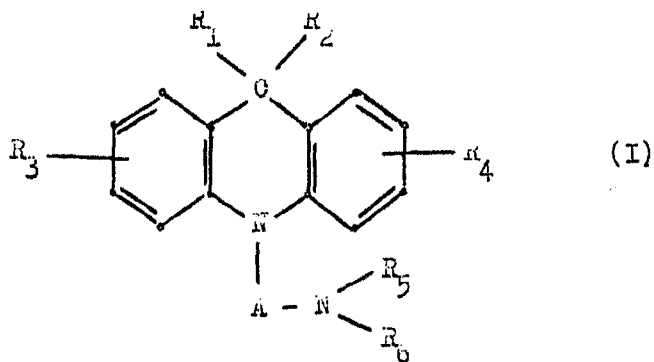
N O T A

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.

en la que

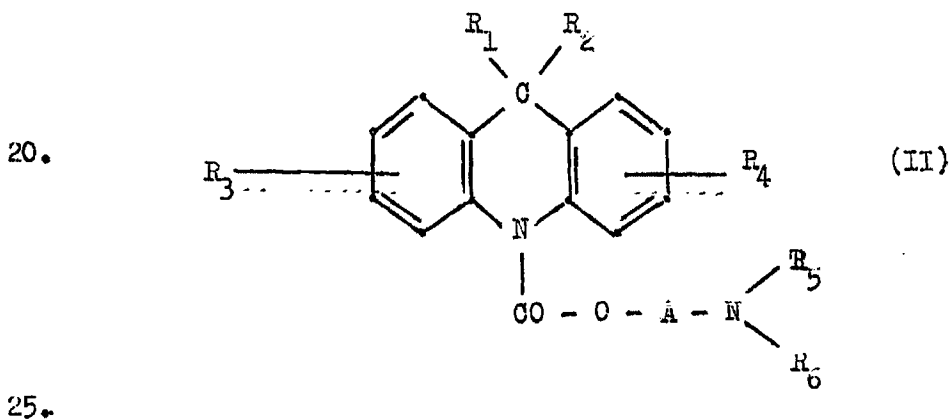
20.

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,

5. R_5 significa el radical fenílico, o un radical bifenílico 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 alcanollamino interiores, o significa un radical piridílico eventualmente sustituido mediante átomos de halógeno,
10. R_6 significa 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 de la fórmula general III



en la que

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ y A tienen la significación arriba indicada,

se calienta hasta el desdoblamiento de la adosis equimolar de anhídrido carbónico y en caso deseado el compuesto obtenido

324892

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

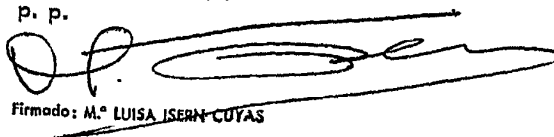
2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de acridano.
- 5.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 13 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 9 MAR 1960

p. a. JAIME ISERN

p. p.



Firmado: M.ª LUISA ISERN-CUYAS