



Case 2152 D

324893

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).

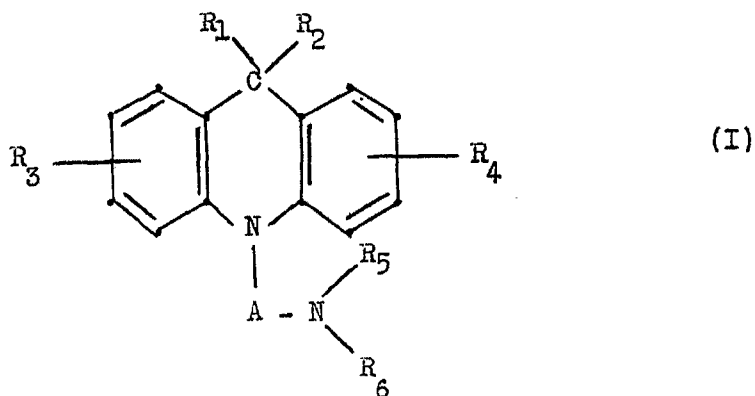
= . =

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 como materias nuevas.

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

324893



10. 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,

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 fenocefenílico, 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 alcancilamino inferiores, o signifi-

25.

324893

can un radical piridílico eventualmente sustituido mediante átomos de halógeno, radicales alquílicos o alcoxi inferiores,

5. R_6 significa un radical alquílico inferior, y

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

10. y sus sales de adición con ácidos inorgánicos u 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 el ensayo sobre animales, por ejemplo en el

15. ratón, frente al virus Columbia-SK, mientras que la actividad inhibidora de tumores en ensayos sobre animales, por ejemplo el sarcoma metilcolentrénico 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, 20. 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 están materializadas por ejemplo por radicales metílicos, etílicos,

324893

- 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,
5. 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-*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, *o*-nitrofenílico, *m*-nitrofenílico o *p*-nitrofenílico, *o*-aminofenílico, *m*-aminofenílico o *p*-aminofenílico, *o*-acetamidofenílico, *m*-acetamidofenílico o *p*-acetamidofenílico, *p*-dimetilaminofenílico,
20. *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, o 2,6-diclorofenílico, 2,4-dibromofenílico, 2,5-dibromofenílico o 2,6-dibromofenílico, 2,3-xilílico o 3,5-
25. xilílico, 2,4-dietilfenílico, 2,4-dimetoxifenílico, 2,5-dimetoxifenílico, 3,4-dimetoxifenílico, 2,4-dimetoxifenílico, 2,5-

324893

- dimetoxifenílico, 2,6-dimetoxifenílico, 3,4-dimetoxifenílico o
3,5-dimetoxifenílico, 2,5-dietoxifenílico, 2,4,5-triclorofení-
lico, 2,4,5-trimetilfenílico, mesitílico, 3,4,5-trimetoxifení-
lico, 3-cloro-4-fluorofenílico, 4-fluoro-o-tolílico, o 5-fluo-
5. ro-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-tetra-
fluor-o-tolílico, 4, alfa, alfa, alfa-tetrafluor-m-tolílico,
10. 6, alfa, alfa, alfa-tetrafluor-m-tolílico, 4-cloro-alfa, alfa, alfa-
trifluor-o-tolílico, 4-cloro-alfa, alfa, alfa-trifluor-m-tolíli-
co, 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-clo-
15. ro-2-nitrofenílico, 4-cloro-3-nitrofenílico, 2-bromo-4-nitrofe-
nílico, 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-
20. nitrofenílico, 4-metoxi-2-nitrofenílico, 2-amino-4-metoxi-
fenílico, 4,5-dicloro-o-tolílico, 2,4-dicloro-6-nitrofení-
lico, 2,5-dicloro-4-nitrofenílico, 4,5-dicloro-2-nitrofení-
lico, 5-nitro-2,4-xilílico, 4-nitro-2,5-xilílico, 6-nitro-
3,4-xilílico, 4-nitro-alfa, alfa, alfa-trifluor-o-tolílico, 2-
25. amino-4,5-diclorofenílico, 4-amino-3,5-diclorofenílico, 6-amino-
3,4-xilílico, 4-cloro-2,5-dimetoxifenílico, 5-cloro-2,4-dime-

324893

toxifenílico, 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.

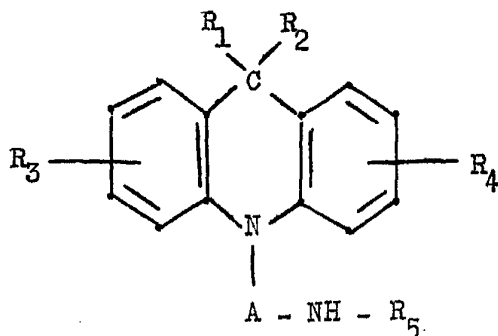
15.

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

20.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I se obtienen al hacer actuar un éster apto para reacción de un alcohol inferior sobre un compuesto de la fórmula general II,

324893



(II)

5.

en la que

10.

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

15.

Como éster apto para reacción de alcoholes inferiores pueden entrar en consideración en especial haluros, ésteres de ácidos alcansulfónicos y ésteres de ácido arilsulfónico, que se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula general II en disolventes orgánicos, como alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, n-butanol, alcohol etílico, hidrocarburos, por ejemplo benceno o tolueno, o fluidos del tipo como dioxano, tetrahydrofurano, éter dimetílico de etilenglicol y de prefe-

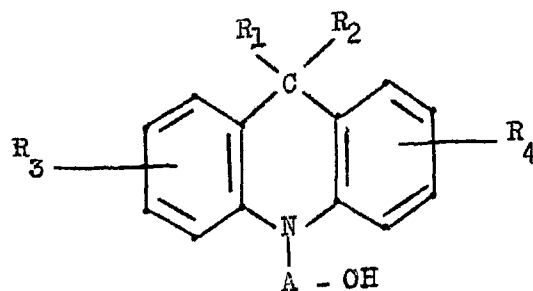
20.

rancia en presencia de un agente ligador de ácido, por ejemplo de trietilamina, diisopropiletilamina, colidina o de un carbonato alcalino, y eventualmente de un catalizador, como yoduro sódico o potásico.

25.

Las materias de partida de la fórmula general II, se obtienen mediante reacción de ésteres aptos para reacción de compuestos hidroxílicos de la fórmula general III

324893



(III)

5.

en la que

R₁, R₂, R₃, R₄ y A tienen la significación arriba
indicada,

10.

con aminas primarias de la fórmula R₅-NH₂, en la que R₅ tiene la significación indicada.

15.

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,

20.

tolueno o xileno, y/o en un exceso de una amina. Un exceso de 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 R₅ asimismo la utilización de bases orgánicas terciarias, como por ejemplo la trietilamina, la diisopropiletilamina, la piridina o la colidina simétrica.

25.

Las reacciones se efectúan en general a temperatura ambiente

324893

o a temperaturas elevadas hasta unos 200°.

Los ésteres aptos para reacción de los compuestos hidroxílicos de la fórmula general III y aminas R_5-NH_2 son conocidos, y además análogamente preparables a los conocidos.

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.
10. 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
15. 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
20. 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, el ácido beta-hidroxi-etansulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido
25. oxálico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, 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.

El ejemplo que sigue explica más detalladamente la preparación de los compuestos de la fórmula general I. Sin

5. embargo, no limita en modo alguno el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

E J E M P L O

10. 1,03 g (0,003 moles) de 10-(3-anilino-propil)-9,9-dimetil-acridano, 2,13 g (0,015 moles) de yoduro metílico y 30 cc de metanol, se hierven a reflujo durante 15 horas. La solución reaccional parda se lleva a sequedad en vacío de trompa de agua, el residuo se trata con 30 cc de hidróxido amónico 2-n y se extrae con 200 cc de éter. La fase etérica
15. se lava hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Para la separación del material de partida no alquilado, se disuelve el residuo obtenido (0,8 g) en 5 cc de cloroformo, se trata con 2 cc de cloruro acetílico y se hierve durante 5 minutos al baño maría. Tras el enfriado
20. se vierte todo sobre hielo, se fija en 200 cc de una mezcla de éter-éter de petróleo (1:1) y esta solución se lava con solución de sosa 2-n y agua. Tras el enfriado y destilación del disolvente permanece un residuo oleoso que se fija en 15 cc de éter y se trata con una solución de 0,08 g de ácido oxá-
25. lico. $2 H_2O$ en 0,5 cc de acetona. Mientras el material de partida acetilado, y no alquilado, permanece en solución, se

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

5. En forma análoga se prepara, por ejemplo el 10-[2-(N-etil-3,4-dicloro-anilino)etil]-9,9-dimetil-acridano, lo mismo que el 9,9-dimetil-10-[2-(N-metil-anilino)-etil]-acridano que funde a 87-88°.

El material de partida para los ejemplos se prepara como sigue:

10. 17,1 g (0,06 moles) de 10-(3-cloropropil)-9,9-dimetil-acridano y 28 g (0,30 moles) de anilina se calientan a 0° bajo agitación en el término de 30 minutos 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 a ello todavía se adicionan 100 cc de éter de petróleo,
15. 50 cc de éter y 200 cc de agua y la totalidad se sacude a fondo. Con esto entra en solución la anilidina excedente y el acetato del 10-(3-anilino-propil)-9,9-dimetil-acridano precipita como grasa. El acetato se separa y la base se pone
20. en libertad en lejía de sosa 2-n. Esta se fija en éter, la solución etérica se lava hasta neutralidad con agua, se fija sobre sulfato sódico y se concentra. Así se obtienen aproximadamente 20 g de un aceite de color pardo.

324893

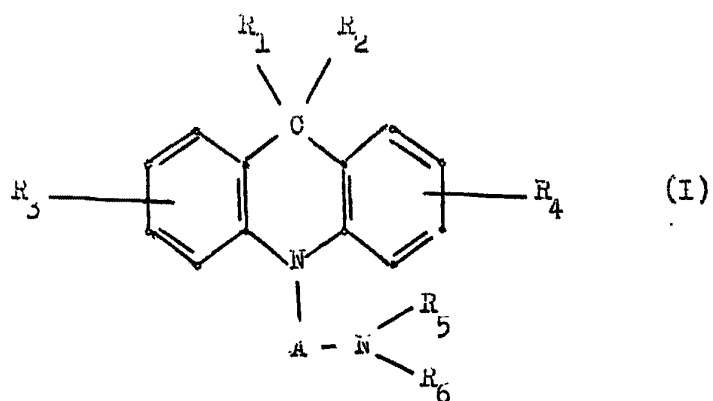
N O T A

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.

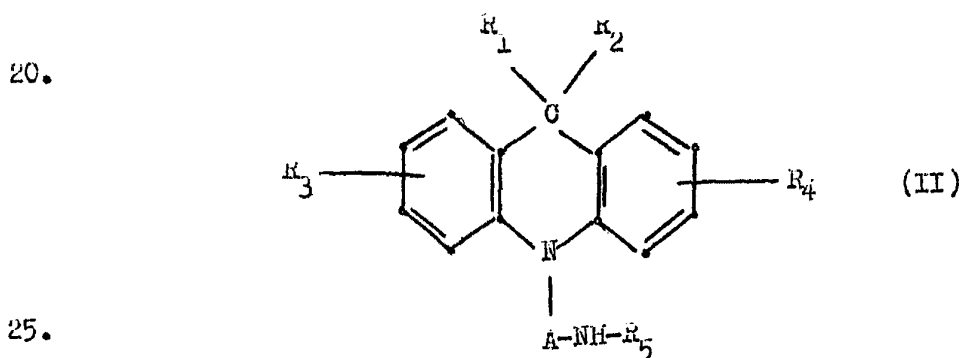
en la que

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,

324893

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 alcancilamino inferiores, o significa un radical piridínico eventualmente sustituido mediante átomos de halógeno,
10. radicales alquílicos o alcoxi inferiores,
- 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 sobre un compuesto de la fórmula general II



en la que

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

324893

se hace actuar un éster capaz de reacción de un alcohol 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 acrílico.

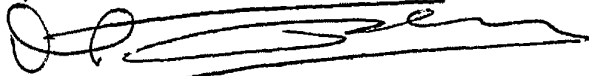
Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

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

p. a.

JAIME ISERN

P. p.



Firmado: AL. LOISA ISERN CUYAS