



Case 2152 E

324894

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).

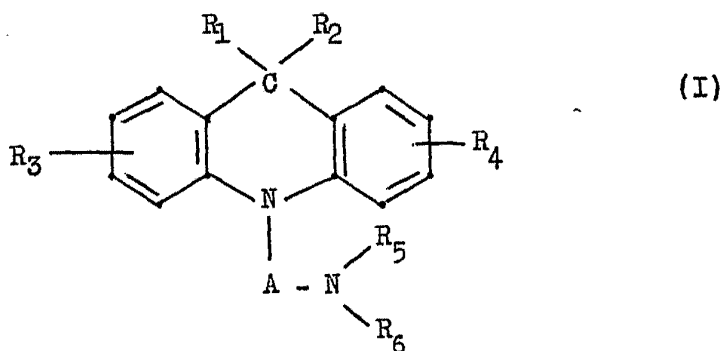
- . -

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

324894



en la que

10. R_1 significa un radical alquílico inferior,
- R_2 significa 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 puedan 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 sustitui-
- 25.

324894

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

R_6 significa hidrógeno 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, 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
15. ejemplo el sarcoma metilconlantrénico 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, encefalomiélitis 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.
- 20.

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, o juntas forman por ejemplo el radical tetrametilénico, pentametilénico o hexametilénico. R_3 y R_4 independientemente entre sí son, por ejemplo, hidrógeno,
5. fluor, 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,
10. 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, *m*-nitrofenílico o *p*-nitrofenílico, *o*-aminofenílico, *m*-aminofenílico o *p*-aminofenílico, *o*-acetamidofenílico, *m*-acetamidofenílico o *p*-acetamidofenílico, *p*-dimetilaminofenílico, *p*-dietilaminofenílico, *p*-etilanimofenílico, 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-dietilfenílico, 2,4-dimetoxifenílico, 2,5-dimetoxifenílico, 3,4-dimetoxifenílico, 2,4-dimetoxifenílico,
25. 2,5-dimetoxifenílico, 2,6-dimetoxifenílico, 3,4-dimetoxifenílico,

324894

- lico o 3,5-dimetoxifenílico, 2,5-dietoxifenílico, 2,4,5-tri-
clorofenílico, 2,4,5-trimetilfenílico, mesitílico, 3,4,5-tri-
metoxifenílico, 3-cloro-4-fluorofenílico, 4-fluoro-o-tolílico,
o 5-fluoro-o-tolílico, 4-fluor-m-tolílico, 2-fluor-p-tolílico,
5. o 3-fluor-p-tolílico, 4-cloro-o-tolílico, 5-cloro-o-tolílico,
o 6-cloro-o-tolílico, 2-cloro-o-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,
6, alfa, alfa, alfa-tetrafluor-m-tolílico, 4-cloro-alfa, alfa, alfa-
10. 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-
ro-6-metoxifenílico, 4-metoxi-o-tolílico, 4-cloro-2-nitrofe-
15. nílico, 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,
20. 4-metoxi-2-nitrofenílico, 2-amino-4-metoxi-fenílico, 4,5-diclo-
ro-o-tolílico, 2,4-dicloro-6-nitrofenílico, 2,5-dicloro-4-
nitrofenílico, 4,5-dicloro-2-nitrofenílico, 5-nitro-2,4-xilí-
lico, 4-nitro-2,5-xilílico, 6-nitro-3,4-xilílico, 4-nitro-
alfa, alfa, alfa-trifluor-o-tolílico, 2-amino-4,5-diclorofeni-
25. lico, 4-amino-3,5-diclorofenílico, 6-amino-3,4-xilílico, 4-
cloro-2,5-dimetoxifenílico, 5-cloro-2,4-dimetoxifenílico,

324894

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 átomo de hidrógeno o un radical metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, butílico secundario, n-pentílico, isopentílico o n-hexílico.

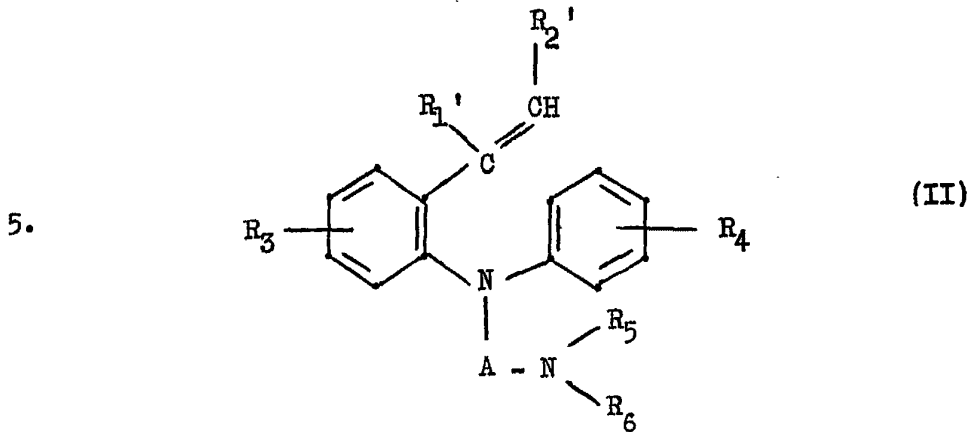
15.

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

20.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I se obtienen al hacer actuar sobre un compuesto de la fórmula general II

324894



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 toliilmetilénico, y

15.

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

20. un agente de condensación ácido, por ejemplo trifluoruro de boro en un disolvente inerte como benceno o ácido sulfúrico concentrado.

Las materias de partida de la fórmula general II son conocidas, y preparables análogamente a las conocidas.

25. 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,

324894

- 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 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 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, 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.

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

324894

E J E M P L O

9,9-dimetil-10-(N-metil-anilino-etil)-acridano.

5. 8,4 g (0,0245 moles) de 2-isopropenil-N-(N-metil-anilino-etil)-difenilamina se disuelve en 40 cc de estearato de trifluoruro de boro y se trata bajo agitación con 2 cc de agua, con lo que la temperatura reaccional asciende a 50°. Se agita durante una hora y a continuación se trata en forma de gotas en 30 cc de agua. Luego se agita todavía durante
10. 30 minutos y a continuación se trata con 50 cc de lejía de sosa concentrada. Tras enfriado la mezcla reaccional se extrae con éter. La fase etérica se lava hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Se obtiene de esta forma, 8,0 g de producto bruto cristalino. La recristalización en hexano produce 6,5 g de 9,9-dimetil-10-(N-metil-anilino-etil)-acridano de punto de fusión, 87-88°.
- 15.

En forma análoga se preparan por ejemplo:

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

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

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

324894

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°;

5.

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

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

10.

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

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

15.

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

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

20.

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

El clorhidrato de 10-[2-(p-cloroanilino)-propil]-9,9-dimetil-acridano, punto de fusión 205-212°;

25.

El 10-[2-(4,5-dicloro-2-metilanilino)-etil]-9,9-dimetil-acridano, punto de fusión 156-158°;

324894

- El clorhidrato de 9,9-dimetil-10-[3-(5-cloro-2-piridilamino)-propil]-acridano, punto de fusión 279°;
5. El 10-[2-(4-cloro-3,6-dimetoxi-anilino)-etil]-9,9-dimetil-acridano, punto de fusión 155°;
- El 10-[2-(o-bifenilil-amino)-etil]-9,9-dimetil-acridano, punto de fusión 117°;
10. 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°;
15. 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;
20. El diclorhidrato de 10-[2-(3-amino-anilino)-etil]-9,9-dimetil-acridano, punto de fusión 206-208° descomposición;
- El clorhidrato de 10-[2-(3,4-dicloro-anilino)-etil]-9,9-pnetameten-acridano, punto de fusión 161-168° descomposición;
25. El clorhidrato de 6-cloro-10-[2-(4-cloro-alfa,alfa,alfa-trifluor-m-toluidino)-etil]-9,9-dimetil-2-metil-acridano,

324804

punto de fusión 151-157° descomposición;

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

5. El 9,9-dimetil-10-[3-(5-metil-2-piridilamino)-etil]-acridano;

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

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

15. La 2-isopropenil-N-(N-metil-anilino-etil)-difetilamino utilizado como material de partida se prepara como sigue a partir del éster metílico del ácido N-fenil-antranílico:

2-isopropenil-difenilamino

20. A una solución de yoduro metilmagnésico preparada a partir de 19,5 g (0,80 moles) de magnesio y 116,4 g (0,82 moles) de yoduro metílico en 250 cc de éter absoluto, se adicionan a gotas en el término de 15 minutos a una temperatura reaccional de 30°, 45,5 g (0,20 moles) de éster metílico del ácido N-fenil-antranílico disuelto en 100 cc de benceno absoluto. A continuación se agita todavía durante 25. 6 horas a una temperatura de baño de 50°. Luego la mezcla

324894

- reaccional se vierte sobre agua helada, la fase orgánica se separa y se lava dos veces con salmuera, se seca y se evapora, Se obtienen 43,1 g de un aceite rojo oscuro, que se destila al alto vacío. La fracción (25,1 g) que pasa
5. en la destilación a un punto de ebullición $0,02 = 153-167^{\circ}$ se cromatografía para purificación ulterior en 750 g de Alox II. Las fracciones de hexano eluyen 20,6 g de 2-isopropenil-difenilamina pura como aceite incoloro.
10. 2-isopropenil-N-(N-metil-anilino-etil)-difenilamina
15. 10,46 g (0,05 moles) de 2-isopropenil-difenilamina se disuelven en 50 cc de tolueno absoluto y se trata bajo nitrógeno con 7,2 cc (0,06 moles) de una suspensión de amida sódica 8,33 molar en tolueno. A continuación se calienta bajo agitación durante una hora hasta ebullición. Luego se adicionan a gotas 11,03 g (0,057 moles) de N-cloroetil-N-metil-anilina disuelta en 70 cc de tolueno absoluto.
20. Después se hierve a reflujo durante 15 horas. Tras el enfriado se trata bajo agitación con 50 cc de agua y la mezcla reaccional bruta se extrae con éter. La solución
25. etérea se lava hasta neutralidad con agua, se seca y se evapora, con lo que precipitan 20,8 g de producto bruto en forma de un aceite claro, de color pardo. Este se cromatografía en 600 g de Alox II. Las fracciones de hexano y hexano/10% de benceno eluyen 15 g de una 2-isopropenil-N-(N-metil-anilino-etil)-difenilamina pura como aceite incoloro.

324894

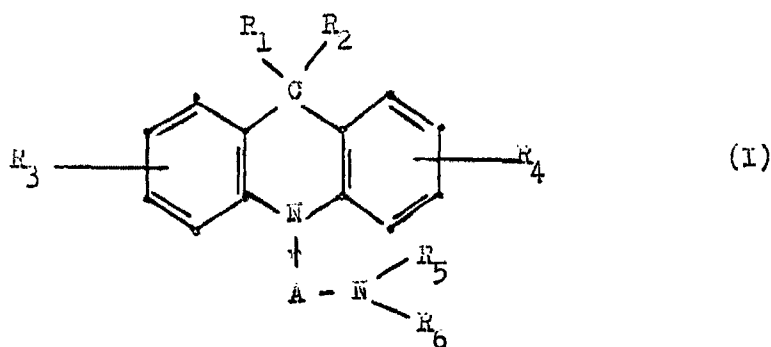
N O T A

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.

R₁ significa un radical alquílico inferior,

R₂ significa 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

25.

35, radicales trifluorometílicos o radicales alquílicos o alcoxi inferiores,

R₅ significa el radical fenílico, o un radical

bifenílico o fenoxifenílico, cuyos núcleos de

324894

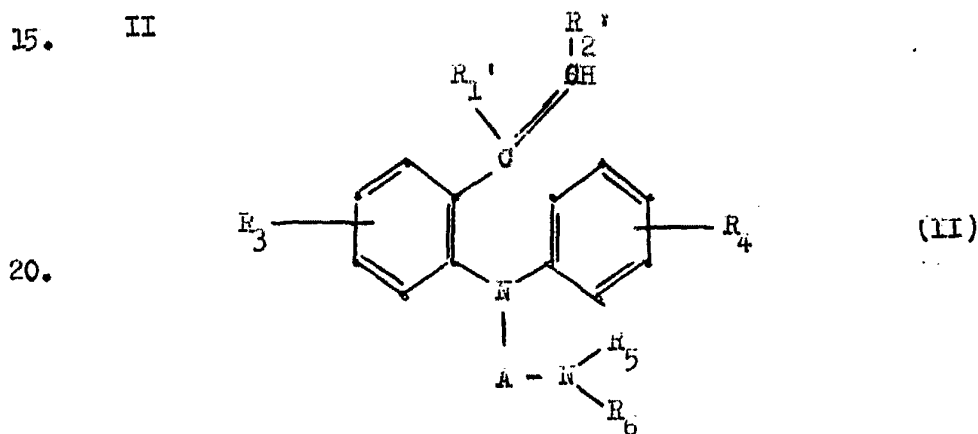
5. benceno en todo caso, pueden contener cada uno a lo sumo tres sustituyentes del grupo formado por átomos de halógeno, radicales trifluorometílicos, grupos nitro, grupos amino y radicales alquílicos, alcoxi, alquil-amino, dialquilamino y alcancilamino inferiores, o significa un radical piridílico eventualmente 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,

y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado porque sobre un compuesto de la fórmula general

15. II



25. en la que

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

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

324894

se hace actuar un agente de condensación ácido, y en caso deseado el compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma por 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 16 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 23 de marzo de 1966.

p. a. JAIME ISERN

P. P.

Firmado por M. LUISA ISERN CUYAS