

328492

28 JUN 1951



RAN 4002/11-01

328492

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE DERIVADOS DE FENANTRIDINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE Y CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se sabe que ciertas fenantridinas parcialmente hidrogenadas que están substituídas en la posición 9 con un grupo hidroxílico libre o eterificado tienen acción farmacológica, y en particular acción analgésica.

5. Ahora se ha descubierto que la actividad farmacológica de tales fenantridinas aumenta considerablemente cuando, en la síntesis de dichos compuestos, el átomo de carbono en posición 10b se cuaterniza por ligadura con un grupo alquílico inferior, un grupo cicloalquilalquílico inferior un grupo alquenílico inferior.
- 10.



328492

Este aumento de actividad puede ilustrarse a base de los ejemplos siguientes:

Se determinó en los ratones la acción analgésica y la toxicidad de las substancias que siguen:

5. substancia A = clorhidrato de 9-metoxi-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrofenantridina;
- substancia B = clorhidrato de 9-metoxi-10b-metil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrofenantridina;
10. substancia C = clorhidrato de 5-metil-9-metoxi-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrofenantridina; y
- substancia D = clorhidrato de 5,10b-dimetil-9-metoxi-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrofenantridina.
- 15.

Para la determinación de la actividad, se empleó la prueba de writhing (método por E. Siegmund y colaboradores, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95 729-31 (1957), ligeramente modificado).

20. Los resultados que se obtuvieron se resumen en la Tabla que sigue:



328492

| Substancia | DL ₅₀ mg/kg | Dosis mg/kg; s.c. | Reducción de Writhing, % | |
|------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----|
| 5. | A | 15-30 i.v. ⁺ | 10 | 5 |
| | | 125-250 s.c. ⁺ | 30 | 58 |
| 10. | B | 28 i.v. | 2,5 | 66 |
| | | 46 s.c. | 5 | 100 |
| 15. | C | 15-30 i.v. ⁺ | 10 | 33 |
| | | 60-120 s.c. ⁺ | 30 | 69 |
| 20. | D | 28 i.v. | 5 | 69 |
| | | 60-120 s.c. | 10 | 100 |

⁺ = toxicidad en 24 horas



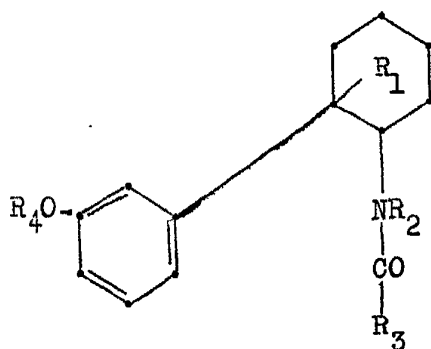
Por las cifras que anteceden se ve que el aumento de actividad no se acompaña de un ascenso proporcional de la toxicidad. Esto significa, en otros términos, que el índice terapéutico de un compuesto con un átomo de carbono cuaternario en la posición 10b es mucho más favorable que el índice terapéutico del correspondiente compuesto no substituido en el átomo de carbono 10b.

- 5.
- Este procedimiento se caracteriza en que, en la síntesis de los derivados de 1,2,3,4,4a,10b-hexahidro- y 1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-fenantridina que estén substituidos en la posición 9 con un grupo hidroxílico, un grupo alcoílico inferior, un grupo hidroxi-alcoílico inferior o un grupo alcoílico inferior-alcoílico inferior, el átomo de carbono 10b se cuaterniza con un grupo alquílico inferior, un grupo cicloalquilalquílico inferior o un grupo alquénico inferior.
- 10.
- 15.

La síntesis de tales derivados de fenantridina puede efectuarse, por ejemplo, sometiendo a ciclización un compuesto racémico u ópticamente activo de la fórmula general



5.

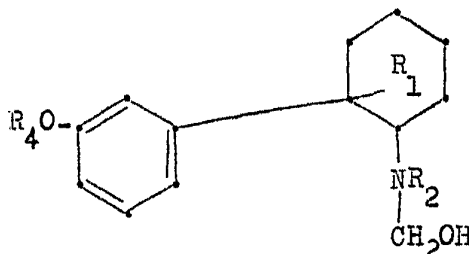


(I)

en la que

- R_1 representa un grupo alquílico inferior, un grupo cicloalquilalquílico inferior o un grupo alquenílico inferior,
10. R_2 es hidrógeno, un grupo alquílico inferior o un grupo cicloalquilalquílico inferior,
- R_3 es hidrógeno, un grupo alquílico inferior o un grupo cicloalquilalquílico inferior y
15. R_4 representa un grupo alquílico inferior, hidroxialquílico inferior o alcoxilalquílico inferior o el grupo bencílico,

o un compuesto racémico u ópticamente activo de la fórmula



(II)

5.

- en la que R_1 , R_2 y R_4 tienen la significación antes expuesta, hidrogenando eventualmente un compuesto de 1,2,3,4,4a,10b-hexahidrofenantridina así obtenido, para transformarlo en el correspondiente compuesto de 1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrofenantridina así obtenido, para transformarlo en el correspondiente compuesto de 1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrofenantridina, convirtiendo cualquier grupo benciloxílico R_4O en el grupo hidroxílico, convirtiendo, si se desea, cualquier grupo alcoxílico existente en el núcleo aromático en el grupo hidroxílico, substituyendo, si se desea, un compuesto de octahidrofenantridina así obtenido, en el nitrógeno, con un grupo
15. alquílico inferior o cicloalquilalquílico inferior y convirtiendo, si se desea, un compuesto de hexa- u octo-hidrofenantridina así obtenido en una sal y/o, en el caso de un racemato, resolviendo tal racemato en los antípodas ópticos.

La ciclización de un compuesto de la fórmula

20. I anterior puede llevarse a cabo por métodos ya conocidos. De preferencia se emplean, como agentes de ciclización, el oxiclорure fosfórico, el pentóxido fosfórico o el ácido po-

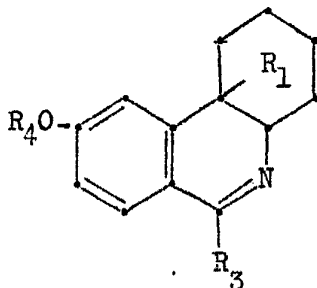


328492

fosfórico.

Con la ciclización de un compuesto de la fórmula I anterior se obtiene primeramente un compuesto de 1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridina de la fórmula

5.



(III)

10.

Un grupo benciloxílico R_4O que pueda hallarse en un compuesto de la fórmula III se convierte luego en el grupo hidroxílico. Además, cualquier grupo alcoxílico R_4 puede, si se desea, ser convertido en el grupo hidroxílico por métodos convenciona-

15. les.

Un racemato de la fórmula III puede ser disgregado, de manera ya conocida, en los antípodas ópticos.

Por último, las bases de la fórmula III pueden ser transformadas en sales cuaternarias por métodos convenciona-

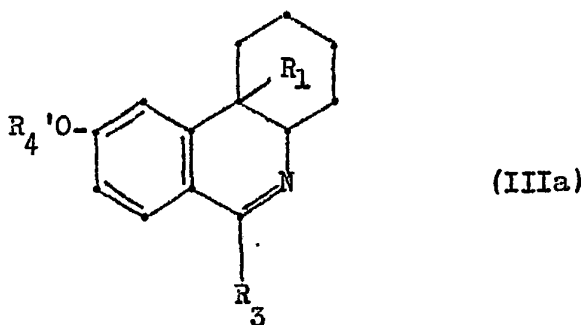
20. cionales.

Mediante la ciclización de un compuesto de la



fórmula I y, si es preciso, operaciones consecutivas pueden obtenerse por lo tanto derivados de hexahidrofenantridina racémicos y ópticamente activos, de la fórmula

5.



10. en la que

R_1 y R_3 tienen el significado expuesto antes, mientras que

R_4' representa hidrógeno, un grupo alquílico inferior, un grupo hidroxialquílico inferior o un grupo alcoxialquílico inferior,

15.

y sales cuaternarias de estos compuestos.

Los 1,2,3,4,4a,10b-hexahidrofenantridina de la fórmula IIIa así obtenidas pueden hidrogenarse, en un ulterior paso del procedimiento, para convertirlas en las correspondientes octahidrofenantridinas, con lo cual se obtienen compuestos en los que el átomo de nitrógeno del anillo heterocíclico está insubstituido.

20.

28



328492

La hidrogenación puede llevarse a cabo por métodos ya conocidos, por ejemplo por vía catalítica, empleando un catalizador de paladio, platino o níquel de Raney, o por medio de borohidruro sódico o hidruro de litio-aluminio.

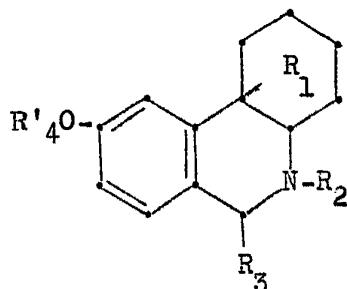
Las octahidrofenantridinas pueden, cuando se desee, substituirse en el nitrógeno con un grupo alquílico inferior o cicloalquilalquílico inferior, de manera ya de sí conocida.

Asimismo, un grupo alcoxílico contenido en el anillo aromático de un compuesto octahidrofenantridínico así obtenido puede convertirse en el grupo hidroxílico de manera ya de sí conocida, cuando se desee.

Por otra parte, un racemato así obtenido puede ser dissociado, de manera ya de sí conocida, en los antípodas ópticos.

Por último, las bases de octahidrofenantridina obtenidas pueden ser transformadas en sales.

Por ciclización de los compuestos de la fórmula I e hidrogenación del producto de la ciclización, así como, si se desea, las operaciones subsiguientes, pueden obtenerse de este modo derivados de octahidrofenantridina racémicos u ópticamente activos de la fórmula



(IV)

5. en la que

R_1 , R_2 , R_3 y R_4' tienen el significado expuesto antes, y sales de estos compuestos.

10. Par ciclización de los compuestos de la fórmula anterior II y, si se desea, conversión subsiguiente en el grupo hidroxílico de un grupo alcoxílico o benciloxílico contenido en el anillo aromático del producto de la ciclización, se llega directamente a los compuestos de octahidrofenantridina de la fórmula anterior IV, en que R_3 representa hidrógeno.

15. Naturalmente, las octahidrofenantridinas obtenidas de este modo pueden someterse también a las operaciones consecutivas expuestas antes (substitución en el nitrógeno, resolución de un racemato en los antípodas ópticos y formación de sales).

20. La ciclización de los compuestos de la fórmula II puede efectuarse de modo sencillo por medio de un agente

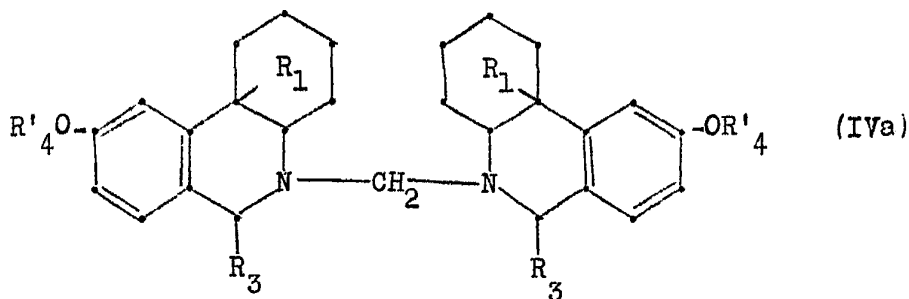


328492

- ácido. En concepto de agente ácido pueden emplearse los ácidos minerales u orgánicos usuales. De preferencia se emplea como agente ácido el ácido clorhídrico. Si la ciclización se efectúa con un agente ácido distinto del ácido fórmico,
5. la significación del símbolo R_2 no se altera, es decir, R_2 tienen en el producto de la ciclización el mismo significado que en el material de partida de la fórmula II. En cambio, si la ciclización se efectúa por medio del ácido fórmico y se emplea en olla un material de partida de la fórmula II
10. en el que R_2 signifique hidrógeno, se obtiene un producto de ciclización de la fórmula IV, en el que R_2 significa el grupo metílico.

Si la ciclización se efectúa en ausencia de agente ácido, es posible aislar los compuestos bis de la fórmula general

15.



20.

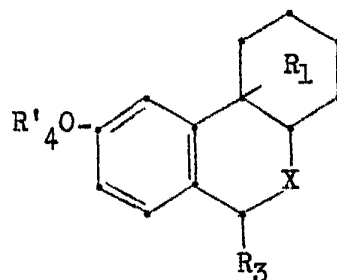


en la que R_1 , R_3 y R'_4 tienen el mismo significado expuesto antes.

Estos compuestos bis se obtienen pues haciendo reaccionar una amina de la fórmula V, expuesta antes, con formaldehído y sin tratar con agente ácido el producto de la reacción. El tratamiento de los compuestos bis de la fórmula IVa da por resultado su escisión.

Los compuestos de este invento pueden por lo tanto representarse por la fórmula general

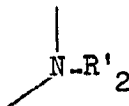
10.



(IVb)

15.

en la que X representa la agrupación

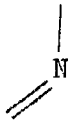


20.

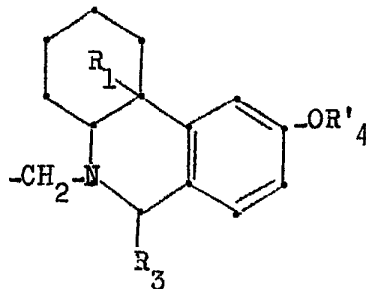
o la agrupación



328492



5. donde R'_2 es hidrogeno, un grupo alquílico inferior, un grupo cicloalquilalquílico inferior o un grupo



10.

15. Las expresiones "alquilo inferior" y "cicloalquilalquilo inferior" que se usan en la definición de los símbolos R_1 , R_2 , R_4 y R'_4 se refieren a grupos que contienen a lo sumo 7 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo; ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutiletilo, etc.

28 JUN 1954

328492

La expresión "alqueno inferior" se refiere a grupos alquénicos con 4 átomos de carbono a lo sumo; en particular, a alilo.

Las expresiones "hidroxialquilo inferior" y "alcoxialquilo inferior" se refieren a los grupos cuya porción alquímica y/o alcoxílica contiene a lo sumo 4 átomos de carbono; por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo; metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, etc.

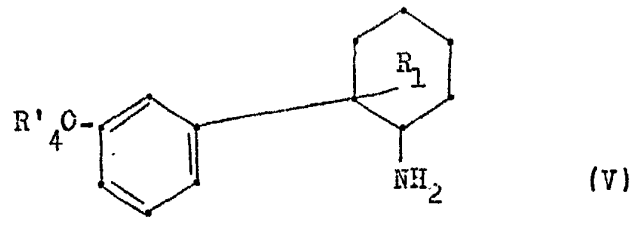
10. Se prefiere particularmente el empleo de un material de partida de la fórmula I o II en el que R_1 y R_4 signifiquen cada uno un grupo metílico y R_2 y R_3 signifiquen cada uno un átomo de hidrógeno. Con empleo de estos materiales de partida se obtiene en cada caso la 9-metoxi-

15. 10b-metil-1,2,3,4,4a,5,6,10-octahidro-fenantridina o sus sales. Esta base y sus sales, sobre todo los antípodas levógiros de la luz polarizada en solución metanólica, se distinguen por acción analgésica sumamente ventajosa.

Los materiales de partida de las fórmulas I y II, empleados según una de las dos variantes de procedimiento anteriores, pueden prepararse de manera ya conocida a partir de las correspondientes aminas de la fórmula



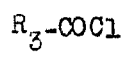
328492



5.

Para preparar los materiales de partida de la fórmula I puede, por ejemplo, hacerse reaccionar una amina correspondiente de la fórmula V con un cloruro de ácido de la fórmula

10.



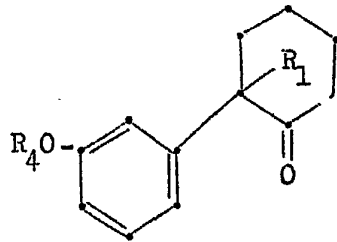
o con un anhídrido de ácido correspondiente.

Los materiales de partida de la fórmula II pueden obtenerse por reacción de una amina correspondiente de la fórmula V con formaldehído.

15.

Las aminas de la fórmula V pueden obtenerse empleando como material de partida un compuesto de la fórmula

328492

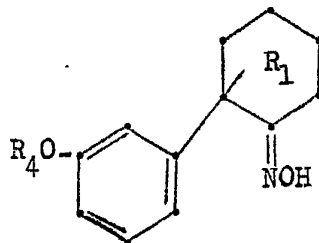


(VI)

5. y transformando este compuesto, de manera ya de sí conocida, en un compuesto de la fórmula V. Un compuesto así obtenido puede luego transformarse en una sal y/o, en el caso de un racemato, disociarse en los antípodas ópticos. Además, un grupo alcoxílico R_4 puede ser convertido en el grupo hidroxílico.
10. co.

La transformación de un compuesto de la fórmula VI en un compuesto de la fórmula V se efectúa convenientemente por reacción del respectivo compuesto de la fórmula VI con hidroxilamina y reducción consecutiva de la oxima así obtenida,

15. de la fórmula



(VII)

20.



328492

convirtiéndola en la amina correspondiente de la fórmula V.

La reducción de la oxima de la fórmula VII se efectúa convenientemente por vía catalítica, con empleo de un catalizador de níquel de Raney o de paladio o por medio de hidruro de litio-aluminio.

5.

Según otra alternativa, las aminas de la fórmula V pueden obtenerse por reacción de las correspondientes cetonas de la fórmula VI con amoníaco y reducción de los compuestos imínicos así formados. Esta reducción se lleva a cabo convenientemente por vía catalítica, con empleo de un catalizador de platino o de paladio o por medio de borohidruro sódico.

10.

La preparación de las cetonas de la fórmula VI se describe a continuación valiéndose de un ejemplo, a saber, la preparación de la 2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona:

15. Se hace reaccionar m-metoxi-beta-nitro-estireno

con 1,3-butadieno, para formar 4-(3'-metoxi-fenil)-5-nitro-ciclohexano. Este compuesto se hace reaccionar con alcoholato sódico, lo que forma 2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona, la cual se hidrogena con empleo de un catalizador de carbón paladiado, convirtiéndola en 2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona,

20. Este compuesto se hace reaccionar con yoduro de metilo, lo que da 2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona. Las demás cetonas de la fórmula VI pueden obtenerse de manera análoga.

Los derivados de fenentridina de este invento tienen, como ya se ha indicado, acción analgésica. Asimismo

25.

28 JUN



- 18 -

328492

se ha comprobado en los compuestos de esta índole acción antitusiva, antiinflamatoria y antipirética.

Se ha comprobado que al resolver un compuesto racémico en los antípodas ópticos se produce un desproporcionamiento del grado de acción. Así, por ejemplo, se halló que el antípoda 9-metoxi-10b-metil-1,2,3,4,4a,5,6,10b, levógiro en solución metanólica, presenta actividad notablemente más alta que el correspondiente antípoda dextrógiro y que la mezcla racémica.

10. Los derivados de fenantridina de este invento pueden por lo tanto hallar empleo como medicamentos, en forma de preparados farmacéuticos que contengan estos derivados en mezcla con un vehículo farmacéutico inerte, orgánico o inorgánico, apto para aplicación enteral o parenteral, como por ejemplo agua,
15. gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, goma, polialkilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). A veces
20. están esterilizados y/o contienen materias coadyuvantes, como agentes de conservación, estabilizadores, humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. También pueden contener otras materias de valor terapéutico.



328492

EJEMPLO 1

- Se disuelven en 73 cc de metanol 14,5 g de 2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilamina, se añaden a esta solución 18 cc de una solución acuosa al 38% de formaldehído y se deja reposar durante 14 horas la mezcla reaccional. El residuo que queda después de evaporar bajo presión reducida se disuelve en alcohol y la solución se trata con ácido clorhídrico alcohólico hasta reacción de acidez congo. Concentrando bajo presión reducida, se obtiene clorhidrato de 9-metoxi-10b-metil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-fenantridina, que, después de recristalización en alcohol-éter, funde a 219-220°C.

La 2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilamina empleada como material de partida en la operación anterior se prepara del modo siguiente:

- Se disuelven en 150 cc de metanol 13 g de oxima de 2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona y luego se añade a esta solución una solución de 3 g de hidróxido potásico en 5 cc de agua. A continuación se hidrogena a unos 40°C, en presencia de 20 g de níquel de Raney. La absorción de hidrógeno se produce aquí muy rápidamente. Después de separar el catalizador y de evaporar el metanol bajo presión reducida, se recoge el residuo en éter, se lava con agua la solución etérea y se la evapora hasta sequedad. El residuo se purifica a través del clorhidrato de 2-metil-2-(3'-me-



328492

toxi-fenil)-ciclohexilamina, que cristaliza espontáneamente del etanol y funde a 245-246°C. El tratamiento de esta sal con un agente alcalino da la base libre.

5. La oxima de 2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanonona empleada aquí como material de partida puede obtenerse así.

10. Se calientan a 140°C en una autoclave, en atmósfera de nitrógeno, con presión de 20 atmósferas y durante 24 horas, 150 g de m-metoxi-beta-nitro-estireno junto con una solución de 150 g de 1,3-butadieno en 1500 cc de cloroformo y 750 cc de hidroquinona. Se filtra el producto de la reacción y, bajo presión reducida, se evapora hasta sequedad el filtrado límpido. Se recoge en éter el residuo de la evaporación, y la solución etérea se lava consecutivamente con lejía de sosa caústica diluída, ácido clorhídrico y agua. Después de secar sobre sulfato sódico y evaporar el éter, se cristaliza de una mezcla de éter isopropílico y éter de petróleo de ebullición baja el residuo obtenido, lo que da 4-(3'-metoxi-fenil)-5-nitro-ciclohexeno-(1), que funde a 74-75°C.

20. En una solución de 282 g del 4-(3'-metoxi-fenil)-5-nitro-ciclohexeno-(1) en 1500 cc de etanol anhidro se instila, en atmósfera de nitrógeno, una solución etanólica de etilato sódico, preparada a base de 51 g de sodio y 1200 cc de etanol absoluto. Al añadir la solución de etilato sódico, se precipita una papilla espesa, a la que se agita bien



- durante 15 horas. A continuación se añade la mezcla reaccional, despacio y bajo nitrógeno, a una mezcla, enfriada hasta -5°C, de 15 kg de hielo, 12 litros de etanol y 1500 cc de ácido clorhídrico, mientras se agita enérgicamente.
5. Después de proseguir la agitación a 0°C, durante una hora, y a la temperatura ambiente durante el ascenso de la temperatura de la mezcla reaccional, se diluye ésta con agua y se la extrae con cloruro de metileno. El extracto de cloruro de metileno se seca y se evapora bajo presión reducida. El
10. residuo de la evaporación se recoge en metanol y se hidrogena a unos 40°C, en presencia de 50 g de un catalizador de carbón paladiado. Después de absorbida la cantidad calculada de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se libera el filtrado por evaporación del metanol. El residuo
15. se destila en alto vacío, con lo cual se obtiene 2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona, de punto de ebullición 125-130°C/0,1.
20. 11,6 g de una suspensión al 50% de amida sódica en benceno se introducen, bajo atmósfera de nitrógeno, en 100 cc de benceno absoluto. Luego se añaden 30,6 g de la 2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona (obtenida según las indicaciones anteriores) en 100 cc de benceno absoluto y se hierve en reflujo la mezcla reaccional durante 5 horas. Después del enfriamiento, se trata la mezcla reaccional con
25. 40 g de yoduro de metilo y se la calienta 15 horas a 50°C.



328492

- Tras la adición lenta de agua, se lava la solución bencénica, convenientemente, con lejía diluída de sosa cáustica, con agua, con ácido clorhídrico y otra vez con agua. Luego de evaporar el benceno, se destila el residuo en alto vacío, con lo que se obtiene 2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona (punto de ebullición: 116-117° / 0,1).

- Se calienta durante 30 minutos a 40°C una mezcla de 11 g de la 2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona, 15 cc de etanol, 6 g de clorhidrato de hidroxilamina, 7 g de acetato sódico y 14 cc de agua. Se segrega entonces una sustancia oleosa, que se solidifica lentamente. Mediante recristalización de esta sustancia en etanol acuoso, se obtiene oxima de 2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona, de punto de fusión 89-90°.

15. EJEMPLO 2

- Se disuelven 19,5 g de 2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilamina en 7,1 g de piridina anhidra y la solución obtenida se trata a gotas con 18,4 g de anhídrido acético, lo que hace que la temperatura de la mezcla reaccional suba hasta unos 80°C. Se calienta entonces la mezcla reaccional a 100°C durante 2 horas y luego se la evapora bajo presión reducida. El residuo de la evaporación se recoge en éter, y la solución etérea se lava consecuti-



- 23 -

328492

vamente con ácido clorhídrico diluído, con agua, con solución diluída de carbonato sódico y otra vez con agua. Después de evaporar el éter, queda un residuo oleoso, constituido por 1-acetamido-2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexano.

5.

Este residuo se trata, en 150 cc de benceno anhidro, con 18,2 g de oxiclорuro de fósforo y se hierve 2 horas en reflujo. Luego se concentra la mezcla reaccional bajo presión reducida y se extrae el residuo con éter y con agua. El extracto acuoso se alcaliniza con lejía de sosa cáustica, mientras se refrigera con hielo, y la 6,10b-dimetil-9-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridina que así se precipita es recogida en éter. Después de la evaporación del éter, quedan 20 g del compuesto bruto de hexahidrodifenantridina.

10.

15.

La 6,10b-dimetil-9-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridina así obtenida se disuelve en 100 cc de metanol, y la solución obtenida se trata a la temperatura ambiente y en porciones con 9,6 g de borohidruro sódico y se deja en reposo por una noche. Después de añadir agua, se recoge en éter la 6,10b-dimetil-9-metoxi-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrodifenantridina que así se precipita y se la lava con agua. El clorhidrato de esta base funde a 281-282°C.

20.

De las aguas madres puede aislarse un clorhidrato isómero, de punto de fusión 255-256°C.

25.



328492

- ácido fórmico (al 100%), durante 2 horas. Luego se concentra la mezcla reaccional bajo presión reducida, se trata con lejía diluída de sosa cáustica el residuo de la evaporación, se la recoge en una mezcla de cloruro de metileno y éter y se le lava con agua. Después de la evaporación del éter, queda 5,10b-dimetil-9-metil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrofenantridina. El clorhidrato de esta base funde a 221-222°C.
- 5.

EJEMPLO 6

10. 12 g de (+)-2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilamina se tratan con 20 cc de metanol y 6 cc de una solución acuosa de formaldehído al 38% y después se deja reposar la mezcla reaccional durante una noche, a la temperatura ambiente. A continuación se la concentra bajo presión reducida, se destila acentrípicamente el agua residual después de añadir etanol, se trata el residuo con ácido clorhídrico alcohólico y se concentra. El residuo de la concentración se cristaliza en una mezcla de alcohol y éter, lo que da clorhidrato de (-)-9-metoxi-10b-metil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-fenantridina. Punto de fusión = 219-220°C
- 15.
20. $[\alpha]_D^{25} = 24,92^\circ$ (c = 1,2 en metanol). La cromatografía de las aguas madres da el clorhidrato isómero de (-)-9-metoxi-10b-metil-octahidro-fenantridina, cuyo átomo de hidrógeno en posición 4a se halla en orientación axial (punto de fusión = 268-269°C)



328492

y el clorhidrato de (-)-5,10b-dimetil-9-metoxi-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrofenantridina (punto de fusión = 240-241°C).

- De manera análoga puede obtenerse, a partir de la (-)-2-metil-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilamina, el clorhidrato
5. de (+)-9-metoxi-10b-metil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-fenantridina; punto de fusión = 216-217°C, $[\alpha]_D^{25} = 21,14^\circ$ (c = 1,01 en metanol).

Los antípodos ópticos de la 2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilamina pueden obtenerse así:

10. Una solución de 4,4 g de 2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilamina racémica (obtenida según el Ejemplo 1) en 90 cc de etanol se trata con una solución de 3 g de ácido D-tartárico en 20 cc de alcohol. De la mezcla cristaliza el tartrato de (+)-2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilamina
15. (el tartrato dextrógiro en solución metanólica); punto de fusión, 173-175°C, $[\alpha]_D^{25} = +46,1^\circ$ (c = 1,26 en metanol). La sal obtenida después de recristalización en etanol a 184°C; $[\alpha]_D^{25} = +59,1^\circ$ (c = 1,22 en metanol).

- Concentrando las aguas madres, cristaliza el
20. antípoda (-); punto de fusión = 120-130°C $[\alpha]_D^{21} = -24,8^\circ$ (c = 1,39 en metanol).

EJEMPLO 7

De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, se cicliza 1-hidroximetilamino-2-alil-2-(3'-metoxi-fenil)-

28 JUN



- 27 -

328492

-ciclohexilamina y formaldehído en analogía con el Ejemplo 1) para convertirlo en 9-metoxi-10b-alil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrofenantridina. El clorhidrato de la base resultante funde a 214-215°C.

5. La 2-alil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilamina puede obtenerse así:

Se suspenden en una mezcla de 100 cc de éter anhidro y 200 cc de tetrahidrofurano anhidro 21 g de hidruro de litio-aluminio y la suspensión obtenida se trata luego a 10. gotas con una solución de 39 g de oxima de 2-alil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona en 150 cc de tetrahidrofurano anhidro. Después de hervir en reflujo durante 24 horas, se añaden éter y se descomponen con agua el exceso de hidruro de litio-aluminio, se separan por filtración las sales inor- 15. gánicas. Luego se concentra el filtrado bajo presión reducida y se destila el residuo en alto vacío, lo que hace que, con presión de 0,01 mm, pase a 120-122°C la 2-alil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilamina. El clorhidrato de esta base funde a 210-211°C.

20. La oxima empleada aquí como material de partida puede obtenerse así:

Se hace reaccionar 3-metoxi-fenil-ciclohexanona con bromuro de alilo, en presencia de amida sódica, para formar la 2-alil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona, de punto de ebullición 109°C / 0,005. Este compuesto se hace reac- 25.



328492

cionar con hidroxilamina para formar la oxima de 2-alil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona, de punto de fusión 103-104°C.

EJEMPLO 8

5. Se cicliza 1-hidroximetilamino-2-propil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexano (obtenido a partir de 2-propil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilamina y formaldehído en analogía con el Ejemplo 1) para formar 9-metoxi-10b-propil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-fenentridina, cuyo clorhidrato funde a 239-240°C.
10. La 2-propil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilamina utilizada aquí como material de partida puede obtenerse del modo que sigue:
- Se hidrogenan 52 g de oxima de 2-alil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona en metanol, en presencia de níquel de Raney y de una solución de 1,2 g de hidróxido potásico en 11 cc de agua. Una vez absorbida la cantidad calculada de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se recoge el residuo en éter y se lava con agua la solución
15. etérea, hasta neutralidad. El residuo oleoso que queda después de la evaporación del éter se trata con ácido clorhídrico alcohólico. Se obtiene clorhidrato de 2-propil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilamina, de punto de fusión 239-240°C.
20. El tratamiento de esta sal con un agente alcalino da la base
25. libre.



328492

EJEMPLO 9

- Se calientan a 170°C durante 5 horas 11 g de 2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilamina con 11,5 g de ácido fórmico (al 99%). A continuación se concentra ampliamente la mezcla reaccional bajo presión reducida y el residuo/^{obtenido} se calienta en reflujo durante 3 horas junto con 9 g de oxiclورو de fósforo en 100 cc de benceno anhidro. Luego se concentra ampliamente la mezcla reaccional bajo presión reducida y se disuelve el residuo en éter y agua. Después
5. de separar la porción acuosa, se alcaliniza ésta, se recoge en éter la substancia que entonces se precipita y se la lava con agua. Con la evaporación del éter se obtiene 9-metoxi-10b-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridina, cuyo sulfosalicilato funde a 210-211°C.
10. EJEMPLO 10.

- De manera análoga a la del ejemplo 5 se obtiene, por tratamiento de 6,10b-dimetil-9-metoxi-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrofenantridina con formaldehído y ácido fórmico, la 5,6,10b-trimetil-9-metoxi-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrofenantridina. Punto de fusión del sulfosalicilato: 245-246°C; punto de fusión del clorhidrato: 186-187°C.
- 20.



328492

EJEMPLO 11

5. De manera análoga a la del ejemplo 5, se obtiene, por tratamiento de 6,10b-dimetil-9-hidroxi-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-fenantridina (preparada según el ejemplo 4) con formaldehído y ácido fórmico, la 5,6,10b-trimetil-9-hidroxi-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro fenantridina, cuyo clorhidrato funde a 250-251°C.

EJEMPLO 12

10. De manera análoga a la del ejemplo 3 se obtiene, por tratamiento de 5,6,10b-trimetil-9-metoxi-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-fenantridina (preparada según el ejemplo 10) con ácido bromhídrico, la 5,6,10b-trimetil-9-hidroxi-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-fenantridina, cuyo clorhidrato funde a 250-251°C. Este compuesto es idéntico al preparado según el ejemplo 11.

EJEMPLO 13

20. De manera análoga a la del ejemplo 3 se obtiene, por tratamiento de 5,10b-dimetil-9-metoxi-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-fenantridina (preparada según el ejemplo 5) con ácido bromhídrico, la 5,10b-dimetil-1,9-hidroxi-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-fenantridina, cuyo clorhidrato funde a 289-290°C.



328492

EJEMPLO 14

La 5,10b-dimetil-9-hidroxi-1,2,3,4,4a,5,6,10b-
-octahidro-fenantridina puede obtenerse también por reacción
de 9-hidroxi-10b-metil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-fenantri
5. dina (preparada según el ejemplo 3) con formaldehido y ácido
fórmico, en analogía con el ejemplo 5.

EJEMPLO 15

Por reacción de 6,8 g de 2-metil-2-(3'-hidroxietilo-
xi-fenil)-ciclohexilamina con 3,3 g de formaldehido, concen-
10. tración de la mezcla reaccional, adición de 50 cc de ácido
clorhídrico concentrado, evaporación y cristalización en
acetona, de manera análoga a la del ejemplo 1, se obtienen
2,8 g de 9-hidroxietiloxi-10b-metil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahi-
drofenantridina, fundente a 136-137°C.

15. La 2-metil-2-(3'-hidroxietiloxi-fenil)-ciclohexilami-
na utilizada como material de partida puede obtenerse así:

Se calientan a 190°C, durante 6 horas, 76,7 g de
2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona y 203 g de clorhidra-
to de piridina, con lo cual se obtienen 57,8 g de 2-metil-2-
20. -(3'-hidroxif-fenil)-ciclohexanona bruta.

64,7 g de este compuesto ciclohexanónico, 59,4 g
de etilen-bromohidrina y 50 cc de etanol anhidro se añaden a
una solución de 7,3 g de sodio en 250 cc de etanol anhidro. Se

28 JUN



328492

- obtienen 72,5 g de una substancia oleosa, que, después de destilación a 164/165°C/0,2 mm, da 56 g de 2-metil-2-(3'-hidroxietoxi-fenil)-ciclohexanona. Se disuelve esta cetona en 300 cc de etanol y la solución resultante, junto con 23,5 g de hidroxilamina, 25 cc de agua y 45 g de hidróxido sódico, se calienta a 40°C durante 30 minutos. Se cristaliza en una mezcla de acetona y éter de petróleo el residuo (62,5 g) obtenido con la concentración de la mezcla reaccional y se obtiene así oxima de
- 5.
10. fusión 108-109°C.

- 2,6 g de la oxima anterior se disuelven en 100 cc de metanol y la solución resultante se trata con una solución de 0,56 g de hidróxido potásico en 6 cc de agua. A continuación se hidrogena a 40°C la mezcla reaccional empleando níquel Raney
15. como catalizador de la hidrogenación. El residuo obtenido después de separar por filtración el catalizador y de evaporar bajo presión reducida el metanol presente en el filtrado, se recoge en éter y la solución etérea resultante se lava con agua y se evapora hasta sequedad, lo que da 2-metil-2-(3'-hidroxietoxi-
20. -fenil)-ciclohexilamina. La sal de ácido clorhídrico de esta base funde a 251-252°C.

EJEMPLO 16

Se disuelven en 200 cc de benceno anhidro 22,2 g de 1-trimetilacetilamido-2-metil-2-(3'-metoxifenil)-ciclohexano y



328492

la solución resultante se trata con 14,6 g de oxiclóruo de fósforo y se calienta durante 3 horas en condiciones de reflujo. Luego se concentra la mezcla reaccional evaporándola bajo presión reducida y el residuo resultante se extrae con éter y con agua. El extracto acuoso se enfria con hielo y se alcaliniza, después de lo cual se recoge en éter la 6-tercibutil-9-metoxi-10b-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridina precipitada. Evaporando el éter se obtienen 9 g de esta base.

13,4 g de la 6-tercibutil-9-metoxi-10b-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridina se disuelven en 100 cc de metanol. A la solución resultante se añaden en porciones y a la temperatura ambiente 5,4 g de borohidruo sódico y se deja reposar la solución durante la noche. La 6-tercibutil-9-metoxi-10b-metil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-fenantridina que se precipita con la adición de agua se recoge en éter y se lava con agua, Concentrando la solución etérea por evaporación, se obtienen 12,5 g de octahidrofenantridina base, cuyo clorhidrato funde a 238-239°C.

El 1-trimetilacetilamido-2-metil-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexano utilizado aquí como material de partida:

Se disuelven en 200 cc de cloroformo 22 g de 2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilamina y la solución resultante se trata primeramente con 13,8 g de carbonato potásico y luego con cloruro de ácido piválico. Seguidamente se concentra la mezcla reaccional bajo presión reducida, se recoge el residuo en éter y se lava la solución etérea, sucesivamente, con ácido

28 JUN



- 34 -

328492

clorhídrico diluído, agua, solución acuosa diluída de carbonato potásico y una vez más con agua. Por evaporación del éter se obtienen 22,3 g de 1-trimetilacetilamido-2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexano, substancia oleosa.

5. EJEMPLO 17

6 g de 6-tercibutil-9-metoxi-10b-metil-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-octahidro-fenantridina (obtenida según el Ejemplo 16) se tratan con 30 cc de solución de formaldehído y 30 cc de ácido fórmico al 100%, de manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 5, y se obtienen así 5,7 g de 5,10b-dimetil-6-tercibutil-9-metoxi-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrofenantridina bruta. El oxalato que se obtiene tratando esta base con ácido oxálico funde a 207-208°C.

EJEMPLO 18

15. Por cromatografía en gel de sílice de las aguas madres que quedan de la preparación de la 2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilamina, se obtiene una 2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilamina isómera, con disposición axial del átomo de hidrógeno en la posición 1, El clorhidrato de esta base funde a 216-217°C.

4,4 g de esta 2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilamina (con disposición axial del átomo de hidrógeno en posición 1)



328492

se disuelven en 2 cc de metanol y luego se añaden 2 cc de solución de formaldehído y se calienta la mezcla reaccional a 60°C durante 30 minutos. Mediante tratamiento subsiguiente de la mezcla reaccional con 10 cc de ácido clorhídrico diluído y evaporación se obtiene clorhidrato de 9-metoxi-10b-metil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrofenantridina (con disposición axial del átomo de hidrógeno en la posición 4a), que tiene un punto de fusión de 188-189°C. Este compuesto es un isómero del clorhidrato obtenido según el Ejemplo 1 y que funde a 219-220°C.

10. EJEMPLO 19

(+)-1-formamido-2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexano obtenido por reacción de (+)-2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilamina con ácido fórmico según el Ejemplo 9, se cicliza por medio de oxiclóruo de fósforo, de acuerdo con el Ejemplo 9, lo que da (-)-9-metoxi-10b-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridina, cuyo sulfosalicilato funde a 193-194°C; $[\alpha]_D^{25} = -112,71^\circ$ (c = 1,18 en metanol).

EJEMPLO 20

(-)-1-formamido-2-metil-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexano obtenido por reacción de (-)-2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilamina con ácido fórmico según el Ejemplo 9, se cicliza por medio de oxiclóruo de fósforo (de acuerdo con el Ejemplo 9) y se



obtiene (+)-9-metoxi-10b-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridina, cuyo sulfosalicilato funde a 192-193°C; $[\alpha]_D^{25} = +112,7^{\circ}$ (c = 1,01 en metanol).

EJEMPLO 21

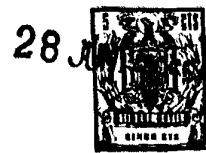
5. De manera análoga a la del Ejemplo 1 se prepara clorhidrato de 9-metoxi-10b-ciclopropilmetil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-fenantridina. Este compuesto funde a 157-159°C.

EJEMPLO 22

10. De manera análoga a la del Ejemplo 1 se obtiene clorhidrato de 9-metoxi-10b-etil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-fenantridina, de punto de fusión 231-232°C. La elaboración de las aguas madres da un isómero que funde a 190-194°C.

EJEMPLO 23

15. Se trata con 6 cc de una solución acuosa de formaldehído al 38 % una solución de 12 g de (+)-2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilamina en 20 cc de metanol y se deja que la mezcla reaccional repose a la temperatura ambiente durante la noche. Luego se concentra la mezcla por evaporación bajo presión reducida y se destila azeotrópicamente con etanol el agua remanente. La (-)-5,5'-metilen-bis(9-metoxi-10b-metil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-fenantridina) resultante tiene un punto de
- 20.



328492

fusión de 190-192°C; $[\alpha]_D^{25} = -50,6^\circ$ (c = 1% en metanol).

Este compuesto bis puede disociarse por tratamiento con ácido clorhídrico etanólico, lo que da clorhidrato de (-)-9-metoxi-10b-metil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrofenantridina.

5. EJEMPLO 24

Se preparan comprimidos de la composición siguiente:

| | |
|--|----------------|
| Clorhidrato de (-)-9-metoxi-10b-metil- -1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-fenantridina | 23,15 mg |
| Lactosa | 80,85 mg |
| 10. Almidón de maíz | 43,00 mg |
| Estearato de magnesio | 0,30 mg |
| Talco | <u>2,70 mg</u> |
| | 150,00 mg |

28 JUN 1965

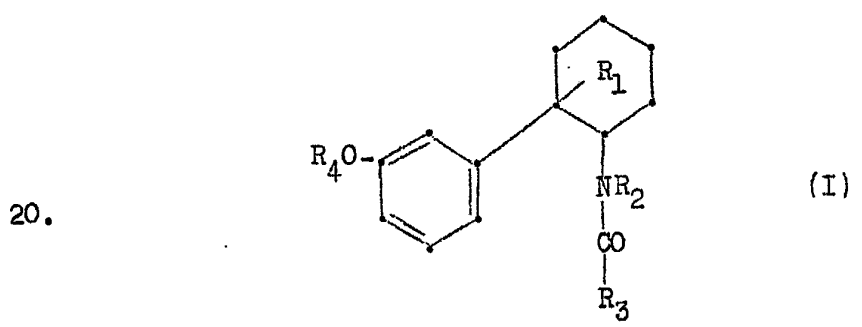
328492

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 9168/65 del 30 de Junio de 1965.

- 5. 1. Procedimiento para la síntesis de derivados de fenantridina, caracterizado en que, en la síntesis de derivados de 1,2,3,4,4a,10b-hexahidro- y 1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-fenantridina que están substituídos en la posición 9 con un grupo hidroxílico, un grupo alcoxílico inferior, un grupo
- 10. hidroxí-alcoxílico inferior o un grupo alcoxílico inferior-alcoxílico inferior, el átomo de carbono 10b se cuaterniza con un grupo alquílico inferior, un grupo cicloalquilalquílico inferior o un grupo alquenílico inferior.

- 15. 2. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, que comprende someter a ciclización un compuesto racémico u ópticamente activo de la fórmula general

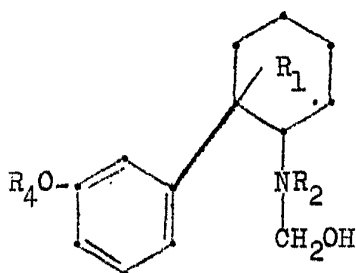


28 JUN 1954

328492

- en la que R_1 representa un grupo alquílico inferior, un grupo cicloalquilalquílico inferior o un grupo alquénílico inferior, R_2 es hidrógeno, un grupo alquílico inferior o un grupo cicloalquilalquílico inferior, R_3 es hidrógeno, un grupo alquílico inferior o un grupo cicloalquilalquílico inferior y R_4 representa un grupo alquílico inferior, hidroxialquílico inferior o alcoxialquílico inferior o el grupo bencílico,
- 5.
10. o un compuesto racémico u ópticamente activo de la fórmula

15.



(II)

- en la que R_1 , R_2 y R_4 tienen el mismo significado expuesto antes,
20. hidrogenar, si se desea, un compuesto de 1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridina así obtenido, convirtiéndolo en el correspondiente



328492

- compuesto de 1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-fenantridina, convertir en el grupo hidroxílico cualquier grupo benciloxílico R_4O , convertir, si se desea, cualquier grupo alcoxílico R_4O en el grupo hidroxílico, substituir, si se desea, un compuesto de octahidro-
5. fenantridina así obtenido, en el nitrógeno, con un grupo alquílico inferior o cicloalquilalquílico inferior y convertir, si se desea, un compuesto de hexa- u octo-hidrofenantridina así obtenido en una sal y/o, en el caso de un racemato, resolver tal racemato en los antípodas ópticos.
10. 3. Procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por efectuarse por medio de oxiclورو de fósforo, pentóxido de fósforo o un ácido polifosfórico la ciclización de un compuesto de la fórmula I.
4. Procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por efectuarse por medio de un agente ácido la ciclización del compuesto de la fórmula II.
15. 5. Procedimiento como se define en la reivindicación 4, caracterizado por usarse como agente ácido un ácido mineral, de preferencia el ácido clorhídrico.
20. 6. Procedimiento como se define en la reivindicación 4, caracterizado por usarse como agente ácido un ácido orgánico, de preferencia el ácido fórmico.

28 JUN.



- 41 -

328492

7. Procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por efectuarse por medio de hidrógeno, en presencia de un catalizador (de preferencia un catalizador de paladio, platino o níquel de Raney) la hidrogenación de un compuesto de hexahidrofenantridina para convertirlo en compuesto de octahidrofenantridina.

8. Procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por efectuarse por medio de un hidruro complejo de metal alcalino (de preferencia por medio de borohidruro sódico o hidruro de litio-aluminio) la hidrogenación de un compuesto de hexahidrofenantridina para convertirlo en un compuesto de octahidrofenantridina.

9. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por usarse un material de partida de la fórmula I o II, en que R_1 y R_4 son ambos grupos metálicos, mientras R_2 y R_3 son ambos átomos de hidrógeno.

10. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por usarse como material de partida de las fórmulas I y II, 1-formamido-2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexano o, respectivamente, 1-hidroximetilamino-2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexano.

11. Procedimiento como se define en la reivindicación 10, caracterizado en que el material de partida utilizado es el antípoda óptico que resulta dextrógiro en solución metanólica.

28 JUN 1966

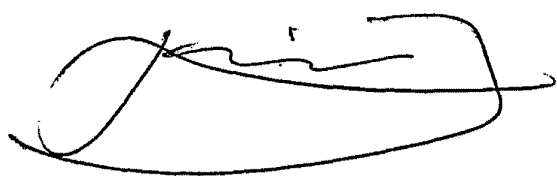
328492

12. Procedimiento para la síntesis de derivados de fenantridina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 42 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola.

Madrid, a 29 de Junio de 1966

JAIME ISERN
P. P.



Firmado: LUIS REY PADILLA