

Caso 4/806 (133)

Caso 4/807 (139)



1967

330189

PATENTE DE INVENCION

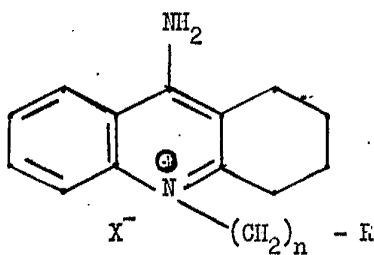
a favor de:

C.H. BOEHRINGER SOHN, de nacionalidad alemana, residente en Ingelheim am Rhein (República Federal Alemana), por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 1,2,3,4-TETRAHIDRO-9-AMINO-ACRIDINAS".

Memoria descriptiva

El invento se refiere a la preparación de nuevas 1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridinas de la fórmula general

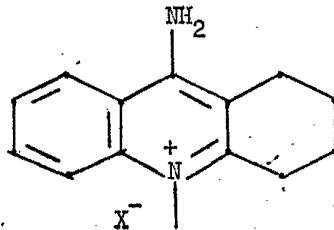


en la que n es un número entero de 8 a 16, R es un átomo de hidrógeno o



el resto de fórmula

10



15

y X^- es un anión biológicamente tolerable de un ácido, por ejemplo de un ácido mineral, ácido acético, ácido propiónico, ácido caproico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico o ácido p-toluensulfónico.

Los nuevos compuestos se obtienen según métodos en sí conocidos, de los cuales han demostrado ser convenientes especialmente los siguientes:

20

Aquellos compuestos de fórmula I en la que R es un átomo de hidrógeno, se preparan por la reacción de 1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridina con un derivado alcohólico de la fórmula



25

En esta fórmula, Y significa un sustituyente dissociable en forma de anión, en especial un átomo de halógeno o un resto de ácido p-toluensulfónico.

30

Como haluro de alcohilo se emplea de preferencia un bromuro de alcohilo o un yoduro de alcohilo que, en presencia de un disolvente orgánico apropiado, como, por ejemplo, metiletilcetona, nitrobenzono, dimetilformamida, butanol, alcohol amílico, alcohol bencílico, clorobenceno, ciclohexanona, benzonitrilo, o en estado de fusión, se hace reaccionar entre 100-250° con 1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridina.

35

Para la preparación de compuestos de la fórmula I en la cual R representa el resto de tetrahidroacridinio de la fórmula II, se hace reaccionar 1,2,3,4-tetrahidro-9-aminoacridina con un alcano omega,omega'-disustituido de la fórmula



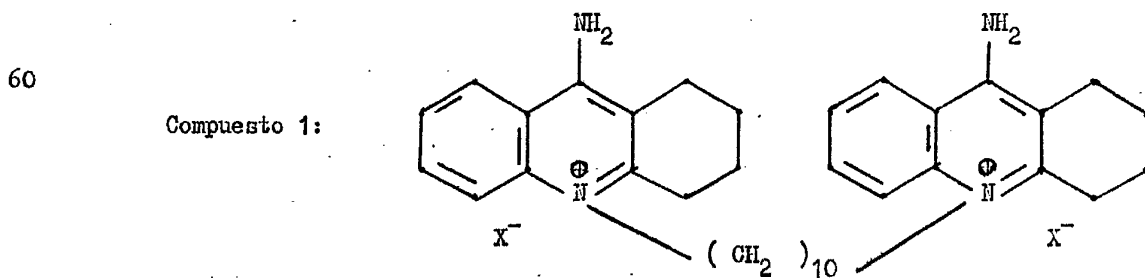
En la fórmula anterior, Y e Y' que pueden ser iguales o diferentes, significan un sustituyente dissociable en forma de anión, en especial un átomo de halógeno o un resto de ácido p-toluensulfónico. La reacción se lleva a cabo por lo demás en igual forma que se ha descrito para los compuestos de mono-tetrahydroacridinico.

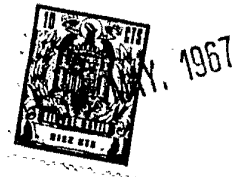
Los aniones, en los compuestos preparados de acuerdo con el invento, pueden intercambiarse de modo conocido por una doble reacción, por ejemplo, por reacción de los compuestos de fórmula I con una sal metálica, ventajosamente con una sal de plata, en un disolvente apropiado.

Los nuevos derivados de la 1,2,3,4-tetrahydro-9-aminoacridina se caracterizan por una intensa acción bacteriostática. Por ejemplo, se ha comprobado esta acción frente a Staphylococcus aureus SG 511, Bacillus subtilis ATCC 9524, Escherichia coli ATCC 9637, Pseudomonas aeruginosa ATCC 10145, Aspergillus niger 72/4, Corynebacterium diphteriae ATCC 11913, Clostridium acetobutylicus ATCC 10132.

Además, los compuestos preparados de acuerdo con el invento poseen una buena acción fungistática.

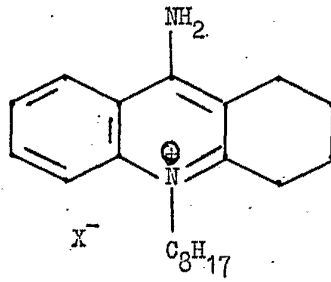
La tabla 1 ofrece un resumen acerca de la acción inhibidora de algunos compuestos de acuerdo con el invento en el ensayo de dilución en serie. Con fines de comparación, se han indicado los valores para el producto comercial cloruro de dequalinium (compuesto 6) y compuesto 7, obtenidos en las mismas condiciones de ensayo.





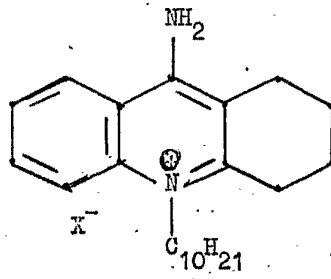
65

Compuesto 2:



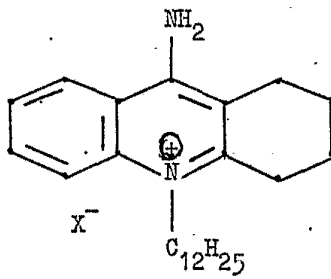
70

Compuesto 3:



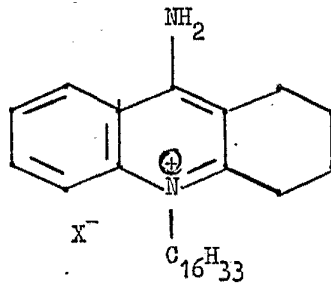
75

Compuesto 4:



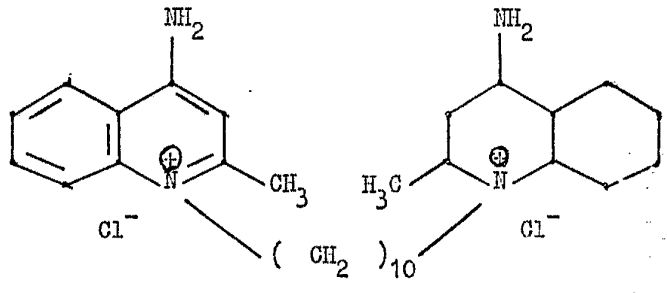
80

Compuesto 5:

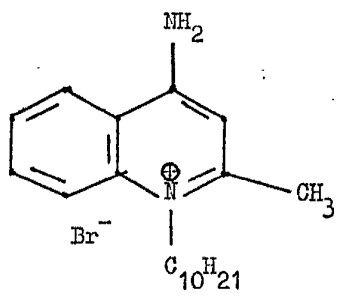




85 Compuesto 6:



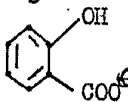

90 Compuesto 7:



La acción inhibitoria se ha indicado para los siguientes microorganismos:

- A = Bac. subtilis ATCC 9524
- 95 B = Clostrid. acetob. ATCC 10132
- C = Staph. aureus SG 511
- D = Cand. albic. ATCC 10231
- E = Asp. miger 72/4
- F = Coryneb. dipht. ATCC 11913
- 100 G = Proteus vulg. ATCC 7829



| Com- pues- to | X [⊖] | Límite de la acción inhibitora a la dilución 1 : K . 10 ³ | | | | | | | |
|---------------------|----------------|---|-----|-----|------|-----|--------------------------|------|--------------------------|
| | | Valores K para | | | | | | | |
| | | A | B | C | D | E | F | G | |
| 105 | 1 | Cl [⊖] | 107 | 640 | - | 160 | 80 | 1280 | 5 |
| | 1 | Br [⊖] | - | - | 1600 | 200 | - | - | - |
| | 1 | J [⊖] | 80 | - | 3000 | 100 | 50 | 900 | 5 |
| | 1 | CH ₃ COO [⊖] | 64 | 640 | - | 160 | 160 | - | - |
| | 2 | Br [⊖] | 50 | 320 | - | 100 | - | - | - |
| 110 | 2 | CH ₃ COO [⊖] | 50 | 330 | - | 50 | - | - | - |
| | 3 | Br [⊖] | 80 | 430 | 2000 | 100 | 100 | 640 | 10 |
| | 3 | CH ₃ COO [⊖] | 64 | 220 | - | 80 | - | - | - |
| 115 | 3 |  | 160 | 640 | - | 80 | 80 | - | - |
| | 4 | Br [⊖] | 80 | 320 | 800 | 160 | 50 | 640 | 10 |
| | 4 | CH ₃ COO [⊖] | 64 | 360 | - | - | - | - | - |
| | 4 |  | 160 | 640 | 2560 | - | - | - | - |
| 120 | | | | | | | | | |
| | 5 | Br [⊖] | 16 | 160 | - | - | - | - | - |
| | 6 | Cl [⊖] | 20 | 100 | 400 | 80 | no hay acción inhibitora | 640 | no hay acción inhibitora |
| 125 | | | | | | | | | |
| | 7 | Br [⊖] | - | 210 | - | 40 | 20 | - | - |

En la tabla, un guión en lugar de una cifra, indica que no ha sido probada o ensayada la acción inhibitora contra el micro-organismo correspondiente.



130 Las sales de mono-tetrahydroacridinio tiene en especial, además de la acción bacteriostática y fungistática, una intensa acción bactericida y fungicida.

La toxicidad de los nuevos compuestos es extraordinariamente reducida. Así, la DL_{50} por vía oral del dicloruro de N,N'-decil-1,10-bis-(1,2,3,4-tetrahydro-9-aminoacridinio) en el ratón asciende a 3780 mg/kg (según G.G. 135 Kaerber, Archiv fuer experimentelle Pathologie und Pharmakologie, vol. 162 (1931), 480). La DL_{50} del bromuro de N-decil-1,2,3,4-tetrahydro-9-aminoacridinio asciende a 570 mg/kg y la del bromuro de N-octil-1,2,3,4-tetrahydro-9-aminoacridinio, a 1100 mg/kg. Estos dos últimos valores fueron determinados por Litchfield y Wilcoxon en el ratón.

140 La 1,2,3,4-tetrahydro-9-amino-acridina necesaria como material de partida puede obtenerse según J.A. Moore, Tetrahedron Letters, 20, (1963), 1277, a partir de amida del ácido antranílico y ciclohexanona.

Las sustancias activas de acuerdo con el invento son apropiadas en especial para su empleo en medicamentos de aplicación externa. Sirven, por 145 ejemplo, para el tratamiento de quemaduras externas, para combatir externamente micosis así como para combatir infecciones de las cavidades bucal y faríngea. En este caso, las sustancias activas se emplean en las formulaciones usuales, por ejemplo, en aerosoles, pomadas, geles, tabletas para chupar y tinturas.

150 Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento.

Ejemplo 1

Bromuro de N-octil-1,2,3,4-tetrahydro-9-amino-acridinio

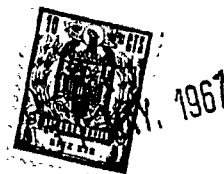
4 g de 1,2,3,4-tetrahydro-9-amino-acridina se mezclan con 3,9 g de 1-bromo-octano y se calientan con lentitud. A 150-155° se produce primero una 155 masa fundida transparente que solidifica pronto. La mezcla solidificada es enfriada, pulverizada y lavada con acetona. Después de recrystalizar en etanol, el compuesto funde a 294-296° con descomposición.

Rendimiento: 4,75 g (60% del teórico).

Ejemplo 2

160 Cloruro de N-octil-1,2,3,4-tetrahydro-9-amino-acridinio

Como se ha descrito en el Ejemplo 1, se obtiene el citado compuesto a partir de 4 g de 1,2,3,4-tetrahydro-9-amino-acridina y 4,5 g de 1-cloro-octano (50% de exceso) en fusión a 200°. Después de recrystalizar en etanol



50%, p. de desc. 305 - 306^a.

165 Rendimiento: 2,6 g (38% del teórico).

Ejemplo 3

Bromuro de N-decil-1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridinio

170 1,98 g de 1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridina se hierven a reflujo durante 10 horas con 2,21 g de 1-bromo-decano en 30 ml de butanol. El precipitado resultante es filtrado y lavado con acetona. Después de re-

170 cristalizar en una mezola de isopropanol/etanol en la relación 5:1, el compuesto funde a 285-288^aC con descomposición.

Rendimiento: 3,0 g (71% del teórico).

Ejemplo 4

175 Bromuro de N-decil-1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridinio.

1,98 g de 1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridina se hacen reaccionar en estado de fusión con 2,21 g de 1-bromo-decano, como se ha descrito en el ejemplo 1. Después de recristalizar se obtiene un rendimiento de 3,2 g (76% del teórico).

180 Ejemplo 5

Salicilato de N-decil-1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridinio

185 1 g de bromuro de N-decil-1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridinio se hierve a reflujo durante 2 horas con 0,5 g de salicilato de plata en 20 ml de metanol. El bromuro de plata formado es separado por filtración y el residuo que queda después de concentrar el filtrado por evaporación, se recristaliza en acetona. P. de f. 187 - 189^a.

Rendimiento: 60% del teórico.

Ejemplo 6

Lactato de N-decil-1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridinio

190 La preparación, a partir de bromuro de N-decil-1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridinio y lactato de plata, es como se ha descrito en el ejemplo 5. P. de f. 241 - 243^a (en etanol/acetona).

Rendimiento: 62% del teórico.

Ejemplo 7

195 Dihidrogencitrato de N-decil-1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridinio

La preparación, a partir de bromuro de N-decil-1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridinio y de dihidrogencitrato de plata, es como se ha descrito en el ejemplo 5. P. de f. 180-181^a (en etanol/acetona).



Rendimiento: 59% del teórico.

200

Ejemplo 8

Citrato disódico de N-decil-1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridinio

La preparación, a partir de bromuro de N-decil-1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridinio y citrato de plata disódico (preparado a partir de citrato trisódico y un equivalente de nitrato de plata en agua), es como se ha descrito en el ejemplo 5. P. de f. 162 - 165° (en etanol/acetona).

205

Rendimiento: 60% del teórico.

Ejemplo 9

Isoctionato de N-decil-1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridinio

La preparación, a partir de bromuro de N-decil-1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridinio y 2-hidroxietanosulfonato de plata, es como se ha descrito en el ejemplo 5. P. de f. 173-175° (en acetona). La sustancia, en contraste con las sales descritas en los ejemplos 3 a 8, es fácilmente soluble en agua.

210

Rendimiento: 63% del teórico.

215

Ejemplo 10

Bromuro de N-dodecil-1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridinio

4 g de 1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridina se funden con 5 g de 1-bromododecano como se ha descrito en el ejemplo 1. Después de recrystalizar en etanol, el compuesto funde a 284-286° con descomposición.

220

Rendimiento: 5,1 g (57% del teórico).

Ejemplo 11

Bromuro de N-dodecil-1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridinio

4 g de 1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridina se calientan a 140-150° durante 24 horas con 5 g de 1-bromo-dodecano en 50 ml de nitrobenzono. El producto bruto precipitado, lavado con éter, se recrystaliza en etanol.

225

Rendimiento: 5,0 g (56% del teórico).

Ejemplo 12

Acetato de N-dodecil-1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridinio

1,6 g del bromuro se agitan con 0,595 g de acetato de plata en 20 ml de metanol durante 6 horas a temperatura ambiente y con exclusión de la luz. El acetato que queda, después de separar por filtración el bromuro de plata y de evaporar el metanol, se recrystaliza en acetona. Se obtienen agujas incoloras que funden a 148-151°.

230



Rendimiento: 65% del teórico.

235

La conversión en el acetato se realiza de manera análoga también con acetato de plomo.

Ejemplo 13

Cloruro de N-dodecil-1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridinio

240

La preparación es como se ha descrito en el ejemplo 10, partiendo de 4 g de 1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridina y 6,2 g de 1-clorododecano (exceso del 50%) en estado fundido a 190°. Después de recrystalizar en etanol del 50%, p. de desc. 255-258°.

Rendimiento: 2,3 g (28% del teórico).

Ejemplo 14

245

P-toluensulfonato de N-dodecil-1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridinio

2 g de 1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridina y 3,4 g de éster dodecílico del ácido p-toluensulfónico se calientan durante 6 horas a 100°. La masa de reacción enfriada se extrae con acetona y benceno caliente; el residuo se recrystaliza en cloroformo. P. de f. 224-226°.

250

Rendimiento: 2,4 g (44% del teórico).

Ejemplo 15

Sorbato de N-dodecil-1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridinio

255

La preparación, partiendo de 1 g de bromuro de N-dodecil-1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridinio y 0,5 g de sorbato de plata, es como se describió en el ejemplo 12. P. de f. 166-168° (en acetona).

Rendimiento: 57% del teórico.

Ejemplo 16

Bromuro de N-hexadecil-1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridinio

260

4 g de 1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridina se hacen reaccionar en masa fundida con 6,1 g de 1-bromo-hexadecano como en el ejemplo 1, a 170°. Después de recrystalizar en etanol, el compuesto funde a 247-249° con descomposición.

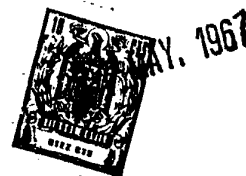
Rendimiento: 6,25 g (62% del teórico).

Ejemplo 17

265

Diioduro de N,N'-octil-1,8-bis-(1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridinio)

10 g de 1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridina y 9,2 g de 1,8-diiodooctano, se hierven durante 65 horas a reflujo en 100 ml de metiletilcetona. El precipitado resultante se filtra y se recrystaliza en 150 ml de etanol del 90%.



P. de desc. 305-306^a.

270 Rendimiento: 8,5 g (44% del teórico).

Ejemplo 18

Diioduro de N,N'-decil-1,10-bis-(1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridinio).

275 2 g de 1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridina se hierven a reflujo durante 24 horas en 30 ml de metiletilcetona con 2 g de 1,10-diiodo-decano. A continuación, el precipitado amarillo es filtrado y lavado con acetona. Después de recrystalizar en metanol/agua en la relación 20:1, la sustancia funde a 295^a con descomposición.

Rendimiento: 1,9 g (48% del teórico).

Ejemplo 19

280 Dibromuro de N,N'-decil-1,10-bis-(1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridinio)

285 16 g de 1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridina se mezclan con 12 g de 1,10-dibromo-decano y se calientan lentamente en baño de aceite. A 145^a de temperatura exterior se forma una masa fundida transparente que, a 150^a, solidifica de nuevo. Después de enfriar y pulverizar se lava con etanol y se recrystaliza en etanol acuoso. La sustancia funde a 329-330^a con descomposición.

Rendimiento: 20,5 g (73% del teórico).

Ejemplo 20

Diacetato de N,N'-decil-1,10-bis-(1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridinio)

290 1,6 g del bromuro se agitan con 0,765 g de acetato de plata en 20 ml de metanol durante 5 horas a temperatura ambiente y con exclusión de la luz. El producto bruto que queda después de separar por filtración el bromuro de plata y de evaporar el metanol, se recrystaliza en isopropanol. El acetato funde a 267-270^a, con descomposición.

295 Ejemplo 21

Dicloruro de N,N'-decil-1,10-bis-(1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridinio)

300 9,9 g de 1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridina se hierven a reflujo durante 24 horas con 5,25 g de 1,10-dicloro-decano en 100 ml de dimetilformamida. A continuación, el precipitado formado se filtra, se lava con acetona y se seca. Después de recrystalizar en etanol acuoso, la sustancia funde a 342-344^a con descomposición.

Rendimiento: 2,3 g (15% del teórico).



1967

Ejemplo 22

Dicloruro de N,N'-decil-1,10-bis-(1,2,3,4-tetrahydro-9-amino-acridinio)

305 19,8 g de 1,2,3,4-tetrahydro-9-amino-acridina se mezclan con 10,5 g de 1,10-dicloro-decano y se calientan lentamente con agitación a reflujo. A 160-170°, la mezcla ha producido una masa fundida transparente y solidifica de nuevo a 200-210°. La masa fundida se calienta durante 15 minutos a 200°. Después de enfriar, la masa es pulverizada y recristalizada en etanol acuoso.

310

Rendimiento: 13,0 g (43% del teórico).

Ejemplo 23

Di-p-toluensulfonato de N,N'-decil-1,10-bis-(1,2,3,4-tetrahydro-9-amino-acridinio)

315 4 g de 1,2,3,4-tetrahydro-9-amino-acridina y 4,8 g de decano-1,10-bis-(p-toluensulfonato) se calientan lentamente a 200°. La mezcla es mantenida durante 3 horas a esta temperatura, se desmenuza después de enfriar, se lava a fondo con acetona y éter y se recristaliza en metanol/etanol 1:1. P. de desc. 295-298°.

320

Rendimiento: 2,8 g (31% del teórico).

Ejemplo 24

Diioduro de N,N'-decil-1,12-bis-(1,2,3,4-tetrahydro-9-amino-acridinio)

325 4 g de 1,2,3,4-tetrahydro-9-amino-acridina y 4,22 g de 1,12-diiodo-dodecano se hierven durante 200 horas en 100 ml de metiletilcetona a reflujo. El precipitado filtrado se reprecipita con éter en metanol. P. de desc. 290-295°.

Rendimiento: 3,6 g (43% del teórico).

Ejemplo 25

Diioduro de N,N'-hexadecil-1,16-bis-(1,2,3,4-tetrahydro-9-amino-acridinio)

330 4 g de 1,2,3,4-tetrahydro-9-amino-acridina y 4,78 g de 1,16-diiodo-hexadecano se hierven a reflujo durante 160 horas en 100 ml de metiletilcetona. El producto bruto precipitado se recristaliza en etanol acuoso. P. de desc. 285-290°.

Rendimiento: 3,5 g (40% del teórico).

335

Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el 13 de agosto de 1.965 bajo el número B 83 329 IVd/12p y la presentada el día 18 de agosto del mismo año bajo el número B 83 330 IVd/12p, se acoge a los beneficios



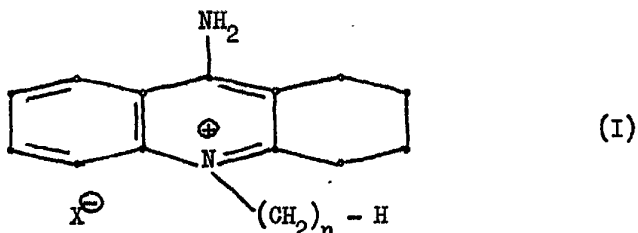
MAY. 1967

del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

340

REIVINDICACIONES

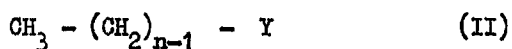
1). Procedimiento para la producción de compuestos de la fórmula general



345

en que n representa un número entero de 8 a 16 y X^{\ominus} representa un anión, biológicamente inofensivo, de un ácido, tal como un ácido mineral, ácido acético, ácido propiónico, ácido caproico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido metano-sulfónico o ácido p-toluenosulfónico caracterizado por hacerse reaccionar 1,2,3,4-tetrahidro-9-aminoacridina con un alcano sustituido de fórmula

350

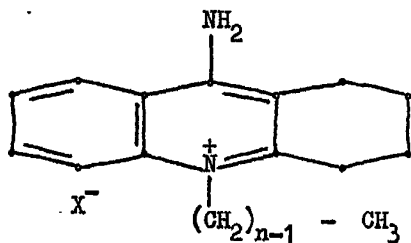


donde Y representa un sustituyente disociable en forma de anión, especialmente un átomo de cloro, de bromo o de yodo o un grupo de ácido p-toluenosulfónico, en estado fundido, a aproximadamente 100-250º o en presencia de un disolvente orgánico, tal como metiletilcetona, nitrobenzono, dimetilformamida, butanol, alcohol amílico, alcohol bencílico, clorobenceno, ciclohexano y benzonitrilo, y, opcionalmente, intercambiar el anión, de preferencia por doble descomposición, con la sal de plata del anión deseado.

355

360

2). Procedimiento para la producción de nuevas 1,2,3,4-tetrahidro-9-aminoacridinas de fórmula general



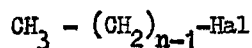
365



en la que n representa un número entero de 8 a 16 y X^{\ominus} representa un anión biológicamente inofensivo de un ácido, caracterizado por hacerse reaccionar 1,2,3,4-tetrahidro-9-amino-acridina

370

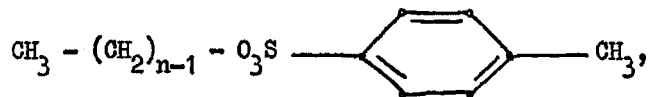
a) con un haluro de alcohilo de fórmula general



donde Hal representa un átomo de halógeno y n tiene la significación antes mencionada, o

b) con un p-toluenosulfonato de alcohilo de fórmula general

375



donde n tiene la significación antes indicada, y, opcionalmente, intercambiar el anión por doble descomposición, en la forma usual.

3). Procedimiento según la reivindicación 2), caracterizado por llevarse a cabo la reacción en estado fundido.

380

4). Procedimiento según la reivindicación 2), caracterizado por llevarse a cabo la reacción en presencia de un disolvente orgánico.

5). "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 1,2,3,4-TETRAHIDRO-9-AMINO-ACRIDINAS".

385

Esta Memoria consta de 14 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 12 de Agosto de 1966