

334325

PATENTE DE INVENCION

Case 4687/3/B.



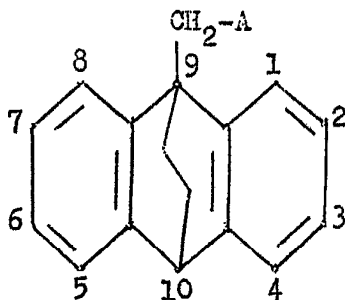
Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de etano-antracenos".

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME,
entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

El objeto del invento es la obtención
de etano-antracenos de la fórmula

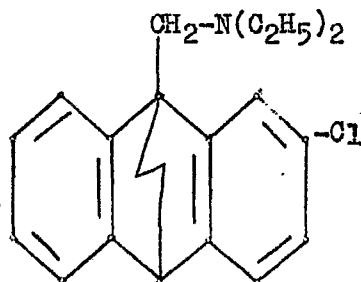




en la que A representa el grupo dimetilamino o dietilamino, y que en la posición 2 ó 3 presentan un átomo de cloro, así como de sus sales.

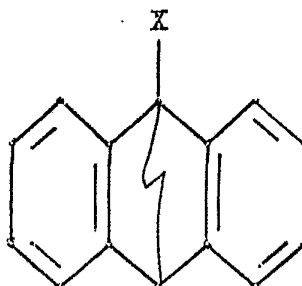
- Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así, por ejemplo, muestran una acción inhibitoria central, que está caracterizada por un antagonismo frente a sustancias psicomotoras, tales como, por ejemplo, la mescalina, así como por una inhibición de la transmisión medular de reflejos y una acción histaminolítica, por lo que pueden hallar aplicación en la medicina humana y veterinaria en calidad de medicamentos psicotropos sedantes. Su acción psicótropa es más pronunciada y prolongada que la de los etano-antracenos conocidos. Asimismo pueden servir los nuevos compuestos como productos de partida o intermedios para la obtención de otros compuestos valiosos.
- 5.
- 10.
- 15.

- Especialmente valioso en cuanto a sus propiedades farmacológicas es el 2-cloro-9-dietilaminometil-9,10-dihidro-9,10-etano-(1,2)-antraceno de fórmula
- 20.





Los nuevos compuestos se obtienen por métodos en sí conocidos, por ejemplo a partir de compuestos de fórmula



5. que presentan un átomo de cloro en la posición 2 ó 3, y en los que X es un radical transformable en el grupo de fórmula $-\text{CH}_2\text{-A}$, transformándose X en dicho grupo; a este respecto tiene A el significado arriba indicado.

10. Un grupo transformable en fórmula $-\text{CH}_2\text{-A}$ es, sobre todo, un grupo metilo sustituido por un grupo hidroxilo modificado en forma reaccionable, en especial un grupo hidroxilo esterificado en forma reaccionable.

15. Un grupo hidroxilo esterificado en forma reaccionable es, sobre todo, un grupo hidroxilo esterificado con un ácido orgánico o inorgánico fuerte, tal como, sobre todo, un hidrácido como el clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico, o un ácido sulfónico, tal como un ácido arilsulfónico, por ejemplo, el p-toluenosulfónico. La reacción tiene lugar de la manera usual, mediante reacción con
- 20.



dimetilamina o dietilamina.

- El radical R puede ser también un radical transformable por reducción en el grupo $-\text{CH}_2-\text{A}$, tal como, en especial, un grupo dimetil o dietilaminometilo, en el que al menos uno de los grupos metileno contiguo al átomo de nitrógeno, está sustituido por el grupo carbonilo. En tales grupos puede el grupo carbonilo ser reducido de la manera usual para transformarlo en el grupo metilo, por ejemplo, mediante reducción con agentes reductores amídicos usuales, tales como el hidruro de aluminio y litio o agentes análogos.
- 5.
- 10.

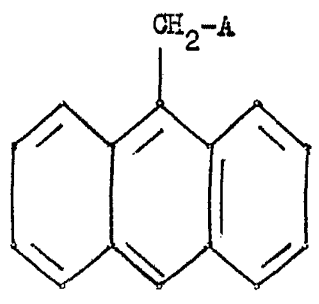
- Asimismo un radical transformable por reducción en el grupo de la fórmula $-\text{CH}_2-\text{A}$, es, por ejemplo, un grupo dimetil o dietilaminometilo, en el que un grupo hidroxilo se encuentra en posición α con respecto al átomo de nitrógeno, o bien un compuesto cuaternario correspondiente con un doble enlace C-N. Estos radicales son transformados en el grupo $-\text{CH}_2-\text{A}$ empleando los agentes reductores usuales, tales como, sobre todo, hidruros metálicos, por ejemplo, dihidruros de metales ligeros, tales como hidruros de boro alcalinos, o bien hidrógeno activado catalíticamente, debiendo ser mencionados como catalizadores sobre todo el óxido de platino o el níquel Raney.
- 15.
- 20.
- 25.

- El radical transformable en el grupo de la fórmula $-\text{CH}_2-\text{A}$ puede ser, asimismo, por ejemplo el grupo metilaminometilo o el etilaminometilo que, de la manera usual, se transforma en el grupo $-\text{CH}_2-\text{A}$
- 30.



deseado por medio de metilación o etilación. La reacción tiene lugar sobre todo mediante reacción con ésteres reactivos, por ejemplo, los arriba citados, del metanol o el etanol.

5. Otro procedimiento para la obtención de los nuevos compuestos estriba en que en un compuesto de la fórmula



10. que presenta un átomo de cloro en posición 2 ó 3, y en el que A tiene el significado arriba indicado, se introduce el radical 9,10-etano-(1,2).

La introducción del radical 9,10-etano-(1,2) se realiza de la manera usual. Convenientemente se emplea para ello etileno, por el método de Diels-Alder, pudiendo ser necesarias, según la

15. capacidad de reacción de los compuestos de antraceno, eventualmente temperaturas y/o presiones más altas y/o la utilización de catalizadores.

El invento se refiere también a las formas de realización del procedimiento en las que se parte de un compuesto obtenible en una fase cualquiera como producto intermedio, llevándose a cabo

- 20.



las fases que faltan, o en las que se forma una sustancia de partida en las condiciones de la reacción o se emplea en forma de una sal. Así, por ejemplo, se puede partir de los correspondientes compues-

5. tos de 9-formilo y hacerlos reaccionar, en condiciones reductoras apropiadas, con dimetilamina o dietilamina, o bien tomar compuestos correspondientes, que en posición 9 presentan grupos metilo amínicos, metilamínicos o etilamínicos, y hacerlos reaccionar,
10. en presencia de agentes reductores, con formaldehído o acetaldehído, produciéndose como productos intermedios los compuestos mencionados, en los que X representa un radical hidroxiamino o un radical cuaternario correspondiente con doble enlace C-N.

15. Puede partirse asimismo de compuestos, en los que X representa el grupo aminometilo, y hacerlos reaccionar con ésteres reactivos de metanol o etanol. Con ello se producen intermediariamente los compuestos arriba mencionados, en los que X significa
20. el grupo metilaminometilo o etilaminometilo.

- Las reacciones citadas se llevan a cabo de la manera usual, en presencia o ausencia de agentes diluyentes, condensadores y/o catalíticos, a temperatura reducida, normal o elevada, y eventualmente
25. en un recipiente cerrado.

Las sustancias de partida son conocidas o pueden ser obtenidas por procedimientos en sí conocidos. Las nuevas sustancias de partida son asimismo objeto del invento.

30. Los nuevos compuestos se obtienen, se-



gún las condiciones de la reacción y las sustancias de partida, en forma libre o en forma de sus sales. Las sales de los nuevos compuestos pueden ser transformadas, de la manera conocida, en los compuestos

5. libres, por ejemplo, las sales ácidas de adición mediante reacción con un agente básico. Por otra parte pueden las bases libres eventualmente obtenidas, formar sales con ácidos inorgánicos u orgánicos. Para la obtención de sales ácidas de adición
10. se emplean en especial ácidos terapéuticamente utilizables, por ejemplo, hidrácidos, tales como el clorhídrico o bromhídrico, el perclórico, el nítrico o el tiocianico, los ácidos sulfúricos o fosfóricos, o ácidos orgánicos, tales como el fórmico, el acético, el propiónico, el glicólico, el láctico, el pirúvico, el oxálico, el malónico, el succínico, el maleico, el fumárico, el málico, el tartárico, el cítrico, el ascórbico, el hidroximaleico, el dihidroximaleico, el benzoico, el fenilacético,
15. el 4-amino-benzoico, el 4-hidroxi-benzoico, el antra-nílico, el cinámico, el mandólico, el salicílico, el 4-amino-salicílico, el 2-fenoxi-benzoico, el 2-acetoxi-benzoico, el metanosulfónico, el etanosulfónico, el hidroxietanosulfónico, el bencenosulfónico, el p-toluenosulfónico, el naftalinsulfónico, o el sulfanílico, o bien metionina, triptófano, lisina o arginina. A este particular puede tratarse de mono o polisales.

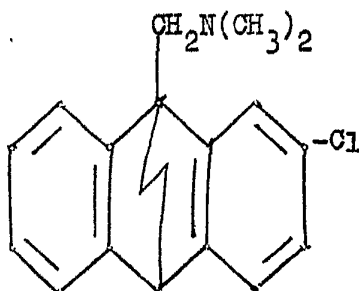
30. Los nuevos compuestos pueden ser utilizados como medicamentos en forma de preparados far-



- macéuticos, que contienen estos compuestos junto con sustancias portadoras farmacéuticas, orgánicas o inorgánicas, sólidas o líquidas, que sean apropiadas para administración enteral, por ejemplo, oral, o parenteral. Para la formación de los mismos deben entrar en consideración las sustancias que no reaccionan con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, polialcoholenglicoles, colestestina u otros excipientes conocidos. Los preparados farmacéuticos pueden presentarse, por ejemplo, en forma de grageas, tabletas, cápsulas o en forma líquida, como soluciones, suspensiones o emulsiones. Eventualmente están esterilizados y/o contienen sustancias coadyuvantes, humectantes o emulgentes, sales para regular la presión osmótica, o sustancias amortiguadoras. Pueden contener asimismo otras sustancias terapéuticamente valiosas.
5. 10. 15. 20. 25. 30.
- Los nuevos compuestos pueden hallar también aplicación en la medicina veterinaria, por ejemplo, en una de las formas arriba citadas, o en la cría y alimentación de animales, en forma de piensos o de suplementos para piensos. A este particular se emplean los diluyentes o disolventes, o bien los piensos usuales.
- Las temperaturas han sido indicadas en los ejemplos siguientes en grados centígrados.
- Ejemplo 1 -
- Una solución de 23 g de 2-cloro-9-metil-



- aminometil-9,10-dihidro-9,10-etano-(1,2)-antraceno en 100 ml de ácido fórmico y 10 ml de formalina al 30% se calienta durante 4 horas a 90°. A continuación se agregan 500 ml de agua y se ajusta a un pH alcalino mediante la adición de lejía de sosa 10N. Con ello se segrega un aceite, que se extrae con éter. Después de secarse y extraerse el disolvente mediante evaporación, permanece el 2-cloro-9-dimetilaminometil-9,10-dihidro-9,10-etano-(1,2)-antraceno de fórmula
- 5.
- 10.



cuyo hidrocioruro funde a 244-245° (rendimiento: 93%).

- Una mezcla de 42 g de 2-cloro-antraceno, 54 g de N-metil-formamida, 60 g oxicloruro de fósforo y 40 c.c. de diclorobenzol, se calienta durante 2 horas a 90-95°, mientras se agita. A continuación se agrega una solución de 280 g de acetato sódico (cristalizado) en 500 cc. de agua. Precipita un sedimento que se filtra y se hierve con etanol. La solución caliente de etanol se filtra. Al enfriarse el
- 15.
- 20.



-10-

producto filtrado, precipita el 2-cloro-antraceno-(9)-aldehído, en forma de agujas amarillas que, una vez recristalizadas en ácido acético glacial, funden a 148-150°.

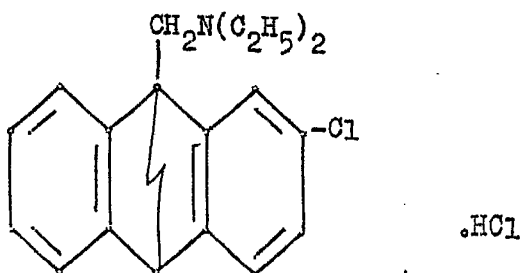
5. Una solución de 14,0 g de 2-cloro-antraceno-(9)-aldehído en 200 cc. de dimetilformamida, se satura con etileno y se calienta seguidamente en un autoclave durante 24 horas a 170°. La dimetilformamida se extrae a continuación mediante destilación a vacío. El residuo es un aceite viscoso que, disuelto en 100 cc. de etanol y después de la adición de 10 g de monometilamina, se calienta en un tubo de reacción durante 4 horas a 90°. La solución se deseca a continuación mediante evaporación. El residuo se disuelve en 200 cc de etanol y, después de agregados 2 g de níquel Raney, se hidrogena a 5 atmósferas de sobrepresión. Después de extraído el catalizador mediante filtrado, se deseca la mezcla de la reacción por evaporación en el vacío. El residuo se hierve con 100 cc. de ácido clorhídrico 2N, y se separa la solución clorhídrica. Al enfriarse esta solución, precipita un aceite que cristaliza después de algún tiempo de reposo. Se obtiene el hidrocloruro de 2-cloro-9-metilamino-metil-9,10-dihidro-9,10-etano-(1,2)-antraceno en forma de cristales blancos que, una vez cristalizados en agua, funden a 223-226°.

Ejemplo 2 -

30. A una suspensión de 2 g de hidruro de aluminio y litio en 50 ml de tetrahidrofurano abso-



- luto se agregan a gotas 7 g de N-acetil-2-cloro-9-etilamino-metil-9,10-dihidro-9,10-etano-(1,2)-antraceno en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto, agitándose durante 4 horas a 50°. A continuación se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se agregan con cuidado 15 ml de agua. Se filtra el sedimento precipitado y se deseca el producto filtrado bajo vacío. El residuo es un aceite, que se disuelve en 10 ml de etanol. Después de la adición de 1,5 ml de ácido clorhídrico 10N en alcohol y éter, precipita el hidrocloruro de 2-cloro-9-dietilamino-metil-9,10-dihidro-9,10-etano-(1,2)-antraceno de fórmula
- 5.
- 10.



- en forma de cristales blancos con un punto de fusión de 231° (rendimiento: 87%).
15. El N-acetil-2-cloro-9-etilamino-metil-9,10-dihidro-9,10-etano-(1,2)-antraceno empleado como material de partida, puede obtenerse haciendo reaccionar a 110-120°, durante 5 horas, 2-cloro-9-etilamino-metil-9,10-dihidro-9,10-etano-(1,2)-antraceno (obtenido conforme al ejemplo 1 con etilamina), con anhídrido acético.
- 20.



Ejemplo 3 -

Pueden ser elaboradas tabletas que contengan 25 mg de sustancia activa, de la manera usual, por ejemplo con la composición siguiente:

5.	Hidrocloruro de 2-cloro-9-dietilamino- metil-9,10-dihidro-9,10-etano-(1,2)- antraceno	25 mg
	Lactosa	35 mg
	Fécula de trigo	44,4 mg
10.	Acido silícico coloidal	6 mg
	Estearato de magnesio	0,6 mg
	Talco	9 mg
		<hr/>
		120,0 mg
		<hr/> <hr/>

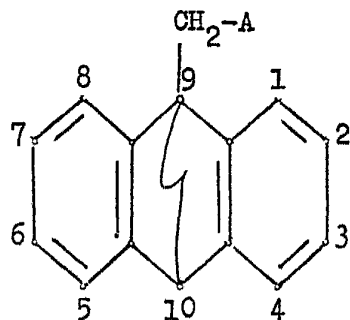
N O T A

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a dos Solicitudes de Patente presentadas en Suiza números 17086/65 de 10 de diciembre de 1965 y 16559/66 de 18 de noviembre de 1966 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ETANO-ANTRACENOS", caracterizándose por
- 20.
- 25.



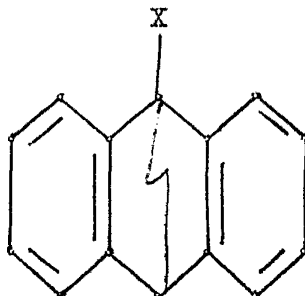
lo siguiente:

1ª - Procedimiento para la obtención de etano-antracenos de fórmula general I



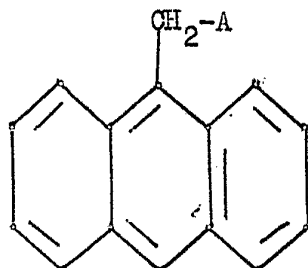
I,

5. en la que A representa el grupo dimetilamino o dietilamino, y que en la posición 2 ó 3 presentan un átomo de cloro, caracterizado porque en compuestos de fórmula general II



II

10. que presentan un átomo de cloro en posición 2 ó 3, y en los que X es transformable en el grupo de la fórmula $-\text{CH}_2-\text{A}$, se transforma X en dicho grupo, o bien porque en un compuesto de fórmula general III



III,

- que presenta un átomo de cloro en posición 2 ó 3, y en el que A tiene el significado arriba indicado, se introduce el radical 9,10-etano-(1,2) y, si así se desea, se convierten las bases libres obtenidas en sus sales, o bien las sales obtenidas, en sus bases libres.
- 5.
- 2ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque un compuesto de fórmula II, en la que X representa un grupo metilo sustituido por un grupo hidroxilo esterificado de manera reaccionable, y que presenta un átomo de cloro en posición 2 ó 3, es hecho reaccionar con una amina de fórmula H-A, en la que A tiene el significado dado en la reivindicación 1ª.
- 10.
- 3ª - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado por partirse de compuestos en los que el grupo hidroxilo esterificado de manera reactiva, es un átomo de halógeno o un grupo arilsulfonilo.
- 15.
- 4ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en un compuesto de la fórmula II, que presenta un átomo de cloro en po-
- 20.



- sición 2 ó 3 y en el que X significa un radical transformable por reducción en el grupo de la fórmula $-\text{CH}_2\text{-A}$ definido en la reivindicación 1ª, se convierte X por reducción en el grupo mencionado.
5. 5ª - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª y 4ª, caracterizado porque en un compuesto de la fórmula II, en el que X representa un grupo dimetil o dietilamino-metilo en el que uno de los grupos metilo contiguos al átomo de nitrógeno está sustituido por un grupo carbonilo, se sustituye el grupo carbonilo reduciéndolo al grupo metileno.
10. 6ª - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª, 4ª y 5ª, caracterizado porque se lleva a cabo la reacción con un agente reductor amídico.
15. 7ª - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª y 4ª - 6ª, caracterizado porque se lleva a cabo la reacción con hidruro de aluminio y litio o un agente reductor amídico análogo.
20. 8ª - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª y 4ª, caracterizado porque en un compuesto de la fórmula II, que presenta un átomo de cloro en posición 2 ó 3, y en el que X significa un grupo dimetil o dietilamino-metilo en el que un grupo hidroxilo se encuentra en posición α respecto al átomo de nitrógeno, o bien un compuesto cuaternario correspondiente, con un
25. doble enlace C-N, se reduce el radical X convir-
- 30.



tiéndolo en el grupo dimetil o dietilaminometilo.

5. 9^a - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1^a, 4^a y 8^a, caracterizado porque se reduce con hidruros metálicos o hidrógeno activado catalíticamente.

10. 10^a - Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se N-metiliza o N-etiliza un compuesto de la fórmula II, que presenta un átomo de cloro en posición 2 ó 3, y en el que X representa el grupo metilaminometilo o étilaminometilo.

15. 11^a - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1^a y 10^a, caracterizado porque se lleva a cabo la reacción con un éster reactivo de metanol o etanol.

12^a - Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se introduce el radical etano-(1,2) mediante reacción con etileno, por el procedimiento de Diels-Alder.

20. 13^a - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1^a - 12^a, caracterizado porque se parte de un compuesto obtenible como producto intermedio en una fase cualquiera del procedimiento y llevarse a cabo las fases que faltan, o bien formando una sustancia de partida en las condiciones de la reacción o empleándola eventualmente en forma de una sal.

30. 14^a - Procedimiento según la reivindicación 13^a, caracterizado porque se hace reaccionar en condiciones reductoras un compuesto de la



fórmula II mostrada en la reivindicación 1ª, en el que X representa un radical formilo, con dime-tilamina o dietilamina.

5. 15ª - Procedimiento según la reivindicación 13ª, caracterizado porque un compuesto de la fórmula II mostrada en la reivindicación 1ª, en el que X representa un grupo amino, metilo o etilaminometilo, es hecho reaccionar en presencia de agentes reductores y formaldehído o acetaldehído.

10. 16ª - Procedimiento según la reivindicación 13ª, caracterizado porque a partir de un compuesto de la fórmula II mostrada en la reivindicación 1ª, en el que X representa el grupo aminometilo, se forma el compuesto dimetil o dietilaminometilo mediante reacción con un éster reactivo de metanol o etanol.

15. 17ª - Procedimiento para la obtención de etano-entracenos, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

20. Esta Memoria consta de diecisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 19 DIC 1951

CIBA SOCIETE ANONYME;

J. GONZALEZ ACEDO Y MODEI
p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz