

341056

27 MAY



341056

memoria descriptiva

CLASE DE
REGISTRO

PATENTE DE INVENCION, por veinte años en España

NOMBRE Y
NACIONA-
LIDAD DEL
SOLICITANTE

DR. A. WANDER A. G.
- sociedad suiza -

RESIDENCIA
Y DOMICILIO

3001 Bern (Suiza)
Monbijoustrasse, 115

OBJETO

" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE MOREANTRIDINAS
6-BASICAMENTE SUSTITUIDAS "

PRIORIDAD:

Solicitud patente suiza No. 7943/66 del día 1º de Junio de 1966.

INVENTORES:

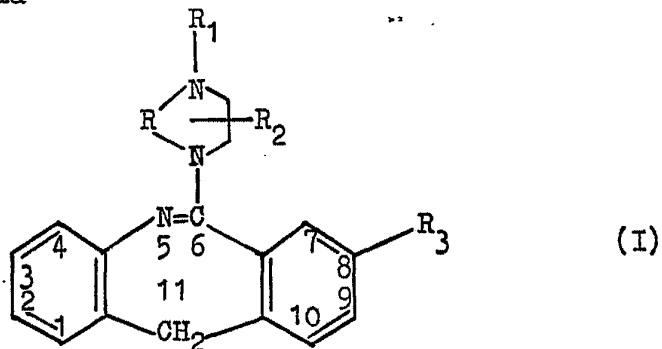
D. Jean Schmutz, D. Fritz Hunziker, y D. Franz Martin Künzle;
todos de nacionalidad suiza.



1

El invento se refiere a un procedimiento para la preparación de morfantridinas 6-básicamente sustituidas de la fórmula

5



10

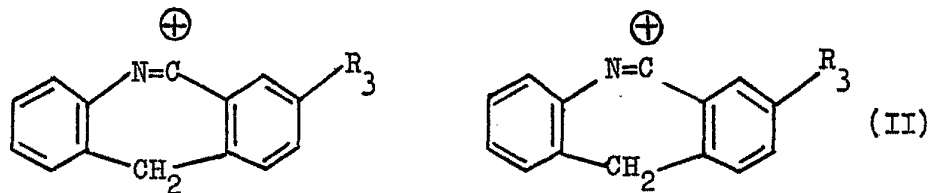
así como de sales de adición de ácido de las mismas. En la fórmula I significa R etileno, trimetileno o propileno (metiletileno), R_1 es hidrógeno, alquilo inferior, hidroalquilo inferior, hidroxialquilo inferior acilado o alcoalquilo con un máximo de 5 átomos de C, R_2 significa hidrógeno o metilo y R_3 es alquilo inferior, preferentemente metilo. Bajo alquilo etc, "inferior" se entiende uno con 1 a 3 átomos de C. Ventajosamente el sustituyente básico en la posición 6 es un grupo de 1-piperacinilo, 4-metil-1-piperacinilo o 4- β -hidroxietil-1-piperacinilo.

15

20

Los mencionados compuestos (I) se obtienen si se hace reaccionar una mezcla de reacción conteniendo cationes de nitrilo respectivamente de imonio de las fórmulas:

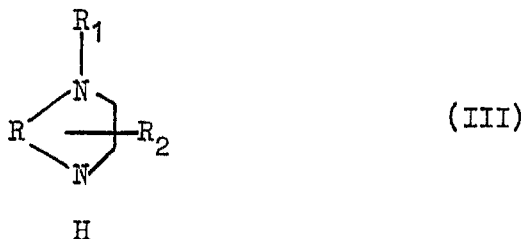
25





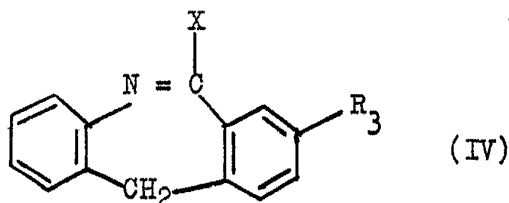
341056

1 en que R_3 significa alquilo inferior, como una amina de la fórmula

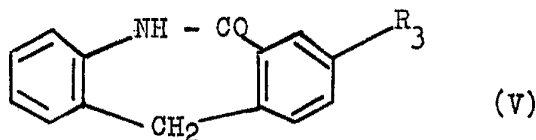


en que R, R_1 y R_2 tienen el significado indicado.

Los cationes de nitrilo respectivamente imonio de las fórmulas (II) pueden entenderse como productos de disociación de compuestos de la fórmula



15 en que R_3 significa alquilo inferior y X un átomo de halógeno, el grupo de sulfhidrilo o un grupo eventualmente activado de alcoxi o alquiltio, por ejemplo, un grupo p-nitro benziltio. Tales compuestos (IV) se obtienen, por ejemplo, por transformación de los lactamos de la fórmula



25 en que R_3 significa alquilo inferior en los tiolactamos, en caso de desearse con subsiguiente alquilización de los últimos o por reacción de los lactamos (V) con un medio de



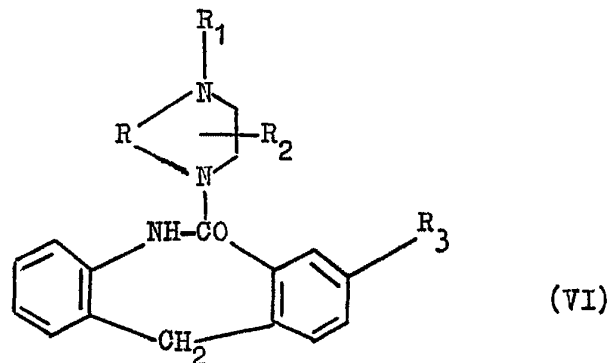
341056

1 halogenización como oxiclорuro de fósforo o pentacloruro de
fósforo, ventajosamente en presencia de cantidades catalíti-
cas de dimetilanilina o dometilformamida. Los lactamos (V)
pueden obtenerse, por su parte, por ejemplo, por cierre de
5 anillo de correspondientes o-isocianato difenilmetanos con
cloruro de aluminio. Según la naturaleza química del resto
X los compuestos (IV) en las mezclas de reacción obtenidas
están más o menos fuertemente disociados en los cationes de
nitrilo, respectivamente de imonio, de modo que las mezclas
10 de reacción pueden utilizarse directamente para la reacción
con la amina de la fórmula (III). En parte los compuestos
de la fórmula IV preparados de esta o de otra manera pueden
aislarse en forma no disociada y producen después al disol-
verse en un disolvente adecuado, preferentemente polar, even-
15 tualmente con calentamiento y en presencia de la amina de
la fórmula (III), que también puede servir de disolvente,
los deseados cationes de nitrilo, respectivamente imonio (II).
Los cationes de las mezclas de reacción conteniendo las fór-
mulas (II) pueden producirse demás, por ejemplo, por reacción
20 de Ritter intramolecular (ataque de un grupo de nitrilo so-
bre un catión de fenilo) en los o-cianodeifenilmetanos por
trasposición de Beckmann de antronoxina eventualmente susti-
tuida de modo adecuado o por reacción de Schmidt de antrona
eventualmente sustituida de modo adecuado con hidrácido de
25 nitrógeno. Las dos reacciones últimamente mencionadas, sin
embargo, producen mezclas de isómeros, que posteriormente
tienen que separarse. Como componentes anionoides pueden



1
 5 estar presentes en las mencionadas mezclas de reacción, además de aquellos que se deducen del sustituyente X de la fórmula (IV), según la manera de formación de los cationes (II) por ejemplo, también aniones del ácido sulfúrico, del ácido toluolsulfónico, del ácido fosfórico, del ácido fluorhídrico, del ácido boro-fluorhídrico, etc.

Los componentes de la fórmula (I), se obtienen además si se deshidratizan derivados de urea de la fórmula

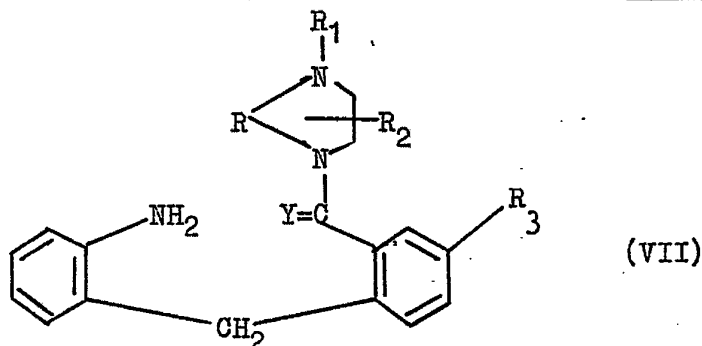


20 en que R, R₁, R₂ y R₃ tienen el significado indicado, por ejemplo, por acción durante varias horas de medios deshidratadores como cloruro de zinc, cloruro de aluminio, tetracloruro de estaño, ácido fosfórico y semejantes, pero preferentemente de oxiclорuro de fósforo, eventualmente en presencia de un disolvente inerte con punto de ebullición adecuado, como benzol, toluol etc.

25 Además se obtienen compuestos según la fórmula (I) cuando por condensación intramolecular se llevan al cierre de anillo, amidas de ácido o tioamidas de la fórmula:



341056



en que R_1 , R_2 , así como R_3 tienen el significado arriba mencionado é Y representa un átomo de oxígeno o de azufre.

Una condensación puramente térmica no se consigue regularmente en las amidas de ácido que por su parte, por ejemplo, son accesibles por reducción de correspondientes nitro-compuestos, pero más bien en las tioamidias que se obtienen, por ejemplo, por tratamiento de las amidias ácidas con pentasulfuro de fósforo y que no necesitan aislarse antes de la subsiguiente condensación. Especialmente en las amidias de ácido es conveniente trabajar en presencia de medios de condensación, como pentacloruro de fósforo, oxiclорuro de fósforo, fosgeno, ácido polifosfórico y semejantes. Debe suponerse que el cierre de anillo en ello transcurre en parte pasando a través de grados intermedios como imidocloruros, amidocloruros, imidofosfatos o derivados de ellos a modo de sales que regularmente no son recogibles. La condensación de las tioamidias puede favorecerse por presencia de sales de mercurio o por formación intermediaria de imidotioéteres eventualmente activados. El calentamiento y eventualmente la utilización de un medio diluyente inerte están indicados y al trabajar con oxiclорuro de fósforo y pentacloruro de fósforo, también la adición de cantidades

10

15

20

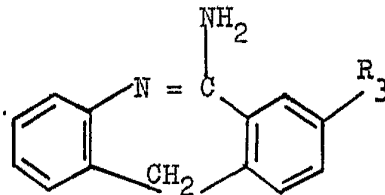
25



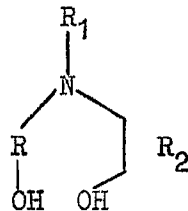
341056

1 catalíticas de dimetilformamida o dimetilanilina.

Finalmente se obtienen compuestos según la fórmula (I) tratando aminas de la fórmula:



en que R_3 significa alquilo inferior, con ésteres capaces de reaccionar de alcoholes de la fórmula:



15 en que R, R_1 y R_2 tienen el significado arriba mencionado, en caso necesario con acción precedente o simultánea de un catalizador básico o de un medio metalizador como amida sódica, amida de litio, hidruro sódico, butillitio, fenilso-
 20 dio, etilato sódico o butilato-t-potásico. Como ésteres entran en consideración especialmente aquellos de los hidrácidos de halógeno, ácidos sulfónicos o ácido carbónico.

Las aminas necesarias (VIII) se obtienen por acción de amoniacco sobre mezclas de reacción conteniendo cationes de nitrilo, respectivamente imonio de las fórmulas (II).

25 En tanto se obtengan según este procedimiento compuestos de acuerdo con la fórmula I, en la que el resto R_1 significa hidrógeno, no pueden introducirse posteriormente restos R_1 que signifiquen hidrógeno, haciendo reaccionar

27 MAY



341056

- 7. -

1 las aminas secundarias de la manera arriba descrita con ésteres capaces de reaccionar de alcoholes de la fórmula R-OH.

5 Las bases obtenidas de la manera descrita son cristalizables en la mayoría de los casos y de otro modo son destilables sin descomposición al alto vacío y forman con ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido oxálico, ácido tártrico, ácido toluolsulfónico y semejantes, sales de adición permanentes en agua, en cuya forma los productos también pueden ser utilizados.

15 Las bases obtenidas de la manera descrita y sus sales de adición de ácido son nuevos compuestos que encuentran utilización como materias activas en productos medicinales o como productos intermediarios para la preparación de los mismos. Especialmente entran en consideración los productos como neuropléjicos, neurolépticos y analgésicos. La actividad neuropléjica, respectivamente neuroléptica se expresa farmacológicamente en fuerte amortiguación de moti-

20 lidad en el ratón. La amortiguación de motilidad se determina por medición de la actividad de marcha según el método de Cavezel y Baillo (Pharm. Acta Helv. 33, 469 (1958)).

25 Por ejemplo la 6-(4-metil-1-piperacínil)-8-metil-morfantridina obtenible según el invento, con una toxicidad en el ratón de 230 mg/kg p.o. (LD 50) en una dosis de 0,062 mg/kg p.o. (ED 50) reduce la actividad de marcha de los animales experimentales (ratones) al 50% de los controles, mientras

341056

1 que comparativamente las correspondientes cifras para clorpromacina indican 3,5 mg/kg p.o. (actividad de marcha ED 50) y 135 mg/kg p.o. (toxidad LD₅₀).

Ejemplo 1.

5 8 g de 5,6-dihidro-6-oxo-8-metil-morfantridina se calientan a reflujo durante cuatro horas con 2,5 ml de N,N-dimetilanilina y 80 ml de oxiclорuro de fósforo. Después de ello se destila al vacío el oxiclорuro de fósforo excedente separándole totalmente y se disuelve el residuo
10 en 150 ml de xilol. La solución se vierte sobre hielo-agua. La fase orgánica se separa, se lava dos veces cada caso con ácido clorhídrico diluido, solución de sosa y agua y se seca sobre sulfato sódico, La solución así obtenida del imidocloruro en xilol se calienta durante cinco horas a reflujo
15 con 15 ml de N-metilpiperacina. Después de enfriar, se agita agotadoramente con ácido clorhídrico diluido, se ponen alcalinos los extractos ácidos con lejía sódica concentrada y se agita la base separada con éter. Los extractos de éter se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico. El residuo
20 de éter a partir de éter/petroléter produce 7,6 g de 6-(4-metil-1-piperacinil)-8-metil-morfantridina en forma de cristales prismáticos con el punto de fusión de 113 - 115°C.

Ejemplo 2.

25 10 g de 2-[(4-metil-1-piperacinil)carboxamido]-4'-metil-difenil-metano se calientan durante 30 horas a reflujo con 100 ml de oxiclорuro de fósforo. La mezcla de reacción se evapora a sequedad al vacío. El residuo se des



341056

1 compone con hielo-agua y se hace alcalino con lejía sódica
concentrada. El extracto obtenido con agitación con éter,
se lava con agua, y después se agita agotadoramente con áci-
do clorhídrico diluido. La fase acuosa clorhídrica se hace
5 alcalina después con lejía sódica concentrada. La base, que
se separa en ello, se agita con éter. La fase etérica lava-
da con agua, se seca con sulfato sódico. El residuo de éter
a partir de éter/petroléter produce 6,3 g de 6-(4-metil-1-
piperacínil)-8-metil-morfantridina en forma de cristales
10 prismáticos con el punto de fusión 113 - 115°C. El producto
demuestra ser idéntico al obtenido según el ejemplo 1.

Ejemplo 3

A una solución calentada a 60°C de 5,82 g de 6-
(1-piperacínil)-8-metil-morfantridina en 50 ml de benzol se
15 añade goteando una solución de 1,42 g de metilioduro en 30
ml de benzol. La mezcla se calienta a reflujo durante 30
minutos. Después de enfriar se aspira el hidroyoduro del
material de partida separándole y se evapora el filtrado al
vacío hasta sequedad. El residuo se recrystaliza desde éter/
20 petroléter, obteniéndose 2,5 g de 6-(4-metil-1-piperacínil)-
8-metil-morfantridina en forma de cristales prismáticos con
el punto de fusión de 113 - 115°C. El producto es idéntico
al compuesto obtenido según el ejemplo 1.

25 Con procedimiento análogo al descrito precedente-
mente, al utilizar las materias de partida correspondientes
se obtienen además, por ejemplo:

6-(1-piperacínil)-8-metil-morfantridina con el pun



341056

1

to de fusión de 182 - 183°C (desde acetona/petroléter) y
6-(4-β -hidroxietil-1-piperacínil)-8-metil-morfantridina, que en forma de su maleinato presenta el punto de fusión de 157 - 161°C (desde acetona/éter).

5

N O T A . -

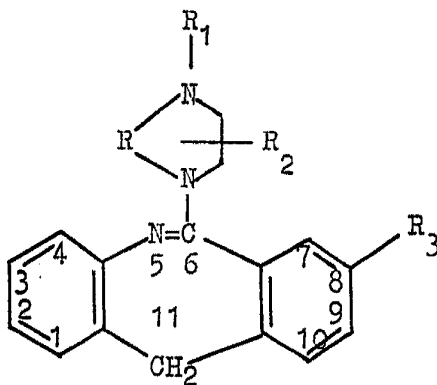
=====

10

La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para la preparación de morfantridinas 6-básicamente sustituidas de la fórmula:

15



20

en que significan R etileno, trimetileno o propileno, R₁ hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, hidroxialquilo inferior acilado o alcoxi alquilo con un máximo de 5 átomos C, R₂ hidrógeno o metilo y R₃ alquilo inferior, así como de sales de adición de ácido de las mismas, caracterizado porque o bien

25

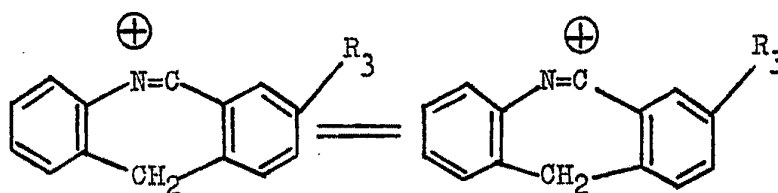


341056

1

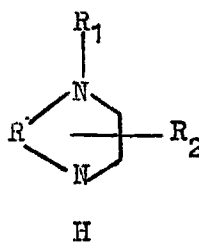
a) se hace reaccionar una mezcla de reacción conteniendo cationes de nitrilo, respectivamente de imonio de las fórmulas:

5



en que R_3 significa alquilo inferior, con una amina de la fórmula II

10

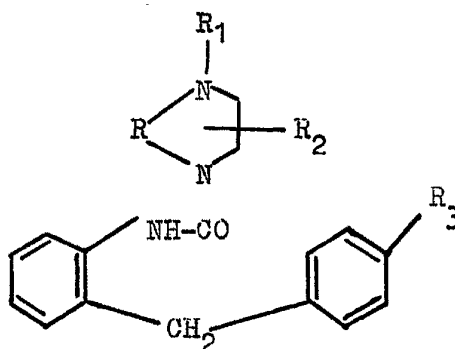


15

en que R, R_1 y R_2 tienen el significado mencionado, o porque.

b) se deshidratan derivados de urea de la fórmula:

20



25

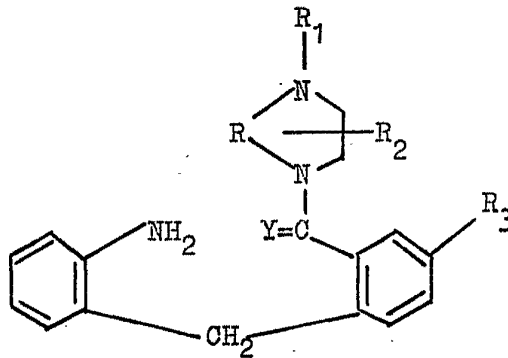
341056

1

en que R, R₁, R₂ y R₃ tienen el significado arriba indicado, o porque

c) se condensan intramolecularmente amidas ácidas o tioamidas de la fórmula

5

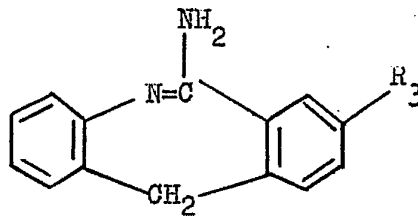


10

en que R, R₁, R₂ y R₃ tienen el significado arriba indicado é Y representa un átomo de oxígeno o de azufre, o porque finalmente

15

d) se tratan aminas de la fórmula:



20

en que R₃ es alquilo inferior, con ésteres capaces de reaccionar de alcoholes de la fórmula:

25

