



365.669

SECCION TECNICA	
ASOCIACION I. F. C.	
CLASE <u>C-07</u>	<u>A-61</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>K</u>

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

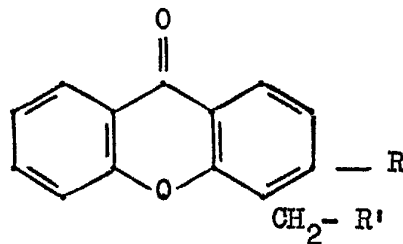
por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS BASICOS DEL  
9-OXO-10-OXA-9,10-DIHIIDROANTRACENO", a favor de MONDI PHARMA  
ESTABLISHMENT, del Principado de Liechtenstein, residente en  
VADUZ (Liechtenstein).

= . =

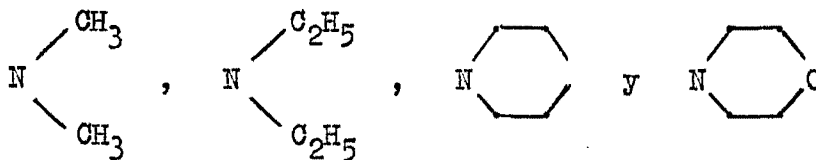
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un grupo de derivados bási -  
cos del 9-oxo-10-oxa-9,10-dihidroantraceno que tienen podero  
sa actividad pneumocinética, la cual los vuelve específica -  
mente idóneos para el tratamiento de estados depresivos res-  
piratorios de diverso origen y naturaleza.

Estos compuestos pueden describirse con la fórmula ge-  
neral



5. en la que R representa uno de los radicales OH, OCH<sub>3</sub>, Cl, F, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, COCH<sub>3</sub>, y R' representa uno de los radicales



10. Se ha descubierto en efecto, sorprendentemente, que la actividad biológica de estos compuestos está condicionada por una disposición precisa de los sustituyentes R y R', como se verá más claramente en las pruebas farmacológicas que más adelante se exponen.
15. Se ha descubierto además que con el procedimiento según este invento, tal como se puntualizará más adelante, es posible realizar tales disposiciones específicas de los sustituyentes R y R', excluyendo la posibilidad de la formación de isómeros.
20. Otra y no despreciable ventaja del procedimiento según este invento es que al final los reactivos resultan reciclosables, con notable simplificación y economía de mano de obra y de instalación.
25. En particular, el procedimiento según este invento consiste en la halogenación selectiva con una N-halosuccinimida de un 4-metil-9-oxo-10-oxa-9,10-dihidroantraceno 3-subs-



tituido con un radical R del grupo reseñado antes, la recuperación de la N-succinimida restante, la condensación del producto intermedio halogenado con una amina secundaria elegida en el grupo que comprende la dimetilamina, la dietilamina, la piperidina y la morfolina y restablecimiento de la N-halosuccinimida para reciclarla a la primera fase del proceso.

Con objeto de ilustrar y puntualizar mejor el procedimiento según este invento, se exponen a continuación algunos ejemplos específicos :

EJEMPLO 1.-

A.- 3-Metoxi-4-bromometil-9-oxo-10-oxa-9,10-dihidroantraceno.-

Se añaden a 3,4 g de 3-metoxi-4-metil-9-oxo-10-oxa-9,10-dihidroantraceno (J. Org. Chem. 27, 1215, 1962), en 30 cc de  $CCl_4$ , 1 g de N-bromosuccinimida y una punta de espátula de peróxido de benzoilo y se hierve el conjunto en reflujo por una hora. Se filtra en caliente para apartar la N-succinimida que se ha separado y se concentra el filtrado hasta sequedad. Cristalizando el residuo en acetato de etilo, se obtienen 1,8 g de un sólido blanco, con punta de fusión de 228-230°.

Análisis para  $C_{20}H_{21}NO_3$ : % de Br hallado, 24,35; calculado 25,04.



B.- 3-Metoxi-4-piperidinometil-9-oxo-10-oxa-9,10-dihidro-  
antraceno.

- A 3,2 g del 3-metoxi-4-bromometil-9-oxo-10-oxa-9,10-dihidroantraceno obtenido en A, en 50 cc de benceno, se añaden 1,7 g de piperidina y se hierve el conjunto en reflujo por 4 a 6 horas. Se pasa luego por el embudo separador y se lava a fondo varias veces con agua. Después de secar el extracto bencénico, se le evapora y se cristaliza el residuo en acetato de etilo. Se obtienen así 2,9 g de producto blanco con punto de fusión de 148-150°.
- 5.
- 10.

Análisis para  $C_{20}H_{21}NO_3$ : N hallado, 1,27%; calculado, 4,33 %.

- De este compuesto se han preparado, con los procedimientos usuales, las siguientes sales solubles en agua, aptas para preparar, por método convencional sencillo, formulaciones (por ejemplo, en frasco) o gotas útiles para la administración como medicamento.
- 15.

Clorhidrato: sólido cristalino blanco (a partir de etanol), sin punto de fusión característico (mayor de 200° C, con descomposición).

20.

Análisis para  $C_{20}H_{22}ClNO_3$ : Hallado, % de Cl 9,81 - % de 3,70.

Calculado, % de Cl 9,85 -

% de N 3,89.



Tartrato ácido: sólido cristalino blanco (a partir de etanol), sin punto de fusión característico (mayor de 200°C, con descomposición).

Análisis para  $C_{24}H_{27}NO_9$ : Hallado : % de N 3,00

Calculado : % de N 2,94.

9=

Fosfato ácido sólido cristalino blanco (a partir de etanol) con una molécula de alcohol de cristalización y sin punto de fusión característico (mayor de 200°C, con descomposición).

10. Análisis para  $C_{20}H_{24}NPO_7 \cdot C_2H_5OH$ : Hallado % de C, 56,60;

% de H, 6,30; % de N, 3,00

Calculado :

% de C, 56,55; % de H, 6,46; % de N, 2,99.

15. Acetato: sólido cristalino blanco (a partir de alcohol/eter sin punto de fusión característico.

Análisis para  $C_{22}H_{25}NO_5$ : Hallado: % de C, 68,89; % de H,

6,51; % de N, 3,33

Calculado: % de C, 68,92; % de H,

6,57 = % de N, 3,33.

20. EJEMPLO 2.-

3-Metoxi-4-dietilaminometil-9-oxo-10-oxa-9,10-dihidroantra-ceno.

Con el procedimiento del Ejemplo 1, 3,2 g de



3-metoxi-4-bromo-metil-oxo-10-oxa-9,10-dihidroantraceno (obtenido en A del ejemplo 1) y 1,5 g de dietilamina dan 2,8 g de producto cristalino (a partir de acetato de etilo), con punto de fusión de 101-102°.

5. Análisis para  $C_{19}H_{21}NO_3$ : Hallado: % de N, 4,50  
Calculado: % de N, 4,51.

EJEMPLO 3.-

A.- 3-Hidroxi-4-bromometil-9-oxo-10-oxa-9,10-dihidroantraceno.-

10. A 2,26 g de 3-hidroxi-4-metil-9-oxo-10-oxa-9,10-dihidroantraceno en 30 cc de  $CCl_4$  se añade 1 g de N-bromosuccinimida y una punta de espátula de peróxido de benzoilo. Luego se hierve en reflujo por una hora, se filtra en caliente para apartar la N-succinimida que se ha separado y se concentra el filtrado hasta sequedad. Cristalizando el residuo en acetato de etilo, se obtiene 1,9 g de un sólido blanco, con punto de fusión de 270-273°.

Análisis para  $C_{14}H_9BrO_3$ : % de Br hallado, 26,10; calculado, 26,19.

20. B.- 3-Hidroxi-4-piperidinometil-9-oxo-10-oxa-9,10-dihidroantraceno.-

25. A 3,05 g de 3-hidroxi-4-bromometil-9-oxo-10-oxa-9,10-dihidroantraceno (obtenido en A) en 50 cc de benceno se añaden 1,7 g de piperidina y se hierve en reflujo por 4 a 6 horas. Se pasa luego por el embudo separador y se lava a fondo varias veces con agua. El extracto bencé-



nico, después de secado, se evapora y el residuo se cristaliza en acetato de etilo. Se obtienen así 2,7 g de un sólido blanco y cristalino, con punto de fusión de 152-153° (en alcohol).

5. Análisis para  $C_{19}H_{19}NO_3$ : N hallado, 4,48; N calculado, 4,53.

EJEMPLO 4.-

3-Hidroxi-4-dietilaminometil-9-oxo-10-oxa-9,10-dihidroantraceno.-

10. 3,05 g de 3-hidroxi-4-bromometil-9-oxo-10-oxa-9,10-dihidroantraceno (obtenido en A del Ejemplo 3) y 1,5 g de dietilamina dan, con el procedimiento del Ejemplo 1, 2,5 g de un producto blanco y cristalino, con punto de fusión de 200-201° (en acetato de etilo).

Análisis para  $C_{18}H_{19}NO_3$ : N hallado, 4,71; N calculado, 4,70.

15. Para evaluar mejor las cualidades de los compuestos según este invento, a continuación se exponen los resultados de algunas pruebas farmacológicas, en las cuales los compuestos se utilizaron preferentemente en forma de clorhidratos y acetatos.

20. 1) Toxicidad.  
a) Toxicidad agua.

Se la determinó en el ratón blanco, calculando la  $DL_{50}$  por el método de Weil (Biometrics, 8, 249, 1952) con un tiempo de observación de 7 días.



Los resultados figuran en la tabla 1 que sigue, en la cual se han insertado también los valores de la  $DC_{50}$  (dosis convulsionante) y del índice R (relación entre  $DL_{50}$  y  $DC_{50}$ ). Además, se indican en la tabla, con i.p. ps y s.c., las vías de administración, respectivamente intraperitoneal, oral y subcutánea. Los datos aquí expuestos se refieren a los clorhidratos de los compuestos individuales.



T A B L A 1

Compuesto		DL <sub>50</sub> mg/kg.	DL <sub>50</sub> mg/kg	R
1) 3-Metoxi-4-piperidino- metil-9-oxo-10-oxa-9,10- dihidroantraceno	i.p.	70,73	57,8	1,2
	os	190	144	1,3
	s.c.	71,4	54,5	1,3
2) 3-Metoxi-4-dietil-ami- nometil-9-oxo-10-oxa- -9,10-dihidroantraceno	i.p.	49,06	44,6	1,1
	os	130	107	1,2
	s.c.	50	380	1,3
3) 3-Hidroxi-4-piperidino metil-9-oxo-10-oxa-9,10- edihidroantraceno	i.p.	200	125	1,6
	os	550	423	1,3
	s.c.	222	158	1,4
4) 3-Hidroxi-4-dietilamino metil-9-oxo-10-oxa-9,10- -dihidroantraceno	i.p.	225	172	1,3
	os	600	390	1,5
	s.c.	318	204	1,5

Se advierte en la tabla que el índice R tiene valores de magnitud comparables a los que se han informado para los analépticos bulbares típicos, como "bemegríde", "picrotoxina", "leptazol" y "dimeflina", valores que están de hecho comprendidos entre 1,2 y 2,2. (Setnikow I. y col.: J. Pharmacol. Exper. Ther. 128, 176, 1960).



b) Toxicidad crónica.

Para las pruebas de toxicidad crónica se describen a título ejemplificativo las realizadas con el compuesto del Ejemplo 1. Para estas pruebas se eligieron 40 ratas (la mitad machos y la mitad hembras) jóvenes y cada día se les administró por vía oral una dosis correspondiente a la décima parte de la  $DL_{50}$ . Se prosiguió la prueba por 180 días en comparación con ratas testigos no tratadas. La ganancia de peso, la crasi hemática y los datos analíticos de la sangre y la orina de los animales tratados no mostraron diferencias estadísticamente apreciables con los datos de los animales no tratados. Análogamente, no surgieron diferencias sensibles de peso de los diversos órganos entre los dos grupos, y los exámenes histológicos no demostraron lesiones.

2) - Actividad estimulante central.-

En dosis tóxicas, los compuestos de este invento provocan en el ratón convulsiones crónicas, seguidas a veces de extensiones tónicas.

En particular, las excitaciones paroxísticas del sistema nervioso central son la causa principal de muerte de los sujetos intoxicados y por tanto la misma  $DL_{50}$  es, en este aspecto, un índice de la actividad estimulante de estos compuestos.

25.



T A B L A 2

	Compuesto	2-pento-barbital sódico			
		50 mg/kg.	A.R.	65 mg/kg.	A.R.
5.	Cóntrol (Solución fisiológica)	80'	-	167'	-
	"Leptazol" (90 mg/kg.)	22'	0,27	70'	0,42
	Clorhidrato de 1 <sup>+</sup>	33'	0,41	86'	0,51
	Clorhidrato de 2 <sup>+</sup>	46'	0,57	89'	0,53
10.	Clorhidrato de 3 <sup>+</sup>	80'	1,00	155'	0,92
	Clorhidrato de 4 <sup>+</sup>	76'	0,95	172'	1,03

+ - Estas cifras corresponden a los compuestos indicados con el mismo número en la tabla 1.

15. A.R. = Duración de la hipnosis en los ratones tratados con analéptico  
Duración de la hipnosis en los ratones no tratados con analéptico.

c) - Actividad pneumocinética de la depresión respiratoria por morfina.

20. Las pruebas se efectuaron en conejos (de 2 a 3 kg) y se registró la presión arterial y la respiración con las técnicas convencionales. Dado que la anestesia cloralósica



y uretánica interfería con la evaluación de la actividad analéptica, los experimentos se efectuaron sobre sujetos no anestesiados, según la metódica de Bargeton D y colaboradores (Arch. int. Pharmacodyn., 101, 416, 1955); se determinó el antagonismo ejercido por el compuesto en examen sobre la depresión respiratoria causada por la administración endovenosa de 10 mg/kg de clorhidrato de morfina.

30 minutos después de la inyección de morfina se inyecta por vía endovenosa el compuesto de prueba en las proporciones que se indican en la tabla 3.

En la tabla 3 se exponen las dosis equiactivas en mg/kg por vía endovenosa ( $DE_{50}$  e.v. mg/kg) respecto al dimeflina y el índice terapéutico (I.T. =  $\frac{DL_{50} \text{ i.p. en el ratón}}{DE_{50} \text{ e.v. en el conejo}}$  ).

15.

T A B L A 3

Compuesto	$DE_{50}$ e.v. (mg/kg.)	I.T.
Dimeflina	0,48	10,0
1 (Clorhidrato)	3,4	20,8
2 "	2,7	18,2

20.

Se ve por lo tanto que el índice terapéutico de los compuestos de este invento, sobre todo el N° 1 (3-metoxi-4-piperidinometil-9-oxo-10-oxa-9,10-dihidroantraceno), es muy alto y el doble respecto al del dimefli-



ne, que se había considerado hasta hoy como el analéptico de índice terapéutico más elevado.

Además, el compuesto 1, a dosis hasta 8 mg/kg e.v. en el conejo no anestesiado, no determina modificaciones significativas de la presión arterial ni altera la respuesta presoria a la adrenalina y a la acetilcolina; tampoco se observan variaciones de la frecuencia cardiaca ni variaciones electrocardiográficas.

A partir de este punto los resultados de las pruebas biológicas se refieren a dicho compuesto 1 (clorhidrato).

4) - Investigación de los fenómenos de acúmulo.-

La administración al ratón por vía intraperitoneal de  $\frac{2}{3}$  de la  $DL_{50}$  cada 6 horas por 10 veces consecutivas no ha determinado ningún aumento de la toxicidad.

En las mismas condiciones, con una dosis equivalente a  $\frac{4}{5}$  de la  $DL_{50}$ , aún advirtiéndose frecuentemente sacudidas tonicoclónicas a 5-10 minutos de la administración única, se ha observado que tan solo el 50% (10 sobre 20) de los sujetos fallecía entre la 4ª y la 10ª administración.

5) - Metabolismo.-

Las pruebas se efectuaron sobre el ratón, mediante análisis cromatográfica de capa delgada (gel de sílice G) de orinas recogidas en diversos intervalos de tiempo en el período de 24 horas desde la administración. Las mezclas

eluentes fueron :



- ciclohexano/dietilamina 90 : 10
- ciclohexano/acetona/dietilamina 12,5 : 10 : 2,5.

Los resultados se resumen en la tabla 4 que sigue :

T A B L A 4

5.	Administración por vía	Dosis en mg/kg.	Compuesto l no modificado %
	Intraperitoneal	30	1
	Oral	75	1
	Subcutánea	35	4,5

10. En los análisis cromatográficos de las orinas de los animales tratados por las tres vías de administración se advierten, en medida no diferenciable, notables cantidades de productos de degradación y sobre todo un metabolito de fluorescencia amarillo-verdosa y un metabolito de fluorescencia anaranjada después de la reacción con ácido sulfúrico.
15. Las pruebas comparativas permiten excluir la presencia de xantilenos y del derivado desmetoxilado en C<sub>3</sub>, por lo menos en forma libre.

6) - Pruebas clínicas:

Efecto sobre los parámetros funcionales respiratorios

20. A) En anestesia.

Se evaluaron la frecuencia respiratoria, el volumen corriente, la presión arterial y el electrocardiograma después de la administración por vía endovenosa de 50 mg del



5. compuesto 1 durante la anestesia y en el período inmediato postanestésico en pacientes sometidos a intervenciones de cirugía menor, mediana y mayor, anestesiados con técnicas diversas (flutano, pentrano, neuroleptoanalgesia). Como fármacos de comparación se emplearon la prectamida (225 mg), el dimeflina (3 mg) y el doxapram (50 mg), en las mismas condiciones experimentales.

10. En la tabla 5 se exponen las variaciones del volumen corriente, su tiempo de surgencia y de duración y las variaciones de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial.

T A B L A 5

15.	Compuesto	Variaciones del volumen corriente			Frecuencia cardíaca	Presión arterial
		Incremento	surgencia	duración		
	Compuesto 1	20 %	5'-6'	20'	no modificada	no modificada
	prectamide	24 %	3'-4'	10'	aumentada	aumentada
	dimeflina	17 %	10'-12'	20'	disminuida	no modificada
	doxapram	25 %	1'-2'	12'	aumentada	aumentada

20.

25. Se observa pues que el compuesto 1 ejerce efecto menos intenso, pero más prolongado, que la prectamida y el doxapram y que, a diferencia de éstos, no determina modificaciones cardiorrelatorias significativas. Respecto al dimeflina, la acción pneumocinética resulta más marcada y precoz.



El compuesto 1 está además desprovisto de efecto desvelante objetable y no se interfiere con los anestésicos empleados. Por lo tanto, a las dosis clínicamente activas, resulta dotado de acción electiva sobre la función respiratoria, con características favorables de intensidad, tiempo de surgencia y duración y con ausencia de fenómenos colaterales.

B) - En sujetos pneumopáticos crónicos.-

Se evaluaron la ventilación pulmonar, el consumo de oxígeno, la producción de anhídrido carbónico, la frecuencia respiratoria, la presión de  $O_2$  y la presión de  $CO_2$  en la sangre arterial, la presión arterial y la frecuencia cardíaca antes de la administración endovenosa rápida, lenta e intramuscular del compuesto 1 y en diversos intervalos después de dicha administración.

- Vía endovenosa rápida.-

100 mg determinan un incremento medio de la ventilación del 18 %. El efecto estimulante sobre la respiración surge dentro de los 5 minutos del final de la inyección y se prolonga por unos 15 minutos. En las mismas condiciones experimentales, 16 mg de dimeflina determinan un aumento medio de la ventilación del 12 %.

En correspondencia con una respuesta ventilatoria más intensa (más del 18 %), por un breve período de tiempo aumentan el consumo de oxígeno y la emisión de anhídrido carbónico. No se han observado variaciones significativas de



la frecuencia cardíaca ni de la presión arterial sistólica y diastólica.

- Via endovenosa lenta.-

5. 100 mg en 100 cc de solución fisiológica, administrados por infusión lenta (15 minutos) en pacientes tratados una hora antes con 0,1 g de fenobarbital por vía intramuscular, determinan un incremento medio del 16 % de la ventilación, que se manifiesta al cabo de 10 minutos sin variaciones de la frecuencia respiratoria ni efecto colateral ninguno.
- 10.

- Via intramuscular.-

15. 100 mg, administrados a pacientes tratados una hora antes con 0,1 g de fenobarbital por vía intramuscular, determinan un aumento significativo (+ 10 %) de la ventilación; también son significativos el aumento de la presión de  $O_2$  y el decremento de la presión de  $CO_2$ . Estas variaciones se establecen al cabo de 15 minutos de la administración y perduran por una hora a lo menos.

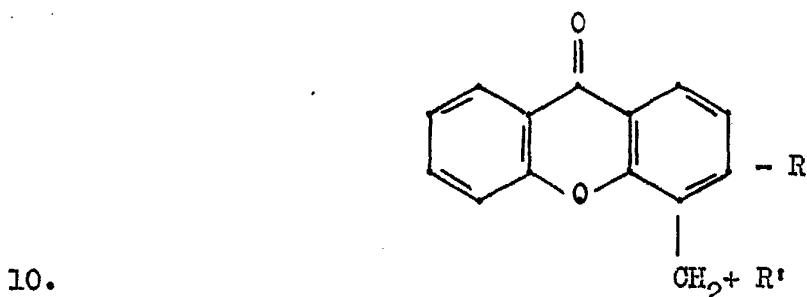
20. La tolerancia local es perfecta y no se han observado fenómenos colaterales.



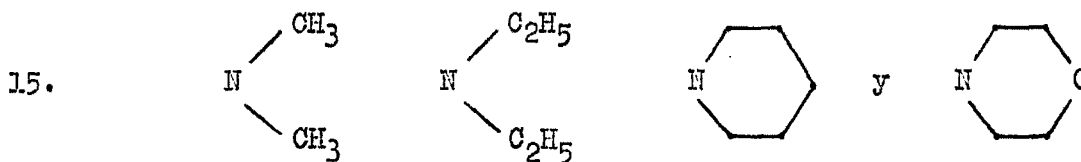
N O T A

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones.

5. 1.- Procedimiento para preparar derivados básicos del 9-oxo-10-oxa-9,10-dihidroantraceno y esencialmente un compuesto con actividad pneumocinética, de la fórmula general



en la que R representa uno de los radicales OH, OCH<sub>3</sub>, Cl, F, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub> y COCH<sub>3</sub>; mientras que R' representa uno de los radicales



caracterizado por comprender las operaciones de hacer reaccionar una succinimida de N-halógeno con un 4-metil-9-oxo-10-oxa-9,10-dihidroantraceno 3-substituido por un radical R



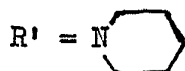
(donde R tiene el significado expuesto antes), separar del producto de reacción halogenado la R-succinimida, condensar dicho producto con una amina secundaria elegida en el grupo que comprende la dimetilamina, la dietilamina, la piperidina y la morfolina y restablecer la N-halógena-succinimida para reciclar el primer estadio del procedimiento.

5.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que la primera reacción de halogenación se efectúa en caliente y en presencia de un catalizador.

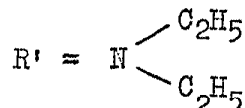
10.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que en el compuesto obtenido  $R = CH_3$  y

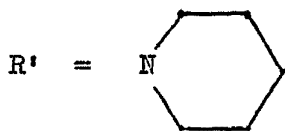


4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que en el compuesto obtenido  $R = CH_3$  y

15.

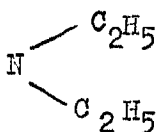


5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que en el compuesto obtenido  $R = OH$  y



20.

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que en el compuesto obtenido  $R = OH$  y





7.- Procedimiento para preparar derivados básicos del 9-oxo-10-oxa-9,10-dihidroantraceno.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 20 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, a 3 ABR. 1969

p.a.

JOSE LUIS  
P. P.  
Firmado: JOSE LUIS HERRERO