

388319



BREVETE DE INVENTION

SECCION: TECNICA
CLASIFICACION: I. P. C. Ref: Clase 6465/142/E/H.
CLAS: 007 A61
SUBCLAS: C K

388319

Memoria Descriptiva

sobre:

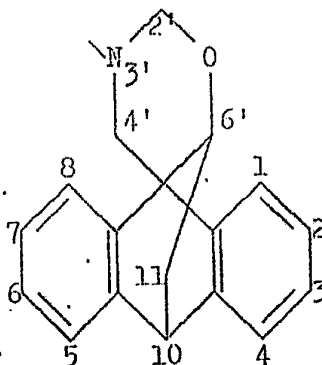
Procedimiento para la obtención de 9-(aminoalquilo)-
9,10-dihidro-9,10-etano-antracenos sustituidos.

=====

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

=====

El objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de 6',11,3',4'-tetrahidro-
6',10-metano-espiro[]antraceno-9(10H),5'(2'H)-(1,3)
oxacias] con el núcleo de la fórmula



Las nuevas espiro-oxacinas pueden estar insustituidas o sustituidas.

Como sustituyentes del átomo de nitrógeno en posición 3' entran en consideración especialmente un resto de caracter alifático.

5.

Como restos de caracter alifático se consideran aquí aquellos restos, cuyo átomo de carbono unido al átomo de nitrógeno no es miembro de un sistema aromático. Como sustituyentes en posición 3 sean por lo tanto mencionados por ejemplo: restos hidrocarbурados inferiores de caracter alifático, que también pueden estar sustituidos por grupos hidroxílicos. Restos hidrocarbурados de caracter alifático inferiores como sustituyentes en posición 3' son ante todo restos que presentan a lo sumo 8 átomos

10.

de carbono de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquil-alquilo o -alqueno o cicloalqueno-alquilo o -alqueno o restos aralquílicos o aralquénílicos, como por ejemplo restos fenilalquílicos inferiores o -alquénílicos inferiores, por ejemplo los restos

15.

bencilo, feniletilo, o cinamilo, que también pueden estar sustituidos por restos alquílicos inferiores, grupos alcoxi inferiores, átomos de halógeno, grupos trifluorometilo y/o grupos nitro. Restos de este tipo interrumpidos

20.



- por heteroátomos son ante todo los restos oxaalquílicos. Como sustituyentes del grupo amino sean mencionados especialmente los grupos metilo, etilo, alilo, propilo, isopropilo, metalilo, propargilo, restos butílicos, pentílicos, hexílicos heptílicos, 3-oxabutílicos, 3-oxapentílicos, 3-oxaheptílicos, 2-hidroxietílicos, 3-hidroxi-propílicos, lineales o ramificados, unidos en la posición deseada, restos ciclopropílicos, ciclopentílicos o ciclohexílicos, eventualmente alquilados inferiormente, tal como metilados, o restos ciclopropil-, ciclopentil-, o ciclohexil-metílicos o etílicos.
- 5.
- 10.

El sustituyente en posición 3' es ante todo un grupo alquílico inferior, tal como un grupo metílico, etílico, propílico, butílico, isopropílico, o sec.-butílico.

- 15.
- 20.
- En posición 2' entran en consideración como sustituyentes ante todo restos de alquilo inferior, por ejemplo los mencionados, restos alquilénicos inferiores, tales como butileno-(1,4) o pentileno-(1,5), ó restos aralquílicos o arílicos, por ejemplo los arriba mencionados, Preferentemente sin embargo, la posición 2' esté insustituida.

- 25.
- Como sustituyentes en posición 4' entran ante todo en consideración restos alquílicos inferiores, por ejemplo los mencionados, especialmente el resto metilo, etilo o propilo.

- 30.
- Como sustituyentes en los anillos aromáticos (posiciones 1 a 8) entran en consideración especialmente restos alquílicos inferiores, grupos alcoxi inferiores, átomos de halógeno, grupos trifluorometilo y/o grupos nitro. Presentando aquí ventajosamente cada uno de ambos núcleos



(posiciones 1 a 4 o bien 5-8) no más de dos, preferé-
tamente uno de los sustituyentes mencionados.

5. Además los nuevos compuestos pueden estar susti-
tuidos en una de las posiciones 11 ó 6'. Como sustituyen
tes entran aquí en consideración especialmente restos al-
quílicos inferiores, especialmente restos metilo.

10. Un resto alquílico inferior en un átomo de carbo-
no es especialmente un resto alquílico con a lo sumo 6
átomos de carbono, tal como por ejemplo un resto metilo,
etilo, propilo, o isopropilo o un resto butilo, pentilo,
o hexilo lineal o ramificado unido en la posición desea-
da.

15. Grupos alcoxi inferiores son especialmente aquellos
con a lo sumo 6 átomos de carbono, tal como por ejemplo
metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi o butoxi o como átomos
de halógeno entran en consideración especialmente los áto-
mos de fluor, cloro o bromo.

20. Los nuevos compuestos presentan valiosas propieda-
des farmacológicas, especialmente una acción psicotrópica.
Así presentan además de un efecto antagónico a la cocaína,
que se puede demostrar en el ratón, ante todo una acción
antagonística a la mescalina, ocasionando por ejemplo en
el ensayo con animales, por ejemplo en ratones en dosis
orales de 30 a 100 mg/kg una disminución de la excitación
psicométrica ocasionada por la mescalina. Ellos pueden
25. ser utilizados por lo tanto como psicofármacos.

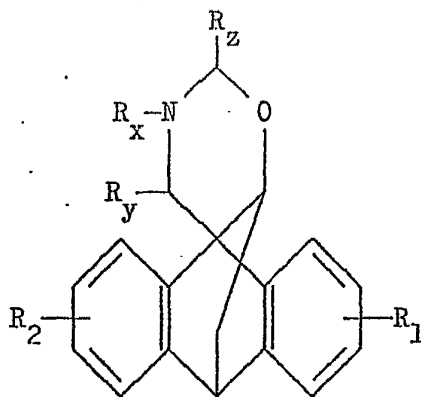
30. Los nuevos compuestos son también importantes
productos intermedios para la preparación de otras sustan-
cias útiles, especialmente compuestos de actividad фарма-
cológica. Así, por ejemplo se pueden convertir por reduc



ción en los correspondientes 9--(aminometil)-12-hidroxil-9,10-dihidro-9,10-etano-antracenos N-monosustituídos o N,N-disustituídos descritos en la solicitud de patente argentina Nº 221.454, que también presentan una acción psicotrópica.

5.

Especialmente valiosos son los compuestos de la fórmula



- donde R_1 y R_2 que pueden ser iguales o distintos representan grupos alquílicos inferiores, grupos alcoxi inferiores, ante todo metoxi, átomos de halógeno, ante todo cloro, grupos nitro o preferentemente átomos de hidrógeno, R_x significa un grupo alquilo inferior, por ejemplo, uno de los mencionados, ante todo, metilo, un resto bencilo, o un átomo de hidrógeno, y R_z y R_y significan restos de alquilo inferior, por ejemplo, los mencionados, o átomos de hidrógeno, y en especial la 3'-metil-6',11,3',4'-tetrahidro-6',10-metano-espiro[antraceno-9(10H), 5'(2'H)1,3]oxacina que, por ejemplo, en forma de su metanosulfonato, en administración oral en una dosis de 30 mg/kg en el ratón muestra un destacado efecto antagónico a la mescalina.
- 10.
- 15.
- 20.

Las nuevas 6'.11,3',4'-tetrahidro-6',10-metano-es-



5. piro[antraceno-9(10H), 5'(2'H)]1,3[oxacinas] se obtie
nen preferéentemente si se procede cerrando en un 9-(1-ami
noalquil)-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno,
N-insustituido o N-monosustituido, correspondiente, el
anillo oxacínico mediante reacción con un compuesto oxo
correspondiente, tal como un aldehido o cetona.

10. El cierre de anillo se efectúa preferéentemente en
presencia de disolventes y convenientemente en presencia
de agentes de condensación, por ejemplo, agentes ácidos,
tales como ácidos, como por ejemplo, los ácidos minerales,
o ácidos carboxílicos, tales como el ácido fórmico. En
caso necesario se puede trabajar en un hidrocarburo aro-
mático, tal como benceno o tolueno, y retirar de la mezcla
de reacción el agua, que se forma durante la reacción, me-
15. diante destilación azeotrópica.

20. Las oxacinas obtenidas que muestran en la posición
3' un átomo de hidrógeno se pueden sustituir en la forma
usual. La sustitución se efectúa, por ejemplo, mediante
reacción con un éster capaz de reacción de un alcohol co-
rrespondiente. Esteres capaces de reacción son aquí, ante
todo, los ésteres con ácidos orgánicos o inorgánicos fuer-
tes, preferéentemente con hidrácidos halogenados, tales como
ácido clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico, con ácido sul-
fúrico o con ácidos arilsulfónicos, tales como el ácido
25. benzoico, p-bromobenzoico o p-toluenosulfónico.

30. La reacción se efectúa en la forma usual, ventajó-
samente en presencia de disolventes, y por ejemplo, en pre-
sencia de agentes de condensación, tales como agentes de
condensación básicos, a temperatura más baja, normal o más
elevada.



La sustitución se puede efectuar también en forma reductiva, por ejemplo, mediante reacción con un compuesto oxo correspondiente tal como un aldehído o cetona y reducción del producto de condensación así obtenido.

5. Como agente de reducción entran en consideración por ejemplo, el hidrógeno catalíticamente activado, tal como hidrógeno, en presencia de un catalizador de platino, paladio o de níquel, o también ácido fórmico. Para evitar que se disocie el anillo oxacínico se evitan condiciones hidrolizantes y se interrumpe la reducción en el caso de la hidrogenación catalítica, después de la recepción de la cantidad de hidrógeno calculada.

La sustitución se puede efectuar también simultáneamente con la ciclización del anillo oxacínico. Así se puede reaccionar, ventajosamente por ejemplo, un compuesto 9-(1-aminoalquil)insustituído en el grupo amino con ácido fórmico y formaldehído, evitando un exceso demasiado grande en agua, formándose el anillo oxacínico y metilándose la oxacina obtenida en la posición 3'.

15. Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida se obtienen las sustancias finales en forma libre o en la forma de sus sales. Las sales de los productos finales se pueden transformar en las bases libres en forma en sí conocida, por ejemplo, con álcalis o intercambiadores de iones. De estas últimas se pueden obtener las sales mediante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos, especialmente con aquellos que son adecuados para la formación de sales de aplicación terapéutica. Como tales ácidos sean mencionados por ejemplo: los hidrácidos halogenados, los ácidos sulfúricos, los ácidos fosfóri
- 20.
- 25.
- 30.



- cos, el ácido nítrico, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tártrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico o pirúvico; el ácido fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-hidroxi-benzoico, salicílico o p-aminosalicílico, el ácido emboico, el ácido metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico; el ácido halogenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico o el ácido sulfanílico, la metionina, el triptofano, la lisina o arginina.

- Estas u otras sales de los nuevos compuestos tales como por ejemplo, los picratos o percloratos, pueden servir también para la purificación de las bases libres obtenidas transformando las bases libres en sales, separando éstas y liberando de las sales nuevamente las bases. Debido a la estrecha relación entre los compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderá en lo anterior y a continuación, bajo las bases libres, según sentido y finalidad, en caso dado también las sales correspondientes.

- La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento según las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan o en las cuales un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o en las cuales un componente de reacción se presenta, en caso dado, en forma de sus sales.



- Los nuevos compuestos se pueden presentar, siempre que lleven átomos de carbono asimétricos, por ejemplo, en el resto aminoalquilo o en cualquier otro lugar y según la selección de los productos de partida y los modos de trabajo, como antípodas ópticos o racematos o, siempre que contengan como mínimo dos átomos de carbono asimétricos, también como mezclas de isómeros (mezclas de racematos).
- 5.
- Las mezclas de isómeros obtenidas (mezclas de racematos) se pueden separar en los dos racematos estereoisómeros (diastereómeros), puros, en forma conocida, debido a las diferencias físico-químicas de los componentes, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.
- 10.
- Los racematos obtenidos se pueden descomponer según métodos conocidos, por ejemplo, mediante recristalización en un disolvente ópticamente activo, con ayuda de microorganismos, o mediante reacción con un ácido ópticamente activo formador de sales con el compuesto racémico y separación de las sales obtenidas de esta manera, por ejemplo, debido a sus distintas solubilidades, en los diastereómeros de los cuales se liberan los antípodas mediante reacción de agentes adecuados. Ácidos ópticamente activos especialmente usuales son, por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico, del ácido di-*o*-toluilitárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfersulfónico, o ácido químico. Ventajosamente se aísla el más eficaz de los dos antípodas.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- Convenientemente se emplean para la realización de las reacciones según la presente invención aquellos



productos de partida que conducen a los grupos de sustancias finales, mencionados especialmente al principio y en especial a los productos finales, destacados y descritos en especial.

5. Las N-(1-aminoalquil)-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno N-insustituídos o N-monosustituídos utilizados como sustancias de partida se obtienen si se hace reaccionar un correspondiente 9-antraldehído o 9-antril-cetona con un alcanolato inferior de vinilo, el 12-alcanoiloxi inferior-9,10-dihidro-9,10-etano-9-antraldehído se hidrogena catalíticamente en presencia de amoníaco o una amina primaria y el compuesto alcanoiloxi inferior obtenido se hidroliza.

10. Las restantes sustancias de partida son conocidas o en el caso de ser nuevas se pueden obtener como métodos en sí conocidos, por ejemplo en forma análoga a la descrita en los ejemplos.

15. Los nuevos compuestos se pueden emplear, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en forma libre o en caso dado en forma de sus sales, especialmente en forma de las sales de adición de ácido de aplicación terapéutica, en mezcla con un excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado, por ejemplo, para la aplicación enteral, por ejemplo, oral o parenteral. Para la formación de los mismos entran aquellas sustancias en consideración que no reaccionen con los nuevos compuestos tales como por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, fécula, alcohol estearílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, gomas, propilenglicoles, vaselina u
- 20.
- 25.
- 30.



- otros excipientes medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar, por ejemplo, como tabletas, gráneas, cápsulas, supositorios o en forma líquida como soluciones (por ejemplo, como elixir o jarabe) suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán adyuvantes tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, facilitadores de la solución o sales para variar la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Los preparados farmacéuticos se obtienen según métodos usuales.

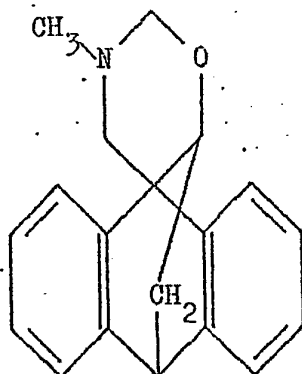
- Los compuestos nuevos se pueden emplear también en la medicina veterinaria, por ejemplo, en una de las formas arriba mencionadas o en forma de piensos o de aditivos para los piensos. Aquí se emplean por ejemplo, los materiales de carga y diluyentes o bien piensos usuales.

- La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

- 5,0 g de 9-(aminometil)-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno se calienta en 50 ml de ácido fórmico con 4 ml de formalina al 30 % durante 2 hs a 90°. A continuación se vierte la mezcla de reacción en 300 ml de agua, se pone alcalino mediante adición de 120 ml de lejía sódica 10-N y se extrae con cloruro metilénico. Mediante secado y evaporación del disolvente se obtiene la 3'-metil-6',11,3',4'-tetrahidro-6',10-metano-espiro[antraceno-9(10H), 5'(2'H)]-1,3-oxacina) de fórmula

3883 19



en forma de cristales, que funde a 145-148°. El metano-sulfonato de este compuesto funde a 245°.

El 9-(aminometil)-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno utilizado como material de partida se puede obtener como sigue:

5. 100 g de 9-antraldehído se calientan en un auto-clave con 200 g de acetato de vinilo en 750 ml de tolueno durante 24 horas a 200°. A continuación se evapora el disolvente y el residuo se cristaliza en etanol. Se obtiene así el 12-acetoxi-9,10-dihidro-9,10-etano-9-antral-
10. dehído en cristales del P.F. 138-140°.

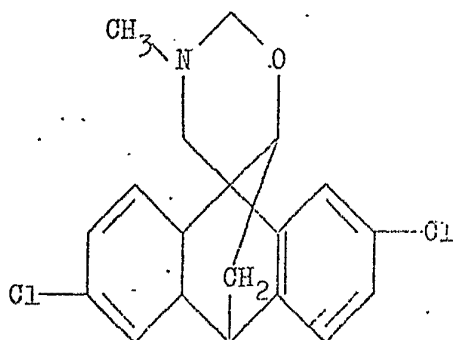
15. 50 g de este aldehído se hidrogenan a continuación en 1200 ml de etanol, en el cual se han disuelto 10 g de amoníaco, en presencia de 6 g de níquel -Raney, bajo una presión de hidrógeno de 25 atmósferas relativas a 100°. Después de 17 hs se separa el catalizador, el filtrado se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en
20. cloroformo y se agita consecutivamente con ácido sulfúrico 1-N, lejía sódica, 1-N y agua. Después de evaporar el disolvente queda el 9-(acetilaminometil)-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno que, después de recristalizar en éster acético-éter funde a 166-168°.



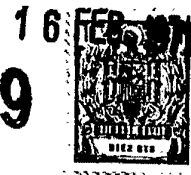
1 g de 9-(acetilaminometil)-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno se hierven bajo reflujo durante 4 hs con 15 ml de ácido clorhídrico concentrado en 15 ml de dioxano. A continuación se evapora, el residuo se recoge en agua, y se extrae con éter. La fase acuosa se pone alcalina mediante adición de lejía sódica y se extrae con cloroformo. Después de evaporar el disolvente queda el 9-(aminometil)-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno que después de recrystalizar en éter y sublimar funde a 132-133°. El hidrocioruro funde a 263°.

Ejemplo 2

En forma análoga a la descrita anteriormente en el ejemplo 1 se puede obtener por reacción de 2,6-dicloro-9-(aminometil)-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno con ácido fórmico y formalina a 30 % la 2,6-dicloro-3'-metil-6',11-3',4'-tetrahidro-6',10-metano-espiro[antraceno-9(10H),5'(2'H)(1,3)oxacina] de la fórmula



20. Se puede convertir en forma usual en sus sales, por ejemplo el hidrocioruro o el metansulfonato.



388319

Ejemplo 3

Tabletas conteniendo 25 mg de sustancia activa se preparan en forma usual, por ejemplo con la siguiente composición:

5.	Metansulfonato de 3'-metil-6',11,3',4'-tetrahidro-6',10-metano-espiro(antraceno-9(10H),5',(2'H)(1,3)oxacina)	25	mg
	Lactosa	35	mg
	Fécula de trigo	44,4	mg
	Acido silícico coloidal	6	mg
10.	Estearato de magnesio.....	0,6	mg
	Talco	9	mg
		<u>120,0</u>	mg

- 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 corresponde a una Soli-

20. tud de Patente, presentada en Suiza, con fecha 25 de marzo de 1969, bajo el número 4480/69, 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

25. Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 9-(AMINOALQUILO)-9,10-DIHI-DRO-9,10-ETANO-ANTRACENOS SUSTITUIDOS; caracterizándose por lo siguiente:

30. 1ª.- Procedimiento para la obtención de 9-(aminoalquilo)-9,10-dihidro-9,10-etano-antracenos sustituidos,

Ref.



5. caracterizado por el hecho de que en un miembro del grupo formado por el 9--(aminoalquil)-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno N-insustituido y N-monosustituido, el anillo oxacínico se cierra por reacción con un correspondiente compuesto oxo.

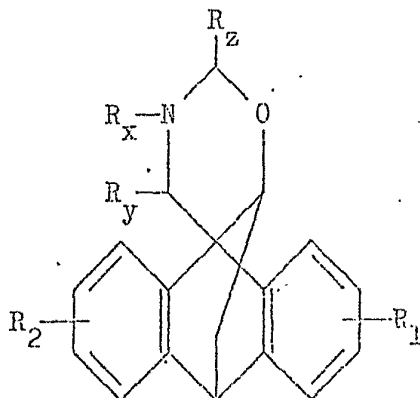
2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se trabaja en presencia de un agente de condensación ácido.

10. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que una oxazina obtenida que en posición 3' presenta un átomo de hidrógeno, se sustituye.

15. 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que la sustitución se efectúa por medio de un éster capaz de reacción de un alcohol.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que la sustitución se efectúa reductivamente.

20. 6ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por el hecho de que se preparan los compuestos de la fórmula



Ref.

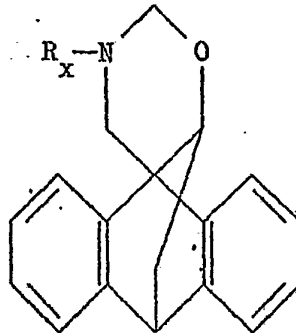
donde R₁ y R₂ representen un miembro del grupo formado



- 16 - 388319

- por los restos alquílicos inferiores, grupos alcoxi inferiores, átomos de halógeno, grupo nitro y átomos de hidrógeno, R_x representa un miembro del grupo formado por un resto alquilo inferior, un resto bencilo y un átomo de hidrógeno y R_z y R_y representan miembros del grupo formado por restos alquílicos inferiores y átomos de hidrógeno y sus sales.
- 5.

- 7^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por el hecho de que se preparan compuestos de la fórmula
- 10.



donde R_x representa un miembro del grupo formado por un resto alquílico inferior y un átomo de hidrógeno, y sus sales.

- 8^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por el hecho de que se prepara la 3'-metil-6',11,3',4-tetrahidro-6',10-metano-espiro[antraceno-9(10H),5'(2'H)]1,3]oxacina] y sus sales.
- 15.

- 9^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por el hecho de que se prepara la 2,6-dicloro-3'-metil-6',11,3',4'-tetrahidro-6',10-metano-espiro[antraceno-9(10H),5'(2'H)(1,3)oxacina] y
- 20.

h.p.

3883 19

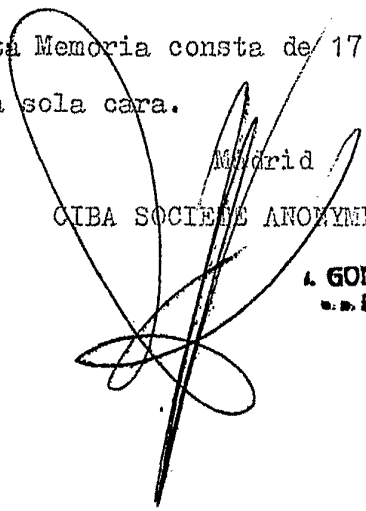


sus sales.

- 10^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por el hecho de que mezclas de isómeros obtenidos se desdoblan.
- 5. 11^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por el hecho de que racematos obtenidos se desdoblan en los antípodas ópticos.
- 12^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por el hecho de que bases obtenidas se convierten en sus sales.
- 10. 13^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por el hecho de que sales obtenidas se convierten en las bases libres.
- 14^a.- Procedimiento para la obtención de 9-(aminoalquilo)-9,10-dihidro-9,10-etano-antracenos sustituidos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
- 15.

Esta Memoria consta de 17 hojas escritas a máquina por una sola cara.

20.


 Madrid
 CIBA SOCIÉTÉ ANONYME

16 FEB. 1971

L. GOMEZ ACEBO Y MODAT
Firmado: F. Hernández Ruiz

Prof.