

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

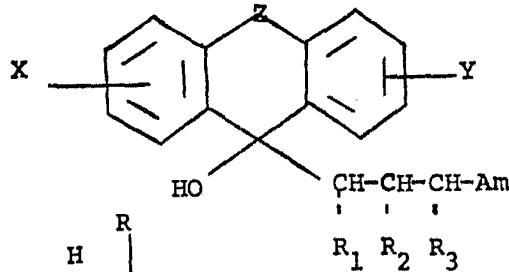
19 ES	21	NUMERO	A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		448471	
		2 JUN 1976	

PATENTE DE INVENCION

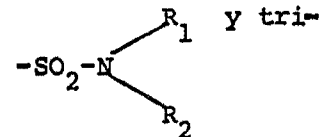
30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	63 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
CO7D		
64 TITULO DE LA INVENCION		
Procedimiento para la preparación de 11-aminoalquilmorfantridin-11-oles.		
71 SOLICITANTE (S)		
RICHARDSON-MERRELL Inc. (Sociedad de EE.UU.)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
WILTON, Connecticut 06897 (EE.UU.) Ten Westport Road.		
72 INVENTOR (ES)		
Jules FREEDMAN. (Súbdito de EE.UU.)		
73 TITULAR (ES)		
RICHARDSON-MERRELL INC.		
74 REPRESENTANTE		
D. Carlos ROEB UNGEHEUER.		



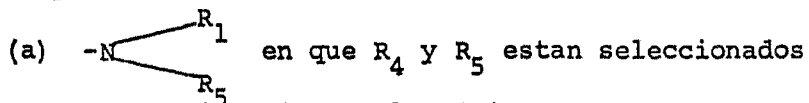
1 Los compuestos obtenibles según el presente invento,
 pueden ser representados por la siguiente fórmula



en que Z es $\begin{matrix} R \\ | \\ N=C \\ / \end{matrix}$ ó $\begin{matrix} R \\ | \\ N-H \\ / \end{matrix}$ y R es hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo o halofenilo, tal como p-clorofenilo, R₁, R₂ y R₃ son iguales o diferentes y están seleccionados de hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, X e Y son miembros del grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo, halogeno, tal como cloro, bromo y fluor, alcoxilo inferior, tal como metoxi y etoxi, alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo y etilo, alquilo tioinferior, tal como tio-metilo y tioetilo



20 fluorometilo y Am se selecciona de



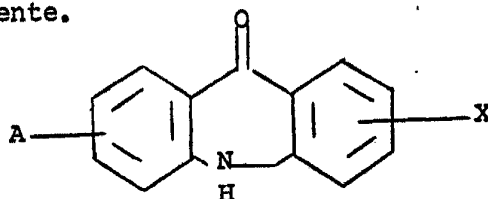
de hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo o isopropilo, un alquilo fenilo-inferior de 7 a 13 átomos de carbono, tal como bencilo, fenetilo o fenilisopropilo, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo y grupos alquilo cicloalquilo-inferior, en que el grupo cicloalquilo contiene de 3 a 7 átomos de carbono, tal como ciclopentil-etilo

30

1 y ciclohexil-metilo o

(b) un grupo amino heterocíclico, tal como morfolino, pirrolidino, piperidino, alquilo- n-inferior piperacino, tal como N-metilpiperacino, grupos alquilo N-fenilo-inferior, tales como n-bencil piperacino y grupos N-(hidroxi-inferior alquilo)-piperacino, tales como 4-(β -hidroxietil)piperacino.

Los compuestos del presente invento pueden prepararse convenientemente a partir de las correspondientes 5,6-dihidromorfantin-11-onas, que pueden ser representados por la fórmula siguiente.



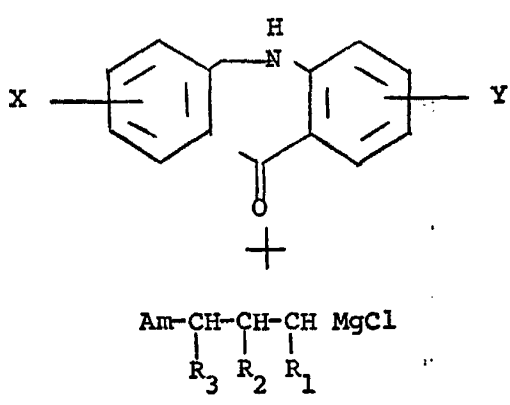
en que X e Y son como se ha definido previamente. Estos compuestos son conocidos y pueden prepararse por hidrogenación a partir de las correspondientes 6-cloromorfantridonas.

Son representativas de los compuestos que pueden emplearse como materiales de partida: 5,6-dihidromorfantin-11-ona, 2-cloro-4,6-dihidromorfantin-11-ona, 2-fluoro-5,6-dihidromorfantin-11-ona, 2-cloro-6-metil-5,6-dihidromorfantin-11-ona, 3-cloro-5,6-dihidromorfantin-11-ona, 2-trifluorometil-5,6-dihidromorfantin-11-ona, 6^u fenil-5,6-dihidromorfantin-11-ona, 2-metoxi-5,6-dihidromorfantin-11-ona, 2-tiometil-5,6-dihidromorfantin-11-ona, 8-cloro-5,6-dihidromorfantin-11-ona, y 2-clor-8-metil-5,6-dihidromorfantin-11-ona.

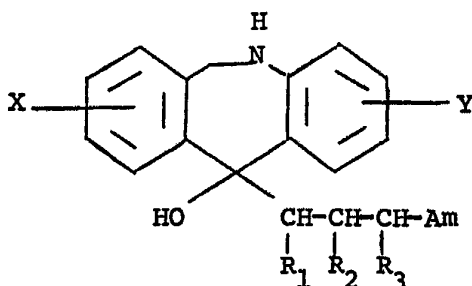
30

1 En la práctica preferida del invento, los compues--
tos, en que Am es una amina terciaria, se preparan haciendo -
reaccionar una 5,6-dihidromorfantrín-11-ona seleccionada, con
5 un haluro de metal de aminoalquilo, disustituido, bajo condicio-
nes generalmente usadas para hacer reaccionar un reactivo de -
Grignard con una cetona para formar un alcohol terciario. Los
reactivos están combinados recomendablemente en un disolvente
anhídrico, tal como etil éter, tetrahidrofurano o etil éter en
10 combinación con benceno. Después de haberse combinado los reac-
tivos, si se desea, la mezcla puede ser calentada a reflujo, -
para promover la reacción. Una vez terminada la reacción se añ-
de agua a la mezcla de reacción para hidrolizar el aducto de
15 Grignard al alcohol terciario deseado. El producto resultante,
entonces puede ser aislado desde la mezcla por evaporación del
disolvente. El producto deseado, puede ser purificado por re-
cristalización desde un disolvente adecuado, tal como benceno.

20 El procedimiento descrito puede ilustrarse como si-
gue:



30



en que todos los símbolos son como se ha definido anteriormente.

Son representativos de los aminoalquil haluros, que pueden emplearse en el procedimiento, los siguientes:

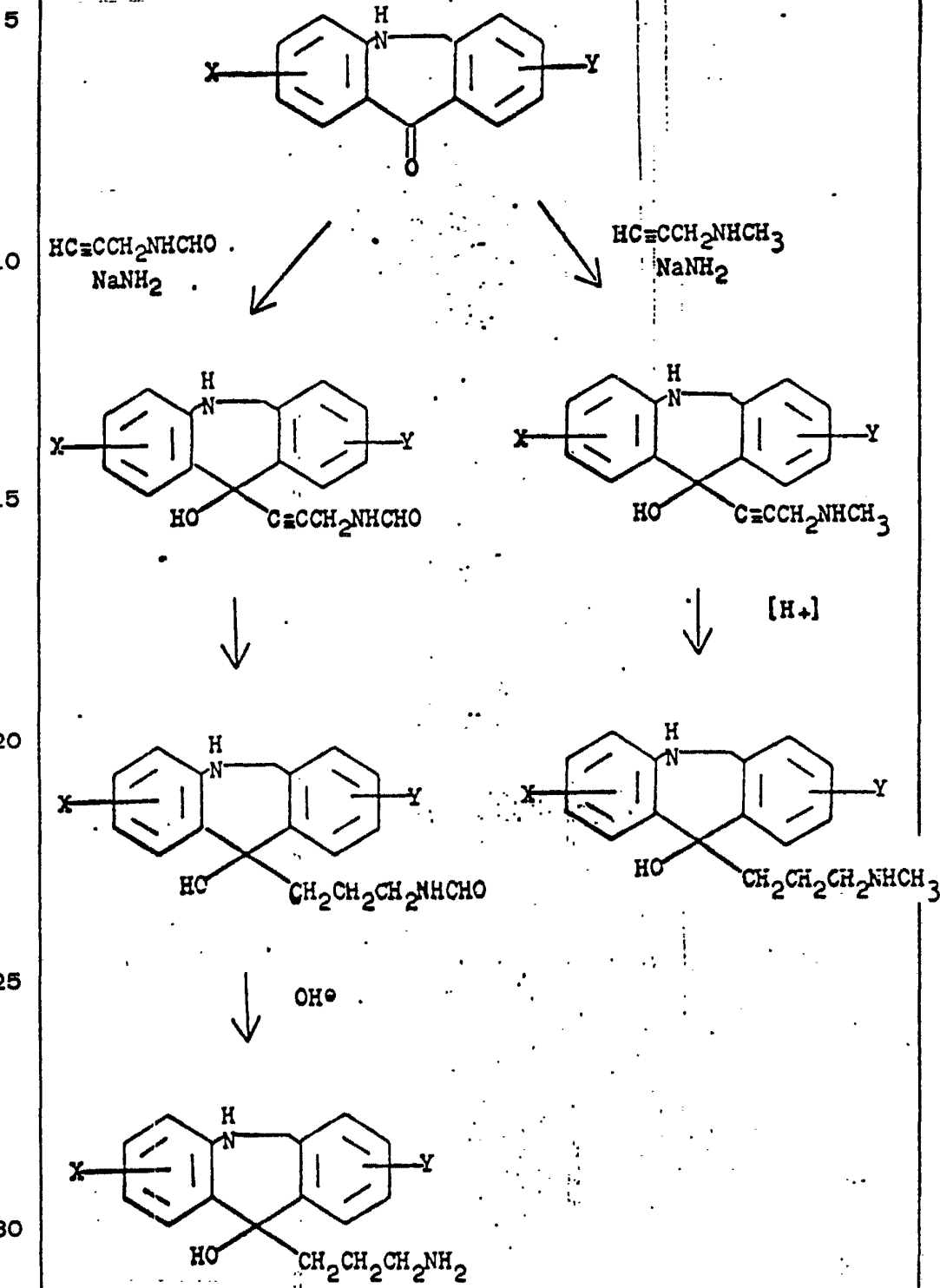
10 Cloruro de dimetilaminopropilo, cloruro de dietilaminopropilo, cloruro de etilpropilaminopropilo, cloruro de N, N-dimetil-amino-2-metilpropilo, cloruro de dibencilaminopropilo, cloruro de N-metilo-N-bencilaminopropilo, cloruro de difenetilaminopropilo, cloruro de piperidinopropilo y cloruro de pirrolidinopropilo.

15 Los reactivos de Grignard pueden prepararse por métodos convencionales, tales como los descritos en las patentes de EE.UU. núms. 2.996.503 y 3.381.000.

Son representativos de los compuestos finales, que pueden prepararse:

11-(3-dimetilaminopropil)-5,6-dihidromorfantridin-11-ol, 2-cloro-11-(3-dimetilaminopropil)-5,6-dihidromorfantridin-11-ol, 11-(3-N-etil-N-n-propilaminopropil)5,6-dihidromorfantridin-11-ol, 2-metoxi-11-(3-N-bencil-N-metilaminopropil)-5,6-dihidromorfantridin-11-ol y 3-metil-11-(3-dimetilamino-2-metilpropil)-5,6-dihidromorfantridin-11-ol.

1 Los compuestos, en que Am es un grupo amino prima--
rio o secundario, pueden prepararse por procedimientos y téc--
nicas químicas convencionales que pueden ilustrarse como si--
que.



1 en que X e Y son como se define anteriormente y no interfieren
ni participan en las reacciones.

Son representativas de las aminas secundarias, que -
puedan usarse en la reacción ilustrada, las siguientes:

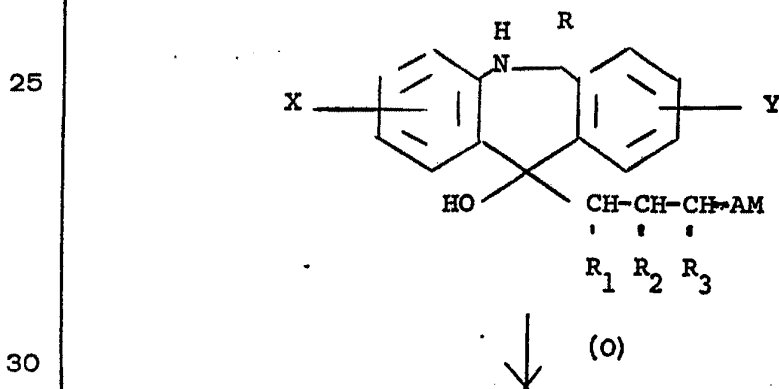
5 3-metilamino-1-propina y 3-formamido-1-propina.

Son representativos de los compuestos, que pueden ser
preparados por los métodos ilustrados, los siguientes:

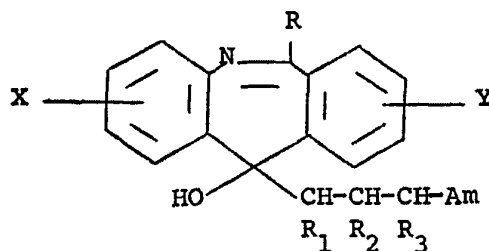
11-(3-metilaminopropil)-5,6-dihidromorfantridin-11-ol.
10 2-cloro-11-(3-metilaminopropil)-5,6-dihidromorfantridin-11-ol,
2-cloro-8-metil-11-(3-metilaminopropil)-5,6-dihidromorfantri--
din-11-ol, 11-aminopropil-5,6-dihidromorfantridin-11-ol, 2-clo-
ro-11-aminopropil-5,6-dihidromorfantridin-11-ol, 2-fluoro-11--
15 aminopropil-5,6-dihidromorfantridin-11-ol, 8-metoxi-11-aminopropi-
pil-5,6-dihidromorfantridin-11-ol, y 11-(3-bencilaminopropil)-
5,6-dihidromorfantridin-11-ol.

Los compuestos en que Z es $\begin{matrix} R \\ N=C \end{matrix}$ pueden prepararse
convenientemente por oxidación de los correspondientes compues-
20 tos saturados con dióxido de manganeso activo en benceno en -
condiciones de reflujo.

El procedimiento puede ilustrarse como sigue.



1



5

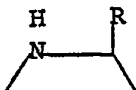
en que todos los símbolos son como se ha definido previamente y no interfieren ni participan en la reacción.

Son representativos de los compuestos, que pueden prepararse por el procedimiento descrito, los siguientes:

10

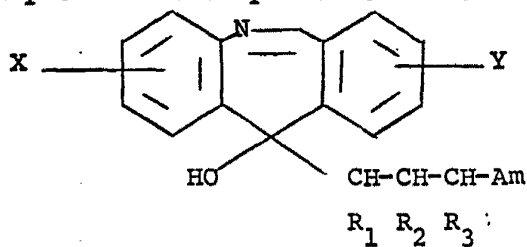
11-(3-dimetilaminopropil)-morfantridin-11-ol, 2-cloro-11-(3-dimetilaminopropil)-morfantridin-11-ol, 11-(3-N-etil-N-n-propilaminopropil)-morfantridin-11-ol, 2-metoxi-11-(3-N-bencil-N-metilaminopropil)-morfantridin-11-ol y 3-metil-11-(3-dimetil-amino-2-metilpropil)-morfantridin-11-ol.

15

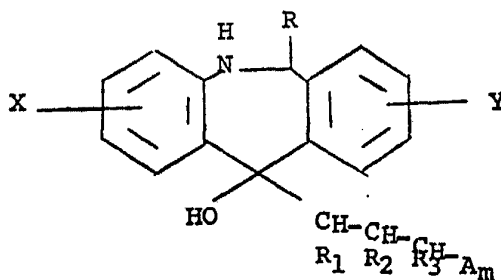
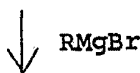
Los compuestos en que Z es  y R es distinto a hidrógeno, también pueden prepararse tratando el correspondiente compuesto insaturado con un reactivo de Grignard bajo condiciones normales de la reacción de Grignard.

20

El procedimiento puede ser ilustrado como sigue



25



30

1 en que todos los símbolos son como se han definido previamente
te y no interfieren ni participan en la reacción.

Son representativos de los compuestos, que pueden prepararse, los siguientes:

5 11-(3-aminopropil)-6-metil-5,6-dihidromorfantridin-
11-ol, 11-(3-aminopropil-6-fenil-5,6-dihidromorfantridin-11-
ol, 11-(3-metilaminopropil)-6-metil-5,6-dihidromorfantridin-
11-ol, 2-cloro-11-(3-metilaminopropil)-6-metil-5,6-dihidromorfan-
10 tridin-11-ol, 11-(3-dimetilaminopropil-6-fenil-5,6-dihidromor-
fantridin-11-ol, 2-cloro-11-(3-dimetilaminopropil)-6-fenil-
5,6-dihidromorfantridin-11-ol, 11-(3-dimetilaminopropil)-6-me-
til-5,6-dihidromorfantridin-11-ol, 2-cloro-11-(3-dimetilamino-
15 propil)-6-metil-5,6-dihidromorfantridin-11-ol, 2-metoxi-11-(3-
dimetilaminopropil)-6-metil-5,6-dihidromorfantridin-11-ol, 8-
cloro-11-(3-dimetilaminopropil)-6-metil-5,6-dihidromorfantridin-
11-ol, 11-(3-piperidino-propil)-6-metil-5,6-dihidromorfantri-
din-11-ol, 2-cloro-11-(3-piperidinopropil)-6-metil-5,6-dihid-
20 dromorfantridin-11-ol, 11-(3-piperidinopropil)-6-fenil-5,6-dihid-
dromorfantridin-11-ol, 8-cloro-11(3-piperidinopropil)-6-fenil-
5,6-dihidromorfantridin-11-ol, 11-(3-pirrolidinopropil)-6-me-
til-5,6-dihidromorfantridin-11-ol, 2-cloro-11-(3-pirrolidino-
25 propil)-6-metil-5,6-dihidromorfantridin-11-ol, y 11-(3-pirroli-
dinopropil)-6-fenil-5,6-dihidromorfantridin-11-ol.

Los compuestos del invento forman sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, con ácidos orgánicos e

1 inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, -
ácido sulfúrico, ácido acético, ácido maléico, ácido succínico
y ácido glutámico. Los compuestos también forman sales de amonio
5 cuaternario de alquilo inferior con reactivos tales como -
metil cloruro, etil bromuro y dietil sulfato.

Los compuestos del presente invento son únicos en actividad farmacológica. Son de alta potencia y agentes antidepresivos relativamente no tóxicos, que parecen no poseer ningún efecto secundario indeseable, tal como actividad anticolinérgica. En el ensayo antidepresivo normalizado, los compuestos 11-(3-dimetilaminopropil)-5,6-dihidromorfantridin-11-ol y 2-cloro-11-(3-dimetilaminopropil)-5,6-dihidromorfantridin-11-ol en dosis intraperitoneales de 5 a 30 mg/kg. se encontró que antagonizaban la depresión inducida por reserpina en ratones. Como antidepresivos los compuestos parecen ser por lo menos diez veces más potentes que aquellos de imipramina, un antidepresivo bien conocido. Además, los compuestos se encontraron que tenían, en ensayos con animales normalizados, un LD_{50} oral de aproximadamente 200 mg/kg, que es sustancialmente mayor que aquél de imipramina. Sorprendentemente los compuestos se encontraron, que no poseían ninguna significativa actividad anticolinérgica.

Cuando se destinan al uso como composiciones farmacéuticas los compuestos se utilizan preferentemente en la forma de sales de adición de ácido, Sin embargo, puede utilizarse la forma de base libre del compuesto. El ingrediente activo se

1 combina usualmente con aditivos farmacéuticos convencionales, tales como diluyentes, agentes saboreadores y semejantes. For-
mas convenientes de dosificación son tabletas, cápsulas o lí-
quidos, para administración oral o parenteral.

5 En la práctica clínica, la dosificación diaria del ingrediente activo puede alcanzar desde 5 mg a 50 mg o más. - El importe exacto que debe administrarse, naturalmente varia-
rá con el tamaño del paciente y la gravedad de su depresión.

10 Una tableta típica puede tener la siguiente composi-
ción:

	11-(3-dimetilaminopropil)-5,6-dihidromor- fantridin-11-ol	10 mg.
15	Lactosa U.S.P.	136,5 mg.
	Almidón de maiz U.S.P.	20,0 mg.
	Almidón de maiz (como pasta de almidón al 10%)	3,4 mg.
20	Estearato de magnesio	1,3 mg.

Tabletas de tamaño adecuado pueden prepararse usan-
do un troquel cóncavo normalizado de 5/16 pulgadas de diáme-
tro.

25 Las cápsulas pueden prepararse rellenando cápsulas de gelatina dura n^o 3 con los siguientes ingredientes mezcla-
dos cuidadosamente:

	2-cloro-11-(3-dimetilaminopropil)-5,6-di- hidromorfantridin-11-ol	10 mg.
30	Lactosa U.S.P.	195 mg.

1	Almidón U.S.P.	16 mg.
	Talco U.S.P.	8 mg.

Los compuestos también pueden ser empleados para preparar las correspondientes 11-aminoalquilidenmorfantridinas, que son útiles como agentes anti-Parkinson y para el tratamiento de la hipertensión.

Los siguientes ejemplos ilustran la puesta en práctica del invento.

10 EJEMPLO 1

11-(3-dimetilaminopropil)-5,6-dihidromorfantridin-11-ol.

Una solución de 5,6-dihidromorfantridin-11-ona (20,9 g, 0,1 M) en 200 ml. de tetrahidrofurano se añade a gotas al reactivo de Grignard, preparado a partir de 48,6 g. (0,4 M) de cloruro de dimetilaminopropilo, 9,73 g. (0,4 M) de limaduras de magnesio, y 150 ml. de tetrahidrofurano. La mezcla se hizo refluir durante 2 horas, se enfrió en hielo y se añadieron a gotas 75 ml. de solución de cloruro de amonio saturado. Los sólidos se filtraron y el disolvente se eliminó del filtrado a presión reducida. El residuo sólido se disolvió en 400 ml. de acetonitrilo caliente y se enfrió para dar 11-(3-dimetilaminopropil)-5,6-dihidromofantridin-11-ol, punto de fusión 179--182°.

Análisis: Calculado para $C_{19}H_{24}N_2O$: C, 76,99; H, 8,16; N, 9,45

Hallado C, 76,82; H, 8,17; N, 9,50.

EJEMPLO 2

2-cloro-11-(3-dimetilaminopropil)-5,6-dihidromorfantridin-11-ol

Una solución de 97,5 g. (0,4 M) de 2-cloro-5,6-dihidromorfantridin-11-ona en 800 ml. de tetrahydrofurano se añadieron al reactivo de Grignard, preparado a partir de 194 g. (1,6M) de cloruro de dimetilaminopropilo, 38,9 g. (1,6 M) de limaduras de magnesio y 400 ml. de tetrahydrofurano. Después de hacer refluir durante 2 horas, la mezcla se enfrió en hielo y descompuso con 230 ml. de solución saturada de cloruro amónico. Los sólidos se filtraron y el disolvente se eliminó desde el filtrado. El residuo se disolvió en 800 ml. de etanol hirviendo y 400 ml. de agua y 20 g. de carbón vegetal se añadieron. La filtración y refrigeración produjo 2-cloro-11-(3-dimetilaminopropil)-5,6-dihidromorfantridin-11-ol, punto de fusión 135-137°. Una muestra analítica recristalizada desde 9 volúmenes de etanol-agua en la proporción de 2 : 1, tuvo un punto de fusión de 137-138°.

Análisis: Calculado para $C_{19}H_{23}ClN_2O$: C, 68,97; H, 7,91; Cl, 10,72
N, 8,47
Hallado: C, 68,92; H, 7,06; Cl, 10,71; N, 8,41

EJEMPLO 3

5,6-dihidro-11-(3-piperidinopropil)morfantridin-11-ol.

Una solución de 62,7 g. (0,3 M) de 5,6-dihidromorfantridin-11-ona en 400 ml. de tetrahydrofurano se añadieron a gotas al reactivo de Grignard de 140 g. (0,9 M) de 1-(3-cloropropil)piperidina, 21,9 g (0,9 M) de limaduras de magnesio y 400 ml. de tetrahydrofurano. La mezcla se hizo refluir durante 18

1 horas, se enfrió en hielo y descompuso con 180 ml. de solución
saturada de cloruro amónico. Los sólidos fueron filtrados y ex-
traídos con tetrahidrofurano caliente. Las soluciones orgáni-
cas combinadas se concentraron para dar el producto, a puntos
5 de fusión, 185-190 $^{\circ}$. La recristalización desde 500 ml. de dio-
xano produjo 5,6-dihidro-11-(3-piperidinopropil)morfantridin-
11-ol, a puntos de fusión 196-200 $^{\circ}$.

Análisis: Calculado para $C_{22}H_{28}N_2O$: C, 78,53; H, 8,39; N, 8,33.

10 Hallado: C, 77,60; H, 8,10; N, 8,16.

EJEMPLO 4

5,6-dihidro-11-(3-pirolidinopropil)morfantridin-11-ol.

Una solución de 20,9 g. (0,1 M) de 5,6-dihidromorfan-
15 tridin-11-ona en 150 ml. de tetrahidrofurano se añadieron al -
reactivo de Grignard preparado de 44,3 g. (0,3 M) de 1-(3-clo-
ropropil)-pirolidina, 7,3 g. (0,3 M) de limaduras de magnesio
y 150 ml. de tetrahidrofurano. La mezcla se hizo refluir du-
rante 18 horas, se enfrió en hielo y descompuso con 60 ml. de
20 solución saturada de cloruro amónico. El disolvente se elimi-
nó desde el filtrado y el residuo fue recibido en 550 ml. de
acetonitrilo caliente. La refrigeración dió 5,6-dihidro-11-(3-
pirolidinopropil)morfantridin-11-ol, a punto de fusión 176-
25 179 $^{\circ}$. Una muestra analítica obtenida por recristalización des-
de 50 volúmenes de metanol, tuvo un punto de fusión de 177- -
179 $^{\circ}$.

Análisis Calculado para $C_{21}H_{26}N_2O$: C, 78,22; H, 8,13; N, 8,69

30 Hallado, C, 78,20; H, 8,17; N, 8,61.

EJEMPLO 5

11-(3-dimetilaminopropil)morfantridin-11-ol.

Una mezcla de 9,0 g. (0,03 m.) de 11-(3-dimetilaminopropil)-5,6-dihidromorfantridin-11-ol y 45 g. de MnO₂ activo se hizo refluir en benceno durante 5 horas. Los sólidos fueron filtrados y bien lavados con benceno. Los filtrados se concentraron y el residuo fue cromatografiado sobre sílice. La elución con tolueno-metanol (4 : 1) produjo 11-(3-dimetilaminopropil)-morfantridin-11-ol que, después de dos recristalizaciones desde hexano, tuvo un punto de fusión de 95-102°.

Análisis: Calculado para C₁₉H₂₂N₂O: C, 77,51; H, 7,53; N, 9,52

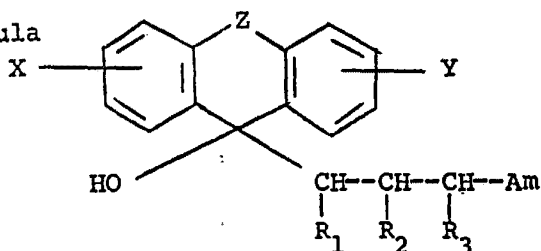
Hallado: C, 77,37; H, 7,59; N, 9,51.

-----0000000-----

- N O T A -

La presente patente de invención comprende las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para la preparación de α -aminoalquilomorfantridin- α -oles, especialmente para la preparación de un compuesto de la fórmula



y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, en que Z es $\begin{matrix} R \\ | \\ N=C \\ / \quad \backslash \end{matrix}$ ó $\begin{matrix} R \\ | \\ H-N \\ | \quad | \end{matrix}$ y R es hidrógeno, R_1 , R_2 y R_3 son hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, X

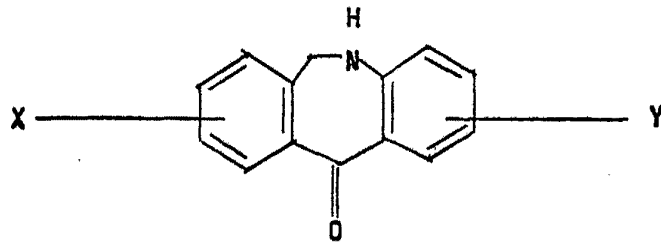
e Y se seleccionan del grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo, cloro, bromo, fluor, alcoxi, inferior, alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo tio-inferior, $-SO_2-N \begin{matrix} / \\ R_1 \\ \backslash \\ R_2 \end{matrix}$

y trifluorometil, y Am se selecciona del grupo consistente en

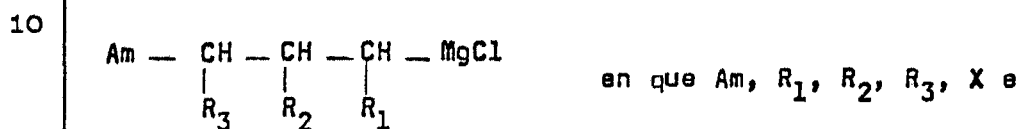
(a) $-N \begin{matrix} / \\ R_4 \\ \backslash \\ R \end{matrix}$ en que R_4 y R_5 se seleccionan de hidrógeno alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, un alquilo fenilo-inferior de 7 a 13 átomos de carbono, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono y grupos de alquilo cicloalquilo-inferior, en que el grupo cicloalquilo contiene de 3 a 7 átomos de carbono, o

(b) un grupo amino heterocíclico seleccionado de morfolino, piperolidino, piperidino, alquilo N-inferior, piperacino, grupos alquilo N-fenil-inferior piperacino y grupos N-(hidroxio-infe-

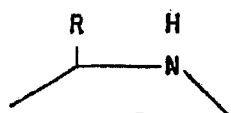
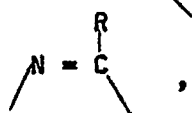
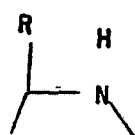
1 rior alquilo)piperacino, caracterizado porque se hace reac-
 5 cionar una correspondiente 5,6-dihidromorfantina-11-ona
 de la fórmula



con un compuesto de Grignard de la fórmula



Y son como se ha definido aquí anteriormente para preparar

15 un compuesto en que Z es  y cuando se desea
 el compuesto en que Z es , oxidando al corres-
 pondiente producto saturado en que Z es  con

20 dióxido de manganeso activo en benceno bajo condiciones de
 reflujo y cuando se desee una de sus sales de adición de
 ácido farmacéuticamente aceptables, haciendo reaccionar di-
 chos productos con un ácido orgánico u inorgánico, forman-
 do con el mismo una sal de adición de ácido farmacéutica-
 25 mente aceptables.

2.- "Procedimiento para la preparación de 11-
 aminoalquilmorfantina-11-oles"

30

1

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de diecisiete hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

5

Madrid, a

2 JUN 1976

CARLOS ROEB
P. P.

10

Fdo.: Pedro Valmoren

15

20

25

30