



(19) ES	(11) NUMERO 448.807	(10) A1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 11-6-1976	

P.- 63.294

PATENTE DE INVENCION

SB. vs. 1436/
EB. 26008

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
71645/75	12-6-75	Japón
71646/75	12-6-75	"

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C, C07D A61K	

(64) TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE DIHIDROETANOANTRACENO"

(71) SOLICITANTE (ES)
SHIONOGI & CO., LTD.

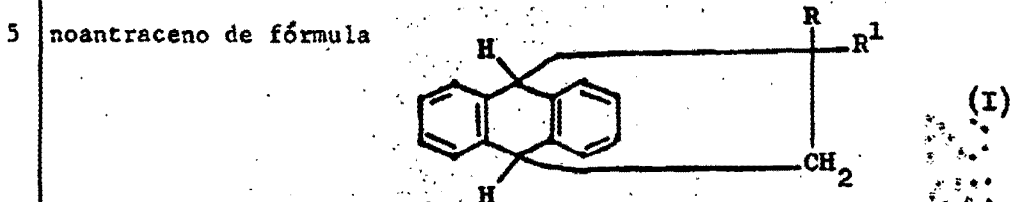
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
12, 3-chome, Dosho-machi, Higashi-ku, Osaka, Japón


(72) INVENTOR (ES)
Masayuki Narisada

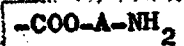
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

La presente invención se refiere a derivados de dihidroetanoantraceno y sus sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, útiles como antidepresivos, o a sus compuestos intermedios sintéticos. Más particularmente, esta invención se refiere a derivados de dihidroetanoantraceno de fórmula



10 ((donde R representa un hidrógeno o un alcohilo de C₁-C₄, y R¹ representa un grupo 

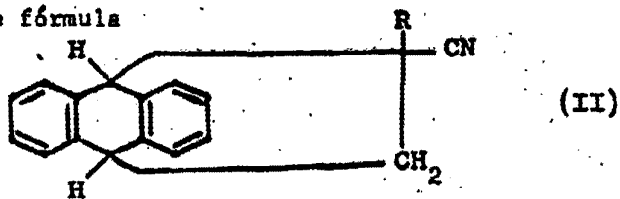
(en el que A representa un alcohileno de C₂-C₄ opcionalmente sustituido por uno o dos alcohilos de C₁-C₄ o por un fenilo; e Y representa un oxígeno, azufre o imino) o un grupo 

15 (en el que A es como se ha definido anteriormente)),

Y sus sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácidos.

En la definición citada, el alcohilo comprende metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, e isobutilo, y el alcohileno comprende etileno, trimetileno, y tetrametileno.

20 Los derivados (I) de dihidroetanoantraceno pueden prepararse haciendo reaccionar un nitrilo de fórmula

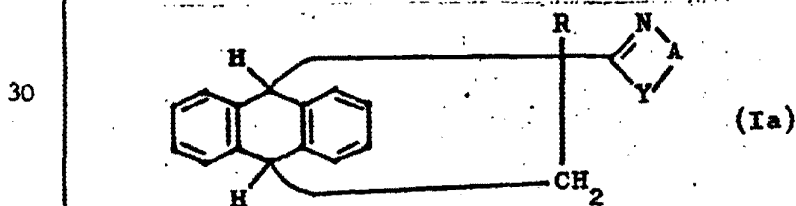


25 (donde R es como se ha definido anteriormente)

con una amina de fórmula $H_2N-A-Y-H$ (III)

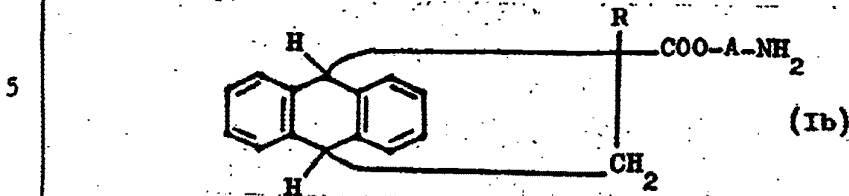
(donde A e Y son, individualmente, como se han definido antes),

dando una imina cíclica de fórmula



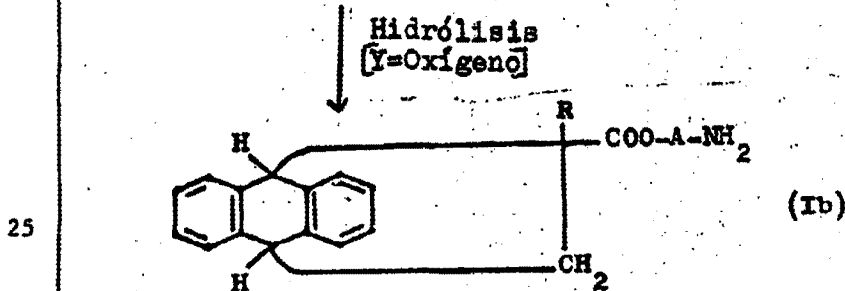
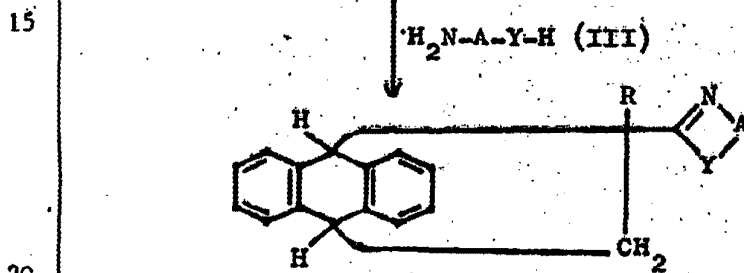
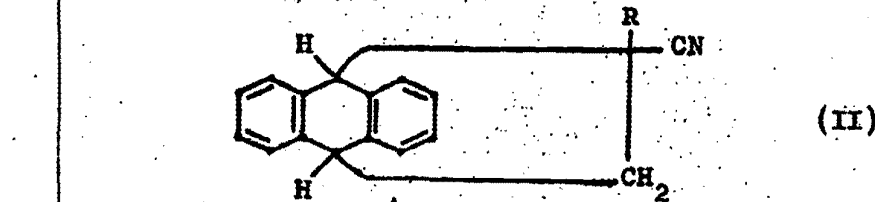
P-63294

(donde A, R e Y son, cada uno, como se han definido anteriormente),
o hidrolizando la imina cíclica, cuando Y es oxígeno, para dar un
éster de fórmula



(donde A y R son, cada uno, como se ha definido antes).

10 La preparación de los derivados (I) de dihidroetanoantraceno se muestra en el esquema siguiente:



(donde A, R e Y son, individualmente, como se han definido antes).

Por consiguiente, los derivados (I) de dihidroetanoantraceno pueden prepararse en dos etapas. En primer lugar, se efectúa la reacción del
30 nitrilo (II) con la amina (III) con calentamiento, si es necesario,

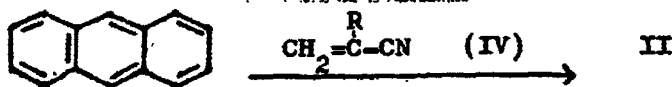
P-63294

en presencia de un acelerante adecuado (por ej. cloruro de zinc, acetato de zinc, cloruro de aluminio, sulfuro de hidrogeno). Si es necesario, puede añadirse un disolvente inerte adecuado (por ej. benceno, tolueno, xileno, dioxano, halobenceno). La imina cíclica (Ia) así obtenida se convierte, si llega el caso, en sales adecuadas de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos (por ej. clorhidrato, nitrato, acetato, succinato, metanosulfonato). La imina cíclica (Ia) se prepara en una mezcla de estereoisómeros, que dependen de la clase del nitrilo (II) y la amina (III) de partida, y los isómeros pueden purificarse en forma de una mezcla, o resolverse en isómeros individuales de la manera convencional.

En segundo lugar se efectúa la hidrólisis de la imina cíclica (Ia), cuando Y es oxígeno, tratándola con al menos un equivalente molar de un ácido acuoso (por ej. ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico) a temperatura ambiente o con calentamiento o enfriamiento. Si es necesario puede usarse un disolvente adecuado (por ej. agua, alcoholes, dioxano). El éster (Ib) así obtenido puede recogerse, bien en forma de una sal del ácido antes usado, o en forma de una amina libre, tratando dicha sal con una base adecuada (por ej. bicarbonato de sodio, amoníaco, piridina). Así, la sal puede convertirse en una sal de otro ácido, tal como un ácido orgánico (por ej. ácido succínico, ácido acético, ácido metanosulfónico).

El nitrilo (II) de partida puede prepararse haciendo reaccionar antraceno con un acrílonitrilo (IV), como se muestra en el siguiente

esquema



(donde R es como se ha definido antes).

El objetivo de obtener los derivados (I) de dihidroetanoantraceno comprende también la imina cíclica (Ia) y el éster (Ib). Estos deri-

vados (I) de dihidroetanoantraceno, y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, son útiles como antidepresivos, o sus compuestos intermedios sintéticos, que muestran una excelente actividad nerviosa central, y en particular una actividad antiptótica frente a la reserpina. Por ejemplo, el clorhidrato de 9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11-carboxilato de beta aminoetilo mostró una DE_{50} de 30 mg/kg (ratón, vía oral), con una DL_{50} de 902 mg/kg; y el 11-(2-oxazolin-2-il)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno, mostró una DE_{50} de 41 mg/kg (ratón, vía oral) en la actividad antiptótica frente a la reserpina, con una DL_{50} de 3536 mg/kg. Los demás compuestos objetivo (I) mostraron una actividad farmacológica similar. Los derivados de dihidroetanoantraceno (I) y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se aplican solos o en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como almidón de trigo, almidón de maíz, almidón de patata, gelatina, agua, etc. La elección de excipientes está determinada por la vía preferida de administración, la solubilidad de la sustancia, y la práctica farmacéutica usual. Son ejemplos de preparaciones farmacéuticas las tabletas, cápsulas, píldoras, suspensiones, jarabes, polvos y disoluciones. Estas composiciones pueden prepararse del modo convencional. Una dosis adecuada de los derivados (I) de dihidroetanoantraceno o sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, para adultos, es del orden de alrededor de 15 a 750 mg/día. En los ejemplos siguientes se muestran de modo ilustrativo realizaciones prácticas actualmente preferidas de la presente invención.

Ejemplo 1.

(1) Una mezcla de 11-ciano-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno (4,6 g) etanolamina (1,8 g) y acetato de zinc (250 mg) se agita a 130°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se disuelve en benceno y se hace pasar a través de una columna de alúmina hidratada al 10%. El

producto de elución se evapora para eliminar el disolvente, y el residuo se recristaliza a partir de éter, dando 11-(2-oxazolin-2-il)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno (3,3 g) en forma de cristales que funden a 155 a 156°C. IR:(KBr) 1655 cm^{-1} (O-C=N).

- 5 (2) Una disolución de 11-(2-oxazolin-2-il)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno (4,122 g) en ácido clorhídrico 1,074 N (13,9 ml) se deja reposar a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se mezcla con dioxano para disolver el precipitado formado, y se evapora a temperatura ambiente bajo presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se recristaliza a partir de etanol anhidro-éter dando clorhidrato de 9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11-carboxilato de beta-aminoetilo. $1/2 \text{H}_2\text{O}$ (4,641 g) en forma de cristales que funden a 155 a 158°C. IR (Nújol): 3379, 1735 cm^{-1} .

Ejemplo 2:

- 15 Una mezcla de 11-ciano-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno (4,6 g), etilendiamina (1,5 g) y sulfuro de hidrógeno (alrededor de 100 mg) se agita a 130°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se mezcla con agua y éter distribuyéndose en dos capas. La capa de éter se lava con agua, se seca, y se evapora para eliminar el éter. El residuo se recristaliza a partir de éter dando 11-(2-imidazolin-2-il)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno (5,0 g) en forma de cristales brutos. IR (KBr): 1621 cm^{-1} (N-C=N).

Ejemplo 3.

- 25 Una mezcla de 11-ciano-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno (4,6 g) y 2-aminoetanotiol (2,0 g) se agita a 130°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se recristaliza a partir de etanol dando 11-(2-tiazolin-2-il)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno (4,5 g) en forma de cristales que funden a 160 a 161°C. IR (KBr): 1619 cm^{-1} (S-C=N).

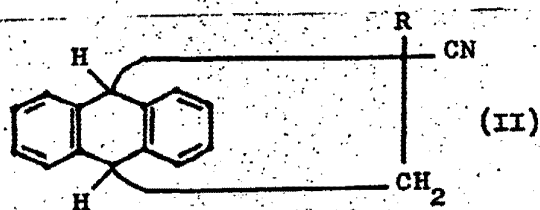
Ejemplos 4-9.

- 30 Usando los materiales de partida (II) y (III), se efectúan cada una

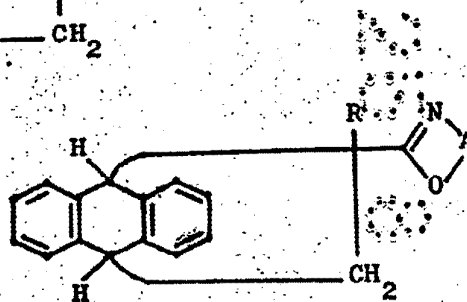
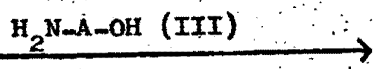
P-63294

de las reacciones del Ejemplo 1 (I), con lo que se obtienen los correspondientes productos (Ia).

5



10



15

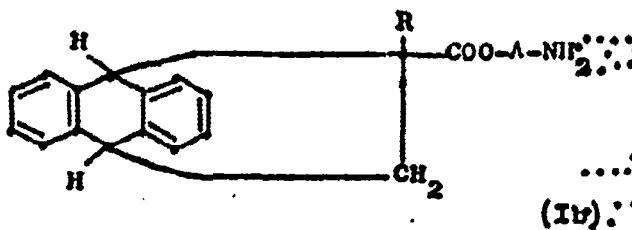
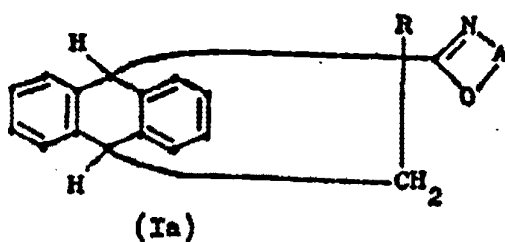
Ej. No.	II	III	Ia	
	R	A	p.f. (°C)	IR (cm ⁻¹)
4	H	$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{Me} \end{array}$	190-191	1656 (CHCl ₃)
5	H	$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}- \end{array}$	118-120 ^{a)}	1658 (CHCl ₃)
6	H	$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2- \end{array}$	187-189 ^{b)}	1655 (CHCl ₃)
	H	"	116,5-118 ^{c)}	1659 (CHCl ₃)
7	H	$\begin{array}{c} \text{Ph} \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}- \end{array}$	150-151 ^{d)}	1664 (Nujol)
	H	"	115-117 ^{e)}	1652 (Nujol)
8	Me	-(CH ₂) ₂ -	129-134	1654 (CHCl ₃)
9	H	-(CH ₂) ₃ -	165-169	1673, 1660,5 (CHCl ₃)

30

P-63294

Nota: Las abreviaturas de la tabla tienen el significado siguiente:
 H (hidrógeno); Me (grupo metilo); Ph (grupo fenilo); p.f. (punto
 de fusión); IR (espectro de absorción infrarrojo); a) una mezcla de
 diastereoisómeros; dos combinaciones (b,c) y (d,e), cada uno de los
 otros diastereoisómeros, respectivamente.

Ejemplos 10-11.



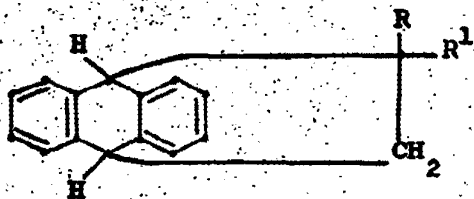
Ej. No.	Ia		Ib	
	R	-O-A-N=	p.f. (°C)	IR (cm ⁻¹)
10	H	Me -CH-CH ₂ -	169-171 (HCl)	1726 (Nujol)
11	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	190-193 (HCl)	1737 (CHCl ₃)

Nota: Las abreviaturas son como se han definido antes.

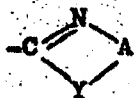
- REIVINDICACIONES -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para preparar derivados de dihidroetanoantraceno de fórmula:



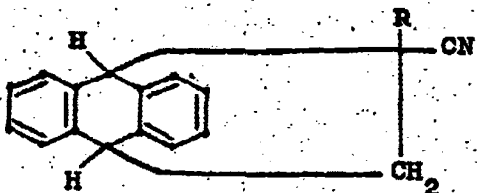
((donde R representa un hidrógeno o un alcoholo de C₁-C₄, y R¹ representa un grupo



(en el que A representa un alcoholeno de C₂-C₄ opcionalmente sustituido por uno o dos alcoholos de C₁-C₄ o por un fenilo, e Y representa un oxígeno, azufre o imino), o un grupo



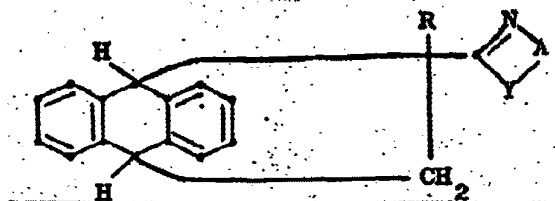
(en el que A es como se ha definido antes)), que comprende hacer reaccionar un nitrilo de fórmula



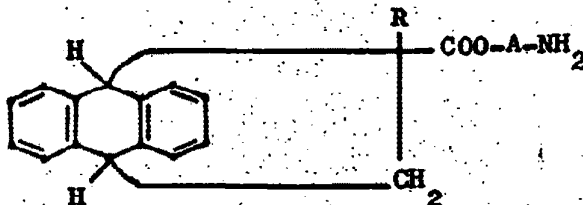
(donde R es como se ha definido antes), con una amina de fórmula



(donde A e Y son como se han definido antes), para dar una imina cíclica de fórmula



(donde A, R e Y son como se han definido antes), o hidrolizar la imina cíclica, cuando Y es oxígeno, para dar un éster de fórmula



(donde A y R son como se han definido antes)

2a.- Un procedimiento para preparar derivados de dihidroquinolano-antraceno.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 25. AGO. 1976

B.A.

Fernando de Elizaburu
Por Autor.