

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

19 ES	11 NUMERO	10 A1
21	479.064/2	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	29 marzo 1.979	

479,064

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
891.521	30 marzo 1.978	Estados Unidos

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 405/06 // A61K 31/34, 31/41	

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES DE AMONIO CUATEPRARIAS DE DANTROLENO Y CLODANCIENO.

71 SOLICITANTE (S)

MORTON-NORWICH PRODUCTS, INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

17 Eaton Avenue - Norwich, New York 13815 - ESTADOS UNIDOS.

72 INVENTOR (ES)

Ralph L. White, Jr., y George C. Wright.

73 TITULAR (ES)

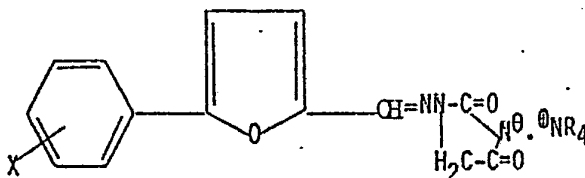
El mismo solicitante.

74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1 Determinadas sales de amonio cuaternario de dantroleno y clodanoleno son relajantes eficaces de los músculos esqueléticos.

5 Esta invención se refiere a compuestos químicos y más particularmente a sales de amonio cuaternario de dantroleno (1-[[[5-(4-nitrofenil)-2-furanil]metilen]amino]-2,4-imidazolidindiona) y clodanoleno (1-[[[5-(3,4-diclorofenil)-2-furanil]metilen]amino]-2,4-imidazolidindiona) de la fórmula:



15 donde X es 4-nitro ó 3,4-dicloro y NR_4^+ es N-metilpiridinio, 3,7-diamino-2,8-dimetil-5-fenilfenazinio, 2,3-dimetil-1-fenil-4-trimetilamonio-3-pirazolin-5-ona, 1,3-dimetilimidazolio, colina y 2-metil-2-trimetilamonio-1-propanol.

20 Estas sales poseen actividad farmacológica. Son particularmente notables en su efecto relajante de los músculos esqueléticos cuando se administran a animales de sangre caliente. En la administración intravenosa a ratas en una dosis de aproximadamente 3-8 mg/Kg en alcohol tetrahidrofurfurílico está asegurada la inhibición de un 50% de la tensión de los espasmos del músculo gastrocnemio.

25 Las sales cuaternarias de esta invención poseen solubilidad en agua incrementada siendo de 10-50 veces más solubles que las correspondientes sales sódicas de dantroleno y clodanoleno.

30

1 Las sales de esta invención pueden obtenerse en di
versidad de formas de dosificación farmacéutica tales como
tabletas, soluciones, elixires, suspensiones, cápsulas y
5 llevar así mismo los aditivos y excipientes que se emplean
comunmente en la industria farmacéutica y con los que no
exista incompatibilidad.

10 El método que se utiliza normalmente en la prepara
ción de los compuestos de esta invención consiste en mezclar
dantroleno y clodanoleno y un hidroxido de amonio cuater
nario generado por el paso del correspondiente haluro de a
monio cuaternario a través de una columna de intercambio de
iones básicos en presencia de un disolvente. Un medio ade
cuado de intercambio de iones es Amberlite^R IRA-410 (Mallin
15 ckrodt).

Con objeto de que esta invención pueda ser provechosa
y fácilmente comprendida por los especialistas en estas téc
nicas, se dan los siguientes ejemplos ilustrativos para la
preparación de los compuestos.

20 Ejemplo 1

Hidrato de la sal de N-metilpiridinio de 1-[[[5-
(4-nitrofenil)-2-furanil]metilen]amino]-2,4-imidazolidin-
25 diona.

En un matraz a presión se coloca piridina (23g,
0,29 moles), 1-propanol(100 ml), y se enfría la solución
a 5°. Se añade yodometano (19 ml, 0,30 moles) y se deja re
30 posar la mezcla durante siete días en las condiciones am
bientales. Por filtración se obtienen 30 g de la sal cua-

1

ternaria.

5

Se coloca yoduro de N-metilpiridinio (22 g, 0,10 moles) disuelto en agua (50 ml) en una columna de 250 ml de Amberlite^R IRA-410 que previamente ha sido enjuagada con agua destilada.

10

La sal se lleva a través de la columna con agua (300 ml). El progreso del hidróxido cuaternario eluido puede seguirse bien por el pH del eluato o por colocar una gota del eluato sobre una placa de gel de sílice y examinar la mancha con luz UV hasta una mancha marron oscura. El eluato se concentra a la temperatura ambiente hasta unos 30 ml con una bomba de alto vacio. Se diluye entonces la solución a un volumen de 100 ml con metanol.

15

Se agita dantroleno (19 g, 0,060 moles) en metanol (400 ml) mientras se añade toda la solución de hidróxido cuaternario rapidamente. Se agita la solución durante una hora, se filtra, se concentra a 100 ml y se deja cristalizar. Por filtración se tiene un producto rojo ladrillo que se lava con isopropanol y se seca al aire para dar 21 g (83%) p.f. 148-151° (desc). Dos recristalizaciones de nitrometano dan una muestra hidratada de pureza analítica, p.f. 173-175°.

20

25

Anal. Calc. para $C_{20}H_{17}N_5O_5 \cdot 3/4 H_2O$: C, 57,07; H, 4,43;
N, 16,64
H₂O, 3,21.

Encontrado: C, 56,98;

H, 4,75.

30

1 N, 16,64; H₂O, 3,49.

Ejemplo II

5 Sesquihidrato de la sal de 3,7-diamino-2,8-dimetil
-5-fenilfenazinio de la 1-[[5-(3,4-diclorofenil)furfurili-
den]amino]hidrantoína.

10 Se pasa safranina O (11,5g, 0.033 moles) a través
de una resina de intercambio de iones básica, Amberlita^R
IRA-410 (90 ml) en una columna de 2,5 cm X 30 cm, se activa
por elución con NaOH al 10% (400 ml) (aprox. 1 gota/seg.)
con lavado subsiguiente con agua a pH de 7-8, con H₂O (225
ml) (aprox. 1 gota/seg.) hasta que el eluyente (pH 10-11)
15 vuelve a un pH 8-9. La solución acuosa del hidróxido cua-
ternario de safranina O se trata con clodanoleno (11,2g,
0,033 moles) y se almacena a la temperatura ambiente toda
la noche. Se recoge el producto sólido, se lava con isopro-
panol (500 ml) a la temperatura ambiente y se recristaliza
de etanol para dar producto bruto (p.f. 198-212° desc.).
20 Del filtrado almacenado se aísla más producto impuro. El
filtrado resultante se concentra hasta casi sequedad. El
residuo cristalino se lava con agua y se seca al aire; p.
f. 194-197°, rendimiento: 8,5g (38%).

25 Anal. Calc. para C₃₄H₂₇Cl₂N₃O₃.1-1/2 H₂O: C, 60,09;

H, 4,45;

N, 14,43.

Encontrado: C, 60,00;

H, 4,64;

30 N, 14,23.

1

Ejemplo III

Sal de 2,3-dimetil-1-fenil-4-trimetilamonio-3-pirazolin-5-ona de 1- $\left\{ \left[5-(p\text{-nitrofenil}) \text{ furfuriliden} \right] \text{amino} \right\}$ hidantoína.

5

Se disuelve aminopirina (46g, 0,201 moles) en 2-propanol (400 ml) y se añade yodometano (16 ml, 0,25 moles). Se deja reposar la solución sin calentar durante 24 horas, y se recoge entonces la sal resultante, 52g (70%), p.f. 214-215°.

10

Se prepara una columna de resina Amberlite^R IRA-410 (92 ml, 120 meq. mínimo) por elución con solución de hidróxido sódico 2N (200 ml) y después se diluye con agua hasta neutralidad. Se pasa entonces metanol (200 ml) lentamente a través de la columna. Se disuelve entonces la sal cuaternaria preparada (16,4g, 0,044 moles) en metanol (900 ml) y se pasa a través de la columna y se hacen pasar otros 300 ml de metanol. El eluato de la columna se deja gotear en un matraz erlenmeyer de 2 litros que contiene dantroleno (12,6g, 0,040 moles) y los contenidos se agitan ocasionalmente. Después que todo el eluato se ha añadido, se agita bien la mezcla durante 15 minutos y después se filtra. Se concentra el filtrado a presión reducida hasta un aceite obscuro que solidifica al añadirle acetato de etilo (400 ml). El sólido naranja que se recoge cristaliza de acetonitrilo (300 ml) para dar el producto buscado (16,5g, 74%), p.f. 150-152° (re-solidificado y re-fundido a 205-225°).

15

20

25

30

1

Anal. Calc. para $C_{28}H_{29}N_7O_6$: C, 60,10; H, 5,22;
N, 17,52.

Encontrado: C, 59,91; H, 5,47;
n, 17,47.

5

Ejemplo IV

Sal de 1,3-dimetilimidazolio de 1-{[5-(p-nitrofenil) furfuriliden]amino}hidantoína.

10

A. Yoduro de 1,3-dimetilimidazolio.

Se calienta a reflujo durante 48 horas una mezcla de 16,4g (0,2 moles) de 1-metilimidazol, 12,5 ml (28,4g, 0,2 moles) de yodometano y 600 ml de isopropanol. Se concentra la mezcla a un volumen de 300 ml y se enfría. Se recoge el precipitado por filtración, se lava con éter anhidro y se seca en estufa a 60° para dar 37g.

15

20

B. Sal de 1,3-dimetilimidazolio de 1-{[5-(p-nitrofenil) furfuriliden]amino} hidantoína.

Una columna de intercambio de iones de resina Amberlite^R IRA-410 (85 ml, 110 meq. en una columna de 2,5 cm X 30cm) se activa por elución con 170 ml de NaOH 2N seguido de lavado con agua hasta neutralidad y después con 300 ml de metanol. Se coloca una solución de 12,3g (0,055 moles) de yoduro de 1,3-dimetil-imidazolio (Parte A) en 100 ml de metanol en la resina de intercambio de iones básica y se eluye con metanol hasta que el pH vuelve a ser neutro. Se recoge la solución metanólica del hidróxido cuaternario en

25

30

1 un matraz que contiene 15,7g (0,05 moles) de dantroleno
suspendidos en 100 ml de metanol. Se agita la mezcla du-
rante 60 minutos, despues se filtra. Se concentra el fil-
5 trado de metanol en vacio hasta sequedad. Se tritura el re-
siduo con 1000 ml de isopropanol y se filtra, caliente. La
sal cuaternaria insoluble rojo anaranjada se recristaliza
entonces de 100 ml de metanol, con Darco, para dar 12g
(53%), p.f. 172-175°C.

10 Anal. Calc. para $C_{19}H_{18}N_6O_5$: C, 55,60; H, 4,42;

N, 20,88.

Encontrado: C, 55,36; H, 4,42;

N, 20,43.

15 Ejemplo V

Sal de 2,3-dimetil-1-fenil-4-trimetilamonio-3-pi-
razolin-5-ona de 1-{[5-(3,4-diclorofenil)furfuriliden] amino}
hidantoina.

20 Se prepara una columna de intercambio iónico de re-
sina Amberlite^R IRA-410 (68 ml, 88 meq. en una columna de
2,5 cm 30 cm) por elución con 180 ml de NaOH 2N eluyendo
despues con agua hasta neutralidad y finalmente con 350 ml
de metanol. Se pasa una solución de 16,4g (0,044m) de yo-
25 duro de 2,3-dimetil-1-fenil-4-trimetilamonio-3-pirazolin-5-
ona en 800 ml de metanol a través de la columna y se elu-
ye con metanol hasta que el pH vuelve a ser neutro. Se re-
coge la solución metanólica del hidróxido cuaternario en
un matraz que contiene una suspensión de 13,5g (0,04 moles)
30 de clodanoleno en 100 ml de metanol. Se continúa agitando

1 60 minutos a continuación de la adición. Después se filtra
la solución y el filtrado metanólico se concentra en vacío
para dar 23,6 g. Se recristaliza la sal cuaternaria bruta
5 de 2500 ml de acetona AR con Darco. El filtrado acetónico
se reduce a un volumen de un litro y se enfría. Se recoge
el producto por filtración, se lava con éter anhidro y se
seca al aire para dar 16 g (62,3%), p.f. 191-215°C.

Una segunda recristalización de acetona da una mues
10 tra analítica, p.f. 190-215°C.

Anal. Calc. para $C_{28}H_{28}Cl_2N_6O_4$: C, 57,64; H, 4,84;
N, 14,41.
Encontrado: C, 57,51; H, 3,01;
N, 14,33.

15 Ejemplo VI

Sal de colina de 1-[[[5-(4-nitrofenil)-2-furanil]
metilen]amino]-2,4-imidazolidindiona.

20 Se trata resina Amberlite^R IRA-410 (110 ml, 1,3
meq/ml) con solución de hidróxido sódico 2N (250 ml) y se
lava hasta neutralidad con agua y luego se lava con meta-
nol (200 ml). Se disuelve cloruro de colina (23g, 0,165
moles) en metanol (100 ml) y se eluye gota a gota a través
25 de la columna con metanol. Se requiere un volumen de 600 ml
de metanol para alcanzar de nuevo la neutralidad del elua-
to. Una tercera parte del total del eluato se añade a dentro
leno (16g, 0,050 moles) en metanol (400 ml), y la solución
se calienta a reflujo, con agitación. Se filtra entonces la
30

1 solución caliente y se concentra el filtrado hasta una pa-
pilla. Se añade 2-propanol (200 ml) y se recoge el sólido
naranja. Se recristaliza el sólido de metanol (300 ml) pa-
ra dar 10g (40%). Se obtiene una muestra analítica por re-
5 cristalización de nitrometano con p.f. 196-198°(desc.).

Anal. Calc. para $C_{19}H_{23}N_5O_6$: C, 54.67; H, 5,55;
N, 16,78.

Encontrado: C, 54.31; H, 5,54;
N, 16,78.

10

Ejemplo VII

Sal de 2-metil-2- trimetilamonio-1-propanol de 1-
-[[[5-(4-nitrofenil)-2-furanil]metilen]amino]-2,4-imidazo-
15 lidindiona.

A. Yoduro de 2-metil-2-trimetilamonio-1-propanol.

16

Se agita durante dos horas a temperatura ambiente
una mezcla que contiene 41,85g (0,2 moles) de 2-amino-2-
-metil-1-propanol, 50 ml (113,6g, 0,8 moles) de yodometano,
20 no, 55,28g de carbonato potásico y 200 ml de agua y des-
pues durante 5 horas mientras se calienta en baño de vapor.
Después de dejarlo durante la noche a la temperatura am-
biente, se recoge, por filtración, el precipitado blanco
y se seca al aire para dar 14,23g, p.f. parcial 225-227°,
25 completo 239-240°.

25

Se concentra el filtrado acuoso en vacío para dar
14,4g.

30

1 B. Sal de 2-metil-2-trimetilamonio-1-propanol de 1-
-[[[5-(4-nitrofenil)-2-furanil]metilen]amino]-2,4-
-imidazolidindione.

5 Se activa una columna de intercambio de iones de
resina Amberlite^R IRA-410 (50 ml, 65 meq. en columna de
2,5 cm X 30 cm) por elución con 100 ml de NaOH 2N, seguido
de lavado con agua hasta neutralización y despues con 300
ml de metanol. Se pone una solución de 14,23g (0,055 mo-
10 les) de yoduro de 2-metil-2-trimetilamonio-1-propanol (Pag
te A) en 100 ml de metanol en una resina básica de inter-
cambio de iones y se eluye con metanol hasta que el pH se
hace neutro. Se recoge la solución metanólica del hidróxi-
do cuaternario en un matraz que contiene 15,7g (0,05 moles)
15 de dantroleno suspendido en 100ml de metanol. Despues de
agitar durante la noche, se filtra la mezcla y el filtrado
metanólico se concentra en vacío hasta sequedad. Se disuel-
ve el residuo en 150,0 ml de nitrometano, se filtra en ca-
liente y se enfría. Se recoge la sal cuaternaria por fil-
20 tración, se lava con éter y se seca al aire para dar 13,34g
(54,5%), fundiendo a 167-177°, resolidificadd, funde a
191-194°.

25 Se prepara una muestra analítica por recristaliza-
ción de metanol, p.f. 179-181°.

Anal. Calc. para $C_{21}H_{27}N_5O_6$: C, 56,62; H, 6,11;
N, 15,72.

Encontrado: C, 56,21; H, 6,10;
N, 15,64.

30

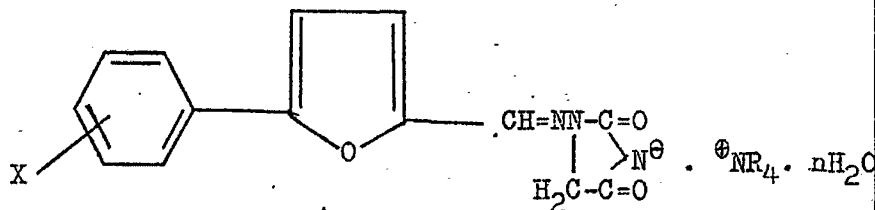
1

En resumen, la Patente de invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5

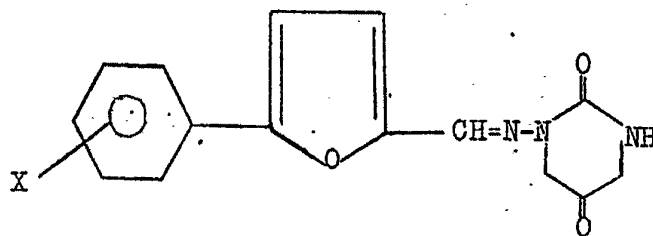
1. Un procedimiento para la preparación de sales de amonio cuaternarias de dantroleno y clodanoleno, de fórmula:



10

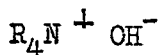
donde X es 4-nitro ó 3,4-dicloro; NR_4^+ es N-metil-piridinio, 3,7-diamino-2,8-dimetil-5-fenilfenazinio, 2,3-dimetil-1-fenil-4-trimetilamonio-3-pirazolin-5-ona, 1,3-dimetilimidazolio, colina, ó 2-metil-2-trimetilamonio-1-propanol; y n es 0, 0.75 ó 1.5, cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

15



20

donde X es el definido anteriormente, con un compuesto de fórmula



25

donde R_4N^+ es el definido anteriormente.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto detenido es el tres cuartos de hidrato de la sal de N-metil-piridinio de 1-[[[5-(4-nitrofenil)-2-furanil] metilen amino]-2,4-imidazolidindiona.

30

3. Un procedimiento según la reivindicación 1,

1 donde el compuesto obtenido es el sesquihidrato de la sal de 3,7-diamino-2,8-dimetil-5-fenil-fenazinio de 1-[[[5-(3,4-diclorofenil)-2-furanil]metilen]amino]-2,4-imidazolidindiona.

5 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es la sal de 2,3-dimetil-1-fenil-4-trimetilamonio-3-pirazolin-5-ona de 1-[[[5-(4-nitrofenil)-2-furanil]metilen]amino]2,4-imidazolidindiona.

10 5. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es la sal de 1,3-dimetilimidazolio de 1-[[[5-(4-nitrofenil)-2-furanil]metilen]amino]-2,4-imidazolidindiona.

15 6. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es la sal de 2,3-dimetil-1-fenil-4-trimetilamonio-3-pirazolin-5-ona de 1-[[[5-(3,4-diclorofenil)-2-furanil]metilen]amino]-2,4-imidazolidindiona.

7. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es la sal de colina de 1-[[[5-(4-nitrofenil)-2-furanil]metilen]amino]-2,4-imidazolidindiona.

20 8. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es la sal de 2-metil-2-trimetilamonio-1-propanol de 1-[[[5-(4-nitrofenil)-2-furanil]metilen]amino]-2,4-imidazolidindiona.

25 9. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES DE AMONIO
CUATERNARIAS DE DANTROLENO Y CLODANOLENO.

