

Nouveaux aminophénanthrènes et leur procédé de fabrication.

Société dite : SANKYO COMPANY LIMITED résidant au Japon.

Demandé le 20 janvier 1966, à 13^h 42^m, à Paris.

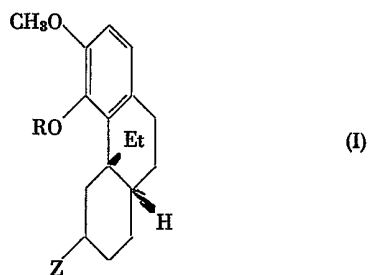
Délivré par arrêté du 21 novembre 1966.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 53 du 30 décembre 1966.)

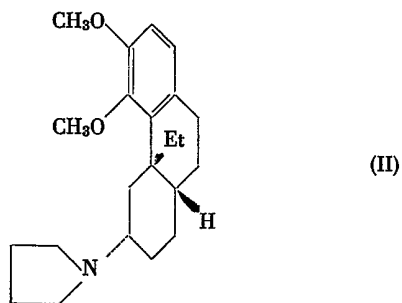
(2 demandes de brevets déposées au Japon le 20 janvier 1965, sous les n°s 40-2.858 et 40-2.861, au nom de la demanderesse.)

La présente invention concerne de nouveaux composés chimiques et un procédé pour leur fabrication.

Elle vise plus particulièrement des aminophénanthrènes de formule :



dans laquelle R est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, Z est un radical diméthylamino, 1-pyrrolidiny, pipéridino ou morpholino et Et est un radical éthyle, notamment le 3,4-diméthoxy-13 β -éthyl-6 α -(1-pyrrolidiny)-octahydrophénanthrène de formule :



Seul était jusqu'ici connu l'aminophénanthrène de formule I où R est un radical méthyle et Z un radical diméthylamino, c'est-à-dire le 3,4-diméthoxy-13 β -éthyl-6-diméthylamino-octahydrophénanthrène, que l'invention ne concerne pas.

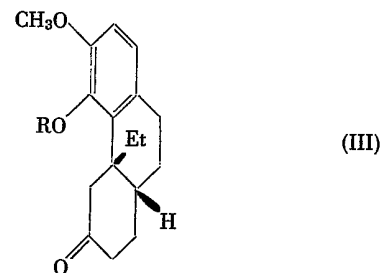
Les nouveaux aminophénanthrènes qui font l'ob-

jet de l'invention possèdent une activité hypotensive, qui, pour l'aminophénanthrène de formule II, est remarquablement élevée en comparaison de celles du 3,4-diméthoxy-13 β -éthyl-6-diméthylamino-octahydrophénanthrène et des autres composés analogues déjà connus. On peut en conséquence les utiliser pour le traitement de l'hypertension.

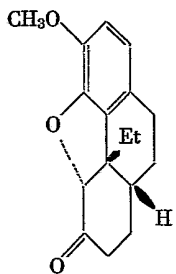
L'aminophénanthrène déjà connu précité et sa préparation ont été décrits en détail par L. J. Sargent et L. F. Small dans *J. Org. Chem.* 16, 1031 (1951) où il est indiqué que l'on obtient cet aminophénanthrène connu par réaction de 3,4-diméthoxy-13 β -éthyl-6-oxo-octahydrophénanthrène avec de l'hydroxylamine pour former le cétoxime correspondant, conversion de ce dernier en l'amine correspondante par réduction catalytique, puis réaction de cette amine avec de l'acide formique et du formaldéhyde.

Ce procédé présente de nombreux inconvénients tels que la pluralité d'opérations complexes, un rendement faible, et analogues. De plus, il est extrêmement difficile, sinon impossible, d'obtenir, par ce procédé connu, les aminophénanthrènes de formule (I) où Z est un radical autre que le diméthylamino.

Par contre, on peut préparer les composés de formule (I) facilement et économiquement par le procédé qui fait l'objet de l'invention qui consiste, à soumettre un 6-oxo-phénanthrène de formule :



ou un 6-oxophénanthrène de formule :

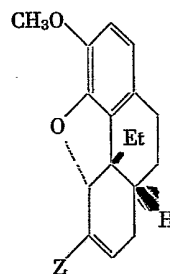


(IV)

où R et Et ont la même signification que précédemment, à une amination réductrice catalytique, avec une amine de formule HZ (IV) où Z a la même signification que ci-dessus.

En variante, on peut faire réagir un 6-oxophé-

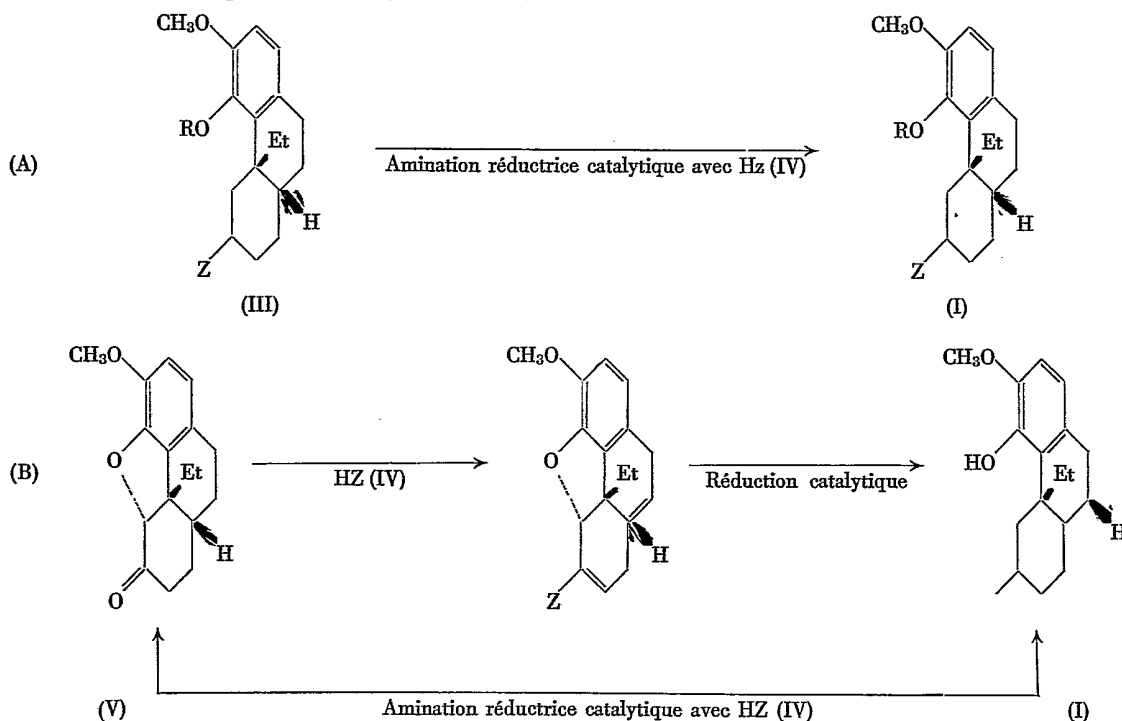
nanthrène (V) avec une amine IV afin de former une énamine de formule :



(VI)

dans laquelle Z et Et ont la même définition que précédemment, et à soumettre ce dernier produit de formule (VI) à une réduction catalytique.

Le procédé suivant l'invention peut être schématisé comme suit :



R, Z, et Et ayant la même signification que ci-dessus.

Pour la mise en œuvre de ce procédé, il est avantageux d'effectuer la réaction (A) par agitation d'un mélange du 6-oxophénanthrène (III) de départ, d'amine (IV), et d'un catalyseur d'hydrogénation, dans un solvant organique neutre, inerte, sous atmosphère d'hydrogène. Pour cette réaction on peut utiliser n'importe lequel des catalyseurs d'hydrogénation connus, notamment ceux au platine, tels que le noir de platine, le platine sur support carbone, gel de silice, et analogues; ceux au palladium, tels que le noir de palladium le palladium sur support carbone, sulfate de baryum, et analogues; ceux au

nickel tels que le nickel-terre de diatomées, les nickels de Raney, et analogues. Comme solvant on peut utiliser le méthanol, l'éthanol, le dioxane, l'éther, le benzène, et analogues. La durée et la température de réaction ne sont pas critiques, mais il est généralement avantageux d'effectuer la réaction à température ambiante jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'absorption d'hydrogène, ce qui demande généralement trois à sept heures. Une fois la réaction terminée, on peut récupérer le produit de la réaction dans le mélange réactionnel suivant un procédé classique. Par exemple, on peut éliminer le catalyseur, par filtration, évaporer le filtrat jusqu'à siccité, dissoudre le résidu dans un acide mi-

néral dilué tel que les acides chlorhydrique ou sulfurique laver la solution avec un solvant organique tel que le benzène, décolorer avec du charbon actif, alcaliniser avec une base alcaline, puis extraire avec un solvant organique, tel que le benzène, le chloroforme ou l'éther. Par élimination du solvant des extraits, on obtient le produit désiré.

On peut effectuer la réaction (B) de deux façons différentes, comme schématisé ci-dessus.

Suivant un premier mode de mise en œuvre de la réaction (B), on effectue celle-ci en deux stades opératoires. Dans le premier stade, celui d'amination, on fait avantageusement réagir un 6-oxo-phénanthrène (V) avec une amine (IV) en présence d'un catalyseur déshydratant dans un solvant organique inerte, tel que le benzène, le toluène, les xylènes, et analogues. Comme catalyseur déshydratant, on peut utiliser notamment l'acide paratoluène-sulfonique, le chlorure de calcium anhydre le sulfate de sodium anhydre, ou analogues. De plus, il est généralement avantageux, pour ce premier stade, d'éliminer l'eau formée au cours de la réaction par distillation azéotropique sous forme de mélange azéotropique d'eau et du solvant organique utilisé. La température de la réaction et sa durée ne sont pas critiques, mais il est généralement avantageux d'effectuer ce stade à température de reflux du solvant utilisé, pendant une demi-heure à dix heures. On peut isoler de façon connue l'énamine intermédiaire (VI) du mélange réactionnel, et l'utiliser pour le stade opératoire suivant. Par exemple, une fois la réaction terminée, on refroidit le mélange réactionnel, on lave avec une solution alcaline aqueuse, par exemple une solution de carbonate de sodium, puis avec de l'eau, et on évapore finalement à siccité pour obtenir le composé intermédiaire désiré. En variante, on peut utiliser tel quel le mélange réactionnel renfermant l'énamine pour le stade opératoire suivant, sans isoler l'énamine.

Le second stade opératoire, celui de réduction catalytique, peut être avantageusement effectué suivant l'une des techniques bien connues de réduction catalytique. Pour cela on peut utiliser efficacement les catalyseurs et solvants indiqués pour la réaction (A) précitée. Le produit final peut être récupéré de même dans le mélange réactionnel comme décrit pour la réaction (A).

Pour le deuxième mode de mise en œuvre de la réaction (B), on peut effectuer avantageusement celle-ci comme décrit pour la réaction (A), mais en utilisant un 6-oxophénanthrène de formule (V) comme composé de départ, au lieu de celui de formule (III). Les catalyseurs, solvants, et conditions de réaction, ainsi que le mode de récupération du produit final sont exactement les mêmes que pour la réaction (A).

Avec la réaction (B) on peut obtenir uniquement un aminophénanthrène de formule (I) où R est un atome d'hydrogène.

L'invention vise également les sels d'addition acide des aminophénanthrènes de formule (II). On peut obtenir facilement de tels sels par les procédés classiques, par exemple par réaction d'un aminophénanthrène-base avec un acide minéral, notamment chlorhydrique, bromhydrique ou sulfurique, ou avec un acide organique notamment maléique, succinique ou tartrique.

Il est bien entendu que le présent brevet ne couvre pas les applications thérapeutiques des produits obtenus.

Les exemples numériques suivants apportent quelques indications pratiques de certaines formes d'exécution du procédé qui fait l'objet de l'invention.

Exemple 1

Préparation du 3,4 - diméthoxy - 13 β - éthyl - 6 α - (1 - pyrrolidinyl) - octahydrophénanthrène.

A une solution de 1,75 g de 3,4 - diméthoxy - 13 β - éthyl - 6 - oxo - octahydrophénanthrène dans 50 ml de méthanol, on ajoute 1 ml de pyrrolidine et 0,6 g de catalyseur au carbone à 5 % de palladium et on agite le mélange sous un courant d'hydrogène à température ambiante normale. Il faut environ une heure et demie pour l'absorption d'un équivalent molaire d'hydrogène. A la fin de ce laps de temps, on arrête l'introduction d'hydrogène. On élimine ensuite le catalyseur par filtration et on évapore le filtrat à siccité. On dissout le résidu dans le benzène et on extrait la solution avec de l'acide chlorhydrique dilué. On lave les extraits acides avec du benzène on traite au charbon actif, on ajuste le pH à 9,0 avec de l'ammoniaque aqueux, puis on extrait au benzène. On lave les extraits benzéniques avec de l'eau, on sèche sur sulfate de sodium anhydre, et on chromatographie sur une colonne de 10 g d'alumine. Par élution de la colonne avec du benzène, on obtient 1,5 g du produit désiré sous forme d'une substance résineuse. On obtient le chlorhydrate correspondant par neutralisation de la base libre avec de l'acide chlorhydrique éthanolique. Le chlorhydrate obtenu fond à 235-240 °C avec décomposition.

L'analyse donne :

Calculé pour C₂₂H₃₄O₂NCl. 1/2 H₂O :

C, 67,92; H,9,07; N,3,60; Cl, 9,13.

Trouvé : C, 68,08; H,9,49; N 4,16; Cl, 9,01.

Exemple 2

Préparation du 13 β - éthyl - 4 - hydroxy - 3 - méthoxy - 6 α - (1 - pyrrolidinyl) - octahydrophénanthrène.

A une solution de 1,35 g de 3 - méthoxy - 4 - hydroxy - 13 β - éthyl - 6 - oxo - octahydrophénanthrène dans 50 ml de méthanol, on ajoute 1 ml

de pyrrolidine et 0,5 g de carbone à 5 % de palladium, et on traite le mélange obtenu comme dans l'exemple 1, pour obtenir 1,5 g du produit désiré, qui fond à 125-126 °C.

L'analyse donne :

Calculé pour $C_{21}H_{31}NO_2$: C, 76,55; H, 9,48; N, 4,25.

Trouvé : C 77,14; H, 9,87; N, 4,06.

Exemple 3

Préparation du 13 β - éthyl - 4 - hydroxy - 3 - méthoxy - 6 α - morpholino - octahydrophénanthrène.

A une solution de 2,8 g de 3 - méthoxy - 4 - hydroxy - 13 β - éthyl - 6 - oxo - octahydrophénanthrène dans 70 ml de méthanol, on ajoute 2 ml de morpholine et 2 g de carbone à 10 % de palladium, puis on traite le mélange obtenu comme dans l'exemple 1, pour obtenir 1 g du produit désiré. Le chlorhydrate correspondant fond à 235-240 °C.

A l'analyse on a :

Calculé pour $C_{21}H_{32}NO_3Cl \cdot 1,2/2H_2O$:

C, 64,51; H, 8,51; N, 3,58; Cl, 9,08.

Trouvé : C, 64,83; H, 8,23; N, 3,77; Cl 9,40.

Exemple 4

Préparation du 13 β - éthyl - 4 - hydroxy - 3 - méthoxy - 6 α pipéridino - octahydrophénanthrène.

A une solution de 2,8 g de 3 - méthoxy - 4 - hydroxy - 13 β - éthyl - 6 - oxo - octahydrophénanthrène dans 70 ml de méthanol, on ajoute 2 ml de pipéridine et 2 g de carbone à 10 % de palladium, puis on traite le mélange obtenu comme dans l'exemple 1 pour obtenir 0,5 g du produit désiré dont le chlorhydrate correspondant fond à 254-256 °C.

L'analyse donne :

Calculé pour $C_{22}H_{34}NO_2Cl$: C, 69,53; H, 9,02; N, 3,69; Cl, 9,34.

Trouvé : C 69,21; H, 8,74; N, 3,86; Cl, 9,37.

Exemple 5

Préparation du 3,4 - diméthoxy - 6 α - diméthylamino - 13 β - éthyl - octahydrophénanthrène.

A une solution de 2,9 g de 3,4 - diméthoxy - 13 β - éthyl - 6 - oxo - octahydrophénanthrène, on ajoute 10 ml d'une solution à 20 % de diméthylamine dans l'éthanol et 2 g de carbone à 10 % de palladium, puis on traite le mélange obtenu comme dans l'exemple 1 pour obtenir 0,3 g du produit désiré dont le chlorhydrate correspondant fond à 277 °C avec décomposition.

L'analyse donne :

Calculé pour $C_{20}H_{32}NO_2Cl \cdot H_2O$:

C, 64,57; H, 9,21; N, 3,77; Cl, 9,54.

Trouvé : C, 64,43; H, 8,93; N 3,40; Cl, 9,07.

De plus, on identifie par le point de fusion en mélange de l'iodure méthylique correspondant avec celui préparé suivant le procédé décrit dans *J. Org.*

Chem. 16, 1031 (1951) par L. J. Sargent et L. F. Small.

Exemple 6

Préparation du 13 β - éthyl - 4 - hydroxy - 3 - méthoxy - 6 α - (1 - pyrrolidinyl) - octahydrophénanthrène.

A une solution de 1,85 g de 13 β - éthyl - 4 α ,5 - époxy - 3 - méthoxy - 6 - oxo - octahydrophénanthrène, dans 50 ml de méthanol, on ajoute 1 ml de pyrrolidine et 0,5 g de carbone à 5 % de palladium et on agite le mélange sous un courant d'hydrogène à température ambiante normale. On maintient l'introduction d'hydrogène jusqu'à ce que deux équivalents molaires d'hydrogène soient absorbés, après quoi on élimine le catalyseur par filtration et on évapore le filtrat à siccité. On dissout le résidu dans de l'acide chlorhydrique dilué, on lave la solution avec du benzène et on sépare la couche aqueuse. On ajuste le pH de cette couche aqueuse à 9,0 avec de l'ammoniaque aqueuse et on extrait avec du benzène. On lave les extraits benzéniques avec de l'eau, on sèche sur du sulfate de sodium anhydre, on chromatographie sur une colonne de 10 g d'alumine et on élue avec du benzène pour obtenir 1,9 g du produit désiré sous forme de cristaux soyeux qui, après purification par recristallisation dans le n-hexane, a un point de fusion de 125-126 °C.

L'analyse donne :

Calculé pour $C_{21}H_{31}NO_2$: C, 76,55; H, 9,48; N, 4,25.

Trouvé : C, 77,14; H, 9,87; N, 4,06.

Exemple 7

Préparation du 13 β - éthyl - 4 - hydroxy - 3 - méthoxy - 6 α - morpholino - octahydrophénanthrène.

A une solution de 2,75 g de 4 α ,5 - époxy - 13 β - éthyl - 3 - méthoxy - 6 - oxo - octahydrophénanthrène dans 50 ml de benzène, on ajoute 2,5 ml de morpholine et 0,9 g d'acide de p. toluènesulfonique. On chauffe sous reflux pendant six heures le mélange obtenu, tout en éliminant par distillation azéotropique l'eau formée au cours de la réaction. On refroidit ensuite le mélange réactionnel, on lave avec 10 ml d'une solution aqueuse à 10 % de carbonate de soude, puis à 3 reprises avec 10 ml d'eau, on sèche sur du sulfate de sodium anhydre, et finalement on évapore à siccité, pour obtenir 3,3 g d'énamine intermédiaire.

A une solution de cette énamine dans 100 ml de méthanol, on ajoute 3 g de carbone à 10 % de palladium et on agite le mélange obtenu sous un courant d'hydrogène à pression et température ambiantes normales. On poursuit la réduction jusqu'à

ce qu'il n'y ait plus d'absorption d'hydrogène (soit environ pendant sept heures), après quoi on élimine le catalyseur par filtration et on évapore le filtrat jusqu'à siccité. On agite le résidu avec un mélange de benzène et d'acide chlorhydrique dilué, et on sépare la couche benzénique. On lave la couche aqueuse une fois avec du benzène, on l'alcalinise avec de l'ammoniaque aqueuse et on extrait au benzène. On lave les extraits avec de l'eau, on sèche sur du sulfate de sodium anhydre, on chromatographie sur une colonne de 5 g d'alumine, que l'on élue ensuite au benzène pour obtenir 1,2 g du produit désiré dont le chlorhydrate correspondant fond à 235-240 °C.

A l'analyse on trouve :

Calculé pour $C_{21}H_{32}NO_3Cl \cdot 1/2 H_2O$:

C,64,51; H,8,51; N 3,58; Cl, 9,08.

Trouvé : C,64,83; H,8,23; N,3,77; Cl, 9,40.

Exemple 8

Préparation du 13 β - éthyl - 4 - hydroxy - 3 - méthoxy - 6 α - pipéridino - octahydrophénanthrène.

On suit le même procédé que pour l'exemple 7, mais, à la place de 2,5 ml de morpholine et 0,9 g d'acide p.toluène sulfonique, on utilise 2,5 ml de pipéridine et 1 g d'acide p.toluènesulfonique pour obtenir 3 g d'énamine intermédiaire.

On réduit catalytiquement cette énamine et on la traite comme dans l'exemple 7 pour obtenir 0,6 g du produit désiré dont le chlorhydrate correspondant fond à 254-256 °C.

L'analyse donne :

Calculé pour $C_{22}H_{34}NO_2Cl$:

C 69,53; H 9,02; N, 3,69; Cl,9,34.

Trouvé : C,69,21; H 8,74; N, 3,86; Cl,9,37.

Exemple 9

Préparation du 6 α - diméthylamino - 13 β - éthyl - 4 - hydroxy - 3 - méthoxy - octahydrophénanthrène.

On chauffe sous reflux pendant huit heures un mélange de 2,7 g de 4 α ,5 - époxy - 13 β - éthyl - 3 - méthoxy - 6 - oxo - octahydrophénanthrène 20 g de chlorhydrate de diméthylamine, 20 g de carbonate de potassium anhydre, 70 g de sulfate de sodium anhydre et 3 g d'acide p.toluène-sulfonique dans 200 ml de benzène.

On refroidit le mélange réactionnel, puis on le traite et réduit catalytiquement comme dans l'exemple 7 pour obtenir 0,5 g du produit désiré qui fond à 126,5-127,5 °C.

L'analyse donne :

Calculé pour $C_{19}H_{29}NO_2$: C,75,20; H,9,63; N, 4,62.

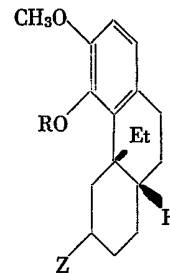
Trouvé : C,75,13; H,9,55; N, 4,79.

Bien entendu l'invention n'est nullement limitée aux exemples décrits et représentés, elle est susceptible de nombreuses variantes, accessibles à l'homme de l'art, suivant les applications envisagées et sans s'écarter pour cela du cadre de l'invention.

RÉSUMÉ

L'invention a pour objet :

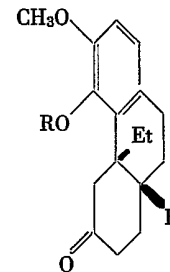
1° Des composés aminophénanthrènes de formule :



où R est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, Z représente un radical diméthylamino, 1-pyrrolidinyl, pipéridino ou morpholino et Et est un radical éthyle;

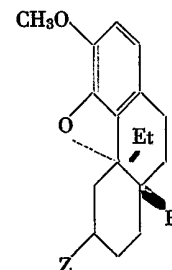
2° A titre de produit industriel suivant 1°, le 3,4 - diméthoxy - 13 β - éthyl - 6 α - (1 - pyrrolidinyl) - octahydrophénanthrène;

3° Un procédé de fabrication de composés suivant 1° ou 2° qui consiste à soumettre un 6 - oxo - phénanthrène de formule :



ou de formule 4 α ,5 - époxy - 13 β - éthyl - 3 - méthoxy - 6 - oxo - octahydrophénanthrène, où R et Et ont la même signification qu'en 1°, à une amination réductrice catalytique avec une amine de formule HZ, où Z a la même signification qu'en 1°;

4° Une variante du procédé suivant 3° suivant laquelle on fait réagir un 6 - oxophénanthrène de formule 4 α ,5 - époxy - 13 β - éthyl - 3 - méthoxy - 6 - oxo - octahydrophénanthrène avec une amine de formule HZ, pour former une énamine de formule :



[1.464.537]

— 6 —

où Z et Et ont la même signification, et on soumet
cette énamine à une réduction catalytique;

5° A titre de produits industriels nouveaux les

composés obtenus suivant un procédé tel que décrit
en 3° ou 4°.

Société dite :

SANKYO COMPANY LIMITED

Par procuration :

Cabinet GUERBILSKY