



336734

336734

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES.

RESIDENCIA: 1500 Spring Garden Street, PHILADELPHIA

Pennsylvania 19101 - EE. UU.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE 10-AMINOALQUIL-9,10-DIHI-DROANTRACE-

NOS".

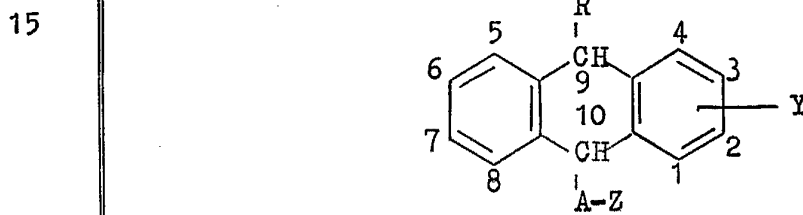
Prioridad: Patente estadounidense n.º 526.975 del 14-2-66.

336734



1 Este invento se refiere a un procedimiento para la pre-
 paración de nuevos 10-aminoalquil-9,10-dihidroantracenos sus-
 tituidos que poseen propiedades farmacodinámicas útiles. Más
 5 específicamente, los nuevos productos preparados por el pro-
 cedimiento de esta invención afectan al sistema nervioso cen-
 tral y tienen utilidad como tranquilizantes. La actividad
 tranquilizante se demuestra mediante los procedimientos de
 ensayos farmacológicos normalizados empleados en la caracte-
 rización de cloropromazina y trifluorperazina a dosis orales
 10 en ratas, ratones y monos aproximadamente equivalentes a los
 últimos agentes.

Los nuevos 10-aminoalquil-9,10-dihidroantracenos pre-
 parados por el procedimiento de esta invención están repre-
 sentados por la siguiente fórmula estructural general:



FORMULA I

20 donde:

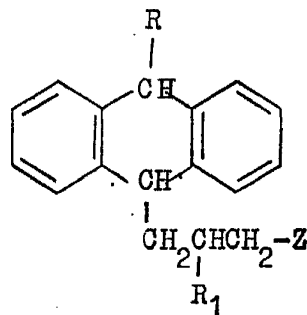
- R representa hidrógeno o alquilo inferior tal como me-
tilo o etilo, preferiblemente hidrógeno;
- Y representa halógeno con un peso atómico inferior a
80, preferiblemente cloro, alquilo inferior tal como
25 metilo o trifluormetilo;
- A representa una cadena de alquilenos, recta o ramifi-
cada de 2 a 4 átomos de carbono; y
- Z representa amino, monoalquil(inferior)amino, dial-
alquil(inferior)amino o una porción amino heterocíclica
30 monocíclica conteniendo de 4 a 12 átomos de carbo

336734



1 no y un máximo de dos heteromiembros en el anillo
 seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, par
 ticularmente tal como morfolinilo, tiamorfolinilo,
 N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N'-alquil(inferior)-
 5 N-piperacinilo, N'-(ω-hidroxi alquil(inferior))-N-
 piperacinilo, N'-(ω-hidroxi alcoxialquil(inferior))-
 N-piperacinilo o N'-(ω-acetoxialquil(inferior))-N-
 piperacinilo.

10 Los compuestos más ventajosos están representados por
 la siguiente fórmula:



15

FORMULA II

donde:

R y R₁ representan hidrógeno o metilo; y
 20 Z representa monometilamino, dimetilamino, N-piperidi-
 nilo, N'-metil-N-piperacinilo, N'-(ω-hidroxi etil)-
 N-piperacinilo, N'-(ω-hidroxi etoxietil)-N-piperaci-
 nilo o N'-(ω-acetoxietil)-N-piperacinilo.

25 Son compuestos particularmente ventajosos el 10-(3-
 dimetilaminopropil)-2-trifluormetil-9,10-dihidroantraceno y
 9-metil-10-(3-dimetilaminopropil)-2-trifluormetil-9,10-dihi-
 droantraceno.

30 Los compuestos de Fórmulas I y II donde R es alquilo
 inferior, además de tener actividad tranquilizante también
 son útiles como antidepresivos. La actividad antidepresiva



336734

1 se demuestra por procedimientos de ensayos farmacológicos normalizados empleados en la caracterización de imipramina y amitriptilina a dosis orales en ratones aproximadamente equivalentes a los últimos agentes.

5 Además de los compuestos descritos por las anteriores Fórmulas I y II, también pueden prepararse por el procedimiento de esta invención compuestos en los que el núcleo dihidroantraceno está sustituido (en Y) por un grupo alquiltio, ciano o N,N -dimetilsulfamilo.

10 Cuando se emplean aquí los términos alquilo o alcoxi inferior, solos o en combinación con otros términos, se refieren a grupos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 2.

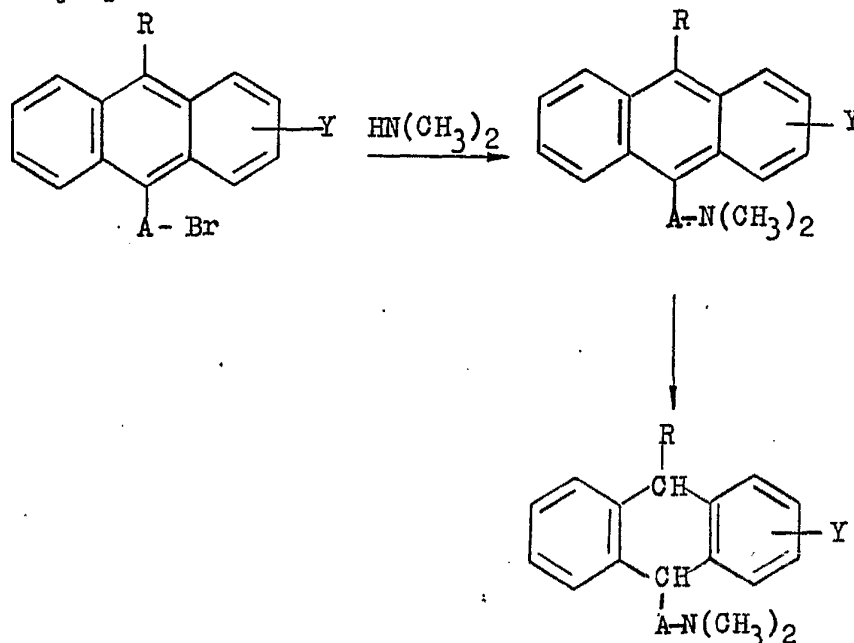
15 Este invento también incluye la preparación de sales de adición con ácidos estables, farmacéuticamente aceptables, de las bases antes definidas formadas con ácidos orgánicos e inorgánicos no tóxicos. Tales sales se preparan fácilmente por métodos conocidos en la técnica. La base se hace reaccionar con la cantidad calculada de ácido orgánico o
20 inorgánico en un disolvente miscible con el agua tal como acetona o etanol, con separación de la sal por concentración y enfriamiento, o con un exceso del ácido en un disolvente inmisible con el agua, tal como éter etílico o cloroformo, con separación directa de la sal deseada. Entre los ejemplos
25 de tales sales orgánicas se incluyen las formadas con los ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, pamoico, succínico, bis-metilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico,
30 aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-ami-



336734

1 nobenzoico, glutámico, bencénosulfónico y teofilinacético, -
 así como con 8-cloroteofilina y 8-bromoteofilina. Entre los
 ejemplos de las sales inorgánicas se encuentran las formadas
 con los ácidos clórhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico,
 5 fosfórico y nítrico. Estas sales también pueden prepararse
 por el método clásico de doble descomposición de las sales
 apropiadas que es bien conocido en la técnica.

En el procedimiento de esta invención para la prepara-
 ción de los 10-aminoalquil-9,10-dihidroantracenos indicados
 10 en la Fórmula I se emplea generalmente la reacción de un
 10-bromoalquilantraceno apropiado con una amina para dar el
 correspondiente 10-aminoalquilantraceno que se reduce para
 dar el producto 10-aminoalquil-9,10-dihidroantraceno. Este
 esquema de síntesis se muestra a continuación, ilustrado a
 15 título de ejemplo con dimetilamina:



20 donde R, Y y A son los definidos en la Fórmula I. Así pues,
 el 10-bromoalquilantraceno se trata con una dialquil(infe-
 rior)amina como se ha indicado anteriormente o amoniaco, mo-
 25 no-alkil(inferior)amina, pirrolidina, piperidina, N-alkil
 30



336734

1 (inferior)piperacina o N-(ω-acetoxialquil(inferior))-piperacina y el antraceno intermedio así formado se reduce con fósforo y yoduro de hidrógeno cuando Y es distinto de trifluormetilo y con hidrógeno y catalizador de cromito de cobre cuando Y es trifluormetilo, para dar los productos 9,10-

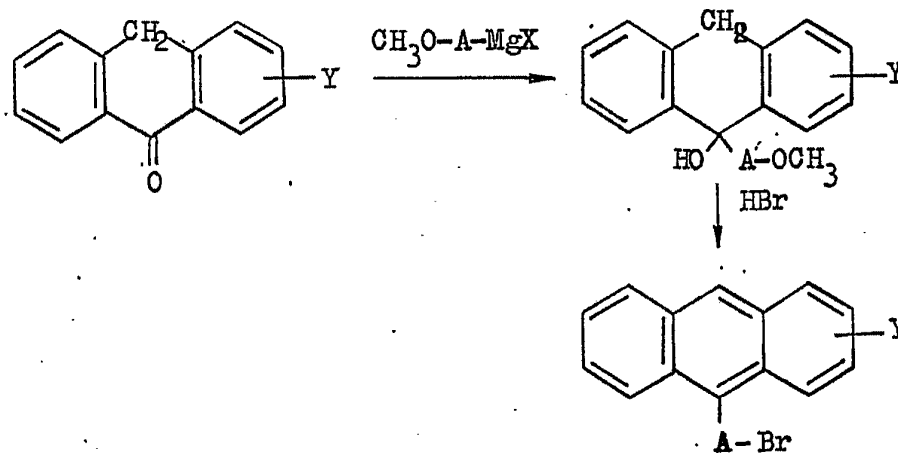
5 dihidroantraceno.

Por hidrólisis de los N'-acetoxialquil-N-piperacinil-derivados así formados con solución de hidróxido sódico por ejemplo, se obtienen los correspondientes N'-(ω-hidroxi-

10 alquil(inferior))-N-piperacinil-derivados de Fórmula I. Por ulterior alquilación de los N-piperacinil-derivados así obtenidos con un óxido de alquileo o alquilenhalohidrina se obtienen otros derivados N'-piperacinil-sustituídos de Fórmula I.

15 Los 10-bromoalquilantracenos empleados en el procedimiento de esta invención descrito anteriormente se preparan siguiendo varios caminos, dependiendo de la presencia de un grupo 9-alquilo. Cuando la posición 9 no contiene ningún sustituyente (R = H) los 10-bromoalquilantracenos se obtienen convenientemente en la forma indicada en el siguiente esquema de síntesis:

20



336734



1 -donde Y y A son los definidos en la Fórmula I y X es halógeno, preferiblemente cloro.

De acuerdo con este procedimiento, la antrona sustituida se hace reaccionar con un haluro de metoxialquilmagnesio para dar los 10-metoxialquil-10-hidroxi-9,10-dihidroantracenos. Preferiblemente la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte tal como éter, por ejemplo éter dimetílico, dioxano o, preferiblemente, tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre unos 0°C y la temperatura ambiente, durante un periodo de unas 3 a 24 horas. Por separación del disolvente y tratamiento del residuo con agua y/o una solución de sal amónica se separa el 10-metoxialquil-derivado. Este último se trata con ácido bromhídrico concentrado (48 %) para producir la deshidratación simultánea del grupo 10-hidroxiilo y la escisión de la unión metil-éter produciendo la formación de los 10-bromoalquilantracenos.

Las antronas de partida no sustituidas en posición 9 utilizadas en la forma anterior son materiales conocidos o se preparan convenientemente por el método ilustrado por el siguiente esquema de preparación de 2-trifluormetil-10-antrona. Se hace reaccionar bromuro de fenilmagnesio con 2-bromo-4-trifluormetilbenzonitrilo para dar 2-bromo-4-trifluormetilbenzofenona. Esta última se reduce con fósforo y yoduro de hidrógeno por ejemplo, dando 2-bromo-4-trifluormetildifenilmetano, que se hace reaccionar primero con magnesio y después con dióxido de carbono para dar ácido 2-bencil-5-trifluormetilbenzoico. Por ciclación por tratamiento con ácido, por ejemplo con ácido sulfúrico concentrado, se forma la 2-trifluormetil-10-antrona.

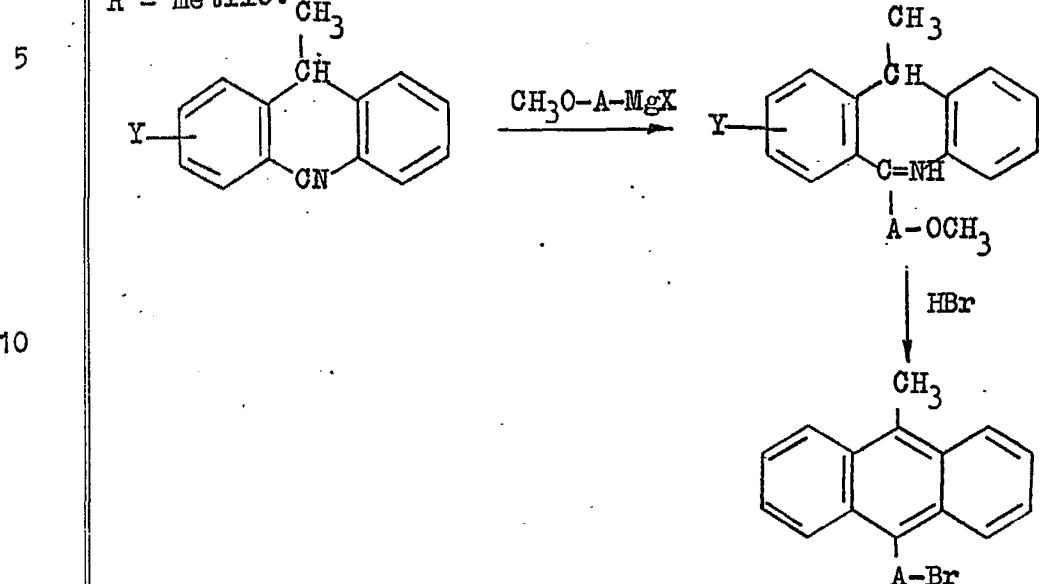
30 Cuando la posición 9 lleva un sustituyente (R es alqui-



336734

1 lo inferior) y especialmente cuando Y es trifluormetilo, los
10-bromoalquilantracenos se preparan en la forma indicada en
la siguiente secuencia, ilustrada a titulo de ejemplo para

R = metilo:



15 De acuerdo con este procedimiento, el 2-(α -etilbencil)-benzoni-
trilo sustituido se hace reaccionar con un haluro de metoxial-
quilmagnesio en la forma descrita con más detalle anterior-
mente para dar el derivado de metoxialquilimina. Este último
se trata con ácido bromhídrico concentrado (48 %) para simul-
20 táneamente cerrar el anillo y escindir la unión metil-éter,
dando lugar a la formación del 10-bromoalquilantraceno.

Los materiales de partida benzonitrílicos utilizados
en la forma anterior son conocidos o se preparan conveniente-
mente por el método ilustrado en el siguiente esquema de pre-
25 paración de 2-(α -metilbencil)-5-trifluormetilbenzoni-
trilo. Se hace reaccionar 2-bromo-4-trifluormetilbenzofenona con un
haluro de tri-alquil(inferior)sulfoxonio, tal como yoduro de
trimetilsulfoxonio, en un disolvente orgánico adecuado, por
ejemplo sulfóxido de dimetilo, generalmente en presencia de
30 un álcali fuerte tal como hidruro de metal alcalino, por

336734



1 -ejemplo hidruro sódico o potásico , o un alcóxido inferior
de metal alcalino como metilato o etilato sódico, para dar
óxido de 1-fenil-1-(2-bromo-4-trifluormetilfenil)-etileno.
Este último se reduce con un hidruro bimetalico tal como hi-
5 druro de litio y aluminio en un disolvente orgánico no polar
adecuado, como éter etílico o tetrahidrofurano, a un α -fenil-
 α -(2-bromo-4-trifluormetilfenil)-etanol. A continuación este
alcohol se reduce con fósforo y yoduro de hidrógeno a 2-(α -
10 metilbencil)-5-trifluormetilbromobenceno que se trata con
cianuro cuproso para dar el correspondiente benzonitrilo. Al-
ternativamente, este benzonitrilo puede ser hidrolizado a
ácido benzoico y ciclado, por ejemplo con ácido sulfúrico,
para dar 9-metil-2-trifluormetil-10-antrona que puede ser
convertida en los productos de esta invención en la forma des-
15 crita anteriormente.

Los dos procedimientos generales descritos más arriba
para la preparación de 10-bromoalquilantracenos son intercam-
biables. Por ejemplo se convierte el 2-bromo-4-trifluormetil-
difenilmetano con cianuro cuproso en el 2-bencil-5-trifluor-
20 metilbenzonitrilo que se hace reaccionar a continuación con
un haluro de metoxialquilmagnesio para dar la imina, seguido
por una reacción similar a la descrita antes para proporcio-
nar los correspondientes 10-bromoalquilantracenos.

Algunos de los compuestos preparados por el procedi-
25 miento de esta invención pueden encontrarse presentes como
isómeros cis o trans así como mezclas de estos isómeros. Los
isómeros se separan por cristalización fraccionada de sus
sales de adición con ácido a partir de un disolvente adecua-
do o mezclas de disolventes como, por ejemplo, acetona-éter
30 o etanol-éter. Además, resultará fácilmente evidente para los



336734

1 expertos en la técnica que ciertos compuestos pueden encon-
trarse presentes como isómeros ópticos. El significado de
las fórmulas generales aquí presentadas es incluir todos los
isómeros, los isómeros ópticos d o l separados, así como la
5 mezcla dl y los isómeros cis o trans separados y las mezclas
de estos isómeros.

Los siguientes ejemplos no son limitativos sino ilus-
trativos del procedimiento de esta invención y servirán para
poner en evidencia con detalle la preparación de todos los
10 compuestos abarcados por las fórmulas generales dadas más
arriba.

Los expertos en la técnica podrán introducir modifica-
ciones y variaciones de los procedimientos generales indica-
dos aquí.

15 EJEMPLO I

Se calienta a reflujo durante 1 hora una mezcla de
12,7 g de magnesio y 56,7 g de cloruro de 3-metoxipropilo
en 300 ml de éter. La mezcla resultante se enfría a unos 10°C
y se añade una suspensión de 34,3 g de 2-cloro-10-antrona en
20 250 ml de éter. La mezcla de reacción se deja calentar hasta
la temperatura ambiente y se conserva en reposo durante la
noche. Se separa la mayor parte del éter y el residuo se des-
compone con sulfato amónico en una cantidad mínima de agua
más hielo. La mezcla se extrae con éter, se evapora el ex-
tracto y el residuo se recoge en benceno. Se extrae el bence-
25 no con álcali y después se evapora para dar 2-cloro-10-hidro-
xi-10-(3-metoxipropil)-9,10-dihidroantraceno.

Se calienta a reflujo durante 6 horas una solución de
28,7 g del 9,10-dihidroantraceno anterior en 110 ml de ácido
30 bromhídrico al 48 % y 225 ml de ácido acético glacial. A con-



336734

1 -tinuación se concentra la mezcla de reacción, se diluye con
agua y se hace fuertemente alcalina. Se extrae la solución
con éter y el extracto seco se cromatografía sobre alúmina
para dar 2-cloro-10-(3-bromopropil)-antraceno, p.f. 77-78°C.

5 Se hacen burbujear unos 12 g de dimetilamina, a la tem-
peratura ambiente, por una solución de 10,0 g del antraceno
anterior en 30 ml de benceno. La mezcla resultante se calien-
ta en una botella de presión sobre baño de vapor durante 4
horas, se enfría y se deja en reposo. Se alcaliniza la mez-
cla de reacción, se trata con éter y se filtra. La solución
10 etérea seca separada se evapora para dar 2-cloro-10-(3-dime-
tilaminopropil)-antraceno, sal de hidrocioruro, p.f. 234-
235°C.

Una mezcla de 2,0 g de la base libre anterior y 2,0 g
15 de fósforo rojo en 10 ml de ácido yodhídrico al 57 % se ca-
lienta a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se
diluye con agua, se filtra, se hace básica y se extrae con
éter para dar 2-cloro-10-(3-dimetilaminopropil)-9,10-dihidro-
antraceno; sal de hidrocioruro, p.f. 201-203°C.

20 EJEMPLO 2

Se calienta a reflujo durante 24 horas una mezcla de
18,2 g de 2-cloro-10-(3-bromopropil)-antraceno (preparado co-
mo en el Ejemplo 1) y 11,0 g de N-metilpiperacina en 50 ml
de tolueno. La mezcla de reacción se hace básica y se extrae
25 con éter para dar 2-cloro-10-[3-(N'-metil-N-piperacinil)-
propil]-antraceno; sal de hidrocioruro, p.f. 260°C (desc.).

Una mezcla de 2,0 g de la base libre anterior y 2,0 g
de fósforo rojo en 10 ml de ácido yodhídrico al 57 % se ca-
lienta a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se
30 diluye, se filtra y se hace básica para dar 2-cloro-10-[3-



336734

1 -(N'-metil-N-piperacínil)-propil]-9,10-dihidroantraceno; sal -
de hidrocioruro, p.f. 233°C (desc.).

5 Análogamente, empleando una cantidad equivalente de di-
butilamina en lugar de N-metilpiperacina en la secuencia an-
terior, se obtiene. 2-cloro-10-(3-dibutilaminopropil)-9,10-
dihidroantraceno.

EJEMPLO 3

10 Sobre una solución de 20 g de 2-bromo-4-trifluormetil-
benzonitrilo en 300 ml de éter se añaden 29 ml de una solu-
ción 3 M de bromuro de fenilmagnesio en 100 ml de éter y la
mezcla resultante se refluje durante 3 horas y después se
agita durante 16 horas a la temperatura ambiente. La solu-
ción etérea seca se evapora y el residuo se trata con ácido
15 clorhídrico diluido en exceso para dar la imina que se calien-
ta en baño de vapor durante 1 hora. Esta mezcla se extrae con
éter para dar, después de destilación fraccionada, 2-bromo-
4-trifluormetilbenzofenona, p.f. 52-53°C.

20 Una mezcla de 12,5 g de la benzofenona anterior y 12,5 g
de fósforo rojo en 25 ml de ácido yodhídrico al 57 % se ca-
lienta a reflujo y se agita en atmósfera de nitrógeno duran-
te 24 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua, se
filtra y el sólido se lava con éter y agua. La solución eté-
rea se seca y evapora para dar 2-bromo-4-trifluormetildife-
nilmetano, p.e. 97-100°C/0,2 mm.

25 El reactivo de Grignard preparado a partir de 5,0 g del
difenilmetano anterior y 0,4 g de magnesio en 50 ml de tetra-
hidrofurano se vierte sobre 200 ml de éter saturado con dióxi-
do de carbono a -80°C. La mezcla de reacción se extrae con
solución de hidróxido sódico diluida, se neutraliza con áci-
do diluido y se concentra. El residuo se recoge en éter, se
30



336734

1 -lava con ácido clorhídrico diluido, se seca y se concentra para dar ácido 2-bencil-5-trifluormetilbenzoico, p.f. 148-150°C.

5 Una solución de 19,9 g del ácido anterior en 58 ml de ácido sulfúrico concentrado se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas, se vierte sobre 700 ml de agua y se filtra para dar 2-trifluormetil-10-antrona, p.f. 148-150°C.

10 Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de 8,65 g de cloruro de 3-metoxipropilo y 1,9 g de magnesio en 100 ml de éter, con agitación. Sobre esta mezcla a 10°C se añade una suspensión de 6,0 g de 2-trifluormetil-10-antrona en éter. Después de agitar durante 3 horas a 10°C y a continuación durante 16 horas a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre solución de cloruro amónico y se

15 extrae con éter. El extracto se evapora, se recoge en benceno, se extrae con base, se lava con agua, se seca y se evapora para dar 2-trifluormetil-10-hidroxi-10-(3-metoxipropil)-9,10-dihidroantraceno. Se calientan a reflujo durante 6 horas.

20 2,0 g de este último en 7,5 ml de ácido bromhídrico al 48 % y 14 ml de ácido acético glacial. La mezcla de reacción se evapora, se recoge en éter y se cromatografía para dar 2-trifluormetil-10-(3-bromopropil)-antraceno, p.f. 87-88°C.

25 El antraceno anterior (15,0 g) y 18 g de dimetilamina en 45 ml de benceno se calienta sobre baño de vapor en una botella de presión durante 6 horas. La mezcla de reacción se trata con agua y se extrae con ácido clorhídrico diluido. El extracto ácido se alcaliniza y se extrae con éter y el extracto etéreo seco se evapora para dar 2-trifluormetil-10-(3-dimetilaminopropil)-antraceno, p.e. 155-160°C/0,35 mm.

30 Una mezcla de 3,8 g del antraceno anterior, 0,6 g de



336734

1 cromito de cobre y 15 ml de decalina se calienta a 200°C ba-
jo una presión de hidrógeno de 4000 libras (281,2 kg/cm²) du-
rante 3 horas para dar, después de las operaciones pertinen-
tes, el producto 2-trifluormetil-10-(3-dimetilaminopropil)-
5 9,10-dihidroantraceno; sal de hidrocloruro, p.f. 194,5-196°C.

EJEMPLO 4

Sobre una mezcla de 0,72 g de hidruro sódico (suspen-
sión al 56 % en aceite mineral) y 3,7 g de yoduro de trime-
tilsulfoxonio en 25 ml de sulfóxido de dimetilo se añaden
10 5,0 g de 2-bromo-4-trifluormetilbenzofenona (preparada como
en el Ejemplo 3) en 8 ml de sulfóxido de dimetilo. La mezcla
resultante se agita durante 30 minutos a la temperatura am-
biente y después se calienta a 50-55°C durante 90 minutos.
La mezcla de reacción se vierte sobre agua, se extrae con
15 éter y el extracto se evapora para dar óxido de 1-fenil-1-(2-
bromo-4-trifluormetilfenil)-etileno, p.f. 77-78°C.

El óxido anterior (12,7 g) en 55 ml de éter se añade
sobre 1,0 g de hidruro de litio y aluminio en 55 ml de éter
y la mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora. Se añaden
20 2 ml de agua y la mezcla de reacción se filtra para dar α-
fenil-α-(2-bromo-4-trifluormetilfenil)etanol. Este último
(12,5 g) se calienta a reflujo y agita con 12,5 g de fósforo
rojo y 25 ml de ácido yodhídrico al 57 % durante 24 horas. La
mezcla de reacción se filtra para dar 2-(α-metilbencil)-5-
25 trifluormetilbromobenceno.

Se calienta a reflujo durante 4 horas, con agitación,
una mezcla de 2,4 g del bromobenceno anterior, 0,7 g de cia-
nuro cuproso y 1,5 ml de dimetilformamida. La mezcla de reac-
ción se vierte sobre una solución de 3,1 g de cloruro férrico
30 en 4,5 ml de agua y 0,8 ml de ácido clorhídrico concentra-

336734



1 do, se extrae con cloroformo, se lava con agua, se seca y se
destila para dar 2-(α -metilbencil)-5-trifluormetilbenzonitri-
lo.

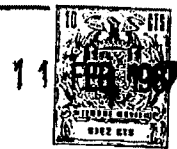
5 Sobre la solución de Grignard formada con 6,2 g de clo-
ruro de 3-metoxipropilo y 1,4 g de magnesio en 75 ml de tetra-
hidrofurano se añaden 5,0 g del nitrilo anterior en 50 ml de
tetrahidrofurano y la mezcla se calienta a reflujo durante
2 horas. La mezcla de reacción se descompone con solución de
10 cloruro amónico y se extrae con éter. El extracto etéreo seco
se evapora para dar la metoxipropilimina (29 g) que se calien-
ta a reflujo durante 6 horas en 100 ml de ácido bromhídrico
al 48 % y 200 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se
evapora, se extrae con éter y el extracto seco se cromatogra-
fía para dar 2-trifluormetil-9-metil-10-(3-bromopropil)-an-
15 traceno.

Una mezcla de 12,0 g del antraceno anterior y 18 g de
dimetilamina en 60 ml de benceno seco se calienta en una bo-
tella de presión sobre baño de vapor durante 5 horas. La mez-
cla de reacción se trata con agua y se extrae con ácido clor-
20 hídrico diluído. El extracto ácido se alcaliniza, se extrae
con éter y el extracto seco se evapora para dar 2-trifluorme-
til-9-metil-10-(3-dimetilaminopropil)-antraceno, p.e. 165-
170°C/0,1 mm; sal de hidrocioruro, p.f. 263°C (desc.).

El antraceno anterior (2,0 g) se reduce con 0,34 g de
25 cromito de cobre en 4 ml de decalina a 200°C y a una presión
de hidrógeno de 4000 libras (281,2 kg/cm²) durante 3 horas,
para dar 2-trifluormetil-9-metil-10-(3-dimetilaminopropil)-
9,10-dihidroantraceno; sal de hidrocioruro, p.f. 179-181°C.

EJEMPLO 5

30 En una botella de presión se calienta durante 12 horas



1 -sobre baño de vapor una mezcla de 12,0 g de 2-trifluormetil-
10-(3-bromopropil)-antraceno (preparado como en el Ejemplo 3)
y 4,9 g de N-metilpiperacina en 40 ml de benceno. Se añade
5 agua sobre la mezcla de reacción, se hace básica y se separa
el benceno dando 2-trifluormetil-10-[3-(N'-metil-N-piperaci-
nil)-propil]-antraceno, p.e. 185-189°C/0,1 mm; sal de hidro-
cloruro, p.f. 280°C (desc.).

La anterior base libre de antraceno (4,6 g) en 10 ml
de decalina y 0,74 g de cromito de cobre se calienta a 200°C
10 y 4000 libras (281,2 kg/cm²) de hidrógeno para dar 2-tri-
fluormetil-10-[-3-(N'-metil-N-piperacinil)-propil]-9,10-
dihidroantraceno; sal de hidrocioruro, p.f. 263°C.

Análogamente, haciendo reaccionar en la anterior se-
cuencia de reacción una cantidad equivalente de pirrolidina
15 o piperidina en lugar de N-metilpiperacina se forman 2-tri-
fluormetil-10-[3-(N-pirrolidinil)-propil]-9,10-dihidroantra-
ceno y 2-trifluormetil-10-3-(N-piperidinil)-propil-9,10-
dihidroantraceno, respectivamente,

EJEMPLO 6

20 Siguiendo los procedimientos generales del Ejemplo 1,
se trata una mezcla de 12,7 g de magnesio y 64,0 g de cloru-
ro de 3-metoxi-2-metilpropilo en 300 ml de éter con 31,2 g
de 2-metil-10-antrona en 250 ml de éter para dar 2-metil-
10-hidroxi-10-(3-metoxi-2-metilpropil)-9,10-dihidroantraceno.
25 Este último se deshidrata e hidroliza de forma similar con
ácido bromhídrico al 48 % y el compuesto bromado se hace
reaccionar con dimetilamina para dar 2-metil-10-(3-dimetil-
amino-2-metilpropil)-antraceno. Por reducción con fósforo
rojo y ácido yodhídrico al 57 % se obtiene el producto, 2-
30 metil-10-(3-dimetilamino-2-metilpropil)-9,10-dihidroantraceno.



336734

EJEMPLO 7

1
5
Siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo 3, se trata 2-trifluormetil-10-(3-bromopropil)-antraceno (15,0 g) con un exceso de amoniaco acuoso, metilamina o butilamina para dar, después de reducir, los productos 2-trifluor-
metil-10-(3-aminopropil)-9,10-dihidroantraceno, 2-trifluor-
metil-10-(3-metilaminopropil)-9,10-dihidroantraceno y 2-
trifluormetil-10-(3-butilaminopropil)-9,10-dihidroantraceno,
respectivamente.

10
EJEMPLO 8

15
Se calienta a reflujo durante 12 horas una mezcla de 12,0 g de 2-trifluormetil-10-(3-bromopropil)-antraceno (preparado como en el Ejemplo 3) y 8,4 g de N-(β -acetoxietil)-piperacina en 75 ml de tolueno para dar, después de las operaciones pertinentes, 2-trifluormetil-10- [3-(N'- β -acetoxi-
etil-N-piperacinil)-propil] -antraceno que se reduce con cro-
mito de cobre e hidrógeno para dar el producto 2-trifluorme-
til-10- [3-(N'- β -acetoxietil-N-piperacinil)-propil] -9,10-di-
hidroantraceno.

20
Por hidrólisis del acetoxietil-derivado anterior se ob-
tiene 2-trifluormetil-10- [3-(N'- β -hidroxietil-N-piperacinil)-
propil] -9,10-dihidroantraceno.

25
Por alquilación del hidroxietil-derivado anterior con
bromhidrina en presencia de carbonato potásico se obtiene
2-trifluormetil-10- [3-(N'- ω -hidroxietoxietil-N-piperaci-
nil)-propil] -9,10-dihidroantraceno.

30
En resumen, la Patente de Invención que se solicita, re-
caerá sobre las siguientes:

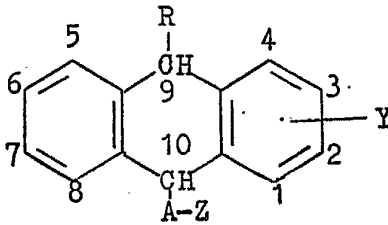


REIVINDICACIONES

1

1. Un procedimiento para la preparación de 10-aminoalquil-9,10-dihidroantracenos de fórmula estructural

5

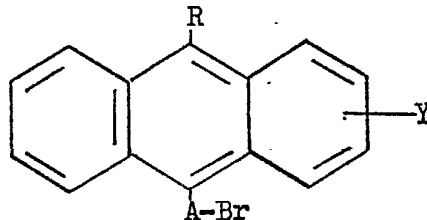


10

donde R es hidrógeno o alquilo inferior; Y es halógeno con un peso atómico inferior a 80, alquilo inferior, trifluormetilo, alquiltio, ciano o N,N-dimetilsulfamilo; A es una cadena de alquileno de 2 a 4 átomos de carbono; y Z es amino, monoalquil (inferior)amino, dialquil(inferior)amino, morfolinilo, tiamorfolinilo, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N'-alquil(inferior)-N-piperacinilo, N'-(w-hidroxi)alquil(inferior)-N-piperacinilo, N'-(w-hidroxi)alcoxi)alquil(inferior)-N-piperacinilo o N'-(w-acetoxi)alquil(inferior)-N-piperacinilo; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un 10-bromoalquilantraceno de fórmula:

15

20



25

30

donde R, Y y A son los definidos anteriormente, con amoniaco, monoalquil(inferior)amina, dialquil(inferior)amina, morfolina, tiamorfolina, pirrolidina, piperidina, N-alquil(inferior)piperacina o N-(w-acetoxi)alquil(inferior)-piperacina, reducir los 10-aminoalquilantracenos así formados con fósforo y yoduro de hidrógeno cuando Y es distinto de trifluormetilo y con hidrógeno y catalizador de cromito de cobre cuando Y es trifluormetilo; hidrolizar los N'-(w-acetoxi)alquil(inferior)-

336734



1 N-piperacinil-derivados así formados con solución de hidróxi-
do sódico para dar los correspondientes N'-(ω -hidroxialquil
(inferior))-N-piperacinil-derivados; alquilar ulteriormente
5 los N'-(ω -hidroxialquil(inferior))-N-piperacinil-derivados
así formados con un óxido de alquileo o alquilenhalohidrina
para dar los correspondientes N'-(ω -hidroxialcoxialquil(in-
ferior))-N-piperacinil-derivados; y, si se desea, hacer reac-
10 cionar cualquiera de los 10-aminoalquil-9,10-dihidroantraceno-
s así formados con un ácido orgánico o inorgánico para dar
una sal no tóxica de adición con ácido de los mismos.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 caracte-
rizado por hacer reaccionar un 10-(3-bromopropil)-antraceno
con dimetilamina y reducir el 10-(3-dimetilaminopropil)-antra-
15 ceno así formado al correspondiente producto 9,10-dihidroan-
traceno.

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o 2
caracterizado porque R es hidrógeno e Y es 2-trifluormetilo.

4. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o 2
caracterizado porque R es metilo e Y es 2-trifluormetilo.

20 5. 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 10-AMINOALQUIL-9,10-
DIHIDROANTRACENOS".

25 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente Memoria descriptiva que consta de diecinueve páginas,
mecanografiadas.

Madrid, 11 Febrero 1.967

BERNARDO UNGRIA

P.P.