

PATENTE DE INVENCION

Case SU 539/1+2/E



Memoria Descriptiva

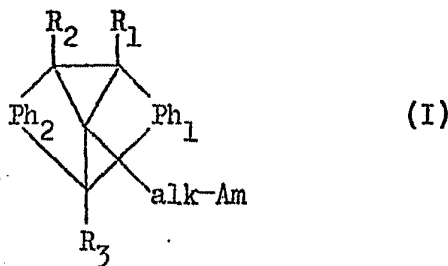
sobre:

373883

Procedimiento para la obtención de compuestos 4b, 8b, 8c, 8d-tetrahidro-dibenzo [a,f] ciclopropa [cd] pentalénicos.

Solicitante CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

La presente invención se refiere a la obtención de nuevos compuestos 4b, 8b, 8c, 8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentalénicos de fórmula



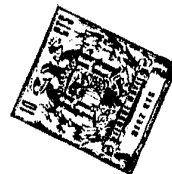
en la que cada uno de los restos Ph_1 y Ph_2 significan un resto



373883

- 1,2-fenileno, alk significa un resto alquileno inferior, Am significa un grupo amino, R_1 significa hidrógeno, un grupo hidroxil eterizado ó esterificado, un resto alifático, aralifático, ó aromático ó un grupo alquileno inferior enlazado con el átomo de nitrógeno del grupo amino Am y cada uno de los grupos R_2 y R_3 significan hidrógeno, un grupo hidroxil libre, eterizado ó esterificado ó un resto alifático, así como los derivados acíclicos, los N-óxidos, los derivados amónicos cuaternarios ó las sales de tales compuestos.
- 5.
10. Los compuestos 4b, 8b, 8c, 8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentalénicos de arriba se pueden denominar también como compuestos dibenzo-triciclo[3.3.0.0^{2,8}]octa-3,6-dien- ó dibenzosemibulvalénicos.
- La denominación "inferior" que se emplea en relación con los restos y los compuestos mencionados más arriba, y a continuación, significa que éstos restos y compuestos contienen hasta 7, preferentemente hasta 4 átomos de carbono.
- 15.
- Los restos 1,2-fenileno Ph_1 y Ph_2 pueden contener, en caso dado, en las restantes 4 posiciones, uno ó varios sustituyentes, preferentemente 1 ó 2, iguales ó diferentes. Tales son, por ejemplo, alquilo inferior, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo ó isobutilo, hidroxilo libre, eterizado ó esterificado ó mercapto, tal como alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi ó isobutiloxi; alquilo inferior-mercapto, por ejemplo, metilmercapto ó etilmercapto; alcanoiloxi inferior, por ejemplo, acetiloxi; halógeno,
- 20.
- 25.

373883



- por ejemplo, fluor, cloro ó bromo, trifluormetilo; nitro; amino, especialmente dialquilo inferior-amino, por ejemplo, dimetilamino ó dietilamino; ó acilo, especialmente alcanilo inferior, por ejemplo, acetilo, propionilo ó pivaloilo; ó alcanilo inferior-sulfonilo, por ejemplo, metilsulfonilo ó etilsulfonilo.

Los restos Ph_1 y Ph_2 significan especialmente restos R_a -1,2-fenileno, donde R_a significa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno, trifluormetilo, nitro, amino ó dialquilo inferior-amino.

10. Un grupo alquilenos inferior alk y/ó R_1 significa metileno, 1,1- ó 1,2-etileno, ó 1,1-, 1,2-, 2,2- ó 1,3-propileno, así como 1,1-, 1,2-, 2,2-, 1,3-, 2,3- ó 1,4-butileno, significando un resto R_1 de éstos especialmente metileno.

- El grupo amino Am es un grupo amino primario, preferentemente un grupo amino secundario ó terciario, que en primer lugar contiene uno ó dos sustituyentes de naturaleza alifática ó un sustituyente de naturaleza aromática. Tales grupos amino son, por ejemplo, mono- ó dialquilo inferior-amino, tal como metilamino, etilamino, isobutilamino, dimetilamino, N-etil-N-metilamino, dietilamino, di-n-propilamino, diisopropilamino ó di-n-butilamino; cicloalquilamino ó cicloalquil-alquilo inferior-amino con 3-7 miembros de anillo, tal como ciclopropilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino ó ciclopropilmetilamino; dialquilo inferior-amino-alquilo inferior-amino, tal como 2-dimetilamino-etilamino; aril-alquilo inferior-amino, aril-amino, N-aril-alquilo inferior-N-alquilo inferior-amino ó N-aril-N-
- 15.
- 20.
- 25.

373883



- alquilo inferior-amino, donde aril representa un resto fenilo, en caso dado, puede estar sustituido, por ejemplo, como los grupos Ph_1 y Ph_2 arriba mencionados, por ejemplo, bencilamino, 2-feniletilamino ó fenilamino ó N-(metil-, etil-, n-propil-, isopropil-, n-butyl- ó isobutil)-N-(bencil-, 2-feniletil- ó fenil)-
5. amino; alquilenamino mono- ó bicíclico ó alquenilenamino, por ejemplo, etilenamino, pirrolidino, pirrolino, piperidino, 1,4-pentilenamino, 2,5- ó 1,6-hexilenamino ó 2,6-heptilenamino, además 2-aza-2-biciclo[2,2,1]-heptilo, 2-aza-2-biciclo[2,2,2]-
10. octilo, 2-aza-2-biciclo[3,2,1]-octilo, 3-aza-3-biciclo[3,2,1]-octilo, 3-aza-3-biciclo[3,3,0]-octilo, 2-aza-2-biciclo[3,2,2]-nonilo, 2-aza-2-biciclo[3,3,1]-nonilo, 3-aza-3-biciclo[3,2,2]-nonilo, 3-aza-3-biciclo[3,3,1]-nonilo, 2-aza-2-biciclo[4,3,0]-nonilo, 3-aza-3-biciclo[4,3,0]-nonilo, 7-aza-7-biciclo[4,3,0]-
15. nonilo, 8-aza-8-biciclo[4,3,0]-nonilo, 2-aza-2-biciclo[4,4,0]-decilo ó 3-aza-3-biciclo[4,4,0]-decilo; ó monoaza-, monooxa- ó monotia-alquileno inferior-amino monocíclico ó N-(alquilo inferior-, hidroxialquilo inferior-, arilo-alquilo inferior- ó arilo)-monoaza-alquileno inferior-amino, donde arilo representa
20. un resto fenilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, como uno de los restos Ph_1 y Ph_2 arriba mencionados, y donde 2 heteroátomos están separados entre sí como mínimo por dos átomos de carbono, por ejemplo, piperazino, 4-(metil-, etil-, 2-hidroxietil-, bencil- ó fenil)-piperazino, 3-aza-1,6-hexilenamino,
25. 3-(metil- ó etil)-3-aza-1,6-hexilenamino, 4-aza-1,7-heptilenamino ó 4-(metil- ó etil)-4-aza-1,7-heptilenamino, morfolino,



373083

3,5-dimetil-morfolino ó tiomorfolino.

5.- El átomo de nitrógeno del grupo amino Am puede estar también sustituido por un resto alquileo inferior R_1 , formándose otro anillo compuesto del resto de fórmula $-alk-Am-R_1-$ ó el enlace 8c,8d del sistema de anillo dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentalénico, donde Am forma un miembro de anillo del anillo adicional. Este tiene preferentemente 5 miembros, es decir, alk y R_1 significan metileno.

10.- Un resto alifático R_1 , R_2 ó R_3 es, por ejemplo, alquilo inferior, tal como arriba descrito, ó alqueno inferior, tal como vinilo ó alilo, pudiendo contener éstos restos grupos funcionales, tales como grupos hidroxilo libres, eterizado ó esterificados, grupos amino primarios, secundarios ó terciarios y/ó grupos oxo como sustituyentes. Los restos alifáticos sustituidos,
15. son, por ejemplo, (hidroxilo-, alcoxi inferior-, halógeno-, Am-y/ó oxo)-alquilo inferior, tal como (hidroxilo-, metoxilo-, etoxilo-, cloro-, dimetilamino-, carboxilo- ó carbometoxilo)-metilo, formilo, carboxilo ó carbo-alcoxi inferior, por ejemplo, carbometoxilo ó carboetoxilo, 1- ó 2-(hidroxilo-, metoxilo-, etoxilo-, cloro-, dimetil-
20. amino-, carboxilo- ó carbometoxilo)-etilo ó -propilo, ó alcanilo inferior, tal como acetilo ó pivalilo.

25. Un resto R_1 aralifático ó aromático es, por ejemplo, aril-alquilo inferior, aril-alcanilo inferior ó aril-hidroxil-alquilo inferior, por ejemplo, arilo, donde arilo representa un resto fenilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, tal como

373883



uno de los restos Ph_1 y Ph_2 , por ejemplo, bencilo ó 1- ó 2-feniletilo; benzoilo ó fenilacetilo; α -hidroxi-bencilo; fenilo; tolilo, anisilo, halogenofenilo, nitrofenilo, aminofenilo ó acetilfenilo.

5. El resto R_1 significa preferentemente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, Am-alquilo inferior, carboxi, carbo-alcoxi inferior, así como R_a -fenilo-alquilo inferior ó R_a -fenilo, donde R_a tiene el significado arriba indicado, cada uno de los restos R_2 y R_3 significa preferentemente hidrógeno, alcoxi inferior, halógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, por ejemplo, trifluormetilo, carboxi ó carbo-alcoxi inferior.
- 10.

- Los derivados acílicos de los compuestos amino primario ó secundario de fórmula I son preferentemente aquellos con restos acílicos de ácidos carboxílicos sulfónicos alifáticos ó aralifáticos, tales como los ácidos alcano inferior-carboxílicos, alcano inferior-sulfónicos, R_a -fenilalcano inferior-carboxílicos ó R_a -bencenocarboxílicos ó -sulfónicos, por ejemplo, el ácido acético, propiónico, piválico, metanosulfónico, etanosulfónico, benzóico, fenilacético ó p-toluenosulfónico.
- 15.
- 20.

Los compuestos amónicos cuaternarios y las sales de los compuestos de fórmula I son preferentemente sus derivados amónicos alquilo inferior- ó R_a -fenil-alquilo inferior-cuaternarios, ó bien las sales de adición de ácido.

25. Los compuestos de la presente invención muestran valiosas

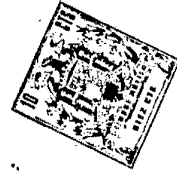


373883

propiedades farmacológicas, especialmente antidepresivas, así como efectos potenciadores de la amfetamina. Estos se pueden demostrar en ensayos con animales, preferentemente en mamíferos, tales como ratones, ratas ó monos. Los compuestos de la presente invención

5. se administran a los animales en forma enteral, por ejemplo, oral ó parenteral, por ejemplo, subcutánea ó intraperitonealmente, preferentemente en forma de cápsulas ó soluciones y suspensiones acuosas. El margen de dosificación diaria se encuentra entre unos 0,0001 y unos 0,075 g/kg, preferentemente
10. entre unos 0,001 y unos 0,05 g/kg y, en primer lugar, entre unos 0,01 hasta unos 0,025 g/kg, siendo la dosis administrada en forma enteral generalmente superior a la dosis parenteral.

- El efecto antidepresivo se puede determinar, por ejemplo, en los ratones, mediante antagonización bién de la Ptosis provocada por la 3-isobutil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-9,10-dimetoxi-2-oxo-11bH-benzo[a]quinolizina (tetrabenacina) ó por la hipotermia producida por reserpina, así como, en las ratas, por la potenciación de amfetamina. Este ensayo se puede realizar según Carlton, Psychopharmakologia, 1961, tomo II, pag. 364,
15. con ratas masculinas de 8 meses de edad, que están entrenadas de manera que cada 30 segundos accionen una palanca para evitar un choc eléctrico provocado por el enrejillado. Sí los animales de ensayo reciben una dosis diaria de 0,00025 g/kg de amfetamina, entonces la proporción de regularidad de la
20. evitación del choc durante un periodo de ensayo de 2 1/2 horas
- 25.



373883

- es superior que en los animales que solamente reciben una solución fisiológica de cloruro sódico. En el caso de que los animales de ensayo reciban los compuestos de la presente invención en las dosis arriba mencionadas y después de uno 45 minutos se
5. tratan con amfetamina, entonces la proporción de regularidad para evitar el choc es mayor que en los animales que recibieron solamente la solución fisiológica de cloruro sódico, la solución fisiológica de cloruro sódico junto con amfetamina ó la solución fisiológica de cloruro sódico junto con un compuesto de la presente invención.
10. En los monos (squirrel monkeys) se puede determinar el efecto antidepresivo sin sedantes. Así, por ejemplo, debe oprimir según un primer plán de evitación, dentro de un periodo de tiempo una palanca para evitar un choc eléctrico sobre las extremidades. Cada vez que se impulsa la palanca se retrasa el choc
15. en unos 20 segundos. En caso de que el mono se olvide de accionar la palanca, se administran chocs de una duración de 0,5 segundos en intervalos de 20 segundos a no ser que el animal de ensayo oprima la palanca. Según un segundo plán debe accionar el animal
20. de ensayo la palanca en el plazo de 20 segundos 15 veces en presencia de un estímulo neutral, por ejemplo, de una luz blanca permanente a través de la palanca, para propocionarse alimento. Los compuestos de la presente invención producen en ésta serie de ensayos un aumento de la proporción de regularidad, que se
25. mantiene durante varias, por ejemplo, 4 horas.



373883

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear por lo tanto, como medios antidepresivos para el tratamiento de estados depresivos exógenos ó endógenos, además también como productos intermedios para la preparación de otros valiosos productos, especialmente de compuestos de eficacia farmacológica.

5.

Especialmente valiosos con respecto a sus efectos antidepresivos son los compuestos de fórmula I, donde cada uno de los restos Ph_1 y Ph_2 significan R'_a -1,2-fenileno, alk significa alquileno inferior, Am significa amino, mono- ó dialquilo inferior-amino, alquileno inferior-amino monocíclico, monoaza, mono-oxa ó monotia-alquileno inferior-amino monocíclico ó N-(alquilo inferior ó hidroxialquilo inferior)-monoaza-alquileno inferior-amino monocíclico, donde dos heteroátomos están separados entre sí como mínimo por dos átomos de carbono, y cada uno de los grupos R_1 , R_2 y R_3 significan hidrógeno ó alquilo inferior, y R'_a significa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluormetilo, nitro, amino ó dialquilo inferior-amino, así como sus N-óxidos, derivados amónicos alquilo inferior-cuaternarios ó sales, especialmente las sales de adición de ácidos.

10.

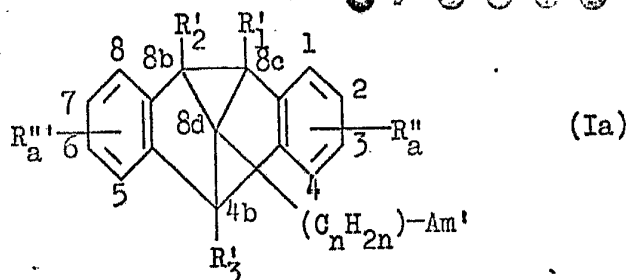
15.

20.

Unos efectos farmacológicos destacados, especialmente antidepresivos, los muestran los compuestos de fórmula



373883



5. donde Am' significa mono- ó dialquilo inferior-amino, ó alquile-
no inferior-amino monocíclico, además, amino, monoaza-, mono-
oxa- ó monotia-alquileo inferior-amino monocíclico ó N-(al-
quilo inferior- ó hidroxialquilo inferior)-monoaza-alquileo
inferior-amino monocíclico, donde dos heteroátomos están sepa-
rados entre sí como mínimo, por dos átomos de carbono, cada uno
de los restos R₁', R₂' y R₃' significa hidrógeno ó metilo, cada uno
de los restos R_a' y R_a'' significan hidrógeno, metilo, metoxi,
cloro ó nitro y n representa 1, 2 ó 3, donde el resto de fórmula
10. -(C_nH_{2n})- significa especialmente el resto de fórmula -(CH₂)_n-
ó las sales, tales como las sales de adición de ácido, espe-
cialmente las sales de aplicación farmacéutica de los mismos.

15. Con respecto a su efecto antidepresivo son especialmente
valiosos los compuestos de fórmula Ia donde Am' significa di-
metilamino ó pirrolidino, cada uno de los restos R₁', R₂', R₃',
R_a' y R_a'' significa hidrógeno y n significa 1 ó 2, significando
el grupo de fórmula -(C_nH_{2n})-, en primer lugar, el resto de
fórmula -(CH₂)_n, así como los compuestos de fórmula Ia, donde
Am' significa amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietil-
20. amino, pirrolidino, piperidino, 4-metil-piperacino ó 4-(2-



373883

hidroxietil)-piperacino, cada uno de los restos R_1 , R_2 , R_3 y R_a significan hidrógeno y R_a significa hidrógeno ó cloro y n representa 1, 2 ó 3, significan el grupo de fórmula $-(C_nH_{2n})-$, en primer lugar el resto de fórmula $-(CH_2)_n-$, ó las sales, tales como

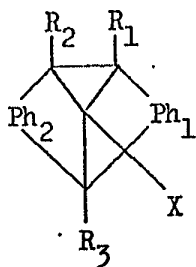
5. las sales de adición de ácido, especialmente las sales de adición de ácido de aplicación farmacéutica de los mismos.

Especialmente valioso es el 8d-metilamino-metil-4b,8b,-8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno y el 8d-dimetilamino-metil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno ó las sales, como las sales de adición de ácido,

10. especialmente las sales de adición de ácido de aplicación farmacéutica del mismo, que, en los márgenes de dosificación arriba mencionados, especialmente en unos 0,001 hasta unos 0,025 g/kg/día en administración oral a monos, muestran destacadas actividades antidepresivas.

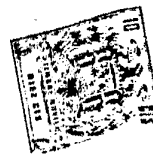
Los compuestos de la presente invención se obtienen según métodos en sí conocidos, por ejemplo,

a) transformando en un compuesto de fórmula



(II)

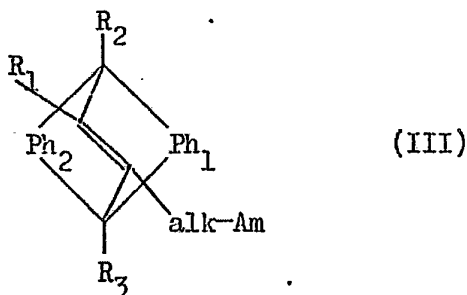
en la que X significa un resto transformable en el grupo de fór-



373003

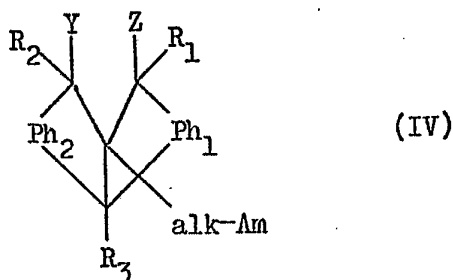
mula -alk-Am, X en el resto de fórmula -alk-Am, ó

b) un compuesto de fórmula



se irradia, ó

c) en un compuesto de fórmula



5. donde cada uno de los restos X e Y representa un grupo hidroxil esterificado, capaz de reacción, se cierra el anillo mediante tratamiento con un metal y, sí se desea, un compuesto obtenido se transforma, dentro del marco definido, en otro compuesto de la invención.
10. El sustituyente X en un producto de partida de la fórmula significa, por ejemplo, un grupo hidroxil-alquilo inferior, esterificado, capaz de reacción, donde el grupo hidroxil está esterificado por un ácido fuerte, tal como un ácido mineral fuerte,

373883

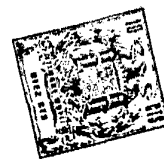


- especialmente un hidrácido halogenado, por ejemplo, ácido clorhídrico ó ácido bromhídrico, ó un ácido sulfúrico, ó por un ácido sulfónico orgánico fuerte, tal como un ácido alcano inferior-sulfónico ó bencenosulfónico, por ejemplo, metanosulfónico, etanosulfónico, ó p-toluenosulfónico. El grupo X puede representar también un resto fosfonio-alquilo inferior, por ejemplo, una agrupación trifenilfosfonio-alquilo inferior-haluro. Estos grupos X se pueden transformar mediante tratamiento con un compuesto de fórmula H-Am (IIa) ó una sal de metal alcalino, por ejemplo, sal sódica del mismo, además con una úrea monosustituida, en caso dado en los átomos de nitrógeno, en la agrupación aminoalquilo inferior de fórmula alk-Am deseada.
- 5.
- 10.

- El grupo X puede representar también una agrupación de metal, especialmente un átomo de metal alcalino, por ejemplo, un átomo de litio, ó una agrupación de halógeno-magnesio, por ejemplo, una agrupación de cloromagnesio ó bromomagnesio. El compuesto organometálico correspondiente se hace reaccionar con un éster capaz de reacción de un ácido-alcohol inferior de fórmula HO-alk-Am (IIb), tal como un aminoalquilo inferior-haluro correspondiente, por ejemplo, el cloruro, ó un aminoalquilo inferior-sulfonato, por ejemplo, el tosilato, ó con una etilenimina en caso dado N-sustituida.
- 15.
- 20.

- Otro grupo X es, por ejemplo, un grupo (nitro-, oximino-, imino-, ciano-, carbamilo, isocianato- ó carboxiamino esterificado-, tal como carbo-alcoxi inferior-amino)-alquilo inferior,
- 25.

373883



- alqueno inferior, -alcanoilo inferior ó -hidroxi-alquilo inferior, ó un grupo Am-alqueno inferior, Am-alcanoilo inferior ó Am-hidroxi-alquilo inferior, un grupo ciano ó, preferentemente un grupo carbamoilo, es decir, un grupo de fórmula $-C(=O)-Am$.
5. Estos restos X se transforman reductivamente y/ó hidrolíticamente en el grupo amino-alquilo inferior deseado de fórmula $alk-Am$, efectuándose una reducción bajo condiciones benignas y controladas, para evitar una abertura del anillo ciclopropánico. Los correspondientes productos de partida nitro, nitrilo, amida,
10. isocianato, uretano ó alcanoilo inferior, se reducen preferentemente, mediante tratamiento con hidruros de metal ligero sencillos ó complejos, tales como borohidruros, boro-hidruros de metal alcalino ó hidruros de metal alcalino-aluminio, por ejemplo, diborano, hidruro de litio-aluminio, ó borohidruro sódico.
15. En una reducción de éstas se transforman los grupos ciano y carbamoilo en grupos aminometilo, los grupos isocianato ó los grupos carboxi-amino esterificados en grupos metilamino y los grupos alcanoilo inferior en grupos alquilo inferior ó α -hidroxi-alquilo inferior. Las oximas de arriba, las bases de Schiff (es decir, los grupos imino-alquilo inferior ó amino-hidroxi-alquilo inferior) ó los productos de reducción de ω -amino- α -hidroxi-alquilo inferior de los compuestos alcanoilo inferior, así como los compuestos nitro-alquilo inferior y alqueno inferior se reducen preferentemente mediante tratamiento con
20. agentes de reducción químicos (es decir, con hidrógeno nascente)
- 25.



373883

tales como metales reductores en presencia de ácidos y alcoholes, por ejemplo, cinc ó hierro en presencia de ácidos minerales ó alcanos inferior-carboxílicos, por ejemplo, el ácido clorhídrico ó acético, sodio ó aluminio ó sus amalgamas en presencia de alcanos inferiores ó con hidrógeno producido electrolíticamente.

5. Además se puede aplicar la reducción cuidadosamente controlada con hidrógeno catalíticamente activado, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador de níquel, paladio ó platino.

Los isocianatos y los uretanos se pueden someter también a la hidrólisis, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos minerales acuosos ó hidróxidos de metal alcalino.

La modificación del procedimiento b) se realiza generalmente mediante irradiación con luz ultravioleta que preferentemente tiene un margen de longitud de ondas principales inferior a 300 m μ , realizándose la reacción especialmente en presencia de agentes fotosemitizantes, en forma preferente, de cetonas adecuadas, tales como cetonas alifáticas, por ejemplo, alcanones inferiores, en primer lugar acetona, ó cetonas aromáticas, por ejemplo, acetofenona ó benzofenona.

20. El cierre de anillo según la modificación c) del procedimiento se efectua según la clásica síntesis ciclopropánica. Preferentemente se emplean aquellos productos de partida en los cuales Y y Z representa uno de los grupos hidroxil esterificados, capaces de reacción, indicados más arriba para X, especialmente átomos de halógeno, por ejemplo, átomos de cloro ó bromo, La ciclización se efectua preferentemente mediante tratamiento con

25.

373903



- metales, especialmente metales no nobles polivalentes ó aleaciones ó mezclas de los mismos, por ejemplo, magnesio, aluminio, níquel y en primer lugar cinc, bién solo ó juntos con otros metales, preferentemente cobre, cadmio ó mercurio. La reacción se
5. realiza en forma preferente en un agente que sea capaz de disolver el producto intermedio organometálico y/ó una sal liberada, preferentemente en un medio anhidro, por ejemplo, en presencia de un amida ó éster del ácido alcano inferior-carboxílico abierto ó cíclico, ó de un nitrilo del ácido alcano inferior-carboxílico,
10. tal como acetonitrilo, dimetilformamida ó dimetilacetamida, úrea, butirolactama, acetaniluro, acetato de etilo, ó butirolactona, además de un alcohol, tal como, de un alcanol, por ejemplo, metanol, etanol, propanol ó n-decanol, de un mono- ó diéter, por ejemplo, dietiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano ó
15. anisol, de un sulfóxido de dialquilo inferior, por ejemplo, sulfóxido dimetílico y/ó de una mono- ó diamina, por ejemplo, etilendiamina, anilina, toluidina ó morfolina, ó de una hidroxialquilo inferior-amina, por ejemplo, etanolamina ó di-(2-hidroxi-
etil)-amina.
20. Los compuestos obtenidos se pueden transformar entre sí, dentro del margen definido, según métodos conocidos. Así se pueden hacer reaccionar, por ejemplo, las aminas primarias secundarias y terciarias obtenidas con ésteres capaces de reacción de
- alcoholes, con óxidos de alquilenos inferiores, por ejemplo, óxido
25. etilénico, ó con aldehidos ó cetonas en presencia de agentes



373883

- reductores tales como ácido fórmico ó derivados funcionales del mismo, ó agentes de reducci3n químicos (hidrógeno nascente), obteniéndose compuestos amino secundarios ó bién terciarios, así como compuestos amónicos cuaternarios. Las aminas primarias ó secundarias obtenidas se pueden también acilar, por ejemplo, mediante tratamiento con haluros ó anhídridos de ácido. Los compuestos acílicos obtenidos se pueden hidrolizar, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos ó hidróxidos de metal alcalino ó reducir, por ejemplo, mediante tratamiento con hidruros de metal ligero sencillos ó complejos. Las aminas terciarias obtenidas se pueden transformar, por ejemplo, mediante tratamiento con agentes oxidativos ó acilantes, tales como agua oxigenada ó perácido ó bién haluros ó anhídridos de ácidos, por ejemplo, ácidos percarboxílicos alifáticos ó aromáticos ó bién ésteres de halógeno-ácido fórmico en los N-óxidos ó aminas secundarias.
- 5.
- 10.
- 15.

- Además se pueden introducir grupos nitro en los restos aromáticos, por ejemplo, mediante tratamiento con ácido nítrico en presencia de ácido sulfúrico ó por pirólisis con sal de nitrato, preferentemente en un medio ácido, tal como en presencia de ácido trifluoracético. Los grupos nitro existentes se pueden reducir, por ejemplo, mediante tratamiento con agentes de reducci3n químicos (hidrógeno nascente).
- 20.

- Los compuestos hidróxi obtenidos, por ejemplo, aquellos de fórmula I, en los cuales R_1 significa un resto hidróxi-alquilo inferior, se pueden esterificar y/ó eterizar, por ejemplo,
- 25.



373883

mediante tratamiento con haluros ó anhídridos de ácido, inclusive haluros tionílicos, por ejemplo, cloruros ó haluros ú oxihaluros de fósforo, por ejemplo, cloruros, si se desea, seguido de la reacción con alcoholes inferiores ó alcóxidos inferiores de metal alcalino.

5. Los ácidos obtenidos se pueden esterificar mediante tratamiento con alcoholes en presencia de un ácido fuerte, por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico, bencenosulfónico ó p-toluenosulfónico, así como agentes de condensación adecuados, tales como dicitlocarbodiimida, ó con compuestos tiazólicos. Los ésteres obtenidos se pueden hidrolizar ó reesterificar en presencia de agentes ácidos ó básicos, por ejemplo, ácidos minerales ó ácidos de metal pesado complejo, así como de carbonatos ó alcoholatos de metal alcalino. En forma en sí conocida se puede descarboxilizar un ácido obtenido, por ejemplo, por pirólisis bajo ausencia ó en presencia de un catalizador, tal como polvo de cobre, ó transformar en sus sales, tales como las sales de aplicación farmacéutica, por ejemplo, mediante tratamiento con una cantidad aproximadamente estoquiométrica de un agente formador de sal adecuado, tal como amoniaco, una amina ó un hidróxido, carbonato ó hidrogenocarbonato de metal alcalino ó de metal alcalino-terreo. Una sal de éste tipo obtenida se puede transformar, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico ó acético, hasta el valor
10. Los ésteres obtenidos se pueden hidrolizar ó reesterificar en presencia de agentes ácidos ó básicos, por ejemplo, ácidos minerales ó ácidos de metal pesado complejo, así como de carbonatos ó alcoholatos de metal alcalino. En forma en sí conocida se puede des-
15. carboxilizar un ácido obtenido, por ejemplo, por pirólisis bajo ausencia ó en presencia de un catalizador, tal como polvo de cobre, ó transformar en sus sales, tales como las sales de aplicación farmacéutica, por ejemplo, mediante tratamiento con una cantidad aproximadamente estoquiométrica de un agente formador
20. de sal adecuado, tal como amoniaco, una amina ó un hidróxido, carbonato ó hidrogenocarbonato de metal alcalino ó de metal alcalino-terreo. Una sal de éste tipo obtenida se puede transformar, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico ó acético, hasta el valor
25. pH necesario en el ácido libre correspondiente.



373883

- Un compuesto obtenido con un grupo básico se puede transformar en una sal de adición de ácido, por ejemplo, mediante reacción con un ácido inorgánico ú orgánico, así como un intercambiador de aniones correspondiente y aislamiento de la sal formada; una sal de adición de ácido se puede transformar en el
5. compuesto libre, por ejemplo, mediante tratamiento con una base, tal como un hidróxido de metal alcalino ó alcalino-térreo, amoniacó ó un intercambiador de aniones hidroxílico. Acidos adecuados para la formación de sales de adición de ácido, tales como las
10. sales de adición de ácido no tóxicas, de aplicación farmacéutica, son, por ejemplo, los ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico ó perclórico, ó los ácidos orgánicos, especialmente los ácidos carboxílicos ó sulfónicos orgánicos, tales como el ácido fórmico,
15. acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tártrico, cítrico, ascórbico, maléico, hidroximaléico, pirúvico, fenilacético, benzóico, 4-aminobenzóico, antranílico, 4-hidroxibenzóico, salicílico, aminosalicílico, embóico ó nicotínico, así como el ácido metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico,
20. etilensulfónico, halogenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico, sulfanílico ó ciclohexilsulfanílico.

- Estas y otras sales, por ejemplo, los picratos, se pueden emplear para la limpieza de los compuestos libres; así
25. se pueden transformar los compuestos libres en sus sales, separar éstas de la mezcla en bruto y de las sales aisladas liberar



373883

entonces los compuestos libres. Debido a las estrechas relaciones entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderán en lo anterior, así como a continuación, bajo los compuestos libres ó las sales, según sentido y finalidad, en caso dado también las sales ó bién los compuestos libres correspondientes.

5. Las mezclas de isómeros obtenidas se pueden separar en forma en sí conocida, en los distintos isómeros, por ejemplo, por destilación fraccionada ó cristalización y/ó cromatografía.
10. Los productos racémicos (que contienen ó bién un átomo de carbono asimétrico ó ningún centro de simetría) se pueden dissociar en los antípodas ópticos, por ejemplo, mediante la formación de mezclas de sales diastereoisómeras, por ejemplo, con ácido d- ó l-tártrico, separación de la mezcla, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada y, sí se desea, liberación de los antípodas de las sales separadas.

15. Las reacciones de arriba se realizan según métodos en sí conocidos, por ejemplo, en ausencia ó bajo presencia de diluyentes, preferentemente de aquellos que tienen un comportamiento inerte con los participantes en la reacción y sean capaces de disolver a éstos y/ó de catalizadores, agentes de condensación ó de neutralización, sí es necesario en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, nitrógeno, bajo refrigeración ó calentamiento y/ó bajo presión más elevada.

20. La invención se refiere también a aquellas modificaciones
- 25.



373803

del procedimiento según las cuales un compuesto formado en cualquier etapa como producto intermedio se emplea como material de partida y con éste se realizan la (las) etapa (s) que faltan, ó el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, ó según la cual los productos de partida se forman bajo las condiciones de reacción ó se emplean en forma de sales ó de derivados capaces de reacción.

Según el presente procedimiento se emplean preferentemente aquellos productos de partida que conducen a aquellos compuestos de la invención que anteriormente se describen como especialmente preferentes.

Los productos de partida son conocidos ó se pueden obtener según métodos en sí conocidos. Así se obtienen los productos de partida 4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno de fórmula II, mencionados bajo a), por ejemplo, en analogía a las reacciones descritas por Ciganek, J.Am.Chem.Soc., tomo 88, pag. 2882 (1966) y por Rabideau et al., J.Am.Chem.Soc., tomo 90, pag. 4465 (1968), es decir, mediante irradiación de los correspondientes compuestos 9,10-dihidro-9,10-eteno-antraceno análogo a la reacción b). Los compuestos de 4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno así obtenible, se pueden transformar entonces en otros productos de partida, por ejemplo, según el procedimiento descrito para los productos finales. Así se pueden, por ejemplo, hidrolizar los ésteres obtenidos ó reesterificar en presencia de agentes ácidos ó básicos, tales



373883

como ácidos minerales ó ácidos de metal pesado complejo ó carbonatos ó alcoholatos de metal alcalino, ó reaccionar con aminas de fórmula H-Am (IIa).

- Los ácidos obtenidos se pueden transformar en sus haluros,
5. , por ejemplo, cloruros, por ejemplo, mediante tratamiento con haluros tionílicos ú oxalílicos, tales como los cloruros, ó haluros ú oxihaluros de fósforo, por ejemplo, los cloruros. Los haluros de ácido obtenidos se pueden tratar entonces con alcoholes, amoniaco ó aminas, las sales metálicas ó amónicas obtenidas con haluros alifáticos ó aralifáticos ó clorosulfitos,
10. haluros tionílicos, pentóxido de fósforo, haluros de fósforo ú oxihaluros de fósforo ú otros haluros acílicos, así como cianuros de metal alcalino, con lo que se pueden formar los correspondientes ésteres, haluros, anhídridos, amidas ó bién nitrilos.
15. Las amidas obtenidas se pueden hidrolizar bajo condiciones ácidas ó básicas, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos minerales, acuosos y/ó orgánicos ó hidróxidos de metal alcalino, además alcoholizar ó bién reamidizar.
- Los ésteres, sales ó nitrilos obtenidos, que contienen
20. en la posición α como mínimo un átomo de hidrógeno, ó un compuesto $\beta\delta$ -halógeno, se pueden metalizar en la posición α , ó bién $\beta\delta$, por ejemplo, mediante tratamiento con metales alcalinos ó derivados capaces de reacción del mismo, tales como compuestos orgánicos de metal alcalino, por ejemplo, fenil- ó butilitio,
25. sodio trifenilmetílico ó amida~~hidru~~ro ó alcoholato sódicos y des-



373803

pués hacer reaccionar, por ejemplo, con óxido etilénico, un éster capaz de reacción de un alcohol ó de un derivado de ácido funcional, tal como un haluro alquilo inferior, en caso dado sustituido, ó un haluro del ácido alcano inferior carboxílico.

5. Los compuestos de partida de fórmula II, donde X contiene más de un átomo de carbono, se pueden obtener, por ejemplo, de aquellos donde X significa un grupo halogenometilo, por ejemplo, según la reacción de Wittig con lo que se obtienen los correspondientes compuestos fosfónicos.
10. Los productos intermedios, en los cuales X significa el grupo acetilo, se pueden transformar según la reacción de Willgerodt-Kindler en las correspondientes amidas ó halogenizar y después amidar con una amina de fórmula H-Am (IIa), con lo que se obtienen productos de partida de fórmula I, en la que
15. X representa un grupo Am-alcanoilo inferior. Los productos de partida de éste tipo se pueden obtener también por aminometilización según la reacción de Mannich, por ejemplo, mediante tratamiento de un compuesto de δ -alcanoilo inferior con formaldehído ó un derivado del mismo, tal como paraformaldehído y una amina de fórmula H-Am (IIa) ó una sal de la misma. Un compuesto de
20. δ -amino-alcanoilo inferior obtenido se puede reducir, por ejemplo, mediante tratamiento con borohidruro sódico ó un reactivo de Grignard, con lo que se obtienen compuestos con un sustituyente ω -Am- α -hidroxi-alquilo inferior en la posición δ . Estos se
25. pueden deshidratizar, por ejemplo, mediante tratamiento con



373883

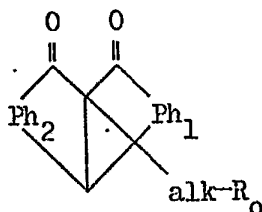
ácido sulfúrico ó fosfórico a los correspondientes compuestos amino-alqueno inferior.

Los compuestos donde X significa un grupo formilo, se pueden hacer reaccionar con nitrometano, con lo que se obtienen
5. los correspondientes compuestos 2-nitroetenilo.

Finalmente se obtienen los isocianatos y uretanos de los haluros de ácido arriba mencionados, tratando éstos con azidas de metal alcalino ó amínico, tal como azida sódico, y descomponiendo las azidas formadas según la reacción de Curtius, es decir, mediante pirólisis, en ausencia ó bajo presencia de un alcohol, tal como de un alcanol inferior.
10.

Los productos de partida de fórmula III de la reacción b) se pueden obtener de los compuestos correspondientes análogo al procedimiento a) y después mediante reacción de los compuestos de 9-R₂-10-R₃-antraceno con compuestos de fórmula
15. R₁-C≡C-alk-Am (V).

Los compuestos de partida de fórmula IV de la reacción c) se pueden obtener asimismo, empleando el procedimiento a), de los productos intermedios adecuados ó mediante readucción de compuestos de fórmula
20.





373883

en la que R_0 significa un grupo Am ó $-C(=O)-Am$ y transformación de los compuestos hidroxí obtenidos en los correspondientes ésteres capaces de reacción. La reducción de arriba se puede realizar según el procedimiento arriba descrito, preferentemente

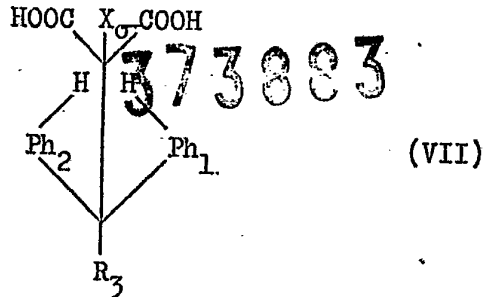
5. mediante tratamiento con hidruro de litio-aluminio ó con un compuesto R_1- ó R_2 -Grignard correspondiente.

Los compuesto dicetónicos arriba mencionados de fórmula VI se pueden obtener de las dicetonas correspondientes que no muestran el grupo de fórmula $-alk-R_0$, por ejemplo, mediante su

10. tratamiento con formaldehído ó un derivado capaz de reacción del mismo, en presencia ó bajo ausencia de un compuesto de fórmula $H-Am$ (IIa), según la condensación de Aldol ó bién la reacción de Mannich, obteniéndose las dicetonas deseadas, que muestran el grupo hidroxí ó aminometilo angular; éstos se pueden transformar según el procedimiento arriba descrito en un grupo amino-alquilo inferior.

Además se puede reaccionar un difenil- R_3 -metil-haluro con un diéster del ácido sodicomalóico y obtener un diéster del ácido α -[difenil- (R_3) -metil]-malóico, que se puede hacer reaccionar e hidrolizar con formaldehído ó un derivado del mismo,

20. según el procedimiento arriba descrito, con lo que se obtiene un compuesto de fórmula



donde X_0 significa un grupo hidroximetilo ó un grupo Am-metilo. Los compuestos de fórmula VII se pueden ciclizar, por ejemplo, mediante tratamiento con ácido polifosfórico; en una dicetona obtenida se puede transformar el grupo X_0 , como se indicó más arriba, en un grupo amino-alquilo inferior.

5. Los compuestos de aplicación farmacológica de la presente invención se pueden emplear, por ejemplo, para la obtención de preparados farmacéuticos que contengan una cantidad eficaz de sustancia activa, junto ó en mezcla con excipientes inorgánicos ú orgánicos, sólidos ó líquidos, de aplicación farmacéutica, que sean adecuados para la administración enteral ó parenteral. Preferentemente se emplean tabletas ó cápsulas de gelatina, que contengan la sustancia activa junto con diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sucrosa, manitol, sorbitol, celulosa y/ó glicina, y lubricantes, por ejemplo, tierra de infusorios, talco, ácido esteárico ó sales del mismo, tales como estearato de magnesio ó de calcio y/ó polietilenglicol; las tabletas contienen asimismo aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio, féculas, tales como féculas de maiz, de trigo, de arroz
10. ó de maranta, gelatina, traganta, celulosa metilica, celulosa carboximetilica de sodio y/ó polivinilpirrolidón y, sí se desea, por ejemplo, féculas, agar, ácido alginico ó una sal del mismo,
- 15.
- 20.

373883



- tal como alginato de sodio y/ó mezclas de ducha ó agentes de adsorción, colorantes, sazonzantes y edulcorantes. Los preparados inyectables son preferentemente soluciones acuosas ó suspensiones isotónicas, los supositorios son en primer lugar emulsiones
5. ó suspensiones grasosas. Los preparados farmacéuticos pueden estar esterilizados y/ó contener adyuvantes, por ejemplo, agentes de conservación, de estabilización, de humectación y/ó de emulsión, facilitadores de la solución, sales para regular la presión osmótica y/ó tampones. Los preparados farmacéuticos, que pueden
10. contener ulteriores productos farmacológicamente valiosos, se obtienen en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante procedimiento convencionales de mezcla, granulación ó grageación y contienen desde aproximadamente un 0,1 % hasta aproximadamente un 75 %, especialmente desde aproximadamente un 1 % hasta aproximadamente un 50 % de la sustancia activa.
- 15.

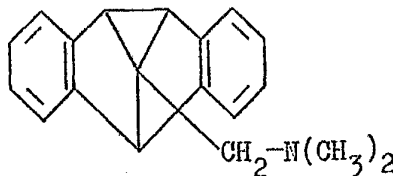
Los ejemplos siguientes sirven para la ilustración de la invención; las temperaturas se indican en grados centígrados.



373883

Ejemplo 1

- Una solución de 2 g de 8d-dimetilamino-carbonil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno se 100 cc de tetrahidrofurano se vierte, gota a gota, bajo agitación, a una suspensión de 0,5 g de hidruro de litio-aluminio en 25 cc de dietiléter. La mezcla se hierve durante 10 horas al reflujo, se enfría y se trata con 1 cc de acetato de etilo seguido de 0,5 cc de agua, 1 cc de una solución acuosa al 12 % de hidróxido sódico y 1,5 cc de agua y después se filtra. El filtrado se evapora bajo presión reducida y el residuo se recoge en éter dietílico. La solución orgánica se extrae con ácido clorhídrico al 5 %; el extracto ácido se pone básico con una solución acuosa concentrada de amoníaco y se extrae con dietiléter. El extracto orgánico se lava con agua, se seca y se evapora y el residuo se recristaliza en etanol acuoso. Se obtiene así el 8d-dimetilamino-metil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno de fórmula



que funde a 80°.

El producto de partida se puede preparar como sigue:



373803

Una solución de 10 g de 11-carboxi-9,10-eteno-9,10-dihidro-antraceno en 250 cc de tetrahidrofurano se irradia con una lámpara de vapor de mercurio de baja presión hasta que mediante el espectro de resonancia nuclear no se pueda apreciar

5. ningún material de partida más, después se evapora. El residuo se recristaliza en etanol y se obtiene así el 8d-carboxi-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno del P.f. 230-232°.

10. Una mezcla de 5 g de 8d-carboxi-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno y 30 cc de cloruro tionílico se deja reposar durante 2 días a temperatura ambiente y después se evapora bajo presión reducida; el 8d-clorocarbonil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno obtenido funde a 176-178°.

15. Una solución de 10 g de 8d-clorocarbonil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno en 50 cc de acetato de etilo se mezcla bajo agitación y enfriamiento con 24 cc de una solución 4,6-N de dimetilamina en acetato de etilo. La mezcla se deja reposar durante 2 horas a temperatura ambiente,
20. después se evapora bajo presión más reducida; el residuo se tritura con agua y se obtiene así el 8d-dimetilamino-carbonil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno, P.f. 204-205°.



373883

Ejemplo 2

- Una mezcla de 1,4 g de 8d-bromometil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno y 1 cc de benceno se mezcla con 5 cc de una solución etanólica 5,1-N de dimetilamina y la mezcla se calienta durante 24 horas en un tubo cerrado a 100°, después se evapora. El residuo se recoge en dietiléter y la solución se extrae con ácido clorhídrico al 5 %. La fase acuosa se pone básica con una solución acuosa concentrada de amoníaco y se extrae con dietiléter. El extracto orgánico se seca y se evapora y el residuo se recrystaliza varias veces en etanol acuoso; se obtiene así el 8d-dimetilamino-metil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]-pentaleno que es idéntico al producto que se obtiene según el procedimiento del ejemplo 1.
- 5.
- 10.

- En forma análoga se puede obtener, seleccionando el material de partida adecuado, la 8d-pirrolidino-metil-4b,8b,8c, 8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno, P.f. 111-115°.
- 15.

El producto de partida se puede preparar como sigue:

- Una solución de 10 g de 10-carboetoxi-9,10-eteno-9,10-dihidro-antraceno en 200 cc de ciclohexano se irradia durante 7 días con una lámpara de vapor de mercurio de baja presión, filtrándose durante éste tiempo varias veces y evaporando la solución bajo presión reducida. El residuo se recrystaliza en etanol; el 8d-carboetoxi-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno así obtenido funde a 131-136°.
- 20.
- 25.

Una solución de 3 g de 8d-carboetoxi-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno en una cantidad mí-



373883

- nima de dietiléter se vierte gota a gota, bajo agitación, a una suspensión de 0,76 g de hidruro de litio-aluminio en 15 cc de dietiléter. La mezcla se hierve durante 6 horas al reflujo, se deja reposar durante 16 horas a temperatura ambiente y después se mezcla con 1 cc de acetato de etilo, 0,7 cc de agua, 1,5 cc de una solución acuosa al 12 % de hidróxido sódico y 2,3 cc de agua en ésta secuencia y se filtra. El filtrado se evapora bajo presión reducida y el residuo se recristaliza en etanol; el 8d-hidroximetil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno así obtenido funde a 139-142°.

- Una solución de 1,7 g de 8d-hidroximetil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno en 30 cc de dietiléter anhidro se mezcla bajo agitación, a -70° con 0,24 cc de tribromuro de fósforo; se agita durante otras 3 horas a ésta temperatura y durante 16 horas a temperatura ambiente. Después se agrega hielo y después de agitar durante 1 hora se separa la capa orgánica, se lava rápidamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se seca y se evapora bajo presión más reducida. El 8d-bromometil-4b,8b,8c,8d,-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno se sigue elaborando sin ulterior limpieza.

Ejemplo 3

Una solución de 1 g de 8d-dimetilamino-metil-4b,8b,8c,8d-tetra-

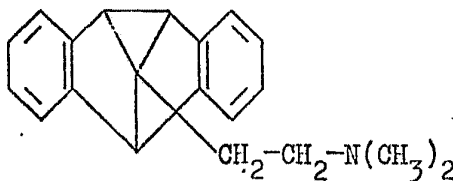


373883

- hidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno en una cantidad mínima de etanol anhidro, se acidifica con una solución etanólica de hidrogeno clorado. El precipitado obtenido se recrystaliza en una mezcla de etanol y dietiléter y dá el hidrocioruro del 8d-dimetilamino-metil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa [cd]pentaleno, P.f. 252-254°.
- 5.

Ejemplo 4

- Irradiando una solución de 11-(2-dimetilamino-etil)-9,10-eteno-9,10-dihidro-antraceno en ciclohexano, que contiene algo de acetona como agente fotosensibilizador, según el procedimiento indicado en los ejemplos 1 y 2 se obtiene el 8d-(2-dimetilamino-etil)-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno de fórmula
- 10.



- que, según el procedimiento indicado en el ejemplo 3, se puede transformar en el hidrocioruro. El hidrobromuro funde a 248-250°.
- 15.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

Una mezcla de 200 g de antraceno, 96 g de 3-butanol,



375003

- 2,5 g de hidroquinona y 600 cc de tolueno, se calienta en un autoclave durante 15 horas a 210° , después se filtra. El residuo de filtración se lava con acetonitrilo y el filtrado se evapora bajo presión más reducida. El residuo se recoge a temperatura ambiente en una cantidad mínima de metanol y la mezcla se enfría a unos 4° , después se filtra. El filtrado se evapora bajo presión reducida, el residuo se recoge en una cantidad mínima de una mezcla 9:1 de cloroformo y acetato de etilo y la solución se cromatografía en gel de sílice. El eluado acetato etílico se evapora y dá el 11-(2-hidroxietyl)-9,10-eteno-9,10-dihidro-antraceno, $R_f = 0,55$.
- 5.
- 10.

- Una solución de 2,8 g de 11-(2-hidroxietyl)-9,10-eteno-9,10-dihidro-antraceno en 100 cc de dietiléter se mezcla con 0,7 cc de tribromuro de fósforo; éste se agrega en el plazo de 10 minutos agitando y manteniendo la temperatura a -70° ; se sigue agitando durante 5 horas a temperatura ambiente. Se agrega cuidadosamente agua, se filtra del precipitado obtenido y se recristaliza en acetona; se obtiene así el 11-(2-bromoetyl)-9,10-eteno-9,10-dihidro-antraceno, P.f. 180° .
- 15.

- Una mezcla de 5 g de 11-(2-bromoetyl)-9,10-eteno-9,10-dihidro-antraceno, 50 cc de benceno y 60 cc de una solución etanólica 5-N de dimetilamina se deja reposar durante 7 días a temperatura ambiente y después se evapora bajo presión reducida. El residuo se recoge en dietiléter, la solución se extrae con ácido clorhídrico al 5 % y la fase acuosa se pone básica con una solución acuosa concentrada de amoniaco, después se extrae
- 20.
- 25.



373883

- con éter. El extracto orgánico se seca, se filtra y se evapora. El residuo se recoge en una cantidad mínima de isopropanol y se pone debilmente ácido con una solución de ácido bromhídrico en isopropanol. Se obtiene así el hidrobromuro del 11-(2-dimetil-amino-etil)-9,10-eteno-9,10-dihidro-antraceno del P.f. 245-246^o, que se recoge en agua.
- 5.

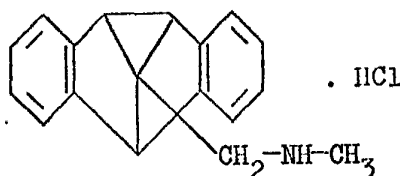
- La solución se pone básica con una solución acuosa concentrada de amoniaco y se extrae con dietiléter. El extracto orgánico se seca y dá el 11-(2-dimetilamino-etil)-9,10-eteno-9,10-dihidro-antraceno.
- 10.

Ejemplo 5

- Una mezcla hirviendo de 17 g de hidruro de litio-aluminio y 100 cc de dietiléter se mezcla, gota a gota, con una solución de 68,5 g de 8d-metilamino-carbonil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo [a,f]ciclopropa[cd]pentaleno en 1000 cc de tetrahidrofurano. Se hierve bajo reflujo durante 6 1/2 horas y después de enfriar se mezcla gota a gota con 17 cc de agua, seguido 34 cc de una solución acuosa al 12 % de hidróxido sódico y 51 cc de agua. La mezcla se separa por filtración; el filtrado se evapora bajo presión reducida y el residuo se recoge en una cantidad mínima de etanol. La solución se acidifica con una solución etanólica de hidrógeno clorado y el precipitado obtenido se separa por filtración y se recrystaliza en etanol. Se obtiene así el
- 15.
- 20.

377003

hidrocloruro del 8d-metilamino-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo
[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno de fórmula



que funde a 264-265° (bajo descomposición).

El producto de partida se puede obtener como sigue:

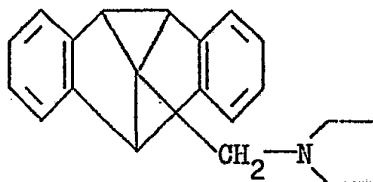
5. Una mezcla de 75 g de 8d-carboxi-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno y 500 cc de cloruro tióní-lico se deja reposar durante 16 horas a temperatura ambiente y después se evapora bajo presión reducida. El residuo se re-
10. coge en 100 cc de benceno y la mezcla se vuelve a evaporar bajo presión reducida. El 8d-clorocarbonil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno que se obtiene como residuo se recoge en 2000 cc de acetato de etilo y gota a gota, bajo agi-
15. tación y enfriamiento se mezcla con 365 cc de una solución 4-N de metlamina en acetato de etilo. La mezcla se deja reposar du-rante 3 horas a temperatura ambiente, se lava con agua, ácido clorhídrico al 5 % y nuevamente con agua y se evapora bajo presión reducida. El residuo se recristaliza en etanol y da el 8d-metil-amino-carbonil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa [cd]pentaleno, P.f. 182-184°.



373883

Ejemplo 6

- Una suspensión de 0,25 g de hidruro de litio-aluminio en 15 cc de dietiléter se mezcla, gota a gota, con una solución saturada de 1 g de 8d-pirrolidinocarbonil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno en tetrahidrofurano; la mezcla se hierve durante 8 horas al reflujo, después se enfría y se mezcla, bajo agitación, con 0,25 cc de agua, 0,5 cc de una solución acuosa al 12 % de hidróxido sódico y 0,75 cc de agua. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo se recoge en dietiléter y la mezcla se extrae con ácido clorhídrico al 5 %; el extracto ácido se pone básico con una solución acuosa concentrada de amoníaco y se extrae con dietiléter. El extracto orgánico se evapora y el residuo se recrystaliza en etanol. Se obtiene así el 8d-pirrolidinometil-4b-8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno de fórmula
- 5.
- 10.
- 15.



que funde a 111-115°; el correspondiente hidrobromuro funde a 224-227° después de recrystalizar en isopropanol.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

Una solución de 1,25 g de 8d-clorocarbonil-4b,8b,8c,8d-



373883

- tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno en 25 cc de acetato de etilo se mezcla, gota a gota, con una solución de 1,7 g de pirrolidina en 25 cc de acetato de etilo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 1/2 horas, después se lava con
5. agua, ácido clorhídrico al 5 % y agua y se evapora. El residuo se recristaliza en etanol y dá el 8d-pirrolidinocarbonil-4b,8b, 8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno, P.f. 166-169°.

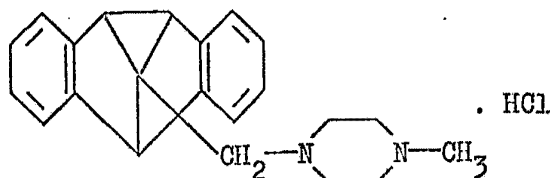
Ejemplo 7

10. Una suspensión de 0,38 g de hidruro de litio-aluminio en 15 cc de dietiléter se mezcla bajo agitación con una solución de 1,2 g de 8d-(4-metil-piperazinocarbonil)-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno en 75 cc de tetrahidrofurano y 50 cc de dietiléter y la mezcla se hierve durante 8 horas al reflujo. Después de enfriar se mezcla con 0,38 cc de agua, 0,76 cc
15. de una solución al 12 % de hidróxido sódico y 1,14 cc de agua, la mezcla se filtra y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo se recoge en dietiléter y la solución orgánica se extrae con ácido clorhídrico al 5 %; el extracto ácido se pone
20. básico con una solución acuosa concentrada de amoníaco y se extrae con dietiléter. El extracto orgánico se evapora bajo presión reducida; el residuo se recoge en etanol y la solución se neutraliza con una solución etanólica de hidrógeno clorado.



373883

El precipitado obtenido se separa por filtración y se recristaliza en etanol. Se obtiene así el hidrocioruro de 8d-(4-metil-piperazino-metil)-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno de fórmula



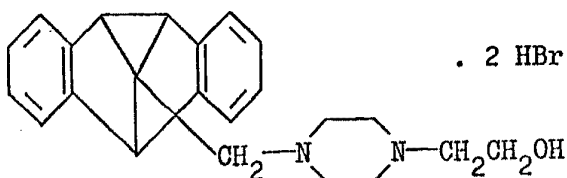
5. que funde a 280-285°.
- El producto de partida se puede preparar como sigue:
- Una solución de 1,25 g de 8d-clorocarbonil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno en 25 cc de acetato de etilo se mezcla gota a gota con una solución de 2,4 g
10. de 1-metil-piperazina en 25 cc de acetato de etilo. La mezcla se agita durante 2 1/2 horas a temperatura ambiente, el precipitado obtenido se separa por filtración y la solución orgánica se extrae con agua y ácido clorhídrico al 5 %. El precipitado obtenido de las soluciones acuosas al reposar se reúne con el
15. primer precipitado y se recristaliza en etanol. Se obtiene así el 8d-(4-metilpiperazino-carbonil)-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno, P.f. 203-206°.



373883

Ejemplo 8

- Una solución de 1,24 g de 8d-[4-(2-hidroxietyl)-piperazino-carbonil]-4b,8b,8c,8d-tetrahydro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno en 50 cc de tetrahydrofurano se vierte, gota a gota, bajo enfriamiento, a una suspensión de 0,3 g de hidruro de litio-aluminio en 10 cc de dietiléter; la mezcla se hierve durante 8 horas bajo réflujo. Después de enfriar se agregan 0,3 cc de agua, 0,6 cc de una solución acuosa al 12 % de hidróxido sódico y 0,9 cc de agua; la mezcla se separa por filtración y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo se recoge en dietiléter y la solución se acidifica con una solución 6-N de hidrógeno bromado en isopropanol. El precipitado obtenido se separa por filtración y se recristaliza en una mezcla de isopropanol y etanol. Se obtiene así el dihidrobromuro del 8d-[4-(2-hidroxietyl)-piperazino-metil]-4b,8b,8c,8d-tetrahydro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno de fórmula



que funde a 211-215°.

El producto de partida se prepara como sigue:

- Una solución de 1,25 g de 8d-clorocarbonil-4b,8b,8c,8d-tetrahydro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno en 25 cc de ace-



373803

- tato de etilo se mezcla gota a gota con una solución de 0,75 g de 1-(2-hidroxietil)-piperazina en 25 cc de acetato de etilo. La mezcla se agita durante 2 1/2 horas a temperatura ambiente; el precipitado obtenido se separa por filtración y se lava con acetato de etilo y dá el 8d-4-(2-hidroxietil)-piperazino-carbonil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno, P.f. 156-156°.
- 5.

Ejemplo 9

- Una mezcla de 0,3 g de hidruro de litio-aluminio en 15 cc de dietiléter se mezcla bajo agitación, gota a gota, con una solución de 1,4 g de 8d-dimetilamino-carbonilmetil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno en 50 cc de dietiléter y 20 cc de tetrahidrofurano. La mezcla se hierve durante 6 horas al reflujo, después se enfría y se mezcla con 0,3 cc de agua, 0,6 cc de una solución acuosa al 18 % de hidróxido sódico y 0,9 cc de agua y se filtra. El filtrado se extrae con ácido clorhídrico al 5 %; el extracto ácido se pone básico con una solución acuosa concentrada de amoníaco y se extrae con dietiléter. El extracto orgánico se seca, se filtra y se evapora bajo presión reducida. El residuo se recoge en isopropanol, la solución orgánica se acidifica con una solución de hidrógeno bromado en isopropanol y se diluye con dietiléter. El precipitado obtenido se separa por filtración y dá el hidrobromuro del 8d-
- 10.
- 15.
- 20.



373003

(2-dimetilamino-etil)-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno, P.f. 248-250°.

El producto de partida se puede preparar como sigue:

- Una solución saturada de 8d-clorocarbonil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno (obtenida por tratamiento de 2,5 g del ácido correspondiente con 25 cc de cloruro tionílico) en dietiléter, se vierte a una solución de diazometano en dietiléter (preparado de 6,65 g N-nitroso-metilúrea al 75 %); la mezcla se deja reposar durante 16 horas a temperatura ambiente y después se evapora bajo presión reducida. El residuo se recristaliza en etanol y dá el 8d-diazometilcarbonil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno, P.f. 173-175° (bajo descomposición).
- Después de filtrar, se agrega gota a gota, y bajo enfriamiento, una solución saturada de 2,3 g de benzoato de plata en trietilamina a una mezcla de 1,3 g de 8d-diazometilcarbonil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno, 50 cc de benceno y 0,9 cc de dimetilamina. La mezcla se agita durante 16 horas a temperatura ambiente, después se trata con 1 g de carbón activo y se filtra. El filtrado se evapora bajo presión reducida; el residuo se recoge en dietiléter y la solución se lava con una solución acuosa de bicarbonato sódico, se seca y se evapora bajo presión reducida. Se obtiene así el 8d-dimetilamino-carbonilmetil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno, que en el espectro de absorción
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.

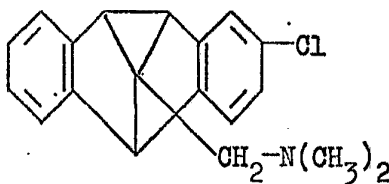
373883



infrarrojo muestra una banda destacada en 1640 cm^{-1} .

Ejemplo 10

- Una suspensión de 0,5 g de hidruro de litio-aluminio en 50 cc de dietiléter se mezcla gota a gota bajo agitación con una solución de 2 g de 2-cloro-8b-dimetilamino-carbonil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropano[cd]pentaleno en 50 cc de dietiléter y 50 cc de tetrahydrofurano. La mezcla se hierve durante 6 horas al reflujo, después se enfría y se mezcla con 0,5 cc de agua, 1 cc de una solución acuosa al 12 % de hidróxido sódico y 1,5 cc de agua. La mezcla se filtra y el filtrado se extrae con ácido clorhídrico al 5 %. El extracto ácido se pone básico con una solución acuosa concentrada de amoníaco, después se extrae con dietiléter; el extracto orgánico se evapora y el residuo se recoge en etanol. La solución se acidifica con una solución etanólica de hidrógeno bromado y el precipitado obtenido se separa por filtración. Se obtiene así el hidrobromuro del 2-cloro-8d-dimetilamino-metil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropano[cd]pentaleno de fórmula



HBr

373883



que funde a 208-211° (bajo descomposición).

El producto de partida se puede preparar como sigue:

Una mezcla de 22,5 g de 2-cloro-antraceno, 10,4 g de propiolato de etilo y 120 cc de xileno se hierven durante 7 días bajo reflujo. Después de enfriar se filtra la mezcla y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo se recoge en 40 cc de metanol y se mezcla con 100 cc de una solución acuosa al 18 % de hidróxido sódico, después se hierve durante 4 horas al reflujo, se enfría y se filtra. El filtrado se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con dietiléter. El extracto orgánico se seca, se filtra y se evapora, y el residuo se recristaliza en etanol. Se obtiene así el ácido 2-cloro-9,10-eteno-9,10-dihidro-antraceno-11-carboxílico, P.f. 214-218°.

Una solución de 5 g de ácido 2-cloro-9,10-eteno-9,10-dihidro-antraceno-11-carboxílico en 400 cc de tetrahidrofurano se irradia durante 23 horas con luz ultravioleta en la zona de 253,7 m μ . La mezcla se evapora bajo presión reducida y 2,4 g del residuo, que contiene el 2-cloro-8d-carboxi-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno, se recoge en 24 cc de cloruro tionílico y se deja reposar durante 16 horas a temperatura ambiente, después se evapora bajo presión reducida. El residuo se recoge en benceno y la mezcla se vuelve a evaporar bajo presión reducida. Se obtiene así el 2-cloro-8d-clorocarbonil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno.



373383

Una solución de 2,5 g de 2-cloro-8d-clorocarbonil-4b, 8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno en 10 cc de acetato de etilo se mezcla, gota a gota, con 9 cc de una solución 0,04-molar de dimetilamina en acetato de etilo.

5. La mezcla se agita durante 2 1/2 horas a temperatura ambiente, después se lava con agua, ácido clorhídrico al 5 % y agua, se seca, se filtra y se evapora. Se obtiene así el 2-cloro-8d-dimetilamino-carbonil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno, que se sigue elaborando sin ulterior limpieza.
10. za.

Ejemplo 11

- Una suspensión, hirviendo bajo reflujo, de 50 g de un elemento galvánico de cinc-cobre en 200 cc de etanol, se mezcla, en porciones, y bajo agitación, en el plazo de 1 hora con 5 g de
15. hidrocioruro de 9,10-dicloro-9a-dimetilamino-metil-4b,9,9a,10-tetrahidro-indeno[1,2-a]indeno. Después de agitar durante 5 horas se filtra la mezcla, el residuo de filtración se lava con agua y el filtrado se concentra por evaporación bajo presión reducida. El concentrado se diluye con agua, se pone básico con
 20. una solución acuosa concentrada de amoníaco y se extrae con dietiléter. El extracto orgánico se seca y se evapora, el residuo se recoge en etanol y la solución orgánica se acidifica con una solución etanólica de hidrógeno clorado. El precipitado obteni-



373883

do se separa por filtración y se recristaliza en una mezcla de etanol y dietiléter. Se obtiene así el hidrocioruro de 8d-dimc-tilamino-metil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa [cd]pentaleno, P.f. 252-254^o; el producto es idéntico al com-

5. puesto que se obtiene según el procedimiento del ejemplo 3.

El producto de partida se puede preparar como sigue:

- Una mezcla de 11,7 g de 9,10-dioxo-4b,9,9a,10-tetrahidro-indeno[1,2-a]indeno, 11,5 cc de una solución acuosa al 37 % de formaldehido, 12 cc de una solución etanólica 5-N de dimetil-
10. amina y 25 cc de etanol se calienta lentamente y se hierve durante 4 horas bajo reflujo, después se evapora. El residuo se recoge en dietiléter, la solución se extrae con ácido clorhídrico acuoso al 5 % y la fase acuosa se pone básica con solución acuosa concentrada de amoniaco, después se extrae con dietiléter.
15. El extracto orgánico se lava con agua, se seca, se filtra y se evapora; se obtiene así el 9a-dimetilamino-metil-9,10-dioxo-4b,9,9a,10-tetrahidro-indeno[1,2-a]indeno.

- Una mezcla de 10 g de 9a-dimetilamino-metil-9,10-dioxo-4b,9,9a,10-tetrahidro-indeno[1,2-a]indeno y 100 cc de etanol,
20. se mezcla en porciones, en el plazo de 30 minutos, bajo agitación, con 1 g de borohidruro sódico. Después de otra 1/2 hora se concentra la mezcla por evaporación bajo presión reducida, el concentrado se diluye con agua y se extrae con dietiléter. El extracto orgánico se acidifica con una solución etanólica
25. 6-N de hidrógeno clorado y se evapora bajo presión reducida.



373633

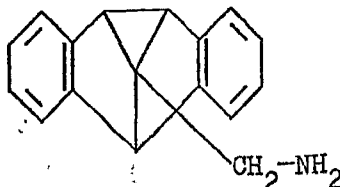
- El residuo, que contiene el 9a-dimetilamino-metil-9,10-dihidroxi-4b,9,9a,10-tetrahidro-indeno/1,2-a/indeno, se mezcla con 50 cc de cloruro tionílico y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, después se evapora bajo presión reducida. Se
5. obtiene así el hidrocioruro del 9,10-dicloro-9a-dimetilamino-metil-4b,9,9a,10-tetrahidro-indeno/1,2-a/indeno.

Ejemplo 12

- Una solución de 3,7 g de 8d-carbamoil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo/a,f/ciclopropa/cd/pentaleno en 100 cc de tetrahidrofurano
10. se vierte, gota a gota y bajo agitación, a una suspensión de 1 g de hidruro de litio-aluminio en 10 cc de tetrahidrofurano y 10 cc de dietiléter. La mezcla se hierve durante 16 horas al reflujo, se enfría y se mezcla con 1 cc de agua, 2 cc de una solución acuosa al 12 % de hidróxido sódico y 3 cc de agua, después se
15. filtra. El filtrado se evapora bajo presión reducida y el residuo se recoge en la cantidad mínima de etanol caliente; la solución se enfría y se acidifica con una solución etanólica de hidrógeno clorado. El precipitado formado se separa por filtración y se recrystaliza en una mezcla de etanol y dietiléter.
20. Se obtiene así el hidrocioruro del 8d-aminometil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo/a,f/ciclopropa/cd/pentaleno de fórmula



373883



. HCl

que funde por encima de los 290°.

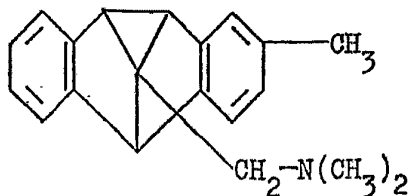
El producto de partida se puede preparar análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 5; el 8d-carbamoil-4b,8b,8c,8d-tetrahydro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno funde a 204-205°.

Ejemplo 13

Una suspensión de 0,6 g de hidruro de litio-aluminio en 25 cc de dietiléter se mezcla gota a gota, bajo agitación, con una solución de 2,3 g de 8d-dimetilcarbamoil-2-metil-4b,8b,8c,8d-tetrahydro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno en 50 cc de dietil-éter. La mezcla se hierve durante 8 horas bajo reflujo, después se enfría y se mezcla con 0,6 cc de agua, 1,2 cc de una solución acuosa al 12 % de hidróxido sódico y 1,8 cc de agua. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora bajo presión reducida y el residuo se tritura con éter de petróleo. El 8d-dimetilaminometil-2-metil-4b,8b,8c,8d-tetrahydro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno así obtenido, de fórmula



373883



funde a 95-97°.

El producto de partida se puede preparar como sigue:

- Una mezcla de 5 g de 2-metil-antraceno, 2,6 g de propionato de etilo y 15 cc de xileno, se hierve durante 7 días bajo reflujo, después se enfría y se filtra. El filtrado se evapora bajo presión reducida; el residuo se recoge en 20 cc de metanol y 20 cc de una solución acuosa al 18 % de hidróxido sódico. La mezcla se hierve durante 4 horas bajo reflujo, después se enfría y se filtra. El filtrado se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, el precipitado formado se separa por filtración y se recrystaliza en etanol acuoso. El ácido 2-metil-9,10-eteno-9,10-dihidro-antraceno-11-carboxílico así obtenido funde a 210-216°.
- 5.
- 10.

- Una solución de 1 g de ácido 2-metil-9,10-eteno-9,10-dihidro-antraceno-11-carboxílico en 200 cc de tetrahidrofurano se irradia durante 23 horas con luz ultravioleta con una longitud de onda principal de 253.7 m μ , después se evapora bajo presión reducida. El residuo, que contiene el ácido 2-metil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropano[cd]pentaleno-8d-carboxílico, se recoge en 10 cc de cloruro tióníico y la mezcla se deja reposar durante 16 horas a temperatura ambiente, después
- 15.
- 20.



373883

5. se evapora bajo presión reducida. El residuo, que contiene el 8d-clorocarbonil-2-metil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo/a,f/ciclopropa/cd/pentaleno, se recoge en 5 cc de una solución 5-N. de dimetilamina en acetato de etilo. La mezcla se agita durante 3 horas a temperatura ambiente, después se lava con agua, ácido clorhídrico al 5 % y nuevamente con agua, se seca, se filtra y se evapora; se obtiene así el 8d-dimetilaminocarbamoil-2-metil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo/a,f/ciclopropa/cd/pentaleno.

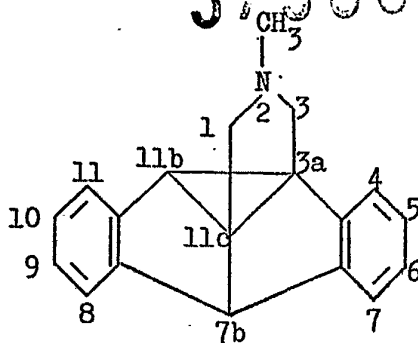
10. Ejemplo 14

15. Una solución de 0,5 g de 2-metil-1,3-dioxo-2,3,7b,11b-tetrahidro-1H-dibenzo/2,3:4,5/ciclopropa/1,6/pentaleno/1,6a-c/pirrol en 10 cc de tetrahidrofurano se vierte bajo agitación e hirviendo al reflujo a una mezcla de 0,2 g de hidruro de litio-aluminio y 10 cc de dietiléter. La mezcla se hierve durante 24 horas al reflujo, después se enfría, se trata con 0,2 cc de agua, 0,4 cc de una solución acuosa al 12 % de hidróxido sódico y 0,6 cc de agua y se filtra. El filtrado se evapora bajo presión reducida con lo que se obtiene el 2-metil-2,3,7b,11b-tetrahidro-1H-dibenzo/2,3:4,5/ciclopropa/1,6/pentaleno/1,6a-c/pirrol de fórmula

20.



373883



P.f. 105°. Si el compuesto se recoge en una cantidad mínima de n-propanol y se acidifica con una solución de hidrógeno bromado en n-propanol, se obtiene el correspondiente hidrobromuro, P.f. 255°.

5.

El producto de partida se puede preparar como sigue:

Una solución de 20 g de ácido 9,10-eteno-9,10-dihidro-antraceno-11,12-dicarboxílico en 200 cc de acetona se irradia durante 3 días con una lámpara de vapor de mercurio de presión media (150 vatios), condensándose la acetona evaporada en una espiral de agua fría. La mezcla se evapora bajo presión reducida; el residuo se tritura con unos 20 cc de acetonitrilo, se separa por filtración y se recrystaliza en etanol acuoso. Se obtiene así el ácido 4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno-8b,8d-dicarboxílico, P.f. 250° (bajo descomposición).

10.

15.

Una solución de 5 g de ácido 4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno-8b,8d-dicarboxílico en 100 cc de acetonitrilo se trata bajo agitación con 8 g de 1-ciclohexil-3-(2-morfolinoetil)-carbodiimido-meto-p-tolueno-sulfonato; se sigue agitando durante 24 horas. La mezcla se

373883

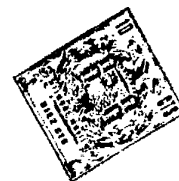


filtra, el filtrado se evapora bajo presión reducida y el residuo se recoge en cloroformo. La solución se lava con agua, con una solución acuosa de hidróxido sódico y agua, se seca y se evapora. El residuo se tritura con acetato de etilo, se separa por filtración y se recristaliza en acetato de etilo. Se obtiene así el anhídrido del ácido 4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno-8b,8d-dicarboxílico, P.f. 185°.

Una solución de 2 g de anhídrido del ácido 4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno-8b,8d-dicarboxílico en 50 cc de acetonitrilo se mezcla bajo agitación y a temperatura ambiente con 25 cc de una solución 4,5-molar de metilamina en acetato de etilo. Después de 24 horas se separa el precipitado obtenido por filtración y se recoge en agua; la solución se acidifica con ácido clorhídrico y el precipitado obtenido se separa por filtración. Se obtiene así el mono-N-metilamida del ácido 4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno-8b,8d-dicarboxílico.

Una mezcla de 1 g de mono-N-metilamida del ácido 4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno-8b,8d-dicarboxílico, 20 cc de piridina y 2 g de 1-ciclohexil-3-(2-morfolinoetil)-carbodiimida-meto-p-tolueno-sulfonato se agita durante 3 días a temperatura ambiente y se evapora bajo presión reducida. El residuo se recoge en cloroformo, la mezcla se lava con ácido clorhídrico al 5 %, una solución acuosa de hidróxido sódico y agua, se seca y se evapora bajo presión reducida.

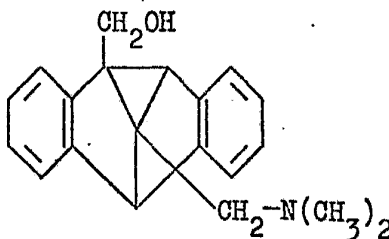
373903



Se obtiene así el 2-metil-1,3-dioxo-2,3,7b,11b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:4,5]ciclopropa[1,6]pentaleno[1,6a-c]pirrol, P.f. 170°.

Ejemplo 15

5. Una solución de 1 g de la mezcla 10:1 en bruto de las mono-N-dimetilamidas del ácido 4b-8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno-8b,8d-dicarboxílico isómeras, en la cantidad mínima de tetrahidrofurano se vierte gota a gota y bajo agitación a una mezcla de 0,6 g de hidruro de litio-aluminio
10. y 25 cc de dietiléter. La mezcla se hierve durante 8 horas al reflujó, después se enfría y se mezcla con 0,6 cc de agua, 1,2 cc de una solución acuosa al 12 % de hidróxido sódico y 1,8 cc de agua. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora bajo presión reducida; se obtiene así una mezcla que principalmente se compone
15. de 8d-dimetilaminometil-8b-hidroximetil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno de fórmula



y además de 8b-dimetilaminometil-8d-hidroxietil-4b,8b,8c,8d-

373883

tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno y que se puede separar mediante cromatografía de capa delgada en gel de sílice, fase móvil: mezcla 9:1 de cloroformo y metanol; el producto principal tiene un valor R_{cm} de 6,0, el producto secundario un valor

5. R_{cm} de 7,0.

El producto de partida se puede preparar como sigue:

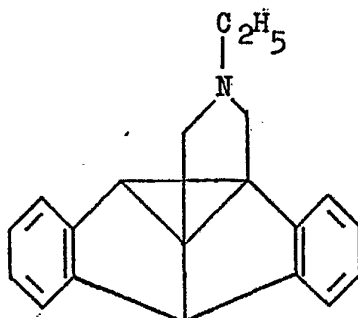
- Una mezcla de 5 g de anhídrido del ácido 4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno-8b,8d-dicarboxílico, 25 cc de acetonitrilo y 15 cc de una solución 5-N de dimetil-
10. amina en acetato de etilo, se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y se evapora bajo presión reducida. El residuo se recoge en 100 cc de una solución acuosa 1-N de hidróxido sódico y la mezcla se filtra. El filtrado se acidifica con ácido clorhídrico; el precipitado formado se separa por filtración y se lava
15. con agua. Se obtiene así una mezcla aproximadamente 10:1 de las mono-N,N-dimetilamidas del ácido 4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno-8b,8d-dicarboxílico isómeros, P.f. 260°. La mezcla se puede recrystalizar mediante recrystalización en etanol acuoso; se obtiene así como componente principal
20. el N,N-dimetilamida del ácido 8b-carboxi-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno-8d-carboxílico, P.f. 262-265°.



373003

Ejemplo 16

El 2-etil-2,3,7b,11b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:4,5]ciclopropa[1,6]pentaleno[1,6a-c]pirrol de fórmula



5. con bandas características en el espectro infrarrojo en 3050, 2755, 1355, 1020, 750, 740 y 700 cm^{-1} , se puede preparar, por ejemplo, según el procedimiento descrito en el ejemplo 14 del correspondiente 2-etil-1,3-dioxo-2,3,7b,11b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:4,5]ciclopropa[1,6]pentaleno[1,6a-c]pirrol mediante tratamiento con una cantidad equivalente de hidruro de litio-aluminio.
- 10.

- El 2-etil-1,3-dioxo-2,3,7b,11b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:4,5]ciclopropa[1,6]pentaleno[1,6a-c]pirrol empleado como producto de partida, se puede obtener, ó bien mediante tratamiento de 8b,8d-dicarboxi-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno con etilamina acuosa, evaporación de la solución de la sal bisetilamónica obtenida y calentamiento de la sal con N-etil-pirrolidina a unos 150-200° ó bien mediante reacción del anhídrido del 8b,8d-dicarboxi-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno en etilamina etanólica
- 15.

373883



bajo temperatura más elevada y presión.

Ejemplo 17

Cápsulas conteniendo cada una 0,05 g de la sustancia activa se pueden preparar como sigue:

5. Composición (para 10'000 cápsulas):

	Hidrocloruro de 8d-metilaminometil- 4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f] ciclopropa[cd]pentaleno	500 g
	Lactosa	2350 g
10.	Talco	150 g

Las sustancias pulverulentas se pasan a través de un tamíz con 0,6 mm de abertura de mallas. El hidrocloruro del 8d-metilaminometil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno, se mezcla en un aparato mezclador adecuado, primeramente con el talco, después con la lactosa hasta que se obtenga un producto homogéneo. Cápsulas (Nr. 2) se llenan cada vez con 0,3 g de la mezcla en una máquina llenadora de cápsulas adecuada.

373883



Ejemplo 18

Tabletas conteniendo cada una 0,01 g de sustancia activa se pueden preparar como sigue:

Composición (para 10'000 tabletas):

5.	8d-dimetilaminometil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo/a,f/ciclopropa/cd/pentaleno	100 g
	Lactosa	1157 g
	Fécula de maiz	75 g
10.	Poliethylenglicol 6000	75 g
	Polvo de talco	75 g
	Estearato de magnesio	18 g
	Agua purificada	q.s.

- Los componentes pulverulentos se pasan a través de un tamiz con una abertura de malla de 0,6 mm. El 8d-dimetilaminometil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo/a,f/ciclopropa/cd/pentaleno, la lactosa, el talco, el estearato de magnesio y la mitad de la fécula de maiz se mezclan en un mezclador adecuado. La otra mitad de la fécula de maiz se suspende en 40 cc de agua y la suspensión se vierte a la solución hirviendo de poliethylenglicol en 150 cc de agua. La pasta obtenida se emplea para granular la mezcla pulverulenta agregandose, si es necesario, una cantidad adicional



373883

de agua. El granulado se seca durante 16 horas a 35^o, se desmenuza en un tamíz con una abertura de malla de 1,2 mm y empleando punzones con un diámetro de 6,4 mm (el superior con ranura de rotura) se elabora a tabletas.

5. Ejemplo 19

Una solución de 1,69 g de N,N-dimetilamida del ácido 8b-carboxi-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno-8d-carboxílico en 150 cc de tetrahidrofurano se vierte gota a gota y bajo agitación a una suspensión de 0,96 g de hidruro de litio-aluminio en 25 cc de tetrahidrofurano. La mezcla se hierve durante 8 horas al reflujo, después se enfría, se trata con 0,9 cc de agua, 1,8 cc de una solución acuosa al 18 % de hidróxido sódico y 2,7 cc de agua y se filtra. El filtrado se evapora; el residuo se recoge en dietiléter y la solución orgánica se extrae con ácido clorhídrico al 5 %. El extracto ácido acuoso se pone básico con una solución acuosa de amoníaco y se extrae con dietiléter. El extracto orgánico se seca, se filtra y se evapora y el residuo se recristaliza en etanol. Se obtiene así el 8d-dimetilaminometil-8c-hidroximetil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno, P.f. 145-147^o. El producto es idéntico al producto principal que se obtiene según el procedimiento del ejemplo 15; $R_{cm} = 6,0$.

Una solución de 8d-dimetilaminometil-8c-hidroximetil-



373883

4b,8b,8c,8d-tetrahydro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno en la cantidad mínima de acetona se neutraliza con ácido ciclohexil-sulfamínico; el 8d-dimetilaminometil-8c-hidroximetil-4b,8b,8c, 8d-tetrahydro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno-ciclohexilsulfamato obtenido funde a 160-161°.

El producto de partida se puede preparar como sigue:

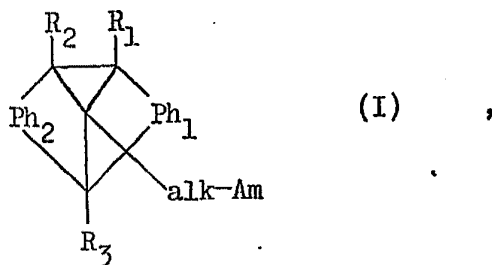
- Una solución de 2 g de la mezcla 10:1 del mono-N,N-dimetilamida del ácido 4b,8b,8c,8d-tetrahydro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno-8b,8d-dicarboxílico isómero (obtenido según el procedimiento indicado en el ejemplo 15) en la cantidad mínima de etanol caliente, se enfría lentamente a temperatura ambiente. El precipitado obtenido se separa por filtración; representa el N,N-dimetilamida del ácido 8b-carboxi-4b,8b,8c,8d-tetrahydro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno-8d-carboxílico, P.f. 254° (bajo descomposición). El producto es idéntico al que se obtiene según el procedimiento correspondiente del ejemplo 15; éste funde calentando rápidamente a 262-265° y se descompone asimismo a ésta temperatura (probablemente bajo pérdida de etanol y/o agua de cristalización).

NOTA 373883



5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas solicitudes de patentes presentadas en Norteamérica números: 779.257 de 26 de noviembre de 1968; 854.270 de 29 de agosto de 1969, y en Suiza con el número 15830/69 de 23 de octubre de 1969;
10. acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención por 20 años en España, sobre: Procedimiento para la obtención de compuestos 4b, 8b, 8c, 8d-tetrahidro-dibenzo [a,f]ciclopropano [c,d]pentalénicos, caracterizándose por lo siguiente:
- 15.

1. Procedimiento para la obtención de compuestos 4b, 8b, 8c, 8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropano[c,d]pentalénicos de fórmula

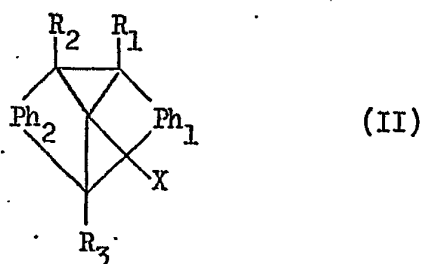


20. en la que cada uno de los restos Ph₁ y Ph₂ significan un resto 1,2-fenileno, alk significa un resto alquileo inferior, Am significa un grupo amino, R₁ significa hidrógeno, un grupo hidroxilado ó esterificado, un resto alifático, aralifático ó aromático ó un grupo alquileo inferior enlazado con el átomo

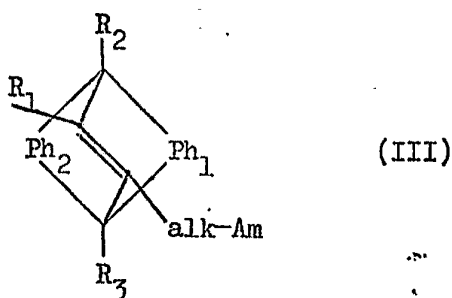


373883

- de nitrógeno del grupo amino Am y cada uno de los grupos R_2 y R_3 significan hidrógeno, un grupo hidroxil libre, esterizado ó esterificado ó un resto alifático, así como los derivados acíclicos, los N-óxidos, los derivados amónicos cuaternarios ó las sales de tales compuestos, caracterizado porque a) en un compuesto de fórmula
- 5.



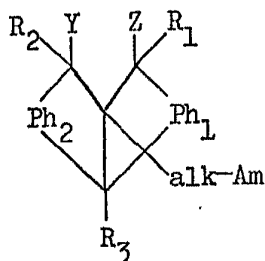
- en la que X significa un resto transformable en el grupo de fórmula -alk-Am, X se transforma en el resto de fórmula -alk-Am, ó b) un compuesto de fórmula



10. se irradia ó c) en un compuesto de fórmula



373003



(IV)

5. donde cada uno de los restos X é Y representa un grupo hidroxil esterificado, capaz de reacción, se cierra el anillo mediante tratamiento con un metal y, sí se desea, un compuesto obtenido se transforma, dentro del marco definido, en otro compuesto de la invención, y/ó, sí se desea, un compuesto obtenido se transforma en un derivado acíclico, un N-óxido ó un compuesto amónico cuaternario ó una sal del mismo, y/ó, sí se desea, una sal obtenida se transforma en el compuesto libre ó en otra sal, y/ó, sí se desea, una mezcla de isómeros obtenida se transforma en
10. los distintos isómeros.

2. Procedimiento para la obtención de compuestos 4b,8b, 8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentalénicos de fórmula I según la reivindicación 1, donde cada uno de los restos Ph₁, Ph₂, alk y Am tienen los significados indicados en la reivindicación 1, R₁ significa hidrógeno, un grupo alquilo inferior ó un grupo alquileo inferior enlazado con el átomo de nitrógeno del grupo amino Am y cada uno de los grupos R₂ y R₃ significan hidrógeno ó un grupo alquilo inferior, así como los derivados acíclicos, los N-óxidos, los derivados amónicos cuaterna-
- 15.



373083

- rios, ó las sales de tales compuestos, caracterizado porque
- a) en un compuesto de fórmula II según la reivindicación 1, donde X significa un resto transformable en el grupo de fórmula alk-Am, X se transforma en el resto de fórmula -alk-Am, ó b)
5. un compuesto de fórmula III según la reivindicación 1, se irradia y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma dentro del marco definido en otro compuesto de la invención y/ó, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en un derivado acílico, un N-óxido, un compuesto amónico cuaternario ó una sal del mismo, y/ó, si se desea, una sal obtenida se transforma en el compuesto libre ó en otra sal y/ó, si se desea, una mezcla de isómeros se transforma en los distintos isómeros.
10. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque X significa un grupo hidroxialquilo inferior esterificado, capaz de reacción, ó un grupo fosfonioalquilo inferior.
15. 4. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque X significa un grupo hidroxialquilo inferior esterificado, capaz de reacción, ó un grupo fosfonioalquilo inferior.
20. 5. Procedimiento según la reivindicación 3 ó 4, caracterizado porque un grupo hidroxialquilo inferior esterificado, capaz de reacción X, está esterificado por un ácido fuerte.



373283

6. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque un grupo hidroxil-alquilo inferior esterificado, capaz de reacción X, está esterificado por un hidrácido halogenado, ácido sulfúrico ó un ácido sulfónico orgánico fuerte.

5. 7. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque un grupo hidroxil-alquilo inferior esterificado, capaz de reacción X, está esterificado por un hidrácido halogenado, ácido sulfúrico ó ácido sulfónico orgánico fuerte.

8. Procedimiento según la reivindicación 3 ó 6, caracterizado porque un producto de partida se hace reaccionar con un compuesto de fórmula H-Am (IIa) ó una sal de metal alcalino del mismo.

10. 9. Procedimiento según la reivindicación 4 ó 7, caracterizado porque un producto de partida se hace reaccionar con un compuesto de fórmula H-Am (IIa).

15. 10. Procedimiento según la reivindicación 3 ó 6, caracterizado porque se reacciona con una úrea, en caso dado N-monosustituida.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, caracteri-



373883

zado porque X significa una agrupación de metal, especialmente un átomo de metal alcalino ó un grupo de halogenomagnesio.

12. Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque un producto de partida se hace reaccionar con un
5. éster capaz de reacción de un amino-alcohol inferior de fórmula HO-alk-Am (Iib).
13. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque se reacciona con un haluro de amino-alquilo inferior correspondiente ó amino-alquilo inferior-sulfonato.
10. 14. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque X significa un grupo (nitro-, oximino-, imino-, ciano-, carbamoilo-, isocianato- ó carboxiamino esterificado)-alquilo inferior, -alqueno inferior, -alcanoilo inferior ó -hidroxialquilo inferior, un grupo Am-alqueno inferior, Am-alcanoilo inferior, Am-hidroxialquilo inferior, ciano ó carbamoilo.
15. 15. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque X significa un grupo nitro-alquilo inferior, nitroalqueno inferior ó nitro-alcanoilo inferior, un grupo (oximino-, imino-, ciano ó carbamoilo)-alquilo inferior ó -alcanoilo inferior,
20. un grupo Am-alcanoilo inferior, Am-hidroxialquilo inferior, ciano ó carbamoilo.

373383



16. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque X se transforma por reducción en el grupo Am-alquilo inferior.
17. Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque X se transforma por reducción en el grupo Am-alquilo inferior.
18. Procedimiento según la reivindicación 14 ó 16, caracterizado porque los correspondientes compuestos de partida de nitro, nitrilo, amida, isocianato, uretano ó alcancilo se reducen mediante tratamiento con hidruros de metal ligeros sencillos ó complejos.
19. Procedimiento según la reivindicación 15 ó 17, caracterizado porque los correspondientes productos de partida de nitrilo, amida ó alcancilo se reducen mediante tratamiento con hidruros de metal ligero sencillos ó complejos.
20. Procedimiento según la reivindicación 14 ó 16, caracterizado porque los correspondientes productos de partida de nitro, oximino, imino, amino-hidroxi ó alqueno inferior se reducen mediante tratamiento con agentes de reducción químicos.
21. Procedimiento según la reivindicación 14 ó 16, carac-



373003

terizado porque los correspondientes productos de partida de nitro, oxima, imino, amino-hidroxi ó alqueno inferior se reducen mediante tratamiento con hidrógeno nascente ó catalíticamente activado.

5. 22. Procedimiento según la reivindicación 15 ó 17, caracterizado porque los correspondientes productos de partida de nitro, oxima, imino ó amino-hidroxi se reducen mediante tratamiento con hidrógeno nascente ó catalíticamente activado.
10. 23. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque los correspondientes compuestos de isocianato ó uretano se transforman por hidrólisis en compuestos Am-alquilo inferior.
24. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción b) se efectúa con luz ultravioleta.
15. 25. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la reacción b) se efectúa con luz ultravioleta.
26. Procedimiento según la reivindicación 24, caracterizado porque se emplea luz ultravioleta con una zona de longitud de onda principal inferior a 300 m μ .
20. 27. Procedimiento según la reivindicación 25, caracteri-

373003



zado porque se emplea luz ultravioleta con una zona de longitud de onda principal inferior a 300 m μ .

5. 28. Procedimiento según la reivindicación 24 ó 26, caracterizado porque se trabaja en presencia de agentes fotosensibilizados.
29. Procedimiento según la reivindicación 25 ó 27, caracterizado porque se trabaja en presencia de agentes fotosensibilizados.
10. 30. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en un producto de partida de fórmula IV los grupos Y y Z significan átomos de halógeno.
31. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 30, caracterizado porque como metales se emplean metales no nobles polivalentes ó aleaciones ó mezclas de los mismos.
15. 32. Procedimiento según la reivindicación 29 ó 30, caracterizado porque se trabaja en presencia de un amida ó éster del ácido alcano inferior-carboxílico abierto ó cíclico, de un nitrilo del ácido alcano inferior-carboxílico, de un alcohol, de un mono- ó diéter, de un dialquilo inferior-sulfóxido, de un
20. mono- ó diamino- ó hidroxialquilo inferior-amina.

373883



33. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 32, caracterizado porque los compuestos amínicos primarios, secundarios ó terciarios obtenidos se transforman en compuestos amino secundarios ó terciarios ó bién compuestos amónicos cuaternarios.
5. 34. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-4, 6-9, 11-19 y 21-32, caracterizado porque los compuestos amínicos primarios, secundarios ó terciarios obtenidos se transforman en compuestos amino secundarios ó terciarios ó compuestos amónicos cuaternarios.
10. 35. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 4, 7, 9, 15, 17, 19, 22, 25, 27 y 29, caracterizado porque los compuestos amínicos primarios, secundarios ó terciarios obtenidos se transforman en compuestos amino secundarios ó terciarios ó bién compuestos amónicos cuaternarios.
15. 36. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-35, caracterizado porque los compuestos obtenidos con grupos amino primarios ó secundarios se acilan ó se transforman con grupos amino terciarios en los N-óxidos.
20. 37. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-4, 6-9, 11-19, 21-32, 34 y 35, caracterizado porque los compuestos obtenidos con grupos amino primarios ó secundarios se acilan ó



373883

con grupos amino terciarios se transforman en los N-óxidos.

38. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 4, 7, 9, 15, 17, 19, 22, 25, 27, 29 y 35, caracterizado porque los compuestos obtenidos con grupos amino primarios ó secundarios se acilan ó se transforman con grupos amino terciarios en los N-óxidos.
- 5.
39. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-38, caracterizado porque el compuesto obtenido en cualquier etapa como producto intermedio se emplea como producto de partida y se realizan con éste la ó las etapas que faltan ó el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.
- 10.
40. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-4, 6-9, 11-19, 21-32, 34, 35, 37 y 38, caracterizado porque el compuesto obtenido en cualquier etapa como producto intermedio se emplea como producto de partida y se realizan con éste la ó las etapas que faltan ó el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.
- 15.
41. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 4, 7, 9, 15, 17, 19, 22, 25, 27, 29, 35 y 38, caracterizado porque el compuesto obtenido en cualquier etapa como producto intermedio se emplea como producto de partida y se realizan con éste
- 20.

373883

la ó las etapas que faltan ó el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.

5. 42. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-41, caracterizado porque los productos de partida se forman bajo las condiciones de reacción ó se emplean en forma de sales ó de derivados capaces de reacción.

10. 43. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-4, 6-9, 11-19, 21-32, 34, 35, 37, 38, 40 y 41, caracterizado porque los productos de partida se forman bajo las condiciones de reacción ó se emplean en forma de sales ó de derivados capaces de reacción.

15. 44. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 4, 7, 9, 15, 17, 19, 22, 25, 27, 29, 35, 38 y 41, caracterizado porque los productos de partida se forman bajo las condiciones de reacción ó se emplean en forma de sales ó de derivados capaces de reacción.

20. 45. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 4, 7, 9, 15, 17, 19, 22, 25, 27, 29, 35, 38, 41 y 44, caracterizado porque los productos de partida y las condiciones de reacción se seleccionan de manera que se obtengan los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, donde cada uno de los



373883

- restos Ph_1 y Ph_2 significan R'_a -1,2-fenileno, alk significa alquileo inferior, Am significa amino, mono- ó dialquilo inferior-amino, alquileo inferior-amino monocíclico, monoaza-, monooxa- ó monotia-alquileo inferior-amino monocíclico, donde dos heteroátomos están separados entre sí como mínimo por dos átomos de carbono y cada uno de los grupos R_1 , R_2 y R_3 significan hidrógeno ó alquilo inferior, y R'_a significa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluorometilo, nitro, amino ó dialquilo inferior-amino, así como sus N-óxidos, derivados amónicos alquilo inferior-cuaternarios ó sales.
- 5.
- 10.

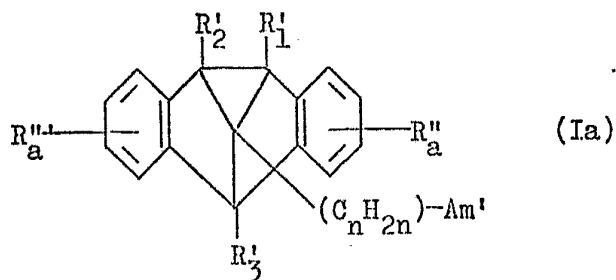
46. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-4, 6-9, 11-19, 21-32, 34, 35, 37, 38, 40, 41, 43, y 44, caracterizado porque los productos de partida y las condiciones de reacción se seleccionan de manera que se obtengan compuestos de fórmula según la reivindicación 1, donde cada uno de los restos Ph_1 y Ph_2 significan R'_a -1,2-fenileno, alk significa alquileo inferior, Am significa amino, mono- ó dialquilo inferior-amino, alquileo inferior-amino monocíclico, monoaza-, monooxa- ó monotia-alquileo inferior-amino monocíclico ó N-(alquilo inferior- ó hidroxialquilo inferior)-monoaza-alquileo inferior-amino monocíclico, donde dos heteroátomos están separados entre sí como mínimo por 2 átomos de carbono, y cada uno de los grupos R_1 , R_2 y R_3 significan hidrógeno ó alquilo inferior y R'_a significa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno,
- 15.
- 20.



373883

trifluormetilo, nitro, amino ó dialquilo inferior-amino, así como sus N-óxidos, derivados amónicos alquilo inferior-cuaternarios ó sales.

47. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 44, caracterizado porque los productos de partida y las condiciones de reacción se seleccionan de manera que se obtengan los compuestos indicados en la reivindicación 46.
48. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 4, 7, 9, 15, 17, 19, 22, 25, 27, 29, 35, 41 y 44, caracterizado porque los productos de partida y las condiciones de reacción se seleccionan de manera que se obtengan los compuestos de fórmula
5. 10.

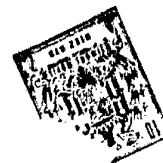


- en la que Am' significa mono- ó dialquilo inferior-amino ó alquileno inferior-amino monocíclico, cada uno de los restos R₁, R₂, R₃, R_a' y R_a' significan hidrógeno y el resto de fórmula -(C_nH_{2n})- significa el grupo de fórmula -(CH₂)_n-, donde n significa 1 ó 2, ó las sales del mismo.
- 15.



375003

49. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-4, 6-9, 11-19, 21-32, 34, 35, 40, 41, 43 y 44, caracterizado porque los productos de partida y las condiciones de reacción se seleccionan de manera que se obtengan los compuestos de fórmula Ia según la reivindicación 48, donde Am' significa amino, mono- ó dialquilo inferior-amino, alquileno inferior monocíclico, monoaza-, monooxa- ó monotiaalquileno inferior-amino monocíclico, ó N-(alquilo inferior- ó hidroxialquilo inferior)-monoazaalquileno inferior-amino monocíclico, donde dos heteroátomos están separados entre sí como mínimo por dos átomos de carbono, cada uno de los restos R_1^i , R_2^i y R_3^i significan hidrógeno ó metilo, cada uno de los restos R_a'' y R_a''' significan hidrógeno, metilo, metoxi, cloro ó nitro y el resto de fórmula $-(C_nH_{2n})-$ significa el grupo de fórmula $-(CH_2)_n-$, donde n significa 1, 2 ó 3, ó las sales de los mismos.
5. 10. 15.
50. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-35 y 39-44, caracterizado porque los productos de partida y las condiciones de reacción se seleccionan de manera que se obtengan compuestos de fórmula Ia según la reivindicación 48 donde Am', R_1^i , R_2^i , R_3^i , R_a'' y R_a''' tienen los significados indicados en la reivindicación 49 y n significa 1, 2 ó 3, ó las sales de los mismos.
- 20.
51. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 4,



373803

- 7, 9, 15, 17, 19, 22, 25, 27, 29, 35, 41 y 44, caracterizado porque los productos de partida y las condiciones de reacción se seleccionan de manera que se obtengan los compuestos de fórmula Ia según la reivindicación 48 donde Am' significa dimetil-amino ó pirrolidino, cada uno de los restos R_1^i , R_2^i , R_3^i , R_a'' y R_a''' significan hidrógeno y el resto de fórmula $-(C_nH_{2n})-$ significa el grupo de fórmula $-(CH_2)_n-$, donde n significa 1 ó 2, ó las sales de los mismos.
- 5.
52. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-4, 6-9, 11-19, 21-32, 34, 35, 40, 41, 43 y 44, caracterizado porque los productos de partida y las condiciones de reacción se seleccionan de manera que se obtengan compuestos de fórmula Ia según la reivindicación 48 en la que Am' significa amino, metil-amino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, pirrolidino, piperidino, 4-metil-piperazino ó 4-(2-hidroxietil)-piperazino, cada uno de los restos R_1^i , R_2^i , R_3^i y R_a''' significan hidrógeno y R_a'' significa hidrógeno ó cloro y el resto de fórmula $-(C_nH_{2n})-$ significa el grupo de fórmula $-(CH_2)_n-$, donde n significa 1, 2 ó 3, ó las sales de los mismos.
- 10.
- 15.
20. 53. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-35 y 39-44, caracterizado porque los productos de partida y las condiciones de reacción se seleccionan de manera que se obtengan compuestos de fórmula Ia, según la reivindicación 48, donde



373803

Am^i , R^i_1 , R^i_2 , R^i_3 , R^m_a y $R^{m'}_a$ tienen los significados indicados en la reivindicación 52 y n significa 1, 2 ó 3, ó las sales de los mismos.

54. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 4, 7, 9, 15, 17, 19, 22, 25, 27, 29, 35, 41 y 44, caracterizado porque los productos de partida y las condiciones de reacción se seleccionan de manera que se obtenga el 8d-dimetilamino-metil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno ó las sales del mismo.
10. 55. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-4, 6-9, 11-19, 21-32, 34, 35, 40, 41, 43 y 44, caracterizado porque los productos de partida y las condiciones de reacción se seleccionan de manera que se obtengan los compuestos según la reivindicación 54.
15. 56. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-4, 6-9, 11-19, 21-32, 34, 35, 40, 41, 43 y 44, caracterizado porque los productos de partida y las condiciones de reacción se seleccionan de manera que se obtenga el 8d-metilamino-metil-4b,8b,8c,8d-tetrahidro-dibenzo[a,f]ciclopropa[cd]pentaleno ó las sales del mismo.
20. 57. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-35



373883

y 39-44, caracterizado porque los productos de partida y las condiciones de reacción se seleccionan de manera que se obtengan los compuestos según la reivindicación 54 y 56.

58. El procedimiento descrito en los ejemplos 1-4 y 16.
5. 59. El procedimiento descrito en los ejemplos 5-11.
60. El procedimiento descrito en los ejemplos 12-15 y 19.
61. Procedimiento para la obtención de compuestos 4b, 8b, 8c, 8d-tetrahidro-dibenzo [a,f] ciclopropa [cd] pentalénicos; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
10. Esta memoria consta de 76 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

25 NOV. 1958

CIBA SOCIETE ANONYME

L. GOMEZ ACEBO Y MODER

por el Firmado: F. Hernández Ruiz