

9 9 9 9 9

17 FEB 1961

PATENTE DE INVENCION

SECCION TECNICA  
COMISICACION I.P.C.  
CLASE C.07 A.61  
SUBCLASE C K

Case 6635/1 + 2.

# Memoria Descriptiva

sobre:

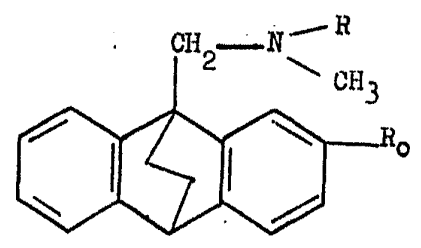
Procedimiento para la obtención de amino-  
antracenos.

375 128

*Solicitante:* CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente  
en: Basilea, SUIZA.

=====

El objeto de la invención son nuevas aminas  
de fórmula:



POOR  
QUALITY



en la que  $R_0$  significa el grupo metoxi, el grupo nitro, o el grupo amino y R significa el grupo metilo o un átomo de hidrógeno, y  $s$  es un procedimiento para su obtención.

5. Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto inhibidor del sistema central. Así muestra, además de un efecto antagonístico a la cocaína especialmente un antagonismo contra las sustancias psicomotoras, tales como, por ejemplo, la mescalina, tal y como se demuestra en ensayos con animales, por ejemplo, en ratones en administración oral en dosis de 10 hasta 100 mg/kg, y poseen un efecto inhibidor sobre la transmisión de reflejos espinales y un efecto histaminolítico. Los nuevos compuestos se pueden emplear, por lo tanto, como medios sedantes, y especialmente, psicotrópicos, tales como agentes anti-depresivos o bien tranquilizantes. Poseen un índice terapéutico mayor que los conocidos etanocentracenos. Se pueden emplear también como aditivos a los piensos, ya que producen un mejor aprovechamiento del alimento y un aumento de peso en estos animales. Los nuevos compuestos pueden servir también como productos de partida o productos intermedios para la preparación de otros compuestos valiosos.
- 10.
- 15.
- 20.
25. Especialmente valiosos con respecto a las propiedades farmacológicas arriba mencionadas son el 2-metoxi-9-(metilaminometil)-9,10-dihidro-9,10-etanocentraceno, que por ejemplo, en forma de su hidrocloreuro, en administración oral en el ratón en una dosis de 10 o bien 30 mg/kg muestra un claro efecto antagonístico
- 30.

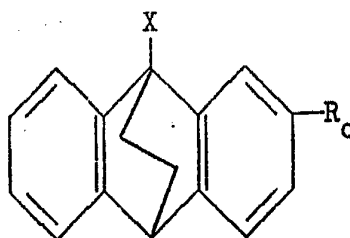


# 375 128

5. e la mescalina y a la cocaína, y ante todo el 2-metoxi-9-(dimetileminometil)-9,10-dihidro-9,10-etano-entraceno, que por ejemplo, en forma de su hidrocloreto, en administración oral en el ratón en dosis 3 hasta 10 mg/kg muestra un destacado efecto antagónico a la mescalina y a la cocaína.

Los nuevos compuestos se obtienen según métodos en sí conocidos.

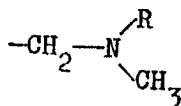
10. Así se puede proceder, por ejemplo, transformando en un compuesto de fórmula



(II) ,

en la que X significa un resto transformable en el grupo de fórmula

20

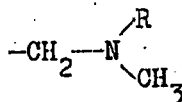


25

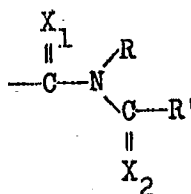
y R<sub>0</sub> y R tienen los significados indicados, X en el grupo mencionado.

El resto X es, por ejemplo, un resto transformable por reducción en el grupo de fórmula

375128



5. Un resto de estos es, por ejemplo, cuando R<sub>0</sub> significa metoxi o amino, un resto de fórmula

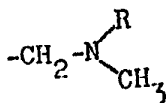


15. en la que R tiene el significado indicado y uno de los restos X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> significa un grupo oxo y el otro significa dos átomos de hidrógeno y R' significa un átomo de hidrógeno o, cuando X<sub>2</sub> significa un grupo oxo, también significa un grupo hidroxilo eterizado, tal como un grupo alcoxi. La transformación se efectúa por reducción del grupo carbonilo al grupo metileno sustituyéndose simultáneamente un grupo hidroxilo eterizado, en caso dado existente, por un átomo de hidrógeno. La reducción se efectúa en la forma usual, por ejemplo, con un agente de reducción amida, tal como, por ejemplo, un hidruro de dimetal ligero especialmente un hidruro de metal alcalino-aluminio, tal como hidruro de litio-, o sodio- aluminio, o un hidruro de metal alcalino térreo-alumino, tal como hidruro de magnesio-aluminio o por borohidruro sódico en una amina terciaria, tal
- 20.
- 25.

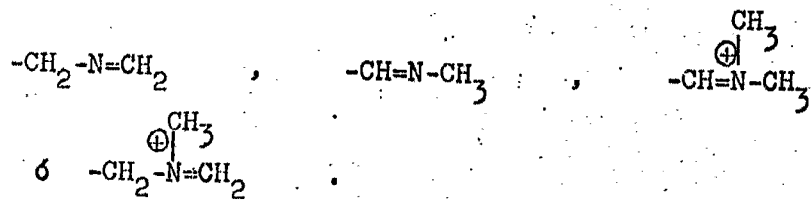
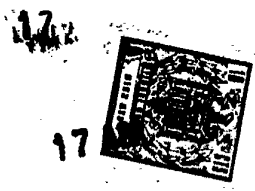


- como piridina o trietilamina, o el mismo hidruro de aluminio o diborano. Si R' significa un grupo hidroxilo eterizado, entonces se emplean convenientemente los hidruros de dimetal ligero, especialmente el hidruro de litio-aluminio. En caso necesario se pueden emplear los agentes de reducción junto con activadores, por ejemplo, cloruro de aluminio. La reducción se puede efectuar también, por ejemplo, electrolíticamente en cátodos con elevada sobretensión, tales como cátodos de mercurio, amalgama de plomo o plomo. Como catolito se emplea, por ejemplo, una mezcla de agua, ácido sulfúrico y un ácido alcano inferior-carboxílico, tal como el ácido acético o propiónico. Los ánodos pueden estar compuestos de platino, carbón o plomo y como anolito se emplea preferentemente ácido sulfúrico.
- 5.
  - 10.
  - 15.

Un resto asimismo transformable por reducción en el grupo de fórmula

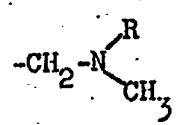


- es, por ejemplo, un resto correspondiente a este grupo en el que el nitrógeno está enlazado con uno de sus sustituyentes con un doble enlace y, en caso dado, lleva una carga positiva y en el que uno de los átomos de carbono enlazados al átomo de nitrógeno lleve un grupo hidróxilo, ante todo el resto de fórmula
- 25.

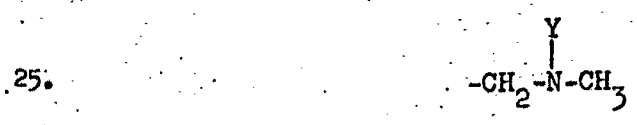


5. La transformación se efectúe en forma usual por reducción, por ejemplo, del enlace azometínico. La reducción se realice en la forma usual, preferentemente con hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como un catalizador de platino, paladio o níquel o también con ácido fórmico. Una base de Schiff se puede reducir también mediante un hidruro de metal ligero, tal como, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino-metal térreo, tal como hidruro de sodio- boro o hidruro de litio- aluminio. Si R<sub>0</sub> es el grupo nitro, entonces se emplea como agente de reducción preferentemente el hidruro de sodio- boro.
- 10.
- 15.

Otro resto transformable por reducción en el grupo de fórmula



es, por ejemplo, cuando R significa hidrógeno y, especialmente cuando R<sub>0</sub> significa el grupo metoxi o el grupo amino, un resto de fórmula





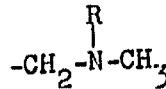
donde Y signifique un resto disociable por reducción. La transformación se efectúe por reducción, que se realiza en la forma usual.

- Y es, ante todo, un resto  $\alpha$ -aralquilo,
5. tal como un resto bencilo, o un resto  $\alpha$ -aralcoxi-carbonilo, tal como un resto carbobenzoxi, que por ejemplo se puede disociar por hidrogenólisis, por ejemplo, por reducción con hidrógeno catalíticamente activado, tal como hidrógeno en presencia de un catalizador de
10. hidrogenación, tal como un catalizador de paladio o de platino. Y puede significar también un resto  $\beta$ -halogenoalcoxicarbonilo, por ejemplo, un resto 2,2,2-trialo-geno-etoxicarbonilo, tal como el resto 2,2,2-tricloro-etoxicarbonilo, o un resto 2-monoyodoetoxicarbonilo,
15. que se puede disociar por reducción. Como agente de reducción entra en consideración ante todo, el hidrógeno nascente, tal y como se obtiene, por ejemplo, por la reacción de metales o bien selecciones de metales sobre agentes cededores de hidrógeno, tales como ácidos carboxílicos, alcoholes o agua. Ante todo se emplee cinc
20. o selecciones de cinc en ácido acético. Entran además en consideración los compuestos de cromo-II, tales como el cloruro de cromo-II o el acetato de cromo-II. Y puede ser también un grupo arilsulfonilo tal como el grupo toluenosulfonilo, que se puede disociar en la forma
25. usual, por reducción con hidrógeno nascente, por ejemplo, por un metal alcalino, tal como litio o sodio, en amonisco líquido.

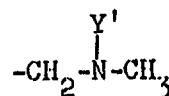
- 8 - 375 128



El resto transformable en el grupo de fórmula



puede ser también, cuando R significa hidrógeno, un resto de fórmula

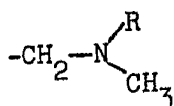


donde Y' significa un resto disociable por hidrólisis, tal como un resto acilo, por ejemplo, un resto alcenoilo, ante todo, un resto alcenoilo inferior, tal como el resto acetilo, un resto benzoilo, fenilalcenoilo, carbaloxi, por ejemplo, el resto terc. butiloxicarbonilo, carboetoxi o carbometoxi, o un resto aralcoxicarbonilo, por ejemplo, un resto carbobenzoxi. La transformación se realiza por disociación hidrolítica de Y'.

La disociación hidrolítica de Y' se efectúa, por ejemplo, con agentes hidrolizantes, por ejemplo, en presencia de agentes ácidos, tal como, por ejemplo, ácidos minerales diluidos, tales como el ácido sulfúrico o los hidrácidos halogenados, o preferentemente en presencia de agentes básicos, por ejemplo, hidróxidos alcalinos, tal como el hidróxido sódico.

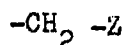


Otro resto transformable en el resto de fórmula



es, por ejemplo, un grupo aminometilo libre. La transformación se efectúa por reacción con éster apez de reacción del metanol. Como ésteres capaces de reacción entran especialmente en consideración aquellos con ácidos orgánicos o inorgánicos fuertes, por ejemplo, los haluros metálicos, tales como el cloruro, bromuro o yoduro metálicos, los sulfatos metálicos, tales como el sulfato dimetálico, o los ésteres correspondientes de ácidos sulfúricos, tales como el p-toluenosulfonato de metilo. La reacción se efectúa en la forma usual preferentemente en presencia de un disolvente y, en caso dado en presencia de un agente de condensación, por ejemplo, de un agente de condensación básico, preferentemente a temperatura más elevada y, en caso dado en un recipiente cerrado bajo presión .

Un resto transformable en el resto metilaminometálico es, además, un resto de fórmula



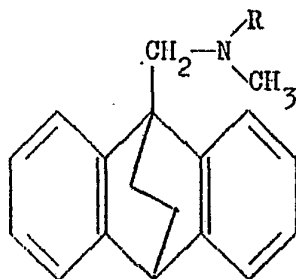
en la que Z significa un grupo hidroxilo esterificado, apez de reacción. Un grupo hidroxilo esterificado, apez de reacción, Z es, ante todo, un grupo hidroxilo esterificado con un ácido orgánico o inorgánico fuerte,



tal como especialmente un hidrécido halogenado, tal como el ácido clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico, o en segundo lugar también un ácido arilsulfónico, por ejemplo, el ácido p-toluenosulfónico.

La transformación en el grupo metilamino-metílico se efectúa, por ejemplo, por reacción con N,N'-dimetilúrea. La reacción se efectúa en la forma usual, convenientemente por calentamiento. Al emplear grandes cantidades de sustancia se trabaja ventajosamente en presencia de diluyentes, tales como sustancias inorgánicas o disolventes orgánicos inertes. Como disolventes orgánicos entran especialmente en consideración aquellos que se evaporan durante la reacción, por ejemplo, éteres de alto punto de ebullición, tal como el difeniléter.

Aquellos de los nuevos compuestos en los cuales R<sub>0</sub> significa el grupo nitro se pueden obtener también nitrando en la posición 2 un compuesto de fórmula



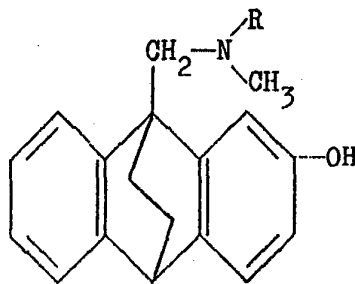
en la que R tiene el significado indicado. La nitración se realiza en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante tratamiento con una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y ácido nítrico concentrado o con el anhídrido mixto de ácido nítrico y un ácido carboxi-



- 11 375128

lico, por ejemplo, un ácido alcano-carboxílico inferior, tal como el ácido acético.

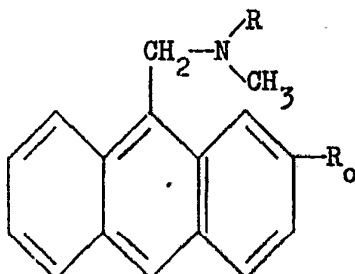
Aquellos compuestos en los cuales  $R_0$  significa el grupo metoxi, se pueden obtener también metilando en el grupo OH un compuesto de fórmula



La metilación se efectúa preferentemente por reacción con agentes de metilación, por ejemplo, con ésteres capaces de reacción de metanol o diazometano. Como ésteres capaces de reacción entran especialmente en consideración los arriba mencionados, por ejemplo, los haluros metílicos, los sulfatos metílicos o los ésteres correspondientes de ácidos sulfónicos, tales como el yoduro metílico, el sulfato dimetílico o el p-toluenosulfonato de metilo. Para la metilación con los ésteres capaces de reacción se emplea el derivado 2-hidroxieteno-entreceno preferentemente en forma de sus sales metálicas, especialmente de las sales de metal alcalino, por ejemplo, la sal sódica o potásica o la reacción se realiza en presencia de aquellos agentes de condensación formadores de tales sales, tales como alcoholatos de metal alcalino, hidruros de metal alcalino o amidas.



Otro procedimiento para la obtención de los nuevos compuestos consiste, por ejemplo, en introducir el resto 9,10-etano en un compuesto de fórmula



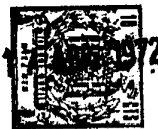
en la que R y R<sub>0</sub> tienen los significados arriba indicados.

La introducción del resto 9,10-etano se efectúa en la forma usual. Convenientemente se realiza esto empleando etileno según el método de Diels-Alder, pudiendo, según la capacidad de reacción de los compuestos antracénicos, ser en caso dado necesarias temperaturas y/o presiones más elevadas y/o el empleo de catalizadores.

En los compuestos obtenidos se puede, dentro del margen de la definición de los productos finales, introducir, modificar o disociar sustituyentes.

Así se puede reducir, por ejemplo, en los compuestos obtenidos, en los que R<sub>0</sub> signifique el grupo nitro, éste al grupo amino, por ejemplo, con hierro y ácido clorhídrico o mediante hidrógeno catalíticamente activado, tal como hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo, un catalizador de platino, níquel o paladio, tal como óxido de platino, níquel-Raney o carbón de paladio.

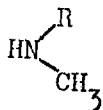
- 13 - 375 128



Los compuestos obtenidos, en los cuales R significa hidrógeno, se pueden metilar, por ejemplo, mediante reacción con un éster capaz de reacción del metanol, por ejemplo, uno de los arriba mencionados, o por metilación reductiva, por ejemplo, mediante reacción con formaldehído bajo condiciones reductivas, es decir, en presencia de hidrógeno catalíticamente activado o ácido fórmico.

La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa de la reacción y se realice las etapas que faltan, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o, en caso dado, se emplea en forma de una sal y/o racemato o antípodas ópticos.

Así se puede partir, por ejemplo, también de un 2-R<sub>0</sub>-9-formil-9,10-dihidro-9,10-eteno-antraceno y tratar este, bajo condiciones reductivas, por ejemplo, catalíticamente, con una amina de fórmula



o partir de un 2-R<sub>0</sub>-9-(aminometil)-9,10-dihidro-9,10-eteno-antraceno y tratar éste, bajo condiciones reductivas, por ejemplo, catalíticamente, con formaldehído. Se forman así como productos intermedios los compuestos azometínicos arriba mencionados.



375 128

Las reacciones mencionadas se realizan en la forma usual en presencia o bajo ausencia de diluyentes, agentes de condensación, y/o agentes catalíticos, a temperatura más baja, normal o más elevada, en caso dado en un recipiente cerrado.

5.

Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida se obtienen los compuestos finales en forma libre o en la forma, asimismo comprendida en la invención, de sus sales de adición de ácido. Así se pueden obtener, por ejemplo, las sales básicas, neutras o mixtas, en caso dado también los hemi-, mono-, sesqui-, o polihidratos de los mismos. Las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos se pueden transformar, en forma en sí conocida, en el compuesto libre, por ejemplo, con agentes básicos, tales como alcalis o intercambiadores de iones. Por otra parte puede formar las bases libres obtenidas las sales con ácidos orgánicos o inorgánicos. Para la preparación de las sales de adición de ácido se utilizan especialmente aquellos ácidos que son adecuados para la formación de sales de aplicación terapéutica. Como tales ácidos sean mencionados por ejemplo: los hidrácidos halogenados, los ácidos sulfúricos, los ácidos fosfóricos, el ácido nítrico, el ácido perclórico, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alíciclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, mélico, tártrico, cítrico, ascórbico, maléico, hidroximaleico, o pirúvico; los ácidos fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antrenílico, p-hidroxibenzoico, sali-

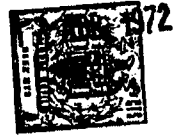
10.

15.

20.

25.

30.



cílico, op-aminosalicílico, el ácido embónico, los ácidos metenosulfónico, etenosulfónico, hidroxietenosulfónico, etilensulfónico; los ácidos halogenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico o sulfenílico, la metionina, el triptofeno, la lisina o la arginina.

5.

Estas u otras sales, tales como por ejemplo los picratos, pueden servir también para la limpieza de las bases libres obtenidas transformando las bases libres en sales, separando estas y liberando de las sales nuevamente las bases libres. Debido a la estrecha relación existente entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderán, en los anterior y a continuación, bajo los compuestos libres, según sentido y finalidad, en caso dado también las sales correspondientes.

10.

15.

Según la selección de los productos de partida y el modo de trabajo se pueden presentar los nuevos compuestos como racematos o como antípodos ópticos.

20.

Los racematos obtenidos se pueden descomponer según métodos en sí conocidos, por ejemplo, por recristalización en un disolvente ópticamente activo, con ayuda de microorganismos, o por reacción con un ácido ópticamente activo formador de sales con el compuesto racémico y separación de las sales obtenidas de este manera, por ejemplo, debido a sus distintas solubilidades, en los diastereómeros, de los cuales se pueden librar los antípodos mediante reacción con medios adecuados. Ácidos ópticamente activos especialmente usados son, por ejemplo, la forma D y L del ácido tártrico, el ácido

25.

30.



di-o-toluitértrico, el ácido melico, el ácido mandélico, el ácido cenfersulfónico o el ácido quínico.

Ventajosamente se sisle el más eficaz de los dos antipodes.

5.

Convenientemente se emplea para la realización de las reacciones según la presente invención aquellos productos de partida que conducen a los productos finales destacados especialmente al principio.

10.

Los productos de partida son conocidos o, en caso dado de ser nuevos, se pueden obtener según métodos en sí conocidos. Los nuevos productos de partida forman asimismo un objeto de la invención.

15.

Los nuevos compuestos se pueden emplear, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contienen en forma libre o, en caso dado, en forma de sus sales, especialmente de las sales de aplicación terapéutica, en mezcla con un excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado, por ejemplo, para la aplicación enteral o parenteral. Para la formación de los mismos entran aquellas sustancias en consideración que no reaccionan con los nuevos compuestos, tal como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, fécula, alcohol estearílico, estereato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, propilenglicoles, veselinsudros excipientes medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar, por ejemplo, como tabletas, grageas, cápsulas, supositorios o en forma líquida como soluciones (por ejemplo, como elixires o jarabes), suspensiones o emulsiones.

20.

25.

30.



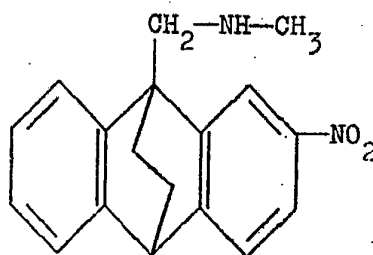
- 17 375 128

- En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, facilitadores de la solución o sales para variar la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Los preparados farmacéuticos se obtienen según los métodos usuales. La dosificación de los nuevos compuestos pueden variar según el compuesto y las necesidades individuales del paciente. Normalmente ascienden, por ejemplo, en administración oral a 25-500 mg diarios, especialmente entre 75 y 300 mg. La dosis diaria se puede dividir y administrarse de este manera dos o tres veces diarias.
- Los nuevos compuestos se pueden emplear también en la medicina veterinaria, por ejemplo, en una de las formas arriba mencionadas o en forma de piensos o de aditivos a los piensos. Aquí se emplea, por ejemplo, los materiales de carga y diluyentes o bien piensos usuales.
- La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en °C.
- EJEMPLO 1
- A una suspensión de 2 g de 2-nitro-9-(metiliminometil)-9,10-dihidro-9,10-eteno-antroceno en 50 de metanol se agregan a temperatura ambiente 2 g de hidruro de sodio-boro y se agita durante 4 horas. A conti-



375128

nuci3n se gotean 200 cc de agua. Se precipita el 2-nitro-9-(metilaminometil)-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno de f3rmula



que, despu3s de sublimar, funde a 131 - 133° .

El hidrocloreuro del compuesto funde a 281 - 283° y el metanosulfonato a 250 - 252°.

El 2-nitro-9-(metilaminometil)-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno empleado como producto de partida se puede preparar como sigue:

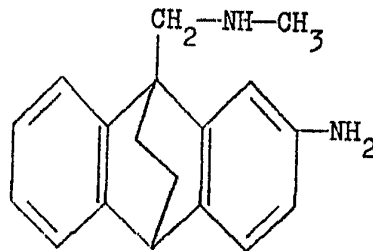
A una suspensi3n de 23 g de aldehido de 9,10-dihidro-9,10-etano-9-antraceno en 100 cc de anh3drido ac3tico se gotea, bajo agitaci3n, una mezcla de 9,7 g de 3cido n3trico concentrado en 50 cc de anh3drido ac3tico. Despu3s de 6 horas se agregan 200 cc de agua y se agita nuevamente durante 6 horas a temperatura ambiente. El aceite viscoso precipitado se separa y se mezcla con 3ter. Se separa as3 en forma cristalina el aldehido del 2-nitro-9,10-dihidro-9,10-etano-9-antraceno. p.f. 170 - 175°.



5. A 10 g de aldehido del 2-nitro-9,10-dihidro-9,10-eteno-9-entraceno se agregan 50 cc de una soluci... el 25 % de metilamina en etanol y se calienta durante 4 horas en el autoclave a 90°. Al enfriar cristaliza el 2-nitro-9-(metileminometil)-9,10-dihidro-9,10-etano-entraceno. El compuesto funde a 154-155°.

EJEMPLO 2

10. 5 g de 2-nitro-9-(metileminometil)-9,10-dihidro-9,10-etano-entraceno en 75 cc de dimetilformamida se hidrogena a temperatura ambiente después de agregar 1 g de niquel-Raney. Terminada la recepción de hidrógeno se separa el catalizador por filtración y el disolvente por evaporación. Queda el 2-amino-9-(metileminometil)-9,10-dihidro-9-etano-entraceno de fórmula



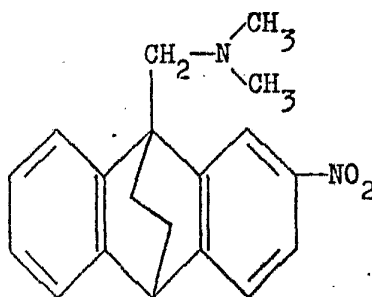
cuyo hidrocloreuro funde a 298 - 303°.

17 APR 1972

375128

EJEMPLO 3

16 g de 2-nitro-9-(metileminometil)-9,10-dihidro-9,10-eteno-antraceno se calienta durante 2 horas a 90° con 5 cc de formol al 40 % en 32 cc de ácido fórmico . A continuación se enfría con hielo y se pone el calino agregando lejía sódica 5-n. La base precipitada se extrae con cloruro metilénico . Después de secar y evaporar el disolvente queda el 2-nitro-9-(dimetileminometil)-9,10-dihidro-9,10-eteno-antraceno de fórmula

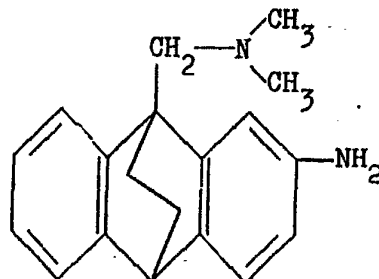


que, después de recristalizar en alcohol, funde a 149-151°.

Ejemplo 4

14 g de 2-nitro-9-(dimetileminometil)-9,10-dihidro-9,10-eteno-antraceno en 150 cc de dimetilformamida se hidrogenan a temperatura ambiente después de agregar 3 g de níquel-Raney. Terminada la recepción de hidrógeno se separa el catalizador por filtración y el disolvente por evaporación. Queda el 2-amino-9-(dimetileminometil)-9,10-dihidro-9,10-eteno-antraceno de fórmula

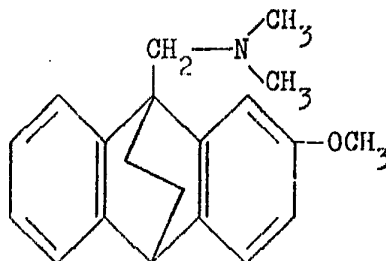
- 21 - 375 128



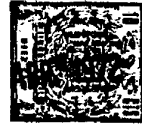
5. cuyo malesto funde a 192-193°.

EJEMPLO 5

10. Una solución de 47 g de carboximida de N,N-dimetil-2-metoxi-9,10-dihidro-9,10-etano-9-entraceno en 40 cc de tetrahidrofurano se gotea a 15 g de hidru-  
ro de litio-aluminio en 300 cc de tetrahidrofurano y se calienta durante 3 horas hasta hervir. Después de enfriar se agregan consecutivamente 15 cc de agua, 15 cc de  
15. lejía sódica al 15 % y 45 cc de agua y el precipitado obtenido se separa por filtración. Después de evaporar el disolvente queda el 2-metoxi-9-(dimetilaminometil)-9,10-dihidro-9,10-etano-entraceno de fórmula



que, después de recristalizar en isopropanol, funde a 98 - 100° y cuyo hidrocloreto tiene un punto de fusión de 248 - 250°.



La carboxamida de N,N-dimetil-2-metoxi-9,10-dihidro-9,10-eteno-entreceno, empleada como producto de partida, se puede preparar como sigue:

5. A una solución de etilato de sodio en etanol (preparada de 8 g de sodio y 200 cc de etanol) se agrega 81 g de 2-hidroxi-9-ciano-9,10-dihidro-9,10-eteno-entreceno. En el plazo de 2 horas se gotean 55 g de yoduro metílico y después se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. El yoduro sódico se separa por filtración y el filtrado se evapora. Se obtiene el 2-metoxi-9-ciano-9,10-dihidro-9,10-etano-entreceno en bruto que se calienta con 30 g de hidróxido potásico en 400 cc de etilenglicol a 190°. A continuación se agregan 400 cc de agua y separa por filtración el precipitado obtenido.
10. Al agregar ácido clorhídrico al filtrado se precipita el ácido 2-metoxi-9,10-dihidro-9,10-eteno-entrecenocarboxílico que, después de sublimar, funde a 187-190°.

15. 50 g de este ácido se calienta con 100 cc de cloruro tionílico durante 30 minutos a 70° y a continuación se evapora en vacío. El residuo se disuelve en 250 cc de cloruro metilénico. Bajo agitación se introduce en esta solución dimetilamina. Después de 60 minutos se agregan 100 cc de lejía sódica 2-n y la capa cloruro metilénica se evapora. Queda el carboxamida de N,N-dimetil-2-metoxi-9,10-dihidro-9,10-eteno-9-entreceno en bruto.

20.

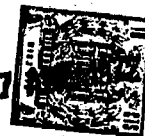


EJEMPLO 6

5. A una solución de 0,3 g de 2-hidroxi-9-(dimetilaminometil)-9,10-dihidro-9,10-eteno-antraceno en 5 cc de éter se agrega 5 cc de una solución al 5 % de tiazometano en éter. Después de 2 horas se evapora el disolvente. El residuo que queda se cristaliza en éter-éter de petróleo y se obtiene el 2- metoxi-9-(dimetilamino- metil)-9,10-dihidro-9,10-eteno-antraceno que es idéntico al producto descrito en el ejemplo 5.

10. El 2-hidroxi-9-(dimetilaminometil)-9,10-dihidro-9,10-eteno-antraceno empleado como producto de partida se puede obtener como sigue:

15. A una solución de 2 g de 2-amino-9-(dimetilaminometil)-9,10-dihidro-9,10-eteno-antraceno en 10 cc de ácido sulfúrico 2-n se gotean, bajo agitación, a 10°, 0,5 g de nitrito sódico en 1,5 cc de agua. Después de 2 horas se agrega 3 cc de ácido sulfúrico concentrado y se calienta durante 2 horas a 80°. Después se enfría la solución y se pone alcalina mediante adición de lejía sódica 2-n. Se extrae con cloruro metilénico y se separa la solución acuosa. Esta se acidifica mediante adición de ácido clorhídrico y a continuación se pone débilmente alcalina con bicarbonato potásico. Se extrae con cloruro metilénico. Después de secar y evaporar el disolvente queda como residuo el 2-hidroxi-9-(dimetilaminometil)-9,10-dihidro-9,10-eteno-antraceno.

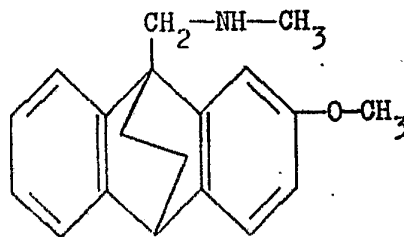


5.

10.

15.

Una solución de 50 g de carboxemida de N-metil-2-metoxi-9,10-dihidro-9,10-etano-9-antraceno en 250 cc de tetrahidrofurano se gotea a 17 g de hidruro de litio-aluminio en 250 cc de tetrahidrofurano y se calienta durante 4 horas a 60°. A continuación se enfría y consecutivamente se agregan 20 cc de agua, 20 cc de lejía sódica al 15 % y 50 cc de agua. El precipitado obtenido se separa por filtración y el filtrado se evapora. Queda un aceite viscoso que se destila en alto vacío. La fracción que hierve a 198 - 202°/0,4 mm contiene el 2-metoxi-9-(metilaminometil)-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno de fórmula



20.

25.

30.

cuyo hidrocioruro funde a 278 - 281°.

La carboxemida de N-metil-2-metoxi-9,10-dihidro-9,10-etano-9-antraceno necesaria como producto de partida se puede obtener por introducción de metilamina en una solución de 52 g de cloruro carbonílico de 2-metoxi-9,10-dihidro-9,10-etano-9-antraceno en 400 cc de cloruro metilénico. Después de 60 minutos se agita la mezcla de reacción con lejía sódica 2-n y la capa clorometilénica se evapora. Queda la metilamida en bruto que se emplea directamente para la re-



ducción con hidruro de litio aluminio.

EJEMPLO 8

Tabletas, conteniendo 25 mg de sustancia activa, se prepara en la forma usual, por ejemplo, en la siguiente composición:

5.

Hidrocloruro de 2-metoxi-9- -(dimetilaminometil)-9,10- -dihidro-9,10-etano-entraceno	25	mg
Lactosa	35	mg
Fécula de trigo	44,4	mg
10. Acido silícico coloidal	6	mg
Estearato de magnesio	0,6	mg
Telco	<u>9</u>	<u>mg</u>
	120,0	mg

15.

En forma análoga se pueden preparar tabletas conteniendo 25 mg de hidrocloreuro de 2-nitro-9-(dimetilamino-9,10-dihidro-9,10-etano-entraceno, hidrocloreuro de 2-nitro-9-(metilaminometil)-9,10-dihidro-9,10-etano-entraceno, hidrocloreuro de 2-amino-9-(metilaminometil)-9,10-dihidro-9,10-etano-entraceno, hidrocloreuro de 2-amino-9-(dimetilaminometil)-9,10-dihidro-9,10-etano-entraceno ó hidrocloreuro de 2-metoxi-9-(metilaminometil)-9,10-dihidro-9,10-etano-antracono.

20.

25.

30.

N O T A

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 se refiere a unas

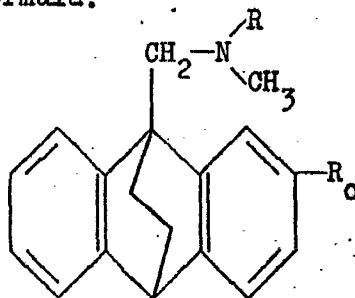


solicitudes de patente presentadas en Suiza, con los números y en las fechas siguientes; 12/69 de 3 de enero de 1969 y 17951/69 de 2 de diciembre de 1969, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: Procedimiento para la obtención de amino-antracenos; caracterizándose por lo siguiente:

5.

1.- Procedimiento para la obtención de amino-antra

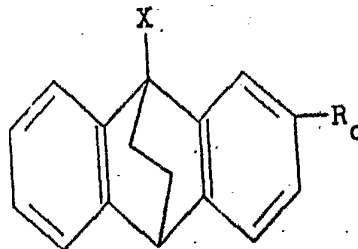
10. cenos de fórmula:



I.

15.

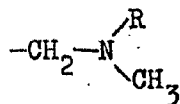
en la que  $R_0$  significa el grupo metoxi, el grupo nitro, ó el grupo amino y R significa el grupo metilo ó un átomo de hidrógeno, caracterizado porque en un compuesto de fórmula:



II

20.  
21.  
22.  
23.  
24.  
25.

en la que X significa un resto transformable en el grupo de fórmula:



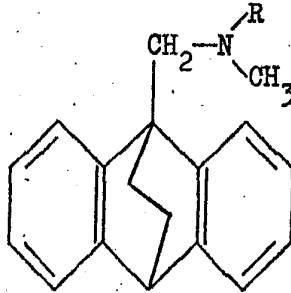
17 APR. 1972

- 27 -

375128

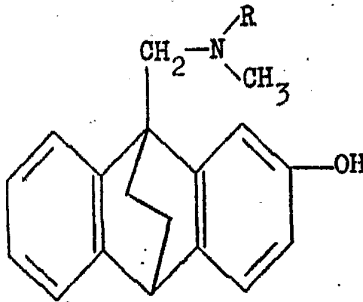
y R y R<sub>0</sub> tienen el significado arriba indicado, X se trans-  
forme en el grupo mencionado, o un compuesto de fórmula

5.



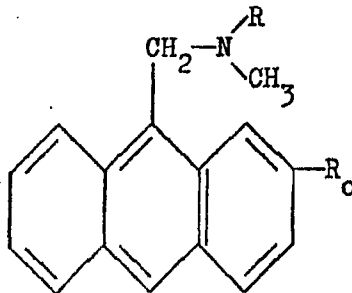
en la que R tiene el significado indicado, se nitra en  
10. la posición 2, o un compuesto de fórmula.

15.



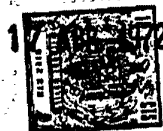
se metiliza en el grupo OH, o en un compuesto de fór-  
mula

20.



25.

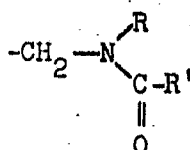
en la que R y R<sub>0</sub> tienen los significados arriba indicado,  
se introduce el resto 9,10-etano y, si se desea, en los  
compuestos obtenidos, dentro del margen de la definición  
de los productos finales, se introducen, modifican o di-  
socian sustituyentes y/o los recematos, en caso dado



obtenidos, se separan en los entípodos ópticos y/o las sales obtenidas se transforman en las bases libres o las bases libres obtenidas en sus sales.

2.- Procedimiento según la reivindicación

- 5. 1, caracterizado porque en un compuesto de fórmula II, donde R<sub>0</sub> signifique metoxi o amino y X represente un resto de fórmula



10.

donde R tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y R' signifique un grupo hidroxil eterizado, el grupo carboxilo eterizado se reduce al grupo metilo.

15.

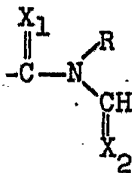
3.- Procedimiento según las reivindicaciones

1 y 2, caracterizado porque se reduce con hidruro de litio aluminio.

20.

4.- Procedimiento según la reivindicación

1, caracterizado porque en un compuesto de fórmula II, donde R<sub>0</sub> signifique metoxi o amino X es un resto de fórmula



25.

375128

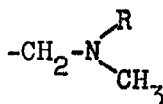


donde R tiene el significado indicado en la reivindicación 1, y uno de los restos X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> significan un grupo oxo y el otro significa 2 átomos de hidrógeno, el grupo carbonilo se reduce al grupo metilénico.

5. 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 4, caracterizado porque se reduce con un agente de reducción de amida sdecuso.

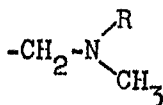
10. 6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 4 y 5 caracterizado porque se reduce con hidruro de litio aluminio o electrolíticamente.

15. 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en un compuesto de fórmula II, donde X es un resto correspondiente al grupo definido en la reivindicación 1, de fórmula



20. en el que el nitrógeno está enlazado con uno de sus sustituyentes con un doble enlace y, en caso dado, lleva una carga positiva, o en el que uno de los átomos de carbono enlazados con el átomo de nitrógeno lleve un grupo hidroxilo, X se transforme por reducción en el resto,

25.





- 30 - 375128

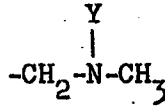
definido en la reivindicación 1.

8.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 7, caracterizado porque se reduce con hidruros de metal o hidrógeno catalíticamente activado.

5. 9.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 7, caracterizado porque se reduce con hidruro de sodio-boro.

10. 10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en un compuesto de fórmula II, donde R<sub>0</sub> significa metoxi o amino y X es un resto de fórmula

15.



20.

en la que Y significa un resto isociable por reducción, el resto Y se disocia por reducción.

25.

11.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 10, caracterizado porque se parte de compuestos en los que Y significa un resto  $\alpha$ -aralquilo o un resto  $\alpha$ -aralcoxycarbonilo, e Y se disocia por reducción catalítica.

30.

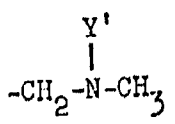
12.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 10, caracterizado porque se parte de compuestos en los que Y significa un resto 2,2,2-trialogeno-etoxicarbonilo e Y se disocia con hidrógeno nascente.

375 128



5. 13.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 10, caracterizado porque se parte de compuestos en los que Y signifique un resto arilsulfonilo e Y se disocia por reducción con un metal alcalino en amoníaco líquido.

10. 14.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en un compuesto de fórmula II, donde X signifique un resto de fórmula

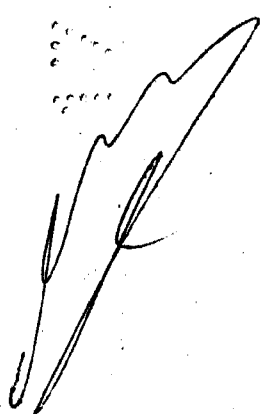


en la que Y' signifique un resto disociable por hidrólisis, Y' se disocia hidrolíticamente.

15. 15.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 14, caracterizado porque se parte de compuestos en los que Y' es un resto acilo.

20. 16.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 14 y 15, caracterizado porque se parte de compuestos en los que Y' es un resto alcanoilo inferior o carbalcoxi.

25. 17.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula II, en la que X signifique el grupo aminometanol, se hace reaccionar con un éster capaz de reacción del metanol.





5. 18.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula II, donde X significa el grupo de fórmula  $-CH_2-Z$ , en la que Z es un grupo hidroxilo esterificado capaz de reacción, se hace reaccionar con N,N'-dimetilúrea.

19.- Procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado porque Z significa un átomo de cloro o de bromo.

10. 20.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la nitración se efectúa con una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y ácido nítrico concentrado.


15. 21.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la nitración se efectúa con un anhídrido mixto de ácido nítrico y un ácido carboxílico.

22.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la metilación en el grupo OH se efectúa mediante éster capaz de reacción de metanol.

20. 23.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la metilación en el grupo OH se efectúa mediante diazometano.

25. 24.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el resto 9,10-eteno se introduce por reacción con etileno según el método de Diels-Alder.

25.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 24, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del





procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas que faltan, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de una sal..

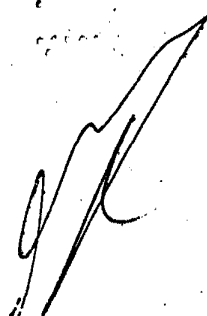
5. 26.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 4 hasta 17 y 20 hasta 24, caracterizado porque en los compuestos obtenidos, en los que R<sub>0</sub> significan nitro, el grupo nitro se reduce al grupo amino.

10. 27.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 4 hasta 17, 20 hasta 24 y 26 caracterizado porque un compuesto obtenido, en el que R significa hidrógeno, se metila mediante reacción con un éster capaz de acción de metanol.

15. 28.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 17, 22 ó 27, caracterizado porque como éster capaz de reacción se emplea un éster de un hidrógeno halogenado, del ácido sulfúrico o un ácido arilsulfónico.

20. 29.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 3, 18, 19 y 25, caracterizado porque en los compuestos obtenidos se efectúa una de las transformaciones mencionadas en las reivindicaciones 26 y 27.

25. 30.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 4 hasta 17, 20 hasta 24 y 26 hasta 28 caracterizado porque se prepara el 2-metoxi-9-(metilaminometil)-9,10-dihidro-9,10-eteno-entraceno, el 2-amino-9-(dimetilaminometil)-9,10-dihidro-9,10-eteno-entraceno, el 2-nitro-9-(metilaminometil)-9,10-dihidro-9,10-eteno-





-antraceno ó el 2-metoxi-9-(dimetilaminometil)-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno.

5. 31.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 4 hasta 17, 20 hasta 24, 26, 28 y 30, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en forma libre.

10. 32.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 4 hasta 17, 20 hasta 24, 26 hasta 28 y 30, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en forma de sus sales.

15. 33.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 3, 18, 19, 25 y 29, caracterizado porque se prepare el 2-metoxi-9-(metilaminometil)-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno, el 2-amino-9-(dimetilaminometil)-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno, el 2-nitro-9-(dimetilaminometil)-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno ó el 2-metoxi-9-(dimetilaminometil)-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno.

20. 34.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 3, 18, 19, 25, 29 y 33, caracterizado porque se preparan los nuevos compuestos en forma libre.

25. 35.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 3, 18, 19, 25, 29 y 33, caracterizado porque se preparan los nuevos compuestos en forma de sus sales.

36.- Procedimiento para la obtención de amino-antracenos; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.



375 128

Esta memoria consta de treinta y cinco hojas escritas a máquina, por una sola cara.

Madrid, 17 ABR. 1972

CIBA SOCIETE ANONYME.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET  
P. p. Firmado L. Garcia Fernández