

PATENTE DE INVENCION

Case 6636/1+2

=====

C.07 A.61  
e k

375 129

# Memoria Descriptiva

sobre:

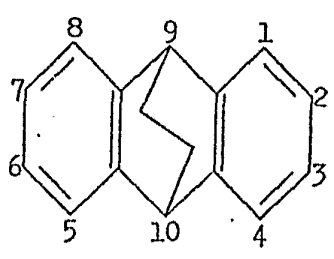
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 9,10-DIHI-  
-ETANO-ANTRACENOS.

-----

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

-----

El objeto de la invención son los 9,10-dihid-  
dro-9,10-eteno-antracenos con el núcleo de fórmula





que en la posición 9 llevan un resto amino-alquilo y como mínimo en una de las posiciones 1 hasta 8 un grupo hidroxilo libre o acilado, así como a procedimientos para su obtención.

5. En el resto amino-alquilo de los nuevos compuestos es el resto alquileo que enlaza el grupo amino con el núcleo etanoaracénico, ante todo, un resto alquileo inferior, recto o ramificado, con 5 átomos de carbono como máximo, especialmente uno que separe el grupo amino del núcleo por 1 hasta 3, especialmente 1 ó 3 átomos de carbono, tales como el resto propileno-(1,3), propileno-(1,2), etileno-(1,2) ó metileno.
- 10.

15. El grupo amino del resto amino-alquilo en la posición 9 puede estar sin sustituir ó sustituido. Un grupo amino sustituido es aquí, por ejemplo, un grupo amino secundario o terciario, es decir, un grupo amino mono- ó disustituido. Como sustituyentes son de mencionar aquí, ante todo, los restos hidrocarburo alifáticos inferiores, que también pueden estar interrumpidos por hetero- átomos, tales como átomos de oxígeno, azufre ó nitrógeno
20. y/o sustituidos por grupos hidroxilo, o los restos hidrocarburo alifáticos inferiores. Como tales restos entran ante todo en consideración los restos de alquilo inferior, los restos de alquileo inferior, los restos de oxalquileo inferior, los restos de azalquileo inferior o los restos de tialquileo inferior o los restos de fenil-
25. alquilo inferior. Los restos de alquilo inferior son aquí por ejemplo, los restos de metilo, etilo, propilo, isopropilo, los restos de butilo rectos o ramificados, enlazados, en posición arbitraria, los restos pentilo, hexilo, o héptilo. Los restos alquileo inferior
- 30.



- oxaalquileno, azaalquileno y tisaalquileno son ante todo, aquellos que junto con el átomo de nitrógeno-amino dan un anillo de 5-7 miembros, tales como, por ejemplo, los restos butileno-(1,4), pentileno-(1,5), hexileno-(1,5),
5. hexileno-(1,6), hexileno-(2,5), heptileno-(2,7), heptileno-(2,6), 3-oxapentileno-(1,5), 3-tiapentileno-(1,5), 2,4-dimetil-3-tiapentileno-(1,5), 3-aza-pentileno-(1,5), 3-alquilo inferior-3-aza-pentileno-(1,5), tal como el resto 3-metil-3-aza-pentileno-(1,5), 3-hidroxi-alquilo inferior-3-aza-pentileno-(1,5), tal como el resto 3-
10. -( $\beta$ -hidroxietil)-3-aza-pentileno-(1,5), 3-oxahexileno-(1,6) o 3-azahexileno-(1,6). Los restos fenil-alquilo inferior son, ante todo, restos de bencilo o 1- o 2- feniletilo, que también pueden estar sustituidos por restos de alquilo inferior, por ejemplo, los restos alcoxi inferior mencionados, por ejemplo, metoxi ó etoxi, átomos de
15. halógeno, por ejemplo, átomos de fluor, cloro o bromo, o grupos trifluormetilo.

- El grupo amino es, por lo tanto, por ejemplo, un grupo bencilamino o N-alquilo inferior-bencilamino, tal como el grupo N-metil- ó N-etil-bencilamino, o un grupo
20. pirrolidino o piperidino, en caso dado con C-alquilo inferior y/o  $\beta$  - simplemente insaturado en el anillo, o un grupo piperacino, en caso dado con C-alquilo inferior, N'-alquilo inferior- o N'-(hidroxi-alquilo inferior)-piperacino, tiomorfolino o morfolino, o, ante todo, un
25. grupo mono- o di- alquilo inferior-amino, tal como un grupo metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino o N-metil-etilamino.



- Grupos hidroxilo acilados son, ante todo, aquellos en los cuales el resto acilo es el resto de un ácido carboxílico, tal como, por ejemplo, un resto alcanoilo inferior, tal como un resto acetilo, propionilo,
5. pivalino, butirilo o valerilo, o un resto benzoilo, que también puede estar sustituido por restos de alquilo inferior, por ejemplo, los restos alcoxi inferiores mencionados, por ejemplo, metoxi o etoxi, átomos de halógeno, por ejemplo, átomos de fluor, cloro o bromo, o grupos
10. trifluormetilo.

- Los nuevos compuestos pueden contener ulteriores sustituyentes. Así pueden contener ulteriores sustituyentes en los anillos aromáticos (posiciones 1-8), tales como, por ejemplo, restos de alquilo inferior, por ejemplo, los mencionados, ante todo restos de metilo, átomos de halógeno, por ejemplo, los mencionados, ante todo cloro, y/o grupos de trifluor-
15. metilo. Los nuevos compuestos pueden estar además sustituidos en la posición 10, por ejemplo, por restos de
20. alquilo inferior, por ejemplo, los mencionados, especialmente metilo, o átomos de halógeno, por ejemplo, los mencionados, ante todo cloro.

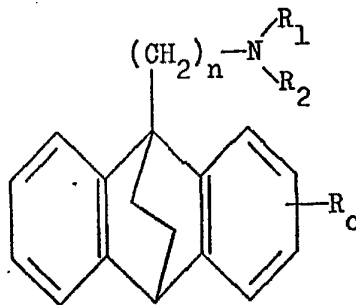
- Los nuevos compuestos poseen radiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto inhibidor del sistema central. Así muestra, además de un efecto antagónico a la cocaína especialmente un antagonismo contra las sustancias psicomotoras, tales como, por ejemplo, la mescalina, tal y como se demuestra en ensayos con animales, por ejemplo, en ratones en administración oral en dosis de 10 hasta 100 mg/kg, y poseen
- 25.
- 30.

- 5 - 375129



- un efecto inhibitor 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 etanoantrocenos. 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
5. pueden servir también como productos de partida o productos intermedios para la preparación de otros compuestos valiosos.
- 10.

Son de destacar especialmente los compuestos de fórmula



15. en la que n significa 1 ó 3, R<sub>1</sub> significa un resto alquilo inferior, especialmente el resto etilo o, ante todo, el resto metilo, o un átomo de hidrógeno, R<sub>2</sub> significa un resto alquilo inferior, especialmente el resto etilo o, ante todo, el resto metilo y R<sub>0</sub> significa un grupo alcanciloxi inferior, especialmente el grupo acetoxi o, ante todo, un grupo hidroxilo libre, preferentemente aquellos compuestos de la fórmula de arriba en la
- 20.



que el resto  $R_0$  esté en la posición 2, especialmente el 2-hidroxi-9-(dimetilaminometil)-9,10-dihidro-9,10-etano-  
-entraceno y, ante todo el 2-hidroxi-9-(metilaminometil)-  
5. -9,10-dihidro-9,10-etano-entraceno que, por ejemplo en  
forme de su hidrocioruro, en administración oral en el  
ratón, posee un claro efecto antagónico a la mescalina  
en una dosis de 10 mg/kg y un efecto antagonístico a  
la cocaína en una dosis de 10 hasta 30 mg/kg.

10. Los nuevos compuestos se obtienen según  
métodos en sí conocidos.

Así se puede, obtener, por ejemplo, trans-  
formando en un 9-X-9,10-dihidro-9,10-etano-entraceno,  
que como mínimo en una de las posiciones 1-8 lleva  
un grupo hidroxilo libre o acilado, en el que X signi-  
15. fica un resto transformable en un grupo amino-  
alquilo, X en un grupo amino-  
alquilo.

El resto X es, por ejemplo, un resto al-  
quilo sustituido por un grupo hidroxilo Z, esterificado,  
capaz de reacción. Un grupo hidroxilo Z esterificado,  
20. capaz de reacción, es, ante todo, un grupo hidroxilo es-  
terificado con un ácido orgánico o inorgánico fuerte,  
tal como, especialmente, un hidrácido halógeno, tal  
como el ácido clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico, o  
un ácido arilsulfónico, por ejemplo, el ácido p-tolueno-  
25. sulfónico.

La transformación del resto Z en un grupo  
amino se efectúa, por ejemplo, mediante reacción con una  
amina que muestre el átomo de nitrógeno como mínimo un  
átomo de hidrógeno, tal como, por ejemplo, amoníaco o  
30. metilamina.



5. 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.

10. La transformación del resto Z en un grupo amino primario o secundario se puede efectuar por reacción con úres o una úrea correspondientemente N,N'-disustituída.

15. La reacción se efectúa en la forma usual, convenientemente por calentamiento. Al emplear cantidades de sustancia mayores se trabaja ventajosamente en presencia de diluyentes, tales como sustancias inorgánicas o disolventes orgánicos inertes. Como disolventes orgánicos entran especialmente aquellos en consideración que se evaporen durante la reacción, por ejemplo, éteres de alto punto de ebullición o un resto aminoalquilo, en caso dado ulteriormente N-sustituído, que lleva en el átomo de nitrógeno un grupo carboxilo esterificado, tal como, por ejemplo, un grupo carbaloxi o un grupo aralcoxicarbonilo, donde los restos alquilo y aralquilo son ante todo los mencionados. Tales restos son, por ejemplo, correspondientes grupos carbamilo o carbamilalquilo, correspondientes grupos acilaminoalquilo o carbaloxi-aminoalquilo.

20. La transformación se efectúa por reducción en los grupos carbonilo existentes a grupos metileno, o bien el grupo carboxilo esterificado al grupo metilo. La reducción se efectúa en la forma usual, por ejemplo, con un agente de reducción amida, tal como, por ejemplo,

25. 30.



- un hidruro de dimetal ligero, especialmente un hidruro de metal alcalino-aluminio, tal como el hidruro de litio- ó sódio-aluminio, o un hidruro de metal alcalino-terréo-aluminio, tal como el hidruro de magnesio-aluminio ó hidruro de sódio-boro en una amina terciara, tal como piridina o trietilamina, o el mismo hidruro de aluminio, o diborano. En caso necesario se pueden emplear los agentes de reducción también junto con activadores, por ejemplo, cloruro de aluminio. Si se parte de productos de partida que contienen grupos aciloxi, entonces se pueden disociar estos simultáneamente a los grupos hidroxilo libres. La reducción se puede efectuar, por ejemplo, también electrólíticamente en cátodos con altas sobretensión, tales como cátodos de mercurio, amalgama de plomo o de plomo. Como cátodo 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 ánodo se emplea preferentemente ácido sulfúrico.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Un resto transformable por reducción en un grupo amina-alquilo es asimismo un resto correspondiente al mencionado resto amina-alquilo en el que el nitrógeno está enlazado con uno de sus sustituyentes por un doble enlace en caso dado lleve una carga positiva, o en el que uno de los átomos de carbono enlazado al átomo de nitrógeno lleve un grupo hidroxilo tal como un resto imino- o imonioalquilo correspondiente o un resto amina- o amonioalquilo, en el que el grupo amina está doblemente enlazado con uno de los sustituyentes amina.
- 25.
- 30.

- 9 - 375129



- La transformación se efectúa en la forma usual mediante reducción, por ejemplo, del enlace azometínico. La reducción se realiza 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 dimetal ligero, tal como, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino-metal térreo, tal como hidruro de sodio-boro o hidruro de litio-aluminio. Si se parte de productos de partida que contienen los grupos sciloxi, entonces se disocian estos, por ejemplo al emplear hidruro de litio-aluminio, simultáneamente a los grupos hidroxilo libres.
- Otro resto transformable por reducción en un grupo amino-alquilo es, por ejemplo, también un resto amino-alquilo N-insustituído, o N-monosustituído que en el átomo de nitrógeno lleva adicionalmente un resto Y disociable por reducción. La transformación se realiza por reducción, que se efectúa en la forma usual.
- Y es entre todo un resto  $\alpha$ -alcoxicarbonilo, tal como un resto carbobenzoxi, que se puede disociar, por ejemplo, por hidrólisis, por ejemplo, por reducción con hidrógeno catalíticamente activado, tal como hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como un catalizador de paladio o de platino. Y puede ser también un resto  $\beta$ -halogenoalcoxicarbonilo, por ejemplo, un resto 2,2,2-trihalógeno-etoxi-carbonilo, tal como el resto 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, o un resto 2-monocloroetoxycarbonilo, que se puede disociar por reducción.
- 5.
  - 10.
  - 15.
  - 20.
  - 25.
  - 30.



- Como agente de reducción entra ante todo en consideración el hidrógeno nascente, tal y como se obtiene, por ejemplo, por reacción de metales o bien de aleaciones de metales sobre agentes cededores de hidrógeno, tales como ácidos carboxílicos, alcoholes o agua. Ante todo se emplea cinc o aleaciones de cinc en ácido acético. Entran además también 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 tolueno sulfonilo, que se puede disociar en forma usual, por reducción con hidrógeno nascente, por ejemplo, por un metal alcalino, tal como litio o sódio en amoniaco líquido.
- 5.
- 10.

- Un resto transformable en un grupo amino-alquilo puede ser también un resto amino-alquilo N-insustituido o N-monosustituido que en el átomo de nitrógeno lleva adicionalmente un resto Y' disociable por hidrólisis. La disociación se efectúa por disociación hidrolítica de Y'. El resto Y' es, ante todo, un resto acilo, por ejemplo, un resto alcanilo, ante todo un resto alcanilo inferior, tal como el resto acetilo, un resto benzilo, el resto fenilalcanilo, el resto carbalcoxi, por ejemplo, el resto terc. butiloxicarbonilo, carboetoxi, o carbometoxi, o un resto aralcoxicarbonilo, por ejemplo, un resto carbobenzoxi.
- 15.
- 20.
- 25.

- 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,
- 30.



tales como el hidróxido sódico.

5. Los nuevos compuestos se pueden obtener también si en un 9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno, que en la posición 9 lleva un resto amino-alquilo y como mínimo en una de las posiciones 1-8 un resto transformable en un grupo hidroxilo libre, estos restos se transformen en grupos hidroxilo libres.

10. Restos transformables en grupos hidroxilo libres son, por ejemplo, los grupos hidróxilo eterizados y los grupos amino libres.

15. Así se puede transformar, por ejemplo, en un 9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno, que en la posición 9 lleva un resto amino-alquilo y como mínimo en una de las posiciones 1 hasta 8 un grupo hidróxilo eterizado, tal como un grupo alcoxi inferior, por ejemplo, un grupo metoxi o etoxi, él o los grupos hidroxilo eterizados en un grupo o grupos hidroxilo libres. La transformación se efectúe, por ejemplo, por hidrólisis, ante todo mediante ácidos fuertes, tal como, por ejemplo, el ácido yodhídrico o el ácido bromhídrico y en caso dado en presencia de haluros de metal ligero, tales como bromuro de aluminio o bromuro de oro, o también con hidrocloreuro de piridina o cloruro de aluminio en piridina.

20. Además se puede transformar en un 9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno, que en la posición 9 lleva un resto amino-alquilo, ante todo un resto amino-alquilo terciario, y como mínimo en una de las posiciones 1-8 un grupo amino libre, él o los grupos amino libres en un grupo o grupos hidroxilo libres.



La transformación de un grupo amino libre en un grupo hidroxilo se efectúa en la forma usual, por ejemplo, mediante diazotado y hervor con agua. La diazotación se realiza en la forma usual, ante todo mediante

5. tratamiento con ácido nitroso o sus sales, tales como las sales alcalinas, por ejemplo, en nitrito sódico, en presencia de ácidos, tales como ácidos minerales, por ejemplo, el ácido clorhídrico y, ante todo, el ácido sulfúrico.

Otro resto transformable en el grupo hidroxilo libre es, por ejemplo, un resto transformable por reducción en un grupo hidroxilo libre. Un resto transformable por reducción en un grupo hidroxilo libre es, ante todo, un grupo hidroxilo sustituido por un resto disociable por reducción.

10.

15. Un resto disociable por reducción es, en primer lugar, un resto  $\alpha$ -aralquilo, tal como un resto bencilo, o un resto  $\alpha$ -aralcoxicarbonilo, tal como un resto carbobenzoxi. La disociación de un resto de estos se efectúa preferentemente por reducción con hidrógeno catalíticamente activado, tal como hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como un catalizador de paladio o de platino. El resto disociable por reducción puede ser también un resto  $\beta$ -halogenoalquilo o un resto  $\beta$ -halogenoalcoxicarbonilo, tal como,

20. por ejemplo, un resto 2-yodoetoxicarbonilo o un resto 2,2,2-tribromo- o 2,2,2-tricloro-etoxicarbonilo. Para la reducción entra en consideración como agente de reducción ante todo, el hidrógeno nascente, tal y como se obtiene, por ejemplo, por reacción de metales o bien elecciones de

25.



metales sobre agentes cededores de hidrógeno, tales como ácidos carboxílicos, alcoholes o agua. Ante todo se emplea cinc o aleaciones de cinc en ácido acético o etanol. Entren además en consideración los compuestos de cromo-II, tales como el cloruro de cromo-II o el acetato de cromo-II.

5.

Los nuevos compuestos se pueden obtener también si en un entraceno, que en la posición 9 lleva un resto amino-alquilo y como mínimo en una de las posiciones 1 hasta 8 un grupo libre o acilado, se introduce el resto 9,10-etano.

10.

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 ser necesario, según la capacidad de reacción de los compuestos entracénicos, en caso dado temperaturas y/o presiones más elevadas y/o el empleo de catalizadores.

15.

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

20.

Así se puede por ejemplo, en los grupos amino-alquilo N-insustituídos o N-monosustituídos obtenidos introducir sustituyentes, por ejemplo, los arriba mencionados. La introducción se realiza en la forma usual, por ejemplo, por reacción con un éster capaz de reacción de un alcohol correspondiente. Un éster capaz de reacción es, ante todo, un éster con un ácido orgánico o inorgánico fuerte, tal como especialmente un hidrógeno halogenado, tal como el ácido clor-

25.

30.



hidrico, bromhídrico o yodhídrico, el ácido sulfúrico o un ácido arilsulfónico, por ejemplo, el ácido p-tolueno-sulfónico. La introducción del sustituyente se puede realizar también en forma reductiva, por ejemplo, mediante reacción con un aldehído o cetona correspondiente bajo condiciones reductivas, es decir, en presencia de hidrógeno catalíticamente activado o ácido fórmico.

5. En los compuestos obtenidos que lleven en el átomo de nitrógeno del amino-alquilo un resto  $\alpha$ -aralquilo, tal como un resto bencilo, se puede disociar éste por reducción. La reducción se efectúa en la forma usual, por ejemplo, como descrito más arriba para el resto  $\alpha$ -aralcoxycarbonilo.

10. En los compuestos obtenidos que en una o varias de las posiciones 1 hasta 8 poseen un resto aciloxi, se puede transformar este en un grupo hidroxilo libre. Esta transformación se realice en la forma usual, por ejemplo, por hidrólisis, por ejemplo en presencia de agentes ácidos, tales 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, tales como hidróxido sódico. La transformación de un grupo aciloxi en un grupo hidroxilo libre se puede efectuar también en forma reductiva, por ejemplo, por tratamiento con un hidruro de metal complejo, tal como hidruro de litio-aluminio.

20.

25.



-7 FEB. 1970

- 15 - 375129

- Los compuestos obtenidos con grupos hidroxilo libres en una o varias de las posiciones 1 - 8 se pueden acilar estos. La acilación se efectúa en la forma usual, ante todo, por reacción con un ácido correspondiente, preferentemente en forma de sus derivados de ácido funcionales. Derivados de ácido funcionales capaces de reacción son, como por ejemplo, los haluros de ácidos, tales como los cloruros, o los anhídridos puros o mixtos, por ejemplo, los anhídridos mixtos con carbonato de monoalquilo, tales como los carbonatos.
- 5.
- 10.

- La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa como producto intermedio y se realicen 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 entípodas ópticos.
- 15.

- Así se puede partir también, por ejemplo, de un 9-oxoalquil-9,10-dihidro-9,10-etano-entraceno y tratar este bajo condiciones reductivas, por ejemplo, catalíticamente, con una amina que contenga como mínimo un átomo de hidrógeno en el átomo de nitrógeno, o partir de un 9-(aminoalquil)-9,10-dihidro-9,10-etano-entraceno N-insustituido o N-monosustituido y tratar éste bajo condiciones reductivas, por ejemplo, catalíticamente o con ácido fórmico, con un aldehído o cetona correspondientes. Aquí se forman como productos intermedios los compuestos azometínicos arriba mencionados.
- 20.
- 25.



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 tales en forma libre o en la forma, asimismo comprendida en la invención, en 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.

10.

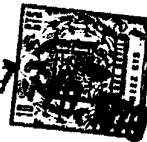
15.

20.

Como tales ácidos se ha mencionado por ejemplo: los hidrácidos halogenados, los ácidos sulfúricos, los ácidos fosfóricos, el ácido nítrico, el ácido perclórico, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tártrico, cítrico, ascorbico, maleico, hidroximaleico, o pirúvico; los ácidos fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-hidroxibenzoico, sali-

25.

- 17 375129



5. cílico, o-aminosalicílico, el ácido emboico, los ácidos metanolsulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico; los ácidos halogenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico o sulfanílico, la metionina, el triptofano, la lisina o la arginina.

10. Estas 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 éstas 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.
- 15.

Según la selección de los productos de partida y el modo de trabajo se pueden presentar los nuevos compuestos como racematos o como antípodas 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
25. manera, por ejemplo, debido a sus distintas solubilidades, en los diastereómeros, de los cuales se pueden librar los antípodas mediante reacción con medios adecuados. Ácidos ópticamente activos especialmente usados son, por ejemplo, la forma D y L del ácido tartárico, el ácido



di-o-toluitárrico, el ácido mélico, el ácido mende-  
lico, el ácido canfersulfónico, o el ácido quínico.  
Ventajosamente se esle el mas eficaz de los dos anti-  
podas.

5. Convenientemente se emplea para la realiza-  
ción de las reacciones según la presente invención aque-  
llos 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 mé-  
todos en si conocidos. Los nuevos productos de partida  
formen asimismo un objeto de la invención.

15. Los nuevos compuestos se pueden emplear,  
por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que  
los contengan 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 lí-  
quido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado,  
por ejemplo, para la aplicación enteral o parenteral.

20. Para la formación de los mismos entren aquellas sus-  
tancias en consideración que no reaccionan con los nuevos  
compuestos, tal como, por ejemplo, agua, gelatina, lac-  
tosa, fécula, alcohol estérilico, estearato de mag-  
nesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos,  
propilenglicoles, vaselina y otros excipientes medici-  
25. neles conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden  
presentar, por ejemplo, como tabletas, grageas, cápsulas,  
supositorios o en forma líquida como soluciones (por  
ejemplo, como elixides o jarabes), suspensiones o



5. emulsiones. 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 esta manera dos o tres veces diarias.

15. 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.

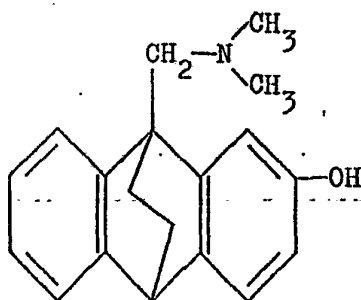
20. La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en °C.

EJEMPLO 1

25. A una solución de 2 g 2-amino-9-(dimetilamino-metil)-9,10-dihidro-9,10-etano-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 agregan 3 cc de ácido sulfúrico concentrado y se calienta durante 2 horas a 80°. Después se enfría la solución y mediante adición de lejía sódica 2-n se pone alcalino. Se extree con cloruro metilénico y se separa la solución acuosa. Esta se acidifica por adición de ácido clorhídrico y a continuación se pone ligeramente alcalino con bicarbonato sódico. Se extree con cloruro metilénico. Después de secar y evaporar el disolvente queda el 2-hidroxi-9-(dimetilaminometil)-9,10-dihidro-9,10-eteno-antraceno de fórmula
- 5.
- 10.



- que, que por reacción con diazometano se puede transformar en el correspondiente compuesto 2-metoxi del p.f. 98 - 100°.
15. El 2-amino-9-(dimetilaminometil)-9,10-dihidro-9,10-eteno-antraceno, empleado como producto de partida, se puede preparar como sigue:
- A una suspensión de 23 g de aldehído de 9,10-dihidro-9,10-eteno-9-antraceno en 100 cc de anhídrido acético se gotea, bajo agitación, una mezcla de 9,7 g de ácido nítrico concentrado en 50 cc de anhídrido acético. Después de 6 horas se agregan 200 cc de agua y se
- 20.



7 FEB. 1970

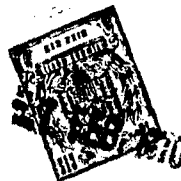
5. agita nuevamente durante 6 horas a temperatura ambiente. El aceite viscoso precipitado se separa y se mezcla con éter. Se separa en forma cristalina el aldehído de 2-nitro-9,10-dihidro-9,10-etano-9-antreceno. P.f. 170 - 175°.

10. A 10 g de aldehído de 2-nitro-9,10-dihidro-9,10-etano-9-antreceno se agregan 50 cc de una solución al 25 % de metilamina en etanol y se calienta durante 4 horas en el autoclave a 90°. Al enfriar cristaliza el 2-nitro-9-(metiliminometil)-9,10-dihidro-9,10-etano-antreceno. El compuesto funde a 154 - 155°.

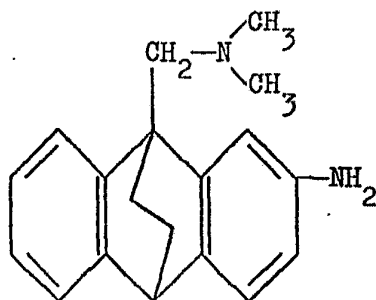
15. A una suspensión de 2 g de 2-nitro-9-(metiliminometil)-9,10-dihidro-9,10-etano-antreceno en 50 cc de metanol se agregan a temperatura ambiente 2 g de borohidruro sódico y se agita durante 4 horas. A continuación se gotean 200 cc de agua. Se precipita el 2-nitro-9-(metilaminometil)-9,10-dihidro-9,10-etano-antreceno que, después de sublimar, funde a 131 - 133°.

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

25. 16 g de 2-nitro-9-(metilaminometil)-9,10-dihidro-9,10-etano antreceno se calienta durante 2 horas a 90° con 5 cc de formalina al 40 % en 32 cc de ácido fórmico. A continuación se enfría con hielo y se pone alcalino añadiendo lejía sódica 5-n. La base precipitada se extrae con cloruro metilénico. Después de secar y evaporar el disolvente queda el 2-nitro-9-(dimetilaminometil)-9,10-dihidro-9,10-etano-antreceno que después de recrystalizar en alcohol funde a 149 - 151°.



14 g de 2-nitro-9-(dimetileminometil)-9,10-dihidro-9,10-etano-antreceno en 150 cc dimetilformida 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 se evapora. Queda el 2-amino-9-(dimetileminometil)-9,10-dihidro-9,10-etano-antreceno de fórmula



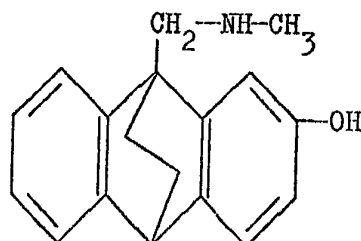
cuyo meleato funde a 192 - 193°.

EJEMPLO 2

10. 9,0 g de 2-benciloxi-9-(metileminometil)-9,10-dihidro-9,10-etano-antreceno se disuelven en 100 cc de etanol y después de agregar 1 g de carbón de paladio ( al 10 %) se hidrogena a temperatura ambiente. Después de terminar la recepción de hidrógeno se separa el catalizador por filtración y el filtrado se evapora en vacío.

15. El residuo se disuelve en lejía sódica 2-n y las partes insolubles se separan por filtración. El filtrado se pone sobre ácido mediante adición de ácido clorhídrico 2-n y nuevamente se filtra. Al agregar bicarbonato sódico al

20. filtrado ácido se precipita el 2-hidroxi-9-(metileminometil)-9,10-dihidro-9,10-etano-antreceno de fórmula



que, después de recristalizar en isopropanol, funde a 120 - 125°. El hidrocloreuro funde a 261 - 262°.

El 2-benciloxi-9-(metilaminometil)-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno, empleado como producto de partida, se puede preparar de la siguiente manera:

5.

29 cc de ácido nítrico al 65 % se gotea a 30 - 35° a 103 cc de anhídrido acético. La solución así obtenida se vierte a continuación lentamente a una suspensión de 90° de 9-ciano-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. El precipitado obtenido se separa entonces por filtración y se lava con metanol. Se obtiene el 2-nitro-9-ciano-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno del p.f. 215°.

10.

15.

A una solución de 156 g de 2-nitro-9-ciano-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno en 1500 cc de dimetilformamida se agregan 16 g de níquel-Raney y se hidrogena a 40°. Después de haber sido recibidos 40 litros de hidrógeno se separa el catalizador por filtración y el disolvente se evapora en vacío. Al residuo se le agregan 80 cc de isopropanol y 80 cc de éter de petró-

20.



leo con lo que cristaliza el 2-amino-9-ciano-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno. El compuesto funde, después de recrystalizar en metanol-agua, a 133 - 137°.

5. 100 g de esta amina se vierten a 875 cc de ácido clorhídrico 1-n agregándose después a temperatura ambiente, bajo agitación, gota a gota, una solución de 28 g de nitrito sódico en 55 cc de agua. Después de haberse agitado la mezcla de reacción aún durante 1 hora a temperatura ambiente se filtra la solución diazonica y se mezcla con 42 cc de ácido sulfúrico concentrado. Se agita aún durante 1 hora a 95° y entonces se extrae, después de enfriar a temperatura ambiente, con éter. El éter se agita con lejía sódica 2-n y se separa el extracto alcalino. Acidificando este extracto alcalino con lejía sódica concentrada se precipita el 2-hidroxi-9-ciano-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno, que se extrae con éter y que, después de evaporar el disolvente, queda como aceite viscoso amarillo claro.
10. 15. 46 g de este aceite se vierten a una solución

20. de etilato sódico en etanol, preparada por solución de 4,6 g de sodio en 400 cc de etanol, y a continuación se gotean 36 g de bromuro bencílico y se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. El bromuro sódico precipitado se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío. Queda el 2-benciloxi-9-ciano-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno, que después de limpiar por cromatografía y recrystalizar en etanol, funde a 98 - 100°.
- 25.

30. Para la hidrólisis del nitrilo se calientan 91 g de 2-benciloxi-9-ciano-9,10-dihidro-9,10-etano-



5. -antraceno con 25 g de hidróxido potásico en 450 cc de glicoletilénico durante 20 horas a  $190^{\circ}$ . A continuación se agrega 1000 cc de agua y las partes insolubles se separan por filtración. El filtrado se acidifica agregando ácido clorhídrico, concentrado con lo que se precipita el ácido 2-benciloxi-9,10-dihidro-9,10-etano-9-antraceno-carboxílico, que funde a  $195 - 199^{\circ}$ .

10. Para la transformación en el cloruro del ácido se calienta 60 g de ácido 2-benciloxi-9,10-dihidro-9,10-etano-9-antracenocarboxílico durante 90 minutos bajo reflujo con 90 cc de clorurooxalílico. Después se evapora el clorurooxalílico en exceso y queda el cloruro de ácido en bruto, que se sigue elaborando directamente.

15. 60 g del cloruro del ácido en bruto se disuelven en 300 cc de clorurometilénico y a temperatura ambiente se introduce monometilamina. Después de 2 horas se agregan 200 cc de lejía sódica 2-n y la capa clorurometilénica se separa, se lava con agua y se evapora. Queda la metilamida del ácido 2-benciloxi-9,10-dihidro-9,10-etano-9-antracenocarboxílico que, después de recristalizar en isopropanol, funde a  $170 - 172^{\circ}$ .

20. 12 g de esta amida se disuelven en 100 cc de tetrahidrofurano, se gotea a 12 g de hidruro de litio-aluminio en 100 cc de tetrahidrofurano y se calienta durante 9 horas a  $60^{\circ}$ . Después se enfría, se agrega consecutivamente 15 cc de agua, 15 cc de lejía sódica al 15 % y 45 cc de agua. El precipitado obtenido se separa por filtración y el filtrado se evapora.

25. Queda el 2-benciloxi-9-(metilaminometil)-9,10-dihidro-

30.



-9,10-etano-antraceno, cuyo hidrocioruro funde a 210 - 213°.

EJEMPLO 3

5. En forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 2 se puede obtener del correspondiente compuesto 2-benciloxi o del correspondiente compuesto 2-benciloxicarboniloxi el 2-hidroxi-9-(γ-metilaminopropil)-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno, el 2-hidroxi-9-(γ-dimetilaminopropil)-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno o sus sales, por ejemplo, hidrocioruros.

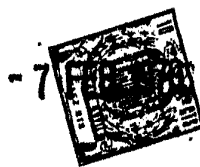
10.

EJEMPLO 4

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

15.	Hidrocioruro de 2-hidroxi-9-(dimetilaminometil)-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno.	25	mg
	Lectosa	35	mg
	Fécula de trigo	44,4	mg
	Acido silícico coloidal	6	mg
20.	Estearato de magnesio	0,6	mg
	Talco	9	
		<hr/>	
		120,0	mg

En forma análoga se pueden preparar tabletas conteniendo 25 mg de hidrocioruro de 2-hidroxi-9-(metilaminometil)-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno.



375 129

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 corresponde a dos solicitudes de Patente presentadas en Suiza con los números y fechas siguientes:
5. 13/69 de 3 de enero de 1.969, y 17952/69 de 2 de diciembre de 1.969; 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 una Patente de Invención por 20 años, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 9,10-DIHIDRO-9,10-ETANO-ANTRACENOS; caracterizándose por lo siguiente:
10. 1.- Procedimiento para la obtención de 9,10-dihidro-9,10-etanoantracenos, que en la posición 9 llevan un resto amino-alquilo y como mínimo en una de las posiciones 1 hasta 8 un grupo hidroxilo libre o acilado, caracterizado porque en un 9-X-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno, que como mínimo en una de las posiciones 1-8 lleva un grupo hidroxilo libre o acilado y en el que X significa un resto transformable en un grupo amino-alquilo X se transforme en un
15. 20. 25.



375129

- grupo amino-alquilo o en un 9,10-dihidro-9,10-eteno-  
-antraceno que en la posición 9 lleve un resto amino-  
alquilo y como mínimo en una de las posiciones 1-8  
un resto transformable en un grupo hidróxilo libre,  
5. estos restos se transformen en grupos hidroxilo libre  
o en un antreceno, que en la posición 9 lleve un resto  
amino-alquilo y como mínimo en una de las posiciones  
1-8 un grupo hidroxilo libre o acilado, se introduce  
el resto 9,10-eteno, y, si se desea, los racematos, en  
caso dado obtenidos, se separen en los antípodas ópticos  
10. y/o las sales obtenidas se transformen en las bases  
libres o las bases libres obtenidas en sus sales.
- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1,  
caracterizado porque se parte de un 9,10-dihidro-9,10-  
-eteno-antraceno que como mínimo en una de las posiciones  
1 hasta 8 lleve un grupo hidroxilo libre o acilado y que  
15. en la posición 9 posee un resto alquilo sustituido por  
un grupo hidroxilo Z esterificado, capaz de reacción.
- 3.- Procedimiento según las reivindicaciones  
1 y 2, caracterizado porque se parte de un compuesto  
en el que Z significa un átomo de halogeno.
20. 4.- Procedimiento según las reivindicaciones  
1 y 2, caracterizado porque se parte de un compuesto  
en el que Z significa un átomo de cloro o de bromo.
- 5.- Procedimiento según una de las reivin-

375129



dicaciones 2 hasta 4, caracterizado porque se reacciona con una amina que lleva en el átomo de nitrógeno como mínimo un átomo de hidrógeno.

5. 6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 hasta 4, caracterizado porque se reacciona con úrea o con una úrea correspondiente N,N'-disustituida.

10. 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se reduce un 9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno que como mínimo en una de las posiciones 1 hasta 8 lleva un grupo hidroxilo libre o acilado y que en la posición 9 posee un resto transformable por reducción en un grupo amino-alquilo.

15. 8.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 7, caracterizado porque en un 9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno, que como mínimo en una de las posiciones 1 hasta 8 lleva un grupo hidroxilo libre o acilado y que
20. en la posición 9 posee un resto amino-alquilo, que en el átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno lleva un grupo oxo, se reducen los grupos carbonilo existentes a grupos metileno.

25.

9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque se reduce con hidruro de litio-aluminio.

30.

10.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 7, caracterizado porque en un 9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno, que como mínimo en una de las



posiciones 1 hasta 8 lleve un grupo hidroxilo libre o acilado y que en la posición 9 posee un resto aminoalquilo, en caso dado ulteriormente N-sustituido, que en el átomo de nitrógeno lleve un grupo carboxilo esterificado, el grupo carboxilo esterificado se reduce al grupo metilo.

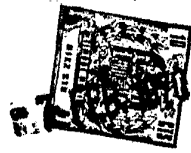
11.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque se reduce con hidruro de litio-aluminio.

12.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 7, caracterizado porque se reduce un 9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno, que como mínimo en una de las posiciones 1 hasta 8 lleve un grupo hidroxilo libre o acilado y que en la posición 9 posee un resto correspondiente al resto aminoalquilo, en el que el nitrógeno esté enlazado con uno de sus átomos de carbono e él enlazado con un enlace doble y en caso dado lleve una carga positiva, o en el que uno de los átomos de carbono enlazados al átomo de nitrógeno lleve un grupo hidroxilo.

13.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 7 y 12, caracterizado porque se reduce con hidruros de metal o hidrógeno catalíticamente activado.



5. 14.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 7, caracterizado porque en un 9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno, que como mínimo en una de las posiciones 1 hasta 8 lleva un grupo hidroxilo libre o acilado y que en la posición 9 posee un resto amino-alquilo N-insustituido o N-monosustituido, que en el átomo de nitrógeno lleva adicionalmente un resto Y disociable por reducción, Y se disocia por reducción.
10. 15.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 7 y 14, caracterizado porque se parte de un compuesto en el que Y es un resto  $\alpha$  -aralcoxicarbonilo y éste se disocia con hidrógeno catalíticamente activado.
15. 16.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 7 y 14, caracterizado porque se parte de un compuesto en el que Y es un resto 2,2,2-trihalógeno de toxicarbonilo y éste se disocia con hidrógeno nascente.
20. 17.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 7 y 14, caracterizado porque se parte de un compuesto en el que Y es un resto arilsulfónilo y éste se disocia mediante tratamiento con un metal alcalino en amoniaco líquido.
25. 18.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en un 9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno, que como mínimo en una de las posiciones 1 hasta 8 lleva un grupo hidroxilo libre o acilado y que en la posición 9 posee un resto amino-alquilo N-insustituido o N-monosustituido, que en el átomo de nitrógeno lleva adicionalmente un resto Y' disociable



por hidrólisis, Y' se disocia por hidrólisis.

19.- Procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado porque Y' es un resto acilo.

5. 20.- Procedimiento según las reivindicaciones 18 y 19, caracterizado porque Y' es un resto alcanilo inferior o un resto carbálcóxi.

10. 21.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en un 9,10-dihidro-9,10-etano-  
-antraceno, que en la posición 9 lleva un resto amino-  
alquilo y como mínimo en una de las posiciones 1 hasta  
8 un grupo hidroxilo eterizado, el o los grupos hidroxilo  
eterizados se transformen por hidrólisis en grupos  
hidroxilo libres.

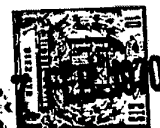
15. 22.- Procedimiento según la reivindicación 21, caracterizado porque se hidroliza con ácido brom-  
hídrico o yodhídrico

20. 23.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en un 9,10-dihidro-9,10-etano-  
-antraceno, que en la posición 9 lleva un resto amino-  
alquilo y como mínimo en una de las posiciones 1 hasta  
8 un grupo amino libre, el o los grupos amino libres  
se transformen por diazotación y hervor con agua en el o  
los grupos hidroxilo libres.

25. 24.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en un 9,10-dihidro-9,10-etano-  
-antraceno, que en la posición 9 lleva un resto amino-  
alquilo y como mínimo en una de las posiciones 1 hasta  
8 un grupo hidroxilo sustituido o un resto disociable  
30. por reducción, el resto disociable se disocia.



5. 25.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 24, caracterizado porque se reduce catalíticamente un 9,10-dihidro-9,10-etano-strasceno, que en la posición 9 lleve un resto amino-alquilo y como mínimo en una de las posiciones 1 hasta 8 un grupo  $\alpha$ -aralcoxi o  $\alpha$ -aralcoxi-carboniloxi.
- 26.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el resto 9,10-etano se introduce por reacción con etileno según el método de Diels-Alder.
10. 27.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-5, 7-9,12-23 y 26, caracterizado porque en los compuestos obtenidos en los grupos N-insustituídos o N-monosustituídos se introducen sustituyentes.
15. 28.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 5, 7 hasta 9, 12 hasta 23, 26 y 27, caracterizado porque en los compuestos obtenidos, que en el átomo de nitrógeno del grupo amino-alquilo llevan un resto  $\alpha$ -aralquilo, éste se disocia por reducción.
20. 29.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 5, 7 hasta 9, 12 hasta 23 y 26 hasta 28, caracterizado porque en los compuestos obtenidos que posee uno o varios grupos hidroxilos libres en las posiciones 1 hasta 8, estos se acilan.
25. 30.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 5, 7 hasta 9, 12 hasta 23 y 26 hasta 29, caracterizado porque en los compuestos obtenidos que en una o varias de las posiciones 1 hasta 8 poseen un grupo aciloxi, éste se transforma por hidrólisis o reducción en un grupo hidroxilo libre.



5.

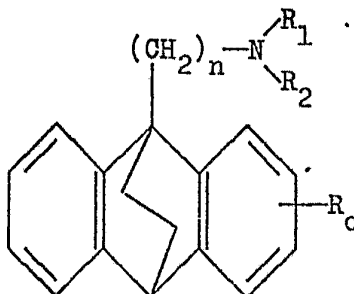
31.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 6, 10, 11, 24, y 25, caracterizado porque en los compuestos obtenidos se realiza una de las transformaciones mencionadas en las reivindicaciones 27 hasta 30.

10.

32.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 31, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene como producto intermedio cualquier etapa del procedimiento y se realizan las etapas que faltan, o un producto de partida se forme bajo las condiciones de reacción o se emplee en forma de una sal.

15.

33.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 5, 7 hasta 9, 12 hasta 23 y 26 hasta 30, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula



20.

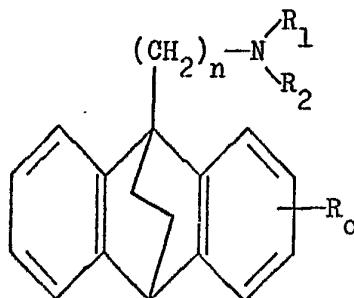
en la que n significa 1 ó 3, R<sub>1</sub> significa un resto alquilo inferior o un átomo de hidrógeno, R<sub>2</sub> significa un resto alquilo inferior y R<sub>0</sub> significa un grupo alcoilo inferior o un grupo hidroxilo libre.

34.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 5, 7 hasta 9, 12 hasta 23 y 26 hasta 30, caracterizado porque se preparan los compuestos.

375129



de fórmula



en la que n significa 1 ó 3,  $R_1$  significa el resto metilo o etilo o un átomo de hidrógeno,  $R_2$  significa el resto metilo o etilo y  $R_0$  el grupo hidroxilo.

5.

35. - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 5, 7 hasta 9, 12 hasta 23 y 26 hasta 30, caracterizado porque se prepara el 2-hidroxi-9-(dimetilaminometil)-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno.

10.

36.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 5, 7 hasta 9, 12 hasta 23, 26 hasta 30 y 32 hasta 35, caracterizado porque se preparan los nuevos compuestos en forma libre.

15.

37.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 5, 7 hasta 9, 12 hasta 23, 26 hasta 30 y 33 hasta 35, caracterizado porque se preparan los nuevos compuestos en forma de sus sales.

20.

38.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 32, caracterizado porque se prepara uno de los compuestos mencionados en una de las reivindicaciones 33 hasta 37.

- 36 375 1297



39.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 32, caracterizado porque se prepara el 2-hidroxi-9-(metilaminometil)-9,10-dihidro-9,10-eteno-antraceno en forma libre o en forma de sus sales.

5.

40.- Procedimiento para la obtención de 9,10-dihidro-9,10-etanoantracenos; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 36 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 7 FEB. 1970

CIBA SOCIETE ANONYME

EDMEZ ACEBO Y MODER

Firmado: F. Hernández Ruiz