

388316

PATENTE DE INVENCION

Case 6465/1+2/T/E

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C67</u>	<u>A61</u>
SUBCLASE <u>C</u>	<u>B</u>

388316



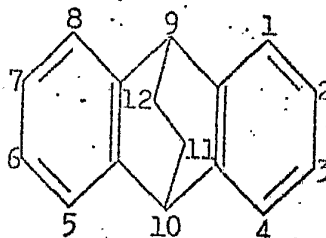
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 9-(AMINOALQUILO)-9,10-DIHI-DRO-9,10-ETANO-ANTRACENOS SUSTITUIDOS.

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

El objeto de la invención es un procedimiento para la obtención de 9-(aminoalquilo)-9,10-dihidro-9,10-etano-antracenos N-sustituídos con el núcleo de fórmula



que en la posición 12 muestre un grupo hidroxilo libre o acilado o un grupo oxo y sus sales.

- El resto aminosalquilo N-sustituido en la posición 9, es preferentemente un resto aminosalquilo inferior N-sustituido en el que el resto alquileno que enlaza el grupo amino sustituido con el núcleo antrecénico es, ante todo, un resto alquileno inferior, recto o ramificado, preferentemente con 1 hasta 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo, el resto metileno, etileno-(1,2), etilideno, propileno-(1,2), propileno-(1,3), propilideno, butilideno, butileno-(1,2), butileno-(1,3) butileno-(2,3) o butileno-(1,4).
- 5.
- 10.

- El grupo amino del resto aminosalquilo N-sustituido puede ser secundario o terciario, preferentemente es un grupo amino alifático, es decir, un grupo amino mono- o disustituido por restos de carácter alifático. Como restos de carácter alifático se denominan aquí aquellos restos cuyo primer átomo de carbono, enlazado con el átomo de nitrógeno, no es miembro de un sistema aromático. Como sustituyentes de un grupo secundario o terciario son de mencionar por lo tanto, como ejemplo; los restos de hidrocarburo inferior de carácter
- 15.
- 20.



- alifático, que también pueden estar interrumpidos en la cadena de carbono por heteroátomos, tales como átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno y/o sustituidos, por ejemplo, por grupos hidroxilo. Restos de hidrocarburo inferior de carácter alifático como sustituyentes de los grupos amino, son ante todo, los restos que muestran como máximo 8 átomos de carbono de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquil-alquilo o -alqueno o cicloalqueno-alquilo o -alqueno o aralquilo o aralqueno, tal como por ejemplo los restos de fenilalquilo inferior o -alqueno inferior, por ejemplo, un resto bencilo, feniletilo o cinemilo, que también pueden estar sustituidos, por ejemplo, por restos de alquilo inferior, grupo de alcoxi inferior, átomos de halógeno, grupos trifluormetilo y/o grupos nitro. Restos interrumpidos por heteroátomos de esta clase son ante todo, los restos oxalquilo. Como sustituyentes del grupo amino son de mencionar, especialmente, los restos de metilo, etilo, alilo, propilo, isopropilo, metililo, propargilo, los restos de butilo, pentilo, hexilo o heptilo, rectos o ramificados, enlazados en lugar arbitrario, los restos de 3-oxabutilo, 3-oxapentilo, 3-oxaheptilo 2-hidroxietilo, 3-hidroxi-propilo, restos de ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, en caso dado con alquilo inferior, tal como metilados, o restos de ciclopropil-, ciclopentil- ó ciclohexilmetilo o -etilo.

El grupo amino sustituido es, ante todo, un grupo mono- o di-alquilo inferior-amino, tal como un grupo metil-, etil-, propil-, butil-, isopropil-, sec. butil-, dimetil-, dietil-, N-metil-, N-etil-, dipropil-, diisopro-

388316



- 4 -

pil-, dibutil-, di-sec.butil-, o di-amil-amino.

5. Grupos hidroxilo acilados son los grupos hidroxilo sustituidos por restos de ácido carboxílico, por ejemplo, por restos de ácido carboxílico alifáticos o aromáticos, tal como por ejemplo, los grupos hidroxilo esterificados con ácidos benzoicos, tal como el grupo benzoiloxi, o especialmente los grupos alcanoiloxi inferiores, ante todo aquellos con máximo 6 átomos de carbono, tales como los grupos propioniloxi, butiriloxi, caproiloxi o, ante todo acetoxi.
- 10.

15. Los nuevos compuestos pueden contener ulteriores sustituyentes. Así pueden contener, por ejemplo, en los anillos aromáticos (posiciones 1-8) restos de alquilo inferior, grupos de alcoxi inferior, átomos de halógeno, grupos de trifluorhetilo y/o nitro. Ventajosamente no poseen aquí cada uno de los dos núcleos (posiciones 1 hasta 4 o bien 5 hasta 8) más de dos, preferentemente como máximo uno de los sustituyentes mencionados.

20. Además pueden estar sustituidos los nuevos compuestos en una de las posiciones 11 ó 12. Como sustituyentes entran aquí ante todo en consideración los restos de alquilo inferior, especialmente los restos metilo.

25. Un resto alquilo inferiores en un átomo de carbono es especialmente un resto alquilo, con máximo 6 átomos de carbono tal como por ejemplo, un resto metilo, etilo, propilo o isopropilo un resto recto o ramificado, enlazado en lugar arbitrario, de butilo, pentilo o hexilo.

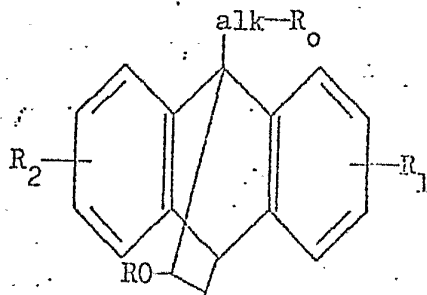
30. Grupos alcoxi inferior son especialmente



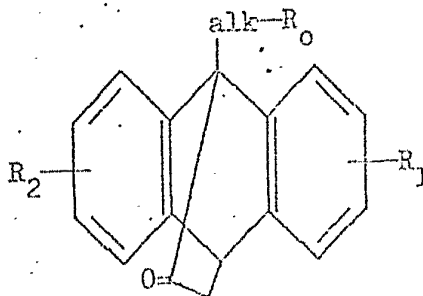
aquellos con máximo 6 átomos de carbono, tal como por ejemplo, grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi o butoxi y como átomos de halogeno entran ante todo en consideración los átomos de fluor, cloro o bromo.

- 5. Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto psicotrópico. Así producen, como se demuestra en ensayos con animales, por ejemplo, en ratones en administración oral en dosis de 30 hasta 100 mg/kg, una inhibición de la excitación psicomotórica producida por la mescalina. Los nuevos compuestos se pueden emplear por lo tanto como psicofármacos. Los nuevos compuestos son, sin embargo, también valiosos productos intermedios para la preparación de otras sustancias útiles, especialmente de compuestos de eficacia farmacológica.
- 10.
- 15.

Son de destacar especialmente los compuestos de fórmula



así como los compuestos de fórmula





- en la que R significa un resto de alcanilo inferior, por ejemplo, el resto acetilo, o ante todo un átomo de hidrógeno, alk significa un resto alquileo inferior con 1 hasta 3 átomos de carbono, ante todo el resto de fórmula $-(CH_2)_n$ donde n significa 1, 2 ó 3, R_0 significa un grupo mono- o di-alquilo inferior-amino, ante todo un grupo mono- o di-metilensamino o un grupo bencilamino y R_1 y R_2 que pueden ser iguales o diferentes, significan grupos alquilo inferiores, grupos alcoxi inferiores, ante todo metoxi, átomos de halógeno, ante todo cloro, grupos nitro o preferentemente átomos de hidrógeno y especialmente de 9-(γ -dimetilaminopropil)-12-oxo-9,10-dihidro-9,10-etanoentraceno, el 9-(γ -metilaminopropil)-12-oxo-9,10-dihidro-9,10-etanoentraceno y, ante todo, el 9-(dimetilaminometil)-12-acetoxi-9,10-dihidro-9,10-etanoentraceno que, por ejemplo, en administración oral a ratones en dosis de 30 mg/kg posee un claro efecto antagónico a la mescalina.

- Los nuevos compuestos se contienen preferentemente si en 9,10-dihidro-9,10-etano-entraceno, que en posición 12 presenta un grupo hidroxílico libre o un grupo oxo y en posición 9 un correspondiente grupo aminoalquílico N-monosustituido, que en el átomo de nitrógeno presente además un resto desdobleable Y, el resto Y se desdoble y, si se desea en un compuesto obtenido el grupo amino secundario se sustituye por un grupo amino terciario.

- Un resto disociable es, por ejemplo, un resto disociable por hidrólisis o reducción. La disociación se efectúa en la forma usual, por ejemplo, por hidrólisis.



o reducción.

5. Un resto disociable por hidrólisis es, por ejemplo, un resto acilo, tal como especialmente un resto alcanilo ante todo un resto alcanilo inferior, tal como el resto acetilo, un resto benzoilo, resto fenilalcanilo resto carbacoxi, por ejemplo, el resto terc.-butiloxi. carbonilo, carboetoxi, o carbometoxi, o un resto α -aralcoxicarbonilo, por ejemplo, un resto carbobenzoxi.

10. La disociación hidrolítica del resto disociable por hidrólisis se puede realizar por ejemplo, con agentes hidrolizantes, por ejemplo, en presencia de agentes ácidos, 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 hidróxido de sodio.

20. Un resto disociable por reducción es, por ejemplo, un resto acilo disociable por reducción, por ejemplo, un resto α -aralcoxicarbonilo, tal como un resto carbobenzoxi o un resto α -aralquilo, tal como un resto bencilo 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 hidrogenación, tal como de un catalizador de paladio o de platino. El resto disociable por reducción puede ser también un resto 2,2,2-trihalo-
25. genoetoxicarbonilo, tal como un resto 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo que se disocia por reducción. Como agente de reducción entra ante todo en consideración el hidrógeno nascente, tal y como se obtiene, por ejemplo, por
30.



- reacción de metales o bien aleaciones de metales sobre agentes cededores de hidrógeno, tales como ácido carboxílicos, alcoholes o agua. Ante todo se emplea cinc o aleaciones de cinc en ácido acético. Además entran también:
5. en consideración los compuestos de cromo-II, tales como el cloruro crómico o el acetato crómico. El resto disociable por reducción puede ser también un grupo aril-sulfonilo, tal como el grupo tolueno sulfonilo, que se puede disociar, en la forma usual, por reducción con
10. hidrógeno nascente, por ejemplo, con un metal alcalino, tal como por ejemplo sodio, en amoníaco líquido.

- Si se parte de compuestos 12-oxo entonces se puede, en aquellas formas del procedimiento arriba descritos en las cuales se efectúa la transformación en el
15. grupo aminoalquilo N-sustituido en forje hidrogenolítica, según la clase del agente de reducción, reducir simultáneamente el grupo 12-oxo al grupo hidroxilo. Si en estos casos se desea obtener el compuesto oxo, entonces se puede oxidar el grupo hidroxilo, así obtenido, al grupo oxo, por
20. ejemplo, como más abajo se describe.

- Si se parte de compuestos que en posición 12 presentan un grupo aciloxi, se puede bajo utilización de agentes reductores atacar los grupos éster, y reducir
- simultáneamente el grupo 12-aciloxi al grupo hidroxilo.
25. Si se desea mantener en estos casos un grupo aciloxi, el grupo 12-hidroxi obtenido se puede acilar, por ejemplo tal como se describe más abajo.

- En los compuestos obtenidos se puede, dentro del margen de los productos finales, introducir, modificar o disociar sustituyentes.
- 30.



Así se puede, por ejemplo, en los compuestos 12-hidroxi obtenidos oxidar el grupo hidroxilo al grupo oxo.

5. La oxidación se efectúa en forma usual, por ejemplo, mediante tratamiento con agente de oxidación, por ejemplo, compuestos de cromo-(VI) tales como ácido crómico o trióxido de cromo-piridina, hipohalogenitos, tales como terc.-butilhipoclorito, sales de cobre (II), por ejemplo, sel cúprica, óxido de bismuto o, por ejemplo, por el método de Oppenauer, por ejemplo, mediante tratamiento con cetonas, tal como alcanones inferiores, por ejemplo acetona, cicloalcanones, tal como ciclohexanona o quinonas en presencia de catalizadores adecuados, tales como sales metálicas, especialmente sales de aluminio, de alcoholes inferiores ramificados, tales como aluminio-terc.-butilato o aluminioisopropilato o aluminiofenolato.
- 10.
- 15.

En los compuestos 12-oxo-obtenidos se puede reducir el grupo oxo en la forma usual, al grupo hidroxilo.

20. La reducción se efectúa en la forma usual, por ejemplo mediante reducción metálica, tal como por tratamiento con sodio en etanol o con hidruros de metal complejos, tales como borohidruros sódico, o por hidrógeno catalíticamente activado, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador de platino, paladio, níquel o cobre, tal como óxido de platino, carbón de paladio, níquel-Raney, o cromita cúprica. La reacción se efectúa preferentemente en presencia de diluyentes y/o disolventes, a temperatura más baja, normal o más elevada, en recipientes abierto o en recipiente cerrado bajo presión.
- 25.

30. La reducción del grupo oxo se puede efectuar

3883 16



- 10 -

5. también según el método de Meerwein-Ponndorf-Verley. Así se puede tratar, por ejemplo, el compuesto oxo en la forma usual, con un alcohol inferior, tal como isopropanol, en presencia de un alcoholato correspondiente, tal como isopropilato de aluminio.

10. Los compuestos 12-aciloxi obtenidos se pueden convertir en forma usual a los correspondientes compuestos 12-hidroxi por ejemplo por reducción. La reducción a los grupos hidroxilo libres se efectúa en la forma usual, por ejemplo con un agente de reducción de éster, tal como sodio con un alcohol inferior, un hidruro de dimetal ligero tal como hidruro de litio y aluminio, o catalíticamente en presencia de un catalizador adecuado tal como un catalizador de cromito cúprico.

15. Los compuestos 12-hidroxilo obtenidos se pueden acilar en la forma usual, por ejemplo, mediante reacción con un ácido carboxílico correspondiente, preferentemente en forma de sus derivados de ácido funcionales capaces de reacción. Derivados de ácido funcionales capaces de reacción son, por ejemplo, los haluros de ácido, tales como los cloruro o fluoruros, los anhídridos puros o mixtos, por ejemplo, los anhídridos mixtos con carbonatos de monoalquilo, tal como el carbonato de monoetilo o de isobutilo, o anhídridos internos, tales como los cetenos.

20. Además se puede por ejemplo en compuestos en los cuales el grupo amino del grupo aminoalquílico es un grupo amino secundario, introducir sustituyentes. Esto se puede efectuar especialmente por

25.

30.



reacción con un éster espaz de reacci3n de un alcohol correspondiente a un epóxido.

5. Esteres espaces de reacci3n son aquí especialmente los ésteres con ácidos inorgánicos o orgánicos fuertes, preferentemente hidrácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico, ácido sulfúrico, o ácido arilsulfónico, tales como bencenosulfónico, p-bromobencenosulfónico o p-tolueno-sulfónico.

10. Estas modificaciones posteriores se pueden efectuar individualmente o en combinaci3n y en la secuencia deseada.

15. Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida se obtienen las sustancias finales en forma libre o en la forma de sus sales. Las sales de los productos finales se pueden transformar en las bases libres en forma en sí conocidas, por ejemplo, con álcalis o intercambiadores de iones. De estas últimas se pueden obtener las sales mediante reacci3n con ácidos orgánicos o inorgánicos, especialmente con aquellos que son adecuados para la formaci3n de sales de aplicaci3n terapéutica. Como tales ácidos se mencionados por ejemplo: los hidrácidos halogenados, los ácidos sulfúricos, los ácidos fosfóricos, el ácido nítrico, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como el 25. ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tártrico, ascórbico, málico, himaleico o pirúvico; al ácido fenilacético, benzóico, p-aminobenzoico, 30. antroúlico, p-hidroxi-benzoico, etc.



5. cílico o p-aminosalicílico, el ácido emboico, el ácido metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico, el ácido halogenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico o el ácido sulfanílico, la metionina, el triptófeno, la lisina o arginina.

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

20. La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento según las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan o en las cuales un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o en las cuales un componente de reacción se presenta, en caso dado, en forma de sus sales.

30. Además se pueden preparar in situ los compuestos 12-aciloxi, necesarios para la sustitución, con grupos 1-aminosiquilo N-insustituido, tal como por ejemplo, el grupo aminometilo N-insustituido, en la posición 9, partiendo del correspondiente compuesto 12-hidroxil-9-



5. -(1-aceleaminoelquilo) y reaccionando este con el agente sustituyente. Se presenta en forma intermedia una migración acílica desde el átomo de nitrógeno al átomo de oxígeno, de manera que se obtiene el correspondiente compuesto 9-(1-amino-alkil)-12-aciloxi, que entonces se sustituye, como arriba descrito.

10. Los nuevos compuestos se pueden presentar siempre que lleven átomos de carbono asimétricos, por ejemplo, en el resto aminoalquilo o en cualquier otro lugar, y según la selección de los productos de partida y los modos de trabajo, como antípodas ópticas o racematos, o siempre que contengan como mínimo dos átomos de carbono asimétricos, también como mezclas de isómeros (mezclas de racematos).

15. Las mezclas de isómeros obtenidas (mezclas de racematos) se pueden separar en los dos racematos enantiómeros (diastereómeros) puros, en forma conocida, debido a las diferencias físico-químicas de los componentes, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

20. Los racematos obtenidos se pueden descomponer según métodos conocidos, por ejemplo, mediante recristalización en un disolvente ópticamente activo, con ayuda de microorganismos, o mediante reacción con un ácido ópticamente activo formador de sales con el compuesto racémico y separación de las sales obtenidas de esta manera, por ejemplo, debido a sus distintas solubilidades, en los diastereómeros de los cuales se liberan los antípodas mediante reacción de agentes adecuados.

25. 30. Acidos ópticamente activos especialmente usuales son...

388316

- 14 -



ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico, del ácido di-o-toluitartárico, ácido mélico, ácido mandélico, ácido canfersulfónico, ácido químico. Ventajosamente se sisle el más eficaz de los dos antípodos.

5. Convenientemente se emplea para la realización de las reacciones según la presente invención aquellos productos de partida que conducen a los grupos de sustancias finales, mencionados especialmente al principio y en especial a los productos finales, destacados y descritos en especial.

10.

Los sustancias de partida son conocidas o en caso de ser nuevas pueden prepararse asimismo con métodos en sí conocidos.

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 en forma de las sales de adición de ácido de aplicación terapéutica, en mezcla con un excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado, por ejemplo, para la aplicación enteral, por ejemplo oral o parenteral. Para la formación de los mismos entran aquellas sustancias en consideración que no reaccionan con los nuevos compuestos tales como por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, fécula alcohol estearílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, gomas, propilenglicoles, vaseline u otros excipientes medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar, por ejemplo, como tabletas, gregas, cápsulas, supositorios en forma líquida como soluciones (por ejem-

20.

25.

30.



5. plo, como elixir o jarabe) suspensiones o 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 métodos usuales.

10. Los compuestos nuevos 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 para los piensos. Aquí se emplean, por ejemplo, los materiales de carga y diluyentes o bien piensos usuales.

15. La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

EJEMPLO 1
=====

20. 42 g de 9-(acetilaminometil)-12-oxo-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno se calientan a 80° bajo agitación durante 4 hs con 3,0 g de hidruro de sodio en 400 ml de benceno. A continuación se adiciona de a gotas 17 g de bromuro de etilo y se sigue calentando durante 4 hs a 80°.

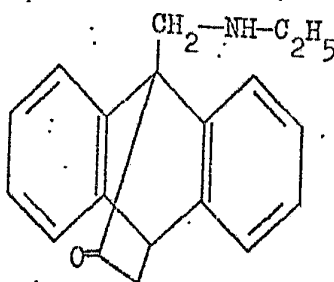
25. A continuación se gotean bajo enfriamiento a 10-15° 15 ml de etanol, se filtra el precipitado y se evapora el filtrado bajo vacío. El residuo se hierve durante 12 hs con 250 ml de ácido clorhídrico 2-N. Las partes no disueltas se filtran y a continuación el filtrado

30.



se alcaliniza por adición de lejía de soda concentrada. Se separa un aceite que se extrae con cloruro de metileno. Luego de secado y evaporado del solvente resta el 9-(etilaminometil)-12-oxo-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno de la fórmula

5.



en forma de aceite viscoso.

EJEMPLO 2
=====

10. En forma similar a la describe en el ejemplo 1 se pueden obtener por hidrólisis de los correspondientes compuestos N-acetílicos los siguientes compuestos:

a) 9-(etilaminometil)-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno, P.F. 142° P.F. del hidrocloreuro 246°;

15. b) 9-(bencilaminometil)-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno, P.F. 120-121° P.F. del hidrocloreuro 278-279°;

20. c) 9-(γ -metilaminopropil)-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno, P.F. 132-35°, P.F. del metansulfonato 168-170°;



- d) 9-(γ -metilaminopropil)-12-oxo-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno-metansulfonato;
- e) hidrocioruro de 9-(bencilaminometil)-12-oxo-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno, así como
- 5. f) 9-(ciclopropilaminometil)-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno.

EJEMPLO 3

10. Por reacción con un éster capaz de reacción de un alcohol correspondiente con la correspondiente amina secundaria se pueden obtener los siguientes compuestos:

- a) 9-(dietilaminometil)-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno, P.F. 114-116°, P.F. del hidrocioruro 239-240°;
- 15. b) 9-(dimetilaminometil)-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno, P.F. 150-154° P.F. del metansulfonato 213-214°;
- c) 9-(dimetilaminometil)-12-oxo-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno, P.F. 149-153°, P.F. del hidrocioruro 238-240°;
- 20. d) Hidrocioruro de 9-(γ -dimetilaminopropil)-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno;
- e) 9-(dimetilaminometil)-12-metil-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno;
- 25. f) Hidrocioruro de 9-(γ -dimetilaminopropil)-12-oxo-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno;
- g) 2,6-dicloro-9-(dimetilaminometil)-12-oxo-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno-metansulfonato;

3883 16



b) 2,6-dicloro-9-(dimetilaminometil)-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno, así como

i). 9-(diecilaminometil)-12-oxo-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno.

5.

EJEMPLO 4

Por reducción catalítica de 9-(N-carbobenzo-xi-metilemino-metil)-12-acetoxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno y posterior metilación como yoduro de metilo se puede obtener el 9-(dimetilaminometil)-12-acetoxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno, P.F. 166-169°.

10.

En forma análoga se puede obtener también el 9-(ciclopropil-aminometil)-12-acetoxi-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno.

EJEMPLO 5
=====

15.

Tabletas conteniendo 25 mg de sustancia activa, se puede preparar en forma usual, por ejemplo con los siguientes composición

20.	Hidrocloruro de 9-(dimetilaminometil)-12-acetoxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno	25 mg
	Lactosa	25 mg
	Pécula de trigo	44,4 mg
	Acido silícico coloidal	6 mg
	Estearato de magnesio	0,6 mg
25.	Telco	<u>0</u>
		120,0 mg



En forma análoga se pueden contener tabletas
conteniendo el hidrocloruro de 9-(dietilaminometil)-12-
hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno.

NOTA

- 5. Describe suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones o mejoras de realización en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos solicitudes de patente con los números y fechas siguientes: 7284/68 de 16 de mayo de 1.968, y 4450/69 de 25 de marzo de 1.969, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden a los convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicite una Patente de Invención por 20 años, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE 9-(AMINOALQUIL)-9,10-DIHI-DRO-9,10-ETANO-ANTRACENOS SUSTITUIDOS; caracterizándose por lo siguiente:
- 10.
- 15.
- 20. 1.- Procedimiento para la preparación de 9-(aminoalquil)-9,10-dihidro-9,10-etano-antracenos, sustituidos, que en posición 12 presenten un miembro del grupo formado por un grupo hidroxílico libre y acilado y un grupo oxo y sus sales, caracterizado por el hecho de que en un 9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno en posición 12 presente un miembro del grupo formado por un grupo hidroxílico libre y acilado y un grupo oxo y en posición 9 un resto aminoalquílico N-mano-sustituído
- 25.



que en el átomo de nitrógeno presente adicionalmente un resto desdoblable Y, el resto Y se desdoble.

5. 2.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se parte de compuestos donde Y representa un resto desdoblable por hidrólisis.
10. 3.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que se parte de compuestos donde Y representa un resto aciló.
10. 4.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que se parte de compuestos en los que Y representa un miembro del grupo formado por un resto alcenoilo y carbaloxi.
15. 5.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se parte de compuestos en los cuales Y representa un resto desdoblable por reducción.
20. 6.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 5, caracterizado por el hecho de que se parte de compuestos en los cuales Y representa un miembro del grupo formado por un resto α -araloxi carbonilo y α -aralquilo, y este se disocia por reducción catalítica.
25. 7.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 5 y 6, caracterizado por el hecho de que se parte de compuestos en los que Y representa un miembro del grupo formado por un resto bencilo y carbobenzoxi y éste se disocia por reducción catalítica.
30. 8.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 5, caracterizado por el hecho de que se parte de compuestos en los cuales Y representa un resto 2,2,2-trihalogenoetoxicarbonilo y éste se disocia por reduc



ción con un miembro del grupo formado por hidrógeno bivalente y compuestos de cromo-II.

5. 9.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado por el hecho de que se parte de compuestos en los cuales Y representa el resto 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo.

10. 10.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 5, caracterizado por el hecho de que se parte de compuestos, en los cuales Y representa un miembro arilsulfónico, y éste se disocia con un metal alcalino en amoniaco líquido.

11.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado por el hecho de que como metal alcalino se utiliza sodio.

15. 12.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por el hecho de que en compuestos 12-hidroxi obtenidos el grupo hidroxílico se oxida al grupo oxo.

20. 13.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por el hecho de que en compuestos 12-oxo obtenidos el grupo oxo se reduce al grupo hidroxilo.

25. 14.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado por el hecho de que en compuestos obtenidos en los cuales el grupo amino del grupo aminoalquílico es un grupo amino secundario se introducen sustituyentes.

30. 15.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado por el hecho de que en un 9-(aminoalquil)-9,10-dihidro-9,10-etano-entraceno-

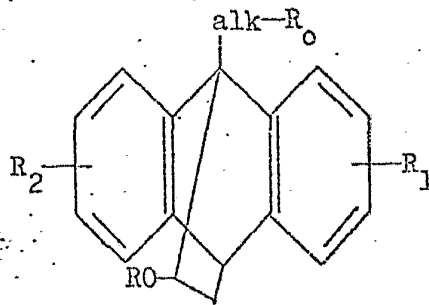


N-sustituído, que en posición 12 presenta un grupo aciloxi, este se transforma por reducción en el grupo hidroxilo libre.

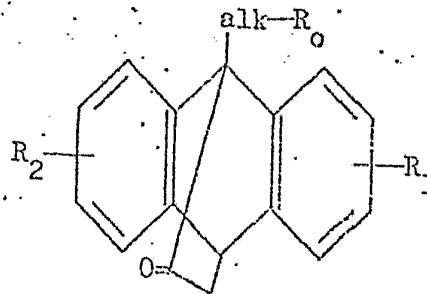
5. 16.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado por el hecho de que un compuesto 12-hidroxi obtenido se O-acila.

10. 17.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado por el hecho de que una sustancia de partida se introduce en forma de una de sus sales.

18.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado por el hecho de que se preparan un miembro del grupo formado por los compuestos de la fórmula



15. y compuestos de la fórmula



donde R representa un miembro del grupo formado por un resto alcanoilo inferior y un átomo de hidrógeno, alk un resto alquileo inferior con 1 a 3 átomos de carbono,



- R_0 un miembro del grupo formado por un grupo mono- y di-alquilamino inferior y un grupo bencilamino y R_1 y R_2 representan miembros del grupo formado por grupos alquílicos inferiores, alcoxi inferiores, átomos de halógeno, grupos nitro e hidrógeno.
5. 19.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado por el hecho de que se preparan los compuestos de la fórmula indicada en la reivindicación 18, donde R_0 representa un miembro del grupo formado por un grupo mono- y di-alquilamino inferior y R_1 y R_2 representa hidrógeno.
10. 20.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 14 y 16, caracterizado por el hecho de que se prepara el 9-(dimetilaminometil)-12-acetoxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno.
15. 21.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizado por el hecho de que se mezclan de isómeros obtenidas se desdoblan.
20. 22.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado por el hecho de que los racematos obtenidos se desdoblán en los antípodas ópticos.
25. 23.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizado por el hecho de que las bases libres obtenidas se convierten en sus sales.
30. 24.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizado por el hecho de que las sales obtenidas se convierten en las bases libres.

38831616



25.- Procedimiento para la obtención de 9-
(aminocalquilo)-9,10-dihidro-9,10-otano-antracenos, sus-
tituidos, tal y como queda sustancialmente descrito en
la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de 24 hojas escritas a má-
quina por una sola cara.

Madrid, 16 FEB. 1971

CIBA SOCIETE ANONYME

GOMEZ ACEBO Y MODEY
s. s. Firmados F. Hernández Ruiz