

100718

PATENTE DE INVENCION

Caso 6466/142/E/G.

388318

SECCION TECNICA
CLASIFICACION
CLASIF. C. 607 AGI
SUBCLASIF. C K



Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 9-(AMINOALQUIL)-9,10-DI-HIDRO-9,10-ETANO-ANTRACENOS SUSTITUIDOS.

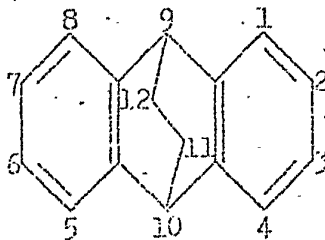
=====

Solicitante: CUBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en Basilea Suiza,

=====

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

5.



BAD ORIGINAL



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

5. El resto 1-aminoalquilo N-sustituido en la posición 9, es preferentemente un resto 1-aminoalquilo inferior N-sustituido en el que el resto alquilideno que enlaza el grupo amino sustituido con el núcleo antracénico es, ante todo, un resto alquilideno inferior, preferentemente con 1 hasta 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo, el resto metileno, etilideno, propilideno, butilideno.

10. El grupo amino del resto 1-aminoalquilo 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:

20. los restos de hidrocarburo inferior de carácter 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
25. caracter alifático, como sustituyentes de los grupos amino, son ante todo, los restos que muestran como máximo 8 átomos de carbono de alquilo, alquenilo, alquini-
lo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquil-alquilo o -alquenilo o cicloalquenilo-alquilo o -alquenilo o aral-
quilo o aralquenilo, tal como por ejemplo, los restos
30. de fenilalquilo inferior o -alquenilo inferior, por ejem-



- plo, un resto bencilo, feniletilo o cinarilo, 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 oxaalquilo. Como sustituyentes del grupo amino son de mencionar, especialmente, los restos de metilo, etilo, alilo, propilo, isopropilo, metalilo, propargilo, los restos de butilo, rectos o ramificados, enlazados en lugar arbitrario, también pentilo, hexilo o heptilo; los restos de 3-oxabutilo, 3-oxapentilo, 3-oxaheptilo, 2-hidroxi etilo, 3-hidroxi propilo, restos de ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo en caso dado con alquilo inferior, tal como metilados, o restos de ciclopropil-
5. ciclopentil- o ciclohexil-metilo o -etilo.
10. El grupo amino sustituido es, ante todo, un grupo mono ó di-alquilo inferior-amino, tal como un grupo metil-, etil-, propil-, butil-, isopropil-, sec-butil-, dimetil-, dietil-, N-metil-, N-etil-, dipropil-, diisopropil-, dibutil-, di-sec-butil- o di-amil-amino.
15. Grupos hidroxilo acilados son los grupos hidroxilo sustituidos por restos de ácido carboxílicos, 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.

20. Los nuevos compuestos pueden contener ulteriores
- 25.
- 30.



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 trifluorometilo y/o nitro. Ventajosamente no poseen aquí cada uno de los dos núcleos (posiciones 1 hasta 4 ó bien 5 hasta 8) más de dos, preferentemente como máximo uno de los sustituyentes mencionados.

5.

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.

10.

Un resto alquilo inferior 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 o un resto recto o ramificado, enlazado en lugar arbitrario, de butilo, pentilo o hexilo.

15.

Grupos alcoxi inferiores, son especialmente aquellos con máximo 6 átomos de carbono, tal como por ejemplo, grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi o butoxi, y como átomos de fluor, cloro o bromo.

20.

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.

25.

Los nuevos compuestos, son sin embargo, también valiosos productos intermedios para la preparación de otras sustan-

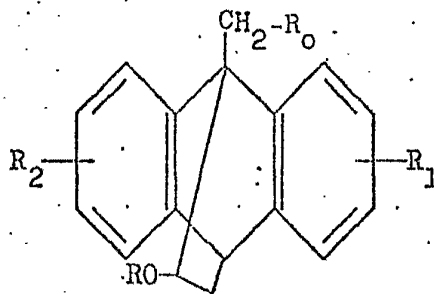
30.



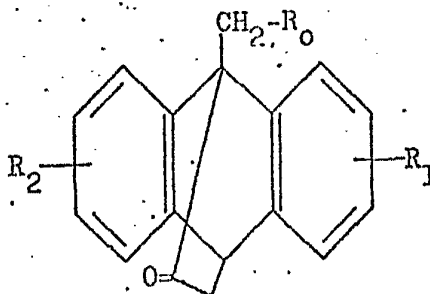
cias útiles, especialmente de compuestos de eficacia farmacológica.

Son de destacar especialmente los compuestos de fórmula

5.



así como los compuestos de fórmula

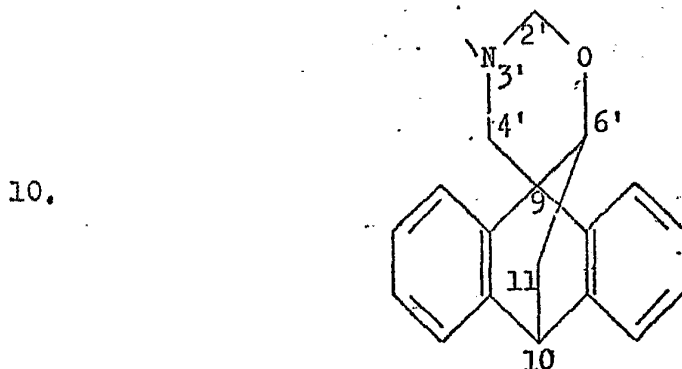


10. en la que R significa un resto de alcanilo inferior, por ejemplo, el resto acetilo, o ante todo un átomo de hidrógeno, R₀ significa un grupo mono- o di-alquilo inferior-amino, ante todo un grupo mono- o di-metilenamino, un grupo bencilamino y R₁ y R₂ que pueden ser iguales o diferentes, significan grupos alquilo inferior, grupos alcoxi inferior, ante todo metoxi, átomos de halógeno, ante todo
15. cloro, grupos nitro o preferentemente átomos de hidrógeno y especialmente el 9-(dimetilaminometil)-12-acetoxi-9,10-etanocentraceno que, por ejemplo, en administración



oral a ratones en dosis de 30 mg/kg posee un claro efecto antagónico al mescalina.

5. Los nuevos compuestos se obtienen si en una correspondiente 6', 11, 3', 4'-tetrahidro-6'-10-metano-espiro-antraceno-9(10H),5'(2'H)/1,3/ oxazina) con el núcleo de la fórmula



15. se desdobra reductivamente el anillo oxazínico, y si se desea, los compuestos 12-hidroxi-obtenidos se acilan o se oxidan a los compuestos 12-oxo.

20. La disociación reductiva se efectúa por ejemplo por medio de hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como un catalizador de platino, paladio o níquel, por medio de una amalgama metálica, tal como amalgama sódica, o también por medio de un hidruro de dimetal ligero, tal como por ejemplo un hidruro de metal alcalino-metal alcalino-térreo, tal como borhidruro sódico o hidruro de aluminio o litio. Además también puede ser utilizado el ácido fórmico. La reducción se efectúa preferentemente en un solvente, por ejemplo un solvente orgánico. Por ejemplo se utiliza durante la reducción catalítica un alcohol inferior, tal como metanol o etanol como solvente. Si se utiliza ácido fórmico como agente reductor

25,

30.



se trabaja preferentemente bajo condiciones hidrolizantes, tal como un exceso de agua.

- La oxidación de los compuestos 1,2-hidroxiclicos a los compuestos 1,2-oxo se puede efectuar en forma usual, por ejemplo por tratamiento de agentes oxidantes, por ejemplo compuestos de cromo-VI, tal como ácido crómico o trióxido de cromo/piridina, y hipohalogenuros, tal como hipoclorito terc.-butílico, sales de cobre (II) tales como sulfato de cobre, óxido de bismuto o por ejemplo según el método de Oppenauer, por ejemplo acetona, cicloalcanona, tales como ciclohexanona, o quinonas en presencia de catalizadores adecuados, tales como sales metálicas, especialmente sales de aluminio, de alcoholes inferiores ramificados, tales como terc.-butilato o isopropilato de aluminio y celolatos de aluminio.
5.
10.
15.

- La acilación de los compuestos 1,2-hidroxiclicos obtenidos se puede efectuar en forma usual, por ejemplo con reacción con un correspondiente ácido carboxílico, preferentemente en forma de sus derivados de ácido funcionales capaces de reacción. Derivados de ácido funcionales capaces de reacción son por ejemplo los halogenuros de ácido tales como cloruros o fluoruros, anhídridos puros o mixtos, por ejemplo anhídridos mixtos con ésteres monoalquílicos del ácido carbónico tales como ésteres monoetilicos o isobutilicos del ácido carbónico, o anhídridos internos, como sar cetenos,
20.
25.

- Además por ejemplo en compuestos en los cuales el grupo amino del grupo amino alquílico es un grupo amino secundario, se pueden introducir sustituyentes en éste. Esto puede efectuarse por ejemplo tal como se describe arriba
- 30.



16 FEB 1971

para la sustitución del grupo amino primario, especialmente por reacción con un éster capaz de reacción de un alcohol correspondiente o un epóxido.

5. Esteres capaces de reacción son ante todo ésteres con ácidos inorgánicos u orgánicos fuertes, preferentemente hidrácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, o yodhídrico, ácido sulfúrico, o arilsulfónicos, tales como bencenosulfónico, p-bromobencenosulfónico o p-toluenosulfónico.
10. Estas modificaciones posteriores pueden efectuarse individualmente o en combinación 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 conocida, por ejemplo, con alcalis o intercambiadores de iones. De estas últimas se pueden obtener las sales mediante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos, especialmente con aquellos 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, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromático o eterocíclicos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, o pirívico; el ácido fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-hidroxi-benzoico, salicílico, o p-aminosalicílico, el ácido emboico, el ácido metanosulfónico, etano-
- 20.
- 25.
- 30




16 FEB 1971

sulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico, ácido halogenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naltalinsulfónico o el ácido sulfanílico; la metionina, el triptofano, la lisina o arginina.

5. 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.
- 10.
15. 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.
- 20
25. Así se puede hacer reaccionar un 9-(1-aminoalquil)-9, 10-dihidro-9,10-etano-antraceno N-insustituído o N-monosustituído, que en posición 12 presenta un grupo hidroxílico, libre con un aldehído o cetona bajo condiciones reductoras, por ejemplo las mencionadas. Se obtienen en forma intermediaria un correspondiente
30. 6',11,3',4'-tetrahidro-6',10-metanoespiro (antraceno-9

(1OH), 5¹(2H)(1,3)oxazina) que luego se reduce de acuerdo con el procedimiento de la invención.

- Los nuevos compuestos se pueden presentar, siempre que lleven átomos de carbono asimétricos, por ejemplo, en el resto amino-alquilo o en cualquier lugar, y según la selección de los productos y los modos de trabajo, como antípodas ópticas o, siempre que contengan como mínimo tres átomos de carbono asimétricos, también como mezclas de isómeros (mezclas de racemato).
- 5.
- 10.
- 

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

- Los racematos obtenidos se pueden descomponer según métodos conocidos, por ejemplo, mediante recristalización en un disolvente ópticamente activado, 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 diaestereómeros de los cuales se liberan los antípodas mediante reacción de agentes adecuados. Ácidos ópticamente activos especialmente usuales son, por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico, del ácido di-*o*-toluilitartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfersulfónico o ácido quínico. Ventajosamente se aísla el más eficaz de los dos antípodas.
- 20.
- 25.
- 30.



- 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.
5. Las 6', 11,3',4'-tetrahidro-6', 10-metano-espiro [antraceno-9(10H)-/ 1,3/ oxazinas/ utilizadas como sustancias de partida pueden prepararse en forma en sí conocida.
10. Preferentemente se procede en forma tal, que en un 9-(1-aminoalquil)-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno N-insustituido ó N-monosustituido se cierra el anillo oxazínico por reacción con un correspondiente oxacompuesto, tal como aldehído o cetona.
15. El cierre de anillo se efectúa en forma conocida, preferentemente en presencia de solventes y convenientemente en presencia de agentes condensantes, por ejemplo agentes ácidos, tal como ácidos, por ejemplo ácidos minerales o carboxílicos, tal como ácido fórmico. Si es necesario se puede trabajar en un hidrocarburo aromático, tal como benceno o tolueno y eliminar por destilación azeotrópica el agua que se forma durante la reacción de la mezcla de reacción.
20. Las oxazinas obtenidas que en posición 3' presentan un átomo de hidrógeno se pueden sustituir en forma usual. La sustitución se efectúa por ejemplo por reacción con un éster capaz de reacción de un alcohol correspondiente. Estos ésteres capaces de reacción son ante todo los arriba mencionados.
25. La sustitución también puede efectuarse en forma
- 30.

3883 18



- reductiva, por ejemplo con reacción con un correspondiente compuesto oxo, tal como aldehído o cetona, y reducción del producto de condensación así obtenido. Como agentes reductores entran en consideración ante todo hidrógeno catalíticamente activado o también ácido fórmico. Para evitar que sea disociado el anillo oxazínico se utilizan condiciones hidrolizantes y en el caso de la hidrogenación catalítica la reducción se interrumpe luego de la recepción teórica de hidrógeno.
- 5.
10. La sustitución también puede efectuarse simultáneamente con la ciclización del anillo oxazínico. Así se puede hacer reaccionar un compuesto de 9-(1-aminoalquilo) no sustituido en el grupo amino con ácido fórmico y formaldehído, evitando preferentemente la utilización de un gran exceso de agua, donde se forma el anillo oxazínico y la oxazina obtenida se metila en posición 3'.
15. Los 9-(1-aminoalquil)-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno N-insustituídos utilizados como sustancias de partida, que en posición 12 presentan un grupo hidroxilo libre se pueden obtener si se reduce en un correspondiente compuesto de 9-ciano, 9-cianoalquilo, 9-nitroalquilo ó 9-hidroxiiminoalquilo, el resto en posición 9 al resto aminoalquílico n-nosustituídos. La reducción se efectúa en forma usual.
20. Las restantes sustancias de partida son conocidas o en caso de ser nuevas se pueden obtener por métodos en sí conocidos.
25. 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,
- 30.

388318



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 pa-

5. Para la formación de las mismas 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, vaselina u otros 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 elixir o jarabe) suspensiones o emulsiones.
10. 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.
15. 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.
20. La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

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.

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

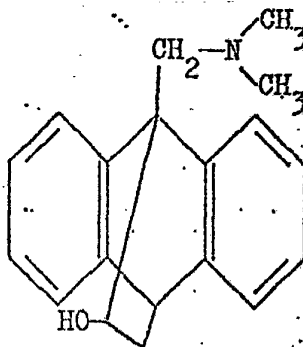
30.



EJEMPLO 1

5. A una suspensión de 4,0 g de hidruro de litio aluminio en 150 ml de tetrahidrofurano se gotea una solución de 12,0 g de 3'-metil-6', 11, 3',4'-tetrahidro-6',10-metano-espiro(antraceno-9(10H),5'(2'H)(1,3)-oxazina y a continuación se calienta durante 2 hs a 50°. Después de enfriar a temperatura ambiente se agregan consecutivamente 5 ml de agua, 5 ml de lejía sódica al 15 % y 15 ml de agua, y el precipitado obtenido se separa por filtración.
10. Después de enfriar queda el 9-(dimetileminometil)-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno de fórmula

15.



20.

que después de recristalizar en etanol funde a 150-154°.

El metanolsulfato funde a 213-214°.

La 3'-metil-6',11,3',4'-tetrahidro-6',10-metano-espiro (antraceno-9(10H),5'(2'H)(1,3)oxazina) empleada como producto de partida se puede obtener como sigue:

25.

1 g de 9-(acetilaminometil)-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno se hierve bajo reflujo durante 4 hs con 15 ml de ácido clorhídrico concentrado en 15 ml de dioxano, a continuación se evapora, el residuo se recoge en agua y se extrae con éter. La fase acuosa se pone alcalina mediante adición de lejía sódica y se extrae con cloroformo. Después de evaporar el disolvente

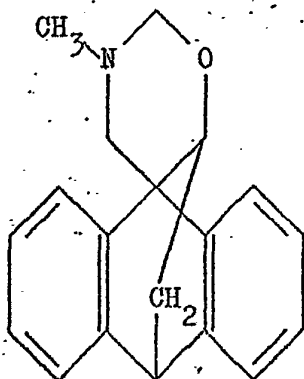
30.



queda el 9-(aminometil)-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno, que después de recristalizar en éter y sublimar funde a 132-133°. El hidrocioruro funde a 268°.

- 5. 5,0 g de 9-(aminometil)-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno se calientan en 50 ml de ácido fórmico con 4 ml de formalina al 30 % durante 2 hs a 90°. A continuación se vierte la mezcla de reacción en 300 ml de agua, se pone alcalino mediante adición de 120 ml de lejía sódica 10-N y se extrae con cloruro metilénico. Mediante secado y evaporación del disolvente se obtiene la 3'-metil-6',11,3',4'-tetrahidro-6',10-metano-espiro (antraceno-9(10H) 5'(2'H)(1,3)-oxacina) de fórmula
- 10.

15.



en forma de cristales, que funde a 145-148°. El metano-sulfonato de este compuesto funde a 245°.

EJEMPLO 2

En forma análoga a la descrita en el ejemplo

1 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°;
- 20.



- c) 9-(bencilaminometil)-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno P.F. 120-121º P.F. del hidrocioruro 278-279º;
- d) 9-(ciclopropilaminometil)-12-hidróxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antracenos;
- 5. e) 9-(dimetilaminometil)-12-metil-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno así como
- f) 2,6-dicloro-9-(dimetilaminometil)-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno.

EJEMPLO 3

10. Por oxidación de los correspondientes compuestos 12-hidroxi se pueden ohtener los siguientes compuestos:
- a) 9-(dimetilaminometil)-12-oxo-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno, P.F. 149-153º. P.F. del hidrocioruro 238-240º;
 - b) 9-(etilaminometil)-12-oxo-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno, aceite viscoso;
 - 15. c) Hidrocioruro de 9-(bencilaminometil)-12-oxo-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno;
 - d) 2,6-dicloro-9-(dimetilaminometil)-12-oxo-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno-metansulfonato; así como
 - 20. e) 9-(dietilaminometil)-12-oxo-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno.

EJEMPLO 4

- Por acetilación de los correspondientes compuestos:
- 25. a) 9-(dimetilaminometil)-12-acetoxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno, P.F. 166-169º; y



b) 9-(ciclopropilaminometil)-12-acetoxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno.

EJEMPLO 5

Tabletas conteniendo 25 mg de sustancia activa se preparan en forma usual por ejemplo con la siguiente composición.

5.

Hidrocloruro de 9-(dimetilaminometil)-12-acetoxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno 25 mg

Lactosa 35 mg

10.

Fécula de trigo 44,4 mg

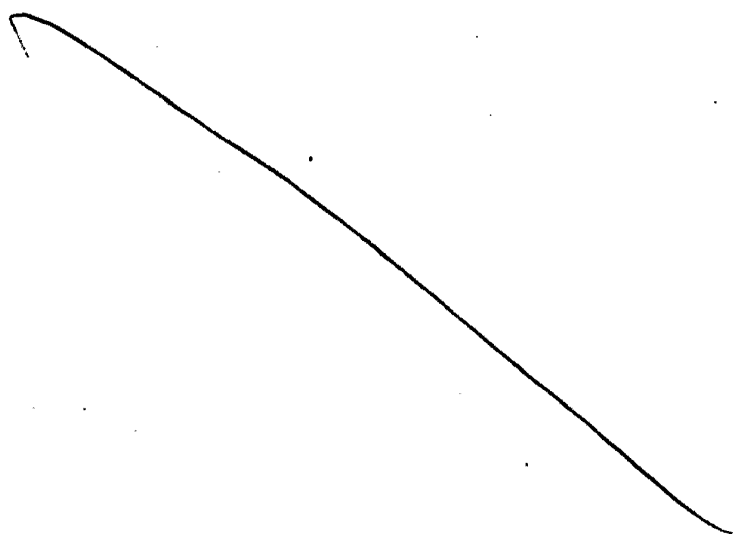
Acido silícico coloidal 6 mg

Estearato de magnesio 0,6 mg

Talco 9 mg
120,0 mg

15.

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





NOTA

- Descrita 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 de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza, con el número y fecha siguiente: nº 4480/69 de 25 de marzo 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 por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre:
- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 9-(AMINOALQUILO)-9,10-DIHIDRO-9,10-ETANO-ANTRACENOS SUSTITUIDOS; caracterizándose por lo siguiente:
- 1.- Procedimiento para la obtención de 9-(aminoalquilo)-9,10-dihidro-9,10-etano-antracenos sustituidos, que en posición 12 presentan un grupo hidroxilo, y de sus sales, caracterizado por el hecho de que en un correspondiente 6', 11, 3', 4'-tetrahidro-6',10-metano-espiro(antraceno-9(OH), 5'(2'H)(1,3) oxacina) el resto oxacínico se desdobla reductivamente.
 - 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el desdoblamiento reductivo del anillo oxacínico se efectúa catalíticamente.
 - 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la disociación reductiva del anillo oxacínico se efectúa con hidruros de dimetales lige-

Ref.

388318

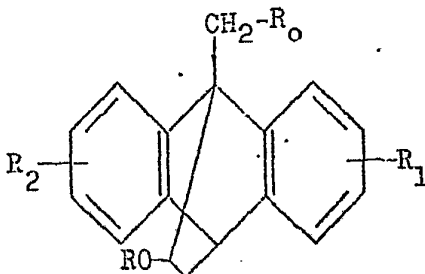


ros.

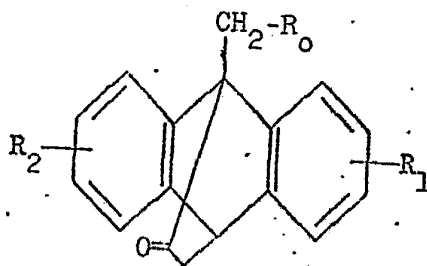
- 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, y 3, caracterizado porque la disociación reductiva del anillo oxacínico se efectúa con hidruro de litio y aluminio.
5. 5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en compuestos 12-hidroxi obtenidos el grupo hidroxílico se oxida al grupo oxo.
- 6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque compuestos obtenidos 12-hidroxi se O-acilan.
10. 7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque en compuestos obtenidos en los cuales el grupo amino del grupo aminoalquílico es un grupo amino secundario, se introducen sustituyentes.
15. 8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque una sustancia de partida se introduce en forma de una de sus sales.
- 9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque una sustancia de partida se forma in situ.
20. 10.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque un miembro del grupo formado por un 9-(1-aminoalquilo)-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno N-insustituido y N-monosustituido, que en posición 12 presenta un grupo hidroxílico se hace reaccionar bajo condiciones reductoras con un miembro del grupo formado por un aldehído y una cetona.
25. 11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque se preparan miembros
- 30.

Rep

bros del grupo formado por los compuestos de la fórmula



y compuestos de la fórmula



- 5. donde R representa un miembro del grupo formado por un res-
to alcanilo inferior y un átomo de halógeno, R₀ un miembro
del grupo formado por un grupo mono- y di-alquilamino in-
ferior y un grupo bencilamino y R₁ y R₂ representan miem-
bros del grupo formado por grupos alquílicos inferiores,
- 10. grupos alcoxi inferiores, átomos de halógeno, grupos nitro
y átomos de hidrógeno.

- 12.- Procedimiento según la reivindicación 11, car-
acterizado porque se preparan compuestos de las fórmulas
indicadas en la reivindicación 11, donde R₀ representa un
miembro del grupo formado por un grupo mono- o di-alquila-
mino inferior y R₁ y R₂ significan hidrógeno.
- 15.

13.- Procedimiento según la reivindicación 6,

Handwritten signature or initials, possibly 'hcf', located at the bottom left of the page.

388318

16 FEB



caracterizado porque se prepara el 9-(dimetilaminometil)-12-acetoxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno.

5. 14.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque mezclas de isómeros obtenidas se desdoblan en los isómeros.

15.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque racematos obtenidos se desdoblan en los antípodas ópticos.

10. 16.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque sales obtenidas se convierten en las bases libres.

17.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque las bases libres obtenidas se convierten en las sales.

15. 18.- Procedimiento para la obtención de 9-(aminoalquilo)-9,10-dihidro-9,10-etano-antracenos sustituidos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20. Esta Memoria consta de 21 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

CIBA SOCIÉTÉ ANONYME.

16 FEB. 1971

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY
Firmado: F. Hernández Ruiz

Ref.