

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

REF: 54109

(18) ES	(11) NUMERO	(19) A1
	443.487	
	(21) FECHA DE PRESENTACION	
	13-12-75.	

PATENTE DE INVENCION

(40) PRIORIDADES:	(41) FECHA	(42) PAIS
(40) NUMERO		
49/143734/1974	13-12-74	Japón
50/2909/1975	27-12-74	Japón
50/41452/1975	4-4-75	Japón
50/83871/1975	7-7-75	Japón

(43) FECHA DE PUBLICIDAD	(44) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(45) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

(46) TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 9-AMINOALQUIL-9,10-DIHI-DRO-9,10-METANOANTRACENO.

(47) SOLICITANTE (ES)

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

No. 15 Kitahama 5-chome, Higashi-ku, OSAKA-SHI, OSAKA-FU, Japón

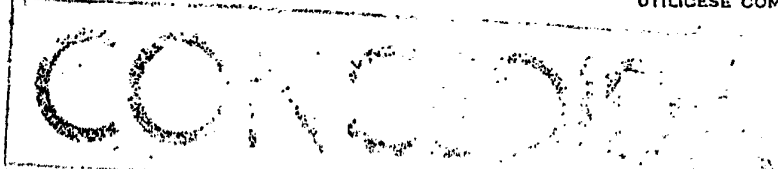
(48) INVENTOR (ES)

MAKOTO SUNAGAWA; HIROMI SATO; JUNKI KATSUBE e HISAO YAMAMOTO, todos de nacionalidad japonesa.

(49) TITULAR (ES)

(50) REPRESENTANTE

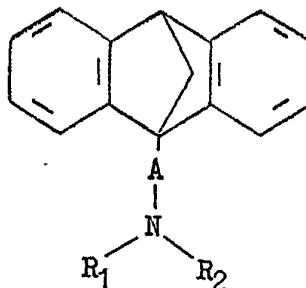
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU



11 JUL. 1977

RESUMEN DE LA INVENCION

Nuevos 9-aminoalquil-metanoantracenos de fórmula:



donde A es alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquencileno C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno de ellos hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquencilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alquencilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, aralquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o polihaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o, cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo heterocíclico nitrogenado de 5 a 7 miembros que puede contener un heteroátomo adicional y sus sales no tóxicas, que son útiles como drogas ansiolíticas, antidepresoras, tranquilizantes mayores, antihistamínicas y antialérgicas y pueden ser preparados a través de un nuevo compuesto intermedio clave, a saber el 9-formil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, por diversos métodos.

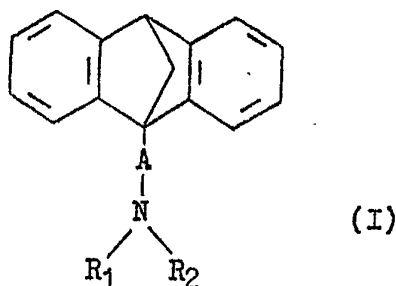
COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a nuevos compuestos tricíclicos orgánicos y a su producción y uso. Más especialmente, se refiere a derivados de 9-aminoalquil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno y a sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables, a una composición farmacéutica que contiene por lo menos uno de los derivados de 9-aminoalquil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables, como ingrediente activo, a un procedimiento para la preparación de los derivados de 9-aminoalquil-9,10-

1 dihidro-9,10-metanoantraceno y sus sales y al uso de los de-  
rivados de 9-aminoalquil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno  
y sus sales. También se refiere a 9-formil-9,10-dihidro-  
5 9,10-metanoantraceno, que es un compuesto intermedio clave  
en la producción de los derivados de 9-aminoalquil-9,10-dihi-  
dro-9,10-metanoantraceno y a un procedimiento para su produc-  
ción.

El esqueleto de 9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno es  
conocido desde 1920 y se han realizado algunos estudios quí-  
10 micos sobre los derivados de 9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno  
pero no ha aparecido ningún informe sobre la síntesis de  
los derivados de 9-aminoalquil-9,10-dihidro-9,10-metanoantra-  
ceno ni ningún estudio farmacológico de los derivados de 9,10-  
dihidro-9,10-metanoantraceno.

15 Ahora se ha encontrado que los nuevos derivados de 9-  
aminoalquil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno de fórmula (I)  
y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables, pre-  
sentan característicamente diversas propiedades farmacéuti-  
cas:



25 donde A es alquileno  $C_1-C_4$  o alquenileno  $C_3-C_4$  y  $R_1$  y  $R_2$  son  
cada uno de ellos hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , alquenilo  $C_3-C_4$ ,  
alquinilo  $C_3-C_4$ , cicloalquil ( $C_3-C_6$ ) alquilo ( $C_1-C_3$ ), aralquilo  
30  $C_1-C_3$  o polihaloalquilo  $C_1-C_4$  o, cuando se toman junto con  
el átomo de nitrógeno adyacente, representan un anillo hete-

1 rocíclico nitrogenado de 5 a 7 miembros que puede contener un heteroátomo adicional.

5 En la descripción anterior, el término "alquileno  $C_1-C_4$ " significa un grupo alquileno lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono (v.g. metileno, etileno, propileno, butileno, 1-metiletileno, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno). El término "alquenileno  $C_3-C_4$ " incluye específicamente los grupos 1-propenileno, 1-butenileno, 2-butenileno, 1-metil-1-propenileno, 2-metil-1-propenileno y 3-metil-1-propenileno, en los que la numeración comienza a partir del átomo de carbono unido al esqueleto de 9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno. El término "alquilo  $C_1-C_4$ " significa un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono (v.g. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo). El término "alquenilo  $C_3-C_4$ " significa un grupo alquenilo lineal o ramificado que contiene 3 ó 4 átomos de carbono, como propenilo o butenilo. El término "alquinilo  $C_3-C_4$ " significa un grupo alquinilo lineal o ramificado que contiene tres o cuatro átomos de carbono, como propargilo. El término "cicloalquil( $C_3-C_6$ )alquilo ( $C_1-C_3$ )" significa un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de uno a tres átomos de carbono y lleva un grupo cicloalquilo constituido por tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo. El término "aralquilo  $C_1-C_3$ " significa un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 3 átomos de carbono (v.g. metilo, etilo, propilo) que contiene un grupo arilo (v.g. fenilo). El término "polihaloalquilo  $C_1-C_4$ " significa un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y lleva dos o más átomos de halógeno; por ejemplo, trifluoretilo, tricloro-

10

15

20

25

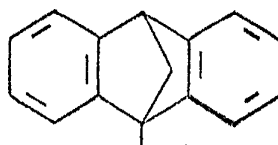
30

1 etilo y trifluorpropilo. Como anillo heterocíclico nitroge-  
nado de 5 a 7 miembros podemos citar como ejemplos los grupos  
pirrolidino, piperidino, morfolino y tiomorfolino.

5 Las sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables de  
los derivados de 9-aminoalquil-9,10-dihidro-9,10-metanoan-  
traceno (I) pueden ser las sales de adición de ácidos orgáni-  
cos e inorgánicos como, por ejemplo, hidroclo-  
ruros, hidrobromuros, acetatos, oxalatos, citratos, tartratos, succinatos,  
fumaratos y lactatos.

10 Los derivados de 9-aminoalquil-9,10-dihidro-9,10-meta-  
noantraceno (denominados en lo que sigue "derivados de 9-ami-  
noalquilmetanoantraceno") (I) se caracterizan por su cadena  
lateral aminoalquílica presente en la posición 9 del esque-  
leto de 9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno.

15 Aunque se conocen numerosos compuestos dibenzotricíclic-  
os y algunos de ellos se están utilizando ahora clínicamente  
como medicinas, especialmente como drogas psicotrópicas, no  
se ha empleado para este fin ningún compuesto dibenzotricí-  
clico que contenga un anillo de 9,10-dihidro-9,10-metano-  
20 antraceno como esqueleto dibenzotricíclico. El acceso a los  
derivados de 9-aminoalquil-metanoantraceno (I) pudo alcanzarse  
por el éxito en la síntesis del compuesto intermedio clave:  
9-formil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno de fórmula:



CHO

(II)

1 Los derivados de 9-aminoalquil-metanoantraceno (I) son  
nuevos y característicamente presentan una amplia variedad  
de valiosas actividades farmacológicas, especialmente sobre  
el sistema nervioso central y sobre el sistema nervioso au-  
5 tónomo. Más especialmente, los derivados de 9-aminoalquil-  
metanoantraceno (I) donde A es metileno que puede estar sus-  
tituido con alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, presentan  
una acción potenciadora de la anestesia por hexabarbital,  
hipotermia, ptosis y actividad relajante muscular y también  
10 actividad anti-tetrabenazina. Así, son útiles como drogas  
ansiolíticas, drogas antidepresoras y también como tranquili-  
zantes mayores.

Los derivados de 9-aminoalquil-metanoantraceno (I) don-  
de A es etileno que puede estar sustituido con alquilo de  
15 1 ó 2 átomos de carbono presentan potente actividad antihis-  
tamínica, anticolinérgica y antiserotonínica. También presen-  
tan actividad antitetrabenazínica. Por lo tanto, son útiles  
como drogas antihistamínicas y como drogas antialérgicas. .

Los derivados de 9-aminoalquil-metanoantraceno (I) don-  
20 de A representa alquileno  $C_3-C_4$  o alquenileno  $C_3-C_4$  presen-  
tan una intensa actividad antitetrabenazínica. También pre-  
sentan acción potenciadora de la norepinefrina y actividades  
anti-reserpínicas, antihistamínica, anticolinérgica y an-  
tiserotonínica. Además, se ha encontrado que su toxicidad  
25 aguda y su cardiotoxicidad aguda son débiles. Por lo tanto,  
son útiles como drogas antidepresoras y antihistamínicas.

En cualquier caso, los derivados de 9-aminoalquil-meta-  
noantraceno de fórmula (I) poseen todas actividades anti-  
30 tetrabenazínica, anticolinérgica, antihistamínica, antisero-  
tonínica y sedante en algún grado.

1            Como droga ansiolítica, se prefieren los compuestos  
(I) donde  $R_1$  y  $R_2$  son cada uno de ellos independientemente  
hidrógeno o alquilo  $C_1-C_2$  y A es metileno. Como droga anti-  
histamínica o antialérgica, se prefieren los compuestos (I)  
5            donde  $R_1$  y  $R_2$  son cada uno de ellos independientemente hi-  
drógeno o alquilo  $C_1-C_2$  y A es etileno. Como droga antide-  
presora, se prefieren los compuestos (I) donde A es propile-  
no o propenileno. Especialmente preferidos son los compues-  
tos de fórmula (I) donde  $R_1$  y  $R_2$  son cada uno de ellos in-  
10            dependientemente hidrógeno o alquilo  $C_1-C_2$  y A es propileno  
o propenileno. Los más preferidos son aquéllos donde A es  
propileno,  $R_1$  es hidrógeno o metilo y  $R_2$  es metilo.

15            Los derivados de 9-aminoalquil-metanoantraceno (I) y  
sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables pueden  
ser administrados por vía oral o parenteral a una dosis de  
generalmente 5-500 mg por persona, preferiblemente 25-500 mg  
por persona (alrededor de 60 kg de peso corporal) y día, en  
forma de preparados farmacéuticos convencionales.

20            Por ejemplo, pueden ser administrados en forma de pre-  
parados farmacéuticos sólidos convencionales (v.g. polvos,  
gránulos, tabletas, cápsulas) o en forma de preparados far-  
macéuticos líquidos convencionales (v.g. suspensiones, emul-  
siones, soluciones). Estos preparados pueden obtenerse incor-  
porando los derivados de 9-aminoalquil-metanoantraceno (I)  
25            o sus sales no tóxicas o farmacéuticamente aceptables, sólo  
o en combinación con coadyuvantes adecuados (v.g. almidón,  
lactosa, talco) en la forma convencional.

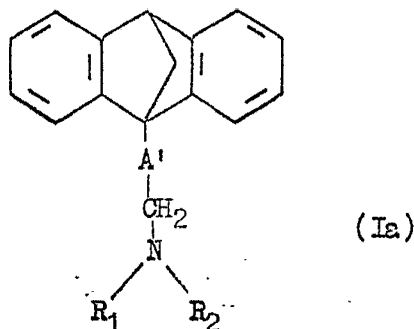
30            Los derivados de 9-aminoalquilmetanoantraceno (I) pue-  
den ser producidos a partir de 9-formil-9,10-dihidro-9,10-  
metanoantraceno (II) prácticamente a través de su derivado(s)

1 adecuado(s). Algunos ejemplos típicos de los métodos para su  
producción son dados a continuación:

Método (a):

El compuesto 9-aminoalquil-metanoantraceno de fórmula:

5

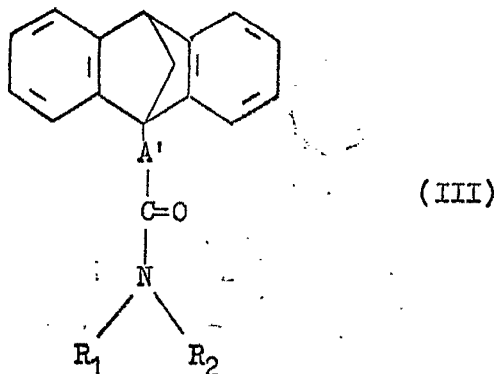


10

donde  $R_1$  y  $R_2$  son los definidos anteriormente y  $A'$  es un en-  
lace directo, alquileo  $C_1-C_3$ , vinileno, 2-propenileno, 1-  
propenileno, 1-metilvinileno o 2-metilvinileno, puede ser  
preparado a partir del correspondiente compuesto de fórmula:

15

la:



20

donde  $A'$ ,  $R_1$  y  $R_2$  son los definidos anteriormente, por re-  
ducción de este último.

25

Para la reducción, puede emplearse preferiblemente un  
agente reductor tal como un metal alcalino y un disolvente  
alcohólico, un hidruro metálico o similares. También puede  
utilizarse la reducción electrolítica para este fin.

30

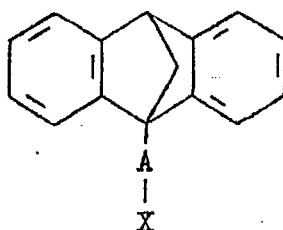
Es especialmente preferible utilizar un hidruro metá-  
lico como hidruro de litio y aluminio, dihidruro de sodio  
y dietilaluminio e hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)-

1 aluminio, en un disolvente orgánico inerte tal como éteres  
(v.g. éter dietílico, éter di-isopropílico, tetrahidrofurano,  
dioxano, éter dimetílico de etilenglicol), hidrocarburos ali-  
fáticos (v.g. heptano, hexano, ciclohexano), hidrocarburos  
5 aromáticos (v.g. benceno, tolueno) o sus mezclas. La tempe-  
ratura para el tratamiento en este caso puede variar entre  
la de fusión del hielo y la temperatura de reflujo del sis-  
tema de reducción.

10 El borohidruro sódico es otro ejemplo de hidruros metá-  
licos utilizables en la práctica como agente reductor, espe-  
cialmente cuando se utiliza en presencia de una sal como clo-  
ruro de aluminio o por activación del grupo carboxamida en  
el compuesto (III) con fluoborato de trietiloxonio o simila-  
res. El diborano es otro ejemplo de hidruros metálicos efi-  
15 cientes como agente reductor.

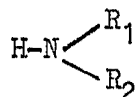
Método (b):

El compuesto 9-aminoalquil-metanoantraceno (I) también  
puede ser preparado por reacción del correspondiente compues-  
to de fórmula:



(IV)

25 donde A es el definido anteriormente y X es un grupo salien-  
te convencional como halógeno (v.g. cloro, bromo, yodo) o  
sulfoniloxi (v.g. metanosulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi,  
triclorometanosulfoniloxi), con una amina de fórmula:

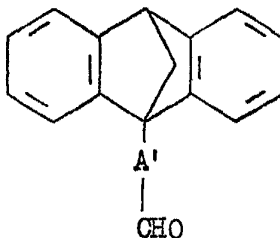


(V)

1 donde  $R_1$  y  $R_2$  son los definidos anteriormente, en presencia  
o ausencia de un disolvente inerte como éteres (v.g. éter  
diétilico, éter di-isopropílico, tetrahidrofurano, dioxano,  
éter dimetílico de etilenglicol), alcoholes (v.g. metanol,  
5 etanol, isopropanol), hidrocarburos aromáticos (v.g. benceno,  
tolueno), dimetilsulfóxido, dimetilformamida o piridina, en  
presencia o ausencia de un agente combinante básico. Son  
ejemplos de agente combinante básico las aminas (v.g. piri-  
dina, picolina, trietilamina, dimetilanilina), los hidruros  
10 metálicos (v.g. hidruro sódico), los alcóxidos metálicos  
(v.g. metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potási-  
co), los carbonatos metálicos (v.g. carbonato sódico, carbo-  
nato potásico), los bicarbonatos metálicos (v.g. bicarbonato  
sódico), amida sódica, etc. La temperatura de reducción pue-  
de oscilar entre la de fusión del hielo y la temperatura de  
15 reflujo del sistema de reacción en un sistema abierto o ce-  
rrado .

Método (c):

20 El compuesto 9-aminoalquil-metanoantraceno (Ia) puede  
ser preparado por condensación-reducción del correspondiente  
compuesto de fórmula:



(VI)

25 donde A' es el definido anteriormente con la amina (V).

30 La condensación-reducción puede ser llevada a cabo por  
métodos conocidos. Por ejemplo, puede adoptarse el procedi-  
miento habitual de la reacción de Leuckart-Wallach empleando

1 ácido fórmico (Organic Reactions, Vol. 5, pág. 301, John  
Wiley & Sons, Inc.). El compuesto (VI) se agrega a una ami-  
noformiato de la amina (V) o una mezcla de la amina (V) y  
5 ácido fórmico y la reacción se efectúa a una temperatura com-  
prendida entre la ambiente y 250°C. La reacción también pue-  
de ser llevada a cabo en presencia de un disolvente inerte  
como benceno, tolueno, nitrobenceno, tetrahidrofurano o  
dioxano.

10 La condensación-reducción también puede ser efectuada  
mediante un proceso de hidrogenación de una mezcla del com-  
puesto (VI) y la amina (V) sobre un catalizador como níquel  
Raney, óxido de platino o paladio, en presencia o ausencia  
de un disolvente inerte. La presión de hidrogenación puede  
15 variar entre la atmosférica y una presión elevada. En este  
tratamiento puede utilizarse un agente de condensación como  
acetato sódico.

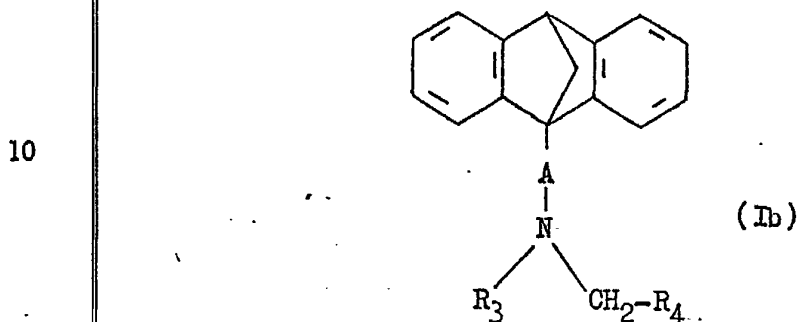
20 Además, la condensación-reducción puede ser efectuada  
empleando el método de sodio-alcohol o cinc-ácido o álcali.  
Puede utilizarse un disolvente inerte como alcoholes (v.g.  
metanol, etanol, isopropanol), amoníaco líquido, ácido acé-  
tico o éteres (v.g. éter dietílico, dioxano, éter di-isopro-  
pílico, tetrahidrofurano).

25 Además, la condensación-reducción puede llevarse a cabo  
por reducción de la base de Schiff o enamina preparada a  
partir del compuesto (VI) y la amina (V) según un procedi-  
miento convencional. La reducción puede efectuarse por hi-  
drogenación catalítica como se ha descrito antes empleando  
un agente reductor como borohidruro sódico, diborano, hidruro  
de litio y aluminio, dihidruro de sodio y dietilaluminio,  
30 borocianohidruro sódico o hidruro de sodio y bis(2-metoxi-

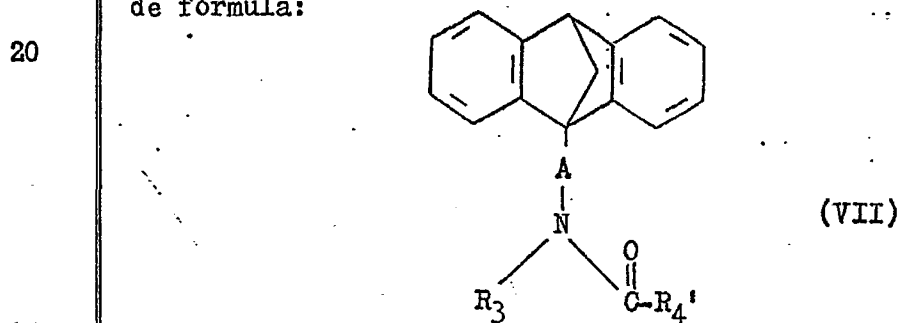
1 etoxi)aluminio, en un disolvente inerte como metanol, eta-  
nol, isopropanol, n-butanol, terc-butanol, benceno, tolueno,  
éter dietílico, éter di-isopropílico, dioxano o tetrahidro-  
5 furano. La temperatura en este caso puede variar entre  $-10^{\circ}\text{C}$   
y la temperatura de reflujo del sistema de reducción.

Método (d):

El compuesto 9-aminoalquilmetanoantraceno de fórmula:



15 donde A es el definido anteriormente y  $\text{R}_3$  es hidrógeno,  
alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alquenilo  $\text{C}_3\text{-C}_4$ , cicloalquil( $\text{C}_3\text{-C}_6$ )alquilo-  
( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ), aralquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$  o polihaloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  y  $\text{R}_4$  es  
hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , vinilo, arilo o cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$   
puede ser preparado a partir del correspondiente compuesto  
de fórmula:



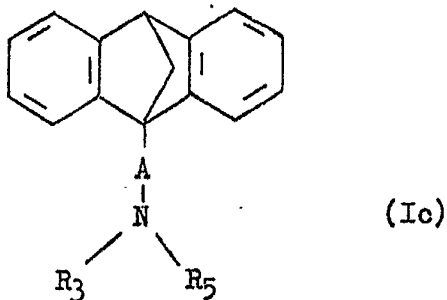
25 donde A y  $\text{R}_3$  son los definidos anteriormente y  $\text{R}_4'$  es hidró-  
geno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , vinilo, arilo, cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$  o al-  
coxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , por reducción. La reducción puede ser efectuada  
por el mismo procedimiento antes mencionado al tratar de la  
30 reducción del compuesto (III).

1

Método (e):

El compuesto 9-aminoalquil-metanoantraceno de fórmula:

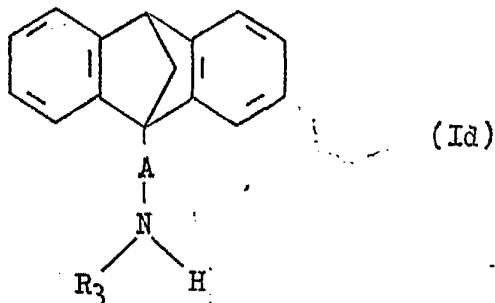
5



10

donde A y  $R_3$  son cada uno de ellos los definidos anteriormente y  $R_5$  es alquilo  $C_1-C_4$ , alquenilo  $C_3-C_4$ , alquinilo  $C_3-C_4$ , cicloalquil( $C_3-C_6$ )alquilo  $C_1-C_3$ , aralquilo  $C_1-C_3$  o polihaloalquilo  $C_1-C_4$  puede ser preparado por reacción del correspondiente compuesto de fórmula:

15



20

donde A y  $R_3$  son los definidos anteriormente, con un compuesto de fórmula:

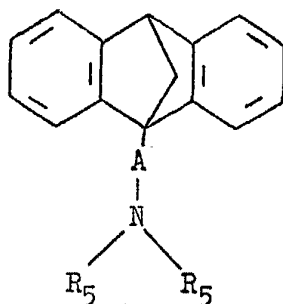


25

donde  $R_5$  y X son los definidos anteriormente, por el procedimiento antes mencionado al hablar de la reacción del compuesto (IV) con la amina (V).

30

Cuando se utiliza el compuesto (Id) donde  $R_3$  es hidrógeno, el compuesto 9-aminoalquil-metanoantraceno de fórmula:



1  
5  
donde A y R<sub>5</sub> son los definidos anteriormente, puede ser obtenido por reacción del compuesto (Id) con no menos de dos moles del compuesto (VIII) siguiendo el mismo procedimiento.

10 Método (f):

15 El compuesto 9-aminoalquil-metanoantraceno (Id) puede ser preparado a partir del correspondiente compuesto (VII) por hidrólisis. La hidrólisis puede ser realizada en condiciones convencionales de hidrólisis de los derivados de amidas y uretanos; por ejemplo, por tratamiento con un álcali (v.g. hidróxido potásico, hidróxido sódico) o un ácido mineral (v.g. ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico) en un disolvente inerte como agua, alcoholes (v.g. metanol, etanol, isopropanol, terc-butanol, n-butanol, etilenglicol), éteres (v.g. éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, éter dimetílico de etilenglicol) o hidrocarburos aromáticos (v.g. benceno, tolueno). La temperatura para el tratamiento puede variar entre la de fusión del hielo y la temperatura de reflujo del sistema de reacción.

25 Método (g):

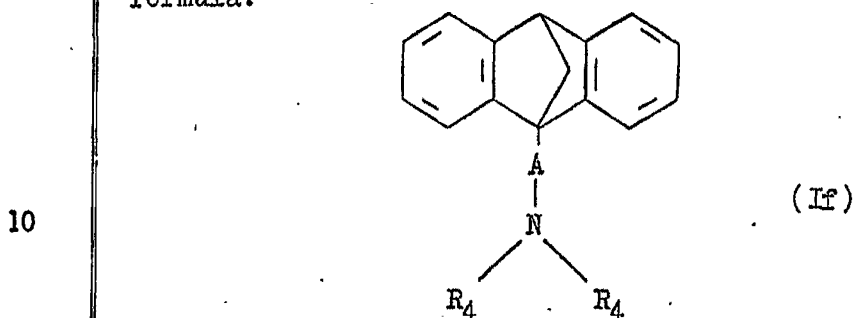
El compuesto 9-aminoalquil-metanoantraceno (Ib) puede ser preparado por reacción del correspondiente compuesto (Id) con un aldehído de fórmula:



30 donde R<sub>4</sub> es el definido anteriormente, por aminación reduc-

1           tiva. La aminación reductiva puede ser efectuada por el pro-  
cedimiento antes mencionado al tratar de la condensación-  
reducción del compuesto (VI) con la amina (V).

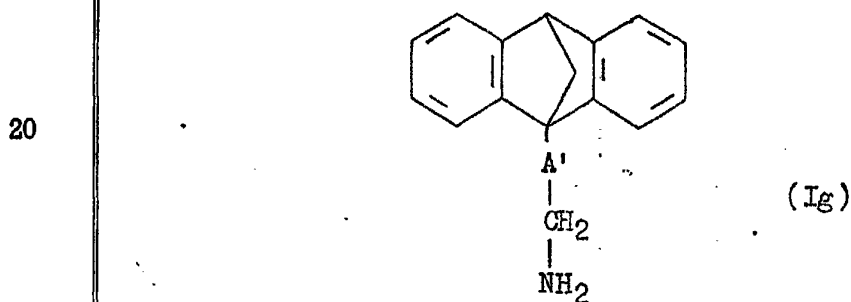
5           Cuando se utiliza el compuesto (Id) donde  $R_3$  es hidró-  
geno, el compuesto 9-aminoalquil-metanoantraceno (If) de  
fórmula:



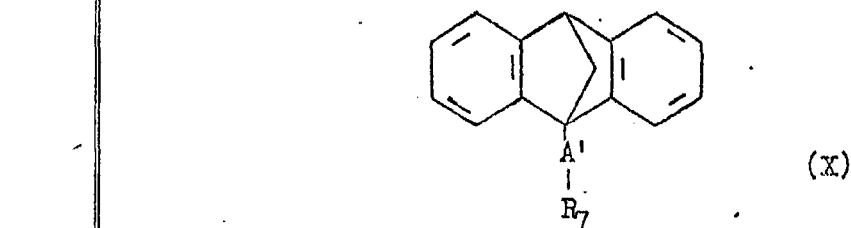
15           donde A y  $R_4$  son los definidos anteriormente, puede ser  
obtenido por reacción del compuesto (Id) con no menos de  
2 moles del compuesto (IX) por el mismo procedimiento.

Método (h):

El compuesto 9-aminoalquil-metanoantraceno de fórmula:



25           donde A' es el definido anteriormente, puede ser preparado  
a partir del correspondiente compuesto de fórmula:

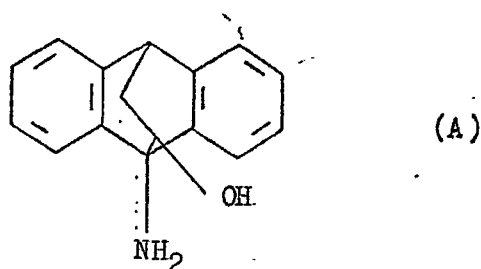


1 donde A' es el definido anteriormente y R<sub>7</sub> es un grupo nitrilo (-C≡N) o un grupo oxima de carbaldehído (-CH=NOH) por  
reducción. La reducción puede ser efectuada por el procedimiento mencionado antes al tratar de la reducción del compuesto  
5 (III).

El compuesto 9-aminoalquil-metanoantraceno (I) de la invención así producido puede ser separado de la mezcla de reacción y purificado por procedimientos convencionales.

10 El compuesto 9-aminoalquil-metanoantraceno (I) puede ser convertido en sus sales por los métodos habituales y la reconversión de las sales en la base libre original también puede efectuarse por métodos habituales.

15 El compuesto intermedio clave, es decir, el 9-formil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno (II), puede ser preparado a partir de 9-amino-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno de fórmula:



20 por transposición.

25 La transposición de derivados de aminas y α-aminoalcoholes por tratamiento con ácido nitroso se conoce como transposición de Demjanov y transposición de Tiffeneu-Demjanov (Organic Reactions, Vol. 11, pág. 157, John Wiley & Sons, Inc.). Estas reacciones de transposición han sido aplicadas a la reacción de ampliación del anillo en la mayoría de los ejemplos aquí contenidos y solamente se dan unos pocos ejemplos de aplicación de la reacción de transposición a la reac-

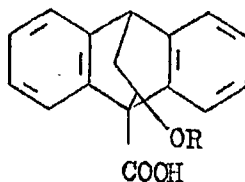
30

1 ción de contracción del anillo. Prácticamente, la transposi-  
ción de un derivado de 9,10-etanoantraceno a 9-formil-9,10-  
dihidro-9,10-metanoantraceno todavía no ha sido indicada en  
la bibliografía y constituye un nuevo procedimiento para la  
5 preparación de 9-formil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno.

La transposición de 9-amino-12-hidroxi-9,10-dihidro-  
9,10-etanoantraceno a 9-formil-9,10-dihidro-9,10-metanoantra-  
ceno puede ser realizada por tratamiento con ácido nitroso.  
Es decir, el 9-amino-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etanoan-  
10 traceno se trata con ácido nitroso o un nitrito metálico  
como nitrito sódico o nitrito potásico en un medio ácido  
como ácido acético, ácido fórmico, ácido clorhídrico, ácido  
bromhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico o una mez-  
cla de estos ácidos. En el sistema de reacción puede uti-  
15 lizarse un disolvente inerte como agua, metanol, etanol,  
acetona, benceno, tolueno, cloroformo, dicloroetano, diclo-  
rometano, éter dietílico, éter dimetílico de etilenglicol,  
tetrahidrofurano, acetato de etilo, dimetilsulfóxido o di-  
metilformamida o sus mezclas. La temperatura para el trata-  
20 miento puede variar en este caso desde la de fusión del hie-  
lo hasta la temperatura de reflujo del sistema de reducción.

El 9-formil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno (II) así  
producido puede ser separado de la mezcla de reacción y pu-  
rificado por procedimientos convencionales.

25 El compuesto (A) (es decir, 9-amino-12-hidroxi-9,10-  
dihidro-9,10-etanoantraceno) puede ser preparado a partir  
de un compuesto de fórmula:

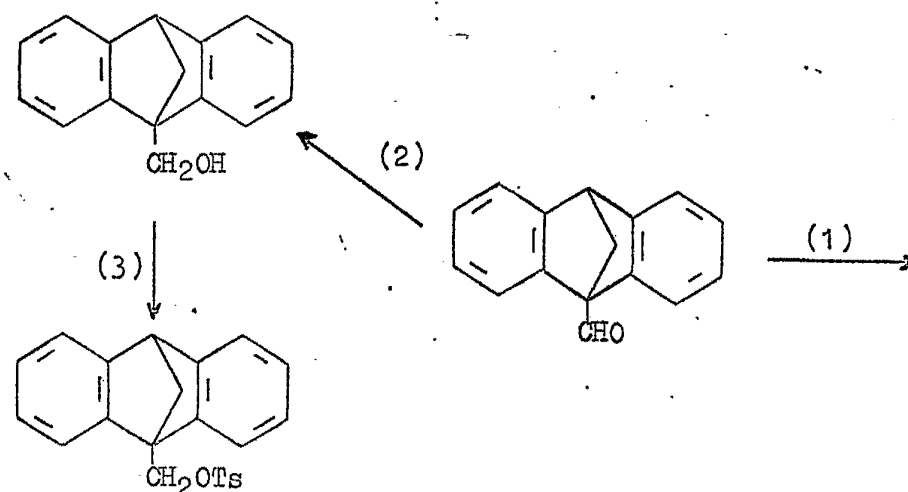


(B)

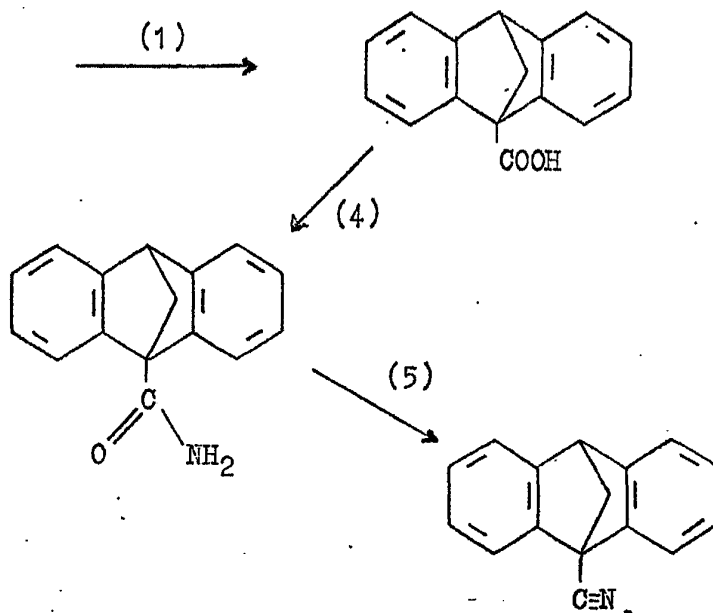
1 donde R es hidrógeno o un grupo protector del hidroxilo tal  
como acetilo, benzoilo o tetrahidropiraniilo, mediante trans-  
posición por ejemplo por reacción de Curtius o transposición  
de Hoffman e hidrólisis. La transposición puede realizarse,  
5 por ejemplo, por los procedimientos generales de la reacción  
de Curtius (Organic Reactions, Vol. 3, pág. 337, John Wiley  
& Sons, Inc.) y la hidrólisis puede ser efectuada en las con-  
diciones habituales de hidrólisis de derivados de uretano  
o isocianato.

10 Los productos intermedios para la síntesis de los com-  
puestos de 9-aminoalquil-metanoantraceno (I) pueden ser pre-  
parados a partir de 9-formil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno  
(II) empleando reacciones convencionales como oxidación,  
reducción, hidrólisis, reacción de ampliación de la cadena  
15 carbonada (sustitución, reacción de Wittig, reacción de  
Reformatsky, reacción de Grignard), etc.

Los materiales de partida para la síntesis de deriva-  
dos de 9-aminometil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno pueden  
ser preparados, por ejemplo, como sigue:



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

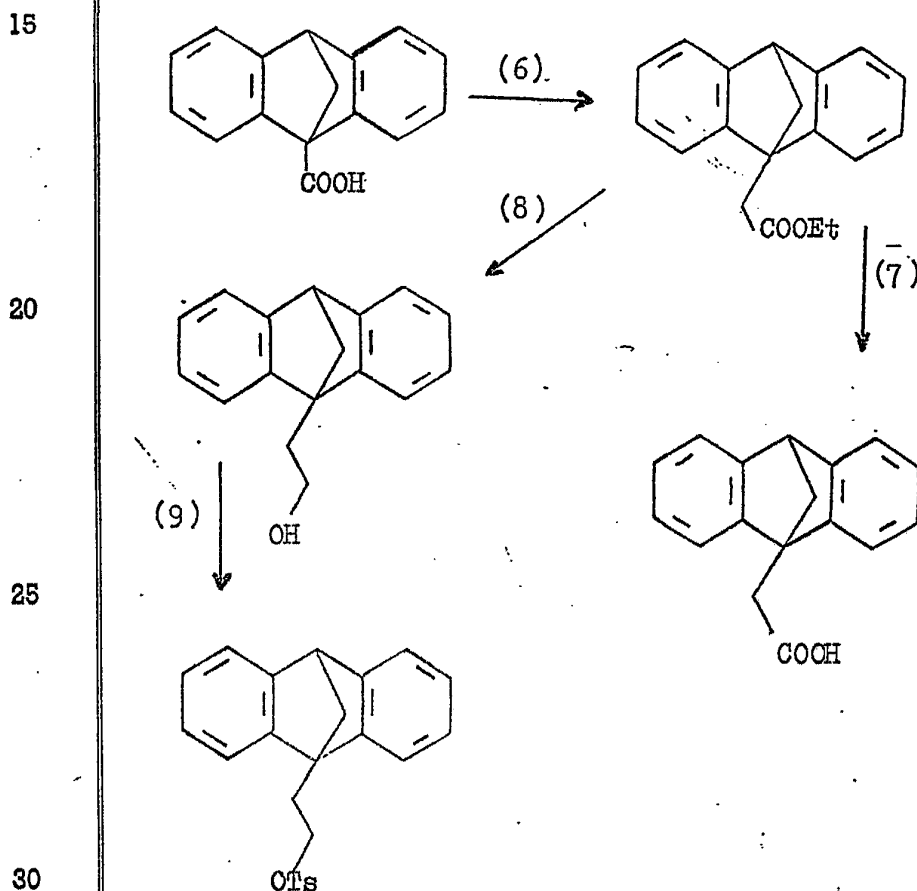


donde Ts representa un grupo p-toluensulfoniloxi; es decir,  
(1) Se oxida el 9-formil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno a ácido 9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno-9-carboxílico por tratamiento con un agente oxidante como trióxido de cromo u óxido de plata en un disolvente inerte;  
(2) Se prepara 9-hidroximetil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno a partir de 9-formil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno por tratamiento con un agente reductor como borohidruro sódico o hidruro de litio y aluminio en un disolvente inerte;  
(3) Se prepara 9-tosiloximetil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno a partir de 9-hidroximetil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno por tratamiento con cloruro de p-toluensulfonilo en presencia de una base, en un disolvente inerte;  
(4) El ácido 9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno-9-carboxílico se convierte en el correspondiente cloruro de ácido

1 por reacción con cloruro de tionilo, en presencia o ausen-  
cia de un disolvente inerte y el cloruro de ácido se convier-  
te en 9,10-dihidro-9,10-metanoantracén-9-carboxamida por  
reacción con amoníaco según un procedimiento convencional;

5 (5) La deshidratación de la 9,10-dihidro-9,10-metano-  
antracén-9-carboxamida a 9,10-dihidro-9,10-metanoantracén-  
9-carbonitrilo se realiza empleando oxiclорuro de fósforo,  
en presencia o ausencia de un disolvente inerte.

Los materiales de partida para la síntesis de los de-  
rivados de 9-β-aminoetil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno  
10 pueden ser preparados, por ejemplo, a partir de 9-formil-9,10-  
dihidro-9,10-metanoantraceno (II) o sus derivados, como si-  
gue:



1

5

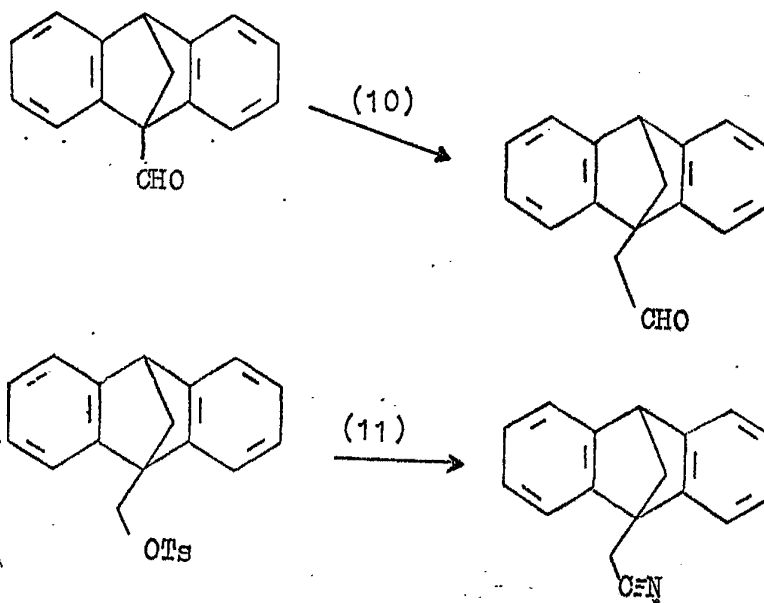
10

15

20

25

30



donde Ts es el definido anteriormente; es decir:

(6) Se obtiene el éster etílico de ácido (9,10-dihidro-9,10-metano-9-antril)acético a partir de ácido 9,10-dihidro-9,10-metanoantracen-9-carboxílico por el procedimiento habitual de la síntesis de Arndt-Eistert;

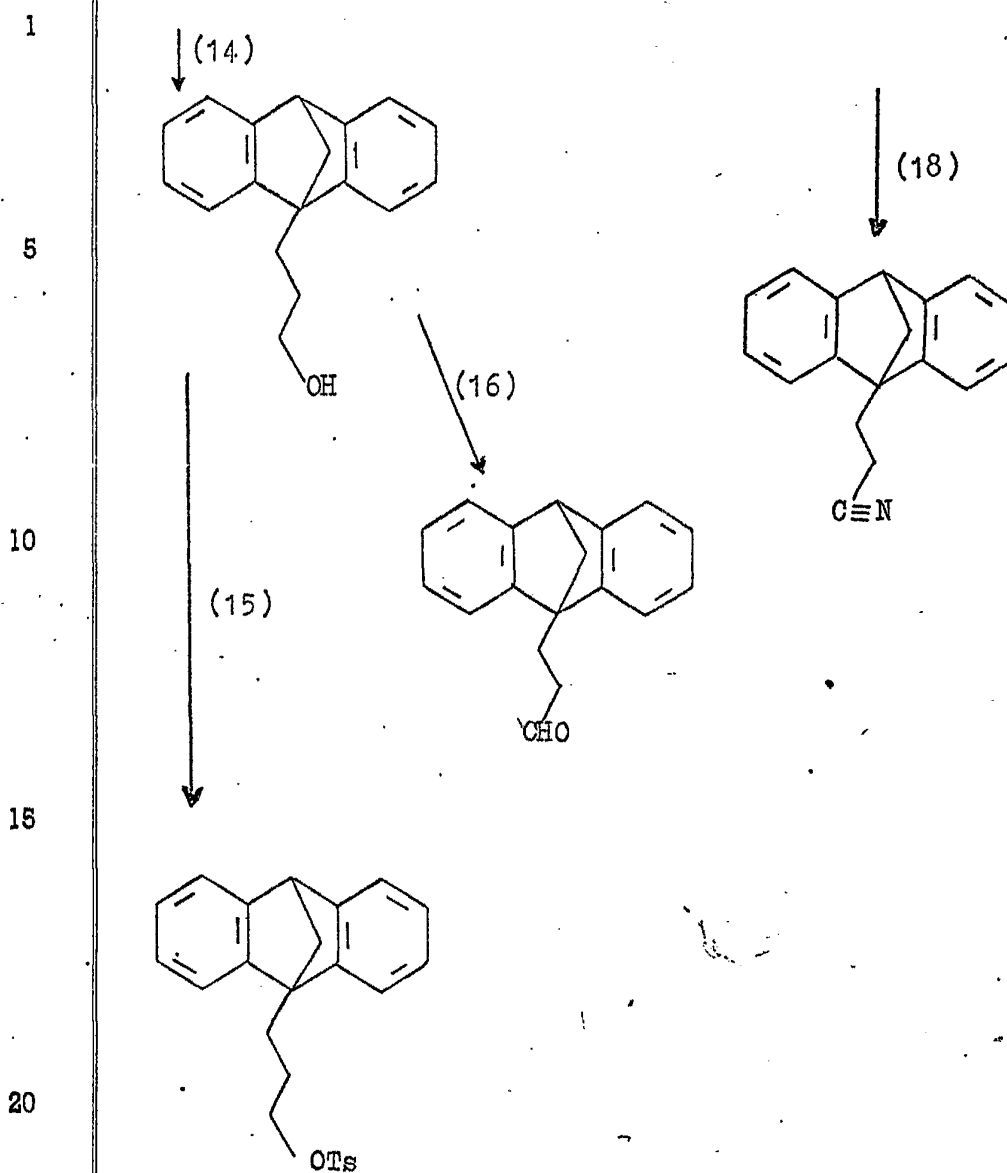
(7) El ácido (9,10-dihidro-9,10-metano-9-antril)acético se obtiene a partir del correspondiente éster etílico por el procedimiento habitual de hidrólisis;

(8) El 9-β-hidroxiethyl-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno se obtiene por reducción del éster etílico de ácido (9,10-dihidro-9,10-metano-9-antril)acético, empleando un agente reductor como hidruro de litio y aluminio o dihidruro de sodio y dietilaluminio en un disolvente inerte;

(9) El 9-β-tosiloxietil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno se obtiene en la forma antes descrita;

(10) Se obtiene el (9,10-dihidro-9,10-metano-9-antril)-acetaldehído a partir de 9-formil-9,10-dihidro-9,10-metano-





donde Ts es el definido anteriormente; es decir:

25 (12) Se prepara el ácido  $\beta$ -(9,10-dihidro-9,10-metano-9-antril)acrílico a partir de 9-formil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno por el procedimiento de la reacción de Wittig con fosfonoacetato de trietilo e hidrólisis de la función éster;

30 (13) Se prepara el ácido  $\beta$ -(9,10-dihidro-9,10-metano-9-antril)propiónico a partir del correspondiente ácido acrí-

1 lico por un procedimiento convencional de hidrogenación;

5 (14) Se prepara el 9- $\gamma$ -hidroxipropil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno a partir de ácido  $\beta$ -(9,10-dihidro-9,10-metano-9-antril)propiónico por tratamiento con un agente reductor como hidruro de litio y aluminio o dihidruro de sodio y dietilaluminio en un disolvente inerte;

(15) Se prepara el 9- $\gamma$ -tosiloximetil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno a partir del alcohol correspondiente por el procedimiento antes descrito;

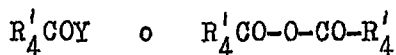
10 (16) El 9- $\gamma$ -hidroxipropil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno se oxida al correspondiente aldehído por tratamiento con un agente oxidante como el complejo de  $\text{CrO}_3$ -piridina en un disolvente inerte;

15 (17) y (18) El ácido  $\beta$ -(9,10-dihidro-9,10-metano-9-antril)propiónico se convierte en el  $\beta$ -(9,10-dihidro-9,10-metanoantril)propionitrilo por el procedimiento antes descrito;

20 (19) Se prepara el aldehído  $\beta$ -(9,10-dihidro-9,10-metano-9-antril)acrílico a partir de 9-formil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno por el procedimiento de la reacción de Wittig con formilmetilen-trifenilfosforano.

Los derivados de ácido  $\gamma$ -(9,10-dihidro-9,10-metano-9-antril)butílico pueden ser preparados por el mismo procedimiento antes descrito.

25 El compuesto (III) puede ser preparado a partir del correspondiente derivado de ácido carboxílico por un procedimiento convencional con el compuesto amínico correspondiente. Otro compuesto intermedio, es decir el compuesto (VII), puede ser preparado a partir del compuesto (Id) por reacción  
30 con el compuesto de fórmula:



donde  $R_4'$  es el definido anteriormente e Y es un halógeno como cloro o bromo, en las condiciones habituales para la acilación de un compuesto amínico.

5 Los siguientes ejemplos se dan solamente solamente con fines ilustrativos y no se pretende que limiten la invención.

EJEMPLO 1

10 A una solución de 3,0 g de 9-amino-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno en 240 ml de ácido acético se agrega una solución de 6,7 g de nitrito sódico en 120 ml de agua a 2-5°C y la mezcla resultante se agita a la misma temperatura durante 1 hora y a 95-105°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con benceno. La  
15 capa bencénica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad para dar 2,8 g de cristales crudos de 9-formil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno que se recristalizan para dar 2,45 g de cristales incoloros, p.f. 99-100°C. Mediante purificación por recristalización se obtiene  
20 9-formil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno analíticamente puro, p.f. 102,5°C.

EJEMPLO 2

25 A una solución de 50 mg de 9-amino-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno en 2 ml de ácido clorhídrico concentrado y 2 ml de agua se añade una solución de 112 mg de nitrito sódico en 1,0 ml de agua a 0°C. La mezcla resultante se agita a 0°C durante 1 hora y a la temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con benceno. La capa bencénica se lava con agua,  
30 se seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad para

1 dar 35 mg de cristales crudos de 9-formil-9,10-dihidro-  
9,10-metanoantraceno.

EJEMPLO 3

5 Se calienta a reflujo durante 4 horas una solución de  
1,0 g de ácido 12-acetoxi-9,10-dihidro-9,10-etanoantracen-9-  
carboxílico en 10,0 ml de benceno y 4,0 ml de cloruro de  
tionilo. Por evaporación del exceso de cloruro de tionilo  
y de benceno se obtiene el cloruro de ácido 12-acetoxi-9,10-  
10 dihidro-9,10-etanoantracen-9-carboxílico. El cloruro de áci-  
do se disuelve en 25,0 ml de acetona seca y se añade una so-  
lución de 0,63 g de azida sódica en 1,3 ml de agua mientras  
se enfría con hielo. La mezcla resultante se agita durante  
2 horas enfriando en hielo. La mezcla de reacción se diluye  
con agua y se extrae con benceno. El extracto bencénico se  
15 lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se ca-  
lienta a reflujo durante 2 horas y se evapora a sequedad pa-  
ra dar 9-isocianato-12-acetoxi-9,10-dihidro-9,10-etanoantra-  
ceno.

20 El compuesto isocianato se disuelve en 12,0 ml de eta-  
nol y 12,0 ml de solución acuosa de hidróxido sódico al 20 %  
y la solución resultante se calienta a reflujo durante 6 ho-  
ras. Después de evaporar el etanol, la mezcla de reacción  
se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. El ex-  
tracto en acetato de etilo se lava con agua, se seca sobre  
25 sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad para dar  
0,72 g de cristales de 9-amino-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-  
etanoantraceno, p.f. 181-181,5°C. Por recristalización en  
benceno se obtienen cristales analíticamente puros de 9-ami-  
no-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno, p.f. 183,5°C.  
30

EJEMPLO 4

1  
5  
10  
Se agita a 50°C durante 2 horas una mezcla de 1,0 g de monoetilamida de ácido  $\beta$ -(9,10-dihidro-9,10-metano-9-antril)-propiónico y 0,5 g de hidruro de litio y aluminio en dioxano. El exceso de hidruro de litio y aluminio se descompone por adición de agua. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad para dar 9- $\gamma$ -metilaminopropil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno que se convierte en su hidrocloruro, p.f. 247-249°C. Por recristalización en alcohol isopropílico se obtienen cristales incoloros, p.f. 259-260°C.

La amida de partida se prepara como sigue:

15  
20  
25  
Se calienta a reflujo durante 4 horas una solución de ácido  $\beta$ -(9,10-dihidro-9,10-metano-9-antril)propiónico y cloruro de tionilo en benceno. Por evaporación del exceso de cloruro de tionilo y del benceno se obtiene el cloruro de ácido  $\beta$ -(9,10-dihidro-9,10-metano-9-antril)propiónico que se disuelve en tetrahidrofurano seco. La solución se agrega a una solución acuosa de monometilamina al 30 %, a 0-5°C. La mezcla de reacción se agita a 0-15°C, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad para dar monometilamida de ácido  $\beta$ -(9,10-dihidro-9,10-metano-9-antril)propiónico, p.f. 200-201°C.

EJEMPLO 5

30  
Se calienta a 100°C durante 3 horas una mezcla de 50 mg de 9- $\gamma$ -cloropropil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno y 0,1 ml de piperidina. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico

1 anhidro y se evapora a sequedad para dar 9- $\gamma$ -piperidinopropil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno que se convierte en su hidrocioruro, p.f. 280-283°C.

5 El 9- $\gamma$ -cloropropil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno de partida se prepara por reacción de 9- $\gamma$ -hidroxipropil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno con cloruro de tionilo en benceno.

#### EJEMPLO 6

10 A una mezcla de 870 mg de morfolina y 460 mg de ácido fórmico calentada a 60°C se añaden 50 mg de  $\beta$ -(9,10-dihidro-9,10-metano-9-antril)propionaldehido. La mezcla resultante se agita a 60°C durante 30 minutos y a 80°C durante hora y media. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lava  
15 con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad para dar 9- $\gamma$ -morfolinopropil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno que se convierte en su hidrocioruro, p.f. 173-176,5°C.

20 El  $\beta$ -(9,10-dihidro-9,10-metano-9-antril)propionaldehido de partida (p.f. 135-140°C) se prepara a partir de 9- $\gamma$ -hidroxipropil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno por tratamiento con el complejo de trióxido de cromo-piridina en diclorometano, durante 5 minutos, a la temperatura ambiente.

#### EJEMPLO 7

25 Se agita entre -5°C y 0°C, durante 30 minutos, una solución de 150 mg de  $\beta$ -(9,10-dihidro-9,10-metano-9-antril)-propionaldehido y 100 mg de sec-butilamina en metanol. A la solución se añaden 50 mg de borohidruro sódico y la mezcla resultante se agita durante 2 horas a unos 0°C. La mezcla  
30 de reacción se diluye con agua y se extrae con benceno. El

1 extracto bencénico se sacude con ácido clorhídrico. La capa  
ácida se alcaliniza con amoniaco acuoso y se extrae con ace-  
tato de etilo. EL extracto en acetato de etilo se lava con  
5 agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a  
sequedad para dar 9- $\gamma$ -sec-butylaminopropil-9,10-dihidro-  
9,10-metanoantraceno que se convierte en su hidrocioruro,  
p.f. 216-219°C.

EJEMPLO 8

10 Se agita a 40-50°C, durante 9 horas, una mezcla de  
70 mg de 9- $\gamma$ -acetilaminopropil-9,10-dihidro-9,10-metanoan-  
traceno y 35 mg de hidruro de litio y aluminio en 2 ml de  
dioxano. El exceso de hidruro de litio y aluminio se descom-  
pone por adición de agua. La mezcla de reacción se diluye  
con acetato de etilo, se seca sobre sulfato sódico anhidro  
15 y se evapora a sequedad para dar 9- $\gamma$ -etilaminopropil-9,10-  
dihidro-9,10-metanoantraceno que se convierte en su hidro-  
cloruro, p.f. 182-186°C.

EJEMPLO 9

20 Se calienta a reflujo durante 6 horas una mezcla de  
40 mg de 9- $\gamma$ -metilaminopropil-9,10-dihidro-9,10-metanoantra-  
ceno, 22 mg de bromuro de propargilo y 15 mg de amida sódica  
en benceno seco. La mezcla de reacción se diluye con ben-  
ceno, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhi-  
dro y se evapora a sequedad. El residuo oleoso se purifica  
25 por cromatografía en gel de sílice para dar 9-(N-metil-N-  
propargil-aminopropil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno,  
p.f. 130-131°C.

EJEMPLO 10

30 Se calienta a reflujo durante 10 horas una mezcla de 100 mg  
de 9-(N-acetil-N-alil-aminopropil-9,10-dihidro-9,10-meta-

1 noantraceno en etanol y solución acuosa de hidróxido sódico  
al 25 %. La mezcla de reacción se diluye con agua y se ex-  
trae con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se la-  
va con agua, se seca sobre acetato sódico anhidro y se evapo-  
5 ra a sequedad para dar 9- $\gamma$ -alilaminopropil-9,10-dihidro-  
9,10-metanoantraceno que se convierte en su hidrocioruro,  
p.f. 227-228°C.

EJEMPLO 11

10 Se calienta a 90-100°C, durante 8 horas, una mezcla  
de 125 mg de 9- $\gamma$ -aminopropil-9,10-dihidro-9,10-metanoantra-  
ceno, 300 mg de ácido fórmico al 90 % y 0,25 ml de una solu-  
ción acuosa de formaldehido al 37 %. Se añade ácido clorhí-  
drico 4 N a la mezcla de reacción enfriada y se evapora a  
15 sequedad. El residuo se diluye con agua, se alcaliniza con  
amoníaco acuoso y se extrae con acetato de etilo. La capa de  
acetato de etilo se lava con agua, se seca sobre sulfato só-  
dico anhidro y se evapora a sequedad para dar 9- $\gamma$ -dimetil-  
aminopropil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno que se con-  
vierte en su hidrocioruro, p.f. 244-247°C. Por recristaliza-  
ción en alcohol isopropílico se obtienen cristales incoloros,  
20 p.f. 247-247,5°C.

EJEMPLO 12

25 Se agita a 60°C, durante 5 horas, una mezcla de 250 mg  
de  $\beta$ -(9,10-dihidro-9,10-metano-9-antril)propionitrilo y  
100 mg de hidruro de litio y aluminio en 12 ml de dioxano.  
El exceso de hidruro de litio y aluminio se descompone por  
adición de agua. La mezcla de reacción se diluye con aceta-  
to de etilo, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapo-  
ra a sequedad para dar 9- $\gamma$ -aminopropil-9,10-dihidro-9,10-  
30 metanoantraceno, que se convierte en su hidrocioruro, p.f.

1 275°C (desc.).

EJEMPLO 13

5 A una solución de 3,5 g de 9-formil-9,10-dihidro-9,10-  
metanoantraceno en 17 ml de acetona se añaden gota a gota  
5,0 ml de reactivo de Jones a la temperatura ambiente. La  
mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante  
1 hora, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo.  
El extracto en acetato de etilo se lava con agua, se seca  
sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad para dar  
10 ácido 9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno-9-carboxílico, p.f.  
199,5-200,5°C.

EJEMPLO 14

15 Se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos  
una solución de 200 mg de 9-formil-9,10-dihidro-9,10-metano-  
antraceno y 60 mg de borohidruro sódico en 5 ml de metanol.  
La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con  
acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lava con  
agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a  
sequedad para dar 9-hidroxi-metil-9,10-dihidro-9,10-metano-  
20 antraceno, p.f. 165-166°C.

EJEMPLO 15

25 Se calienta a reflujo durante 18 horas una solución de  
30 mg de 9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno-9-carboxamida y  
0,15 ml de cloruro de tionilo en 1 ml de tolueno. Por evapora-  
ción del tolueno y del exceso de cloruro de tionilo se obtie-  
ne 9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno-9-carbonitrilo, p.f. 120-  
123°C.

EJEMPLO 16

30 Se calienta a reflujo durante 3 horas una solución de  
235 mg de 9-aminometil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno y

1 217 mg de anhídrido acético en 5,0 ml de etanol. La mezcla  
de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de  
etilo. El extracto en acetato de etilo se lava con agua, so-  
lución acuosa de bicarbonato sódico y agua, se seca sobre  
5 sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad para dar 9-  
acetilaminometil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 184-  
185,5°C.

EJEMPLO 17

10 Se calienta a reflujo durante 4 horas una solución  
de 1,77 g de ácido 9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno-9-carbo-  
xílico y cloruro de tionilo en benceno y después se evapora  
a sequedad para dar el correspondiente cloruro de ácido. Se  
agrega gota a gota una solución del cloruro de ácido en éter  
15 sobre otra solución etérea de diazometano en presencia de  
1,43 g de trietilamina a 0°C. La mezcla resultante se agita  
a 0°C durante 3 horas y se evapora a sequedad para dar el co-  
rrespondiente compuesto de diazometilcetona. Una mezcla de  
la diazometilcetona, trietilamina y benzoato de plata en  
60 ml de etanol se calienta a reflujo durante 13 horas. La  
20 mezcla de reacción se diluye y se extrae con acetato de eti-  
lo. El extracto en acetato de etilo se lava con solución  
acuosa de bicarbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato  
sódico anhidro y se evapora a sequedad para dar éster etíli-  
co de ácido (9,10-dihidro-9,10-metano-9-antril)acético, p.f.  
25 81-84°C.

EJEMPLO 18

30 Una mezcla de 125 mg de éster etílico de ácido (9,10-  
dihidro-9,10-metano-9-antril)acético y 80 mg de hidruro de  
litio y aluminio en 6 ml de éter se agita a la temperatura  
ambiente durante 1 hora. El exceso de hidruro de litio y alu-

1 minio se descompone por adición de agua. La mezcla de reac-  
ción se diluye con acetato de etilo, se seca sobre sulfato só-  
dico anhidro y se evapora a sequedad para dar cristales de  
9-β-hidroxietyl-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 99-  
5 100,5°C.

EJEMPLO 19

Se agita durante la noche una solución de 72 mg de  
9-β-hidroxietyl-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno y 100 mg  
de cloruro de p-toluensulfonilo en 1 ml de piridina. La mez-  
10 cla resultante se diluye con agua y se extrae con acetato de  
etilo. La capa de acetato de etilo se lava con agua, ácido  
clorhídrico 2 N y agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro  
y se evapora a sequedad para dar cristales crudos de 9-β-  
tosiloxietyl-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno que se recris-  
15 talizan en etanol para dar cristales puros, p.f. 135,5-138°C.

EJEMPLO 20

Se tratan 2 milimoles de cloruro de metoximetiltrife-  
nilfosfonio con 2 milimoles de hidruro sódico en 6 ml de di-  
metilsulfóxido y se añade 9-formil-9,10-dihidro-9,10-metano-  
20 antraceno a la temperatura ambiente. La mezcla resultante se  
agita a la temperatura ambiente durante 1 hora y a 50°C duran-  
te 3 horas, se diluye con agua y se extrae con benceno. El  
extracto bencénico se lava con agua, se seca sobre sulfato só-  
dico anhidro y se evapora a sequedad para dar un compuesto  
25 oleoso. El aceite se trata con 5 ml de ácido clorhídrico 2 N  
en 15 ml de dioxano a 50°C, durante 2 horas. Mediante el tra-  
tamiento habitual y purificación por cromatografía en gel de  
sílice se obtiene (9,10-dihidro-9,10-metano-9-antril)acetal-  
30 dehído. Espectro IR: 2740, 1715, 1440, 1375, 1165, 1135,  
1065, 935, 760, 715, 660 cm<sup>-1</sup>.

EJEMPLO 21

1 Se calienta a reflujo durante 2 horas una solución  
de 0,7 g de ácido  $\beta$ -(9,10-dihidro-9,10-metano-9-antril)pro-  
piónico y cloruro de tionilo en benceno y después se evapora  
5 a sequedad para dar el correspondiente cloruro de ácido que  
se disuelve en 3,7 ml de acetona. Se agrega a la solución  
acetónica, mientras se enfría con hielo, una solución de  
0,52 g de azida sódica en agua. La mezcla resultante se agi-  
ta a 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluye  
10 con agua y se extrae con benceno. La capa bencénica se lava  
con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a seque-  
dad para dar la correspondiente azida de ácido. Una solución  
de la azida de ácido en 7,5 ml de etanol se calienta a re-  
flujo durante 10 horas y se evapora a sequedad para dar 9- $\beta$ -  
15 etoxicarbonilaminoetil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno,  
p.f. 122-123°C.

EJEMPLO 22

20 Se calienta a 150°C, durante 7 horas, una mezcla de  
188 mg de 9-tosiloximetil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno  
y 40 mg de cianato potásico en 2 ml de dimetilformamida. La  
mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con benceno.  
El extracto bencénico se lava con agua, se seca sobre sulfa-  
to sódico anhidro y se evapora a sequedad para dar crista-  
25 les crudos de (9,10-dihidro-9,10-metano-9-antril)acetonitrilo  
que se recristaliza en isopropanol para dar cristales  
puros, p.f. 130-131°C.

EJEMPLO 23

30 Se tratan 2,65 g de fosfonoacetato de trietilo en  
benceno con 0,66 g de una dispersión de hidruro sódico al  
50% en aceite mineral y se añade a la temperatura ambiente,

1      bajo nitrógeno, una solución de 2,0 g de 9-formil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno en 20,0 ml de benceno. La mezcla de  
reacción se agita a la temperatura ambiente durante 5 horas  
y a 70°C durante 1 hora, se diluye con agua y se extrae con  
5      acetato de etilo. El extracto en acetato de etilo se lava con  
agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a  
sequedad para dar éster etílico de ácido  $\beta$ -(9,10-dihidro-  
9,10-metano-9-antril)acrílico. Se calienta a reflujo durante  
4 horas una solución del éster etílico en 53 ml de metanol y  
10     12 ml de solución acuosa de hidróxido sódico al 10 %. La mez-  
cla de reacción se diluye con agua, se acidula con ácido  
clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. El extracto en  
acetato de etilo se lava con agua, se seca sobre sulfato só-  
dico anhidro y se evapora a sequedad para dar ácido  $\beta$ -(9,10-  
15     dihidro-9,10-metano-9-antril)acrílico, p.f. 219,5-222°C.

EJEMPLO 24

Se agita en atmósfera de hidrógeno a la temperatura  
ambiente, durante 2 horas, una mezcla de 612 mg de ácido  $\beta$ -  
(9,10-dihidro-9,10-metano-9-antril)acrílico y 120 mg de pa-  
20     ladio al 5 % en carbón. El catalizador se separa por filtra-  
ción y la solución se evapora a sequedad para dar ácido  $\beta$ -  
(9,10-dihidro-9,10-metano-9-antril)propiónico, p.f. 185-  
189°C.

EJEMPLO 25

25     Se calienta a reflujo durante 16 horas una solu-  
ción de 220 mg de 9-formil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno  
y 1 milimol de formilmetilentrifenilfosforano en 6 ml de  
benceno. La mezcla de reacción se lava con agua, se seca  
sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad. El re-  
30     siduo oleoso se purifica por cromatografía en gel de sílice

1 para dar cristales de aldehído  $\beta$ -(9,10-dihidro-9,10-metano-9-antril)acrílico, p.f. 135-138°C.

EJEMPLO 26

5 A una mezcla de 110 mg de 9-formil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno y 186 mg de cloruro de  $\beta$ -carboxietil-trifenilfosfonio en 2 ml de dimetilsulfóxido y 2 ml de tetrahidrofurano se añaden 37 mg de una dispersión de hidruro sódico al 65,4 % en aceite mineral, a 0°C, bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 6 horas, se diluye con agua, se acidula con ácido clorhídrico y se extrae con benceno. El extracto bencénico se sacude con solución acuosa 10 2 N de hidróxido sódico. La capa básica se acidula con ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. El extracto en acetato de etilo se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad para dar ácido  $\gamma$ -(9,10-dihidro-9,10-metano-9-antril)- $\beta$ -butenoico, p.f. 166-167°C.

15 Los siguientes compuestos se preparan por procedimientos similares:

20 hidrocioruro de 9-aminometil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. >300°C

hidrocioruro de 9-metilaminometil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 281,5-283°C

25 hidrocioruro de 9-dimetilaminometil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 257-259°C

hidrocioruro de 9-etilaminometil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 283-284°C

hidrocioruro de 9-etilmetilaminometil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 249,5-251°C

30 9-isopropilaminometil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 103-103,5°C

- 1 hidrocloruro de 9-sec-butilaminometil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 234-235,5°C
- hidrocloruro de 9-isobutilaminometil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 227-229°C
- 5 hidrocloruro de 9-ciclopropilmetilaminometil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 240,5-243,5°C
- hidrocloruro de 9-alilaminometil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 208-209°C
- 9-bencilaminometil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 94-97°C
- 10 9-piperidinometil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 114-115°C
- 9-morfolinometil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 160-163°C
- 15 9-β-aminoetil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 158-160°C
- hidrocloruro de 9-β-metilaminoetil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 304-305°C
- hidrocloruro de 9-β-dimetilaminoetil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 239-240,5°C
- 20 hidrocloruro de 9-β-etilaminoetil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 297-299°C
- 9-β-dietilaminoetil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, espectro IR: 3065, 1468, 1445, 1380, 1280, 1205, 1155, 1010, 765, 745 cm<sup>-1</sup>
- 25 hidrocloruro de 9-β-sec-butilaminoetil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 267-268°C
- hidrocloruro de 9-β-N,N-diciclopropilmetil-aminoetil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 137-140°C
- 30

- 1 hidrocloruro de 9- $\beta$ -alilaminoetil-9,10-dihidro-9,10-metano-  
antraceno, p.f. 242-243<sup>o</sup>C
- hidrocloruro de 9- $\beta$ -bencilaminoetil-9,10-dihidro-9,10-metano-  
antraceno, p.f. 233-235<sup>o</sup>C
- 5 hidrocloruro de 9- $\beta$ -morfolinoetil-9,10-dihidro-9,10-metano-  
antraceno, p.f. 263-264<sup>o</sup>C
- hidrocloruro de 9- $\gamma$ -aminopropil-9,10-dihidro-9,10-metano-  
antraceno, p.f. 275<sup>o</sup>C
- 10 hidrocloruro de 9- $\gamma$ -metilaminopropil-9,10-dihidro-9,10-meta-  
noantraceno, p.f. 259-260<sup>o</sup>C
- hidrocloruro de 9-( $\alpha$ -metilamino- $\alpha$ -propenil-9,10-dihidro-  
9,10-metanoantraceno, p.f. 244-246<sup>o</sup> C.
- hidrocloruro de 9- $\gamma$ -dimetilaminopropil-9,10-dihidro-9,10-  
metanoantraceno, p.f. 247-247,5<sup>o</sup>C
- 15 hidrocloruro de 9- $\gamma$ -etilaminopropil-9,10-dihidro-9,10-meta-  
noantraceno, p.f. 184-186<sup>o</sup>C
- oxalato de 9-( $\alpha$ -N-etil-N-metil-aminopropil-9,10-dihidro-9,10-  
metanoantraceno, p.f. 168-169<sup>o</sup> C.
- 20 hidrocloruro de 9-( $\alpha$ -isopropilaminopropil-9,10-dihidro-9,10-  
metanoantraceno, p.f. 255-256<sup>o</sup>C
- hidrocloruro de 9- $\gamma$ -isobutilaminopropil-9,10-dihidro-9,10-  
metanoantraceno, p.f. 248-252<sup>o</sup>C
- hidrocloruro de 9- $\gamma$ -sec-butilaminopropil-9,10-dihidro-9,10-  
metanoantraceno, p.f. 217-219<sup>o</sup>C
- 25 hidrocloruro de 9-( $\alpha$ -N-bencil-N-ciclopropilmetil-aminopro-  
pil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 207-211<sup>o</sup> C
- hidrocloruro de 9- $\gamma$ -alilaminopropil-9,10-dihidro-9,10-metano-  
antraceno, p.f. 226-228<sup>o</sup>C
- 30 hidrocloruro de 9- $\gamma$ -bencilaminopropil-9,10-dihidro-9,10-meta-  
noantraceno, p.f. 197-201<sup>o</sup>C

- 1 9- $\gamma$ -N-metil-N-propargil-aminopropil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 130-131 ° C.  
hidrocloruro de 9- $\gamma$ -N-(2,2,2-trifluoetil)-N-metil-aminopropil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 170-172,5° C
- 5 hidrocloruro de 9- $\gamma$ -piperidinopropil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 280-283°C  
hidrocloruro de 9- $\gamma$ -pirrolidinopropil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 244-248°C
- 10 hidrocloruro de 9- $\gamma$ -morfolinopropil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 174-177°C  
hidrocloruro de 9- $\delta$ -dimetilaminobutil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 201-202,5°C  
hidrocloruro de 9- $\beta$ -dimetilamino- $\alpha$ -butenil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 154,5-155°C
- 15 9-propargilaminometil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 125-128 ° C.;  
hidrocloruro de 9- $\beta$ -metil- $\gamma$ -metilaminopropil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 228-230° C;  
hidrocloruro de 9- $\alpha$ -metil- $\gamma$ -metilaminopropil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 229-232° C;
- 20 9- $\alpha$ -metil- $\beta$ -dimetilaminoetil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 75-78° C.;  
9- $\alpha$ -metilaminoetil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, espectro IR: 3070, 3050, 2780, 1375, 1277, 1172, 1155, 1138, 1012, 765, 745, 665 cm<sup>-1</sup>;
- 25 9- $\alpha$ -aminoetil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, p.f. 102,5- 103,5° C, etc.

Los siguientes compuestos pueden ser preparados por un procedimiento similar:

- 30 9-propargilaminometil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno

- 1 9-(2,2,2-trifluoretil)aminometil-9,10-dihidro-9,10-metanoan-  
traceno
- 9- $\beta$ -propargilaminoetil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno
- 9- $\beta$ -piperazinoetil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno
- 5 9- $\beta$ -metil- $\gamma$ -metilaminopropil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno
- 9- $\alpha$ -metil- $\gamma$ -metilaminopropil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno
- 9- $\alpha$ -metil- $\beta$ -metilaminopropil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno
- 9- $\beta$ -metil- $\gamma$ -dimetilaminopropil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno
- 9- $\alpha$ -metil- $\gamma$ -dimetilaminopropil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno
- 10 9- $\alpha$ -metil- $\beta$ -dimetilaminopropil-9,10-dihidro-9,10-metano-  
antraceno, etc.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita  
deberá recaer sobre las siguientes:

15

20

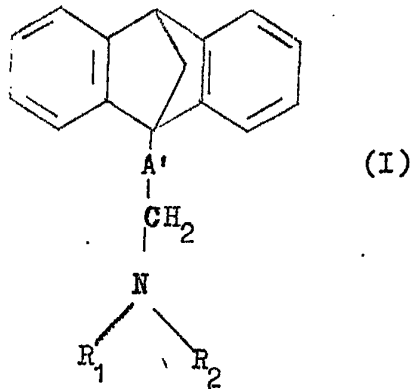
25

30

1

1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 9-aminoalquil,9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno de fórmula general:

5

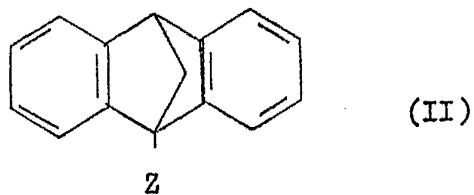


10

15

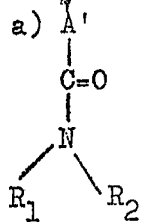
donde A' es un enlace directo, alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alqueni-  
no C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente uno de otro un  
hidrogeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueniilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alquiniilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,  
C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cicloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilo, Ar(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilo o junto  
con el átomo de nitrogeno adyacente forman un anillo hetero-  
ciclico de 5 a 7 miembros que puede contener, además, otro  
heteroátomo y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente acep-  
tables, cuyo procedimiento consiste en reducir un derivado  
de metanoantraceno de fórmula:

20



25

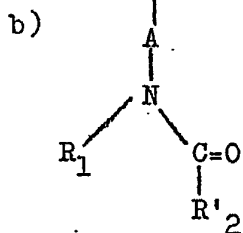
donde Z representa uno de los siguientes grupos:



donde A', R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son los definidos anteriormente.,

30

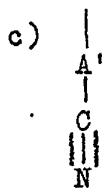
1



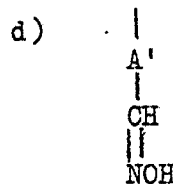
5

donde A es un radical que tiene los significados del radical A' al que se añadido un grupo -CH<sub>2</sub>-, R<sub>1</sub> es el definido anteriormente, y R'<sub>2</sub> es un radical que tiene los significados del radical R<sub>2</sub> al que se ha quitado un grupo -CH<sub>2</sub>- o el significado alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

10

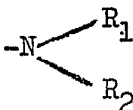


6



15

donde A' es el definido anteriormente, donde si Z representa un grupo b), se obtiene un compuesto de fórmula general (I) en el que el grupo:



20

no puede representar un N-heterociclo y si Z representa los grupos c) o d), se obtiene un compuesto general de fórmula (I) en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> solamente representan hidrógeno, con un sistema reductor seleccionado entre un metal alcalino en un disolvente alcohólico y un hidruro metálico en un disolvente inerte, a una temperatura comprendida entre el punto de fusión del hielo y la temperatura de reflujo correspondiente al disolvente empleado, y, si se desea, convertir la base obtenida en una sal.

25

30

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde Z es un grupo a), A' es alquileo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> o alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno de ellos hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueniilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)

1 alquilo o ar(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilo o tomados junto al átomo de nitrógeno, adyacente, pueden formar un anillo heterocíclico nitrogenado de 5 a 7 miembros que puede contener un átomo de oxígeno.

5 3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde Z es el grupo a), A' es un enlace directo y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada una hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilo o ar(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilo o tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo heterocíclico nitrogenado de 5 a 7 miembros que puede contener un átomo de oxígeno.

10 4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde Z es el grupo b), A es alquilenilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> ò alquenileno C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilo o ar (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilo y R'<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, arilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

15 5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde Z es el grupo B), A es metileno, R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilo o ar (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilo y R'<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, arilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

20 6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde Z es un grupo c), A' es alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> o alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

25 7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde Z es un grupo c) y A' es un enlace directo.

30 8.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde Z es un grupo d) y A' es alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> o al-

1

quenileno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

9.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde Z es un grupo d) y A' es un enlace directo.

5

10.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 9-AMINOALQUIL-9,10-DIHIDRO-9,10-METANOANTRA-CENO.

10

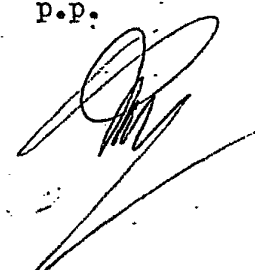
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de cuarenta y cuatro páginas mecanografiadas y

Madrid, 13 diciembre 1.975

BERNARDO UNGRIA

P.P.

15



20

25

30