



ESPAÑA

19 ES	21 NUMERO	481.824	10 A1
	22 FECHA DE PRESENTACION	22.6.79	

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

20 PRIORIDADES:	22 FECHA	23 PAIS
21 NUMERO		
6873/78	23.6.78	SUIZA
6874/78	23.6.78	SUIZA.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D209/90/A61K31/405	

54 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 4,5,5a,6-TETRAHIDRO-DIBENZ
[cd,f] INDOLES.

71 SOLICITANTE (S)
SANDOZ, AG.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
CH-4002 Basilea, Suiza.

72 INVENTOR (ES)
Dr. RUDOLF K.A. GIGER

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar derivados de fenantreno, con propiedades farmacéuticas.

La invención proporciona derivados de fenantreno, es decir 4,5,5a,6-tetrahidrodibenz[cd,f]-indoles que tienen por lo menos un sustituyente oxígeno en uno o ambos anillos bencénicos fundidos, por lo menos uno de tales sustituyentes oxígeno siendo hidroxilo o aciloxilo cuando el núcleo no está sustituido en la posición 4.

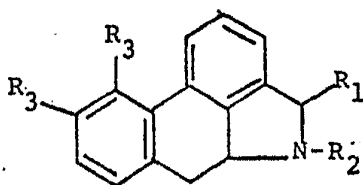
El sustituyente o los sustituyentes oxígeno pueden ser, por ejemplo, hidroxilo o un grupo que es hidrolizable bajo condiciones fisiológicas para proporcionar un grupo hidroxilo, por ejemplo un grupo aciloxilo. Alternativamente, dicho grupo puede ser un grupo éter. Es conveniente que la posición 4 esté sustituida, por ejemplo por un radical cicloalquilo o alquilo.

Es conveniente que los compuestos de la invención contengan hasta 4, preferentemente 2 sustituyentes oxígeno.

Es conveniente que los sustituyentes

oxi se encuentren en la posición 9 y/o 10.

Con mayor preferencia, la invención proporciona compuestos de fórmula I,



en donde

5 R_1 es hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-7}) o cicloalquilo (C_{3-7})-alquilo (C_{1-4}),

R_2 es alquilo (C_{1-5}), y los sustituyentes

R_3 son iguales y son radicales hidroxilo o aciloxi.

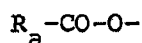
R_1 preferentemente es un radical alquilo.

10 Cuando R_1 es un radical alquilo, éste contiene convenientemente de 1 a 6 átomos de carbono y puede significar, por ejemplo, metilo.

R_2 convenientemente es un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono.

15 Los sustituyentes R_3 preferentemente son radicales aciloxi. Estos pueden ser radicales de

fórmula



en donde R_a es alquilo no sustituido o sustituido; cicloalquilo (C_{3-7}); un radical fenilo, o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros.

5 Cuando R_a es un radical alquilo, éste convenientemente puede contener de 1 a 17 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 7 átomos de carbono, y puede ser de cadena lineal o cadena ramificada.

10 R_a puede ser un radical alquilo sustituido, conteniendo convenientemente de 1 a 5 átomos de carbono en la cadena alquílica. Convenientemente es un radical alquilo monosustituido. Ejemplos de substituyentes son: carboxi, hidroxí, amino, alquil- (C_{1-4}) amino, alcoxi (C_{1-4}), dialquil (C_{1-4}) amino, halógeno, alquil (C_{1-4}) tio, fenoxi, un radical fenilo, 15 l-pirrolidinilo, piperidino o morfolino, convenientemente, sin embargo, un radical fenilo. R_a también puede ser, por ejemplo, un radical alquilo conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena alquílica y 20 sustituido por cicloalquilo (C_{3-7}).

Quando R_a es un radical fenilo o alquilo sustituido por un radical fenilo, el radical fenilo

puede ser no sustituido o puede contener 1, 2 ó 3
 sustituyentes idénticos o diferentes, seleccionados,
 por ejemplo, de halógeno, trifluometilo, alquilo(C₁₋₄),
 alcoxi(C₁₋₄), alquil(C₁₋₄)tio y dialquil(C₁₋₄)amino,
 5 o un grupo metilendioxi. El fenilo preferentemente
 es monosustituido o disustituido.

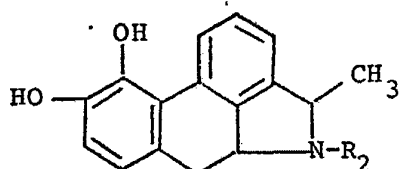
Cuando R_a es un alquilo sustituido por
 un radical fenilo, entonces R_a preferentemente es un
 radical bencilo. El anillo fenílico puede tener
 10 sustituyentes seleccionados, por ejemplo, de halógeno,
 alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄) o alquil(C₁₋₄)tio.

Cuando R_a es un anillo heterocíclico,
 éste convenientemente es un heterociclo conteniendo
 oxígeno, nitrógeno o azufre como heteroátomo único,
 15 por ejemplo piridina, tiófeno o furano.

R_a preferentemente es alquilo (C₁₋₇);
 cicloalquilo(C₃₋₆); fenilo no sustituido; fenilo
 monosustituido o disustituido por cloro, flúor,
 trifluometilo, alquilo(C₁₋₄) o alcoxi(C₁₋₄); bencilo
 20 no sustituido; o bencilo monosustituido o disubsti-
 tuído por cloro, flúor, alquilo(C₁₋₄) o alcoxi(C₁₋₄).

El halógeno puede significar cloro,
 bromo o flúor, preferentemente cloro o flúor.

Grupos representativos de compuestos son los de fórmula I',

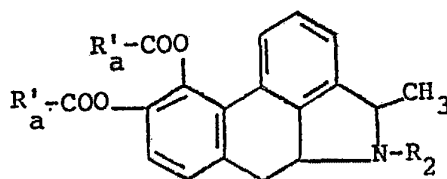


I'

en donde

R_2 tiene el significado previamente indicado,

5 y de fórmula I'',



I''

en donde

R_2 tiene el significado previamente indicado y los substituyentes R'_a son idénticos y significan

alquilo(C_{1-17}) no substituído o substituído;

10 cicloalquilo(C_{3-7}); un radical fenilo; o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros.

R_2 convenientemente es alquilo (C_{1-4}).

R'_a convenientemente es alquilo(C_{1-4}), cicloalquilo

(C_{3-7}), cicloalquil(C_{3-7})-alquilo(C_{1-2}), fenilo,

fenilo monosustituído por cloro o metoxi, o bencilo.

Los compuestos de la invención pueden ser preparados en forma de por sí conocida.

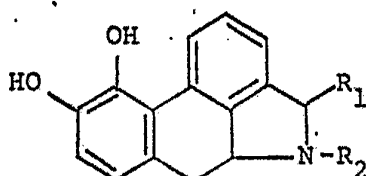
5 Por ejemplo, un 4,5,5a,6-tetrahidro-
dibenz[cd,f]indol conteniendo por lo menos un susti-
tuyente hidroxí o aciloxien uno o ambos anillos ben-
cénicos fundidos, puede ser producido mediante un pro-
cedimiento caracterizado porque

- 10 a) se obtiene un compuesto conteniendo por lo menos
un sustituyente hidroxí en uno o ambos anillos
bencénicos fundidos mediante escisión del grupo o
de los grupos éter en un compuesto correspondiente
que contiene por lo menos un grupo éter capaz de
ser escindido en uno o ambos anillos bencénicos
15 fundidos, o
- b) se obtiene un compuesto conteniendo por lo menos
un sustituyente aciloxi en uno o ambos anillos
bencénicos fundidos mediante acilación de un com-
puesto correspondiente que contiene por lo menos
20 un sustituyente hidroxí en uno o ambos anillos
bencénicos fundidos.

La invención proporciona particularmente
un procedimiento para la producción de compuestos de

fórmula I, caracterizado porque

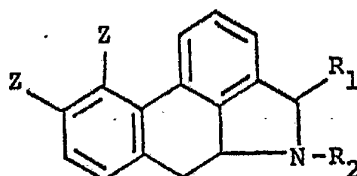
a) se produce un compuesto de fórmula Ia,



Ia

en donde R_1 y R_2 tienen los significados previamente indicados,

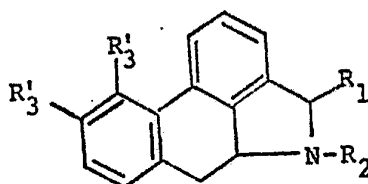
5 mediante escisión de los grupos éter Z de un compuesto de fórmula II,



II

en donde R_1 y R_2 tienen los significados previamente indicados y Z es un grupo éter capaz de ser escindido, o

10 b) se produce un compuesto de fórmula Ib,



Ib

en donde R_1 y R_2 tienen los significados previamente indicados y los radicales R_3' son radicales aciloxi idénticos,

mediante acilación de un compuesto de fórmula Ia.

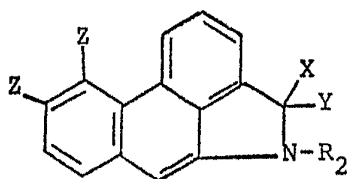
5 El procedimiento de escisión de éter de la invención, particularmente el procedimiento a), puede efectuarse en forma de por sí conocida para la escisión de grupos éter. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo mediante tratamiento de los materia-
10 les de partida con un ácido mineral fuerte, por ejemplo ácido bromhídrico o yodhídrico, a una temperatura de por lo menos 100°C, preferentemente desde 100°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de la reacción, especialmente a 130°C. El grupo o los grupos éter, parti-
15 cularmente los grupos Z, preferentemente es/son arilalcoxi o alcoxi conteniendo hasta 10 átomos de carbono, especialmente un radical benciloxi, etoxi o metoxi, con mayor preferencia un radical metoxi.

20 El procedimiento de acilación de la invención, particularmente el procedimiento b), puede efectuarse en forma de por sí conocida para la acilación selectiva de grupos fenólicos en presencia de una función amina. Por ejemplo, puede usarse como agente

de acilación, un derivado funcional de un ácido tal como un cloruro de ácido, bromuro de ácido o el anhídrido de ácido. La reacción se lleva a cabo convenientemente mediante reacción de un cloruro de ácido
5 en presencia de ácido trifluoacético a temperaturas desde 20°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de la reacción o en presencia de piridina a temperaturas desde 0°C hasta la temperatura ambiente.

Los 4,5,5a,6-tetrahidro-dibenz[cd,f]indoles
10 les conteniendo por lo menos un grupo éter en uno o ambos anillos bencénicos fundidos, los que son materiales de partida en el procedimiento a) y algunos de los cuales también son productos finales de la invención, pueden ser producidos mediante el procedimiento c)
15 caracterizado porque se reduce el doble enlace 5a,6 de un 4,5-dihidro-dibenz[cd,f]indol correspondiente que está substituído correspondientemente, u oxo-substituído en la posición 4 cuando se desea un compuesto no substituído en la posición 4.

20 Los compuestos de fórmula II pueden producirse particularmente mediante reducción del doble enlace 5a,6 y, de hallarse presente, del grupo 4-oxo, en un compuesto de fórmula III,



III

en donde R_2 y los radicales Z tienen los significados previamente indicados, y o X es hidrógeno e Y es igual a R_1 , o X e Y juntas son oxo.

La reducción puede efectuarse convenientemente mediante los métodos de por sí conocidos empleados para la reducción de enaminas o iminas, por ejemplo con cinc en un ácido mineral acuoso, preferentemente ácido clorhídrico, facultativamente en presencia de una sal de mercurio (II), por ejemplo cloruro de mercurio (II). La reacción puede efectuarse convenientemente en un disolvente orgánico, por ejemplo un alcohol inferior, por ej. etanol, a temperaturas desde 50°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de la reacción. Bajo estas condiciones, cualquier grupo 4-oxo presente es reducido simultáneamente.

Los compuestos de la invención resultantes pueden ser aislados de la mezcla de la reacción y purificados en forma de por sí conocida. Las formas

de base libre pueden ser convertidas en formas de sal de adición de ácido en forma de por sí conocida y viceversa. Los ácidos adecuados para la formación de sales son: los ácidos clorhídrico, bromhídrico y metano-

5 sulfónico.

Los compuestos de la invención poseen un átomo de carbono asimétrico en la posición 5a y pueden ser obtenidos como racemato o como una de las formas ópticamente activas, es decir como enantiomorfo individual.

10 Cuando el núcleo está substituído en la posición 4, particularmente cuando R_1 en la fórmula I tiene un significado que no sea hidrógeno, entonces los compuestos de la invención poseen dos átomos de carbono asimétricos en las posiciones 4 y 5a y, por lo tanto, pueden

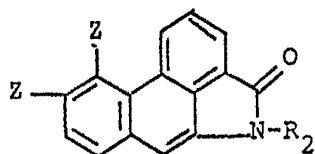
15 existir dos racematos. A partir de materiales de partida ópticamente activos pueden obtenerse productos finales ópticamente activos. A partir de materiales de partida racémicos se obtienen productos finales racémicos. Los racematos individuales pueden ser separados en enan-

20 tiomorfos por métodos conocidos, por ejemplo mediante cristalización fraccionada de sales diastereoisoméricas, por ejemplo sus sales con ácido (+) o (-)-tartárico o ácido di-p-toluoil-1-~~l~~ o d-tartárico.

La resolución de los racematos puede efectuarse después de la etapa final de la síntesis o facultativamente en una etapa anterior. La separación de isómeros se efectúa preferentemente antes de la escisión de los grupos éter.

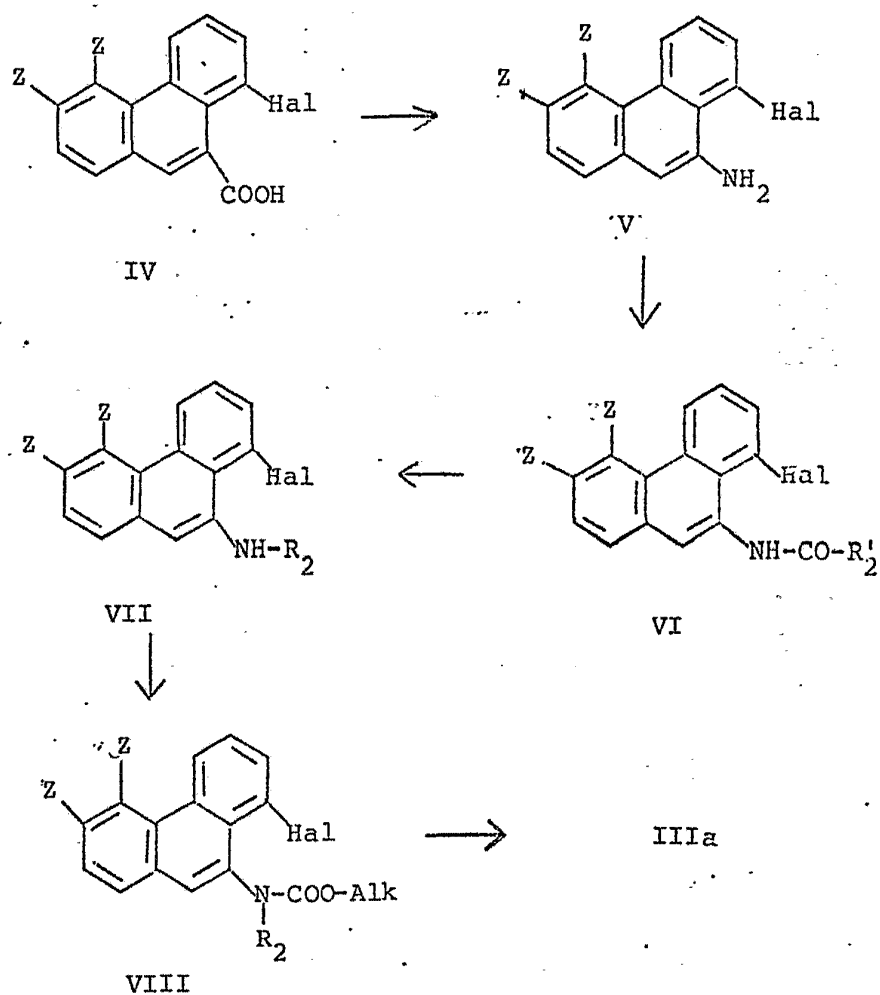
Los materiales de partida en el procedimiento c) monosustituídos en la posición 4, particularmente los compuestos de fórmula III en donde X es hidrógeno e Y tiene un significado que no sea hidrógeno, poseen un átomo de carbono asimétrico en la posición 4. Al reducirse estos compuestos, se forma un segundo átomo de carbono asimétrico en la posición 5a.

Los compuestos de fórmula IIIa,



IIIa

en donde R_2 y los radicales Z tienen los significados previamente indicados, pueden ser preparados, por ejemplo, de acuerdo con el esquema de reacción siguiente:-



En el esquema de reacción los radicales Z y R₂ tienen el significado previamente indicado, R'₂ es hidrógeno o alquilo (C₁₋₄), Hal es yodo, bromo o cloro y Alk es alquilo inferior. Las reacciones pueden lle-

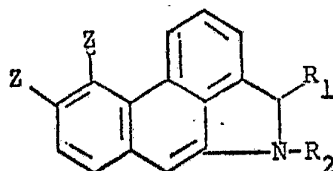
varse a cabo en forma de por sí conocida.

Los compuestos de fórmula V pueden ser preparados de acuerdo con una modificación de la reacción de Curtius, por ejemplo mediante reacción del ácido de fórmula IV con azida de sodio en presencia de ácido trifluoacético y anhídrido trifluoacético, seguido por la hidrólisis con una base. La acilación de los compuestos de fórmula V puede llevarse a cabo, por ejemplo, con un compuesto de fórmula $R_2''\text{-CO-Hal}$ en donde Hal tiene el significado previamente indicado y R_2'' es alquilo (C_{1-4}), en presencia de un aceptor de ácidos, por ej. N-etildiisopropilamina. Cuando R_2' es hidrógeno, la reacción puede llevarse a cabo mediante reacción del compuesto de fórmula V con ácido fórmico en presencia de N,N-carbonildiimidazol. Los compuestos de fórmula VI pueden ser reducidos, por ejemplo, con diborano. La preparación de los compuestos de fórmula VIII puede efectuarse convenientemente mediante reacción del compuesto de fórmula VII con un cloroformato en un disolvente orgánico y en presencia de un aceptor de ácidos, por ej. N-etildiisopropilamina. El tratamiento de los compuestos de fórmula VIII, por ej. con un compuesto de alquil- o aril-litio, preferente-

mente n-butilolitio o butilolitio terc. en tetra-
hidrofurano/hexano a temperaturas entre -110°C y 0°C ,
proporciona los compuestos de fórmula IIIa.

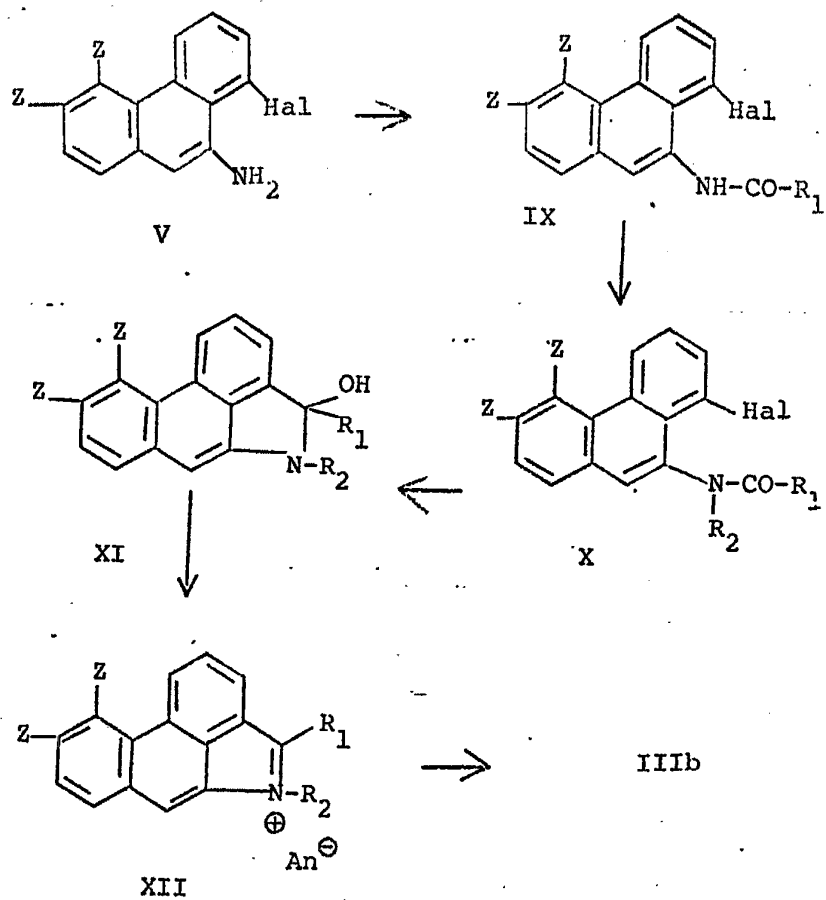
Los demás materiales de partida 4-oxo
5 substituídos en el procedimiento c) pueden ser produci-
dos en forma análoga.

Los compuestos de fórmula IIIb,



IIIb

en donde los radicales Z y R_1 y R_2 tienen los signifi-
cados previamente indicados,
10 pueden ser preparados, por ejemplo, de acuerdo con el
esquema de reacción siguiente en donde los radicales Z,
 R_1 , R_2 y Hal tienen los significados previamente indica-
dos y An^{\ominus} es un anión:-



Las reacciones pueden llevarse a cabo de acuerdo con métodos conocidos.

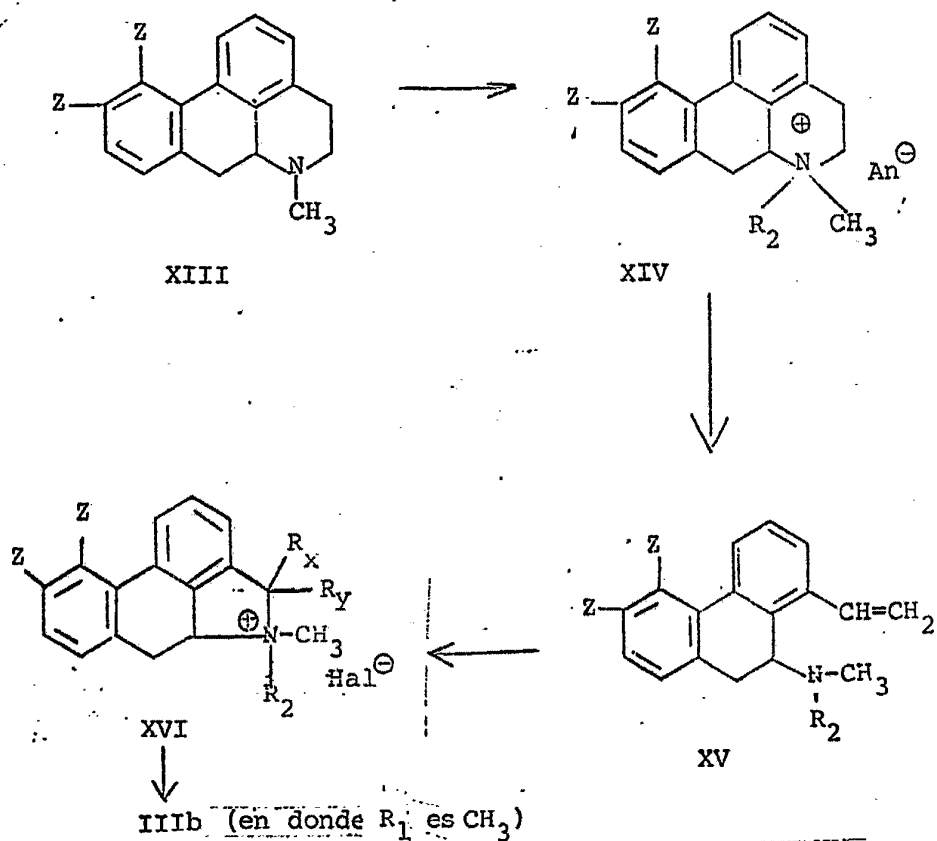
La acilación de compuestos de fórmula V puede efectuarse, por ejemplo, mediante reacción de un compuesto de fórmula Hal-CO-R₁ en donde R₁ es igual a R₁ excepto que no puede significar hidrógeno, y Hal

tiene el significado previamente indicado, en presencia de un aceptor de ácidos, por ej. N-etildiisopropilamina. Cuando R_1 es hidrógeno, la reacción puede llevarse a cabo mediante reacción del compuesto de fórmula V con ácido fórmico en presencia de N,N-carbonildiimidazol. Los compuestos de fórmula IX puede alquilarse convenientemente con un yoduro de alquilo bajo las condiciones de una reacción de catálisis de transferencia de fases, por ejemplo en presencia de hidrogensulfato de tetrabutilamonio. El tratamiento de compuestos de fórmula X, por ejemplo con n-butilolitio o butilolitio terc. en tetrahidrofurano/hexano, a temperaturas entre -110°C y 0°C , proporciona los compuestos de fórmula XI. La deshidratación de compuestos de fórmula XI puede llevarse a cabo, por ejemplo, con un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico en solución etérea. Las sales de fórmula XII pueden ser reducidas a IIIb con borohidruro de sodio en tetrahidrofurano.

Los materiales de partida de fórmula X también pueden prepararse en forma de por sí conocida a partir de compuestos de fórmula VII mediante acilación con compuestos de fórmula $R_1\text{-CO-Hal}$, tal como descrito anteriormente.

Los compuestos de fórmula XI en donde R_1 es R_1' tal como definido anteriormente, también pueden prepararse en forma de por sí conocida a partir de los compuestos de fórmula IIIa mediante reacción con compuestos de fórmula $R_1'-Li$ en donde R_1' tiene el significado previamente indicado. Los compuestos de fórmula XI en donde R_1 es hidrógeno también pueden ser preparados en forma de por sí conocida a partir de compuestos de fórmula IIIa mediante reducción con $LiAlH_4$.

Los compuestos de fórmula IIIb en donde R_1 es metilo, también puede ser preparados de acuerdo con el esquema de reacción siguiente en donde los radicales Z y R_2 tienen los significados previamente indicados, Hal^\ominus es cloruro, bromuro o yoduro, An^\ominus es cloruro, bromuro, yoduro, $CH_3-SO_4^\ominus$ o $C_2H_5SO_4^\ominus$ y o R_x es hidrógeno y R_y es bromometilo o R_x y R_y juntas son $=CH_2$:-



La alquilación de compuestos de fórmula XIII puede efectuarse, por ejemplo, mediante reacción con compuestos de fórmula $An-R_2$ en donde R_2 tiene el significado previamente indicado y An es cloro, bromo o yodo, o cuando R_2 es metilo o etilo, con dimetil- o dietilsulfato. La apertura del anillo de los compuestos de fórmula XIV puede efectuarse convenientemente con un alcoholato de metal alcalino, preferente-

mente butilato terc. de potasio en dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano, a temperaturas desde 0°C hasta 50°C, preferentemente a temperatura ambiente.

La preparación de compuestos de fórmula XVI a partir de compuestos de fórmula XV puede llevarse a cabo bajo condiciones oxidativas, por ejemplo con bromo o un compuesto liberador de halógeno, por ejemplo N-bromosuccinimida. La ciclofuncionalización regioselectiva de XV a XVI con bromo puede efectuarse a temperaturas desde 0°C hasta 50°C, preferentemente a temperatura ambiente, convenientemente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo un hidrocarburo halogenado, por ej. cloruro de metileno, cloroformo o tetraclorocarbono, preferentemente cloroformo. La reacción con N-bromosuccinimida puede llevarse a cabo convenientemente a temperaturas desde 0°C hasta 50°C, preferentemente a temperatura ambiente en presencia de agua y facultativamente un disolvente orgánico, por ej. dioxano, tetrahidrofurano, cloruro de metileno y cloroformo. La desmetilación de los compuestos cuaternarios de fórmula XVI obtenidos, seguida por la transposición, se lleva a cabo convenientemente a temperaturas mayores de 80°C, preferentemente entre 80°C y 110°C, particularmente

a 100°C, en un disolvente orgánico, por ej. benceno, dimetilformamida o etanolamina, preferentemente etanolamina.

5 Los demás materiales de partida del procedimiento c) en donde la posición 4 no está substituída o está substituída por un substituyente R_1 que no sea hidrógeno, pueden producirse en forma análoga a la descrita anteriormente para los compuestos IIIB.

10 Los productos de las reacciones anteriormente descritas pueden ser aislados y purificados en forma de aor sí conocida.

15 En cuanto no se describa particularmente la preparación de cualquier material de partida particular, puede efectuarse en forma de por sí conocida o en forma análoga.

Deberá apreciarse que algunos de los compuestos antes citados pueden existir en formas ópticamente activas.

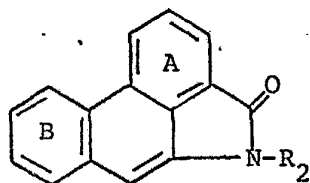
20 Algunos de los materiales de partida son nuevos y son intermediarios particularmente útiles para la preparación de compuestos farmacológicamente activos, y forman parte de la invención.

Así, los compuestos siguientes, en

virtud de los grupos funcionales presentes, por ej. grupos éter, grupos cetona, dobles enlaces en las posiciones 5a-6, son intermediarios valiosos:-

- 5 a) 4,5,5a,6-tetrahidro-dibenz[cd,f]indoles que tienen por lo menos un grupo éter capaz de ser escindido en uno o ambos anillos bencénicos fundidos, con la condición de que cuando se halla presente más de un grupo éter, entonces los grupos están ligados al mismo anillo bencénico fundido,
- 10 b) 4,5-dihidro-dibenz[cd,f]indoles que tienen por lo menos un hidrógeno ligado al átomo de carbono en la posición 4 y que tienen por lo menos un grupo éter capaz de ser escindido en cualquiera de las posiciones 1 a 3 y 7 a 10,
- 15 c) 4,5-dihidro-4-oxo-dibenz[cd,f]indoles que tienen solamente uno o dos grupos éter capaces de ser escindidos en cualquiera de las posiciones 7 a 10, y que no tienen substituyentes oxo adicionales en el núcleo.

20 Particularmente los compuestos de fórmula III'a,

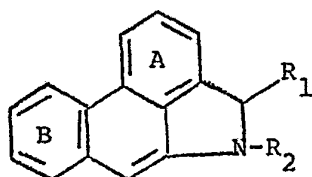


III'a

en donde

R_2 tiene el significado previamente indicado, teniendo el anillo B solamente uno o dos grupos éter capaces de ser escindidos y no hallándose presente en el núcleo

5 ningún sustituyente oxi adicional,
los compuestos de fórmula III'b,

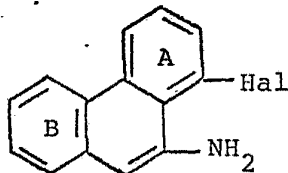


III'b

en donde

R_1 y R_2 tienen los significados previamente indicados y el anillo A y/o B contiene por lo menos un grupo éter capaz de ser escindido,

10 y los compuestos de fórmula V',



V'

en donde R_1 , R_2 y Hal tienen los significados previamente indicados, y el anillo A y/o B contiene por lo menos un grupo éter capaz de ser escindido (de los cuales son ejemplos los compuestos IIIa, IIIb y V),

5 en virtud de los grupos funcionales presentes, particularmente los grupos éter y amino y el átomo de halógeno, son intermediarios valiosos para la preparación de una gran variedad de compuestos.

10 Es conveniente que en los intermediarios antes citados se hallen presentes dos grupos éter, por ejemplo en las posiciones 9 y 10. Es conveniente que el grupo o los grupos éter sean alcoxi (C_{1-4}).

15 En los ejemplos siguientes todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius y son sin corregir.

20 Las configuraciones absolutas de los compuestos de fórmula II ópticamente activos correspondientes al ejemplo 7 y en donde Z es metoxi y R_1 y R_2 son metilo, se determinaron mediante el análisis de rayos X. La configuración absoluta de los demás compuestos de fórmula II ópticamente activos se estableció mediante analogía basándose en su rotación óptica. Se asume que los compuestos de fórmula I preparados a partir

de los compuestos correspondientes de fórmula II tienen la misma configuración absoluta.

EJEMPLO 1: (5aRS)-4,5,5a,6-tetrahidro-9,10-dimetoxi-5-metil-dibenz[cd,f]indol (compuesto de fórmula II)

5

544 cc (0,06 moles) de una solución acuosa al 3% de cloruro mercuríco se añaden, bajo una atmósfera de nitrógeno y con agitación, a 272 g (41,7 moles) de polvo de cinc, y la mezcla se agita durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añade una suspensión de 40 g (0,316 moles) de 4,5-dihidro-9,10-dimetoxi-5-metil-4-oxo-dibenz[cd,f]indol en 544 cc de etanol, como también 3400 cc de ácido clorhídrico 2 normal. La mezcla de la reacción se calienta hasta 65° y se mantiene durante 30 minutos a esta temperatura. Después de la adición de 272 cc de ácido clorhídrico al 37%, la mezcla de la reacción se agita a 65° durante 16 horas. Después de enfriar hasta 10°, la suspensión se filtra. El polvo de cinc se separa mediante filtración y se lava con 1600 cc de una mezcla 1:1 de cloruro de metileno y etanol. El filtrado se enfría con un baño de hielo, se alcaliniza con 4 litros de NH₄OH

10

15

20

concentrado y se extrae tres veces con cloruro de metileno (2000 cc cada vez). Las fases orgánicas combinadas se secan, se filtran y se evaporan para proporcionar el (5aRS)-4,5,5a,6-tetrahidro-9,10-dimetoxi-5-metil-dibenz[cd,f]indol (P.F. 126-128° con descomposición después de la cristalización a partir de éter).
5 RMN 100 Mz (CDCl₃): δ 2,66 ppm (3H,s,N-CH₃), 4,25 (1H,d,11Hz, C-4αH).

El material de partida puede ser preparado como sigue:
10

a) Una mezcla de 860 cc (6,16 moles) de anhídrido trifluoacético y 860 cc (11,24 moles) de ácido trifluoacético se añade a temperatura ambiente y
bajo una atmósfera de nitrógeno, a 140,0 g (0,380
15 moles) de ácido 8-bromo-3,4-dimetoxi-fenantren-9-carboxílico y la mezcla se agita durante 10 minutos. La mezcla límpida de color pardo resultante se enfría hasta -5° y se añaden cuidadosamente 30,4 g (0,468 moles) de azida de sodio en forma sólida. Después de
20 agitar durante 3 horas a 2°, la mezcla de la reacción se vierte sobre hielo, y la suspensión resultante se filtra y se lava con 1,4 litros de agua. El producto

bruto blanco se suspende en 2,5 litros de etanol y la mezcla de la reacción se calienta al reflujo. Después de la adición de 1680 cc de hidróxido de sodio 2 normal, la solución clara, amarilla, resultante se calienta al reflujo durante 45 minutos. La solución se enfría hasta temperatura ambiente, se extrae con cloruro de metileno y la fase orgánica se seca y se evapora. El 9-amino-8-bromo-3,4-dimetoxi-fenantreno resultante funde a 107-108°.

- 10 b) 19,4 cc (0,346 moles) de ácido fórmico se añaden, por gotas y en el transcurso de 5 minutos, a una suspensión de 64,5 g (0,397 moles) de N,N-carbonil-diimidazol en 387 cc de tetrahidrofurano absoluto, y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Esta solución se añade, por gotas, a 0-3° y en el transcurso de 5 minutos, a una solución de 100 g (0,301 moles) de 9-amino-8-bromo-3,4-dimetoxi-fenantreno en 1600 cc de tetrahidrofurano y la mezcla de la reacción se agita durante 16 horas. Después de enfriar a -10°, la mezcla se filtra y los cristales se lavan con éter y se secan en un vacío. El 8-bromo-9-formil-amino-3,4-dimetoxifenantreno resultante tiene un P.F. de 191-193°.

c) 1000 cc (1,0 mol) de una solución molar de diborano en tetrahidrofurano anhidro se añaden rápidamente, bajo una atmósfera de nitrógeno, a una suspensión de 90 g (0,249 moles) de 8-bromo-9-formil-5 amino-3,4-dimetoxifenantreno en 900 cc de tetrahidrofurano anhidro. La solución resultante se calienta al reflujo durante 4 1/2 horas y luego se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez enfriada la mezcla hasta -5°, se añaden, por gotas y en el transcurso de 5 minutos, 1800 cc de hidróxido de sodio 2 normal. La mezcla de la reacción se calienta hasta reflujo y el tetrahidrofurano se separa mediante evaporación a presión normal. A la solución acuosa caliente se le añaden 900 cc de etanol y el etanol se separa mediante evaporación a presión normal. Se añaden 900 cc de etanol y se separan mediante evaporación, en un evaporador rotatorio. La adición de 900 cc de etanol y la separación mediante evaporación se repiten dos veces más. El residuo sólido de color amarillo 20 se añade a 900 cc de cloruro de metileno y 900 cc de agua y se sacude con 900 cc de hielo. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae tres veces con cloruro de metileno (900 cc cada vez). Las fases

orgánicas combinadas se secan y se evaporan. El aceite resultante se emulsifica en aproximadamente 500 cc de metanol caliente y se añade cloruro de metileno para formar una solución de aproximadamente un litro. El
5 cloruro de metileno se separa mediante calentamiento en un evaporador rotatorio, asegurándose, sin embargo, de que no ocurra una formación de dos fases. La solución se enfría hasta -10° para proporcionar 8-bromo-9-metil-amino-3,4-dimetoxifenantreno; éste funde a
10 75-77°.

d) 70 g (0,202 moles) de 8-bromo-9-metil-amino-3,4-dimetoxi-fenantreno se disuelven, bajo una atmósfera de nitrógeno, en 700 cc de cloruro de metileno anhidro, y se añaden 139 cc (0,808 moles) de N-etil-
15 diisopropilamina y 38 cc (0,404 moles) de cloroformato de etilo. La mezcla de la reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y se extrae con 500 cc de ácido clorhídrico 2 normal. La fase orgánica se separa y se sacude con 500 cc de una solución saturada de
20 bicarbonato de potasio. La fase acuosa se extrae tres veces con cloruro de metileno (250 cc cada vez). Las fases orgánicas combinadas se secan, se evaporan y el cloroformato de etilo residual se elimina mediante

calentamiento a 70° en un vacío. La cristalización a partir de éter/éter de petróleo proporciona 8-bromo-9-(N-etoxicarbonil-N-metil)amino-3,4-dimetoxi-fenantreno. (P.F. 100-110°).

- 5 e) 101,8 cc (0,167 moles) de una solución 1,64 molar de n-butilolitio en hexano se añaden en el transcurso de 10 minutos, a una solución de 70 g (0,167 moles) de 8-bromo-9-(N-etoxicarbonil-N-metil)-amino-3,4-dimetoxi-fenantreno en 1890 cc de tetrahydrofurano y 630 cc de n-hexano, agitada a -105° bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de la reacción se agita a la misma temperatura durante 25 minutos y a continuación se deja calentar hasta +10°. Después de la cuidadosa adición de 200 cc de agua, la mezcla de la
- 10 reacción se diluye adicionalmente con 1500 cc de agua y se extrae tres veces con cloruro de metileno (1500 cc. cada vez). Las fases orgánicas combinadas se secan, se filtran y se evaporan, para proporcionar 4,5-dihidro-9,10-dimetoxi-5-metil-4-oxo-dibenz[cd,f]indol (P.F.
- 15 151-152° después de la cristalización a partir de
- 20 éter/éter de petróleo.

EJEMPLO 2:

A partir de los compuestos de fórmula IIIa apropiados, pueden obtenerse los compuestos de fórmula II siguientes en forma análoga al ejemplo 1:-

- 5 (5aRS)-5-etil-4,5,5a,6-tetrahidro-9,10-dimetoxi-
dibenz[cd,f]indol (aceite)
RMN 60 MHz (CDCl₃): δ⁴4,40 ppm (1H, dd, 10Hz y acopla-
miento homo-alílico de 1Hz,
C-4αH), 1,3 (3H, t, 7Hz, NCH₂CH₃),
- 10 (5aRS)-4,5,5a,6-tetrahidro-9,10-dimetoxi-5-n-propil-
dibenz[cd,f]indol (aceite)
RMN 60 MHz (CDCl₃): δ⁴4,40 ppm (1H, dd, 10Hz y acopla-
miento homo-alílico de 1Hz,
C-4αH) 1,00 (3H, t, 7Hz, NCH₂CH₂-
15 CH₃) .

Los materiales de partida pueden obtenerse como sigue:

- a) 110 cc (0,638 moles) de N-etildiisopropilamina se añaden a una solución de 100 g (0,302 moles) de 9-amino-8-bromo-3,4-dimetoxi-fenantreno en
20 500 cc de cloruro de metileno. A esta mezcla se le
añade, por gotas y en el transcurso de 20 minutos,

una solución de 41,6 cc (0,585 moles) de cloruro de acetilo en 500 cc de cloruro de metileno. Durante la adición, la temperatura de la mezcla de la reacción se mantiene a 20° mediante enfriamiento con un baño de hielo. Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla se vierte sobre ácido clorhídrico 2 normal y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con una solución 2 normal de hidróxido de sodio y con agua, se seca y se evapora para proporcionar 9-acetil-amino-8-bromo-3,4-dimetoxifenantreno (P.F. 200-202° después de la cristalización a partir de éter).

En forma análoga se obtiene 8-bromo-3,4-dimetoxi-9-propionilamino-fenantreno (P.F. 192-193°).

b) Procediendo en forma análoga a los ejemplos lc) a le), pueden obtenerse los compuestos siguientes:

5-etil-4,5-dihidro-9,10-dimetoxi-4-oxo-dibenz[cd,f]-indol (P.F. 125-126° con descomposición),
4,5-dihidro-9,10-dimetoxi-4-oxo-5-n-propil-dibenz[cd,f]-indol (P.F. 103-105° con descomposición).

EJEMPLO 3: 5-etil-4,5,5a,6-tetrahidro-9,10-dimetoxi-
4-metil-dibenz[cd,f]indol
(compuesto de fórmula II)

a) 8-bromo-9-etilamino-3,4-dimetoxi-fenantreno

5

9-acetilamino-8-bromo-3,4-dimetoxi-

fenantreno se reduce usando diborano en forma análoga al ejemplo 1c) para producir 8-bromo-9-etilamino-3,4-dimetoxi-fenantreno. (P.F. 103-105° después de la recristalización a partir de éter).

10

b) 9-(N-acetil-N-etil)amino-8-bromo-3,4-dimetoxi-fenantreno

8-bromo-9-etilamino-3,4-dimetoxi-

fenantreno se reacciona con cloruro de acetilo en forma análoga al ejemplo 2a) para producir 9-(N-acetil-N-etil)-amino-8-bromo-3,4-dimetoxi-fenantreno. (P.F. 189° después de la cristalización a partir de acetato de etilo).

15

c) (4RS)-5-etil-4,5-dihidro-4-hidroxi-9,10-dimetoxi-4-metil-dibenz[cd,f]indol

20

i) 10 cc (20 milimoles) de una solución 2 molar de butilo terc.-litio en pentano se añaden a -105° a una solución de 4,04 g (10 milimoles) de 9-(N-acetil-N-etil)amino-8-bromo-3,4-dimetoxi-fenantreno en 130 cc de tetrahidrofurano anhidro y 50 cc de

n-hexano. Se deja que la temperatura de la mezcla de la reacción alcance la temperatura ambiente y la mezcla se vierte sobre hielo. Después de extraer con cloruro de metileno, la fase orgánica se lava con agua, se seca y se evapora. El (4RS)-5-etil-4,5-dihidro-4-hidroxi-9,10-dimetoxi-4-metil-dibenz[cd,f]indol bruto resultante en forma de una espuma de color amarillo-pardo se usa directamente para la reacción siguiente.

ii) 2,1 cc (3,3 milimoles) de una solución etérea al 5% de metilolitio se añaden, por gotas a -60° , a una solución de 1 g (3,3 milimoles) de 4,5-dihidro-9,10-dimetoxi-5-etil-4-oxo-dibenz[cd,f]indol [preparado en el ejemplo 2b)] en 30 cc de tetrahidrofurano anhidro. Se deja que la mezcla de la reacción alcance la temperatura ambiente y se mantiene a esta temperatura durante 30 minutos. La mezcla se alcaliniza con una solución 2 normal de hidróxido de sodio y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se seca y se evapora para proporcionar el (4RS)-5-etil-4,5-dihidro-4-hidroxi-9,10-dimetoxi-4-metil-dibenz[cd,f]indol en forma de aceite de color verde oscuro [espectro IR (CH_2Cl_2): 3550 cm^{-1} (OH)]. El producto bruto se sigue elaborando directamente.

d) Cloruro de 5-etil-9,10-dimetoxi-4-metil-dibenz[cd,f]indolinio

2 cc (10,5 milimoles) de una solución etérea saturada de ácido clorhídrico se añaden a 3,2 g (10 milimoles) de (4RS)-5-etil-4,5-dihidro-4-hidroxi-9,10-dimetoxi-4-metil-dibenz[cd,f]indol bruto disueltos en 30 cc de éter, después de lo cual precipita un producto rojo. Después de agitar durante 30 minutos, el producto se filtra para proporcionar cloruro de 5-etil-9,10-dimetoxi-4-metil-dibenz[cd,f]indolinio, el que se usa inmediatamente para la reacción siguiente.

e) (4RS)-5-etil-4,5-dihidro-9,10-dimetoxi-4-metil-dibenz[cd,f]indol

100 mg (0,33 milimoles) de cloruro de 5-etil-9,10-dimetoxi-4-metil-dibenz[cd,f]indolinio se añaden a una solución de 12,5 mg (0,33 milimoles) de borohidruro de sodio en 3 cc de tetrahidrofurano anhidro y 3 cc de etanol. Después de una reacción fuerte, la mezcla se agita durante 15 minutos. Se añaden 3 cc de agua y la mezcla se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con agua, se seca y se evapora para proporcionar el (4RS)-5-etil-4,5-dihidro-9,10-dimetoxi-4-metil-dibenz[cd,f]indol en forma de aceite

verde.

RMN 60 MHz (CDCl₃): δ 1,2 ppm (3H, t, 7Hz, NCH₂CH₃),

1,49 (3H, d, 7Hz, C-4-CH₃),

3,5 (2H, q, 7Hz, NCH₂CH₃)

5

4,88 (1H, g, 7Hz, C-4-H)

6,2 (1H, s, C-6-H),

8,98 (1H, d, 8Hz, C-1-H).

IR (CH₂Cl₂) : 1635 cm⁻¹ (>C=C-N).

10 f) 5-etil-4,5,5a,6-tetrahidro-9,10-dimetoxi-4-metil-
dibenz[cd,f]indol

Mediante reducción del (4RS)-5-etil-4,5-dihidro-9,10-dimetoxi-4-metil-dibenz[cd,f]indol en forma análoga al ejemplo 1, se obtiene el compuesto del título como mezcla de dos racematos (aceite). Los
15 racematos individuales pueden ser separados mediante cromatografía sobre gel de sílice.

i) (±)-(4R*,5aS*):

RMN 100 MHz (CDCl₃): δ 1,42 (3H, d, 6Hz, C-4α-CH₃),

ii) (±)-(4R*,5aR*):

20 RMN 100 MHz (CDCl₃): δ 1,18 (3H, d, 7Hz, C-4β-CH₃).

EJEMPLO 4:

Los (4RS)-4,5-dihidro-9,10-dimetoxi-dibenz[cd,f]indoles siguientes de fórmula IIIb en donde R_1 y R_2 tienen los significados indicados en la tabla, se producen en forma análoga a los ejemplos 3a)-3e) a partir de materiales de partida apropiados (las bases libres de fórmula IIIb se obtienen como aceite con datos de caracterización de RMN similares a los descritos en el ejemplo 3e).

<u>Ejemplo</u>	R_1	R_2
i	CH ₃	CH ₃
ii	CH ₃	<u>n</u> -C ₃ H ₇
iii	CH ₃	<u>iso</u> -C ₃ H ₇
iv	CH ₃	<u>n</u> -C ₄ H ₉
v	C ₂ H ₅	CH ₃
vi	<u>n</u> -C ₃ H ₇	CH ₃
vii	<u>iso</u> -C ₃ H ₇	CH ₃
viii	<u>n</u> -C ₄ H ₉	CH ₃
ix	<u>sec.</u> -C ₄ H ₉	CH ₃
x	<u>terc.</u> -C ₄ H ₉	CH ₃
xi	<u>n</u> -C ₅ H ₁₁	CH ₃
xii	-CH ₂ -CH ₂ - $\underset{\text{CH}_3}{\overset{ }{\text{C}}}$ -CH ₃	CH ₃

Ejemplo	R ₁	R ₂
....		
xiii	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH ₃
xiv	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	CH ₃
xv	$-\text{n}-\text{C}_6\text{H}_{13}$	CH ₃
xvi	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ / \quad \quad \backslash \\ -\text{CH} \quad \quad \text{CH}_2 \\ \backslash \quad \quad / \\ \text{CH}_2 \end{array}$	CH ₃

Los compuestos de fórmula IIIb pueden ser transformados directamente en los compuestos 9,10-dimetoxi correspondientes de fórmula II en forma análoga al ejemplo 3b).

5 EJEMPLO 5: 4,5,5a,6-tetrahidro-9,10-dimetoxi-4,5-dimetil-dibenz[cd,f]indoles
[compuesto de fórmula II]

a) Yoduro de (-)-(6aR)-5,6,6a,7-tetrahidro-10,11-dimetoxi-6,6-dimetil-4H-dibenzo[de,g]quinolinio

10 100 cc (1,6 moles) de yoduro de metilo

se añaden a una solución de 100 g (0,34 moles) de (-)-(6aR)-5,6,6a,7-tetrahidro-10,11-dimetoxi-6-metil-4H-dibenzo[de,g]quinolina en 100 cc de cloruro de metileno y la mezcla se calienta al reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar, se le añade éter a la mezcla de la reacción y el precipitado se filtra y se seca para proporcionar yoduro de (-)-(6aR)-5,6,6a,7-tetrahidro-10,11-dimetoxi-6,6-dimetil-4H-dibenzo[de,g]quinolinio (descomposición a 173-176°).

10 b) (9RS)-9,10-dihidro-3,4-dimetoxi-9-dimetilamino-8-vinil-fenantreno

13,9 g (124 milimoles) de butilato terc. de potasio se disuelven bajo una atmósfera de nitrógeno en 560 cc de tetrahidrofurano y se añaden 47 g (112 milimoles) de yoduro de (-)-(6aR)-5,6,6a,7-tetrahidro-10,11-dimetoxi-6,6-dimetil-4H-dibenzo[de,g]quinolinio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora, se vierte sobre hielo y se añaden 560 cc de ácido clorhídrico al 10%. La mezcla se lava con éter. La fase acuosa se neutraliza con bicarbonato de sodio, se alcaliniza a un pH de 9 con 50 cc de una solución de hidróxido de sodio al 20% y se extrae tres veces con cloruro de metileno (500 cc cada vez).

Los extractos combinados de cloruro de metileno se secan y se evaporan. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre 1 kg de gel de sílice usando éter como eluyente, para proporcionar (9RS)-9,10-dihidro-3,4-dimetoxi-9-dimetilamino-8-vinil-fenantreno (P.F.: 109°).

c) (4RS)-4,5-dihidro-9,10-dimetoxi-4,5-dimetil-dibenz[cd,f]indol

17,5 g (57 milimoles) de (9RS)-9,10-dihidro-3,4-dimetoxi-9-dimetilamino-8-vinil-fenantreno se añaden a una suspensión agitada de 10,2 g (57 milimoles) de N-bromosuccinimida en 55 cc de agua. La mezcla de la reacción se acalora y después de algunos minutos precipita el producto. Después de aproximadamente una hora, la mezcla se enfría con un baño de hielo y el precipitado se filtra para proporcionar bromuro de (5aRS)-4,5,5a,6-tetrahidro-9,10-dimetoxi-5,5-dimetil-4-metileno-dibenz[cd,f]indolinio (sinteriza a 135° y funde a 165°). El producto bruto se sigue elaborando directamente.

19,7 g (50,7 milimoles) del bromuro de indolinio resultante en 100 cc de etanolamina se agitan a 100° durante una hora. La mezcla de la reacción

se vierte sobre hielo/agua y se extrae tres veces con cloruro de metileno (300 cc cada vez). Los extractos combinados de cloruro de metileno, se secan y se evaporan para proporcionar (4RS)-4,5-dihidro-9,10-dimetoxi-4,5-
5 dimetil-dibenz[cd,f]indol en forma de aceite.

El (4RS)-4,5-dihidro-9,10-dimetoxi-4,5-dimetil-dibenz[cd,f]indol tambien puede ser preparado como sigue:

Una solución de 2,7 g (0,86 cc; 17 mili-
10 moles) de bromo en 15 cc de cloroformo se añade por gotas y a temperatura ambiente, a una solución de 4,8 g (15,5 milimoles) de (9RS)-9,10-dihidro-3,4-dimetoxi-9-dimetil-amino-8-vinil-fenantreno en 45 cc de cloroformo. Después de la reacción, la mezcla se enfría con un baño
15 de hielo. El precipitado resultante se filtra y se lava con 10 cc de cloroformo y 100 cc de éter para proporcionar bromuro de 4-bromometil-4,5,5a,6-tetrahidro-9,10-dimetoxi-5,5-dimetil-dibenz[cd,f]indolinio (sinteriza a 132° y funde a 154-158°). El producto se
20 transforma directamente en (4RS)-4,5-dihidro-9,10-dimetoxi-4,5-dimetil-dibenz[cd,f]indol mediante calentamiento en etanolamina tal como descrito anteriormente.

d) 4,5,5a,6-tetrahidro-9,10-dimetoxi-4,5-dimetil-
dibenz[cd,f]indol

400 cc (44,2 milimoles) de una solución
acuosa al 3% de cloruro mercúrico se añaden a 200 g
5 (330 milimoles) de polvo de cinc. La mezcla se agita
durante 5 minutos y se añaden 2500 cc de ácido clor-
hídrico 2 normal. Se añade una solución de 15,7 g
(50 milimoles) de (4RS)-4,5-dihidro-9,10-dimetoxi-4,5-
dimetil-dibenz[cd,f]indol en 400 cc de etanol y la
10 mezcla se calienta hasta 50-60° durante una hora. Des-
pués de la adición de 200 cc de ácido clorhídrico al
37%, la mezcla se agita a 90° durante 14 horas. La mez-
cla se enfría, el polvo de cinc se filtra y el filtrado
se alcaliniza a un pH de 10 con una solución de amoníaco.
15 La mezcla se extrae tres veces con cloruro de metileno
(1000 cc cada vez) y los extractos combinados de cloru-
ro de metileno se secan sobre SO_4Na_2 y se evaporan para
proporcionar 4,5,5a,6-tetrahidro-9,10-dimetoxi-4,5-
dimetil-dibenz[cd,f]indol como mezcla de dos racematos
20 en forma de la base libre. La mezcla de los dos race-
matos se cromatografía sobre 1,8 kg de gel de sílice
usando fracciones de 50 cc de cloruro de metileno/
metanol (98,5 : 1,5) como eluyente.

Las fracciones 125-240 contienen (\pm) -
 $(4R^*, 5aS^*)$ -4,5,5a,6-tetrahidro-9,10-dimetoxi-4,5-
 dimetil-dibenz[cd,f]indol. Espectro de RMN de la base
 (CDCl₃ 90 MHz) : δ 1,44 ppm (3H,d,6Hz, C-4 α -CH₃)
 5 P.F. del clorhidrato correspondiente : sobre 185° (con
 descomposición).

Las fracciones 250-330 contienen (\pm) -
 $(4R^*, 5aR^*)$ -4,5,5a,6-tetrahidro-9,10-dimetoxi-4,5-
 dimetil-dibenz[cd,f]indol. Espectro de RMN de la base
 10 (CDCl₃, 90 MHz) : δ 1,24 ppm (3H,d,7Hz, C-4 β -CH₃)
 P.F. del clorhidrato correspondiente : a partir de
 200° (con descomposición).

EJEMPLO 6:

Los compuestos de fórmula II siguientes
 15 pueden ser producidos en forma análoga al ejemplo 5,
 a partir de los materiales de partida apropiados (las
 bases libres de los compuestos de fórmula II se obtie-
 nen como aceite):

(i) (\pm) - $(4R^*, 5aS^*)$ - y (\pm) - $(4R^*, 5aR^*)$ -5-etil-4,5,5a,6-
 20 tetrahidro-4-metil-9,10-dimetoxi-dibenz[cd,f]
 indol;

(ii) (\pm) - $(4R^*, 5aS^*)$ - y (\pm) - $(4R^*, 5aR^*)$ -4,5,5a,6-tetra-

hidro-4-metil-5-n-propil-9,10-dimetoxi-dibenz
[cd,f]indol;

(iii) (\pm) -(4R*,5aS*)- y (\pm) -(4R*,5aR*)-4,5,5a,6-tetra-
hidro-4-metil-5-isopropil-9,10-dimetoxi-dibenz
5 [cd,f]indol;

(iv) (\pm) -(4R*,5aS*)- y (\pm) -(4R*,5aR*)-5-n-butil-
4,5,5a,6-tetrahidro-4-metil-9,10-dimetoxi-
dibenz[cd,f]indol.

EJEMPLO 7:

10 Una solución de 5 g (18 milimoles) de
 (\pm) -(4R*,5aS*)-4,5,5a,6-tetrahidro-9,10-dimetoxi-4,5-
dimetil-dibenz[cd,f]indol en forma de la base en 10 cc
de acetato de etilo y 0,5 cc de metanol se añade a una
solución de 3,3 g (22 milimoles) de ácido (-)tartárico
15 en 22 cc de etanol/acetato de etilo (1:1) y la mezcla
se agita durante una hora a temperatura ambiente, des-
pués de lo cual cristaliza el $(-)$ -tartrato de $(-)$ -
(4S,5aR)-4,5,5a,6-tetrahidro-9,10-dimetoxi-4,5-dimetil-
dibenz[cd,f]indol. Descomposición: 183-190°; $[\alpha]_D^{20} =$
20 -120,6° (H₂O, c = 0,5). El clorhidrato correspondiente
obtenido en forma de por sí conocida se descompone a

210-255°; $[\alpha]_D^{20} = -140^\circ$ (H_2O , $c = 0,5$).

Los licores madre restantes de la cristalización del tartrato se alcalinizan con carbonato de potasio y la mezcla se extrae con cloruro de metileno.

- 5 Los extractos orgánicos combinados se lavan hasta que queden neutros, se secan y se evaporan. El residuo (aprox. 2,5 g; 9 milimoles) se mezcla con 1,65 g (11 cc) de ácido (+)-tartárico en 11 cc de etanol/acetato de etilo (1:1). Después de agitar durante una hora a temperatura ambiente, cristaliza el (+)-tartrato de (+)-
- 10 (4R,5aS)-4,5,5a,6-tetrahidro-9,10-dimetoxi-4,5-dimetil-dibenz[cd,f]indol. Descomposición: 185-190°; $[\alpha]_E^{20} = +116^\circ$ (H_2O , $c = 0,5$). El clorhidrato obtenido en forma de por sí conocida se descompone a 215-230°; $[\alpha]_D^{20} =$
- 15 $+ 140^\circ$ (H_2O , $c = 0,5$).

Los compuestos siguientes pueden ser obtenidos en forma análoga a partir de (+)-(4R*,5aR*)-4,5,5a,6-tetrahidro-9,10-dimetoxi-4,5-dimetil-dibenz[cd,f]indol (en forma de la base libre) :

- 20 - el (-)-tartrato de (+)-(4S,5aS)-4,5,5a,6-tetrahidro-9,10-dimetoxi-4,5-dimetil-dibenz[cd,f]indol. Descomposición : 177-180°; $[\alpha]_D^{20} = +116^\circ$ (H_2O , $c = 0,5$). Descomposición del clorhidrato correspondiente:

160-164°; $[\alpha]_D^{20} = +160^\circ$ (H_2O , $c = 0,5$)

- el (+)-tartrato de (-)-(4R,5aR)-4,5,5a,6-tetrahidro-9,10-dimetoxi-4,5-dimetil-dibenz[cd,f]indol.

Descomposición : 178-182°; $[\alpha]_D^{20} = -114^\circ$ (H_2O , $c = 0,5$).

5 Descomposición del clorhidrato correspondiente :

158-162°; $[\alpha]_D^{20} = -156^\circ$ (H_2O , $c = 0,5$).

Los compuestos siguientes también pueden ser obtenidos en forma análoga a partir del (+)-(4R*,5aS*)-5-etil-4,5,5a,6-tetrahidro-9,10-dimetoxi-4-metil-

10 dibenz[cd,f]indol (en forma de la base libre) :

- el (-)-tartrato de (+)-(4R,5aS)-5-etil-4,5,5a,6-tetrahidro-9,10-dimetoxi-4-metil-dibenz[cd,f]indol;

$[\alpha]_D^{20} = +96^\circ$ (H_2O , $c = 0,5$). El clorhidrato corres-

pondiente obtenido en forma de por sí conocida se descompone a 185-188°; $[\alpha]_D^{20} = +121^\circ$ (H_2O , $c = 0,5$).

- el (+)-tartrato de (-)-(4S,5aR)-5-etil-4,5,5a,6-tetrahidro-9,10-dimetoxi-4-metil-dibenz[cd,f]indol;

$[\alpha]_D^{20} = -102,4^\circ$ (H_2O , $c = 0,5$). El clorhidrato

correspondiente obtenido en forma de por sí conocida se descompone a 189-190°; $[\alpha]_D^{20} = -122^\circ$ (H_2O , $c = 0,5$).

20

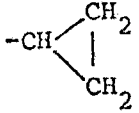
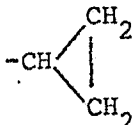
EJEMPLO 8: (⁺)-(4R*,5aS*)-4,5,5a,6-tetrahidro-9,10-
dihidroxi-4,5-dimetil-dibenz[cd,f]indol
 (compuesto de fórmula I)

16,8 g (53,8 milimoles) de (⁺)-(4R*,5aS*)-
 5 4,5,5a,6-tetrahidro-9,10-dimetoxi-4,5-dimetil-dibenz
 [cd,f]indol se disuelven en 400 cc de una solución
 acuosa al 47% de ácido bromhídrico y la solución se ca-
 lienta durante 3 horas a 130°. Después de la evapora-
 ción de la mezcla, el residuo se disuelve en etanol y
 10 el disolvente se evapora. La cristalización del resi-
 duo a partir de metanol/éter proporciona el bromhidrato
 del compuesto del título. El clorhidrato correspondien-
 te obtenido en forma de por sí conocida se descompone a
 185°; RMN 100 MHz (DMSO) : δ 1,81 (3H,d,5Hz, C-4 α -CH₃).

15 EJEMPLOS 9 - 39 :

Procediendo en forma análoga al ejemplo
 8. y usando los materiales de partida correspondientes,
 pueden obtenerse los compuestos de fórmula Ia en donde
 R₁ y R₂ tienen los significados indicados en la tabla
 20 siguiente.

Ej.	R ₁	R ₂	Configuración	Descomposición [α] _D ²⁰ (H ₂ O, c = 0.5)
9	CH ₃	CH ₃	(⁺)-(4R*,5aR*)	185°1)
10	CH ₃	CH ₃	(-)-(4S,5aR)	185°1) [α] _D ²⁰ = -97°
11	CH ₃	CH ₃	(+)-(4R,5aS)	185°1) [α] _D ²⁰ = +96°
12	CH ₃	CH ₃	(+)-(4S,5aS)	215°1) [α] _D ²⁰ = +136°
13	CH ₃	CH ₃	(-)-(4R,5aR)	205°1) [α] _D ²⁰ = -135°
14	CH ₃	C ₂ H ₅	(-)-(4S,5aR)	> 280°2) [α] _D ²⁰ = -65,7°
15	CH ₃	C ₂ H ₅	(⁺)-(4R*,5aR*)	195°1)
16	CH ₃	C ₂ H ₅	(⁺)-(4R*,5aS*)	190°1)
17	CH ₃	<u>n</u> -C ₃ H ₇	(⁺)-(4R*,5aR*)	180°1)
18	CH ₃	<u>n</u> -C ₃ H ₇	(⁺)-(4R*,5aS*)	180°1)
19	CH ₃	<u>iso</u> -C ₃ H ₇	(⁺)-(4R*,5aR*)	205°1)
20	CH ₃	<u>iso</u> -C ₃ H ₇	(⁺)-(4R*,5aS*)	220°1)
21	CH ₃	<u>n</u> -C ₄ H ₉	(⁺)-(4R*,5aR*)	160°1)
22	CH ₃	<u>n</u> -C ₄ H ₉	(⁺)-(4R*,5aS*)	210°1)
23	H	CH ₃	(⁺)-(5aRS)	270-275°2)

Ej.	R ₁	R ₂	Configuración	Descomposición [α] _D ²⁰ (H ₂ O, c = 0.5)
24	H	C ₂ H ₅	(⁺)-(5aRS) 1	>240° ²⁾
25	H	n-C ₃ H ₇	(⁺)-(5aRS)	258-260 ¹⁾
26	C ₂ H ₅	CH ₃	(⁺)-(4R*,5aR*)	>175° ²⁾
27	C ₂ H ₅	CH ₃	(⁺)-(4R*,5aS*)	>195° ²⁾
28	iso-C ₃ H ₇	CH ₃	(⁺)-(4R*,5aR*)	>225° ²⁾
29	iso-C ₃ H ₇	CH ₃	(⁺)-(4R*,5aS*)	>200° ²⁾
30	n-C ₃ H ₇	CH ₃	(⁺)-(4R*,5aR*)	>215° ²⁾
31	n-C ₃ H ₇	CH ₃	(⁺)-(4R*,5aS*)	>185° ²⁾
32	terc-C ₄ H ₉	CH ₃	(⁺)-(4R*,5aR*)	284-285° ²⁾
33	terc-C ₄ H ₉	CH ₃	(⁺)-(4R*,5aS*)	270-272° ²⁾
34	sec-C ₄ H ₉	CH ₃	(⁺)-(4R*,5aR*)	263-265° ²⁾
35	sec-C ₄ H ₉	CH ₃	(⁺)-(4R*,5aS*)	285-286° ²⁾
36	n-C ₄ H ₉	CH ₃	(⁺)-(4R*,5aR*)	272° ²⁾
37	n-C ₄ H ₉	CH ₃	(⁺)-(4R*,5aS*)	269-271° ²⁾
38		CH ₃	(⁺)-(4R*,5aR*)	170° ²⁾
39		CH ₃	(⁺)-(4R*,5aS*)	258-261° ²⁾

1) Clorhidrato

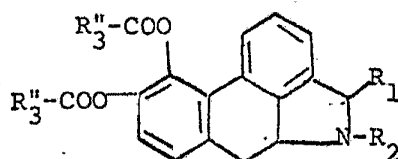
2) Bromhidrato

EJEMPLO 40: (⁺)-(4R*,5aS*)-9,10-dibenzoiloxi-4,4,5a,6-
tetrahidro-4,5-dimetil-dibenz[cd,f]indol
[compuesto de fórmula I]

4,7 cc (40,6 milimoles) de cloruro de ben-
5 zoilo se añaden a una solución de 1,3 g (4,31 milimoles)
de clorhidrato de (⁺)-(4R*,5aS*)-4,5,5a,6-tetrahidro-
9,10-dihidroxi-4,5-dimetil-dibenz[cd,f]indol en 12 cc
de ácido trifluoacético y la mezcla se calienta al re-
flujo durante una hora. Después de la evaporación de
10 la mezcla de la reacción, el residuo se extrae tres ve-
ces con cloruro de metileno (100 cc cada vez) y los ex-
tractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de
sodio y se evaporan. El residuo se purifica mediante
15 cromatografía a través de una columna de 165 g de gel
de sílice usando cloruro de metileno/metanol (97:3)
como eluyente para proporcionar (⁺)-(4R*,5aS*)-9,10-
dibenzoiloxi-4,5,5a,6-tetrahidro-4,5-dimetil-dibenz
[cd,f]indol puro. El clorhidrato funde a 215-225° (con
descomposición) después de la cristalización a partir
20 de éter/acetona; RMN 100 MHz (DMSO): δ 1,39 ppm
(3H, d, 6Hz, C-4 α -CH₃).

EJEMPLOS 41-105:

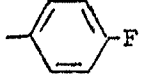
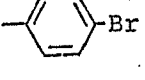
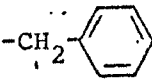
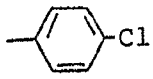
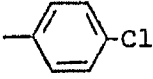
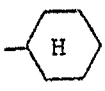
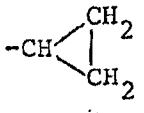
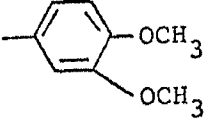
Procediendo en forma análoga al ejemplo 40 y usando los materiales de partida correspondientes, pueden obtenerse compuestos de fórmula

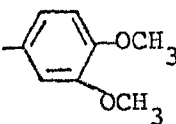
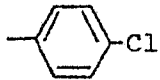
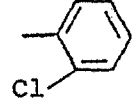
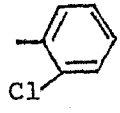
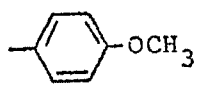
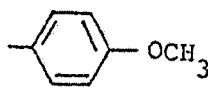
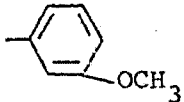
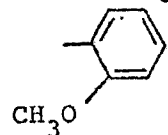




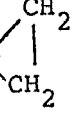
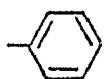
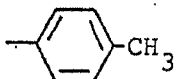
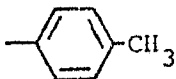
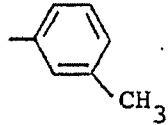
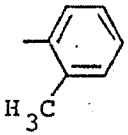
5 en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados indicados en la tabla siguiente.

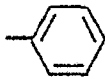
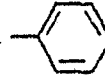
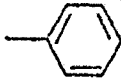
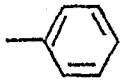
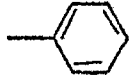
TABLA II

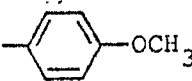
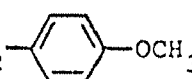
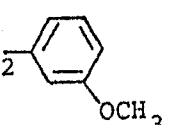
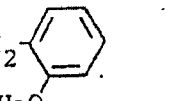
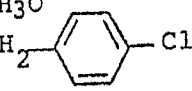
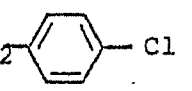
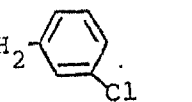
Ej.	R_1	R_2	R_3	Descomposición $[\alpha]_D^{20}$ (c=0.5)
41	H	$-\text{CH}_3$		189-191° 1) 7)
42	H	$-\text{C}_2\text{H}_5$		185° 1) 7)
43	H	$-\text{n-C}_3\text{H}_7$		210-213° 1) 7)
44	H	$-\text{n-C}_3\text{H}_7$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	210-213° 1) 7)
45	$-\text{CH}_3$	$-\text{C}_2\text{H}_5$		214-219° 2) 7)

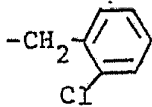
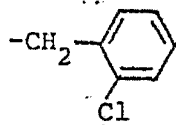
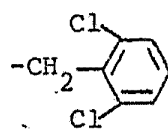
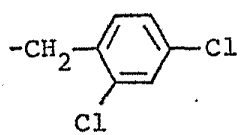
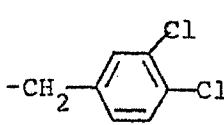
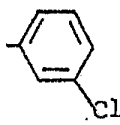
Ej.	R ₁	R ₂	R ₃	Descomposición [α] _D ²⁰ (c=0,5)
46	-CH ₃	-C ₂ H ₅		210-213° ^{2) 7)}
47	-CH ₃	-C ₂ H ₅		232-233° ^{2) 7)}
48	-CH ₃	-C ₂ H ₅		196-200° ^{2) 7)}
49	-CH ₃	-C ₂ H ₅		235-238° ^{4) 7)} [α] _D ²⁰ (MeOH) -32,8°
50	-CH ₃	-C ₂ H ₅		221-223° ^{5) 7)} [α] _D ²⁰ (MeOH) +28,4°
51	-CH ₃	-n-C ₃ H ₇		158-169° ^{3) 7)}
52	-CH ₃	-n-C ₃ H ₇		205-212° ^{3) 7)}
53	-CH ₃	-n-C ₃ H ₇	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	155-161° ^{3) 7)}
54	-CH ₃	-n-C ₃ H ₇	-C ₂ H ₅	205-207° ^{3) 7)}
55	-CH ₃	-C ₂ H ₅		170-175° ^{2) 7)}

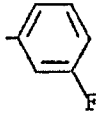
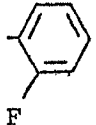

Ej.	R ₁	R ₂	R ₃	Descomposición [α] _D ²⁰ (c=0,5)
56	-CH ₃	-C ₂ H ₅		161-163° ^{5) 7)} [α] _D ²⁰ (MeOH) +18.8°
57	-CH ₃	-C ₂ H ₅		179° ^{2) 7)}
58	-CH ₃	-C ₂ H ₅		188-190° ^{2) 7)}
59	-CH ₃	-C ₂ H ₅		>188° ^{6) 7)} [α] _D ²⁰ (MeOH) -21.2°
60	-CH ₃	-C ₂ H ₅		169-173° ^{2) 7)}
61	-CH ₃	-C ₂ H ₅		244-245° ^{5) 7)} [α] _D ²⁰ (MeOH) +26°
62	-CH ₃	-C ₂ H ₅		198-200° ^{2) 7)}
63	-CH ₃	-C ₂ H ₅		203-205° ^{2) 7)}

Ej.	R ₁	R ₂	R ₃	Descomposición [α] _D ²⁰ (c=0,5)
64	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ - 	218-223° 2) 7)
65	-CH ₃	-CH ₃		221° 2) 7)
66	-CH ₃	-CH ₃	-CH- 	213° 2) 7)
67	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂) ₂ -CH ₃	193-199° 2) 7)
68	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	204° 2) 7)
69	-CH ₃	- <u>n</u> -C ₃ H ₇	- <u>iso</u> -C ₃ H ₇	210° 3) 7)
70	-CH ₃	- <u>n</u> -C ₃ H ₇		201-207° 2) 7)
71	-CH ₃	- <u>n</u> -C ₃ H ₇	- <u>terc.</u> -C ₄ H ₉	193-197° 2) 7)
72	-CH ₃	- <u>n</u> -C ₃ H ₇	- <u>iso</u> -C ₃ H ₇	208° 2) 7)
73	-CH ₃	-C ₂ H ₅		205-207° 2) 7)
74	-CH ₃	-C ₂ H ₅		210° 5) 7) [α] _D ²⁰ (MeOH) +15.4°
75	-CH ₃	-C ₂ H ₅		206-208° 2) 7)
76	-CH ₃	-C ₂ H ₅		194-196° 2) 7)

Ej.	R ₁	R ₂	R ₃	Descomposición [α] _D ²⁰ (c=0,5)
77	-CH ₃	-CH ₃		158-174° ^{3) 7)}
78	-CH ₃	-CH ₃	-terc.-C ₄ H ₉	206° ^{2) 7)}
79	-CH ₃	-CH ₃	-iso-C ₃ H ₇	194-202° ^{2) 7)}
80	-CH ₃	-CH ₃		215-235° ^{6) 7)} [α] _D ²⁰ (H ₂ O) -55°
81	-CH ₃	-CH ₃	-iso-C ₃ H ₇	215-225° ^{6) 7)} [α] _D ²⁰ (H ₂ O) -166°
82	-CH ₃	-C ₂ H ₅		165-180° ^{3) 7)}
83	-CH ₃	-C ₂ H ₅		180-195° ^{3) 7)}
84	-CH ₃	-C ₂ H ₅		214-221° ^{5) 7)} [α] _D ²⁰ (MeOH) +12°
85	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-terc.-C ₄ H ₉	170-185° ^{2) 7)}
86	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-terc.-C ₄ H ₉	180° ^{6) 7)} [α] _D ²⁰ (MeOH) -111,2°

Ej.	R ₁	R ₂	R ₃	Descomposición [α] _D ²⁰ (c=0,5)
87	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-terc.-C ₄ H ₉	225-235° ^{3) 7)}
88	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-iso-C ₃ H ₇	135 - 150° ^{2) 7)}
89	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-iso-C ₃ H ₇	220-230° ^{3) 7)}
90	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -  -OCH ₃	136-142° ^{2) 7)}
91	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -  -OCH ₃	163-171° ^{6) 7)} [α] _D ²⁰ (MeOH) -65.1°
92	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -  -OCH ₃	136-142° ^{2) 7)}
93	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -  -OCH ₃	133-140° ^{2) 7)}
94	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -  -Cl	200-212° ^{2) 7)}
95	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -  -Cl	123-133° ^{6) 7)} [α] _D ²⁰ (MeOH) -66.2°
96	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -  -Cl	199-203° ^{2) 7)}

Ej.	R ₁	R ₂	R ₃	Descomposición [α] _D ²⁰ (c=0,5)
97	-CH ₃	-C ₂ H ₅		154-161° ^{2) 7)}
98	-CH ₃	-C ₂ H ₅		136-142° ^{6) 7)} [α] _D ²⁰ (MeOH) -76.3°
99	-CH ₃	-C ₂ H ₅		239-244° ^{2) 8)}
100	-CH ₃	-C ₂ H ₅		187-191° ^{2) 8)}
101	-CH ₃	-C ₂ H ₅		210-212° ^{2) 8)}
102	-CH ₃	-C ₂ H ₅		199-214° ^{2) 7)}

Ej.	R ₁	R ₂	R ₃	Descomposición [α] _D ²⁰ (c=0,5)
103	-CH ₃	-C ₂ H ₅		184-189° ^{2) 7)}
104	-CH ₃	-C ₂ H ₅		184-190° ^{2) 7)}
105	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ - 	208-210° ^{6) 7)} [α] _D ²⁰ (MeOH) -72.7°

1) (+) (5aRS)

2) (+) (4R*, 5aS*)

3) (+) (4R*, 5aR*)

4) (-) (4R, 5aS)

5) (+) (4S, 5aR)

6) (-) (4S, 5aR)

7) Clorhidrato

8) Metanosulfonato

Los productos finales de la invención, particularmente los compuestos de fórmula I, poseen una actividad farmacológica. El uso de los compuestos está indicado particularmente como agentes estimulantes dopaminérgicos centrales, como lo demuestran los ensayos estándar, por ejemplo de acuerdo con los principios de U. Ungerstedt Acta Physiol.Scand.Suppl.(1971) 367, 69-93, por la inducción de las vueltas contralaterales en ratas, cuya substancia negra ha sido lesionada por una microinyección de 6-hidroxidopamina y por la inducción, dependiente de la dosis, de un comportamiento de olfatear, lamer y morder estereotipado en la rata de acuerdo con el ensayo siguiente:

Se colocan ratas, 180-222 g, en cilindros de perspex con un diámetro de 30 cm sobre un piso de reja de alambre. Después de 30 minutos para permitir la aclimatización a la jaula, se les inyecta a las ratas el compuesto que se va a examinar. El comportamiento de las ratas se observa durante 2 minutos a intervalos de 30 minutos durante 2 horas y luego a intervalos de 60 minutos durante un total de hasta 7 horas. El grado de comportamiento estereotipado observado se evalúa usando un sistema de registro basado

en el descrito por Costall, Naylor y Olley [Euro J. Pharmac. 18, 83-94 (1972)].

El registro y los criterios son como sigue:

- 5 1. Olfateo intermitente
2. Olfateo persistente, lamedura poco frecuente
3. Lamedura, mordedura poco frecuente
4. Mordedura intensa y persistente.

En estos ensayos, los compuestos se administran i.p. de 0,03 a 30 mg/kg de peso corporal del animal.

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes estimulantes dopaminérgicos centrales, por ejemplo para el tratamiento de Morbus Parkinson. Para esta indicación, una dosificación diaria indicada es de aprox. 0,5 a aprox. 100 mg, administrada conveniente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de unidad de dosis que contiene desde aprox. 0,1 hasta aprox. 50 mg, o en forma de preparación de acción retardada.

Los compuestos de los ejemplos 50, 54 a 61, 64, 73, 74, 81, 82, 84, 85, 86, 90, 91, 94, 95, 97, 98 y 105, son particularmente interesantes, particular-

mente los compuestos de los ejemplos 50, 57 y 64.

Los compuestos pueden ser administrados en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Estas formas de sal exhiben el mismo orden de actividad como las formas de base libre.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene un producto final de la invención, particularmente un compuesto de fórmula I, en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en asociación con un soporte o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Estas composiciones pueden ser formuladas en forma de por sí conocida y pueden presentarse, por ejemplo, en forma de solución, cápsulas o tabletas.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

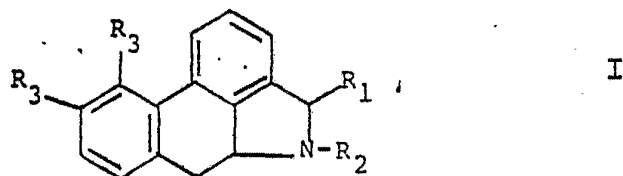
1.- Procedimiento para la obtención de 4,5,5a,6-tetrahidro-dibenz[cd,f]indoles, que tienen al menos un sustituyente oxi en uno o en ambos de los anillos benceno fundidos, siendo al menos uno de dicho sustituyente oxi, hidroxilo o aciloxi cuando el núcleo está insustituido en la posición 4; caracterizado porque comprende:

i) obtener un compuesto que contiene al menos un grupo éter en uno o en ambos de los anillos benceno fundidos, por reducción del doble enlace 5a,6 de un correspondiente 4,5-dihidro-dibenz[cd,f]indol que está correspondientemente sustituido u oxosustituido en la posición 4 cuando se desea un un compuesto insustituido en la posición 4, ó

ii) obtener un compuesto que contiene al menos un sustituyente hidroxilo en uno o en ambos de los anillos benceno fundidos, por disociación del grupo o grupos éter en un compuesto correspondiente que contiene al menos un grupo éter disociable en uno o en ambos de los anillos benceno fundidos, ó

iii) obtener un compuesto que contiene al menos un sustituyente aciloxi en uno o en ambos de los anillos benceno, por acilación de un compuesto correspondiente que contiene al menos un sustituyente hidroxilo en uno o en ambos de los anillos benceno fundidos.

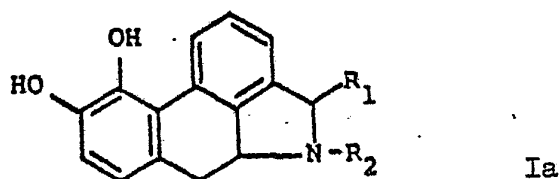
2.- Procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula I



en donde R_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} ó cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , R_2 es alquilo C_{1-5} y los sustituyentes R_3 son iguales y son radicales hidroxilo o aciloxi; caracterizado porque comprende:

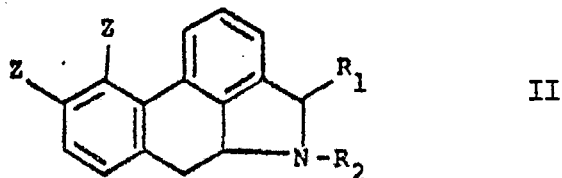
5

a) producir un compuesto de fórmula Ia.



en donde R_1 y R_2 se definen como anteriormente, por disociación de grupos éter Z en un compuesto de fórmula II

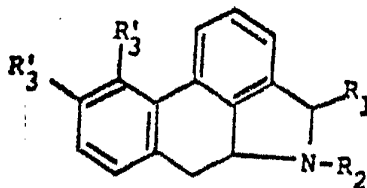
10



en donde R_1 y R_2 se definen como anteriormente y Z es un

grupo éter dissociable, ó

b) producir un compuesto de fórmula Ib



Ib

5 en donde R_1 y R_2 se definen como anteriormente y los radicales R'_3 son radicales aciloxi idénticos, por acilación de un compuesto de fórmula Ia.

3.- Procedimiento para la obtención de 4,5,5a,6-tetrahidro-dibenz[cd,f]indoles, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10 Esta Memoria consta de 65 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 26 JUL 1979

SANDOZ, AG.
J. M. GOMEZ AGES Y POMBO
D. B. Firmado: J. Suarez L...