



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 21.02.72 (P. 177643)

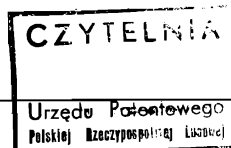
Pierwszeństwo: 23.02.71 dla zastrz. 1—3
17.01.72 dla zastrz. 4—6
Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.73

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07c 87/24
C07c 87/32
C07d 51/70

Int. Cl.²
C07C 87/24
C07C 87/45
C07D 295/02



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba-Geigy AG, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych 9-(3-amino-1-propenylo)-9,10- -dwuwodoro-9,10-etanoantracenów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 9-(3-amino-1-propenylo)-9,10-dwuwodoro-9,10-etanoantracenów o ogólnym wzorze 1, w którym grupa $-NR_1R_2$ oznacza grupę metyloaminową, dwumetyloaminową, cyklopropyloaminową, N'-metylopiperazynową lub N'-(β -hydroksyetylo)-piperazynową, oraz ich soli.

Podwójne wiązanie rodnika 1-propenylowego może występować korzystnie w konfiguracji —Z.

Nowe związki wykazują cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza działanie psychotropowe, na przykład działanie przeciwdepresyjne. I tak wykazują one znakomite działanie antagonistyczne wobec rezerpiny, co można wykazać w próbach na zwierzętach, na przykład w próbie oddziaływania leku (drug interaction test) na szczurach przy dootrzewnowej dawce 20—50 mg/kg lub w próbie szpary powiek na szczurach przy dootrzewnowej dawce 15—50 mg/kg. Nowe związki mogą zatem znaleźć zastosowanie jako środki psychotropowe, a zwłaszcza przeciwdepresyjne.

Mogą one być także stosowane jako dodatki do pasz dla zwierząt, ponieważ powodują lepsze wykorzystanie pokarmu i przybór wagowy tych zwierząt. Nowe związki mogą także służyć jako produkty pośrednie do wytwarzania innych cennych przede wszystkim farmakologicznie czynnych związków. I tak na przykład można wytwarzać znane z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 399 201 9-(eminopropylo)-9,10-dwu-

2

wodoro-9,10-etanoantraceny, uwadarniając katalitycznie w nowych związkach alifatyczne wiązanie podwójne.

Zwłaszcza należy wyróżnić 9-(3-metylo-amino-(Z)-1-propenylo)-9,10-dwuwodoro-9,10-etanoantraceny o wzorze 2, który w próbie antagonizmu wobec rezerpiny przy dawce 30 mg/kg dootrzewnowo i w próbie szpary powiek na szczurach przy dawce 25 mg/kg dootrzewnowo wykazuje wyraźne działanie.

Sposób wytwarzania nowych związków o wzorze 1, w którym grupa $-NR_1R_2$ ma wyżej podane znaczenie a podwójne wiązanie w rodniku propenylowym ewentualnie występuje w konfiguracji —Z, polega według wynalazku na tym, że związek o wzorze 3, w którym grupa $-NR_1R_2$ ma wyżej podane znaczenie a podwójne wiązanie rodnika 1-propenylowego ewentualnie występuje w konfiguracji —Z, poddaje się reakcji z etylenem.

Reakcję tę prowadzi się w znany sposób, np. w środowisku rozpuszczalnika, takiego jak toluen. Celowo utrzymuje się podwyższoną temperaturę, np. temperaturę 200°C i podwyższone ciśnienie, np. ciśnienie 75 atn.

W zależności od warunków prowadzenia sposobu i substratów otrzymuje się produkty końcowe w wolnej postaci lub ewentualnie w postaci ich soli addycyjnych z kwasami, objętych sposobem według wynalazku. Sole addycyjne z kwasami, wywodzące się z tych nowych związków, można w

znany sposób przekształcać w wolne związki, na przykład za pomocą środków zasadowych, takich jak alkalia lub jonity. Nadto otrzymane wolne związki mogą tworzyć sole z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami.

W celu wytworzenia soli addycyjnych z kwasami stosuje się zwłaszcza takie kwasy, które nadają się do tworzenia farmakologicznego dopuszczalnych soli. Do takich kwasów zalicza się na przykład kwas chlorowcowodorowy, kwasy siarkowe, fosforowe, kwas azotowy, kwas nadchlorowy, alifatyczne, alicykliczne, aromatyczne lub heterocykliczne kwasy karboksylowe lub sulfonowe, takie jak kwas mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, maleinowy, askorbinowy, hydroksymaleinowy, pirogromowy, fenylloctowy, benzoowy, p-aminobenzoowy, antranilowy, p-hydroksybenzoowy, salicylowy, p-aminosalicylowy, embonowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksy-etanosulfonowy, etylenosulfonowy, chlorowcobenzenosulfonowy, toluenosulfonowy, naftalenosulfonowy lub sulfanilowy, nadto metionina, tryptofan, lizyna lub arginina.

Te lub inne sole nowych związków, takie jak na przykład pikryniany, można też wykorzystać do oczyszczania otrzymanych wolnych zasad, polegającego na tym, że wolne zasady przeprowadza się w sole, te zaś oddziela się, a z tych soli uwalnia się z powrotem zasady. Wobec ściśłych zależności między nowymi związkami w postaci wolnej i w postaci ich soli; zarówno uprzednio jak i w dalszej części opisu należy pod pojęciem wolnych związków rozumieć ewentualnie też odpowiednie ich sole.

Zależnie od doboru substratów i sposobu postępowania mogą nowe związki, jeżeli zawierają one przynajmniej jeden asymetryczny atom węgla, występować w postaci racematów lub enancjomerów.

Otrzymane racematy można rozdzielać w znany sposób, na przykład na drodze przekrystalizowania z optycznie czynnego rozpuszczalnika, za pomocą mikroorganizmów lub na drodze reakcji i z optycznie czynnym kwasem tworzącym sole ze związkiem racemicznym i rozszczepienia tak otrzymanych soli, na przykład na podstawie różnic w ich rozpuszczalności, na diastereoizomety, a następnie uwolnienia antypodów optycznych na drodze działania odpowiednimi środkami. Powszechnie stosowanymi są zwłaszcza kwasy optycznie czynne takie, jak odmiany D i L kwasu winowego, dwu-*o*-toluolowinowego, jabłkowego, migdałowego, kamforosulfonowego lub chinowego. Korzystnie wyodrębnia się enancjomer aktywniejszy.

W celu przeprowadzenia reakcji w sposobie według wynalazku stosuje się korzystnie takie substraty, które prowadzą do otrzymania przykładowo omówionych we wstępie opisu lub szczególnie wyróżniających się produktów końcowych.

Niektóre substraty są znane a nowe substraty można wytwarzać sposobami nowymi lub analogowymi.

Nowe związki o wzorze 1 można na przykład stosować w postaci preparatów farmaceutycznych, które zawierają te związki w postaci wolnej lub

ewentualnie w postaci ich soli, zwłaszcza soli dopuszczalnych farmakologicznie, w mieszaninie ze stałymi lub ciekłymi, organicznymi lub nieorganicznymi, odpowiednimi do podawania dojelitowego lub pozajelitowego nośnikami farmaceutycznymi. W celu sporządzenia takich preparatów można stosować takie substancje, które nie reagują z nowymi związkami, a zalicza się do nich na przykład woda, żelatyna, laktoza, skrobia, alkohol stearylowy, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, alkohole benzylowe, guma, glikole propylenowe, wazeliny lub inne znane nośniki farmaceutyczne.

Preparaty farmaceutyczne mogą występować na przykład w postaci tabletek, drażetek, kapsułek, czopków lub w ciekłej postaci jako roztwory (na przykład jako eliksiry lub syropy), zawiesiny lub emulsje. Są one ewentualnie wyjaławiane i/lub zawierają substancje pomocnicze, takie jak środki konserwujące, stabilizujące lub emulgujące, współrozpuszczalniki, sole do zmiany ciśnienia osmotycznego lub substancje buforowe. Mogą one zawierać też i inne cenne substancje farmakologicznie czynne. Preparaty farmaceutyczne sporządza się w znany sposób.

Nowe związki można stosować także w weterynarii, na przykład w jednej z wyżej omówionych postaci pasz lub dodatku do pasz. Stosuje się wówczas na przykład znane rozrzedzalniki i rozcieńczalniki lub pasze.

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku. Temperaturę w przykładzie podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 12,35 g 9-(3-metyloamino-1-propenylo)-antracen ogrzewa się w 120 ml toluenu w autoklawie do temperatury 200°C. Następnie wlewa się na gorąco pod ciśnieniem 75 atm etylen i utrzymuje mieszaninę w ciągu 35 godzin w temperaturze 200°C i pod ciśnieniem 75 atm. Ostudzony brązowy roztwór sączy się przez węgiel aktywny i odparowuje w próżni. Otrzymuje się 1-(3-metyloamino-1-propenylo)-9,10-dwuwodoro-9,10-atanoantracen o wzorze 2 stanowiący brązową bezpostaciową masę.

Chlorowodorek zasady wytwarza się w sposób podany niżej. Zasadę rozpuszcza się w pięciokrotnej ilości acetonu i zobojętnia ją dodatkiem równoważnika chlorowodoru w octanie etylowym. Chlorowodorek tworzy lekko żółtawe kryształy o temperaturze topnienia 240–242°C. Po przekrystalizowaniu z układu eter-chloroform-izopropanol otrzymuje się bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 243–244°C.

Stosowany jako substancja wyjściowa 9-(3-metyloamino-1-propenylo)-antracen może być otrzymany jak podano niżej.

Do zawiesiny 12,25 g 9-(3-metyloamino-1-propenylo)-antracenu mieszając i studząc lodem 3,8 g dodaje się borowodorku sodu w 5 ml wody, przy czym temperatura nie może przekroczyć 15°C. Następnie miesza się mieszaninę w ciągu 30 minut w temperaturze 15°C, rozcieńcza 200 ml wodą i trzykrotnie ekstrahuje stosując za każdym razem 100 ml chlorku metylenu. Połączone ekstrakty przemycza się 50 ml wody, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i odpręża rozpuszczalnik pod

próżnią wytworzoną za pomocą strumieniowej pompki wodnej. W ten sposób uzyskuje się 9-(3-metyloamino-1-propenylo)-antracen w postaci żółtawego oleju krystalizującego podczas pocierania. Chlorowodorek tej zasady otrzymuje się w podany niżej sposób.

Zasadę rozpuszcza się w pięciokrotnej ilości acetonu i zobojętnia ją dodając równoważnikową ilość chlorowodoru w octanie etylu. Chlorowodorek wykrywalizuje w postaci cytrynowożółtych igieł o temperaturze topnienia 277—279°C. Temperatura topnienia produktu po przekrystalizowaniu układu metanol-etanol wzrasta do temperatury 284—286°C.

Przykład II. Analogicznie jak w przykładzie I otrzymuje się następujące związki:

- a) 9-(3-cyklopropyloamino-1-propenylo)-9,10-dwu-wodoro-9,10-etanoantracen o temperaturze topnienia 110—112°C,
- b) 9-[3-(N'-metylopiperazyno)-1-propenylo]-9,10-dwu-wodoro-9,10-etanoantracen o temperaturze topnienia 139—141°C,
- c) dwuchlorowodorek 9-{3-[N'-(β-hydroksyetylo)-piperazyno]-1-propenylo}-9,10-dwu-wodoro-9,10-etano-antracenu o temperaturze topnienia 245—247°C,
- d) 9-(3-metyloamino-(Z)-1-propenylo)-9,10-dwu-wodoro-9,10-etanoantracen o temperaturze topnienia 79—80°C, oraz
- e) chlorowodorek 9-(3-dwumetyloamino-1-propenylo)-9,10-dwu-wodoro-9,10-etanoantracenu o temperaturze topnienia 233—235°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 9-(3-amino-1-propenylo)-9,10-dwu-wodoro-9,10-etanoantracenów o ogólnym wzorze 1, w którym grupa $-NR_1R_2$ oznacza grupę metyloaminową, dwumetyloamino-

wą, cyklopropyloaminową, N'-metylopiperazynową lub N'-(β-hydroksyetylo)-piperazynową, oraz ich soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze 3, w którym grupa $-NR_1R_2$ ma wyżej podane znaczenie, 5 poddaje się reakcji z etylenem, i otrzymaną zasadę ewentualnie przekształca się w sól lub otrzymaną sól ewentualnie przekształca się w wolną zasadę, i/lub otrzymany racemat ewentualnie rozdziela się na enancjomery.

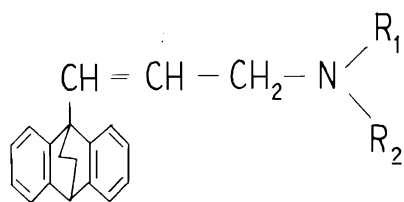
2. Sposób według zastrzeżenia 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika w podwyższonej temperaturze pod podwyższonym ciśnieniem.

3. Sposób według zastrzeżenia 2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku toluenu w temperaturze 200°C pod ciśnieniem 75 atn.

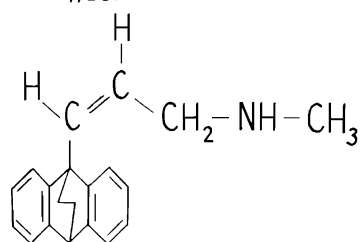
4. Sposób wytwarzania nowych 9-(3-amino-1-propenylo)-9,10-dwu-wodoro-9,10-etanoantracenów o ogólnym wzorze 1, w którym grupa $-NR_1R_2$ oznacza grupę metyloaminową, dwumetyloaminową, cyklopropyloaminową, N'-metylopiperazynową lub N'-(β-hydroksyetylo)-piperazynową, a podwójne wiązanie w rodniku propenylovym występuje w konfiguracji-Z, oraz ich soli, **znamienny tym**, że 20 związek o wzorze 3, w którym grupa $-NR_1R_2$ ma wyżej podane znaczenie a podwójne wiązanie rodnika 1-propenylovego występuje w konfiguracji —Z, poddaje się reakcji z etylenem, i otrzymaną zasadę ewentualnie przekształca się w sól lub otrzymaną sól ewentualnie przekształca się w wolną 30 zasadę i/lub otrzymany racemat ewentualnie rozdziela się na enancjomery.

5. Sposób według zastrzeżenia 4, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika w podwyższonej temperaturze pod podwyższonym ciśnieniem.

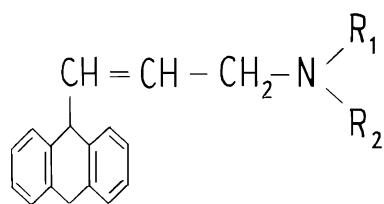
6. Sposób według zastrzeżenia 5, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku toluenu w temperaturze 200°C pod ciśnieniem 75 atn.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3