

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

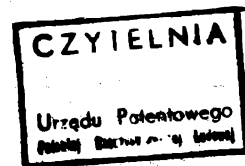
103 047

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 13.12.75 (P. 203300)
Pierwszeństwo: 27.12.74 dla zastrz. 4
07.07.75 dla zastrz. 5
Japonia

Zgłoszenie ogłoszono: 09.10.76
Opis patentowy opublikowano: 25.04.1981

Int. Cl.² C07C 87/28
C07C 87/29
//A61K 31/13



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Sumitomo Chemical Company Limited, Osaka
(Japonia)

Sposób wytwarzania nowych związków trójcyklicznych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych związków trójcyklicznych, a mianowicie pochodnych 9-aminoalkilo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o wzorze 1, w którym A oznacza alkilen o 1-4 atomach węgla lub alkenylen o 3-4 atomach węgla, a R₁ i R₂ każdy oznaczają atom wodoru, alkil o 1-4 atomach węgla, alkenyl o 3-4 atomach węgla, alkinył o 3-4 atomach węgla, cykloalkiloalkil o 3-6 atomach węgla w grupie cykloalkilowej i 1-3 atomach węgla w grupie alkilowej, fenyloalkil o 1-3 atomach węgla w grupie alkilowej lub alkil o 2-4 atomach węgla podstawiony przy ostatnim atomie węgla dwoma lub trzema atomami chlorowca albo R₁ i R₂ razem z sąsiednim atomem azotu oznaczają 5-7 członowy pierścień heterocykliczny zawierający azot o wzorze 3, w którym Z oznacza proste połączenie, grupę metylenową, atom tlenu lub siarki, m oznacza liczbę 2 lub 3 oraz ich nietoksycznych, farmaceutycznie przydatnych soli.

Kluczowym związkiem stanowiącym półprodukt wyjściowy do wytwarzania związków o wzorze 1 według wynalazku jest 9-formylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracen.

Przeprowadzono badania chemiczne nad pochodnymi 9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenyowymi, lecz nie ukazała się praca ani na temat syntezy pochodnych 9-aminoalkilo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenyowych, ani na temat badań

2

farmakologicznych nad pochodnymi 9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenyowymi.

Stwierdzono, że nowe pochodne 9-aminoalkilo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenyowe o wzorze 1 mają liczne właściwości farmaceutyczne.

W powyższych oznaczeniach określenie „alkilen o 1-4 atomach węgla” oznacza prostolaniczkową lub rozgałęzioną grupę alkilenową, zawierającą jeden do czterech atomów węgla (np. metylen, etylen, propylen, benzyl, 1-metyloetylen, 1-metylopropylen, 2-metylopropylen). Określenie „alkenylen o 3-4 atomach węgla” obejmuje w szczególności 1-propenylen, 1-butenylen, 2-butenylen, 1-metylo-1-propenylen i 2-metylo-1-propenylen, w których numeracja zaczyna się od atomu węgla przyłączonego do szkieletu 9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenyowego.

Określenie „alkil o 1-4 atomach węgla” oznacza prostolaniczkową lub rozgałęzioną grupę alkilową, zawierającą jeden do czterech atomów węgla (np. metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butył II-rz-butył, izobutył). Określenie „alkenyl o 3-4 atomach węgla” oznacza prostolaniczkową lub rozgałęzioną grupę alkenylową zawierającą trzy do czterech atomów węgla, taką jak propenyl lub butenyl. Określenie „alkinył o 3-4 atomach węgla” oznacza prostolaniczkową lub rozgałęzioną grupę alkinyłową, zawierającą trzy lub cztery atomy węgla, taką jak propargil. Określenie „cykloalkiloalkil o 3-6 atomach węgla w grupie cykloalkilowej i 1-3 ato-

mach węgla w grupie alkilowej" oznacza prostolanicową lub rozgałęzioną grupę alkilową zawierającą jeden do trzech atomów węgla i przyłączoną do niej grupę cykloalkilową, zawierającą trzy do sześciu atomów węgla, np. cyklopropylo-
metyl i cyklobutylo-
metyl.

Określenie „fenyloalkil o 1-3 atomach węgla w grupie alkilowej” oznacza prostolanicową lub rozgałęzioną grupę alkilową, zawierającą jeden do trzech atomów węgla (np. metyl, etyl, propyl) i przyłączoną do niej grupę fenyłową. Określenie „alkil o 2-4 atomach węgla podstawiony atomami chlorowca” oznacza np. trójfluoroetyl, trójchloro-etyl i trójfluoropropyl. Jako przykłady 5-7 członowego pierścienia heterocyklicznego, zawierającego azot można wymienić grupę piperidynową, piperidynową, morfolinową i tiomorfolinową.

Nietoksyczne, farmaceutycznie przydatne sole pochodnych 9-aminoalkilo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenowych o wzorze 1 obejmują ich organiczne i nieorganiczne sole addycyjne z kwasami, np. chlorowodoru, bromowodoru, octanu, szczawianu, cytrynianu, winianu, bursztynianu, fumaranu i mleczanu.

Pochodne 9-aminoalkilo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenowe, nazwane dalej pochodnymi 9-aminoalkilometanoantracenowymi, charakteryzują się bocznym łańcuchem aminoalkilowym w położeniu 9 szkieletu 9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenowego.

Chociaż znane są związki dwubenzotrójcykliczne i niektóre z nich stosuje się obecnie w medycynie, zwłaszcza jako leki psychotropowe, to jednak do tego celu nie był wykorzystany żaden związek dwubenzotrójcykliczny, zawierający pierścień 9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenowy jako szkielet dwubenzotrójcykliczny.

Pochodne 9-aminoalkilometanoantracenowe o wzorze 1 można z powodzeniem otrzymać syntezując podstawowy produkt pośredni — 9-formylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracen o wzorze 2.

Pochodne 9-aminoalkilometanoantracenowe o wzorze 1 są związkami nowymi i posiadają szereg cennych właściwości farmakologicznych, zwłaszcza wywierających działanie na centralny i autonomiczny system nerwowy. Dokładniej, pochodne 9-aminoalkilometanoantracenowe o wzorze 1, w którym A oznacza metylen, który może być podstawiony alkilem o 1-3 atomach węgla, wykazują działanie wzmagające anestezję heksabarbitańską, hypotermię, ptozę i aktywność relaksującą mięśnie, a także aktywność antytetrabenazynową. Są one zatem użyteczne jako środki uspokajające, środki antydepresyjne oraz jako główne trankwilizery.

Pochodne 9-aminoalkilometanoantracenowe o wzorze 1, w którym A oznacza etylen, który może być podstawiony alkilem o 1-2 atomach węgla, wykazują potencjalną aktywność antyhistaminową, antykolinergiczną i antyserotoninową. Wykazują one także czynność antytetrabenazynową. Są one zatem użyteczne jako preparaty antyhistaminowe i antyalergiczne.

Pochodne 9-aminoalkilometanoantracenowe o wzorze 1, w którym A oznacza alkilen o 3-4 atomach węgla lub alkenylen o 3-4 atomach węgla,

wykazują potencjalną czynność antytetrabenazynową. Poza tym wzmagają one działanie norepinefryny i wykazują działanie antyrezepcinowe, antyhistaminowe, antykolinergiczne i antyserotoninowe. Dalej, stwierdzono ich słabszą toksyczność i kardiotoxyczność ostrą. Są one zatem użyteczne jako preparaty antydepresyjne oraz jako preparaty antyhistaminowe. We wszystkich przypadkach pochodne 9-aminoalkilometanoantracenowe o wzorze 1 wykazują pewną czynność antytetrabenazynową, antykolinergiczną, antyserotoninową i sedatywną.

Jako preparaty uspokajające korzystne są związki o wzorze 1, w którym R₁ oznacza alkil o 1-2 atomach węgla, R₂ oznacza atom wodoru lub alkil o 1-2 atomach węgla, a A oznacza metylen. Jako preparaty antyhistaminowe i preparaty antyalergiczne korzystne są związki o wzorze 1, w których R₁ oznacza alkil o 1-2 atomach węgla, R₂ oznacza atom wodoru lub alkil o 1-2 atomach węgla, a A oznacza etylen. Wreszcie jako preparaty antydepresyjne korzystne są związki o wzorze 1, w którym A oznacza propylen lub propenylen. W szczególności korzystne są związki o wzorze 1, w którym R₁ i R₂ każdy oznacza niezależnie atom wodoru lub alkil o 1-2 atomach węgla, a A oznacza propylen lub propenylen. Najbardziej jednak korzystne są związki, w których A oznacza propylen, R₁ oznacza atom wodoru lub metyl, a R₂ metyl.

Pochodne 9-aminoalkilo-metanoantracenowe o wzorze 1 oraz ich nietoksyczne, farmaceutycznie przydatne sole można podawać doustnie lub pozajelitowo w dawkach 5-500 mg (wagi ciała, a zwłaszcza 25-500 mg) wagi ciała (około 60 kg wagi ciała na dzień), w postaci konwencjonalnych preparatów farmaceutycznych.

Można je podawać np. w postaci konwencjonalnych, stałych preparatów farmaceutycznych (np. jako proszki, granulki, tabletki, kapsułki) albo w postaci konwencjonalnych, ciekłych preparatów farmaceutycznych (np. jako zawiesiny, emulsje, roztwory). Takie preparaty można wytworzyć przez wprowadzenie pochodnych 9-aminoalkilometanoantracenowych lub ich nietoksycznych, farmaceutycznie przydatnych soli albo samoistnie, albo w konwencjonalny sposób w połączeniu z odpowiednimi komponentami (np. skrobią, laktozą, talkiem).

Pochodne 9-aminoalkilometanoantracenowe o wzorze 1, sposobem według wynalazku wytwarzają się przez reakcję odpowiedniego związku o wzorze 4, w którym A ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza konwencjonalną grupę odchodzącą, taką jak atom chlorowca (np. atom chloru, bromu, jodu) lub grupa sulfonyloksy (np. grupa metanosulfonyloksy, p-toluenosulfonyloksy, trójchlorometanosulfonyloksy), z aminą o wzorze 5, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie w obecności neutralnych rozpuszczalników, takich jak etery (np. eter etylowy, eter dwuizopropylowy, ctenowodorofuran, dioksan, eter dwumetylowy glikonu etylenowego), alkohole (np. metanol, etanol, izopropanol), węglowodory aromatyczne (np. benzen, toluen), dwumetylosulfotlenek, dwumetyloformamid lub pirdyna, ewentualnie w obecności

zasadowego środka wiążącego. Jako zasadowe środki wiążące można przykładowo wymienić aminy (np. pirydyna, pikolina, trójetyloamina, dwumetyloanilina), wodoroki metali (np. wodorek sodowy), alkoholany metali (np. metanolan sodowy, etanolan sodowy, III-rz-butanolan potasowy), węglany metali (np. węglan sodowy, węglan potasowy, kwaśne węglany metali (np. kwaśny węglan sodowy), amidek sodowy i tym podobne. Temperatura reakcji może zmieniać się od temperatury łaźni lodowej do temperatury wrzenia pod chłodnicą zwrotną układu reakcyjnego zamkniętego lub otwartego.

Otrzymany w ten sposób związek 9-aminoalkilometanoantracenowy według wynalazku o wzorze 1 można w zwykły sposób wydzielić z mieszaniny reakcyjnej, a następnie oczyścić.

Związek 9-aminoalkilometanoantracenowy o wzorze 1 można zwykłymi sposobami przeprowadzić w jego sole, z których w zwykły sposób można ponownie wydzielić wolną zasadę.

Podstawowy półprodukt tj. 9-formylo-9, 10-dwu-wodoro-9, 10-metanoantracen o wzorze 2, można wytworzyć przez przegrupowanie 9-amino-12-hydroksy-9, 10-dwu-wodoro-9, 10-etanoantracenu o wzorze 6.

Przegrupowanie amin i pochodnych α -aminoalkoholi przez potraktowanie kwasem azotawym znane jest jako przegrupowanie Demianowa i przegrupowanie Tiffeneu-Demianowa (Organic Reactions, tom 11, strona 157, wyd. John Wiley and Sons, Inc.). W większości podanych przykładów przegrupowania te stosowano w reakcjach zwiększenia pierścienia. Podano zaledwie kilka przykładów stosowania tych przegrupowań do zmniejszenia pierścienia. Praktycznie nie zanotowano wykorzystania przegrupowania pochodnej 9, 10-etanoantracenu w 9-formylo-9, 10-dwu-wodoro-9, 10-metanoantracen i jest to nowy sposób wytwarzania 9-formylo-9, 10-dwu-wodoro-9, 10-metanoantracenu.

Przegrupowanie 9-amino-12 hydroksy-9, 10-dwu-wodoro-9, 10-etanoantracenu w 9-formylo-9, 10-dwu-wodoro-9, 10-metanoantracen można przeprowadzić przez potraktowanie go kwasem azotawym, tj. 9-amino-12-hydroksy-9, 10-dwu-wodoro-9, 10-etanoantracen traktuje się kwasem azotawym lub azetynem metalu, takim jak azotyn sodowy lub azotyn potasowy, w środowisku kwaśnym, takim jak kwas octowy, kwas mrówkowy, kwas chlorowodorowy, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy lub kwas fosforowy albo mieszany roztwór takich kwasów. W układzie reakcyjnym można stosować rozpuszczalnik obojętny, taki jak woda, metanol, etanol, aceton, benzen, toluen, chloroform, dwuchloroetan, dwuchlorometan, eter etylowy, eter dwumetylowy glikolu etylenowego, czterowodorofuran, octan etylu, dwumetylosulfotlenek lub dwumetyloformamid albo ich mieszaniny. Temperatura reakcji może w tym przypadku zmieniać się od temperatury łaźni lodowej do temperatury wrzenia układu reakcyjnego pod chłodnicą zwrotną.

Tak otrzymany 9-formylo-9, 10-dwu-wodoro-9, 10-metanoantracen o wzorze 2 można z mieszaniny reakcyjnej wydzielić, a następnie w zwykły sposób oczyścić.

Związek o wzorze 6 tj. 9-amino-12-hydroksy-9, 10-dwu-wodoro-9, 10-etanoantracen, można wytworzyć ze związku o wzorze 7, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę blokującą grupę hydroksylową, taką jak grupa acetylowa, benzoilowa lub czterowodoropiranylowa, drogą przegrupowania, takiego jak reakcja Curtiusa lub przegrupowania Hoffmana, i kolejną hydrolizą. Przegrupowanie można przeprowadzić np. w warunkach reakcji Curtiusa (Organic Reactions, tom 3, strona 337, wyd. John Wiley and Sons, Inc.), a hydrolizę — w zwykłych warunkach hydrolizy pochodnych uretanowych lub izocyjanianowych.

Produkty pośrednie do syntezy związków 9-aminoalkilometanoantracenowych o wzorze 1 można wytworzyć z 9-formylo-9, 10-dwu-wodoro-9, 10-metanoantracenu o wzorze 2, stosując konwencjonalne reakcje, takie jak utlenianie, redukcja, hydroliza, reakcja przedłużenia łańcucha węglowego (podstawienie, reakcja Wittiga, reakcja Reformackiego, reakcja Grignarda), i tym podobne.

Pewne typowe przykłady przekształceń przedstawione są niżej, a m. in. na schemacie 1, na którym Ts oznacza grupę p-toluenosulfonylksy:

(1) 9-formylo-9, 10-dwu-wodoro-9, 10-metanoantracen utlenia się do kwasu 9, 10-dwu-wodoro-9, 10-metanoantracenokarboksylowego-9 przez potraktowanie środkiem utleniającym, takim jak trójtlenek chromu lub tlenek srebra, w neutralnym rozpuszczalniku,

(2) 9-hydroksymetylo-9, 10-dwu-wodoro-9, 10-metanoantracen otrzymuje się z 9-formylo-9, 10-dwu-wodoro-9, 10-metanoantracenu przez potraktowanie środkiem redukującym, takim jak borowodorek sodowy lub glinowodorek litowy, w neutralnym rozpuszczalniku.

(3) 9-tesyloksymetylo-9, 10-dwu-wodoro-9, 10-metanoantracen otrzymuje się z 9-hydroksymetylo-9, 10-dwu-wodoro-9, 10-metanoantracenu przez potraktowanie chlorkiem p-toluenosulfonylu w obecności zasady w neutralnym rozpuszczalniku.

(4) kwas 9, 10-dwu-wodoro-9, 10-metanoantraceno-karboksylowy-9 przekształca się w odpowiedni chlorek kwasowy przez reakcję z chlorkiem tionylu ewentualnie w obecności neutralnego rozpuszczalnika, po czym chlorek kwasowy przekształca się w zwykły sposób w reakcji z amoniakiem w 9, 10-dwu-wodoro-9, 10-metanoantraceno-9-karboksyamid.

(5) 9, 10-dwu-wodoro-9, 10-metanoantraceno-9-karboksyamid przy użyciu tlenochorku fosforu ewentualnie w obecności neutralnego rozpuszczalnika przekształca się przez odwodnienie w 9, 10-dwu-wodoro-9, 10-metanoantraceno-9-karbonitryl.

Materiały wyjściowe do syntezy pochodnych 9- β -aminoetylo-9, 10-dwu-wodoro-9, 10-metanoantracenu można wytworzyć z 9-formylo-9, 10-dwu-wodoro-9, 10-metanoantracenu o wzorze 2, lub z jego pochodnych tak jak to przedstawiono na schemacie 2, na którym Ts ma wyżej podane znaczenie, a mianowicie:

(6) ester etylowy kwasu (9, 10-dwu-wodoro-9, 10-metano-9-antrylo) octowego otrzymuje się z kwasu 9, 10-dwu-wodoro-9, 10-metanoantraceno-

-karboksylowego-9 drogą zwykłej syntezy Arndta-Eisterta,

(7) kwas (9, 10-dwuwodoro-9, 10-metano-9-antrylo) octowy otrzymuje się z odpowiedniego estru etylowego drogą zwykłej hydrolizy.

(8) 9- β -hydroksyetylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracen otrzymuje się przez redukcję estru etylowego kwasu (9, 10-dwuwodoro-9, 10-metano-9-antrylo) octowego, stosując środek redukujący, taki jak glinowodorek litowy lub dwuwodorek sodowo-dwuetyloglinowy w neutralnym rozpuszczalniku,

(9) 9- β -tosyloksyetylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracen otrzymuje się w taki sam sposób jak opisano wyżej,

(10) 9, 10-dwuwodoro-9, 10-metano-9-antrylo (acetaldehyd otrzymuje się z 9-formylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu w reakcji Wittiga z chlorkiem metoksymetylotrójfenylofosfoniowym, z kolejną hydrolizą w kwaśnych warunkach,

(11) 9, 10-dwuwodoro-9, 10-metano-9-antrylo (acetonitryl można otrzymać z 9-tosyloksymetylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu w reakcji z cyjankiem metalu w neutralnym rozpuszczalniku.

Materiał wyjściowy do syntezy pochodnych 9- γ -aminopropilo i 9- δ -aminobutylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu przykładowo mogą być wytworzone z 9-formylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o wzorze 2 jak to pokazano na schemacie 3, w którym Ts ma wyżej podane znaczenie, a mianowicie:

(12) kwas β — (9, 10-dwuwodoro-9, 10-metano-9-antrylo) akrylowy otrzymuje się z 9-formylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu w reakcji Wittiga z fosfonooctanem trójetylowym i następną hydrolizą funkcji estrowej,

(13) kwas β — (9, 10-dwuwodoro-9, 10-metano-9-antrylo) propionowy otrzymuje się z odpowiedniego kwasu akrylowego drogą zwykłego uwodorniania,

(14) 9- γ -hydroksypropilo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracen otrzymuje się z kwasu β — (9, 10-dwuwodoro-9, 10-metano-9-antrylo) propionowego przez potraktowanie środkiem redukującym takim jak glinowodorek litowy lub dwuwodorek sodowo-dwuetyloglinowy w neutralnym rozpuszczalniku,

(15) 9- γ -tosyloksymetylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracen otrzymuje się z odpowiedniego alkoholu w wyżej podany sposób,

(16) 9- γ -hydroksypropilo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracen utlenia się do odpowiedniego aldehydu przez potraktowanie środkiem utleniającym, takim jak kompleks CrO_3 -pirydyna, w neutralnym rozpuszczalniku,

(17) i (18) kwas β — (9, 10-dwuwodoro-9, 10-metano-9-antrylo) propionowy przeprowadza się w β — (9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantrylo) propionitryl w wyżej opisany sposób,

(19) aldehyd β — (9, 10-dwuwodoro-9, 10-metano-9-antrylo) akrylowy otrzymuje się z 9-formylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu w reakcji Wittiga z formylometylenofosforanem trójfenylowym.

Pochodne kwasu γ — (9, 10-dwuwodoro-9, 10-

-metano-9, antrylo) — masłowego można wytworzyć analogicznie.

Poniższe przykłady podane są celem zilustrowania wynalazku bez intencji jego ograniczenia.

Przykład I. Mieszaninę 9- γ -chloropropilo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu (50 mg) i piperydyny (0,1 ml) ogrzewano w temperaturze 100°C przez trzy godziny. Mieszaninę reakcyjną rozcieńczono octanem etylu, przemyto wodą, osuszono nad siarczanem sodu i odparowano do sucha otrzymując 9- γ -piperydynopropilo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracen, który przekształcono w chlorowodorek o temperaturze topnienia 280–283°C.

Wyjściowy 9- γ -chloropropilo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracen wytworzono drogą reakcji 9- γ -hydroksypropilo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu z chlorkiem tionylu w benzenie.

Przykład II. Mieszaninę 9- γ -metyloaminopropilo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu (40 mg), bromku propargilu (22 mg) i amidku sodowego (15 mg) w suchym benzenie ogrzewano przez 6 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym mieszaninę reakcyjną rozcieńczono benzenem, przemyto wodą, wysuszono nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowano do sucha. Oleistą pozostałość oczyszczono przez chromatografię na żelu krzemionkowym otrzymując 9- γ -N-metylo-N-propargilo-aminopropilo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracen o temperaturze topnienia 130–131°C.

W podobny sposób wytworzono następujące związki:

chlorowodorek 9-aminometylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia powyżej 300°C,

chlorowodorek 9-metyloaminometylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 281,5–283°C.

chlorowodorek 9-dwumetyloaminometylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 257–259°C,

chlorowodorek 9-etyloaminometylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 283–284°C.

chlorowodorek 9-etylometyloaminometylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 249,5–251°C,

9-izopropiloaminometylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracen o temperaturze topnienia 103–103,5°C,

chlorowodorek 9-II-rz-butyloaminometylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 234–235,5°C,

chlorowodorek 9-izobutyloaminometylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 227–229°C,

chlorowodorek 9-cyklopropylometyloaminometylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 240,5–243,5°C,

chlorowodorek 9-alliloaminometylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 208–209°C,

9-benzyloaminometylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracen o temperaturze topnienia 94–97°C,

9-piperydynometylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracen o temperaturze topnienia 114–115°C,

9-morfolinometylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracen o temperaturze topnienia 160–163°C,
9-β-aminoetylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracen o temperaturze topnienia 158–160°C,

chlorowodorek 9-β-metyloaminoetylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 304–305°C,

chlorowodorek 9-β-dwumetyloaminoetylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 239–240,5°C,

chlorowodorek 9-β-etyloaminoetylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 297–299°C,

9-β-dwuetyloaminoetylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracen, widmo IR: 3065, 1468, 1445, 1380, 1280, 1205, 1155, 10, 10, 765, 745 cm⁻¹,

chlorowodorek 9-β-II-rz-butyloaminoetylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 267–268°C,

chlorowodorek 9-β-N, N-dwucyklopropylometylo-aminoetylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 137–140°C,

chlorowodorek 9-β-alliloaminoetylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 242–243°C,

chlorowodorek 9-β-benzyloaminoetylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 233–235°C,

chlorowodorek 9-β-morfolinoetylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 263–264°C,

chlorowodorek 9-γ-aminopropilo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 275°C,

chlorowodorek 9-γ-metyloaminopropilo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 259–260°C,

chlorowodorek 9-γ-metyloamino-α-propenilo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 244–246°C,

chlorowodorek 9-γ-dwumetyloaminopropilo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 247–247,5°C,

chlorowodorek 9-γ-etyloaminopropilo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 184–186°C,

szczawian 9-γ-N-etylo-N-metylo-aminopropilo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 168–169°C,

chlorowodorek 9-γ-izopropiloaminopropilo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 255–256°C,

chlorowodorek 9-γ-izobutyloaminopropilo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 248–252°C,

chlorowodorek 9-γ-II-rz-butyloaminopropilo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 217–219°C,

chlorowodorek 9-γ-N-benzylo-N-cyklopropylometylo-aminopropilo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 207–211°C,

chlorowodorek 9-γ-alliloaminopropilo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 226–228°C,

chlorowodorek 9-γ-benzyloaminopropilo-9, 10-

-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 197–201°C,

9-γ-N-metylo-N-propargilo-aminopropilo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 130–131°C,

chlorowodorek 9-γ-N-(2, 2, 2-trójkfluoroetylo)-N-metylo-aminopropilo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 170–172,5°C,

chlorowodorek 9-γ-piperydynopropilo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 280–283°C,

chlorowodorek 9-γ-piperydynopropilo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 244–248°C,

chlorowodorek 9-γ-morfolino-propilo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 174–177°C,

chlorowodorek 9-δ-dwumetyloaminobutylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 201–202,5°C,

chlorowodorek 9-δ-dwumetyloamino-α-butenilo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 154,5–155°C,

9-propargiloaminometylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracen o temp. topnienia 125–128°C,

chlorowodorek 9-β-metylo-γ-metyloaminopropilo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 228–230°C,

chlorowodorek 9-α-metylo-γ-metyloaminopropilo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze topnienia 229–232°C,

Tablica I (na myszach)

	Akcja blokowania norcpinofriny MED (mg/kg i. p.)	Aktywność obniżająca maksimum szoku elektrycznego ED ₅₀ (mg/kg p. o.)	Test Rota-rod ED ₅₀ (mg/kg p. o.)	Wzmaganie narkozy heksabitalowej ED ₅₀ (mg/kg p. o.)
Chlorowodorek 9-metyloaminometylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o wzorze 8	0,7	43	35	3,2
Chlorowodorek 9-dwumetyloamino-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoantracenu o wzorze 9	0,8	75	35	3,6

9- α -metylo- β -dwumetyloaminopropyl-9, 10-dwu-
wodoro-9, 10-metanoantracenu o temperaturze
topnienia 75–78°C,

9- α -metylo-aminoetylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-
metanoantracenu, widmo w podczerwieni 3070,
3050, 2780, 1375, 1277, 1172, 1155, 1138, 1012, 765, 745,
665 cm^{-1} ,

9- α -aminoetylo-9, 10-dwuwodoro-9, 10-metanoan-
tracenu o temperaturze topnienia 102,5–103,5°C,

Aktywność farmakologiczna kilku typowych
związków 9-aminoalkilo-metanoantracenowych o
wzorze 1 przedstawiono w tablicach I, II i III.

Uwaga: MED — minimalna efektywna dawka,
ED₅₀ — efektywna dawka 50, i. p. — dootrzewnie,
p. o. — doustnie

Tablica II (na świnkach morskich)

	Izolowane jelito cienkie IC ₅₀ (g/ml)		
	Aktywność antyhistaminowa	Aktywność antycholinowa	Aktywność antyserotoninowa
Chlorowodorek 9- metyloaminoetylo- 9, 10-dwuwodoro- 9, 10-metanoan- tracenu o wzorze 10	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁷
Chlorowodorek 9- dwumetyloamino- etylo-9, 10-dwuwo- doro-9, 10-metano- antracenu o wzor- rze 11	5 × 10 ⁻⁹	10 ⁻⁷	3 × 10 ⁻⁸

Tablica III (na myszach)

	Aktywność an- ty-tetrabenazy- nowa ED ₅₀ (mg/kg p. o.)	
	Obniżenie temperatu- ry ciała	Ptoza
Chlorowodorek 9-me- tyloaminopropyl-9, 10-dwuwodoro-9, 10- metano-antracenu o wzorze 12	0,84	2,0
Chlorowodorek-9- dwumetyloaminopro- pylo-9, 10-dwuwodo- rometanoantracenu o wzorze 13	1,5	2,3

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych związków trój- 65

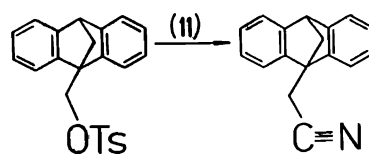
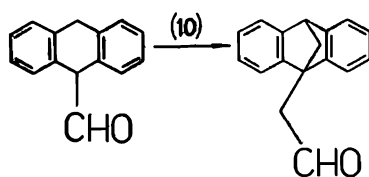
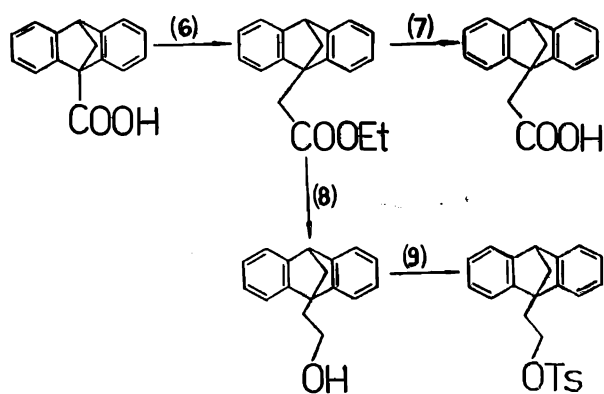
cyklicznych o ogólnym wzorze 1, w którym A ozna-
cza alkilen o 1–4 atomach węgla lub alkenylen
o 3–4 atomach węgla, R₁ i R₂ każdy oznacza atom
wodoru, alkil o 1–4 atomach węgla, alkenyl o 3–4
atomach węgla, alkinył o 3–4 atomach węgla,
cykloalkiloalkil o 3–6 atomach węgla w części
cykloalkilowej i 1–3 atomach węgla w części al-
kilowej, fenyloalkil o 1–3 atomach węgla w części
alkilowej lub podstawiony dwoma lub trzema ato-
mami chlorowca przy ostatnim atomie węgla alkil
o 2–4 atomach węgla, lub R₁ i R₂ razem z atomem
azotu, z którym są połączone tworzą zawierający
azot 5–7 członowy pierścień heterocykliczny
o wzorze 3, w którym Z oznacza proste wiązania,
grupę metylenową, atom tlenu lub siarki, a m
oznacza liczbę 2 lub 3 oraz ich nietoksycznych,
farmaceutycznie dopuszczalnych soli, **znamienny
tym**, że związek o wzorze 4, w którym A ma wy-
żej podane znaczenie, a X oznacza odszczepialną
grupę poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze
5, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
reakcję prowadzi się ewentualnie w obecności za-
sadowego czynnika kondensującego.

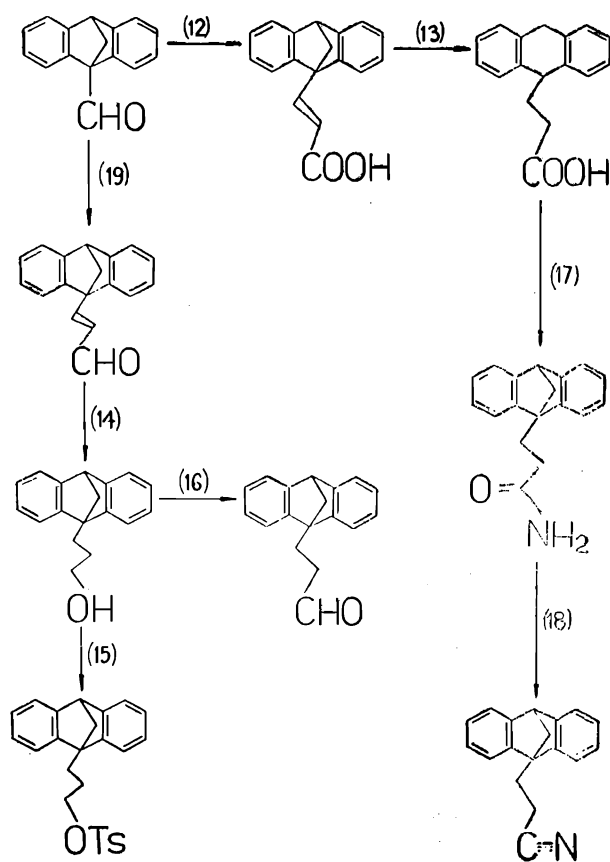
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
reakcję prowadzi się ewentualnie w środowisku
neutralnego rozpuszczalnika.

4. Sposób wytwarzania nowych związków trój-
cyklicznych o wzorze 1, w którym A oznacza gru-
pę o wzorze — A₁-CH₂—, w którym A₁ oznacza al-
kilen o 2–3 atomach węgla lub alkenylen o 2–3
atomach węgla, R₁ i R₂ każdy oznacza atom wodo-
ru, alkil o 1–4 atomach węgla, alkenyl o 3–4 ato-
mach węgla, cykloalkiloalkil o 3–6 atomach węgla
w części cyklicznej i 1–3 atomach w części alkilo-
wej, fenyloalkil o 1–3 atomach węgla w części
alkilowej, albo R₁ i R₂ razem z atomem azotu
z którym są połączone tworzą zawierający azot
5–7 członowy pierścień heterocykliczny o wzorze
4, w którym Z oznacza proste wiązanie, grupę me-
tylenową, atom tlenu lub siarki, m oznacza liczbę 2
lub 3, oraz ich farmaceutycznie przydatnych soli
znamienny tym, że związek o wzorze 4, w którym
A ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza aktyw-
ną resztę estrową poddaje się reakcji ze związkiem
o wzorze 5, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane
znaczenie.

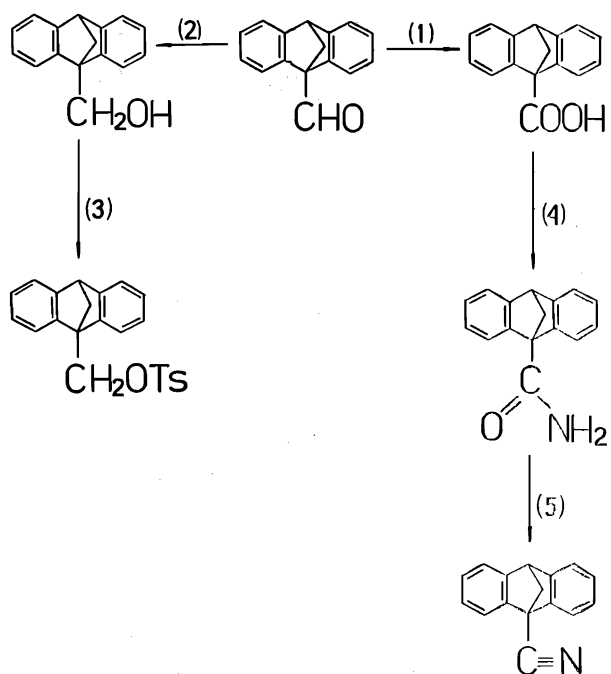
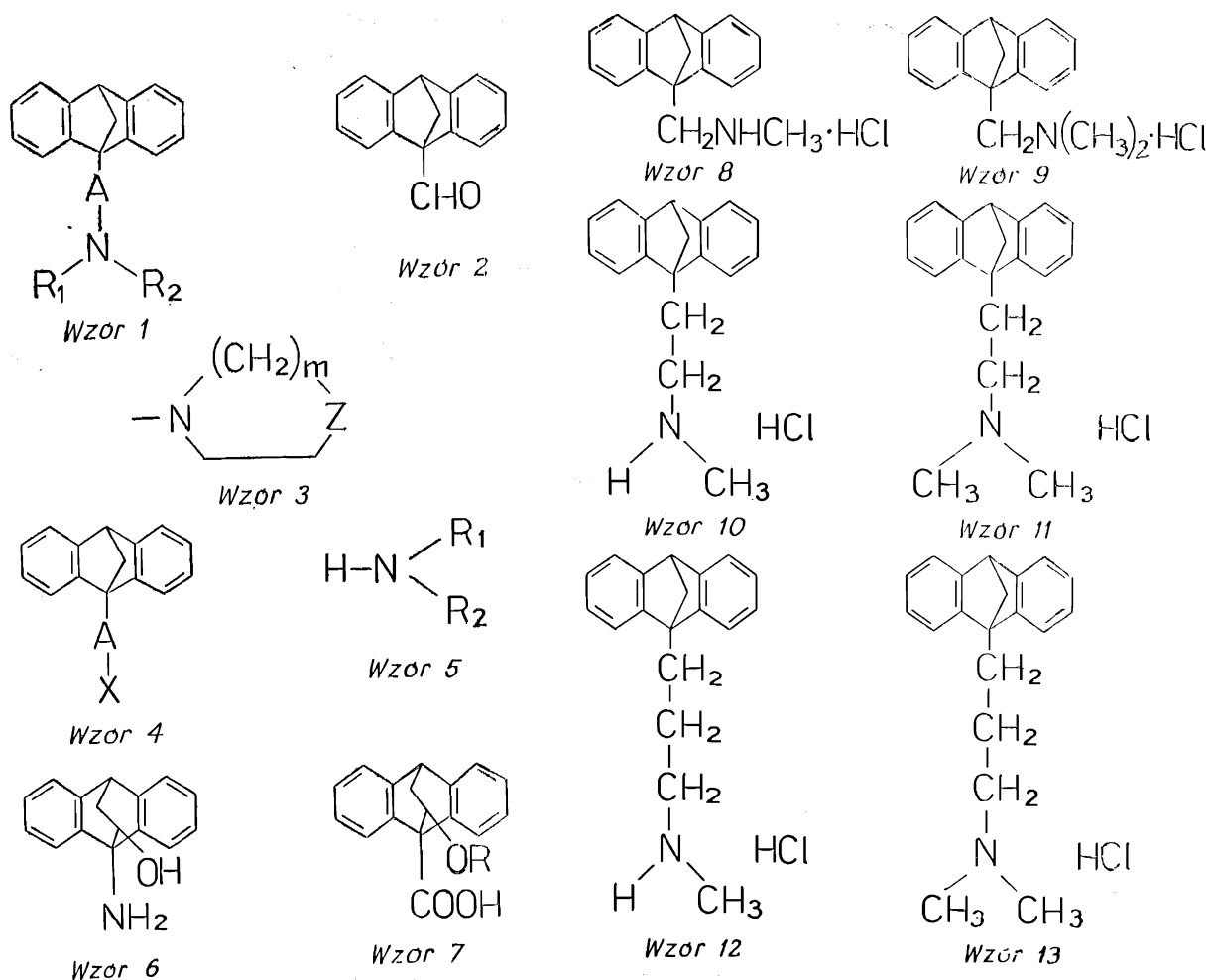
5. Sposób wytwarzania nowych związków trój-
cyklicznych o ogólnym wzorze 1, w którym A
oznacza grupę —CH₂—, R₁ i R₂ każdy oznacza atom
wodoru, alkil o 1–4 atomach węgla, alkenyl o 3–4
atomach węgla, cykloalkiloalkil o 3–6 atomach
węgla w części cykloalkilowej i 1–3 atomach wę-
gla w części alkilowej lub fenyloalkil o 1–3 ato-
mach węgla w części alkilowej lub R₁ i R₂ razem
z atomem azotu, z którym są połączone tworzą
5–7 członowy zawierający azot pierścień hetero-
cykliczny, o wzorze 3, w którym Z oznacza proste
wiązania, grupę metylenową, atom tlenu lub siar-
ki, m oznacza liczbę 2 lub 3 oraz ich farmaceu-
tycznie przydatnych soli, **znamienny tym**, że zwią-
zek o wzorze 4, w którym A ma wyżej podane
znaczenie, a X oznacza resztę aktywnego estru,
poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 5, w
którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie.



Schemat 2



Schemat 3



Schemat 1

Druk: Opolskie Zakłady Graficzne im. Jana Łangowskiego w Opolu.

Zam. 1358/80 Nakład 90.

Cena 45 zł.