



(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 149102 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 0444/80

(51) Int.Cl.⁴: C 07 C 91/23

(22) Indleveringsdag: 01 feb 1980

(41) Alm. tilgængelig: 03 aug 1980

(44) Fremlagt: 27 jan 1986

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 02 feb 1979 CH 1047/79 08 jan 1980 CH 94/80

(71) Ansøger: *CIBA-GEIGY AG; Basel, CH.

(72) Opfinder: Angelo *Storni; CH.

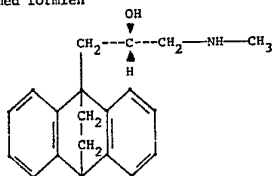
(74) Fuldmægtig: Dansk Patent Kontor A/S

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af et højredrejende, basisk derivat af 9,10-ethanoanthracen eller syreadditionssalte deraf

(57) Sammendrag:

444-80

S-(+)- α -[(Methylamino)methyl]-9,10-ethanoanthracen-9(10H)-ethanol med formelen

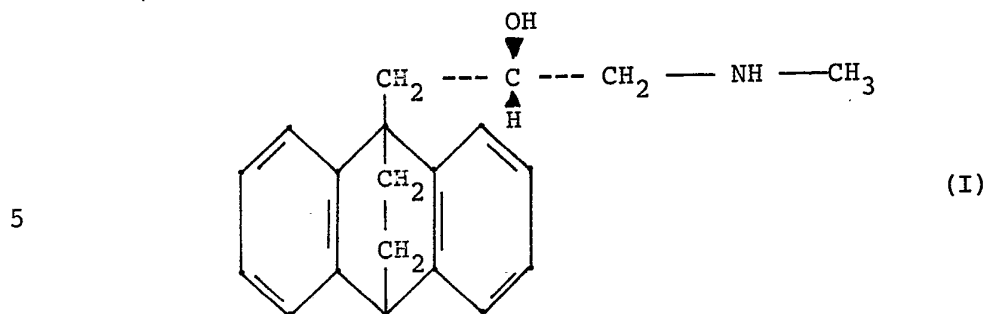


fremstilles ved en række forskellige fremgangsmåder.

Forbindelsen I og dens syreadditionssalte har antidepressive virkninger.

DK 149102 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af et hidtil ukendt højredrejende, basisk derivat af 9,10-ethanoanthracen, S-(+)- α -[(methylamino)methyl]-9,10-ethanoanthracen-9(10H)-ethanol med formlen



eller syreadditionssalte deraf, (+)-antipoden af det i US-patentskrift nr. 4.017.542 og tilsvarende patentskrifter i andre lande med schweizisk prioritet fra 23.2.1971 beskrevne racemiske α -[(methylamino)methyl]-9,10-ethanoanthracen-9(10H)-ethanol. Syreadditionssalte af forbindelsen med formlen I er især farmaceutisk acceptable salte, såsom hydrobromidet, phosphatet, methansulfonatet, ethansulfonatet, 2-hydroxyethansulfonatet, acetatet, lactatet, malonatet, succinatet, fumaratet, maleinatet, malatet, tartratet, citratet, benzoatet, salicylatet, phenylacetatet, mandelatet eller embonatet og fremfor alt hydrochloridet, samt i almindelighed let krystalliserende salte med optisk aktive syrer, ved siden af de allerede nævnte f.eks. også (1:1)-saltet med bis-O,O'-(p-toluoyl)-D-vinsyre. Som følge af den snævre forbindelse mellem den frie base og dens syreadditionssalte forstås ved den frie base og dens syreadditionssalte eventuelt også syreadditionssaltene henholdsvis den frie base.

10

15

20

S-(+)- α -[(Methylamino)methyl]-9,10-ethanoanthracen-9(10H)-ethanol og dets syreadditionssalte har værdifulde farmakologiske egenskaber. Fremfor alt viser de særdeles stærke virkninger i forsøg, der er karakteri-

25

stiske for antidepressiva. En tydelig antagonisering af den af 2 mg/kg sc. reserpin inducerede hypotermi hos hanmus [Askew, *Life Sci.* 10, 725 (1963), og Benz og Waser, Dissertation 1971, Pharmakolog. Institut der Universität Zürich] kan allerede konstateres ved doser fra 0,3 mg/kg af hydrochloridet af forbindelsen med formlen I og er stærkere end virkningen af flerdobbelte doser af det tilsvarende racemat. Den af 2 mg/kg sc. reserpin inducerede ptosis hos hanrotter [Rubin et al, *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 120, 125 (1957)] formindskes allerede tydeligt af 0,1 mg/kg p.o. af hydrochloridet af forbindelsen med formlen I og ophæves af 0,3 mg/kg p.o., medens det tilsvarende, i og for sig ligeledes højvirksomme racemat først ophæver ptosis helt i en væsentlig højere dosering.

Neurobiokemisk viser hydrochloridet af forbindelsen med formlen I en stærk hæmning af noradrenalinoptagelsen i rottehjerne ved metoden ifølge L. Maitre, M. Staehelin og H. Bein, *Biochem. Pharmacol.* 20, 2169 (1971) med en ED₅₀ på ca. 0,3 mg/kg p.o., medens ED₅₀ for det tilsvarende racemat ligger ved 1,5 mg/kg p.o., såvel som en stærk hæmning af den noradrenalindepleterende effekt af H 77/77 (3-hydroxy-4,α-dimethylphenethylamin) i rottehjerne som indirekte indikation af noradrenalinoptagelseshæmningen [A. Carlsson, H. Corrodi, K. Fuxe og T. Hoefkelt, *Europ. J. Pharmacol.* 5, 367 (1969)] med en ED₅₀ på ca. 2 mg/kg p.o., i sammenligning med en ED₅₀ på ca. 10 mg/kg p.o. af det tilsvarende racemat. De endogene koncentrationer af noradrenalin og af dopamin i rottehjerne, målt ifølge P. Waldmeier, de Herdt og L. Maitre [*Chir. Chem.* 20, 81, (1974)] påvirkes hverken af hydrochloridet af forbindelsen med formlen I i doser på indtil 100 mg/kg henholdsvis 30 mg/kg p.o., eller af det tilsvarende racemat i doser på indtil 10 mg/kg henholdsvis indtil 100 mg/kg.

Resultaterne vedrørende noradrenalin-optagelsen gør den antagelse nærliggende, at også de stærke reserpin-antagonistiske virkninger af forbindelsen med formlen I eller dens syreadditionssalte beror på en tilsvarende påvirkning af transport og metabolisme af noradrenalin. Forøgelsen af virkningen til langt mere end den dobbelte i dette forsøg kan i hvert fald ikke forklæres ved, at alene den i det kendte racemat foreliggende (+)-antipode er virksom, og må derfor opfattes som overraskende.

I en række yderligere forsøg har forbindelsen med formlen I, undersøgt som hydrochlorid, omtrent den samme til højst den dobbelte styrke som det tilsvarende racemat. Ens doser af de to stoffer giver omtrent de samme virkninger, f.eks. ved antagonisering af histamin-toksiciteten på marsvin, ved afprøvning af den exploratoriske aktivitet hos mus [A. Delini-Stula og R. Meier, *Neuropharmacology*, 15, 383-388 (1976)], og ved den af fod-stød inducerede kampreaktion hos mus [Tedeschi et al., *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 125, 28-34 (1959)], medens hydrochloridet af forbindelsen med formlen I allerede i ca. den halve dosering er lige så virksom som det tilsvarende racemat ved antagonisering af den af tetrabenazin inducerede katalepsi hos rotte efter oral administrering og ved potensering af den af G 29 505 [2-(4-allyl-2-methoxyphenoxy)-N,N-diethyl-acetamid] fremkaldte narkose hos mus [W. Theobald og R. Domenjoz, *Arzneimittelforsch.* 9, 285-286 (1959)] efter intraperitoneal administrering.

De akutte toksiciteter af forbindelsen med formlen I og det tilsvarende racemat ved oral og intravenøs administrering er omtrent ens. De samme negativ inotrope virkninger på isoleret venstre forkammer fra reserpinerede, dvs. med reserpin forbehandlede marsvin fremkaldtes af forbindelsen med formlen I ved ca. halvt så høje koncentrationer som af racematet, medens den negativ chronotrope virkning af forbindelsen med formlen I på det iso-

lerede højre forkammer var svagere end den af racematet, og sammenligningen af virkningen af 1 mg/kg af hvert af de to stoffer på de isolerede forkamre fra ikke reserpinerede og fra reserpinerede marsvin viser, at de har om-

5 trent ens kardiostimulerende virkning.

Af de nævnte og af yderligere forsøg fremgår det, at den betydelige forøgelse af den reserpin-antagonistiske virkning og af noradrenalin-optagelseshæmningen samt den tilnærmelsesvis dobbelte tetrabenazin-antagonisti-

10 ske virkning af forbindelsen med formlen I og dens syreadditionssalte, som for antidepressiva er særlig karakteristiske virkningskvaliteter, i sammenligning med racematet og dets syreadditionssalte på ingen måde er ledsaget af en lignende forøgelse af toksiciteten og/eller

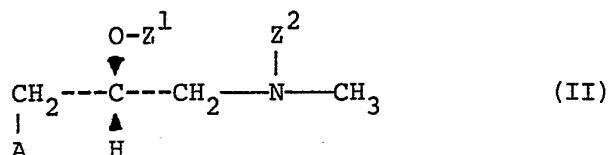
15 af bivirkningerne. S-(+)- α -[(Methylamino)methyl]-9,10-ethanoanthracen-9(10H)-ethanol med formlen I og dets farmaceutisk acceptable salte kan finde anvendelse som antidepressiva, især til behandling af sindsdepressioner.

20 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man

a) opdeler racemisk α -[(methylamino)methyl]-9,10-ethanoanthracen-9(10H)-ethanol og isolerer S-(+)- α -[(methylamino)methyl]-9,10-ethanoanthracen-9(10H)-ethanol, eventuelt

25 i form af et syreadditionssalt, eller

b) i en forbindelse med formlen



hvor i mindst ét af symbolerne Z^1 og Z^2 betyder en fraspaltelig gruppe og det andet eventuelt hydrogen, eller

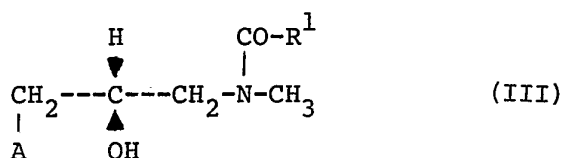
30 Z^1 og Z^2 sammen en divalent, fraspaltelig gruppe, og A

står for en 9,10-ethanoanthracen-9(10H)-yl-gruppe, fra-
spalter gruppen Z^1 og/eller Z^2 , eller

c) reducerer en forbindelse, som kun adskiller sig fra
forbindelsen med formlen I ved, at et til nitrogenatomet
5 deri nabostillet carbonatom er bundet til dette med en
dobbelbinding eller er substitueret med en hydroxylgrup-
pe eller med en oxogruppe, eventuelt sammen med lavalalkoxy,
eller

d) tillejrer ethylen til S- α -[(methylamino)methyl]-9(10H)-
10 anthracen-ethanol, eller

e) omsætter en forbindelse med den almene formel



hvor R^1 betyder en eventuelt substitueret carbonhydrid-
gruppe eller en eventuelt substitueret heterocyclisk
15 gruppe og A en 9,10-ethanoanthracen-9(10H)-yl-gruppe med
en stærk oxygenholdig uorganisk eller organisk syre el-
ler et halogenid af en sådan og hydrolyserer det dannede
mellemprodukt og om ønsket overfører det således opnåede
S-(+)- α -[(methylamino)methyl]-9,10-ethanoanthracen-9(10H)-
20 ethanol til et syreadditionssalt og/eller frigør basen
fra et opnået syreadditionssalt.

Opdelingen og isoleringen ifølge fremgangsmåde a) sker
på i og for sig kendt måde. Eksempelvis kan man overfø-
re racematet til syreadditionssalte med saltdannende op-
25 tisk aktive syrer, såsom organiske carboxyl- eller
sulfonsyrer, f.eks. (D)- og (L)-formerne af vinsyre,
bis-O,O'-(p-toluoyl)-vinsyre, æblesyre, mandelsyre, cam-
phersulfonsyre, chinasyre, mælkesyre, glutaminsyre eller
asparaginsyre. De opnåede blandinger af de tilsvarende
30 salte kan på grundlag af fysisk-kemiske forskelle, f.eks.
i opløselighed eller krystallisationsevne, opdeles i de

diastereoisomere salte, og den optisk aktive (+)-form kan eventuelt frigøres fra saltet.

Fra racematet kan man også ved fraktioneret krystallisation fra et egnet opløsningsmiddel, eventuelt også
5 fra et optisk aktivt opløsningsmiddel, eller ved kromatografi, især tyndtlagskromatografi på et optisk aktivt bæremateriale, fraskille (+)-formen.

I udgangsstofferne med den almene formel II til fremgangsmåde b) er fraspaltelige grupper Z^1 og Z^2 såvel
10 som af Z^1 og Z^2 sammen dannede divalente fraspaltelige grupper eksempelvis ved solvolyse, især hydrolyse, eller ved reduktion, f.eks. hydrogenolyse, fraspaltelige grupper.

I betragtning som ved solvolyse, især hydrolyse, fraspaltelige grupper Z^1 og Z^2 kommer f.eks. acylgrupper,
15 såsom alkanoylgrupper, fremfor alt eventuelt halogenerede, f.eks. fluorerede lavalkanoylgrupper, såsom acetylgruppen eller trifluoracetylgruppen, endvidere f.eks. aroyl- og aryllavalkanoylgrupper, såsom benzoyl- eller
20 phenylacetylgruppen, eller acylrester af kulsyrehalvestere, f.eks. lavalkoxycarbonylgrupper, såsom methoxycarbonyl-, ethoxycarbonyl- eller tert-butoxycarbonylgruppen eller aralkoxycarbonylgrupper, såsom benzyloxycarbonylgruppen, samt f.eks. også silylgrupper, såsom trimethyl-
25 silylgruppen.

En af Z^1 og Z^2 dannet divalent gruppe er eksempelvis en geminal divalent carbonhydridgruppe, især en lavalkylidengruppe, såsom en methylen-, ethyliden- eller 1-methylethylidengruppe (isopropylidengruppe), eller en aralkylidengruppe, såsom en benzylidengruppe, endvidere
30 f.eks. en phosphorylidengruppe, især en lavalkoxyphosphorylidengruppe, såsom en methoxy- eller ethoxyphosphorylidengruppe.

Den hydrolytiske fraspaltning af Z^1 og/eller Z^2 sker med hydrolyserende midler, eksempelvis under tilstedeværelse af sure midler, såsom fortyndede mineralsyrer, såsom svovlsyre eller hydrogenhalogenider, især salt-
5 syre, eller ved acylgrupper fortrinsvis under tilstedeværelse af basiske midler, f.eks. alkalimetahydroxider, såsom natriumhydroxid, i egnede organiske eller organisk-vandige opløsningsmidler, f.eks. i eventuelt med vand fortyndede lavalkanoler, ved lavere temperatur, f.eks.
10 ved stuetemperatur, eller fortrinsvis under opvarmning. Den hydrolytiske fraspaltning af en af Z^1 og Z^2 dannet divalent gruppe kan ske analogt.

Ved reduktion fraspaltelige grupper Z^1 og Z^2 er eksempelvis l-aryllavalkylgrupper, såsom benzylgruppen, eller
15 l-aryllavalkoxycarbonylgrupper, såsom benzyloxycarbonylgruppen, der eksempelvis kan fraspaltes ved hydrogenolyse, f.eks. ved reduktion med katalytisk aktiveret hydrogen, såsom hydrogen under tilstedeværelse af en hydrogeneringskatalysator, såsom en palladium- eller
20 platinkatalysator. Af Z^1 og Z^2 sammen dannede aralkylidengrupper, såsom benzylidengruppen kan ligeledes fraspaltes ved hydrogenolyse. Z^1 eller Z^2 kan dog også være en 2-halogen-alkoxycarbonylgruppe, såsom 2,2,2-trichlorethoxycarbonylgruppen eller 2-iodethoxycarbonyl-
25 gruppen, der kan fraspaltes ved reduktion. I betragtning til reduktion kommer fremfor alt den metalliske reduktion (såkaldt nascerende hydrogen), såsom indvirkningen af metal eller metallegeringer, såvel som amalgamer, fortrinsvis under tilstedeværelse af hydrogenafgivende mid-
30 ler, såsom carboxylsyrer, alkoholer eller vand. Fremfor alt anvender man zink eller zinklegeringer i eddikesyre. I betragtning kommer endvidere også chrom(II)-forbindelser, såsom chrom(II)-chlorid eller chrom(II)-acetat. Z^2 kan også være en arylsulfonylgruppe, såsom en toluen-
35 sulfonylgruppe, der kan fraspaltes på sædvanlig måde ved

- reduktion med nascerende hydrogen, f.eks. med et alkali-
metal, såsom lithium eller natrium, i flydende ammoniak.
Fraspaltningen af en arylsulfonylgruppe kan også fore-
tages med et hydrid, f.eks. et af de nedenfor i sammen-
5 hæng med fremgangsmåde c) nævnte simple eller komplekse
hydrider, fortrinsvis lithiumaluminiumhydrid, hensigts-
mæssigt under tilstedeværelse af et inert opløsningsmid-
del, såsom et etheragtigt organisk opløsningsmiddel, f.eks.
tetrahydrofuran.
- 10 Udgangsstoffer til fremgangsmåde c) med en dobbelthin-
ding mellem nitrogenatomer og et nabostillet carbonatom
er S- α -[(methylenamino)-methyl]-9,10-ethanoanthracen-9(10H)-
ethanol og S- α -[(methylimino)-methyl]-9,10-ethanoanthracen-
9(10H)-ethanol. Ved de i nabostilling til nitrogenatomet
15 med hydroxy substituerede forbindelser drejer det sig om S-
 α -[(hydroxymethylamino)-methyl]-9,10-ethanoanthracen-
9(10H)-ethanol og S-1-(methylamino)-9,10-ethanoanthracen-
9(10H)-propan-1,2-diol. Reduktionen af de ovennævnte
fire forbindelser kan ske på sædvanlig måde, fortrinsvis
20 ved hjælp af et simpelt eller komplekst hydrid, f.eks.
en boran, eller et diletmetalhydrid, f.eks. et alkali-
metal-jordalkalimetaldhydrid, såsom natriumborhydrid eller
lithiumaluminiumhydrid, eller et alkoxyaluminium- eller
alkoxyborhydrid, f.eks. et af de nedennævnte.
- 25 Det er dog også muligt at fuldføre reduktionen som hydro-
genering med hydrogen under tilstedeværelse af en kataly-
sator, såsom en platin-, palladium- eller nikkelkataly-
sator, eller en homogen katalysator, f.eks. en kom-
pleks rhodiumforbindelse, såsom et rhodium-chlor-tri-
30 phenyl-phosphin-kompleks.

Er et til nitrogenatomet nabostillet carbonatom sub-
stitueret med en oxogruppe drejer det sig ved de til-
svarende udgangsstoffer på den ene side om S-N-methyl-

9,10-ethanoanthracen-9(10H)-lactamid og på den anden side om N-[3-(9,10-ethanoanthracen-9(10H)-yl)-2(S)-hydroxypropyl]-formamid samt på nitrogenatomet med den samme gruppe substituerede carbaminsyre-lavalkylestere, såsom 5 methyl- og ethylestere. Deres reduktion kan ske ved de sædvanlige fremgangsmåder til amidreduktion, eksempelvis ved hjælp af et simpelt eller komplekst hydrid, såsom en boran, f.eks. diboran, eller et komplekst diletmetalhydrid, især et alkalimetallaluminiumhydrid, såsom lithium- 10 eller natrium-aluminiumhydrid, i et etheragtigt opløsningsmiddel, såsom diethylether eller tetrahydrofuran, eller ved hjælp af et alkalimetallalkoxyaluminiumhydrid eller -borhydrid, f.eks. natriumdibutoxyaluminiumhydrid eller natrium-trimethoxyborhydrid, eller et jordalkalimetallaluminiumhydrid, såsom magnesium-aluminiumhydrid, 15 eller ved hjælp af natriumborhydrid i en tertiær amin, såsom pyridin eller triethylamin, eller ved hjælp af et aluminiumhydrid-aluminiumchlorid.

Indførelsen af 9,10-ethanogruppen ifølge d) kan ske på 20 sædvanlig måde, f.eks. ved omsætning af det tilsvarende anthracenderivat med ethylen ved metoden ifølge Diels-Alder, med fordel i et egnet opløsningsmiddel, såsom et aromatisk carbonhydrid, f.eks. toluen, og ved forhøjet temperatur, såsom fra 50 til 250°C, og/eller under tryk, f.eks. ved 25 2 til 150 atm.

I udgangsstofferne med den almene formel III til fremgangsmåde e) er en eventuelt substitueret carbonhydridgruppe R¹ f.eks. lavalkyl, såsom ethyl, propyl, isopropyl, butyl eller tert-butyl og fremfor alt methyl, endvidere f.eks. 30 phenyllavalkyl, såsom benzyl eller 2-phenylethyl, eller phenyl, idet der i disse eller andre grupper R¹ f.eks. kan foreligge halogen indtil atomnummer 35, lavalkyl, f.eks. methyl, lavalkoxy, f.eks. methoxy, eller aryloxy, f.eks. phenoxy, som substituent. Som heterocyclisk 35 gruppe er R¹ f.eks. furyl, såsom 2-furyl, thienyl, såsom 2-thienyl, eller pyridinyl, såsom 3- eller 4-pyridinyl.

- De tilsvarende udgangsstoffer med formlen III kan fremstilles ud fra det f.eks. ved opdeling af racemisk α -[(methylamino)methyl]-9,10-ethanoanthracen-9(10H)-ethanol som biprodukt dannede frie R-(-)- α -[(methylamino)methyl]-9,10-ethanoanthracen-9(10H)-ethanol ved sædvanlige acyleringsmetoder, især under anvendelse af carboxylsyrehalogenider eller lavalkylestere eller, især til fremstilling af den som udgangsstof særlig egnede forbindelse med methyl som R¹ af anhydrider, såsom eddikesyreanhydrid.
- 5
- 10 Som stærke, oxygenholdige uorganiske eller organiske syrer i fremgangsmåde e) anvendes især koncentreret svovlsyre eller phosphorsyre, endvidere f.eks. stærke organiske sulfonsyrer, såsom aliphatiske sulfonsyrer, f.eks. methansulfonsyre, eller aromatiske sulfonsyrer, såsom en eventuelt substitueret phenylsulfonsyre, såsom 4-methyl-,
- 15 4-brom-, 4-nitro- eller 2,4-dinitro-phenylsulfonsyre eller naphthalensulfonsyrer, f.eks. 1-naphthalensulfonsyre; og som deres halogenider i første række chloriderne eller bromiderne, såsom fremfor alt thionylchlorid, endvidere
- 20 f.eks. thionylbromid, sulfurylchlorid, chlorsulfonsyre, phosphortrichlorid, phosphorpentachlorid, phosphoroxychlorid eller methansulfonylchlorid. Endvidere kan også anvendes til de nævnte halogenider af polyvalente syrer svarende blandede esterhalogenider, såsom lavalkoxy-
- 25 sulfonylhalogenid, f.eks. methoxy- eller ethoxysulfonylchlorid eller phosphorsyre-lavalkylesterhalogenider, f.eks. phosphorsyredimethylester-chlorid.

- Omsætningerne med stærke syrer, fremfor alt koncentreret svovlsyre eller phosphorsyre, gennemføres under tilstedevæ-
- 30 relse eller fravær af opløsnings- eller fortyndingsmidler, såsom eddikesyreanhydrid, ved temperaturer fra ca. -50 til 200°C, og omsætningerne med syrehalogenider, såsom thionylchlorid, ligeledes under tilstedeværelse eller fravær af opløsnings- eller fortyndingsmidler, f.eks. carbonhydrider eller især
- 35 chlorcarbonhydrider, såsom methylenchlorid, i et temperatur-

område fra ca. -10 til $+70^{\circ}\text{C}$, fortrinsvis fra ca. $+10$ til $+50^{\circ}\text{C}$. Som reaktionsprodukter fra disse omsætninger kan opnås $2\text{-R}^1\text{-5-(9,10-ethanoanthracen-9(10H)-yl)-4,5-dihydro-3-methyl-oxazolium-salte}$, hvis anion svarer til den til
5 omsætningen anvendte syre eller i tilfælde af omsætninger med syrehalogenider er den tilsvarende halogenion.

Hydrolysen af mellemprodukterne gennemføres i surt eller basisk medium. Egnede sure midler er f.eks. vandige syrer, såsom vandige mineralsyrer, f.eks. vandig saltsyre, svovlsyre eller phosphorsyre. Den sure hydrolyse gennemføres
10 i et temperaturområde fra 0 til $+120^{\circ}\text{C}$, hensigtsmæssigt ved $+10$ til $+50^{\circ}\text{C}$. Egnede som basiske medier er f.eks. vandige hydroxidopløsninger, f.eks. af alkali- eller jordalkalimetaller, såsom natriumhydroxid, eller kaliumhydroxid, eller hydroxiderne af calcium eller magnesium, idet
15 de nævnte reagenser med fordel anvendes ved forhøjet temperatur, f.eks. i et område fra 50 til 150°C .

Hydrolysen kan også gennemføres trinvis, idet man hydrolyserer et mellemprodukt eventuelt over den tilsvarende
20 frie base som mellemtrin, i vandigt medium til den tilsvarende N-acylforbindelse med den almene formel III med omvendt sterisk konfiguration af den af det anvendte udgangsstof med formlen III og derefter hydrolyserer denne forbindelse til en til formel I svarende forbindelse.

25 Fremgangsmåden ifølge e) kan med fordel også gennemføres ved, at man omsætter et umiddelbart forinden fremstillet udgangsstof med den almene formel V uden at isolere dette i ren form, i den samme reaktionscharge med en egnet syre eller et halogenid af en sådan og underkaster det opnåede
30 mellemprodukt hydrolyse, ligeledes uden yderligere rensning.

De til fremgangsmåderne b) til d) nødvendige optisk aktive udgangstoffer kan fremstilles enten ved opdeling af

kendte racemiske, især basiske udgangsstoffer på i og for sig kendt måde, eller analogt med de til fremstilling af det kendte racemat nødvendige, racemiske udgangsstoffer under anvendelse af optisk aktive i stedet for racemiske
5 udgangsforbindelser.

Syreadditionssalte, især farmaceutisk acceptable syreadditionssalte, af forbindelsen med formlen I, f.eks. de ovennævnte, kan fremstilles på sædvanlig måde. Eksempelvis sætter man til en opløsning af basen i et organisk op-
10 løsningsmiddel, såsom methylenchlorid, ethylacetat, ethanol eller 2-propanol, den som saltkomponent ønskede syre eller en opløsning deraf i de samme eller andre organiske opløsningsmidler, såsom ethylacetat eller diethylether, og filtrerer, om nødvendigt efter afkøling eller inddampning
15 eller efter tilsætning af et opløsningsmiddel med dårligere opløsningsevne for salte, såsom diethylether, det udfældede salt fra.

De følgende eksempler belyser fremstillingen af forbindelsen med formlen I efter fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

20

Eksempel 1.

184,8 g (0,63 mol) racemisk α -[(methylamino)methyl]-9,10-ethanoanthracen-9(10H)-ethanol og 127,5 g (0,315 mol) (-)-bis-0,0'-(p-toluoyl)-L-vinsyre opløses i 2500 ml methanol ved 40°C og henstilles derefter i 24 timer ved stuetem-
25 peratur. Det udfældede krystalliserat af R-(-)- α -[(methylamino)methyl]-9,10-ethanoanthracen-9(10)-ethanol-(-)-bis-0,0'-(p-toluoyl)-L-tartrat-(1:1) frasuges og vaskes efter to gange med 50 ml iskoldt methanol pr. gang.

Filtratet inddampes i vandluftpumpevakuum. Remanensen
30 opløses i 500 ml methylenchlorid, og denne opløsning udrystes tre gange med 100 ml 2 N natriumhydroxidopløsning pr. gang og derefter yderligere to gange med 100 ml vand pr. gang. Efter afdampning af methylenchloridet får man

132,5 g partielt med S-(+)- α -[(methylamino)methyl]-9,10-ethanoanthracen-9(10H)-ethanol beriget base. Denne base (0,452 mol) og 91,4 g (0,226 mol) (+)-bis-O,O'-(p-toluoyl)-D-vinsyre opløses i 1800 ml methanol ved 40°C og henstilles i 24 timer ved stuetemperatur. Det udfældede krystalliserat frasuges og opløses i methanol, og den opnåede opløsning indampes til en trediedel volumen og henstilles igen i 24 timer ved stuetemperatur. De udskilte krystaller frasuges og vaskes efter med lidt koldt methanol, hvorved man får S-(+)- α -[(methylamino)methyl]-9,10-ethanoanthracen-9(10H)-ethanol-(+)-bis-O,O'-(p-toluoyl)-D-tartrat-(1:1), som smelter ved 178°C under dekomposition; $[\alpha]_D^{20} = +63^\circ$ (c = 0,774 i methanol).

Til udvinding af den frie base opløser man 4,9 g (0,01 mol) af det ovenstående salt i 50 ml methylenchlorid, ekstraherer opløsningen to gange med 15 ml 1 N natriumhydroxidopløsning pr. gang, vasker den herpå to gange med 15 ml vand pr. gang og inddamper den ved ca. 14 mbar. Det tilbageblivende krystalliserede S-(+)- α -[(methylamino)methyl]-9,10-ethanoanthracen-9(10H)-ethanol smelter ved 106-107°C, $[\alpha]_D^{20} = +9,5$ (c = 1,06 i methanol). Om ønsket kan basen også omkrystalliseres fra ether.

Til fremstilling af hydrochloridet opløses 88,4 g (0,18 mol) S-(+)- α -[(methylamino)methyl]-9,10-ethanoanthracen-9(10H)-ethanol-(+)-bis-O,O'-(p-toluoyl)-tartrat-(1:1) i 300 ml methylenchlorid, og der tilsættes under omrøring ved stuetemperatur en etherisk hydrogenchloridopløsning, indtil de overlejlrede dampe farver congopapir vedvarende blå. Derved udkrystalliserer S-(+)- α -[(methylamino)methyl]-9,10-ethanoanthracen-9(10H)-ethanol-hydrochlorid. Efter tilsætning af 450 ml ether frasuges krystalliseratet og omkrystalliseres derefter én gang fra ethanol-methanol. Det således opnåede hydrochlorid smelter ved 231-232°C; $[\alpha]_D^{20} = +9^\circ$ (c = 2,1 i methanol).

Eksempel 2.

- a) Til en opløsning af 2,93 g (0,010 mol) R-(-)- α -[(methylamino)methyl]-9,10-ethanoanthracen-9(10H)-ethanol i 8 ml dimethylformamid dryppes ved 5-10°C 1,9 ml acetanhydrid.
- 5 Opløsningen omrøres i 4 timer ved stuetemperatur, hældes derefter på 60 ml vand og ekstraheres med 100 ml ethylacetat. Ethylacetatopløsningen vaskes med mættet natriumhydrogencarbonatopløsning, tørres over natriumsulfat og inddampes i vakuum. Det tilbageblivende, rå R-(-)- α -
- 10 [(N-methylacetamido)-methyl]-9,10-ethanoanthracen-9(10H)-ethanol kan videreforarbejdes direkte.
- b) Råproduktet fra a) (2,5 g) opløses i 6 ml methylenchlorid. Under omrøring tilsættes ved 5-10°C i løbet af 15 minutter en opløsning af 0,77 ml thionylchlorid i 4 ml
- 15 methylenchlorid. Reaktionsopløsningen omrøres i 2 timer ved 20°C og derefter i 1 time ved 35°C og inddampes derefter ved ca. 14 mbar (vandluftpumpevakuum) til tørhed.
- c) Inddampningsremanensen fra b) opløses i 10 ml ethanol, og der tilsættes 2,5 ml vand og 1,6 g natriumhydroxid og
- 20 koges i 3 timer under tilbagesvaling. Reaktionsblandingen inddampes derefter ved ca. 14 mbar, der tilsættes 50 ml isvand og ekstraheres derefter med 100 ml ethylacetat. Ethylacetatopløsningen vaskes neutral med vand, tørres over natriumsulfat og inddampes ved ca. 14 mbar, hvorved
- 25 den rå, inverterede base bliver tilbage.
- Remanensen opløses i 10 ml methylenchlorid, og der tilsættes etherisk hydrogenchloridopløsning, hvorved S-(+)-1-[(methylamino)methyl]-9,10-ethanoanthracen-9(10H)-ethanolhydrochlorid udkrystalliserer. Krystallerne frasuges og
- 30 omkrystalliseres fra 2-propanol. Smp. 229-231°C, $[\alpha]_D^{20} = +9^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1,6 i methanol).

Udgangsstoffet til trin a) fås som følger:

60 g af det i eksempel 1 først dannede R(-)- α -[(methylamino)methyl]-9,10-ethanoanthracen-9(10H)-ethanol(-)-bis-O,O'-(p-toluoyl)-L-tartrat-(1:1) [smp. 180°C under dekomposition, $[\alpha]_D^{20} = -64^\circ$ (c = 1,135 i methanol)] opløses i 500 ml methylenchlorid, og denne opløsning udrystes tre gange med 100 ml 2 N natriumhydroxidopløsning pr. gang og derefter yderligere to gange med 100 ml vand pr. gang. Det efter afdampning af methylenchloridet tilbageblivende R(-)- α -[(methylamino)methyl]-9,10-ethanoanthracen-9(10H)-ethanol (smp. 107-108°C) kan anvendes direkte til acetyleringen ifølge a).

Eksempel 3.

2,93 g (0,010 mol) R(-)- α -[(methylamino)methyl]-9,10-ethanoanthracen-9(10H)-ethanol opløses portionsvis i 14 ml acetanhydrid. Til denne opløsning sætter man under omrøring en opløsning af 1,75 g 96%'s svovlsyre i 6 ml acetanhydrid og koger derefter blandingen i 3 timer under tilbagesvaling. Derefter inddampes den opnåede opløsning ved ca. 14 mbar, og det tilbageblivende ved N-acetylering og cyclisering dannede reaktionsprodukt optages i 30 ml 1 N-svovlsyre og koges i 2 timer under tilbagesvaling. Der tilsættes derefter 50 g is, og den opnåede blanding indstilles med vandig ammoniakopløsning til pH 9 og ekstraheres to gange med 50 ml ethylacetat pr. gang. De samlede organiske faser tørres over natriumsulfat og inddampes til tørhed. Den tilbageblivende rå base opløses i 10 ml methylenchlorid, og der tilsættes etherisk hydrogenchloridopløsning, hvorved S-(+)- α -[(methylamino)methyl]-9,10-ethanoanthracen-9(10H)-ethanol-hydrochlorid udkrystalliserer. Det frasuges og omkrystalliseres fra 2-propanol; smp. 228-230°C.

Eksempel 4.

3,9 g af det ifølge a) opnåede, rå 5(S)-[(9,10-ethanoanthracen-9(1OH)-yl)methyl]-3-methyl-oxazolidin opvarmes med 60 ml 2 N saltsyre i 3 timer til 90°C. Derefter til-

5 sætter man 5 N natriumhydroxidopløsning til alkalisk reaktion, ekstraherer med methylenchlorid og inddamper den organiske fase. Det tilbageblivende, rå S-α-(+)-[(methylamino)methyl]-9,10-ethanoanthracen-9(1OH)-ethanol opløses i 10 ml ethanol, og der tilsættes 1 ml af en 10%'s

10 ethanolisk hydrogenchloridopløsning. Ved tilsætning af ether bringes hydrochloridet af den ovenstående base til krystallisation. Det krystalliserede hydrochlorid frasuges og renses om ønsket yderligere analogt med eksempel 1 eller eksempel 2.

15 Udgangsstoffet kan fremstilles som følger:

a) 20,0 g S-α-(aminomethyl)-9,10-ethanoanthracen-9(1OH)-ethanol (opnåeligt ud fra den tilsvarende, i US-patentskrift nr. 4.017.542, eksempel 1, beskrevne racemiske forbindelse med smp.176-177°C f.eks. i lighed med det fo-

20 religgende eksempel 1) opvarmes en blanding af 10 ml 35%'s vandig formaldehydopløsning og 150 ml myresyre i 1 time til 95°C. Reaktionsblandingen inddampes i vakuum, og re-

25 manensen gøres alkalisk ved tilsætning af 2 N natriumhydroxidopløsning og ekstraheres med methylenchlorid. Den organiske fase inddampes, hvorved 5(S)-[(9,10-ethanoanthracen-9(1OH)-yl)methyl]-3-methyl-oxazolidin bliver tilbage.

Eksempel 5.

Til en suspension af 0,7 g lithiumaluminiumhydrid i 20 ml

30 tetrahydrofuran sætter man en opløsning af 1,5 g N-[3-(9,10-ethanoanthracen-9(1OH)-yl)-2(S)-hydroxy-propyl]-formamid i 20 ml tetrahydrofuran og koger blandingen i 4 timer under tilbagesvaling. Derefter afkøles den, og der tilsættes

1,4 ml vand, derefter 1,4 ml 15%'s natriumhydroxidopløsning og endnu en gang 5 ml vand. Man frafiltrerer det udfældede bundfald, inddamper filtratet og opløser remanensen i 2 N eddikesyre. Den sure opløsning vaskes med ether, og der 5 tilsættes herefter 10%'s natriumhydroxidopløsning til alkalisk reaktion og ekstraheres med methylenchlorid. Opløsningsmidlet afdampes, og det tilbageblivende, rå S-(+)- α -[(methylamino)methyl]-9,10-ethanoanthracen-9(1OH)-ethanol overføres analogt med eksempel 1 eller 2 til hydrochloridet med smp. 231-232°C. 10

Det som udgangsmateriale anvendte, substituerede formamid kan fremstilles som følger:

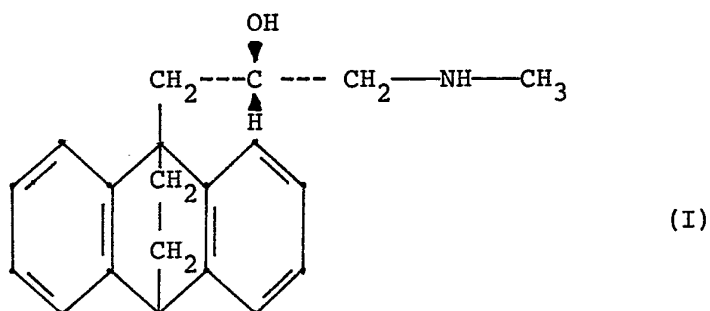
a) 5 g (S)- α -(aminomethyl)-9,10-ethanoanthracen-9(1OH)-ethanol [jvf. eksempel 4a)] koges i 75 ml myresyreethyl- 15 ester i 2 timer under tilbagesvaling. Den afkølede opløsning inddampes ved ca. 14 mbar til tørhed. Remanensen opløses i 75 ml methylenchlorid, og denne opløsning vaskes med 40 ml 1 N saltsyre, tørres over natriumsulfat og inddampes igen ved ca. 14 mbar til tørhed. Det tilbage- 20 blivende N-[3-(9,10-ethanoanthracen-9(1OH)-yl)-2(S)-hydroxy-propyl]-formamid kan anvendes direkte til reduktionen.

Eksempel 6.

En opløsning af 10 g S- α -[(methylamino)methyl]-anthracen- 25 9(1OH)-ethanol i 200 ml benzen opvarmes i autoklav med ethylen under et tryk på 70 atm. i 6 timer til 70°C. Derefter ekstraherer man med 200 ml 2 N saltsyre. Den sure ekstrakt gøres alkalisk og ekstraheres med methylenchlorid. Den organiske fase inddampes, og det tilbageblivende, rå 30 S- α -(+)-[(methylamino)methyl]-9,10-ethanoanthracen-9(1OH)-ethanol overføres analogt med eksempel 1 til sit hydrochlorid.

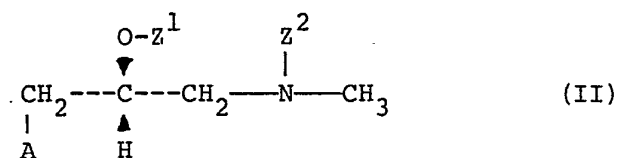
P A T E N T K R A V

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af et højre-
drejende, basisk derivat af 9,10-ethanoanthracen, S-(+)- α -
[(methylamino)methyl]-9,10-ethanoanthracen-9(10H)-ethanol
5 med formlen



eller syreadditionssalte deraf, k e n d e t e g n e t
ved, at man

- a) opdeler racemisk α -[(methylamino)methyl]-9,10-ethano-
10 anthracen-9(10H)-ethanol og isolerer S-(+)- α -[(methylamino)-
methyl]-9,10-ethanoanthracen-9(10H)-ethanol, eventuelt
i form af et syreadditionssalt, eller
b) i en forbindelse med formlen



- 15 hvori mindst ét af symbolerne Z^1 og Z^2 betyder en fra-
spaltelig gruppe og det andet eventuelt hydrogen, eller
 Z^1 og Z^2 sammen en divalent, fraspaltelig gruppe, og A
står for en 9,10-ethanoanthracen-9(10H)-yl-gruppe, fra-
spalter gruppen Z^1 og/eller Z^2 , eller
20 c) reducerer en forbindelse, som kun adskiller sig fra
forbindelsen med formlen I ved, at et til nitrogenatomet
deri nabostillet carbonatom er bundet til dette med en

