



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 21.02.72 (P. 177644)

Fierwszeństwo: 23.02.72 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

OZYTEL NIA
Urzędu Patentowego P. R. L
Warszawa, Al. Niepodległości 18

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-propenyloвого 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. Na przykład można wytwarzać znane z opisu patentowego Stanów Zjedn. Ameryki nr 33 992 019 — (aminopropylo)-9,10-dwuwodoro-9,10-etanoantracene-

2

ny, uwadarniając katalitycznie w nowych związkach alifatyczne wiązanie podwójne.

Zwłaszcza należy wyróżnić 9-(3-metyloamino-(Z)-1-propenylo)-9,10-dwuwodoro-9,10-etanoantracen 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 z 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 w rodniku akryloilowym ewentualnie występuje w konfiguracji-Z, poddaje się redukcji, korzystnie w środowisku rozpuszczalnika w temperaturze wrzenia.

Redukcję tę prowadzi się w znany sposób, np. za pomocą reduktora amidu, takiego jak wodorek litowo-glinowy, w środowisku odpowiedniego rozpuszczalnika, takiego jak czterowodorofuran.

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, wydzielające 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 z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami. W celu wytworzenia soli addycyjnych z kwasami stosuje się zwłaszcza takie kwasy, które nadają się do tworzenia farmakologicznie 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, askorbinowy, maleinowy, hydroksymaleinowy, pirogronowy, fenylloctowy, benzoesowy, p-aminobenzoesowy, antranilowy, p-hydroksybenzoowy, salicylowy, p-amino-salicylowy, embonowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetyl-sulfonowy, 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 wykorzystywać 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 zasadę. Wobec ścisłych 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 odpowiednio 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 z optycznie czynnym kwasem tworzącym sole ze związkiem racemicznym i rozszczepianiu tak otrzymanych soli, na przykład na podstawie różnic w ich rozpuszczalności, na diastereoizomery, 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*-toluylowinowego, 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 do-

puszczalnych 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, kapsulek, 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, zwilżające 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 albo w postaci pasz lub dodatku do pasz. Stosuje się wówczas na przykład znane rozrzedzalniki i rozcieńczalniki lub paszę.

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

Przykład I. 10 g metyloamidu kwasu 3-[9-(9,10-dwu-wodoro-9,10-etanoantranylo)]-akrylowego rozpuszcza się w 50 ml bezwodnego czterowodorofuranu i mieszaąc wkrapla do zawiesiny 4 g wodoru litowoglinowego w 100 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie w ciągu 6 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Chłodząc w lodzie dodaje się 4 ml wody; po czym 4 ml 15% ługu sodowego i ponownie 12 ml wody. Składniki nieorganiczne oddziela się a przesącz odparowuje się do sucha.

Pozostałość rozpuszcza się w 100 ml wodnego roztworu kwasu metanosulfonowego i wobec 2 g węgla aktywnego sączy klarownie. Po zadaniu przesącza ługiem sodowym w nadmiarze i po ekstrakcji chlorkiem metylenu otrzymuje się 9-(3-metyloamino-1-propenylo)-9,10-dwu-wodoro-9,10-etanoantracen o wzorze 5 w postaci zielonkawego oleju, który szybko krystalizuje.

Krystaliczną masę rozpuszcza się w 50 ml acetonu a do roztworu wprowadza się bezwodny chlorowódór aż do odczynu kwaśnego. Wytrącony krystaliczny chlorowodorek odsacza się i przekrystalizowuje z etanolu. Czysty, bezbarwny chlorowodorek wykazuje temperaturę topnienia 243—244°C.

Przykład II. Analogicznie jak w przykładzie I wytwarza 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-propenilo]-9,10-dwuwodoro-9,10-etanoantracen o temperaturze topnienia 139—141°C,

c) dwuchlorowodorek 9-{3-[N'-(β-hydroksyetylo)-piperazyno]-1-propenilo}-9,10-dwuwodoro-9,10-etanoantracen o temperaturze topnienia 245—247°C,

oraz

d) 9-(3-metyloamino-(Z)-1-propenilo)-9,10-dwuwodoro-9,10-etanoantracen o temperaturze topnienia 79—80°C,

oraz

e) chlorowodorek 9-(3-dwumetyloamino-1-propenilo)-9,10-dwuwodoro-9,10-etanoantracenu o temperaturze topnienia 233—235°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 9-(3-amino-1-propenilo)-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, **znamienny tym**, że związek o wzorze 3, w którym grupa $-NR_1R_2$ ma wyżej podane znaczenie, poddaje się redukcji, 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.

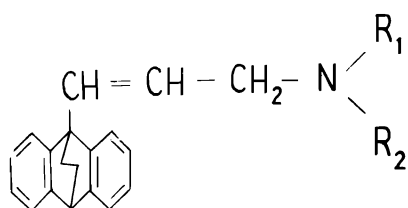
2. Sposób według zastrzeżenia 1, **znamienny tym**, że redukcję prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika za pomocą reduktora amidu.

3. Sposób według zastrzeżenia 2, **znamienny tym**, że redukcję prowadzi się w środowisku czterowodorofuranu za pomocą wodorku litowoglinowego.

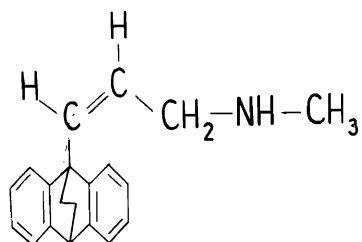
4. Sposób wytwarzania nowych 9-(3-amino-1-propenilo)-9,10-dwuwodoro-9,10-etanoantracenów o ogólnym wzorze 1, w którym grupa $-NR_1R_2$ oznacza grupę metyloaminową, dwumetyloaminową, cyklopropyloaminową, N'-metylopiperazynową lub N'-(β-hydroksyetylo)-piperazynową, a podwójne wiązanie w rodniku propenylowym występuje w konfiguracji-Z, oraz ich soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze 3, w którym grupa $-NR_1R_2$ ma wyżej podane znaczenie a podwójne wiązanie w rodniku akryloilowym występuje w konfiguracji-Z, poddaje się redukcji, 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.

5. Sposób według zastrzeżenia 4, **znamienny tym**, że redukcję prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika za pomocą reduktora amidu.

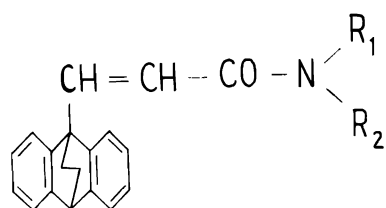
6. Sposób według zastrzeżenia 5, **znamienny tym**, że redukcję prowadzi się w środowisku czterowodorofuranu za pomocą wodorku litowoglinowego.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3