



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

200182

(11) (B2)

[51] Int. Cl.³
C 07 C 87/29
A 61 K 31/13

[22] Přihlášeno 15 12 75
[21] (PV 405-77)

[32] [31] [33] Právo přednosti od 04 04 75
(41452) a od 07 07 75 (83871)
Japonsko

[40] Zveřejněno 30 11 79

[45] Vydáno 15 07 83

[72]

Autor vynálezu

SUNAGAWA MAKOTO, SATO HIROMI, KATSUBE JUNKI a
YAMAMOTO HISAO, OSAKA [Japonsko]

[73]

Majitel patentu

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED, OSAKA [Japonsko]

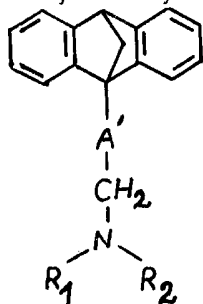
(54) Způsob přípravy 9-aminoalkyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenových derivátů

1

Vynález se týká způsobu přípravy 9-aminoalkyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenových derivátů a jejich netoxických farmaceuticky vhodných solí.

Skelet 9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu je znám již od roku 1920 a bylo uveřejněno několik chemických studií týkajících se 9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenových derivátů, nikde však nebyla uveřejněna žádná zpráva o syntéze 9-aminoalkyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenových derivátů ani žádná farmakologická studie týkající se 9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenových derivátů.

Nyní se zjistilo, že nové 9-aminoalkyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenové deriváty a jejich netoxické farmaceuticky vhodné soli jsou charakteristické tím, že mají různé farmakologické vlastnosti. Tyto sloučeniny mají obecný vzorec I,



(1)

2

kde

A' představuje přímou vazbu, C₁—C₃ alkyl- nebo C₂—C₃ alkenylenskupinu a každý ze symbolů

R₁ a R₂ představuje vodík, C₁—C₄ alkyl-, C₃—C₄ alkenyl-, C₃—C₄ alkinyl-, C₃—C₆ cykloalkyl(C₁—C₃)alkyl-, ar(C₁—C₃)alkyl- nebo polyhalogen(C₂—C₄)alkylenskupinu nebo

R₁ a R₂ dohromady, spolu s přilehlým atomem dusíku, představují pěti- až sedmičlenný heterocyklický kruh obsahující dusík, který popřípadě obsahuje přídatný heteroatom.

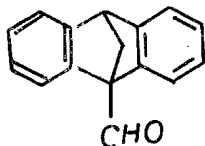
Ve shora uvedené definici jednotlivých symbolů C₁—C₃ alkylenskupina představuje přímou nebo rozvětvenou alkylenskupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku (například methylen-, ethylen-, propylen-, 1-methylethylenenskupinu). Označení „C₂—C₃ alkenylenskupina“ označuje specificky 1-propenylenskupinu. Pod označením „C₁—C₄ alkylenskupina“ se rozumí přímá nebo rozvětvená alkylenskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku (například methyl-, ethyl-, n-propyl-, isopropyl-, n-butyl-, sek.butyl-, isobutylenskupina). Pod označením C₃—C₄ alkenylenskupina se rozumí přímá nebo rozvětvená alkenylenskupina obsahující 3 nebo 4 atomy uhlíku, jako propenyl-, nebo butenylenskupina. Pod označením C₃—C₄ alkinylenskupina se rozumí

přímá nebo rozvětvená alkylskupina obsahující 3 nebo 4 atomy uhlíku, jako je propargylskupina. Pod označením C_3-C_3 cykloalkyl(C_1-C_3)-alkylskupina se rozumí přímá nebo rozvětvená alkylskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, která nese cykloalkylskupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, například cyklopropylmethyl- a cyklobutylmethylskupina. Pod označením ar(C_1-C_3)-alkylskupina se rozumí přímá nebo rozvětvená alkylskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, (například methyl-, ethyl-, propylskupina), která nese arylskupinu, například fenylskupinu. Pod označením polyhalogen- (C_2-C_4) alkylskupina se rozumí přímá nebo rozvětvená alkylskupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, která nese 2 nebo více halogenových atomů, například trifluorethyl-, trichlorethyl- nebo trifluorpropylskupina. Jako pěti- až sedmičlenný dusíkatý heterocyklický kruh přichází v úvahu například pyrrolidino-, piperidino-, morfolino- a thiomorfolinoskupina.

Jako netoxické farmaceuticky vhodné soli 9-aminoalkyl-9,10-methanoanthracenových derivátů obecného vzorce I přicházejí v úvahu adiční soli s organickými a anorganickými kyselinami, například hydrochloridy, hydrobromidy, acetáty, oxaláty, citráty, tartráty, sukcináty, fumaráty a laktáty.

9-aminoalkyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenové deriváty (dále označované jako „9-aminoalkylmethanoanthracenové deriváty“) obecného vzorce I jsou charakteristické aminoalkylovým postranním řetězcem v poloze 9 9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenového skeletu.

Ačkoli bylo známo velké množství dibenzotricyklických sloučenin a některých se používá jako klinických léčiv, zejména jako psychotropických prostředků, žádné dibenzotricyklické sloučeniny obsahující 9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenový kruh, jako dibenzotricyklický skelet, nebylo k tomuto účelu použito. 9-aminoalkylmethanoanthracenové deriváty (I) se nyní staly přístupnými, když se podařilo syntetizovat klíčový meziprodukt, 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen vzorce II.



(II)

9-aminoalkylmethanoanthracenové deriváty (I) jsou nové látky, které jsou charakteristické širokým spektrem cenných farmakologických účinků, zejména na centrální a autonomní nervovou soustavu. Zejména 9-aminoalkylmethanoanthracenové deriváty obecného vzorce I, kde A' představuje

přímou vazbu vykazují zesilující účinek na hexabarbitalovou anesthesi, hypothermii, posilí, účinek na svalovou relaxaci a rovněž antitetraabenazinový účinek. Jsou proto užitečné jako léčiva tlumící podráždění, jako léčiva proti depresím a rovněž jako silné prostředky pro uklidnění.

9-aminoalkylmethanoanthracenové deriváty obecného vzorce I, kde A' představuje methylenskupinu, popřípadě substituovanou alkylskupinou s 1 až 2 atomy uhlíku, vykazují silný antihistaminický, antikolinergický a antiserootoninový účinek. Rovněž mají antitetraabenazinový účinek. Jsou proto užitečnými antihistaminickými a antialergickými léčivy.

9-aminoalkylmethanoanthracenové deriváty obecného vzorce I, kde A představuje C_2-C_3 alkylen- nebo C_2-C_3 alkenylskupinu mají silný antitetraabenazinový účinek. Rovněž potencují účinek norepinefrinu a mají antireserpinový, antihistaminický, antikolinergický a antiserootoninový účinek. Jejich akutní toxicita a akutní kardiotoxicita je přitom malá. Jsou tedy užitečnými antidepresantními a antihistaminickými léčivy.

Všechny 9-aminoalkylmethanoanthracenové deriváty obecného vzorce I mají přitom určitý stupeň antitetraabenazinového, antikolinergického, antihistaminického, antiserootoninového a sedativního účinku.

Jako utišujících prostředků se ze sloučenin obecného vzorce I používá přednostně těch, ve kterých R_1 představuje C_1-C_2 alkylskupinu a R_2 představuje vodík nebo C_1-C_2 alkylskupinu a A' představuje přímou vazbu. Jako antihistaminických nebo antialergických léčiv se ze sloučenin obecného vzorce I používá přednostně těch, kde R_1 představuje C_1-C_2 alkylskupinu, R_2 představuje vodík nebo C_1-C_2 alkylskupinu a A' představuje methylenskupinu. Jako antidepresantů se ze sloučenin obecného vzorce I přednostně používá těch látek, kde A' představuje ethylen- nebo vinylenskupinu. Obzvláštní přednost se dává těm sloučeninám obecného vzorce I, kde R_1 a R_2 představují nezávisle na sobě vodík nebo C_1-C_2 alkylskupinu a A' představuje ethylen- nebo vinylenskupinu. Největší přednost se dává těm sloučeninám, kde A' představuje ethylenskupinu, R_1 znamená vodík nebo methylskupinu a R_2 znamená methylskupinu.

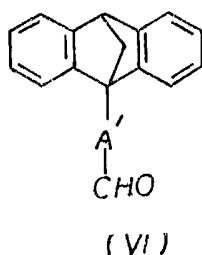
9-aminoalkylmethanoanthracenové deriváty obecného vzorce I a jejich netoxické farmaceuticky vhodné soli se mohou podávat orálně nebo parenterálně, obvykle v dávce 5 až 500 mg/lidské tělo přednostně 25 až 500 mg/lidské tělo (asi 60 kg tělesné hmotnosti za den) ve formě běžných farmaceutických přípravků.

Mohou se podávat například ve formě obvyklých pevných farmaceutických preparátů (například prášků, granulí, tablet, kapslí) nebo ve formě obvyklých kapalných farmaceutických preparátů (například suspenzí, emulzí, roztoků). Tyto preparáty se zís-

kají běžným zpracováním buď 9-aminoalkylmethanoanthracenových derivátů (I) nebo jejich netoxických farmaceuticky vhodných solí samotných nebo v kombinaci s vhodnými pomocnými přísadami (například škrobem, laktózou, mastkem).

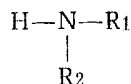
9-aminoalkylmethanoanthracenové deriváty obecného vzorce I se mohou vyrobit z 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu vzorce II účelně přes své vhodné deriváty.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy 9-aminoalkyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenových derivátů obecného vzorce I a jejich netoxických farmaceuticky vhodných solí, vyznačený tím, že se sloučenina obecného vzorce VI,



kde

A' má shora uvedený význam, podrobí spolu s aminem obecného vzorce V



(V)

kde

R₁ a R₂ mají shora uvedený význam současně kondenzací a redukcí, načež se výsledná sloučenina obecného vzorce I popřípadě převede na svou netoxickou farmaceuticky vhodnou sůl.

Současná kondenzace a redukce se může provádět známými způsoby. Tak například se může použít běžně prováděné Leuckart-Wallachovy reakce s kyselinou mravenčí (Organic Reactions, sv. 5, str. 301, John Wiley and Sons, Inc.). Při tomto postupu se sloučenina obecného vzorce VI přidává k aminoformiátu aminu obecného vzorce V ke směsi aminu obecného vzorce V a kyseliny mravenčí a reakce se provádí při teplotě od teploty místnosti do 250 °C. Reakce se může provádět též v přítomnosti inertního rozpouštědla, jako benzenu, toluenu, nitrobenzenu, tetrahydrofuranu nebo dioxanu.

Současná kondenzace a redukce se může rovněž provádět tak, že se hydrogenuje směs sloučeniny obecného vzorce VI a aminu obecného vzorce V v přítomnosti Raneyova niklu, kysličníku platičitého nebo paládía, popřípadě v přítomnosti inertního rozpouštědla. Tlak při hydrogenaci se může měnit od tlaku atmosférického do vyššího tlaku. Při reakci se může použít kondenzačního činidla, jako octanu sodného.

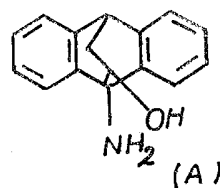
Současná kondenzace a redukce se může provádět též za použití systému sodík-alkohol, zinek-kyselina nebo zinek-alkalický hydroxid. Popřípadě se může pracovat v inertním rozpouštědle, jako v alkoholu (například methanolu, ethanolu, isopropanolu), kapalném amoniaku, kyselině octové nebo etherech (například diethyletheru, dioxanu, diisopropyletheru, tetrahydrofuranu).

Kondenzace a redukce se může provést rovněž tak, že se běžným způsobem redukuje Schiffova báze nebo enamin připravený ze sloučeniny obecného vzorce VI a aminu obecného vzorce V. Redukce se může provádět katalyticky, jak je popsáno shora, nebo za použití redukčních činidel, jako je natriumborhydrid, diboran, lithiualuminiumhydrid, natriumaluminiumdiethyldihydrid, natriumborokyanohydrid nebo natriumbis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid v inertním rozpouštědle, jako je methanol, ethanol, isopropanol, n-butanol, t-butanol, benzen, toluen, diethylether, diisopropylether, dioxan nebo tetrahydrofuran. Teplota může v tomto případě kolísat od -10 °C do teploty varu redukčního systému pod zpětným chladičem.

Takto vyrobené 9-aminoalkylmethanoanthracenové sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se mohou oddělit z reakční směsi a běžným způsobem přecistit.

9-aminoalkylmethanoanthracenové sloučeniny obecného vzorce I se mohou obvyklými způsoby převést ve své soli, nebo naopak se soli se mohou běžným způsobem uvolnit volné báze.

Klíčový meziprodukt, tj. 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen vzorce II, se může připravit z 9-amino-12-hydroxy-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracenu vzorce A



přesmykem.

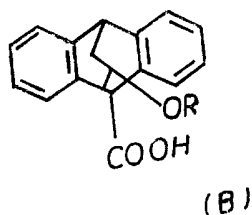
Přesmyk derivátů aminů a α-aminoalkoholů kyselinou dusitou je znám jako Demjanovův přesmyk a Tiffeneu-Demjanovův přesmyk [Organic Reactions, sv. 11 str. 157, John Wiley Sons, Inc.]. Přesmyků tohoto typu bylo používáno ve většině publikovaných případů při reakcích spojených s rozšířením kruhu a bylo publikováno jen několik případů, kdy byl tento přesmyk aplikován na zmenšení kruhu. Přesmyk derivátu 9,10-ethanoanthracenu na 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen nebyl dosud zveřejněn a představuje proto nový způsob přípravy 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu.

Přesmyk 9-amino-12-hydroxy-9,10-dihydro-

-9,10-ethanoanthracenu na 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen se může provádět působením kyseliny dusité. Přitom se na 9-amino-12-hydroxy-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracen působí kyselinou dusitou nebo dusitanem kovu, jako dusitanem sodným nebo dusitanem draselným v kyselém prostředí, jako v kyselině octové, kyselině mravenčí, kyselině chlorovodíkové, kyselině bromovodíkové, kyselině sírové nebo ve směsném roztoku těchto kyselin. Reakce se může popřípadě provádět v inertním rozpouštědle, jako ve vodě, methanolu, ethanolu, acetonu, benzenu, toluenu, chloroformu, dichlorethanu, dichlormethanu, diethyletheru, ethylenglykoldimethyletheru, tetrahydrofuranu, ethylacetátu, dimethylsulfoxidu nebo dimethylformamidu nebo jejich směsích. Teplota reakce se může v tomto případě měnit od teploty dané ledovou chladicí lázní do teploty varu reakčního systému pod zpětným chladičem.

9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen vzorce II, který se takto získá se může běžným způsobem izolovat z reakční směsi a přechistit.

Sloučenina A (tj. 9-amino-12-hydroxy-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracen) se může připravit ze sloučeniny obecného vzorce B,

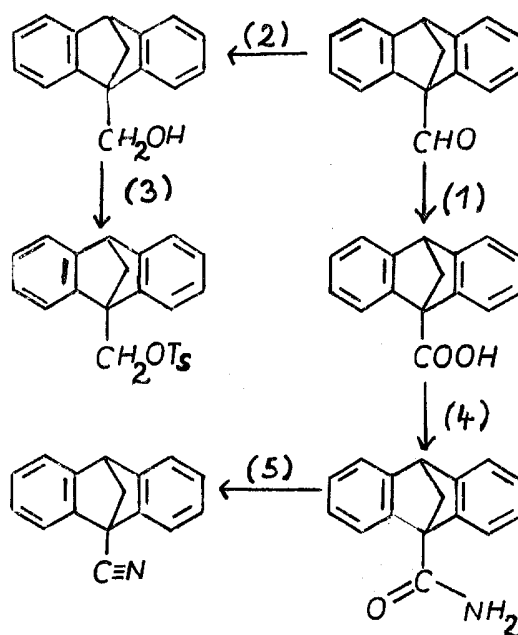


kde

R představuje vodík nebo ochrannou skupinu hydroxyskupiny, jako acetyl-, benzoyl- nebo tetrahydropyranylskupinu, přesmykem, jako Curtiovu reakci nebo Hofmanovým přesmykem a hydrolýzou. Přesmyk se může provést například obecným postupem Curtiovy reakce (Organic Reactions, sv. 3, str. 337, John Wiley and Sons, Inc.) a hydrolýza se může provést za běžných podmínek hydrolýzy urethanových nebo isokyanátových derivátů.

Meziprodukty pro syntézu 9-aminoalkyl-methanoanthracenových sloučenin obecného vzorce I se mohou připravit z 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu obecného vzorce II za použití běžných reakcí, jako je oxidace, redukce, hydrolýza, reakce spojená s rozšířením uhlíkového řetězce (substituice, Wittigova reakce, Reformatského reakce, Grignardova reakce) atd.

Výchozí látky pro syntézu 9-aminomethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenových derivátů se mohou připravit například takto:



kde

Ts představuje p-toluensulfonyloxyskupinu, tj.

1. 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen se oxiduje na 9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-9-karboxylovou kyselinu působením oxidačního činidla, jako kysličníku chromového nebo kysličníku stříbrného v inertním rozpouštědle.

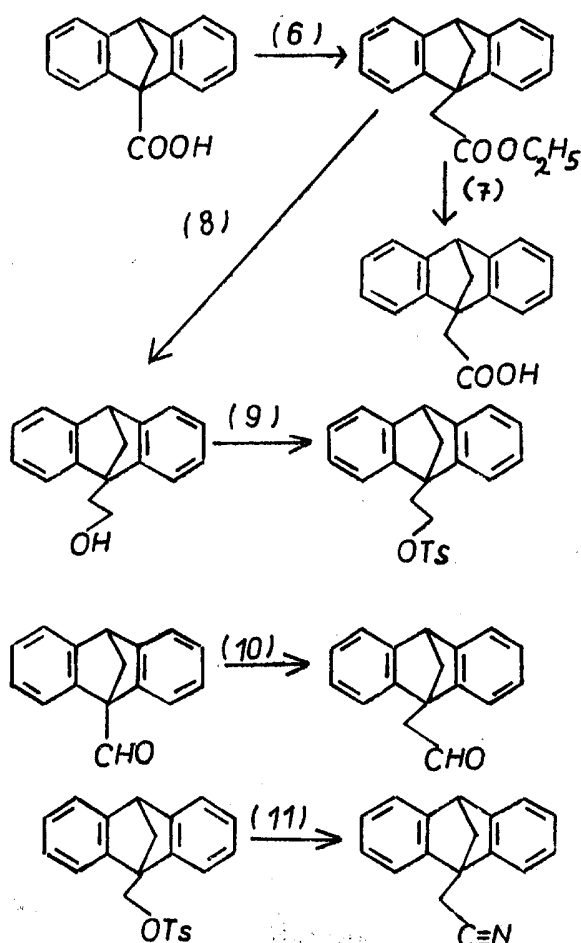
2. 9-hydroxymethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen se připraví z 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu působením redukčního činidla, jako natriumbromhydridu nebo lithiualuminiumhydridu v inertním rozpouštědle,

3. 9-tosyloxymethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen se připraví z 9-hydroxymethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu působením p-toluensulfonylchloridu v přítomnosti báze v inertním rozpouštědle,

4. 9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-9-karboxylová kyselina se převede na odpovídající chlorid kyseliny reakcí s thionylchloridem, popřípadě v přítomnosti inertního rozpouštědla a chlorid kyseliny se převede na 9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-9-karboxamid běžně prováděnou reakcí s amoniakem,

5. dehydratace 9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-9-karboxamidu na 9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-9-karbonitril se provádí za použití oxychloridu fosforečného, popřípadě v přítomnosti inertního rozpouštědla.

Výchozí látky pro syntézu 9-β-aminoethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenových derivátů se mohou například připravit z 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu (II) nebo jeho derivátů následujícím způsobem:



kde

Ts má shora uvedený význam.

6. Ethylester 9,10-dihydro-9,10-diethano-9-anthryloctové kyseliny se získá z 9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-9-karboxylové kyseliny běžným postupem Arndt-Elsterovy syntézy,

7. 9,10-dihydro-9,10-methano-9-anthryloctová kyselina se získá z odpovídajícího ethylesteru běžným postupem hydrolýzy,

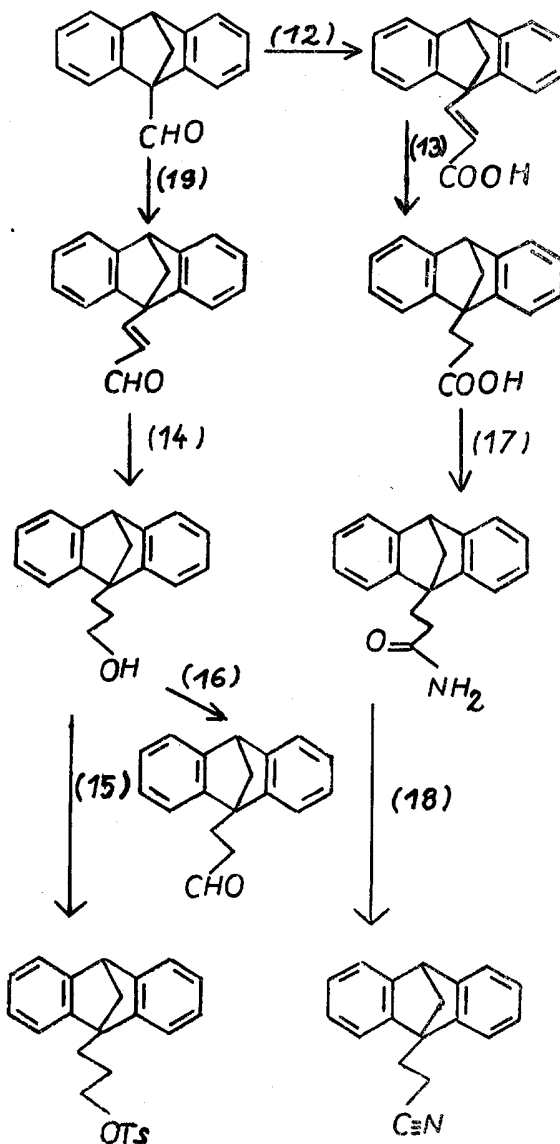
8. 9- β -hydroxyethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen se získá redukcí ethylesteru [9,10-dihydro-9,10-methano-9-anthrylové]octové kyseliny pomocí redukčního činidla, jako je lithiualuminiumhydrid nebo natriumaluminiumdiethylidhydrid v inertním rozpouštědle,

9. 9- β -tosyloxyethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen se získá způsobem, který je uveden shora,

10. [9,10-dihydro-9,10-methano-9-anthryl]acetaldehyd se získá z 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu Wittigovou reakcí s methoxymethyltrifenylfosfoniumchloridem a následující kyselou hydrolýzou,

11. [9,10-dihydro-9,10-methano-9-anthryl]acetonitril se může získat z 9-tosyloxymethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu reakcí s kyanidem kovu v inertním rozpouštědle.

Výchozí látky pro syntézu 9- γ -aminopropyl- a 9- δ -aminobutyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenových derivátů se mohou získat například z 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu (II) takto:



kde

Ts má shora uvedený význam, tj.

12. β -[9,10-dihydro-9,10-methano-9-anthryl]akrylová kyselina se připraví z 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu Wittigovou reakcí s triethylfosfonacetátem a hydrolýzou esterové funkce,

13. β -[9,10-dihydro-9,10-methano-9-anthryl]propionová kyselina se připraví z odpovídající kyseliny akrylové běžně prováděnou hydrogenací,

14. 9- γ -hydroxypropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen se připraví z β -[9,10-dihydro-9,10-methano-9-anthryl]propionové kyseliny působením redukčního činidla, jako lithiualuminiumhydridu nebo natrium-

aluminiumdiethylidihydridu v inertním rozpouštědle,

15. 9- γ -tosyloxymethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen se připraví z odpovídajícího alkoholu shora popsaným postupem,

16. 9- γ -hydroxypropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen se oxiduje na odpovídající aldehyd působením oxidačního činidla, jako komplexu kysličníku chromového s pyridinem v inertním rozpouštědle,

17. a 18. β -[9,10-dihydro-9,10-methano-9-anthryl]propionová kyselina se převede na β -[9,10-dihydro-9,10-methanoanthryl]propionitril postupem popsaným shora,

19. aldehyd kyseliny [9,10-dihydro-9,10-methano-9-anthryl]akrylové se připraví z 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu Wittigovou reakcí s formylmethylen-trifenylfosforanem.

Deriváty γ -[9,10-dihydro-9,10-methano-9-anthryl]másečné kyseliny se mohou připravit stejným, jako shora popsaným způsobem.

Sloučenina obecného vzorce III se může připravit z odpovídajícího derivátu karboxylové kyseliny běžným postupem za použití odpovídajícího aminu.

Následující příklady slouží pouze pro ilustraci, v žádném směru však rozsah vynálezu neomezuji.

Příklad 1

K roztoku 9-amino-12-hydroxy-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracenu (3,0 g) v kyselině octové (240 ml) se přidá roztok dusitanu sodného (6,7 g) ve vodě (130 ml) při 2 až 5 °C a výsledná směs se 1 hodinu míchá při stejné teplotě a pak 5 hodin při teplotě 95 až 105 °C. Reakční směs se zředí vodou a extrahuje benzenem. Benzenová vrstva se promyje vodou, vysuší síranem sodným a odpaří do sucha. Získají se surové krystaly 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu (2,8 g), které se překrystalují, čímž se získají bezbarvé krystaly (2,45 g) o teplotě tání 99 až 100 °C. Po dalším přečištění krystalizací se získá analyticky čistý 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen o teplotě tání 102,5 °C.

Příklad 2

K roztoku 9-amino-12-hydroxy-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracenu (50 mg) v koncentrované kyselině chlorovodíkové (2 ml) a vodě (2 ml) se přidá roztok dusitanu sodného (112 mg) ve vodě (1,0 ml) při 0 °C. Výsledná směs se míchá 1 hodinu při 0 °C a pak 5 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí vodou a extrahuje benzenem. Benzenová vrstva se promyje vodou, vysuší síranem sodným a odpaří do sucha. Získají se surové krystaly 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu (35 mg).

Příklad 3

Ke směsi morfolinu (870 mg) a kyseliny mravenčí (460 mg) zahřáté na teplotu 60 °C se přidá β -[9,10-dihydro-9,10-methano-9-anthryl]propionaldehyd (50 mg). Výsledná směs se 30 minut míchá při 60 °C a pak 1,5 hodin při 80 °C. Reakční směs se zředí vodou a extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva se promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří do sucha. Získá se 9- γ -morfolinopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen, který se převede na hydrochlorid o teplotě tání 173 až 176,5 stupňů Celsia.

Výchozí β -[9,10-dihydro-9,10-methano-9-anthryl]propionaldehyd (teplota tání 135 až 140 °C) se připraví z 9- γ -hydroxypropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu působením komplexu kysličníku chromového s pyridinem v dichlormethanu po dobu 5 minut při teplotě místnosti.

Příklad 4

Roztok β -[9,10-dihydro-9,10-methano-9-anthryl]propionaldehydu (150 mg) a sek.-butylaminu (100 mg) v methanolu se míchá při -5 a, 0 °C po dobu 30 minut. K roztoku se přidá natriumborhydrid (50 mg) a výsledná směs se 2 hodiny míchá při 0 °C. Reakční směs se zředí vodou a extrahuje benzenem. Benzenový extrakt se třepe s kyselinou chlorovodíkovou. Kyselá vrstva se zalkalizuje vodným amoniakem a extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt se promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří do sucha. Získá se 9- γ -sek.-butylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen, který se převede na hydrochlorid o teplotě tání 216 až 219 °C.

Následující sloučeniny se připraví podobnými způsoby:

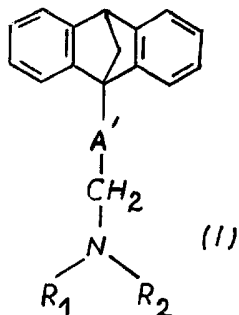
- 9-aminomethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání > 300 °C,
- 9-methylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 281,5 až 283 °C,
- 9-dimethylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 257 až 259 °C,
- 9-ethylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 283 až 284 °C,
- 9-ethylmethylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 249,5 až 251 °C,
- 9-isopropylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen o teplotě tání 103 až 103,5 °C,
- 9-sek.butylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 234 až 235,5 °C,

9-isobutylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 227 až 229 °C,
 9-cyklopropylmethylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 240,5 až 243,5 °C,
 9-allylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 208 až 209 °C,
 9-benzylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen o teplotě tání 94 až 97 °C,
 9-piperidinomethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen, o teplotě tání 114 až 115 °C,
 9-morfolinomethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen o teplotě tání 160 až 163 °C,
 9- β -aminoethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen o teplotě tání 158 až 160 °C,
 9- β -methylaminoethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 304 až 305 °C,
 9- β -dimethylaminoethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 239 až 240,5 °C,
 9- β -ethylaminoethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 297 až 299 °C,
 9- β -diethylaminoethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen, I. Č. spektrum: 3065, 1468, 1445, 1380, 1280, 1205, 1155, 1010, 765, 745 cm^{-1} ,
 9- β -sek.butylaminoethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 267 až 268 °C,
 9- β -N,N-dicyklopropylmethylaminoethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 137 až 140 °C,
 9- β -allylaminoethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 242 až 243 °C,
 9- β -benzylaminoethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 233 až 235 °C,
 9- β -morfolinoethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 263 až 264 °C,
 9- γ -aminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 275 °C,
 9- γ -methylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 259 až 260 °C,
 9- γ -methylamino- α -propenyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 244 až 246 °C,
 9- γ -dimethylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 247 až 247,5 °C,

9- γ -ethylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 184 až 186 °C,
 9- γ -N-ethyl-N-methylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenoxalát o teplotě tání 168 až 169 °C,
 9- γ -isopropylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 255 až 256 °C,
 9- γ -isobutylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 248 až 252 °C,
 9- γ -sek.butylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 217 až 219 °C,
 9- γ -N-benzyl-N-cyklopropylmethylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 207 až 211 °C,
 9- γ -allylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 226 až 228 °C,
 9- γ -benzylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 197 až 201 °C,
 9- γ -N-methyl-N-propargylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen o teplotě tání 130 až 131 °C,
 9- γ -N-(2,2,2-trifluorethyl)-N-methylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 170 až 172,5 °C,
 9- γ -piperidinopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 280 až 283 °C,
 9- γ -pyrrolidinopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 244 až 248 °C,
 9- γ -morfolinopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 174 až 177 °C,
 9- δ -dimethylaminobutyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 201 až 202,5 °C,
 9- δ -dimethylamino- α -butenyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 154,5 až 155 °C,
 9-propargylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen o teplotě tání 125 až 128 °C,
 9- β -methyl- γ -methylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 228 až 230 °C,
 9- α -methyl- γ -methylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 229 až 232 °C,
 9- α -methyl- β -dimethylaminoethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen o teplotě tání 75 až 78 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy 9-aminoalkyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenových derivátů obecného vzorce I,



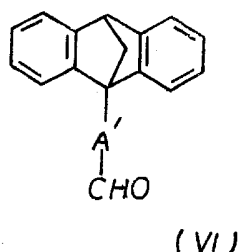
kde

A' představuje přímou vazbu, C₁—C₃ alkylen- nebo C₂—C₃ alkenylenskupinu a každý ze symbolů

R₁ a R₂ představuje vodík, C₁—C₄ alkyl-, C₃—C₄ alkenyl-, C₃—C₄ alkynyl-, C₃—C₆ cykloalkyl(C₁—C₃)alkyl-, ar(C₁—C₃)alkyl- nebo polyhalogen(C₂—C₄)alkylenskupinu nebo

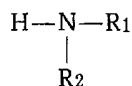
R₁ a R₂ dohromady, spolu s přilehlým atomem dusíku, představují pěti- až sedmičlenný heterocyklický kruh obsahující dusík, který popřípadě obsahuje přídavný heteroatom

a jejich netoxických farmaceuticky vhodných solí, vyznačený tím, že se sloučenina obecného vzorce VI,



kde

A' má shora uvedený význam, podrobí spolu s aminem obecného vzorce V



(V)

kde

R₁ a R₂ mají shora uvedený význam současně kondenzaci a redukci, načež se výsledná sloučenina obecného vzorce I popřípadě převede na svou netoxickou farmaceuticky vhodnou sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se současná kondenzace a redukce provádí zahříváním směsi výchozí tricyklické sloučeniny s formiátem aminu nebo směsi

výchozí tricyklické sloučeniny s aminem a kyselinou mravenčí na teplotu od teploty místnosti do 250 °C.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačený tím, že se současná kondenzace a redukce provádí popřípadě v přítomnosti rozpouštědla.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se současná kondenzace a redukce provádí tak, že se nechá reagovat směs výchozí tricyklické sloučeniny a aminu s vodíkem v přítomnosti katalyzátoru, popřípadě v přítomnosti inertního rozpouštědla, za tlaku atmosférického nebo vyššího, popřípadě za použití kondenzačního činidla.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se současná kondenzace a redukce provádí tak, že se nechá reagovat směs výchozí tricyklické sloučeniny a aminu se sodíkem v alkoholu nebo zinkem v kyselině nebo alkalickém hydroxidu.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se současná kondenzace a redukce provádí tak, že se redukuje Schiffova báze nebo enamin připravený z výchozí tricyklické sloučeniny a aminu.

7. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že redukce provádí za použití redukčního činidla v inertním rozpouštědle při teplotě od -10 °C do teploty varu reakčního systému.

8. Způsob podle bodu 1 pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde A' představuje C₂—C₃ alkylen- nebo C₂—C₃ alkenylenskupinu a každý ze symbolů R₁ a R₂ představuje vodík, C₁—C₄ alkyl-, C₃—C₄ alkenyl-, C₃—C₆ cykloalkyl(C₁—C₃)alkyl- nebo ar(C₁—C₃)alkylenskupinu nebo R₁ a R₂ dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, představují pěti- až sedmičlenný heterocyklický kruh obsahující dusík, který popřípadě obsahuje přídavný kyslíkový heteroatom a jejich netoxických farmaceuticky vhodných solí, vyznačený tím, že se jako výchozích sloučenin použije sloučenin, kde A', R₁ a R₂ mají význam uvedený v tomto bodě.

9. Způsob podle bodu 1 pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde A' představuje přímou vazbu a každý ze symbolů R₁ a R₂ představuje vodík, C₁—C₄ alkyl-, C₃—C₄ alkenyl-, C₃—C₆ cykloalkyl(C₁—C₃)alkyl- nebo ar(C₁—C₃)alkylenskupinu nebo R₁ a R₂ dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány představují pěti- až sedmičlenný heterocyklický kruh obsahující dusík, který popřípadě obsahuje přídavný kyslíkový heteroatom a jejich netoxických farmaceuticky vhodných solí, vyznačený tím, že se jako výchozích sloučenin použije sloučenin, kde A', R₁ a R₂ mají význam uvedený v tomto bodě.