

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningsskrift nr. 118064

Int. Cl. C 07 c 87/40

C 07 d 29/08

C 07 d 51/64

C 07 d 85/00

Kl. 12 o-25/00

11 p-1/01

12 p-3

12 p-6

Patentsøknad nr. 155 230 Inngitt 20. X 1964

Søknaden alment tilgjengelig fra 1. VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 3. XI 1969

Prioritet begjært fra: 21. X-63 Sveits, nr. 12.919/63

J. R. Geigy A. G., CH-4000 Basel 21, Sveits.

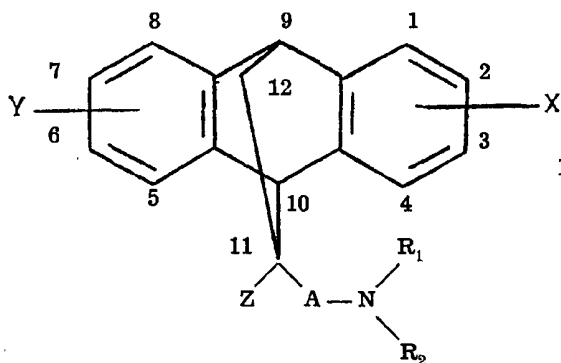
Oppfinnere: Herbert Schröter, Arisdörferstrasse 16, Füllinsdorf/BL, og
Daniel Prins, Birkenstrasse 18, Oberwil/BL, Sveits.

Fullmektig: Dr. ing. K. O. Berg.

Fremgangsmåte til fremstilling av nye terapeutisk virksomme ethanoanthracenderivater.

Nærværende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av nye basiske derivater av ethano-anthracenrekken.

Forbindelser med den generelle formel I (nummerering ifølge Chemical Abstracts),



hvor X og Y betyr hydrogen, fluor, klor eller brom og

Z hydrogen eller en methylgruppe,

A en uforgrenet eller forgrenet alkylengruppe med 1—5 karbonatomer,

R₁ og R₂ hydrogen eller en lavere alkylgruppe, eller

R₁ og R₂ betyr sammen med nitrogenatomet en mettet heterocyklisk rest med 5—7 ringledd, hvori et ringledd eventuelt kan være oksygen, en aminogruppe, en lavere alkyliminogruppe, en hydroksylaveralkyliminogruppe, eller en lavere alkanoyloxylaverealkyliminogruppe, idet R₁ og R₂ ikke begge kan være hydrogen, når X, Y og Z betyr hydrogen og A methylengruppen, er hittil ikke kjente. Som det nå er funnet innehar slike forbindelser og deres farmasøytisk aksepterbare salter med uorganiske og organiske syrer verdifulle farmakologiske

egenskaper, i særdeleshet antagoniserer de reserpin, tetrabenazin og tremorin, potenserer noradrenalin og virker spasmolytisk, antiemetisk, som også anestetisk. Forbindelser med den generelle formel I, hvor A som alkylrest, betyr methylenresten, innehar overveiende sentral virkning og forbindelser, hvor A betyr en alkylrest med 2—5 karbonatomer, overveiende perifer virkning. De sentrale virkningene av de ifølge oppfinnelsen fremstillbare forbindelser ble sammenlignende undersøkt med det kjente 9-aminoalkyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen. Resultatene er sammenfattet i tabellen:

- A^x 11-dimethylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen som hydroklorid (ifølge nærværende søknad)
 B^x 11-methylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen som hydroklorid (ifølge nærværende søknad)
 C^x 9-dimethylamino-methyl-9,10-dihydro-9,10-ethano(1,2)-anthracen som hydroklorid (tidligere kjent)
 D^x 9-methylamino-methyl-9,10-dihydro-9,10-ethano(1,2)-anthracen som hydroklorid (tidligere kjent)

Reserpin-virkning ¹⁾

a) 25 mg/kg i.p., 30 min. før administrasjon av 2 mg/kg reserpin s.c. på rotter bevirker en reduksjon av øyelokk-forsnevringen

Anticholinergisk virkning ²⁾

Dose i γ , som kan måle seg med effekten av 1 γ antropin på isolerte overlevende organer i anordning etter Magnus

Tremorin-tremor ³⁾

De₅₀ s.c. i mg/kg

Humoral stimulasjon ⁴⁾

0,6 mg/kg i.v. bevirker den følgende grad av potenserende virkning på noradrenalinvirkingen på blinkhinnen hos katter

Toxistitet

DL₅₀ i.v. i mg/kg

x) Rask innsettende, «profylaktisk» virkning

1) Sml. W. Theobald et al., Arch. int. farmacodyn. 148. 565 (1964)

2) Sml. W. Theobald et al., a.a.O., side 580

3) Sml. W. Theobald et al., a.a.O., side 570

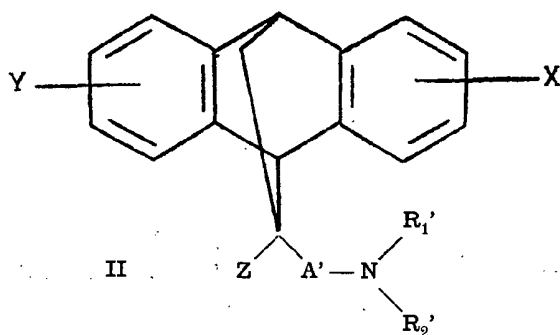
4) Sml. W. Theobald et al., a.a.O., side 576

I forbindelsene med den generelle formel I kan X og Y innta 1-, 2-, 3- eller 4- henholdsvis 5-, 6-, 7- eller 8-stilling og Z methylgruppen i 11-stilling. A er f. eks. methylen-, ethylen-, propen-, trimethylen-, 1-methyl-trimethylen-, 2-methyl-trimethylen- eller 2-ethyl-trimethylenresten.

R₁ og R₂ betyr, bortsett fra hydrogen, f. eks. methyl-, ethyl-, n-propyl-, isopropyl- eller n-butylresten. Danner R₁ og R₂ sammen med det tilstøtende nitrogenatom en heterocyklisk rest, så dreier det seg om f. eks. 1-pyrrolidinyl-, piperidyl-, hexamethylenimino-, 1-piperazinyl-, 4-methyl-1-piperazinyl-, 4-(2'-hydroxy-ethyl)-1-piperazinyl-, 4-(2'-acetoxy-ethyl)-1-piperazinyl-, 4-methyl-1-homopiperazinyl- eller 4-(2'-hydroxy-ethyl)-1-homopiperazinyl-resten.

De nye forbindelsene med den generelle formel I oppnår man, idet man i forbindelser med den generelle formel

A ^x	B ^x	C ^x	D ^x
52 % x)	65 % x)	0 %	0 %
12		144	
10		>25	
1,3	4,3	1	0,7
35	42	105	48



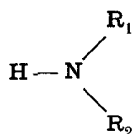
hvor X, Y og Z har den under formel I angitte betydning, og

A', R₁' henholdsvis R₂' har den for A, R₁ henholdsvis R₂, idet dog i det minste en av disse grupper A', R₁' og R₂' er ved nitrogenet bundet methylengruppe er erstattet med en carbonylgruppe, eller R₁ er en lavere alkoxy-

carbonylgruppe og A' og R₂' har samme betydning som A henholdsvis R₂, ved hjelp av et komplekst metallhydrid, i særdeleshet litiumaluminiumhydrid, i et organisk oppløsningsmiddel, f. eks. en etherlignende væske, som diethylenether, dibutylether, tetrahydrofuran eller dioxan, reduserer carbonyl-gruppen til methylengruppen. Reduksjonen av forbindelser med den generelle formel II kan finne sted ved værelse- til koketemperatur for det anvendte oppløsningsmiddel. Forbindelser med formel I med en hydroxyalkyliminogruppe kan, hvis ønsket, acyleres på i og for seg kjent måte.

Utgangsstoffene som er sammenfattet i den generelle formel II, danner tre grupper; Forbindelser som i A' inneholder en carbonylgruppe, slike som i R₁' og slike som i A' og i R₁' oppviser en carbonylgruppe.

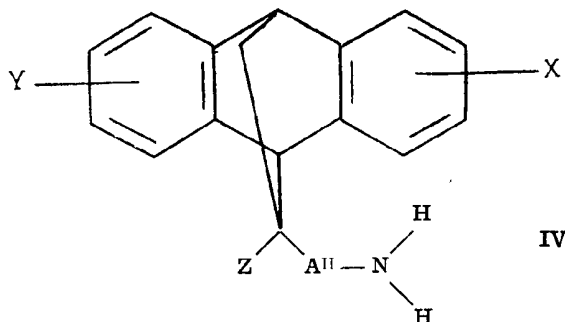
Den første gruppen av anvendbare carboxylsyreamider, som faller inn under den generelle formel II, oppnår man f. eks. fra de kjente 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-carboxylsyre, f. eks. fra de, hvis ønsket, α-alkylerte 9,10-ethano-anthracen-11-eddiksyre eller 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-propionsyre, idet man overfører disse carboxylsyre ved hjelp av thionylklorid til carboxylsyrekloridene og omsetter disse med aminer med den generelle formel,



hvor R₁ og R₂ har den under formel I angitte betydning,

til de tilsvarende amider. Nevnt som eksempler er methylamidet, 4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazidet av 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-carboxylsyre, videre f. eks. methylamidet, diethylamidet, 4-methyl-homopiperazidet, piperididet av 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-eddiksyre såvel som α-methyl- og α-ethylderivater av denne syre, til slutt methyl-amidet, diethylamidet, propylamidet, isopropylamidet, 4'-methyl-piperazidet av 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-propionsyre.

Den andre gruppen av anvendbare utgangstoffer med den generelle formel II, hvor R₁' inneholder en carbonylgruppe eller er en alkoxy-carbonylgruppe, A' stemmer overens med A og R₂' er hydrogen, oppnår man, idet man går ut fra 11-aminomethyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen eller fra aminer med den generelle formel,



hvor X, Y og Z har den i formel I angitte betydning og A'' betyr en uforgrenet eller forgrenet alkylengruppe med 1—5 karbonatomer,

kondenserer disse aminer med reaksjonsdyktige funksjonelle derivater av lavere alkansyrer, som estere, halogenider eller anhydrider, til alkanoyl-aminoalkyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracenderivater eller omsetter dem med lavere halogenmaursyrealkylestere, som klorkarbonsyremethylester eller lavere dialkylcarbonater, som diethylcarbonat, til (9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-yl-alkyl)-carbaminsyrealkylestere.

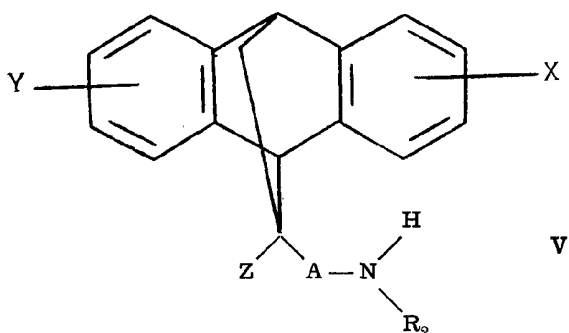
Primære aminer med den generelle formel IV oppnås f. eks., idet man reduserer α-alkylerte 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-acetonitriler med litiumaluminiumhydrid i et organisk oppløsningsmiddel, som ether, tetrahydrofuran eller N-methyl-morfolin, eller også katalytisk ved hjelp av hydrogen, f. eks. i nærvær av Raney-nikkel eller palladium på trekull i et organisk oppløsningsmiddel, som metanol eller ethanol, til eventuelt β-alkylerte 11-(2'-amino-ethyl)-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-derivater. For fremstilling av de homologe 11-(3'-amino-propyl)-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracenforbindelser går man f. eks. ut fra de foran beskrevne 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-propionyl-klorider. Disse carboxylsyreklorider kondenseres f. eks. med vandig ammoniakk i et organisk oppløsningsmiddel, som benzol, til carboxylsyreamider, som f. eks. lar seg redusere med litiumaluminiumhydrid i et organisk oppløsningsmiddel, som tetrahydrofuran, til de primære aminer.

Som eksempler, hvor R₁' er en carbonylgruppe eller er en alkoxy-carbonylgruppe, skal nevnes 11-(1'-propionylamino-ethyl)-, 11-(2'-formylamino-ethyl)-, 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracenet og (9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-yl-methyl)-carbaminsyre-ethyl-esteren. Etter analoge fremgangsmåter lar også forbindelser seg fremstille, som er substituert i 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-yl-resten, av hvilke 11-formylaminomethyl-1-klor-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracenet skal nevnes.

Den tredje gruppen av anvendbare utgangstoffer med den generelle formel II, i hvilke både A' og R₁' oppviser en carbonylgruppe, oppnår man, idet man f. eks. kondenserer 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-carbonylkloridet, 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-acetylklori-

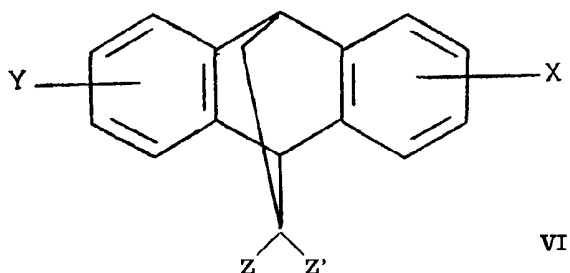
det, deres α -alkylerte derivater og 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-propionylkloridet med alkalimetallforbindelser av lavere N-alkyl-carboxyl-syreamider. Nevnt som eksempel er N-acetyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-carboxylsyre-methylamidet. Analogt lar forbindelser seg fremstille, som er substituert i 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-yl-resten, som f. eks. N-acetyl-1-klor-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-eddiksyre-methylamidet.

Etter en andre fremgangsmåte når man til forbindelser med den generelle formel I, idet man omsetter forbindelser med den generelle formel,



hvor X, Y, Z, A og R_2 har den under formel I angitte betydning, med en mettet alifatisk oxoforbindelse med 1—5 karbonatomer og reduserer reaksjonsproduktet deretter eller i samme arbeidsgang. Reduksjonen av mellomproduktene, f. eks. de fra iminer, finner f. eks. sted ved hjelp av natriumhydrid, litiumaluminiumhydrid, maursyre eller etter katalytiske metoder ved hydrering. Som alifatiske oxoforbindelser skal nevnes formaldehyd, acetaldehyd, propionaldehyd, butyraldehyd, isobutyraldehyd, aceton, butanon, isopropyl-metylketon.

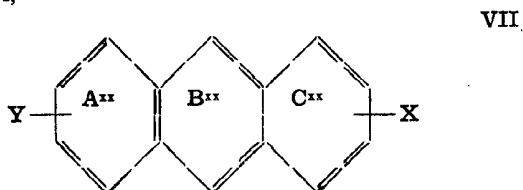
De som utgangsstoffer anvendte, sekundære aminer som allerede faller inn under den generelle formel I, lar seg f. eks. fremstille etter den første fremgangsmåten, de primære etter metoder, som ble beskrevet i tilknytning til den første fremgangsmåten. Etter en tredje fremgangsmåte når man til forbindelser med den generelle formel I, idet man reduserer henholdsvis hydrerer forbindelser med formel,



hvor X, Y og Z har den foran angitte betydning og Z' betyr en forgrenet eller uforgrenet cyanoalkyl- eller hydroxyiminoalkylrest med hver høyst 3 karbonatomer eller, i fall i det min-

ste ett av symbolene X, Y og Z er forskjellig fra hydrogen, en cyanogruppe, inntil omdannelse av cyano-, henholdsvis hydroxyiminogruppen til aminogruppen.

Reduksjonen av forbindelsen med den generelle formel VI finner sted ved hjelp av et komplekst metallhydrid, i særdeleshet litiumaluminiumhydrid i et organisk oppløsningsmiddel, f. eks. en etherlignende væske, som diethylether, dibutylether, tetrahydrofuran eller dioxan, eller med metallisk natrium i et organisk oppløsningsmiddel som f. eks. butanol. Utgangsstoffer med formel VI, i hvilke Z' betyr cyanogruppen, oppnår man, idet man omsetter i ringene A^{**} og C^{**} substituerte anthracen-forbindelser med formel,

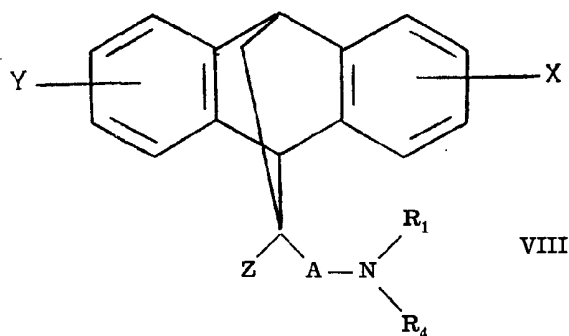


hvor X og Y har foran angitte betydning, med acrylnitril eller methacrylnitril.

Som eksempler på utgangsstoffer skal nevnes de i benzolringene substituerte 11-cyano-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracener: 1-klor-11-cyano-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen, 4-klor-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen.

Utgangsstoffer med formel VI, i hvilke Z' betyr en forgrenet eller uforgrenet cyanoalkylrest med høyst 3 karbonatomer, fremstilles, idet man på den reaksjonsdyktige ester, i særdeleshet på p-toluolsulfonsyreesteren av 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-alkanoler i et inert organisk oppløsningsmiddel, som dimethylsulfoxyd lar natriumcyanid innvirke. 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-acetonitril kan oppnås på denne måte fra p-toluolsulfonsyre-(9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-yl)-methylester. Ytterligere utgangsstoffer med formel VI, i hvilke Z' betyr en hydroxyiminoalkylrest med høyst 3 karbonatomer, oppnår man, idet man oppvarmer substituert eller usubstituert 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-carboxaldehyder eller 11-oxoalkyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracener med hydroxylaminhydroklorid i nærvær av pyridin under tilbake-løp.

Etter en fjerde fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med den generelle formel I hydrolyserer man forbindelser med den generelle formel,



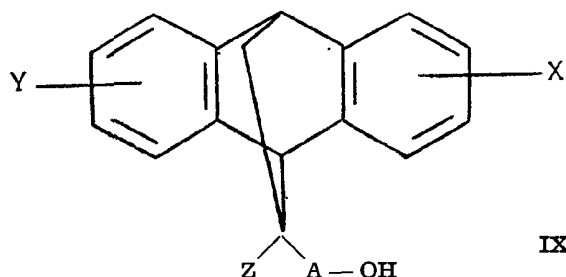
hvor X, Y, Z, R₁ og A har den under formel I angitte betydning og

R₄ betyr en carboxylsyrerest eller resten av et monofunksjonelt derivat av karbonsyre, i syre og sekundært amin. Spaltningen kan ved tilstedeværelsen av en lavere alkanoylrest R₄ finne sted ved sur eller alkalisk hydrolyse.

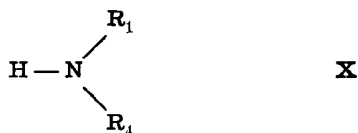
Til de ifølge oppfinnelsen anvendbare utgangsstoffer med den generelle formel VIII når man, idet man f. eks. går ut fra de under den generelle formel II fallende 11-acyl-amino-alkyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracener, ved hvilke A' stemmer overens med A, R₃' betyr hydrogen og R₁' en acylrest. Disse forbindelser overfører man f. eks. til natriumderivatene og alkylerer disse med et lavere alkyleringsmiddel, som f. eks. metyljodid, dimethylsulfat eller n-butylbromid.

En ytterligere fremstillingsmulighet for de ifølge oppfinnelsen anvendbare utgangsstoffer med den generelle formel VIII består i omsetningen av forbindelser med den generelle formel I, ved hvilke R₁ og R₂ betyr en alkylgruppe og som f. eks. oppnås etter den første fremgangsmåten, med et organisk syrehalogenid eller -anhydrid, i særdeleshet et karbonsyreesterklorid (klormaursyreester), acetanhydrid, acetylbromid, benzoylklorid eller fosgen.

Videre oppnår man forbindelsen med den generelle formel VIII, idet man kondenserer reaksjonsdyktige estere av hydroxyforbindelser med den generelle formel,



hvor X, Y, Z og A har den under formel I angitte betydning, med carboxylsyreamider med den generelle formel X,



hvor R₁ og R₄ har den under formel VIII angitte betydning, i nærvær av et syrebindende middel eller med metallforbindelser av slike amider.

Som utgangsstoffer med den generelle formel VIII skal nevnes f. eks. (3-klor-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-yl-methyl)-methyl-carbaminsyre-ethylesteren og N-propyl-N-(4-klor-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-yl-ethyl)-acetamidet.

Med uorganiske og organiske syrer som saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, fosforsyre, methansulfonsyre, ethandisulfonsyre, β-hydroxy-ethansulfonsyre, eddiksyre, melkesyre, oxalsyre, ravsyre, fumarsyre, maleinsyre, eple-

syre, vinsyre, citronsyre, benzoesyre, salicylsyre, fenyleddiksyre og mandelsyre danner de nye forbindelsene med den generelle formel I salter, hvilke tildels er vannoppløselige.

Stoffene med den generelle formel I er racemater. Disse kan spaltes på i og for seg kjent måte i de optiske antipodene. Derved har det vist seg, at den biologiske aktivitet ved forbindelsene med formel I hovedsakelig er å tilskrive de venstredreieende formene.

De etterfølgende eksempler redegjør nærmere for fremstillingen av de nye forbindelser med den generelle formel I. Temperaturene er angitt i Celsiusgrader.

Eksempel 1

a) 6.5 g 35 %-ig formaldehydoppløsning tilsettes ved 25° til en oppløsning av 7.5 g 11-aminomethyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen (smeltepunkt 116—117°) i 7.3 g vannfri maurusyre og kokes med dette deretter 12 timer under tilbakeløp. Etter avkjøling tilsettes reaksjonsblandingen 20 ml 2 n saltsyre, trekkes ut med 50 ml kloroform og kloroformekstraktet vaskes med vann. Man innstiller den vandige fase alkalisk med konsentrert ammoniakk, trekker den ut med ether, vasker den etheriske oppløsning med vann, tørker den over natriumsulfat og inndamper den i vakuum. Den tilbakeblivende olje krystalliserer ved henstand og gir det rå 11-dimethylamino-methyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen, smeltepunkt 70—78°, fra hvilket hydrokloridet fremstilles med etherisk saltsyre, smeltepunkt 248—250° (fra methanol-aceton).

b) Ved å gå ut fra 11-aminomethyl-11-methyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen oppnås på analog måte 11-dimethyl-aminomethyl-11-methyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracenet, hydroklorid, smeltepunkt 251—255° fra methanol-aceton.

c) Ved å gå ut fra 1-klor-11-aminomethyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen oppnår man likeledes på analog måte 1-klor-11-dimethyl-aminomethyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracenet, hydroklorid, smeltepunkt 285—286° fra methanol-aceton.

d) Ved å gå ut fra 4-klor-11-aminomethyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen oppnår man på analog måte 4-klor-11-dimethylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracenet, hydroklorid, smeltepunkt 226—228° fra methanol-aceton.

Eksempel 2

a) Fremstilling av utgangsmateriale. En oppløsning av 23 g 11-aminomethyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen oppvarmes i 60 g maurusremethylester 24 timer under tilbakeløp. Man fortynner den avkjølte reaksjonsblandingen med ether, vasker den etheriske oppløsning med 2 n saltsyre og vann, tørker den over natriumsulfat og inndamper den i vakuum. Resten gir etter krystallisasjon fra aceton 11-formylamino-methyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracenet, smeltepunkt 127—128°.

b) En oppløsning av 26 g av det etter a) beholdte formylamin i 100 ml absolutt tetrahydro-

furan tildryppes til en suspensjon av 3,8 g lithi-umaluminiumhydrid i 250 ml absolutt ether i løpet av 1 time. Etter 15 timers oppvarming under tilbakesløp tilføyer man ved 20° i rekkefølge 3,8 ml vann, 3,8 ml 15 pst.ig natronlut og 11,4 ml vann. Det oppståtte kornaktige bunnfall suges fra og vaskes med ether. De forente filtrater inndampes i vakuum, resten tas opp i ether og den etheriske oppløsning ekstraheres med 2 n saltsyre. Deretter innstiller man de sure ekstrakter alkalisk med konsentrert ammoniakk og ekstraherer de med ether. Etter vasking av den etheriske oppløsning med vann og tørking over natriumsulfat avdampes oppløsningsmiddelet. Det tilbakeblivende rå 11-methyl-amino-methyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen overføres med etherisk saltsyre til hydrokloridet, smeltepunkt 309—311° (spaltning) (fra methanol-aceton).

c) På analog måte oppnår man ved å gå ut fra 11-amino-methyl-11-methyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen, over 11-formylaminomethyl-11-methyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracenet, smeltepunkt 170°, 11-methylaminomethyl-11-methyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen, hydroklorid, smeltepunkt 179—181° fra methanol-aceton.

d) På analog måte oppnår man ved å gå ut fra 4-klor-11-aminomethyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen, over 4-klor-11-formylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracenet, smeltepunkt 148—149°, 4-klor-11-methylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen, hydroklorid, smeltepunkt 280—283°, fra methanol-aceton.

e) På likeledes analog måte oppnår man ved å gå ut fra 1-klor-11-aminomethyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen, over 1-klor-11-formylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracenet, 1-klor-11-methylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracenet, hydroklorid, smeltepunkt 287—292°, fra methanol-aceton.

Eksempel 3

a) Utgangsmateriale: 25 g 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-carboxylsyre tilsettes under røring ved 10° i løpet av 20 minutter til 150 ml thionylklorid og oppvarmes med dette 1 time under tilbakesløp. Deretter konsentreres reaksjonsblandingen i vakuum, det tilbakeblivende rå carboxylsyreklorid oppløses i 80 ml benzen og benzenoppløsningen tildryppes under sterk røring ved 40—50° i løpet av 15 minutter til en blanding av 53,5 g piperazin-1-ethanol og 50 ml vann. Deretter rører man reaksjonsblandingen 1 time ved 70°, fortynner den så med benzen og skiller fasene. Den organiske fase vaskes med 2 n natriumcarbonatoppløsning og vann og ekstraheres med 2 n saltsyre. Saltsyreekstraktet innstilles alkalisk med konsentrert ammoniakk og trekkes ut med kloroform. Det med vann vaskede kloroformekstraktet gir etter tørking over natriumsulfat og inndamping i vakuum amorf 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-carboxylsyre [4-(2'-hydroxy-ethyl)-piperazid]. Det med etherisk saltsyre fremstilt hydroklorid krystalliseres fra aceton-ether, smeltepunkt 238—240°.

b) En oppløsning av 35,5 g av det etter a) fremstilte piperazid i 150 ml absolutt tetrahydrofuran tildryppes til en suspensjon av 4,7 g lithiualuminiumhydrid i 400 ml absolutt ether. Man oppvarmer 15 timer under tilbakesløp, tilsetter så ved 20° i rekkefølge 4,7 ml vann, 4,7 ml 15 %-ig natronlut og 14,1 ml vann, suger fra det oppståtte bunnfall og vasker det med ether. De forente filtrater inndampes i vakuum, den tilbakeblivende olje opptas i methanol og denne oppløsning ansyreres med etherisk saltsyre. Det utskillede rå 4-(9',10'-dihydro-9',10'-ethano-anthracen-11'-yl-methyl)-piperazin-1-ethanol-dihydroklorid omkrystalliseres fra vann-methanol, smeltepunkt 240—250°, henholdsvis 268—270° i tilsmeltet kapillarrør.

c) På analog måte oppnår man ved å gå ut fra 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-eddiksyre, over mellomproduktene 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-eddiksyre, over mellomproduktene 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-acetylklorid, 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-eddiksyre[4-(2'-hydroxy-ethyl)-piperazid], smeltepunkt 159—161°, 4[2'-(9',10'-dihydro-9',10'-ethano-anthracen-11'-yl)-1'-ethyl]piperazin-1-ethanol, smeltepunkt 101—104°, fra diethylether-petrolether.

d) Ved å gå ut fra 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-carboxylsyre oppnår man på analog måte over mellomproduktet 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-carboxylsyre-piperazid, 1(9',10'-dihydro-9',10'-ethano-anthracen-11'-yl-methyl)-piperazin-difumarat, smeltepunkt 183—186° fra methanol.

e) På likeledes analog måte oppnår man ved å gå ut fra 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-carboxylsyre, over mellomproduktene 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-carboxylsyreklorid og 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-carboxylsyre-(4'-methyl-piperazid), smeltepunkt 165—166°, 1-methyl-4-(9',10'-dihydro-9',10'-ethano-anthracen-11'-yl-methyl)-piperazin, dihydroklorid, smeltepunkt 238—242° fra ethanol.

f) På analog måte oppnår man ved å gå ut fra 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-carboxylsyre, via mellomproduktene 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-carboxylsyre-klorid og 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-carboxylsyre-diethylamid, smeltepunkt 99—100°, 11-diethyl-amino-methyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracenet, hydroklorid, smeltepunkt 244—247° fra methanol-aceton.

Eksempel 4

a) Utgangsmateriale: 20 g 11-acetyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen oppvarmes med 20 g hydroxylaminhydroklorid, 20 ml pyridin og 200 ml ethanol 2 timer under tilbakesløp. Reaksjonsblandingen inndampes i vakuum, resten opptas i kloroform, kloroformoppløsningen vaskes med 2 n saltsyre, 2 n natriumbicarbonatoppløsning og vann, tørkes over natriumsulfat og inndampes i vakuum. Det erholdte 11-acetyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-oxim krystalliserer fra ether-petrolether, smeltepunkt 159—160°.

b) 9,3 g av det ifølge a) fremstilte oxim oppløses i 80 ml absolutt n-butanol og oppvarmes under nitrogen til koking. Til denne oppløsning tilsetter man i løpet av 20 minutter 6,3 g natrium i små stykker og oppvarmer reaksjonsblandingen ytterligere 2 timer under tilbaketilbake. Deretter avkjøles det og fortynnes med 200 ml isvann og 100 ml ether. Etter avskillelse av den organiske fase inndampes den etheriske oppløsning med 2 n saltsyre, innstiller det saltsure ekstrakt alkalisk med konsentrert ammoniakk og trekker det ut med ether. Etheroppløsningen vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat, inndampes i vakuum og resten krystalliseres fra petrolether. Man oppnår 11-(1'-amino-ethyl)-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen, smeltepunkt 76—84°. Det med etherisk saltsyre fremstilte hydroklorid krystalliserer fra methanol-aceton, smeltepunkt 258°, henholdsvis 287—290° i tilsnittet kapillarrør.

Eksempel 5

12 g 11-(1'-amino-ethyl)-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen oppvarmes med 50 ml maursyre-methylester 24 timer under tilbaketilbake. Deretter inndampes reaksjonsblandingen i vakuum, resten tas opp i kloroform, kloroformoppløsningen vaskes med 2 n saltsyre og vann, tørkes over natriumsulfat og inndampes i vakuum. Det erholdte 11-(1'-formylamino-ethyl)-9,10-ethano-anthracen oppløst i 35 ml absolutt tetrahydrofuran, tildryppes til en suspensjon av 2 g lithiumaluminiumhydrid i 100 ml absolutt ether. Deretter oppvarmer man reaksjonsblandingen 20 timer under tilbaketilbake, tilsettes så ved 20° i rekkefølge 2 ml vann, 2 ml 15 %-ig natronlut og 6 ml vann, suger det oppståtte bunnfall fra og vasker det med ether. De forenede filtrater inndampes i vakuum, resten tas opp i ether og ekstraheres med 2 n saltsyre. Det saltsure ekstrakt innstilles alkalisk med konsentrert ammoniakk og ekstraheres så med kloroform. Man vasker kloroformoppløsningen med vann, tørker den over natriumsulfat og inndamper den i vakuum. Det tilbakeblivende 11-(1'-methylamino-ethyl)-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen gir med etherisk saltsyre hydrokloridet, smeltepunkt 258—260° (fra methanol-aceton).

Eksempel 6

7,5 g 11-(1'-amino-ethyl)-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen oppløses under avkjøling i 6,1 ml vannfri maursyre og tilsettes 6,5 g 35 %-ig formaldehydoppløsning. Man oppvarmer blandingen 12 timer under tilbaketilbake, avkjøler den, tilsetter 20 ml 2 n saltsyre og inndamper den i vakuum. Resten tas opp i benzen og vann, den vandige fase skilles fra og den organiske fase ekstraheres med 2 n saltsyre. Man innstiller det saltsure ekstrakt alkalisk med konsentrert ammoniakk og trekker det ut med kloroform. Kloroformekstraktet gir etter vasking med vann, tørking over natriumsulfat og avdamping av oppløsningsmidlet i vakuum 11-(1'-dimethylamino-ethyl)-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen, smeltepunkt 127—130° (fra petrolether).

Med etherisk maleinsyre oppnår man det sure maleat, smeltepunkt 198—199° (fra methanol-ethylacetat).

Eksempel 7

a) Utgangsmateriale: Til en oppløsning av 47 g 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-methanol (smeltepunkt 109—111°) i 200 ml absolutt pyridin tilsettes ved 10—15° 39 g p-toluensulfoklorid. Man rører reaksjonsblandingen 15 timer ved 20—25° og destillerer deretter fra pyridinet i vakuum under 30°. Resten størkner ved rivning med isvann. Det nedsjies fra, vaskes med fortynnet saltsyre og med vann, og tørkes. Man oppnår p-toluensulfonsyre-(9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-yl)-methylester, smeltepunkt 143—144° (fra kloroform-ether).

b) 98 g av det ifølge a) erholdte toluensulfonat tilsettes ved 20° i løpet av 20 minutter til en suspensjon av 31 g natriumcyanid i 400 ml dimethylsulfoxyd og blandingen oppvarmes 3 timer under tilbaketilbake. Etter avkjøling fortynnes reaksjonsblandingen med isvann og ekstraheres med ether, etherekstraktet vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og inndampes i vakuum, hvorved resten størkner krystallint. De avnedsjende krystallene vaskes med pentan. Det erholdte råproduktet gir etter omkrystallisering fra aceton-petrolether rent 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-acetonitril, smeltepunkt 123—124°.

c) 10,5 g av det ifølge b) erholdte nitril, oppløst i 20 ml absolutt tetrahydrofuran, tilsettes i løpet av 30 minutter til en suspensjon av 1,3 g lithiumaluminiumhydrid i 70 ml absolutt ether. Deretter oppvarmes reaksjonsblandingen 15 timer under tilbaketilbake og tilsettes ved 20° i rekkefølge 1,3 ml vann, 1,3 ml 15 %-ig natronlut og 4,2 ml vann. Man suger fra det oppståtte kornaktige bunnfall og ettervasker det med ether. De forenede filtrater inndampes i vakuum, resten oppløses i ether og ekstraheres med 2 n saltsyre. Det saltsure ekstrakt innstilles alkalisk med konsentrert ammoniakk og ekstraheres med ether, etherekstraktet vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og inndampes i vakuum. Resten gir med etherisk saltsyre 11-(2'-amino-ethyl)-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-hydrokloridet, smeltepunkt 240—246° (fra methanol-aceton).

Eksempel 8

7,5 g av den etter 7c) erholdt 11-aminoethylforbindelse oppløses under kjøling med 7,3 g maursyre (100 %-ig) og oppvarmes med 6,5 g 35 %-ig formaldehydoppløsning 12 timer under tilbaketilbake. Deretter tilsettes den avkjølte reaksjonsblanding 20 ml 2 n saltsyre og konsentreres i vakuum. Man oppløser resten i vann, ekstraherer oppløsningen med ether, innstiller den så alkalisk med konsentrert ammoniakk og trekker den ut med kloroform. Kloroformekstraktet vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og oppløsningsmiddelet avdampes i vakuum. Det igjenværende 11-(2'-dimethylamino-ethyl)-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen gir med etherisk saltsyre hydrokloridet, smeltepunkt 259—261° (fra methanol-aceton).

Eksempel 9

a) Utgangsmateriale: 24,5 g 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-acetonitril oppvarmes med 14,5 g kaliumhydroxyd, 5 ml vann og 200 ml isoamylalkohol 24 timer under tilbakeløp. Etter avkjøling fortynner man reaksjonsblandingen med isvann og ekstraherer den med ether. Den vann-dige fase tilsettes konsentrert saltsyre inntil kongosur reaksjon og ekstraheres med ether. Man vasker etherekstraktet med vann, tørker det over natriumsulfat og konsentrerer det. Fra den konsentrerte oppløsning krystalliserer etter tilsetning av petrolether 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-eddiksyren, smeltepunkt 167—172°.

b) 8,5 g av den etter a) erholdte carboxylsyre oppvarmes med 25 ml thionylklorid 1 time under tilbakeløp. Deretter avdampes det overskytende thionylklorid i vakuum, den oljeaktige rest oppløses i 20 ml benzen og benzenoppløsningen tildryppes i løpet av 15 minutter ved 20—25° under røring til en oppløsning av 12 g diethylamin i 12 ml vann. Man oppvarmer reaksjonsblandingen 1 time ved 70°, avkjøler den så, fortynner den med benzen og skiller den vandige fase fra. Den organiske fase vaskes med 2 n saltsyre, 2 n natriumcarbonatoppløsning og med vann, tørkes over natriumsulfat og inndampes i vakuum. Det igjenværende rå diethylamid, oppløst i 50 ml absolutt ether, tildryppes til en suspensjon av 1,5 g lithiumaluminiumhydrid i 100 ml absolutt ether. Deretter oppvarmer man reaksjonsblandingen 15 timer under tilbakeløp og tilsetter den etter avkjøling i rekkefølge ved 20° 1,5 ml vann, 1,5 ml 15 %-ig natronlut og 4,5 ml vann. Det oppståtte bunnfall nedsjies fra, vaskes med ether og det etheriske filtrat trekkes ut med 2 n saltsyre. Den avskilte, sure, vandige fase innstilles alkalisk med konsentrert ammoniakk og trekkes ut med ether. Etherekstraktet vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og oppløsningsmiddelet avdampes. Resten gir med etherisk saltsyre 11-(2'-diethyl-amino-ethyl)-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-hydrokloridet, smeltepunkt 221—223° (fra aceton-ether).

c) På analog måte ved å gå ut fra 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-eddiksyre etter fremgangsmåte ifølge b) over mellomproduktene 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-acetyl-klorid, 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-eddiksyre-methyl-amid, oppnås 11-(2'-methyl-amino-ethyl)-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracenet, hvilke gir med etherisk oxalsyre det sure oxalat, smeltepunkt 226—228° (fra methanol).

d) Ved å gå ut fra 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-eddiksyre oppnås likeledes på analog måte over mellomproduktene 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-acetyl-klorid, 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-eddiksyre-piperidid, 11-(2'-piperidinoethyl)-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracenet, hydroklorid, smeltepunkt 248—252°, fra methanol-aceton.

Eksempel 10

a) Utgangsmateriale: Til en suspensjon av 11,5 g natriumhydrid (50 %-ig i parafinölje) i 100 ml absolutt dimethylformamid tildryppes 38,5 g

malonsyrediethylester i løpet av 30 minutter, og deretter 75 g p-toluensulfonsyre-(9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-yl)-methylester i 200 ml absolutt dimethylformamid, likeledes i løpet av 30 minutter. Man oppvarmer så reaksjonsblandingen 20 timer under tilbakeløp, avkjøler den, fortynner den med 1 liter vann, tilsetter konsentrert saltsyre inntil kongosur reaksjon og ekstraherer den med ether. Etherekstraktet vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og inndampes i vakuum, oppløser resten i 48 %-ig ethanol og oppvarmer den med 20 g kaliumhydroxyd 15 timer under tilbakeløp. Deretter avdampes man ethanolet i vakuum, ekstraherer den vandige, alkaliske destillasjonsrest med ether, tilsetter den konsentrert saltsyre inntil kongosur reaksjon og trekker den ut med kloroform. Kloroformekstraktet vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og inndampes i vakuum. Man oppvarmer resten 2 timer i nitrogenstrøm ved 160—180°, avkjøler den så og tar den opp i ether. Den etheriske oppløsning rystes ut med 2 n natriumcarbonatoppløsning. Man skiller den vandige fase fra, tilsetter den 2 n saltsyre inntil kongosur reaksjon og ekstraherer den med ether. Etheroppløsningen vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat, konsentreres og tilsettes petrolether. Derved utkrystalliserer 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-propionsyre, smeltepunkt 149—151°.

b) 11,5 g av den ifølge a) erholdte carboxylsyre oppvarmes med 30 ml thionylklorid 1 time under tilbakeløp. Deretter avdestilleres det overskytende thionylklorid i vakuum, resten oppløses i 20 ml benzen og tildryppes ved 20—25° under røring til 25 ml av en 40 %-ig vandig dimethylaminoppløsning. Man oppvarmer reaksjonsblandingen 1 time ved 70°, avkjøler den så og fortynner den med benzen. Etter avskillelse av den vandige fase, vaskes den organiske fase med 2 n saltsyre, 2 n natriumcarbonatoppløsning og vann, tørkes over natriumsulfat og inndampes i vakuum. Man drypper en oppløsning av resten i 35 ml absolutt ether til en suspensjon av 1,0 g lithiumaluminiumhydrid i 100 ml absolutt ether. Denne reaksjonsblandingen oppvarmes 24 timer under tilbakeløp, avkjøles og tilsettes så ved 20° i rekkefølge 1 ml vann, 1 ml 15 %-ig natronlut og 3 ml vann, og det oppståtte bunnfall suges fra og vaskes med ether. De forenede filtrater ekstraheres med 2 n saltsyre. Man tilsetter den saltsure fase konsentrert ammoniakk inntil alkalisk reaksjon og ekstraherer den med ether. Etherekstraktet vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og inndampes. Det erholdte 11-(3'-dimethylaminopropyl)-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen gir med etherisk saltsyre hydrokloridet, smeltepunkt 191—192° (fra ethylacetat).

c) På analog måte fra 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-propionsyre etter fremgangsmåte ifølge b) over mellomproduktene, 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-propionylklorid, 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-propionsyre-methylamid, oppnås 11-(3'-methylamino-propyl)-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracenet, hydroklorid, smeltepunkt 213—215° fra methanol-aceton.

d) Fra 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-

propionsyre oppnås likeledes på analog måte over mellomproduktene 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-propionylklorid, 9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-propionsyreamid, 11-(3'-amino-propyl)-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracenet, hydroklorid, smeltepunkt 244—252°, fra ethanol-ethylacetat.

Eksempel 11

Fremstilling av utgangsmaterial: 178 g anthracen oppvarmes i 900 ml acetanhydrid under tilbakesløp. Til denne oppløsning drypper man i løpet av 1½ time under røring 150 g methacrylnitril og oppvarmer deretter 48 timer under tilbakesløp. Etter avkjøling suges de utfelte krystaller fra. Man oppnår 65 g uomsatt anthracen. Filtratet befris i vakuum fra acetanhydrid. Resten ekstraheres med 1,5 liter varm methanol. Fra det med dyrekull behandlede methanolekstraktet krystalliserer ved avkjøling 130 g 11-cyano-11-methyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen, smeltepunkt 116—117°, etter omkrystallisering fra acetondiethylether smeltepunkt 118—119°.

På analog måte oppnår man ved å gå ut fra 1-klor-anthracen, med acrylnitril en blanding av 1-klor- og 4-klor-11-cyano-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen.

Eksempel 12

Til en suspensjon av 15 g lithiualuminiumhydrid i 800 ml absolutt diethylether drypper man i løpet av 45 minutter en oppløsning av 123 g 11-cyano-11-methyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen, oppvarmer deretter 15 timer under tilbakesløp, avkjøler og tildrypper i rekkefølge 15 ml vann, 15 ml 15 %-ig natronlut og 45 ml vann. Det oppståtte bunnfall suges fra og vaskes med diethylether. De forenede filtrater inndampes i vakuum. Man oppnår 123 g rå 11-amino-methyl-11-methyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen. Det i methanol med eterisk saltsyre fremstilte hydroklorid krystalliserer fra methanol-diethylether. Man oppnår 123 g 11-aminomethyl-11-methyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen, hydroklorid, smeltepunkt 266—282°, etter omkrystallisering fra methanol-aceton smeltepunkt 280—283°.

På analog måte oppnår man fra den etter eksempel 12 fremstilte blanding av 1-klor- og 4-klor-11-cyano-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen en blanding av 1-klor- og 4-klor-11-aminomethyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen, som lar seg skille ved fraksjonert krystallisering av hydrokloridene. Hydrokloridet av 1-klor-11-aminomethyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen krystalliserer fra acetondiethylether, smeltepunkt 282—287°, mens hydrokloridet av 4-klor-derivatet forblir i moderluten og kan derav ved ytterligere fraksjonering oppnås.

Eksempel 13

50 g (±)-11-methylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen oppløses i 200 ml ethylacetat og tilsettes en varm oppløsning av

36 g dibenzoyl-D-vinsyre i 100 ml ethylacetat. Ved avkjøling, avsuging av de utfelte krystaller, gjentatt konsentrering av moderlutene og avsugning av ytterligere krystallfraksjoner oppnår man totalt 80 g av det nøytrale salt som blanding av begge diastereomerer. Denne blanding skilles ved fraksjonert krystallisering fra methanol. Etter gjentatt omkrystallisering av den ledende fraksjon inntil konstant spesifikk dreining oppnår man 16 g (-)-11-methylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-dibenzoyl-D-tartrat, smeltepunkt 177—180°, $[\alpha]_D^{25}$: —55°, $c = 1.00$ i metanol.

Fordelingen av dette saltet mellom vandig ammoniakk og diethylether, adskillelse av den eteriske fase, nøytralisering med vann, tørking over natriumsulfat og inndamping i vakuum gir 9,0 g (-)-11-methylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen som olje, $[\alpha]_D^{25}$: —14,5°, $c = 1.04$ i kloroform. Det derav med eterisk saltsyre fremstilte hydroklorid krystalliserer fra methanol-aceton, smeltepunkt 269—270°, $[\alpha]_D^{25}$: —9,1°, $c = 0.98$ i methanol. Til kontroll ble dette salt overført til det sure D-tartrat, smeltepunkt 126°/159—161°, fra methanol-aceton. $[\alpha]_D^{25}$: +3,2°, $c = 1.10$ i metanol. Ved ytterligere omkrystallisering fra methanol-aceton forblir smeltepunkt og spesifikk dreining konstant.

På analog måte oppnår man fra moderluten av (±)-11-methylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-dibenzoyl-D-tartrat ved fraksjonert krystallisering fra ethanol (+)-11-methylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen-dibenzoyl-D-tartrat, smeltepunkt 157—160°, $[\alpha]_D^{25}$: —45,3°, $c = 0.98$ i methanol og derav (+)-11-methylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracenet, hydroklorid smeltepunkt 266—270° fra methanol-aceton, $[\alpha]_D^{25}$: +6,2°, $c = 1.04$ i methanol.

Eksempel 14

3,5 g 4-(9',10'-dihydro-9',10'-ethano-anthracen)-3,5 g 4-(9',10'-dihydro-9',10'-ethano-anthracen) i 25 ml absolutt pyridin, avkjøles til 0°C og tilsettes 1 ml acetanhydrid. Deretter lar man det stå til henstand i 15 timer ved værelsetemperatur, inndamper deretter i vannstrålevakuum, opptar resten i benzen og inndamper ennå en gang i vakuum. Resten oppløses i methanol og tilsettes methanolisk saltsyre. Etter tilsetning av aceton krystalliserer 4,1 g 4-(9',10'-dihydro-9',10'-ethano-anthracen-11'-yl-methyl)-1-(β-acetoxylethyl)-piperazin, dihydroklorid, smeltepunkt 250—254° etter omkrystallisering fra methanol-aceton.

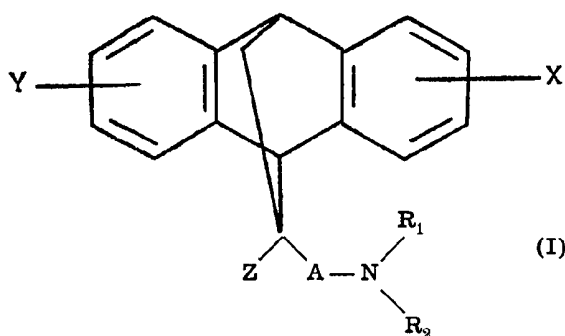
Eksempel 15

2,6 g 11-dimethylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen oppløses i 30 ml benzen og oppvarmes ved 50°C. Til denne oppløsning

drypper man i løpet av 30 minutter en oppløsning av 2,1 g klormaursyreethylester i 15 ml benzen og oppvarmer deretter 6 timer under tilbakeløp. Den avkjølte benzen-oppløsning vaskes så med 2 n saltsyre og vann, tørkes over natriumsulfat og inndampes i vannstrålevakuum. Man oppnår 2,9 g 11-(N-carbethoxy-N-methylamino)-methyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen som olje. Denne olje oppvarmes med 2,1 g kaliumhydroxyd i 30 ml carbitol 6 timer under tilbakeløp. Man avkjøler så, fortynner med 200 ml vann og ekstraherer med diethylether. Ether-ekstraktet ekstraheres uttømmende med 2 n saltstyre. De saltsure ekstrakter innstilles alkalisk med konsentrert ammoniakk og rystes ut med kloroform. Kloroformekstraktene gir etter vasking med vann, tørking over natriumsulfat og inndamping i vakuum 1,9 g rå 11-methyl-amino-methyl-9,10-dihydro-9,10-ethano-anthracen. Det derav med eterisk saltsyre fremstilte hydroklorid krystalliserer fra metanol-aceton, smeltepunkt 309—311°.

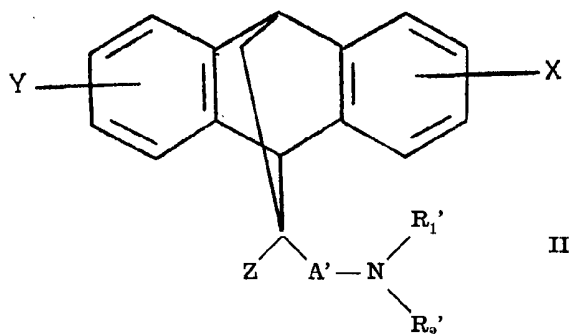
Patentkrav:

Fremgangsmåte til fremstilling av nye terapeutisk virksomme ethano-anthracenderivater med den generelle formel

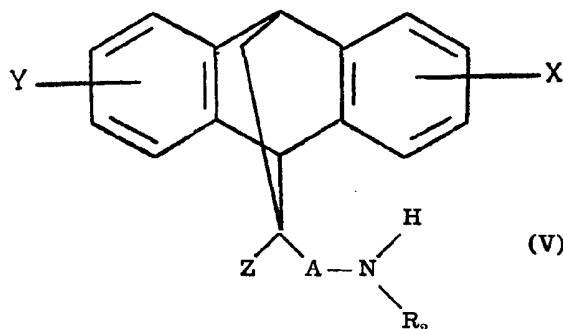


hvor X og Y betyr hydrogen, fluor, klor eller brom og Z hydrogen eller en methylgruppe, A en uforgrenet eller forgrenet alkylengruppe med 1—5 karbonatomer, R₁ og R₂ hydrogen eller en lavere alkylgruppe eller R₁ og R₂ betyr sammen med nitrogenatomet en mettet heterocyklisk rest på 5—7 ringledd, hvori et ringledd eventuelt kan være oksygen, en iminogruppe, en lavere alkyliminogruppe, hydroxylaverealkyliminogruppe eller en lavere alkanoyloxylaverealkyliminogruppe, idet R₁ og R₂ ikke begge kan være hydrogen når X, Y og Z betyr hydrogen og A methylengruppen,

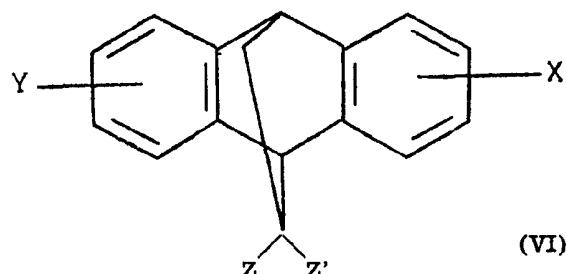
såvel som deres salter med uorganiske eller organiske syrer, karakterisert ved at man a) reduserer en forbindelse med den generelle formel



hvor X, Y og Z har foran angitte betydning og A, R₁, henholdsvis R₂ har den for A, R₁ henholdsvis R₂ gitte betydning, idet dog i det minste i en av disse grupper A, R₁ og R₂ en ved nitrogenet bundet methylengruppe er erstattet med en carbonylgruppe, eller R₁ er en lavere alkoxy-carbonylgruppe og A, og R₂ har samme betydning som A henholdsvis R₂, med littumaluminiumhydrid i et organisk oppløsningsmiddel og acylerer en erholdt forbindelse med en hydroxyalkyliminogruppe som ringledd, hvis ønsket, på i og for seg kjent måte eller b) omsetter en forbindelse med formel

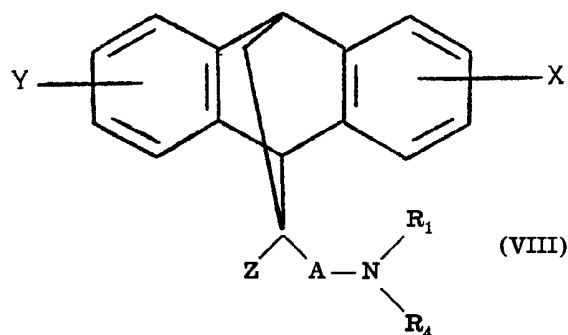


hvor X, Y, Z, A og R₂ har den under formel I angitte betydning, med en mettet alifatisk oxoforbindelse med 1—5 karbonatomer og reduserer reaksjonsproduktet deretter eller i samme arbeidsgang eller c) reduserer, henholdsvis hydrerer en forbindelse med den generelle formel



hvor X, Y og Z har den under formel I angitte betydning og Z' betyr en forgrenet eller uforgrenet cyanoalkyl-, eller hydroxyiminoalkylrest med hver høyst 3 karbonatomer eller, ifall minst ett av symbolene X, Y og Z er forskjellige fra hydrogen, en cyanogruppe,

inntil omdannelse av cyano- henholdsvis hydroxyiminogruppen til aminogruppen eller
d) hydrolyserer en forbindelse med den generelle formel



hvor X, Y, Z, R₁ og A har den under formel I angitte betydning,
R₄ betyr en carboxylsyreerest eller resten av et monofunksjonelt derivat av karbonsyre, og, hvis ønsket, overføres en erholdt forbindelse med formel I til et salt ved omsetning med en uorganisk eller organisk syre.

Anførte publikasjoner:

Belgisk patent nr. 610863