

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

200180

(11)

(B2)

(22) Přihlášeno 15 12 75
(21) (PV 8530-75)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 27 12 74
(2909) a od 07 07 75 (83871)
Japonsko

(40) Zveřejněno 30 11 79

(45) Vydáno 15 07 83

(51) Int. Cl.³
C 07 C 87/29
A 61 K 31/13

(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

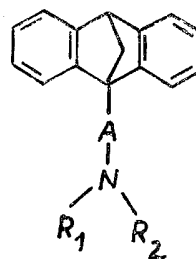
Vynález se týká způsobu výroby nových organických tricyklických sloučenin. Týká se zejména derivátů 9-aminoalkyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu a jejich netoxických farmaceuticky vhodných solí, farmaceutických preparátů, obsahujících jako účinnou složku alespoň jeden derivát 9-aminoalkyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu nebo jeho netoxickou farmaceuticky vhodnou sůl, způsobu přípravy derivátů 9-aminoalkyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu a jejich solí a použití derivátů 9-aminoalkyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu a jejich solí. Týká se rovněž 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu, který je klíčovým meziproduktem při přípravě 9-aminoalkyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenových derivátů, a způsobu jeho přípravy.

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-

2

-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,



(I)

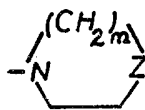
kde

A představuje C₁—C₄ alkylen- nebo C₃—C₄ alkenylenskupinu a každý ze symbolů

R₁ a R₂ představuje atom vodíku, C₁—C₄ alkyl-, C₃—C₄ alkenyl-, C₃—C₄ alkynyl-, C₃—C₆ cykloalkyl(C₁—C₃)alkyl-, fenyl-(C₁—C₃)alkylskupinu nebo (C₂—C₄)alkylskupinu substituovanou dvěma nebo třemi atomy halogenu na terminálním atomu uhlíku nebo

R₁ a R₂ dohromady s přilehlým atomem

dusíku, představují pěti- až sedmičlenný heterocyklický kruh obsahující dusík, obecného vzorce



kde

Z představuje přímou vazbu, methylenkupinu, kyslík nebo síru a

m představuje celé číslo 2 nebo 3.

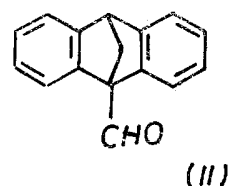
Ve shora uvedené definici jednotlivých symbolů C₁—C₄ alkylenskupina představuje přímou nebo rozvětvenou alkylenskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku (například methylen-, ethylen-, propylen-, butylen-, 1-methylethylen-, 1-methylpropylen-, 2-methylpropylenskupinu), C₃—C₄ alkenylenskupina představuje specificky 1-propenyl-, 1-butenyl-, 2-butenyl-, 1-methyl-1-propenyl- a 2-methyl-1-propenylenskupinu, přičemž číslování atomů uhlíku se začíná od atomu uhlíku vázaného k 9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenovému skeletu. Pod označením C₁—C₄ alkylskupina se rozumí přímá nebo rozvětvená alkylskupina, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku (například methyl-, ethyl-, n-propyl-, isopropyl-, n-butyl-, sek-butyl-, isobutylskupina). Pod označením C₃ až C₄ alkenylskupina se rozumí přímá nebo rozvětvená alkenylskupina obsahující 3 nebo 4 atomy uhlíku, jako propenyl- nebo butenylskupina. Pod označením C₃—C₄ alkenylskupina se rozumí přímá nebo rozvětvená alkenylskupina obsahující 3 nebo 4 atomy uhlíku, jako propenyl- nebo butenylskupina. Pod označením C₃—C₆ cykloalkyl(C₁—C₃)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 fenyl(C₁—C₃)alkylskupina se rozumí přímá nebo rozvětvená alkylskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, (například methyl-, ethyl-, propylskupina), která nese fenylskupinu. Pod označením (C₂—C₄)alkylskupina substituovaná dvěma nebo třemi atomy halogenu na terminálním atomu uhlíku se rozumí například trifluormethyl-, trichlorethyl- nebo trifluorpropylskupina. Jako pěti- až sedmičlenný dusíkatý heterocyklický kruh přichází v úvahu například pyrrolidino-, piperidino-, morfolino- a thiomorfolinskupina.

Jako netoxické farmaceuticky vhodné soli 9-aminoalkyl-9,10-dihydro-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-methano-

anthracenové 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



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 methylenkupinu, popřípadě substituovanou alkylskupinou obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, vykazují zesilující účinek na hexakarbitalovou anesthesi, hypothermii, ptosi, účinek na svalovou relaxaci a rovněž antitetrabenazinový 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 ethylenkupinu, popřípadě substituovanou alkylskupinou s 1 až 2 atomy uhlíku, vykazují silný antihistaminický, antikolinergický a antiserotoninový účinek. Rovněž mají antitetrabenazinový účinek. Jsou proto užitečnými antihistaminickými a antialergickými léčivy.

9-aminoalkylmethanoanthracenové deriváty obecného vzorce I, kde A představuje C₃ až C₄ alkylen- nebo C₃—C₄ alkenylenskupinu mají silný antitetrabenazinový účinek. Rovněž potencují účinek norepinefrinu a mají antireserpinový, antihistaminický, antikolinergický a antiserotoninový 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 antitetrabenazinového, antikolinergického, antihistaminického, antiserotoninového a sedativního účinku.

Jako utišujících prostředků se ze slouče-

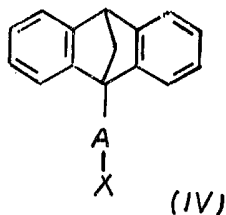
nin obecného vzorce I používá přednostně těch, ve kterých R_1 představuje C_1-C_2 alkylskupinu a R_2 představuje vodík nebo C_1-C_2 alkylskupinu a A představuje methylen skupinu. Jako antihistaminických nebo antialergických léčiv se ze sloučenin obecného vzorce I používá přednostně těch sloučenin, kde R_1 představuje C_1-C_2 alkylskupinu a R_2 představuje vodík nebo C_1-C_2 alkylskupinu a A představuje ethylenskupinu. Jako antidepressantů se ze sloučenin obecného vzorce I přednostně používá těch sloučenin, kde A představuje propylenovou nebo propenylenovou skupinu. Zvláštní přednost se dává těm sloučeninám obecného vzorce I, kde každý ze symbolů R_1 a R_2 , nezávisle jeden na druhém, představuje vodík nebo C_1-C_2 alkylskupinu a A představuje propylenovou nebo propenylenovou skupinu. Největší přednost se dává těm sloučeninám, kde A představuje propylenskupinu, R_1 představuje vodík nebo methylskupinu a R_2 představuje 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 získají 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, vyznačený tím, že se sloučenina obecného vzorce IV,



kde

A má shora uvedený význam a

X představuje běžnou odštěpitelnou sku-

pinu, jako halogen (například chlor, brom, jod) nebo sulfonyloxyskupinu (například methansulfonyloxy-, p-toluensulfonyloxy-, trichlormethansulfonyloxyskupinu) nechá reagovat s aminem obecného vzorce V,



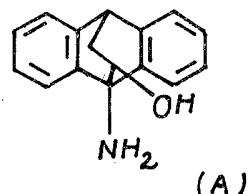
kde

R_1 a R_2 mají shora uvedený význam, popřípadě v přítomnosti inertního rozpouštědla, jako etheru (například diethyletheru, diisopropyletheru, tetrahydrofuranu, dioxanu, ethylenglykoldimethyletheru), alkoholu (například methanolu, ethanolu, isopropanolu), aromatického uhlovodíku (například benzenu, toluenu), dimethylsulfoxidu, dimethylformamidu nebo pyridinu popřípadě v přítomnosti zásaditého kondenzačního činidla. Jako příklady zásaditých kondenzačních činidel lze uvést aminy (například pyridin, pikolin, triethylamin, dimethylamin), hydridy kovů (například natriumhydrid), alkoxydy kovů (například methoxid sodný, ethoxid sodný, t-butoxid draselný), uhličitany kovů (například uhličitán sodný, uhličitán draselný), hydrogenuhličitany kovů (například hydrogenuhličitán sodný), natriumamid, atd. Teplota reakce se může měnit od chlazení ledem do teploty varu reakční směsi pod zpětným chladičem a to jak v uzavřeném, tak v otevřeném systému.

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

9-aminoalkylmethanoanthracenové sloučeniny obecného vzorce I se mohou obvyklými způsoby převést ve své soli, nebo naopak ze solí 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.

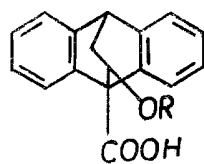
Přesmyk derivátů aminů a α -aminoalkoholů kyselinou dusitou je znám jako Demjanovův přesmyk a Tiffeneu-Demjanovův přesmyk [Organic Reactions, sv. 11, str. 157; John Wiley and Sons, Inc.]. Přesmyků tohoto typu bylo používáno ve většině publikovaných případů při reakcích spojených s rozšířením kruhu a 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 přečistit.

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



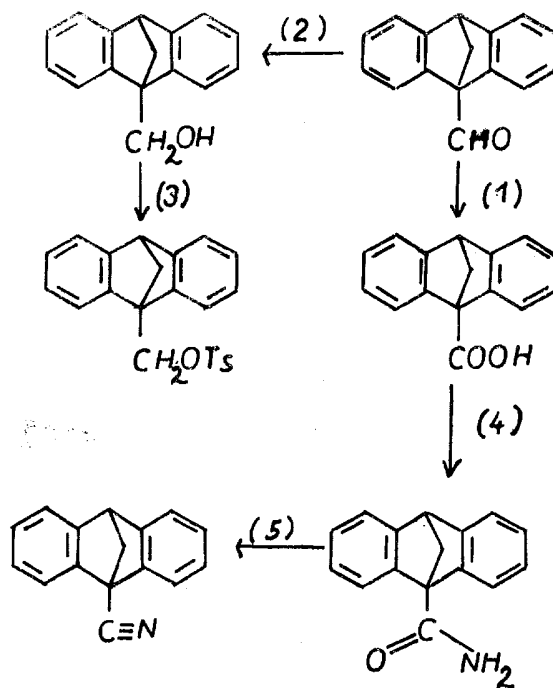
(B)

kde

R představuje vodík nebo ochrannou skupinu hydroxyskupiny, jako acetyl-, benzoyl- nebo tetrahydropyranylskupinu, přesmykem, jako Curtiovou reakcí 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 (substituce, 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,

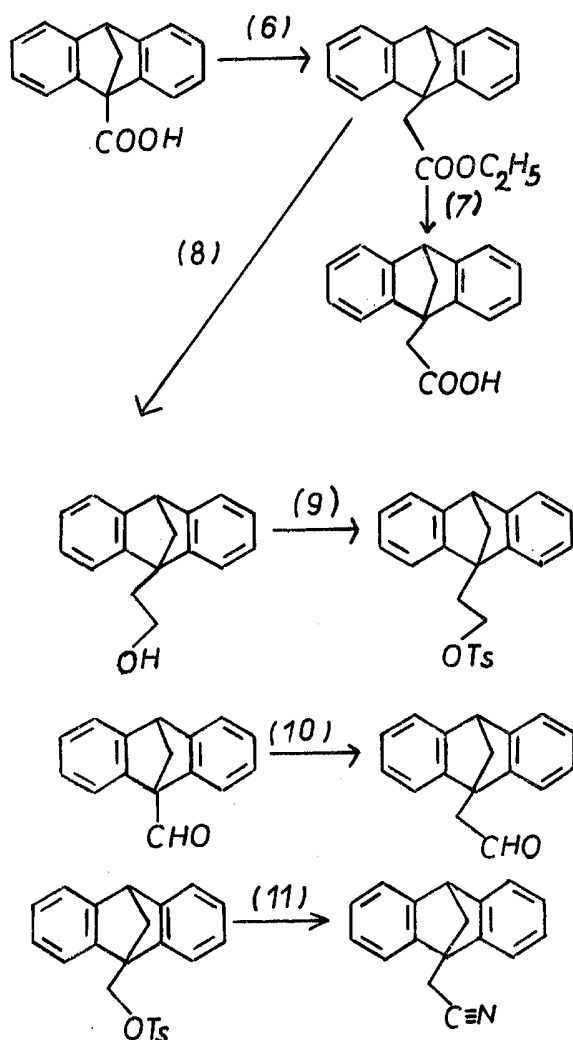
2. 9-hydroxymethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen se připraví z 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu působením redukčního činidla, jako natriumborhydridu nebo lithiualuminiumhydridu v inertním rozpouštědle,

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-methano-9-anthryloctové kyseliny se získá z 9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-9-karboxylové kyseliny běžným postupem Arndt-Eistertovy 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-anthryl]octové kyseliny pomocí redukčního činidla, jako je lithiualuminiumhydrid nebo natriumaluminiumdiethylhydrid, v inertním rozpouštědle,

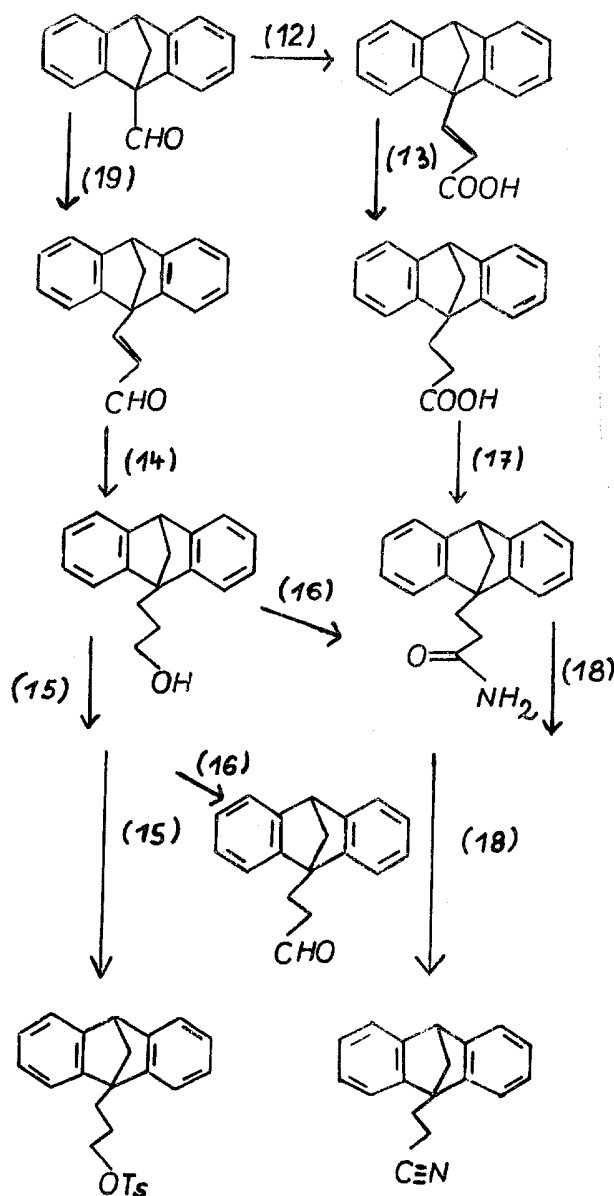
9. 9- β -tosyloxyethyl-9,10-dihydro-9,10-me-

thanoanthracen 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,

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 triethylfosfonoacetátem 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 natriumaluminiumdiethylhydridu 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 β -[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.

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

Příklad 1

Směs 9- γ -chlorpropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu (50 mg) a piperidinu (0,1 ml) se 3 hodiny zahřívá na 100 °C. Reakční směs se zředí ethylacetátem, promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří do sucha. Získá se 9- γ -piperidinopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen, který se převede na hydrochlorid o teplotě tání 280 až 283 °C.

Výchozí 9- γ -chlorpropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen se připraví reakcí 9- γ -hydroxypropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu s thionylchloridem v benzenu.

Příklad 2

Směs 9- γ -methylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu (40 mg), propargylbromidu (22 mg) a natriumamidu (15 miligramů) v suchém benzenu se 6 hodin vaří pod zpětným chladičem. Reakční směs se zředí benzenem, promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří do su-

cha. Olejovitý zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu. Získá se 9- γ -N-methyl-N-propargylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen, teplota tání 130 až 131 °C.

Následující sloučeniny se připraví podobnými postupy:

- 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,
 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-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 197 až 201 °C,

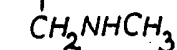
- 9- γ -N-methyl-N-propargylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen o teplotě tání 130 až 131 °C,
 9- γ -N-(2,2,2-trifluorethyl)-N-methylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid o teplotě tání 170 až 172,5 °C,
 9- γ -piperidinopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid 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,
 9- α -methylaminoethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen, I. Č. spektrum: 3070, 3050, 2780, 1375, 1277, 1172, 1155, 1138, 1012, 765, 745, 665 cm⁻¹,
 9- α -aminoethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen o teplotě tání 102,5 až 103,5 °C, atd.

Farmakologický účinek některých typických 9-aminoalkylmethanoanthracenových derivátů (I) je zřejmý z tabulek I, II a III.

Tabulka I

Zkušební živočich: myš

Blokovací účinek norepinfrinu MED (mg/kg, i. p.)	Účinek proti maximálnímu elektrošoku ED ₅₀ (mg/kg, p. o.)	Test s rotující tyčkou ED ₅₀ (mg/kg, p. o.)	Zesilující účinek na hexakarbita- lovou anesthesi ED ₅₀ (mg/kg, p. o.)
--	--	--	--

9-methylaminomethyl-9,10-
-dihydro-9,10-methanoanthra-
cenhydrochlorid

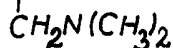
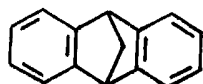
• HCl

0,7

43

35

3,2

9-dimethylaminomethyl-9,10-
-dihydro-9,10-methanoanthra-
cenhydrochlorid

• HCl

0,8

75

35

3,6

Poznámka:

MED — minimální účinná dávka,

ED₅₀ — účinná dávka 50,

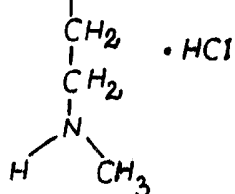
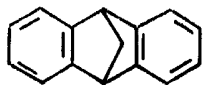
i. p. — intraperitoneální podávání,

p. o. — orální podávání.

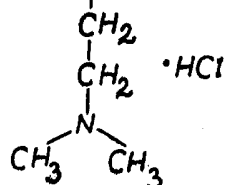
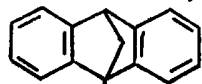
Tabulka II

Zkušební živočich: morče

Protihistaminový účinek	Izolované ileum, IC ₅₀ (g/ml)	
	Proticholinový účinek	Protiserotoninový účinek

9-methylaminoethyl-9,10-dihydro-9,10-
-methanoanthracenhydrochlorid

• HCl

10⁻⁸10⁻⁷10⁻⁷9-dimethylaminoethyl-9,10-dihydro-9,10-
-methanoanthracenhydrochlorid

• HCl

5 × 10⁻⁹10⁻⁷3 × 10⁻⁶

Tabulka III

Zkušební živočich: myš

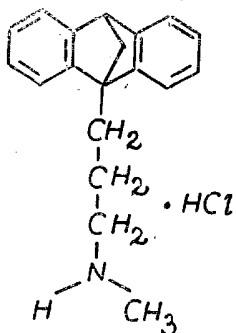
Protitetrabenzazinový účinek

ED₅₀ (mg/kg, p. o.)

Pokles tělesné teploty

Ptose

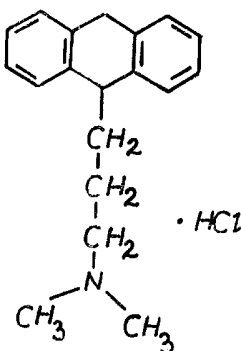
9-methylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid



0,84

2,0

9-dimethylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid

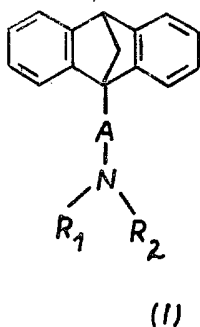


1,5

2,3

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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



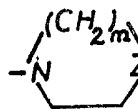
kde

A představuje C₁—C₄ alkylen- nebo C₃—C₄ alkenylenskupinu a každý ze symbolů

R₁ a R₂ představuje atom vodíku, C₁—C₄ alkyl-, C₃—C₄ alkenyl-, C₃—C₄ alkynyl-, C₃—C₆ cykloalkyl(C₁—C₃)alkyl-, fenyl-(C₁—C₃)alkylskupinu nebo (C₂—C₄)alkylskupinu substituovanou dvěma nebo třemi atomy halogenu na terminálním atomu uhlíku nebo

R₁ a R₂ dohromady s přilehlým atomem

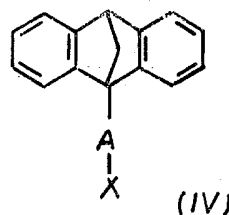
dusíku, představují pěti- až sedmičlenný heterocyklický kruh obsahující dusík, obecného vzorce



kde

Z představuje přímou vazbu, methylenskupinu, kyslík nebo síru a

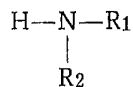
m představuje celé číslo 2 nebo 3. a jejich netoxických farmaceuticky vhodných solí, vyznačený tím, že se sloučenina obecného vzorce IV,



kde

A má shora uvedený význam a

X představuje odštěpitelnou skupinu, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce V,



(V)

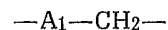
kde

R₁ a R₂ mají shora uvedený význam, načež se výsledná sloučenina popřípadě převede na svou netoxickou farmaceuticky vhodnou sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se reakce provádí v přítomnosti zásaditého kondenzačního činidla.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačený tím, že se reakce provádí v inertním rozpouštědle.

4. Způsob podle bodu 1 pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde A představuje skupinu obecného vzorce

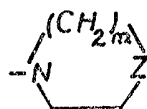


kde

A₁ představuje C₂—C₃ alkylen- nebo C₂ až C₃ alkenylenskupinu a každý ze symbolů

R₁ a R₂ představuje vodík, C₁—C₄ alkyl-, C₃—C₄ alkenyl-, C₃—C₆ cykloalkyl(C₁—C₃)-alkyl- nebo fenyl(C₁—C₃)-alkylenskupinu nebo

R₁ a R₂ dohromady spolu s přilehlým atomem dusíku, představují pěti až sedmičlenný heterocyklický kruh obsahující dusík obecného vzorce



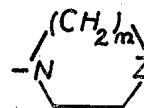
kde

Z představuje přímou vazbu, methylen-skupinu, kyslík nebo síru a

m představuje celé číslo 2 nebo 3

a jejich netoxických farmaceuticky vhodných solí, vyznačený tím, že se sloučenina obecného vzorce IV, kde A má význam uvedený v tomto bodě a X má shora uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce V, kde R₁ a R₂ mají význam uvedený v tomto bodě, načež se výsledná sloučenina popřípadě převede na svou netoxickou farmaceuticky vhodnou sůl.

5. Způsob podle bodu 1 pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde A představuje skupinu —CH₂— a každý ze symbolů R₁ a R₂ představuje vodík, C₁—C₄ alkyl-, C₃—C₄ alkenyl-, C₃—C₆ cykloalkyl(C₁—C₃)-alkyl- nebo fenyl(C₁—C₃)-alkylenskupinu nebo R₁ a R₂ dohromady spolu s přilehlým atomem dusíku představují pěti- až sedmičlenný heterocyklický kruh obsahující dusík, obecného vzorce



kde

Z představuje přímou vazbu, methylen-skupinu, kyslík nebo síru a

m představuje celé číslo 2 nebo 3

a jejich netoxických farmaceuticky vhodných solí, vyznačený tím, že se sloučenina obecného vzorce IV, kde A má význam uvedený v tomto bodě a X má shora uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce V, kde R₁ a R₂ mají význam uvedený v tomto bodě, načež se výsledná sloučenina popřípadě převede na svou netoxickou farmaceuticky vhodnou sůl.