

NORGE

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 131594



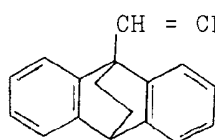
(51) Int. Cl. ² C 07 C 87/32

STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

(21) Patentsøknad nr.	538/72
(22) Inngitt	22.02.72
(23) Løpedag	22.02.72
(41) Søknaden alment tilgjengelig fra	24.08.72
(44) Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt	17.03.75
(30) Prioritet begjært fra:	23.02.71 og 17.01.72
	Sveits, nr. 2577/71 og 668/72

- (71)(73) CIBA-GEIGY AG,
Klybeckstrasse 141, 4002 Basel, Sveits.
- (72) BECK, Dieter, 4000 Basel,
BERNASCONI, Raymond, 4104 Oberwil,
SCHENKER, Karl, 4102 Binningen,
STORNI, Angelo, 4123 Allschwil,
WILHELM, Max, 4123 Allschwil, Sveits.
- (74) Bryns Patentkontor A/S
- (54) Analogifremgangsmåter til fremstilling av
terapeutisk aktive 9,10-dihydro-9,10-
etano-antracener.

Oppfinnelsens gjenstand er analogifremgangsmåter til fremstilling av 9-(3-R-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etanol-antracener med formel I



(I)

hvor R betyr en mono- eller di-laverealkylaminogruppe, en cykloalkylaminogruppe med 3-7 karbonatomer eller en N'-laverealkyl- eller N'-hydroksylaverealkylpiperazingruppe samt deres terapeutisk anvendbare syreaddisjonssalter, racemater eller optiske antipoder.

131594

En laverealkylaminogruppe har inntil 7 C-atomer og fremfor alt 1-4 C-atomer og er f.eks. metylamino, etylamino, propylamino, isopropylamino, rettlinjet og forgrenet, i vilkårlig stilling bundet butyl-, pentyl- og heptylamino.

En dilaverealkylaminogruppe har begge hver inntil 7 C-atomer og fremfor alt hver inntil 4 C-atomholdige laverealkylrester og er f.eks. dimetylamino, dietylamino, dipropylamino, metyletylamino, metylpropylamino eller di-n-butylamino.

En N'-laverealkylpiperazingruppe er f.eks. N'-metyl-piperazinogruppe.

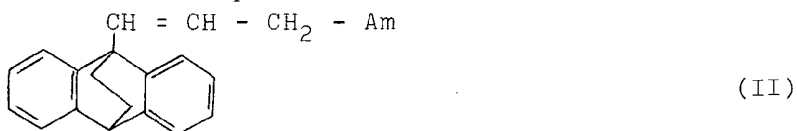
En N'-(hydroksey-laverealkyl)-piperazingruppe er f.eks. N'-(β-hydrokseyetyl)-piperazinogruppen.

Aminogruppen er fremfor alt mono- eller dipropylamino, eller fortrinnsvis mono- eller dietylamino, fremfor alt imidlertid dimetylamino eller helt spesielt metylaminogruppen.

Spesielt vedrører oppfinnelsen fremstilling av forbindelser med formel I, hvori dobbeltbindingen i 1-propenylsidekjeden foreligger i Z-konfigurasjon.

De nye forbindelser har verdifulle farmakologiske egenskaper, spesielt psykotrop, f.eks. antidepressiv virkning. Således har de f.eks. en utpreget reserpin-antagonistisk virkning, slik det lar seg vise i dyreforsøk, f.eks. i drug interaction test på rotte ved intraperitoneale inngivninger av 20-50 mg/kg eller på Lidspalteprøve på rotter ved intraperitoneal inngivning av 15-50 mg/kg. De nye forbindelser kan derfor finne anvendelse som psykotrope, spesielt antidepressive midler. De nye forbindelser har i forhold til de strukturelt beslektede forbindelser fra US-patent nr. 3.399.201, som likeledes har psykotrope egenskaper, en vesentlig mindre toksisitet og er f.eks. tydelig overlegen de nevnte forbindelser i narkosepotensprøve eller i strykinantagonistprøve.

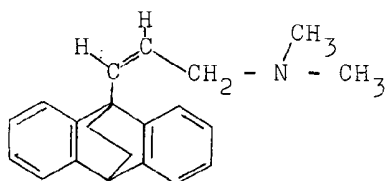
Verdifulle er spesielt forbindelser med formel II



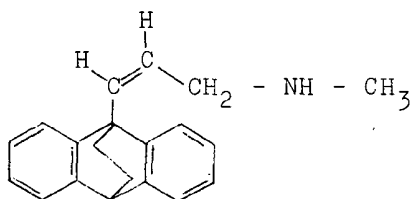
hvor Am betyr en dietylamino- eller monoetylamino- gruppe, fremfor alt imidlertid dimetylamino eller spesielt monometylamino- gruppen, fremfor alt 9-(3-metylamino-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen som f.eks. i drug interaction prøve på mus ved administrasjon av 40 mg/kg

i.p. viser en tydelig reserpin-antagonistisk virkning.

Spesielt å fremheve er forbindelsene med formel I og II, hvori dobbeltbindingen i propenylresten foreligger i Z-konfigurasjon, fremfor alt imidlertid 9-(3-dimetyl-amino-(Z)-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etanoantracen med formel



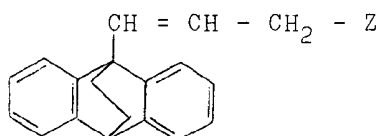
og spesielt 9-(3-metyl-amino-(Z)-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etanoantracen med formel



som i reserpin-antagonismussprøve ved en dose på 30 mg i.p. og i Lidspalteprøve på rotte ved 25 mg/kg i.p. viser en tydelig virkning.

De nye forbindelser kan fåes etter i og for seg kjente metoder.

Således kan man f.eks. gå frem således at man omsetter en forbindelse med formel III



(III)

hvori Z betyr en reaksjonsdyktig forestret hydroksylgruppe med en forbindelse med formel HR, idet R har overnevnte betydning.

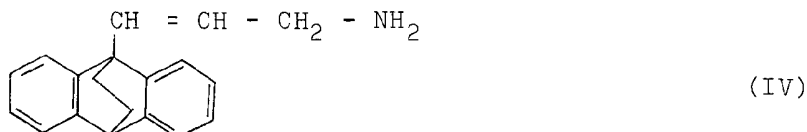
Hydroksylgruppen Z er fremfor alt forestret med en sterk organisk eller uorganisk syre. Som sådan kommer det spesielt i betraktning halogenhydrogensyrer, som klor-, brom- eller jodhydrogensyre, de sure esterkomponenter kan videre være resten av en arylsulfonsyre, som f.eks. den med lavere alkyl- eller alkoksyrerester med halogenatomer, som f.eks. klor- eller bromatomer en-, to- eller flere ganger substituert benzensulfonsyre, f.eks. p-toluensulfonsyre eller p-brombensensulfonsyre. Videre kommer det som rest av en sur esterkomponent i betraktning resten av en laverealkansulfonsyre,

131594

som f.eks. metansulfonsyre.

Omsetningen foregår på vanlig måte, fortrinnsvis i nærvær av et oppløsningsmiddel og eventuelt i nærvær av et kondensasjonsmiddel, f.eks. et basisk kondensasjonsmiddel, fortrinnsvis ved forhøyet temperatur og eventuelt i lukket kar under trykk. Et basisk kondensasjonsmiddel er f.eks. et alkalihydroksyd eller -karbonat, f.eks. natriumhydroksyd eller kaliumkarbonat, eller et tertiært amin, f.eks. trietylamin eller pyridin. Istedenfor et sekundært amin kan det også anvendes et sekundært aminavgivende middel, f.eks. et symmetrisk disubstituert urinstoff. I dette tilfellet arbeider man hensiktsmessig under oppvarming og eventuelt tilsetning av et inert fortynningsmiddel, f.eks. difenyleter eller sand.

Man kan videre også gå frem således, idet man omsetter en forbindelse med formel IV



med en reaksjonsdyktig ester av en laverealkanol.

En reaksjonsdyktig ester er fremfor alt en ester av en sterk organisk eller uorganisk syre, som spesielt av en av de overnevnte syrer, eller svovelsyre, avledet ester. Omsetningen foregår på vanlig måte.

Man kan videre også gå frem således, idet man reduserer en forbindelse med formel V



hvor X betyr en til 3-R-1-propenylresten svarende rest, som minst har en eventuelt modifisert reaksjonsdyktig oksogruppe.

Reduksjonen av en eller flere eventuelt modifiserte reaksjonsdyktige oksogrupper til tilsvarende forbindelser med hver gang to hydrogenatomer istedenfor oksogruppen kan foregå på vanlig måte. Eksempelvis kan frie oksogrupper reduseres med metalliske reduksjonsmidler, som sink og mineralsyre, f.eks. saltsyre eller med amalgamert sink og saltsyre, fortrinnsvis konsentrert saltsyre, etter Clemmensens metode, til hver gang to hydrogenatomer.

Egnede reaksjonsdyktige modifiserte oksogrupper er eksempelvis hydrazongrupper, semikarbazongrupper eller to geminale alkylmerkaptogrupper, som to geminale metyl- eller etylmerkaptogrupper eller også etylen-1,2-dimerkaptogrupper.

Hydrazon- resp. semikarbazongrupper kan på vanlig måte, eksempelvis med alkalialkoholater, som natriumetylal, fortrinnsvis under trykk og ved forhøyet temperatur, etter Wolff-Kishners metode, eller ved oppvarming av en forbindelse som inneholder en hydrazon-gruppe, reduseres med et alkalihydroksyd som natrium- eller kaliumhydroksyd i et høytkokende oppløsningsmiddel som di- eller trietylen-glykol etter metoden av Huang-Minlon eller Soffer. Derved kan istedenfor hydrazonforbindelser også de fri oksoforbindelser anvendes direkte, som deretter f.eks. med hydrazin og alkalihydroksyd danner intermediære hydrazoner.

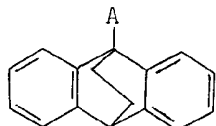
De nevnte merkaptogrupper kan på vanlig måte, eksempelvis med Raney-nikkel og hydrogen reduseres etter tioacetal-metoden, eller med amalgamert sink i saltsyre, fortrinnsvis konsentrert salt-syre, til hydrogenatomer.

Ligger oksogruppene naboplassert nitrogenatomet, så kan reduksjonen foregå på vanlig måte, f.eks. med et amid-reduksjonsmiddel, eksempelvis et enkelt eller komplekst hydrid, som boran eller et komplekst diletmetallhydrid, spesielt et alkalimetall-aluminiumhydrid, som litium- eller natriumaluminiumhydrid, eller et alkoksyaluminiumhydrid eller -borhydrid, f.eks. natriumbutoksy-aluminiumhydrid eller natrium-tri-metoksyborhydrid, eller et jord-alkalimetallaluminiumhydrid, som magnesiumaluminiumhydrid eller natriumborhydrid i et tertiært amin, som pyridin eller trietylamin, eller aluminiumhydridaluminiumklorid. Reduksjonen kan eksempelvis også foregå elektrolytisk på katoder med høy overspenning, som kvikksølv-, blyamalgam- eller blykatoder. Som katalyt anvender man f.eks. en blanding av vann, svovelsyre og en laverealkankarboksylsyre, som eddik- eller propionsyre. Anodene kan f.eks. bestå av platina, kull eller bly, og som anolyt anvender man fortrinnsvis svovelsyre.

Betingelsene må velges således at 1-propenylrestens dobbeltbinding ikke angripes.

Man kan videre også gå frem således, idet man reduserer en forbindelse med formel VI

131594

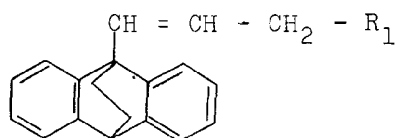


(VI)

hvor A betyr en til 3-R-1-propenylresten svarende rest, hvori nitrogenatomet er forbundet med en av dets substituenten med en dobbeltbinding og eventuelt har en positiv ladning eller hvori en av de med nitrogenatomet bundne karbonatomer har en hydroksylgruppe, som en tilsvarende 3-imino- eller 3-immonium-1-propenylrest, eller en tilsvarende 3-amino- eller 3-ammonium-1-propenylrest, idet aminogruppen er dobbelt forbundet med en av aminosubstituentene.

Omdannelsen foregår på vanlig måte ved reduksjon, f.eks. av azometinbindingen. Reduksjonen foregår på vanlig måte, fortrinnsvis ved hjelp av et enkelt eller komplekst hydrid, f.eks. et boran eller et dilettmetallhydrid, f.eks. et alkalimetall-jordmetallhydrid, som natriumborhydrid eller litiumaluminiumhydrid, eller et alkoksyaluminium- eller alkoksylborhydrid, eller med maursyre. Det er imidlertid også mulig å redusere med hydrogen i nærvær av en katalysator, som en platina-, palladium- eller nikkelkatalysator eller en homogen katalysator, f.eks. en kompleks rodiumforbindelse, som et rodium-klor-trifenyl-fosfin-kompleks, når man velger betingelsene således at 1-propenylrestens dobbeltbinding ikke angripes. Hensiktsmessig følger man hydrogenopptaket volumetrisk og avbryter hydrogeneringen etter opptak av den beregnede hydrogenmengde.

Man kan videre gå frem således, idet man i en forbindelse med formel VII



(VII)

hvor R_1 betyr en N-monosubstituert aminogruppe, som ved nitrogenatomet dessuten har en ved hydrolyse avspaltbar rest Y, avspalter resten Y hydrolytisk. Resten Y er f.eks. en silylrest, som trimetylsilylrest, eller fremfor alt en acylrest, f.eks. en alkanoylrest, fremfor alt en halogenert, f.eks. fluorent lavere alkanoylrest, f.eks. acetyl- eller trifluoracetylresten, en benzoylrest, fenylalkanoylrest, karbalkoksyrest, f.eks. en tert. butyloksykarbonyl-, karbetoksy-

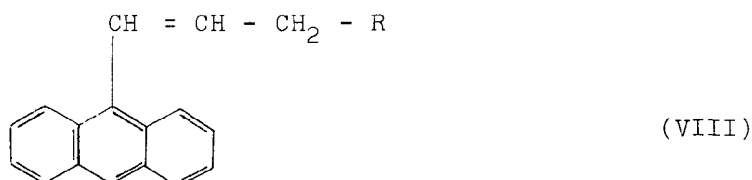
131594

eller karbometoksyrest. Resten Y kan imidlertid også være en dobbeltbundet rest, f.eks. en alkyliden- eller benzylidengruppe eller en fosforyliden-, som trifenyلفosforylidengruppe, idet nitrogenatomet har en positiv ladning.

Den hydrolytiske avspaltning av Y foregår f.eks. med hydrolyserende midler, eksempelvis i nærvær av sure midler, som f.eks. fortynnede mineralsyrer, som svovelsyre eller halogenhydrogensyrer, eller, ved acylrester, fortrinnsvis i nærvær av basiske midler, f.eks. alkalihydroksyder, som natriumhydroksyd.

Er Y en trifluoracetylgruppe, så kan hydrolysen også sammenknyttet med innføring av en ytterligere substituent og således fåes et tertiært amin, når en reaksjonsdyktig ester av en tilsvarende alkohol, f.eks. en ester med de overnevnte syrer, som jodhydrogensyre eller metansulfonsyre er inneholdt i reaksjonsblandingen sammen med en base, f.eks. kaliumhydroksyd.

Man kan videre også gå frem således, idet man i en forbindelse med formel VIII



hvor R har overnevnte betydning, innfører en 9,10-etanorest.

Innføringen av en 9,10-etanorest foregår på vanlig måte. Hensiktsmessig foregår dette under anvendelse av eventuelt laverealkylert etylen etter metoden av Diels-Adler, hensiktsmessig ved forhøyet temperatur og/eller under trykk.

I dannede forbindelser kan man eksempelvis omdanne sekundære aminer til tertiære aminer, dvs. i dannede monosubstituerte 3-amino-1-propenylgrupper innføre substituentene, f.eks. de overnevnte. Innføringen foregår spesielt som ovenfor, angitt for fri 3-amino-1-propenylgrupper. Substituentinnføringen kan også foregå reduktivt, f.eks. ved omsetning med tilsvarende

131594

aldehyd eller keton under reduserende betingelser, f.eks. i nærvær av maursyre.

De nevnte reaksjoner gjennomføres på vanlig måte eventuelt i nærvær av fortynnings-, kondensasjons- og/eller katalytiske midler, ved nedsatte, vanlige eller forhøyede temperaturer, eventuelt i lukket kar.

Alt etter fremgangsmåtebetingelser og utgangsstoffer får man sluttstoffene i fri form eller i form av deres syreaddisjonssalter. Syreaddisjonssaltene av de nye forbindelser kan på i og for seg kjent måte overføres i de fri forbindelser, f.eks. med basiske midler, som alkalier eller ioneutvekslere. På den annen side kan de dannede baser danne salter med organiske eller uorganiske syrer. For fremstilling av syreaddisjonssalter anvendes slike syrer som er egnet til dannelsen av terapeutisk anvendbare salter. Som slike syrer skal det eksempelvis nevnes: Halogenhydrogensyrer, svovelsyre, fosforsyre, salpetersyre, perklorisyre, alifatiske, alicykliske, aromatiske eller heterocykliske karboksyl- eller sulfonsyrer, som maursyre, eddiksyre, propionsyre, ravsyre, glykolsyre, melkesyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, askorbinsyre, maleinsyre, hydroksymaleinsyre eller pyrodruesyre, fenyleddiksyre, benzosyre, p-aminobenzosyre, antranilsyre, p-hydroksybenzosyre, salicylsyre eller p-aminosalicylsyre, embonsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, hydroksyetansulfonsyre, etylensulfonsyre, halogenbenzensulfonsyre, toluensulfonsyre, naftalinsulfonsyre eller sulfanilsyre, metionin, tryptofan, lysin eller arginin.

Disse eller andre salter av de nye forbindelser, som f.eks. pikrater, kan også tjene til å rense de dannede frie baser, idet man overfører de frie baser i salter, adskiller disse og fra saltene igjen frigjør basene. På grunn av det snevre forhold mellom de nye forbindelser i fri form og i form av deres salter er det i det foregående og følgende med frie forbindelser også å forstå eventuelt også de tilsvarende salter.

Alt etter valg av utgangsstoffer og arbeidsmåte kan de nye forbindelser, så sant de minst inneholder et asymmetrisk karbonatom, foreligge som racemater eller som optiske antipoder.

Dannede racemater lar seg spalte etter kjente metoder, eksempelvis ved omkrystallisering fra et optisk aktivt oppløsningsmiddel ved hjelp av mikroorganismer, eller ved omsetning med en med den racemiske forbindelse saltdannende optisk aktive syre og adskillelse av de på denne måte dannede salter, f.eks. på grunn av deres forskjellige oppløseligheter, i de diastereomere, etterfulgt av frigjøring av antipodene ved innvirkning av egnede midler. Spesielt vanlige optisk aktive syrer er f.eks. D- og L-formen av vinsyre, di-o-toluylvinsyre, eplesyre, mandelsyre, kamfersulfonsyre eller kinasyre. Fortrinnsvis isolerer man den mest virksomme av de to antipoder.

Hensiktsmessig anvender man for gjennomføring av reaksjonen ifølge oppfinnelsen slike utgangsstoffer som fører til de innledningsvis nevnte og spesielt fremhevede sluttprodukter.

Utgangsstoffene er delvis nye, delvis kjent.

De som foretrukkede utgangsstoffer anvendte 9-(3-okso-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracener kan fåes på følgende måte: Man acetaliserer 9-formyl-antracen, f.eks. med en ortoester og hensiktsmessig i nærvær av en sur katalysator, f.eks. bortri-fluoriddietyleterat, omsetter det således fremstilte acetat f.eks. med en etenyleter, som etylvinyleter eller etenylester, som vinylacetat og spalter reaksjonsproduktet til et i alle tilfeller substituert 3-(9-antryl)-akrolein. Spaltingen kan hensiktsmessig foregå i nærvær av en lavere alkanol. Som syre kan man anvende en ønskelig, uorganisk eller organisk syre.

3-(9-antryl)-akrolein-forbindelsene gir ved omsetning med en eventuelt laverealkylert etylen i nærvær av inerte, termisk stabile oppløsningsmidler de overnevnte 9-(3-okso-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracener.

Reaksjonen gjennomføres hensiktsmessig under trykk og under oppvarmning.

De som spesielt foretrukkede utgangsstoffer anvendte 9-(3-Z-(E)-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etanoantracener, hvori Z betyr en reaksjonsdyktig forestret hydroksylgruppe, kan f.eks. fåes som følger: Et 9-(3-hydroksy-(E)-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen, som f.eks. kan fåes av det tilsvarende aldehyd ved

131594

reduksjon, f.eks. med natriumborhydrid, beskyttes f.eks. ved dannelse av den tilsvarende tetrahydropyranyleter, sidekjedens dobbeltbinding oksyderes deretter til tilsvarende epoksyd og sistnevnte omsettes med difenyl-litium og etterfølgende metylering med metyljodid til tilsvarende betain, som ved oppvarming kan omdannes til det tilsvarende 9-(3-Z-(Z)-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen, hvori Z betyr 2-tetrahydropyranyloksygruppen. Alkoholbeskyttelsesgruppen fjernes deretter og den fri hydroksygruppe omdannes i en reaksjonsdyktig ester, som f.eks. et mesylat.

De nye forbindelser kan f.eks. finne anvendelse i form av farmasøytiske preparater som inneholder den i fri form eller eventuelt i form av deres terapeutisk anvendbare salter i blanding med ett f.eks. for den enterale eller parenterale applikasjon egnet farmasøytisk organisk eller uorganisk, faste eller flytende bærematerial. For dannelsen av dette kommer det på tale slike stoffer som ikke reagerer med de nye forbindelser, som f.eks. vann, gelatin, laktose, stivelse, stearylalkohol, magnesiumstearat, talkum, planteolje, benzylalkoholer, gummi, propylenglykoler, vaselin og andre kjente legemiddelbærere. De farmasøytiske preparater kan f.eks. foreligge som tabletter, drasjeer, kapsler, suppositorier eller i flytende form som oppløsninger (f.eks. som eliksir eller sirup), suspensjoner eller emulsjoner. Eventuelt er de sterilisert og/eller inneholder hjelpestoffer som konserverings-, stabiliserings-, fukte- eller emulgeringsmidler, oppløsningsformidlere eller salter til endring av det osmotiske trykk eller puffere. De kan også inneholde andre terapeutisk verdifulle stoffer. De farmasøytiske preparater fremstilles etter vanlige metoder.

De følgende eksempler forklarer nærmere fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen samt fremstilling av utgangsmaterialer.

Eksempel 1.

13,65 g 9-(3-metylimino-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen oppslemmes i 150 ml metanol. Under omrøring og avkjøling med isvann tildrypper man til denne suspensjon en oppløsning av 4,0 g natriumborhydrid i 15 ml vann. Derved bør temperaturen av kolbeinnholdet ikke overstige 15°C. Under reaksjonsforløpet går den Schiffske base hurtig i oppløsning. Etter 30 minutter re reduksjonen avsluttet. Man tilsetter 200 ml vann og ekstraherer tre ganger med hver gang 100 ml metylenklorid. De forenede ekstrakter utrustes en gang med 50 ml vann, tørkes over vannfri natriumsulfat og befris i

vannstrålevakuum for oppløsningsmiddel. Man får således 9-(3-metyl-amino-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen som farveløs viskos olje, som krystalliserer ved henstand (smeltepunkt $78-80^{\circ}\text{C}$).

Metansulfonatet får man ved nøytralisering av en acetonisk oppløsning av basen med metansulfonsyre som farveløse krystaller av smeltepunkt $168-171^{\circ}\text{C}$.

Hydrokloridet av basen fremstilles på følgende måte:

Man oppløser basen i fem ganger mengden aceton og nøytraliserer den ved tilsetning av en ekvivalent klorhydrogen i eddikester. Derved danner hydrokloridet farveløse krystaller av smeltepunkt $241-243^{\circ}\text{C}$. Etter omkrystallisering av isopropanoleter øker smeltepunktet til $243-244^{\circ}\text{C}$.

Det som utgangsmaterial anvendte 9-(3-metylimino-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen kan fremstilles som følger:

Til 137,1 g ortomaursyretrietylester setter man 0,8 ml BF_3 -dietyleterat og deretter under omrøring 164,8 g antracen-9-aldehyd i flere porsjoner. Den dannede gule grøt ble oppvarmet til $40-45^{\circ}\text{C}$, idet det etterhvert oppstår en viskos brunrød oppløsning. Etter 2 timer begynner man med å avkjøle kolbeinnholdet og tildrypper samtidig 63,4 g etylvinyleter så hurtig at reaksjonsblandingens temperatur ikke overskrider 20°C . Etter 2 timer tilsetter man 161 ml isopropanol og 24 ml 2N saltsyre og oppvarmer i 8 timer under tilbakebølge. Allerede etter ca. 1-2 timer begynner produktet forholdsvis hurtig å utkrystallisere. Man avkjøler til 5°C og frasuger de gule, fine krystaller. Man vasker de to ganger med hver gang 80 ml isopropanol, en gang med 80 ml vann og igjen med 80 ml isopropanol og tørker det således dannede 3-(9-antryl)-akrolein i 12 timer ved $80\text{ torr}/80^{\circ}\text{C}$ i vakuumskap til konstant vekt. Stoffet er gult og smelter ved $172-174^{\circ}\text{C}$, etter en gangs gjenoppløsning fra kloroform-eddikester ved $174-175^{\circ}\text{C}$. Utbyttet utgjør 171 g (92% av det teoretiske).

232 g (1,0 mol) 3-(9-antryl)-akrolein oppvarmes med 1000 ml toluen i en røreautoklav ved $170-180^{\circ}\text{C}$. Deretter påtrykker man 100 ato etylen og opprettholder dette trykk i 20 timer. Trykket avkjøles til 90°C , avspennes forsiktig, autoklavinnholdet blandes med 20 g aktivkull og den varme oppløsningen filtreres. Filtratet inndampes til ca. en femtedel av volumet og avkjøles deretter langsomt til 10°C . Deretter utkrystalliserer 9-(3-okso-1-

propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen. Man frasuger og vasker med tilsammen 400 ml iskald toluen. De farveløse krystaller tørkes i vakuumskap ved 80 torr/100°C til vektkonstant (15 timer). Utbytte utgjør 234,2 g (92% av det teoretiske), smeltepunkt 174-176°C. En gangs gjenopløsning fra kloroform-eter gir farveløse krystaller av smeltepunkt 175,5-177°C.

Fra moderluten kan det ved inndampning dessuten fåes ytterligere rent material, imidlertid lønner arbeidsomkostningene seg knapt.

Den nettopp omtalte omsetning kan gjennomføres på samme måte under anvendelse av isopropanol og acetonitril som oppløsningsmiddel (utbytter 62,5 og 71,5%). Anvender man dimetylformamid så får man maksimalt spor av det ønskede produkt. I en suspensjon av 26,0 g 9-(3-okso-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen i 200 ml metanol innføres under omrøring gassformet metylamin. Aldehydet går i oppløsning under oppvarming. Reaksjonsblandingens temperatur øker i løpet av noen minutter til 50-55°C. Så snart oppløsningen reagerer sterkt alkalisk (undersøkelse med fuktig indikatorpapir) stoppes metylenamintilførselen og oppløsningen hensettes i 30 minutter. Ved langsom tilsetning av 100 ml vann faller det krystallinsk ut 9-(3-metylimino-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen. Man avkjøler til 10°C, filtrerer av på sug og får således 26,2 g farveløse krystaller av smeltepunkt 128-129°C.

Det som utgangsmaterial anvendte 9-(3-metylimino-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen kan også fåes på følgende måte:

En blanding av 11,6 g 3-(9-antryl)-akrolein og 9,1 g 33%-ig etanolisk metylamin i 80 ml absolutt etanol omrøres i 20 minutter og oppvarmes derved suksessivt til 40°C. Den klare, brungule oppløsning avkjøles til 0°C, idet det utskiller seg mørkegule krystaller. De frasuges og omkrystalliseres fra 15 ml isopropanol og 5 ml eddikester. Man får således 9-(3-metylimino-1-propenyl)-antracen som gule nåler av smeltepunkt 122,5-124,5°C.

12,25 g 9-(3-metylimino-1-propenyl)-antracen i 150 ml toluen oppvarmes i autoklav ved 180°C. Man påtrykker varm 80 at. etylen og lar reaksjonsblanding stå i 20 timer ved et trykk på 80 at. og en temperatur ved 180°C. Den avkjølte blanding inndampes i vakuum. Man får således det rå 9-(3-metylimino-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen som brunaktig amorf masse, som kan an-

vendes i den ovennevnte reaksjon. Til karakterisering krystalliseres og omkrystalliseres en prøve fra metanol. De farveløse krystaller av smeltepunkt $128-129^{\circ}\text{C}$ er i enhver henseende identisk med overnevnte stoff.

Eksempel 2.

12,35 g 9-(3-metylamino-1-propenyl)-antracen i 120 ml toluen oppvarmes i autoklav ved 200°C . Man påtrykker varmt 75 ato etylen og lar blandingen stå i 35 timer ved et trykk på 75 ato og en temperatur på 200°C . Den avkjølte brune oppløsning filtreres over aktivkull og inndampes i vakuum. Man får således 1-(3-metylamino-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen som brunaktig amorf masse.

Basens hydroklorid fremstilles som angitt i eksempel 1.

Hydrokloridet danner lett gulaktige krystaller av smeltepunkt $240-242^{\circ}\text{C}$. Etter omkrystallisering fra kloroform-isopropanol-eter får man farveløse krystaller av smeltepunkt $243-244^{\circ}\text{C}$. Hydrokloridet er i enhver henseende identisk med produktet omtalt i eksempel 1.

Det som utgangsmaterial anvendte 9-(3-metylamino-1-propenyl)-antracen kan fremstilles som følger:

Til en suspensjon av 12,25 g 9-(3-metylimino-1-propenyl)-antracen har man under omrøring og isavkjøling 3,8 g natriumborhydrid i 5 ml vann, idet temperaturen ikke stiger over 15°C . Man omrører blandingen i 30 minutter ved 15°C , fortynner med 200 ml vann og ekstraherer tre ganger med hver gang 100 ml metylenklorid. De forenede ekstrakter vaskes med 50 ml vann, tørkes over vannfri natriumsulfat og befris i vannstrålevakuum for oppløsningsmiddel. Man får således 9-(3-metylamino-1-propenyl)-antracen som gulaktig olje, som gjennomkrystalliserer ved utrivning. Hydrokloridet av basen fremstilles som følger:

Man oppløser basen i fem ganger acetonmengden og nøytraliserer den ved tilsetning av en ekvivalent klorhydrogen i eddik-ester. Derved utkrystalliserer hydrokloridet i sitrongule nåler av smeltepunkt $277-279^{\circ}\text{C}$. Ved omkrystallisering fra metanol-etanol øker smeltepunktet til $284-286^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 3.

26,0 g 9-(3-okso-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen overføres som angitt i eksempel 1 ved hjelp av gassformet metylamin i Schiffsk base. Den resulterende metanoliske oppløsning

131594

av den Schiffske base reduseres deretter under omrøring og avkjøling med isvann direkte ved inndrypning av en oppløsning av 4,0 g natriumborhydrid i 15 ml vann. Opparbeidelsen foregikk som angitt i eksempel 1. Man får i samme utbytte 9-(3-metylamino-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etanoantracen som farveløps olje.

Eksempel 4.

13,75 g 9-(3-metylamino-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen oppløses i 20 ml maursyre og kokes med 4,5 ml 40%-ig formalin i 20 timer under tilbakeløp. Derpå surgjøres reaksjonsoppløsningen med 200 ml 20%-ig metansulfonsyre, maursyren avdestilleres i vakuum, den vandige oppløsning ekstraheres to ganger med 200 ml toluen, omrøres på 1 g dyrekull i 10 minutter ved værelsestemperatur, frafiltreres over et sjikt diatomenjord (Hyflo), gjøres sterkt alkalisk med 6N natronlut og ekstraheres tre ganger med 500 ml kloroform. De forenede kloroformoppløsninger vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og inndampes. Residuet består av 9-(3-dimetylamino-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen og overføres i hydrokloridet. Smeltepunkt 233-235°C (eddikester).

Eksempel 5.

13,0 g 9-(3-okso-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen oppløses i 500 ml absolutt etanol og kokes med 10,4 g aminocyklopropan i 2 timer under tilbakeløp. Derpå inndampes oppløsningen i vakuum. Det krystallinske residuet oppløses i 100 ml tetrahydrofuran og 500 ml metanol og omsettes med en oppløsning av 3,7 g natriumborhydrid i 25 ml vann. Reaksjonsblandingen omrøres kraftig i 5 timer ved 20°C, fortynnes med 200 ml vann og det organiske oppløsningsmidlet avdampes i vakuum. Konsentratet ekstraheres med kloroform, den organiske fase vaskes 2 ganger med vann, tørkes over natriumsulfat, frasuges og inndampes. Det således dannede 9-(3-cyklo-propylamino-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen smelter etter omkrystallisering fra eter ved 110-112°C. Det på vanlig måte fremstilte hydroklorid smelter ved 222-224°C.

Eksempel 6.

2,8 g 9-(3-klor-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen oppvarmes i 10 g nydestillert N-metyl-piperazin i 15 timer ved 100°C. Herpå inndampes og avgasses i høyvakuum ved 100°C i 2 timer. Det oljeaktige residuet oppløses i 250 ml 10%-ig metansulfonsyre, den vandige fase ekstraheres to ganger med toluen, omrøres med 1 g dyrekull i 10 minutter ved 20°C og frasuges over et sjikt

diatomenjord ("Hyflo"). Den metansulfonsure oppløsning gjøres sterkt alkalisk med 6 N natronlut og ekstraheres tre ganger med hver gang 300 ml kloroform. De forenede kloroformoppløsninger vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og inndampes. Residuet oppløses i litt toluen og kromatograferes over 160 g aluminiumoksyd (aktivitet II, nøytral). Som elueringsmiddel anvender man 3 liter toluen. Første fraksjon gir 9-(3-(N'-metylpiperazin)-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen, smeltepunkt 139-141°C (heksan).

Dihydrokloridet fremstilles på vanlig måte. Produktet smelter uenhetlig. Det høyeste smeltepunkt l, ved 263-265°C.

Det som utgangsmaterial anvendte 9-(3-klor-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen kan fremstilles på følgende måte:

2,6 g 9-(3-okso-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen oppløses i 100 ml metanol og omsettes med en oppløsning av 0,5 g natriumborhydrid i 2 ml vann. Oppløsningen omrøres 2 timer ved værelsestemperatur. Derpå helles oppløsningen på 200 g is og den vandige fase ekstraheres tre ganger med hver gang 200 ml kloroform. De forenede kloroformoppløsninger vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og inndampes. Residuet gir etter omkrystallisering fra eter-heksan 9-(3-hydroksy-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen som krystaller av smeltepunkt av 141-142°C.

2,8 g 9-(3-hydroksy-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen oppløses i 100 ml kloroform og det innføres 2,2 g fosforpentaklorid i porsjoner. Reaksjonen er eksotermisk, temperaturen øker til 45-50°C. Reaksjonsblandingen omrøres ytterligere enn i 2 timer ved 20°C og helles på 1 kg is. Den vandige fase ekstraheres ennå 2 ganger med 150 ml kloroform, de forenede kloroformoppløsninger tørkes over natriumsulfat og inndampes. Residuet består av 9-(3-klor-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen og kan omsettes med N-metylpiperazin uten ytterligere rensning.

Eksempel 7.

5,6 kg 9-(3-klor-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen oppløses i 25 ml dimetylformamid og omsettes med 13,0 g N-(β-hydroksyetyl)-piperazin. Reaksjonsblandingen oppvarmes 15 timer ved 100°C. Derpå inndampes blandingen i høyvakuum ved 120°C og avgasses. Residuet oppløses i litt toluen og kromatograferes over 300 g aluminiumoksyd (aktivitet II, nøytral). Som elueringsmiddel anvender man først 3 liter toluen og deretter 3 liter av en blanding toluen:kloroform (2:1). De med denne blanding eluerte fraksjon gir

rent 9-{3-N'-(8-hydroksyetyl)-piperazin-7-1-propenyl}-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen.

Det på vanlig måte fremstilte dihydroklorid smelter uenhetlig. Det høyeste smeltepunkt lå ved 245-247°C.

Eksempel 8.

9-(3-metylamino-(Z)-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen-hydroklorid:

2,25 g (6,62 mmol) 9-(3-hydroksy-(E)-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen-metansulfonsyreester hensettes i 100 ml 10%-ig metylaminoppløsning i benzen i 24 timer ved værelsestemperatur. Derpå fortynner man med 100 ml eter og utryster først med 25 ml 2 N sodaoppløsning, deretter tre ganger med hver gang 50 ml vann. Den organiske fase tørkes over natriumsulfat og inndampes i vannstrålevakuum. Som residuum blir det tilbake 9-(3-metylamino-(Z)-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen av smeltepunkt 79-80°C.

Til overføring i hydrokloridet oppløses den fri base i 25 ml metylenklorid og gjøres kongosur med eterisk klorhydrogenoppløsning. 9-(3-metylamino-(Z)-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen-hydroklorid utfelles med eter, frasuges og omkrystalliseres fra metylenklorid eter, smeltepunkt 205-207°C.

Det som utgangsstoff anvendte 9-(3-hydroksy-(Z)-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen-metansulfonsyreester fremstilles som følger:

10,0 g (38,4 mmol) 9-(3-akroleinyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen suspenderes i 250 ml metanol og blandes under omrøring med 15-20°C porsjonsvis med 0,8 g (21,1 mmol) natriumborhydrid. Etter tilsetningen fremkom en klar, lysegul oppløsning, som man hen-satte 1 time ved værelsestemperatur. Deretter inndamper man i vann-strålevakuum. Residuet oppløses i 250 ml eter og den eteriske opp-løsning vaskes nøytralt tre ganger med hver gang 50 ml vann, tørkes over natriumsulfat og inndampes i vannstrålevakuum ved 40°C. Som residu fremkom det rå 9-(3-hydroksy-(E)-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen. Dette omkrystalliseres fra eter-heksan og smelter ved 136,5-137,5°C.

5,2 g (2 mmol) 9-(3-hydroksy-(E)-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen oppløses i 100 ml metylenklorid, blandes med 4,4 g (21,7 mmol) 85%-ig m-klorbenzosyre og omrøres 24 timer ved værelsestemperatur. Derpå blander man med 25 ml 2 N natronlut, adskiller siktene og vasker den organiske fase nøytralt to ganger med

hver gang 25 ml vann. Etter tørkning over natriumsulfat inndampes metylenkloridoppløsningen i vannstrålevakuum ved 40°C. Som residuum blir det tilbake det rå 9-(1,2-epoksy-3-hydroksy-propyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen, som omkrystalliseres fra eterheksan med smeltepunkt 158-159°C.

7,6 g (27,3 m mol) 9-(1,2-epoksy-3-hydroksy-propyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen oppløses i 250 ml absolutt eter, blandes med 3,5 g (42 m mol) dihydropyran og 0,38 g 2 m mol) p-toluensulfonsyre-dihydrat og omrøres ved værelsestemperatur i 24 timer. Derpå blander man med 25 ml 1 N natriumhydrogenkarbonatoppløsning, adskiller sjiktene og vasker den eteriske oppløsning nøytral to ganger med hver gang 50 ml vann. Den organiske fase tørkes over natriumsulfat og inndampes deretter i vannstrålevakuum. Som residuum blir det tilbake krystallinsk 9- β -1,2-epoksy-3-(2-tetra-hydropyranyloksy)-propyl-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen, som etter en gangs omkrystallisering fra eter-heksan smelter ved 99-100°C.

3,5 g (9,7 m mol) 9- β -1,2-epoksy-3-(2-tetrahydropyranyloksy)-propyl-9,10-dihydro-etano-antracen oppløses i 60 ml absolutt tetrahydrofuran og avkjøles ved hjelp av et is-vannbad til 0°C. Under omrøring og under nitrogenatmosfære blander man dråpevis med en oppløsning av 11 m mol litiumdifenylofosfid i 35 ml absolutt tetrahydrofuran fremstillet av 2,42 (11 m mol) difenyl-klor-fosfin og 0,77 g (110 m mol) litium. Den resulterende, rød reaksjonsoppløsning oppvarmer man derpå under nitrogenatmosfære i 6 timer under omrøring til kokning, idet den etterhvert avfarver seg til lysegult. Man avkjøler deretter ved hjelp av et isbad til 0-5°C og blander dråpevis med 2,13 g (15 m mol) metyljodid. Deretter omrøres reaksjonsblandingen 15 timer ved værelsestemperatur, idet det etterhvert danner seg en hvit utfelling. Derpå inndamper man i vannstrålevakuum og blander residuet med 150 ml eter og 50 ml vann. Sjiktene adskilles og den eteriske fase vaskes ennu to ganger med hver gang 50 ml H₂O, tørkes over natriumsulfat og inndampes i vannstrålevakuum. Som residuum blir det tilbake 4,0 g rått 9- β -3-(2-tetrahydropyranyloksy)-(Z)-1-propenyl-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen som farveløs, tyktflytende olje, som dessuten er forurenset med difenyl-metylfosfinoksyd. For rensning kromatograferes råproduktet på 120 g aluminiumoksyd II/n. Det rene 9- β -3-(2-tetrahydropyranyloksy)-(Z)-propenyl-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen elueres med benzen som farveløs, tyktflytende olje.

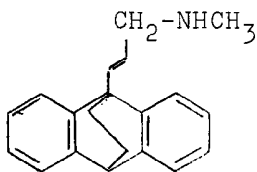
2,7 g (7,8 m mol) 9- β -(2-tetrahydropyranyloksy)-(Z)-1-propenyl-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen oppløses i 100 ml metanol og avkjøles i et is-vannbad på 0°C. Man blander med 5,7 g (30 m mol) p-toluensulfonsyre-dihydrat og omrører 1 time ved 0°C. Derpå blander man med 2,6 g (31 m mol) natriumhydrogenkarbonat og inndamper i vannstrålevakuum. Residuet opptas i 150 ml eter og vaskes nøytralt tre ganger med hver gang 50 ml vann. Den eteriske oppløsning tørkes over natriumsulfat og inndampes i vannstrålevakuum ved en badtemperatur på 40°C. Som residuum blir det tilbake 9-(3-hydroksy-(Z)-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen som tyktflytende farveløs olje.

2,25 g (18,5 m mol) 9-(3-hydroksy-(Z)-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen og 2,0 g (2,6 ml; 15,5 m mol) etyldiisopropylamin oppløses i 50 ml absolutt metylenklorid og avkjøles i et is-koksalt-kuldebad til -15°C. Under fuktighetsutelukkelse og under omrøring blander man ved en reaksjonstemperatur på -15°C til -10°C dråpevis med 1,14 g (0,75 ml; 10 m mol) metansulfonsyreklorid. Derpå lar man reaksjonsoppløsningen stå 15 timer i kjøleskap ved -5°C. Deretter fortynner man med 150 ml eter og vasker i rekkefølge to ganger med hver gang 30 ml iskald 1 N svovelsyre, to ganger med hver gang 30 ml 1 N natriumhydrogenkarbonatoppløsning og to ganger med hver gang 50 ml vann. Den eteriske fase tørkes over natriumsulfat og inndampes i vannstrålevakuum. Som residuum blir det tilbake krystallinsk 9-(3-hydroksy-(Z)-1-propenyl)-dibenzo β ,e-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen-metansulfonsyreester, som etter en gangs omkrystallisering fra metylenklorid-heksan smelter ved 133-135°C.

Eksempel 9.

10 g 3- β -(9,10-dihydro-9,10-etanoantryl)-7-akrylsyremetylamid oppløses i 50 ml vannfri tetrahydrofuran og under omrøring inndryppes i en suspensjon av 4 g litiumaluminiumhydrid i 100 ml vannfri tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen kokes deretter 6 timer under tilbakeløp. Under isavkjøling tilsetter man 4 ml vann, deretter 4 ml 15%-ig natronlut og endelig igjen 12 ml vann. De uorganiske bestanddeler adskilles og filtratet inndampes til tørrhet.

Residuet oppløses i 100 ml 10%-ig vandig metansulfonsyre og klarfiltreres med 2 g aktivkull. Blanding av filtratet med overskytende natronlut og ekstrahering med metylenklorid gir 9-(3-metyl-amino-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen med formel

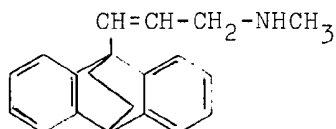


som grønnaktig olje som hurtig stivner krystallinsk.

Den krystallinske masse oppløses i 50 ml aceton og derpå innføres tørr klorhydrogengass til sur reaksjon. Det krystallinske utskilte hydroklorid frafiltreres og omkrystalliseres fra etanol. Det rene farveløse hydroklorid smelter ved 243-244°C.

Eksempel 10.

28 g 9-(3-amino-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracen oppløses i 60 ml isopropanol og blandes med 20 g finmalt pottaske. Under omrøring tildrypper man langsomt 17,1 g metyljodid til reaksjonsblandingen. Man lar det derpå utreagere 2 timer ved 20°C og oppvarmes deretter ennu 1 time ved 50°C. Ved filtrering adskilles de uorganiske salter. Det etter inndampning av filtratet gjenblivende residuet oppløses i metylenklorid og utvaskes med vann. Metylenkloridoppløsningen tørkes over vannfri natriumsulfat, filtreres og inndampes. Man oppløser residuet i aceton og innfører tørr klorhydrogen i oppløsningen til svak sur reaksjon (pH 4-5). 9-(3-metylamino-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracen-hydroklorid med formel



. HCl

krystalliserer derved direkte fra oppløsningen. Etter frasugning omkrystalliseres stoffet to ganger fra etanol. Man får således farveløse krystaller av smeltepunkt 240-242°C.

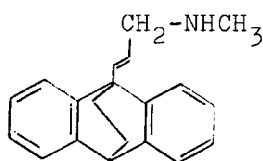
Det som utgangsmaterial anvendte 9-(3-amino-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracen kan fremstilles som følger:

30 g 9-(3-klor-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracen oppløses i en 0,5 liters stålautoklav i 200 ml isopropanol, blandes med 20 ml flytende ammoniakk og oppvarmes 12 timer ved 100°C. Etter avkjøling til -20°C heller man autoklavinnholdet på 1 liter isavkjølet 1 N saltsyre. Den vandige fase ekstraheres to ganger med 100 ml toluen, klarfiltreres deretter med aktivkull og gjøres alkalisk med 5 N natronlut. Ekstrahering med metylenklorid gir det

ønskede 9-(3-amino-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etanoantracen som gul, viskos olje, som kan anvendes til metylering uten ytterligere rensning.

Eksempel 11.

10 g 9-(3-acetylmetylamino-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen oppløses varmt i 100 ml iseddik. Deretter tilsetter man ved 80°C 50 ml konsentrert saltsyre og koker deretter 2 timer under svakt tilbakeløp. Etter tilsetning av ytterligere 50 ml konsentrert saltsyre øker man badtemperaturen til 150°C og koker i 15 timer under kraftig tilbakeløp. Den klare, gule oppløsning inndampes derpå, residuet oppløses varmt i 200 ml vann, klarfiltreres med aktivkull og filtratet inndampes etter avkjøling til tørrhet. Det gjenblivende krystallinske 9-(3-metylamino-1-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen-hydroklorid med formel

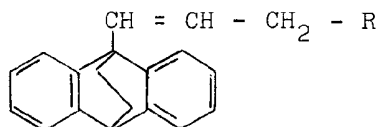


. HCl

omkrystalliseres fra åtte ganger mengden etanol. Man får således det rene hydroklorid med smeltepunkt 243-244°C.

P a t e n t k r a v :

Analogifremgangsmåter til fremstilling av 9,10-dihydro-9,10-etanoantracener med formel I med terapeutiske, spesielt psykotrope egenskaper



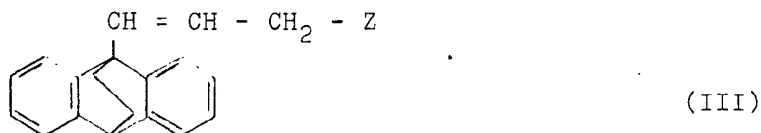
(I)

hvor R betyr en mono- eller di-laverealkylaminogruppe, en sykloalkylaminogruppe med 3-7 karbonatomer eller en N'-laverealkyl- eller N'-hydroksylaverealkylpiperazingruppe, terapeutisk anvendbare syreaddisjonssalter, racemater eller optiske antipoder derav,

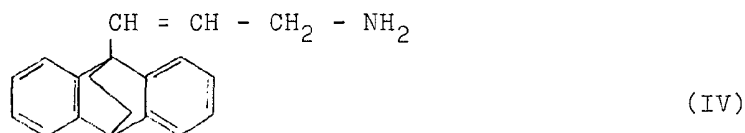
k a r a k t e r i s e r t v e d a t m a n e n t e n

a) omsetter en forbindelse med formel III

131594



hvor Z betyr en reaksjonsdyktig, forestret hydroksylgruppe, med en forbindelse med formel HR, idet R har overnevnte betydning, eller
b) omsetter en forbindelse med formel IV



med en reaksjonsdyktig ester av en lavere alkanol, eller

c) reduserer en forbindelse med formel V



hvor X betyr en til 3-R-1-propenylresten svarende rest, som minst har en eventuelt modifisert reaksjonsdyktig oksogruppe, eller

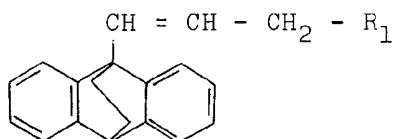
d) reduserer en forbindelse med formel VI



hvor A betyr en til 3-R-1-propenylresten svarende rest, hvor nitrogenatomet er forbundet med en av dets substituenten med en dobbeltbinding og eventuelt har en positiv ladning eller hvor en av de til nitrogenatomet bundne karbonatomer har en hydroksylgruppe, som en tilsvarende 3-imino- eller 3-immonium-1-propenylrest eller en tilsvarende 3-amino- eller 3-ammonium-1-propenylrest, hvor amino-gruppen er dobbelt forbundet med en av aminosubstituentene, eller

e) i en forbindelse med formel VII

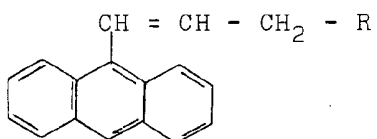
131594



(VII)

hvor R_1 betyr en N-monosubstituert aminogruppe, som ved nitrogenatomet dessuten har en ved hjelp av hydrolyse avspaltbar rest Y, avspalter resten Y hydrolytisk, eller

f) innfører en 9,10-etanorest i en forbindelse med formel VIII



(VIII)

hvor R har overnevnte betydning,

og, hvis ønsket, overfører dannede sekundære aminer innen rammen av definisjonen for sluttstoffene i tertiære aminer og/eller oppdeler dannede racemater i de optiske antipoder og/eller omdanner dannede fri forbindelser i salter eller dannede salter i de fri forbindelser.

(56) Anførte publikasjoner:

Alment tilgjengelig norsk søknad nr. 4323/70
US patent nr. 3399201