

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 753507 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **753507**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC¹)
C07C 87/06

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **12.12.1975**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **12.12.1975**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **14.06.1976**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

13.12.1974	JP	49-143734	27.12.1974	JP	50-2909
04.04.1975	JP	50-41452	07.07.1975	JP	50-83871

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Sumitomo Chemical Company, Limited, 15, Kitahama 5-chome Higashi-ku, Osaka, Japan, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Sunagawa, Makoto, Japan, JAPANI, (JP)

2 • Sato, Hiromi, Japan, JAPANI, (JP)

3 • Katsube, Junki, Japan, JAPANI, (JP)

4 • Yamamoto, Hisao, Japan, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Orgaanisia trisyklisiä yhdisteitä

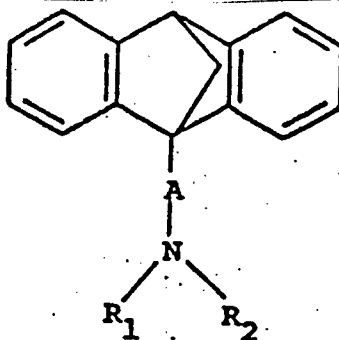
Organiska tricykliska komponenter

2.2.1
HYV. NAHT.

Sumitomo Chemical Company, Limited
No. 15, Kitahama 5-chome
Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka-fu
Japani

Menetelmä valmistaa farmakologisesti vaikuttavien 9-aminoalkyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenijohdannaisia. - Förfarande för framställning av farmaceutiskt verksamma 9-aminoalkyl-9,10-dihydro-9,10-metanoantracenderivat.

Keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa farmakologisesti vaikuttavien 9-aminoalkyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenijohdannaisia, joiden kaava I on



(I)

jossa A on C_1-C_4 alkyleeni tai C_3-C_4 alkenyyli ja R_1 ja R_2 ovat kukin vety, C_1-C_4 alkyyli, C_3-C_4 alkenyyli, C_3-C_4 alkynyyli, C_3-C_6 sykloalkyyli(C_1-C_3)alkyyli, fenyyl(C_1-C_3)alkyyli tai C_2-C_4 alkyyli substituoituna kahdella tai kolmella halogeeniatomilla pääteasemassa sijaitsevassa hiiliatomissa tai, yhdessä viereisen typpi-atomin kanssa, ne tarkoittavat piperidinoa, morfolinoa tai pyrrolidinonia, ja tämän yhdisteen toksittomia farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat hyödyllisiä antianksieettisina, antidepressiivisinä lääkkeinä, tehokkaana rauhoittavana lääkkeenä, antihistamiini- ja antiallergialääkkeinä, so. 9-formyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenin kautta.

Itse 9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenirunko on tunnettu jo vuodesta 1920 ja 9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenijohdannaisista tehty joitakin kemiallisia tutkimuksia, mutta 9-aminoalkyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenijohdannaisten synteesisistä tai 9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenijohdannaisten farmakologisesta tutkimuksesta ei ole ilmestynyt mitään julkaisua.

Edellä tarkoittaa nimitys " C_1-C_4 alkyleeni" suoraketjuista tai haarautunutta alkyleeniryhmää, jossa on 1 - 4 hiiliatomia (esimerkiksi metyleeni, etyleeni, propyleeni, butyleeni, 1-metyylietyleeni, 1-metyylipropyleeni, 2-metyylipropyleeni). Nimitys " C_3-C_4 alkenyleeni" sisältää erityisesti 1-proenyleenin, 1-butyleenin 2-butyleenin, 1-metyyli-1-propenyleenin ja 2-metyyli-1-propenyleenin, jolloin numerointi on aloitettu 9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenirunkoon sitoutuneesta hiiliatomista. Nimitys " C_1-C_4 alkyyli" tarkoittaa suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliiryhmää, jossa on 1 - 4 hiiliatomia (esimerkiksi metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, sek.-butyyli, isobutyli). Nimitys " C_3-C_4 alkenyyli" tarkoittaa suoraketjuista tai haarautunutta alkenyyliiryhmää, jossa on 3 tai 4 hiiliatomia, kuten propenyyliä tai butenyyliä. Nimitys " C_3-C_4 alkynyyli" tarkoittaa suoraketjuista tai haarautunutta alkynyyliiryhmää, jossa on 3 tai 4 hiiliatomia, kuten propargyyliä. Nimitys " C_3-C_6 sykloalkyyli(C_1-C_3)alkyyli" tarkoittaa suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliiryhmää, jossa on 1 - 3 hiiliatomia ja jossa on sykloalkyyliiryhmä, joka sisältää 3 - 6 hiiliatomia; esimerkiksi syklopropyyli-metyyli ja syklobutyli-metyyli. Nimitys "fenyyli(C_1-C_3)alkyyli" tarkoittaa suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliiryhmää, jossa on 1 - 3 hiiliatomia (esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli) ja jossa on fenyyliiryhmä.

9-aminoalkyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenijohdannaisten I toksittomia, farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voivat olla orgaaniset ja epäorgaaniset happo-additiosuolat, esimerkiksi hdyrokloridi, hydrobromidi,

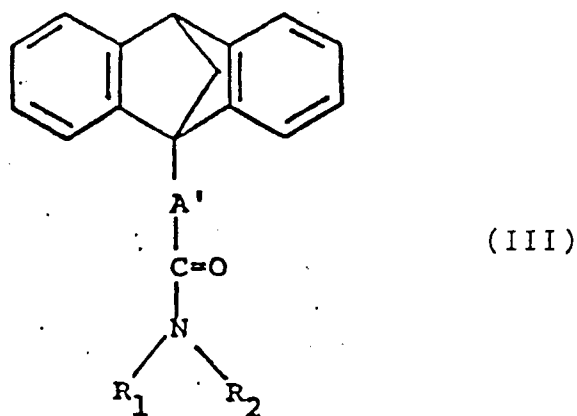
asetaatit, oksalaatti, sitraatti, tartraatti, sukkinaatti, fumaraatti ja laktaatti.

9-aminoalkyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenijohdannaisille (joita kutsutaan seuraavassa "9-aminoalkyyli-metanoantraseenijohdannaisiksi") (I), on tunnusomaista aminoalkyyli-sivuketju, joka sijaitsee 9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenirungon 9-asemassa.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan keksinnön mukaan valmistaa seuraavilla menetelmävaihtoehdoilla:

Menetelmä (a):

Pelkistetään kaavan III mukainen yhdiste



jossa A' on suora sidos, C₁-C₃ alkyleeni tai C₂-C₃ alkenyleeni ja R₁ ja R₂ tarkoittavat kumpikin samaa kuin edellä.

Pelkistämisessä käytetään parhaiten pelkistintä, kuten alkalimetallia alkoholipitoisessa liuottimessa, metallihydridiä tai vastaavaa. Tähän tarkoitukseen voidaan käyttää myös elektrolyyttistä pelkistystä.

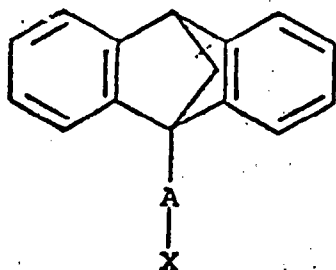
Erityisen suositeltavaa on käyttää metallihydridiä, kuten litiumalumiinihydridiä, natriumalumiinidietyylihydridiä ja natrium bis(2-metoksietoksi)alumiinihydridiä inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten eettereissä (esimerkiksi dietyylieetteri, di-isopropyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani, etyleeniglykoli, dimetyylieetteri), alifaattisissa

hiilivedyissä (esimerkiksi heptaani, heksaani, sykloheksaani), aromaattisissa hiilivedyissä, esimerkiksi bentseeni, tolueni) tai niiden seoksissa. Käsittelylämpötila voi tässä tapauksessa vaihdella jäissä jäädyttämisestä pelkistysjärjestelmän refluksointilämpötilaan.

Natriumboorihydridi on toinen esimerkki käytännössä käyttökelpoisista metallihydrideistä, jota voidaan käyttää pelkistimenä, erityisesti, kun sitä käytetään suolan, kuten alumiinikloridin läsnäollessa, tai kun yhdisteen (III) karboksamidiryhmä on aktivoitu trietyylioksoniumfluoriboraatilla tai vastaavalla. Metallihydrideistä, jotka toimivat tehokkaasti pelkistimenä, on edelleen esimerkki diboraani.

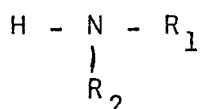
Menetelmä (b):

9-aminoalkyyli-metanoantraseenijohdannainen (I) voidaan valmistaa myös saattamalla kaavan IV mukainen yhdiste



(IV)

jossa X on poistuva ryhmä ja A tarkoittaa samaa kuin edellä, reagoimaan kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa



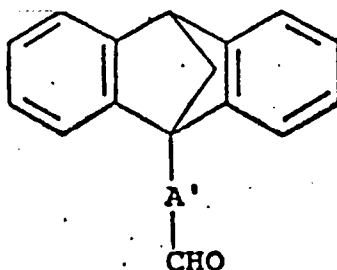
(V)

jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, emäksisen sideaineen läsnäollessa tai ilman sitä, kuten eettereiden (esimerkiksi dietyylieetteri, di-isopropyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani, etyleeniglykolidimetyylieetteri), alkoholien (esimerkiksi metanoli, etanoli, isopropanoli), aromaattisten hiilivetyjen (esimerkiksi bentseeni, tolueni),

dimetyylisulfoksidin, dimetyyliformamidin tai pyridiinin läsnäollessa tai ilman inerttiä liuotinta emäksisen sideaineen läsnäollessa tai ilman sitä. Emäksisistä sideaineista mainittakoon esimerkkeinä amiinit (esimerkiksi pyridiini, pikoliini, trietyyliamiini, dimetyylianiiliini), metallihydridit (esimerkiksi natriumhydridi), metallialkoksidit (esimerkiksi natriummetoksidi, natriumetoksidi, kalium t-butoksidi), metallikarbonaatit (esimerkiksi natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti), metallibikarbonaatit (esimerkiksi natriumbikarbonaatti), natriumamidi jne. Reaktiolämpötila voi vaihdella jäissä jäähdyttämisestä reaktiosysteemin refluksointilämpötilaan suljetussa tai avoimessa systeemissä.

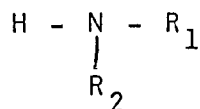
Menetelmä (c):

Kaavan (VI) mukaiselle yhdisteelle



(VI)

jossa A' tarkoittaa samaa kuin edellä, ja kaavan V mukaiselle amiinille



(V)

jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat kumpikin samaa kuin edellä, suoritetaan kondensaatio-pelkistys.

Kondensointipelkistys voidaan suorittaa tunnetuilla menetelmillä. Esimerkiksi voidaan soveltaa tavallista Leuckart-Wallach-reaktiota, jossa käytetään muurahaishappoa /Organic Reactions, Vol. 5, s. 301, John Wiley & Sons, Inc./. Yhdiste

(VI) lisätään amiinin (V) amiiniformaattiin tai amiinin (V) ja muurahaishapon seokseen ja reaktio suoritetaan lämpötilassa välillä huoneen lämpötila ja 250°C . Reaktio voidaan suorittaa myös inertin liuottimen, kuten bentseenin, tolueenin, nitrobentseenin, tetrahydrofuraanin tai dioksaanin läsnäollessa.

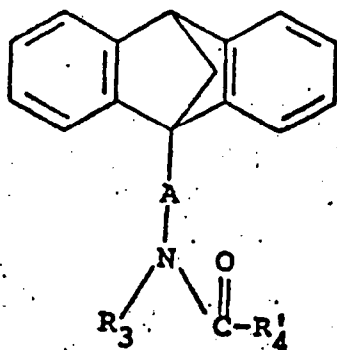
Kondensointipelkistys voidaan suorittaa myös hydraamalla yhdisteen (VI) ja amiinin (V) seos katalyytillä, kuten Raney-nikkelillä, platinaoksidilla tai palladiumilla inertin liuottimen läsnäollessa tai ilman sitä. Hydrauspaine voi vaihdella ilmakehän paineesta korotettuun paineeseen. Käsittelyssä voidaan käyttää kondensointiainetta, kuten natriumasetaattia.

Kondensointipelkistys voidaan edelleen suorittaa käyttämällä natriumalkoholi- tai sinkki-happo- tai alkalimenetelmää. Voidaan käyttää inerttiä liuotinta, kuten alkoholeja (esimerkiksi metanoli, etanoli, isopropanoli), nestemäistä ammoniakia, etikkahappoa tai eettereitä (esimerkiksi dietyylieetteri, dioksaani, di-isopropyylieetteri, tetrahydrofuraani).

Kondensointipelkistys voidaan edelleen suorittaa pelkistämällä tavalliseen tapaan yhdisteistä (VI) ja amiinista (V) valmistettu Schiff'in emäs tai enamiini. Pelkistäminen voidaan suorittaa katalyyttisesti hydraamalla kuten edellä tai käyttämällä pelkistintä, kuten natriumboorihydridiä, diboraania, litiumalumiinihydridiä, natriumalumiinidietyylidihydridiä, natriumboorisyanohydridiä tai natrium bis(2-metoksi-etoksi)alumiinihydridiä inertissä liuottimessa, kuten metanolissa, etanolissa, isopropanolissa, n-butanolissa, t-butanolissa, bentseenissä, tolueenissa, dietyylieetterissä, di-isopropyylieetterissä, dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa. Lämpötila voi tässä tapauksessa vaihdella -10°C :sta pelkistyssysteemin refluksointilämpötilaan.

Menetelmä (d):

Pelkistetään kaavan VII mukainen yhdiste

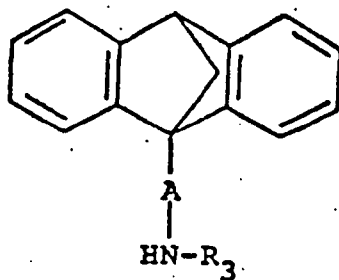


(VII)

jossa R_3 on vety, C_1-C_4 alkyyli, C_3-C_4 alkenyyli, C_3-C_6 sykloalkyyli (C_1-C_3) alkyyli, fenyyl (C_1-C_3) alkyyli tai C_2-C_4 alkyyli substituoituna kahdella tai kolmella halogeeniatomilla pääteasemassa sijaitsevassa hiiliatomissa, R_4 on vety, C_1-C_3 alkyyli, C_2-C_3 alkenyyli, aryyli, C_3-C_6 sykloalkyyli tai C_1-C_4 alkoksi ja A tarkoittaa samaa kuin edellä, yhdisteeksi (I), jossa R_1 vastaa ryhmää R_3 ja R_2 vastaa ryhmää $-CH_2-R_4$, jossa R_4 on vety, C_1-C_3 alkyyli, C_2-C_3 alkenyyli, fenyyl tai C_3-C_6 sykloalkyyli. Pelkistäminen voidaan suorittaa samalla tavoin kuin edellä on kuvattu yhdisteen (III) pelkistykseen yhteydessä.

Menetelmä (e):

Kaavan VIII mukainen yhdiste



(VIII)

jossa A ja R_3 tarkoittavat kumpikin samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan IX mukaisen yhdisteen kanssa



jossa R_5 on C_1-C_4 alkyyli, C_3-C_4 alkenyyli, C_1-C_4 alkynyyli, C_3-C_6 sykloalkyyli(C_1-C_3)alkyyli, fenyyli(C_1-C_3)alkyyli tai C_2-C_4 alkyyli substituoituna kahdella tai kolmella halogeeniatomilla pääteasemassa sijaitsevassa hiiliatomissa ja X tarkoittaa samaa kuin edellä, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_1 vastaa R_3 ja R_2 vastaa R_5 .

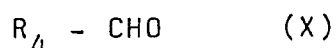
Kun käytetään yhdistettä (VIII), jossa R_3 on vetv, kaavan (I) mukainen 9-aminoalkyyli-metanoantraseeni, jossa R_1 ja R_2 vastaavat R_5 , kaavan (VIII) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan (IX) mukaisen yhdisteen kanssa, jota käytetään 2 moolia.

Menetelmä (f):

9-aminoalkyyli-metanoantraseniyhdiste (I), jossa R_1 vastaa R_3 :a ja R_2 on vety voidaan valmistaa vastaavasta yhdisteestä (VII) hydrolysoimalla. Hydrolyysi voidaan suorittaa tavallisissa olosuhteissa, joissa amidi- ja uretaanijohdannaiset hydrolysoituvat; esimerkiksi käsittelemällä alkalilla (esimerkiksi kaliumhydroksidi, natriumhydroksidi) tai mineraalihakolla (esimerkiksi suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo) inertissä liuottimessa, kuten vedessä, alkoholeissa (esimerkiksi metanoli, etanoli, isopropanoli, t-butanoli, n-butanoli, etyleeniglykoli), eettereissä (esimerkiksi dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani, etyleeniglykolidimetyylieetteri) tai aromaattisissa hiilivedyissä (esimerkiksi bentseeni, tolueeni). Käsittelyn lämpötilaa voidaan vaihdella jäissä jäädyttämisestä reaktiojärjestelmän refluksointilämpötilaan.

Menetelmä (g):

Kaavan VIII mukaiselle yhdisteelle ja kaavan

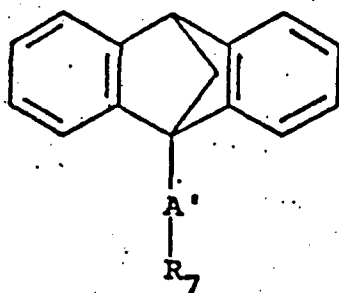


jossa R_4 tarkoittaa samaa kuin edellä, suoritetaan kondensaatiopelkistysreaktio, jolloin saadaan yhdiste I, jossa R_1 kattaa ryhmän R_2 ja R_2 vastaa ryhmää $-\text{CH}_2-\text{R}_4$, jossa R_4 tarkoittaa samaa kuin edellä.

Kun käytetään yhdistettä VIII, jossa R_3 on vety kaavan I mukainen 9-aminoalkyyli-metanoantraseeni, jossa R_1 ja R_2 vastaavat R_4 , voidaan valmistaa saattamalla yhdiste VIII reagoimaan ainakin 2 moolin kanssa yhdistettä X samalla tavalla.

Menetelmä (h)

Pelkistetään kaavan XI mukainen yhdiste



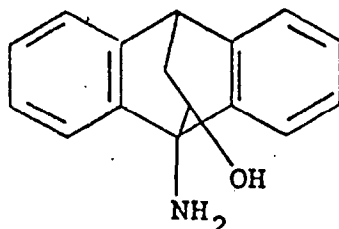
(XI)

jossa R_7 on nitriiliryhmä ($-\text{C}=\text{N}$) tai karbaldehydioksiimiryhmä ($-\text{CH}=\text{NOH}$) ja A' tarkoittaa samaa kuin edellä, jolloin saadaan yhdiste I, jossa A on $-\text{A}'-\text{CH}_2-$ ja R_1 ja R_2 tarkoittavat kumpikin vetyä.

Tällä tavoin valmistettu keksinnön mukainen 9-aminoalkyyli-metanoantraseeni (I) voidaan erottaa reaktioseoksesta ja puhdistaa tavanomaisiin menetelmin.

9-aminoalkyyli-metanoantraseeniyhdiste (I) voidaan muuntaa suolakseen tavalliseen tapaan; samoin muuttaminen suoloista takaisin alkuperäiseksi vapaaksi emäkseksi voidaan suorittaa tavalliseen tapaan.

Päävälituote, so. 9-formyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni (II), voidaan valmistaa toisiinnuttamalla kaavan (A) mukaisesta 9-amino-12-hydroksi-9,10-dihydro-9,10-etanoantraseenista



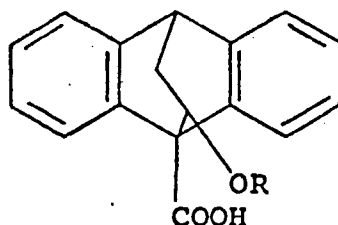
Amiinien ja α -amino-alkoholijohdannaisien toisiinnuttaminen käsittelemällä typpihapokkeella tunnetaan Demjanov-toisiintumisena ja Tiffeneu-Demjanov-toisiintumisena (Organic Reactions, Vol. 11, s. 157, John Wiley & Sons, Inc.). Näitä toisiintumisreaktioita on useimmissa ilmoitetuissa esimerkeissä sovellettu renkaan suurentamiseen. Toisiintumisreaktion käytöstä renkaan pienentämisessä on ilmoitettu vain muutamia esimerkkejä. 9,10-etanoantraseenijohdannaisen toisiinnuttamista 9-formyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantarseeniksi ei ole vielä ilmoitettu ja tätä voidaan pitää uutena 9-formyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenin valmistusmenetelmänä.

9-amino-12-hydroksi-9,10-dihydro-9,10-etanoantraseenin toisiinnuttaminen 9-formyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeniksi voidaan suorittaa käsittelemällä typpihapokkeella. Ts. 9-amino-12-hydroksi-9,10-dihydro-9,10-etanoantraseenia käsitellään typpihapokkeella tai metallinitriitillä, kuten natriunitriitillä tai kaliumnitriitillä happamassa väliaineessa, kuten etikkahapossa, muurahaishapossa, suolahapossa, vetybromihapossa, rikkihapossa tai fosforihapossa tai tällaisten happojen sekaluoksessa. Reaktiosysteemissä voidaan käyttää inerttiä liuotinta, kuten vettä, metanolia, etanolia, asetonia, bentseeniä, tolueenia, kloroformia, dikloorietaania, dikloorimetaania, dietyylieetteriä, etyleeniglykolidimetyylieetteriä, tetrahydrofuraania,

etyyliasettaattia, dimetyylisulfoksidia tai dimetyyliformamidia tai niiden seosta. Tässä tapauksessa käsittelylämpötila voi vaihdella jäissä jäädyttämisestä pelkistyssysteemin refluksointilämpötilaan.

Näin valmistettu 9-formyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni (II) voidaan erottaa reaktioseksesta ja puhdistaa tavanomaisilla menetelmillä.

Yhdiste (A) (so. 9-amino-12-hydroksi-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni) voidaan valmistaa kaavan (B) mukaisesta yhdisteestä

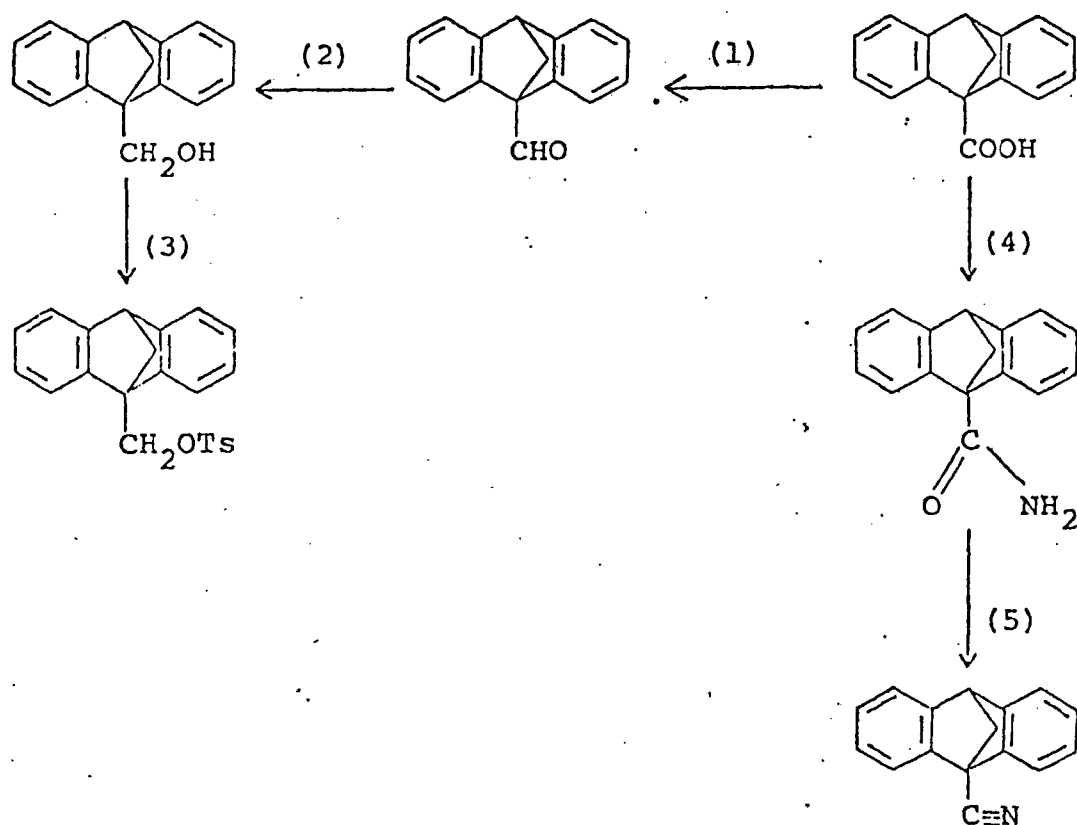


(B)

jossa R on vety tai hydroksyylin suojaryhmä, kuten asetyyli, bentsoyyli tai tetrahydropyranyyli, toisiinnuttamalla, kuten Curtius-reaktion tai Hoffman-toisiinnuttamisen avulla ja hydrolysoimalla. Toisiinnuttaminen voidaan suorittaa esimerkiksi Curtius-reaktion yleisillä menetelmillä (Organic Reactions, Vol. 3, s. 337, John Wiley & Sons, Inc.), ja hydrolyysi voidaan suorittaa normaaleissa uretaani- ja isosyanaattijohdannaisten hydrolyysiolosuhteissa.

9-aminoalkyyli-metanoantraseeniyhdisteiden (I) synteeseissä tarvittavat välituotteet voidaan valmistaa 9-formyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenista (II) käyttämällä tavanomaisia reaktioita, kuten hapettamista, pelkistämistä, hydrolyysiä, hiiliketjun pidentämistä (substituutio, Wittig-reaktio, Reformatsky-reaktio, Grignard-reaktio), jne.

9-amino-metyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenijohdannaisten lähtöaineet voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavasti:



jossa Ts tarkoittaa p-tolueenisulfonyylioksiyhmää; so.

(1) 9-formyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni hapetetaan 9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-9-karboksylihapoksi käsittelemällä hapettimella, kuten kromitrioksidilla tai hopeaoksidilla inertissä liuottimessa;

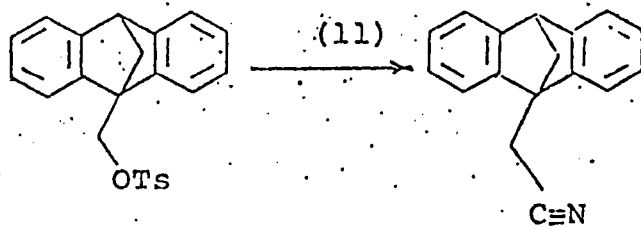
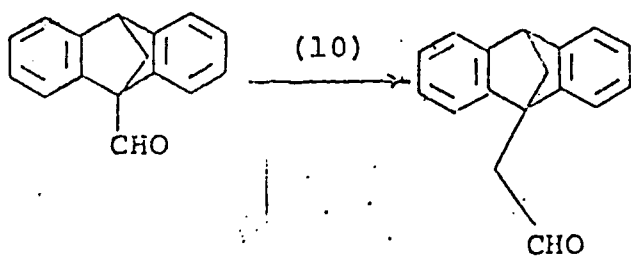
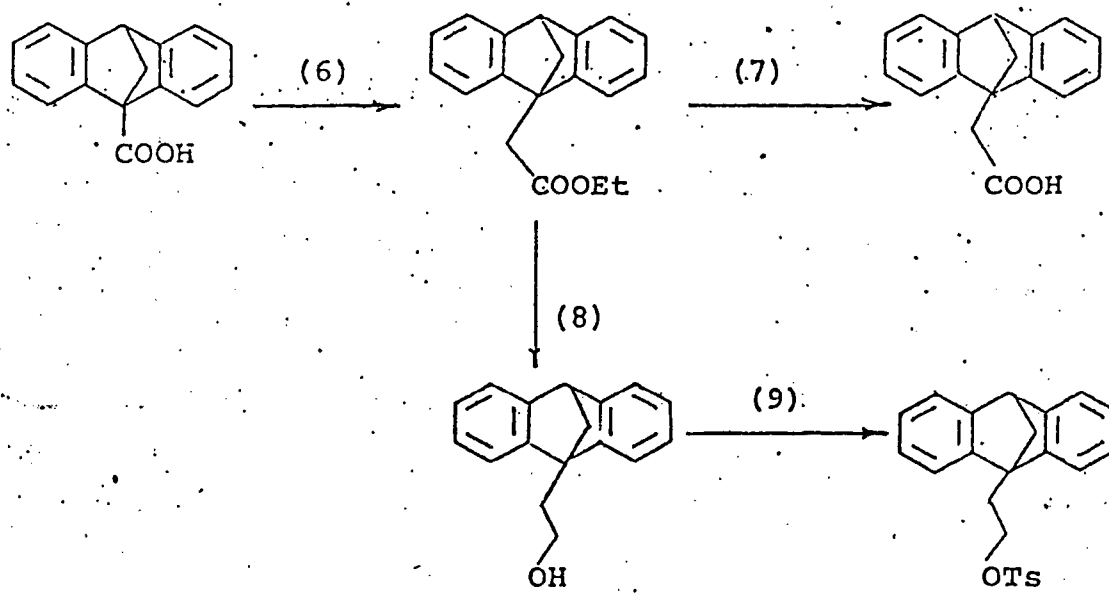
(2) 9-hydroksimetyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni valmistetaan 9-formyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenista käsittelemällä pelkistimellä, kuten natriumboorihydridillä tai litiumalumiinihydridillä inertissä liuottimessa;

(3) 9-tosyylioksimetyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni valmistetaan 9-hydroksimetyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenista käsittelemällä p-tolueenisulfonyylikloridilla emäksen läsnäollessa inertissä liuottimessa;

(4) 9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-9-karboksyylihappo muutetaan vastaavaksi happokloridiksi saattamalla reagoimaan tionyylikloridin kanssa inertin liuottimen läsnäollessa tai ilman sitä, ja happokloridi muunnetaan 9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-9-karboksamidiksi käsittelemällä ammoniakilla normaaliin tapaan;

(5) 9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-9-karboksamidin dehydratointi 9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-9-karbonitriiliksi suoritetaan käyttämällä fosforioksikloridi inertin liuottimen läsnäollessa tai ilman sitä.

9- β -aminoetyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenijohdannaisten synteesien lähtöaineet valmistetaan esimerkiksi 9-formyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenista /II/ tai sen johdannaisista seuraavasti:



joissa Ts tarkoittaa samaa kuin edellä, so.

(6) /9,10-dihydro-9,10-metano-9-antryyli/etikkahappoetyyliesteri saadaan 9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-9-karboksyylilhaposta normaalilla Arndt-Eistert-synteesin menetelmällä;

(7) /9,10-dihydro-9,10-metano-9-antryyli/etikkahappo saadaan vastaavasta etyyliesteristä normaalilla hydrolyysillä;

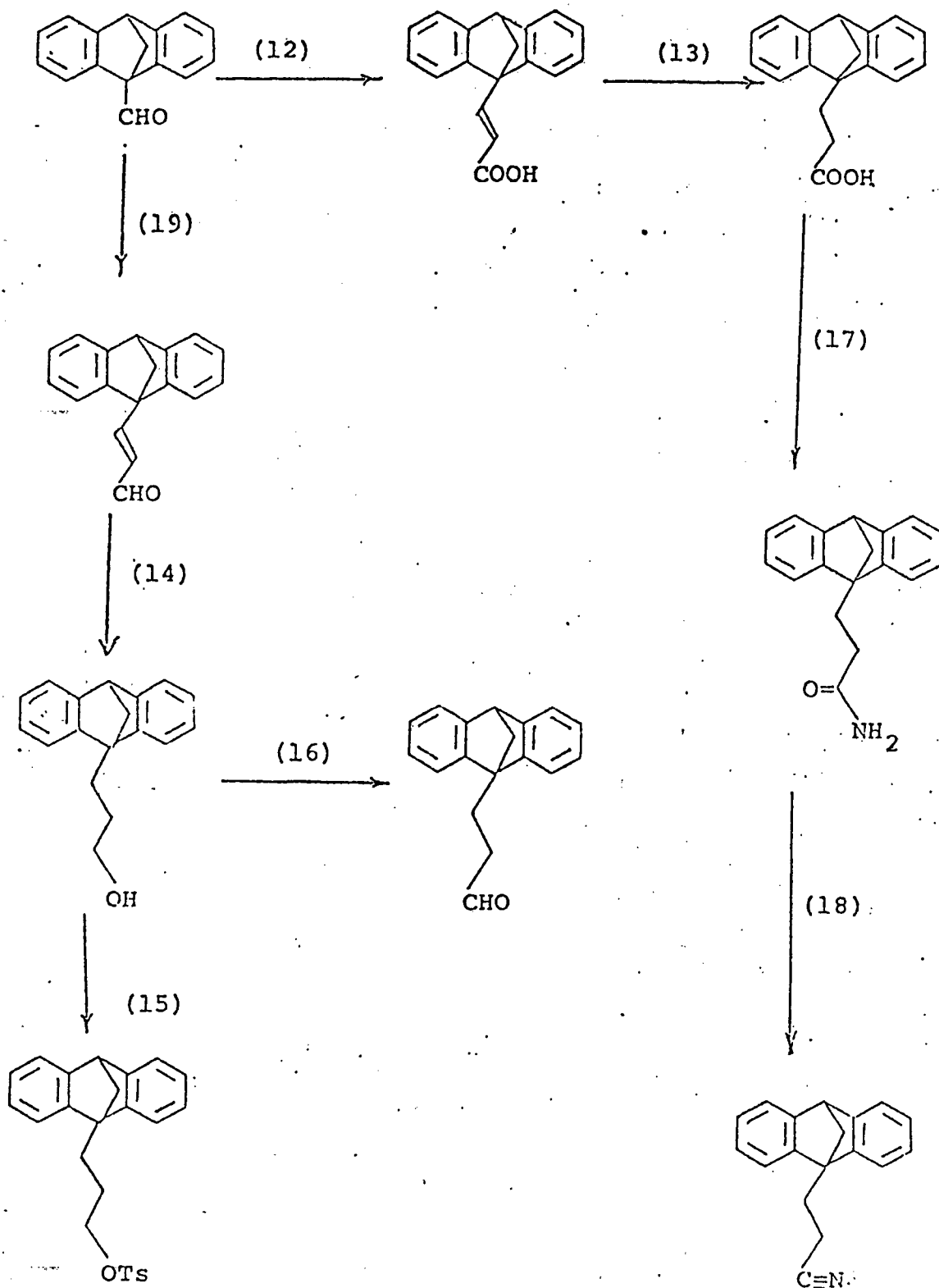
(8) 9- β -hydroksietyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni saadaan pelkistämällä /9,10-dihydro-9,10-metano-9-antryyli/etikkahappoetyyliesteri käyttämällä pelkistintä, kuten litiumalumiinihydridiä tai natriumalumiinidietyylidihydridiä inertissä liuottimessa;

(9) 9- β -tosyylioksietyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni saadaan edellä kuvatulla tavalla;

(10) /9,10-dihydro-9,10-metano-9-antryyli/asetaldehydi saadaan 9-formyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenista Wittig-reaktion menetelmällä käyttämällä metoksimetyylitrifenyylifosfoniumkloridia ja happohydrolyysiä;

(11) /9,10-dihydro-9,10-metano-9-antryyli/asetonitriili voidaan saada 9-tosyylioksimetyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenista saattamalla reagoimaan metallisyanidin kanssa inertissä liuottimessa.

9- γ -aminopropyyli- ja 9- δ -aminobutyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenijohdannaisten synteesien lähtöaineet voidaan valmistaa esimerkiksi 9-formyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenista /II/ seuraavasti:



joissa Ts tarkoittaa samaa kuin edellä; so.

(12) β -/9,10-dihydro-9,10-metano-9-antryyli/-akryylihapo valmistetaan 9-formyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenista Wittig-reaktiolla käyttämällä trietyylifosfonoasetaattia ja hydrolysoimalla esterifunktio;

(13) β -/9,10-dihydro-9,10-metano-9-antryyli/propionihappo valmistetaan vastaavasti akryylihaposta tavanomaisella hydrausmenetelmällä;

(14) 9- γ -hydroksipropyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni valmistetaan β -/9,10-dihydro-9,10-metano-9-antryyli/propionihaposta käsittelemällä pelkistimellä, kuten litiumalumiinihydridillä tai natriumalumiinidietyylidihydridillä inertissä liuottimessa;

(15) 9- γ -tosyylioksimetyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni valmistetaan vastaavasta alkoholista edellä kuvatulla menetelmällä;

(16) 9- γ -hydroksipropyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni hapetetaan vastaavaksi aldehydiksi käsittelemällä hapettimella, kuten CrO_3 -pyridiinikompleksilla inertissä liuottimessa;

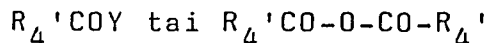
(17) & (18) β -/9,10-dihydro-9,10-metano-9-antryyli/propionihappo muunnetaan β -/9,10-dihydro-9,10-metanoantryyli/propionitriiliksi edellä kuvatulla menetelmällä;

(19) β -/9,10-dihydro-9,10-metano-9-antryyli/akryyialdehydi valmistetaan 9-formyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenista Wittig-reaktiolla käyttämällä formyyli-metyleenitrifenyyli-fosforaania.

γ -/9,10-dihydro-9,10-metano-9-antryyli/voihapon johdannaiset voidaan valmistaa edellä kuvatulla tavalla.

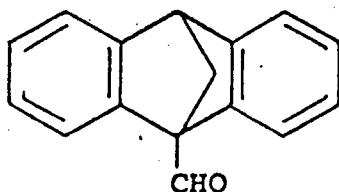
Yhdiste (III) voidaan valmistaa vastaavasta karboksyylihapojohdannaisesta tavalliseen tapaan käyttämällä vastaavaa amiiniyhdistettä. Toinen välituote, so. yhdiste (VII), voidaan valmistaa yhdisteestä

(Id) saattamalla reagoimaan vastaavan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



jossa R_4' tarkoittaa samaa kuin edellä, ja Y on halogeeni, kuten kloori tai bromi, tavallisissa amiiniyhdisteen asylointiin käytetyissä olosuhteissa.

Vaikkakin tunnetaan monia dibentsotrisyklisiä yhdisteitä ja eräitä niistä nykyään käytetään kliinisinä lääkkeinä, erityisesti psykotrooppisina lääkkeinä, tällaiseen tarkoitukseen ei ole käytetty mitään dibentsotrisyklistä yhdistettä, jossa on 9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenirengas dibentsotrisyklisenä runkona. 9-aminoalkyyli-metanoantraseenijohdannaisiin (I) voitaisiin päästä, jos kyettäisiin syntetisoimaan päävälituote: 9-formyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni, jonka kaava on



(II)

9-aminoalkyyli-metanoantraseenijohdannaiset (I) ovat uusia ja niille on tyypillistä, että niillä on monia erilaisia arvokkaita farmakologisia aktiiviteetteja, erityisesti vaikuttaen keskushermostojärjestelmään ja autonomiseen hermostojärjestelmään. Tarkemmin sanoen 9-aminoalkyyli-metanoantraseenijohdannaisilla (I), jossa A on metyleeni, joka voi olla substituoitu 1-3-hiiliatomisella alkyyylillä, on heksabarbitaalianestesiala, hypotermiaa, ptoosista ja lihaksia relaksoivaa aktiiviteettia tehostava vaikutus sekä myös anti-tetrabenatsiiniaktiiviteetti. Ne ovat siten hyödyllisiä tuskaa lievittävinä lääkkeinä, anti-depressii-

visinä lääkkeinä ja myös yleisrauhottavina lääkkeinä.

9-aminoalkyyli-metanoantraseenijohdannaisilla (I), joissa A on etyleeni, joka voi olla substituoitu 1-2-hiiliatomisella alkyyllillä, on potentiaallinen anti-histamiiniaktiiviteetti, anti-kolinerginen aktiiviteetti ja anti-serotoniiniaktiiviteetti. Niillä on myös anti-tetrabenatsiiniaktiiviteetti. Ne ovat siten hyödyllisiä anti-histamiinilääkkeinä ja anti-allergialääkkeinä.

9-aminoalkyyli-metanoantraseenijohdannaisilla (I), joissa A on C_3-C_4 alkyleeni tai C_3-C_4 alkenyleeni, on potentiaallinen anti-tetrabenatsiiniaktiiviteetti. Niillä on myös norepinefriiniä tehostava vaikutus ja anti-reserpiini-, anti-histamiiniaktiiviteetti, anti-kolinerginen aktiiviteetti ja anti-serotoniiniaktiiviteetti. Lisäksi niiden akuutin toksisuuden ja akuutin kardio-toksisuuden on havaittu olevan heikko. Ne ovat siten hyödyllisiä anti-depressiivisinä lääkkeinä ja anti-histamiinilääkkeinä.

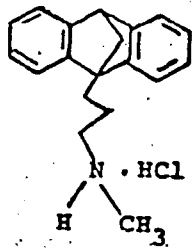
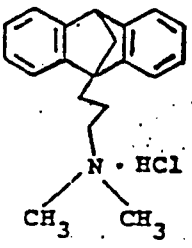
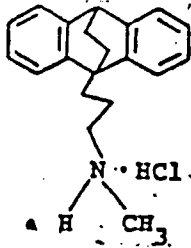
Monissa tapauksissa 9-aminoalkyyli-metanoantraseenijohdannaisilla (I) on kerralla jossakin määrin anti-tetrabenatsiiniaktiiviteetti, anti-kolinerginen aktiiviteetti, anti-histamiiniaktiiviteetti, anti-serotoniiniaktiiviteetti ja sedatiivinen aktiiviteetti.

Tuskaa lievittävänä lääkkeenä pidetään parhaina yhdisteitä (I), joissa R_1 on C_1-C_2 alkyyli, R_2 on vety tai C_1-C_2 alkyyli, ja A on metyleeni. Anti-histamiini- tai anti-allergialääkkeinä pidetään parhaina yhdisteitä (I), joissa R_1 on C_1-C_2 alkyyli, R_2 on vety tai C_1-C_2 alkyyli, ja A on etyleeni. Anti-depressiivisenä lääkkeenä pidetään parhaina yhdisteitä (I), joissa A on propyleeni tai propenyleeni. Erityisen suositeltuja ovat ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R_1 ja R_2 tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä tai C_1-C_2 alkyyliä, ja A on propyleeni tai propenyleeni. Kaikkein parhaimpina pidetään niitä yhdisteitä, joissa

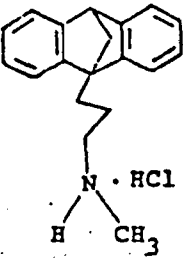
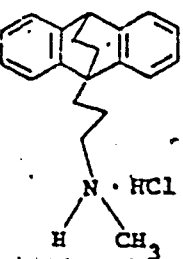
A on propyleeni, R_1 on vety tai metyyli, ja R_2 on metyyli.

Keksinnön mukaan valmistetuille kaavan (I) mukaisille 9-aminoalkyyli-metanoantraseenijohdannaisille on tunnusomaista 9,10-dihydroksi-9,10-metanoantraseenirunko. Suomalaisessa patenttijulkaisussa 391/72 ja ruotsalaisissa patenttijulkaisuissa 354,273 ja 354,274 on kuvattu vastaavanlaisia yhdisteitä, joilla kuitenkin on etanoantraseenirunko. Näistä tunnetuista yhdisteistä 9-γ-metyyliaminopropyyli-9,10-dihydro-9,10-etanoantraseeni (hydrokloridi) on osoittautunut tehokkaaksi antidepressiiviseksi aineeksi. Tätä kaupallisesti saatavissa olevaa "maprotiline"-tuotetta on verrattu keksinnön mukaan valmistettuun 9-aminoalkyyli-metanoantraseenijohdannaiseen. Vertailukokeet osoittavat, että keksinnön mukaan valmistetulla yhdisteellä on tehokkaampi antidepressiivinen vaikutus, heikompi myrkyllisyys sekä vähäisempiä sivuvaikutuksia. Koetulokset on esitetty seuraavissa taulukoissa 1 ja 2.

Taulukko 1 (Tetrabenatsiini-antagonismi ja akuutti myrkyllisyys)

Yhdiste		Antitetra- natsiiniteho ED ₅₀ (mg/kg)	Myrkyllisyys LD ₅₀ (mg/kg)	
		Kehon lämpöti- lan lasku	Ptosis	
A	9-γ-metyyliamino- propyyli-9,10- dihydro-9,10- metanoantraseeni- hydrokloridi 	0,84	2,0	1220
B	9-γ-dimetyyliamino- propyyli-9,10-di- hydro-9,10-metano- antraseeni-hydro- kloridi 	1,5	2,3	1280
C	9-γ-metyyliamino- propyyli-9,10-di- hydro-9,10-etano- antraseeni-hydro- kloridi 	2,8	8,0	750

Taulukko 2 (Teho norepiiniefriinin (NE) perifeeriseen
ja keskeiseen vaikutukseen

Yhdiste	Pienin tehokas annos (mg/kg, i.p.)		Suhde (peri- geerinen/kes- keinen
	Keskeinen NE	Perifeerinen NE	
A 9-γ-metyyliamino- propyyli-9,10-di- hydro-9,10-metano- antraseeni-hydro- kloridi 	0,3	3	10
C 9-γ-metyyliamino- propyyli-9,10-di- hydro-9,10-etano- antraseeni-hydro- kloridi 	10	30	3

Huom: 1) Yhdisteet A ja B ovat keksinnön mukaan valmistettuja
kaavan I mukaisia yhdisteitä ja yhdiste C on tunnettu
"maprotiline"-yhdiste.

2) Koe anti-tetrabenatsiini-tehon selvittämiseksi suoritettiin
seuraavalla tavalla:

Koeyhdistettä annettiin oraalisesti hiirelle 60 minuuttia ennen tetrabenatsiinin intraperitoneaalista ruisketta (40 mg/kg). Rektaali lämpötila mitattiin välittömästi ennen ruiskeen antamista ja uudelleen 60 minuuttia ruiskeen antamisen jälkeen käyttämällä elektronista lämpömittaria. Ptosis-aste arvioitiin 60 minuuttia tetrabenatsiini-käsittelyn jälkeen käyttämällä arvoasteikkoa 0 - 4. ED_{50} -arvo vastaa sitä annosmäärää, joka vaimentaa hypotermiaa ja ptosisia 50 %.

3) Yhdisteiden myrkyllisyys määritettiin seuraavasti:

Koeyhdistettä annettiin 10 koe-eläimen ryhmälle oraalisesti, ja ryhmän selviytymistä koeyhdisteestä seurattiin 10 päivää, jolloin todettiin kuolleisuus.

4) Vaikutus norepiiniefriinin perifeeriseen ja keskeiseen vaikutukseen kokeiltiin seuraavasti:

Kokeessa käytettiin Nakamura'n ja Fukushima'n (Europ. J. Pharmacol., 38, 343 (1976) kehittämän menetelmän modifioitua muunnosta. Norepiiniefriiniä (NE) ruiskutettiin hiireen suonensisäisesti tai suoraan aivoon 18 tuntia reserpiiniruiskeen (4 mg/kg) jälkeen. Koeyhdistettä annettiin intraperitoneaalisesti tuntia ennen NE-ruisketta. Ptosis-aste todettiin 15 minuuttia suonensisäisen NE-ruiskeen ja 5 minuuttia suoraan aivoon suoritettun NE-ruiskeen jälkeen.

9-aminoalkyyli-metanoantraseenijohdannaisia (I) ja niiden toksittomia, farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan antaa oraalisesti tai parenteraalisesti annoksen ollessa yleensä 5 - 500 mg/henkilö, parhaiten 25 - 500 mg/henkilö (noin 60 kg painava henkilö/päivä) tavanomaisina farmaseuttisina valmisteina.

Ne voidaan antaa esimerkiksi tavanomaisina kiinteinä farmaseuttisina valmisteina (esimerkiksi jauheina, rakeina, tabletteina, kapseleina) tai tavanomaisina nestemäisinä farmaseuttisina valmisteina (esimerkiksi suspensioina, emulsioina, liuoksina). Tällaiset valmisteet voidaan valmistaa lisäämällä 9-aminoalkyyli-metanoantraseenijohdannaisia (I) tai niiden toksittomia, farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja joko yksinään tai yhdistelmänä sopivien apuaineiden kanssa (esimerkiksi tärkkelys, laktoosi, talkki).

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä sitä kuitenkaan rajoittamatta.

Esimerkki 1

9-γ-metyyliaminopropyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasiini (menetelmä a)

Seosta, joka sisälsi β-(9,10-dihydro-9,10-metano-9-antryyli)propionihappo-monometyyliamidia (1,0 g) ja litiumalumiinihydridiä (0,5 g) dioksaanissa, sekoitettiin 2 tuntia 50°C:ssa.

Ylimääräinen litiumalumiinihydridi hajotettiin lisäämällä vettä. Reaktioseos laimenettiin etyyliasetaatilla, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 9-γ-metyyliaminopropyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasiinia, joka muunnettiin hydrokloridikseen.

Sp. 247 - 249°C. Kiteyttämällä uudelleen isopropyylialkoholista saatiin värittömiä kiteitä. Sp. 259 - 260°C.

Esimerkki 2

9-γ-piperidinopropyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni (menetelmä b)

9-γ-klooripropyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenin (50 mg) ja piperidiinin (0,1 ml) seosta kuumennettiin 3 tuntia 100°C:ssa. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 9-γ-piperidinopropyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenia, joka muunnettiin hydrokloridikseen. Sp. 280 - 283°C.

Esimerkki 3

9-γ-morfolinopropyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni (menetelmä c)

Seokseen, joka sisälsi morfoliinia (870 mg) ja muurahaishappoa

(460 mg) ja jota kuumennettiin 60°C:ssa, lisättiin β -(9,10-dihydro-9,10-metano-9-antryyli)propionaldehydiä (50 mg). Saatua seosta sekoitettiin 60°C:ssa 30 minuuttia ja 80°C:ssa 1,5 tuntia. Reaktioseos laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 9- γ -morfolinopropyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenia, joka muunnettiin hydrokloridikseen. Sp. 173 - 176,5°C.

Esimerkki 4

9- γ -sek.-butyyliaminopropyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni (menetelmä c)

β -(9,10-dihydro-9,10-metano-9-antryyli)propionaldehydin (150 mg) ja sek.-butyyliamiinin (100 mg) metanoliliuosta sekoitettiin 30 minuuttia -5 - -0°C:ssa. Liuokseen lisättiin natriumboorihdyridiä (50 mg) ja saatua seosta sekoitettiin 2 tuntia noin 0°C:ssa. Reaktioseos laimennettiin vedellä ja uutettiin bentseenillä. Bentseeniuutetta ravisteltiin suolahapon kanssa. Happokerros tehtiin emäksiseksi vesipitoisella ammoniakilla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattiuute pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 9- γ -sek.-butyyliaminopropyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenia, joka muunnettiin hydrokloridikseen. Sp. 216 - 219°C.

Esimerkki 5

9- γ -etyyli-aminopropyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni (menetelmä d)

Seosta, joka sisälsi 9- γ -asetyyliaminopropyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenia (70 mg) ja litiumalumiinihydridiä (35 mg) dioksaanissa (2 ml), sekoitettiin 9 tuntia 40 -

50°C:ssa. Ylimääräinen litiumalumiinihydridi hajotettiin lisäämällä vettä. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 9-γ-etyyli-aminopropyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenia, joka muunnettiin hydrokloridikseen. Sp. 182 - 186°C.

Esimerkki 6

9-γ-N-metyyli-N-propargyyli-amino)-propyyli/-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni (menetelmä e)

9-γ-metyyliaminopropyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenin (40 mg), propargyylibromidin (22 mg) ja natriumamidin (15 mg) seosta kuivassa bentseenissä refluksoitiin 6 tuntia. Reaktioseos laimennettiin bentseenillä, pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Öljymäinen jäännös puhdistettiin silikageelikromatograafisesti, jolloin saatiin 9-γ-N-metyyli-N-propargyyli-amino)-propyyli/-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenia. Sp. 130 - 131°C.

Esimerkki 7

9-γ-allyyliaminopropyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni (menetelmä f)

Seosta, joka sisälsi 9-γ-N-asetyyli-N-allyyli-aminopropyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenia (100 mg) etanolissa ja 25 prosenttista vesipitoista natriumhydroksidia, refluksoitiin 10 tuntia. Reaktioseos laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumasetaatilla ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 9-γ-allyyliaminopropyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenia, joka muunnettiin hydrokloridikseen. Sp. 227 - 228°C.

Esimerkki 89-γ-dimetyyliaminopropyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni (menetelmä g)

Seosta, joka sisälsi 9-γ-aminopropyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenia (125 mg), 90-prosenttista muurahaishappoa (300 mg) ja 37-prosenttista vesipitosita formaldehydiliusota (0,25 ml), kuumennettiin 90 - 100°C:ssa 8 tuntia. Jäähdytettiin reaktioseokseen, lisättiin 4N suolahappoa ja reaktioseos haihdutettiin kuiviin. Jäännös laimennettiin vedellä, tehtiin emäksiseksi vesipitoisella ammoniakilla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 9-γ-dimetyyliaminopropyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenia, joka muunnettiin hydrokloridikseen (sp. 244 - 247°C). Kiteyttämällä uudelleen isopropyylialkoholista saatiin värittömiä kiteitä. Sp. 247 - 247,5°C.

Esimerkki 99-γ-aminopropyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni (menetelmä h)

Seosta, joka sisälsi β-(9,10-dihydro-9,10-metano-9-antryyli) propionitriiliä (250 mg) ja litiumalumiinihydridiä (100 mg) dioksaanissa (12 ml), sekoitettiin 5 tuntia 60°C:ssa. Ylimääräinen litiumalumiinihydridi haihdutettiin lisäämällä vettä. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 9-γ-aminopropyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenia, joka muunnettiin hydrokloridikseen. Sp. 275°C (hajoaa).

Esimerkki 109-γ-dietyyliaminoetyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni (menetelmä c)

Seokseen, joka sisälsi 4,38 g dietyyliamiinia ja 2,76 g muurahaishappoa, kuumennettiin 50 - 60°C:ssa ja siihen lisättiin β -(9,10-dihydro-9,10-metano-9-antryyli)asetaldehydiä (250 mg). Seosta sekoitettiin lämpötilassa 50 - 60°C 30 minuuttia 80°C:ssa 2 tuntia. Reaktioseos laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 9- β -dietyyliamino-etyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenia. I.R.-spektri: 3065, 1468, 1445, 1380, 1280, 1205, 1155, 1010, 765, 745 cm^{-1} .

Esimerkki 11

9- γ -metyyliaminopropyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni (menetelmä a)

Liukokseen, joka sisälsi 8,2 g α -(9,10-dihydro-9,10-metano-9-antryyli)propionihappo-monometyyliamidia ja 40 g 25-prosentsista natriumalumiinidietyyliidihydriditolueenia kuivassa tolueenissa ja seosta kuumennettiin 2 tuntia lämpötilassa 80 - 90°C. Reaktioliukokseen lisättiin tipottain natriumhydroksidin 20-prosentsista vesiliuosta. Tolueenikerros pestiin vedellä, kuivattiin kuivalla natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 9- γ -metyyliaminopropyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenia, joka muutettiin hydrokloridiksi. Sp. 259 - 260°C.

Esimerkki 12

9-metyyliaminometyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni (menetelmä b)

Liukokseen, joka sisälsi 200 mg 9-tosyloksimetyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenia ja 5 ml 30-prosentsista metyyliamiini-etanoliliuosta, kuumennettiin lämpötilassa 140°C 14 tuntia

suljetussa putkessa. Liuos väkevöitiin tyhjiössä ja laimennettiin vedellä. Sen jälkeen se uutettiin etyylietterillä ja etyylikerros uutettiin edelleen 20-prosenttisella suolahapolla. Happokerros tehtiin emäksiseksi vesipitoisella ammoniakki-liuoksella ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetattikerros pestiin vedellä, kuivattiin kuivalla natriumsulfaattilla ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 9-metyyliaminometyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenia, joka muutettiin hydrokloridiksi. Sp. 281 - 283°C.

Esimerkki 13

9-γ-metyyliaminopropyyli-9,-10-dihydro-9,10-metanoantraseeni (menetelmä a)

Liuokseen, joka sisälsi 1,6 g β-(9,10-dihydro-9,10-metano-9-antryyli)propionihappo-monometyyliamidia ja 4,7 g natriumbis(2-metoksietoksi)alumiinihydridiä ja 40 ml kuivaa tolueenia, kuumennettiin lämpötilassa 80 - 90°C 2 tuntia. Natriumhydroksidin 20-prosenttista vesiliuosta lisättiin tipottain. Tolueenikerros pestiin vedellä, kuivattiin kuivalla natriumsulfaattilla ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 9-γ-metyyliaminopropyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenia, joka muunnettiin hydrokloridiksi. Sp. 259 - 260°C.

Esimerkki 14

9-γ-metyyliaminopropyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni (menetelmä a)

Liuokseen, joka sisälsi 277 mg β-(9,10-dihydro-9,10-metoksi-9-antryyli)propionihappo-monometyyliamidia ja noin 2 millimoolia diboraania tetrahydrofuraanissa, sekoitettiin lämpötilassa 0°C 0,5 tuntia ja lämpötilassa 60°C 4 tuntia. 4N-suolahappoa lisättiin jäähdytettyyn seokseen ja tetrahydrofuraani poistettiin tislamalla. Jäännös tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidilla ja uutettiin eetterillä. Orqaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaattilla

ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin epäpuhtas öljy, joka puhdistettiin SiO_2 -kolonnissa, jolloin saatiin 9- γ -metyyliaminopropyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenia, joka muunnettiin hydrokloridiksi. Sp. 259 - 260°C.

Esimerkki 15

9- β -dietyyliaminoetyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni (menetelmä b)

Liuokseen, joka sisälsi 200 mg 9- β -kloorietyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenia ja 2 ml dietyyliamiinia etanolissa, refluksoitiin 8 tuntia. Liuos väkevöitiin ja jäännös käsiteltiin vedellä ja etyylietterillä. Etyylietterikerros uutettiin suolahapolla. Happokerros tehtiin emäksiseksi ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin vedellä, kuivatettiin kuivalla natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 9- β -dietyyliaminoetyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenia. I.R.-spektri: 3065, 1468, 1445, 1380, 1280, 1205, 1155, 1010, 765, 745 cm^{-1} .

Esimerkki 16

9-metyyliaminometyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni (menetelmä c)

Seokseen, joka sisälsi 10 g 9-formyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenia, 25 g 30-prosenttista metyyliamiinietanoliliuosta ja 1,0 g platinaoksidia etanolissa (200 ml) sekoitettiin huoneen lämpötilassa 6 tuntia H_2 -kaasukehässä. Katalyytti poistettiin suodattamalla. Metyyliamiinin ja etanolin haihdutuksen jälkeen saatiin 9-metyyliaminometyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenia, joka muunnettiin hydrokloridiksi. Sp. 281 - 283°C.

Seuraavassa on esitetty lisäyhdisteet 17 - 67, jotka on

valmistettu edellä esityillä tavoilla. Kaikki yhdisteet voidaan ensinnäkin valmistaa menetelmien a, b ja c mukaisesti.

Lisäksi yhdisteet 18 - 21, 24 - 27, 31 - 34, 38, 41 - 45, 47, 49, 51, 63 ja 64 voidaan valmistaa menetelmän d mukaisesti.

Menetelmällä e voidaan valmistaa yhdisteet 18 - 27, 31 - 38, 41 - 53, 58 - 61, 63 ja 64.

Esimerkit 17, 18, 20, 22 - 27, 30, 31, 33, 35, 37, 38, 40 - 42, 44, 46 - 48, 50, 51, 59 - 61 ja 63 voidaan valmistaa menetelmän f mukaisesti.

Yhdisteet 18 - 21, 24 - 27, 31 - 34, 38, 41 - 45, 47, 49, 51 ja 64 voidaan valmistaa menetelmän g mukaisesti.

Lopultakin voidaan yhdisteet 17, 30 ja 40 valmistaa menetelmän h mukaisesti.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samanlaisilla menetelmillä:

17. 9-aminometyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-hydrokloridi, sp. 300°C

18. 9-metyyliaminometyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-hydrokloridi, sp. 281,5 - 283°C

19. 9-dimetyyliaminometyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-hydrokloridi, sp. 257 - 259°C

20. 9-etyyliaminometyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-hydrokloridi, sp. 283 - 284°C

21. 9-etyylimetyyliaminometyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-hydrokloridi, sp. 249,5 - 251°C

22. 9-isopropyyliminometyyli-9,10-dihydro-9,10-metano-antraseeni, sp. 103 - 103,5^oC

23. 9-sek.-butyyliminometyyli-9,10-dihydro-9,10-metano-antraseeni-hydrokloridi, sp. 234 - 235,5^oC

24. 9-isobutyyliminometyyli-9,10-dihydro-9,10-metano-antraseeni-hydrokloridi, sp. 227 - 229^oC

25. 9-syklopropyylimetyliminometyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-hydrokloridi, sp. 240,5 - 243,5^oC

26. 9-allyyliminometyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-hydrokloridi, sp. 208 - 209^oC

27. 9-bentsyyliminometyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni, sp. 94 - 97^oC

28. 9-piperidinometyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni, sp. 114 - 115^oC

29. 9-morfolinometyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni, sp. 160 - 161^oC

30. 9-β-aminoetyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni, sp. 158 - 160^oC

31. 9-β-metyyliminometyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-hydrokloridi, sp. 304 - 305^oC

32. 9-β-dimetyyliminoetyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-hydrokloridi, sp. 239 - 240,5^oC

33. 9-β-etyyliminoetyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-hydrokloridi, sp. 297 - 299^oC

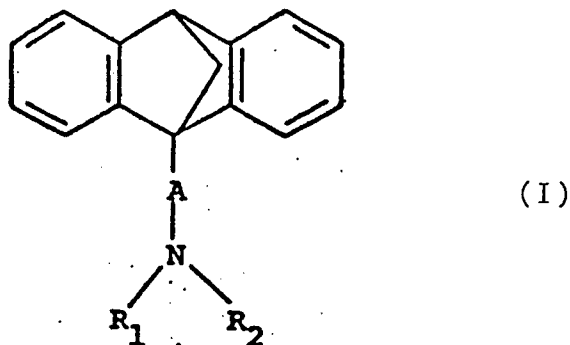
34. 9-β-dietyyliaminoetyyli-9,10-dihydro-9,10-metano-antraseeni, IR-spektri: 3065, 1468, 1445, 1380, 1280, 1205, 1155, 1010, 765, 745 cm⁻¹
35. 9-β-sek.-butyyliaminoetyyli-9,10-dihydro-9,10-metano-antraseeni-hydrokloridi, sp. 167 - 168⁰C
36. 9-β-N,N-disyklopropyyli-metyyli-aminoetyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-hydrokloridi, sp. 137 - 140⁰C
37. 9-β-allyylliaminoetyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-hydrokloridi, sp. 242 - 243⁰C
38. 9-β-bentsyyliaminoetyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-hydrokloridi, sp. 233 - 235⁰C
39. 9-β-morfolinoetyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-hydrokloridi, sp. 263 - 264⁰C
40. 9-γ-aminopropyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-hydrokloridi, sp. 275⁰C
41. 9-γ-metyyliaminopropyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-hydrokloridi, sp. 259 - 260⁰C
42. 9-γ-metyyliamino-α-propenyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-hydrokloridi, sp. 244 - 246⁰C
43. 9-γ-dimetyyliaminopropyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-hydrokloridi, sp. 247 - 247,5⁰C
44. 9-γ-etyyliaminopropyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-hydrokloridi, sp. 184 - 186⁰C
45. 9-γ-N-etyyli-N-metyyli-aminopropyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-oksalaatti, sp. 168 - 169⁰C

46. 9- γ -isopropyyliaminopropyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-hydrokloridi, sp. 255 - 256⁰C
47. 9- γ -isobutyliaminopropyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-hydrokloridi, sp. 248 - 252⁰C
48. 9- γ -sek.butyliaminopropyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-hydrokloridi, sp. 217 - 219⁰C
49. 9- γ -N-bentsyyli-N-syklopropyylimetyyli-aminopropyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-hydrokloridi, sp. 207 - 211⁰C
50. 9- γ -allyyliaminopropyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-hydrokloridi, sp. 226 - 228⁰C
51. 9- γ -bentsyyliaminopropyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-hydrokloridi, sp. 197 - 201⁰C
52. 9- γ -N-metyyli-N-propargyyli-aminopropyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni, sp. 130 - 131⁰C
53. 9- γ -N-(2,2,2-trifluorietyyli)-N-metyyli-aminopropyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-hydrokloridi, sp. 170 - 172,5⁰C
54. 9- γ -piperidinopropyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-hydrokloridi, sp. 280 - 283⁰C
55. 9- γ -pyrrolidinopropyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-hydrokloridi, sp. 244 - 248⁰C
56. 9- γ -morfolinopropyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-hydrokloridi, sp. 174 - 177⁰C.
57. 9- δ -dimetyyliaminobutyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-hydrokloridi, sp. 201 - 202,5⁰C

58. 9- δ -dimetyyliamino- α -butenyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-hydrokloridi, sp. 154,5 - 155 $^{\circ}$ C
59. 9-propargyyliaminometyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni, sp. 125 - 128 $^{\circ}$ C
60. 9-(2,2,2-trifluorietyyli)aminometyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni
61. 9- β -propargyyliaminoetyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni
62. 9- β -piperatsinoetyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni
63. 9- β -metyyli- γ -metyyliaminopropyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni, sp. 228 - 230 $^{\circ}$ C
64. 9- α -metyyli- β -dimetyyliaminoetyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni, sp. 75 - 78 $^{\circ}$ C
65. 9- α -metyyli- γ -metyyliaminopropyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-hydrokloridi, sp. 229 - 232 $^{\circ}$ C
66. 9- α -metyyliaminoetyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni, I.R.-spektri: 3070, 3050, 2780, 1375, 1277, 1172, 1155, 1138, 1012, 765, 745, 665 cm^{-1}
67. 9- α -aminoetyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni, sp. 102,5 - 103,5 $^{\circ}$ C.

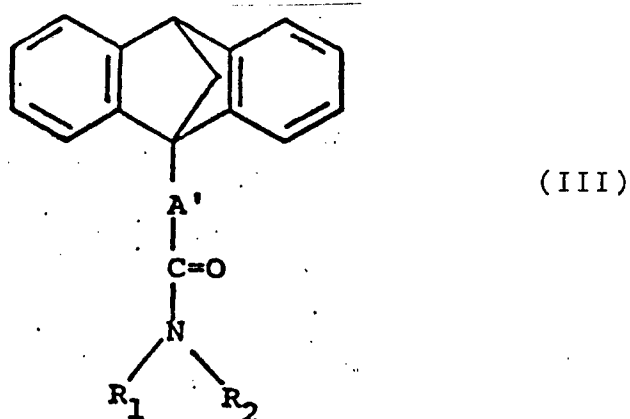
Patenttivaatimus

Menetelmä valmistaa farmakologisesti vaikuttavien 9-aminoalkyyli-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenijohdannaisia, joiden kaava I on



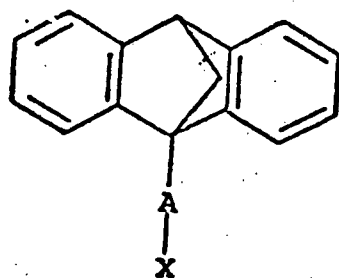
jossa A on C_1-C_4 alkyleeni tai C_3-C_4 alkenyyli ja R_1 ja R_2 ovat kukin vety, C_1-C_4 alkyyli, C_3-C_4 alkenyyli, C_3-C_4 alkynyyli, C_3-C_6 sykloalkyyli(C_1-C_3)alkyyli, fenyyli(C_1-C_3)alkyyli tai C_2-C_4 alkyyli substituoituna kahdella tai kolmella halogeeniatomilla pääteasemassa sijaitsevassa hiilihiittomissa tai, yhdessä viereisen typpi-atomin kanssa, ne tarkoittavat piperidinoa, morfolinoa tai pyrrolidinonia, ja tämän yhdisteen toksittomia farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, tunnettu siitä, että

(a) pelkistetään kaavan III mukainen yhdiste



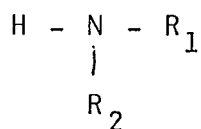
jossa A' on suora sidos, C_1-C_3 alkyleeni tai C_2-C_3 alkenyleeni ja R_1 ja R_2 tarkoittavat kumpikin samaa kuin edellä;

(b) saatetaan kaavan IV mukainen yhdiste



(IV)

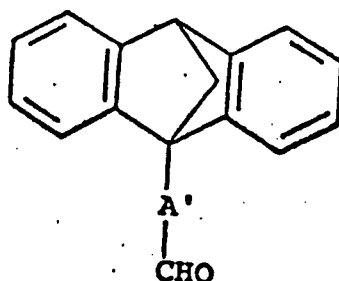
jossa X on poistuva ryhmä ja A tarkoittaa samaa kuin edellä,
reagoimaan kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa



(V)

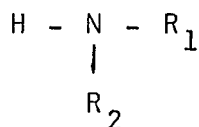
jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, emäksisen
sideaineen läsnäollessa tai ilman sitä;

(c) kaavan (VI) mukaiselle yhdisteelle



(VI)

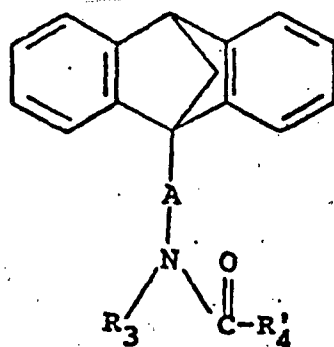
jossa A' tarkoittaa samaa kuin edellä, ja kaavan V mukaiselle
amiinille



(V)

jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat kumpikin samaa kuin edellä,
suoritetaan kondensaatio-pelkistys;

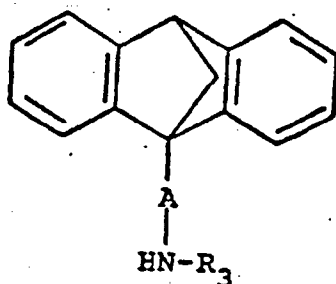
(d) pelkistetään kaavan VIII mukainen yhdiste



(VII)

jossa R_3 on vety, C_1-C_4 alkyyli, C_3-C_4 alkenyyli, C_3-C_6 sykloalkyyli (C_1-C_3) alkyyli, fenyyl (C_1-C_3) alkyyli tai C_2-C_4 alkyyli substituoituna kahdella tai kolmella halogeeniatomilla pääteasemassa sijaitsevassa hiiliatomissa R_4' on vety, C_1-C_3 alkyyli, C_2-C_3 alkenyyli, aryyli, C_3-C_6 sykloalkyyli tai C_1-C_4 alkoksi ja A tarkoittaa samaa kuin edellä, yhdisteeksi I, jossa R_1 vastaa ryhmää R_3 ja R_2 vastaa ryhmää $-CH_2-R_4$, jossa R_4 on vety, C_1-C_3 alkyyli, C_2-C_3 alkenyyli, fenyyl tai C_3-C_6 sykloalkyyli;

(e) kaavan VIII mukainen yhdiste



(VIII)

jossa A ja R_3 tarkoittavat kumpikin samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan IX mukaisen yhdisteen kanssa



jossa R_5 on C_1-C_4 alkyyli, C_3-C_4 alkenyyli, C_1-C_4 alkynyyli, C_3-C_6 sykloalkyyli (C_1-C_3) alkyyli, fenyyl (C_1-C_3) alkyyli tai C_2-C_4 alkyyli substituoituna kahdella tai kolmella halogeeniatomilla pääteasemassa sijaitsevassa hiiliatomissa ja X tarkoittaa samaa kuin edellä, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_1 vastaa R_3 ja R_2 vastaa R_5 ;

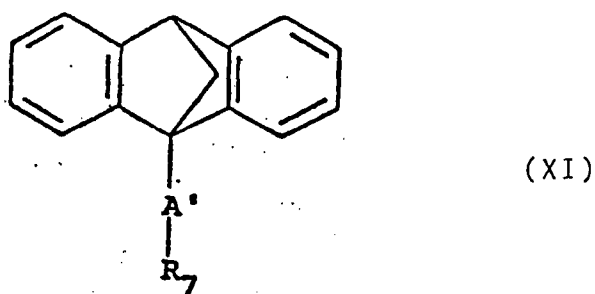
(f) hydrolysoidaan kaavan VII mukainen yhdiste yhdisteeksi I, jossa R_1 vastaa ryhmää R_3 ja R_2 on vety;

(g) kaavan VIII mukaiselle yhdisteelle ja kaavan



jossa R_4 tarkoittaa samaa kuin edellä, suoritetaan kondensaa-
tiopelkistysreaktio, jolloin saadaan yhdiste I, jossa R_1
kattaa ryhmän R_3 ja R_2 vastaa ryhmää $-\text{CH}_2-\text{R}_4$, jossa R_4
tarkoittaa samaa kuin edellä; tai

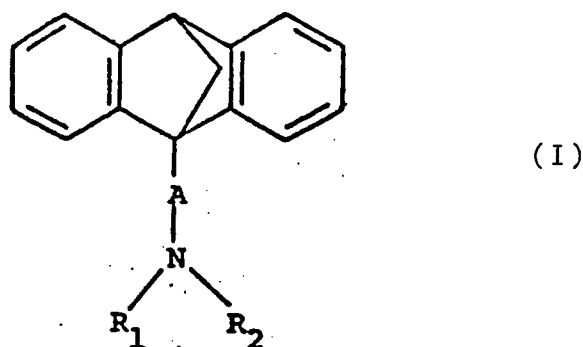
(h) pelkistetään kaavan XI mukainen yhdiste



jossa R_7 on nitriliryhmä ($-\text{C}=\text{N}$) tai karbaldehydioksiimiryhmä
($-\text{CH}=\text{NOH}$) ja A' tarkoittaa samaa kuin edellä, jolloin saadaan
yhdiste I, jossa A on $-\text{A}'-\text{CH}_2-$ ja R_1 ja R_2 tarkoittavat
kumpikin vetyä, ja tarvittaessa muunnetaan näin saatu kaavan
I mukainen yhdiste sen farmasauttiessti hyväksyttäväksi
suolaksi.

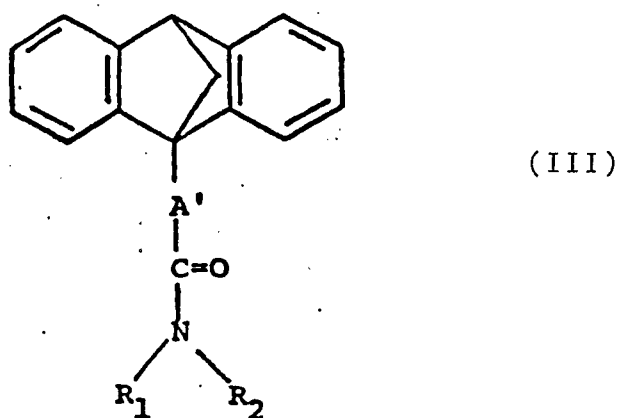
Patentkrav

Förfarande för framställning av farmakologiskt verksamma 9-aminoalkyl-9,10-dihydro-9,10-metanoantracenderivat med formeln I



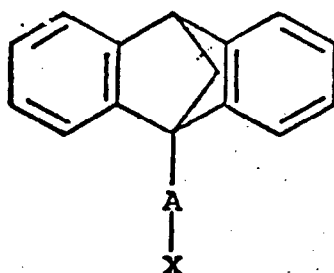
där A är en C_1-C_4 alkylen eller C_3-C_4 alkenylen och R_1 och R_2 båda är väte, C_1-C_4 alkyl, C_3-C_4 alkenyl, C_3-C_4 alkynyl, C_3-C_6 cykloalkyl(C_1-C_3)alkyl, fenyl(C_1-C_3)alkylen eller C_2-C_4 alkyl substituerad med två eller tre halogenatomer i kolatomen i ändposition eller, tillsammans med angränsande kväveatom, avser de piperidino, morfolino eller pyrrolidino, och denna förenings ottoxiska farmaceutiskt acceptabla salter, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en förening med formeln III



där A' är en rak bindning, C_1-C_3 alkylen eller C_2-C_3 alkenylen och R_1 och R_2 båda avser detsamma som ovan reduceras,

b) en förening med formeln IV



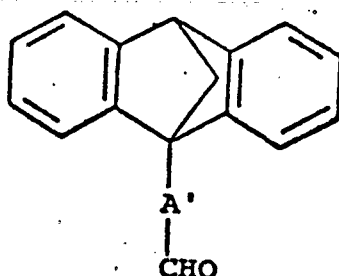
(IV)

där X är en avtagbar grupp och A avser det samma som ovan,
omsätts med en förening med formeln V



där R_1 och R_2 avser det samma som ovan med eller utan
ett basiskt bindemedel,

c) en förening med formeln VI



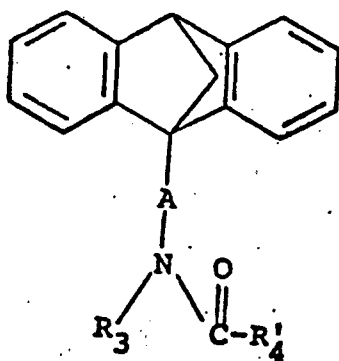
(VI)

där A' avser det samma som ovan och en amin med formeln
V



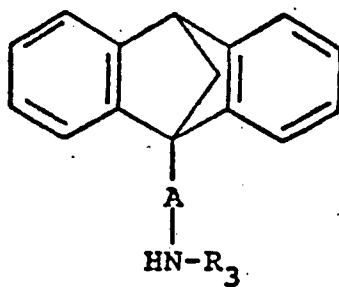
där R_1 och R_2 båda avser det samma som ovan, utsätts före
kondensationreducering,

d) en förening med formeln VII



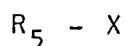
(VII)

där R_3 är väte, C_1-C_4 alkyl, C_3-C_4 alkenyl, C_3-C_6 cykloalkyl(C_1-C_3)alkyl, fenyl(C_1-C_3)alkyl eller C_2-C_4 alkyl substituerad med två eller tre halogenatomer i kolatomen i ändposition, R_4 är väte, C_1-C_3 alkyl, C_2-C_3 alkenyl, aryl, C_3-C_6 cykloalkyl eller C_1-C_4 alkoxi och A avser det samma som ovan, reduceras till en förening I, där R_1 motsvarar gruppen R_3 och R_2 motsvarar gruppen $-CH_2-R_4$, där R_4 är väte, C_1-C_3 alkyl, C_2-C_3 alkenyl, fenyl eller C_3-C_6 cykloalkyl,
e) en förening med formeln VIII



(VIII)

där A och R_3 båda avser samma som ovan, omsätts med en förening med formeln IX



(IX)

där R_5 är C_1-C_4 alkyl, C_3-C_4 alkenyl, C_1-C_4 alkynyl, C_3-C_6 cykloalkyl(C_1-C_3)alkyl, fenyl(C_1-C_3)alkyl eller C_2-C_4 alkyl substituerad med två eller tre halogenatomer i kolatomen i ändposition och X avser samma som ovan, varvid en förening med formeln I erhålls där R_1 motsvarar R_3 och R_2 motsvarar

R_5 ,

f) en förening med formeln VII hydrolyseras till en förening med formeln I, där R_1 motsvarar gruppen R_3 och R_2 är väte,

g) en förening med formeln VIII och en förening med formeln

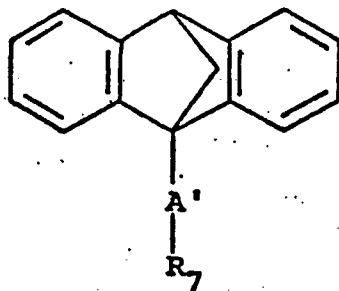


där R_4 avser det samma som ovan, utsätts för en kondensations-reduktionsreaktion, varvid en förening med formeln I, 110,

där R_1 omfattar gruppen R_3 och R_2 motsvarar gruppen $-\text{CH}_2-\text{R}_4$,

där R_4 avser det samma som ovan, eller

h) en förening med formeln XI



(XI)

där R_7 är en nitrilgrupp ($-\text{C}=\text{N}$) eller ketaldehydoximgrupp ($-\text{CH}=\text{NOH}$) och A' avser det samma som ovan, varvid en förening med formeln I erhålls, där A är $-\text{A}'-\text{CH}_2-$ och R_1 och R_2 båda avser väte, och eventuellt överför den så erhållna föreningen med formeln I i sitt farmaceutiskt acceptabla salt.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

391/72 (107C 87/45)

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utlägg-
nings- och patentskrifter:

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige P 354273 , 354274 (107C 87/40)

Saksa - BRD - Tyskland _____

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Helena Lallio

Allekirjoitus

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.