



NORGE

(12) UTLEGNINGSSKRIFT

(19) NO

(11) 173541

(13) B

(51) Int Cl⁵ C 07 C 211/42,
C 07 D 221/16, 311/80, 333/74

Styret for det industrielle rettsvern

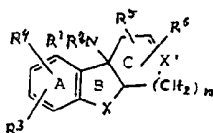
(21) Søknadsnr	901321	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	22.03.90	(85) Videreføringsdag	23.03.89, US, 327648
(24) Løpedag	22.03.90	(30) Prioritet	27.02.90, US, 483482
(41) Alm. tilgj.	24.09.90		
(44) Utlegningsdato	20.09.93		

(71) Patentsøker	Warner-Lambert Company, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105, US
(72) Oppfinner	Graham Johnson, Ann Arbor, MI, US Christopher Franklin Bigge, Ann Arbor, MI, US Sheryl Jeanne Hays, Ann Arbor, MI, US Perry Michael Novak, Ann Arbor, MI, US Daniel Fred Ortwine, Saline, MI, US
(74) Fullmektig	Johan H. Gørbitz, Bryn & Aarflot AS, Oslo

(54) Benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive polycykliske aminer

(56) Anførte publikasjoner US 3111527, 3159677.

(57) Sammendrag Polycykliske aminer og salter derav med formelen



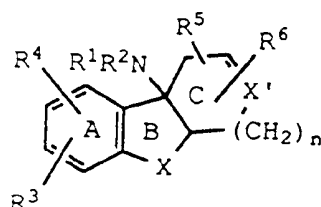
hvor R¹ og R² er hydrogen, lavere alkyl, lavere alkenyl, aryl lavere alkyl, eller en farmasøytisk akseptabel labil gruppe, eller R¹ og R² sammen danner en heterocyklisk ring; R³ og R⁴ er hydrogen, lavere alkyl, hydroksy, lavere alkoksy, lavere alkyltio, halogen, trifluormetyl, amino, mono-lavere alkylamino, di-lavere alkylamino; aminometyl, hydroksymetyl, metoksymetyl, 1-hydroksyetyl, 1-metoksyetyl, hydroksyfenylmetyl, metoksyfenylmetyl, 1-aminoetyl, aminofenylmetyl, 1-lavere alkylaminoetyl, eller lavere alkylaminofenylmetyl, Ring A er også tiofen;

R⁵ og R⁶ er hydrogen, lavere alkyl, lavere alkenyl, hydroksy, lavere alkoksy, lavere alkyltio, aldehyd, lavere alkylkarbonyl, hydroksymetyl, lavere alkoksymetyl, 1- eller 2-hydroksyetyl, 1- eller 2-lavere alkoksyetyl, amino, mono-lavere alkylamino, di-lavere alkylamino, aminometyl, lavere alkylaminometyl, di-lavere alkylaminometyl, 1- eller 2-aminoetyl, 1- eller 2-lavere alkylaminoetyl, 1- eller 2-di-lavere alkylaminoetyl, eller R⁵ og R⁶ sammen danner en karbocyklisk eller heterocyklisk ring; --- i ring C er en eventuell dobbelbinding, X' er -CH₂-, -CH-, O, NR, S eller SO hvor R er hydrogen, lavere alkyl, alkenyl eller arylalkyl og n er 0, 1 eller 2

X er -CR⁷R⁸-, -CR⁷R⁸CH₂-, -CH₂CR⁷R⁸-, -CHR⁷CHR⁸-, -CR⁷=CR⁸-, -CR⁷R⁸CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CR⁷R⁸-, -CH₂CR⁷R⁸CH₂-, -CHR⁷CHR⁸CH₂-, -CH₂CHR⁷CHR⁸-, -CR⁷=CR⁸CH₂-, -CH₂CR⁷=CR⁸-, -CHR⁷S-, -SCHR⁷-, -CHR⁷O- eller -OCHR⁷- hvor R⁷ og R⁸ er hydrogen, lavere alkyl, hydroksy, metoksy, metoksy lavere alkyl, hydroksy lavere alkyl, amino lavere alkyl, mono- og di-lavere alkylamino lavere alkyl, fluor-substituert lavere alkyl, eller R⁷ og R⁸ sammen danner en karbocyklisk ring,

med det forbehold at, når R¹ og R² er hydrogen eller alkyl, R³ og R⁴ er hydrogen, R⁵ og R⁶ er hydrogen eller metyl og er i posisjon 2 eller 3, og n er 1, kan X ikke være -CH₂-, med det ytterligere forbehold at for substituenten α til ring A er kun en av R⁷ og R⁸ alkyl, og med det ytterligere forbehold at når R⁷ og R⁸ er på samme karbonatom kan kun en av R⁷ eller R⁸ være et heteroatom, kan anvendes for behandling og forebyggelse av cerebrovaskulære sykdommer. Fremstillingen er beskrevet.

Denne oppfinnelsen angår en analogifremgangsmåte for fremstilling av en terapeutisk aktiv forbindelse med formel I:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav hvor:

R^1 og R^2 uavhengig av hverandre er

hydrogen,

lavere alkyl,

lavere alkenyl,

fenyl lavere alkyl,

lavere alkoksykarbonyl eventuelt substituert med

tri-lavere alkyl, eller

cykloalkoksykarbonyl eventuelt substitert med lavere

alkyl;

R^3 og R^4 uavhengig av hverandre er

hydrogen,

lavere alkyl,

hydroksy,

lavere alkoksy,

Ring A er også tiofen;

R^5 og R^6 uavhengig av hverandre er

hydrogen,

lavere alkyl,

hydroksy,

hydroksymetyl,

amino eller

aminometyl;

----- i ring C er en eventuel dobbeltbinding,

X' er $-CH_2-$,

$-CH-$,

NR,

S eller

SO hvor R er hydrogen, lavere alkyl,
lavere alkenyl eller fenylalkyl,

n er 0, 1 eller 2, og

X er $-\text{CR}^7\text{R}^8-$,
 $-\text{CR}^7\text{R}^8\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2\text{CR}^7\text{R}^8-$,
 $-\text{CHR}^7\text{CHR}^8-$,
 $-\text{CR}^7=\text{CR}^8-$,
 $-\text{SCHR}^7-$ eller
 $-\text{OCHR}^7-$

hvor R^7 og R^8 uavhengig av hverandre er
hydrogen,
lavere alkyl eller
hydroksy,

med det forbehold at når R^1 og R^2 er hydrogen eller alkyl, R^3
og R^4 er hydrogen, R^5 og R^6 er hydrogen eller metyl og er i
posisjon 2 eller 3, og n er 1, kan X ikke være $-\text{CH}_2-$, med det
ytterligere forbehold at for substituenten α til ring A er kun
ett av R^7 og R^8 alkyl, og med det ytterligere forbehold at når
 R^7 og R^8 er på samme karbonatom kan kun ett
av R^7 eller R^8 være et heteroatom.

Forbindelsene med formel I er nyttige ved behandling av
neurodegenerative sykdommer.

Uvanlig stor stimulering med neurotransmittere kan
forårsake degenerering og død av neuroner. Det antas at denne
excitotoksiske virkning skyldes de stimulerende aminosyrer
glutamat og aspartat, som virker ved N-metyl-D-aspartat (NMDA)
reseptoren. Denne virkning er grunnen til tap av neuroner ved
cerebrovaskulære sykdommer så som: hjerneischemi eller hjerne-
infarkt resulterende fra en rekke tilstander så som trombo-
embolisk eller hemorragisk anfall, cerebral vasospasme, hypo-
glykemi, hjertestans, epilepsi, perinatal asfyksi,
oksygenmangel for eksempel ved drukning, lungekirurgi og
hjernetraume.

Selv om det ikke finnes spesifikke behandlingsmetoder for
disse neurodegenerative sykdommer, gir forbindelser som
spesielt motvirker, konkurrerende eller ikke-konkurrerende,

excitatorisk neurotransmisjon ved NMDA-reseptorer, et hittil ukjent terapeutisk prinsipp for behandling av disse sykdommer: R. Schwarcz og B. Meldrum, *The Lancet* 140 (1985); B. Meldrum i "Neurotoxins and Their Pharmacological Implications" redigert av P. Jenner, Raven Press, New York, 1987); D. W. Choi, *Neuron* 1:623 (1988). Nyere rapporter i litteraturen har bekreftet den beskyttende virkning til eksempler på ikke-konkurrerende NMDA-antagonister i farmakologiske modeller av neurodegenerative sykdommer: J. W. McDonald, F. S. Silverstein og M. V. Johnston, *Eur. J. Pharmacol.* 140:359 (1987); R. Gill, A. C. Foster og G. N. Woodruff, *J. Neurosci.* 7:3343 (1987); S. M. Rothman, J. H. Thurston, R. E. Hauhart, G. D. Clark og J. S. Soloman, *Neurosci.* 21:673 (1987); M.P. Goldbert, P-C. Pham og D. W. Choi, *Neurosci. Lett.* 80:11 (1987); L. F. Copeland, P. A. Bokser og F. W. Marcoux, *Soc. Neurosci. Abstr.* 14 (part 1):420 (1988); J. A. Kemp, A. C. Foster, R. Gill og G. N. Woodruff, *TIPS* 8:414 (1987); R. Gill, A. C. Foster og G. N. Woodruff, *J. Neurosci.* 25:847 (1988); C. K. Park, D. G. Nehls, D. I. Graham, G. M. Teasdale og J. M. McCulloch, *Ann. Neurol.* 24:543 (1988); G. K. Steinberg, C. P. George, R. DeLaPlaz, D. K. Shibata, og T. Gross, *Stroke* 19:1112 (1988); J. F. Church, S. Zeman, og D. Lodge, *Anesthesiology* 69:702 (1988).

US patentskrift nr. 3.159.677, 3.206.480 og 3.111.527 og britisk patentskrift nr. 893.920 beskriver særlige fluorenaminer, dibenzofuranaminer, dibenzotiofenaminer og fremgangsmåter for fremstilling derav. De beskrevne forbindelser har sentralnervesystemdempende aktivitet. Den ytterligere fremstilling av disse forbindelser er beskrevet av E. Godefroi og L. Simanyi i *J. Org. Chem.* 28:1112 (1963). US patentskrift nr. 3.317.527 og hollandsk patentskrift nr. 6.415.270 beskriver visse aminosubstituerte 5- til 7[α]-benzofuranoler som sentralnervesystemstimulanter. US patentskrift nr. 4.668.690 beskriver heksahydro-4a-aminoalkyl-dibenzofuraner som er nyttige som analgetiske, antikonvulsive og antidepressive midler. Fremstillingen av visse aminoetyl-tetrahydrodibenzofuranaminer er beskrevet av

D. J. Ackland og J. T. Pinhey i J. Chem. Soc. Perkin Transl. 2695 1987). Japansk patentskrift nr. 50668 beskriver visse aminoetylfenantrener som antihypotensive midler. Fremstillingen av ytterligere aminoetyl-tetrahydrofenantrenaminer er beskrevet av T. Kamatani, M. Nishimura, K. Higurashi, M. Tsbuki og Ionda i J. Org. Chem. 52:5233 (1987). Fremstillingen av visse aminometylheksahydrofenantrener og et trans ring-kondensert oktahydrofenantrenamin er beskrevet av J. P. Yardley og R. W. Rees i Can. J. Chem. 63:1013 (1985). Ingen av disse publikasjoner beskriver fremstillingen og anvendelsen av forbindelsene fremstilt ifølge den foreliggende oppfinnelse.

Forbindelsene fremstilt ifølge den foreliggende oppfinnelse er nyttige ved behandlingen av neurodegenerative sykdommer, inklusive cerebrovaskulære sykdommer. Slike sykdommer omfatter, men er ikke begrenset til hjerneischemi eller hjerneinfarkt resulterende fra en rekke tilstander så som tromboembolisk eller haemorragisk anfall, cerebral vasospasme, hypoglykemi, hjertestans, epilepsi, perinatal asfyksi, oksygenmangel for eksempel ved drukning, lungekirurgi og hjernetraume. Andre behandlinger er for schizofreni, epilepsi, spastisitet, neurodegenerative sykdommer så som Alzheimer's sykdom eller Huntington's sykdom, olivopontocerebellar atrofi, ryggmargsskade og forgiftning med eksogene NMDA-gifter (f.eks., noen former for lathyrisme). Ytterligere anvendelighet er som smertestillende og bedøvende midler, særlig til bruk i kirurgiske fremgangsmåter, hvor en begrenset risiko for cerebrovaskulær skade er til stede.

Forbindelser med formel I ovenfor er slike, hvor kondensasjonen av ring B og C er cis eller trans. Hvis ikke annet er angitt foretrekkes cis-formen.

Foretrukne forbindelser fremstilt ifølge den foreliggende oppfinnelse er de med formel I, hvor A-ringen er benzen og

R^1 og R^2 uavhengig av hverandre er hydrogen, lavere alkyl eller lavere alkenyl,

R^3 og R^4 uavhengig av hverandre er hydrogen, hydroksy eller lavere alkoksy,

R^5 og R^6 uavhengig av hverandre er hydrogen, lavere alkyl, hydroksy, hydroksymetyl, amino eller aminometyl, n er 1,

X' er $-\text{CH}_2-$ eller $-\text{CH}-$,

X er $-\text{CR}^7\text{R}^8-$, $-\text{CHR}^7\text{CHR}^8-$, $-\text{SCHR}^7-$, $-\text{OCHR}^7-$, hvor R^7 og R^8 uavhengig av hverandre er hydrogen med ovenstående forbehold, eller lavere alkyl,

----- i ring C er en eventuell dobbeltbinding.

Mer foretrukne forbindelser fremstilt ifølge den foreliggende oppfinnelse er de med formel I ovenfor, hvor

R^1 og R^2 uavhengig av hverandre er hydrogen, lavere alkyl eller lavere alkenyl,

R^3 og R^4 uavhengig av hverandre er hydrogen, hydroksy eller lavere alkoksy,

R^5 og R^6 uavhengig av hverandre er hydrogen, lavere alkyl, aminometyl eller hydroksymetyl,

X' er $-\text{CH}_2-$,

n er 1,

X er $-\text{CR}^7\text{R}^8-$, $-\text{CHR}^7\text{CHR}^8-$, $-\text{SCHR}^7-$ eller $-\text{OCHR}^7-$, hvor R^7 og R^8 uavhengig av hverandre er hydrogen med ovenstående forbehold.

De mest foretrukne forbindelser fremstilt ifølge den foreliggende oppfinnelse er de med formel I ovenfor, hvor

R^1 og R^2 uavhengig av hverandre er hydrogen, lavere alkyl eller lavere alkenyl,

R^3 og R^4 uavhengig av hverandre er hydrogen, hydroksy eller metoksy,

R^5 og R^6 uavhengig av hverandre er hydrogen, hydroksmetyl eller aminometyl,

X' er $-\text{CH}_2-$,

n er 1,

X er $-\text{CR}^7\text{R}^8-$, $-\text{CHR}^7\text{CHR}^8-$, $-\text{SCHR}^7-$ eller $-\text{OCHR}^7-$, hvor R^7 og R^8 hver for seg er hydrogen med ovenstående forbehold.

Spesielt foretrukne forbindelser er:

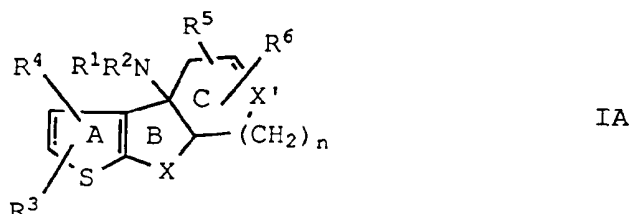
(+)-1,3,4,9,10,10a-heksahydro-N-metyl-4a(2H)-fenantrenamin,

(-)-1,3,4,9,10,10a-heksahydro-N-metyl-4a(2H)-
fenantrenamin,
(±)-1,3,4,9,10,10a-heksahydro-N-metyl-4a(2H)-
fenantrenamin,
(+)-1,3,4,9,10,10a-heksahydro-4a(2H)-fenantrenamin,
(-)-1,3,4,9,10,10a-heksahydro-4a(2H)-fenantrenamin,
(±)-1,3,4,9,10,10a-heksahydro-4a(2H)-fenantrenamin,
1,3,4,9,10,10a-heksahydro-6-metoksy-4a(2H)-fenantrenamin,
1,3,4,9,10,10a-heksahydro-6-metoksy-N-metyl-4a(2H)-
fenantrenamin,
4b,5,6,7,8,8a,9,10-oktahydro-4b-amino-3-fenantrenol,
4b,5,6,7,8,8a,9,10-oktahydro-4b-(metylamino)-3-
fenantrenol,
1,3,4,10a-tetrahydro-N-2-propenyl-4a(2H)-fenantrenamin,
1,2,3,4,4a,9,10,10a-oktahydro-4a-(metylamino)-2-
fenantrenmetanol,
1,2,3,4,4a,9,10,10a-oktahydro-4a-(metylamino)-2-
fenantrenmetanamin,
1,2,3,4,4a,9,10,10a-oktahydro-N-metyl-4a-(metylamino)-2-
fenantrenmetanamin,
1,2,3,4,4a,9,10,10a-oktahydro-6-metoksy-4a-(metylamino)-
2-fenantrenmetanol,
1,2,3,4,4a,9,10,10a-oktahydro-6-metoksy-4a-(metylamino)-
2-fenantrenmetanamin,
1,2,3,4,4a,9,10,10a-oktahydro-6-metoksy-N-metyl-4a-
(metylamino)-2-fenantrenmetanamin,
1,2,3,4,4a,9,10,10a-oktahydro-6-hidroksy-4a-(metylamino)-
2-fenantrenmetanol,
1,2,3,4,4a,9,10,10a-oktahydro-6-hidroksy-4a-(metylamino)-
2-fenantrenmetanamin,
1,2,3,4,4a,9,10,10a-oktahydro-6-hidroksy-N-metyl-4a-
(metylamino)-2-fenantrenmetanamin,
1,3,4,10a-tetrahydro-4a(2H)-fenantrenamin,
1,3,4,10a-tetrahydro-N-metyl-4a(2H)-fenantrenamin,
5,6,6a,7,8,9,10,11-oktahydro-N-metyl-11aH-cyklohepta[a]-
naftalen-11a-amin,
6,6a,7,8,9,10-heksahydro-10aH-dibenzo[b,d]pyran-10a-amin,

6,6a,7,8,9,10-heksahydro-N-metyl-10aH-dibenzo[b,d]pyran-10a-amin,
6,6a,7,10-tetrahydro-N-metyl-10aH-dibenzo[b,d]pyran-10a-amin,
2,3,4,4a,9,9a-heksahydro-4a-(metylamino)-1H-fluoren-2-metanamin,
2,3,4,4a,9,9a-heksahydro-N-metyl-4a-(metylamino)-1H-fluoren-2-metanamin,
2,3,4,4a,9,9a-heksahydro-N,N-dimetyl-4a-(metylamino)-1H-fluoren-2-metanamin,
2,3,4,4a,9,9a-heksahydro-4a-(metylamino)-1H-fluoren-2-metanol,
2,3,4,4a,9,9a-heksahydro-6-metoksy-4a-(metylamino)-1H-fluoren-2-metanol,
2,3,4,4a,9,9a-heksahydro-6-metoksy-4a-(metylamino)-1H-fluoren-2-metanamin,
2,3,4,4a,9,9a-heksahydro-6-metoksy-N-metyl-4a-(metylamino)-1H-fluoren-2-metanamin,
2,3,4,4a,9,9a-heksahydro-6-hydroksy-4a-(metylamino)-1H-fluoren-2-metanol,
2,3,4,4a,9,9a-heksahydro-6-hydroksy-4a-(metylamino)-1H-fluoren-2-metanamin,
2,3,4,4a,9,9a-heksahydro-6-hydroksy-N-metyl-4a-(metylamino)-1H-fluoren-2-metanamin,
1,2,3,4,9,9a-heksahydro-N-metyl-4aH-indeno[2,1-c]pyridin-4a-amin,
1,2,3,4,9,9a-heksahydro-N,2-dimetyl-4aH-indeno[2,1-c]-pyridin-4a-amin,
6,6a,7,8,9,10-heksahydro-10aH-dibenzo[b,d]tiopyran-10a-amin,
6,6a,7,8,9,10-heksahydro-N-metyl-10aH-dibenzo[b,d]tiopyran-10a-amin,
6,6a,7,10-tetrahydro-10aH-dibenzo[b,d]tiopyran-10a-amin
og
6,6a,7,10-tetrahydro-N-metyl-10aH-dibenzo[b,d]tiopyran-10a-amin.

Andre foretrukne forbindelser fremstilt ifølge den

foreliggende oppfinnelse er de med formel I ovenfor, hvor A-ringen er tiofen som i formel IA



Foretrukne forbindelser fremstilt ifølge den foreliggende oppfinnelse er slike, hvor

R^1 og R^2 uavhengig av hverandre er hydrogen, lavere alkyl eller lavere alkenyl,

R^3 og R^4 uavhengig av hverandre er hydrogen, hydroksey eller lavere alkoksy,

R^5 og R^6 uavhengig av hverandre er hydrogen, lavere alkyl, hydroksey, hydroksymetyl, amino eller aminometyl,

n er 1,

X' er $-\text{CH}_2-$ eller $-\text{CH}-$,

X er $-\text{CR}^7\text{R}^8-$, $-\text{CHR}^7\text{CHR}^8-$, $-\text{SCHR}^7-$ eller $-\text{OCHR}^7-$, hvor R^7 og R^8 uavhengig av hverandre er hydrogen med ovenstående forbehold, eller lavere alkyl,

----- i ring C er eventuelt en dobbeltbinding.

Mer foretrukne forbindelser fremstilt ifølge den foreliggende oppfinnelse er slike, hvor

R^1 og R^2 uavhengig av hverandre er hydrogen, lavere alkyl eller lavere alkenyl,

R^3 og R^4 uavhengig av hverandre er hydrogen, hydroksey eller lavere alkoksy,

R^5 og R^6 uavhengig av hverandre er hydrogen, lavere alkyl, aminometyl eller hydroksymetyl,

X' er $-\text{CH}_2-$,

n er 1,

X er $-\text{CR}^7\text{R}^8-$, $-\text{CHR}^7\text{CHR}^8-$, $-\text{SCHR}^7-$ eller $-\text{OCHR}^7-$, hvor R^7 og R^8 uavhengig av hverandre er hydrogen med ovenstående forbehold.

Stadig mer foretrukne forbindelser fremstilt ifølge den foreliggende oppfinnelse er slike, hvor

R^1 og R^2 uavhengig av hverandre er hydrogen, lavere alkyl eller lavere alkenyl,

R^3 og R^4 uavhengig av hverandre er hydrogen, hydroksey eller metoksy,

R^5 og R^6 uavhengig av hverandre er hydrogen, hydroksymetyl eller aminometyl,

X' er $-CH_2-$,

n er 1,

X er $-CR^7R^8-$, $-CHR^7CHR^8-$, $-SCHR^7-$ eller $-OCHR^7-$, hvor R^7 og R^8 hver for seg er hydrogen med ovenstående forbehold.

Spesielt foretrukne forbindelser fremstilt ifølge den foreliggende oppfinnelse er valgt blant:

5,5a,6,7,8,9-heksahydro-9a(4H)-nafto[2,1-b]tiofenamin,

5,5a,6,7,8,9-heksahydro-N-metyl-9a(4H)-nafto[2,1-b]tiofenamin og

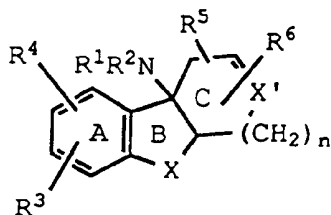
5,5a,6,9-tetrahydro-N-metyl-9a(4H)-nafto[2,1-b]tiofenamin.

En terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel I ovenfor kan anvendes i et farmasøytisk preparat sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer.

Et farmasøytisk preparat som beskrevet ovenfor, kan anvendes for behandling av cerebrovaskulære sykdommer.

Forbindelsene med formel I ovenfor kan videre anvendes som bedøvelsesmidler særlig ved kirurgiske operasjoner, hvor risikoen for cerebrovaskulær skade er til stede.

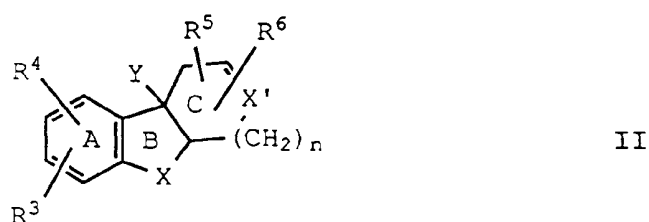
Den foreliggende oppfinnelse angår fremstilling av forbindelser med formelen



I

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , A, X, X', n og ---- er som angitt ovenfor.

Hittil ukjente mellomprodukter som er nyttige ved fremstillingen av forbindelser med formel I, er slike med formelene II-VII herunder.



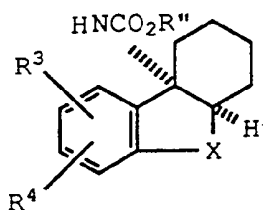
hvor Y er $-NCO$,
 $-COOR^9$, hvor R^9 er hydrogen, alkyl eller arylalkyl,
 $-NHCOR^{10}$, hvor R^{10} er hydrogen, alkyl, eller amidet er en fysiologisk labil gruppe,
 $-NHCOOR^{11}$, hvor R^{11} er substituert eller usubstituert alkyl, cykloalkyl, arylalkyl eller en fysiologisk labil gruppe,
 $-NHSO_2R^{13}$, hvor R^{13} er substituert eller usubstituert alkyl eller aryl, og de andre uttrykk har den ovenfor angitte betydning.

Andre hittil ukjente mellomprodukter er slike med formelen

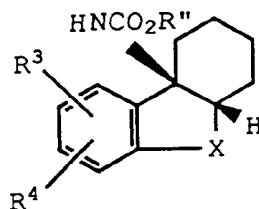


hvor man ser bort fra A som fenyl og X som $-CH_2CH_2-$, hvor R^{12} er en syre, ester eller nitril, og de andre uttrykk har den ovenfor angitte betydning.

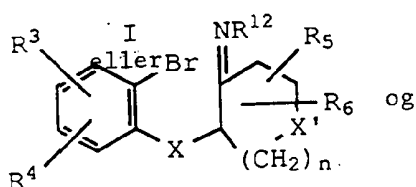
Andre hittil ukjente mellomprodukter er:



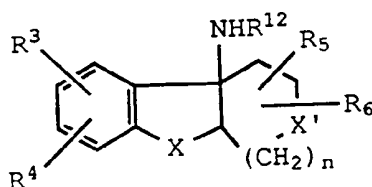
IV



V



VI



VII

hvor X, X', R³, R⁴ har den ovenfor angitte betydning,
R¹² kan være substituert eller usubstituert alkyl,
cykloalkyl eller arylalkyl, eller

R¹² er SO₂R, hvor R er (substituert eller usubstituert)
alkyl, for eksempel Me₃Si—SO₂ eller cykloalkyl (for
eksempel et chiralt residuum så som kamfer), arylalkyl (for

eksempel benzyl), aryl, for eksempel R¹² =  SO₂

R¹² er CO₂R, hvor R er (substituert eller usubstituert) alkyl,
cykloalkyl, for eksempel et chiralt residuum så som mentol,
arylalkyl eller aryl.

Forbindelser fremstilt ifølge den foreliggende
oppfinnelse omfatter solvater, hydrater og salter av
forbindelsen med formel I ovenfor.

Uttrykket "lavere" i forbindelse med organiske grupper,
radikaler eller forbindelser omfatter slike med opp til og med
syv karbonatomer, fortrinnsvis opp til og med fire og
fortrinnsvis ett, to eller tre karbonatomer, hvis ikke annet

spesifikt er beskrevet.

Lavere alkyl betyr en rett eller forgrenet kjede på fra ett til fire karbonatomer, inklusive, men ikke begrenset til, metyl, etyl, propyl, butyl, hvor metyl er den foretrukne.

Lavere alkoksy betyr en gruppe på fra ett til fire karbonatomer, f.eks., men ikke begrenset til, metoksy, etoksy, propoksy, hvor metoksy er den foretrukne gruppe.

Fenyl-lavere-alkyl betyr fenyl- C_{1-4} -alkyl, hvilket f.eks. betyr benzyl, 2-fenyletyl eller 3-fenylpropyl, hvor foretrukne grupper er benzyl.

Fysiologisk labil gruppe omfatter, men er ikke begrenset til, slike derivater som er beskrevet av I. H. Pitman i Med. Chem. Rev. 2:189 (1981); J. Alexander, R. Cargill, S. R. Michelson og H. Schwam i J. Med. Chem. 31:318 (1988); V. H. Naringrekar og V. J. Stella i europeisk patentansøkning nr. 214,009-A2 og omfatter visse amider, enaminonderivater og (acyloksy)alkylkarbamater. Selv om det ikke er begrenset til disse viste eksempler, er fysiologisk labile aminderivater av forbindelsene fremstilt ifølge den foreliggende oppfinnelse likeledes beskrevet her.

Salter av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen er fortrinnsvis farmasøytisk akseptable salter. Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen er basiske aminer, hvorfra syreaddisjonssalter av farmasøytisk akseptable uorganiske eller organiske syrer så som sterke mineralsyrer, f.eks. hydrohalogenid, f.eks. salt- eller bromhydrogensyre; svovel-, fosfor- eller salpetersyre; alifatiske eller aromatiske karboksyl- eller sulfonsyrer, f.eks. eddik-, propion-, rav-, glykol-, melke-, eple-, vin-, glukon-, sitron-, ascorbin-, malein-, fumar-, pyrodrue-, pamoin-, nikotin-, metansulfon-, etansulfon-, hydroksyetansulfon-, benzensulfon-, p-toluensulfon- eller naftalensulfonsyre kan fremstilles.

For isolerings- eller rensningsformål, kan salter som kanskje ikke er anvendelige til farmasøytiske formål, utvinnes. Dog anvendes kun farmasøytisk akseptable salter til terapi, og disse salter foretrekkes derfor.

Forbindelsene fremstilt ifølge den foreliggende

oppfinnelse kan inneholde asymmetriske karbonatomer. Den foreliggende oppfinnelse omfatter de individuelle enantiomerer, diastereomerer eller blandinger derav som kan fremstilles eller isoleres ved fremgangsmåter kjent av fagmannen.

Den relative stereokjemi ved kondensasjon av ring B og C kan være cis eller trans; begge er omfattet.

Forbindelsene fremstilt ifølge den foreliggende oppfinnelse oppviser verdifulle farmakologiske egenskaper ved selektivt å blokkere de N-metyl-D-aspartat følsomme excitatoriske aminosyrereseptorer i pattedyr. Forbindelsene er således nyttige til behandling av sykdommer som reagerer på excitatorisk aminosyreblokade i pattedyr.

Virkningene er påviselige i in vitro forsøk eller in vivo dyreforsøk under anvendelse av pattedyr eller vev eller enzym-preparater derav, f.eks. mus, rotter eller aper. Forbindelsene administreres enteralt eller parenteralt, f.eks. oralt, transdermalt, subkutan, intravenøst eller intra-peritonealt. Formene omfatter, men er ikke begrenset til, gelatinkapsler eller vandige suspensjoner eller oppløsninger. Den anvendte in vivo dose kan variere mellom ca. 0,01 og 100 mg/kg, fortrinnsvis mellom ca. 0,05 og 50 mg/kg, mest foretrukket mellom ca. 0,1 og 10 mg/kg.

Evnen til forbindelsene fremstilt ifølge den foreliggende oppfinnelse til å påvirke fencyklidin (PCP) reseptorer som betegner et ikke-konkurrerende NMDA antagonistbindingssted, er vist i tabell 1. Tritiert 1[1-(2-tienyl)cykloheksyl]piperidin (TCP) binding, betegnet RBS1, ble utført i alt vesentlig som beskrevet i J. Pharmacol. Exp. Ther. 238, 739-749 (1986).

Eftersom tilstrømningen av kalsium menes å være sentral for skade som skjer ved ischemi, vises evnen hos forbindelsene fremstilt ifølge den foreliggende oppfinnelse til å forhindre hypoxia- og glutamatstimulert tilstrømning av kalsium i dyrkede rotte-cortikalneuroner (en prøve som er representativ for cerebrovaskulære sykdommer som skyldes slagtilfeller eller hjerneskade) i henholdsvis tabell 2 og tabell 3.

Fremgangsmåten for å bestemme evnen til forbindelsene

fremstilt ifølge den foreliggende oppfinnelse til å forhindre den glutamatstimulerte kalsiumtilstrømning (GCI) i dyrkede rotteccorticalneuroner kan ses i: A. W. Probert og F. W. Marcoux, Soc. Neurosci. Abstr. 13, del II, 754 (1987). Under anvendelse av et lignende dyrkningssystem kan evnen til forbindelsene fremstilt ifølge den foreliggende oppfinnelse til å forhindre den hypoxia-stimulerte tilstrømning av kalsium (HCI) bestemmes ved inkubering av dyrkede celler i en atmosfære av nitrogen (95%) og CO₂ (5%) ved 37°C i en periode på fire timer. Kalsiumtilstrømningen ble bestemt ved subtraksjon av den stimulerte tilstrømning i nærvær av tetrodotoxin (3 µM) og magnesium (10 mM) fra den som ble funnet i fravær av samme (kontroll) og i nærvær av teststoffet.

Andre forbindelser fremstilt ifølge den foreliggende oppfinnelse oppviser inhibering av [³H]TCP reseptorbinding med en IC₅₀ på mindre enn 200 nM.

Tabell 1
Inhibering av [³H]TCP reseptorbinding

Eksempel	X	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	RBS1	IC ₅₀
*	CH ₂	CH ₃	H	H	H	H	H	-	-	16	nM
*	S	CH ₃	H	H	H	H	H	-	-	10	nM
2	CH ₂ CH ₂	H	H	H	H	H	H	-	-	20	nM
4	CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	H	H	H	H	-	-	15	nM
5	CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH=CH ₂	H	H	H	H	H	-	-	100	nM
PCP	-	(referansestandard)				-				40	nM
TCP	-	(referansestandard)				-				9	nM
ketamin	-	(referansestandard)				-				860	nM
MK-801	-	(referansestandard)				-				3	nM

Fortsettes neste side

Tabell 2
Inhibering av glutamatstimulert
[⁴⁵Ca] tilstrømning (CGCI)

Eksempel	X	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	CGCI	IC ₅₀
*	CH ₂	CH ₃	H	H	H	H	H	-	-	304	nM
*	S	CH ₃	H	H	H	H	H	-	-	210	nM
2	CH ₂ CH ₂	H	H	H	H	H	H	-	-	100	nM
4	CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	H	H	H	H	-	-	410	nM
5	CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH=CH ₂	H	H	H	H	H	-	-	902	nM
--	PCP	(referansestandard)				-				160	nM
--	ketamin	(referansestandard)				-				5500	nM
--	MK-801	(referansestandard)				-				51	nM

Tabell 3
Inhibering av hypoksyastimulert
[⁴⁵Ca] tilstrømning (CHCI)

Eksempel	X	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	CGCI	IC ₅₀
*	CH ₂	CH ₃	H	H	H	H	H	-	-	--	--
*	S	CH ₃	H	H	H	H	H	-	-	180	nM
2	CH ₂ CH ₂	H	H	H	H	H	H	-	-	50	nM
4	CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	H	H	H	H	-	-	180	nM
5	CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH=CH ₂	H	H	H	H	H	-	-	660	nM
--	PCP	(referansestandard)				-				45	nM
--	ketamin	(referansestandard)				-				1900	nM
--	MK-801	(referansestandard)				-				34	nM

Tabell 1 (fortsatt)

<u>Exempel</u>	<u>Inhibering av [³H]TCP reseptorbinding IC₅₀, (nM)</u>
8	91
10	27,3
14a	21
22	62
22(R) ^b	30
24	79
25	52
26	523
31	508
33	317
36	2.460
37	654
46	(4%) ^d
47	47.000
49	(0%) ^d
55	(10%) ^d
63	(8%) ^d
67	122
68	(3%) ^d
73	113
74	153
79(R) ^b	11,3
80(R) ^b	7,3
83	>100
84	290
87A	115
88	>100
89	>100
91	350
94	484
95	79

173541

17

96	318
110	230
112	>100
128	46
129	28
132	18
133	5,8
134	2,1
135	7,5
143	66
155	58
157	31
158	43

(R): R-isomer
b: den absolutte konfigurasjon ved posisjon 4a i
formelen (I)
d: % inhibering ved 10^{-7} .

Forbindelsene med formel I fremstilles i henhold til oppfinnelsen slik som angitt i karakteristikken til krav 1.

Fremgangsmåter for syntese av de omhandlede forbindelsene diskuteres i J. Org. Chem, 28, 1112 (1963). Disse fremgangsmåter kan tilpasses for tilveiebringelse av de nye forbindelsene. Disse og ytterligere fremgangsmåter til fremstilling illustreres i skjema I-X nedenfor.

De mettede tricykliske syre-mellomproduktene (7) kan oppnås ved hjelp av en annulasjonsmetode som skissert av G. Sinha et al. i J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, 2519 (1983). Alternativt kan de umettede tricykliske syrer (6) oppnås ved hjelp av Diels-Alder-addisjon av diener, for eksempel butadien, til de umettede syrer, estere eller nitriler (5,24,4) som illustrert i skjema I og IV. Disse umettede syrer og estere kan fremstilles fra ketonene som illustrert i skjema I og VII. Disse Diels-Alder-reaksjoner kan utføres rent eller i et oppløsningsmiddel, for eksempel toluen eller mer foretrukket vann og i et temperaturintervall på for eksempel 100°-200°C, fortrinnsvis 120°-180°C. De kan også utføres, når det er hensiktsmessig, i nærvær eller fravær av en katalysator, for eksempel trimetylaluminium eller dietylaluminiumklorid, og under tilsetning av butylert hydroksytoluen, som virker som radikaloppsamler for undertrykkelse av uønskede polymerisasjonsreaksjoner. Den umettede del i ring C kan fjernes på dette tidspunkt ved katalytisk hydrogenering over palladiumkatalysator for å oppnå de mettede syrer (7).

Omdannelsen av syredelene av 6 eller 7 til isocyanatet (8) kan utføres ved oppvarmning av de frie syrer med difenylfosforylazid og base, for eksempel trietylamin, eller kan omvendt oppnås ved oppvarmning av det tilsvarende syreklorid med natriumazid i et oppløsningsmiddel så som benzen i nærvær av en katalytisk mengde av en faseoverføringskatalysator, for eksempel 18-krone-6 eller 15-krone-5 kroneetere. De omhandlede forbindelsene kan være avledet av isocyanatene (8) ved basisk hydrolyse eller ved reduksjon, for eksempel med litiumaluminiumhydrid, av de

tilsvarende karbamater. Disse karbamatforbindelser fremstilles igjen fra isocyanatet (8) ved oppvarmning med en vannfri alkohol. Et ytterligere aspekt av oppfinnelsen involverer anvendelsen av alkoholer, hvilket tilveiebringer karbamater som kan omdannes ved hjelp av skånsomme fremgangsmåter som vist i skjema I. Slike alkoholer omfatter for eksempel 2-trimetylsilyletanol eller 2,2,2-trikloretanol.

Et ytterligere aspekt av oppfinnelsen involverer anvendelsen av chirale alkoholer for å oppnå diastereomere karbamater. Slike alkoholer omfatter α -metylbenzylalkohol eller mentol. Slike diastereomere karbamater kan i visse tilfeller tillate kromatografisk spaltning av diastereomere par for å oppnå optisk rene diastereomerer og således tillate spaltning av de beskrevne aminer til rene, optiske isomerer. Flere av de nye forbindelser kan videre fremstilles ved acylering, karbamoylering eller alkylering av det frie eller substituerte amin. Denne omdannelse kan utføres under anvendelse av et alkylhalogenid, for eksempel allylbromid og en base, for eksempel trietylamin i et oppløsningsmiddel, for eksempel etanol, eller for eksempel ved reduktiv aminering av et aldehyd så som formaldehyd eller acetaldehyd.

Umettethet kan introduseres i B-ringen som illustrert i skjema II. Bromering av syren eller esteren (13) kan utføres ved oppvarmning av den umettede forløper med et bromeringsmiddel, for eksempel N-bromsuccinimid i nærvær av en radikal-initiator, for eksempel azoisobutyronitril. Fjernelse av bromidet kan oppnås ved oppvarmning med en base, for eksempel trietylamin eller 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU). Alternativt kan 15 fremstilles fra det keton som er tilgjengelig ved kromtrioksyd-oksydasjon av 7 eller dens ester 13. Reduksjon av ketonet til alkohol, for eksempel med natriumborhydrid i metanol etterfulgt av syrekatalysert dehydrering gir likeledes den umettede ester 15. Omdannelse av disse mellomprodukter til de nye forbindelsene utføres som beskrevet ovenfor.

I tillegg til ved Diels-Alder cykloaddisjonsmetoden (oppsummert i skjema IV) kan de omhandlede forbindelser, hvor

X er for eksempel $\text{-CHR}^7\text{S-}$ og $\text{-SCHR}^7\text{-}$ også fremstilles ad den vei som er illustrert i skjema V. Alkylering av enolat-anionet, for eksempel natriumenolat, av cykloheksanon eller et enamin, for eksempel 1-pyrrolidino-1-cykloheksen, med et alkylhalogenid, for eksempel 2-(klormetyltio)brombenzen gir det tilsvarende keton (27). Fremgangsmåte for cyclisering av iminer avledet av ketonene (27) til de omhandlede forbindelser illustreres i skjema IX.

De omhandlede forbindelsene, hvor ring A er et tiofen kan fremstilles som vist i skjema VII og ved fremgangsmåter svarende til den i skjema I viste fremgangsmåte. Syntesen av 4,5-dihydrobenzo[b]tiofen-6(7)-on, (38a), 6,7-dihydrobenzo[b]tiofen-5(4)-on (38b) og 6,7-dihydrobenzo[c]tiofen-5(4)-on (38c) beskrives av Padwa et al i J. Org. Chem, 54, 299 (1989). En alkoksykarbonylgruppe, for eksempel metoksykarbonyl, kan innføres i hver av disse forbindelser ved samtidig innvirkning av en sterk vannfri base, for eksempel natriumhydrid og en dialkylkarbonatgruppe, for eksempel dimetylkarbonat. Dimetylkarbonatet kan anvendes som oppløsningsmiddel. Under anvendelse av den i skjema VII viste rute reduseres de alkoksykarbonylerte mellomprodukter, for eksempel med natriumborhydrid i en alkohol, for eksempel metylalkohol til de tilsvarende alkoholer (40a,b,c). Dehydrering av (40a,b,c) som kan oppnås ved oppvarming i nærvær av en syre, for eksempel toluensulfonsyre, under fortsatt fjernelse av vann, under anvendelse av for eksempel en Dean og Stark-felle gir de umettede estere (41a,b,c). Disse umettede estere kan omdannes til forbindelsene fremstilt ifølge den foreliggende oppfinnelse ved en Diels-Alder-cykloaddisjonsreaksjon. En slik reaksjon utføres ved oppvarming av substratet i nærvær av et dien, for eksempel butadien i fravær eller nærvær av et oppløsningsmiddel, for eksempel toluen, eller vann på en måte som svarer til den i skjema I og IV viste fremgangsmåte. Hydrolyse av estergruppen kan utføres ved behandling av substratet med alkali, for eksempel vandig eller alkoholisk natriumhydroksyd eller vannfri kaliumtrimetylsilanolat. Omdannelse av syren til det nødvendige isocyanat kan utføres

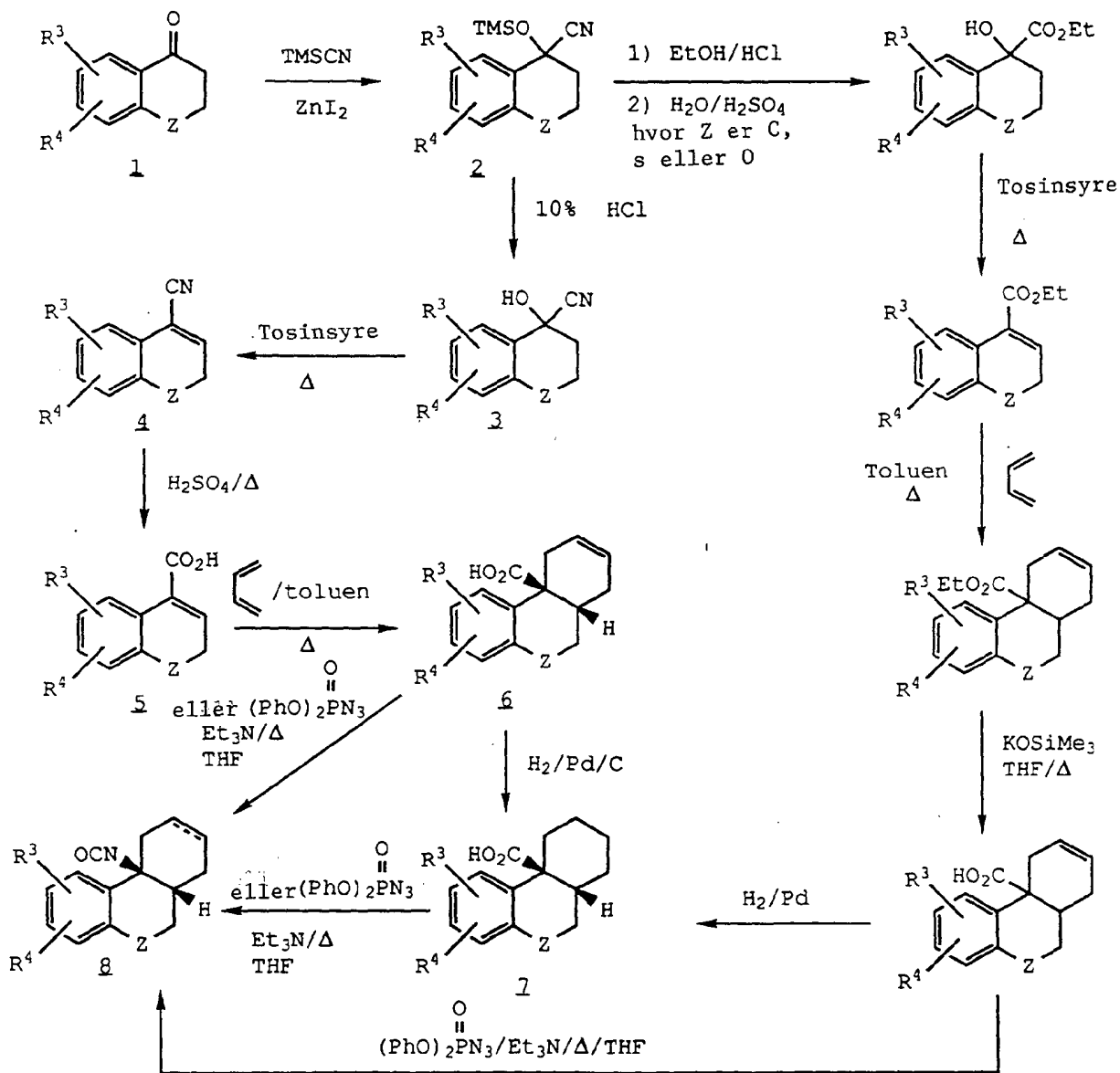
ved oppvarmning av syren i nærvær av difenylfosforylazid og trietylamin i et oppløsningsmiddel, for eksempel benzen. Alternativt gir aktivering av syren, for eksempel ved genereringen av et syreklorid, for eksempel ved oppvarmning av syren i nærvær av tionylklorid, etterfulgt av oppvarmning med natriumazid i nærvær eller fravær av en faseoverføringskatalysator, for eksempel 18-krone-6 eller 15-krone-5 kroneetere i et aprotisk oppløsningsmiddel, for eksempel benzen, likeledes mellomprodukt-isocyanater (46a,b,c). Isocyanatene (46a,b,c) kan omdannes til forbindelsene fremstilt ifølge den foreliggende oppfinnelse ved hydrolyse i nærvær av en sterk base, for eksempel vandig natriumhydroksyd, etterfulgt av surgjøring med for eksempel saltsyre for å oppnå forbindelsene, hvor R^1 og R^2 begge er hydrogen. Den frie aminogruppe kan videre alkyleres med et alkylhalogenid, for eksempel benzylbromid eller allylbromid i nærvær av en base, for eksempel trietylamin eller DBU for å oppnå ytterligere forbindelser. Alternativt kan isocyanatet omdannes ytterligere ved tilsetning av en alkohol, for eksempel etylalkohol, for å oppnå et karbamat. Reduksjon av det resulterende karbamat med et sterkt reduksjonsmiddel, for eksempel litiumaluminiumhydrid, gir forbindelsene fremstilt ifølge den foreliggende oppfinnelse, hvor R^1 er metyl, og R^2 er hydrogen.

Alternativt kan for samling av ring C, de mettede syrer (45a,b,c) fremstilles fra forbindelser 39a,b,c ved en Robinson-annulasjon på en måte svarende til den av Sinha et al i J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 2519 (1983) beskrevne. Her (skjema VIII) settes i nærvær av en sterk base, for eksempel Triton-B metoksyd i et protisk oppløsningsmiddel, for eksempel metylalkohol, metylvinylketon til forbindelsene 39a,b,c for å oppnå de tricykliske mellomprodukter 42a,b,c. Dehydrering av 42a,b,c som kan oppnås ved oppvarmning i nærvær av en syre, for eksempel toluensulfonsyre under fortsatt fjernelse av vann, under anvendelse av for eksempel en Dean og Stark felle gir de umettede estere 43a,b,c. Reduksjon med et hydridreduksjonsmiddel, for eksempel diisobutylaluminiumhydrid

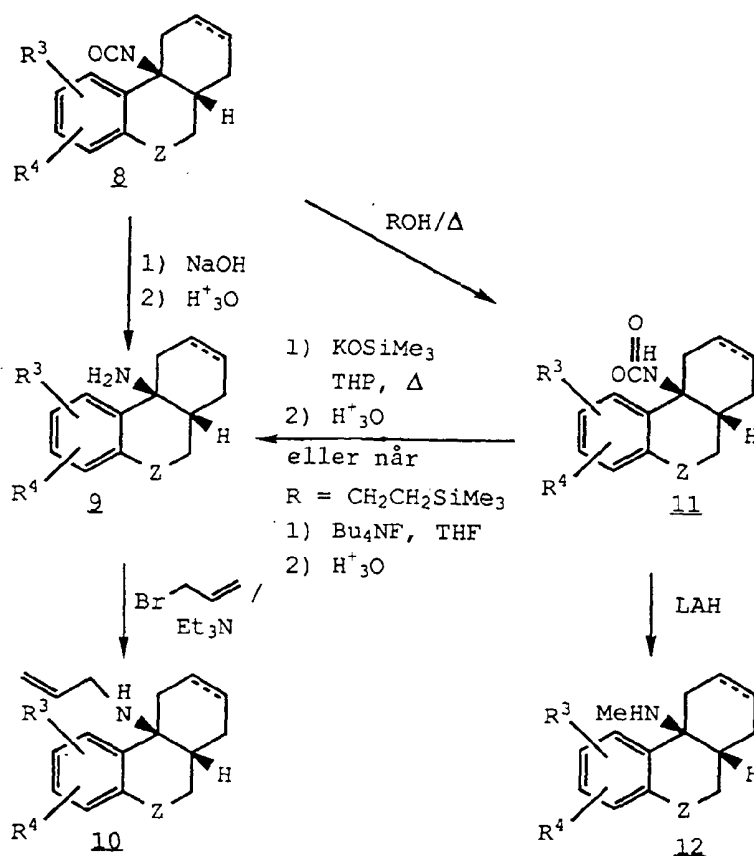
eller katalytisk hydrogenering eller en metallopløsningsreduksjon, for eksempel litium i flytende ammoniakk, etterfulgt av Wolff Kishner deoksygenering gir syrene 45a, b eller c. Denne deoksygenering kan utføres ved oppvarmning av substratet med hydrazin og kaliumhydroksyd i et oppløsningsmiddel, for eksempel dietylenglykol ved forhøyede temperaturer, for eksempel 200-270°C, fortrinnsvis 220-245°C. Disse omdannes videre til de nye forbindelsene på en måte som svarer til den ovenfor beskrevne fremgangsmåte.

Alternativt, om nødvendig etter karakteren av substituentene, kan hydroksylgruppen fra mellomproduktene 42a,b,c fjernes ved en alternativ metallopløsningsreduksjon av en avledet ester ifølge fremgangsmåten til Boar et al, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 68 (1978). Forut for denne reduksjon kan beskyttelse av den eksisterende ketonrest være nødvendig, hvilket for eksempel kan oppnås ved dannelsen av et silyloksyderivat, for eksempel en t-butyldimetylsilylgruppe. Alternativt kan ketonet beskyttes som et ketal, for eksempel et etylenketal.

Skjema I

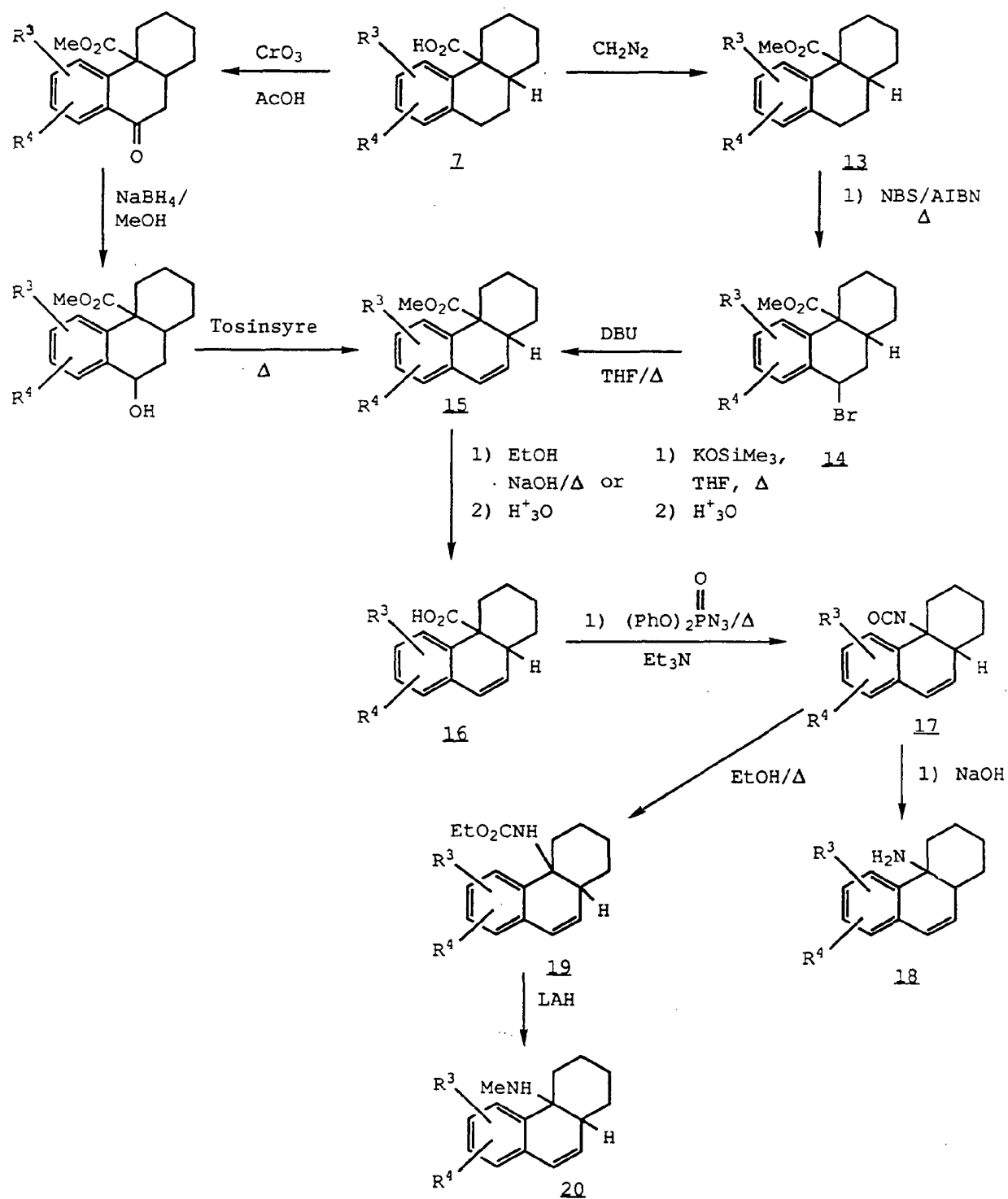


Skjema I (fortsatt)

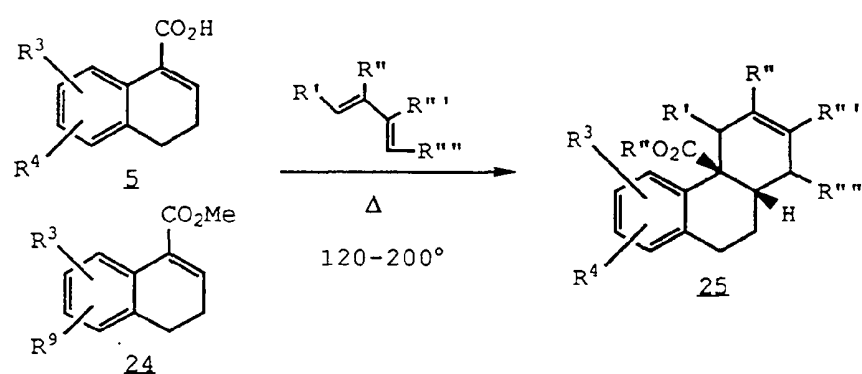


hvor R er substituert eller usubstituert alkyl, cykloalkyl, aryl eller arylalkyl, hvor substituenten dessuten kan velges til å hjelpe ved kiralt spaltning eller lette avbeskyttelse av karbamataet.

Skjema II

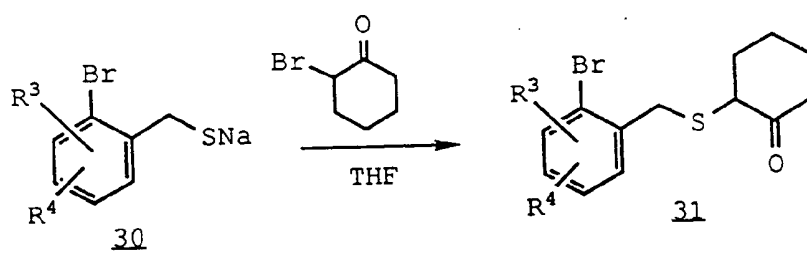
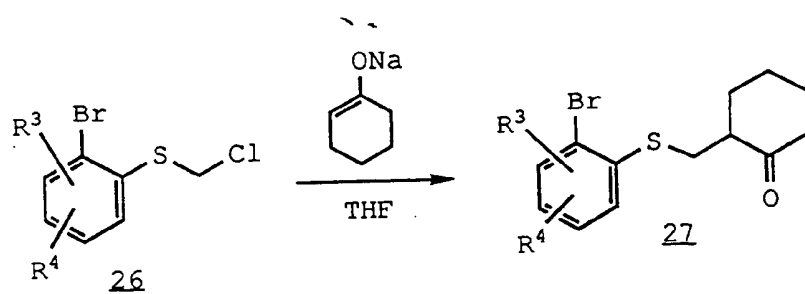


Skjema IV

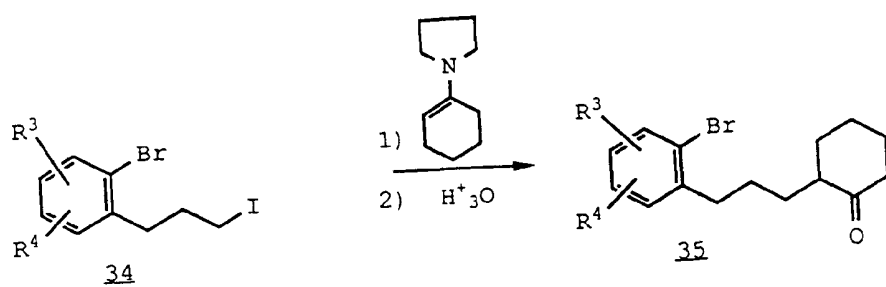


og R' , R'' , R''' , R'''' kan uavhengig være H, alkyl, OMe, OSiMe₃. $R' - R''''$ kan være del av en ring.

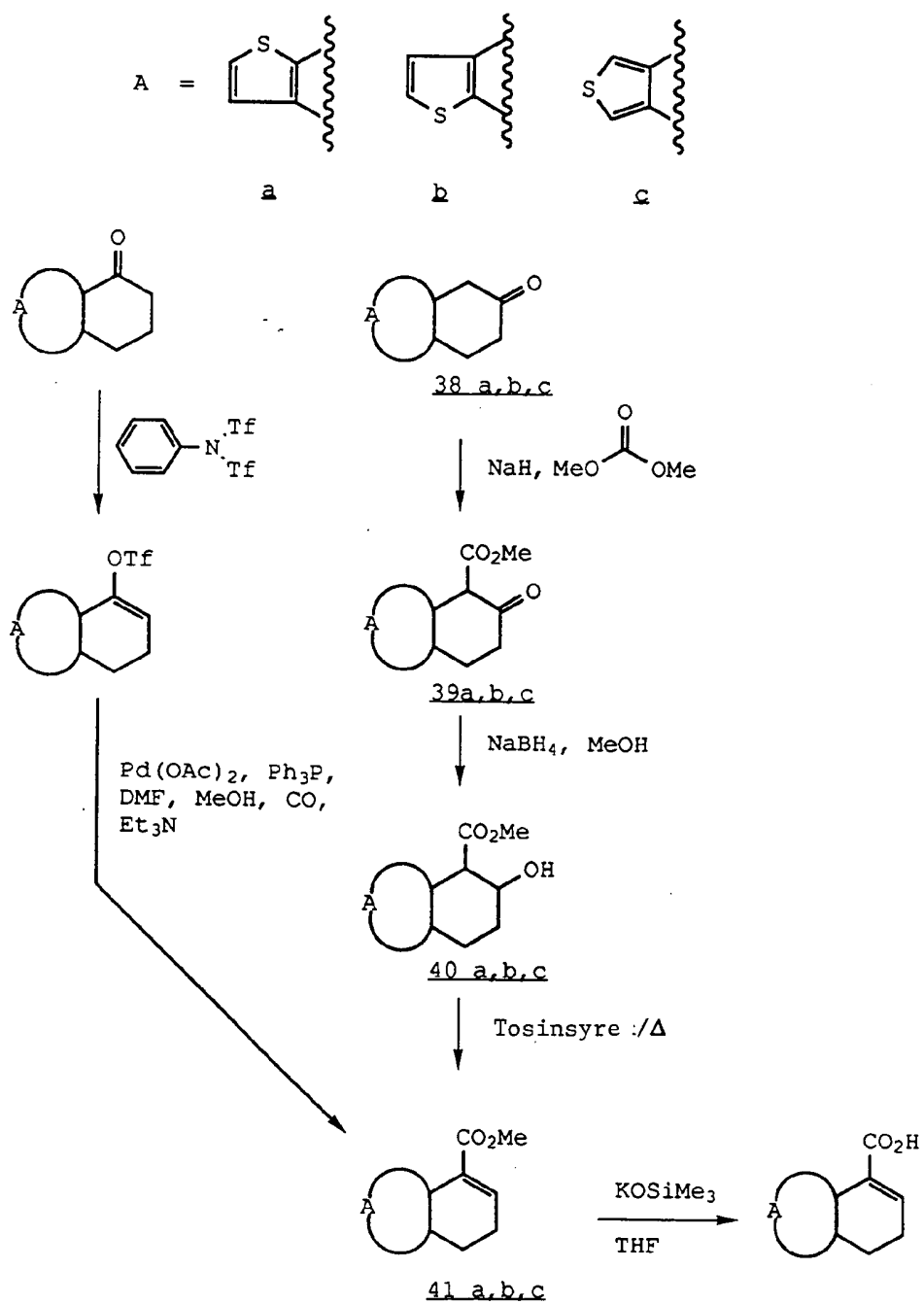
Skjema V



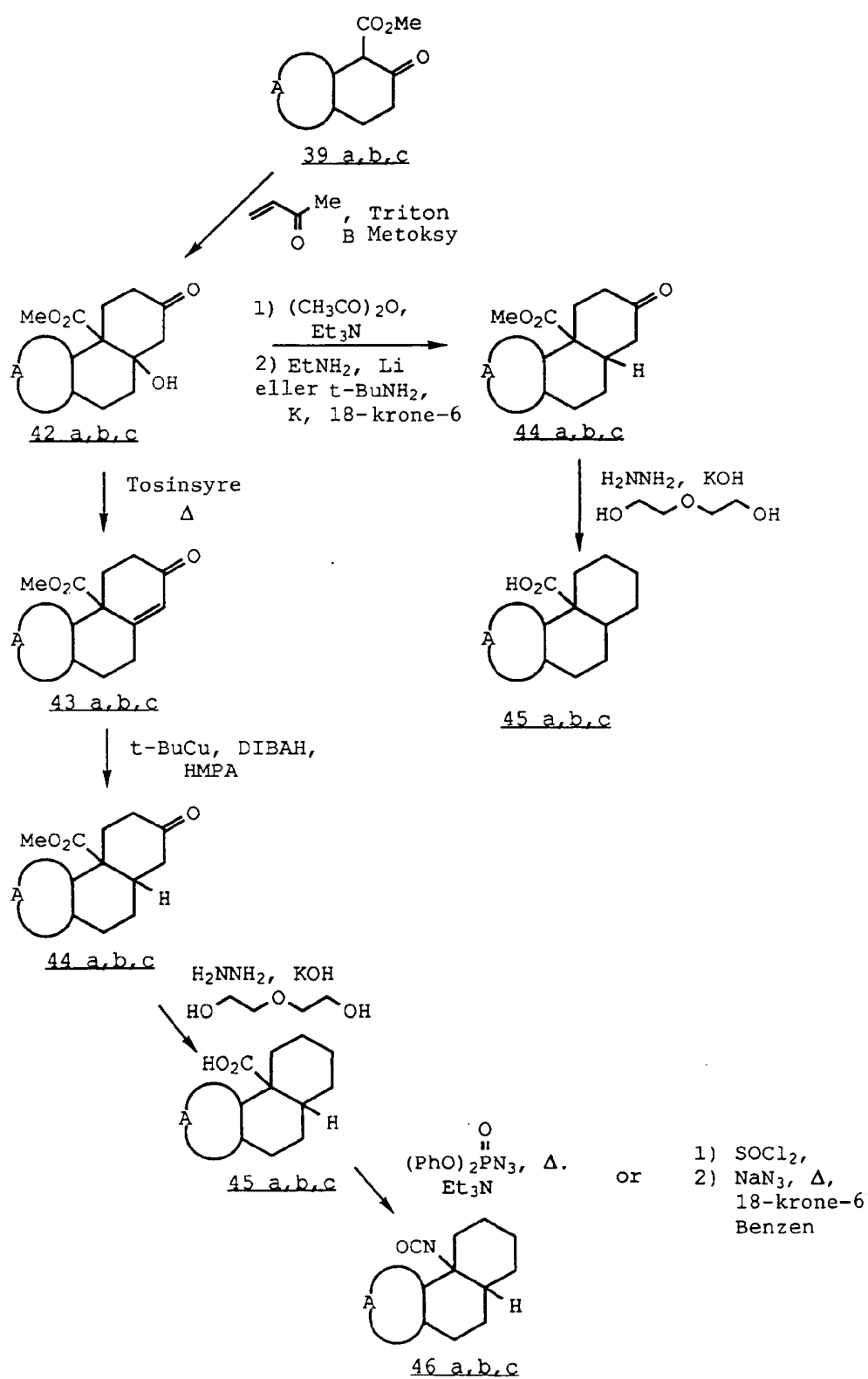
Skjema VI



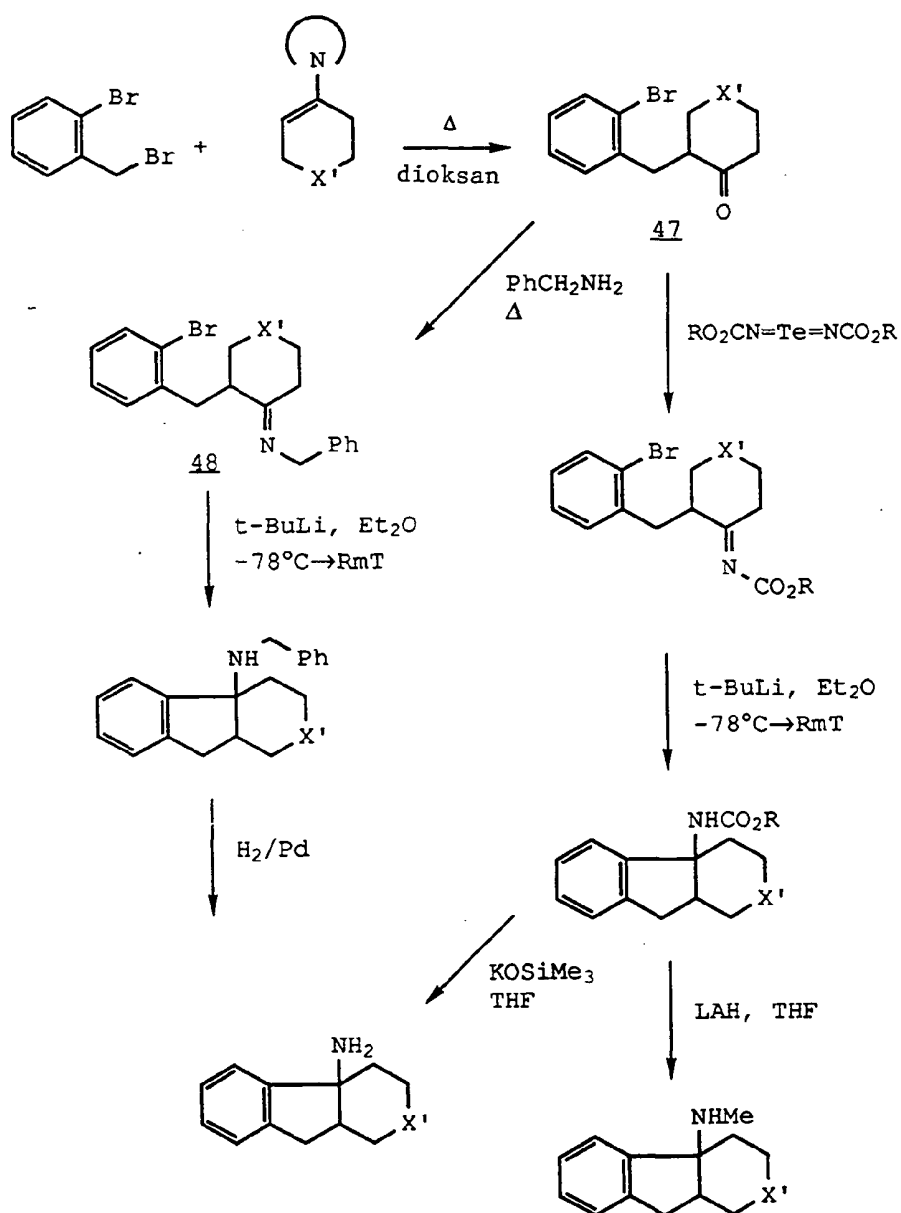
Skjema VII



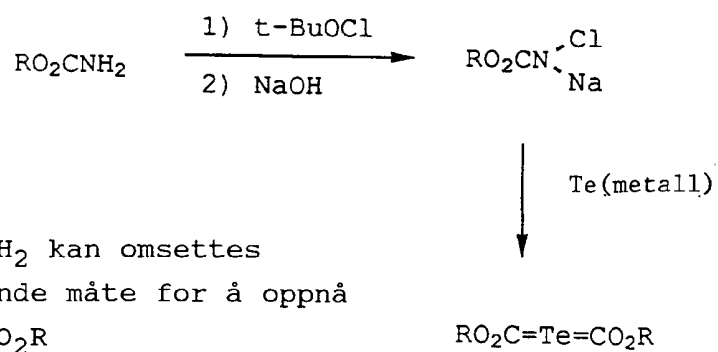
Skjema VIII



Skjema IX

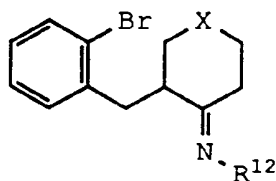


Skjema X



eller RSO_2NH_2 kan omsettes
 på tilsvarende måte for å oppnå
 $\text{RSO}_2\text{N}=\text{Te}=\text{NSO}_2\text{R}$

De nye forbindelsene kan også fremstilles ved ringslutning av et aromatisk anion til et forut dannet imin som vist i skjema IX. Kobling av et ortosubstituert halogenalkyl aromatisk bromid med et cykloalkylenamin i et oppløsningsmiddel, så som dioksan ved forhøyet temperatur, for eksempel under tilbakeløpskjøling, gir arylalkylcykloalkylketonet (47). Alternativt kan (47) fremstilles ved reaksjon av et halogenalkylaromatisk bromid med det forut dannede cykloalkylketon-enolatanion. Behandling av ketonet (47) med et amin under dehydreringsbetingelser, for eksempel oppvarmning av ketonet med et amin i et oppløsningsmiddel, for eksempel toluen, ved forhøyede temperaturer, for eksempel under tilbakeløpskjøling i nærvær av en katalyserende mengde av en syre, for eksempel toluensulfonsyre, med samtidig fjernelse av vann, for eksempel ved anvendelse av en Dean og Stark felle, gir iminet (48). Alternativt kan et imin fremstilles ved en aza Wittig-reaksjon. Det vil si ved behandling av ketonet med et fosfonoimin avledet fra reaksjonen av et azid, for eksempel benzylazid med et triaryl- eller trialkylfosfin, for eksempel trifenylfosfin for å oppnå



hvor R^{12} er alkyl, cykloalkyl, arylalkyl, aryl, SO_2R , eller CO_2R .

Alternativt kan et imin fremstilles ved fremgangsmåten beskrevet i J. Org. Chem. 1990, 55, 393 eller ved behandling av ketonet med et telluriodiimid avledet fra reaksjonen av et N-klor-N-natriumkarbammat eller sulfonamid med telluriummetall (skjema X). Alternativt kan det ekvivalente seleniodiimid også anvendes. Denne imineringsreaksjon kan utføres i et inert oppløsningsmiddel så som diklormetan eller acetonitril. Biproduktene av tellurium eller seleniumdioksyd kan eventuelt fjernes ved filtrering forut for ringslutning av det avlede

alkyl- eller arylsulfonfyl- eller alkoksykarbonylsubstituerte imin.

Ringslutning av bromarylcykloalkyliminene oppnås ved behandling av substratet med en sterk base, for eksempel t-butyllitium, i et vannfritt inert oppløsningsmiddel så som eter, eller tetrahydrofuran ved redusert temperatur, for eksempel -78°C . Etter tilsetning av base ved lav temperatur og etterfølgende omrøring oppvarmes reaksjonen til romtemperatur før den stanses. Stansning kan oppnås ved tilsetning av en vandig ammoniumkloridoppløsning etterfulgt av ekstraksjon av produktet med et oppløsningsmiddel så som diklormetan. Produktet fra ringslutningen kan isoleres og renses ved fremgangsmåter kjent av fagmannen.

Efter ringslutning kan alkyl- eller arylsulfonfylresten fjernes fra aminogruppen ved fremgangsmåter som er kjent av fagmannen. Alternativt er produktet fra ringslutning til et alkoksykarbonylimin et karbamat. Ytterligere reaksjoner av et slikt substrat vises i skjema I og II.

Det vil være innlysende for fagmannen at de ovenfor beskrevne fremgangsmåter kun er illustrerende og ikke har til hensikt å begrense omfanget av den foreliggende oppfinnelse. Alternative transformasjoner og reagenser til de ovenfor beskrevne reaksjoner, hvorved de omhandlede forbindelsene også kan fremstilles, vil være innlysende for fagmannen.

I utgangsforbindelser og mellomprodukter som omdannes til forbindelsene fremstilt ifølge den foreliggende oppfinnelse beskyttes de funksjonelle grupper så som karboksy-, amino- og hydroksygrupper eventuelt med vanlige beskyttelsesgrupper som er almindelige i preparativ organisk kjemi. Beskyttede karboksy-, amino- og hydroksygrupper er slike som kan omdannes under milde betingelser til frie karboksy-, amino- og hydroksygrupper, uten at den molekulære ramme ødelegges eller andre uønskede bireaksjoner finner sted.

Formålet med å introdusere beskyttelsesgrupper er å beskytte de funksjonelle grupper mot uønskede reaksjoner med reaksjonskomponenter under de betingelser som anvendes til å utføre en ønsket kjemisk omdannelse. Nødvendigheten av og valget av beskyttelsesgrupper for en bestemt reaksjon er kjent

av fagmannen og avhenger av arten av den funksjonelle gruppe som skal beskyttes (karboksygruppe, aminogruppe etc), strukturen og stabiliteten av molekylet som substituenten er en del av, og reaksjonsbetingelsene.

Velkjente beskyttelsesgrupper som oppfyller disse betingelser, og innføring og fjernelse derav beskrives for eksempel i J. F. W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, London, New York (1973), T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York (1981) og likeledes i *The Peptides*, Bind I, Schroeder og Luebke, Academic Press, London, New York (1965) samt i Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, Bind 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974).

De i fremgangsmåtene ifølge den foreliggende oppfinnelse anvendte uttrykk defineres nedenfor.

Et dien betyr en gruppe som inneholder to alkenbindinger i konjugasjon, en slik gruppe inneholder minst fire tilstøtende karbonatomer, men kan også inneholde et større antall ytterligere karbon- eller heteroatomer. Et alicyklisk dien er for eksempel butadien, 2,3-dimetylbutadien eller klorbutadien. Et cyklisk butadien er for eksempel sykloheksadien, sykloheptadien eller tiofen.

Omdannelsen av cyano til karboksy kan utføres direkte ved behandling med en sterk vandig syre, for eksempel 40% svovelsyre. Omdannelsen av cyano til en karboksylsyre kan også utføres i flere trinn, for eksempel først ved behandling med en lavere alkanol, for eksempel vannfri etanol, i nærvær av en sterk syre, for eksempel saltsyre, for å oppnå et alkoksyimidat, når utførelsen skjer ved redusert temperatur, for eksempel 5°C, eller når utførelsen skjer ved forhøyet temperatur kan alkoksykarbonylmellomproduktet oppnås direkte. Dette mellomprodukt kan derefter hydrolyseres ytterligere med syre eller base.

Alternativt kan en cyanogruppe først transformeres til et amid, dette utføres fortrinnsvis ved behandling med et alkali-metallhydroksyd, for eksempel fortynnet natriumhydroksyd og hydrogenperoksyd, fortrinnsvis ved romtemperatur. Det resulterende amid kan videre hydrolyseres med syre eller base til karboksylsyre. Alternativt kan mellomproduktamidet transformeres

direkte til et isocyanat, dette utføres fortrinnsvis ved behandling av amidet med en positiv halogenkilde, for eksempel brom eller natriumhypokloritt i nærvær av en base, for eksempel natriumhydroksyd. Isocyanatet kan hydrolyseres direkte til aminene, fortrinnsvis ved behandling med en sterk base, for eksempel natriumhydroksyd.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen kan således også omdannes til andre forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen ved funksjonell gruppe transformasjoner som er velkjente innenfor faget.

For eksempel utføres omdannelse av karboksylsyreestere og -amider til karboksylsyrer med fordel ved hydrolyse med uorganiske syrer så som hydrohalogenidsyre eller svovelsyre eller med vandig alkali, fortrinnsvis alkalimetallhydroksyder så som litium- eller natriumhydroksyd.

Fri karboksylsyre kan forestres med lavere alkanoler, så som etanol, i nærvær av en sterk syre, for eksempel svovelsyre, eller med diazo (lavere) alkaner, for eksempel diazometan, i et oppløsningsmiddel så som etyleter, med fordel ved romtemperatur for å oppnå de tilsvarende lavere alkylestere.

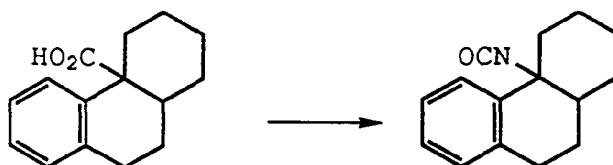
Ovennevnte reaksjoner utføres ifølge standardfremgangsmåter i nærvær eller fravær av fortynningsmidler, fortrinnsvis slike som er inerte overfor reagensene og er oppløsningsmidler for disse, av katalysatorer, av henholdsvis kondenseringsmidler eller andre nevnte midler og/eller i inerte atmosfærer, ved lave temperaturer, romtemperatur eller forhøyede temperaturer, fortrinnsvis ved kokepunktet for de anvendte oppløsningsmidler og ved atmosfærisk eller super-atmosfærisk trykk. De foretrukne oppløsningsmidler, katalysatorer, og reaksjonsbetingelser illustreres ved hjelp av eksemplene nedenfor.

Oppfinnelsen omfatter ytterligere enhver variasjon av de foreliggende fremgangsmåter, hvor et mellomprodukt som er oppnåelig på ethvert trinn, anvendes som utgangsmateriale, og hvor de resterende trinn utføres, eller stanses på et vilkårlig trinn. Reaksjonskomponentene kan anvendes i form av salter eller optisk rene antipoder.

Følgende eksempler er eksempler på den foreliggende oppfinnelse og har ikke til hensikt å begrense omfanget. Alle

inndampninger utføres under redusert trykk, fortrinnsvis mellom ca. 2 og ca. 13KPa.

EKSEMPEL 1



Cis-1,2,3,4,4a,9,10,10a-oktahydro-4a-isocyanatofenantren.

En oppløsning av cis-1,3,4,9,10,10a-heksahydro-4a(2H)-fenantren-karboksytsyre, (3,22 g, 1,42 mmol), (fremstilt ved fremgangsmåten ifølge G. Sinha, et al, J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1:2519 (1983)), i frisk tionylklorid (25 ml) ble tilbakeløpskjølt i én time. Oppløsningsmidlet ble avdampet, og det rå produkt ble oppløst i tørr benzen (25 ml). Natriumazid (1 g) og 18-krone-6 kroneeter (0,06 g) ble tilsatt, og oppløsningen ble tilbakeløpskjølt i 18 timer. Oppløsningen ble filtrert og inndampet i vakuum for å oppnå en lettflytende lysebrun olje som ble kromatografert for å oppnå tittelforbindelsen som en blekgul olje (2,9 g, 90%).

EKSEMPEL 2



Cis-1,3,4,9,10,10a-heksahydro-4a(2H)-fenantrenamin, monohydroklorid.

Til en oppløsning av forbindelsen fra eksempel 1 (0,92 g, 4,05 mmol) i benzen (15 ml) ble satt en oppløsning av kalium-

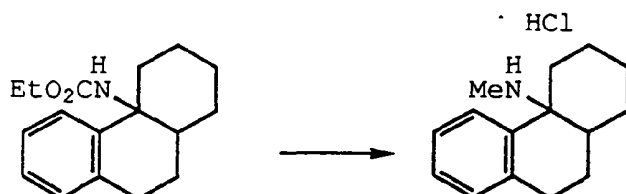
hydroksyd i vann (5 g i 5 ml). Blandingen ble omrørt kraftig, og det ble tilsatt 18-krone-6 kroneeter (0,01 g). Oppløsningen ble omrørt i 18 timer, ble derefter fortynnet med benzen og ble gjort sur til pH 1 med saltsyre. Den vandige sure oppløsning ble skilt med eter og ble gjort basisk med natriumhydroksyd og ekstrahert med eter. Eteroppløsningen ble vasket med vann og ble derefter tørret (MgSO_4), filtrert og inndampet for å oppnå en blek olje. Oljen ble tatt opp i frisk eter og behandlet med tørr isopropanol, HCl. Det hvite faste stoff som ble dannet, ble filtrert og tørret i vakuum for å oppnå tittelforbindelsen (0,55 g) som kunne omkrystalliseres fra metanol/eter for å oppnå et hvitt fast stoff, smp. 223-225°C (dek).

EKSEMPEL 3



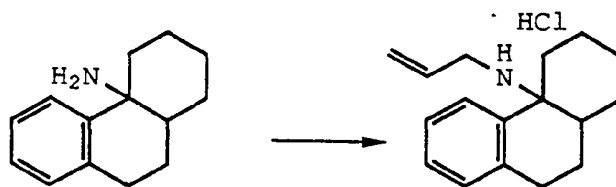
Etyl cis-(1,3,4,9,10,10a-heksahydrofenantren-4a(2H)-yl)-karbaminsyre.

En oppløsning av den rå forbindelse fremstilt i eksempel 1 (0,57 g, 2,50 mmol) ble oppløst i absolutt etanol (10 ml) og tilbakeløpskjølt i 18 timer. Oppløsningen ble inndampet i vakuum og kromatografert på silikagel under eluering med etylacetat/heptan for å oppnå tittelforbindelsen som en farveløs olje (0,46 g, 67%).

EKSEMPEL 4

Cis-1,3,4,9,10,10a-heksahydro-N-metyl-4a(2H)-fenantrenamin, monohydroklorid.

En oppløsning av forbindelsen fremstilt i eksempel 3 (0,4 g, 1,5 mmol) i tørr eter (5 ml) ble satt langsomt til en omrørt oppløsning av litiumaluminiumhydrid (0,54 g, 14,0 mmol) i eter (30 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 24 timer og derefter stanset ved forsiktig tilsetning av vann (1 ml), natriumhydroksyd (25%, 1 ml) og vann (5 ml). Suspensjonen ble filtrert gjennom Hyflow. Eteroppløsningen ble konsentrert til 10 ml og behandlet med isopropanol, HCl. Det utvundne hvite faste stoff ble tørret i vakuum for å oppnå tittelforbindelsen (0,26 g, 70%), smp. 227-282°C (dek).

EKSEMPEL 5

N-allyl-cis-1,3,4,9,10,10a-heksahydro-4a(2H)-fenantrenamin, monohydroklorid.

Til en oppløsning av forbindelsen fremstilt i eksempel 2 (fritt amin) (0,57 g) i etanol (8 ml) ble satt allylbromid (0,34 g) og trietylamin (0,27 g). Oppløsningen ble omrørt i 56 timer. Oppløsningen ble inndampet i vakuum og ble tatt opp i

eter og vasket med fortynnet saltsyre. Den vandige oppløsning ble adskilt med frisk eter, ble gjort basisk med natriumhydroksyd og ekstrahert. Eterfasen ble vasket med vann og derefter saltoppløsning, tørret (MgSO_4) og inndampet til en farveløs olje. Oljen ble kromatografert over silikagel under eluering med etylacetat/heptanblandinger for å oppnå en farveløs olje ved inndampning. Oljen ble opptatt med eter (15 ml) og behandlet med isopropanol, HCl for å oppnå et hvitt fast stoff som ble tørret i vakuum for å oppnå tittelforbindelsen (0,17 g, 25%), smp. 211–213°C (dek).

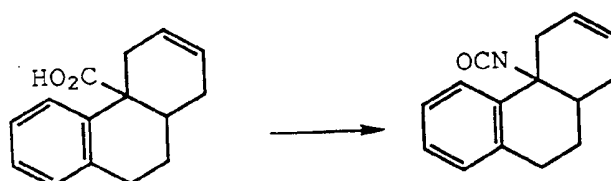
EKSEMPEL 6



Cis-1,9,10,10a-tetrahydro-4a(4H)-fenantrenkarboksylsyre.

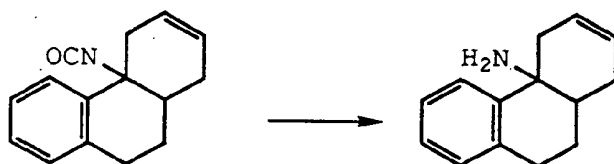
Til en oppløsning av 3,4-dihydronaftalen-1-karboksylsyre (29,7 g) i toluen (75 ml) ble satt butadien (16 g) og en anelse butyrert hydroksytoluen (BHT). Oppløsningen ble oppvarmet til 180° i 18 timer i en forseglet reaktor og ble derefter kromatografert to ganger over silikagel. Omkrystallisasjon fra etylacetat/heptan gir tittelforbindelsen som et farveløst krystallinsk fast stoff (10,5 g). Det gjenvundne utgangsmateriale ble igjen omsatt med butadien for etter opparbeidelse å oppnå ytterligere tittelprodukt (8,0 g).

EKSEMPEL 7

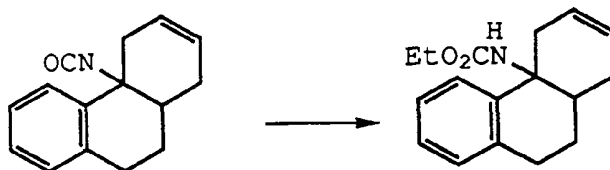


Cis-1,4,4a,9,10,10a-heksahydro-4a-isocyanatofenantren.

En oppløsning av forbindelsen fremstilt i eksempel 6 (2,0 g) i frisk tionylklorid (25 ml) ble tilbakeløpskjølt i 1 time. Tionylkloridet ble avdampet i vakuum, og residuet ble tatt opp i benzen, hvortil ble satt natriumazid (0,85 g) og 18-krone-6 kroneeter (0,06 g). Suspensjonen ble tilbakeløpskjølt natten over, ble derefter filtrert gjennom Hyflo, redusert i volum og kromatografert over silikagel for å oppnå tittelforbindelsen som en farveløs olje (1,45 g, 74%).

EKSEMPEL 8Cis-4,9,10,10a-tetrahydro-4a(2H)-fenantrenamin.

Under anvendelse av den i eksempel 2 beskrevne fremgangsmåte ble forbindelsen fra eksempel 7 (0,73 g) omdannet til tittelforbindelsen (0,64 g, 83%), smp. 247-248°C (dek).

EKSEMPEL 9Etyl-cis-(1,9,10,10a-tetrahydrofenantren-4a(4H)-yl)-karbaminsyre.

Under anvendelse av den i eksempel 3 beskrevne fremgangsmåte omdannes forbindelsen fra eksempel 7 (0,72 g) til tittelforbindelsen. Dette materiale ble anvendt uten ytterligere rensning.

EKSEMPEL 10

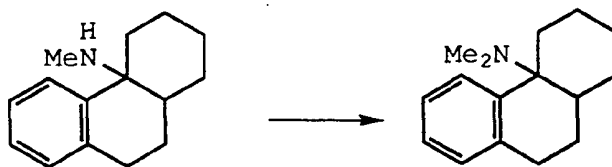


Cis-1,9,10,10a-tetrahydro-N-metyl-4a(4H)-fenantrenamin.

Under anvendelse av den i eksempel 4 beskrevne fremgangsmåte omdannes forbindelsen fra eksempel 9 til tittelforbindelsen (0,70 g, 87% utbytte basert på forbindelsen fremstilt i eksempel 7), 224-227°C (dek).

På lignende måte som i eksempel 29, 30, 1, 3 og 4 ble cis-1,9,10,10a-tetrahydro-N-metyl-9-metyl-4a(4H)-fluorenamin fra 3-karboksy-1-metyllinden fremstilt.

EKSEMPEL 14a



1,3,4,9,10,10a-heksahydro-N,N-dimetyl-4a(2H)-fenantrenamin.

Til en oppløsning av den i eksempel 4 oppnådde forbindelse (1,0 g) i metanol (15 ml) ble satt vandig formaldehyd (5 ml, 35%) og på én gang natriumcyanoborhydrid (1 g). Reaksjonen ble omrørt natten over, derefter ble oppløsningsmidlet fjernet i vakuum. Residuet ble tatt opp i eter og vasket med fortynnet

natriumhydroksyd, vann og til slutt 2N HCl. Den vandige sure oppløsning ble adskilt med frisk eter og ble gjort basisk med natriumhydroksyduppløsning. Eterfasen ble vasket med vann og saltoppløsning og ble derefter tørret (NaSO_4). Eterfasen ble redusert i volum, derefter ble en isopropanoloppløsning av HCl langsomt tilsatt. Det oppnådde hvite faste stoff ble tørret i vakuum for å oppnå tittelforbindelsen (0,81 g, 76%), smp. 181-182°C.

EKSEMPEL 15

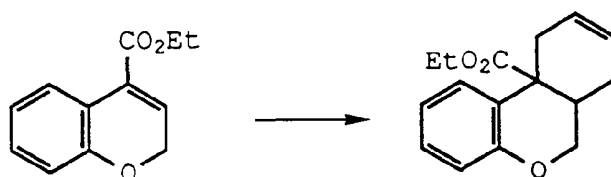


Etyl-2H-1-benzopyran-4-karboksylat.

Til en oppløsning av kromanon (31,1 g, 210 mmol) i diklormetan (200 ml) ble satt trimetylsilylcyanid (25 g, 250 mmol), kaliumcyanid (2,0 g) og 18-krone-6 kroneeter (0,5 g). Oppløsningen ble omrørt natten over og ble inndampet til en mørk olje. Oljen ble oppløst i diklormetan (100 ml) og ble satt langsomt til en avkjølt (5°C) mettet etanol, HCl oppløsning (500 ml) således at temperaturen forble mellom 5-6°C. Oppløsningen fikk stå i 18 timer ved 5°C. Derefter ble oppløsningsmidlet avdampet i vakuum for å oppnå en rød olje som ble adskilt med eter (550 ml), og til den ble satt 1N svovelsyre (250 ml) etterfulgt av vann (250 ml). Blandingen ble omrørt i 2,5 timer, derefter ble den organiske fase vasket med vann og derefter saltoppløsning og ble tørret (Na_2SO_4). Oppløsningsmidlet ble avdampet i vakuum for å oppnå en rød/brun olje (40 g) som ble oppløst i benzen (500 ml), hvortil toluensulfonsyre (3 g) var blitt tilsatt. Oppløsningen ble tilbakeløpskjølt under fjernelse av vann (Dean-Stark felle) i halvannen time. Oppløsningen ble avkjølt og vasket med vann, mettet natriumhydrogenkarbonat og til slutt saltoppløsning. Oppløsningen ble

tørret (Na_2SO_4) og konsentrert i vakuum, fortynnet med heptan og kromatografert på silikagel for å oppnå tittelproduktet som en olje (20,57 g, 48%).

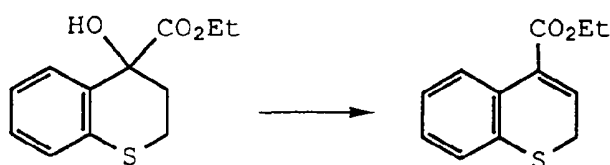
EKSEMPEL 16



Etyl-6,6a,7,10-tetrahydro-10aH-dibenzo[b,d]pyran-10a-karboksylat.

En oppløsning av produktet fra eksempel 15 (20,3 g) ble oppløst i toluen (100 ml), og til den ble satt BHT (0,5 g) og butadien (73 g), reaksjonsbeholderen ble satt under trykk med nitrogen (1900 psi) og ble oppvarmet til 150°C i 6 dager. Den resulterende sirup (40 g) ble fordelt mellom heptan og acetonitril. Acetonitriloppløsningen ble vasket med frisk heptan og ble derefter inndampet i vakuum. Heptanfasen ble ekstrahert med frisk acetonitril som ble inndampet for utvinning av ytterligere råprodukt. De resulterende oljer ble kromatografert på silikagel (under eluering med etylacetat:heptan (1:60)) for å oppnå tittelforbindelsen som et krystallinsk fast stoff (10,1 g, 38%), smp. 88°C .

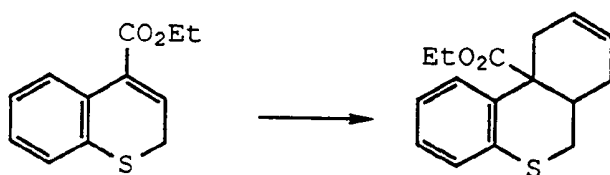
EKSEMPEL 17



Etyl-2H-1-benzothiopyran-4-karboksylat.

På lignende måte som beskrevet i eksempel 15 ble etyl-3,4-dihydro-4-hydroksy-2H-1-benzotiofuran-4-karboksylat (16 g) dehydrert i toluen under tilbakeløp for å oppnå, i kvantitativt utbytte etter kromatografi, tittelforbindelsen som en lett-flytende olje (15,4 g).

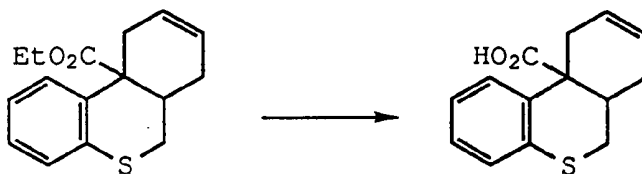
EKSEMPEL 18



Etyl-6,6a,7,10-tetrahydro-10aH-dibenzo[b,d]tiopyran-10a-karboksylat.

På lignende måte som den i eksempel 16 beskrevne ble produktet fra eksempel 17 omsatt med butadien for å oppnå tittel-forbindelsen som en gul olje (8,57 g, 44%).

EKSEMPEL 19



6,6a,7,10-tetrahydro-10aH-dibenzo[b,d]tiopyran-10a-karboksylsyre.

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 18 (7,36 g) i tetrahydrofuran (200 ml) ble satt kaliumtrimetylsilanolat (5,30 g). Oppløsningen ble tilbakeløpskjølt i 7 timer, ble derefter fortynnet med heptan og filtrert. Det utfelte faste stoff ble oppløst i vann/etylacetat og ble gjort surt med fortynnet saltsyre. Den organiske fase ble vasket med vann, derefter ekstrahert med fortynnet natriumhydroksyd (x2). Den

vandige fase ble vasket med etylacetat, ble derefter adskilt med frisk etylacetat og ble gjort sur. Oppløsningen ble vasket med vann og ble tørret (Na_2SO_4) og inndampet til en olje som ble trituret med etylacetat/heptan for å oppnå tittelforbindelsen som et fløtefarvet fast stoff (4,5 g), smp. 152-155°C, og et mørkere farvet, annet utbytte (1,7 g), samlet utbytte 94%.

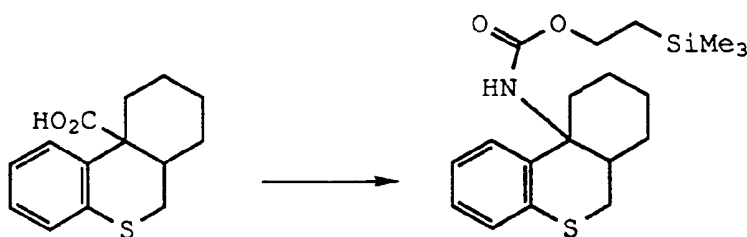
EKSEMPEL 20



6,6a,7,8,9,10-heksahydro-10aH-dibenzo[b,d]tiopyran-10a-karboksylsyre.

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 19 (4,35 g) i metanol (100 ml) ble satt 5% palladium-på-trekull, 0,5 g). Oppløsningen ble hydrogenert (50 psi), og suspensjonen ble filtrert gjennom Hyflo. Avdampning av oppløsningsmidlet ga tittelforbindelsen som et farveløst krystallinsk stoff (3,5 g). Behandling av katalysatorresiduet med varm metanol ga den resterende del av tittelforbindelsen (0,8 g), smp. 200-203°C.

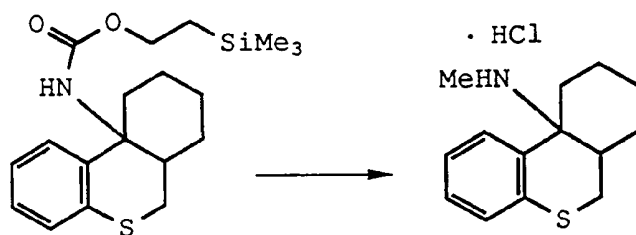
EKSEMPEL 21



2-(trimetylsilyl)etyl-6,6a,7,8,9,10-heksahydro-10aH-dibenzo[b,d]-tiopyran-10a-yl-karbamat.

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 20 (4,03 g) i tørr toluen (125 ml) ble satt difenylfosforylazid (4,6 g) og trietylamin (1,8 g). Oppløsningen ble tilbakeløpskjølt i nitrogenatmosfære i 1 time, avkjølt og vasket med vann og ble derefter tørret (Na_2SO_4). Avdampning av oppløsningsmidlet i vakuum ga en blekgul olje (4,5 g) som ble oppløst i trimetylsilyletanol (15 ml) og ble oppvarmet til 100°C i 1 time, derefter 95°C i 20 timer. Oppløsningsmidlet ble avdampet i vakuum, og residuet ble kromatografert på silikagel for å oppnå tittel-forbindelsen som en farveløs olje som utkrystalliserte ved henstand (5,24 g, 88%).

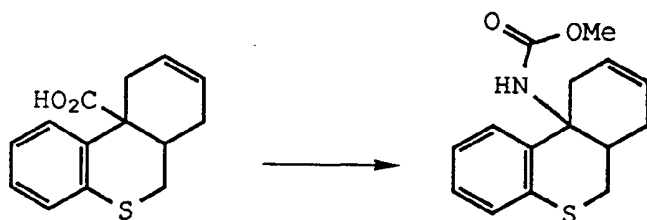
EKSEMPEL 22



6,6a,7,8,9,10-heksahydro-N-metyl-10aH-dibenzo[b,d]tiopyran-10a-amin, monohydroklorid.

På lignende måte som den i eksempel 4 beskrevne ble produktet fra eksempel 21 (1,5 g) redusert for å oppnå tittel-forbindelsen som et hvitt fast stoff (1,0 g, 91%), smp. $211-218^\circ\text{C}$.

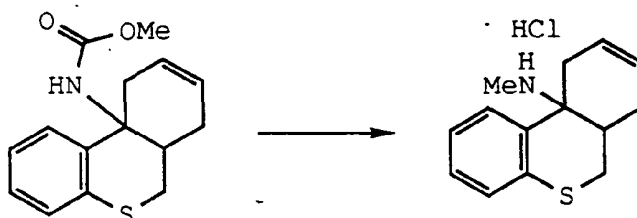
EKSEMPEL 23



Metyl-6,6a,7,10-tetrahydro-10aH-dibenzo[b,d]tiopyran-10a-yl-karbamat.

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 19 (1,73 g) i tørr toluen ble satt trifenylofosforylazid (2,03 g) og trietylamin (0,83 g). Oppløsningen ble tilbakeløpskjølt i 1 time, derefter avkjølt og vasket med vann og tørret (Na_2SO_4) og inndampet i vakuum. Residuet ble tatt opp i metanol og tilbakeløpskjølt i 14 timer, derefter ble oppløsningsmidlet avdampet i vakuum for å oppnå tittelforbindelsen som et off-white fast stoff (0,89 g). Kromatografi av residuet ga et ytterligere utbytte av tittel-forbindelse (0,4 g). Total oppnådd tittelforbindelse ble 1,47 g, smp. 150,5-151,5°C.

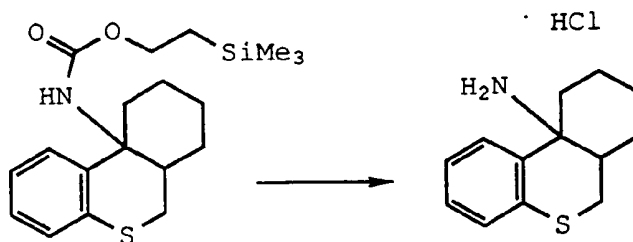
EKSEMPEL 24



6,6a,7,10-tetrahydro-N-metyl-10aH-dibenzo[b,d]tiopyran-10a-amin, monohydroklorid.

På lignende måte som den i eksempel 4 beskrevne ble produktet fra eksempel 23 redusert for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (1,21 g, 72%).

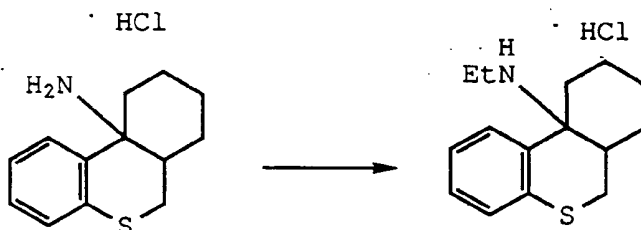
EKSEMPEL 25



6,6a,7,8,9,10-heksahydro-10aH-dibenzo[b,d]tiopyran-10a-amin, monohydroklorid.

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 21 (1 g) i tørr THF (10 ml) ble satt en oppløsning av tetrabutylammoniumfluorid (0,72 g) i THF (2,75 ml). Oppløsningen ble tilbakeløpskjølt i 15 minutter, og ble derefter avkjølt og fortynnet med eter. Eteroppløsningen ble gjort sur med 2N HCl og den vandige fase ble vasket med eter. Den vandige fase ble adskilt med frisk eter og ble gjort basisk med 12% natriumhydroksyd. Den vandige fase ble ekstrahert med ytterligere eter, og eteroppløsningene ble samlet og vasket to ganger med mettet saltoppløsning og tørret (Na_2SO_4). Inndampning av eteroppløsningen ga en klar olje som ble tatt opp i tørr eter og behandlet med isopropanol, HCl for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (0,6 g, 85%), smp. 244-246°C (dek).

EKSEMPEL 26

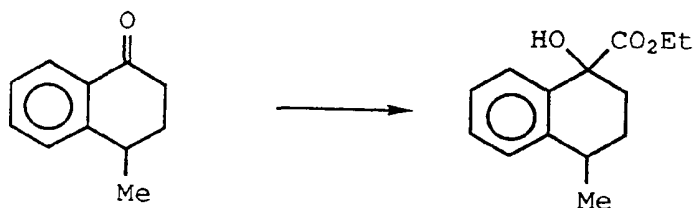


N-etyl-6,6a,7,8,9,10-heksahydro-10aH-dibenzo[b,d]-tiopyran-10a-amin, monohydroklorid.

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 25 (0,79 g) i diklormetan (25 ml) ble satt trietylamin (0,75 g) og dimetylaminopyridin (0,05 g) etterfulgt av dråpevis tilsetning av eddiksyreanhydrid (0,63 g). Etter 1,45 timer ble oppløsningen fortynnet med diklormetan og vasket med fortynnet HCl, vann og ble derefter tørret (Na_2SO_4). Avdampning av oppløsningsmidlet i vakuum ga et hvitt krystallinsk stoff (1,04 g) som ble oppløst i tørr THF (12 ml), fortynnet med eter og redusert på lignende måte som den i eksempel 4 beskrevne for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (0,74 g, 72%),

smp. 213-216°C (dek).

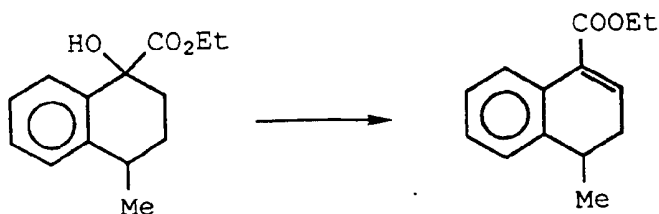
EKSEMPEL 27



Etyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-hydroksy-4-metyl-1-naftalenkarboksylat

En oppløsning av 4-metyltetralon (29,1 g, 0,18 mol) i 100 ml metylenklorid ble behandlet med sinkjodid (0,1 g), og derefter ble trimetylsilylcyanid langsomt tilsatt via en skilletrakt. Etter omrøring i 15 timer ble oppløsningen inndampet. Den gjenværende sirup ble oppløst i 100 ml etanol og satt til en 5°C mettet oppløsning av HCl i 500 ml etanol under fortsatt tilsetning av HCl(g). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til omgivelsestemperatur natten over, filtrert, og filtratet ble inndampet for å oppnå amidat,hydroklorid som en brun sirup. Sirupen ble oppløst i 100 ml 1N svovelsyre, overhellet med 200 ml dietyleter og ble omrørt kraftig i 3 dager. Eterfasen ble fraskilt og tørret over natriumsulfat, filtrert og inndampet. Kromatografi på silikagel (1% etylacetat i heptan) ga tittelforbindelsen i 50% samlet utbytte.

EKSEMPEL 28

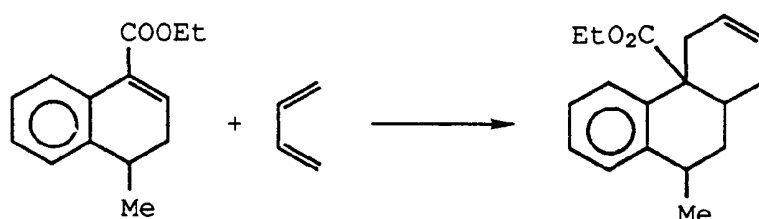


Etyl-3-4-dihydro-4-metyl-1-naftalenkarboksylat.

Forbindelsen fra eksempel 27 (42 g, 0,18 mole) og p-toluensulfonsyre (6 g) ble oppløst i 500 ml toluen og ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 30 minutter under fjernelse

av vann (Dean-Stark felle). Oppløsningen ble avkjølt og vasket med mettet natriumhydrogenkarbonat, tørret over natriumsulfat, filtrert og inndampet. Den gjenværende sirup ble kromatografert på silikagel (0-3% etylacetat i heptan) for å oppnå tittelforbindelsen i 93% utbytte.

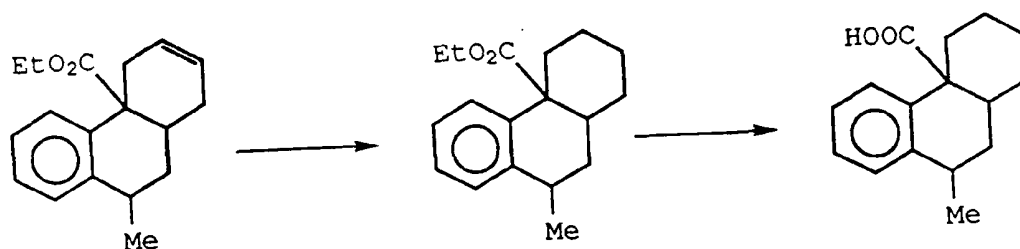
EKSEMPEL 29



Etyl-1,9,10,10a-tetrahydro-4a(4H)-fenantrenkarboksylat.

En Diels-Alder kondensering mellom vinylesteren (35 g, 0,16 mole) og 1,3-butadien ble utført som tidligere. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, og residuet ble destillert i vakuum for å oppnå en sirup (20 g). Sirupen ble tilbakeløpskjølt i 1N KOH i 20 timer (intet utgangsmateriale var igjen ved GC), avkjølt og ble derefter ekstrahert med dietyleter. Eteroppløsningen ble tørret over natriumsulfat, filtrert og inndampet for å oppnå tittelforbindelsen (5,18 g, 13% utbytte). Utgangsmateriale ble gjenvunnet som vinylkarboksylsyren (14 g, 46% gjenvunnet).

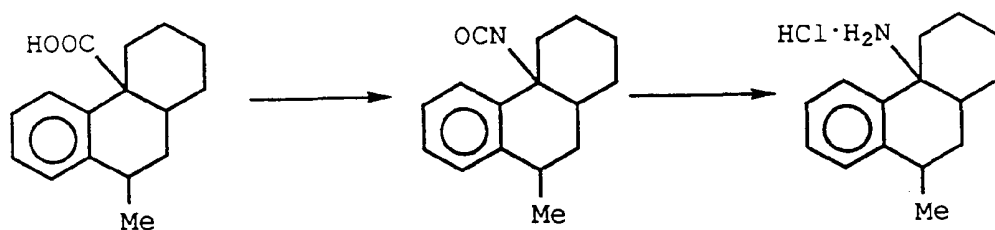
EKSEMPEL 30



1,3,4,9,10,10a-heksahydro-9-metyl-4a(2H)-fenantrenkarboksylsyre.

Forbindelsen fra eksempel 29 (5,08 g, 18,8 mmol) ble hydrogenert på samme måte som beskrevet i eksempel 20. Filtratet ble inndampet, og residuet rensset på silikagel (1% etylacetat i heptan som elueringsmiddel) for å oppnå den ønskede ester (4,75 g, 93% utbytte). En oppløsning av esteren (2 g, 7,4 mmol) og kaliumtrimetylsilanolat (1,88 g, 14,7 mmol) i tetrahydrofuran ble tilbaketilskjølt i 24 timer. Etter fjernelse av oppløsningsmidlet ble residuet oppløst i vann og vasket med metylenklorid. Den vandige fase ble gjort sur med 2N HCl og ekstrahert med metylenklorid. Den organiske oppløsning ble tørret over natriumsulfat, filtrert og inndampet for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (1,6 g, 89% utbytte).

EKSEMPEL 31



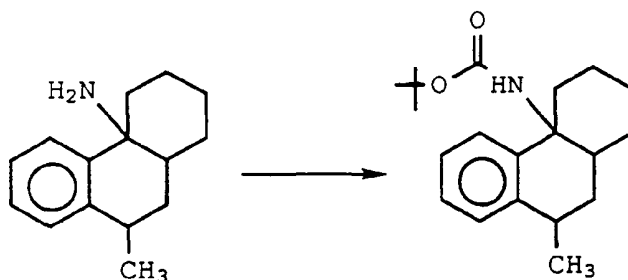
1,3,4,9,10,10a-heksahydro-9-metyl-4a(2H)-fenantrenamin, monohydroklorid.

En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 30 (1,5 g, 6,1 mmol), difenylfosforylazid (1,86 g, 6,7 mmol) og 1,5 ml trietylamin i 20 ml toluen ble oppvarmet ved 110°C i 30 minutter under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og vasket suksessivt med vann og mettet natriumkloridoppløsning, tørret over natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble kromatografert på silikagel (heptan som elueringsmiddel) for å oppnå isocyanatet som en klar sirup. Isocyanatet (0,7 g, 2,8 mmol) ble oppløst i 15 ml benzen og ble derefter behandlet med en 50% vandig kaliumhydroksydoppløsning (10 g). (Fremgangsmåte fra eksempel 2). Etter kraftig omrøring natten over, ble fasene adskilt, og den vandige fase ble gjort sur med 2N HCl og

vasket med eter. Den vandige fase ble gjort basisk med 1N NaOH og ble ekstrahert med metylenklorid. Den organiske fase ble tørret og inndampet for å oppnå aminet som en olje (0,75 g). En eterisk oppløsning av aminet ble behandlet med isopropanol, HCl for å oppnå tittelforbindelsen, smp. 110°C.

Analyse: $(C_{15}H_{21}N \cdot HCl)$
 Beregnet (%): C, 71,55; H, 8,81; N, 5,56
 Funnet (%): C, 70,82; H, 8,51; N, 5,05.

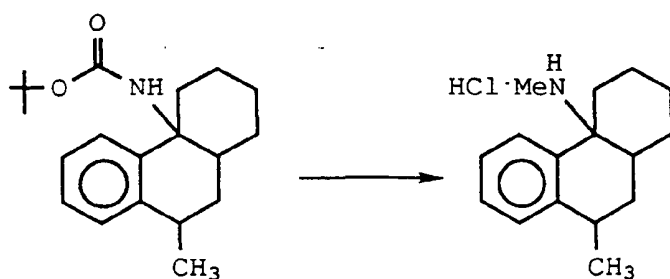
EKSEMPEL 32



1,1-dimetyletyl-(1,3,4,9,10,10a-heksahydro-4a(2H)-fenantrenyl)-karbamat.

En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 31 (0,75 g, 3,5 mmol) og di-tert-butyldikarbonat (1,52 g, 6,98 mmol) i 25 ml metylenklorid og trietylamin ble tilbaketilført i 3 timer. Etter avdampning av oppløsningsmidlet ble residuet kromatografert på silikagel (2% etylacetat i heptan som elueringsmiddel) for å oppnå tittelforbindelsen (0,53 g, 49%).

EKSEMPEL 33



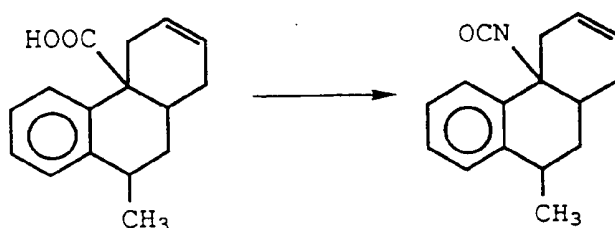
1,3,4,9,10,10a-heksahydro-N,9-dimetyl-4a(2H)-fenantrenamin, monohydroklorid.

En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 32 (0,5 g, 1,58 mmol) i 5 ml dietyleter ble satt til en suspensjon av litium-aluminiumhydrid i 10 ml dietyleter avkjølt i et isbad.

(Fremgangsmåte fra eksempel 4). Etter omrøring natten over, ble reaksjonen stanset suksessivt med 0,5 ml vann, 0,4 ml 12,5% natriumhydroksydoppløsning, og 1 ml vann. Det hvite bunnfall ble fjernet ved filtrering og vasket med eter. Filtratet ble ekstrahert med 2N HCl, og den vandige fase ble gjort basisk og ekstrahert med dietyleter. Etter tørring over natriumsulfat, ble eteroppløsningen behandlet med en oppløsning av HCl i isopropylalkohol for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt bunnfall (0,17 g, 42%), smp. 235-237°C.

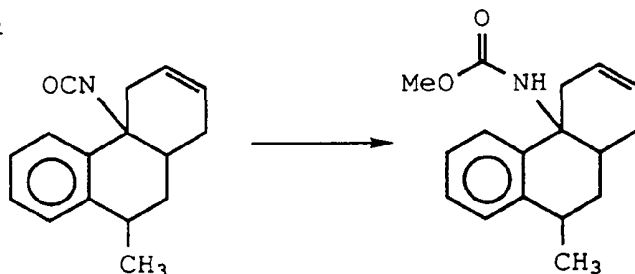
Analyse:	(C ₁₆ H ₂₃ N·HCl)
Beregnet (%):	C, 72,29; H, 9,10; N, 5,27; Cl, 13,34
Funnet (%):	C, 71,85; H, 9,23; N, 5,00; Cl, 13,18.

EKSEMPEL 34



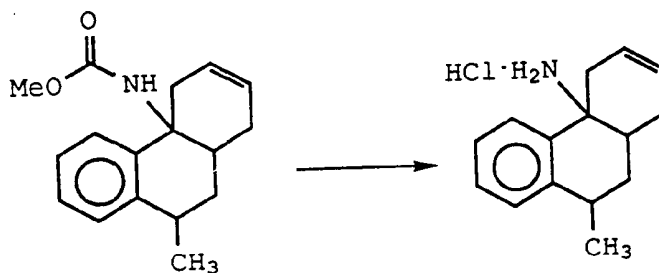
1,4,4a,9,10,10a-heksahydro-4a-isocyanato-9-metylphenantren.

Den umettede karboksylsyre (1,5 g, 6,2 mmol) avledet ved hydrolyse av produktet fremstilt i eksempel 29 omdannes til isocyanatet med difenylfosforylazid (1,87 g, 6,8 mmol) ifølge fremgangsmåten anvendt i eksempel 31. Rensning ved silikagel-kromatografi ga tittelforbindelsen som en klar olje (1,1 g, 74%).

EKSEMPEL 35

Metyl-(1,9,10,10a-tetrahydro-9-metyl-4a(4H)-fenantrenyl)-
karbamat.

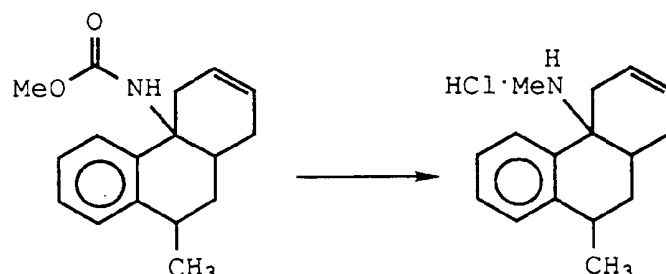
En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 34 (1,1 g, 4,6 mmol) i 20 ml metanol ble tilbaketilbakekjølt i 24 timer. Inn-dampning ga tittelforbindelsen (1,2 g, 96% utbytte).

EKSEMPEL 36

1,9,10,10a-tetrahydro-9-metyl-4a(4H)-fenantrenamin,monohydro-
klorid.

En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 35 (0,5 g, 1,85 mmol) og kaliumtrimetylsilanolat (0,47 g, 3,69 mmol) i 20 ml THF ble tilbaketilbakekjølt natten over. Reaksjonen ble opparbeidet som tidligere beskrevet, og den eteriske oppløsning av det frie amin ble behandlet med isopropanol, HCl for å oppnå tittelforbindelsen (0,25 g, 54%),
 smp. 234-236°C.

Analyse: (C₁₅H₁₉N·HCl)
 Beregnet (%): C, 72,13; H, 8,07; N, 5,61
 Funnet (%): C, 71,95; H, 7,77; N, 5,27.

EKSEMPEL 37

1,9,10,10a-tetrahydro-N,9-dimetyl-4a(4H)-fenantrenamin, monohydroklorid.

En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 36 (0,65 g, 2,4 mmol) ble redusert i en suspensjon av litiumaluminiumhydrid i eter som beskrevet i eksempel 33. En oppløsning av det frie amin i dietyleter ble behandlet med isopropanol, HCl for å oppnå tittelforbindelsen (0,51 g, 81%), smp. 248-249°C.

Analyse:	(C ₁₆ H ₂₁ N·HCl)
Beregnet (%):	C, 72,85; H, 8,41; N, 5,31
Funnet (%):	C, 72,67; H, 8,49; N, 5,01.

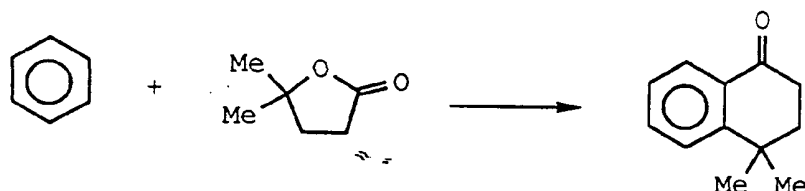
EKSEMPEL 38

4,5-dihydro-5,5-dimetyl-2(3H)-furanon.

En oppløsning av etyllevulinat (130,2 g, 0,9 mol) i 400 ml eter og 500 ml benzen ble avkjølt i et isbad og behandlet ved langsom tilsetning av metylmagnesiumjodid (1 mol i 500 ml eter). Eteren ble fjernet ved destillasjon, og den resterende oppløsning ble tilbaketilskjølt i 3 timer. Etter avkjøling ble reaksjonen stanset med 1N svovelsyre. Den vandige fase ble

vasket med dietyleter, og derefter ble de samlede organiske oppløsninger behandlet med vandig kaliumhydroksyd (40 g i 200 ml vann) og ble omrørt i 1 time. Den vandige fase ble gjort sur med 50% svovelsyre og ble ekstrahert med eter. Eterfasen ble tørret over natriumsulfat, filtrert og inndampet til en brun sirup som ble destillert for å oppnå tittelforbindelsen (50 g, 49%).

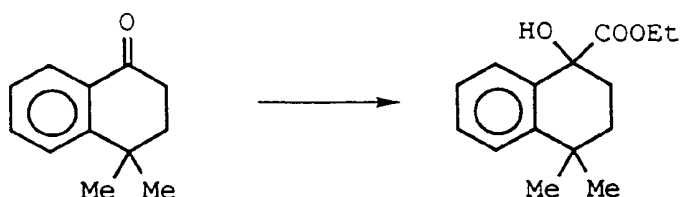
EKSEMPEL 39



3,4-dihydro-4,4-dimetyl-1(2H)-naftalenon.

En oppløsning av aluminiumklorid (150 g) i 230 ml benzen ble avkjølt i et isbad og behandlet via en skilletrakt med en oppløsning av forbindelsen fremstilt i eksempel 38 (40 g, 0,35 mol) i 70 ml benzen. Etter avsluttet tilsetning ble reaksjonsblandingen tilbakeløpskjølt i 3 timer, avkjølt og ble satt langsomt til konsentrert HCl i is. Den organiske fase ble fraskilt, samlet med en etervask av den vandige fase, og ble derefter vasket suksessivt med 1N HCl, vann og mettet natriumhydrogenkarbonat. Etter tørking ble oppløsningsmidlet avdampet, og residuet ble destillert for å oppnå tittelforbindelsen (50,5 g, 83%).

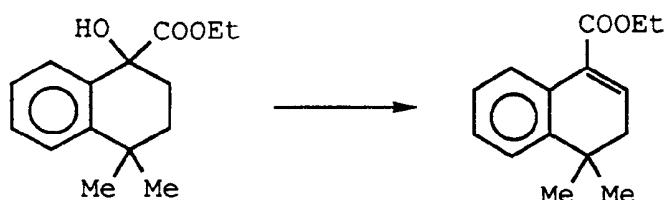
EKSEMPEL 40



Etyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-hydroksy-4,4-dimetyl-1-naftalen-karboksylat.

En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 39 (39,5 g, 0,227 mol) i 50 ml metylenklorid ble behandlet med trimetylsilylcyanid (25 g, 0,25 mol) og sinkjodid (50 mg) som tidligere for å oppnå det beskyttede cyanohydrin. Uten ytterligere rensning ble en oppløsning av cyanohydrinen i 100 ml etanol satt til en kald oppløsning av mettet saltsyre i 500 ml etanol. Etter henstand natten over ble etanolen avdampet, og sirupen ble oppløst i eter og omrørt kraftig med 300 ml 1N svovelsyre i 48 timer. Opparbeidelse som tidligere og kromatografi på silikagel ga tittelforbindelsen (20 g, 35%).

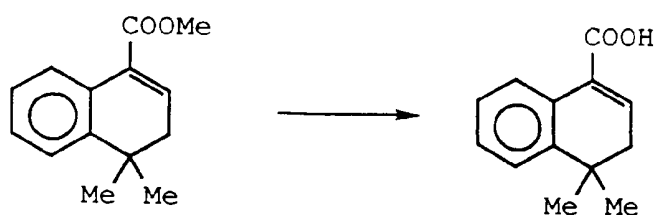
EKSEMPEL 41



Etyl-3,4-dihydro-4,4-dimetyl-1-naftalenkarboksylat.

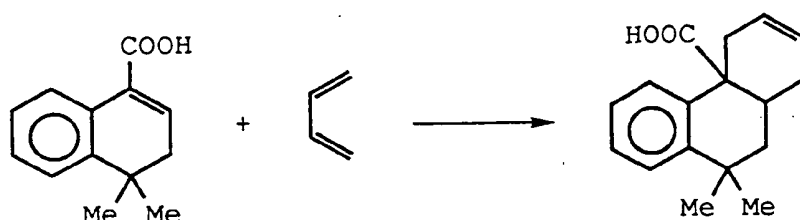
En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 40 (20 g, 80 mmol) og tosinsyre (3 g) i 300 ml toluen ble tilbakeløpskjølt i 45 minutter. Etter opparbeidelse og silikagelkromatografi ble tittelforbindelsen oppnådd (15,6 g, 84%).

EKSEMPEL 42

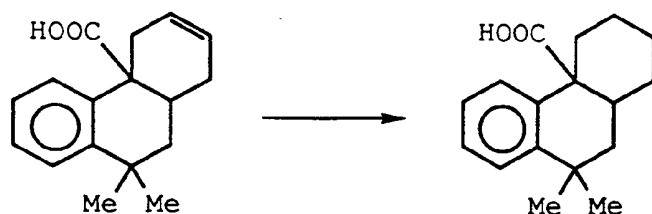


3,4-dihydro-4,4-dimetyl-1-naftalenkarboksylsyre.

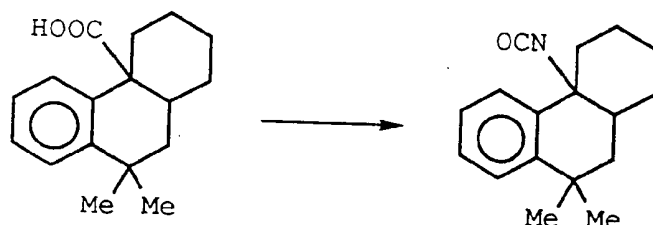
En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 41 (15,5 g, 71,7 mmol) og kaliumtrimetylsilanolat (17,4 g) i 100 ml THF ble tilbaketilbakekjølt i 24 timer. Etter opparbeidelse ble tittelforbindelsen oppnådd (8,7 g, 52%) som et hvitt fast stoff.

EKSEMPEL 431,9,10,10a-tetrahydro-9,9-dimetyl-4a(4H)-fenantrenkarboksylsyre.

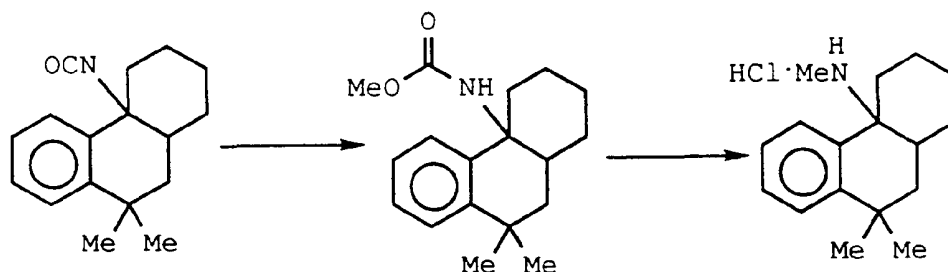
Forbindelsen fra eksempel 42 (8,5 g, 36,7 mmol) og butadien ble omsatt ved en Diels-Alder kondensering som tidligere beskrevet for å oppnå, etter silikagelkromatografi, tittelforbindelsen (3 g, 32% utbytte).

EKSEMPEL 441,3,4,9,10,10a-heksahydro-9,9-dimetyl-4a(2H)-fenantrenkarboksylsyre.

Forbindelsen fra eksempel 45 (1,5 g, 5,86 mmol) ble redusert med hydrogen over Pd/C som beskrevet i eksempel 20 for å oppnå tittelforbindelsen (0,63 g, 42%).

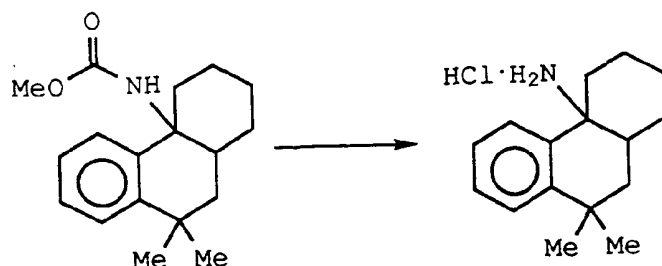
EKSEMPEL 451,2,3,4,4a,9,10,10a-oktahydro-4a-isocyanato-9,9-dimetyl-fenantren.

En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 44 (0,62 g, 2,4 mmol) og difenylfosforylazid (0,73 g, 2,64 mmol) i trietylamin (0,36 g) og 10 ml toluen ble tilbaketilført ved 110°C i 30 minutter. Opparbeidelse og rensning på silikagel ga tittelforbindelsen (0,53 g, 86%).

EKSEMPEL 461,3,4,9,10,10a-heksahydro-N,9,9-trimetyl-4a(2H)-fenantrenamid, monohydroklorid.

En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 45 (0,52 g, 2,04 mmol) i 10 ml metanol ble tilbaketilført natten over. Avdampning av oppløsningsmidlet ga metylkarbamidet. En oppløsning av metylkarbamidet (0,2 g) i dietyleter ble satt til en oppslemning av litiumaluminiumhydrid (0,5 g) og ble omrørt natten over. Etter opparbeidelse som beskrevet i eksempel 33 ble en eterisk oppløsning av det frie amin behandlet med isopropanol, HCl for å oppnå tittelforbindelsen (0,18 g, 33%), smp. 258-259°C.

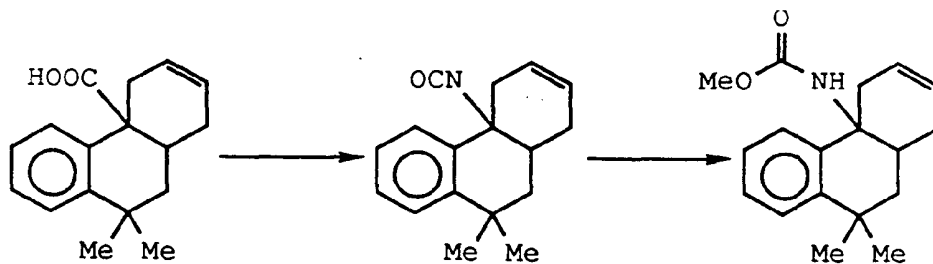
Analyse: $(C_{17}H_{25}N \cdot HCl)$
 Beregnet (%): C, 72,96; H, 9,36; N, 5,01
 Funnet (%): C, 72,42; H, 9,56; N, 4,77.

EKSEMPEL 47

1,3,4,9,10,10a-heksahydro-9,9-dimetyl-4a(2H)-fenantrenamin, monohydroklorid.

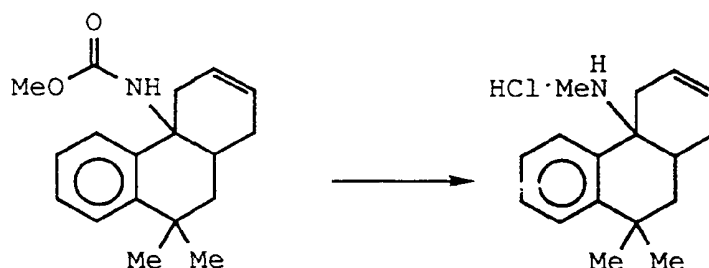
En oppløsning av metylkarbamtet (0,25 g, 0,87 mmol) oppnådd ved fremgangsmåten beskrevet i eksempel 46 og kaliumtrimetylsilanolat (0,34 g, 2,6 mmol) i 15 ml THF ble tilbaketilbakskjølt i 24 timer. Opparbeidelse etterfulgt av behandling med isopropanol, HCl ga tittelforbindelsen (0,075 g, 31%), smp. 250-252°C.

Analyse: $(C_{16}H_{23}N \cdot HCl)$
 Beregnet (%): C, 72,29; H, 9,10; N, 5,27
 Funnet (%): C, 71,39; H, 8,07; N, 4,89.

EKSEMPEL 48

Metyl(1,3,4,9,10,10a-tetrahydro-9,9-dimetyl-4a(4H)-fenantrenyl)-karbamet.

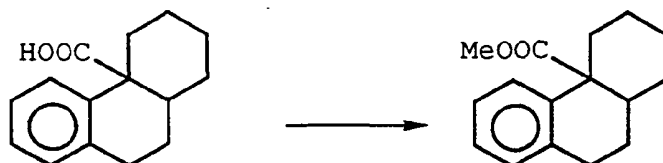
En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 43 (1,5 g, 5,86 mmol) og difenylfosforylazid i trietylamin (0,9 g) og 20 ml toluen ble oppvarmet ved 110°C i 30 minutter. Opparbeidelse og silikagelkromatografi ga isocyanatet. En oppløsning av isocyanatet (0,5 g) i 20 ml metanol ble tilbakeløpskjølt i 24 timer. Inndampning og rensning på silikagel ga tittelforbindelsen (0,15 g, 8%).

EKSEMPEL 49

1,9,10,10a-tetrahydro-9,9-dimetyl-4a(4H)-fenantrenamin, monohydroklorid.

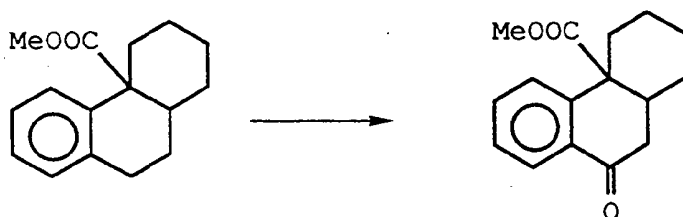
En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 48 (0,15 g, 0,53 mmol) i 5 ml eter ble satt til en oppslemning av litiumaluminiumhydrid (0,5 g) i 5 ml eter og ble omrørt natten over. Opparbeidelse og behandling med isopropanol, HCl ga tittelforbindelsen (0,075 g, 51%), smp. 256-258°C.

Analyse:	(C ₁₇ H ₂₃ N·HCl)
Beregnet (%):	C, 73,49; H, 8,71; N, 5,04
Funnet (%):	C, 71,76; H, 8,75; N, 4,69.

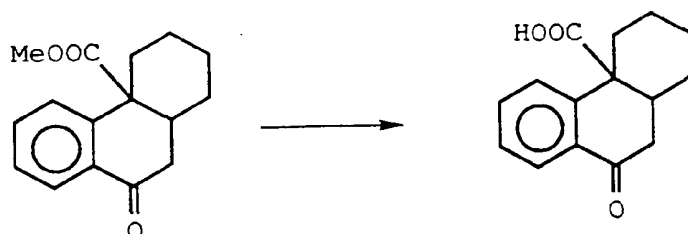
EKSEMPEL 50

Metyl-1,3,4,9,10,10a-heksahydro-4a(2H)-fenantrenkarboksylat.

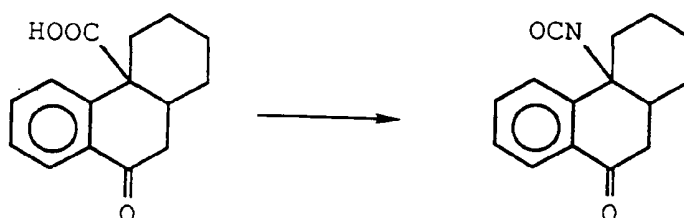
En oppløsning av cis-1,9,10,10a-tetrahydro-4a(4H)-fenantrenkarboksylsyre (25 g, 0,11 mole) og dimetylsulfat (11,4 ml, 0,12 mole) i 75 ml aceton ble behandlet med kaliumkarbonat (20,7 g, 0,15 mol) og omrørt natten over. Ytterligere 5 ml dimetylsulfat ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble tilbake-løpskjølt i 1 time. Etter avkjøling ble kaliumkarbonatet fjernet ved filtrering, og filtratet ble inndampet for å oppnå tittelforbindelsen (27 g, kvantitativt).

EKSEMPEL 51Metyl-1,3,4,9,10,10a-heksahydro-9-okso-4a(2H)-fenantrenkarboksylat.

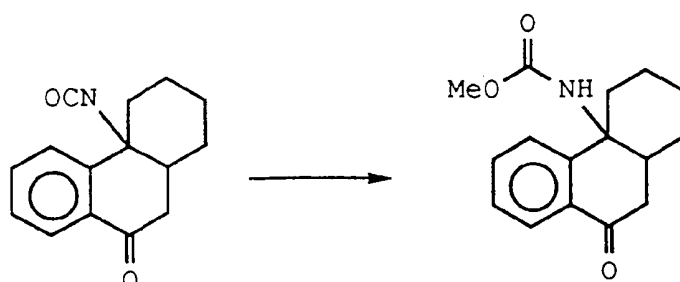
En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 50 (10 g, 41 mmol) i 500 ml eddiksyre ble avkjølt i et isbad og behandlet dråpevis med en oppløsning av kromtrioksyd i 100 ml eddiksyre og 10 ml vann. Reaksjonsblandingen ble fjernet fra isbadet og omrørt i 4 timer, og ble derefter hellet i 1 l vann og ekstrahert med eter (2 x 1 l). Eterfasen ble vasket med mettet natriumhydrogenkarbonat, tørret over natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble rensert over silikagel for å oppnå tittelforbindelsen (5,5 g, 52%) og gjenvunnet utgangsmateriale (4 g).

EKSEMPEL 521,3,4,9,10,10a-heksahydro-9-okso-4a(2H)-fenantrenkarboksylsyre.

En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 51 (1,5 g, 5,8 mmol) og kaliumtrimetylsilanolate (1,5 g, 11,6 mmol) i 25 ml THF ble tilbakeløpskjølt i 60 timer. Opparbeidelse som tidligere og kromatografi på silikagel ga tittelforbindelsen (1,1 g, 78%).

EKSEMPEL 532,3,4,4a,10,10a-heksahydro-4a-isocyanato-9(1H)-fenantrenon.

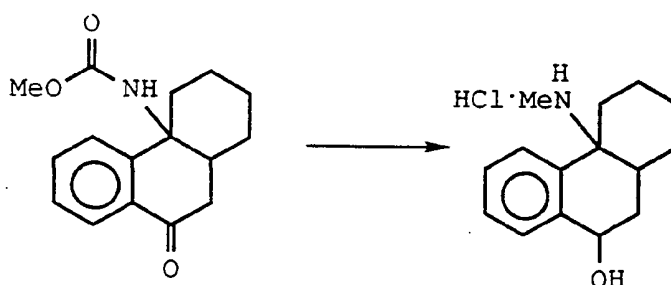
En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 52 (1 g, 4,1 mmol) og difenylfosforylazid (1,25 g, 4,5 mmol) i trietylamin (0,6 g) og 30 ml toluen ble oppvarmet ved 110°C i 30 minutter. Opparbeidelse og silikagelkromatografi ga tittelforbindelsen (0,65 g, 66%) som en gul sirup.

EKSEMPEL 54

Metyl(1,3,4,9,10,10a-heksahydro-9-okso-4a(2H)-fenantrenyl)-
karbamat.

En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 53 (0,44 g, 1,82 mmol) i 15 ml metanol ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 24 timer. Avdampning av oppløsningsmidlet og kromatografi på silikagel ga tittelforbindelsen (0,42 g, 90%).

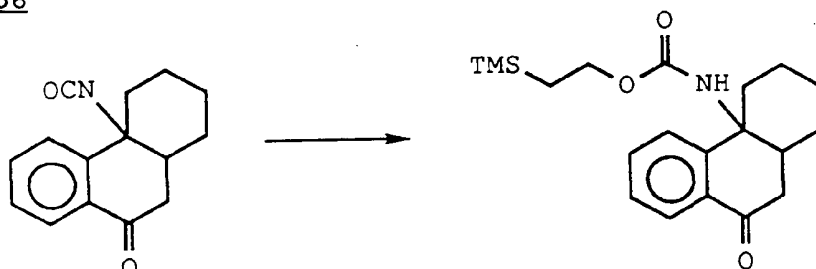
EKSEMPEL 55



1,2,3,4,4a,9,10,10a-oktahydro-4a-(metylamino)-9-fenantrenol,-
monohydroklorid.

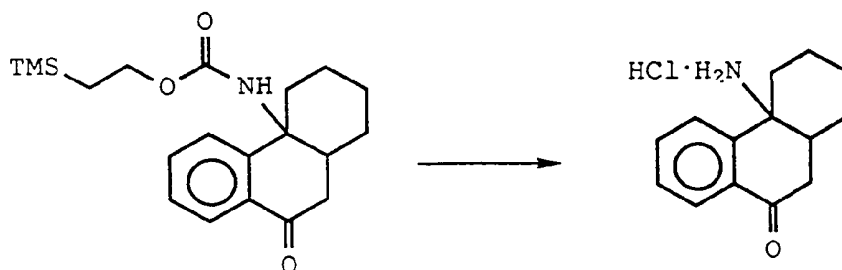
En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 54 (0,39 g, 1,52 mmol) i 10 ml dietyleter og 5 ml tetrahydrofuran ble satt til en oppslemning av litiumaluminiumhydrid (0,5 g) i 10 ml dietyleter og ble omrørt natten over. Opparbeidelse etterfulgt av behandling med isopropanol, HCl i eter ga tittelforbindelsen (0,12 g, 29%),
smp. 201-205°C.

Analyse:	(C ₁₅ H ₂₁ NO·HCl)
Beregnet (%):	C, 67,28; H, 8,28; N, 5,23
Funnet (%):	C, 67,18; H, 8,25; N, 4,84.

EKSEMPEL 56

2-(trimetylsilyl)etyl-(1,3,4,9,10,10a-heksahydro-9-okso-4a(2H)-fenantrenylkarbammat.

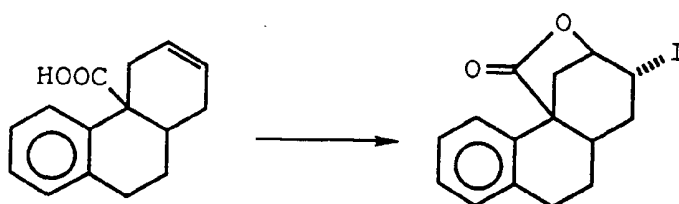
En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 54 (0,6 g, 2,5 mmol) og trimetylsilyletanol (10 ml) ble oppvarmet ved 60°C natten over. Oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum, og residuet renset over silikagel for å oppnå tittelforbindelsen (0,54 g, 60% utbytte).

EKSEMPEL 57

4a-amino-2,3,4,4a,10,10a-heksahydro-9(1H)fenantrenon-monohydroklorid.

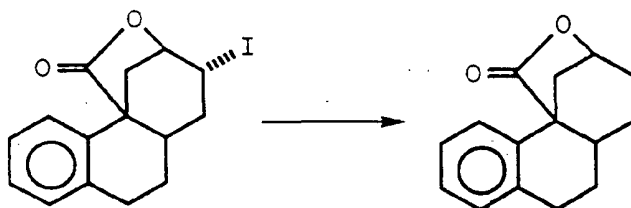
En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 56 (0,54 g, 1,5 mmol) i 20 ml THF ble avkjølt i et isbad og behandlet dråpevis med tetra-N-butylammoniumfluorid (1,88 ml, 1,88 mmol) og ble derefter tilbakeløpskjølt i 30 minutter. Oppløsningsmidlet ble avdampet, og residuet ble oppløst i eter og behandlet med en syre/base-opparbeidelse, og ble ekstrahert fra vandig base med metylenklorid. Den organiske oppløsning ble tørret over natriumsulfat, filtrert og inndampet, og en eterisk oppløsning av residuet ble behandlet med isopropanol, HCl for å oppnå tittelforbindelsen (0,14 g, 37%), smp. 252-254°C.

Analyse: $(C_{14}H_{17}NO \cdot HCl)$
 Beregnet (%): C, 66,79; H, 7,21; N, 5,56
 Funnet (%): C, 66,23; H, 7,67; N, 5,34.

EKSEMPEL 58

3,4,5,5a,6,7-heksahydro-4-jod-1H-3,11b-metanonaft-[1,2-c]oksepin-1-on.

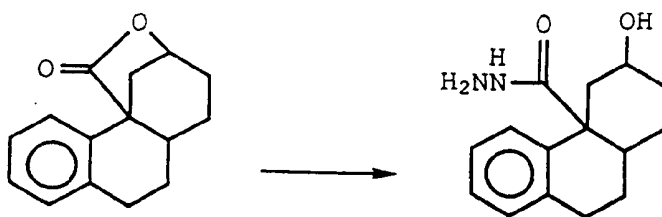
En blanding av forbindelsen fra eksempel 6 (10 g, 44 mmol) og natriumhydrogenkarbonat (4 g, 48 mmol) i 150 ml vann ble oppvarmet på dampbad, inntil en oppløsning ble oppnådd. Kaliumjodid (14,6 g, 88 mmol) og jod (22,4 g, 88 mmol) ble oppløst i 150 ml vann og satt til reaksjonsblandingen via en tilsetningstrakt. Reaksjonsblandingen ble anbragt i en skilletrakt og rystet med natriumhydrogensulfitt, og ble derefter ekstrahert med metylenklorid. Den organiske fase ble tørret over natriumsulfat, filtrert og inndampet for å oppnå tittelforbindelsen som et gult fast stoff (13,7 g, 88% utbytte).

EKSEMPEL 59

3,4,5,5a,6,7-heksahydro-1H-3,11b-metanonaft[1,2-c]-oksepin-1-on.

Uten ytterligere rensning ble forbindelsen fra eksempel 58 (13,5 g, 38 mmol) hydrogenolysert via standardbetingelser og rensset på silikagel for å oppnå tittelforbindelsen (2,6 g, 30% utbytte) som hvite krystaller.

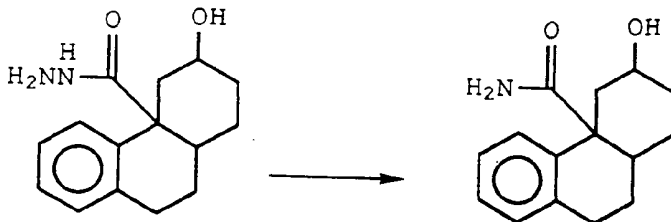
EKSEMPEL 60



1,3,4,9,10,10a-heksahydro-3-hydroksy-4a(2H)-fenantren-4a-karboksylsyrehydrazid.

En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 59 (6 g, 26 mmol) i 15 ml hydrazin, 15 ml eddiksyre og 150 ml metanol ble oppvarmet under tilbaketilbakekjøling i 56 timer. Ytterligere 15 ml hydrazin ble tilsatt, og blandingen ble tilbaketilbakekjølt i 24 timer. Oppløsningsmidlet ble avdampet, og residuet ble oppløst i metylenklorid/vann. Den organiske fase ble tørret over natriumsulfat, filtrert og inndampet for å oppnå tittelforbindelsen (6,3 g, 93%).

EKSEMPEL 61

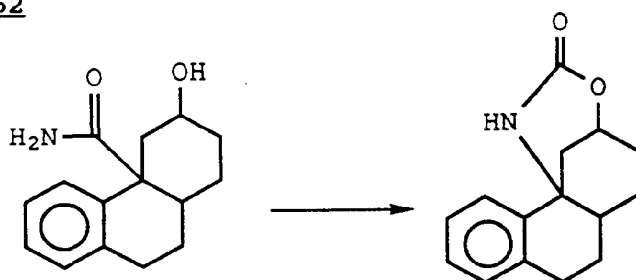


1,3,4,9,10,10a-heksahydro-3-hydroksy-4a(2H)-fenantrenkarboksamid.

En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 60 (5 g, 19 mmol) og Raney-nikkel (10 g) i 200 ml etanol ble tilbaketilbakekjølt

natten over. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble inndampet for å oppnå en sirup som ble utkrystallisert i heptan og toluen for å oppnå den rene tittelforbindelse (3,4 g, 73% utbytte).

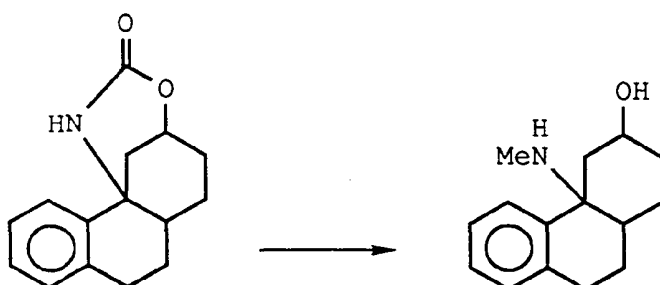
EKSEMPEL 62



4,5,6,6a,7,8-heksahydro-4,12b-metano-12bH-naft-[1,2-d][1,3]-oksazocin-2(1H)-on.

En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 61 (2,44 g, 10 mmol) i 30 ml metanol ble avkjølt i isbad og behandlet med metallisk natrium (0,46 g, 20 mmol). Etter oppløsning ble reaksjonsblandingen behandlet med brom (1,6 g, 10 mmol) i tre porsjoner. Etter omrøring natten over ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen behandlet med natriumhydrogensulfitt, omrørt i 10 minutter, og ble derefter ekstrahert med metylenklorid. Den organiske fase ble tørret over natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble renset over silikagel for å oppnå tittelforbindelsen (1,4 g, 58%) som et hvitt fast stoff.

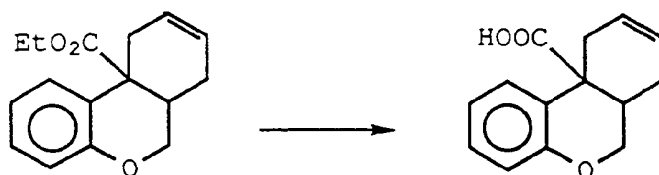
EKSEMPEL 63



1,2,3,4,4a,9,10,10a-oktahydro-4a-(metylamino)-3-fenantrenol.

En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 62 (1,4 g, 5,75 mmol) i 20 ml THF ble satt til en oppslemning av litiumaluminiumhydrid (1 g) i 30 ml THF. Etter omrøring natten over ble tilsatt ytterligere litiumaluminiumhydrid (1 g), og omrøring ble fortsatt i 3 timer. Opparbeidelse ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (1,1 g, 83%), smp. 141-143°C.

Analyse: $(C_{15}H_{21}NO \cdot 0,1H_2O)$
 Beregnet (%): C, 77,27; H, 9,17; N, 5,98
 Funnet (%): C, 77,06; H, 9,10; N, 5,81.

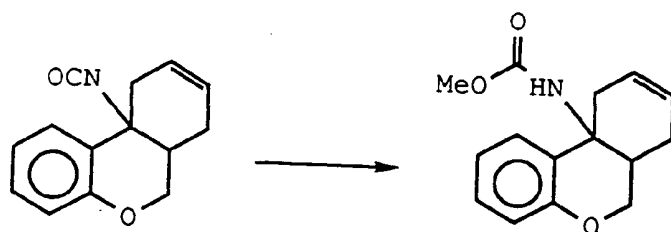
EKSEMPEL 64Etyl-6,6a,7,10-tetrahydro-10aH-dibenzo[b,d]pyran-10a-karboksylsyre.

En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 16 (4,4 g, 17 mmol) og kaliumtrimetylsilanolat (4,36 g, 34 mmol) i 50 ml THF ble tilbakeløpskjølt i 2 timer. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, oppløst i vann og gjort surt med 1 N HCl. Etter ytterligere opparbeidelse ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt fast stoff (3,9 g, 99%).

EKSEMPEL 65

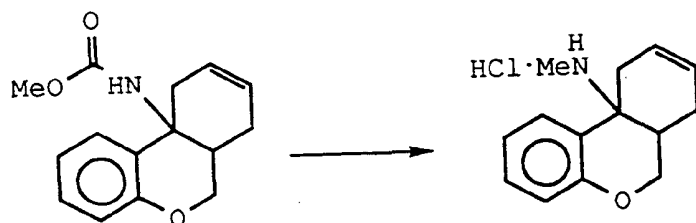
6a,7,8,9,10,10a-heksahydro-10a-isocyanato-6H-dibenzo-[b,d]pyran.

En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 64 (1,5 g, 6,51 mmol) og difenylfosforylazid (1,98 g, 7,2 mmol) i 2 ml trietylamin og 25 ml toluen ble tilbakesløpskjølt i 16 timer. Opparbeidelse etterfulgt av silikagelkromatografi ga tittelforbindelsen som en klar olje (1,08 g, 73%).

EKSEMPEL 66Metyl-(6,6a,7,10-tetrahydro-10aH-dibenzo[b,d]pyran-10a-yl)-karbamat.

En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 65 (0,95 g, 4,18 mmol) i 70 ml metanol ble tilbakesløpskjølt natten over. Avdampning av oppløsningsmidlet ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (1,1 g).

Analyse:	(C ₁₅ H ₁₇ NO ₃)
Beregnet (%):	C, 69,48; H, 6,61; N, 5,40
Funnet (%):	C, 69,28; H, 6,68; N, 5,22.

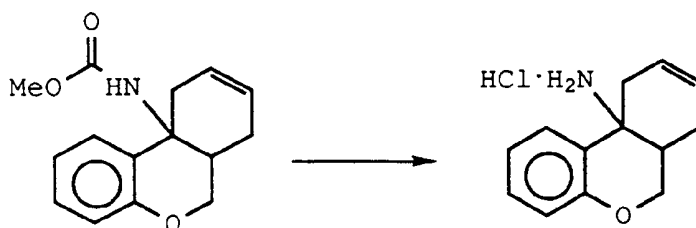
EKSEMPEL 67

6,6a,7,8,9,10-heksahydro-N-metyl-10aH-dibenzo[b,d]-pyran-10a-amin, monohydroklorid.

En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 66 (0,5 g, 1,93 mmol) i 3 ml THF og 7 ml dietyleter ble satt til en suspensjon av litiumaluminiumhydrid (0,5 g) i 20 ml dietyleter og ble omrørt i 2 timer. Opparbeidelse og behandling av en eterisk oppløsning av aminet med isopropanol,HCl ga tittelforbindelsen (0,4 g, 88%),
smp. 210-213°C.

Analyse: $(C_{14}H_{17}NO \cdot HCl)$
Beregnet (%): C, 66,79; H, 7,21; N, 5,56; Cl, 14,08
Funnet (%): C, 66,81; H, 7,29; N, 5,46; Cl, 14,02.

EKSEMPEL 68



6,6a,7,10-tetrahydro-10aH-dibenzo[b,d]pyran-10a-amin,hydroklorid.

En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 67 (0,51 g, 1,97 mmol) og kaliumtrimetylsilanolat i 50 ml THF ble tilbakeløpskjølt i 2 timer. Oppløsningen ble fortynnet med dietyleter og ekstrahert med vann. Den vandige fase ble gjort sur under omrøring med 1N HCl (gassutvikling) til pH 1 og ble derefter gjort basisk og ekstrahert med dietyleter. En eterisk oppløsning av den frie base ble behandlet med isopropanol,HCl for å oppnå tittelforbindelsen (0,436 g),
smp. 215-217°C.

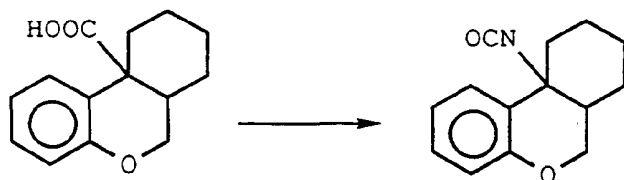
Analyse: $(C_{13}H_{15}NO \cdot HCl \cdot 0,2H_2O)$
Beregnet (%): C, 64,70; H, 6,85; N, 5,80; Cl, 14,69
Funnet (%): C, 64,91; H, 6,90; N, 5,80; Cl 14,56.

EKSEMPEL 69Etyl-6,6a,7,8,9,10-heksahydro-10aH-dibenzo[b,d]pyran-10a-karboksylat.

En blanding av forbindelsen fra eksempel 64 (4,8 g, 18,6 mmol) og 5% palladium-på-trekull i 100 ml etanol ble rystet under hydrogenatmosfære i 19 timer. Tittelforbindelsen ble oppnådd i kvantitativt utbytte.

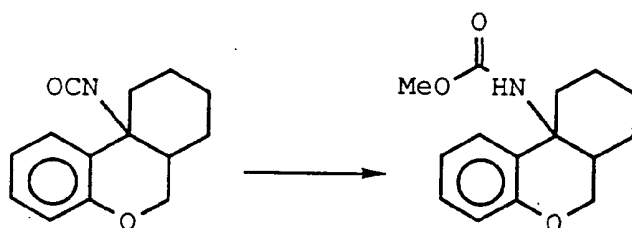
EKSEMPEL 706,6a,7,8,9,10-heksahydro-10aH-dibenz[b,d]pyran-10a-karboksylsyre.

En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 69 (4,9 g, 18,6 mmol) og kaliumtrimetylsilanolat (4,5 g) i 75 ml THF ble tilbakekjølt i 23 timer. Opparbeidelse som ovenfor beskrevet ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (4,25 g).

EKSEMPEL 71

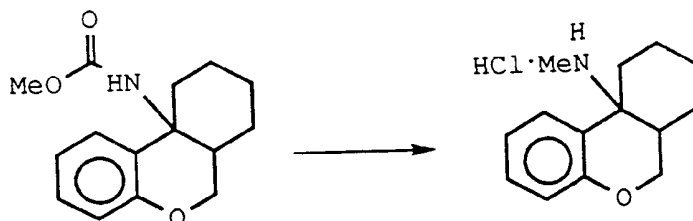
6a,7,8,9,10,10a-heksahydro-10a-isocyanato-6H-dibenzo-[b,d]pyran.

En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 70 (1,0 g, 4,30 mmol) og difenylfosforylazid (1,3 g, 4,7 mmol) i 1,1 ml trietylamin og toluen ble tilbakeløpskjølt i 15 timer. Opparbeidelse og silikagelkromatografi ga tittelforbindelsen (0,71 g) som en klar olje.

EKSEMPEL 72Metyl(6,6a,7,8,9,10-heksahydro-10aH-dibenzo[b,d]-pyran-10a-yl)karbamat.

En oppløsning av produktet fra eksempel 71 (0,66 g, 2,88 mmol) i 20 ml metanol ble tilbakeløpskjølt i 18 timer. Inn-dampning og kromatografi ga tittelforbindelsen (0,75 g).

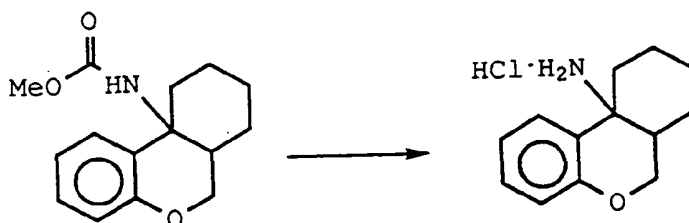
Analyse:	(C ₁₅ H ₁₉ NO ₃)
Beregnet (%):	C, 68,94; H, 7,33; N, 5,36
Funnet (%):	C, 68,77; H, 7,38; N, 5,22.

EKSEMPEL 736,6a,7,8,9,10-heksahydro-N-metyl-10aH-dibenzo[b,d]-pyran-10a-amin, monohydroklorid.

En suspensjon av litiumaluminiumhydrid (0,5 g) i 10 ml dietyleter ble dråpevis behandlet med en oppløsning av forbindelsen fra eksempel 72 (0,34 g, 1,31 mmol) og ble omrørt i 3 timer. Opparbeidelse og behandling av det frie metylamin med isopropanol,HCl ga tittelforbindelsen (0,27 g), smp. 219-221°C.

Analyse: $(C_{14}H_{19}NO \cdot HCl)$
 Beregnet (%): C, 66,26; H, 7,94; N, 5,52; Cl, 13,97
 Funnet (%): C, 66,43; H, 7,98; N, 5,33; Cl, 13,82.

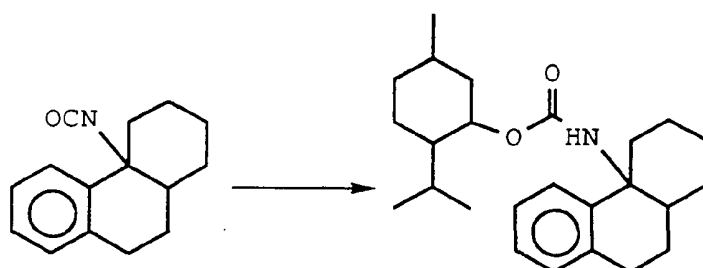
EKSEMPEL 74



6,6a,7,8,9,10-heksahydro-10aH-dibenzo[b,d]pyran-10a-amin,monohydroklorid.

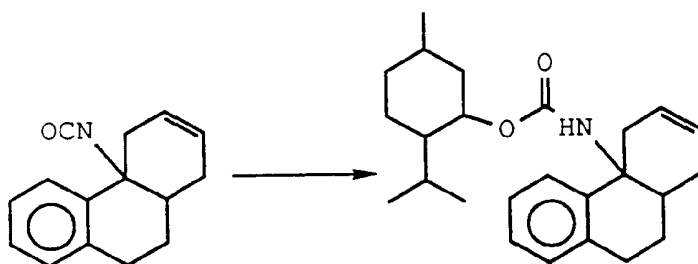
En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 72 (0,3 g, 1,15 mmol) og kaliumtrimetylsilanolat (0,3 g, 2,34 mmol) ble tilbakeløpskjølt i 21 timer. Opparbeidelse etterfulgt av behandling av det frie amin med isopropanol,HCl ga tittel-forbindelsen (0,24 g), smp. 230-232°C.

Analyse: $(C_{13}H_{17}NO \cdot HCl \cdot 0,25H_2O)$
 Beregnet (%): C, 63,92; H, 7,63; N, 5,73; Cl, 14,51
 Funnet (%): C, 63,59; H, 7,73; N, 5,54; Cl, 14,24.

EKSEMPEL 75Fremstilling av mentolkarbamat.

En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 1 (0,5 g, 2,2 mmol) og 1R,2S,5R-(-)-mentol (0,39 g, 2,5 mmol) i 10 ml toluen ble tilbaketilbakekjølt i 12 timer. Oppløsningsmidlet ble avdampet, og residuet ble renset ved silikagelkromatografi for å oppnå et hvitt fast stoff (0,56 g).

Analyse:	(C ₂₅ H ₃₇ NO ₂)
Beregnet (%):	C, 78,28; H, 9,72; N, 3,65
Funnet (%):	C, 77,76; H, 9,54; N, 3,36.

EKSEMPEL 76

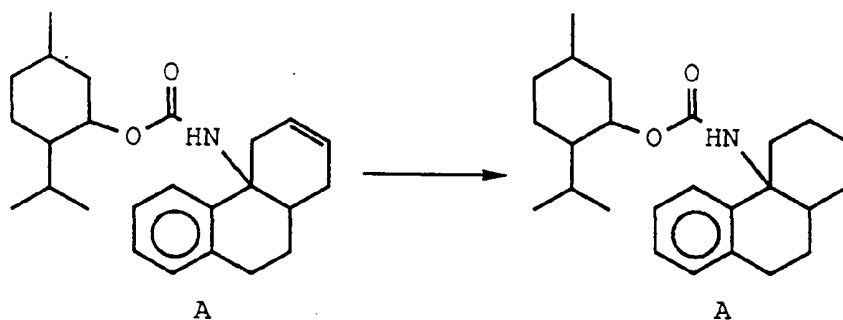
5-metyl-2-(1-metyletyl)cykloheksyl-(1,9,10,10a-tetrahydro-4a(2H)-fenantrenyl)karbamatisomerer A og B.

En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 7 (14 g, 62,1 mmol) og 1R,2S,5R-(-)-mentol (10,67 g, 68 mmol) i 200 ml toluen ble tilbaketilbakekjølt i 22 timer. Kromatografi ga ureagert isocyanat og en blanding av isocyanatet og produktet. Disse samlet igjen og behandlet med ytterligere mentol (9 g) og 4-dimetylaminopyridin (0,12 g) i toluen og ble tilbaketilbakekjølt natten over. Mer mentol (1,13 g) ble tilsatt og tilbaketilbakekjølt

kjøling ble fortsatt i 7 timer. Oppløsningsmidlet ble avdampet, og residuet ble renset ved silikagelkromatografi for å oppnå separasjon av diastereomerene A & B. Fraksjon A ble rekromatografert for å oppnå ren tittelforbindelse (4,87 g), smp. 155-158°C, $[\alpha]_D^{25} = +15,4^\circ$. (C = 1,025, CHCl₃).

Analyse: (C₂₅H₃₅NO₂)
 Beregnet (%): C, 78,70; H, 9,25; N, 3,67
 Funnet (%): C, 78,67; H, 9,31; N, 3,38.

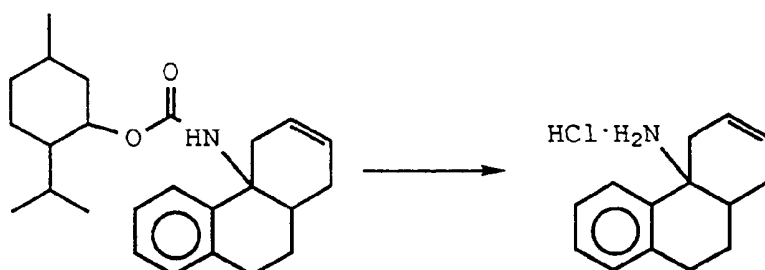
EKSEMPEL 77



5-metyl-2-(1-metyletyl)cykloheksyl-(1,3,4,9,10,10a-heksahydro-4a(2H)-fenantrenyl)karbammat.

En oppløsning av det umettede mentolkarbamat A (4,87 g, 12,8 mmol) i 100 ml THF ble hydrogenert under hydrogenatmosfære (50,8 psi, 21-23°C) med 5% Pd/C (0,5 g) som katalysator i 24 timer. Filtrering og inndampning ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (4,21 g), smp. 206-210°C, $[\alpha]_D^{25} = -42,1^\circ$. (C = 1,055, CHCl₃).

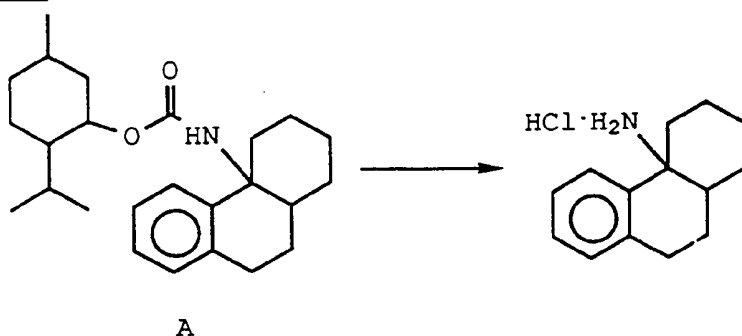
Analyse: (C₂₅H₃₇NO₂)
 Beregnet (%): C, 78,28; H, 9,72; N, 3,65
 Funnet (%): C, 78,39; H, 9,91; N, 3,31.

EKSEMPEL 781,9,10,10a-tetrahydro-4a(4H)-fenantrenamin, monohydroklorid.

En oppløsning av det umettede mentolkarbamat fra eksempel 76 (blanding av diastereomerer, 0,83 g, 2,17 mmol) og kaliumtrimetylsilanolat i 30 ml THF ble tilbakesløpskjølt i 20 timer. Vandig syre/base standardopparbeidelse etterfulgt av behandling av en eterisk oppløsning av aminet med isopropanol, HCl ga saltet (0,22 g),

smp. 247-248,5°C.

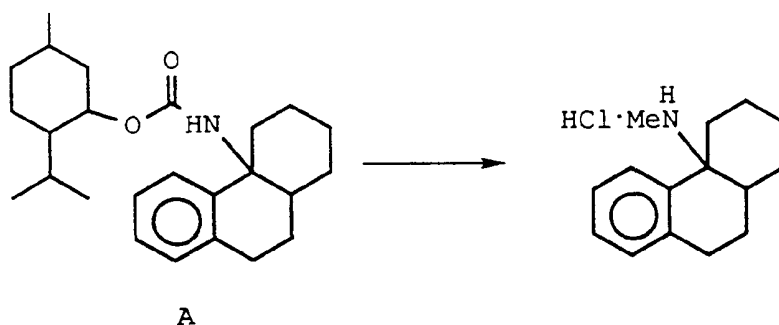
Analyse: C, H, N.

EKSEMPEL 791,3,4,9,10,10a-heksahydro-4a(2H)-fenantrenamin, monohydroklorid, isomer A.

En oppløsning av det mettede mentolkarbamat fra eksempel 77 (A, 2,01 g, 5,24 mmol) og kaliumtrimetylsilanolat (1,35 g, 10,5 mmol) i 200 ml THF ble tilbakesløpskjølt i nitrogenatmosfære i 22 timer. Standardopparbeidelse etterfulgt av behandling av en eterisk oppløsning av det primære amin med isopropanol, HCl og inndampning ga saltet (61% utbytte).

$[\alpha]_D^{25} = +34,2^\circ$ (C = 0,99, CHCl₃).

Analyse: $(C_{14}H_{19}N \cdot HCl)$
 Beregnet (%): C, 70,72; H, 8,48; N, 5,89, Cl, 14,91
 Funnet (%): C, 70,59; H, 8,32; N, 5,22; Cl, 14,39.

EKSEMPEL 80

1,3,4,9,10-heksahydro-N-metyl-4a(2H)-fenantrenamin, monohydroklorid, isomer A.

En suspensjon av litiumaluminiumhydrid (0,25 g) i dietyleter ble behandlet med en suspensjon av det mettede mentolkarbamat fra eksempel 77 (A, 0,5 g, 1,3 mmol) og omrørt i 5 timer. Standardopparbeidelse etterfulgt av behandling av en eterisk oppløsning av amine med en HCl/eter oppløsning ga tittel-forbindelsen som hvite nåleformede krystaller (0,28 g), smp. 235-236,5°C. $[\alpha]_D^{25} = +14,7^\circ$ (C = 1,02 MeOH).

Analyse: $(C_{15}H_{21}N \cdot HCl)$
 Beregnet (%): C, 71,55; H, 8,81; N, 5,56
 Funnet (%): C, 71,56; H, 8,80; N, 5,39.

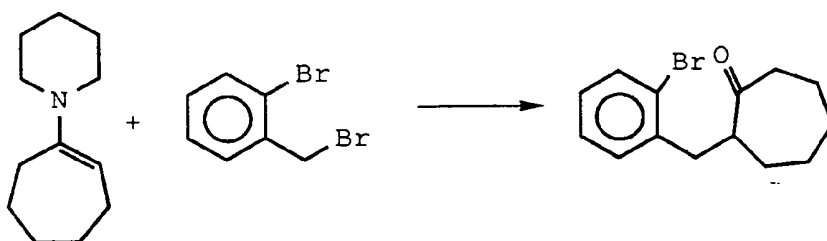
EKSEMPEL 81

Fremstilling av Mosher-amidet av det primære amin.

En oppløsning av R-(+)- α -metoksy- α -(trifluormetyl)-fenyleddiksyre (1 g, 4,27 mmol) og tionylklorid (5 ml) ble tilbakeleppskjølt i nitrogenatmosfære i 2 timer. Etter fjernelse av overskytende tionylklorid ved rotasjonsinndampning ble residuet oppløst i 5 ml metylenklorid og behandlet med en oppløsning av det primære amin oppnådd fra eksempel 2 (0,9 g, 4,48 mmol) og trietylamin (1,5 ml) i 4 ml metylenklorid. Det skjedde en eksoterm reaksjon. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen stanset med vann etterfulgt av en standard syre/base-

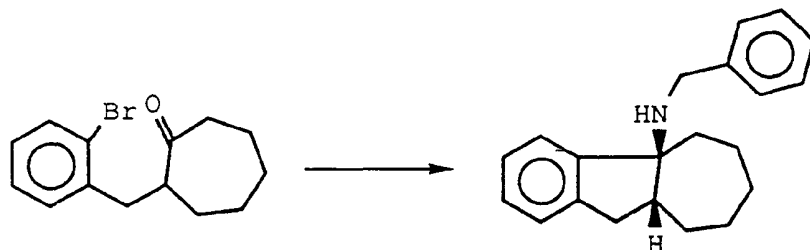
opparbeidelse. Silikagelkromatografi ga separasjon av diastereomerene (A og B). En HPLC-analyse av enantiomerisk renhet av det primære amin er utviklet under anvendelse av Mosher-amidet (silikagelkolonne, 100:3 heksan:etylacetat).

EKSEMPEL 82

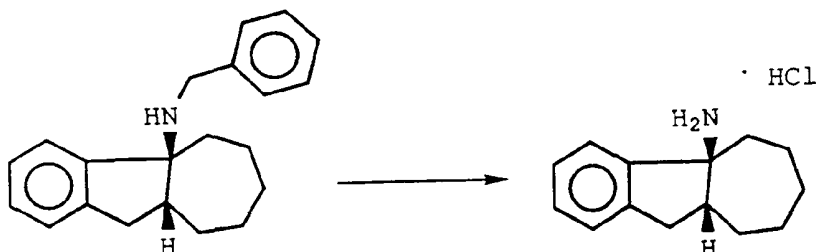


2-[(2-bromfenyl)metyl]cykloheptanon.

Til en oppløsning av cykloheptanon (56,1 g, 0,5 mol) i toluen (500 ml) ble satt morfolin (65,3 g, 0,75 mol) og tosinsyre (100 mg). Reaksjonsbeholderen ble utstyrt med en Dean-Stark-kondenser, og reaksjonen ble tilbakeløpskjølt i 24 timer. Toluen ble fjernet i vakuum, og enaminet vakuumdestillert. Enaminet ble oppsamlet som en blekgul olje (46,5 g, 51%). Til en oppløsning av enaminet (10,0 g, 0,055 mol) i dioksan (50 ml) ble satt 2-brombenzylbromid, og reaksjonen ble tilbakeløpskjølt natten over. Vann (10 ml) ble derefter tilsatt, og blandingen ble tilbakeløpskjølt i ytterligere 2 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, og oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum. Residuet ble fordelt mellom diklormetan og 1N saltsyre. Diklormetanfasen ble vasket med ytterligere 1N saltsyre (50 ml) og vann (50 ml), tørret (MgSO₄), filtrert og redusert i volum for å oppnå en rå orange olje (15,9 g). Blandingen ble vakuumdestillert for å oppnå tittelforbindelsen som en klar olje (8,5 g, 55%), hvilken var et halvfast stoff ved 23°C.

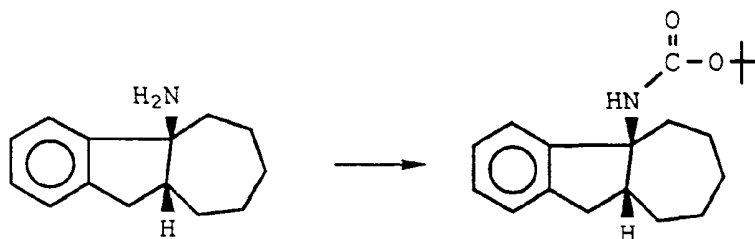
EKSEMPEL 83(±)-Cis-6,7,8,9,9a,10-heksahydro-N-(fenylmetyl)benz-[a]azulen-4b(5H)-amin, monohydroklorid.

Til en oppløsning av ketonet fra eksempel 82 (8,75 g, 0,031 mol) i toluen (200 ml) ble satt benzylamin (4,32 g, 0,04 mol) og tosinsyre (100 mg). Reaksjonen ble tilbakeløpskjølt i 24 timer, og vann ble oppsamlet i en Dean-Stark-kondenser. Reaksjonen ble overvåket ved gasskromatografi for fullførelse. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert, og oppløsningsmidlet ble avdampet i vakuum. Overskytende benzylamin ble fjernet ved oppvarming av det rå produkt ved 75°C under høyt vakuum. Iminet ble isolert som en gul olje (11,4 g, 99%), hvilken ble anvendt uten ytterligere rensning. Til en oppløsning av iminet (8,94 g, 0,025 mol) i tetrahydrofuran ved -78°C ble satt t-butyllitium (1,7 M i pentan) (14,7 ml, 0,025 mol). Reaksjonen ble omrørt ved -78°C i 30 minutter, oppvarmet til 25°C og opparbeidet med det samme. Oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum, og det rå residuum ble fordelt mellom mettet ammoniumklorid og diklormetan. Diklormetanfasen ble tørret (MgSO₄), filtrert og konsentrert for å oppnå en rå gul olje. Oljen ble kromatografert på en silikagelkolonne, innledningsvis eluert med petroleumseter etterfulgt av etylacetat/petroleumseter (1:9). Produktet ble eluert som en gul olje (4,8 g, 66%) som ble tatt opp i vannfri eter og behandlet med isopropanol, HCl for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff, smp. 192-194°C.

EKSEMPEL 84

(±)-Cis-6,7,8,9,9a,10-heksahydrobenz[a]azulen-4b(5H)-amin,monohydroklorid.

Til en oppløsning av benzylaminen fra eksempel 83 i metanol (50 ml) og tetrahydrofuran (50 ml) ble satt 0,5 g 20% palladium-på-trekull. Reaksjonen ble hydrogenert i 18 minutter og stanset. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering, og oppløsningsmidlet ble konsentrert under redusert trykk. Residuet ble fordelt mellom 0,1N saltsyre og diklormetan. Diklormetanet ble tørret (MgSO_4), filtrert og konsentrert i vakuum for å oppnå en brun olje. Oljen ble oppslemmet med eter og etylacetat, og et hvitt fast stoff ble utfelt for å oppnå tittelforbindelsen (2,5 g, 54%), smp. 224-226°C.

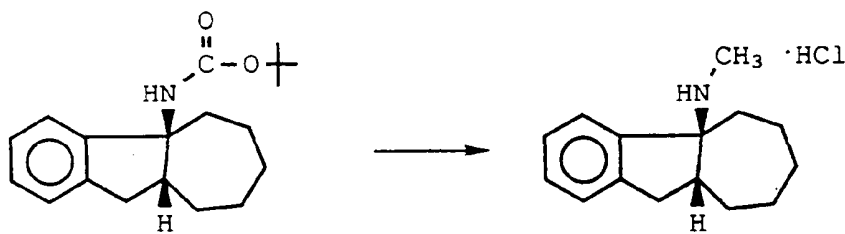
EKSEMPEL 85

1,1-dimetyletyl-(±)-cis-(6,7,8,9,9a,10-heksahydrobenz[a]azulen-4b(5H)-yl)karbamate.

Til en oppløsning av den frie base av aminet beskrevet i eksempel 84 (0,48 g, 2,4 mmol) i diklormetan (20 ml) ble satt di-t-butyl-dikarbonat (0,62 g, 3,6 mmol). Reaksjonen ble tilbakeløpskjølt i 20 timer, ytterligere karbonat (180 mg) ble

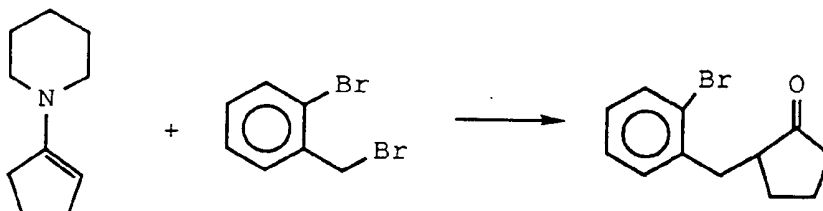
tilsatt, og reaksjonen ble tilbakeløpskjølt i ytterligere 4 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, og diklormetan-oppløsningen ble vasket med 5% natriumhydrogenkarbonat. Diklormetanfasen ble fraskilt, tørret (MgSO_4), filtrert og konsentrert i vakuum. Det rå residuum ble kromatografert på en silikagelkolonne, innledningsvis eluert med petroleter med stigende mengder av etylacetat opp til 20%. Tittelforbindelsen ble isolert som en klar olje (0,65 g, 90%).

EKSEMPEL 87A

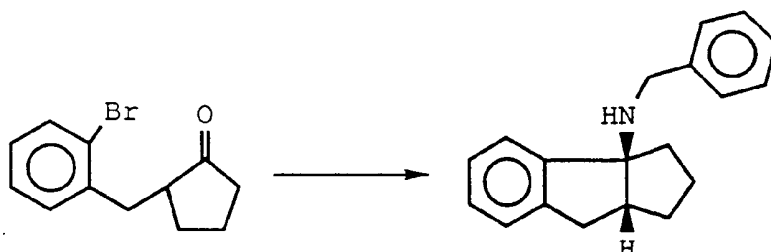


(±)-Cis-6,7,8,9,9a,10-heksahydrobenz[a]azulen-4b(5H)-amin,mono-hydroklorid.

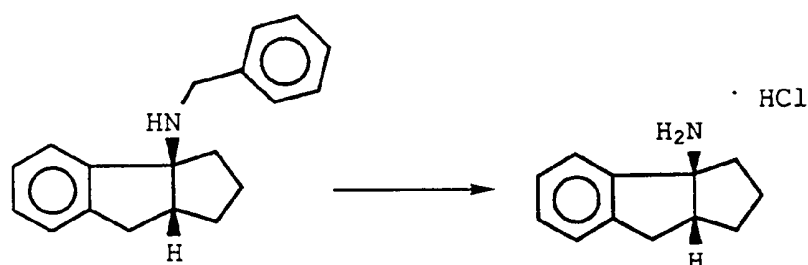
Til en oppslemning av litiumaluminiumhydrid (0,91 g, 24 mmol) i eter (10 ml) ble satt en eteroppløsning (5 ml) av karbamatet (0,72 g, 2,4 mmol) beskrevet i eksempel 85 over en periode på 5 minutter. Reaksjonen ble omrørt ved 25°C i 3 dager. Reaksjonen ble stanset ved tilsetning av vann (0,9 ml), etterfulgt av natriumhydroksyd (12,5% vandig oppløsning, 0,8 ml), etterfulgt av vann (2,0 ml). Aluminiumsaltene ble oppslemmet i ytterligere eter og ble filtrert. Eter-oppløsningen ble tørret (MgSO_4), filtrert og konsentrert i vakuum for å oppnå det ønskede metylamin som en klar olje. Oljen ble oppløst i eter og behandlet med isopropanolin,hydroklorid for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (0,47 g, 78%)
smp. 207-208°C.

EKSEMPEL 87B2-[(2-bromfenyl)metyl]cyklopentanon.

På lignende måte som den i eksempel 82 beskrevne ble 1-pyrrolidino-1-cyklopenten (15,1 g, 0,11 mol) i dioksan (100 ml) behandlet med 2-brombenzylbromid (30,0 g, 0,12 mol) for å oppnå tittelforbindelsen som en klar olje (12,5 g, 45%).

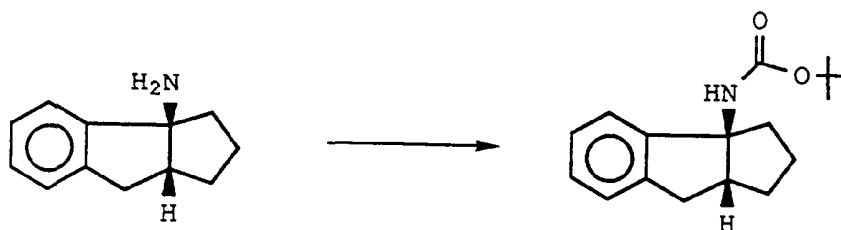
EKSEMPEL 88(±)-Cis-2,3,8,8a-tetrahydro-N-(fenylmetyl)cyklopent-[a]-inden-3a(1H)-amin,monohydroklorid.

På lignende måte som den i eksempel 83 beskrevne ble produktet fra eksempel 87B (8,0 g, 32 mmol) i toluen (200 ml) behandlet med benzylamin (4,5 g, 38 mmol) og tosinsyre (75 mg) for å danne iminet (10,55 g). Til en oppløsning av iminet (10,55 g, 31 mmol) i tetrahydrofuran (150 ml) ble satt n-BuLi (2,2 M i heksan) (14,3 ml) for å danne den frie base av aminet som en gul olje (3,49 g, 43%). En prøve omdannes til tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff, smp. 266-268°C.

EKSEMPEL 89

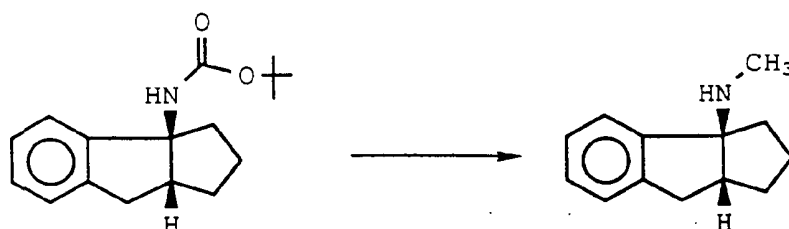
(±)-2,3,8,8a-tetrahydrocyklopent[a]inden-3a(1H)-amin, monohydroklorid.

På lignende måte som den i eksempel 84 beskrevne ble benzylaminproduktet fra eksempel 88 (2,67 g, 10 mmol) redusert for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (1,5 g, 71%),
smp. 270-271°C.

EKSEMPEL 90

1,1-dimetyletyl (±)-cis-(2,3,8,8a-tetrahydrocyklopent[a]-inden-3a(1H)-yl)karbamat.

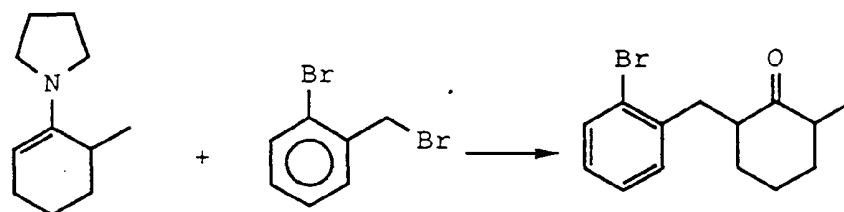
På lignende måte som den i eksempel 85 beskrevne ble det frie amin fra eksempel 89 (0,23 g, 1,3 mmol) acylert for å oppnå tittelforbindelsen som en tykk olje (0,36 g, >99%).

EKSEMPEL 91

(±)-Cis-2,3,8,8a-tetrahydro-N-metylcyklopent[a]inden-3a(1H)-amin, monohydroklorid.

På lignende måte som den i eksempel 86 beskrevne ble karbamatproduktet fra eksempel 88 (0,38 g, 1,4 mmol) redusert for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (0,16 g, 51%),
smp. 202-203°C.

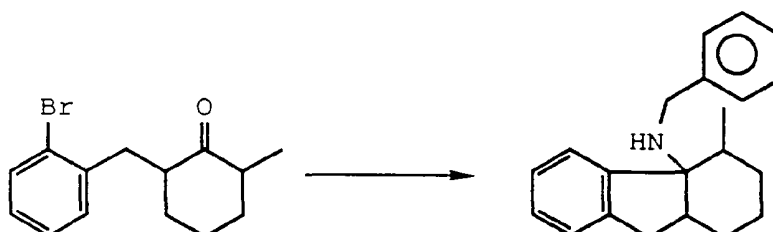
EKSEMPEL 92



2-metyl-6-(2-(bromfenyl)metyl)-cykloheksanon.

En oppløsning av ortobrombenzylbromid (17,0 g, 68 mmol) og 2-metyl-1-pyrrolidino-1-cykloheksen, (12,5 g, 75 mmol), (fremstilt ifølge fremgangsmåten til G. Stork, et al, J. Am. Chem. Soc., **85**, 207 (1963)) i 100 ml dioksan ble tilbakeløpskjølt i 72 timer. Vann (30 ml) ble tilsatt, og tilbakeløpskjølingen ble fortsatt i 3 timer. De organiske stoffer ble ekstrahert med eter, tørret (MgSO_4), filtrert og inndampet i vakuum for å oppnå en blek olje. Oljen ble kromatografert for å oppnå tittelforbindelsen som en farveløs olje (15,7 g, 74%).

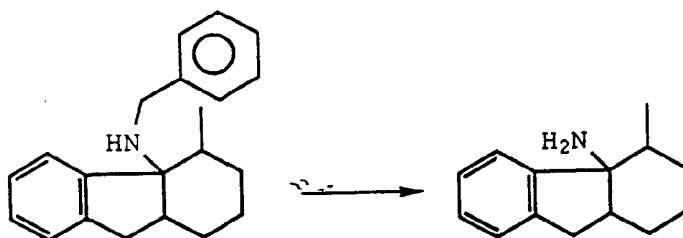
EKSEMPEL 93



Cis-(±)-1,2,3,4,9,9a-heksahydro-4-metyl-N-fenylmetyl-4aH-fluoren-4a-amin.

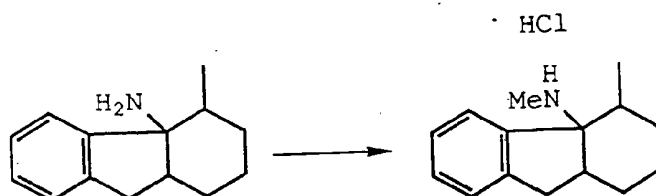
Til en oppløsning av forbindelsen fra eksempel 92 (4,9 g, 18 mmol) i toluen (60 ml) ble satt benzylamin (2,5 ml, 0,023 mol) og p-toluensulfonsyre (50 mg). Blandingen ble oppvarmet til tilbakeløpskjøling i 48 timer for å fjerne dannet vann under anvendelse av et Dean-Stark-apparat. Oppløsningen ble konsentrert i vakuum for å oppnå en tykk blek olje. Den bleke olje ble oppløst i tetrahydrofuran (75 ml) og avkjølt til -78°C . En oppløsning av t-butyllitium (1,7 M i pentan), (15,4 ml, 0,026 mol) ble tilsatt dråpevis. Temperaturen til den dyprøde oppløsning ble holdt ved -78°C i 2 timer, oppløsningen fikk derefter stå til oppvarmning til 0°C og ble omrørt i 24 timer. Reaksjonen ble fordelt mellom eter (500 ml) og vann. Eterfasen ble tørret (MgSO_4), inndampet i vakuum, og ble derefter kromatografert for å oppnå tittelforbindelsen som en farveløs olje (3,9 g, 60%).

EKSEMPEL 94



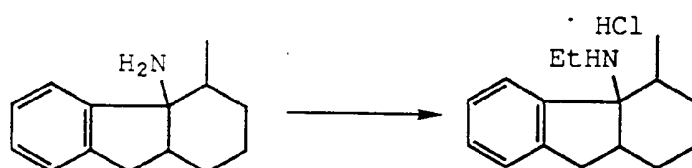
Cis-(±)-1,2,3,4,9,9a-heksahydro-4-metyl-4aH-fluoren-4a-amin, monohydroklorid.

Under anvendelse av fremgangsmåten fra eksempel 84 ble forbindelsen fra eksempel 93 transformert til tittelforbindelsen. Forbindelsen ble kromatografert for å oppnå en farveløs olje (2,9 g, 64%). Til oljen (1,0 g) i frisk eter ble satt en isopropanol, HCl oppløsning. Det hvite faste stoff ble filtrert og tørret under vakuum for å oppnå tittelforbindelsen, (1,0 g, 87%), smp. 270°C .

EKSEMPEL 95

Cis-(±)-1,2,3,4,9,9a-heksahydro-N,4-dimetyl-4aH-fluoren-4a-amin,
monohydroklorid.

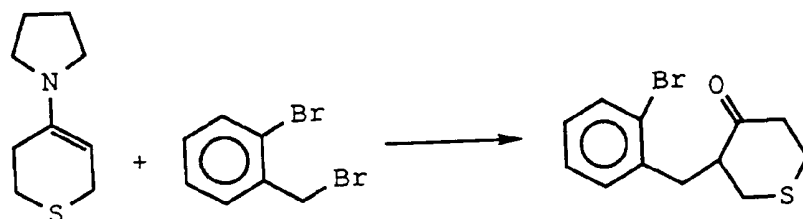
Til en oppløsning av den frie base av den i eksempel 94 fremstilte forbindelse (0,77 g, 4 mmol) i diklormetan (10 ml) ble satt di-tert-butyl-dikarbonat (1,33 g, 8 mmol). Blandingen ble oppvarmet til tilbakeløpskjøling i 24 timer. Oppløsningen ble inndampet i vakuum for å oppnå en brun olje som ble kromatografert for å oppnå en blek olje (0,96 g, 83%). Oljen (0,93 g) ble oppløst i dietyleter (5,0 ml) og ble satt til en oppløsning av litiumaluminiumhydrid (1,7 g, 30 mmol) i dietyleter (50 ml). Blandingen ble omrørt i 24 timer, ble derefter hellet i en mettet vandig kalium-natriumtartratoppløsning. Oppløsningen ble lagdelt med etylacetat. Etylacetatfasen ble tørret (MgSO_4), konsentrert i vakuum, og ble derefter kromatografert for å oppnå en farveløs olje (0,62 g, 93%). Oljen (0,49 g) ble opptatt med eter og behandlet med isopropanol, HCl. Det hvite faste stoff ble tørret i vakuum for å oppnå tittelforbindelsen, (0,47 g, 82%), smp. 242°C.

EKSEMPEL 96

(±)-cis-1,2,3,4,9,9a-heksahydro-N-etyl-4-metyl-4aH-fluoren-4a-amin, monohydroklorid.

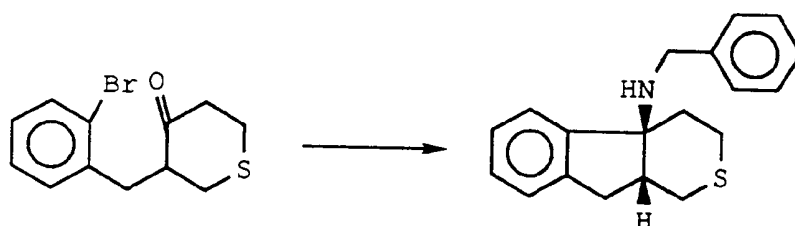
Til en oppløsning av den frie base av den i eksempel 94 fremstilte forbindelse (1,1 g, 5,5 mmol) i diklormetan (15 ml) ble satt trietylamin (0,57 ml, 6,0 mmol), eddiksyreanhydrid (2,3 ml, 16 mmol), og dimetylformamid (0,5 ml). Blandingen ble oppvarmet til tilbakeløpskjøling i 24 timer. Oppløsningen ble fortynnet med diklormetan (200 ml) og vasket med vann. Diklormetanfasen ble tørret (MgSO_4), konsentrert i vakuum, og ble derefter kromatografert for å oppnå en farveløs olje (1,0 g, 75%). Oljen ble oppløst i tetrahydrofuran (10 ml) og ble satt til en oppløsning av litiumaluminiumhydrid (1,43 g, 38 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml). Etter omrøring 24 timer ble oppløsningen hellet i en mettet vandig kalium-natriumtartrat-oppløsning. Oppløsningen ble lagdelt med etylacetat. Etylacetatfasen ble tørret (MgSO_4), konsentrert i vakuum, og ble derefter kromatografert for å oppnå en farveløs olje (0,74 g, 85%). Oljen ble opptatt med eter og behandlet med isopropanol, HCl. Det oppnådde hvite faste stoff ble tørret i vakuum for å oppnå tittelforbindelsen, (0,59 g, 69%), smp. 204°C.

EKSEMPEL 97



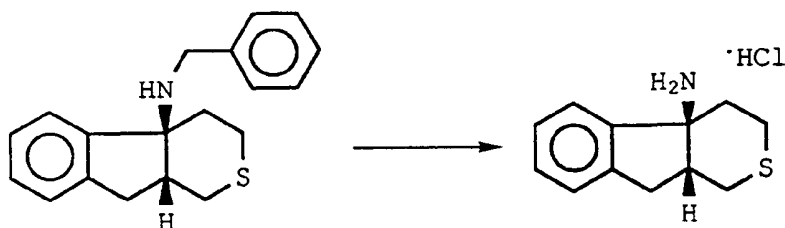
3-[(2-Bromfenyl)metyl]tetrahydro-4H-tiopyran-4-on.

På lignende måte som den i eksempel 82 beskrevne ble 1-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)pyrrolidin (25,0 g, 0,15 mol) i dioksan (100 ml) behandlet med 2-brombenzylbromid (40,0 g, 0,16 mol) for å oppnå tittelforbindelsen som en klar olje (16,3 g, 15%).

EKSEMPEL 98

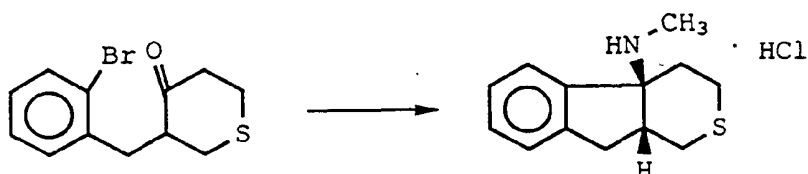
(±)-cis-3,4,9,9a-tetrahydro-N-(fenylmetyl)-indeno-[2,1-c]-tiopyran-4a(1H)-amin,monohydroklorid.

På lignende måte som den i eksempel 83 beskrevne ble produktet fra eksempel 97 (6,70 g, 23 mmol) i toluen (120 ml) behandlet med benzylamin (2,7 g, 25 mmol) og tosinsyre (75 mg) for å danne iminet (8,25 g). Til en oppløsning av iminet (8,25 g, 22 mmol) i tetrahydrofuran (50 ml) ble satt t-BuLi (1,7 M i pentan) (14,1 ml, 24 mmol) for å danne den frie base av aminet som en olje (3,2 g, 49%). En prøve omdannes for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff, smp. 214-215°C.

EKSEMPEL 99

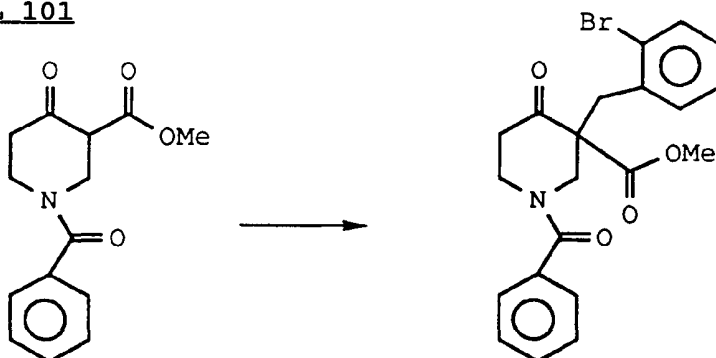
(±)-cis-3,4,9,9a-tetrahydroindeno[2,1-c]tiopyran-4a(1H)-amin.

Til en oppløsning av benzylaminet (1,0 g, 3,4 mmol) fra eksempel 98 i acetonitril/vann (7:3) settes 9,10-dicyano-antracen. Reaksjonen bestråles som beskrevet i Tetrahedron Letters 29, 4157 (1988). Reaksjonen gir det primære amin som omdannes til tittelforbindelsen.

EKSEMPEL 100

(±)-cis-3,4,9,9a-tetrahydro-N-metyl-indeno[2,1-c]-tiopyran-4a(1H)-amin,monohydroklorid.

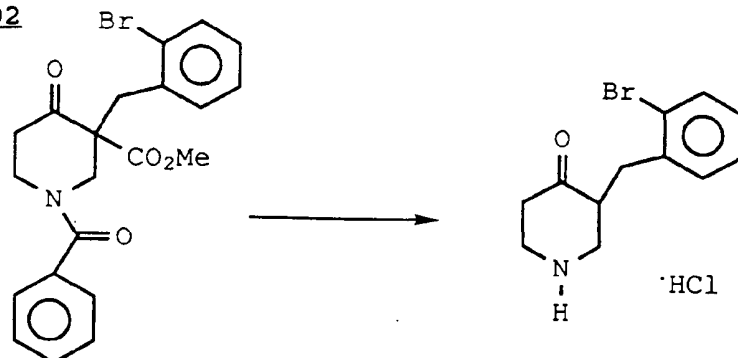
Til en oppløsning av ketonet (1,0 g, 3,5 mmol) fra eksempel 97 i benzen (10 ml) settes et overskudd av metylamin i et forseglet reagensglass og omsettes som beskrevet i J. Org. Chem., 28, 1112 (1963). Benzen fjernes i vakuum, og iminet behandles med t-BuLi som beskrevet i eksempel 83. Produktet renses ved kolonnekromatografi for å oppnå metylaminet som en olje, hvilken omdannes til tittelforbindelsen med isopropanol,hydrogenklorid.

EKSEMPEL 101

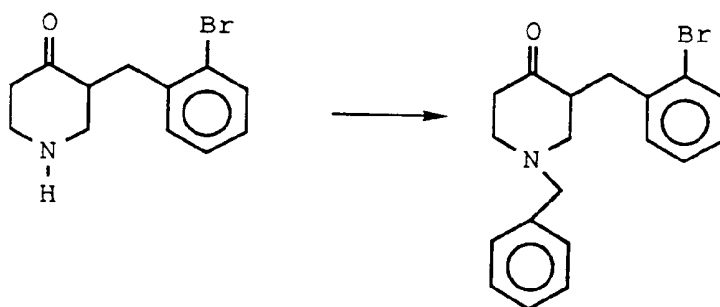
Metyl-1-(benzoyl)-3-[(2-bromfenyl)metyl]-4-okso-3-piperidin-karboksylsyre.

Til en oppløsning av kalium-t-butoksyd (16,8 g, 0,15 mol) i t-butanol (300 ml) ble satt metyl-1-benzoyl-4-okso-3-piperidin-karboksylsyre (36,1 g, 0,146 mol) ifølge fremgangsmåten til G. Stork, J. Am. Chem. Soc. 68, 1053 (1946). Blandingen ble omrørt i 1 time, og 2-brombenzylbromid ble tilsatt dråpevis i en oppløsning av t-butanol. Reaksjonen ble oppvarmet til tilbake-løpskjøling i 2 dager, avkjølt og filtrert. Saltene ble vasket

med eter, og det organiske filtrat ble vasket med 5% saltsyre (100 ml), med tet natriumhydrogenkarbonat (100 ml), vann (100 ml) og mettet natriumklorid (100 ml). Den organiske fase ble tørret (MgSO_4), filtrert og konsentrert for å oppnå en rå olje. Materialet ble omkrystallisert fra isopropyleter for å oppnå et blekgult fast stoff (23,4 g, 37%). Ytterligere omkrystallisasjon frembragte tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff, smp. 105-107°C.

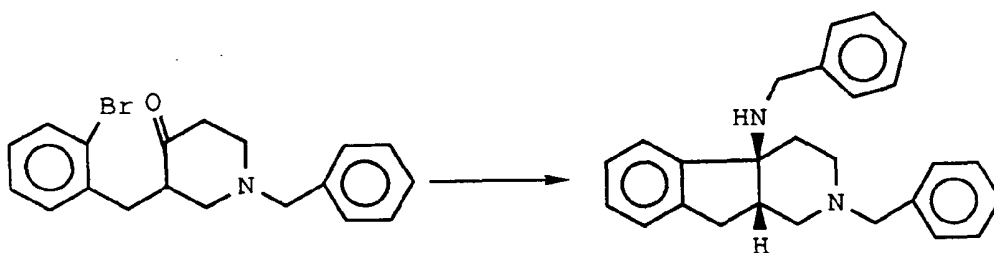
EKSEMPEL 1023-[(2-bromfenyl)metyll]-4-piperidinon, monohydroklorid.

Ketoesteren (18,5 g, 0,043 mol) fra eksempel 101 ble suspendert i 6N saltsyre og tilbaketiløpskjølt i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, og benzoesyren ble filtrert og vasket med vann. Filtratet ble vasket med eter (2 x 75 ml), og den vandige fase ble konsentrert under redusert trykk. Det rå residuum ble utkrystallisert fra etanol og etyleter for å danne tittelforbindelsen (10,1 g, 77%) som et hvitt fast stoff, smp. 198-200°C.

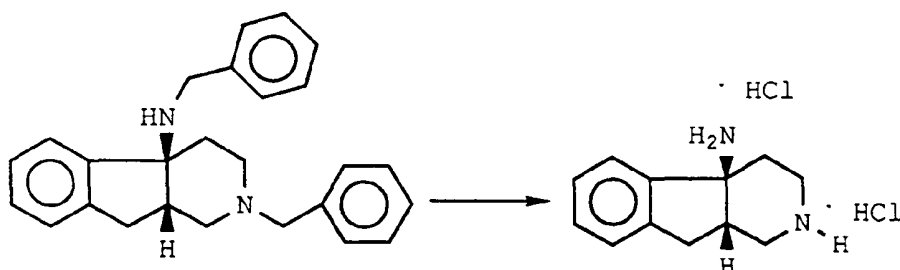
EKSEMPEL 103

3-[(2-bromfenyl)metyl]-1-(fenylmetyl)-4-piperidinon.

Aminet (7,0 g, 23 mmol) fra eksempel 102 og natriumkarbonat (4,88 g, 46 mmol) ble oppslemmet i etanol (50 ml). Benzylbromid ble tilsatt, og reaksjonen ble omrørt i 18 timer ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble filtrert og konsentrert. Residuet ble fordelt mellom vann og diklormetan. Diklormetanfasen ble tørret (MgSO_4), filtrert og konsentrert for å oppnå et urensset gult residuum som ble kromatografert på en silikagelkolonne, innledningsvis eluert med diklormetan etterfulgt av metanol/diklormetan (1:99). Tittelforbindelsen ble eluert som en blekgul olje (7,2 g, 88%).

EKSEMPEL 104(±)-cis-1,2,3,4,9,9a-heksahydro-N,2-bis(fenylmetyl)-4aH-indeno[2,1-c]-pyridin-4a-amin.

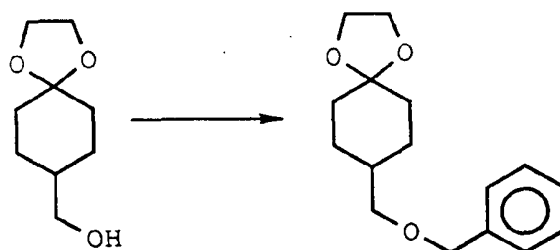
På lignende måte som den i eksempel 83 beskrevne ble ketonet (6,21 g, 17 mmol) fra eksempel 103 i toluen (50 ml) behandlet med benzylamin (2,5 g, 23 mmol) og tosinsyre (50 mg) for å danne iminet (6,93 g). Til en oppløsning av iminet i tetrahydrofuran (100 ml) ble satt t-BuLi (1,7 M) (10 ml, 17 mmol) for å danne tittelforbindelsen som en gul olje (1,2 g, 23%) etter silikagelkromatografi.

EKSEMPEL 105

(±)-cis-1,2,3,4,9,9a-heksahydro-N,2-dimetyl-4aH-indeno[2,1-c]pyridin-4a-amin,dihydroklorid.

På lignende måte som den i eksempel 84 beskrevne reduseres benzylaminproduktet fra eksempel 104 (0,8 g, 2,0 mmol) for å oppnå tittelforbindelsen.

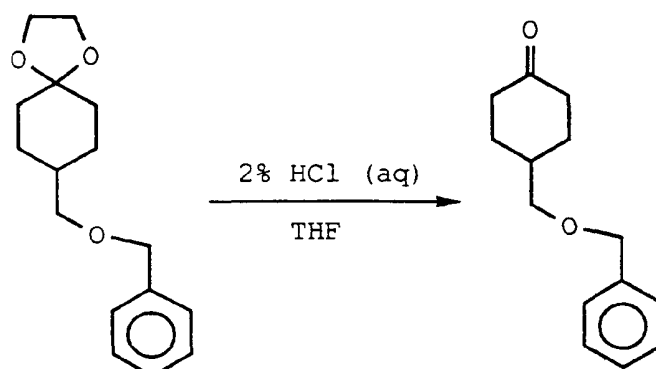
EKSEMPEL 106



8-[(fenylmetoksy)metyl]-1,4-dioksospiro[4,5]dekan.

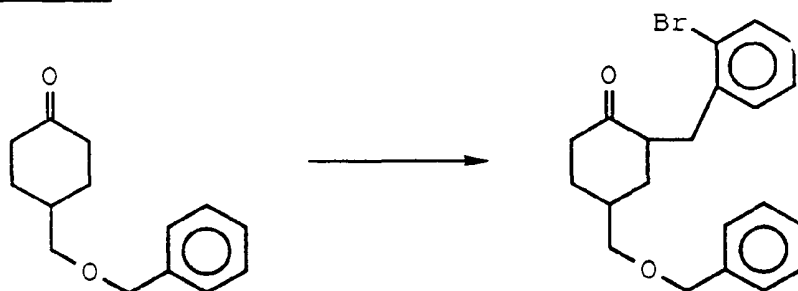
Til en oppløsning av natriumhydrid (2,5 g, 105 mmol) i tørr tetrahydrofuran (150 ml) ble satt via en tilsetningstrakt en oppløsning av 1,4-dioksaspiro[4,5]dekan-7-metanol (Berkowitz, W. F, et al, J. Org. Chem., 1987, 52, 1119), (15 g, 87,1 mmol) og tørr tetrahydrofuran (25 ml). Etter omrøring i 30 minutter ble tilsatt benzylbromid (11,4 ml, 95,8 mmol). Blandingen ble omrørt i 4 dager ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble hellet i vann, og de organiske stoffer ble lagdelt med eter. Eterfasen ble tørret (MgSO_4), konsentrert i vakuum og ble kromatografert for å oppnå 19,4 g (85% utbytte) av tittelforbindelsen som en farveløs olje.

EKSEMPEL 107

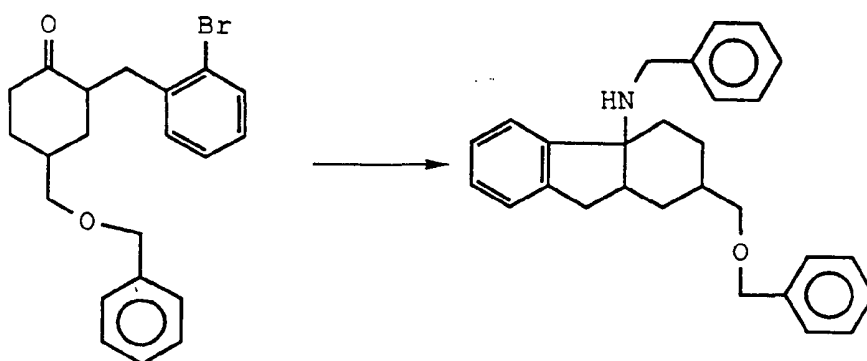


4-[(fenylmetoksy)metyl]cykloheksanon.

Til en oppløsning av forbindelsen fra eksempel 106 (18,43 g, 70,2 mmol) i tetrahydrofuran (400 ml) ble satt 50 ml av en 2% vandig HCl-oppløsning og blandingen ble omrørt i 24 timer. Blandingen ble konsentrert i vakuum, og den gjenværende oppløsning ble lagdelt med eter. Eterfasen ble tørret (MgSO_4), konsentrert i vakuum, og ble derefter kromatografert for å oppnå 11,16 g (73% utbytte) av tittelforbindelsen som en farveløs olje.

EKSEMPEL 1082-[(2-bromfenyl)metyl]-4-[(fenylmetoksy)metyl]cykloheksanon.

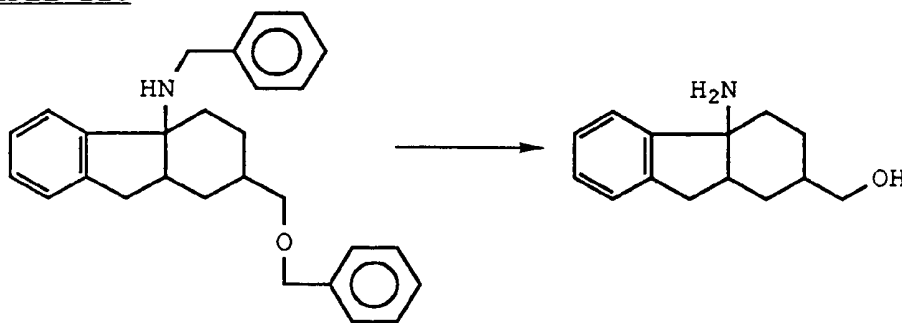
Til en 0°C oppløsning av N,N-diisopropylamin (6,1 ml, 43,4 mmol) i tørr tetrahydrofuran (50 ml) ble satt n-butyllitium (1,6 M i heksan), (27 ml, 43,4 mmol). Denne oppløsning ble satt langsomt til en kald (-78°C) oppløsning av produktet fra eksempel 107. Etter omrøring i 30 minutter ble tilsatt en oppløsning av 2-brombenzylbromid (8,3 g, 33,4 mmol). Blandingen ble omrørt i 6 timer ved 0°C og hellet i vann. De organiske stoffer ble lagdelt med eter (500 ml). Eterfasen ble tørret (MgSO_4), konsentrert i vakuum og kromatografert for å oppnå 2,94 g (23% utbytte) av tittelforbindelsen som en lysegul olje.

EKSEMPEL 109

(±)-cis-1,2,3,4,9,9a-heksahydro-2-[(fenylmetoksy)-metyl]-N-(fenylmetyl)-4aH-flouren-4a-amin.

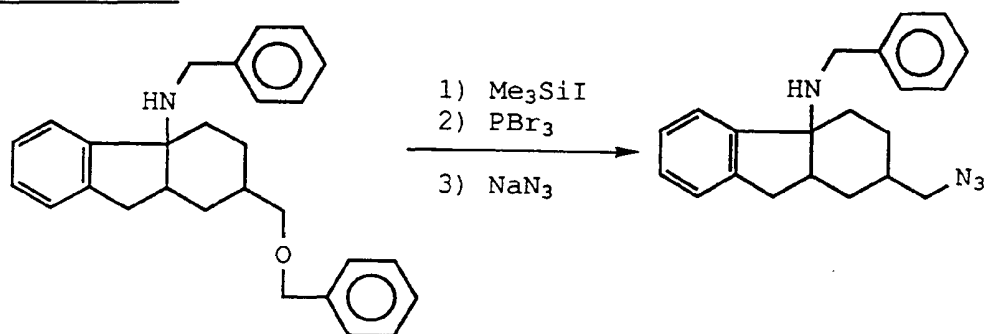
Ketonet (1,73 g, 4,5 mmol) fra eksempel 108 omdannes til det ringsluttete produkt på lignende måte som fremgangsmåten beskrevet i eksempel 93. Produktet ble kromatografert for å oppnå 0,37 g (21% utbytte) av tittelforbindelsen som en tykk farveløs olje.

EKSEMPEL 110



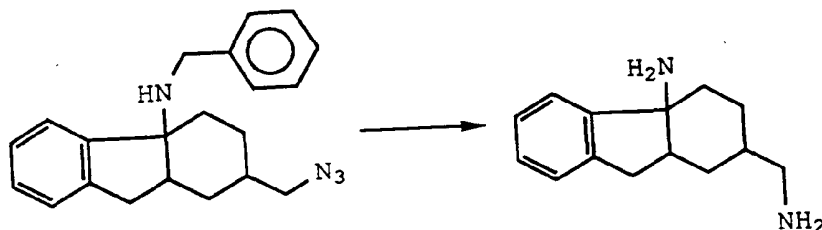
(±)-cis-4a-amino-2,3,4,4a,9,9a-heksahydro-1H-flouren-2-metanol, monohydroklorid.

Forbindelsen fra eksempel 109 (0,71 g, 1,8 mmol) ble underkastet hydrogeneringsbetingelser på lignende måte som beskrevet i eksempel 84. Det oppnådde produkt ble kromatografert for å oppnå 0,32 g (58% utbytte) av det N-debenzylerte materiale. Benzyleteren (0,32 g, 1,04 mmol) i diklormetan (5 ml) ble tilsatt trimetylsilyljodid (0,74 ml, 5,2 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Ytterligere 200 ml diklormetan ble tilsatt, og den organiske fase ble vasket med vann. Diklormetanfasen ble tørret (MgSO_4) og derefter konsentrert i vakuum. Den farveløse olje omdannes til hydrokloridsaltet med isopropanol, HCl for å oppnå 180 mg (68% utbytte) av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff, smp. 259°C.

EKSEMPEL 111

(±)-cis-2-(azidometyl)-1,2,3,4,9,9a-heksahydro-N-(fenylmetyl)-4aH-flouren-4a-amin.

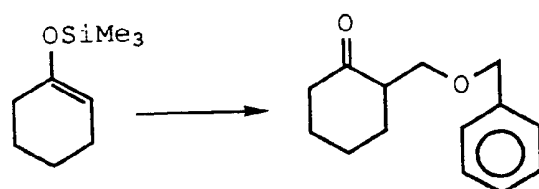
En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 109 i diklormetan behandles med trimetylsilyljodid. Oppløsningen omrøres ved romtemperatur i 24 timer. Reaksjonsblandingen fortynnes med diklormetan og vaskes med vann. Diklormetanfasen tørres (MgSO_4), konsentreres i vakuum og kromatograferes derefter. Alkoholen tas opp i eter og behandles med fosfortribromid. Etter omrøring i 8 timer fortynnes reaksjonen med eter. Eterfasen vaskes med vann. Eterfasen tørres (MgSO_4) og konsentreres i vakuum. Produktet tas opp i tetrahydrofuran. Natriumazid (5 ekvivalenter) tilsettes, og blandingen tilbake-løpskjøles i 3 timer. Etter avkjøling fjernes saltene ved sugefiltrering. Den resulterende oppløsning konsentreres i vakuum og kromatograferes for å oppnå tittelforbindelsen.

EKSEMPEL 112

(±)-cis-4a-amino-2,3,4,4a,9,9a-heksahydro-1H-flouren-2-metanamin, dihydroklorid.

Forbindelsen fra eksempel 111 hydrogeneres på lignende måte som beskrevet i eksempel 84. Diaminet kromatograferes. Produktet tas opp i etanol og behandles med isopropanol, HCl for å oppnå tittelforbindelsen.

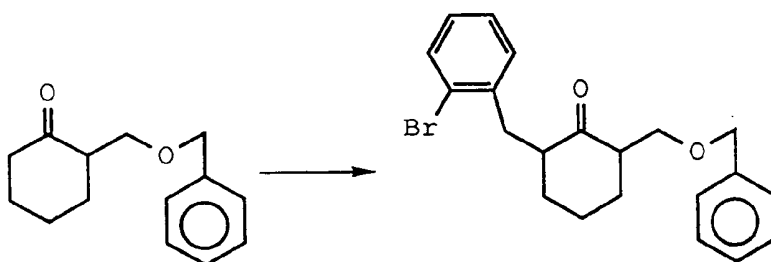
EKSEMPEL 113



2-[(fenylmetoksy)metyl]cykloheksanon.

En oppløsning av 1-cykloheksenyloksiytrimetylsilan i tørr tetrahydrofuran behandles med n-butyllitium (1,6 M i heksan), (1,1 ekvivalenter). Etter omrøring i 45 minutter avkjøles oppløsningen til 0°C, og en oppløsning av sinkklorid (0,5 ekvivalenter) i tetrahydrofuran tilsettes dråpevis. Blandingen omrøres i 30 minutter etterfulgt av tilsetning av klormetylbenzyleter (1,2 ekvivalenter) som en oppløsning i tetrahydrofuran. Etter omrøring i 6 timer tilsettes vann. De organiske stoffer lagdeles med eter, tørres (MgSO₄), konsentreres i vakuum og kromatograferes derefter for å oppnå tittelforbindelsen.

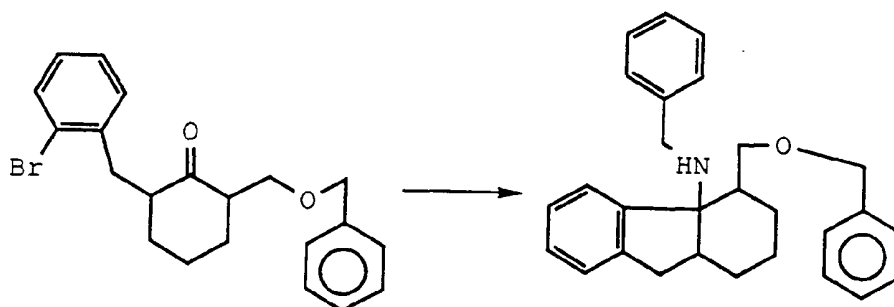
EKSEMPEL 114



2-[(2-bromfenyl)metyl]-6-[(fenylmetoksy)metyl]cykloheksanon.

Til en oppløsning av ketonet fra eksempel 113 i benzen settes pyrrolidin (4 ekvivalenter). Blandingen oppvarmes til tilbakeløpskjøling i 24 timer under fjernelse av dannet vann ved anvendelse av et apparat av Dean-Stark-typen. Reaksjonsblandingen konsentreres i vakuum. De organiske stoffer oppløses i dioksan etterfulgt av tilsetning av 2-brombenzylbromid (1,5 ekvivalenter). Blandingen oppvarmes til tilbakeløpskjøling i 6 timer. Vann tilsettes, og tilbakeløpskjølingen fortsettes i 3 timer. Oppløsningen konsentreres i vakuum til tørrhet. De gjenværende organiske stoffer fordeles mellom eter og vann. Eterfasen tørres (MgSO_4), konsentreres i vakuum, og kromatograferes derefter for å oppnå tittelforbindelsen.

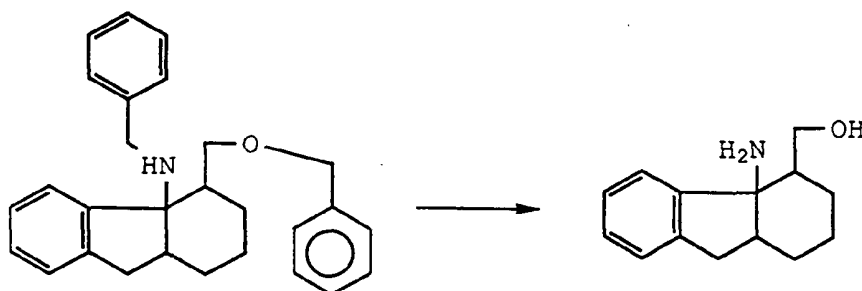
EKSEMPEL 115



(±)-cis-1,2,3,4,9,9a-heksahydro-4-[(fenylmetoksy)-metyl]-4aH-flouren-4a-amin.

Forbindelsen fra eksempel 114 ringsluttet på lignende måte som den i eksempel 109 beskrevne. Produktet kromatograferes for å oppnå tittelforbindelsen.

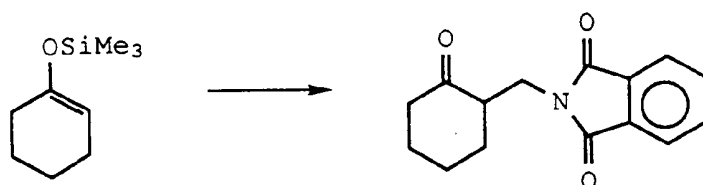
EKSEMPEL 116



(±)-cis-4a-amino-2,3,4,4a,9,9a-heksahydro-1H-fluoren-4-metanol, monohydroklorid.

Forbindelsen fra eksempel 115 hydrogeneres på lignende måte som beskrevet i eksempel 84. Produktet kromatograferes. Produktet oppløses i eter og behandles med isopropanol, HCl for å oppnå tittelforbindelsen.

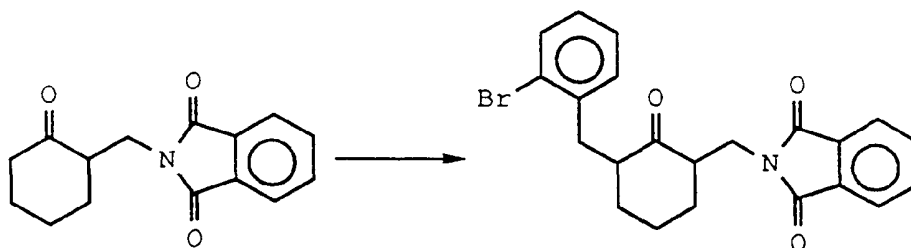
EKSEMPEL 117



2-[(2-oksocykloheksyl)metyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion.

Til en oppløsning av 1-cykloheksenyloksiytrimetylsilan i tørr tetrahydrofuran settes n-butyllitium (1,6 M i heksan), (1,1 ekvivalenter). Etter omrøring ved romtemperatur i 45 minutter avkjøles reaksjonen til 0°C, og en oppløsning av sinkklorid (0,5 ekvivalenter) i tetrahydrofuran tilsettes dråpevis. Reaksjonsblandingen omrøres i 30 minutter etterfulgt av tilsetning av en oppløsning av N-(brommetyl)ftalimid i tetrahydrofuran. Blandingen oppvarmes til romtemperatur og omrøres i 24 timer. Reaksjonen fordeles mellom vann og etylacetat. Etylacetatfasen tørres (MgSO₄), konsentreres i vakuum, kromatograferes derefter for å oppnå tittelforbindelsen.

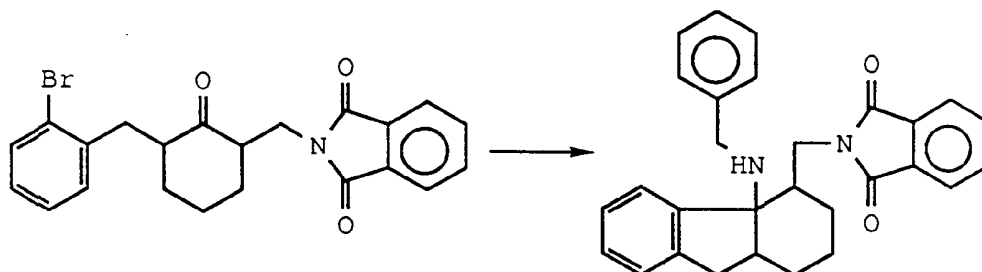
EKSEMPEL 118



2-[[3-[(2-bromfenyl)metyl]-2-oksocykloheksyl]metyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion.

Til forbindelsen fra eksempel 117 i benzen tilsettes pyrrolidin (4 ekvivalenter). Blandingen oppvarmes til tilbake-løpskjøling i 48 timer under fjernelse av dannet vann under anvendelse av et Dean-Stark-apparat. Reaksjonsblandingen konsentreres i vakuum. De organiske stoffer oppløses i dioksan, og 2-brombenzylbromid (1,5 ekvivalenter) tilsettes. Blandingen oppvarmes til tilbakeløpskjøling i 18 timer. Vann tilsettes, og tilbakeløpskjølingen fortsettes i ytterligere 3 timer. Oppløsningen konsentreres i vakuum, og de gjenværende organiske stoffer fordeles mellom etylacetat og vann. Etylacetatfasen tørres (MgSO_4), konsentreres i vakuum og kromatograferes derefter for å oppnå tittelforbindelsen.

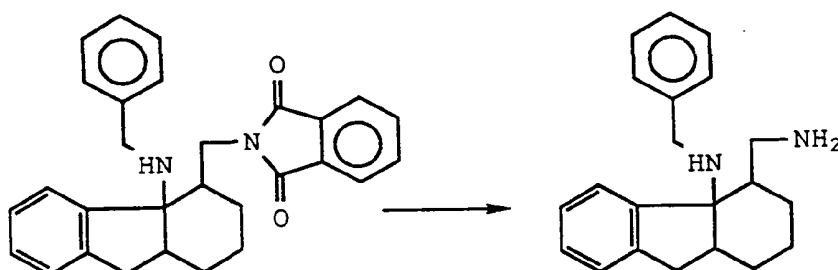
EKSEMPEL 119



2-[2,3,4,4a,9,9a-heksahydro-4a-[(fenylmetyl)amino]-1H-flouren-4-yl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion.

Forbindelsen fra eksempel 118 ringsluttet på lignende måte som beskrevet i fremgangsmåten i eksempel 93. Produktet kromatograferes for å oppnå tittelforbindelsen.

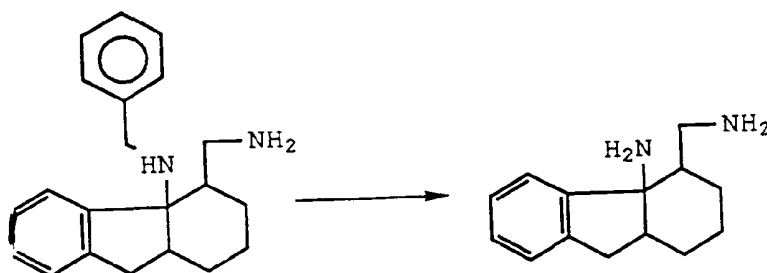
EKSEMPEL 120



(±)-cis-2,3,4,4a,9,9a-heksahydro-4a-[(fenylmetyl)-amino]-1H-flouren-4-metanamin.

Forbindelsen fra eksempel 119 oppløses i toluen. Til denne oppløsning settes hydrazin,monohydrat (1,2 ekvivalenter). Blandingen tilbaketilbakeskjøles i 8 timer. Oppløsningen filtreres for å fjerne bunnfallet. Toluenefasen konsentreres i vakuum, og de tilveiebragte organiske stoffer kromatograferes for å oppnå tittelforbindelsen.

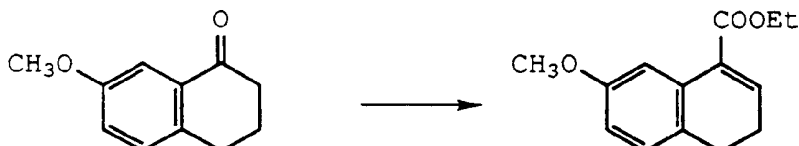
EKSEMPEL 121



(±)-cis-4a-amino-1,2,3,4a,9,9a-heksahydro-4H-flouren-4-metanamin, dihydroklorid.

Forbindelsen fra eksempel 120 hydrogeneres på lignende måte som fremgangsmåten beskrevet i eksempel 84. Produktet kromatograferes og oppløses derefter i etanol. Oppløsningen behandles med isopropanol,HCl for å oppnå tittelforbindelsen.

EKSEMPEL 123

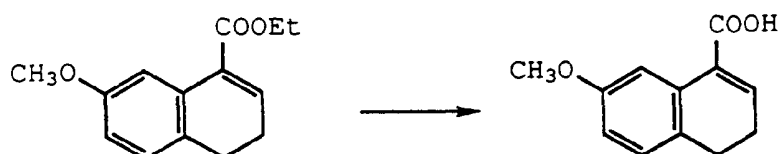


Etyl-1,2,3,4-dihydro-7-metoksy-1-napthalenkarboksylat.

På lignende måte som beskrevet i eksempel 15 omsettes 7-

metoksy-1-tetralon (80,7 g) for å oppnå tittelforbindelsen som en olje (45 g, 45%).

EKSEMPEL 124A



3,4-dihydro-7-metoksy-1-napthalenkarboksylsyre.

En oppløsning av produktet fra eksempel 123 (45 g) i 500 ml vandig 1N NaOH oppløsning ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med H₂O (500 ml). Den vandige fase ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (5 x 25 ml) og gjort sur med vandig HCl-oppløsning. Oppløsningen ble avkjølt i isbad, og det faste stoff som ble utfelt, ble oppsamlet og tørret i vakuum ved 60°C for å oppnå tittelforbindelsen som et fast stoff (39,5 g, 99%), smp. 115°C.

EKSEMPEL 124B



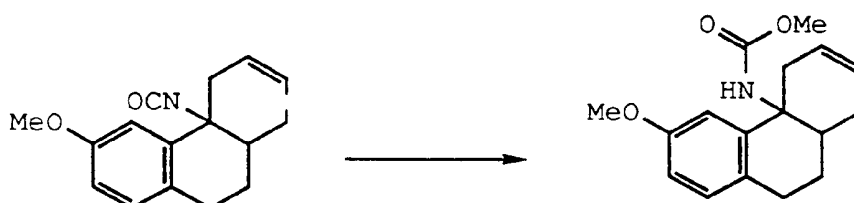
(±)-cis-1,9,10,10a-tetrahydro-6-metoksy-1-napthylen-karboksylsyre.

På lignende måte som beskrevet i eksempel 16 omsettes produktet fra eksempel 123 (35,9 g) med butadien for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (22 g, 44%), smp. 125°C.

EKSEMPEL 125

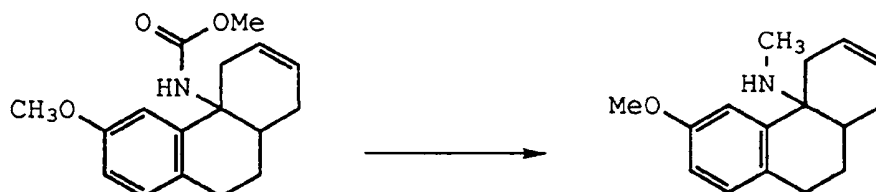
(±)-cis-1,4,4a,9,10,10a-heksahydro-4a-isocyanato-6-metoksy-fenantren.

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 124B (5,0 g) i tørr benzen (150 ml) ble satt difenylfosforilazid (5,2 g) og trietylamin (2,3 g). Oppløsningen ble tilbakeløpskjølt i nitrogenatmosfære i 24 timer, avkjølt og vasket med vann og tørret (Na_2SO_4). Avdampning av oppløsningsmidlet ga en olje som ble renset ved kromatografi på silikagel (9:1 heptan/EtOAc) for å oppnå tittelforbindelsen som en gul olje (3,2 g, 65%).

EKSEMPEL 126

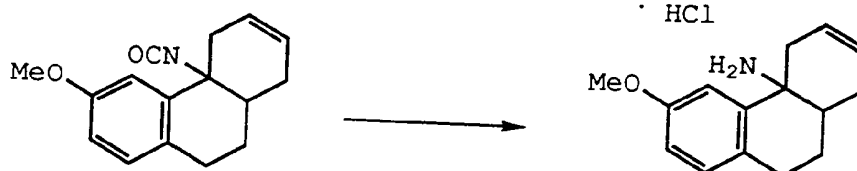
Metyl-(±)-cis-(1,9,10,10a-tetrahydro-6-metoksy-4a(4H)-fenantrenyl)karbamat.

På lignende måte som beskrevet i eksempel 23 omdannes produktet fra eksempel 125 (1,5 g) til tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (1,75 g, kvantitativt) smp. 120-122°C.

EKSEMPEL 127

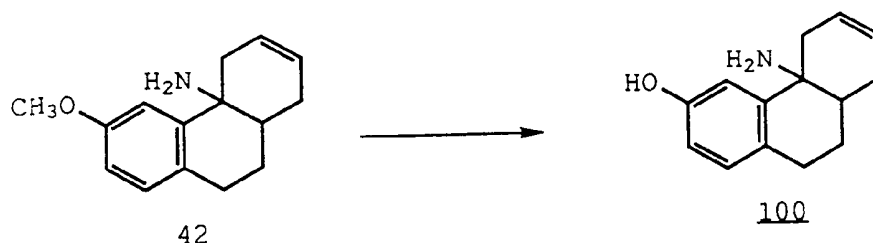
(±)-cis-1,9,10,10a-tetrahydro-6-metoksy-N-metyl-4a(4H)-fenantrenamin.

På lignende måte som beskrevet i eksempel 4 omdannes produktet fra eksempel 126 (1,7 g) for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (1,4 g, 85%)
smp. 252°C.

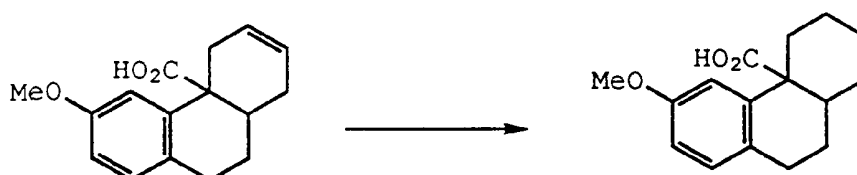
EKSEMPEL 128

(±)-cis-1,9,10,10a-tetrahydro-6-metoksy-4a(4H)-fenantrenamin monohydroklorid.

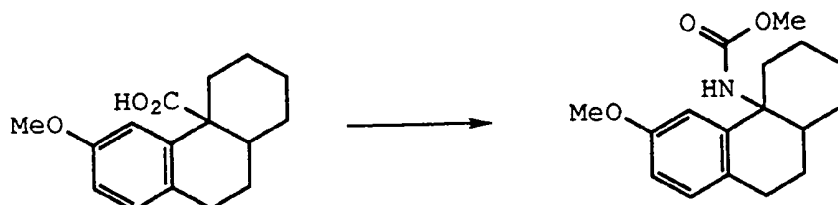
Til en oppløsning av produktet fra eksempel 125 (1,5 g) i benzen (10 ml) ble satt 50% vandig KOH-oppløsning og en anelse 18-krone-6. Oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 96 timer. Reaksjonen ble behandlet med vandig 3N HCl oppløsning (300 ml) og ble ekstrahert i eter (2 x 50 ml), tørret og konsentrert. Residuet omdannes for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (0,83 g, 53%)
smp. 270°C.

EKSEMPEL 129(±)-cis-4b,5,8,8a,9,10-heksahydro-4b-amino-3-fenantrenol.

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 128 (0,20 g) i CH_2Cl_2 (10 ml) ble satt BBr_3 (2 ml av en 1,0 M oppløsning i CH_2Cl_2). Reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer og stanset ved tilsetning av vann. Ytterligere CH_2Cl_2 (10 ml) og 1N HCl (20 ml) ble tilsatt. Den vandige fase ble fraskilt og gjort basisk (pH=10) ved tilsetning av NaHCO_3 . Den vandige fase ble ekstrahert med EtOAc (5 x 10 ml). De samlede organiske faser ble tørret over MgSO_4 , filtrert og konsentrert. Residuet ble oppløst i 0,5N HCl og frysetørret for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (90 mg, 41%), smp. 156-161°C.

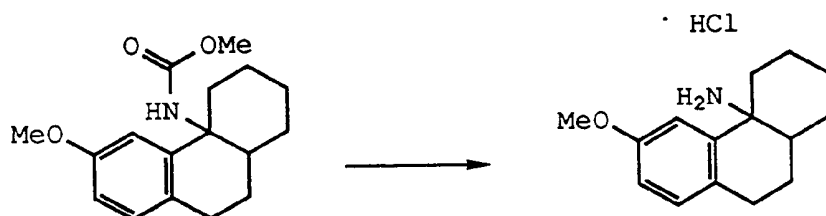
EKSEMPEL 130(±)-cis-1,3,4,9,10,10a-tetrahydro-6-metoksy-4a(2H)-fenantren-karboksylsyre.

På lignende måte som beskrevet i eksempel 20 omdannes produktet fra eksempel 124A (3,03 g) til tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (2,5 g, 83%), smp. 171-173°C.

EKSEMPEL 131

Metyl-(±)-cis-(1,3,4,9,10,10a-heksahydro-6-metoksy-4a(4H)-fenantrenyl)karbamat.

På lignende måte som beskrevet i eksempel 23 omdannes produktet fra eksempel 130 (2,9 g) for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (1,76 g, 53%), smp. 96-99°C.

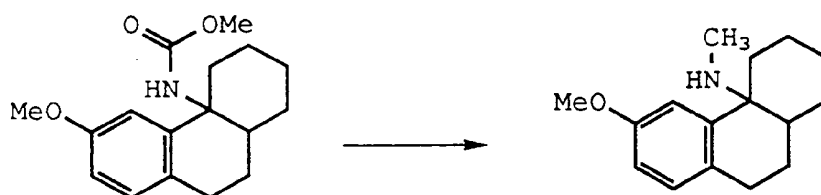
EKSEMPEL 132

(±)-cis-1,3,4,9,10,10a-heksahydro-6-metoksy-4a(2H)-fenantren-amin.

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 131 (1,76 g) i tørr THF (40 ml) ble satt kaliumtrimetylsilanolat (2,0 g). Den resulterende oppløsning ble oppvarmet under tilbaketilbakekjøling i 7 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og hullet i 1N HCl-oppløsning. Den resulterende oppløsning ble ekstrahert med eter. Den vandige fase ble fraskilt og gjort basisk med fast NaOH. Den basiske oppløsning ble ekstrahert med eter (3 x 25 ml), og de samlede organiske ekstrakter ble tørret (MgSO₄), filtrert og behandlet med isopropanol, HCl. Det oppnådde hvite faste stoff ble tørret i vakuum for å oppnå tittelforbindelsen (0,30 g, 18%),

smp. 256-263°C.

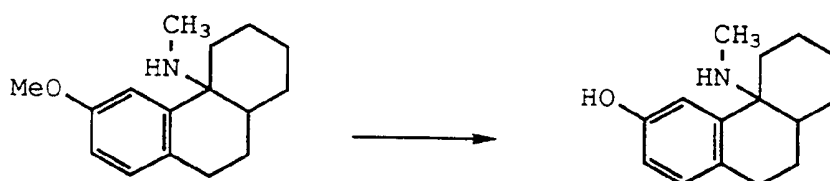
EKSEMPEL 133



(±)-cis-1,3,4,9,10,10a-heksahydro-6-metoksy-N-metyl-4a(2H)-fenantren amin.

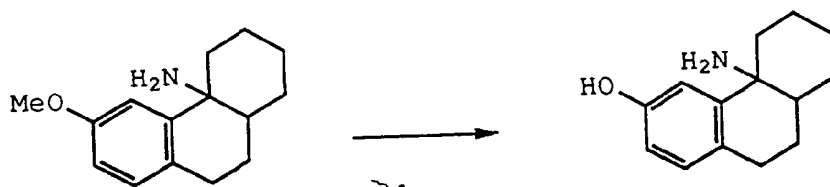
På lignende måte som beskrevet i eksempel 4 reduseres produktet fra eksempel 131 (1,66 g) til tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (1,3 g, 80%),
smp. 263-265°C.

EKSEMPEL 134



(±)-cis-4b,5,6,7,8,8a,9,10-oktahydro-4b-(metylamino)-2-fenantrenol.

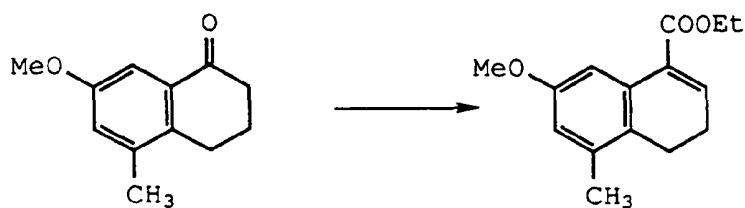
En oppløsning av produktet fra eksempel 133 (150 mg) i 48% vandig HBr ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 2,5 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet i kald vandig NH_4OH oppløsning. Den resulterende oppløsning ble ekstrahert med etylacetat (3 x 25 ml), tørret (MgSO_4) og filtrert. Avdampning av oppløsningsmidlet og tørking i vakuum ga tittelforbindelsen som et lysebrunt fast stoff (90 mg, 74%),
smp. 191°C.

EKSEMPEL 135(±)-cis-4b,5,6,7,8,8a,9,10-oktahydro-4b-amino-3-fenantrenol.

På lignende måte som beskrevet i eksempel 134 omdannes produktet fra eksempel 132 (0,28 g) til tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (88 mg, 33%),
smp. 198-200°C (spaltning).

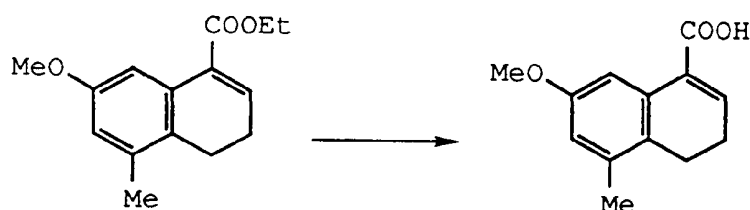
EKSEMPEL 136Etyl-3,4-dihydro-4-hydroksy-2H-1-benzotiopyran-4-karboksylat.

På lignende måte som beskrevet i eksempel 123 omdannes tiokromanon (34,4 g) til tittelforbindelsen som et fast stoff (17,5 g, 34%),
smp. 117-119°C.

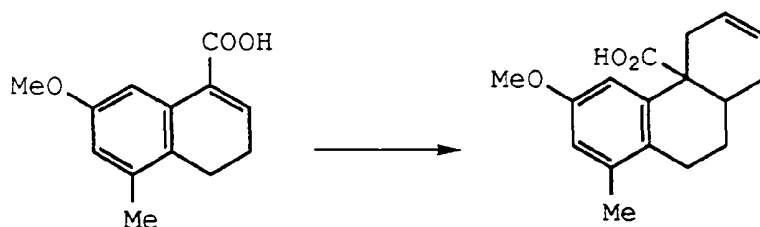
EKSEMPEL 137

Etyl-3,4-dihydro-7-metoksy-5-metyl-1-napthalenkarboksylat.

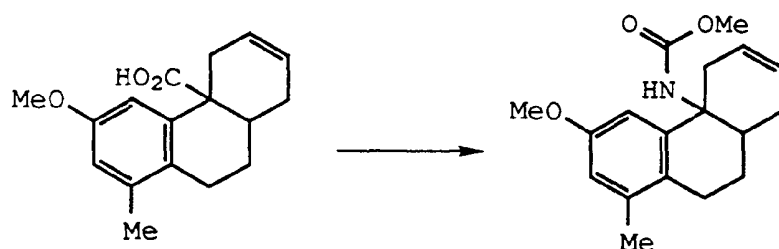
På lignende måte som beskrevet i eksempel 123 omdannes 3,4-dihydro-7-metoksy-5-metyl-1(2H)-naftalenon(4) (J. Org. Chem., 1962, 27, 2015) (43,5 g) til tittelforbindelsen som en gul olje (17,0 g, 30%).

EKSEMPEL 1383,4-dihydro-7-metoksy-5-metyl-1-napthalenkarboksylsyre.

På lignende måte som beskrevet i eksempel 19 omdannes produktet fra eksempel 137 (17,0 g) til tittelforbindelsen som ble omkrystallisert fra diisopropyleter/THF for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (10,2 g, 68%), smp. 149-150°C.

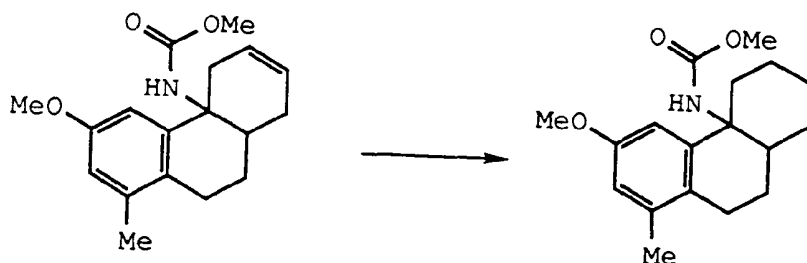
EKSEMPEL 139(±)-cis-1,9,10,10a-tetrahydro-6-metoksy-8-metyl-4a(4H)-fenantrenkarboksylsyre.

På lignende måte som beskrevet i eksempel 16 omdannes produktet fra eksempel 138 (10,2 g) til tittelforbindelsen som en olje (3,5 g, 28%).

EKSEMPEL 140

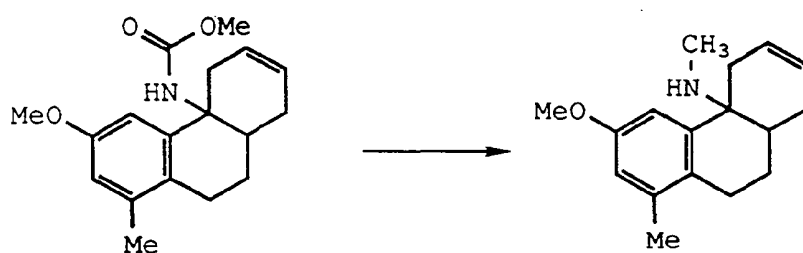
Metyl-(±)-cis-(1,9,10,10a-tetrahydro-6-metoksy-4a(4H)-fenantrenyl)karbamat.

På lignende måte som beskrevet i eksempel 23 omdannes produktet fra eksempel 139 (0,55 g) til tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (440 mg, 73%).

EKSEMPEL 141

Metyl-(±)-cis-(1,3,4,9,10,10a-heksahydro-6-metoksy-8-metyl-4a(2H)-fenathrenyl)karbamat.

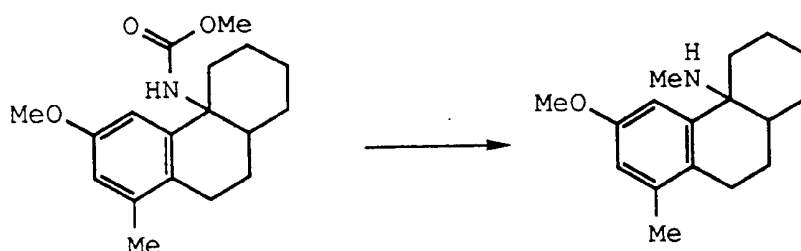
På lignende måte som beskrevet i eksempel 20 hydrogeneres produktet fra eksempel 140 for å oppnå tittelforbindelsen.

EKSEMPEL 142

(±)-cis-1,9,10,10a-tetrahydro-6-metoksy-N,8-dimetyl-4a(4H)-fenantrenamin.

På lignende måte som beskrevet i eksempel 4 ble produktet fra eksempel 140 (0,38 g) redusert for å oppnå tittelforbindelsen som en gul olje (0,30 g, 92%).

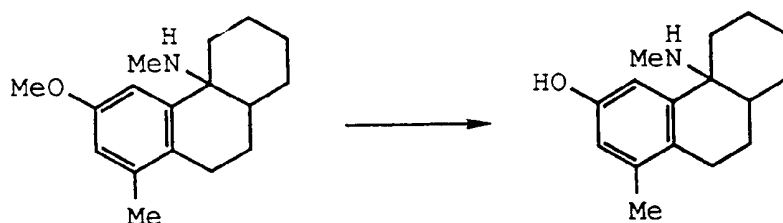
EKSEMPEL 143



(±)-cis-1,3,4,9,10,10a-heksahydro-6-metoksy-N,8-dimetyl-4a(2H)-fenantrenamin.

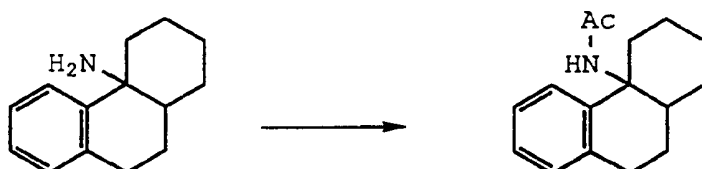
På lignende måte som beskrevet i eksempel 4 reduseres produktet fra eksempel 141 for å oppnå tittelforbindelsen.

EKSEMPEL 144



(±)-cis-4b,5,6,7,8,8a,9,10-oktahydro-1-metyl-4b-(metylamino)-3-fenantrenol.

På lignende måte som beskrevet i eksempel 134 omdannes produktet fra eksempel 143 til tittelforbindelsen.

EKSEMPEL 145(±)-cis-(1,3,4,9,10,10a-heksahydro-4a(2H)-fenantrenyl)acetamid.

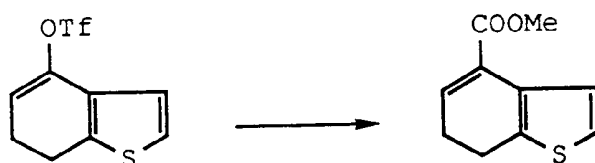
En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 2 (0,23 g) i CH_2Cl_2 (10 ml) ble behandlet med acetylklorid (0,91 g). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbaketilbakekjøling i 15 minutter. Vann (5 ml) ble tilsatt, og oppvarming ble fortsatt i ytterligere 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, og den organiske fase ble fraskilt. Den vandige fase ble ekstrahert med CH_2Cl_2 (3 x 10 ml), og de samlede organiske faser ble tørret (MgSO_4), filtrert og konsentrert for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (0,26 g, 97%),
smp. 177°C.

EKSEMPEL 146(±)-cis-1,3,4,9,10,10a-heksahydro-N-etyl-4a(2H)-fenantrenamin.

På lignende måte som beskrevet i eksempel 22 omdannes forbindelsen fra eksempel 145 (0,26 g) til tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (0,24 g, 95%),
smp. 235-237°C.

EKSEMPEL 1476,7-dihydrobenzo[b]tien-4-yl-triflourometansulfonat.

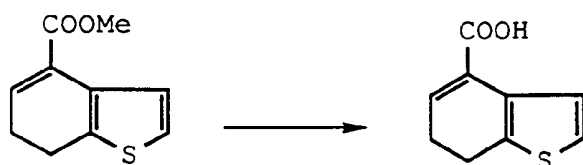
Til en oppløsning av 4-keto-4,5,6,7-tetrahydrotianaften (33,7 g) i CH_2Cl_2 (800 ml) ved 0°C ble satt tryflinanhydrid (70 g). Den resulterende oppløsning fikk stå til omrøring ved 0°C i 30 minutter og ble oppvarmet til romtemperatur. Den resulterende brune oppløsning ble konsentrert, og residuet ble tatt opp i 1:1 heptan/etylacetat (11), og den resulterende suspensjon ble filtrert. Filtratet ble konsentrert, og residuet ble filtrert gjennom en silikagelprop (9:1 heptan/etylacetat). Elueringsmidlet ble konsentrert for å oppnå tittel-forbindelsen som en olje (55,8 g, 89%).

EKSEMPEL 148Metyl-6,7-dihydrobenzo[b]tiofen-4-karboksylat.

En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 147 (55,5 g), palladiumacetat (1,3 g) og trifenylfosfin (3,3 g) i DMF (1000 ml), metanol (360 ml) og trietylamin (57 ml) ble omrørt kraftig under karbonmonoksydatmosfære i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, og residuet ble tatt opp i eter (500 ml) og vasket med vann (50 ml). Den organiske fase ble tørret (MgSO_4), filtrert og konsentrert. Kromatografi av

residuet (silikagel, 9:1 heptan/etylacetat) ga tittelforbindelsen som en farveløs olje (17,9g, 47%).

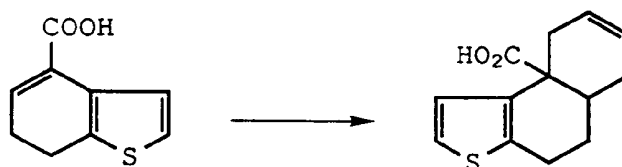
EKSEMPEL 149



6,7-dihydrobenzo[b]tiofen-4-karboksylsyre.

På lignende måte som beskrevet i eksempel 19 omdannes produktet fra eksempel 148 (22,5 g) til tittelforbindelsen som et fast stoff (10,4 g, 50%).

EKSEMPEL 150



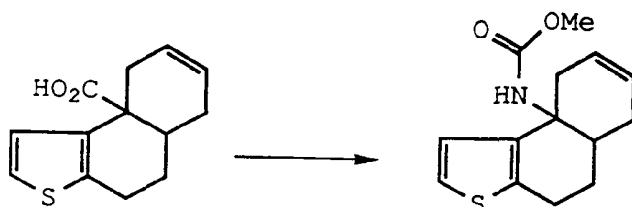
(±)-cis-4,5,5a,6-tetrahydronaptho[2,1-b]tiofen-9a(9H)-karboksylsyre.

På lignende måte som beskrevet i eksempel 16 omdannes produktet fra eksempel 149 (10,0 g) til tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (2,26 g, 17%).

EKSEMPEL 151

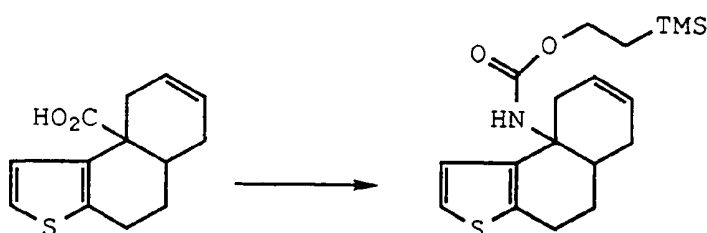
(±)-cis-5,5a,6,7,8,9-heksahydronaptho[2,1-b]tiofen-9a(4H)-karboksylsyre.

På lignende måte som beskrevet i eksempel 20 omdannes produktet fra eksempel 150 (1,89 g) til tittelforbindelsen (0,98 g, 51%).

EKSEMPEL 152

Metyl-(±)-cis-4,5,5a,6-tetrahydronaptho[2,1-b]-tien-9a(9H)-yl-karbat.

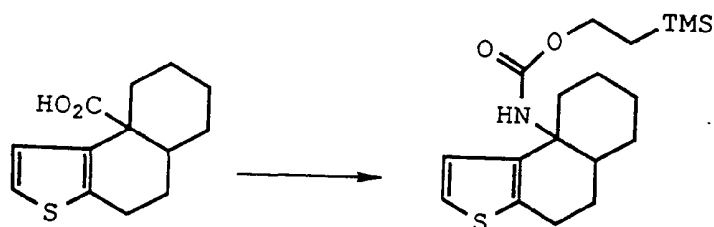
På lignende måte som beskrevet i eksempel 20 omdannes produktet fra eksempel 150 (0,37 g) til tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (0,18 g, 43%).

EKSEMPEL 153

2-(trimetylsilyl)etyl-(±)-cis-4,5,5a,6-tetrahydronaptho[2,1-b]-tien-9a(9H)-yl-karbamat.

På lignende måte som beskrevet i eksempel 21 omdannes produktet fra eksempel 150 (0,47 g) til tittelforbindelsen som et voksaktig fast stoff (0,45 g, 67%).

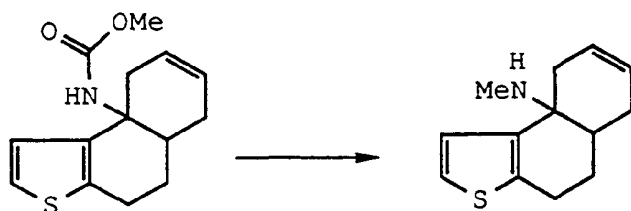
EKSEMPEL 154



2-(trimetylsilyl)etyl-(±)-cis-5,5a,6,7,8,9-heksahydronaptho[2,1-b]tiofen-9a(4H)-yl-karbamat.

På lignende måte som beskrevet i eksempel 21 omdannes produktet fra eksempel 151 (0,72 g) til tittelforbindelsen som en olje (0,33 g, 31%).

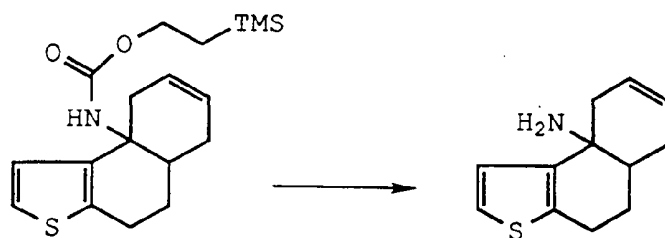
EKSEMPEL 155



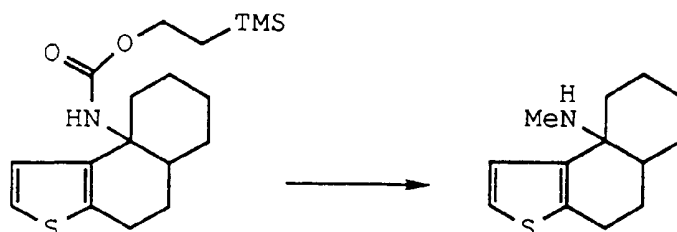
(±)-cis-4,5,5a,6-tetrahydro-N-metylnaptho[2,1-b]-tiofen-9a(9H)-amin.

På lignende måte som beskrevet i eksempel 23 reduseres produktet fra eksempel 152 (0,15 g) for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (60 mg, 41%).

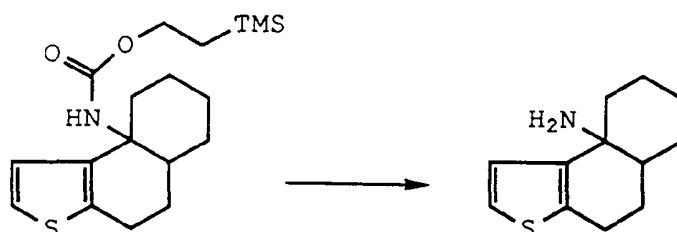
smp. 189-190°C.

EKSEMPEL 156(±)-cis-4,5,5a,6-tetrahydronaptho[2,1-b]tiofen-9a(9H)-amin.

På lignende måte som beskrevet i eksempel 25 omdannes produktet fra eksempel 153 (0,42 g) for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (0,16 g, 53%), smp. 214-216°C.

EKSEMPEL 157(±)-cis-5,5a,6,7,8,9-heksahydro-N-metylnaptho[2,1b]-tiofen-9a(4H)-amin.

På lignende måte som beskrevet i eksempel 24 reduseres produktet fra eksempel 154 (0,33 g) for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (0,11 g, 46%), smp. 185-187°C.

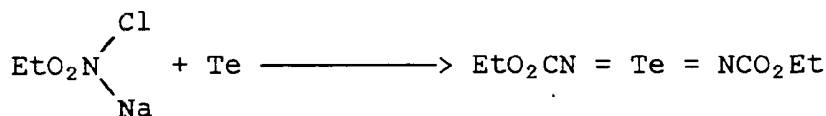
EKSEMPEL 158

(±)-cis-5,5a,6,7,8,9-heksahydronaptho[2,1-b]tiofen-9a(4H)-amin.

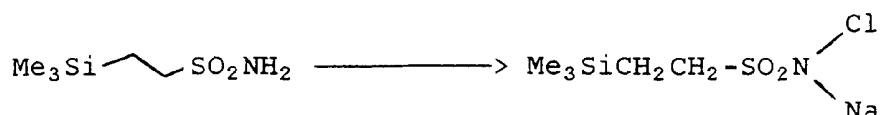
På lignende måte som beskrevet i eksempel 25 omdannes produktet fra eksempel 154 (0,33 g) til tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (0,10 g, 45%),
smp. 189-192°C.

EKSEMPEL 163Etylklorkarbamat, natriumsalt.

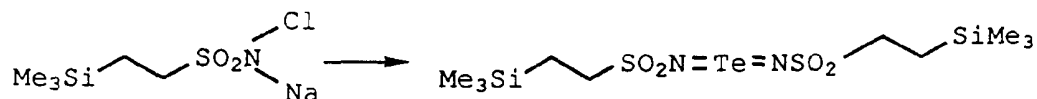
Til en iskald oppløsning av uretan (8,9 g, 0,1 mol) i metanol (100 ml) settes en oppløsning av t-butyl hypokloritt (10,9 g, 0,1 mol). Etter 15 minutter tilsettes dråpevis en oppløsning av natriummetoksyd (5,4 g, 0,1 mol) i metanol (100 ml). Oppløsningen inndampes i vakuum, og tittelforbindelsen isoleres som det gjenværende hvite faste stoff som vaskes med tørr eter og tørres ved romtemperatur.

EKSEMPEL 164N,N'-bis(etoksykarbonyl)telluriumdiimid.

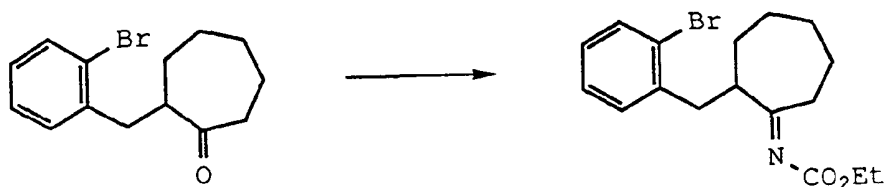
Til en suspensjon av tellurium pulver (6,38 g, 50 mmol) i tørr acetonitril (100 ml) i nitrogenatmosfære settes porsjonsvis etyl-N-klor-N-natriumkarbamat (14,55 g, 0,1 mol). Etter kraftig omrøring i 1 time anvendes suspensjonen/oppløsningen av tittelforbindelsen uten ytterligere isolering.

EKSEMPEL 165N-klor-2-(trimetylsilyl)etansulfonamid, natriumsalt.

På lignende måte som beskrevet i eksempel 163 omsettes 2-trimetylsilyletylkarbammat (som kan fremstilles ved fremgangsmåten ifølge B. Leov og M. F. Kormendy i J. Org. Chem., 1963, 28, 3421) med t-butylyhypokloritt og natriummetoksyd for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt pulver.

EKSEMPEL 166N,N'-bis[[2-(trimetylsilyl)etyl]-sulfonyl]telluriumdiimid.

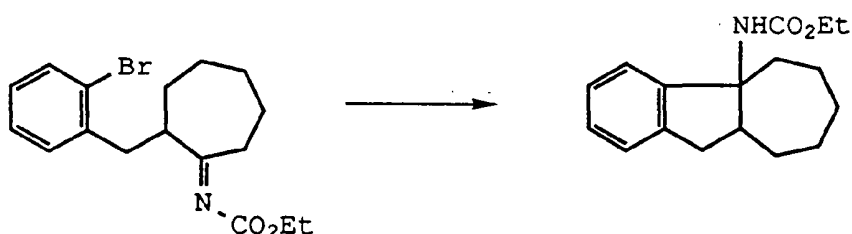
På lignende måte som beskrevet i eksempel 164 omsettes telluriumpulver (0,1 mol) med N-klor-2-(trimetylsilyl)etansulfonamid, natriumsalt for å oppnå tittelforbindelsen som også ble anvendt uten ytterligere isolasjon.

EKSEMPEL 167Etyl-[2-[(2-bromfenyl)metyl]cykloheptyliden]-karbammat.

Til en suspensjon/oppløsning av N,N-di-etoksykarbonyl-telluriumdiimid i acetonitril (15 g), fremstilt i eksempel 166,

settes en oppløsning av 2-[(2-bromfenyl)metyl]cykloheptanon (26,7 g, 0,1 mol). Oppløsningen omrøres ved romtemperatur i 24 timer, filtreres derefter, og oppløsningsmidlet fjernes under vakuum for å oppnå titteliminet som anvendes uten ytterligere rensning.

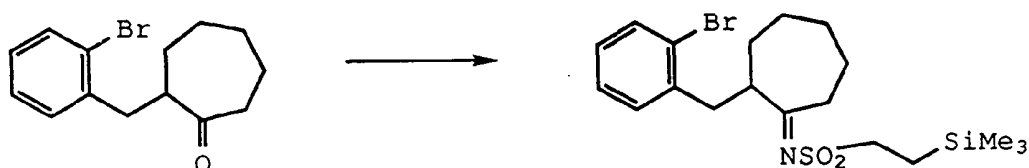
EKSEMPEL 168



Etyl-[6,7,8,9,9a,10-heksahydrobenz[a]azulen-4b(5H)-yl]karbamat.

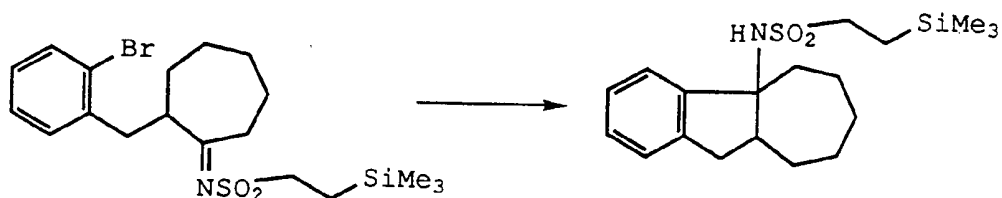
En oppløsning av N-etoksykarbonylimin (3,38 g, 0,1 mol) fra eksempel 167 i tørr tetrahydrofuran (100 ml) avkjølt til -78°C behandles med t-butyllitium på lignende måte som beskrevet i eksempel 83 for å oppnå tittelforbindelsen etter opparbeidelse.

EKSEMPEL 169



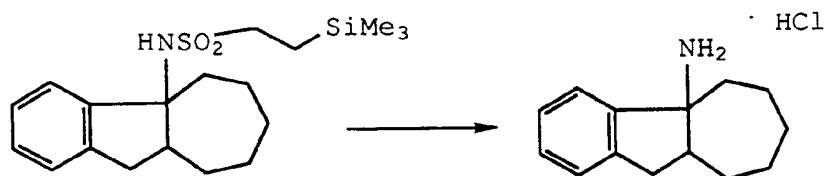
N-[2-[(2-bromfenyl)metyl]cykloheptyliden]-2-(trimetylsilyl)etan-sulfonamid.

På lignende måte som beskrevet i eksempel 167 behandles en acetonitrilsuspensjon/oppløsning av N,N-di-(2-trimetylsilyletyl-sulfonyl)telluriumdiimid med en oppløsning av 2-[(2-bromfenyl)metyl]cykloheptanon. Den resulterende tittelforbindelse anvendes også uten ytterligere rensning.

EKSEMPEL 170

N-(6,7,8,9,9a,10-heksahydrobenz[a]azulen-4b(5H)-yl)-2-(trimetylsilyl)etansulfonamid.

På lignende måte som beskrevet i eksempel 168 ringslattes produktet fra eksempel 169 for å oppnå tittelforbindelsen.

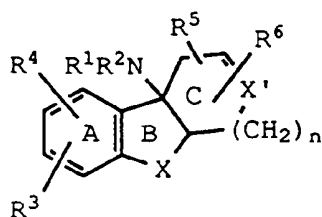
EKSEMPEL 171

Fremstilling av (±)-cis-6,7,8,9,9a,10-heksahydrobenz-[a]azulen-4-b(5H)-amin,monohydroklorid.

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 170 i tørr tetrahydrofuran settes en oppløsning av tetrabutylammoniumfluorid i tetrahydrofuran (1,1 ekvivalenter). Oppløsningen tilbakeløpskjøles i 30 minutter og opparbeides på lignende måte som beskrevet i eksempel 25 for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff.

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av en terapeutisk aktiv forbindelse med formelen



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav hvor:

R^1 og R^2 uavhengig av hverandre er

hydrogen,

lavere alkyl,

lavere alkenyl,

fenyl lavere alkyl,

lavere alkoksykarbonyl eventuelt substituert med

tri-lavere alkyl, eller

cykloalkoksykarbonyl eventuelt substitert med lavere

alkyl;

R^3 og R^4 uavhengig av hverandre er

hydrogen,

lavere alkyl,

hydroksy,

lavere alkoksy,

Ring A er også tiofen;

R^5 og R^6 uavhengig av hverandre er

hydrogen,

lavere alkyl,

hydroksy,

hydroksymetyl,

amino eller

aminometyl;

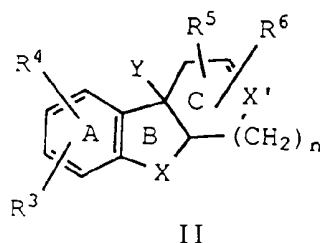
----- i ring C er en eventuel dobbeltbinding,

X' er $-CH_2-$,

$-\text{CH}-$,
 NR ,
 S eller
 SO hvor R er hydrogen, lavere alkyl,
 lavere alkenyl eller fenylalkyl,
 n er 0, 1 eller 2, og
 X er $-\text{CR}^7\text{R}^8-$,
 $-\text{CR}^7\text{R}^8\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2\text{CR}^7\text{R}^8-$,
 $-\text{CHR}^7\text{CHR}^8-$,
 $-\text{CR}^7=\text{CR}^8-$,
 $-\text{SCHR}^7-$ eller
 $-\text{OCHR}^7-$
 hvor R^7 og R^8 uavhengig av hverandre er
 hydrogen,
 lavere alkyl eller
 hydroksy,

med det forbehold at når R^1 og R^2 er hydrogen eller alkyl, R^3
 og R^4 er hydrogen, R^5 og R^6 er hydrogen eller metyl og er i
 posisjon 2 eller 3, og n er 1, kan X ikke være $-\text{CH}_2-$, med det
 ytterligere forbehold at for substituenten α til ring A er kun
 ett av R^7 og R^8 alkyl, og med det ytterligere forbehold at når
 R^7 og R^8 er på samme karbonatom kan kun ett
 av R^7 eller R^8 være et heteroatom, k a r a k t e r i s e r t
 v e d at man

a) oppvarmer en forbindelse med en generelle formel II



hvor Y er $-\text{COOR}^9$ hvor R^9 er hydrogen, alkyl eller arylalkyl,
 med difenylfosforylazid og en base for å danne det tilsvarende

isocyanat med formel II ovenfor hvor Y er -NCO ,

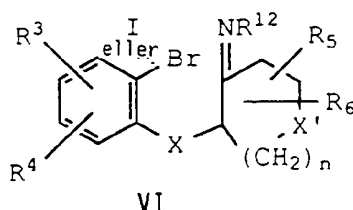
b) oppvarmer isocyanatet med vannfri alkohol for å danne det tilsvarende karbamat med formel II ovenfor hvor Y er -NHCOOR^{11} , hvor R^{11} er substituert eller usubstituert alkyl, cykloalkyl, arylalkyl eller en fysiologisk labil gruppe,

c) nedbryter karbamatet ved hydrolyse eller reduksjon for å danne en forbindelse med formel I ovenfor og eventuelt omdanner den til et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

d) videre fremstiller ytterligere forbindelser med formel I ved acylering, karbamoylering eller alkylering av det frie eller substituerte amin med formel I, eller

e) om ønsket underkaster isocyanatet fra trinn a) basisk hydrolyse for å danne det frie amin med formel I, eller

f) eventuelt behandler en forbindelse med formel VI



med sterk base, såsom t-butyl-litium i et vannfritt inert oppløsningsmiddel ved lav temperatur for å danne en forbindelse med formel I.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av en forbindelse med formel I hvor

- R^1 og R^2 hver uavhengig av hverandre er hydrogen, lavere alkyl, eller lavere alkenyl,
- R^3 og R^4 uavhengig av hverandre er hydrogen, hydroksy eller metoksy,
- R^5 og R^6 uavhengig av hverandre er hydrogen, hydroksymetyl eller aminometyl,
- X' er -CH_2 ,
- n er 1, og

X er $-\text{CR}^7\text{R}^8-$, $-\text{CHR}^7\text{CHR}^8-$, $-\text{SCHR}^7-$ eller $-\text{OCHR}^7-$, hvor R^7 og R^8 hver er hydrogen med ovenstående forbehold,

k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende utgangsmaterialer.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av en forbindelse valgt blant:

cis-1,3,4,9,10,10a-heksahydro-4a(2H)-fenantrenamin, monohydroklorid,
 cis-1,3,4,9,10,10a-heksahydro-N-metyl-4a(2H)-fenantrenamin, monohydroklorid,
 N-allyl-cis-1,3,4,9,10,10a-heksahydro-4a(2H)-fenantrenamin, monohydroklorid,
 cis-4,9,10,10a-tetrahydro-4a(2H)-fenantrenamin,
 cis-1,9,10,10a-tetrahydro-N-metyl-4a(4H)-fenantrenamin,
 1,3,4,9,10,10a-heksahydro-N,N-dimetyl-4a(2H)-fenantrenamin,
 6,6a,7,8,9,10-heksahydro-N-metyl-10aH-dibenzo[b,d]tiopyran-10a-amin, monohydroklorid,
 6,6a,7,10-tetrahydro-N-metyl-10aH-dibenzo[b,d]tiopyran-10a-amin, monohydroklorid,
 6,6a,7,8,9,10-heksahydro-10aH-dibenzo[b,d]tiopyran-10a-amin, monohydroklorid,
 N-etyl-6,6a,7,8,9,10-heksahydro-10aH-dibenzo[b,d]-tiopyran-10a-amin, monohydroklorid,
 1,3,4,9,10,10a-heksahydro-9-metyl-4a(2H)-fenantrenamin, monohydroklorid,
 1,3,4,9,10,10a-heksahydro-N,9-dimetyl-4a(2H)-fenantrenamin, monohydroklorid,
 1,9,10,10a-tetrahydro-9-metyl-4a(4H)-fenantrenamin, monohydroklorid,
 1,9,10,10a-tetrahydro-N,9-dimetyl-4a(4H)-fenantrenamin, monohydroklorid,
 1,3,4,9,10,10a-heksahydro-N,9,9-trimetyl-4a(2H)-fenantrenamid, monohydroklorid,
 1,3,4,9,10,10a-heksahydro-9,9-dimetyl-4a(2H)-fenantrenamin, mon-

ohydroklorid,

1,9,10,10a-tetrahydro-9,9-dimetyl-4a(4H)-fenantrenamin, monohydroklorid,

1,2,3,4,4a,9,10,10a-oktahydro-4a-(metylamino)-9-fenantrenol, monohydroklorid,

1,2,3,4,4a,9,10,10a-oktahydro-4a-(metylamino)-3-fenantrenol,

6,6a,7,8,9,10-heksahydro-N-metyl-10aH-dibenzo[b,d]-pyran-10a-amin, monohydroklorid,

6,6a,7,10-tetrahydro-10aH-dibenzo[b,d]pyran-10a-amin, hydroklorid,

6,6a,7,8,9,10-heksahydro-N-metyl-10aH-dibenzo[b,d]-pyran-10a-amin, monohydroklorid,

6,6a,7,8,9,10-heksahydro-10aH-dibenzo[b,d]pyran-10a-amin, monohydroklorid,

1,3,4,9,10,10a-heksahydro-4a(2H)-fenantrenamin, monohydroklorid, isomer A,

1,3,4,9,10-heksahydro-N-metyl-4a(2H)-fenantrenamin, monohydroklorid, isomer A,

(±)-cis-6,7,8,9,9a,10-heksahydro-N-(fenylmetyl)benz-[a]azulen-4b(5H)-amin, monohydroklorid,

(±)-cis-6,7,8,9,9a,10-heksahydrobenz[a]azulen-4b(5H)-amin, monohydroklorid,

(±)-cis-6,7,8,9,9a,10-heksahydrobenz[a]azulen-4b(5H)-amin, monohydroklorid,

(±)-cis-2,3,8,8a-tetrahydro-N-(fenylmetyl)cyklopent-[a]-inden-3a(1H)-amin, monohydroklorid.

(±)-2,3,8,8a-tetrahydrocyklopent[a]inden-3a(1H)-amin, monohydroklorid,

(±)-cis-2,3,8,8a-tetrahydro-N-metylcyklopent[a]inden-3a(1H)-amin, monohydroklorid,

(±)-cis-1,9,10,10a-tetrahydro-6-metoksy-4a(4H)-fenantrenamin, monohydroklorid,

(±)-cis-4b,5,8,8a,9,10-heksahydro-4b-amino-3-fenantrenol,

(±)-cis-1,3,4,9,10,10a-heksahydro-6-metoksy-4a(2H)-fenantrenamin,

(±)-cis-1,3,4,9,10,10a-heksahydro-6-metoksy-N-metyl-4a(2H)-
fenantrenamin,
(±)-cis-4b,5,6,7,8,8a,9,10-oktahydro-4b-(metylamino)-2-
fenantrenol,
(±)-cis-4b,5,6,7,8,8a,9,10-oktahydro-4b-amino-3-fenantrenol,
(±)-cis-1,3,4,9,10,10a-heksahydro-6-metoksy-N,8-dimetyl-4a(2H)-
fenantrenamin,
(±)-cis-4,5,5a,6-tetrahydro-N-metyl-nafto[2,1-b]-tiofen-9a(9H)-
amin,
(±)-cis-5,5a,6,7,8,9-heksahydro-N-metyl-nafto[2,1b]-tiofen-9a(4H)-
amin og
(±)-cis-5,5a,6,7,8,9-heksahydronafto[2,1-b]tiofen-9a(4H)-amin,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende
utgangsmaterialer.