



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 138628

(51) Int. Cl.² C 07 C 87/40

(21) Patentsøknad nr. 1209/73

(22) Inngitt 23.03.73

(23) Løpedag 23.03.73

(41) Alment tilgjengelig fra 25.09.73

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 03.07.78

(30) Prioritet begjært 24.03.72, Sverige, nr. 3905/72

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av farmakodynamisk aktive, basisk substituerte indanderivater.

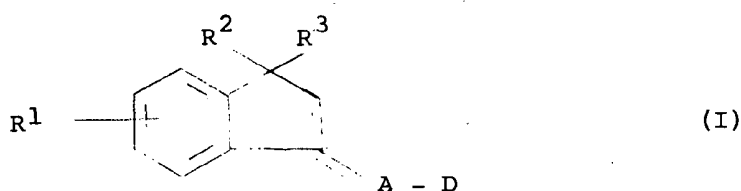
(71)(73) Søker/Patenthaver AKTIEBOLAGET KABI,
Lindhagensgatan 133,
S-112 51 Stockholm,
Sverige.

(72) Oppfinner BARBRO KARIN GÖRANSSON-DAHLANDER, Farsta,
NILS ÅKE JONSSON, Södertälje,
FERENC MERÉNYI, Täby,
Sverige.

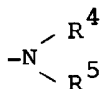
(74) Fullmektig A/S Oslo Patentkontor Dr. ing. K. O. Berg, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner US patent nr. 3505404

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for fremstilling av farmakodynamisk aktive, basisk substituerte indanderivater med den generelle formel



hvor R^1 betegner hydrogen, halogen eller en alkoksygruppe med 1 - 3 karbonatomer, R^2 og R^3 betegner alkylgrupper med 1 - 3 karbonatomer, eller sammen med det karbonatom til hvilket de er bundet, danner en karbocyklisk ring med 3-7 karbonatomer, A betegner enten en eventuelt C_{1-3} -alkylsubstituert etylen-, trimetylen- eller tetrametylengruppe eller motsvarende ylidengruppe og D en gruppe med den generelle formel



hvor R^4 og R^5 hver for seg betegner et hydrogenatom eller en C_{1-4} -alkylgruppe eller tilsammen og sammen med nitrogenatomet, til hvilket de er bundet, danner en mettet 5 - 7-leddet heterocyklisk ring, som foruten dette nitrogenatom kan inneholde et oksygenatom eller en eventuelt C_{1-3} -alkylert nitrogenatom, eller

A og D tilsammen betegner en piperidyl- eller en N-(C₁₋₃-alkyl)-piperidylgruppe som i 4-stilling er forbundet med indengruppen, og de stiplete linjer betegner en dobbeltbinding i enten endo- eller eksostilling, eller tilsvarende aminoksyder, kvaternære ammoniumforbindelser eller saltene derav med fysiologisk aksepterbare syrer.

Forekommende lavere alkylgrupper inneholder 1 - 3 karbonatomer. Substituenten A er fortrinnsvis en etylen- eller trimetylengruppe, som eventuelt kan være lavere alkylsubstituert. Substituenten R¹ befinner seg fortrinnsvis i 5-stilling. Når R⁴ og R⁵ danner en heterocyklisk ring er denne fortrinnsvis en pyrrolidino- eller piperidino-gruppe eller en eventuelt N⁴-C₁₋₃-alkylert piperazingruppe.

Som eksempler på særskilt interessante undergrupper av de nye forbindelser med formel I kan nevnes slike, i hvilke R² og R³ sammen med det karbonatom, til hvilket de er bundet, danner en karbocyklisk ring, særskilt cyklopentanringen, og videre slike forbindelser, i hvilke R¹ betegner halogen, særlig klor eller fluor.

Som eksempler på interessante forbindelser med formel I kan nevnes:

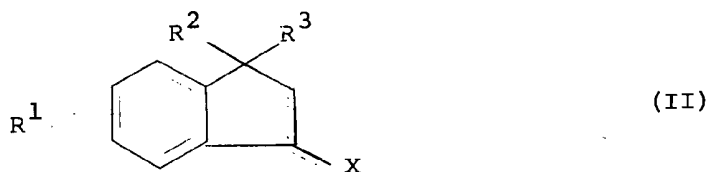
3'-β-aminoetyl-spiro(cyklopentan-1,1'-inden),
 3'-β-metylaminoetyl-5'-klor-spiro(cyklopentan-1,1'-inden),
 3'-β-metylaminoetyl-5'-fluor-spiro(cyklopentan-1,1'-inden),
 3'-β-dimetylaminoetyl-5'-klor-spiro(cyklopentan-1,1'-inden),
 3'-β-dimetylaminoetyl-5'-fluor-spiro(cyklopentan-1,1'-inden),
 1,1-dimetyl-3-γ-dimetylaminopropylinden,
 3'-γ-dimetylaminopropyl-spiro(cykloheksan-1,1'-inden),
 3'-β-metylaminoetyl-spiro(cyklopentan-1,1'-inden),
 3'-β-dimetylaminoetyl-spiro(cyklopentan-1,1'-inden),

- 3'- γ -dimetylaminopropyl-spiro(cyklopentan-1,1'-inden)-N-oksyd,
 3'- γ -dimetylaminopropyl-spiro(cykloheksan-1,1'-inden)-N-oksyd,
 3'- γ -metylaminopropyl-spiro(cyklopentan-1,1'-inden),
 3'- γ -dimetylaminopropyl-5'-fluor-spiro(cyklopentan-1,1'-inden),
 3'- α -metyl- β -dimetylaminoetyl-spiro(cyklopentan-1,1'-inden),
 3'- β -metylaminooetyliden-spiro(cyklopentan-1,1'-inden),
 3'- β -dimetylaminooetyliden-spiro(cyklopentan-1,1'-inden),
 3'- β -metylaminooetyliden-5'-klor-spiro(cyklopentan-1,1'-inden),
 3'- β -dimetylaminooetyliden-5'-klor-spiro(cyklopentan-1,1'-inden),
 3'- β -aminoetyliden-spiro(cyklopentan-1,1'-inden).

Fysikalske data for disse forbindelser er angitt i de efterfølgende utførelseseksempler.

De nye forbindelser med formel I fremstilles ifølge oppfinnelsen på i og for seg i prinsippet kjent måte ved at man

- a) reduserer et indanderivat med den generelle formel

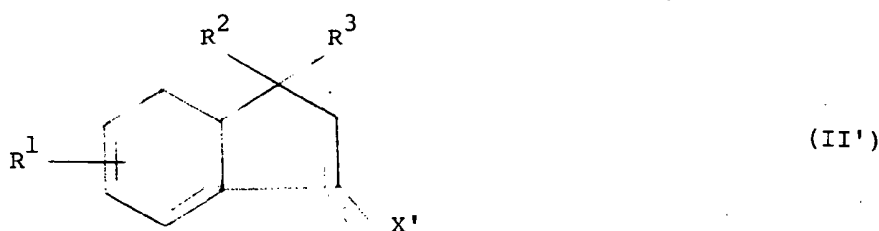


hvor R^1 , R^2 , R^3 og de stiplede linjer har de ovenfor angitte betydninger og

X betegner en cyanoalkyl-, karbamoylalkyl-, N-mono- eller N-dialkylsubstituerte karbamoylalkylgruppe, nitroalkyl-, oksiminoalkyl-, iminoalkyl- eller alkoksyl-karbonylaminoalkylgruppe, hvorved gruppen X omdannes til sidekjeden $-A-NR^4R^5$ i formel I,

eller

- b) hydrolyserer et indanderivat med den generelle formel

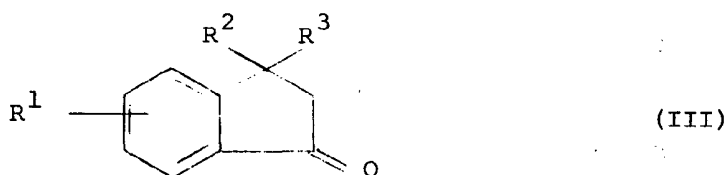


hvor R^1 , R^2 og R^3 , samt de stiplede linjer har de tidligere gitte betydninger, og

X' betegner en alkoksykarbonylaminoalkylgruppe,

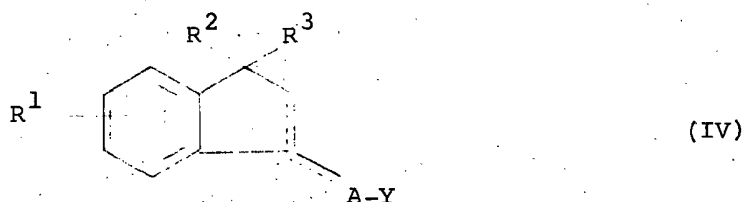
eller

c) omsetter et substituert indanon med den generelle formel



hvor R^1 , R^2 og R^3 har de ovenfor angitte betydninger, med et aminoalkylmetallhalogenid i hvilken aminoalkyldelen svarer til den ovenfor definerte sidekjede -A-D, hvorefter det dannede addukt hydrolyseres og der spaltes vann fra den som mellomprodukt dannede indanol, eller

d) omsetter et indanderivat med den generelle formel



hvor R^1 , R^2 , R^3 , A og de stiplede linjer har de ovenfor angitte betydninger og Y betegner et halogenatom eller en reaktiv forestret hydroksylgruppe med et amin med den generelle formel

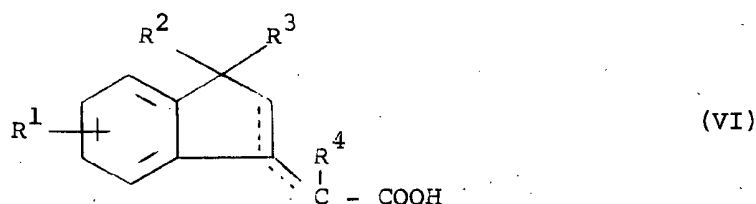


hvor R^4 og R^5 har de ovenfor angitte betydninger, eller med et alkalimetallsalt derav.

Hvoretter man om ønsket på i og for seg kjent måte omleirer en i en dannet forbindelse med den generelle formel I tilstedeværende eksocyklisk dobbeltbinding til en endocyklisk dobbeltbinding og/eller om ønsket på i og for seg kjent måte C_{1-4}

alkylerer et oppnådd primært eller sekundært amin med den generelle formel I til det tilsvarende sekundære eller tertiære amin eller kvaternære ammoniumforbindelse, og/eller om ønsket dealkylerer et oppnådd tertiært amin til tilsvarende sekundært amin, og/eller om ønsket på i og for seg kjent måte innfører et halogenatom eller en C_{1-3} -alkoksygruppe på fenylringen i en dannet forbindelse hvor R^1 er hydrogen, og/eller om ønsket omdanner et dannet amin med formel I til et salt med en fysiologisk aksepterbart syre eller til det tilsvarende aminoksyd.

Særlig egnede utgangsmaterialer ved fremgangsmåtevarianten a) er umettede syrer med formelen



hvor R^1 , R^2 , R^3 og de prikkede linjene har de foran angitte betydninger og R^4 er hydrogen eller lavere alkyl.

Hvis $R^4 = H$ eller lavere alkyl, får man lett disse forbindelser fra tilsvarende substituerte indanoner ved reaksjon med bromeddiksyre- eller α -bromalkansyreestere ifølge Reformatsky fulgt av dehydratisering og hydrolyse, og hvis $R^4 = H$, ved kondensasjon av indanonet med malonsyre eller malonsyreestere samt dekarboksylering av produktet, eventuelt etter forutgående esterhydrolyse. Ifølge en variant av den sistnevnte fremgangsmåte kondenseres indanonet med cyaneddiksyre, hvorved tilsvarende umettede cyaneddiksyrederivat dannes, hvilket dekarboksyleres til tilsvarende nitril, som enten reduseres til et primært amin med formel I eller hydrolyseres til en karboksylsyre. Karboksylsyrene overføres på kjent måte til amider, hvilke etter reduksjon gir de ønskede aminer med formel I.

I det tilfellet X er en cyanoalkyl-, nitroalkyl-, oksiminoalkyl- eller iminoalkylgruppe skjer overføringen til forbindelsene I

på i og for seg kjent måte ved reduksjon. Som reduksjonsmiddel kommer ved dette i første rekke katalytisk aktivert hydrogengass på tale og reaksjonen utføres i nærvær av en katalysator, som en platina-, palladium- eller nikkelkatalysator, hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel, som vann eller en lavere alkohol, f.eks. metanol eller etanol, og ved en temperatur som fortrinnsvis velges mellom 20 og 150°C og et hydrogengasstrykk som hensiktsmessig velges mellom atmosfæretrykk og 100 atm. En annen fremgangsmåte er å redusere med et komplekst metallhydrid som natriumborhydrid eller litiumaluminiumhydrid i et inert oppløsningsmiddel som f.eks. kan være eter, dioksan eller tetrahydrofuran. Sistnevnte fremgangsmåte anvendes også med fordel i de tilfeller hvor X er en karbamoylalkylgruppe (D-CO-alkyl, i hvilken D har den tidligere angitte betydning). I de tilfeller hvor X er en alkoksykarbonylaminoalkylgruppe, slik som en etoksykarbonyl- eller en metoksykarbonylaminoalkylgruppe, kan overføringen til forbindelsene I skje ved hydrolyse med en syre, fortrinnsvis en mineralsyre, som klorhydrogensyre eller svovelsyre, eller med en base, vanligvis et alkalimetallhydroksyd, som natrium- eller kaliumhydroksyd-oppløsning. Ved dette får man under dekarboksylering den forbindelse I, i hvilken sidekjeden A - D utgjøres av den i alkoksykarbonylaminoalkylgruppen inngående aminoalkylgruppe. Alternativt kan alkoksykarbonylaminoalkylgruppen overføres til tilsvarende N-metyl-aminoalkylgruppe ved reduksjon, fortrinnsvis med komplekse metallhydrider som beskrevet foran.

Gruppen Y i fremgangsmåtevarianten d) kan være en reaktivt forestret hydroksyalkylgruppe som halogenalkyl- eller sulfonyloksyalkylgruppe og dette mellomprodukt overføres til tilsvarende forbindelser med formel I eller acylderivater av disse på i og for seg kjent måte ved reaksjon med et amin eller dettes alkalimetallsalt eller acylderivat, f.eks. ftalyl-derivat. Acylderivatene kan derefter på kjent måte overføres til de frie aminer I.

Som halogengrupper kommer herved i første rekke klor- og bromforbindelser på tale. Sulfonyloksyderivatet består fortrinnsvis av metansulfonyloksy-, benzensulfonyloksy-, toluensulfonyloksy- eller naftalensulfonyloksyforbindelser.

Ved fremstilling av indenderivater med formelen I kan syntesen eventuelt utføres i to trinn, hvorved man først fremstiller den umettede indanylidenforbindelse og derefter overfører denne til tilsvarende indenderivat, f.eks. ved behandling med en sterk syre.

I fremgangsmåtevariant b) anvendes Grignard-forbindelser, slik som halogenmagnesiumforbindelser, særlig klormagnesiumforbindelser, men også alkalimetallforbindelser, særlig litiumforbindelser, kan anvendes. Disse forbindelser omsettes på i og for seg kjent måte med et indanon med formelen III, hvorefter det dannede addukt hydrolyseres og dehydratiseres. Omsetningen med Grignard-reagensen skjer herved i et inert oppløsningsmiddel, slik som eter, dioksan eller tetrahydrofuran og hydrolysen gjennomføres fortrinnsvis ved tilsetning av en syre eller ammoniumkloridoppløsning.

Reaksjonene kan selvfølgelig også utføres på en slik måte at man først fremstiller et lavere alkylert aminderivat, et primærtellertsekundært amin, som deretter på vanlig måte kan alkyleres til ønsket sekundært eller tertiært amin eller kvartær ammoniumforbindelse. Videre kan man også dealkylere et fremstilt tertiært amin til tilsvarende sekundære amin.

Hvis R^1 foreligger i betydningen halogen- eller alkoksygrupper, kan disse enten finnes ferdige i utgangsmaterialet eller også innføres på egnet stadium i reaksjonsforløpet ved hjelp av i og for seg kjente metoder.

De dannede aminer med formel I kan hvis ønsket overføres til salter med fysiologisk aksepterbare syrer, og de tertiære aminer til tilsvarende aminoksyder.

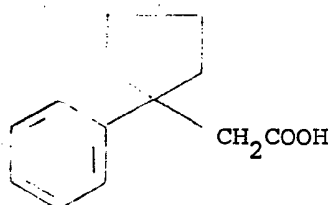
En del av de ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen anvendte utgangsmaterialer er kjente forbindelser, mens andre er nye. De utgangsforbindelser som er nye kan fremstilles ved i og for seg kjente metoder. Som eksempler kan nevnes at de i de etterfølgende utførelseseksempler anvendte utgangsmaterialer

1,1-dimetyllindan-3-on og spiro(cykloheksan-1,1'-indan)-3'-on, som er kjente forbindelser, samt spiro(cyklopentan-1,1'-indan)-3'-on, som er en verdifull ny utgangsforsbindelse, kan fremstilles ved oppvarming av syrekloridene av tilsvarende substituerte β -fenylpropionsyrer med polyfosforsyre ifølge den generelle metode, som er angitt av V.Seidlova og M. Protiva (Collection Szechoslovak Chem. Commun. vol. 32 S. 2832 (1967)). Eventuelle halogen- og alkoksysubstituenten kan innføres i utgangsforsbindelsene ved i og for seg kjente metoder, f.eks. som beskrevet i de efterfølgende utførelsesseksempler.

Den nye forbindelse spiro(cyklopentan-1,1'-indan-3'-on og tilsvarende halogen- og lavere alkoksyderivater, hvilke kan sammenfattes med følgende generelle strukturformel



hvor R betegner halogen, særlig fluor eller klor, alkoksy med 1-3 karbonatomer, har vist seg å være særlig interessante mellomprodukter ved fremstilling av de verdifulle farmakodynamisk aktive forbindelser. Som nevnt foran er det i og for seg mulig å fremstille de nye mellomprodukter med formel VII efter den foran angitte i og for seg kjente metode, men den da som mellomprodukt nødvendige 1-fenyl-1-cyklopentaneddiksyren



(VIII)

er vanskelig å fremstille (jfr. Wilt. J.W. och Philips, B.H., J.Org. Chem. 25, 891 (1960)).

Det har nu vist seg at spiro(cyklopentan-1,1'-inden), som lett fåes fra inden ved alkylering med 1,4-dibrombutan, enkelt og med høyt utbytte kan omdannes til det ønskede indanon med formel VII ved addisjon av halogenhydrogen, fortrinnsvis klorhydrogen, og efterfølgende oksydasjon av oppnådd 3'-halogen-spiro(cyklopentan-1,1'-indan), hvorefter man om ønsket på i og for seg kjent måte innfører en halogen- eller lavere alkoxysubstituent R. Oksydasjonen av oppnådd 3'-halogen- (særlig klor-)spiro(cyklopentan-1,1'-indan) utføres hensiktsmessig med kromsyre eller en sur kromatopløsning.

De nye forbindelser med formel I fremstilt ifølge oppfinnelsen har ved dyreforsøk vist seg å ha verdifulle farmakologiske virkninger først og fremst på det sentrale nervesystem, hvilke særlig manifesterer seg som evne til å motvirke virkningen av reserpin, en virkning som innen farmakologien anvendes som et mål på en forbindelses egnethet som legemiddel mot depresjoner. Visse av substansene viser samtidig andre sentralnervøse effekter slik som sedativ effekt. Forbindelsene har gjennomgående lav giftighet.

Forbindelsene kan efter vanlige metoder og vanlige hjelpesubstanser overføres til egnede farmasøytiske administrasjonsformer, f.eks. tabletter eller oppløsninger, hvilke for eksempel kan inneholde mellom 1 og 500 mg aktiv substans.

I efterfølgende tabell angis resultatet av undersøkelser vedrørende antireserpin-effekt for noen spesielle forbindelser ifølge oppfinnelsen.

Alle eksperimenter ble utført på hvite mus, 18 - 25 g. Dyrene hadde fri tilgang til vann unntagen under prøveperioden, men var uten mat 4 - 5 timer før eksperimentet. De prøvede substanser ble administrert per os til mus i grupper på 6 ved 4 dosenivåer (12, 7; 40; 127 og 400 mg/kg). En kontrollgruppe på 6 mus som får vann ble iaktatt samtidig.

En tid senere injiseres musene intraperitonealt med 2,5 mg/kg reserpin, som var gjort oppløselig med et par dråper iseddik. 0,5; 1 og 2 timer etter reserpinbehandlingen ble ptos målt, hvor 0 i score gis for ingen lukning av øyet; 1 for 1/4, 2 for 1/2; 3 for 3/4 og 4 for fullstendig lukning. Scoren varierer mellom 0 og 8 for hver mus (summen av score for 2 stk. øyne). Den maksimale verdi for 6 mus er således 48.

Prosent antagonisme for hver forbindelse ved 0,5; 1; eller 2 timer oppnåes for hver doseringsgruppe ved å sammenligne med den samtidig kjørte kontrollgruppens score. I tabellen angies prosent antagonisme etter 60 minutter, hvilket er den optimale tiden å måle antireserpin-effekt i dette prøvesystem.

R ¹	R ²	R ³	A	B	Salt	Antagonisme %				
						Dose mg/kg				
						12,7	40	127	400	
H	CH ₃	CH ₃	-(CH ₂) ₃	N(CH ₃) ₂	hydroklorid	33	67	100	75	
H	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	=CH-CH ₂ -	NHCH ₃	hydroklorid	100	100	100	100	
H	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	=CH-CH ₂ -	N(CH ₃) ₂	perklorat	100	100	100		
H	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₃ -	NHCH ₃	fumarat	68	77	77	41	
H	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₃ -	N(O)(CH ₃) ₂	dihydrat	47	66	90	90	
5-F	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₃ -	N(CH ₃) ₂	perklorat	58	88	75	92	
H	-(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₃ -	N(CH ₃) ₂	hydroklorid	23	45	31	100	
H	-(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₃ -	N(O)(CH ₃) ₂	monohydrat	23	54	92	85	
5-Cl	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	-CH ₂ -CH ₂ -	NHCH ₃	hydroklorid	100	94	100	100	
5-Cl	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	=CH-CH ₂ -	N(CH ₃) ₂	hydroklorid	46	80	83	66	
H	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	=CH-CH ₂ -	N(O)(CH ₃) ₂	hemihydrat	82	100	100	100	
H	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	-CH(CH ₃)CH ₂ -	N(CH ₃) ₂	perklorat	100	100	-	-	
H	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	=CH-CH ₂ -	NH ₂	hydroklorid	100	100	100	100	
H	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -	NHCH ₃	hydroklorid	100	100	100	100	
H	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -	N(CH ₃) ₂	perklorat	100	100	100	100	

Oppfinnelsen belyses nærmere i de følgende spesielle utførelses-eksempler.

EKSEMPEL 1.

Fremstilling av utgangsmateriale

a) Spiro(cyklopentan-1,1'-indan)-3'-on

Gjennom spiro(cyklopentan-1,1'-indan) (117,5 g; 0,69 mol) bobles vannfri klorhydrogengass inntil 25 g er absorbert. Temperaturen ble derved holdt under $+10^{\circ}\text{C}$ ved avkjølning i et isbad. Den oppnådde væsken destilleres, hvorved først en liten mengde uomsatt spiro-cyklopentaninden går over fulgt av ca. 135 g (95 % utbytte) 3'-klorspiro(cyklopentan-1,1'-indan) med kokepunkt $97^{\circ}\text{C}/0,7\text{ mm Hg}$. $n_D^{20} = 1,5625$.

En blanding av eddiksyre (75 ml), vann (75 ml) og kromtrioksyd (75 g; 0,75 mol) tilsettes dråpevis under omrøring med 3'-klorspiro(cyklopentan-1,1'-indan) (103 g; 0,5 mol), hvorved temperaturen holdes ved $30 - 40^{\circ}\text{C}$ ved ytre kjøling.

Etter avsluttet tilsetning fortsettes omrøringen i ytterligere 15 minutter, hvorefter reaksjonsblandingen helles i isvann. Ketonet ekstraheres umiddelbart med eter, hvorefter eteroppløsningen hurtig vaskes med vann og mettet natriumkarbonatoppløsning. Etter tørking med magnesiumsulfat destilleres eteren av, hvorved ketonet oppnås som en olje med kokepunkt $104^{\circ}\text{C}/2\text{ mm Hg}$, $n_D^{25} = 1,5672$. Oksimet smelter ved 102°C .

Ovenstående reaksjoner kan også utføres i en rekkefølge uten mellomliggende isolering av klorforbindelsen.

b) 5'-nitro-spiro(cyklopentan-1,1'-indan)-3'-on

En avkjølt oppløsning av spiro(cyklopentan-1,1'-indan)-3'-on (16,7 g; 0,09 mol) i konsentrert svovelsyre (100 ml) tilsettes under omrøring porsjonsvis en oppløsning av kaliumnitrat (10 g) i konsentrert svovelsyre (30 ml). Temperaturen skal ikke overstige $10 - 15^{\circ}\text{C}$. Blandingen får stå nedkjølt 1 time og helles deretter på is. Råproduktet suges av og vaskes omhyggelig med

vann. Etter tørking oppnås 19,7 g gult pulver (95 % utbytte) med smeltepunkt 104°C . En prøve omkrystallisert fra n-heksan smelter ved 110°C .

c) 5'-amino-spiro(cyklopentan-1,1'-indan)-3'-on

En oppløsning av 5'-nitro-spiro(cyklopentan-1,1'-indan)-3'-on (23,1 g; 0,1 mol) i metanol (250 ml) hydrogeneres i en ryste-autoklav ved ca. 4 ato med Raney-nikkel-katalysator ved $40 - 60^{\circ}\text{C}$. Blandingen kjøles ned, katalysatoren filtreres av og vaskes med metanol, hvorefter filtratet dampes inn til tørrhet. Et lys gult pulver oppnås (19,5 g, 97% utbytte). Dette oppløses i 2 N saltsyre og ekstraheres med eter, hvorefter vannfasen nøytraliseres med 2 N natriumhydroksydoppløsning. Fellingen filtreres av, vaskes med vann og tørkes, hvorefter 18,8 g gulhvitt krystallpulver oppnås. En prøve omkrystalliseres to ganger fra benzen og smelter deretter ved 125°C .

d) 5'-klor-spiro(cyklopentan-1,1'-indan)-3'-on

En blanding av 5'-amino-spiro(cyklopentan-1,1'-indan)-3'-on (20,1 g; 0,1 mol), 23 %-ig saltsyre (35 ml), vann (76 ml) og is (3 g) diazoteres ved ca. $+5^{\circ}\text{C}$ med en oppløsning av natriumnitrit (11 g) i vann (25 ml). Den klare oppløsning helles til en isavkjølt oppløsning av kobber(I)klorid (15 g) i 23 %-ig saltsyre (150 ml) og vann (60 ml). Etter 2,5 timers omrøring oppvarmes blandingen til 100°C en kort stund, hvorefter den får avkjøle. Den brune felling suges av og vaskes godt med vann. Råutbytte 20 g (90 %). Råproduktet renses ved destillasjon i vakuum kp. $135 - 136^{\circ}\text{C}/1,5 \text{ mm Hg}$. En prøve krystalliseres fra n-heksan og smelter deretter ved 54°C . Oksimet smelter ved 140°C .

e) 5'-fluor-spiro(cyklopentan-1,1'-indan)-3'-on

5'-amino-spiro(cyklopentan-1,1'-indan)-3'-on (78 g; 0,39 mol) varmes en kort stund med 200 ml av en blanding av like deler konsentrert klorhydrogensyre og vann. Blandingen kjøles ned til 10°C og diazoteres med en oppløsning av natriumnitrit (28,5 g; 0,41 mol) i vann (60 ml) ved 10°C . Reaksjonsblan-

dingen kjøles til 0°C , filtreres og behandles dråpevis under kraftig omrøring med en oppløsning av natriumborfluorid (59 g; 0,53 mol) i vann (120 ml) ved $0^{\circ} \pm 1$. Etter tilsetningen røres ytterligere en halv time ved 0°C , hvorefter det utfelte diazonium-fluorborat suges av og vaskes med to 50 ml's porsjoner iskaldt vann samt tre 50 ml's porsjoner metanol. Tørking i vakuum ved 50°C gir 97 g (82 %) av et gult produkt som spaltes ved ca. 110°C . Fluorboratet spaltes ved oppvarming i et oljebad til $100 - 110^{\circ}\text{C}$. Det oppnådde reaksjonsprodukt holdes 10 minutter ved 120°C og får deretter avkjøles, hvorefter det behandles med 1 N natriumhydroksydoppløsning i varme til en svakt alkalisk oppløsning oppnås. Denne underkastes vanddampdestillasjon, hvorved det ønskede fluorketon faller ut fra det avkjølte kondensat i form av fargeløse krystaller med smeltepunkt $79 - 80^{\circ}\text{C}$. Produktet koker ved $100 - 105^{\circ}\text{C}/0,1 \text{ mm Hg}$. Oksimet smelter ved 136°C .

f) 5'-hydroksy-spiro(cyklopentan-1,1'-indan)-3'-on

En blanding av 5'-amino-spiro(cyklopentan-1,1'-indan)-3'-on (20,1 g; 0,1 mol), 2 N svovelsyre (150 ml) og is (30 g) diazoteres ved ca. $+5^{\circ}\text{C}$ med en oppløsning av natriumnitrit (11 g) i vann (25 ml). Oppløsningen filtreres og helles i en kokende blanding av 100 ml vann og 10 ml konsentrert svovelsyre. Kokingen fortsettes til nitrogengassutviklingen er opphørt, hvorefter blandingen kjøles ned og den faste mørkbrune substans filtreres av. Etter tørking oppnås 20 g råprodukt som omkrystalliseres fra trikloretylen. Utbytte 12 g av et lyst pulver med smeltepunkt 145°C . Fra moderluten kan ytterligere 4 g substans utvinnes ved ekstraksjon med 2 N natriumhydroksyd og etterfølgende felling med 2 N saltsyre.

g) 5'-metoksy-spiro(cyklopentan-1,1'-indan)-3'-on

En blanding av 5'-hydroksy-spiro(cyklopentan-1,1'-indan)-3'-on (20,2 g; 0,1 mol), aceton (1000 ml), vannfritt kaliumkarbonat (37,5 g) og metyljodid (50 ml) kokes under tilbakeløpskjøling i 5 til 6 timer. Blandingen dampes inn til tørrhet, hvorefter resten tas opp i vann og trikloretylen. Trikloretylenoppløs-

ningen ekstraheres med 2 x 150 ml 2 N natriumhydroksyd og tørkes med vannfritt magnesiumsulfat. Oppløsningsmiddelet destillerer av, hvorved en gul olje oppnåes som snart krystalliserer. Utbytte 16 g; (74 %). Efter omkrystallisasjon fra n-heksan smelter substansen ved 80°C.

h) N-metyl-/5'-klor-spiro(cyklopentan-1,1'-inden)-3'-yl/-acetamid

5'-klorspiro(cyklopentan-1,1'-indan)-3'-ylideneddiksyre (10 g) kokes under tilbakeløpskjøling med tionylklorid (75 ml) i 48 timer, hvorved den eksocykliske dobbeltbinding omleires til endocyklisk og syren til tilsvarende syreklorid. Overskuddet tionylklorid destillerer av i vakuum og det rå syreklorid løses opp i eter (100 ml) og tilsettes dråpevis til en rørt oppløsning av overskudd av metylamin i eter under avkjøling. Blandingen får stå natten over og inndampes derefter til tørrhet. Resten taes opp i trikloretylen og vann. Den organiske fase skilles av og dampes inn, hvorefter det rå N-metyl-/5'-klorspiro(cyklopentan-1,1'-inden)-3'-yl/acetamid krystalliseres fra acetonitril. Smp. 190°C.

EKSEMPEL 2

a) 3'-γ-dimetylaminopropyl-5'-klor-spiro(cyklopentan-1,1'-inden)

En oppløsning av γ-dimetylaminopropylklorid (24,3 g; 0,2 mol) i vannfri tetrahydrofuran (50 ml) tilsettes i porsjoner til en omrørt ca. 60°C varm blanding av magnesiumspon (4,8 g; 0,2 gramatom) og vannfri tetrahydrofuran (20 ml) som inneholder 1 ml etylbromid og et jodkrystall som reaksjonsformidlere. Efter at reaksjonen er avklinget røres ytterligere 15 minutter ved 60°C, hvorefter 30 ml benzen tilsettes og blandingen

kjøles til 10 - 15°C. En oppløsning av 5'-klor-spiro(cyklopentan-1,1'-indan)-3'-on (22,1 g; 0,1 mol) i 25 ml tetrahydrofuran tilsettes med en slik hastighet at temperaturen ikke overstiger 50°C. Etter tilsetningen kokes det under tilbakeløpskjøling i 45 min. Blandingen kjøles til 0°C og spaltes med en oppløsning av ammoniumklorid (20 g) i vann (100 ml). Den slimete fellingen filtreres av og vaskes med benzen. Filtratet, som består av to faser, får separere. Den organiske fase skilles fra, og vannfasen ekstraheres gjentatte ganger med benzen. De forenede benzenoppløsningene ekstraheres med fortynnet svovelsyre (100 ml konsentrert svovelsyre til 350 ml vann). Den sure vannfasen varmes til 100°C inntil flyktige bestanddeler er gått bort og kokes kort tid under tilbakeløpskjøling. Etter avkjøling til ca. 10°C gjøres oppløsningen sterkt alkalisk med 40 %-ig natriumhydroksydoppløsning. Aminet ekstraheres ut med trikloretylen. Ekstraktet tørkes med vannfritt kaliumkarbonat, hvorefter oppløsningsmiddelet destilleres av. Det oppnådde amin destilleres i vakuum. Utbytte 16,6 g (57,3 %) lys olje med kp. 157 - 158°C/1,5 mm Hg. $n_D^{25} = 1,5542$. Perkloratet oppnåes om en eteroppløsning av aminet behandles med perklorsyre. Etter krystallisasjon fra 2-propanol smelter saltet ved 122°C.

På analog måte fremstilles fra respektive indanoner følgende substanser:

- b) 1,1-dimetyl-3-γ-dimetylaminopropylinden
Olje. Kp. 98°/0,8 mm Hg. $n_D^{25} = 1,5290$. Hydroklorid, smp. 151°C.
- c) 1,1-dimetyl-3-γ-piperidinopropylinden
Olje. Kp. 134 - 136°C/0,9 mm Hg. $n_D^{25} = 1,5212$. Hydroklorid smp. 181 - 182°C.
- d) 1,1-dimetyl-3-γ-(4-metyl-1-piperazinyl)propylinden
Olje, Kp. 145 - 146°C/0,6 mm Hg. $n_D^{25} = 1,5242$. Dihydroklorid, smp. 215°C.
- e) 1,1-dimetyl-3-(N-metyl-4-piperidyl)inden
Olje. Kp. 120°C/0,8 mm Hg. Perklorat, smp. 177°C.
- f) 3'-γ-dimetylaminopropylspiro(cyklopentan-1,1'-inden)
Olje. Kp. 140 - 142°C/1,2 mm Hg. $n_D^{25} = 1,5459$. Perklorat, smp. 112°C.
- g) 3'-γ-piperidinopropylspiro(cyklopentan-1,1'-inden)
Olje. Kp. 180°C/1,4 mm Hg. $n_D^{25} = 1,5392$. Hydroklorid, smp. 210°C.
- h) 3'-(N-metyl-4-piperidyl)spiro(cyklopentan-1,1'-inden)
Olje. Kp. 150°C/0,15 mm Hg. Hydroklorid. smp. 222°C.
- i) 3'-γ-dimetyl-amino-β-metyl-propylspiro(cyklopentan-1,1'-inden)
Olje. Kp. 116 - 118°C/0,4 mm Hg. $n_D^{25} = 1,5363$. Perklorat, smp. 170°C.
- j) 3'-γ-piperidinopropylspiro(cykloheksan-1,1'-inden)
Olje. Kp. 180 - 182°C/0,18 mm Hg. $n_D^{25} = 1,5517$. Perklorat smp. 145 - 148°C.
- k) 3'-γ-dimetylaminopropylspiro(cykloheksan-1,1'-inden)
Olje. Kp. 142 - 143°C/0,6 mm Hg. $n_D^{25} = 1,5420$. Hydroklorid smp. 190 - 191°C.
- l) 3'-γ-(4-metyl-1-piperazinyl)propylspiro(cykloheksan-1,1'-inden)
Olje. Kp. 190°C/0,9 mm Hg. $n_D^{25} = 1,5512$. Dihydroklorid, smp. 230°C.

- m) 3'-(N-metyl-4-piperidyl)spiro(cykloheksan-1,1'-indan
Olje. Hydroklorid, smp. 260°C.
- n) 3'-γ-dimetylamino-β-metyl-propylspiro(cykloheksan-1,1'-
inden)
Olje. Kp. 134 - 139°C/0,5 mm Hg. $n_D^{25} = 1,5378$. Perklorat
smp. 184°C.
- o) 3'-γ-dimetylamino-propyl-5'-fluor-spiro(cyklopentan-1,1'-
inden)
Olje. Kp. 136 - 137°C/0,7 mm Hg. $n_D^{25} = 1,5338$. Perklorat,
smp. 102°C.
- p) 3'-γ-dimetylamino-propyl-5'-metoksy-spiro(cyklopentan-1,1'-
inden)
Olje. Kp. 159 - 160°C/0,7 mm Hg. $n_D^{25} = 1,5480$. Hydroklorid
smp. 170°C.

EKSEMPEL 3

a) 3'-β-metylaminoetyliden-spiro(cyklopentan-1,1'-indan)

En blanding av etylbromacetat (17,5 g; 0,105 mol) og spiro-(cyklopentan-1,1'-indan)-3'-on (18,6 g; 0,1 mol) i vannfri benzen (25 ml) tilsettes dråpevis under omrøring til sinkpulver (8,0 g; 0,124 gramatom) ved 60°C. Tilsetningen reguleres slik at tilbakeleppskokning bibeholdes. Etter avsluttet tilsetning røres det ytterligere en halv time under oppvarming til kokning. Blandingen får avkjøle og filtreres, hvoretter filtratet behandles med 10 %-ig svovelsyre. Benzenoppløsningen skilles fra, vaskes med 5 %-ig svovelsyre, mettet natriumkarbonatoppløsning og vann. Oppløsningsmiddelet destilleres av. Den oppnådde oljen hydrolyseres med en oppløsning av 20 g natriumhydroksyd i 50 ml vann og 50 ml etanol under omrøring i 10 timer. Alkoholen destilleres av og destillasjonsresten oppløses i vann, vaskes med eter og gjøres sur med konsentrert klorhydrogensyre, hvorved en olje oppnås som straks krystalliserer. Den oppnådde hydrokssyren dehydratiseres ved kokning med eddiksyre 10 minutter. Ved avkjøling krystalliserer spiro(cyklopentan-1,1'-indan-3'-yliden-eddiksyre (17 g fargeløst produkt, utbytte 74 %) smp. 206°C.

Spiro(cyklopentan-1,1'-indan)-3'-yliden-eddiksyre (10 g; 0,044 mol) i 50 ml tionylklorid får stå ved romtemperatur ca. 10 timer og kokes deretter under tilbakeløpskjøling i 1 time. Tionylkloridet destillerer av i vakuum og det oppnådde syreklorid oppløses i eter (100 ml) samt tilføres dråpevis til en omrørt oppløsning av overskudd metylamin i eter under kjøling. Blandingen får stå natten over, hvoretter eteren og overskudd-metylamin destillerer av og inndampningsresten tas opp i trikloretylen og vann. Den organiske fase skilles fra, vaskes med vann og tørkes over magnesiumsulfat. Etter avdestillasjon av oppløsningsmiddelet og omkrystallisasjon fra acetonitril oppnås 6,2 g (60 %) N-metylspiro(cyklopentan-1,1'-indan)-3'-ylidenacetamid med smp. 178°C .

En oppløsning av N-metyl-spiro(cyklopentan-1,1'-indan)-3'-ylidenacetamid (4,0 g; 0,015 mol) i vannfri eter (100 ml) tilsettes dråpevis under omrøring til en suspensjon av litiumaluminiumhydrid (1,26 g; 0,033 mol) i eter (300 ml). Blandingen kokes under tilbakeløpskjøling i 15 timer og avkjøles. Mettet natriumsulfatoppløsning tilsettes forsiktig inntil uomsatt hydrid spaltes. Den oppnådde felling filtreres av og vaskes med eter. Eterfiltratet tørkes med kaliumkarbonat og filtreres. Inndampning av filtratet gir det fri amin 3'- β -metylamino-etyliden-spiro(cyklopentan-1,1'-indan) i form av en olje. Behandles i stedet eteroppløsningen med klorhydrogen oppløst i eter, oppnås hydrokloridet som fargeløse krystaller. Utbytte 3,9 g (91 %). Etter krystallisasjon fra 2-propanol smelter saltet ved 194°C . Det nøytrale fumarat smelter ved ca. 200°C .

På analog måte fremstilles fra respektive indanoner følgende indanyliden- henholdsvis indenylsyrer:

1,1-dimetyllindan-3-yliden-eddiksyre. Krystallinsk substans. Omkrystalliseres fra 2-propanol. Smp. 214°C .

Spiro(cykloheksan-1,1'-indan)-3'-yliden-eddiksyre. Krystallinsk substans. Omkrystalliseres fra 2-propanol. Smp. 244°C .

5'-klor-spiro(cyklopentan-1,1'-indan)-3'-yliden-eddiksyre. Krystallinsk substans. Omkrystalliseres fra 2-propanol. Smp. 230°C .

α -[spiro(cyklopentan-1,1'-inden)-3'-yl]-propionsyre.
Krystallinsk substans. Omkrystalliseras fra ligroin.
Smp. 88°C.

På analog måte fremstilles fra respektive indanyliden- henholdsvis indenylsyre og aminer følgende amider:

N-metyl-1,1-dimetyllindan-3-yliden-acetamid. Smp. 140°C.

N-metyl-spiro(cykloheksan-1,1'-indan)-3'-yliden-acetamid.
Smp. 172 - 173°C (spaltning).

N,N-dimetyl-spiro(cyklopentan-1,1'-indan)-3'-yliden-acetamid.
Smp. 104°C.

N,N-dimetyl-1,1-dimetyllindan-3-yliden-acetamid. Smp. 64°C.

N,N-dimetyl-spiro(cykloheksan-1,1'-indan)-3'-yliden-acetamid.
Smp. 116°C.

Spiro(cyklopentan-1,1'-indan)-3'-yliden-acetamid. Smp. 150°C

1,1-dimetyllindan-3-yliden-acetamid. Smp. 139°C

N-metyl- α -[spiro(cyklopentan-1,1'-inden)-3'-yl]-propionamid.
Olje,

N,N-dimetyl- α -[spiro(cyklopentan-1,1'-inden)-3'-yl]-propionamid
Olje

N,N-dimetyl-[5'-klor-spiro(cyklopentan-1,1'-indan)-3'-yliden]-
acetamid. Smp. 162°C

N-tert.-butyl-spiro(cyklopentan-1,1'-indan)-3-yliden-acetamid
Smp. 214°C.

På analog måte fremstilles til slutt fra respektive amider
følgende sluttprodukter:

b) 1,1-dimetyl-3- β -metylaminoetyliden-indan. Hydroklorid.
Smp. 192°C

c) 3'- β -metylaminoetyliden-spiro(cykloheksan-1,1'-indan).
Hydroklorid. Smp. 227°C.

d) 3'- β -dimetylaminoetyliden-spiro(cyklopentan-1,1'-indan).
Hydroklorid. Smp. 200°C. Perklorat. Smp. 170°C.

- e) 1,1-dimetyl-3-β-dimetylaminoetyliden-indan. Perklorat.
Smp. 207°C.
- f) 3'-β-dimetylaminoetyliden-spiro(cykloheksan-1,1'-indan).
Perklorat. Smp. 124°C.
- g) 3'-β-aminoetyliden-spiro(cyklopentan-1,1'-indan).
Hydroklorid. Smp. 190°C.
- h) 3'-β-metylaminoisopropyl-spiro(cyklopentan-1,1'-inden).
Oksalat. Smp. 220°C.
- j) 3'-β-dimetylaminoisopropyl-spiro(cyklopentan-1,1'-inden).
Perklorat. Smp. 162°C.
- k) 3'-β-metylaminoetyl-5'-klor-spiro(cyklopentan-1,1'-inden).
Hydroklorid. Smp. 211°C.
- l) 3'-β-dimetylaminoetyliden-5'-klor-spiro(cyklopentan-1,1'-indan).
Hydroklorid. Smp. > 250°C
- m) 3'-β-tert.-butylamino-etyliden-spiro(cyklopentan-1,1'-indan)
Perklorat. Smp. 196°C.

EKSEMPEL 4

- a) 3'-β-trimetylammoniumetyliden-spiro(cyklopentan-1,1'-indan)-metylsulfat

3'-β-dimetylaminoetyliden-spiro(cyklopentan-1,1'-indan) (1,6 g; 0,007 mol) i metanol (20 ml) tilsettes dimetylsulfat (2,5 ml) under omrystning. Etter ca. 5 minutter tilføres 450 ml eter, hvorved krystaller av trimetylammoniumforbindelsen faller ut (2,2 g; 90 %). Etter krystallisasjon fra 2-propanol-isopropyl-eter smelter saltet ved 178°C.

På analog måte fremstilles fra respektive tertiære aminer følgende kvartære ammoniumsalter:

- b) 1,1-dimetyl-3-β-trimetylammoniumetyliden-indanmetylsulfat
Smp. 145°C.

- c) 3'-β-trimetylammoniumetyliden-spiro(cykloheksan-1,1'-indan)-metylsulfat. Smp. 206°C
- d) 3'-γ-trimetylammoniumpropyl-spiro(cyklopentan-1,1'-inden)-metylsulfat. Smp. 92°C
- e) 1,1-dimetyl-3-γ-trimetylammoniumpropylinden-metylsulfat. Smp. 220°C
- f) 3'-γ-trimetylammoniumpropyl-spiro(cykloheksan-1,1'-inden)-metylsulfat. Smp. 169 - 172°C.
- g) 3'-(N,N-dimetyl-4-piperidinium) spiro(cyklopentan-1,1'-inden)-metylsulfat. Smp. 124°C.
- h) 3'-(N,N-dimetyl-4-piperidinium) spiro(cykloheksan-1,1'-inden)-metylsulfat. Smp. 174°C.

EKSEMPEL 5

- a) 3'-γ-dimetylaminopropyl-spiro(cyklopentan-1,1'-inden)-N-oksyd-dihydrat

3'-γ-dimetylaminopropyl-spiro(cyklopentan-1,1'-inden) (5,4 g; 0,021 mol), 30 %-ig hydrogenperoksydoplösning (2,38 g; 0,021 mol) og metanol (10 ml) blandes og får stå ved romtemperatur i 2 døgn. Etter inndampning til tørrhet i vakuum, omkrystalliseres resten fra aceton-isopropyleter. Utbytte 3,9 g (60 %) av et hvitt krystallinsk produkt med smp. 90°C.

På analog måte fremstilles fra respektive tertiære aminer:

- b) 3'-γ-dimetylaminopropyl-spiro(cykloheksan-1,1'-inden)-N-oksydmonohydrat. Smp. 90 - 100°C.
- c) 3'-β-dimetylaminoetyliden-spiro(cyklopentan-1,1'-indan)-N-oksydnemihydrat. Smp. 55°C

EKSEMPEL 6

- a) 3'-γ-metylaminopropyl-spiro(cyklopentan-1,1'-inden)

En oppløsning av 3'-γ-dimetylaminopropyl-spiro(cyklopentan-1,1'-inden) (28,0 g; 0,11 mol) i tørr benzen (120 ml) tilsettes

dråpevis i løpet av 20 minutter en oppløsning av etylklorformiat (18,0 g; 0,165 mol), hvorefter blandingen kokes i 2 timer, avkjøles, vaskes med 2N saltsyre og tørkes med vannfritt magnesiumsulfat. En brun olje (26,6 g) oppnås, som destilleres i vakuum. Kp. $180^{\circ}\text{C}/1,5\text{ mm Hg}$. Utbytte 21,65 g (63 %)

3'- γ -(N-karbotoksy-N-metylamino)propyl-spiro(cyklopentan-1,1'-inden) i form av en gul olje.

3'- γ -(N-karbotoksy-N-metylamino)propyl-spiro(cyklopentan-1,1'-inden) (17,3 g; 0,055 mol), eddiksyre (104 ml) og 48 %-ig bromhydrogensyre (37,5 ml) blandes, kokes 5 timer og inndampes deretter i vakuum. Resten tilsettes vann (200 ml) og et overskudd av konsentrert ammoniakkoppløsning. Det frigjorte amin ekstraheres fra med eter (3 x 150 ml). Eteroppløsningen tørkes med vannfritt kaliumkarbonat, hvorefter oppløsningsmiddelet fjernes. Den frie basen oppnås som en gul olje (12,7 g; 95 %). Basen oppløses i 100 ml tørr aceton og tilsettes en oppløsning av fumarsyre (6,5 g) i aceton (750 ml). En felling oppnås som filtreres av og omkrystalliseres fra aceton. Fargeløse krystaller av 3'- γ -metylaminopropyl-spiro(cyklopentan-1,1'-inden)-hydrogenfumarat med smeltepunkt 90°C .

På analog måte fremstilles via mellomproduktet

3'- γ -(N-karbotoksy-N-metylamino)propyl-spiro(cykloheksan-1,1'-inden).

b) 3'- γ -metylaminopropyl-spiro(cykloheksan-1,1'-inden)

Fumarsyre monoaminsalt. Smp. $92 - 96^{\circ}\text{C}$.

EKSEMPEL 7

3'- γ -(1-pyrrolidinyl)propyl-spiro(cyklopentan-1,1'-inden)

Grignard-reagensen fremstilles fra γ -metoksypropylbromid (30,6 g; 0,2 mol) og magnesiumspon (4,8 g; 0,2 gramatom) i tetrahydrofuran og omsettes med spiro(cyklopentan-1,1'-inden)-3'-on (18,6 g, 0,1 mol) analogt eksempel 1. Reaksjonsproduktet rystes ut med benzen, de forenede benzenoppløsningene tørkes med vannfritt magnesiumsulfat og oppløsningsmiddelet destilleres

av i vakuum. 3'- γ -metoksypropyl-spiro(cyklopentan-1,1'-indan)-3'-ol oppnås som en gulaktig olje (utbytte 27,1 g). Den rå metoksyforbindelsen kokes under tilbaketilbake 3 døgn med 48 %-ig bromhydrogensyre (50 ml) og eddiksyre (100 ml). Oppløsningen konsentreres i vakuum, eter tilsettes den oppnådde oljen, hvorefter oppløsningen vaskes med vann og 2 N natriumhydroksyd-oppløsning. Etter tørking med magnesiumsulfat destillerer oppløsningsmiddelet av, hvorved en brun olje oppnås som hovedsakelig består av 3'- γ -brompropyl-spiro(cyklopentan-1,1'-inden). Forbindelsen kan renses ved destillasjon i vakuum og oppnås da som en fargeløs olje med kokepunkt 148°C/ 1 mm Hg. $n_D^{25} = 1,5769$.

Rått 3'- γ -brompropylspiro(cyklopentan-1,1'-inden) (14,5 g), pyrrolidin (50 ml) og vannfri toluen (50 ml) blandes og kokes under tilbaketilbake i 7 timer. Blandingen dampes inn hvorved 20,1 g brun olje oppnås, som tas opp i eter og vann. Eterfasen ekstraheres med 2 x 150 ml fortynnet svovelsyre (100 g konsentrert svovelsyre til 350 ml vann). De forenede vannfasene vaskes med eter, hvorefter oppløsningen alkaliseres med 40 %-ig natriumhydroksyd. Det frigjorte amin ekstraheres ut med trikloretylen. Ekstraktet tørkes med vannfritt kaliumkarbonat, hvorefter oppløsningsmiddelet destillerer av i vakuum. En brun olje oppnås (11,8 g), som destillerer i vakuum. Det rene sluttprodukt 3'- γ -(1-pyrrolidinyl)propyl-spiro-cyklopentan-1,1'-inden oppnås som en fargeløs olje med kokepunkt 150 - 162°C/ 0,9 mm Hg. $n_D^{25} = 1,5540$. Perkloratet danner fargeløse krystaller som etter omkrystallisasjon fra 2-propanol smelter ved 115°C.

EKSEMPEL 8

3'- β -metylaminoetyl-spiro(cyklopentan-1,1'-inden)

3'- β -metylaminoetyliden-spiro(cyklopentan-1,1'-indan)hydroklorid (26,4 g; 0,10 mol) kokes under tilbaketilbake med 500 ml 0,1 N saltsyre i 1 time og avkjøles til ca. +4°C, hvorefter det utkrystalliserte salt filtreres av, vaskes med isvann og

törkes. Smp. 250 - 252°C. Utbytte 17,3 g (65 %) av hydroklorid av 3'-β-metylaminoetyl-spiro(cyklopentan-1,1'-inden).

Ytterligere materiale oppnåes ved konsentrering av moderluten. Krystallisasjon fra 2-propanol gir et produkt med smp. 252 - 253°C.

På samme måte oppnåes fra 3'-β-dimetylaminoetyliden-spiro(cyklopentan-1,1'-inden)hydroklorid hydrokloridet av 3'-β-dimetylaminoetyl-spiro(cyklopentan-1,1'-inden). Perkloratet oppnåes hvis dette hydroklorid overføres til fri base og felles med perklorsyre. Efter krystallisasjon fra 2-propanol/metanol får man saltet med smp. ca. 100°C.

EKSEMPEL 9

3'-β-metylaminoetyl-spiro(cyklopentan-1,1'-inden)

Rått 3'-β-metylaminoetyliden-spiro(cyklopentan-1,1'-inden) (10 g) fremstilt ifølge eksempel 3, kokes under tilbakeløpskjøling med en oppløsning av overskudd av klorhydrogen i 2-propanol 1 time og avkjøles til romtemperatur. Diisopropyleter tilsettes, hvorved hydrokloridet av 3'-β-metylaminoetyl-spiro(cyklopentan-1,1'-inden) faller ut. Saltet suges av og omkrystalliseres fra 2-propanol. Det oppnådde produkt er identisk med det som fremstilles ifølge eksempel 8.

EKSEMPEL 10

3'-β-aminoetylspiro(cyklopentan-1,1'-inden)

a) Spiro(cyklopentan-1,1'-inden)-3'-ylidenacetonitril.

En blanding av cyaneddiksyre (85 g; 1,0 mol) og spiro(cyklo-

pentan-1,1'-indan)-3'-on (186 g; 1,0 mol) tilsettes under omrøring og avkjøling dråpevis piperidin (85,2 g; 1,0 mol) i slik fart at temperaturen ikke overstiger 40-60°. Etter tilsetning av benzen (300 ml) kokes blandingen under tilbakesløpskjøling i løpet av et dogn, hvorunder dannet vann kontinuerlig skilles fra. Benzen og piperidin destillerer av under redusert trykk og den oppnådde olje destilleres i vakuum. Ved 130-140°/1 Torr oppnås en fargeløs olje som består av nitrilet i overskriften samt isomeren spiro(cyklopentan-1,1'-inden)-3'-ylacetonitril og noe uomsatt keton. Blandingens oppløses i varm heksan og kjøles, hvorved spiro(cyklopentan-1,1'-indan)-3'-ylidenacetonitril krystalliserer ut som fargeløse krystaller med smp. 82°.

b) Isomerisering av nitrilblanding fra moderlut.

Moderluten fra a) befries fra oppløsningsmiddel, hvorved en olje oppnås som består av ca. 70 % spiro(cyklopentan-1,1'-inden)-3'-ylacetonitril og 30 % spiro(cyklopentan-1,1'-indan)-3'-ylidenacetonitril og uomsatt keton. 110 g av en slik blanding oppløses i etanol (300 ml) og tilsettes natrium (0,6 g) samt kokes 2 døgn. Etter avdestillasjon av alkoholen og behandling med vann oppnås en olje som oppløses i eter, vaskes, tørkes og inndampes. Produktet består etter denne isomerisering nesten utelukkende av spiro(cyklopentan-1,1'-indan)-3'-ylidenacetonitril samt keton, og nitrilet separeres fra denne blanding ved krystallisasjon fra heksan som beskrives i punkt a) foran.

c) 3'-β-aminoetyliden spiro(cyklopentan-1,1'-indan).

En oppløsning av spiro(cyklopentan-1,1'-indan)-3'-ylidenacetonitril (10,5 g; 0,05 mol) i vannfri eter (100 ml) tilsettes dråpevis under omrøring til litiumaluminiumhydrid (2,5 g; 0,066 mol) suspendert i eter (200 ml). Etter koking i 3 timer kjøles den til romtemperatur og overskuddet hydrid spaltes ved tilsetning dråpevis av mettet natriumsulfatoppløsning. Den oppnådde fellingen filtreres av og vaskes med eter. Eteroppløsningene rystes med 2 N klorhydrogensyre. De sure ekstrakte konsentreres til lite volum i vakuum (badtemperatur under 40°) og aminohydrokloridet helles ut ved behandling med konsentrert

klorhydrogensyre i kulde. Utbytte 10,6 g (85 %). Omkrystallisasjon fra 2-propanol gir farveløse krystaller med smp. 190° identiske med produktet fremstilt ifølge eksempel 3g.

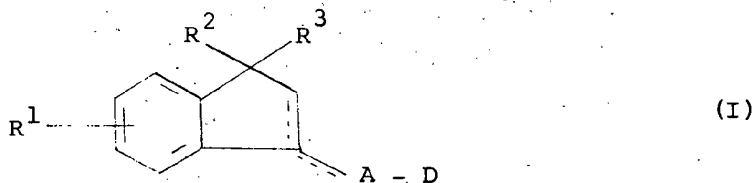
d) 3'-aminoethylspiro(cyklopentan-1,1'-inden).

3'- β -aminoethylidenspiro(cyklopentan-1,1'-inden)hydroklorid 4,0 g; 0,016 mol) kokes i 4 timer med en blanding av vann (100 ml) og konsentrert klorhydrogensyre (15 ml). Oppløsningen avkjøles, hvorved 3,8 g (95 %) hydroklorid av 3'- β -aminoethyl-spiro(cyklopentan-1,1'-inden) krystalliserer ut. Smp. $256-257^{\circ}$ etter omkrystallisasjon fra 2-propanol.

Et identisk produkt oppnåes hvis spiro(cyklopentan-1,1'-inden)-3'-ylacetonitril reduseres med litiumaluminiumhydrid slik som beskrevet i punkt c) foran.

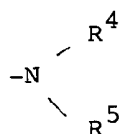
P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av farmakodynamisk aktive, basisk substituerte indanderivater med den generelle formel

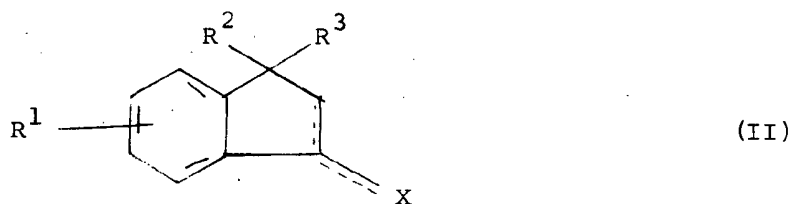


hvor R^1 betegner hydrogen, halogen eller en alkoksygruppe med 1 - 3 karbonatomer,
 R^2 og R^3 betegner alkylgrupper med 1 - 3 karbonatomer, eller $R^2 + R^3$ sammen med det karbonatom til hvilket de er bundet, danner en karbocyklisk ring med 3 - 7 karbonatomer, A betegner enten en eventuelt

C_{1-3} -alkylsubstituert etylen-, trimetylen- eller tetrametylengruppe eller motsvarende ylidengruppe og D en gruppe med den generelle formel



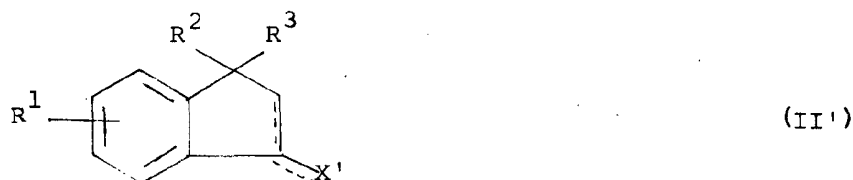
hvor R^4 og R^5 hver for seg betegner et hydrogenatom eller en C_{1-4} -alkylgruppe eller tilsammen og sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet, danner en mettet 5 - 7-leddet heterocyklisk ring, som foruten dette nitrogenatom kan inneholde et oksygenatom eller et eventuelt C_{1-3} -alkylert nitrogenatom, eller A og D tilsammen betegner en piperidyl- eller en N-(C_{1-3} -alkyl)-piperidylgruppe som i 4-stilling er forbundet med indengruppen, og de stiplede linjer betegner en dobbeltbinding i enten endo- eller eksostilling, eller tilsvarende aminoksyder, kvaternære ammoniumforbindelser eller saltene derav med fysiologisk aksepterbare syrer, karakterisert ved at man a) reduserer et indanderivat med den generelle formel



hvor R^1 , R^2 , R^3 og de stiplede linjer har de ovenfor angitte betydninger og X betegner en cyanoalkyl-, karbamoylalkyl-, N-mono- eller N-disubstituert karbamoylalkyl-, nitroalkyl-, oksiminoalkyl-, iminoalkyl- eller alkoksy-karbonyl-aminoalkylgruppe, hvorved gruppen X omdannes til sidekjeden $-A-NR^4R^5$ i formel I,

eller

b) hydrolyserer et indanderivat med den generelle formel



hvor R^1 , R^2 og R^3 , samt de stiplede linjer har de tidligere gitte betydninger, og

X' betegner en alkoksykarbonylaminoalkylgruppe,

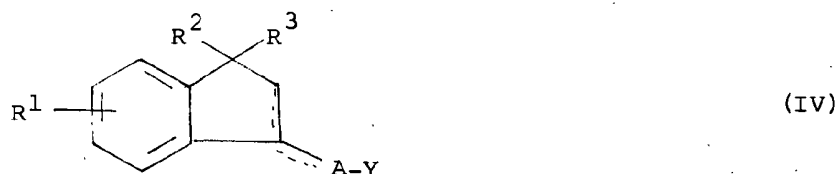
eller

c) omsetter et substitueret indanon med den generelle formel



hvor R^1 , R^2 og R^3 har de ovenfor angitte betydninger, med et tertiært aminoalkylmetallhalogenid i hvilken aminoalkyldelen svarer til den ovenfor definerte sidekjede -A-D, hvorefter det dannede addukt hydrolyseres og der spaltes vann fra den som mellomprodukt dannede indanol, eller

d) omsetter et indanderivat med den generelle formel



hvor R^1 , R^2 , R^3 , A og de stiplede linjer har de ovenfor angitte betydninger og Y betegner et halogenatom eller en reaktiv forestret hydroksygruppe med et amin med den generelle formel

138628



hvor R^4 og R^5 har de ovenfor angitte betydninger, eller med et alkalimetallsalt derav, hvorefter man om ønsket på i og for seg kjent måte omleirer en i en dannet forbindelse med den generelle formel I tilstedeværende eksocyklisk dobbeltbinding til en endocyklisk dobbeltbinding, og/eller om ønsket på i og for seg kjent måte C_{1-4} -alkylerer et oppnådd primært eller sekundært amin med den generelle formel I til det tilsvarende sekundære eller tertiære amin eller kvaternære ammoniumforbindelse, og/eller om ønsket dealkylerer et oppnådd tertiært amin til tilsvarende sekundært amin, og/eller om ønsket på i og for seg kjent måte innfører et halogenatom eller en C_{1-3} -alkoksygruppe på fenytringen i en dannet forbindelse hvor R^1 er hydrogen, og/eller om ønsket omdanner et dannet amin med formel I til et salt med en fysiologisk akseptbar syre eller til det tilsvarende aminoksyd.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, karakterisert ved at man fremstiller 3'- β -metylaminoetyl-5'-klorspiro(cyklopentan-1,1'-inden).
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, karakterisert ved at man fremstiller 3'- β -metylaminoethylspiro-(cyklopentan-1,1'-inden).
4. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, karakterisert ved at man fremstiller 3'- β -dimetylaminoethylspiro-(cyklopentan-1,1'-inden).
5. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, karakterisert ved at man fremstiller 3'- α -metyl- β -dimetylaminoethylspiro-(cyklopentan-1,1'-inden).
6. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, karakterisert ved at man fremstiller 3'- γ -dimetylamino-propyl-5'-fluorspiro-(cyklopentan-1,1'-inden).

7. Fremgangsmåte ifölge krav 1 eller 2, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at man fremstiller 3'- β -aminoetyli-
denspiro-(cyklopentan-1,1'-indan).
8. Fremgangsmåte ifölge krav 1 eller 2, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at man fremstiller 3'- β -metylamino-
etylidenspiro-(cyklopentan-1,1'-indan).
9. Fremgangsmåte ifölge krav 1 eller 2, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at man fremstiller 3'- β -dimetylamino-
etylidenspiro-(cyklopentan-1,1'-indan).