



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGKNINGSSKRIFT 64574

C (45) Patentti myönnetty 12.12.1983
Patent meddelat

(51) Kv.lk. 3 Int.Cl. 3 C 07 C 87/458, 103/365

(21) Patentihakemus — Patentansöknng	773193
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	26.10.77
(23) Aikupäivä — Giltighetsdag	26.10.77
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	28.04.78
(44) Nähtävääksipanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	31.08.83
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	27.10.76
Iso-Britannia-Storbritannien(GB)	44675/76

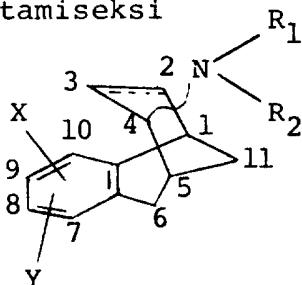
(71) Akzo N.V., IJssellaan 82, Arnhem, Hollanti-Holland(NL)

(72) David Samuel Savage, Newton Mearns, Glasgow, Scotland, Thomas Sleigh,
Branchalwood, Wishaw, Scotland, John Kellock Clark, Silverton Hill,
Hamilton, Scotland, Iso-Britannia-Storbritannien(GB)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä uusien biologisesti aktiivisten 4-aminobentsobisyklo (3,3,1)-
noneenijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av
nya biologiskt aktiva 4-aminobensobicyklo (3,3,1) nonenderivat

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien kaavan I mukaisten biolo-
gisesti aktiivisten 4-aminobentsobisyklo(3,3,1)noneenijohdannaisten ja
niiden suolojen valmistamiseksi



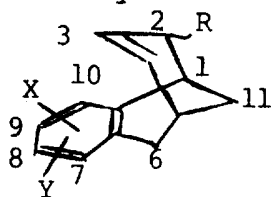
I

jossa kaavassa R_1 on vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai 1-4 hiiliatomia sisältävästä alifaattisesta karboksyylihaposta peräisin oleva asyyli, R_2 on vety tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, X ja Y voi olla vety, hydroksyyli, halogeeni, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksi, ja katkoviiva merkitsee mahdollista ylimääräistä sidosta.

Yleisen kaavan I mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita biologisia ominaisuuksia varsinkin sellaisina masennuslääkkeinä, joilla ei ole pitkittynyttä vaikutusta ruokahaluun. Tässä suhteessa nämä yhdisteet eroavat olennaisesti samantyyppisistä US-patenttijulkaisun 4 008 277 yhdisteistä, 11-aminobentos(b)bisyyklo[3,3,1]non-3,6-(10a)dieeneistä. Viimeksimainituilla yhdisteillä on jatkuva ruokahalutomuutta aiheuttava vaikutus ja kohtalainen antidepressiivinen vaikutus, ja tällainen vaikutustapa tekee nämä yhdisteet masentuneiden henkilöiden hoitoon sopimattomiksi. Rakenteellisesti samantyyppisiä yhdisteitä tunnetaan myös US-patenttijulkaisusta 3836670. Nämä yhdisteet eroavat kuitenkin vaikutustavaltaan esillä olevan hakemuksen mukaisista yhdisteistä siinä, että ne ovat analgeettisesti ja anti-inflammatorisesti aktiivisia, mutta niillä ei ole masennuslääkeaktiivisuutta.

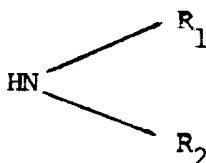
Keksinnön mukaiset yhdisteet valmistetaan jollakin seuraavista menetelmävaihtoehdoista:

a) kaavan II mukainen yhdiste



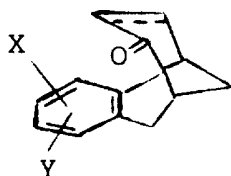
II

jossa X ja Y merkitsevät samaa kuin edellä ja R on tunnettu poistuva ryhmä, saatetaan reagoimaan seuraavan kaavan mukaisen amiinin kanssa.



tai sen suolan kanssa, jossa kaavassa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, tai

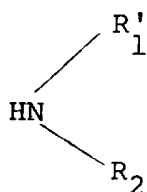
b) kaavan V mukainen yhdiste



V

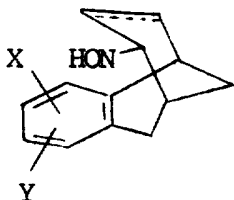
jossa X, Y ja katkoviiva merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan pelkistimen läsnäollessa reagoimaan formamidin, N-alkyyliformamidin, N,N-dialkyyliformamidin tai seuraavan kaavan mukaisen amiinin kanssa

64574



tai sen suolan kanssa, jossa kaavassa R_2 merkitsee samaa kuin edellä ja R'_1 merkitsee samaa kuin R_1 , paitsi ei asyyliryhmää, ja tämän jälkeen reaktiossa mahdollisesti saatu N-formyylijohdannainen voidaan pelkistää tai hydrolysoida,

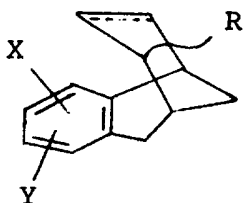
c) kaavan VI mukainen yhdiste



VI

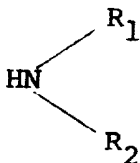
jossa X, Y ja katkoviiva merkitsevät samaa kuin edellä, pelkistetään, tai

d) kaavan VII mukainen yhdiste



VII

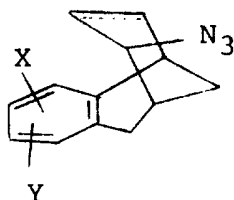
jossa katkoviiva, X, Y ja R merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan seuraavan kaavan mukaisen amiinin kanssa



tai sen suolan kanssa, jossa kaavassa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, tai

e) pelkistetään kaavan VIII mukainen yhdiste

64574



VIII

jossa katkoviiva, X ja Y merkitsevät samaa kuin edellä, ja tämän jälkeen menetelmillä a)-e) saatu yhdiste voidaan

- alkyloida tai asyloida typpiatomista, kun R₁ tai R₂ tai molemmat ovat vetyjä, ja/tai

- erottaa erillisiksi stereo ja/tai optisiksi isomeereiksi ja/tai

- pelkistää vastaavaksi tyydytetyksi yhdisteeksi, mikäli asemassa 2(3) on kaksoissidos, ja/tai

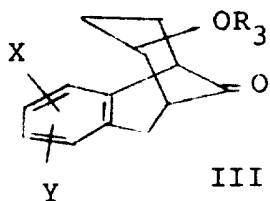
- muuttaa farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

Menetelmävaihtoehdossa a) lähtöaineen II poistuva ryhmä R on edullisesti halogeeni, kuten jodi, bromi tai kloori, mutta voidaan käyttää myös muita poistuvia ryhmiä, kuten esterit- tai eetteriryhmiä ja varsinkin sulfonyylioksiryhmiä, joita ovat esim. tosyylioksi- ja mesylioksi-ryhmä.

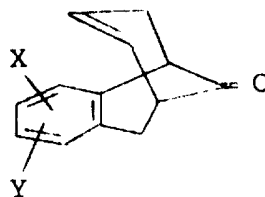
Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa on tyydytetty sidos molekyylin asemassa 2, voidaan myös valmistaa vastaavista kaavan I mukaisista tyydyttämättömistä yhdisteistä suorittamalla hydraus sopivan katalyytin, kuten Pt, PtO₂, Pd/C tai edullisesti Raney-nikkelin läsnäollessa.

Yleisen kaavan II mukaiset lähtöaineet ovat uusia yhdisteitä. Ne voidaan valmistaa kirjallisuudesta tunnetuilla samantyyppisten yhdisteiden valmistuksessa käytetyillä menetelmillä.

Hyvin sopiva kaavan II mukaisten yhdisteiden synteessin lähtöaine on yleisen kaavan III tai IV mukainen yhdiste



III



IV

joissa X ja Y ovat edellä määriteltäviä ja R₃ on vety tai tunnettu suoja-ryhmä.

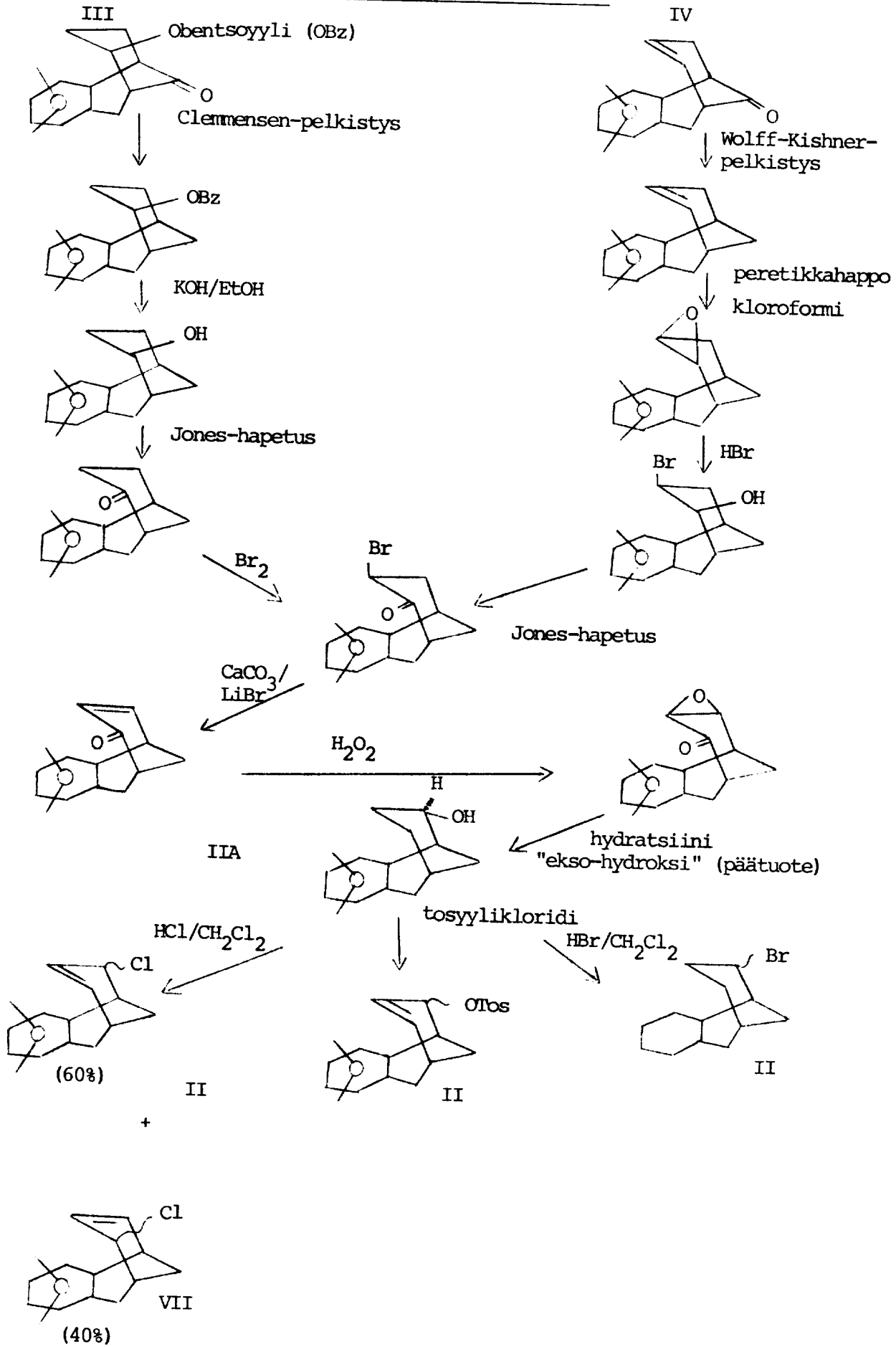
Kaavan III mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa tavalliseen tapaan lähtemällä mahdollisesti substituoidusta β -tetralonin enaminiesta. Kyseinen tetraloni muunnetaan akroleiinin kanssa vastaavaksi 4-hydroksibentso(b) bisyklo[3,3,1]nonen-11-oniksi. 4-hydroksiryhmä voi lisäksi olla suojattu tunnetulla hydroksin suojaryhmällä, kuten bentsyyli-, tetrahydropyranyyli- tai edullisesti asyyliiryhmällä, joita ovat esim. asetyyli- ja bentsoyyliiryhmä.

Kun 4-hydroksiryhmä sulfonyloidaan esimerkiksi tosyyli- tai mesyylikloridilla ja sen jälkeen näin saatu sulfonyylioksi-ryhmä poistetaan, saadaan yleisen kaavan IV mukainen yhdiste.

2-tetralonienamiinin ja akroleiinin välinen kondensaatio on edullista suorittaa tertiäärisen amiinin läsnäollessa lämpötila-alueella noin 30-120°C, edullisesti liuottimen kiehumispisteessä, ja tarjolla on useita käyttökelpoisia liuottimia. Seuraavalla sivulla olevassa kaaviossa on esitetty pääpiirteissään tapa, jolla kaavan II mukainen tuote voidaan valmistaa lähtemällä kaavan III tai IV mukaisesta yhdisteestä.

Menetelmävaihtoehdossa (b) käytetään lähtöaineena kaavan V mukaista α, β -tyydyttämätöntä tai tyydytettyä ketonia, joka voidaan valmistaa kaaviossa esitetyllä tavalla.

Lähtöaineiden valmistuskaavio



Tunnettuja pelkistimiä tässä yhteydessä ovat muurahaishappo ja muurahaishappojohdannaiset (Leuckart-reaktio), metallihydridit, varsinkin kompleksiset metallihydridit, kuten litiumalumiinihydridi, natriumboorihydridi, natriumsyanoboorihydridi, natriumtrimetoksiboorihydridi ja di-isobutyylialumiini ja di-isobutyylialumiinihydridi, ja alkalimetallit, edullisesti natrium, alkoholissa kuten etanolissa tai isopropanolissa.

Yleensä kaavan V mukaisen α, β -tydyttämättömän ketonin (katko- viiva tarkoittaa mahdollista ylimääräistä sidosta) pelkistävä aminaatio johtaa seokseen, jossa on kaavan I mukaista tyydytettyä ja tyydyttämättöntä amiinia. Saatujen seosten komponenttisuhteet riippuvat käytetystä pelkistimestä. Kun käytetään muurahaishappoa tai muurahaishappojohdannaista pelkistimenä, saadaan pääasiassa kaavan I mukaista tyydytettyä amiinia.

Tyydytetyn ja tyydyttämättömän yhdisteen seos voidaan erottaa fysikaalisin keinoin, kuten kiteyttämällä, pylväskromatografisesti, ohutkerroskromatografisesti jne.

Jos edellä mainitussa pelkistävässä aminaatioissa käytetään formamidia tai N-alkyyliformamidia, saadaan lähinnä kaavan I mukaisen yhdisteen N-formyylijohdannaista, joka voidaan hydrolysoida kaavan I mukaiseksi primääriseksi tai sekundaariseksi amiiniksi vastaavasti tai pelkittää tavalliseen tapaan niin, että formyyli-ryhmä muuttuu metyyli-ryhmäksi. Menetelmävaihtoehdossa (c) käytetty kaavan VI mukainen yhdiste voidaan valmistaa saattamalla kaavan V mukainen ketoni reagoimaan hydroksyyliamiinin tai hydroksyyliamiinialkyyli- tai hydroksyyliamiinifenyylialkyylietterin kanssa.

Menetelmävaihtoehdossa (c) pelkistimenä voidaan käyttää mitä tahansa tunnettua oksiimien pelkistysreagenssia, kuten katalyyttin läsnäollessa, metallihydridejä, varsinkin litiumalumiinihydridiä, alkalimetalleja, varsinkin natriumia, sopivassa liuottimessa kuten eetterissä, bentseenissä tai alkoholissa tai sinkkipölyä tai alkalimetalli-amalgaamaa (esim. litiumamalgaamaa tai natriumamalgaamaa) esimerkiksi natriumhydroksidissa.

Tällä pelkistyksellä saadaan pääasiassa kaavan I mukaisia tyydytettyjä yhdisteitä.

Menetelmävaihtoehdossa (d) kaavan VII mukainen lähtöaine voidaan valmistaa kaaviossa esitetyllä tavalla tai kaavan V mukaisesta yhdisteestä pelkistämällä oksoryhmä hydroksyyli-ryhmäksi ja muuttamalla tämä hydroksyyli-ryhmä edellä mainituksi tunnetuksi poistuvaksi ryhmäksi. Kaavan V mukaisen ketonin pelkistys vastaavaksi alkoholiksi voidaan

64574

suorittaa käyttämällä mitä tahansa tässä yhteydessä tunnettua pelkistintä, kuten vetyä sopivan katalyytin läsnäollessa, metallihydridejä, kuten litiumalumiinihydridiä, natriumboorihydridiä, natriumsyanoboorihydridiä, alumiinihydridiä jne. Kun lähdetään α, β -tyydyttämättömästä ketonista, voidaan vastaava α, β -tyydyttämätön alkoholi saada käyttämällä sellaisia pelkistimiä, jotka eivät vaikuta konjugoituun kaksoissidokseen, kuten natriumboorihydridiä ja varsinkin alumiini-isopropoksidia isopropanolissa (Meerwein-Ponndorffpelkistys) tai alumiinihydridiä.

Menetelmävaihtoehdossa (e) pelkistys suoritetaan tunnetulla atsidien pelkistysmenetelmällä, esim. käyttämällä kompleksisia metallihydridejä, kuten litiumalumiinihydridiä. Muita pelkistystapoja löytyy tunnetuista kemian oppikirjoista.

Kaavan VIII mukainen atsidi valmistetaan saattamalla kaavan VII mukainen yhdiste reagoimaan natrium- tai kaliumatsidin kanssa.

Edellä mainittujen kaavan I mukaisten yhdisteiden primaaristen valmistusreaktioiden jälkeen kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan muuntaa funktionaaliseksi johdannaisiksi, kuten suoloiksi, tai yksi keksinnön mukainen yhdiste voidaan muuttaa toiseksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi.

Fenyylirungon substituentti on mahdollista muuttaa toiseksi X:n ja/tai Y:n määritelmän puitteissa. Esimerkiksi metoksiryhmä voidaan muuttaa hydroksyyli ryhmäksi esim. käsittelemällä yhdistettä sulalla pyridiinihydrokloridilla ilman liuotinta tai hydrolysoimalla se bromivedyn avulla, hydroksyyli ryhmä voidaan tavalliseen tapaan muuttaa alkoksiryhmäksi, halogeeniksi tai asyylioksi ryhmäksi.

Keksinnön mukaiset amiinit, jotka ovat substituomattomia tai monosubstituoituja typpiatomista (R_1 ja/tai $R_2 =$ vety), voidaan alkyloida tavalliseen tapaan esim. saattamalla yhdiste reagoimaan alkyylihalogenidin kanssa tai asyloimalla yhdiste ja sen jälkeen pelkistämällä karbonyyli ryhmä.

Metyyli ryhmien liittämässä typpi atomiin on edullista käyttää Eschweiler-Clarke-menetelmää tai formaldehydin tai halogeenimuurahais-happoesterien kanssa tapahtuvaa reaktiota ja sen jälkeen pelkistystä esim. natriumsyanoboorihydridillä.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden asyylijohdannaiset, joissa vähintään toinen ryhmistä R_1 ja R_2 on vety, voidaan saada asyloimalla yhdisteet tavalliseen tapaan, edullisesti käyttämällä anhydridiä tai happohalogenidia.

Kaikki nämä lisämuunnokset, jotka voidaan tehdä edellä mainittujen primaaristen reaktioiden jälkeen, ovat tavanomaisia ja alalla hyvin tunnettuja. Mikäli näiden lisämuunnosten yhteydessä on mainittu joitakin spesifisiä reagensseja, on selvää, että ne voidaan korvata muilla orgaanisessa kemiassa tunnetuilla reagensseilla, joilla on samanlainen vaikutus kuin mainituilla spesifisillä reagensseilla.

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä on kolme asymmetriakeskusta. Näin ollen yhdiste I voi koostua seoksesta, jossa on kahta kaavan I mukaista raseemista diastereoisomeeria, joissa aminoryhmä on joko ekso- tai endoasemassa. Raseemiset diastereoisomeerit I voidaan haluttaessa erottaa fysikaalisilla menetelmillä, kuten fraktionaalilla kiteytyksellä, pylväskromatografialla, preparatiivisella ohutkerroskromatografialla tai vastavirtajakaantumisella.

Diastereosiomeerien erottaminen voidaan kuitenkin suorittaa myös aikaisemmassa synteesivaiheessa, esim. kaaviosivun kaavan IIA tai VII mukaiselle yhdisteelle. Tämä synteesin aikaisemmassa vaiheessa tapahtuva erotus johtaa suoraan kaavan I mukaiseen spesifiseen (raseemiseen) diastereosiomeeriin.

Kaavan I mukaiset raseemiset (erilliset) diastereoisomeerit voidaan haluttaessa erottaa tavalliseen tapaan optisesti aktiivisen hapon, esim. (+)- tai (-)-viinihapon, avulla. Tämä erotus voidaan kuitenkin suorittaa myös aikaisemmassa synteesivaiheessa. Siinä tapauksessa synteesi johtaa suoraan optisesti aktiiviseen kaavan I mukaiseen yhdisteeseen.

Sekä kaavan I mukaiset raseemisesti että optisesti aktiiviset diastereoisomeerit ja niiden seokset kuuluvat keksinnön suojapiiriin.

Kaavan I mukaiset uudet yhdisteet voidaan eristää reaktioseoksesta farmaseuttisesti hyväksyttävänä happoadditiosuoloina reaktioolosuhteista riippuen. Farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat voidaan valmistaa käsittelemällä vapaa emäs I orgaanisella tai epäorgaanisella hapolla, kuten suolahapolla, bromivetyhapolla, jodivetyhapolla, rikkihapolla, fosforihapolla, etikkahapolla, propionihapolla, glykolihapolla, omena-, maloni-, meripihka, viini-, sitruuna-, bentsoe, askorbiinihapolla jne.

Yleisen kaavan I ryhmien X, Y, R₁ ja R₂ määritelmässä käytetty termi "1-4 hiiliatomi sisältävä alkyyli" tarkoittaa tyydytettyä haarautunutta tai haarautumatonta hiilivetyryhmää, kuten metyyliä, etyyliä, n-propyyliä, n-butyylä, syklopropyyliä, syklobutyylä, isopropyyliä, isobutyylä ja tert.-butyyliä. Sama pätee X:n ja Y:n määritelmässä käytetyn termin

64574

"1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksi alkyyliryhmään".

Halogeeni on edullisesti kloori tai bromi.

Ryhmän R_1 ollessa 1-4 hiiliatomia sisältävästä alifaattisesta karboksyylihaposta peräisin oleva asyyli sopivia alifaattisia karboksyylihappoja ovat esim. etikkahappo, propionihappo, voi-happo ja isovoi-happo.

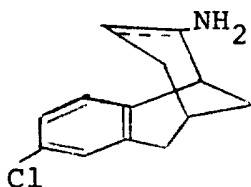
Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa enteraalisesti tai parenteraalisesti edullisen vuorokausiannoksen ollessa 0,01-10 mg ruumiinpainon kiloa kohti.

Sopiviin apuaineisiin sekoitettuna yhdisteet I voidaan puristaa kiinteiksi annosyksiköiksi kuten pillereiksi, tableteiksi tai päällystetyiksi tableteiksi tai valmistaa kapseleiksi.

Sopivien nesteiden avulla yhdisteistä I voidaan valmistaa myös liuosten, suspensioiden tai emulsioiden muodossa olevia ruiskeita.

Tämän keksinnön mukaisissa edullisissa yhdisteissä kaavassa I R_1 ja R_2 on vety tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä ja X ja Y on vety, halogeeni tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä.

Vielä edullisempia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa katkoviiva tarkoittaa ylimääräistä sidosta ja X on vety ja Y on halogeeni, ja varsinkin yhdiste, jonka kaava on



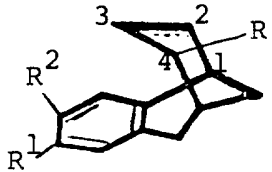
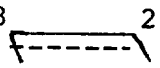
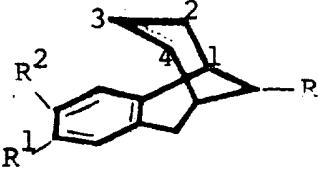
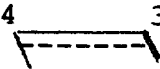
ja näiden suolat.

Seuraavat farmakologiset vertailukokeet suoritettiin esillä olevien yhdisteiden edullisten ominaisuuksien osoittamiseksi. Vertailuyhdisteinä on käytetty eräitä US-patenttijulkaisusta 4 008 277 tunnettuja yhdisteitä.

A. Hiirientappamisaktiivisuuden inhibitiokoe

Hiirientappamisaktiivisuuden vähenemistä rotilla pidetään yleensä osoituksena tietyn lääkeaineen mahdollisesta antidepressiivisestä vaikutuksesta. Seuraavassa taulukossa on esitetty tulokset tästä kokeesta, jolloin hiirientappamisaktiivisuuden väheneminen tai inhibiatio on ilmaistu ED_{50} -arvoina.

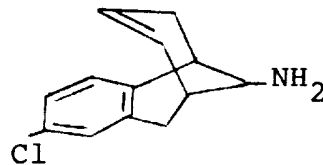
64574

N:o	Yhdisteet				Hiirientappamisaktiivisuuden inhibitio ED ₅₀ (mg/kg kehonpainoa)
					
					
	R ¹	R ²		R	(i.p.)
1	CH ₃	H	Kaksoissidos	NH ₂	8 "
2	Cl	Cl	Yksinkertainen sidos	"	2 "
3	"	"	Kaksoissidos	"	4 "
4	"	H	Yksinkertainen sidos	"	6 "
5	"	"	Kaksoissidos	"	3 "
6	H	"	"	"	" "
<u>Vertailuyhdisteet:</u>					
					
					
	R ¹	R ²		R	(i.p.)
1	H	H	Kaksoissidos	NH ₂	16 "
2	Cl	Cl	"	NHCH ₃	12 "
3	"	H	Yksinkertainen sidos	NH ₂	11 "
4	"	"	"	"	20 (s.c.)

B. Anorektinen aktiivisuus

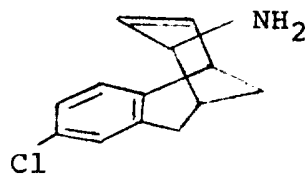
Kokeessa käytettiin rottia, jotka alunperin painoivat 340-400 g. Tutkittavia yhdisteitä lisättiin rottien ruokaan. Tällaista ruokaa syötettiin sitten rotille 7 päivän ajan, ja merkittiin muistiin tutkitavan yhdisteen vaikutukset rottien päivittäin syömään ruokamäärään.

a. Vertailuyhdiste:



Annettaessa rotille vertailuyhdistettä (jota oli sekoitettu 0,1 % rottien ruokaan) rottien syömä ruokamäärä koepäivänä 0 oli 26 g, ja se putosi 12 g:aan kahden päivän kuluttua, nousten sen jälkeen hitaasti 15 g:aan 7 päivän kuluttua. Samana ajanjaksona (seitsemän päivän kuluttua) sellaisilla rotilla, joille tutkittavaa yhdistettä ei ollut annettu, niiden syömä ruokamäärä oli melkein sama kuin koepäivänä 0 eli 27 g. Täten 7 päivän kuluttua tutkittavalla yhdisteellä käsiteltyjen rottien syömä ruokamäärä oli vähentynyt noin 45 %:lla vertailuryhmiin nähden.

b. Esillä olevan keksinnön mukainen yhdiste:



Käytettäessä tutkittavana yhdisteenä esillä olevan keksinnön mukaista yhdistettä (sitä sekoitettiin 0,1 % rottien ruokaan) ei havaittu samantyyppistä jatkuvaa anorektista vaikutusta kuin vertailuyhdisteellä. Alkuperäinen rottien syömä ruokamäärä putosi koepäivän 0 arvosta 28 g kahden päivän kuluttua 19 g:aan, mutta nousi sitten 7 päivän kuluttua melkein alkuperäiseen arvoonsa 24 g.

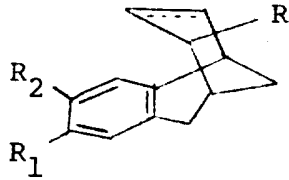
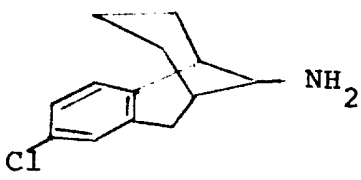
C. Serotonerginen aktiivisuus (eli 5-HT-aktiivisuus)

Monilla antidepressiivisesti vaikuttavilla lääkeaineilla on vaikutuksia keskeisiin 5-HT-järjestelmiin. On yleisesti tunnustettu, että näillä vaikutuksilla on tärkeä osuus antidepressiivisten lääkeaineiden vaikutusmekanismissa.

5-HT:llä aikaansaatuja rotan funduksen supistuksia käytetään 5-HT-reseptorien vaikutusten toteamiseen. Lääkeaineet, joilla on taipumus reagoida 5-HT-reseptoreiden kanssa, voivat aiheuttaa samanlaisia supistuksia tai ne voivat estää serotoniinilla aikaansaatuja supistuksia. Jos yhdiste itse aiheuttaa supistuksia ja jos normaaleilla anti-serotoniini-yhdisteillä on antagonistinen vaikutus näihin supistuksiin, yhdisteen katsotaan toimivan 5-HT-agonistina (toisin sanoen sillä on serotoniinin kaltainen vaikutus).

Tutkittavan yhdisteen agonistista aktiivisuutta kuvaa sen PD_2 -arvo, joka on negatiivinen logaritmi sellaisesta agonistin pitoisuudesta, jonka aiheuttama supistus on 50 % maksimireaktiosta. (Toisin sanoen korkea PD_2 -arvo merkitsee voimakasta agonistista aktiivisuutta). Koetta suoritettaessa rotan funduksen annettiin tasapainottua tunnin ajan liuoksessa nollatason stabiloimiseksi. Sen jälkeen serotoniinia tai tutkittavaa yhdistettä pipetoitiin liuokseen kumulatiivisesti, jolloin lähdettiin pitoisuudesta 10^{-9} mol/l. Pitoisuutta nostettiin, kunnes maksimisupistus saavutettiin.

Testi rotan funduksella

Yhdiste					
					
N:o	R ₁	R ₂		Koetulokset	
				R	pD ₂ -arvo *
1	OCH ₃	H	Kaksoissidos	NH ₂	5,7
2	Cl	Cl	"	"	6,1
3	"	H	Yksinkertainen sidos	"	5,8
4	"	Cl	"	"	6,3
5	"	H	Kaksoissidos	NHCH ₃	5,2
6	"	"	"	N(CH ₃) ₂	5,0
7	"	"	"	NH ₂	6,6
8	H	"	"	"	5,5
Vertailuyhdiste, joka on rakenteeltaan lähinnä esillä olevan keksinnön mukaista korkeimman pD ₂ -arvon omaavaa yhdistettä (yhdiste 7).					
					<4,0

* Koearvojen väliset erot ovat logaritmisia, mikä merkitsee, että eron ollessa esim. 2 (pistettä) yhdiste on 100 kertaa aktiivisempi.

Seuraavassa selostetaan yleisen kaavan II mukaisen 8-kloorisubstituoidun lähtöaineen valmistus lähtemällä 6-kloori-2-tetralonista. Muut kaavan II mukaiset lähtöaineet valmistetaan vastaavalla tavalla.

A. 6-kloori-2-tetralonipyrrolidiinienamiini

Liuosta, jossa oli 6-kloori-2-tetralonia (260 g) bentseenissä (1,5 l) ja pyrrolidiinissä (208 ml), refluksoitii 2,5 tuntia typpiilmakehässä ja muodostunut vesi kerättiin samalla Dean-Stark-vedenottimeen. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin alipaineessa ja tislauksen lopussa käsiteltiin typellä. Kun jäännös hierrettiin heksaanilla, saatiin 6-klooritetralonipyrrolidiinienamiinia (276 g, 82 %, sp. 121-122°C).

B. 8-kloori-4-hydroksibentso(b)bisyklo[3,3,1]nonen-11-oni

B.1 6-kloori-2-tetralonipyrrolidiinienamiinia (390 g) lisättiin pienissä erissä 10 minuutin aikana -50 - -55°C:ssa sekoittaen liuokseen, jossa oli akroleiinia (214 ml) metyleenidikloridissa (3,1 l). Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia -50 - -55°C:ssa, ja sen jälkeen lämpötilan annettiin 3 tunnin aikana nousta +5°C:een. Lisättiin vettä (420 ml) ja sen jälkeen 5N suolahappoa (400 ml) ja näin saatua kaksifaasista seosta sekoitettiin 2 tuntia huoneenlämpötilassa ja sitten sen annettiin seisoa yön yli. Kerrokset erotettiin ja vesikerros uutettiin metyleenidikloridilla. Kun metyleenidikloridiuutteet pestiin 1N suolahapolla, natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin, saatiin öljymäinen seos (371 g), jossa oli (noin 60:40) 8-kloori-4-ekso- ja 8-kloori-4-endo-hydroksibentso(b)bisyklo[3,3,1]nonen-11-onia.

B.2 Akroleiiniä (389 ml) lisättiin typpi-atmosfäärissä sekoittaen liuokseen, jossa oli 6-kloori-2-tetralonia (738 g) tetrahydrofuraanissa (738 ml) ja trietyyliamiinissa (738 ml), ja näin saatua seosta refluksoitii 2,5 tuntia. Liuottimet tislattiin pois vakuuissa ja trietyyliamiini poistettiin lopuksi aseotrooppisella tislauksella tolueenin (2,75 l) kanssa 250 ml erissä.

64574

Kun epäpuhdas ketaaliseos (810 g) liuotettiin tolueeniin suodatettiin alumiinioksidin läpi ja haihdutettiin, saatiin öljymäinen seos (792 g), jossa oli (noin 60:40) 8-kloori-4-ekso- ja 8-kloori-4-endo-hydroksibentso(b)bisyklo(3,3,1)nonen-11-onia.

C. 4-ekso- ja 4-endo-bentsoyylioksi-8-klooribentso(b)bisyklo(3,3,1)nonen-11-oni

Sekoitettu liuos, jossa oli 8-kloori-4-ekso- ja 8-kloori-4-endo-hydroksibentso(b)bisyklo(3,3,1)nonen-11-onia (52 g) pyridiinissä (104 ml), jäädytettiin 2°C:een ja lisättiin tipoitain bentsoyylikloridia (30,5 ml) pitäen lämpötila samalla alle 10°C:ssa. Sekoitusta jatkettiin 3,5 tuntia 5-10°C:ssa. Kun tuote saostettiin lisäämällä jäädytettyyn, sekoitettuun seokseen vettä ja sakka liuotettiin metyleenidikloridiin ja pestiin ensin 2N suolahapolla ja sen jälkeen vedellä pH-arvoon 7, kuivattiin ja haihdutettiin, saatiin seos, jossa oli (noin 60:40) 4-ekso- ja 4-endo-bentsoyylioksi-8-klooribentso(b)bisyklo(3,3,1)nonen-11-onia (62 g).

Kun tuotteen metyleenidikloridiliuos suodatettiin alumiinioksidipylvään läpi, väkevöitiin ja jäännös kiteytettiin metyleenidikloridi-sykloheksaaniseoksesta, saatiin puhdasta 4-ekso-bentsoyylioksi-8-klooribentso(b)bisyklo(3,3,1)nonen-11-onia (26 g), sp. 184-186°C. Kun emäliuos erotettiin kromatografisesti alumiinioksidin avulla, saatiin vielä 75, g puhdasta 4-ekso-bentsoyylioksi-8-klooribentso(b)bisyklo(3,3,1)nonen-11-onia ja 18,5 g puhdasta 4-endo-bentsoyylioksi-8-klooribentso(b)bisyklo(3,3,1)nonen-11-onia, sp. 120-122°C.

D. 4-ekso-bentsoyylioksi-8-klooribentso(b)bisyklo(3,3,1)noneeni

Sinkkilanka (550 g) amalgaмоitiin liuoksella, jossa oli merkurikloridia (40 g), vettä (700 ml) ja väkevää suolahappoa (350 ml). Vesikerros dekantoitiin pois ja korvattiin seoksella, jossa oli 400 ml vettä, 600 ml väkevää suolahappoa ja 600 ml tolueenia. Yllä mainittuun seokseen lisättiin 205 g 4-eksobentsoyylioksi-8-klooribentso(b)bisyklo(3,3,1)nonen-11-onia (sisälsi 10 % 4-endo-bentsoyylioksi-isomeeriä) ja sen jälkeen seosta refluksoitiin 24 tuntia voimakkaasti sekoittaen. Kun näin saatu seos jäädytettiin, tolueenikerros erotettiin ja pestiin kolme kertaa vedellä, kuivattiin ja liuotin poistettiin vakuuissa, saatiin keltainen öljy (190 g). Kun öljy kiteytettiin petrolicetteristä, saatiin

64574

4-ekso-bentsoyylioksi-8-klooribentso(b)bisyklo(3,3,1)-noneenia, sp. 111-112°C.

E. 8-kloori-4-ekso-hydroksibentso(b)bisyklo(3,3,1)-noneeni
Suspensiota, jossa oli 4-ekso-bentsoyylioksi-8-kloori(b)-
bisyklo(3,3,1)-noneenia (105 g) etanolissa (600 ml), refluksottiin 1
tunti 10N kaliumhydroksidin (120 ml) kanssa. Jäähdyttyään liuos
kaadettiin veteen ja saostunut kumimainen aine liuotettiin mety-
leenidikloridiin. Metyleenidikloridiuute pestiin kolme kertaa
vedellä, kuivattiin ja liuotin poistettiin vakuuissa. Kun kiteytet-
tiin eetteri-petrolieetteriseoksesta, saatiin 8-kloori-4-ekso-
hydroksibentso(b)bisyklo(3,3,1)-noneenia (65 g), sp. 141-143°C.

F. 8-klooribentso(b)bisyklo(3,3,1)-nonen-4-oni

Jones-reagenssia (90 ml) lisättiin alle 10°C:ssa 15 minuutin
aikana liuokseen, jossa oli 8-kloori-4-ekso-hydroksibentso(b)bi-
syklo(3,3,1)-noneenia (65 g) asetonissa (500 ml). 30 minuutin ku-
luttua vesi on täysin vapautunut reaktioseoksessa ja seos uutetaan
metyleenidikloridilla. Kun metyleenidikloridiuute pestään kolme
kertaa vedellä, kuivataan ja liuotin poistetaan vakuuissa, saa-
daan 8-klooribentso(b)bisyklo(3,3,1)-nonen-4-onia epäpuhtaana
keltaisena öljynä (60 g), joka bromataan ilman puhdistusta. Kun
kiteytetään eetteri-petrolieetteriseoksesta, saadaan puhdas näyte,
jonka sp. on 58-60°C.

G. 3-bromi-8-klooribentso(b)bisyklo(3,3,1)-nonen-4-oni

8-klooribentso(b)bisyklo(3,3,1)-nonen-4-oni (105 g) liuote-
taan seokseen, jossa on metyleenidikloridia (60 ml) ja eetteriä (1:1),
ja liuos jäähdytetään tehokkaalla jääsuolahauteella. Liuokseen
lisätään 24,5 ml bromia ja haude poistetaan 5 minuutin kuluttua
lisäyksen päättymisestä. 5 minuutin kuluttua hauteen poistosta
liuos tulee kirkkaaksi ja sen jälkeen muodostuu välittömästi valkoi-
nen kiinteä aine. Jäähdytyshaude otetaan käyttöön vielä 10 minuut-
iksi, jotta varmistuttaisiin tuotteen täydellisestä saostumisesta,
ja kun tuote suodatetaan talteen ja sakkakakku pestään kylmällä
eetterillä, saadaan valkoinen kiinteä aine (120 g), joka dehydro-
brominoidaan seuraavassa vaiheessa ilman tarkempaa puhdistusta.
Kun näyte uudelleenkiteytetään metyleenidikloridi-eetteriseoksesta,
saadaan 3-bromi-8-klooribentso(b)bisyklo(3,3,1)-nonen-4-onia,
sp. 168-170°C.

H. 8-klooribentso(b)bisyklo(3,3,1)nona-2,6a(10a)-dien-4-oni

Suspensio, jossa on kalsiumkarbonaattia (310 g) dimetyyliasetamidissa (1,1 l), kuumennetaan juuri palautusjäähdytyspisteen alapuolelle ja sen jälkeen lisätään nopeasti vedetöntä litiumbromidia (52 g) ja 3-bromi-8-klooribentso(b)bisyklo(3,3,1)nonen-4-onia (155 g). Reaktioseosta refluksoidaan 1,5 tuntia voimakkaasti sekoitetaan, ja kun se sen jälkeen jäähdytetään, kaadetaan veteen ja tehdään varovaisesti happamaksi 5N suolahapolla, saadaan kiinteä aine, joka suodatetaan talteen ja liuotetaan eetteriin. Kun eetteriliuos pestään neljä kertaa vedellä, kuivataan ja haihdutetaan, saadaan jäännös, josta pienellä eetterimäärällä hierrettäessä syntyy nahanvärinen kiinteä aine (93 g). Kun metyleenidikloridiin liuotettu emäliuoksen materiaali suodatetaan lyhyen piidioksidipylvään läpi ja sen jälkeen kiteytetään, saadaan vielä 6 g tuotetta. Kun tuote kiteytetään metyleenidikloridi-eetteriseoksesta, saadaan 8-klooribentso(b)bisyklo(3,3,1)nona-2,6(10a)-dien-4-onia valkeahkona kiinteänä aineena, sp. 118-119°C.

I. 8-kloori-2,3-ekso-epoksibentso(b)bisyklo(3,3,1)nonen-4-oni

Kun 8-klooribentso(b)bisyklo(3,3,1)nona-2,6a(10a)-dien-4-oni (25 g) liuotetaan metanoliin (325 ml) ja saatu liuos jäähdytetään nopeasti -5°C:een, saadaan hienojakoinen suspensio. Sen jälkeen lisätään 20 minuutin aikana samanaikaisesti 4N natriumhydroksidia (18 ml) ja 30 % vetyperoksidia (23 ml) ja lämpötila pidetään alle 0°C:ssa. Jäähdytyschaude poistetaan ja suspensiota sekoitetaan 1,5 tuntia. Kun lisätään vettä ja sekoitusta jatketaan 15 minuuttia, saadaan valkoinen sakka, joka suodatetaan talteen ja liuotetaan metyleenidikloridiin. Kun metyleenidikloridiliuos pestään neljä kertaa vedellä, kuivataan ja liuotin poistetaan vakuuissa, saadaan tuote kirkkaana öljynä (23 g). Kun tuote kiteytetään eetteristä, saadaan 8-kloori-2,3-ekso-epoksibentso(b)-bisyklo(3,3,1)nonen-4-onia (21,5 g) prismoina, sp. 93-94°C.

J. 8-kloori-2-ekso-hydroksibentso(b)bisyklo(3,3,1)nona-3,6a-(10a)dieeni

Kun liuos, jossa on 8-kloori-2,3-ekso-epoksibentso(b)bisyklo(3,3,1)nonen-4-onia (20 g) metanolissa (200 ml) ja etikkahapossa (1,7 ml), jäähdytetään nopeasti 0°C:een, saadaan tiheä, kiteinen sakka. Noin 10 minuutin aikana lisätään hydratsiinihydraattia (13 ml) niin, että lämpötila ei nouse 5°C yläpuolelle. 15 minuutin

kuluessa vesi on muodostunut reaktiossa ja keltainen kumimainen sakka uutetaan metyleenidikloridiin. Kun metyleenidikloridiuute pestään kolme kertaa vedellä, kuivataan ja liuotin poistetaan vakuuissa, saadaan epäpuhdas tuote oranssina öljynä (18 g), joka suodatetaan lyhyen piidioksidipylvään läpi tolueenissa. Kun kiteytetään eetteri-petrolieetteriseoksesta, saadaan 8-kloori-2-eksohydroksibentso(b)bisyklo[3,3,1]nona-3,6a(10a)-dieeniä (12,3 g) kellertävinä neulasina, sp. 102-103°C.

K. 2-bromi-8-klooribentso(b)bisyklo[3,3,1]nona-3,6a(10a)-dieeni

8-kloori-2-ekso-hydroksibentso(b)bisyklo[3,3,1]nona-3,6a(10a)-dieeni (11 g) liuotetaan metyleenidikloridiin (120 ml) ja liuos kyllästetään bromivetykaasulla huoneenlämpötilassa. 10 minuutin kuluttua lisätään jääkylmää vettä, orgaaninen kerros erotetaan ja pestään kolme kertaa jääkylmällä vedellä. Kun liuotin haihdutetaan vakuuissa, saadaan 2-bromi-8-klooribentso(b)bisyklo[3,2,1]nona-3,6a(10a)-dieeniä (13 g) ruskeana öljynä, joka käsitellään eri amiineilla ilman tarkempaa puhdistusta.

L. 2,8-dikloori- ja 4,8-diklooribentso(b)bisyklo[3,3,1]nona-2,6a(10a)-dieeni

Kloorivetykaasun annetaan kuplia hitaasti 8-kloori-2-eksohydroksibentso(b)bisyklo[3,3,1]nona-3,6a(10a)-dieenin (3 g) metyleenidikloridiliuoksen läpi. Liuoksen lämpötila lasketaan 30 minuutin aikana 30°C:sta 0°C:een, sen jälkeen lisätään jääkylmää vettä ja metyleenidikloridikerros pestään kolme kertaa vedellä. Kun suoritetaan kuivaus ja liuotin poistetaan vakuuissa, saadaan seos, jossa on 2-ekso-8-diklooribentso(b)bisyklo[3,3,1]nona-3,6a(10a)-dieeniä ja 4-ekso,8-diklooribentso(b)bisyklo[3,3,1]nona-2,6a(10a)-dieeniä suhteessa 3:2.

Esimerkki I

8-kloori-4-dimetyyliaminobentso(b)bisyklo[3,3,1]nona-2,6a(10a)-dieeni

Dimetyyliamiinia (35 ml) lisätään sekoitettuun liuokseen, jossa on 3,5 g 2-bromi-8-klooribentso(b)bisyklo[3,3,1]nona-3,6a(10a)-dieeniä (kohdassa K saatu öljy) eetterissä (15 ml). Seosta sekoitetaan 1,5 tuntia 0°C:ssa, sen jälkeen jäädytyschaude poistetaan ja amiinin annetaan haihtua pois. Kun jäännökseen lisätään vettä, se

uutetaan metyleenidikloridiin, pestään kolme kertaa vedellä, kuivataan ja liuotin poistetaan, saadaan epäpuhdas tuote (3,0 g), joka sisältää otsikon yhdistettä pääkomponenttina. Epäpuhdas tuote käsitellään kloorivedyllä metyleenidikloridissa, liuotin poistetaan ja jäännös hierretään eetterillä niin, että jäljelle jäänyt neutraali materiaali saadaan poistetuksi. Nyt saatu jäännös regeneroidaan hydrokloridisuolamuodostaan ja kromatografoidaan varovaisesti alumiinioksidilla (100 g) käyttäen tolueenia eluenttina. Vielä seosta sisältävät jakeet kromatografoidaan käyttämällä eluenttina tolueeni-heksaaniseosta (2:1). Kaikki puhdasta, hitaammin liikkuvaa komponenttia sisältävät jakeet yhdistetään ja muunnetaan takaisin hydrokloridisuolaksi. Kun uudelleenkiteytetään metanoli-eetteriseoksesta, saadaan 8-kloori-4-ekso-dimetyyliaminobentso(b)bisyklo[3,3,1]nona-2,6a(10a)-dieenihiydrokloridia (1,45 g), sublimoitumispiste 225°C.

Samalla tavalla valmistetaan seuraavat yhdisteet:

4-ekso-dimetyyliaminobentso(b)bisyklo[3,3,1]nona-2,6a(10a)-dieeni HCl, sp. 202-218°C,

8-kloori-4-ekso-metyyliaminobentso(b)bisyklo[3,3,1]nona-2,6a(10a)-dieeni HCl, sp. 24-260°C,

4-ekso-metyyliaminobentso(b)bisyklo[3,3,1]nona-2,6a(10a)-dieeni HCl, sublimoitumispiste 180°C,

4-ekso-amino-8-klooribentso(b)bisyklo[3,3,1]nona-2,6a(10a)-dieeni HCl, sp. 225°C (hajoaa),

4-ekso-aminobentso(b)bisyklo[3,3,1]nona-2,6a(10a)-dieeni HCl, sublimoitumispiste 210°C,

4-ekso-dimetyyliamino-8-metoksibentso(b)bisyklo[3,3,1]nona-2,6a(10a)-dieeni (öljy), HCl-suola, sp. 235°C (hajoaa),

8-metoksi-4-ekso-amino-bentso(b)bisyklo[3,3,1]nona-2,6a(10a)dieeni, HCl-suolan sp. 230°C (hajoaa),

8-metyyli-4-ekso-amino-bentso(b)bisyklo[3,3,1]nona-2,6(10a)dieeni, HCl-suolan sp. 269-276°C,

8,9-dikloori-4-ekso-amino-bentso(b)bisyklo[3,3,1]nona-2,6a(10a)-dieeni, HCl-suolan sp. 265°C (hajoaa).

Esimerkki II

4-ekso-dimetyyliaminobentso(b)bisyklo[3,3,1]nona-2,6(10a)-dieeni

Seosta, jossa on kohdan I seoksesta erotettua 4-ekso-klooribentso(b)bisyklo[3,3,1]nona-2,6a(10a)-dieeniä (2,9 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (10 ml), kuumennetaan 4 tuntia 70°C:ssa dimetyyli-

64574

amiinin kanssa (15 ml). Seos haihdutetaan ja jäännös liuotetaan metyleenidikloridiin. Metyleenikloridiliuos pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan epäpuhdas tuote (2,8 g). Se kromatografoidaan alumiinioksidilla (140 g) käyttäen eluenttina tolueeni-petrolieetteriseosta (3:2) ja hitaammin liikkuva jae erotetaan, jolloin saadaan otsikon mukaista yhdistettä vapaana emäksenä (900 mg), joka muutetaan hydroklorisuolaksi metyleenidikloridissa. Tämä kiteytetään metanoli-eetteriseoksesta, jolloin 4-ekso-dimetyyliaminobentso(b)bisykl[3,3,1]nona-2,6a(10a)-dieenihiydrokloridia (850 mg) valkoisina prismoina, sp. 210-215°C.

Seuraavat yhdisteet valmistetaan analogisesti:

8-kloori-4-ekso-dimetyyliaminobentso(b)bisykl[3,3,1]nona-2,6a(10a)-dieeni HCl, sublimoitumispiste 225°C,
 4-ekso-metyyliaminobentso(b)bisykl[3,3,1]nona-2,6(10a)-dieeni HCl, sublimoitumispiste 180°C,
 8,9-dikloori-4-ekso-dimetyyliamino-bentso(b)bisykl[3,3,1]noneeni, HCl-suola sp. 278-281°C.

Esimerkki III

4-ekso-aminobentso(b)bisykl[3,3,1]noneeni

Liuokseen, jossa on 0,5 g 4-ekso-aminobentso(b)bisykl[3,3,1]nona-2,6a(10a)-dieeniä tetrahydrofuraanissa (50 ml), lisätään 200 ml hiilen pinnalla olevaa palladiumia (10 %). Seokseen lasketaan vetyä, kunnes teoreettinen vetymäärä on sitoutunut. Seos suodatetaan ja suodos haihdutetaan vakuuissa. Saadaan 0,5 g öljymäistä ainetta, HCl-suolan sp. 300°C (hajoaa).

Esimerkki IV

4-formamidobentso(b)bisykl[3,3,1]noneeni

Liuosta, jossa on 8-kloori-bentso(b)bisykl[3,3,1]nonen-4-onia (50 g) formamidin (200 ml) ja muurahaishapon (100 ml) seoksessa, refluksoidaan 1,5 tuntia ja sen jälkeen se kaadetaan jään ja kaliumhydroksidiliuoksen seokseen. Seoksen annetaan seisoa 15 tuntia, sakka suodatetaan talteen, liuotetaan metyleenidikloridiin, pestään neutraaliksi ja kromatografoidaan, jolloin saadaan 4-endo-formamidobentso(b)bisykl[3,3,1]noneenia (20 g), $R_f = 0,4$ (metyleenikloridi/eetteri/metyylialkoholi/vesi, 77/15/8/1, SiO₂:ssa).

Samaa tuotetta saadaan suunnilleen sama määrä, jos lähdetään tyydyttämättömästä ketonista eli 8-kloori-bentso(b)bisykl[3,3,1]nona-2,6a(10a)-dien-4-onista.

Analogisella tavalla valmistetaan seuraavat formamidijohdannaiset: 8-kloori-4-endo-formamidobentso(b)bisykl[3,3,1]noneeni.

64574

9-metyyli-4-endo-formamidobentso (b) bisyklo[3,3,1]noneeni,
 8-metoksi-4-endo-formamidobentso (b) bisyklo[3,3,1]noneeni,
 8-hydroksi-4-endo-formamidobentso (b) bisyklo[3,3,1]noneeni.

Esimerkki V

4-amino-8-klooribentso (b) bisyklo[3,3,1]noneeni

Liuosta, jossa on 4 g esimerkissä IV saatua 8-kloori-4-endo-formamidobentso (b) bisyklo[3,3,1]noneenia, 40 ml etanolia ja 4 ml 10M kaliumhydroksidia, refluksoidaan 5 tuntia. Liuos väkevöidään ja amiini saostetaan lisäämällä ylimäärin vettä. Kun uutetaan eetterillä, saadaan 4 g öljymäistä 8-kloori-4-endoaminobentso (b) bisyklo[3,3,1]noneenia, jonka hydrokloridin sp. on 240°C (hajoaa).

Analogisella tavalla saadaan:

4-endo-amino-9-metyyllibentso (b) bisyklo[3,3,1]noneeni.

Esimerkki VI

8-kloori-4-metyyliaminobentso (b) bisyklo[3,3,1]noneeni

Suspensio, jossa on 0,92 g litiumalumiinikloridia ja 20 ml tetrahydrofuraania, lisätään liuokseen, jossa on 3,5 g 8-kloori-4-endo-formamidobentso (b) bisyklo[3,3,1]noneenia (esimerkki IV) ja 4 ml dioksaania, ja näin saatua seosta sekoitetaan 5 tuntia ympäristön lämpötilassa. Seokseen lisätään 2 ml vettä, 1 ml 4N natriumhydroksidia ja 2,5 ml vettä ja sen jälkeen epäorgaaninen kiinteä aine suodatetaan pois. Suodos väkevöidään, laimennetaan vedellä ja tuote uutetaan eetteriin, jolloin saadaan 3,5 otsikon mukaista yhdistettä (endo-muoto) öljynä. Yhdiste puhdistetaan vielä pylväskromatograafisesti silikageelillä. Hydrokloridin sp. on 196°C (hajoaa).

Esimerkki VII

8-kloori-4-endo-dimetyyliaminobentso (b) bisyklo[3,3,1]noneeni

Analogisesti esimerkissä IV kuvatulla tavalla 10 g 8-klooribentso (b) bisyklo[3,3,1]nonen-4-onia refluksoidaan seoksessa, jossa on 40 ml dimetyyliformamidia ja 20 ml muurahaishappoa. Saatu tuote kaadetaan jään ja kaliumhydroksidiliuoksen seokseen. Alkalinen seos uutetaan metyleenidikloridilla ja metyleenidikloridikerros pestään, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Saatu öljymäinen aine (6,5 g) muunnetaan hydrokloridiksi, sp. 192°C (hajoaa).

Esimerkki VIII

8-kloori-4-ekso-aminobentso (b) bisyklo[3,3,1]noneeni

8-kloori-4-endo-mesyylimoksibentso (b) bisyklo[3,3,1]noneeniin (0,5 g) (sp. 206-208°C), joka on saatu vastaavasta 4-endohydroksiyhdisteestä (sp. 88-92°C) reaktiolla mesylikloridin kanssa, lisätään 3 ml dimetyyliformamidia ja 0,2 g natriumatsidia. Seosta refluksoidaan

64574

5 tuntia ja sen jälkeen se kaadetaan veteen ja uutetaan metyleenidikloridilla. Kun metyleenidikloridikerrokset kuivataan ja haihdutetaan kuiviin, saadaan 0,4 g 8-kloori-4-ekso-atsido-bentso(b)bisyklo[3,3,1]-noneenia öljymäisenä aineena.

Öljy lisätään suspensioon, jossa on 300 mg LiAlH_4 kuivassa eetterissä. Seosta refluksoidaan 1 tunti ja sen jälkeen se jäädytetään. Seokseen lisätään tipoitain 1,2 ml vettä, sen jälkeen se suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin. Näin saadaan 0,3 g öljymäistä ainetta. Hydrokloridin sp. 200°C (hajoaa).

Analogisella tavalla valmistettiin:

3,9-dikloori-4-ekso-amino-bentso(b)bisyklo[3,3,1]-noneeni, HCl-suolan sp. $310-320^\circ\text{C}$.

Esimerkki IX

8-kloori-4-ekso-dimetyyliaminobentso(b)bisyklo[3,3,1]-noneeni

Liuosta, jossa on 1,25 g 8-kloori-4-ekso-aminobentso(b)bisyklo[3,3,1]-noneenia muurahaishapon (1,2 ml) ja formaliinin (1 ml) seoksessa, kuumennetaan 1 tunti $90-100^\circ\text{C}$:ssa ja sen jälkeen se laimennetaan vedellä ja pienellä kaliumhydroksidiliuosylimäärällä. Kun seos uutetaan etyleenidikloridilla, saadaan 1,2 g öljymäistä otsikon yhdistettä. Öljy nuunnetaan hydrokloridiksi, sp. 230°C (hajoaa).

Sama yhdiste saadaan saattamalla dimetyyliamiini reaktioon 8-kloori-4-endo-mesylioksibentso(b)bisyklo[3,3,1]-noneenin kanssa.

Esimerkki X

8-kloori-4-ekso-metyyliaminobentso(b)bisyklo[3,3,1]-noneeni

Seosta, jossa oli 3 g 8-kloori-4-ekso-aminobentso(b)bisyklo[3,3,1]-noneenia, 20 ml muurahaishappoa ja 20 ml formamidia, refluksoidaan 3/4 tuntia, sen jälkeen se jäädytetään ja kaadetaan veteen. Kun seos uutetaan metyleenidikloridilla ja metyleenidikloridijae pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin, saadaan 2,5 g öljymäistä ainetta (8-kloori-4-formamidojohdannainen), jonka R_f on 0,82, kun käytetään dikloorietaani-metanoli-vesiseosta (95:5:0,2) ja piidioksidia. Tämä öljy (0,2 g) lisätään 20 ml:ssa tetrahydrofuraania seokseen, jossa on 3320 mg LiAlH_4 20 ml:ssa tetrahydrofuraania, ja sen jälkeen toimitaan esimerkin VIII toisessa vaiheessa kuvatulla tavalla. Näin saadaan 2 g öljymäistä 8-kloori-4-ekso-metyyliaminojohdannaista, jonka hydrokloridin sp. on 250°C .

Esimerkki XI

A. 8-kloori-bentso(b)bisyklo[3,3,1]nona-2,6a(10a)dien-4-onioksiimi

Natriumasettaattia (750 mg) ja hydroksyyliamiinihydrokloridia

64574

(750 mg) lisättiin liuokseen, jossa oli 8-kloori-bentso(b)bisyklo $\sqrt{3,3,1}$ -nona-2,6a(10a)-dien-4-onia (2 g) etanolissa (20 ml), ja liuosta keitettiin palautusjäähdyttämällä yhden tunnin ajan. Liuos jäähdytettiin, ja siihen lisättiin vettä, jolloin tuote saostui vaalean keltaisena kiinteänä aineena (1,6 g). Uudelleenkiteytettäessä raakatuote etanolista saatiin puhdas oksiimi (1,4 g), sp. 183°C.

B. 4-endo-amino-8-kloori-bentso(b)bisyklo $\sqrt{3,3,1}$ noneeni

Liuos, joka sisälsi vaiheesta A saatua oksiimia (1 g) tetrahydrofuraanissa (10 ml), lisättiin suspensioon, jossa oli litiumalumiinihydridiä (250 mg) tetrahydrofuraanissa (10 ml), ja seosta keitettiin palautusjäähdyttämällä 4 tuntia. Seos jäähdytettiin, ja ylimääräinen litiumalumiinihydridi tuhottiin lisäämällä varovasti vettä (2 ml). Seos suodatettiin dikaliitin läpi, ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännökseen lisättiin eetteriä, liuos uutettiin laimealla kloorivetyhapolla, ja vesikerros tehtiin emäksiseksi ja uutettiin uudelleen eetterillä. Eetteriuute kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste kirkkaana kumina (750 mg), joka liuotettiin metyleenikloridiin (10 ml). Kloorivetyä johdettiin liuoksen läpi, minkä jälkeen liuos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin ruskeaa kumia. Tuote liuotettiin metanoliin, ja liuos saatettiin lyhyeksi ajaksi kosketukseen aktiivihiiilen kanssa. Seos suodatettiin dikaliitin läpi, ja suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin kirkas kumimainen tuote. Tämä kiteytettiin eetteri/metanolista, jolloin saatiin HCl-suola lähes värittömänä kiteinä (710 mg), sp. 240°C (hajoaa).

Esimerkki XII

Hajoitus optisiksi isomeereiksi

Kuuma liuos, joka sisälsi (-)-dibentsoyyliviinihappoa (37 g) etanolissa (500 ml), lisättiin sekoittaen kuumen liuokseen, jossa oli (+)-4-eksoamino-8-kloori-bentso(b)bisyklo $\sqrt{3,3,1}$ nona-2,6a(10a)dieeniä (22 g) etanolissa (500 ml), liuoksen annettiin jäähtyä, ja muodostunut sakka suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin dibentsoyylitartraattisuola (44 g). Suolaa keitettiin etanolin ja veden seoksessa (4:1, 8 litraa), ja suspensio suodatettiin kuumana, jolloin saatiin kiinteää ainetta (10,8), joka sitten suspendoitiin metanoliin ja käsiteltiin natriumhydroksidiliuoksella. Öljymäinen tuote uutettiin eetterillä, ja uute pestiin vedellä ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljymäinen tuote, joka sitten liuotettiin eetteriin ja käsiteltiin kloorivetyhapon kyllästetyllä eetteriliuoksella. Sakka otettiin talteen ja kiteytettiin uudelleen metanoli/eetteristä, jolloin saatiin (-)-4-ekso-amini-8-kloori-bentso(b)bisyklo $\sqrt{3,3,1}$ nona-2,6(10a)-dieenin hydrokloridi (5,6 g).

64574

Sp. 230°C (hajoaa); $[\alpha]_{\text{D}}^{1-\%}$ MeOH -380°C .

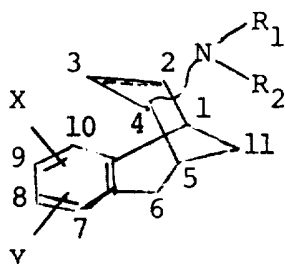
Emänesteet, jotka oli saatu dibentsoyylitartraattikiteytyksestä, haihdutettiin kuiviin ja muutettiin vapaaksi emäkseksi (12 g), joka sitten lisättiin kuumaan liuokseen, jossa oli (+)-dibentsoyyliviinihappoa (20,5 g) etanolin ja veden seoksessa (4:1, 1,5 litraa). Seosta keitettiin tunnin ajan, ja suspensio suodatettiin kuumana, jolloin saatiin dibentsoyylitartraattisuola (12,8 g). Tätä suolaa keitettiin tunnin ajan etanolin ja veden seoksessa (4:1, 1 litra), minkä jälkeen se suodatettiin kuumana, jolloin saatiin (+)-dibentsoyylitartraattisuola (8,7 g). Suola muutettiin hydrokloridiksi samalla tavalla kuin aikaisemmin on kuvattu ja kiteytettiin metanoli/eetteristä, jolloin saatiin vastaava (+)-isomeeri (3,5 g).

Sp. 230°C (hajoaa); $[\alpha]_{\text{D}}^{1-\%}$ MeOH $+382^{\circ}\text{C}$.

64574

Patenttivaatimus:

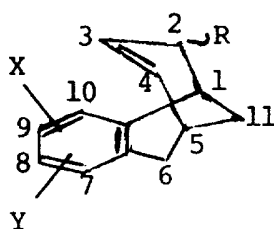
Menetelmä uusien kaavan I mukaisten biologisesti aktiivisten 4-aminobentsobisyklo(3,3,1)noneenijohdannaisten ja niiden suolojen valmistamiseksi



I

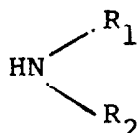
jossa kaavassa R_1 on vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai 1-4 hiiliatomia sisältävästä alifaattisesta karboksyylihaposta peräisin oleva asyyli, R_2 on vety tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, X ja Y voi olla vety, hydroksyyli, halogeeni, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksi, ja katkoviiva merkitsee mahdollista ylimääräistä sidosta, t u n n e t t u siitä, että

a) kaavan II mukainen yhdiste



II

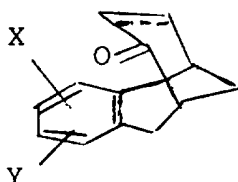
jossa X ja Y merkitsevät samaa kuin edellä ja R on tunnettu poistuva ryhmä, saatetaan reagoimaan seuraavan kaavan mukaisen amiinin kanssa



64574

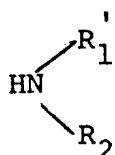
tai sen suolan kanssa, jossa kaavassa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, tai

b) kaavan V mukainen yhdiste



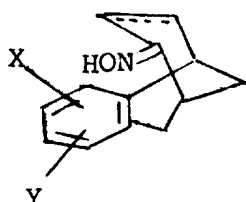
V

jossa X, Y ja katkoviiva merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan pelkistimen läsnäollessa reagoimaan formamidin, N-alkyyliformamidin, N,N-dialkyyliformamidin tai seuraavan kaavan mukaisen amiinin kanssa



tai sen suolan kanssa, jossa kaavassa R_2 merkitsee samaa kuin edellä ja R'_1 merkitsee samaa kuin R_1 , paitsi ei asyyliiryhmää, ja tämän jälkeen reaktiossa mahdollisesti saatu N-formyylijohdannainen voidaan pelkistää tai hydrolysoida,

c) kaavan VI mukainen yhdiste

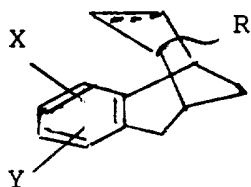


VI

jossa X, Y ja katkoviiva merkitsevät samaa kuin edellä, pelkistetään, tai

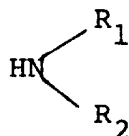
64574

d) kaavan VII mukainen yhdiste



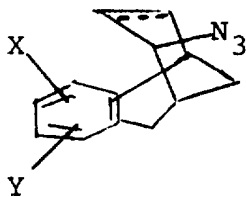
VII

jossa katkoviiva, X, Y ja R merkitsevät samaa kuin edellä, saate-
taan reagoimaan seuraavan kaavan mukaisen amiinin kanssa



tai sen suolan kanssa, jossa kaavassa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa
kuin edellä, tai

e) pelkistetään kaavan VIII mukainen yhdiste



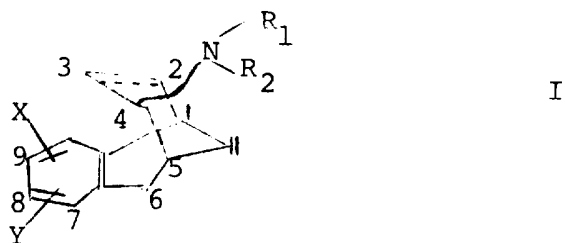
VIII

jossa katkoviiva, X ja Y merkitsevät samaa kuin edellä, ja tämän
jälkeen jollakin menetelmällä a) - e) saatu yhdiste voidaan

- alkyloida tai asyloida typpiatomista, kun R_1 tai R_2 tai molemmat
ovat vetyjä, ja/tai
- erottaa erillisiksi stereo-ja/tai optisiksi isomeereiksi ja/tai
- pelkistää vastaavaksi tyydytetyksi yhdisteeksi, mikäli asemassa
2(3) on kaksoissidos, ja/tai
- muuttaa farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

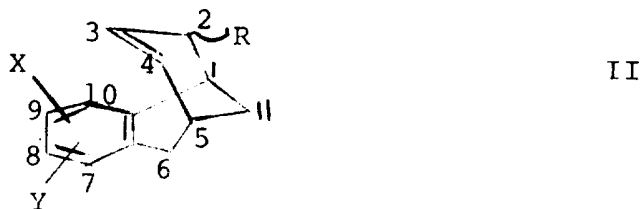
Patentkrav

Förfarande för framställning av nya biologiskt aktiva 4-aminobensobisyklo(3,3,1)nonenderivat med formeln I och salter därav

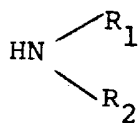


i vilken formel R_1 är väte, alkyl med 1-4 kolatomer eller acyl, som är härlett från en alifatisk karboxylsyra med 1-4 kolatomer, R_2 är väte eller alkyl med 1-4 kolatomer, X och Y kan vara väte, hydroxyl, halogen, alkyl med 1-4 kolatomer eller alkoxi med 1-4 kolatomer, och den sträckade linjen betecknar en eventuell extra bindning, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en förening med formeln II



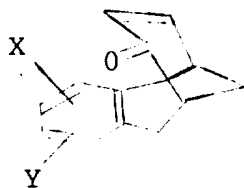
vari X och Y har samma betydelse som ovan och R är en känd avgående grupp, omsätts med ett amin med den följande formeln



eller med ett salt därav, i vilken formel R_1 och R_2 har samma betydelse som ovan, eller

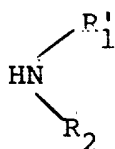
b) en förening med formeln V

64574



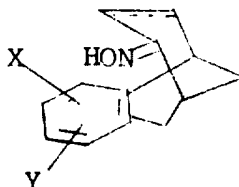
V

vari X, Y och den streckade linjen har samma betydelse som ovan, omsätts i närvaro av ett reduceringsmedel med formamid, N-alkylformamid, N,N-dialkylformamid eller med ett amin med den följande formeln



eller med ett salt därav, i vilken formel R_2 har samma betydelse som ovan och R'_1 har samma betydelse som R_1 , med undantag av acylgruppen, och därefter kan det i reaktionen eventuellt erhållna N-formylderivatet reduceras eller hydrolyseras,

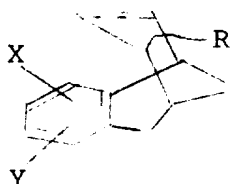
c) en förening med formeln VI



VI

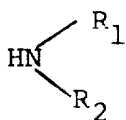
vari X, Y och den streckade linjen har samma betydelse som ovan, reduceras, eller

D) en förening med formeln VII



VII

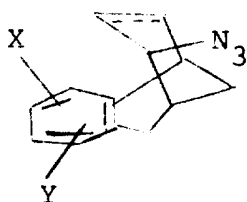
vari X, Y och R har samma betydelse som ovan, omsätts med ett amin med den följande formeln



eller med ett salt därav, i vilken formel R_1 och R_2 har samma betydelse som ovan, eller

e) en förening med formeln VIII

VIII



vari den streckade linjen, X och Y har samma betydelse som ovan, reduceras och därefter kan den enligt ett av förfaranden

a) - e) erhållna föreningen

- alkyleras eller acyleras i kväveatomen, när R_1 eller R_2 eller båda är väte, och/eller
- separeras i separata stereo- och/eller optiska isomerer och/eller
- reduceras till den motsvarande mättade föreningen, ifall i ställning 2(3) finns en dubbelbindning, och/eller
- omvandlas till ett farmaceutiskt godtagbart salt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 53 967 (C 07 C 87/40).
USA(US) 3 836 670 (A 61 K 27/00).