



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 163529

(51) Int. Cl.⁵ C 07 D 209/52

(21) Patentsøknad nr. 834710
(22) Inngivelsesdag 20.12.83
(24) Løpedag 20.12.83
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver CIBA-GEIGY AG,
Klybeckstrasse 141,
CH-4002 Basel, CH.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreføringsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra 22.06.84
(44) Utlegningsdag 05.03.90

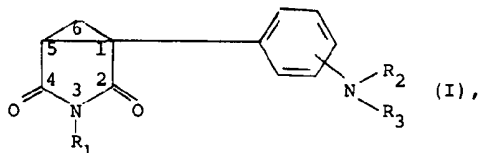
(72) Oppfinner JAROSLAV STANEK, Birsfelden,
ERNST SCHWEIZER, Arlesheim,
CH.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 21.12.82, CH, nr. 7450/82.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE TIL FREMSTILLING AV
TERAPEUTISK AKTIVE SUBSTITUERTE AZABICYKLO-
ALKANER.

(57) Sammendrag 1-fenyl-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dioner med
formelen



hvor R_1 betyr hydrogen, R_2 betyr hydrogen, sulfo eller acyl og R_3 betyr hydrogen eller R_1 betyr en mettet eller umettet, alifatisk, cykloalifatisk eller cykloalifatisk-alifatisk hydrokarbonrest med til og med 18, fortrinnsvis med til og med 12 C-atomer, R_2 betyr hydrogen, laverealkyl, sulfo eller acyl og R_3 betyr hydrogen eller laverealkyl, og salter av disse forbindelser har verdifulle farmakologiske egenskaper og er virksomme som aromatasehemmer og kan derfor anvendes til behandling av hormonavhengige sykdommer, spesielt mammarcarzinomer.

Fremstillingen av forbindelsene er beskrevet.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

163529

1

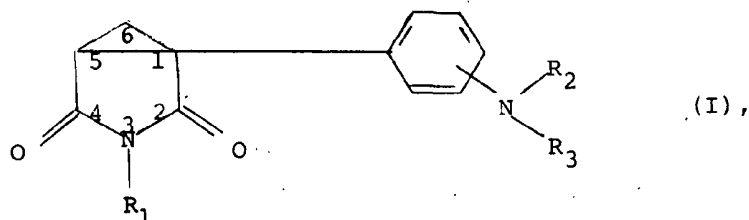
Foreliggende oppfinnelse vedrører fremstilling av nye aminofenyl-substituerte azabicykloalkaner med verdifulle farmakologiske egenskaper og salter av disse forbindelser.

I BRD Off.skrift 32 23 463 er beskrevet som mellomprodukter uten angivelse av en farmasøytisk indikasjon 1-fenyl-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion-forbindelser, hvis fenyling er substituert med halogen, C₁-6-alkylamino eller DiC₁-6-alkylamino. Disse forbindelser blir overført ved reduksjon i de tilsvarende antidepressive virksomme 1-fenyl-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-forbindelser.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører substituerte 1-fenyl-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2-4-dioner med formelen

15

20



hvor

25

30

R₁ betyr hydrogen, R₂ betyr hydrogen, sulfo, C₁-C₇-alkanoyl eller C₁-7-alkansulfonyl, og R₃ betyr hydrogen, eller R₁ betyr C₁-C₁₂-alkyl, C₂-C₁₂-alkenyl, C₂-C₇-alkinyl, C₃-C₁₀-cykloalkyl, C₃-C₁₀-cykloalkenyl, C₃-C₆-cykloalkyl-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl-C₂-C₄-alkenyl eller C₃-C₆-cykloalkenyl-C₁-C₄-alkyl, R₂ betyr hydrogen, C₁-C₇-alkyl, sulfo, C₁-C₇-alkanoyl eller C₁-C₇-alkansulfonyl, og R₃ betyr hydrogen eller C₁-C₇-alkyl, og salter av disse forbindelser.

35

Alkyl R₁ har som nevnt 1-12 C-atomer og er f.eks. alkyl med 1-7 C-atomer, f.eks. metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, neopentyl, n-heksyl

163529

2

eller n-heptyl, samt n-oktyl, n-nonyl, n-decyl, n-undecyl eller n-dodecyl.

Alkenyl R_1 har 2-12 C-atomer og er f.eks. alkenyl med 2-7 C-atomer, f.eks. vinyl, allyl eller 2- eller 3-butenyl, samt 1-oktenyl, n-nonenyl, 1-decenyl, 1-undecenyl eller 1-dodecenyl, hvorved dobbeltbindingen også kan være tilstede i en annen enn 1-stillingen.

Alkynyl R_1 har 2-7, spesielt 2-4, C-atomer og er f.eks. etinyl, n-propinyl eller 2-propinyl.

Cykloalkyl R_1 har 3-10, spesielt 3-6 C-atomer og er f.eks. cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl eller cykloheksyl.

Cykloalkenyl R_1 har 3-10, spesielt 3-6 C-atomer og er f.eks. 1-cykloheksenyl eller 1,4-cykloheksadienyl.

Cykloalkylalkyl R_1 har 4-10, spesielt 4-7, C-atomer og er f.eks. cyklopropylmetyl, cyklobutylmetyl, cyklopentylmetyl eller cykloheksylmetyl, samt 2-cyklopropyletyl, 2-cyklobutyletyl, 2-cyklopentyletyl eller 2-cykloheksyletyl.

Cykloalkylalkenyl R_1 har 4-10, spesielt 4-9, C-atomer og er f.eks. cykloheksylvinyl eller cykloheksylallyl.

Cykloalkenylalkyl R_1 har f.eks. 4-10, spesielt 4-8, C-atomer og er f.eks. 1-cykloheksenylmetyl eller 1,4-cykloheksadienylmetyl, samt 2-(1-cykloheksenyl)-etyl eller 2-(1,4-cykloheksadienyl)-etyl.

Alkyl R_2 eller R_3 har de under R_1 nevnte betydninger og er fortrinnsvis metyl eller etyl.

Acyl R_2 er fortrinnsvis alkanoyl, f.eks. formyl eller acetyl, eller alkansulfonyl, f.eks. metan- eller etansulfonyl.

5 Salter av forbindelser med formel I med en saltdannende gruppe er i første rekke farmasøytiske anvendbare, ikke-toksiske salter.

10 Slike salter blir dannet eksempelvis av aminogruppen på fenylringen ved addisjon av en uorganisk syre, f.eks. saltsyre, svovelsyre eller fosforsyre og er eksempelvis hydroklorider, hydrogensulfater, hydrogenfosfater eller dihydrogenfosfater.

15 Ytterligere syreaddisjonssalter blir eksempelvis dannet av karboksylsyrer og er eksempelvis formiater, acetater, trifluoracetater, benzoater eller salicylater.

Forbindelsene med formel I kan også foreligge som hydrater.

20 Den foreliggende oppfinnelse vedrører hovedsakelig fremstilling av forbindelser med formel I, hvori R_1 betyr alkyl, f.eks. metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, neopentyl, n-heksyl eller n-heptyl, samt n-oktyl, n-nonyl eller n-decyl, alkenyl, f.eks. vinyl
25 eller allyl, alkynyl, f.eks. etinyl, 1-propinyl eller 2-propinyl, cykloalkyl, f.eks. cyklopropyl, cyklopentyl eller cykloheksyl, eller cykloalkylalkyl f.eks. cyklopentylmetyl eller cykloheksylmetyl, R_2 betyr hydrogen eller alkyl, f.eks. metyl, og R_3 betyr hydrogen eller alkyl, f.eks. metyl, samt
30 salter derav, spesielt farmasøytisk anvendbare salter derav.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører i første rekke fremstilling av forbindelser med formel I, hvori R_1 betyr alkyl, f.eks. metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, n-
35 butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, neopentyl, n-heksyl eller n-heptyl, alkenyl, f.eks. vinyl eller allyl, alkynyl, f.eks. etinyl eller 1- eller 2-propinyl, cykloalkyl, f.eks.

163529

4

cykloheksyl, cykloalkylalkyl, f.eks. cykloheksylmetyl, og R_2 og R_3 betyr hydrogen, samt farmasøytisk anvendbare salter derav.

5 Den foreliggende oppfinnelse vedrører fremfor alt fremstilling av forbindelser med formelen I, hvori R_1 betyr alkyl, f.eks. metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl eller tert-butyl, alkenyl, f.eks. vinyl eller allyl, alkynyl, f.eks. etinyl eller 1- eller 2-propinyl, cykloalkylalkyl, 10 f.eks. cykloheksylmetyl, gruppen $-N(R_2)(R_3)$ er tilstede i 4-stilling i fenylresten og R_2 og R_3 betyr hydrogen, samt farmasøytisk anvendbare salter derav.

De nye forbindelser med formel I og deres farmasøytisk 15 anvendbare salter har eksempelvis som aromatasehemmer verdifulle farmakologiske egenskaper. Anvendeligheten av forbindelser med formel I som aromatasehemmer kan i "Aromatase Assay" ifølge Graves P.E. og Salhanick H.A., Endocrinology bind 105, side 52 (1979)) påvises ved anvendelse av 20 humane, placentale mikrosomer in vitro. I denne forsøksanordning måles dannelsen av vann med tritiumisotoper og 17 β -oestradiol av [1 β ,2 β -³H]-testosteron som følge av innvirkningen av en forbindelse med formel I på dannelsen av den hydrerte form av aromatasekoenzymet nikotinsyreamin-adenin- 25 di-nukleotidfosfat (NADPH). Ved tilsetning av en forbindelse med formel I, eksempelvis av 1-(4-aminofenyl)-3-cykloheksylmetyl-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion, blir enzymaktiviteten (NADPH-innholdet) betydelig minsket, hvilket har tilfølge et betydelig mindre innhold av vann med radioaktive 30 tritiumisotoper enn ved måling uten tilsetning av en forbindelse med formel I. Sammenligningsmålinger viser dessuten at minskningen av enzymaktiviteten er betydelig større som følge av tilsetningen av en forbindelse med formel I, f.eks. av 1-(4-aminofenyl)-3-cykloheksylmetyl-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion ved samme konsentrasjon enn ved 35 tilsetning av andre kjente aromatassehemmere, f.eks. aminoglutetimid.

På grunn av deres virkning som aromatasehemmer kan forbindelsene med formel I, hvori R_1 betyr hydrogen, R_2 betyr hydrogen, sulfo, C_1 - C_7 -alkanoyl eller C_1 - C_7 -alkansulfonyl, og R_3 betyr hydrogen, eller R_1 betyr C_1 - C_{12} -alkyl, C_2 - C_{12} -alkenyl, C_2 - C_7 -alkinyl, C_3 - C_{10} -cykloalkyl, C_3 - C_{10} -cykloalkenyl, C_3 - C_6 -cykloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_6 -cykloalkyl- C_2 - C_4 -alkenyl eller C_3 - C_6 -cykloalkenyl- C_1 - C_4 -alkyl, R_2 betyr hydrogen, C_1 - C_7 -alkyl, sulfo, C_1 - C_7 -alkanoyl eller C_1 - C_7 -alkansulfonyl, og R_3 betyr hydrogen eller C_1 - C_7 -alkyl, og salter av disse forbindelser, eller salter derav som anvendes som legemiddel, eksempelvis i form av farmasøytiske preparater, ved behandling av hormonavhengige sykdommer, f.eks. hormonavhengige tumorer, spesielt mamakrzinomer, og anomalier, f.eks. gynekomastie, hos varmblodige vesener (mennekser og dyr) ved enteral, f.eks. oral, eller parenteral applikasjon av terapeutisk virksomme doser.

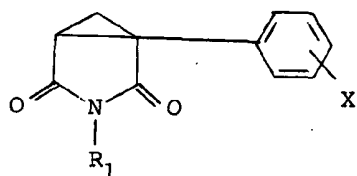
De daglige doser som kommer til anvendelse av slike forbindelser er for pattedyr avhengig av art, for personer avhengig av alder, samt individuell tilstand, og applikasjonsmåte mellom 1 mg og 100 mg, spesielt mellom 5 mg og 50 mg, pr. kg kroppsvekt. Dosene er innen dette området generelt lavere ved parenteral applikasjon, f.eks. intramuskulær eller subkutan injeksjon, eller intravenøs infeksjon, enn ved enteral, dvs. oral eller rektal applikasjon. Forbindelsene med formel I og farmasøytisk godtagbare salter av slike med saltdannende egenskaper administreres oralt eller rektalt, fortrinnsvis i doseenhetsformer, som tabletter, drageer eller kapsler, hhv. suppositorier, og parenteralt, spesielt som injiserbare oppløsninger, emulsjoner eller suspensjoner eller som infusjonsoppløsninger, hvorved som oppløsninger i første rekke kommer i betraktning slike av salter.

163529

6

De nye forbindelsene med formel I fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse ved at

a) i en forbindelse med formel



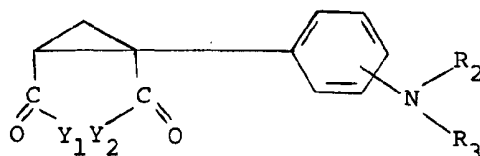
(II),

hvor R_1 har den ovenfor angitte betydning, og X betyr en nitrogenholdig, reduserbar gruppe, halogen, karbamoyl, azidokarbonyl eller en beskyttet aminogruppe, eller i et salt

herav, overføres X til $-N \begin{matrix} R_2 \\ R_3 \end{matrix}$ gruppe ved reduksjon, omsetning med en forbindelse som gir en $-N \begin{matrix} R_2 \\ R_3 \end{matrix}$ gruppe,

omsetning med fritt halogen i et alkalisk medium (Hofman), termisk dekomponering (Curtius), eller ved acidolyse,

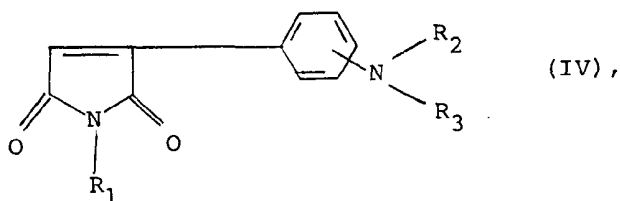
b) en forbindelse med formel



(III)

hvor R_2 og R_3 har den ovenfor angitte betydning, Y_1 og Y_2 betyr uavhengig av hverandre hydroksy, halogen, laverealkoksy, silyloksy eller sulfonyloksy eller sammen betyr oksygen eller et salt herav, cykliseres ved omsetning med alkalimetallamid, laverealkylamin, ammoniakk, karbonsyreamid, laverealkankarbonsyreamid eventuelt i nærvær av et dehydratiseringsmiddel eller ved hjelp av termisk dehydratisering eller

c) en forbindelse med formel



hvor R_1 , R_2 og R_3 har den ovenfor angitte betydning, eller i et salt herav tilleires $-CH_2-$ (metylen), med en svovelylidforbindelse eller et dialkylsulfoksoniummetylid, eller med dihalogenmetan i nærvær av sink/kobber-katalysatorer, til maleimidets dobbeltbinding,

og hvis ønsket, omdannes en ifølge oppfinnelsen oppnådd forbindelse med formel I til en annen forbindelse med formel I og/eller et dannet salt overføres til den frie forbindelse eller til et annet salt, og/eller en dannet fri forbindelse overføres til et salt, og/eller en dannet blanding av isomerer spaltes i de enkelte isomerer.

163529

8

Fremgangsmåte a)

I en forbindelse med formel II er en i -N $\begin{matrix} \nearrow R_2 \\ \searrow R_3 \end{matrix}$ -gruppen

5

overførbare gruppe X eksempelvis en reduserende gruppe som inneholder et nitrogenatom, f.eks. nitro-, nitroso-, hydroksyamino eller azidogruppen, en utbyttbar gruppe, f.eks. halogen, f.eks. klor, brom eller jod, eller en derivatisert karboksylgruppe, eller en beskyttet aminogruppe, fra hvilken man avspalter beskyttelsesgruppen og erstatter med hydrogen.

10

En nitrogeninnholdende reduserbar gruppe, f.eks. nitro-, nitroso-, hydroksyamino-, eller azidogruppen, blir overført av et vanlig reduksjonsmiddel, hvilket man eventuelt anvender i nærvær av en egnet katalysator og/eller bæreremateriale, i aminogruppen.

20

Som et vanlig reduksjonsmiddel kommer i første rekke i betraktning: katalytisk aktivert hydrogen, hvorved som hydreringskatalysator eksempelvis anvendes en edelmetall-, f.eks. palladium-, platina-, rhodium- eller nikkelkatalysator, eller en edelmetallforbindelse, f.eks. platinaoksyd, og hvilke man eventuelt anvender med et egnet bæreremateriale som kull, bariumsulfat eller -karbonat eller kalsiumkarbonat, et reduserende virkende tinn(II)- eller jern(II)-salt, som eksempelvis anvendes som klorider og sistnevnte også som sulfat, et reduserende virkende ditionitt- eller sulfitt-salt, f.eks. natriumditionitt, natriumsulfitt eller natriumhydrogensulfitt, et uedelt, eventuelt aktivert metall, f.eks. aktivert jern, tinn, sink eller aluminium, hvilke eventuelt aktiveres i nærvær av det tilsvarende metallsalt eller et nøytralt salt, f.eks. kalsium-, magnesium-, kalium- eller natriumklorid, videre et sulfid, f.eks. svovelhydrogen,

25

30

35

et di- eller polysulfid, f.eks. natriumdisulfid eller natriumpolysulfid, et alkalimetall- eller alkalimetallhydrogensulfid, f.eks. natriumsulfid eller natriumhydrogensulfid, ammoniumsulfid eller ammoniumpolysulfid, et hydrogen-
5 avgivende reduksjonsmiddel, f.eks. usubstituert eller substituert hydrazin, eksempelvis hydrazin eller fenylhydrazin, hvilket eventuelt tilsettes i form av et syreaddisjonssalt, f.eks. som hydroklorid, eller molekylært hydrogen, hvilket utlades ved elektrolyttisk reduksjon på katoden.

10 Reduksjonen med katalyttisk aktivert hydrogen skjer ved normaltrykk eller forhøyet trykk, f.eks. inntil ca. 5 ato. Reduksjonen med de nevnte reduksjonsmidler skjer i surt, f.eks. eddiksurt, eller nøytralt medium. Reduksjonen med
15 jern(II)-salter skjer under basiske betingelser, hvorved det reduserende virkende jern(II)-hydroksyd utfelles. Under basiske betingelser finner likeledes sted reduksjonen med ditionitsalter og sulfider.

20 Reduksjonen med hydrogenavgivende midler, f.eks. hydraziner blir fremskyndet av de ovennevnte hydreringskatalysatorer, f.eks. Raney-nikkel, palladiumkull eller platina. Den elektrolyttiske reduksjon av nitrogruppene til aminet gjennomføres på katoder av metaller med høy overspenning, som
25 bly, tinn, nikkel, kobber eller sink. Elektrolysen skjer oftest i svovelsur eller saltsur oppløsning.

De ovenfor omtalte reduksjonsmidler blir tilsatt i det minste i ekvimolar mengde, foretrukket i overskudd. Tilsetningen av
30 et overskudd av reduksjonsmiddel skal forhindre dannelsen av mellomprodukter, f.eks. nitroso- eller hydroksyamino-forbindelser.

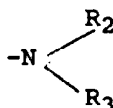
163529

10

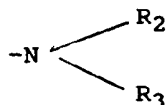
Reduksjonen gjennomføres fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel, f.eks. i en laverealkanol, f.eks. metanol eller etanol, i en laverealkankarboksylsyre eller en ester derav, f.eks. eddiksyre og eddiksyreetylester, samt i en eter, f.eks. dietyleter, tetrahydrofuran eller dioksan.

For å øke oppløseligheten fremfor alt av saltaktige reduksjonsmidler i reaksjonsblandingen kan tilsettes til reaksjonsblandingen etter behov vann. Man arbeider vanligvis ved temperaturer fra -20°C til 100°C , hvorved ved anvendelse av sterkt reaksjonsdyktige aktiveringsmidler kan reaksjonen også utføres ved lavere temperaturer.

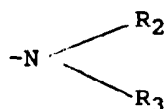
I en forbindelse med formel II omdannes en utbyttbar gruppe X, f.eks. halogen, f.eks. klor, brom eller jod, med en forbindelse som gir gruppen



f.eks. ammoniakk, eller et alkalimetallamid, f.eks. litium- eller natriumamid, et alkylamin, f.eks. metylamin, et alkylamin, f.eks. dimetyhlamin, et syreamid, hvori et hydrogenatom av amidgruppen er erstattet med et alkalimetall, f.eks. litium, f.eks. omdannes $\text{R}^a -\text{CO}-\text{NR}_3\text{Li}$, i gruppen



Omsetningen av en forbindelse med formel II, hvori X betyr halogen, f.eks. klor, med en forbindelse som gir gruppen



f.eks. med ammoniakk, skjer fortrinnsvis i nærvær av en katalysator, f.eks. kobber(II)-klorid eller kobbersulfat. Man arbeider i en konsentrert vandig ammoniakkoppløsning eller fortrinnsvis i flytende ammoniakk og overholder de i Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (i det følgende) nevnt "Houben-Weyl"), vol. XI/1 "Stickstoffverbindungen",

side 63-67 angitte reaksjonsbetingelser, f.eks. forhøyet temperatur over 100°C og forhøyet trykk.

5 Omsetningen av en forbindelse med formel II, hvori X betyr halogen, f.eks. klor, skjer fortrinnsvis med et alkalimetallamid, f.eks. litium- eller kaliumamid. Man tilsetter hensiktsmessig amidet i form av en suspensjon.

10 Som oppløsningsmiddel anvender man fortrinnsvis benzen eller toluen, og arbeider under en intergass-, f.eks. nitrogenatmosfære. Omsetningen skjer best ved forhøyet temperatur, f.eks. ved kokepunkttemperaturen av reaksjonsblandingen, analogt de i Houben-Weyl, vol. X/1 "Stickstoffverbindungen" på side 74-79 for aromatisk halogenforbindelser beskrevne reaksjonsbetingelser.

20 I en forbindelse med formel II lar seg omdanne en derivatisert karboksylgruppe X, f.eks. karbamoyl eller azidokarbonyl, under de for omsetninger hhv. avbygningsreaksjoner ifølge Hofmann (Karbamoyl) eller Curtius (Azidokarbonyl) kjente reaksjonsbetingelser i aminogruppen.

25 Omdannelsen ifølge Hofmann av karbamoyl-forbindelsen med formel II med fritt halogen, f.eks. brom, i aminoforbindelsen med formel I skjer under alkaliske betingelser.

Omdannelsen ifølge Curtius av azidokarbonyl- (karboksylsyreamid)-forbindelsen med formel II i aminoforbindelsen med formel I skjer termisk under spaltning av azidokarbonylgruppen.

30 Etter omleiringen forsåper man under sure betingelser, f.eks. i en fortynnet, vandig mineralsyre, f.eks. i fortynnet svovelsyre.

35 Reaksjonsbetingelsene for Hofmann- og Curtius-avbygningen er beskrevet i oversiktsartiklen av P.A. Smith, Org. Reactions 3, 363 (1946).

163529

12

Beskyttet aminogrupeer, av hvilke man kan avspalte beskyttelsesgruppen og erstatte med hydrogen er eksempelvis beskrevet i "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London og New York 1973, i "The Peptides", vol. I, Schröder og Lubke, Academic Press, London og New York 1965, samt i Houben-Weyl, vol 15/1, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1974.

Som beskyttelsesgrupper er foretrukket acidolyttiske avspaltbare grupper, eksempelvis alkoksykarbonyl, f.eks. tert.-butoksykarbonyl (BOC) eller 2-halogenalkoksykarbonyl, f.eks. 2-jodetoksy- eller 2,2,2-trikloretoksykarbonyl.

Videre kan man imidlertid også anvende reduktive eller under milde betingelser basiske avspaltbare amino-beskyttelsesgrupper, f.eks. spesielt benzyloksykarbonyl-gruppen eller en benzyloksykarbonyl-gruppe, hvori fenylresten er substituert med halogenatomer, nitrogrupper og/eller alkoksygrupper, f.eks. p-klor-, p-nitro- eller p-metoksybenzyloksykarbonyl-gruppen.

Avspaltningen av beskyttelsesgruppen skjer på den generelt kjente måte, den sure hydrolyse (acidolyse) gjennomføres f.eks. ved hjelp av trifluoreddiksyre. De reduktivt avspaltbare grupper, spesielt slike, som inneholder benzylorester, fjernes fortrinnsvis hydrogenolytisk, f.eks. ved hydrering under palladium-katalyse.

Fremgangsmåte b)

I en forbindelse med formelen III er de avspaltbare grupper Y_1 og Y_2 uavhengig av hverandre og er eksempelvis hydroksy, halogen, f.eks. klor, brom eller jod, laverealkoksy, silyloksy eller sulfonyloksy.

Alkoksy Y_1 eller Y_2 er eksempelvis metoksy, etoksy, n-propoksy, forgrenet alkoksy, f.eks. tert-butoksy, eller substituert alkoksy, f.eks. benzyloksy, 4-nitrobenzyloksy eller difenylmetoksy.

Silyloksy Y_1 eller Y_2 er eksempelvis trialkylsilyloksy, f.eks. trimetylsilyloksy.

5 Sulfonyloksy Y_1 eller Y_2 er eksempelvis alkansulfonyloksy, f.eks. metansulfonyloksy, benzensulfonyloksy eller p-toluensulfonyloksy.

En forbindelse som gir gruppen >N-R_1 er eksempelvis et alkalimetallamid, f.eks. natrium- eller kaliumamid, 10 ammoniakk ($R_1 = \text{hydrogen}$), et alkylamin, f.eks. metylamin ($R_1 = \text{alkyl}$), et kullsyreamid, f.eks. urinstoff eller 1,3-dimetylurinstoff, eller et alkankarboksylsyreamid, f.eks. formamid, N-metylformamid, acetamid eller N-metylacetamid.

15 Omsetningen med en forbindelse som gir gruppen >N-R_1 , f.eks. med ammoniakk eller med metylamin, kan skje trinnvis. Eksempelvis kan man først danne en forbindelse med formel III, hvori en av de avspaltbare grupper Y_1 og Y_2 er erstattet 20 med -NH-R_1 . En slik forbindelse, f.eks. monoamidet, lar seg isolere eller overføre in situ ved avspaltning av HY_1 eller HY_2 i en forbindelse med formel I.

En forbindelse med formel III, hvori eksempelvis Y_1 og Y_2 25 betyr hydroksy, kan man først overføre i deres anhydrid, f.eks. termisk eller ved dehydratisering med et vanlig dehydratiseringsmiddel, f.eks. acetanhydrid eller acetylklorid. Dette anhydrid kan man isolere eller overføre in situ ved omsetning med en forbindelse som gir gruppen >N-R_1 , f.eks. 30 med ammoniakk eller metylamin, i en forbindelse, hvori en av de avspaltbare grupper Y_1 eller Y_2 er erstattet med -NH-R_1 . Et slikt monoamid kan man deretter cyclisere ved avspaltning av vann til en forbindelse med formel I.

35 Ved cycliseringen frigjøres totalt 2 Mol HY_1 eller HY_2 , f.eks. HCl eller HBr, hvilke eksempelvis blir bundet av et anvendt overskudd av >N-R_1 -giveren, f.eks. ammoniakk eller

163529

14

metylamin.

Omsetningen gjennomføres foretrukket i et inert polart
oppløsningsmiddel, f.eks. i benzen, toluen, xylol, metylen-
5 klorid, eter eller metanol eller blandinger derav. Reak-
sjonstemperaturen ligger mellom -20° og ca. $+80^{\circ}\text{C}$ og fore-
trukket mellom 0° og ca. 30°C . Omsetter man et syrehalo-
genid med formel III, f.eks. syrediklorid, med ammoniakk,
arbeider man fortrinnsvis under kjøling, eksempelvis under
10 0°C .

Fremgangsmåte c)

Innføringen av CH_2 -gruppen i en forbindelse med formel IV,
skjer ved tilleiring av en metylengruppe til den olefiniske
15 dobbeltbinding til maleimidet under dannelselse av en cyklo-
propylring. CH_2 kan man eksempelvis innføre ved omsetning
med en svovel-ylid-forbindelse, f.eks. et (dialkylamino)-metyl-
sulfoksoniummetylid, f.eks. (dimetylamino)- eller (Dietyl-
amino)-metylsulfoksoniummetylid, eller et dialkylsulfoksonium-
20 metylid, f.eks. dimetyl- eller dietylsulfoksoniummetylid,
eller med dihalogenmetan, f.eks. diklor-, dibrom- eller di-
jodmetan i nærvær av en sink/kobber-katalysator.

Den aktuelle svovel-ylid-forbindelse blir hensiktsmessig
25 fremstilt i et oppløsningsmiddel, se eksempelvis Johnson C.R.
og Rogers P.E., J. Org. Chem. vol 38, nr. 10, 1793-1797, 1973,
Herstellung von (Dimethylamino)-methylsulfoxoniummethylid in
Dimethylsulfoxid, og Jizzo P. T., J.Org. Chem. 1963, s. 1713-
1715, Herstellung von Dimethylsulfoniummethylid in
30 Tetrahydrofuran, og omsatt, eventuelt in situ, med forbind-
elsen med formel IV. Omsetningen skjer vanligvis ved
værelsetemperatur, under kjøling, f.eks. inntil -20°C , eller
under lett oppvarming, f.eks. inntil 40°C . Det dannede
dialkylsulfinamid blir fjernet ved den etterfølgende vandige
35 opparbeidelse.

Omsetningen av maleimidet med formel IV med dihalogenmetan

skjer under de for Simmons - Smith omsetningen kjente reaksjonsbetingelser (se Houben - Weyl, vol. 4/3 s, 115-126).

Man omsetter forbindelsen med formel IV med det aktuelle dihalogenmetan, f.eks. diiodmetan, i et inert oppløsnings-
5 middel, f.eks. i et hydrokarbon, f.eks. benzen, en eter, f.eks. dietyleter, eller i en ester, f.eks. eddikester, i nærvær av en sink/kobber-katalysator, eksempelvis fremstilt av sinkstøv og kobber-(II)-acetat i iseddik, og vaskes deretter med eter. Omsetningen skjer fortrinnsvis ved
10 værelsetemperatur eller lett oppvarming, f.eks. over 30°C.

Metylengruppen $-CH_2-$ kan man også innføre med diazometan, hvilket først kan tilleires seg til maleimidet under dannelse av en pyrazolring. Man forener eksempelvis en
15 eterisk oppløsning av in situ fremstilt diazometan (fremstilling se Houben-Weyl, vol. X/4, s. 473 ff.) med en eterisk oppløsning av maleimidet med formel IV, hvorved addisjonsforbindelsen danner seg spontant eller under lett oppvarming. Avspaltningen av nitrogen av pyrazolringen
20 kan skje ved værelsetemperatur eller oppvarming, f.eks. inntil kokepunkttemperaturen av reaksjonsblandingen. Ved tilsetning av en katalysator, f.eks. platina- eller kobberpulver, kan avspaltningen av nitrogen fremskyndes ved værelsetemperatur.

25 Man kan også spalte diazometan i et inert oppløsningsmiddel, f.eks. i heksan eller i eter, hvorved det frie metylen reagerer med maleimid-forbindelsen med formel IV under direkte dannelse av cyklopropanringen. Spaltningen av
30 diazometan skjer fortrinnsvis katalytisk, f.eks. i nærvær av et edelmetall i finfordelt form, f.eks. kobber eller et metallsalt, f.eks. kobber (I)-klorid eller kobber (II)-sulfat.

35 I forbindelser med formel IV, hvori R_1 betyr hydrogen, beskytter man imidofunksjonen før omsetningen med diazometan med en aminobeskyttelsesgruppe. Egnede aminobeskyttelsesgrupper er

163529

16

beskrevet ovenfor under fremgangsmåte a).

I steden for CH_2 kan man også innføre $\text{C}(\text{Hal})_2$, f.eks. $\text{C}(\text{Cl})_2$, $\text{C}(\text{Br})_2$ eller $\text{C}(\text{J})_2$, hvilket tilleder seg til den olefiniske dobbeltbinding til maleimidet med formel IV under dannelse av en dihalogen-substituert cyklopropanring. Dihalogenforbindelsen lar seg deretter overføre reduktivt i en forbindelse med formel I.

10 Etteroperasjoner:

I en forbindelse med formel I kan substituentene R_1 , R_2 og R_3 i rammen av deres betydninger overføres i andre substituenten R_1 , R_2 og R_3 . Således kan en fri aminogruppe omdannes i en acylaminogruppe, hvori R_2 betyr acyl og R_3 betyr hydrogen eller laverealkyl. Disse tilleggsoperasjoner gjennomføres på i og for seg kjent måte, eksempelvis som følger:

Acylering av aminogruppen til fenylingen:

Når i en dannet forbindelse med formel I R_2 og R_3 betyr hydrogen og R_1 er en hydrokarbonrest, kan de frie aminogru-
20 pper til fenylingen substitueres på i og for seg kjent måte med en acylgruppe R_2 eller en alkylrest R_3 . Når R_1 er hydrogen, skal imidogruppen beskyttes med en av de ovenfor nevnte aminobeskyttelsesgrupper.

25 Denne substitusjon kan eksempelvis skje ved acylering med et til den tilsvarende acylrest R_2 innførende, egnet acyleringsmiddel.

30 Aminogruppen til fenylingen foreligger i fri form eller i reaksjonsdyktig, beskyttet form, dvs. tilgjengelig for acylering, eksempelvis beskyttet av silylrester.

Dersom aminogruppen til fenylingen i en forbindelse med
35 formel I blir substituert med en C_1 - C_7 -alkansulfonyl anvender man som acyleringsmiddel eksempelvis de tilsvarende sulfonsyrer eller et reaksjonsdyktig, funksjonelt derivat derav,

i første rekke et anhydrid derav, f.eks. et blandet anhydrid. Et blandet anhydrid av en sulfonsyre dannes eksempelvis ved kondensasjon med en uorganisk syre, f.eks. en halogenhydrogensyre, f.eks. klorhydrogen, og er eksempelvis det
5 tilsvarende sulfonsyrehalogenid, f.eks. sulfonsyrekloridet eller -bromidet.

Dersom aminogruppen blir substituert med C₁-C₇-alkanoyl, anvender man som acyleringsmiddel eksempelvis den
10 tilsvarende karboksylsyre selv eller et reaksjonsdyktig, funksjonelt derivat derav.

Et reaksjonsdyktig, funksjonelt derivat av en karboksylsyre, dvs. et derivat som danner karboksamid-funksjonen, er et
15 anhydrid av denne karboksylsyre, fortrinnsvis et blandet anhydrid. Et blandet anhydrid blir eksempelvis dannet ved kondensasjon med en annen syre, f.eks. en uorganisk syre, f.eks. en halogenhydrogensyre, og er eksempelvis det tilsvarende karboksylsyrehalogenid, f.eks. karboksylsyrekloridet
20 eller -bromidet. Et reaksjonsdyktig, funksjonelt derivat av en karboksylsyre med formel III blir dessuten dannet ved kondensasjon med en laverealkylhalvester av kullsyren, f.eks. etyl- eller isobutylhalvesteren av kullsyren.

25 Dersom aminogruppen til fenylingen blir substituert med en acylrest R med betydningene R^b-O-CO-, (R^b)(R^b)N-CO- eller (R^b)(R^b)N-SO₂-, anvender man som acyleringsmiddel et reaksjonsdyktig derivat av den tilsvarende kullsyrehalvester, den tilsvarende karbaminsyre eller amidosulfonsyre. Slike
30 reaksjonsdyktige derivater er eksempelvis anhydrider, f.eks. blandede anhydrider, hvilke blir dannet ved kondensasjon med uorganiske syrer som halogenhydrogensyrer, f.eks. klorhydrogen, eller er ved anvendelse av en karbaminsyre også indre anhydrider, f.eks. cyanater.

35

Acyleringsreaksjonen gjennomføres foretrukket i nærvær av

163529

18

et egnet syrebindende middel, eksempelvis i nærvær av en egnet organisk base. En egnet organisk base er eksempelvis et amin, f.eks. et tertiært amin, f.eks. trialkylamin, f.eks. trimetylamin eller trietylamin, et cyklisk tertiært amin, f.eks. N-metylmorfolin, et bicyklisk amidin, f.eks. 5 et diazabicykloalken, f.eks. 1,5-diazabicyklo[4,3,0]non-5-en eller 1,5-diazabicyklo[5,4,0]undec-5-en (DBU) eller er eksempelvis en base av pyridin-type, f.eks. pyridin. Et egnet syrebindende middel er videre en uorganisk base, 10 eksempelvis et alkalimetall- eller jordalkalimetallhydroksyd, f.eks. natrium-, kalium- eller kalsiumhydroksyd.

Acyleringsreaksjonene foretas fortrinnsvis i et inert, fortrinnsvis vannfritt, oppløsningsmiddel eller oppløsnings- 15 middelblanding, eksempelvis i dimetylformamid, metylenklorid, tetraklorkarbon, klorbenzen, aceton, tetrahydrofuran, eddiksyreetylster eller acetonitril, eller i blandinger derav, eventuelt ved senket eller forhøvet temperatur, f.eks. i et temperaturområde fra -40°C til $+100^{\circ}\text{C}$, fore- 20 trukket fra 10°C til $+50^{\circ}\text{C}$, og eventuelt under inertgass-, f.eks. nitrogenatmosfære.

Acyleringen av den frie aminogruppe til fenylingen kan skje såvel i sluttproduktet med formel I, som også i 25 mellomproduktene med formlene II, III og IV ifølge de ovenfor angitte metoder.

Substitusjon av aminogruppen til fenylingen med sulfo:

Dersom i en dannet forbindelse med formel I R_2 og R_3 betyr 30 hydrogen og R_1 er en hydrokarbonrest, kan den frie aminogruppe til fenylingen substitueres på i og for seg kjent måte med sulfo.

Dette kan eksempelvis skje ved omsetning av en aminofenyl- 35 forbindelse med formel I med trietylamin i et svoveltrioksyd-kompleks.

Forat imidofunksjonen (R_1 = hydrogen) ikke skal substitueres med sulfo, må denne beskyttes med en av de ovenfor nevnte aminobeskyttelsesgrupper.

5 Alkylering av aminogruppen til fenylingen:

Dersom i en dannet forbindelse med formel I R_2 og R_3 betyr hydrogen, kan man substituere den frie aminogruppe til fenylingen med to ekvivalenter av et egnet alkyleringsmiddel, som innfører alkylresten, f.eks. et alkylhalogenid, f.eks. metylbromid, til dialkyl-substituert aminogruppe, (R_2 og R_3 = alkyl).

Den frie aminogruppe til fenylingen kan man også beskytte med en av de ovenfor nevnte, vanlige aminobeskyttelsesgrupper, f.eks. med tert-butoksy-karbonyl, og alkylere etter tilsluttende metallisering av den således beskyttede aminogruppe med et egnet metalliseringsreagens, fulgt av en til alkylresten R_2 eller R_3 tilsvarende, reaksjonsdyktig, alkylerende forbindelse.

20 Etter avspaltningen av aminobeskyttelsesgruppene får man en monoalkyl-substituert aminogruppe (R_2 = H og R_3 = alkyl eller R_2 = alkyl og R_3 = H).

25 Egnede metalliseringsreagenser er eksempelvis litiumdiisopropylamid eller butyllitium. En til resten R_3 tilsvarende reaksjonsdyktig forbindelse er eksempelvis en forbindelse med formel R_2 -X eller R_3 -X, hvori X angir en nukleofil avspaltbar gruppe, eksempelvis et halogenatom, f.eks. klor, brom eller jod, eller en sulfonyloksygruppe, f.eks. mesyloksy eller tosyloksy.

35 Skal imidofunksjonen ikke alkyleres (R_1 = hydrogen), må denne eventuelt beskyttes med en av de ovenfor nevnte vanlige beskyttelsesgrupper.

163529

20

Separeringen av de ved oppfinnelsen dannede diastereomerblandinger i optisk ren antipode skjer på i og for seg kjent måte, f.eks. ifølge fysikalske eller kjemiske metoder, eksempelvis ved fraksjonert krystallisering. Man kan imidlertid også anvende kromatografiske metoder, f.eks. fast-flytende-kromatografi. Lettflyktige diastereomerblandinger kan også separeres destillativt eller kromatografisk.

Separeringen av de ved oppfinnelsen dannede racemater i optisk rene antipoder skjer på i og for seg kjent måte, f.eks. ved kromatografi på optisk aktive adsorbsjonsskikt, eksempelvis på rørsukker. Racematene kan også oppløses i optisk aktive oppløsningsmidler og av disse kan den tungt oppløselige optiske antipode utkrystalliseres. Videre benytter man de ulike reaksjonsegenskaper av de optiske antipoder overfor biologisk materiale som mikroorganismer eller isolerte enzymer, eller man oppløser racematene og utkrystalliserer en optisk antipode ved innpoding med en mindre mengde av et ifølge de ovenfor angitte metoder dannede, optisk aktive produkter.

I steden for den ifølge oppfinnelsen dannede forbindelse med formel I selv, kan man også adskille et i racemisk form foreliggende forprodukt, eksempelvis et mellomprodukt med formel III, hvori Y_1 eller Y_2 betyr hydroksy, i optisk rene antipoder og deretter overføre den optisk rene antipode av dette forprodukt i en optisk ren antipode av sluttproduktet med formel I. Omsetningene ifølge fremgangsmåtene a), b) og d) forandrer generelt ikke konfigurasjonen til 1- og 5-C-atomet. Addisjonen av metylen til den olefiniske dobbeltbindingen til maleimidet med formel IV ifølge fremgangsmåte c) forløper generelt stereospesifikt (cis-addisjon).

Man får syreaddisjonssalter på vanlig måte, f.eks. ved behandling med en syre eller et egnet anioneutbytteragens.

Fremgangsmåten omfatter også slike utføringsformer, hvor-
etter anvendes som mellomprodukter dannede forbindelser
som utgangsstoffer og gjennomfører de manglende fremgangs-
måtetrinn med disse, eller fremgangsmåten avbrytes på
5 hvilket som helst trinn, videre kan utgangsstoffer anvendes
i form av derivater eller dannes under reaksjonen.

Fortrinnsvis anvendes slike utgangsstoffer og reaksjons-
betingelsene velges slik at man oppnår de ovenfor som
10 spesielt foretrukne, angitte forbindelser.

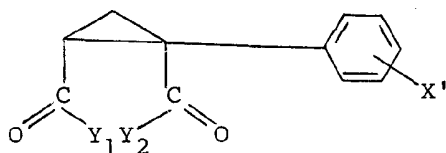
Utgangsmaterialer

De ved fremgangsmåten til fremstilling av forbindelser med
formel I i henhold til foreliggende oppfinnelse anvendte
15 utgangsmaterialer er kjente eller kan, dersom de er nye,
fremstilles på i og for seg kjent måte.

Utgangsmaterialer med formel II, hvori X betyr halogen
eller nitro, er beskrevet i BRD off. skrift 27 40 562.

20 Utgangsmaterialer med formel II, hvori X betyr f.eks.
nitroso eller hydroksyamino, eller en utbyttbar gruppe,
f.eks. karbamoyl eller azidokarbonyl, eller beskyttet
amino, er nye. Man kan fremstille disse eksempelvis
25 på i og for seg kjent måte, idet man cycliserer en
forbindelse med formelen

30



(VI),

35 hvori Y₁ og Y₂ betyr avspaltbare grupper og X' betyr nitroso
eller hydroksyamino, karboksyl eller beskyttet amino, eller
et salt derav, ved omsetning med en forbindelse som gir
gruppen -NH-R₁, og overfører i en dannet forbindelse karbok-

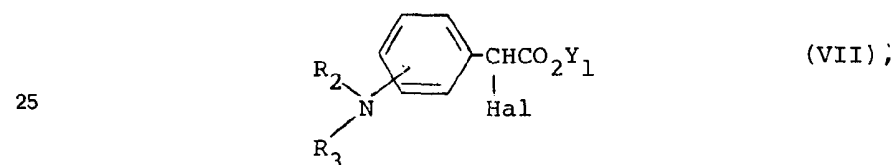
163529

22

sylgruppen i en utbyttbar gruppe, f.eks. karbamoyl eller azidokarbonyl, og/eller omdanner dersom ønsket en ved oppfinnelsen dannet forbindelse med formel II i en annen forbindelse med formel II ifølge definisjonen og/eller overfører et dannet salt i den frie forbindelse eller i et annet salt og/eller overfører en dannet fri forbindelse i et salt og/eller adskiller en dannet blanding av isomere i de enkelte isomerer.

10 Fremgangsmåten lar seg gjennomføre analogt de ovenfor under fremgangsmåte b) nevnte reaksjonsbetingelser. Omdannelsen av karboksylgruppe X' i en forbindelse med formel II i en azidokarbonyl- hhv. karbamoylgruppe lar seg gjennomføre ifølge de i Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, siste opplag, for aromatiske karboksylgrupper beskrevne derivatiseringsfremgangsmåter.

Utgangsmaterialer med formel III er nye. Man kan fremstille disse eksempelvis på i og for seg kjent måte, idet man omsetter en forbindelse med formelen



hvor R_2 og R_3 har den under formel I angitte betydning og Y_1 har den under formel III nevnte betydning og Hal betyr klor eller brom, med et akrylsyrederivat med formelen



hvor Y_2 har den under formel III nevnte betydning, og dersom ønsket adskiller en dannet blanding av isomerer i de enkelte isomerer.

Fremstillingen av forbindelser med formel III lar seg gjennomføre analogt de av Mc Coy L.L. i J.A.C.S. 1958, 80, 6568 og 1962, 84, 2246, samt i J. Org. Chem. 1960, 25, 2078 nevnte betingelser.

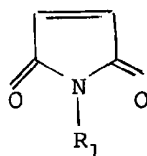
5

Utgangsmaterialer med formelen IV, hvori R_1 betyr hydrogen eller en av restene R_2 og R_3 betyr acetyl og den andre hydrogen, og deres fremstilling er beskrevet i den publiserte japanske patentansøkning 71-35,259, se også CAS Reg. No. 34648-97-O.

10

Utgangsmaterialer med formel IV, hvori R_1 har de under formel I nevnte betydninger, R_2 betyr hydrogen, laverealkyl eller sulfo og R_3 betyr hydrogen eller laverealkyl, blir f.eks. fremstilt idet man omsetter en maleimidforbindelse med formelen

15

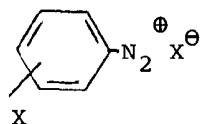


(IX)

20

hvori R_1 har den under formel I nevnte betydning, med et diazoniumsalt med formelen

25



(X)

30 hvori X har de under formel II nevnte betydninger og Hal betyr klor eller brom, og i en dannet forbindelse overfører X i gruppen med delformelen $-NR_2(R_3)$ og/eller dersom ønsket overfører et dannet salt i den frie forbindelse eller i et annet salt og/eller overfører en dannet fri forbindelse i et salt.

35

163529

24

Omsetningen av en forbindelse med formelen IX med et diazoniumsalt med formelen IX gjennomføres analogt beskrivelsen av Rondestvedt Ch.S. og Vogl O. in JACS, 77, 2313 -2315 (1955). Omdannelsen av X i gruppen med delformelen $-NR_2(R_3)$ er beskrevet ovenfor under fremgangsmåten a) og i avsnittet "Etteroperasjoner".

Forbindelser med formel VI lar seg fremstille analogt forbindelsene med formelen III ifølge de av Mc Coy L.L. i JACS, 1958, 80, 6258 og 1962, 84, 2246, samt i JACS, 1960, 25, 2078 nevnte forskrifter.

Utgangsmaterialer med formlene VII, VIII, IX og X er kjente eller lar seg, dersom disse er nye, fremstille på i og for seg kjent måte.

De følgende eksempler tjener til illustrasjon av oppfinnelsen. Temperaturer er angitt i grader Celsius.

20 Forkortelser

Smp. = smeltepunkt

Kp. = kokepunkt.

Eksempel 1

25 1-(4-aminofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion

En oppløsning av 25,9 g 1-(4-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion (fremstilling se DE-A-2 740 562) i 700 ml etanol tilsettes 1,4 g 5%-ig palladium/kull-katalysator og hydreres ved normaltrykk og værelsetemperatur i hydrogenatmosfære. Etterat hydrogenopptaket opphørte (teoretisk 7500 ml) fortynnes reaksjonsblandingen med 1 ml etanol, befries fra katalysatoren og inndampes. Det således dannede produkt omkrystalliserer man av etanol. Man får tittelforbindelsen med et smp. av 183-185°C.

35

Eksempel 2a) 1-(3-aminofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion

Analogt eksempel 1 oppløses 600 mg 1-(3-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]-heksan-2,4-dion i 30 ml etanol og reduseres i nærvær av 60 mg 5%-ig palladium/kull med hydrogen. Etter avsluttet hydrering fortynnes blandingen med etanol og befries fra katalysatoren ved filtrering over HYFO-Super-Cel[®]. Man avdamper oppløsningsmidlet i vakuum, omkrystalliserer residuemet av en eddikester-petroleterblanding og får således tittelforbindelsen som blekrosa krystaller med et smp. 135-137°C og en Rf-verdi av 0,47 på kiselgeltynnskiktplater i systemet metylenklorid: metanol 10:1 eller 0,52 i systemet metylenklorid: metanol:iseddik 40:5:1.

Fremstilling av utgangsmaterialet

b) 2-klor-2-(3-nitrofenyl)-eddiksyreetyler

En blanding av 97 g 3-nitromandelsyreetyler og 69 ml tionylklorid omrøres over natten ved værelsetemperatur. Derpå tilsettes noen dråper pyridin, og etter at gassdannelsen opphørte omrøres blandingen ytterligere ca. 2 timer ved 100°C. Man avdamper det overskytende tionylklorid i vannstrålevakuum og destillerer deretter i høyvakuum. Man får tittelforbindelsen b) som gul olje med Kp. 134°C ved 0,06 mbar og en Rf-verdi av 0,5 på kiselgeltynnskiktplater i systemet metylenklorid.

c) 1-(3-nitrofenyl)-1,2-cyklopropandikarbonyredietyler

Til en suspensjon av 12,3 g natriumhydrid (55 - 60%-ig i parafinolje) i 67 ml toluen tildryppes langsomt under omrøring og N₂-atmosfære en blanding av 68,2 g 1-klor-1-(3-nitrofenyl)-eddiksyreetyler og 30,5 ml akrylsyreetyler ved ca. 50°C innentemperatur av reaksjonskaret. For starte og påskynde reaksjonen tilsetter man reaksjonsblandingens leilighetsvis med noen dråper av en blanding av alkohol/eter 1:1. Etter avsluttet reaksjon tildryppes forsiktig 350 ml vann. Man ekstraherer 2 x med eter, vasker

163529

26

de organiske faser 2 ganger med vann og 1 gang med for-
tynnet koksaltoppløsning. Etter tørking over magnesium-
sulfat filtreres, oppløsningen inndampes til tørrhet og
kromatograferes med metylenklorid over 1 kg kiselgel

- 5 0,063 - 0,280 mm. Man får således tittelforbindelsen c)
som brun olje med en Rf-verdi av 0,15 på kiselgeltynnskikt-
plater i systemet metylenklorid.

d) 1-(3-nitrofenyl)-1,2-cyklopropandikarboksylsyre

- 10 I 150 ml metanol oppløses 14,2 g 1-(3-nitrofenyl)-1,2-
cyklopropandikarboksylsyre-dietyleter og tilsettes
100 ml av 1,0 N natronlut. Etter omrøring over natten
avsuges oppløsningsmidlet fra den mørkebrune oppløsning.
Under kjøling ved 0°C tilsettes blandingen 50 ml 2,0 N
15 saltsyre, og ekstraheres to ganger med eter. Eterfasene
vaskes flere ganger med lite vann, tørkes over magnesium-
sulfat, filtreres og inndampes. De således dannede kry-
staller omkrystalliseres fra kokende eddikester under
tilsetning av petroleter. Man får tittelforbindelsen d)
20 som blek-beige krystaller med smp. 167-170°C og Rf = 0,2
på kiselgeltynnskiktplater i systemet metylenklorid:
metanol:iseddik 40:5:1.

e) 1-(3-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion

- 25 En blanding av 9,8 g 1-(3-nitrofenyl)-1,2-cyklopropan-
dikarboksylsyre og 4,9 g urinstoff i 250 ml xylol (isomer-
blanding) omrøres ca. 16 timer ved en badtemperatur av ca.
150°C. Nå avdamper man xylolet i vakuum og fordeler re-
siduumet to ganger mellom eddikester og vann. De organiske
30 faser forenes, tørkes over MgSO₄, filtreres og inndampes
i vakuum. Etter omkrystallisasjon av eddikester/petroleter
får man tittelforbindelsen e) som blekgule krystaller
med smp 173- 174°C og en Rf av 0,3 på kiselgeltynnskikt-
plater i systemet heksan:eddikester 4:6.

Eksempel 3

a) 1-(4-aminofenyl)-3-metyl-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion

En oppløsning av 1,5 g 3-metyl-1-(4-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion i 50 ml etanol hydreres i nærvær av 0,1 g 5%-ig palladium/kull. Etter avsluttet hydrering fraskilles katalysatoren, filtratet inndampes og residumet omkrystalliseres av eddikester/petroleter. Man får tittelforbindelsen som blekrosa krystaller med et smp. på 137-139°C og en Rf-verdi av 0,47 på kiselgeltynnskiktplater i systemet metylenklorid:metanol 15:1.

Fremstilling av utgangsmaterialet:

b) 3-metyl-1-(4-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion

I 25 ml dimetylformamid oppløses 2,32 g 1-(4-nitrofenyl)3-azabicyklo-[3,1,0]heksan-2,4-dion og tilsettes under nitrogenatmosfære med 0,3 g natriumhydrid (prakt.Fluka). Etter 30 minutters omrøring ved værelsetemperatur kjøles blandingen til 0°C og tilsettes dråpevis med en oppløsning av 0,93 ml metyljodid i 5 ml dimetylformamid. Etter ytterligere 5 timers omrøring spaltes det overskytende natriumhydrid ved tilsetning av metanol. Deretter uttrekkes oppløsningsmidlet i vakuum. Residuomet fordeler man mellom eddikester/vann og konsentrert, vandig kokesaltoppløsning. De vandige faser vaskes en gang med eddikester. De organiske faser filtreres og inndampes etter tørkningen over magnesiumsulfat. Etter omkrystallisering av eddikester/petroleter får man tittelforbindelsen b) som farveløse krystaller med et smp. 148 -150°C og en Rf-verdi av 0,7 på kiselgeltynnskiktplater i systemet metylenklorid: metanol: iseddik 40:5:1.

Eksempel 4:

3-etyl-1-(4-aminofenyl)-3-azabicyklo[3,1,1,0]heksan-2,4-dion

Analogt eksempel 3 oppløses 4,1 g 3-etyl-1-(4-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion i 120 ml etanol, hydreres i nærvær av 0,2 g 5%-ig palladium/kull og opparbeides. Man får tittelforbindelsen, som etter omkrystallisasjon av

163529

28

— eddikester/petroleter smelter ved 116-118⁰.

Det anvendte utgangsmaterialet syntetiseres utgående fra
4,6 g 1-(4-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion,
5 0,72 g natriumhydrid (prakt. Fluka) og 2 ml etyljodid analogt
eksempel 3, smp. 155-157⁰C (eddikester/petroleter).

Eksempel 5

10 1-(4-aminofenyl)-3-n-propyl-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-
2,4-dion
Analogt eksempel 3 oppløses 3,4 g 1-(4-nitrofenyl)-3-n-
propyl-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion i 120 ml etanol,
hydreres i nærvær av 0,2 g 5%-ig palladium/kull og opp-
arbeides. Man får tittelforbindelsen som etter omkrystal-
15 lisering av eddikester/petroleter smelter ved 114-115⁰C.

Det anvendte utgangsmateriale syntetiseres utgående fra
4,6 g 1-(4-nitro-fenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion,
0,72 g natriumhydrid (prakt. Fluka) og 2,44 ml propyljodid
20 analogt eksempel 3, smp. 97⁰C (eter).

Eksempel 6

1-(4-aminofenyl)-3-isopropyl-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-
2,4-dion
25 Analogt eksempel 3 oppløses 3,4 g 3-isopropyl-1-(4-nitro-
fenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion i 100 ml etanol,
hydreres i nærvær av 0,17 g 5%-ig palladium/kull og opp-
arbeides. Man får tittelforbindelsen som etter omkrystal-
lisasjon av eddikester/petroleter smelter ved 160-163⁰C.
30 Det anvendte utgangsmateriale syntetiseres utgående fra
4,6 g 1-(4-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion,
0,72 g natriumhydrid (prakt. Fluka) og 2,5 ml isopropyljodid
analogt eksempel 3, smp. 115 -118⁰ (eddikester/petroleter).

35

Eksempel 7

1-(4-aminofenyl)-3-n-butyl-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion

- 5 Analogt eksempel 3 oppløses 4,0 g 3-n-butyl-1-(4-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion i 120 ml etanol; hydreres i nærvær av 0,2 g 5%-ig palladium/kull og opparbeides. Man får tittelforbindelsen, som etter omkrystallisasjon av eter/petroleter smelter ved 95-98°C.

- 10 Det anvendte utgangsmaterial syntetiseres utgående fra 4,6 g 1-(4-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion, 0,72 g natriumhydrid (prakt. Fluka) og 2,9 ml n-butyljodid analogt eksempel 3, gul olje med Rf-verdi 0,2 på kiselgeltynnsiktplater i systemet heksan:eddikester 2:1.

15 Eksempel 8:

1-(4-aminofenyl)-3-isobutyl-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion

- 20 Analogt eksempel 3 oppløses 0,55 g 3-isobutyl-1-(4-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion i 25 ml etanol, hydreres i nærvær av 0,1 g 5%-ig palladium/kull og opparbeides. Man får tittelforbindelsen, som etter omkrystallisering av eter/petroleter smelter ved 115-117°C.

- 25 Det anvendte utgangsmateriale syntetiseres utgående fra 4,6 g 1-(4-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion, 0,72 g natriumhydrid (prakt. Fluka) og 3,5 ml isobutyljodid analogt eksempel 3, smp. 100 - 101°C (eddikester/petroleter).

30 Eksempel 9:

1-(4-aminofenyl)-3-n-pentyl-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion

- 35 Analogt eksempel 3 oppløses 5,3 g 1-(4-nitrofenyl)-3-n-pentyl-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion i 150 ml etanol, hydreres i nærvær av 0,25 g 5%-ig palladium/kull og opparbeides. Man får tittelforbindelsen, som etter omkrystallisering av eddikester/petroleter smelter ved 113-115°C.

163529

30

Det anvendte utgangsmateriale syntetiseres utgående fra 4,6 g 1-(4-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion, 0,72 g natriumhydrid (prakt. Fluka) og 3,3 ml pentyljodid analogt eksempel 3, gul olje med Rf-verdi 0,52 på kisel-geltynnskiktplater i systemet heksan:eddikester 4:6.

Eksempel 10

1-(4-aminofenyl)-3-neopentyl-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion

10 Analogt eksempel 3 oppløses 0,85 g 3-neopentyl-1-(4-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion i 30 ml etanol, hydreres i nærvær av 0,1 g 5%-ig palladium/kull og opparbeides. Man får tittelforbindelsen, som etter omkrystallisasjon av eter/petroleter smelter ved 140-143°C.

15 Det anvendte utgangsmateriale syntetiseres utgående fra 4,6 g 1-(4-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion, 0,72 g natriumhydrid (prakt. Fluka) og 3,3 ml neopentyljodid analogt eksempel 3, smp. 118-119°C (eter/petroleter).

20 Eksempel 11

1-(4-aminofenyl)-3-n-heptyl-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion

25 Analogt eksempel 3 oppløses 5,0 g 3-n-heptyl-1-(4-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion i 100 ml etanol, hydreres i nærvær av 0,3 g 5%-ig palladium/kull og opparbeides. Man får tittelforbindelsen, som etter omkrystallisasjon av eter/petroleter smelter ved 78-79°C.

30 Det anvendte utgangsmateriale syntetiseres utgående fra 4,6 g 1-(4-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion, 0,72 g natriumhydrid (prakt. Fluka) og 3,9 ml n-heptylbromid analogt eksempel 3, gul olje med Rf-verdi 0,55 på kiselgeltynnskiktplater i systemet Heksan:eddikester 4:6.

35

Eksempel 12

1-(4-aminofenyl)-3-cykloheksylmetyl-3-azabicyklo
[3,1,0]heksan-2,4-dion

Analogt eksempel 3 oppløses 0,5 g 3-cykloheksylmetyl-1-
5 (4-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion i 3 ml
etanol, hydreres i nærvær av 0,1 g 5%-ig palladium/kull
med hydrogen og opparbeides. Man får tittelforbindelsen,
som etter omkrystallisasjon av eddikester/petroleter
smelter ved 125-128°C.

10 Det anvendte utgangsmateriale syntetiseres utgående fra
2,3 g 1-(4-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion,
0,36 g natriumhydrid (prakt. Fluka) og 1,7 g cykloheksyl-
metylchlorid analogt eksempel 3, smp. 125-128°C (eter/
15 petroleter).

Eksempel 13

1-(4-aminofenyl)-3-benzyl-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-
dion

20 Analogt eksempel 3 oppløses 2,0 g 3-benzyl-1-(4-nitrofenyl)-
3-azabicyklo-[3,1,0]heksan-2,4-dion i 100 ml etanol,
hydreres i nærvær av 0,2 g 5%-ig palladium/kull med hydro-
gen og opparbeides. Man får tittelforbindelsen, som etter
omkrystallisasjon av etanol smelter ved 154-155°C.

25 Det anvendte utgangsmateriale syntetiseres utgående fra
2,3 g 1-(4-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion,
0,3 g natriumhydrid (prakt. Fluka) og 1,2 ml benzylchlorid
analogt eksempel 3, smp. 147-149°C (eddikester).

Eksempel 14

a) 1-(4-aminofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion

30 I glassbomberøret omrøres 2,3 g 1-(4-aminofenyl)-1,2-cyklo-
propan-dikarboksylsyre i 80 ml ca. 1 N metanolisk ammoniakk-
35 oppløsning under 7 dager ved 100°C. Reaksjonsblandingen
inndampes i vakuum til tørrhet og kromatograferes deretter
med heksan:eddikester 4:6 over kiselgel. Etter omkrystalli-

163529

32

sasjon av etanol får man tittelforbindelsen som hvite krystaller, hvilke er identisk med tittelforbindelsen ifølge eksempel 1.

5 Fremstilling av utgangsmaterialet:

b) 1-(4-aminofenyl)-1,2-cyklopropandikarboksylsyre

20 g 1-(4-nitrofenyl)-1,2-cyklopropandikarboksylsyre oppløses i 200 ml etanol og hydreres i nærvær av 5%-ig palladium/kull. Den dannede suspensjon fortynnes med
10 metanol og det utfelte produkt bringes ved tilsetning av 1 ekvivalent metanolisk saltsyre i oppløsning. Deretter avfiltreres katalysatoren. Man avdamper i vakuum en del av oppløsningsmidlet, tilsetter 1 ekvivalent 2,0 N natronlut og inndamper deretter til tørrhet. Det dannede residuum
15 omkrystalliserer man fra vann og tørker dette i vakuum over KOH-Piller ved 60°C. Man får tittelforbindelsen b) som blekbrune krystaller med smp. på over 230°C og en Rf på 0,55 på kiselgeltynnskiktplater i systemet metylenklorid/metanol-iseddik 20:10:2.

20

Eksempel 15

1-(4-aminofenyl)-3-metyl-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion

I glassbomberøret omrøres en blanding av 220 mg 1-(4-aminofenyl)-1,2-cyklopropandikarboksylsyre, 10 ml metanol og
25 0,26 ml metylamin (40%) i 7 dager ved 100°C. Man inndamper blandingen i vakuum og kromatograferer residuumet med heksan:eddikester 4:6 over en kiselgelkolonne. Man får etter omkrystallisasjon av eddikester/petroleter tittelforbindelsen som gulaktige krystaller, hvilken er identisk
30 med tittelforbindelsen ifølge eksempel 3a).

Eksempel 16

a) 1-(4-aminofenyl)-3-n-propyl-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion

35 En blanding av 52 mg 1-(4-aminofenyl)-1,2-cyklopropandikarboksylsyre-2-N-propylamid og 5 ml xylol (isomerblanding) omrøres 24 timer ved 150°C. Etter inndampningen opptas

residuemet i eddikester, filtreres over Hyflo-Supercel[®] og krystalliseres ved tilsetning av petroleter. Man får tittelforbindelsen som er identisk med tittelforbindelsen ifølge eksempel 5.

5

Fremstilling av utgangsmaterialet:

b) 1-(4-nitrofenyl)-1,2-cyklopropandikarboksylsyre-2-N-propylamid

10

En oppløsning av 2,5 g 1-(4-nitrofenyl)-1,2-cyklopropandikarboksylsyre i 50 ml tetrahydrofuran tilsettes 2,1 g N,N'-dicykloheksylkarbodiimid og omrøres 1 time ved værelsetemperatur. Suspensjonen tilsettes ved værelsetemperatur dråpevis med en oppløsning av 0,83 ml propylamin og 10 ml tetrahydrofuran. Det omrøres ved værelsetemperatur inntil fullstendig omsetning. Man avdamper oppløsningsmidlet, tilsetter residuemet med vann og 1 ekvivalent natronlut og avfiltrerer det utfelte urinstoff. Filtratet tilsettes 1 ekvivalent saltsyre og ekstraheres to ganger med metylenklorid. De organiske faser vaskes en gang med vann, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og inndampes. Etter omkrystallisasjon av eddikester/eter/petroleter får man tittelforbindelsen b) som hvite krystaller med smp. 154-155^oC og en Rf-verdi på 0,45 på kiselgeltynnskiktplater i systemet metylenklorid:metanol:iseddik 40:5:1.

20

25

c) 1-(4-aminofenyl)-1,2-cyklopropandikarboksylsyre-2-N-propylamid

30

Oppløst i 30 ml etanol hydreres 1,5 g 1-(4-nitrofenyl)-1,2-cyklopropandikarboksylsyre-2-N-propylamid i nærvær av 5%-ig palladium/kull. Reaksjonsblandingen fortynnes 1:1 med metanol for opparbeidelsen, befries ved filtrering fra katalysatoren og inndampes deretter. Etter omkrystallisasjon av isopropanol får man tittelforbindelsen c) som blek-beige krystaller med smp. 170-172^o (spaltnig) og en Rf-verdi på 0,3 på kiselgeltynnskiktplater i systemet metylenklorid:metanol:iseddik 40:5:1.

35

Eksempel 171-(4-acetylaminofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion

En oppløsning av 4 g 1-(4-aminofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion og 120 mg dimetylaminopyridin i 150 ml tetrahydrofuran tilsettes dråpevis med en oppløsning av 2,4 ml acetanhydrid i 10 ml tetrahydrofuran, og man lar omrøre over natten ved værelsetemperatur. Deretter tilsettes reaksjonsblandingen med 0,5 ml etanol, omrøres 1 time og filtreres. Krystallene vaskes med tetrahydrofuran og eter. Man får tittelforbindelsen som hvite krystalle med smp. over 230°C og en Rf-verdi på 0,3 på kiselgel-tynnskiktplater i systemet metylenklorid:metanol 10:1.

Eksempel 18

1-(4-aminofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion 61 mg 1-(4-acetyl-aminofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion omrøres i 3 timer ved 100°C i 0,5 ml ca. 18%-ig saltsyre. Reaksjonsblandingen kjøles til 0°C og stilles med mettet, vandig bikarbonatoppløsning på pH 7. Det krystalline bunnfall avfiltreres, ettervaskes med noe kaldt vann og omkrystalliseres fra etanol. Man får tittelforbindelsen, som er identisk med tittelforbindelsen ifølge eksempel 1.

Eksempel 191-(4-acetylaminofenyl)-3-metyl-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion

Under N₂-atmosfærer omrøres 1,2 g 1-(4-acetylaminofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion, 120 mg natriumhydrid og 25 ml N,N'-dimetylformamid i 15 minutter ved 50°C. Etter avkjøling til 20°C tildrypper man langsomt en oppløsning av 0,32 ml metyljodid i 2,5 ml dimetylformamid. Man etterrører 16 timer ved værelsetemperatur. Det overskytende natriumhydrid spaltes med metanol og reaksjonsblandingen befries i høyvakuum fra oppløsningsmidlet. Residuemet fordeles flere ganger mellom eddikester og fortynnet koksaltoppløsning. De organiske faser filtreres etter

tørkning over magnesiumsulfat, inndampes og krystalliseres fra eddikester/petroleter. Man får tittelforbindelsen som hvite krystaller med Smp. 183-184°C og Rf-verdi 0,37 på kiselgeltynnskiktplater i systemet metylenklorid:metanol 10:1.

Eksempel 20

1-(4-aminofenyl)-3-metyl-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion

En blanding av 130 mg 1-(4-acetylaminofenyl)-3-metyl-3-azabicyklo-[3,1,0]heksan-2,4-dion og 1 ml ca. 18%-ig salt-syre omrøres i ca. 4 timer ved 100°C. Ved 0°C bringes reaksjonsblandingen til pH 9 - 10 med mettet, vandig sodaoppløsning og ekstraheres to ganger med eddikester. De organiske faser vaskes nøytralt med lite vann, fortynnet koksaltoppløsning, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og inndampes. Etter omkrystalliseringen av eddikester/petroleter får man tittelforbindelsen, som er identisk med tittelforbindelsen ifølge eksempel 3a).

Eksempel 21

1-(4-aminofenyl)-3-metyl-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion

En oppløsning av 202 mg (1-(4-aminofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion i 10 ml metanol tilsettes ved 0°C dråpevis med 5 ml av en ca. 0,3 molar diazometanoppløsning. Reaksjonsblandingen las stå 16 timer, inndampes og fordeles to ganger mellom eddikester:vann. De organiske faser filtreres etter tørkningen over magnesiumsulfat, inndampes og krystalliseres fra eddikester/petroleter. Man får tittelforbindelsen, som er identisk med tittelforbindelsen ifølge eksempel 3a).

Eksempel 22

1-(4-metansulfonfylaminofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion

En blanding av 3 g 1-(4-aminofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion, 90 mg dimetylaminopyridin og 37 ml pyridin tilsettes ved værelsetemperatur under omrøring dråpevis med

163529

36

en oppløsning av 1,2 ml metansulfonsyreklorid i 10 ml metylenklorid. Etter 16 timers omrøring befries reaksjonsblandingen i vakuum fra oppløsningsmidlet. Residuumet oppløses i 100 ml vann og bringes med saltsyre til pH 1.

5 Man omrører ytterligere, avfiltrerer krystallene og omkrystalliserer disse fra metanol. Man får tittelforbindelsen som hvite-orange krystaller med smp. 208 - 209°C og en Rf-verdi på 0,32 på kiselgeltynnskiktplater i systemet metylenklorid:metanol 10:1.

10

Eksempel 23

1-(4-acetylaminofenyl)-3-metyl-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion

En ved 0° kjølt oppløsning av 2,3 g 3-(4-acetylaminofenyl)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2,5-dion i 200 ml tetrahydrofuran tilsettes under omrøring dråpevis med 100 ml av en 0,3 N eterisk diazometanoppløsning og omrøres 16 timer i isbad. Det utkrystalliserte produkt avsuges, ettervaskes med eter og suspenderes i 60 ml etanol. Denne blanding oppvarmes 20 minutter ved tilbakebøp, filtreres og avkjøles. Man avfiltrerer de hvite krystaller og får tittelforbindelsen, som er identisk med tittelforbindelsen ifølge eksempel 19.

20

Eksempel 24

25 1-(4-N-acetyl-N-metylaminofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion

En blanding av 3,9 g 1-(4-metylaminofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion, 180 ml tetrahydrofuran, 0,2 g dimetylamino-pyridin og 2 ml eddiksyreanhydrid omrøres under 20 timer ved værelsetemperatur. Deretter tilsettes reaksjonsblandingen med 5 ml etanol, omrøres ytterligere 30 minutter og inndampes deretter i vakuum. Residuumet fordeles to ganger mellom 500 ml eddikester og 50 ml vann. De forenede, organiske faser tørkes over magnesiumsulfat, filtreres, inndampes og krystalliseres fra eddikester. Man får tittelforbindelsen som hvite krystaller (smp. 194-195°C) og en Rf-verdi på 0,35 på kiselgeltynnskiktplater i systemet

30

35

metylenklorid:metanol 10:1.

Eksempel 25

1-(4-N-acetyl-N-metylaminofenyl)-3-metyl-3-azabicyklo
5 [3,1,0]heksan-2,4-dion

I 40 ml dimetylformamid oppløses 1,7 g 1-(4-acetylmetyl-aminofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion og tilsettes under nitrogenatmosfære 216 mg natriumhydrid. Etter 30 minutters omrøring ved værelsetemperatur kjøles til 0°C og
10 tilsettes 0,9 ml metyljodid. Det omrøres 1 time ved 0°C og deretter 20 timer ved værelsetemperatur. Det overskytende natriumhydrid spaltes ved tilsetning av metanol og bland-ingen befries deretter i vakuum fra oppløsningsmidlet. Residuemet fordeler man mellom eddikester/vann og fortynnet
15 vandig natriumkloridoppløsning. Man vasker de vandige faser en gang med eddikester. De forenede, over magnesiumsulfat tørkede og filtrerte organiske faser inndampes. Den dannede olje avgasser man under flere timer i høyvakuum ved ca. 40°C. Man får tittelforbindelsen som gul, viskos
20 harpiks med en Rf-verdi på 0,36 på kiselgeltynnskiktplater i systemet metylenklorid:metanol 15:1.

Eksempel 26

1-(4-dimetylaminofenyl)-3-metyl-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-
25 2,4-dion og 1-(4-metylaminofenyl)-3-metyl-3-azabicyklo-
[3,1,0]heksan-2,4-dion

I 50 ml dimetylformamid oppløses 2,16 g 1-(4-metylaminofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion og tilsettes under nitrogenatmosfære 300 mg natriumhydrid. Man omrører
30 30 minutter ved værelsetemperatur og tildrypper deretter ved 0°C en oppløsning av 0,95 ml metyljodid i 10 ml dimetylformamid. Man etterrører reaksjonsblandingen over natten ved værelsetemperatur, spaltes det overskytende natriumhydrid med noe metanol og avtrekker oppløsnings-
35 midlet. Etter to gangers fordeling av residuemet mellom eddikester og vandig natriumkloridoppløsning tørkes de organiske faser over magnesiumsulfat, filtreres og inndampes.

163529

38

Residuumet kromatograferes på kiselgel med heksan:eddik-
 ester 1:1. Man får fraksjon I med Rf-verdi 0,35 og fraksjon
 II med Rf-verdi 0,25 på kiselgeltynnskiktplater i systemet
 eddikester:heksan 1:1. Etter omkrystallisering av fraksjon
 5 I av eter får man 1-(4-dimetylaminofenyl)-3-metyl-3-aza-
 bicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dionet som hvite krystaller med
 smp. 140-141°C. Etter omkrystallisering av fraksjon II av
 eddikester/petroleter får man 1-(4-metylaminofenyl)-3-metyl-
 3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dionet som hvite krystaller
 10 med smp. 128°-129°C.

Eksempel 27

1-(4-acetylaminofenyl)-3-allyl-3-azabicyklo[3,1,0]-heksan-
 2,4-dion

15 I 25 ml dimetylformamid oppløses 1,2 g 1-(4-acetylaminofenyl)-
 3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion og tilsettes 180 mg
 natriumhydrid under nitrogenatmosfære. Det omrøres 1 time
 ved værelsetemperatur. Den klare, blekgule oppløsning
 kjøles i is-vann-bad og tilsettes dråpevis en oppløsning
 20 av 0,65 ml allylbromid i 5 ml dimetylformamid. Det omrøres
 over natten og deretter avtrekkes oppløsningsmidlet.
 Residuumet fordeles to ganger mellom eddikester og vann.
 De organiske faser tørkes over magnesiumsulfat, filtreres,
 inndampes og produktet krystalliseres av eddikester/eter/
 25 petroleter. Man får tittelforbindelsen som hvite krystal-
 ler med Smp. 113-116°C og en Rf-verdi på 0,33 på kiselgel-
 tynnskiktplater i systemet metylenklorid:metanol 10:1.

Eksempel 28

30 1-(4-aminofenyl)-3-allyl-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion
 En blanding av 2,2 g 1-(4-acetylaminofenyl)-3-allyl-3-
 azabicyklo-[3,1,0]heksan-2,4-dion, 8 ml vann og 8 ml kons.
 saltsyre omrøres 3 timer ved 100°C. Man fortynner med noe
 vann, kjøler i isvannbadet og gjør blandingen alkalisk med
 35 30%-ig natronlut. Det ekstraheres to ganger med eddikester.
 De organiske faser vaskes flere ganger med vann og en gang
 med vandig konsentrert koksaltoppløsning, tørkes over MgSO₄

og filtreres. Etter inndampning av filtratet krystalliserer man residuumet av eddikester/petroleter. Man får tittelforbindelsen som blekbeige krystaller med et smp. av 104-106°C og en Rf-verdi av 0,57 på kiselgeltynnnskikt-plater i systemet metylenklorid:metanol 10:1.

Eksempel 29

1-(4-aminofenyl)-3-propargyl-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion

En blanding av 0,54 g 1-(4-nitrofenyl)-3-propargyl-3-azabicyklo-[3,1,0]heksan-2,4-dion og 1,5 g tinnpulver i 4 ml vann og 4 ml konsentrert saltsyre omrøres en time ved 100°C. Etter avkjøling til værelsetemperatur fortynnes reaksjonsblandingen med 20 ml vann, filtreres og gjøres alkalisk ved tilsetning av natronlut. Man ekstraherer reaksjonsblandingen med eddikester, vasker den organiske fase nøytral med fortynnes, vandig koksaltoppløsning, tørker over magnesiumsulfat og inndamper. Residuumet omkrystalliseres av eddikester/petroleter. Man får tittelforbindelsen med et smp. på 106-109°C og en Rf-verdi på 0,12 på kiselgeltynnnskiktplater i systemet heksan:eddikester 1:1.

Det anvendte utgangsmateriale syntetiseres analogt eksempel 3 utgående fra 4,6 g 1-(4-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3.1.0]-heksan-2,4-dion, 0,72 g natriumhydrid (Fluka,prakt.) og 1,9 ml propargylbromid i 50 ml N,N-dimetylformamid. Det smelter etter omkrystallisasjon av eddikester/petroleter ved 163-165°C og har Rf-verdien 0,33 på kiselgeltynnnskikt-plater i systemet heksan:eddikester 1:1.

Eksempel 30

1-(4-aminofenyl)-3-n-decyl-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion

Analogt eksempel 3 oppløses 6,0 g 3-n-decyl-1-(4-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion i 120 ml etanol, hydreres i nærvær av 0,3 g 5%-ig palladium/kull og opparbeides. Man får tittelforbindelsen som etter omkrystallisasjon av

163529

eddikester smelter ved 92 - 94°C.

Det anvendte utgangsmateriale syntetiseres utgående fra
4,6 g 1-(4-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion,
5 0,72 g natriumhydrid (prakt. Fluka) og 5,3 ml 1-decylbromid
analogt eksempel 3, gul olje med Rf-verdi 0,50 på kiselgel-
tynnskiktplater i systemet heksan:eddikester 1:1.

Eksempel 31

10 a) 1S-5R-1-(4-aminofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion
En oppløsning av 1,3 g 1S-5R-1-(4-nitrofenyl)-3-azabicyklo
[3,1,0]-heksan-2,4-dion i 70 ml etanol hydreres analogt
eksempel 1 i nærvær av 0,1 g 5%-ig palladium/kull med
hydrogen og opparbeides. Etter omkrystallisasjon av
15 etanol får man tittelforbindelsen med et smeltepunkt av
203°C og $[\alpha]_D^{20} = -66^\circ \pm 1^\circ$ (metanol, c = 0,634).

Fremstilling av utgangsmaterialet:

b) 1S-5R-1-(4-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-dion
20 Utgående fra 2,75 g 1S-2R-1-fenyl-1,2-cyklopropandikarbon-
syre ($[\alpha]_D^{20} = -193^\circ \pm 1^\circ$ (metanol, c = 1,09)) fremstilles ved
nitring med 3,45 ml konsentrert svovelsyre og 2 ml
salpetersyre 1S-2R-1-(4-nitrofenyl)-1,2-cyklopropandi-
karboksylsyren ($[\alpha]_D^{20} = -216^\circ \pm 1^\circ$ (Metanol, c = 0,966)).
25 Dette produkt omsettes til tittelforbindelsen i kokende
xylol i nærvær av 1,45 g urinstoff ($[\alpha]_D^{20} = -82^\circ \pm 1^\circ$
(metanol, c = 0,967)).

Eksempel 32

30 (-)1S-5R-1-(4-aminofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-2,4-
dion og (+)1R-5S-1-(4-aminofenyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heksan-
2,4-dion

I en glasskolonne gis 380 g triacetylcellulose, som f.eks.
kan være fremstilt ifølge den i Chromatographie 6, 277 (1973)
35 beskrevne fremgangsmåte, i en etanol:vann 95:5 blanding.
På denne kolonne gis 400 mg 1-(4-aminofenyl)-3-azabicyklo-
[3,1,0]heksan-2,4-dion. Man kromatograferer med etanol/vann

95/5 ved et trykk på 5-6 bar og en strømningshastighet på 350 ml/h. Først elueres det med tittelforbindelsen fra eksempel 31a) identiske (-)enantiomerer, deretter (+)enantiomeren. Produktene isoleres separat, filtreres for fraskilling av oppløst triacetylcellulose over kiselgel og omkrystalliseres fra etanol. Man får (-)enantiomeren med smp. 202-204°C og $[\alpha]_D^{20} = -65^\circ \pm 1^\circ$ (metanol, c = 0,5) samt (+)enantiomeren med smp. 198-201°C og $[\alpha]_D^{20} = -65^\circ \pm 1^\circ$ (metanol, c = 0.4).

I stedet for det ovenfor nevnte virksomme stoff kan man også anvende den samme mengde av et annet virksomt stoff ifølge de ovenfor nevnte eksempler.

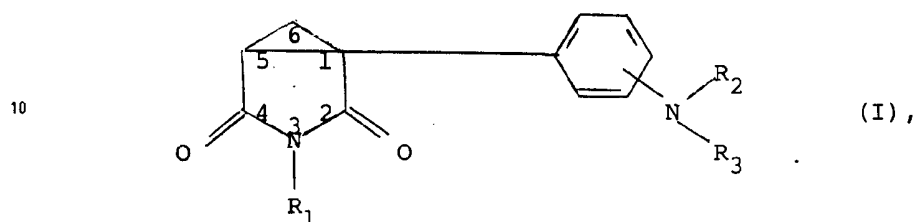
163529

42

P a t e n t k r a v

1.

Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med formel



15 hvori

R₁ betyr hydrogen,

R₂ betyr hydrogen, sulfo, C₁-C₇-alkanoyl eller C₁-C₇-alkansulfonyl, og

R₃ betyr hydrogen, eller

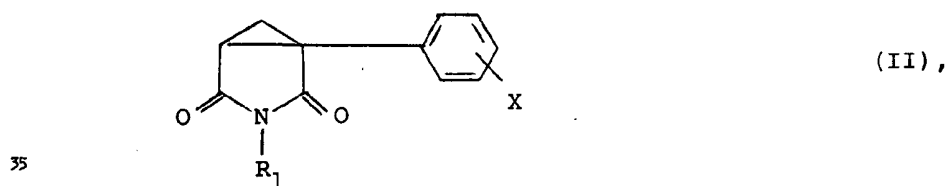
20 R₁ betyr C₁-C₁₂-alkyl, C₂-C₁₂-alkenyl, C₂-C₇-alkinyl, C₃-C₁₀-cykloalkyl, C₃-C₁₀-cykloalkenyl, C₃-C₆-cykloalkyl-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl-C₂-C₄-alkenyl eller C₃-C₆-cykloalkenyl-C₁-C₄-alkyl,

25 R₂ betyr hydrogen, C₁-C₇-alkyl, sulfo, C₁-C₇-alkanoyl eller C₁-C₇-alkansulfonyl, og

R₃ betyr hydrogen eller C₁-C₇-alkyl, og salter av disse forbindelser,

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

30 a) i en forbindelse med formel

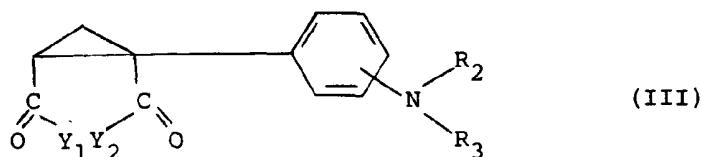


hvor R_1 har den ovenfor angitte betydning, og X betyr en nitrogenholdig, reduserbar gruppe, halogen, karbamoyl, azidokarbonyl eller en beskyttet aminogruppe, eller i et salt

herav, overføres X til $-N \begin{smallmatrix} R_2 \\ R_3 \end{smallmatrix}$ gruppe ved reduksjon, omsetning med en forbindelse som gir en $-N \begin{smallmatrix} R_2 \\ R_3 \end{smallmatrix}$ gruppe,

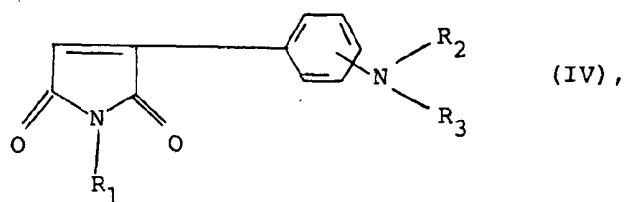
omsetning med fritt halogen i et alkalisk medium (Hofman), termisk dekomponering (Curtius), eller ved acidolyse,

b) en forbindelse med formel



hvor R_2 og R_3 har den ovenfor angitte betydning, Y_1 og Y_2 betyr uavhengig av hverandre hydroksy, halogen, laverealkoksy, silyloksy eller sulfonyloksy eller sammen betyr oksygen eller et salt herav, cycliseres ved omsetning med alkalimetallamid, laverealkylamin, ammoniakk, karbonsyreamid, laverealkankarbonsyreamid eventuelt i nærvær av et dehydratiseringsmiddel eller ved hjelp av termisk dehydratisering eller

c) en forbindelse med formel



163529

44

hvor R_1 , R_2 og R_3 har den ovenfor angitte betydning, eller i et salt herav tilleires $-CH_2-$ (metylen), med en svovelylid-forbindelse eller et dialkylsulfoksoniummetylid, eller med dihalogenmetan i nærvær av sink/kobber-katalysatorer, til maleimidets dobbeltbinding,

og hvis ønsket, omdannes en ifølge oppfinnelsen oppnådd forbindelse med formel I til en annen forbindelse med formel I og/eller et dannet salt overføres til den frie forbindelse eller til et annet salt, og/eller en dannet fri forbindelse overføres til et salt, og/eller en dannet blanding av isomerer spaltes i de enkelte isomerer.

2.

Fremgangsmåte ifølge krav 1 til fremstilling av 1-(4-aminofenyl)-3-cykloheksylmetyl-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2,4-dion,

karakterisert ved at man anvender tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.