

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 832716 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 832716

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 27.07.1983

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 27.07.1983

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 29.01.1984

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

28.07.1982 US 402494

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • American Cyanamid Company, One Cyanamid Plaza, Wayne, NJ 07470-8426, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • McKenzie, Thomas Charles, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Fanshawe, William Joseph, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Epstein, Joseph William, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

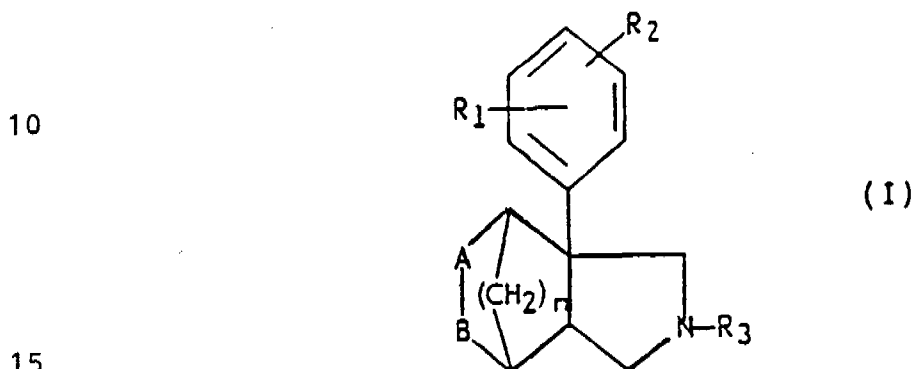
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

3a-(substituoitu-fenyyli)- 3a,4,7,7a- tetrahydro-4,7-metanoisindoliinit.

3a- (substituerade-fenyl)-3a,4,7,7a- tetrahydro-4,7-metanoisindoler.

3a-(substituoitu-fenyyli)-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-metanoisoidoliinit

Tämä keksintö koskee uusia orgaanisia yhdisteitä ja, tarkemmin, koskee uusia heksahydro (tai oktahydro)-alkanoisoidoleita, joita voi esittää seuraavalla rakennekaavalla:



jossa n on kokonaisluku 1:stä 3:een; osa -A-B- on -CH=CH- tai -CH₂CH₂-; R₁ ja R₂ ovat kumpikin erikseen valittu ryhmästä, johon kuuluu vety, hydroksi, alkyyli, jolla on korkeintaan 3 hiiliatomia, alkoksi, jolla on korkeintaan 3 hiiliatomia, nitro, halogeeni, trifluorimetyyli, amino ja atsido; R₃ on vety tai alkyyli, jolla on korkeintaan 3 hiiliatomia; ja yhteenviedyt R₁ ja R₂ ovat metyleenidioksi tai -CH₂CH₂CH₂CH₂-; ja niiden farmakologisesti sopivia happoadditio- ja kvaternäärisiä ammoniumsuoloja.

Tämän keksinnön edullinen suoritusmuoto koostuu niistä yhdisteistä, joissa n on 1 tai 2; -A-B- on -CH₂CH₂; R₁ ja R₂ ovat kumpikin kloori ja ovat substituoituneena fenyylirenkään 3- ja 4-asemassa; ja R₃ on valittu ryhmästä, johon kuuluvat vety, metyyli ja etyyli.

Tämän keksinnön uudet vapaa emäs-yhdisteet havaitaan yleensä viskooseina nesteinä, öljyinä tai kiinteinä aineina ulottuen määritelmässä värittömästä keltaiseen, ja punaiseen ruskean kautta. Niillä on luonteenomaiset absorptiospektrit ja kiehumispisteet, ja ne voidaan

puhdistaa selektiivitislauksella in vacuo. Ne ovat huomattavan liukoisia moniin orgaanisiin liuottimiin kuten dietyylieetteriin, etyyliasetattiin, dikloorimetaaniin, tolueeniin ja sellaisiin, mutta ovat suhteellisen liukene-

5 mattomia veteen. Tämän keksinnön orgaaniset vapaat emäkset muodostavat myrkyttömiä happoadditiosuoloja erilaisen farmakologisesti sopivien orgaanisten ja epäorgaanisten suolaa muodostavien reagenssien kanssa. Niinpä happoadditiosuolat, jotka ovat muodostuneet sekoittamalla

10 orgaanista vapaata emästä yhden tai kahden ekvivalentin kanssa happoa, sopivasti neutraalissa liuotuksessa, muodostuvat sellaisten happojen kanssa kuin rikkihappo, fosforihappo, kloorivetyhappo, bromivetyhappo, sulfamiini-

15 happo, sitruunahappo, maitohappo, omenahappo, maleiinihappo, fumaarihappo, meripihkahappo, viinihappo, etikkahappo, bentsoehappo, glukonihappo, askorbiinihappo, ja sellaiset. Happoadditiosuolat havaitaan yleensä valkoisina, harmaina tai keltaisina kiteisinä aineina, joilla on luonteenomaiset sulamispisteet ja absorptiospektrit ja

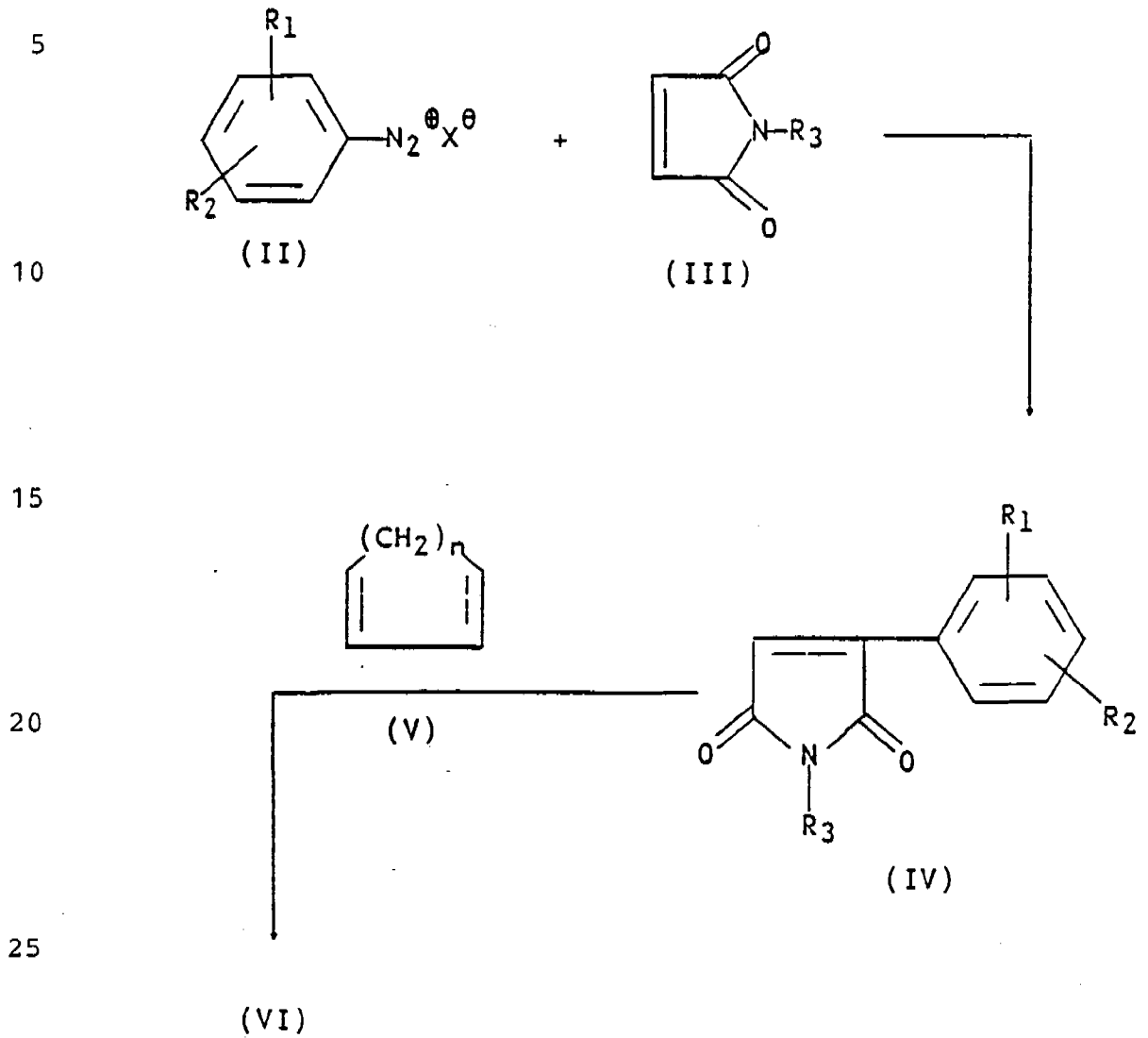
20 jotka voivat kiteytyä liuotuksessa tai sellaisten liuotusten yhdistelmissä kuin asetonin, etanolin, etyyliasetatti, dietyylieetteri-asetonitriili, dietyylieetteri-heksaani ja sellaiset. Happoadditiosuolat ovat suhteellisen liukene-

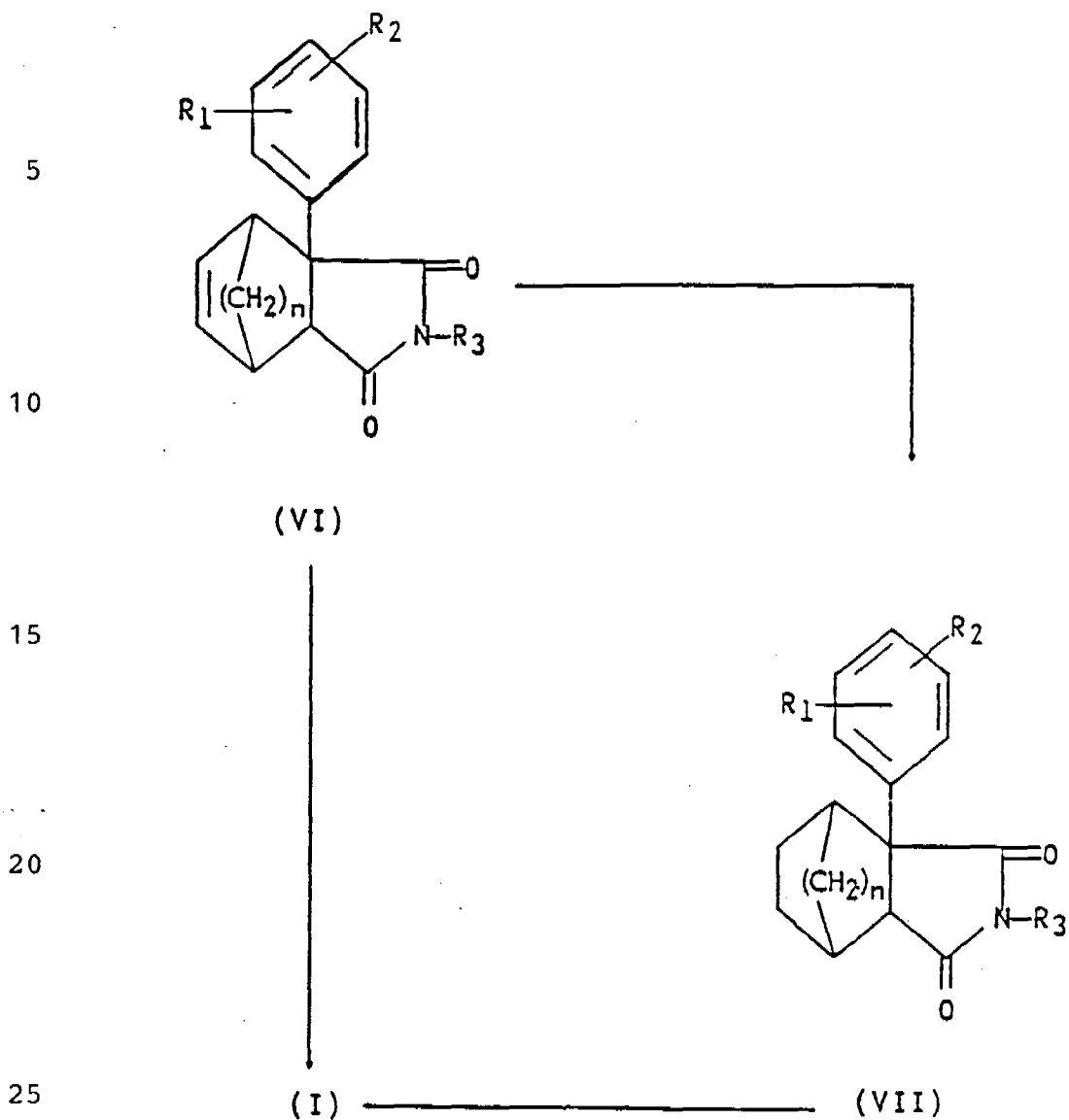
25 mattomia epäpolaarisiin orgaanisiin liuottimiin kuten dietyylieetteri, bentseeni, tolueeni ja sellaiset, mutta ovat huomattavan liukoisia veteen. Tämän keksinnön tarkoituksessa vapaat emäkset ovat ekvivalentteja niiden myrkyttömien happoadditiosuolojen kanssa.

Kvaternääriset suolat havaitaan yhdistämällä vapaa

30 emäs alkyylihalidien kanssa kuten dimetyylisulfaatti, jolloin saadaan kvaternäärisiä suolayhdisteitä kiteisinä kiinteinä aineina, jotka ovat liukoisa polaarisiin liuottimiin.

Tämän keksinnön uudet yhdisteet voidaan helposti valmistaa seuraavan reaktiokaavion mukaan:





joissa X on kloori tai bromi ja n, R₁, R₂ ja R₃ ovat
 kuten tässä on aikaisemmin määrätty. Edellä olevan
 30 reaktiokaavan mukaan, tarkoituksenmukaisesti substituoi-
 tu bentseenidiatsoniumsuola (II) reagoi maleimidin (III)
 kanssa P.T. Izzon menetelmällä, J. Org. Chem., 28, 1713
 (1963), jolloin saadaan 2-(substituoitu-fenyyli)maleimidi
 (IV). Tämä maleimidi (IV) reagoi syklopentadieenin,
 35 sykloheksadieenin tai sykloheptadieenin (V) kanssa
 dikloorimetaanissa ympäröivässä lämpötilassa 180°C

10-30 tuntia, jolloin se antaa vastaavan 2-(substituoitu-fenyyli)bisykloalkeeni-dikarboksimidin (VI). Butadieenin reaktio 2-fenyylimaleimidien kanssa on annettu julki US-patentissa n:o 4,042,707 ja yksinkertaisten maleimidien reaktion syklopentadieenin kanssa on kuvannut K. F. Heberbrock julkaisussa Liebigs Ann. Chem., 320 (1978). Bisykloalkaani-dikarboksimidi (VI) pelkistetään sitten VITRIDE[®] T:llä /natriumdihydrobis(2-metoksietoksi)aluminaatin 70 %:n liuos tolueenissa huoneenlämpötilassa 2-4 tuntia, jota seuraa kuumennus palautusjäähdytyksessä 10-30 tuntia. Reaktioseoksen heikentäminen lisäämällä emäksen vesiliuosta, jonka jälkeen uuttaminen orgaaniseen liuottimeen kuten dietyylieetteri ja uutteen kehittäminen antaa keksinnön yhdisteet (I), jossa -A-B- on -CH=CH-. Vaihtoehtoisesti bisykloalkeeni-dikarboksimidi (VI) voidaan pelkistää katalyyttisellä hydrauksella vastaavaksi 2-(substituoitu-fenyyli)bisykloalkaanidikarboksimidiksi (VII). Tämä pelkistys voidaan suorittaa jalometalli-katalyyteillä kuten platinaoksidi tai palladium-hiilellä inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten etyyliasetaatti huoneenlämpötilassa ja muutaman ilmakehän paineessa. Bisykloalkaani-dikarboksimidi (VII) pelkistetään sitten boraanin kanssa tetrahydrofuraanissa palautusjäähdytyksessä 12-24 tuntia, heikennetään lisäämällä hapon vesiliuosta ja keksinnön yhdisteet (I), jossa -A-B- on -CH₂=CH₂ eristetään lisäämällä emästä vesiliuokseen ja uuttamalla orgaanisella liuottimella kuten metyleenikloridi.

Tämän keksinnön yhdisteet ovat hyödyllisiä anti-depressantteina läminverisillä eläimillä kuten vahvistetaan seuraavilla kokeilla. Näiden yhdisteiden antidepressiiviset ominaisuudet testattiin mittaamalla niiden kyky ehkäistä depressiota, joka oli aiheutettu eläimissä antamalla tetrabenatsiinimetäänisulfonaattia. Jokainen koe yhdiste annettiin suun kautta (P.O) tai vatsaontelon sisäisesti

(I.P.) 10 hiirelle annoksena 25 mg/kg ruumiinpainosta. 30 minuuttia myöhemmin tetrabenatsiinimetäänisulfonaattia annettiin vatsakalvonsisäisesti jokaiselle hiirelle annoksena 39 mg/kg ruumiinpainosta, jonka annoksen tiedetään masentavan merkittävästi normaalien hiirten tutkimuskäyt-
 5 täytymistä. 30 minuuttia myöhemmin hiirten tutkimuskäyt-
 täytyminen testattiin kuten E. Greenblatt ja A.C. Osterberg ovat kuvanneet julkaisussa Toxicology and Applied
 Pharmacology, 7, 566-578 (1965). Tätä keksintöä edusta-
 10 villa yhdisteillä suoritettujen kokeiden tulokset ilmene-
 vät taulukossa I.

Taulukko I

Tetrabenatsiinilla aiheutettu depressio

	<u>Yhdiste</u>	<u>Antotapa</u>	<u>% suoja- tuista hii- ristä</u>
15	3a(4-kloorifenyyli)-2,3,3a,4,7,7a- heksahydro-4,7-metano-1H-isoindoli- fumaraatti	I.P.	60
20	oktahydro-3a-fenyyli-4,7-metano-1H- isoindolifuramaatti	I.P.	50
	2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-2-metyyli- 3a-(4-metyylifenyyli)-4,7-metano- 1H-isoindolimaleaatti (1:1)	I.P.	80
25	2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-3a-(3- metoksifenyyli)-2-metyyli-4,7- metano-1H-isoindolimaleaatti (1:1)	P.O.	40
	3-(1,2,3,4,7,7a-heksahydro-2-metyyli- 4,7-metano-3aH-isoindoli-3a-yyli)- fenoli	P.O.	60
30	2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-2-metyyli- 3a- $\bar{3}$ -(trifluorimetyyli)fenyyli $\bar{7}$ - 4,7-metano-1H-isoindolifumaraatti	I.P.	70
35	3a(3,4-dikloorifenyyli)oktahydro-2- metyyli-4,7-metano-1H-isoindoli- hydrokloridi	I.P.	60

Taulukko I (jatkuu)

	Yhdiste	Antotapa	% suoja- tuista hii- ristä
5	4-(1,2,3,4,7,7a-heksahydro-2-metyyli- 4,7-metano-3aH-isoindoli-3a-yyli)- bentseeniamiinifumaraatti (1:2)	P.O.	70
10	3a-(4-atsidofenyyli)oktahydro-2,2- dimetyyli-4,7-metano-1H-isoindolium- jodidi	P.O.	30
	oktahydro-2-metyyli-3a-(4-nitro- fenyyli)-4,7-metano-1H-isoindoli- fumaraatti (1:1)	I.P.	30
15	4-(1,2,3,4,5,6,7a-oktahydro-2- metyyli-4,7-metano-3aH-isoindoli- 3a-yyli)bentseeniamiinifumaraatti (1:1)	I.P.	50
20	3a-(4-kloorifenyyli)oktahydro-2- metyyli-4,7-metano-1H-isoindoli- fumaraatti (1:1)	I.P.	60
	3a-(3,4-difluorifenyyli)oktahydro-2- metyyli-4,7-metano-1H-isoindoli- fumaraatti (1:1)	I.P.	50
25	3a-(3-kloorifenyyli)-2,3,3a,4,7,7a- heksahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H- isoindolifumaraatti (1:1)	I.P.	60
	3a-(3,4-dikloorifenyyli)oktahydro-2- metyyli-4,7-etano-1H-isoindoli- fumaraatti (1:1)	P.O.	50
30	3a-(3,4-dichlorophenyl)-2-etyyli- oktahydro-4,7-etano-1H-isoindoli- fumaraatti (1:1)		
	3a-(3,4-dikloorifenyyli)oktahydro-4,7- metano-1H-isoindolihydrokloridi	P.O.	40

Tämän keksinnön yhdisteiden antidepressiivistä vaikutusta vahvistettiin edelleen seuraavassa kokeessa. Tetrabenatsiinin aiheuttaman riippuluomen ehkäisy havaitaan samanaikaisesti tetrabenatsiinillä aiheutetun depression ehkäisyn kanssa. Riippuluomeksi on määritelty, kun enemmän kuin 75 % silmäluomiaukon sulkeutuminen aiheutetaan eläimissä antamalla tetrabenatsiinimetaanisulfonaattia. Yhdistettä annettiin suun kautta (P.O) tai vatsakalvonsisäisesti (I.P) 25 mg/kg 10 hiiren ryhmille. 30 minuuttia myöhemmin tetrabenatsiinimetaanisulfonaattia annettiin vatsakalvonsisäisesti jokaiselle hiirelle annoksena 39 mg/kg. 30 minuuttia tetrabenatsiinin injektioon jälkeen hiiret sijoitettiin tarkkailulevylle ja tutkittiin 10 sekuntia riippuluomen ehkäisyä. Hiiriä, joilla ilmenee 75 % tai suurempi silmäluomen aukon avautuminen, pidetään reagoivina. Tämän kokeen tulokset, jotka edustavat tämän keksinnön yhdisteitä, ilmenevät taulukossa II.

Taulukko II

Tetrabenatsiinillä aiheutettu riippuluomi

	<u>Yhdiste</u>	<u>Antotapa</u>	<u>% hiiristä reagoivia</u>
25	3a(4-kloorifenyyli)-2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-4,7-metano-1H-isoindolifumaraatti	P.O.	80
	oktahydro-3a-fenyyli-4,7-metano-1H-isoindolifumaraatti	I.P.	50
30	2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-2-metyyli-3a-(4-metyyllifenyyli)-4,7-metano-1H-isoindolimaleaatti (1:1)	P.O.	90
	2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-3a-(4-metyyli-fenyyli)-4,7-metano-1H-isoindolimaleaatti (1:1)	I.P.	60

Taulukko II (jatkuu)

	<u>Yhdiste</u>	<u>Antotapa</u>	<u>% hiiristä reagoivia</u>
5	2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-3a-(3-metoksifenyyli-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindolimaleaatti (1:1)	P.O.	60
	3-(1,2,3,4,7,7a-heksahydro-2-metyyli-4, 7-metano-3aH-isoindoli-3a-yyli)-fenoli	P.O.	100
10	2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-2-metyyli-3a- <u>3</u> -(trifluorimetyyli)fenyyli- <u>7</u> -4,7-metano-1H-isoindolifumaraatti	I.P.	100
15	3a-(3,4-dikloorifenyyli)oktahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindolihydrokloridi	I.P.	100
	4-(1,2,3,4,7,7a-heksahydro-2-metyyli-4, 7-metano-3aH-isoindoli-3a-yyli)-bentseeniamiinifumaraatti (1:2)	I.P.	100
20	3a-(4-atsidofenyyli)oktahydro-2,2-dimetyyli-4,7-metano-1H-isoindoliumjodidi	P.O.	100
	oktahydro-2-metyyli-3a-(4-nitrofenyyli)-4,7-metano-1H-isoindolifumaraatti (1:1)	I.P.	70
25	4-(1,2,3,4,5,6,7,7a-oktahydro-2-metyyli-4,7-metano-3aH-isoindoli-3a-yyli) bentseeniamiinifumaraatti (1:1)	I.P.	100
30	3a-(4-kloorifenyyli)oktahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindolifumaraatti (1:1)	I.P.	90
	3a-(3,4-difluorifenyyli)oktahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindolifumaraatti (1:1)	I.P.	70

Taulukko II (jatkuu)

	Yhdiste	Antotapa	% hiiristä reagoiva
5	3a-(3-kloorifenyyli)-2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindolifumaraatti (1:1)	I.P.	100
	3a-(3,4-dikloorifenyyli)oktahydro-2-metyyli-4,7-etano-1H-isoindolifumaraatti (1:1)	I.P.	90
10	3a-(3,4-dikloorifenyyli)-2-etyylioktahydro-4,7-etano-1H-isoindolifumaraatti (1:1)	I.P.	100
	3a-(3,4-dikloorifenyyli)oktahydro-4,7-metano-1H-isoindolihydrokloridi	I.P.	100
15	Tämän keksinnön yhdisteiden vaikutusta antidepressiivaineina todistettiin edelleen seuraavalla kokeella, joka mittaa koeyhdisteen kykyä estää $\text{[}^3\text{H]}$ -imipramiinin sitoutumista ihmisen verihiutalekalvoon.		
	Ihmisen verihiutalekonsentraatit laimennettiin		
20	1:20:een antiproteaasilla, jossa oli seuraavan sisältöistä puskuria:		
	0,12M	natriumkloridia	
	0,05M	tris-puskuria	
	0,005N	kaliumkloridia	
25	0,025	μ /ml aprotiinia	
	0,5	μ g/ml pepstatiinia	
	2×10^{-5} N	basitrasiinia	
	3mN	etyleenidiamiinitetraetikkahappoa	
	1mN	etyleeniglykoli-bis(β -aminoetyylieetteri)-	
30		N,N'-tetraetikkahappoa	

Tätä puskuria pidettiin pH:ssa 6,8 verihiutaleiden vapautumisen ja kasautumisen estämiseksi.

Laimennetut verihiutaleet sentrifugoitiin kiihtyvyydellä 2500 g ja suspendoitiin sitten uudelleen 50-kertaiseen tilavuuteen samaa puskuria.

Solut rikottiin sitten Branson-sonikaattorilla, kun taas suspensio säilytettiin jäähauteessa. Rikotut solut sentrifugoitiin sitten kiihtyvyydellä 18 000 g, suspendoitiin uudelleen tuoreeseen puskuriin ja
 5 sentrifugoitiin uudelleen kiihtyvyydellä 18 000 g. Nämä membraanit laimennettiin sitten yllä mainitun antiproteaasipuskurin kanssa, joka oli säädetty pH:hon 7,4 ja konsentraatioon, 3,0 mg/ml.

Koeyhdisteet liuotettiin dimetyylisulfoksidiin konsentraatiolla 50 mM ja laimennettiin sitten 1:10:een joko vedellä, 0,1M kloorivetyhapolla tai 0,1M natriumhydroksidilla. Ne laimennettiin sitten 1:100:aan pusku-
 10 rissa 50 μ M:ksi, ja 50 μ l tätä varastoliuosta pantiin kolminkettaisiin koeputkiin. Putket jäähdytettiin
 15 0°C:een ja μ l seuraavaa seosta lisättiin:

100 μ l 3 mg/ml kalvoa puskurissa
 50 μ l 15nM $\bar{^3H}$ /imipramiinia puskurissa
 50 μ l puskuria

Putket inkuboitiin 60 minuuttia 0°C:ssa. Vertailuliuokset sisältävät joko puskuria yksin (100 %) tai
 20 10 μ M lopullista desmetyyli-imipraamia (DMI) (0 %).

Näytteet laimennettiin 5 ml:lla puskuria /0,12M-natriumkloridia, 0,05M-tris-puskuria, 0,005M-kaliumkloridia pH 7,4)7, vakuumisuodatettiin ja pestiin kah-
 25 desti 5 ml:lla puskuria. Radioaktiivisuus mitattiin nestetuikelaskurissa ja sitoutumisaste laskettiin. Tämän kokeen tulokset tätä keksintöä edustaville yhdisteille ilmenevät Taulukossa III.

Taulukko III

Verihiutaleen imipramiinisitoutuminen

	<u>Yhdiste</u>	<u>% Ehkäisy</u>
5	3a(4-kloorifenyyli)-2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-4,7-metano-1H-isoindolifumaraatti	98
	oktahydro-3a-fenyyli-4,7-metano-1H-isoindolifumaraatti	98
10	2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-2-metyyli-3a(4-metyylifenyyli)-4,7-metano-1H-isoindolimaleaatti (1:1)	98
	2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-3a-(4-metyylifenyyli)-4,7-metano-1H-isoindolimaleaatti (1:1)	94
15	2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-3a-(3-metoksifenyyli)-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindolimaleaatti (1:1)	86
	3-(1,2,3,4,7,7a-heksahydro-2-metyyli-4,7-metano-3aH-isoindoli-3a-yyli) fenoli	86
20	2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-2-metyyli-3a- $\sqrt[3]{3}$ -(trifluorimetyyli)fenyyli $\sqrt[7]{7}$ -4,7-metano-1H-isoindolifumaraatti	91
	3a-(3,4-dikloorifenyyli)oktahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindolihydrokloridi	93
	3a-(4-atsidofenyyli)oktahydro-2,2-dimetyyli-4,7-metano-1H-isoindoliumjodidi	88
25	Oktahydro-2-metyyli-3a-(4-nitrofenyyli)-4,7-metano-1H-isoindolifumaraatti (1:1)	66
	4-(1,2,3,4,5,6,7,7a-oktahydro-2-metyyli-4,7-metano-3aH-isoindoli-3a-yyli)bentseeniamiinifumaraatti (1:1)	80
30	3a-(4-kloorifenyyli)oktahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindolifumaraatti (1:1)	91

Taulukko III (jatkuu)

	<u>Yhdiste</u>	<u>% Ehkäisy</u>
	3a-(3,4-difluorifenyyli)oktahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindolifumaraatti (1:1)	95
5	3a-(3-kloorifenyyli)-2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindolifumaraatti (1:1)	86
	3a-(3,4,-difluorifenyyli)oktahydro-2-metyyli-4,7-etano-1H-isoindolifumaraatti (1:1)	
10	3a-(3,4-difluorifenyyli)oktahydro-2-metyyli-4,7-etano-1H-isoindolifumaraatti (1:1)	100
	3a-(3,4-dikloorifenyyli)oktahydro-2-met-yli-4,7-etano-1H-isoindolifumaraatti (1:1)	94
15	3a-(3,4-dikloorifenyyli)-2-etyylioktahydro-4,7-etano-1H-isoindolifumaraatti (1:1)	89
	3a-(3,4-dikloorifenyyli)oktahydro-4,7-metano-1H-isoindolihydrokloridi	96

- 20 Tämän keksinnön yhdisteet ovat vaikuttavia anti-stressiaineina lämminverisillä eläimillä kuten on todistettu niiden tuloksilla kun testattiin kokeessa, jossa stressi aiheuttaa masentuneen käytöksen (Stress Indused Depressed Behavior Test). Tässä kokeessa rotat suljettiin lämpimälle (44,5°C), mutta vastenmieliselle, pinnalle 15 minuutiksi.
- 25 5-6 minuutin jälkeen vertailurotat alkoivat osoittaa käytöksessään masennuskohtauksia ("coping"), jolloin ne pysyivät pitkällään ja liikkumattomina lyhyistä ajanjaksoista pitkiin ajanjaksoihin. Tämän käytöksen alku ja kokonaiskesto ajoitettiin.
- 30 Suhde alku/kesto laskettiin. Koeyhdisteitä annettiin vatsakalvonsisäisesti 5-10 mg/kg ruumiinpainosta. Vaikuttavat yhdisteet pitkittivät alkamisaikaa ja lyhensivät kestoaikaa josta korkeat suhteet. Tämän kokeen

tulokset, jotka edustavat tämän keksinnön yhdisteitä, ilmenevät taulukossa IV.

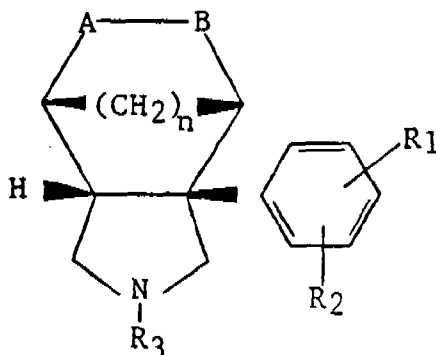
Taulukko IV

Koe, jossa stressi aiheuttaa masentuneen käytöksen

	<u>Yhdiste</u>	<u>Suhde alku/kesto</u>
5	3a-(3,4-dikloorifenyyli)oktahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindolihydrokloridi	59
	3a-(4-kloorifenyyli)oktahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindolifumaraatti (1:1)	20
10	3a-(3-kloorifenyyli)-2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindolifumaraatti (1:1)	13
	3a-(3,4-dikloorifenyyli)oktahydro-2-metyyli-yyli-4,7-etano-1H-isoindolifumaraatti (1:1)	83
15	3a-(3,4-dikloorifenyyli)-2-etyylioktahydro-4,7-etano-1H-isoindolifumaraatti (1:1)	66
	3a-(3,4-dikloorifenyyli)oktahydro-4,7-metano-1H-isoindolihydrokloridi	76
20	Tämän keksinnön uusilla yhdisteillä on <u>endo</u> -konfiguraatio 31,7a-sillassa ja ne esiintyvät <u>dextro</u> -isomeerinä, <u>levo</u> -isomeerinä, ja niiden raseemisena seoksena. Niitä voi esittää seuraavalla rakennekaavalla:	

25

30



sen peilikuvalle; ja kahden optisen isomeerin raseemisella seoksella. Nämä raseemiset seokset voidaan hajottaa alalla

hyvin tunnetuilla hajoitusmenetelmillä. Vapaat emäkset voidaan esimerkiksi käsitellä optisesti aktiivisella hapolla, kuten d-viinihappo, l-omenahappo, l-mantelihappo, d-10-kamferisulfonihappo tai di-p-toluuyyli-d-viinihappo ja vastaavat, jolloin saadaan diastereoisomeerisia suoloja, jotka voidaan erottaa kiteyttämällä. Tämän keksinnön raseemisten seosten hajotus voidaan myös suorittaa käänteisfaasi- ja absorptiokromatografialla optisesti aktiivisella alustalla ja adsorbentilla.

10 Keksintöä kuvataan yksityiskohtaisemmin yhdessä seuraavien erityisesimerkkien kanssa.

Esimerkki 1

3a-(4-kloorifenyyli)-2,3,3a-4,7,7a-heksahydro-4,7-metano-1H-isoindolifumaraatti

15 3,0 g:n annos 2-p-kloorifenyyylimaleimidiä [C.S. Rondestvedt ja D. Vogel, J.A.C.S., 77, 2312 (1955)] suspendoitiin 20 ml:aan dikloorimetaania ja massaa jäähdytettiin jäähauteessa kun 7,34 g syklopentadieeniä tislattiin siihen. Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä
20 6 tuntia ja kaadettiin sitten 150 ml:aan asetonitriiliä. Saatu kiinteä aine kerättiin ja pestiin vedellä ja heksaanilla, jolloin saatiin 3,02 g (2-(p-kloorifenyyli)-5-norborniini-2,3-dikarboksamidia.

Seosta, jossa oli 3,66 g 2-(p-kloorifenyyli)-5-norborniini-2,3-dikarboksamidia 20 ml:ssa Vitride[®] T:tä [natriumdihydrobis(2-metoksietoksi)aluminaatti (70 % liuos tolueenissa)]7 sekoitettiin 3 tuntia, kuumentettiin sitten palautusjäähdytyksessä 17 tuntia ja jäähdytettiin jäähauteessa. Reaktiota hillittiin lisäämällä hitaasti 20 ml 10N natriumhydroksidia, laimennettiin sitten 50 ml:lla vettä, ja uutettiin kolmella 50 ml:n annoksella eetteriä. Eetteriuutteet yhdistettiin, pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin keltaiseksi öljyksi, joka on halutun tuotteen
35 vapaa emäs.

830 mg:n annos tätä öljyä liuotettiin 3 ml:aan
asetonia ja lisättiin suodatettuun liuokseen, jossa oli
423 mg fumaarihappoa 40 ml:ssa kiehuvaa asetonia, jolloin
saatiin 0,92 g haluttua fumaraattisuolaa valkeana kiinte-
änä aineena, sp 226-227,5°C.

Esimerkki 2

Oktahydro-3a-fenyyli-4,7-metano-1H-isoindolifumaraatti

0,49 g: annos 3a-(4-kloorifenyyli)-2,3,3a,4,7,7a-
heksahydro-4,7-metano-1H-isoindolifumaraattia suspendoi-
tiin 30 ml:aan etyyliasetaatia, pestiin kahdesti 10 %
natriumbikarbonaattiliuoksella, kuivattiin suolaliuoksen
kanssa ja lisättiin 47 mg 5 % palladiumia kalsiumilla.
Seosta sekoitettiin yhdessä ilmakehässä vetyä 17 tuntia,
suodatettiin sitten, pestiin 10 % natriumbikarbonaatilla,
kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 0,25 g halu-
tun yhdisteen vapaata emästä ruskeana öljynä.

190 mg:n annos tätä öljyä muutettiin fumaraatti-
suolaksi kuten esimerkissä 1 kuvattiin, ja saatiin
0,22 g kiinteänä valkeana aineena, sp 159-162°C.

Esimerkki 3

2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-2-metyyli-3a-(4-metyylifenyyli)-
4,7-metano-1H-isoindolimaleaatti (1:1)

1,5 g:n annos N-mettyyli-2-p-tolyyylimaleimidiä
[DD-patentti 103,136] liuotettiin 20 ml:aan dikloorimetaa-
nia, joka oli jäähdytetty jäähauteessa. 1,76 g:n annos
syklopentadieeni tislattiin liuokseen ja seoksen annet-
tiin seistä huoneenlämmössä yön yli. Liuotin poistettiin
in vacuo, jolloin saatiin oranssinvärinen öljy, joka
jauhettiin heksaanin kanssa ja kiteytettiin etyyliasetaat-
ti:heksaanista jolloin saatiin 1,32 g N-mettyyli-2-p-tolyyli-
5-norborniini-2,3-dikarboksimidiä.

1,0 g:n annos yllämainittua imidiä liuotettiin
10 ml:aan tolueenia, 10 ml Vitride[®]T:tä lisättiin ja
seosta sekoitettiin 2 tuntia huoneenlämmössä, sitten
palautusjäähdytyksessä 16 tuntia ja jäähdytettiin sitten.

Reaktiota hillittiin sitten 5N natriumhydroksidilla, jaettiin eetterin ja veden kesken, kuivattiin ja haihdutettiin ruskeaksi öljyksi. Tämä öljy pantiin Kugerrohr-tislaukseen (155°C, 0,155 mm elohopeaa), jolloin saatiin 0,70 g haluttua tuotetta vapaana emäksenä.

290 mg:n annos vapaata emästä liuotettiin 2 ml:aan etyyliasetaattia ja lisättiin 147 mg:aan maleiinihappoa 20 ml:ssa kiehuvaan etyyliasetaattia. Jäähdytys antoi 0,36 g haluttua maleaattisuolaa harmaana kiinteänä aineena, sp 179-182°C.

Esimerkki 4

3a-(3,5-Dimetoksifenyyli)-2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindolihydrokloridi

1,44 g:n annos N-metyyli-2-(3,4,5-trimetoksifenyyli)-maleimidiä [P.T. Izzo, J. Org. Chem., 28, 1713 (1963)] liuotettiin 25 ml:aan dikloorimetaania jäähauteessa. 1,83 g:n annos syklopentadieeniä tislattiin liuokseen ja seosta sekoitettiin 24 tuntia. Liuotin poistettiin in vacuo ja vaahtomainen jäännös jauhettiin heksaanin kanssa, siirrettiin kuumaan etyyliasetaatettiin, suodatettiin, laimennettiin heksaanilla ja jäähdytettiin, jolloin saatiin 0,81 g N-metyyli-2-(3,4,5-trimetoksifenyyli)-5-norborniini-2,3-dikarboksimidiä keltaisena kiinteänä aineena.

0,06 g:n annoksen tätä imidiä annettiin reagoida 6 ml:n kanssa Vitride[®]T:tä kuten on kuvattu esimerkissä 3, jolloin saatiin 276 mg haluttua tuotetta vapaana emäksenä. Vapaa emäs muutettiin hydrokloridisuolaksi käsittelemällä kloorivetyhapolla eetterissä.

Esimerkki 5

2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-3a-(4-metyylifenyyli)-4,7-metano-1H-isoindolimaleaatti (1:1)

53,6 g:n annos p-toluidiinia liuotettiin seokseen, jossa oli 150 ml 12N-kloorivetyhappoa ja 100 ml vettä, joka oli jäähdytetty jää-suolahauteessa. 100 g:n erä jäätä

- lisättiin ja sitten liuos, jossa oli 35 g natriumnitriittiä 80 ml:ssa vettä, lisättiin pisaroittain sekoittaen yli 1/2 tuntia. Liuos, jossa oli 48,5 g maleimidiä 400 ml:ssa asetonia, lisättiin sitten yhdessä erässä
- 5 ja seos jäähdytettiin jää-suolahauteessa ja lisättiin 20 g kuivaa jäätä reaktioseokseen. 125 g:n annos natriumasetaatia lisättiin pH:n 3 saavuttamiseksi. 10 minuuttia myöhemmin lisättiin 5,0 g kupariklorididihydraattia. Seos suodatettiin ja suodoksen annettiin seistä 64 tuntia.
- 10 Kiinteä aine kerättiin, lisättiin 30 ml:aan 2,6-lutidiinia ja kuumennettiin vesihöyryhauteessa 1/2 tuntia, kaadettiin sitten litraan vettä ja suodatettiin. Suodos antoi vaalean keltaisia kiteitä, jotka kerättiin, ja saatiin 2-(p-tolyyli)maleimidi.
- 15 4,04 g:n annos tätä maleimidiä suspendoitiin 30 ml:aan dikloorimetaania ja 4,02 g syklopentadieeniä tislattiin liuokseen. Pitkitetyn sekoituksen jälkeen liuottimet poistettiin in vacuo ja jäännös uutettiin lämmittämällä etyyliasetaatin kanssa. Tämä liuos suodatettiin ja suodos lisättiin valmistettavaan TLC:hen,
- 20 jolloin saatiin kiinteä aine, joka uudelleenkitetytettiin etyyliasetaatti:eetteristä, ja saatiin 160 mg 2-p-tolyyli-5-norborniini-2,3 dikarboksamidia.
- 500 mg:n annoksen 2-p-tolyyli-5-norborniini-2,3-dikarboksamidia ja 5 ml Vitride[®]T:tä annettiin reagoida kuten on kuvattu esimerkissä 3, jolloin saatiin 540 mg haluttua yhdistettä vapaa emäs-tilassa ruskeanan öljynä. Tämä öljy siirrettiin 3 ml:aan asetonia ja lisättiin
- 25 243 mg:aan maleiinihappoa 25 ml:ssa kuumaa asetonia.
- 30 Asetoni haihdutettiin ja korvattiin etyyliasetaatti/eetterillä, jolloin saatiin 250 mg haluttua maleaattisuolaa, sp 162-165°C.

Esimerkki 6

2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-3a-(3-metoksifenyyli)-4,7-metano-1H-isoindolimaleaatti

- 61,5 g:n annos m-anisidiinia 150 ml:ssa 12N
- 5 kloorivetyhappoa ja 150 ml vettä jäähdytettiin jää-suolahauteessa. 35 g:n annos natriumnitriittiä 80 ml:ssa vettä lisättiin pisaroittain sekoittaen yli 1/2 tuntia. Liuos, jossa oli 48,5 g maleimidiä 400 ml:ssa asetonia lisättiin yhdessä 50 g:n kanssa kuivaa jätää. 125 g:n
- 10 annos natriumasetaattia lisättiin, ja sen jälkeen välittömästi 12,75 g kupariklorididihydraattia. Seoksen annettiin seistä 18 tuntia, sitten kiinteä aine kerättiin ja kuivattiin. 90 g:n annos tätä kiinteätä ainetta ja 51 g 2,4-lutidiinia 250 ml:ssa isopropanolia kuumentettiin vesihöyryhauteessa 1/2 tuntia, kaadettiin sitten
- 15 1200 ml:aan vettä. Kiinteä aine kerättiin, kuivattiin ja uudelleenkiteytettiin sitten, ensin isopropanolista ja sitten etyyliasetaatti;etanolista, ja saatiin 29,0 g 2-(m-metoksifenyyli)maleimidiä keltaisina kiteinä.
- 20 2,19 g:n annos yllämainittua maleimidiä suspendoitiin 25 ml:aan dikloorimetaania ja 3,44 g syklopentadieeniä tislattiin siihen. 15 tunnin seisomisen jälkeen liuotin poistettiin in vacuo ja jäännös jauhettiin eetterin kanssa, siirrettiin kuumaan etyyliasetaatti:heksaaniin,
- 25 käsiteltiin puuhiilellä ja suodatettiin. Heksaania lisättiin sameaan seokseen ja seos jäähdytettiin, jolloin saatiin 160 g 2-(m-metoksifenyyli)-5-norborniini-2,3-dikarboksamidia keltaisena kiinteänä aineena.
- 0,67 g:n annoksen edellämainittua dikarboksamidia
- 30 annettiin reagoida Vitride[®]T:n kanssa kuten esimerkissa 3 kuvattiin, jolloin saatiin 0,56 g vapaata emästä ruskeana öljynä, joka muutettiin 248 mg:n kanssa maleiinihappoa 10 ml:ssa kuumaa etyyliasetaattia, jotta saatiin 120 mg haluttua maleaattia, sp 195-197°C.

Esimerkki 7

2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-3a-(3-metoksifenyyli)-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindolimaleaatti (1:1)

5 61,13 g:n annoksen m-anisdiinia ja 55,1 g:n N-metyylimaleimidiä annettiin reagoida kuten esimerkissä 6 kuvattiin, jolloin saatiin 33,07 g 2-(m-metoksifenyyli)-N-metyylimaleimidiä.

10 10,5 g:n edellä mainittua maleimidiä annettiin reagoida 23,3 g:n kanssa syklopentadieeniä 100 ml:ssa dikloorimetaania 4 tuntia, jolloin saatiin 13,13 g 2-(m-metoksifenyyli)-N-metyyli-5-norborniini-2,3-dikarboksamidia.

15 9,72 g:n annoksen edellä mainittua dikarboksamidia ja 34 ml:n Vitride[®]T:tä 250 ml:ssa tolueenia annettiin reagoida kuten esimerkissä 6 kuvattiin, ja saatiin 8,76 g vapaata emästä. 2,0 g:n annos siirrettiin 10 ml:aan kuumaa eetteriä ja lisättiin yhteen grammaan maleiinihappoa 20 ml:ssa kuumaa asetonitriiliä, ja saatiin haluttu maleaattisuola ruskeana lasina.

20 Esimerkki 8

3-(1,2,3,4,7,7a-heksahydro-2-metyyli-4,7-metano-3aH-isoindoli-3a-yyli)fenoli

25 25 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia ja 1,2 ml etaanitiolia 10 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia lisättiin pisaroittain jäähaudelämpötilassa. 1,92 g:n annos 2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-3a-(3-metoksifenyyli)-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindolia lisättiin ja liosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 6 tuntia, jäähdytettiin sitten ja haihdutettiin in vacuo. Jäännös siirrettiin veteen, uutettiin eetterillä, sitten heksaanilla ja neutraloitiin etikkahapolla, jolloin saatiin kiinteä aine, joka liuotettiin kuumaan metanoliin ja saostettiin eetterillä, ja suodatettiin sitten. Suodos haihdutettiin osittain, saostettiin sitten eetterillä ja heksaanilla. Eetteriuutteen haihdutus antoi vaahdon, joka jauhettiin heksaanin kanssa, ja saatiin 240 mg haluttua tuotetta ruskeana kiinteänä aineena, sp 129-136°C.

Esimerkki 9

2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-2-metyyli-3a- λ^3 -(trifluorimetyyli)-fenyyli-7-4,7-metano-1H-isoindolifumaraatti

80,6 g:n annoksen 3-aminobentsotrifluoridia annettiin reagoita 55,6 g:n kanssa N-metyylimaleimidiä kuten esimerkissä 6 kuvattiin, jolloin saatiin 2-(m-trifluorimetyylifenyyli)-N-metyylimaleimidi.

3,0 g:n annoksen tätä N-metyylimaleimidiä annettiin reagoita 13,6 g:n kanssa syklopentadieeniä kuten esimerkissä 6 kuvattiin, jolloin saatiin 1,7 g 2-(m-trifluorimetyylifenyyli)-N-metyyli-5-norborniini-2,3-dikarboksamidia.

1,0 g:n annoksen edellä mainittua dikarboksamidia annettiin reagoita Vitride[®]T:n kanssa kuten esimerkissä 6 kuvattiin, jolloin saatiin 800 mg vapaata emästä. 328 mg:n annoksen vapaata emästä annettiin reagoita 151 mg:n kanssa fumaarihappoa kuumassa asetonissa, jolloin saatiin 360 mg haluttua fumaraattisuolaa valkeina kiteinä, sp 158-161°C.

Esimerkki 10

3a-3,4-dikloorifenyyli)oktahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindolihydrokloridi

162 g:n annoksen 3,4-dikloorianiliinia annettiin reagoita 111 g:n kanssa N-metyylimaleimidiä kuten esimerkissä 6 kuvattiin, jolloin saatiin 112 g 2-(3,4-dikloorifenyyli)-N-metyylimaleimidiä.

18 g:n annoksen tätä maleimidiä annettiin reagoita 80 g:n kanssa syklopentadieeniä kuten esimerkissä 6 kuvattiin, jolloin saatiin 13,3 g 2-(3,4-dikloorifenyyli)-N-metyyli-5-norborniini-2,3-dikarboksamidia.

12,3 g:n annokseen edellä mainittua dikarboksamidia 250 ml:ssa styyliasetaatia lisättiin 4 pisaraa konsentroitua kloorivetyhappoa ja 0,8 g platinaoksidia. Tämä seos hydrattiin, jolloin saatiin 11,7 g 2-(3,4-dikloorifenyyli)-N-metyyli-norbornani-2,3-dikarboksamidia.

6,4 g:n annos 2-(3,4-dikloorifenyyli)-N-metyyli-norbornani-2,3-dikarboksamidia 100 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 120 ml boraani-tetrahydrofuraani-kompleksia

kuumennettiin palautusjäähdytyksessä yön yli. Varovainen
100 ml:n lisääminen 6N kloorivetyhappoa, jonka jälkeen
konsentroiminen vesihöyryhauteessa, emäksiseksi tekemi-
nen, uuttaminen, kuivaaminen ja haihduttaminen antoivat
5 10 g nestettä, joka tislattiin Kugelrohr-laitteessa
0,3 mm:ssä, jolloin saatiin 3,6 g väritöntä nestettä
ja 5,3 g tislauSJäännöstä viskoosina keltaisena nes-
teenä, joka on vapaa emäs.

Tämä vapaa emäs liuotettiin kuumaan etanoliin ja
10 tehtiin happamaksi etanoli-kloorivetyhapolla. Eetterin
lisäys tuotti kiinteän aineen, joka kerättiin ja saa-
tiin 3,3 g haluttua hydrokloridisuolaa valkeina kiteinä,
sp 255-257°C.

Esimerkki 11

15 4-(1,2,3,4,7,7a-heksahydro-2-metyyli-4,7-metano-3aH-
isoindoli-3a-yyli)bentseeniamiinifumaraatti (1:2)

100 g:n annoksen N-metyylimaleimidiä annettiin
reagoida 126,2 g:n kanssa p-nitroaniliinia kuten esi-
merkissä 6 kuvattiin, jolloin saatiin 78 g 2-(p-nitro-
20 fenyyli)-N-metyylimaleimidiä.

63 g:n annoksen edellä mainittua maleimidiä an-
nettiin reagoida 50 ml:n kanssa syklopentadieeniä kuten
esimerkissä 6 kuvattiin, jolloin saatiin uudelleen-
kiteytettäessä etyyliasetaatti:heksaanista 17,9 g (2-(p-
25 nitrofenyyli)-N-metyyli-5-norborniini-2,3-dikarboksamidia.

1,0 g:n määrä edellämainittua dikarboksamidia ja
3,0 g jauhettua stannokloridia suspendoitiin 10 ml:aan
eetteriä ja 3,3 ml konsentroitua kloorivetyhappoa
lisättiin pisaroittain 5 minuutin aikana sekoittaen.
30 Saatua suspensiota sekoitettiin 16 tuntia huoneen-
lämmössä. Reaktiosesta hillitiin 10 ml:lla 10N natrium-
hydroksidia ja massa jaettiin etyyliasetaatin ja veden
välillä. Kolmen uuton jälkeen etyyliasetaattiutteet
yhdistettiin, kuivattiin ja haihdutettiin in vacuo.

35 Jäännös uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista ja saa-
tiin 0,38 g 3a-4-aminofenyyli)-3a-4,7,7a-tetrahydro-2-

metyyli-4,7-metano-1H-isoindoli-1,3(2H)dionia kullan-
ruskeana kiinteänä aineena, sp 129-131°C.

1,34 g:n määrä edellistä yhdistettä (valmistettu
kuten edellä on kuvattu) suspendoitiin 10 ml:aan tolu-
5 eenia ja 10 ml Vitride[®]T:tä lisätiin pisaroittain yli
5 minuutain aikana. Saatua massaa sekoitettiin 16 tuntia
huoneenlämmössä, sitten palautusjäähdytksessä 1 1/2 tuntia.
jäähdytettyä reaktioseosta hillittiin sitten 12 ml:lla
5N natriumhydroksidia, kaadettiin 50 ml:aan vettä ja
10 uutettiin kolmella 50 ml:n annoksella etyyliasetaattia.
Kuivaaminen ja haihduttaminen in vacuo antoivat 1,17 g
tummaa öljyä. Kugelrohtislaus (160°C/O, 02 mm elohopeaa)
antoi 1,02 g vapaata emästä vaaleankeltaisena öljynä.

0,8 g:n annoksen tätä vapaata emästä annettiin
15 reagoida 0,8 g:n kanssa fumaarihappoa 80 ml:ssa kiehuvaa
asetonia, jolloin saatiin 0,70 g haluttua fumaraattisuo-
laa lasimaisena kiinteänä aineena, sp 55-56°C.

Esimerkki 12

3a-(4-Atsidofenyyli)oktahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-
20 isoindoli

200 mg:n annos 4-(1,2,3,4,7,7a-heksahydro-2-
metyyli-4,7-metano-3aH-isoindoli-3a-yyli)bentseeniamiinia
suspendoitiin 35 ml:aan vettä, pH säädettiin 1,6:een ja
liuos jäähdytettiin 5°C:een. 59 mg:n annos natriumnitriit-
25 tiä lisättiin ja seosta sekoitettiin yksi tunti 5°C:ssa.
54 mg:n annos natriumatsidia lisättiin, jäähdytyshaude
poistettiin ja reaktiota suojattiin valolta yksi tunti.
Vielä valolta suojattuna seos laimennettiin eetterillä,
tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidilla ja haihdutettiin
30 alipaineessa, jolloin saatiin 210 mg haluttua tuotetta
ruskeana öljynä.

Esimerkki 13

3a-(4-atsidofenyyli)oktahydro-2,2-dimetyyli-4,7-1H-isoindolifumaraatti (1:1)

- 5 Seoksen, jossa oli 150 mg 3a-(4-atsidofenyyli)oktahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindolia ja 0,05 ml metyylijodidia 4 ml:ssa eetteriä annettiin seistä 2 viikkoa, jolloin saatiin 200 mg haluttua tuotetta keltaisena kiinteänä aineena.

Esimerkki 14

- 10 Oktahydro-2-metyyli-3a-(4-nitrofenyyli)-4,7-metano-1H-isoindolifumaraatti (1:1)

- 126,2 g:n (0,91 moolin) määrä p-nitroaniliinia suspendoitiin 275 ml:aan konsentroitua kloorivetyhappoa ja 370 ml:aan vettä. Massa jäähdytettiin jäähauteessa ja 62,9 g:n (0,91 moolin) annos natriumnitriittiä 15 150 ml:saa vettä lisättiin. Saatua massaa sekoitettiin noin 5°C:ssa yksi tunti. Liuos, jossa oli 100 g (0,90 moolia) N-metyylimaliemidiä 600 ml:ssa asetonia, lisättiin yhdessä 650 g:n kanssa jäätä, sitten lisättiin 23,0 g 20 kupariklorididihydraattia ja massaa sekoitettiin 16 tuntia. Seos suodatettiin ja märkä kakku suspendoitiin 1,5 litraan isopropanolia, sitten lisättiin 106 ml 2,6-lutidiinia ja seos kuumennettiin kiehuvaaksi. Vihreä massa kaadettiin 4 litraan vettä, jäähdytettiin 25 ja suodatettiin, jolloin saatiin 163 g keltaista kiinteätä ainetta, joka uudelleenkiteytettiin 1400 ml:sta asetonia, ja saatiin 78,0 g N-metyyli-2-(p-nitrofenyyli)-maleimidiä keltaisena kiinteänä aineena, sp 163-165,5°C.

- 63,0 g:n annos tätä maleimidiä liuotettiin 30 350 ml:aan dikloorimetaania ja 50 ml syklopentadieeniä tislattiin sekaan. Pitkitetyn sekoittamisen jälkeen liuottimet poistettiin in vacuo ja jäännös käsiteltiin valmistettavalla nestekromatografialla, jolloin saatiin 43,6 g karkeaa tuotetta. Tämä aine uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatti:heksaanista. Tuote kerättiin suodattamalla (suodos pantiin syrjään) ja saatiin 17,9 g 35

N-metyyli-2-(p-nitrofenyyli)-5-norborniini-2,3-dikarboksimidiä ruskeana kiinteänä aineena, sp 164-166°C.

1,5 g:n määrä edellä mainittua dikarboksimidiä liuotettiin 30 ml:aan tolueeni:etanolia (3:2), lämmittäen.
 5 Saatu liuos jäädytettiin, sitten lisättiin 150 mg klorotris(trifenyylifosfiini)rodiumia (Wilkinsonin katalyytti) ja seosta ravistettiin Parrin laitteessa yksi tunti 35 psi:n paineessa. Kiinteä sakka kerättiin suodattamalla ja valmistettavan nestekromatografian jäl-
 10 keen antoi 1,54 g seosta. Elällä kuvattu menetelmä toistettiin seoksella käyttäen 50 ml tolueeni:etanolia (3:1), 100 mg Wilkinsonin katalyyttiä 4 tunnin ajan 42 psi:n paineessa. Reaktioseos jäädytettiin sitten ja suodatettiin ja antoi 0,90 g jäännöstä. Jäännös käsiteltiin tavan-
 15 omaisella korkeapainenestekromatografialla ja antoi 0,60 g 3a,4,7,7a-tetrahydro-2-metyyli-3a-(4-nitrofenyyli)-4,7-metanao-1H-isoindoli-1,3(2H)-dionia keltaisena kiinteänä aineena, sp 163-167°C.

Seosta, jossa oli 0,56 g edellä mainittua dionia
 20 ja 11,0 ml boraania (1M boraani-tetrahydrofuraanikompleksi), kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 18 tuntia. Jäähdytettyä reaktioseosta hillittiin 15 ml:lla 3N rikkihappoa ja kuumennettiin vesihöyryhauteessa 16 tuntia. Liuos jäädytettiin, uutettiin kerran eetterillä ja
 25 tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidilla. Kehittäminen eetterin kanssa antoi 0,46 g punaista öljyä, joka käsiteltiin Kugelrohr-tislauksella ja antoi 0,41 g vapaata emästä punaisena nesteenä.

0,25 g:n annos punaista nestettä lisättiin kiehu-
 30 vaan liuokseen, jossa oli 116 g fumaarihappoa 10 ml:ssa asetonia ja saatiin 0,31 g haluttua fumaraattisuolaa, sp. 174-177°C.

Esimerkki 15

4-(1,2,3,4,5,6,7,7a-oktahydro-2-metyyli-4,7-metano-3aH-isoindoli-3a-yyli)bentseeniamiinifumaraatti (1:1)

- Etyyliasetatti:heksaanisuodos, joka poistettiin uudelleenkiteytysvaiheessa esimerkissä 14 kuvatun N-metyyli-2-(p-nitrofenyyli)-5-norborniini-2,3-dikarboksimidin valmistuksessa, erotettiin kahdeksi eräksi, jotka hydrattiin Parrin ravistajassa 2 1/2 teelusikallisen kanssa Raneyn nikkelikatalyyttiä ja ravistettiin 16 tuntia jolloin saatiin kaikenkaikkiaan 24,9 g keltaisen-punaista vaahtoa. Jäännös ensimmäisestä erästä siirrettiin 200 ml:aan isopropanolia, käsiteltiin aktiivihiehellä, jäähdytettiin ja suodatettiin. Suodosta hydrattiin 48 tuntia Parris ravistajassa käyttäen 500 mg 5 % palladiumkatalyyttiä hiilellä. Liuos suodatettiin ja haihdutettiin ja antoi punaista kumimaista vaahtoa. Hydrausvaihe toistettiin tällä aineella käyttäen palladiumkatalyyttiä hiilellä etikkahapossa 16 tuntia. Reaktioseos suodatettiin ja haihdutettiin in vacuo.
- Jäännös jaettiin etyyliasetatti/natriumbikarbonaattiliuosten kesken. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin yllä ja haihdutettiin in vacuo ja saatiin 4,3 g punaista vaahtoa. Vaahto käsiteltiin valmistettavalla korkeapainenestekromatografialla karkean tuotteen erottamiseksi. Tämä aine uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista ja vedestä ja saatiin 1,37 g 3a-(4-amino-fenyyli)heksahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindoli-1,3(2H)-dionia vaaleanpunaisena kiinteänä aineena, $sp\ 131-133^{\circ}C$.
- 1,10 g:n määrä edellä mainittua dionia suspendoitiin 10 ml:aan tolueenia ja 8,0 ml Vitride[®]T:tä lisättiin pisaroittain 5 minuutin aikana. Saatua massaa sekoitettiin 16 tuntia huoneenlämmössä, sitten palautusjäähdytksessä 1,5 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin, hillittiin sitten 12 ml:lla 5N natriumhydroksidia. Saatu seos kaadettiin 50 ml:aan vettä ja uutettiin kolmella

50 ml:n annoksella etyyliasetaatia. Kuivaaminen ja haihdutus antoivat 1,15 g ruskeata öljyä. Öljy tislattiin Kugelrohr-laitteessa 120°C/0,05 mm:ssä ja antoi vapaan emäksen värittömänä nesteenä.

- 5 0,76 g:n määrä vapaata emästä liuotettiin 5 ml:aan asetonia ja lisättiin kiehuvaan liuokseen, jossa oli 0,76 g fumaarihappoa 65 ml:ssa asetonia, jolloin muodostui kumi. Sakan yllä oleva neste dekantoitiin ja kumi kuivattiin in vacuo, jolloin saatiin 0,43 g
10 haluttua fumaraattisuolaa keltaisena kiinteänä aineena, sp 71-76°C.

Esimerkki 16

3a-(4-kloorifenyyli)oktahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindolifumaraatti (1:1)

- 15 5,1 g:n määrä N-metyyli-2-(p-nitrofenyyli)-5-norborniini-2,3-dikarboksimidiä (valmistettu esimerkissä 14) pelkistettiin Parrin ravistajassa 150 ml:lla etyyliasetaatia, 400 mg:lla palladiumkatalyyttiä hiilellä ja 3 ml:lla etikkahappoa. Reaktioseos suodatettiin ja
20 katalyytti pestiin etanolilla. Suodos haihdutettiin in vacuo ja saatiin 5,54 g kumia, joka kiinteytettiin jauhamalla eetterin kanssa. Kiinteä aine liuotettiin 50 ml:aan toluenia ja 35 ml Vitride®T:tä lisättiin pisaroittain yli 1/2 tunnin aikana. Saatua massaa sekoitettiin huoneenlämmössä 16 tuntia, sitten palautus-
25 jäähdytettiin 3 tuntia. Reaktio hillittiin 55 ml:lla 5N natriumhydroksidia ja jaettiin etyyliasetaatin ja veden kesken. Saatu ruskea öljy tislattiin Kugelrohr-laitteessa 150°C/0,2 mm:ssä, ja saatiin 3,60 g 4-(1,2,3,
30 4,5,6,7,7a-oktahydro-2-metyyli-4,7-metano-3aH-isoindoli-3a-yyli)-bentseeniamiinia vaaleankeltaisena öljynä.

- 750 mg:n määrä edellistä ainetta suspendoitiin 35 ml:aan vettä. Suspension pH säädettiin pH 1,6:een kloorivetyhapolla ja liuos jäähdytettiin 5°C:een.
35 225 mg:n annos natriumnitriittiä lisättiin ja liuosta sekoitettiin 5°C:ssa yksi tunti. 350 mg:n annos kupari-

kloridia liuotettiin 4 ml:aan konsentroitua kloorivetyhappoa ja tämä liuos lisättiin reaktioseokseen. Jäähdytyschaude poistettiin ja seosta sekoitettiin 16 tuntia. Liuos tehtiin emäksiseksi ammoniumhydroksidilla ja uutettiin eetterillä. uutteen kuivatettiin ja haihdutettiin in vacuo ja saatiin musta öljy. Kugerohr-tislaus antoi antoi 0,49 g vapaata emästä keltaisena öljynä.

0,39 g:n annoksen tätä vapaata emästä annettiin reagoida 184 mg:n kanssa fumaarihappoa 10 ml:ssa kiehuvaan asetonin, jolloin saatiin 0,49 g haluttua fumaraattisuolaa keltaisena kiinteänä aineena, sp 159-162°C.

Esimerkki 17

3a-(3,4-difluorifenyyli)oktahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindolifumaraatti (1:1)

25 g:n määrä 3,4-difluorianiliinia liuotettiin 275 ml:aan vettä ja 57 ml:aan konsentroitua kloorivetyhappoa. Liuos jäähdytettiin 5°C:een jäähdytyschauteessa ja liuos, jossa oli 13,1 g natriumnitriittiä 25 ml:ssa vettä, lisättiin pisaroittain reaktioseokseen yli 25 minuutin aikana. Liuos, jossa oli 22,0 g N-metyylimaimidiä ja 4,8 g kuparikloridia liuotettuna 200 ml:aan lämmintä asetonin, lisättiin sitten reaktioseokseen 0°C:ssa yli 20 minuutin aikana sekoittaen. Sekoitusta jatkettiin tunnin ajan, kunnes kaasun kehitys oli lakannut.

Reaktioseos lämmitettiin 10°C:een ja pH säädettiin ja säilytettiin pH 3,0:ssa natriumbikarbonaatilla ja kloorivetyhapolla. 16 tunnin huoneenlämmössä seisomisen jälkeen seos suodatettiin tuotteen keräämiseksi. Tuote kuumennettiin kiehuvaan 250 ml:ssa is-propanolia, joka sisälsi 22 ml 2,6-lutidiinia. Kiehuva liuos kaadettiin yhteen litraan vettä, suodatettiin, kuivatettiin ja uudelleenkiteytettiin asetonista ja saatiin 14,9 g 3-(3,4-difluorifenyyli)-1-metyyli-1H-pyrroli-2,5-dionin keltaisena kiinteänä aineena, sp 121-123°C.

Disyklopentadieeni kuumennettiin öljychauteessa ja muodostunut syklopentadieeni tislattiin ja kerättiin

- jäähdytyssäiliössä jäähauteessa, joka sisälsi liuosta, jossa oli 18,1 g edellämäinittua dionia 150 ml:ssa dikloorimetaania ja sopivasti asetonia pitämään liuos jäähdytyksessä. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen-
- 5 lämmössä 16 tuntia, liuotin poistettiin in vacuo ja tumma jäännös uudelleenkiteytettiin asetonitriili: vedestä ja saatiin 10,24 g 3a-(3,4-difluorifenyyli)-3a,4,7,7a-tetrahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindoli-1,3(2H)-dionia valkeana kiinteänä aineena, sp 116-120°C.
- 10 8,5 g:n annokseen edellistä yhdistettä 150 ml:ssa etyyliasetaattia lisättiin 3 tippaa konsentroitua kloorivetyhappoa ja 0,5 g platinaoksidia. Tämä seos hydrat- tiin Parrin laitteessa ja duodatettiin. Suodatin pestiin kuumalla metanolilla ja suodos haihdutettiin in vacuo
- 15 ja saatiin valkea kiinteä aine. Kiinteä aine uudelleen- kiteytettiin etyyliasetaatti:heksaanista ja antoi 7,43 g 3a-(3,4-difluorifenyyli)heksahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindoli-1,3(2H)-dionia ruskeana kiinteänä aineena, sp 96-100°C.
- 20 4,0 g:n annos edellistä yhdistettä liuotettiin 25 ml:aan tetrahydrofuraania ja 80 ml boraania (1M boraani- tetrahydrofuraanikompleksi) lisättiin pisaroittain. Liuos- ta sekoitettiin huoneenlämmössä 16 tuntia ja palautus- jäähdytyksessä 6 tuntia. Jäähdytetty reaktioseos heiken-
- 25 nettiin 50 ml:lla 6N kloorivetyhappoa ja kuumennettiin vesihöyryhauteessa. Liuos tehtiin emäksiseksi ammonium- hydroksidilla ja uutettiin dikloorimetaanilla, jolloin saatiin vihertävä öljy liuottimen haihdutuksen jälkeen. Öljy liuotettiin uudelleen dikloorimetaaniin ja kuumen-
- 30 nettiin palautusjäähdytyksessä 16 tuntia. Haihdutus in vacuo antoi 3,34 g karkeata tuotetta. Kugelrohr- tislauus 130°C/0,1 mm:ssä antoi 2,10 g 3a-(3,4-difluori- fenyyli)oktahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindolia kellertävänä öljynä.
- 35 1,99 g:n annoksen tätä öljyä annettiin reagoida 0,90 g:n kanssa fumaarihappoa kuumassa asetonissa ja saatiin haluttu fumaraattisuola valkeana kiinteänä aineena, sp 173-175°C.

Esimerkki 18

3a-(3-kloorifenyyli)2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-2-metyyli-
4,7-metano-1H-isoindolifumaraatti (1:1)

127,6 g:n määrään 3-kloorianiliinia liuotettuna
 5 seoksessa, jossa oli 400 ml vettä ja 300 ml 12N kloori-
 vetyhappoa, jäädytettynä jää-suolahauteessa, lisättiin
 pisaroittain yli 60 minuutin aikana liuos, jossa oli
 69 g natriumnitriittiä 100 ml:ssa vettä, säilyttäen
 liuoksen lämpötila 15°C:een alapuolella. Liuos, jossa
 10 oli 111 g N-metyylimaleimidiä ja 25 g kupariklorididihyd-
 raattia yhdessä litrassa asetonia, lisättiin hitaasti
 sekoitettuun reaktioseokseen yli yhden tunnin aikana
 säilyttäen seoksen lämpötila 20°C:een alapuolella li-
 säyksen aikana. Sitten lisättiin varovasti natriumbikar-
 15 bonaattia pH:n säätämiseksi 2,8:aan. Sakan yllä oleva
 neste dekantoitiin ja jäännöksenä oleva ruskea terva
 liuotettiin osittain 1,4 litraan isopropanoli ja suo-
 datettiin. Suodos sekoitettiin 107 g:n kanssa 2,6-
 lutidiinia ja kuumennettiin vesihöyryhauteessa yksi
 20 tunti. Tämä liuos kaadettiin 2 litraan vettä, jolloin
 muodostui sakka. 16 tunnin seisottamisen jälkeen hu-
 oneenlämmössä seos suodatettiin 187 g:n määrän ruskeata
 kiinteätä ainetta saamiseksi. Kiinteä aine uudelleen-
 kiteytettiin isopropanolista ja antoi 88,3 g vaalean-
 25 ruskeita kiteitä. Suodos konsentroidtiin in vacuo ja antoi
 tahmean, ruskean, kiinteän aineen. Tämä kiinteä aine
 uudelleenkiteytettiin 900 ml:sta etanolia ja antoi
 32,0 g 2-(m-kloorifenyyli)-N-metyylimaleimidiä oljen-
 värisinä kiteinä, sp 111-113°C.

30 5,0 g:n annos edellistä maleimidiä liuotettiin
 50 ml:aan dikloorimetaania. Sitten syklopentadieeni
 tislattiin sekaan kuten esimerkissä 17 kuvattiin.
 Reaktiosestoa sekoitettiin huoneenlämmössä 16 tuntia.
 Liuottimet poistettiin in vacuo ja jäännös kromatografi-
 35 oitiin Waters Prep 500A nestekromatografilla käyttäen
 silikageelipylvästä ja eluoimalla heksaani:etyyliasetaa-
 tilla (70:30), jolloin saatiin 3,55 g punaista kumia.

Kumi uudelleenkiteytettiin di-isopropyylieetteri:heksaanista ja antoi 2,44 g 3a-(3-kloorifenyyli)-3a,4,7,7a-tetrahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindoli-1,3(2H-dionia ruskeana kiinteänä aineena, sp 98-100°C.

5 2,0 g:n annos edellistä dionia annettiin reagoida 5 ml:n kanssa Vitride[®]T:tä kuten esimerkissä 15 kuvattiin, jolloin saatiin ruskea öljy, joka käsiteltiin Kugelrohr-tislauksella (130°C, 0,05 mm elohopeaa) ja se antoi 0,88 g vaaleankeltaista öljyä vapaaemästuotteena.

10 760 mg:n annos vapaaemäsöljyä lisättiin kiehuvaan liuokseen, jossa oli 340 mg fumaarihappoa 35 ml:ssa asetonia, jolloin saatiin 0,94 g haluttua fumaraattisuolaa valkeana kiinteänä aineena, sp 163,5-265°C.

Esimerkki 19

15 3a-(1,3-bentsodioksoli-5-yyli)-2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindolifumaraatti (1:1)

30,9 g:n määrä 3,4-metyleenidioksidianiliinihydrokloridia liuotettiin 90 ml:aan vettä ja 40 ml:aan konsentroitua kloorivetyhappoa. Liuos jäähdytettiin 5°C:een
 20 jää-suolahauteessa ja liuos, jossa oli 12,3 g natriumnitriittiä 35 ml:ssa vettä, lisättiin pisaroittain reaktioseokseen yli 25 minuutin aikana. Liuos, jossa oli 20,0 g N-metyylimaleimidiä ja 2,4 g kuparikloridia 150 ml:ssa asetonia, lisättiin reaktioseokseen pienissä erissä
 25 sekoitettaessa. Reaktioseoksen lämpötila pidettiin 3°C:ssa ja pH säädettiin 3,2:een lisäämällä noin 30 g natriumbikarbonaattia. 16 tunnin seisomisen jälkeen huoneenlämpötilassa seos suodatettiin mustan kiinteän aineen keräämiseksi. Kiinteä aine kuivatettiin. Sitten kiinteä aine liuotettiin
 30 500 ml:aan isopropanolia, joka sisälsi 19,5 g 2,6-lutidiniä. Seos kuumennettiin kiehuvaksi ja suodatettiin kuumana, jotta saatiin 4,8 g liukenematonta ainetta. Suodos jäähdytettiin ja vielä 2,6 g sakkaa kerättiin. Tämän suodoksen tilavuus alennettiin 20 ml:aan ja jäähdytettiin ja suodatettiin,
 35 jotta voitiin kerätä vielä 2,7 g sakkaa.

Lopullinen suodos laimennettiin vedellä ja suodatettiin vielä 0,9 g:n ainemäärän keräämiseksi. Sakat yhdistettiin ja käsiteltiin nestekromatografialla käyttäen silikageelipylvästä ja etyyliasetaatti:heksaania (1:1) eluenttina. Toinen osa, 0,6 g, uudelleenkitetyttiin etyyliasetaatista ja saatiin 0,1 g 3-(1,3-bentsodioksoli-5-yyli)-1-metyyli-1H-pyrroli-2,5-dionia ruskeana kiinteänä aineena, sp 210-215°C.

Koko määrä edellistä dionia, 0,1 g, liuotettiin 5,0 ml:aan dikloorimetaania. Syklopentadieeni tislattiin sekaan kuten esimerkissä 17 kuvattiin. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä 16 tuntia ja käsiteltiin valmistettavalla nestekromatografialla, jolloin havaittiin 20 mg öljyä. Öljy jauhettiin dietyylieetterin kanssa ja antoi 3a-(1,3-bentsodioksoli-5-yyli)-3a-4,7,7a-tetrahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindoli-1,3(2H)-dionia keltaisena kiinteänä aineena, sp 115,5-118°C.

Edellistä tuotetta, < 20 mg, liuotettiin 3 ml:aan tolueenia, 1,0 ml Vitride[®]T:tä lisättiin ja seosta sekoitettiin 2 tuntia huoneenlämmössä, sitten 80°C:ssa 16 tuntia. Jäähdytetty reaktioseos pysäytettiin 5N natriumhydroksidilla. Jaettiin eetterin ja veden kesken, kuivatettiin ja haihdutettiin öljyksi. Tämä öljy käsiteltiin Kugelrohr-tislauksella (170°C/90 µ elohopeaa) ja antoi 22 mg 3a-(1,3-bentsodioksoli-5-yyli)-2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-2-metyyli-4,7-metanao-1H-isoindolia värittömänä nesteenä.

Vapaaemäsöljy liuotettiin 2 ml:aan asetonia ja 10 mg fumaarihappoa lisättiin. Tilavuus pienennettiin 1/2 ml:aan ja jäähdytettiin, jolloin saatiin 30 mg haluttua fumaraattisuolaa kumina.

Esimerkki 20

Oktahydro-2-metyyli-3a-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenyyli)-4,7-metano-1H-isoindolifumaraatti (1:1)

19,5 g:n määrä 5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaleeni-amiinia [W. Davis, J.L. Everett ja J. Ross, J.C.S., Part II, 270, 1331 (1950)] 50 ml:ssa vettä ja 36 ml

12N kloorivetyhappoa sekoitettiin ja jäähdytettiin jää-suolahauteessa. Liuosta, jossa oli 9,0 g natriumnitriittiä 50 ml:ssa vettä, lisättiin pisaroittain, sekoittaen, yli 20 minuutin aikana säilyttäen reaktioseoksen lämpötila < 12°C:ssa. Liuosta, jossa oli 14,4 g N-metyyli-
 5 maleimidiä ja 3,3 g kupariklorididihydraattia 70 ml:ssa asetonia, lisättiin sitten hitaasti, 30 minuutin aikana, säilyttäen lämpötila 10°C:n alapuolella lisäyksen aikana. pH säädettiin pH 3,0:ksi lisäämällä hitaasti natrium-
 10 bikarbonaattia ja seoksen annettiin seistä 60 tuntia huoneenlämmössä.

Liuotin dekantoitiin, jolloin jäi tahmea, kumimainen, kiinteä jäännös. Jäännös sekoitettiin 500 ml:n kanssa isopropanolia ja 13,9 g:n kanssa 2,6-lutidiinia
 15 ja kuumennettiin vesihöyryhauteessa yksi tunti. Tämä seos laimennettiin 600 ml:lla vettä ja annettiin seistä 16 tuntia. Muodostunut sakka kerättiin suodattamalla, liuotettiin kuumaan etanoliin, käsiteltiin aktiivihie-
 20 lellä ja suodatettiin. Suodoksen annettiin seistä, jolloin tuote kiteytyi. Suodos antoi 5,2 g 1-metyyli-3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenyli)-1H-pyrroli-2,5-dionia ruskeina kiteinä, sp 104-107°C.

4,6 g:n annos edellistä yhdistettä liuotettiin dikloorimetaaniin. Liuos jäähdytettiin jäähauteessa ja
 25 58 g syklopentadieeni tislattiin sekaan kuten esimerkiksi 17 kuvattiin. Ruskeaa reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä 16 tuntia, sitten se konsentroitiin
in vacuo, jolloin saatiin ruskea terva. Tämä aine liuotettiin kuumaan etyyliasetaattiin. Heksaania lisättiin ja
 30 muodostunut pieni sakka poistettiin suodattamalla. Suodos konsentroitiin in vacuo ja ruskea jäännös kromatografioitiin Waters Prep 500A LC:llä käyttäen
 35 silikageelipylvästä ja eluoimalla 10 %:lla etyyliasetaatti/heksaanilla ja antoi 3,1 g viskoosia nestettä. Seis-
 tessään ja kun sitä raaputettiin neste kiteytyi antaen

antaen yhdisteen 3a,4,7,7a-tetrahydro-2-metyyli-3a-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenyyli)-4,7-metano-1H-isoindoli-1,3(2H)-dionin ruskeana kiinteänä aineena, sp 78-86°C.

- 1,5 g:n annokseen edellä mainittua dikarboksamidia
- 5 100 ml:ssa etyyliasetaatia lisättiin 150 mg platina-
oksidia ja 2 tippaa konsentroitua kloorivetyhappoa.
Tätä seosta hydrattiin Parrin laitteessa 4 tuntia.
Reaktioseos suodatettiin ja suodos konsentroititiin
in vacuo, jolloin saatiin 1,4 g viskoosia nestettä.
- 10 Neste kiteytettiin raaputtamalla ja saatiin yhdiste
heksahydro-2-metyyli-3a-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenyyli)-
4,7-metano-1H-isoindoli-1,3(2H)-dioni oljenvärisinä
kiteinä, sp 108-114°C.

- Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 1,0 g edellistä
- 15 tuotetta 25 ml:ssa tolueenia, lisättiin pisaroittain,
typessä, huoneenlämmössä, 20 ml Vitride[®]T:tä ja 20 ml
tolueenia. Tätä liuosta kuumennettiin palautusjäähdytyk-
sessä typessä 16 tuntia, ja jäähdytettiin sitten jäähau-
teessa. Ylimääräinen hydridi hajotettiin lisäämällä varo-
20 vasti 10N natriumhydroksidia. Seos laimennettiin vedellä
ja orgaaninen kerros erotett-in. Vesifaasi uutettiin
dikloorimetaanilla ja uute yhdistettiin tolueenikerroksen
kanssa ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin yllä.
Tämä liuos konsentroititiin in vacuo ja se antoi viskoosin
- 25 vaaleanruskean nesteen. Kugelrohr-teslaus 0,3 mm:ssä
antoi 0,9 g oktahydro-2-metyyli-3a-(5,6,7,8-tetrahydro-
2-naftalenyyli)-4,7-metano-1H-isoindolia viskoosina,
värittömänä nesteenä, kp 140-150°C.

- 0,3 g:n erän edellä mainittua vapaata emästä annet-
30 tiin reagoida 0,124 g:n kanssa fumaarihappoa kuumassa
asetonissa, jolloin saatiin 0,38 g haluttua fumaraatti-
suolaa valkeina kiteinä, sp 165-168°C.

Esimerkki 21

3a-(3,4-difluorifenyyli)oktahydro-2-metyyli-4,7-etano-1H-isoindolifumaraatti (1:1)

5,0 g:n määrä 3-(3,4-difluorifenyyli)-1-metyyli-1H-pyrroli-2,5-dionia liuotettiin 25 ml:aan kloroformia lämmittäen. Liuos jäädytettiin huoneenlämpöön ja 2,0 g sykloheksadieeniä lisättiin. Pitkitetyn seisottamisen jälkeen toinen 1 1/2 ml dieeniä lisättiin pienen määrän kanssa butyloitua hydroksitolueenia. Liuosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 24 tuntia. Reaktioseos käsiteltiin korkeapainenestekromatografialla käyttäen silikageeli-pylvästä ja 20 % etyyliasetaattia heksaanissa eluenttina ja saatiin 4,9 g 3a-(3,4-difluorifenyyli)-3a,4,7,7a-tetrahydro-2-metyyli-4,7-etano-1H-isoindoli-1,3(2H)-dionia valkeana kiinteänä aineena, sp 125-127°C.

4,7 g:n määrään edellistä yhdistettä 75 ml:ssa etyyliasetaattia lisättiin 2 tippaa konsentroitua kloorivetyhappoa ja 0,25 g platinaoksidia. Tätä seosta hydratettiin 45 minuuttia Parrin laitteessa, suodatettiin sitten piimaan läpi. Suodos kuivatettiin vedettömän natriumsulfaatin yllä, haihdutettiin sitten in vacuo ja saatiin 4,3 g 3a-(3,4-difluorifenyyli)heksahydro-2-metyyli-4,7-etano-1H-isoindoli-1,3(2H)-dionia valkeana kiinteänä aineena, sp 133-136°C.

80 ml:n määrä 1M boraani-tetrahydrofuraanikompleksia lisättiin pisaroittain 4,1 g:aan edellä mainittua kiinteätä tuotetta. Saatua liuosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 15 tuntia. Jäähdytetty reaktioseos pysäytettiin 70 ml:lla 4N rikkihappoa ja sekoitettiin huoneenlämmössä useita päiviä. Homogeenista liuosta kuumennettiin vesihöyryhauteessa 16 tuntia, jäädytettiin ja uutettiin kerran dietyylieetterillä. Vesiliuos tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidilla ja uutettiin dikloorimetaanilla. Kuivaus ja haihdutus in vacuo antoivat keltaisen öljyn. Kugelrohr-tislaus 150°C/0,15 mm:ssä antoi 2,72 g haluttua vapaata emästä värittömänä öljynä.

2,45 g:n annos vapaata emästä lisättiin kiehuvaan liuokseen, jossa oli 1,10 g fumaarihappoa 75 ml:ssa asetonia, ja saatiin 3,32 g haluttua fumaraattisuolaa valkean kiinteänä aineena, sp 193-195°C.

5

Esimerkki 22

3a-(3,4-dikloorifenyyli)oktahydro-2-metyyli-4,7-etano-1H-isoindolifumaraatti (1:1)

Sekoitetta liuosta, jossa oli 10,2 g 2-(3,4-dikloorifenyyli)-N-metyylimaleimidiä, 12,8 g 1,3-sykloheksadieeniä, 0,5 g hydrokinonia ja 400 ml kloroformia, kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 48 tuntia. Reaktioluos konsentroidiin in vacuo antamaan viskoosi ruskeaneste, joka kiteytyi ruskeaksi kiinteäksi aineeksi. Kiinteä aine liuotettiin kuumaan kloroformiin ja suodatettiin. Suodos jäähdytettiin ja suodatettiin muutamien kiteiden poistamiseksi. Heksaania lisättiin lopulliseen suodokseen ja 2,5 g kiteitä (A) kerättiin suodattamalla. Suodos konsentroidiin ja se antoi 10 g tahmeata, ruskeata, kiinteätä ainetta (B). Kiteet (A) ja kiinteä aine (B) yhdistettiin ja kromatografioitiin korkeapainenestekromatografiolla silikageelipylväällä, eluoimalla 10 % etyyliasetaatilla heksaanissa ja antoi 9,8 g 3a-(3,4-dikloorifenyyli)-3a,4,7,7a-tetrahydro-2-metyyli-4,7-etano-1H-isoindoli-1,3(2H)-dionia oljenvärisinä kiteinä, sp 125-128°C.

Seosta, jossa oli 8,0 g edellä mainittua dikarboksimidia, 0,8 g palatinaoksidia ja 3 tippaa konsentroitua kloorivetyhappoa 150 ml:ssa etyyliasetaattia, hydrattiin Parrin laitteessa. Reaktioseos suodatettiin ja suodos konsentroidiin in vacuo ja saatiin 7,4 g 3a-(3,4-dikloorifenyyli)heksahydro-2-metyyli-4,7-etano-1H-isoindoli-1,3(2H)-dionia oljenvärisinä kiteinä, sp 126-134°C.

Liuokseen, jossa oli 3,4 g edellistä yhdistettä tetrahydrofuraanissa, lisättiin pisaroittain, huoneenlämmössä, yli 15 minuutin aikana, typessä, 60 ml

1M boraanitetrahydrofuraanikompleksia. Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 16 tuntia. Seos jäähdytettiin, sammutettiin 25 ml:lla 6N rikkihappoa ja konsentroitiin työssä vesihöyryhauteessa. Konsentraat-
 5 ti laimennettiin vedellä ja kuumennettiin vesihöyryhauteessa 8 tuntia ja jäähdytettiin sitten. Suspendoitunut kiinteä aine suodatettiin pois ja suodos pestiin dietyylieetterillä. Vesikerros tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidia-pillereillä ja uutettiin dikloorimetaa-
 10 nilla. Uutteet kuivattiin ja konsentroitiin ja ne antoivat viskoosin nesteen. Kugelrohr-tislaus 0,7 mm:ssä antoi 0,35 g haluttua vapaata emästä viskoosina värittömänä nesteenä, kp 150-155°C.

0,26 g:n annoksen tätä vapaata emästä annettiin
 15 reagoida 0,130 g:n kanssa fumaarihappoa kiehuvaassa asetonissa, jolloin saatiin 0,114 g haluttua fumaraattisuolaa valkeina kiteinä, sp 187-189°C.

Esimerkki 23

3a-(3,4-dikloorifenyyli)-2-etyylioktahydro-4,7-etano-1H-
 20 isoindolifumaraatti (1:1)

260 g:n annos 3,4-dikloorianiliinia liuotettiin seokseen, jossa oli 400 ml konsentroitua kloorivetyhappoa ja 1,5 litraa vettä, jäähdytettiin 15°C:een jääsuola-hauteessa. Liuosta, jossa oli 111 g natriumnitriittiä 250 ml:ssa vettä, lisättiin pisaroittain, sekoittaen,
 25 yli 90 minuutin aikana. Sitten lisättiin 40 g kupari-klorididihydraattia, jonka jälkeen 200 g N-etyylimaleimidiä yhdessä litrassa lämmintä asetonia. Reaktioseos jäähdytettiin 10°C:een ja natriumbikarbonaattia lisättiin
 30 annoksina yli 2 tunnin ajan pH:n säätämiseksi 3,5:een. Seoksen annettiin seistä 48 tuntia. Muodostunut sakka kerättiin, kuivattiin ilmassa, ja siirrettiin 2,5 litraan isopropanolia, sitten lisättiin 185 ml 2,6-lutidiinia ja seos kuumennettiin kiehuvaaksi, kaadettiin sitten veteen
 35 ja annettiin seistä. Kiinteä aine kerättiin ja kuivattiin.

Uudelleenkiteytys asetonista antoi 187,1 g (3-(3,4-dikloorifenyyli)-1-etyyli-1H-pyrroli-2,5-dionia keltaisena kiinteänä aineena, sp 138-141°C.

5 Liuos, jossa oli 7,5 g edellä mainittua maleimidiä, 2,25 g 1,3-sykloheksadieeniä, ja 10 mg metyleenisinistä 25 ml:ssa dikloorimetaania, kuumennettiin palautusjähdytyksessä 5 tuntia, sitten lisättiin vielä yksi ml dieeniä ja liuosta kuumennettiin 24 tuntia. Jäähdytetty reaktioseos käsiteltiin korkeapainenestekromatografialla 10 silikageelipylväällä eluoimalla heksaani:etyyliasetaatilla (4:1) ja antoi 5,58 g 3a-(3,4-dikloorifenyyli)-2-etyyli-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-etano-1H-isoindoli-1,3(2H)-dionia valkeana kiinteänä aineena, sp. 122-126°C.

Liuosta, jossa oli 5,0 g edellistä imidiä 15 125 ml:ssa etyyliasetaatia 3 tipan kanssa jäätikkaa ja 0,25 g platinaoksidia, ravistettiin 16 tuntia Parrin laitteessa vedyn 48 psi:n paineen alaisena. Seos suodattettiin piimaan läpi ja suodos haihdutettiin in vacuo. Jäännös uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatii/heksaani- 20 nista ja antoi 4,74 g 3a-(3,4-dikloorifenyyli)-2-etyyliheksahydro-4,7-etano-1H-isoindoli-1,3(2H)-dionia valkeana kiinteänä aineena, sp 131-134°C.

Seosta, jossa oli 4,12 g yllä olevaa yhdistettä 15 ml:ssa tetrahydrofuraania, 65 ml 1M boraania tetrahydrofuraanissa ja vielä 120 ml tetrahydrofuraania, 25 sekoitettiin huoneenlämmössä 16 tuntia ja kuumennettiin sitten palautusjäähdytyksessä 8 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin, lisättiin vielä 30 ml 1M boraanitetrahydrofuraaniliuosta, ja seosta kuumennettiin 30 palautusjäähdytyksessä vielä 10 tuntia. Jäähdytetty reaktioseos sammutettiin 90 ml:lla 4N rikkihappoa ja saatua seosta kuumennettiin vesihauteessa 3 tuntia. Jäännös laimennettiin 260 ml:lla vettä ja käsiteltiin 100 ml:lla etyyliasetaatia. Vesifaasi tehtiin emäksiseksi 35 natriumhydroksidilla ja uutettiin kolmella 100 ml:n

annoksella eetteriä. Yhdistetyt eetteriuutteet pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin yllä ja haihdutettiin in vacuo ja saatiin öljy.

Kugelrohr-tislaus 160°C:ssa, 0,2 mm elohopeaa, antoi
5 2,12 g haluttua vapaata emästä vaaleankeltaisena öljynä.

1,74 g:n annos vapaata emästä lisättiin kiehuvaan liuokseen, jossa oli 700 mg fumaarihappoa 45 ml:ssa asetonia. Jäähdytys antoi 2,3 g haluttua fumaraattisuolaa, sp 187,5-189,5°C.

10

Esimerkki 24

3a-(3-bromifenyyli)oktahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-
isoindoliyhdrokloridi

86 g:n annos m-bromianiliinia liuotettiin seokseen, jossa oli 150 ml 12N kloorivetyhappoa ja 100 ml
15 vettä, jäähdytettiin jää-suolahauteessa. 100 g:n annos jäätä lisättiin, jonka jälkeen liuos, jossa oli 34,5 g natriumnitriittiä 80 ml:ssa vettä, lisättiin pisaroittain yli 45 minuutin aikana. Liuos, jossa oli 55,5 g N-metyylimaleimidia ja 12,5 g kupariklorididihydraattia 700 ml:ssa asetonia, lisättiin sitten hitaasti
20 yli 40 minuutin aikana, jona aikana säilytettiin lämpötila 10°C:een ja 15°C:een välillä. 56 g:n annos natriumbikarbonaattia lisättiin pH:n säätämiseksi 2,6:een. Seoksen annettiin seistä 72 tuntia, ja saatu öljy
25 uutettiin 300 ml:lla kloroformia. Tämä liuos suodatettiin magnesiumsilikaatin läpi. Suodos haihdutettiin in vacuo ja antoi karkean kiteisen tuotteen. Karkea tuote yhdistettiin 58 ml:n kanssa 2,6-lutidiinia ja 600 ml:n kanssa isopropyylialkoholia ja kuumennettiin
30 vesihauteessa 1/2 tuntai. Reaktioseos kaadettiin 1,25 litraan vettä ja annettiin seistä huoneenlämmössä 18 tuntia. Kiteinen tuote kerättiin, pestiin vedellä, kuivattiin ilmassa, ja uudelleenkiteytettiin sitten 500 ml:sta asetonitriiliä ja saatiin 62,5 g 2-(m-bromi-
35 fenyyli)-N-metyylimaleimidiä.

59,5 g:n annos tätä maleimidiä suspendoitiin 750 ml:aan dikloorimetaania ja 200 g syklopentadieeniä tislattiin liuokseen. Pitkitetyn sekoittamisen jälkeen liuottimet poistettiin in vacuo ja jäännös uutettiin lämmittämällä etyyliasetaatin kanssa ja saatiin 50 g 2-m-bromifenyyli-1-metyyli-5-norborniini-2,3-dikarboksamidia, valkeina kiteinä, sp 111-113°C.

Annos edellistä yhdistettä hydrattiin kuten esimerkissä 10 kuvattiin, jolloin saatiin 3a-(3-bromifenyyli)heksahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindoli-1,3(2H)-dionia, sp 105-107°C. Annoksen edellistä dikarboksimidiä tetrahydrofuraanissa annettiin reagoida boraani-tetrahydrofuraanikompleksin kanssa, ja tätä liuosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä. Liuotin poistettiin in vacuo, ja jäännöstä kuumennettiin etanoli-kloorivedyn kanssa, jolloin saatiin otsikon yhdiste hydrokloridina, sp 204-206°C.

Esimerkki 25

3a-(3,4-dikloorifenyyli)oktahydro-2-metyyli-4,7-propano-1H-isoindolihydrokloridi

Seosta, jossa oli 0,7 g (0,0027 moolia) 2-(3,4-dikloorifenyyli-N-metyylimaleimidiä ja 5,0 g (0,05 moolia) 1,3-sykloheptadieeniä paineastiassa kuumennettiin öljyhauteessa haudelämpötilassa 180°C 24 tuntia. Reaktioastia jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja sisältö liuotettiin ja poistettiin dikloorimetaanin ja asetonin avulla. Liuos konsentroitiin in vacuo ja saatiin tahmea lasimainen aine. Lasimainen aine liuotettiin dikloorimetaaniin ja suodatettiin vedellisen magnesiumsilikaatin läpi. Suodos konsentroitiin jälleen in vacuo ja se antoi lasimaisen aineen. Lasimainen aine liuotettiin dikloorimetaaniin ja kromatografioitiin Waters Prep 500A LC:llä käyttäen silikageelipylvästä ja eluoimalla 10 % etyyliasetaatti/heksaanilla ja antoi 0,56 g 3a-(3,4-dikloorifenyyli)-3a,4,7,7a-tetrahydro-2-metyyli-4,7-propano-1H-isoindoli-1,3(2H)dionia keltaisena lasiana, sp 110-115°C, massaspektri m/e 349.

Annos edellä mainittua dionia hydrattiin kuten esimerkissä 10 kuvattiin ja saatiin yhdiste 3a-(3,4-dikloorifenyyli)heksahydro-2-metyyli-4,7-propano-1H-isoindoli-1,3(2H)-dioni.

- 5 Annosta yllä olevaa yhdistettä tetrahydrofuraanis-
sa ja boraani-tetrahydrofuraanikompleksia kuumennetaan
palautusjäähdytyksessä ja esimerkin 10 menetelmää jatke-
taan, jolloin saadaan haluttu vapaa emsä. Vapaa emäs
liuotetaan kuumaan etanoliin ja tehdään happamaksi etanoli-
10 kloorivetyhapolla. Eetterin lisäys tuottaa kiinteän
aineen, joka kerätään, antaen halutun hydrokloridisuolan.

Esimerkki 26

3a-(3,4-dikloorifenyyli)oktahydro-4,7-metano-1H-
isoindolihydrokloridi

- 15 Liuokseen, jossa oli 5,0 g 3a-(3,4-dikloorifenyyli)-
oktahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindolia 200 ml:ssa
tolueenia, lisättiin pisaroittain yli 30 minuutin aikana,
huoneenlämpötilassa, 30 ml liuosta, jossa oli vastatislat-
tua etyyliklorofomaattia tolueenissa. Reaktioseosta kuu-
20 mennettiin palautusjäähdytyksessä 16 tuntia, sitten se
konsentroidiin in vacuo, ja saatiin väritön, viskoosi
neste. Tämä neste liuotettiin dikloorimetaaniin ja kromato-
grafioitiin valmistettavalla nestekromatografialla silika-
geelipylväällä, eluoimalla 10 % etyyliasetaatti/heksaanil-
25 la ja antoi 1,9 g 3a-(3,4-dikloorifenyyli)oktahydro-4,7-
metano-2H-isoindoli-2-karboksyylihappoa, etyyliesterin
vaaleankeltaisena, viskoosina nesteenä.

- Sekoitettua seosta, jossa oli 1,6 g edellistä
yhdistettä ja 30 ml 48 % bromivetyhappoa, kuumennettiin
30 palautusjäähdytyksessä 3 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen
seos suodatettiin, jotta saatiin 1,1 g harmaita kiteitä.
Kiteet uudelleenkiteytettiin etanoli/heksaanista ja saa-
tiin 0,8 g 3a-(3,4-dikloorifenyyli)oktahydro-4,7-metano-
1H-isoindolihydrobromidia harmaina kiteinä, sp 260-256°C
35 (haj.).

0,8 g:n määrä edellä mainittua hydrobromidia liuotettiin 250 ml:aan kuumaa vettä, suodatettiin sitten. Suodos tehtiin emäksiseksi 10N natriumhydroksidilla ja uutettiin sekä dikloorimetaanilla että eetterillä.

- 5 Yhdistetyt orgaaniset liuokset kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin yllä ja haihdutettiin in vacuo ja saatiin 0,35 g viskoosia nestettä. Tämä neste liuotettiin eetteriin ja tehtiin happamaksi vedettömällä kloorivedyllä, jolloin muodostui kiinteä aine. Kiinteä aine
- 10 kerättiin ja uudelleenkiteytettiin etanoli/heksaanista ja saatiin 0,11 g esimerkin tuotetta harmana kiteinä, sp 246-248°C (haj.).

Esimerkki 27

- (+)-3a-(3,4-dikloorifenyyli)oktahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindolihydrokloridi

- 0,653 g:n annos 3a-(3,4-dikloorifenyyli)oktahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindolia 25 ml:ssa etyyliasettaattia yhdisettiin 0,773 g:n kanssa di-p-toluoyyli-d-viinihappoa 25 ml:ssa etyyliasettaattia. Muodostuneet
- 20 kiteet kerättiin suodattamalla ja saatiin 0,747 g (1:1)-suolaa. Tämä suola liuotettiin veteen ja liuos tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidilla. Saostunut öljy uutettiin eetterillä. Eetteriuutteet antoivat saannoksi 0,297 g amiinia, joka liuotettiin eetteriin ja liuos
- 25 kyllästettiin kloorivetykaasulla. Suodatuksesta saatiin 0,276 g haluttua (+)-tuotetta värittöminä kiteinä, sp 250-253°C, $[\alpha]_D^{26} + 4^\circ$ (C=0,8 %, vesi).

Esimerkki 28

- (-)-3a-(3,4-dikloorifenyyli)oktahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindoli, hydrokloridi

- 0,653 g:n annos 3a-(3,4-dikloorifenyyli)oktahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindolia 25 ml:ssa etyyliasettaattia yhdistetään 0,810 g:n kanssa di-p-toluoyyli-1-viinihapon monohydraattia 25 ml:saa etyyliasettaattia.
- 35 Saadut kiteet kerätään suodattamalla, jolloin saadaan

(1:1)-suola. Tämä suola yhdistetään veden ja natriumhydroksidin kanssa ja tuloksena oleva amiini uutetaan eetterillä. Eetteriliuos kuivataan ja kyllästetään kloorivedyllä, jolloin saadaan haluttu (-)-tuote.

5

Esimerkki 29

(-)-3a-(3,4-dikloorifenyyli)oktahydro-4,7-metano-1H-isoindoli, hydrokloridi

10

Esimerkin 26 menetelmällä (-)-3a-(3,4-dikloorifenyyli)oktahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindolin annetaan reagoida etyylikloroformaatin kanssa tolueenissa, jolloin saadaan vastaava 3a-(3,4-dikloorifenyyli)oktahydro-4,7-metano-2H-isoindoli-2-karboksyylihappo, etyylistesteri. Tämä uretaani hydrolysoidaan kloorivetyhapolla ja liuotin haihdutetaan, jolloin saadaan (1)-3a-(3,4-dikloorifenyyli)oktahydro-4,7-metano-1H-isoindoli-hydrokloridi värittöminä kitein.

15

Samalla tavalla (+)-3a-(3,4-dikloorifenyyli)oktahydro-2-metyyli-4,7-metano-1H-isoindoli antaa (+)-3a-(3,4-dikloorifenyyli)oktahydro-4,7-metano-1H-isoindolin värittöminä kiteinä.

20

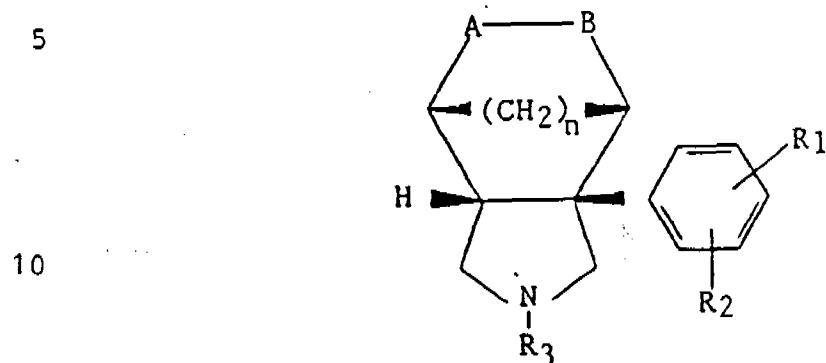
25

30

35

Patenttivaatimukset:

1. Yhdiste valittuna ryhmästä, joka sisältää optisen isomeerin, joka on kaavan:

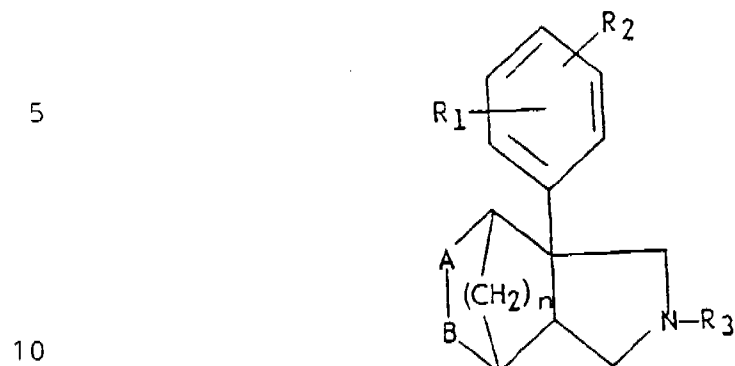


mukainen, sen peilikuvan ja optisten isomeerien raseemisen seoksen, jossa n on kokonaisluku 1:stä 3:een; osa -A-B- on -CH=CH- tai -CH₂CH₂-; R₁ ja R₂ ovat molemmat toisistaan riippumatta valittu ryhmästä, joka sisältää vedyn, hydroksin, alkyylin, jolla on korkeintaan 3 hiiliatomia, alkoksin, jolla on korkeintaan 3 hiiliatomia, nitron, halogeenin, trifluorimetyyliin, aminon ja atsidon;

R₃ on vety tai alkyyli, jolla on korkeintaan 3 hiiliatomia; R₁ ja R₂ yhteen vietyinä ovat metyleenidioksi tai -CH₂CH₂CH₂CH₂-; ja niiden farmakologisesti sopivat happo-additio- ja kvaternääriset ammoniumsuolat.

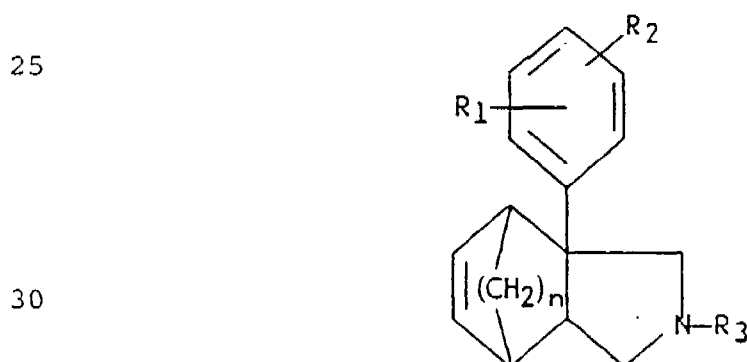
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa yhdiste on dl-3a-(3,4-dikloorifenyyli)-2-metyyli-4,7-metano-oktahydro-1H-isoindolihydrokloridi, dl-3a-(3,4-dikloorifenyyli)-4,7-metano-oktahydro-1H-isoindolihydrokloridi, d-3a-(3,4-dikloorifenyyli)-2-metyyli-4,7-metano-oktahydro-1H-isoindolihydrokloridi, l-3a-(3,4-dikloorifenyyli)-2-metyyli-4,7-metano-oktahydro-1H-isoindolihydrokloridi, d-3a-(3,4-dikloorifenyyli)-4,7-metano-oktahydro-1H-isoindolihydrokloridi tai l-3a-(3,4-dikloorifenyyli)-4,7-metano-oktahydro-1H-isoindolihydrokloridi.

3. Hoitoainekoostumus annosyksikkömuodossa käsit-
tään yhdisteen valittuna ryhmästä, jossa on kaavan:



mukaisia koostumuksia, joissa n on kokonaisluku 1:stä 3:een;
osa -A-B- on -CH=CH- tai -CH₂CH₂-; R₁ ja R₂ ovat molemmat
toisistaan riippumatta valittu ryhmästä, johon kuuluvat
15 vety, hydroksi, alkyyli, jolla on korkeintaan 3 hiili-
atomia, alkoksi, jolla on korkeintaan 3 hiiliatomia, nitro,
halogeeni, trifluorimetyyli, amino ja atsido; R₃ on vety
tai alkyyli, jolla on korkeintaan 3 hiiliatomia; R₁ ja
R₂ yhteen vietyinä ovat metyleenidioksi tai -CH₂CH₂CH₂CH₂-;
20 ja niiden farmakologisesti sopivat happoadditio- ja
kvaternääriset ammoniumsuolat yhdessä farmaseuttisesti
sopivan kantaja-aineen kanssa.

4. Kaavan

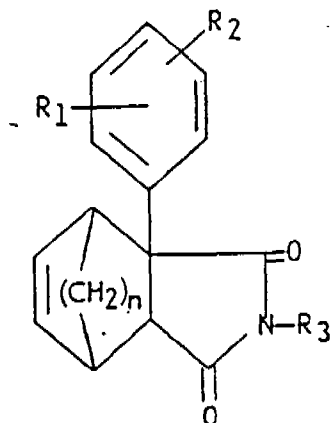


mukaisten 3a-(substituoitu fenyyli)-2,3,3a,4,7,7a-
heksahydro-4,7-alkano-1H-isoindolien valmistusmenetel-
mä, jossa n on kokonaisluku 1:stä 3:een; R₁ ja R₂ ovat
35 molemmat toisistaan riippumatta valittu ryhmästä, johon
kuuluvat vety, hydroksi, alkyyli, jolla on korkeintaan

3 hiiliatomia, alkoksi, jolla on korkeintaan 3 hiiliatomia, nitro, halogeeni, trifluorimetyyli, amino ja atsido; ja R_3 on vety tai alkyyli, jolla on korkeintaan 3 hiiliatomia, joka käsittää kaavan

5

10



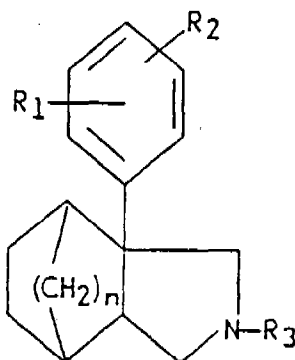
15

mukaisen 2-(substituoitu fenyyli)-5-bisykloalkeeni-2,3-dikarboksimidin, jossa n , R_1 , R_2 ja R_3 ovat kuten tässä edellä on määrätty, pelkistämisen natriumdihydrobis(2-metoksietoksi)aluminaatilla tolueenissa palautusjäähdytyslämpötilassa 10-30 tuntia.

20

5. Kaavan

25

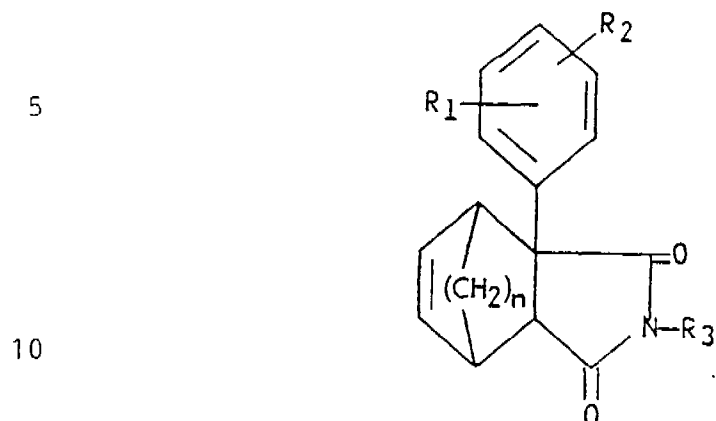


30

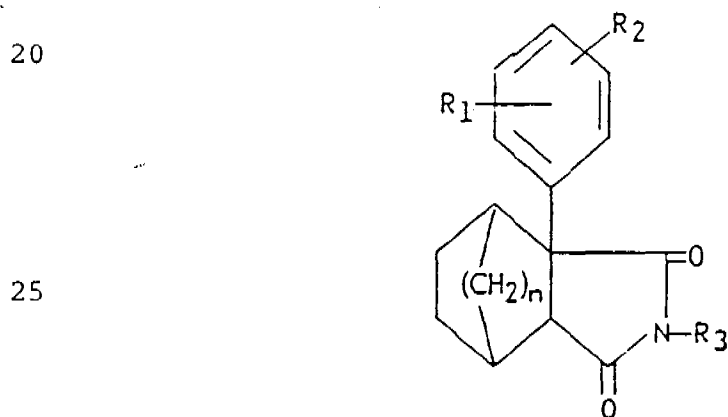
mukaisen 3a-(substituoitu fenyyli)-oktahydro-4,7-alkano-1H-isoindolien valmistusmenetelmä, jossa kaavassa n on kokonaisluku 1:stä 3:een; R_1 ja R_2 ovat molemmat toisistaan riippumatta valittu ryhmästä, johon kuuluvat vety, hydroksi, alkyyli, jolla on korkeintaan 3 hiiliatomia, alkoksi, jolla on korkeintaan 3 hiiliatomia, nitro, halogeeni, trifluorimetyyli, amino ja atsido; ja R_3 on vety

35

tai alkyyli, jolla on korkeintaan 3 hiiliatomia, joka menetelmä käsittää kaavan:



15 mukaisen 2-(substituoitu-fenyyli)-5-bisykloalkeeni-2,3-dikarboksimidin katalyyttisen hydrauksen, jossa kaavassa n , R_1 , R_2 ja R_3 ovat kuten tässä edellä on määrätty, jalometallikatalyyttin kanssa inertissä orgaanisessa liuottimessa sopivassa lämpötilassa ja 2-3 ilmakehän paineessa jolloin saadaan vastaava kaavan:



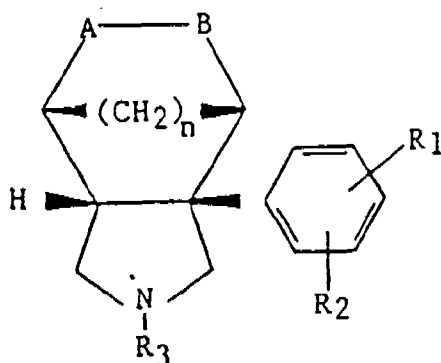
30 mukainen 2-(substituoitu-fenyyli)-5-bisykloalkaani-2,3-dikarboksimidi, ja pelkistämällä bisykloalkaani-välituote boraanilla inertissä orgaanisessa liuottimessa sen palautusjäähdytyslämpötilassa.

Patentkrav:

1. Förening vald bland en optisk isomer med formeln:

5

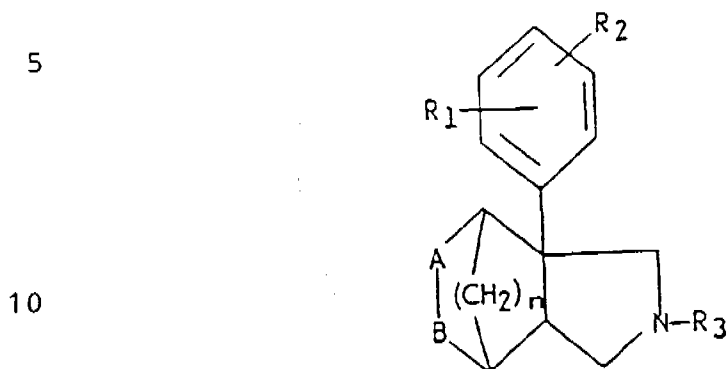
10



15 spegelbilden därav och den racemiska blandningen av de optiska isomererna, varvid n är ett heltal 1-3; delen -A-B- är $-\text{CH}=\text{CH}-$ eller CH_2CH_2- ; R_1 och R_2 är vardera individuellt valda bland väte, hydroxi, alkyl med upp till 3 kolatomer, alkoxi med upp till 3 kolatomer, nitro, halogen, trifluormetyl, amino och azido; R_3 är väte eller
20 alkyl med upp till 3 kolatomer; R_1 och R_2 tagna tillsammans är metylendioxi eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$; och de farmakologiskt godtagbara syraadditions- och kvartära ammoniumsalten därav.

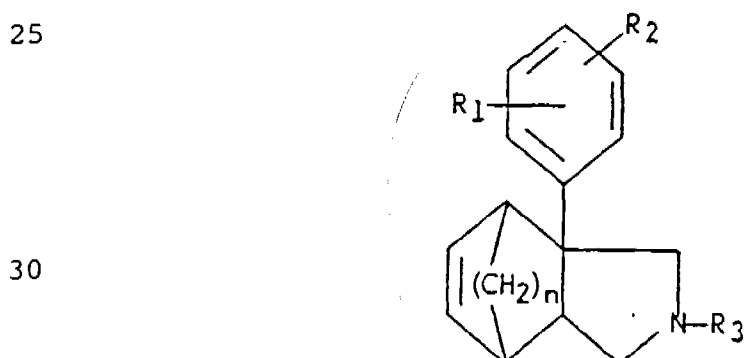
25 2. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a d därav, att föreningen är dl-3a-(3,4-diklorfenyl)-2-metyl-4,7-metano-oktahydro-1H-isoindol-hydroklorid, dl-3a-(3,4-diklorfenyl)-4,7-metano-oktahydro-1H-isoindol-hydroklorid, d-3a-(3,4-diklorfenyl)-2-metyl-4,7-metano-oktahydro-1H-isoindol-hydroklorid, l-3a-(3,4-diklorfenyl)-2-metyl-4,7-metano-oktahydro-1H-isoindol-hydroklorid, d-3a-(3,4-diklorfenyl)-4,7-metano-oktahydro-1H-isoindol-hydroklorid eller l-3a-(3,4-diklorfenyl)-4,7-metano-oktahydro-1H-isoindol-hydroklorid.
30

3. Terapeutisk materialkomposition i enhetsdosform, k ä n n e t e c k n a d d ä r a v , a t t d e n o m f a t t a r e n f ö r e n i n g , v i l k e n v a l t s b l a n d f ö r e n i n g a r m e d f o r m e l n



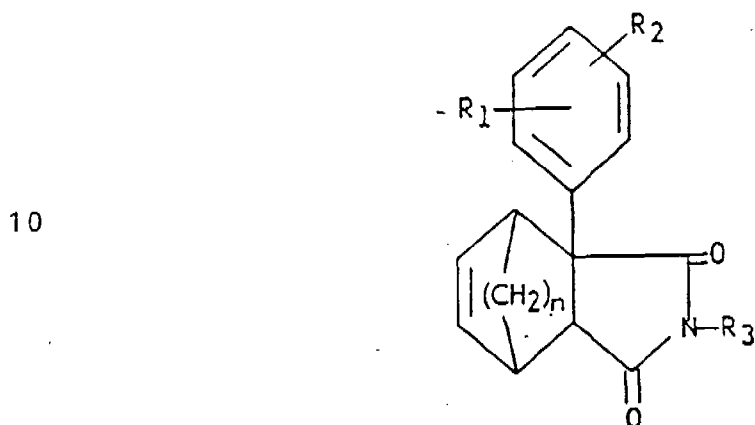
vari n är ett heltal 1-3; delen -A-B- är -CH=CH- eller CH₂CH₂-; R₁ och R₂ är vardera individuellt valda bland väte, hydroxi, alkyl med upp till 3 kolatomer, alkoxi med upp till 3 kolatomer, nitro, halogen, trifluormetyl, amino och azido; R₃ är väte eller alkyl med upp till 3 kolatomer; R₁ och R₂ tagna tillsammans är metylendioxi eller -CH₂CH₂CH₂CH₂-; och de farmakologiskt godtagbara syraadditions- och kvartära ammoniumsalten d ä r a v i f ö r e n i n g m e d e n f a r m a c e u t i s k t g o d t a g b a r b ä r a r e .

4. Förfarande för framställning av 3a-(substituerad fenyl)-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-4,7-alkano-1H-indoler med formeln



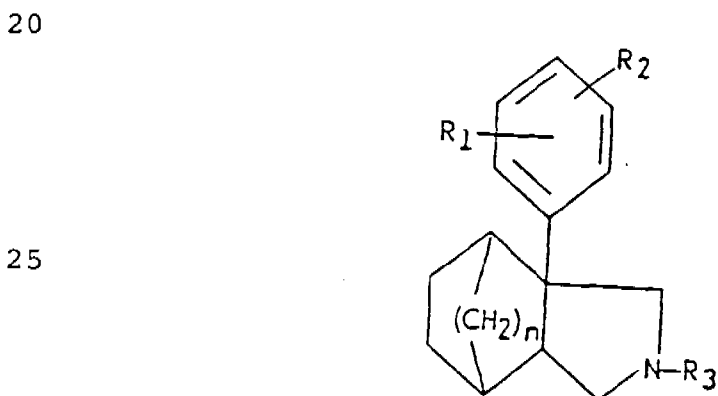
vari n är ett heltal 1-3, R₁ och R₂ är vardera individuellt valda bland väte, hydroxi, alkyl med upp till 3 kolatomer,

alkoxi med upp till 3 kolatomer, nitro, halogen, trifluor-
metyl, amino och azido; och R_3 är väte eller alkyl med
upp till 3 kolatomer, k ä n n e t e c k n a t därav,
att man reducerar en 2-(substituerad fenyl)-5-biocyklo-
5 alkaen-2,3-dikarboximid med formeln



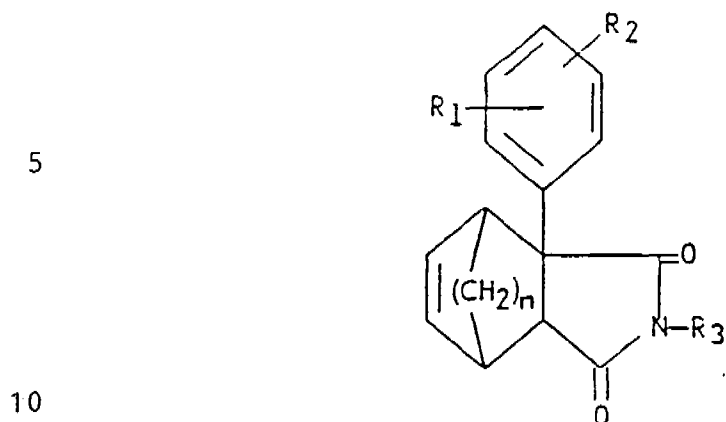
15 vari R_1 , R_2 och R_3 är som ovan definierats, med natrium-
hydrobis(2-metoxietoxi)aluminat i toluen vid återflödes-
temperatur under 10-30 timmar.

5. Förfarande för framställning av 3a-(substitue-
rad fenyl)-oktahydro-4,7-alkano-1H-isoindoler med formeln



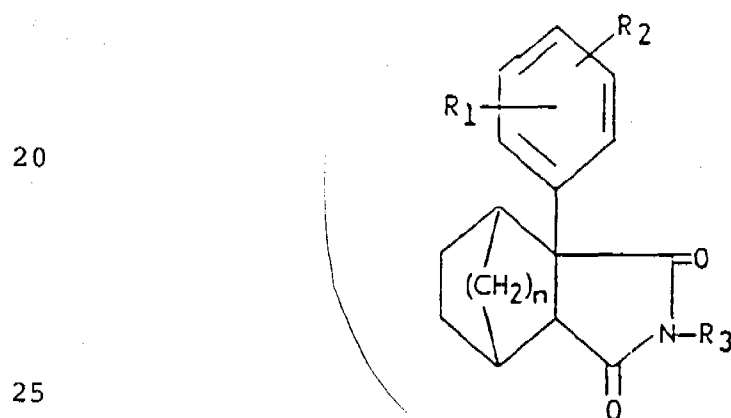
30 vari n är ett heltal 1-3; R_1 och R_2 är vardera indivi-
duellt valda bland väte, hydroxi, alkyl med upp till 3
kolatomer, alkoxi med upp till 3 kolatomer, nitro, halo-
gen, trifluormetyl, amino och azido; och R_3 är väte eller
alkyl med upp till 3 kolatomer, k ä n n e t e c k n a t
35 därav, att man katalytiskt hydrerar en 2-(substituerad

fenyl)-5-bicykloalkan-2,3-dikarboximid med formeln



vari n , R_1 , R_2 och R_3 är som ovan definierats, med en ädelmetallkatalysator i ett inert organiskt lösningsmedel vid omgivningens temperatur och ett tryck av 2-3 atmosfärer för erhållande av motsvarande 2-(substituerad fenyl)-5-bicykloalkan-2,3-dikarboximid med formeln

15



och reducerar bicykloalkan-mellanprodukten med boran i ett inert organiskt lösningsmedel vid återflödestemperatur.