



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen



F1000094530B

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

94530

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 25 09 1995

(51) Kv.1k.6 - Int.cl.6

C 07D 471/18, 487/18
// (C 07D 471/18, 221:00, 221:00, 209:00)
(C 07D 487/18, 223:00, 223:00, 209:00)

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	912013
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	25.04.91
(24) Alkuperä - Löpdag	25.04.91
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	28.10.91
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.06.95
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
27.04.90 US 515391 P	12.04.91 US 682993 P

(71) Hakija - Sökande

1. G.D. Searle & Co., P.O. Box 5110, Chicago, Ill. 60680, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Becker, Daniel Paul, 1427 Pebble Creek Drive, Glenview, Ill. 60025, USA, (US)
2. Flynn, Daniel Lee, 17 N. Bristol Court, Mundelein, Ill. 60060, USA, (US)
3. Nosal, Roger, 661 Indian Spring Lane, Buffalo Grove, Ill. 60089, USA, (US)
4. Spangler, Dale P., 30 Kimberly Court, Deerfield, Ill. 60015, USA, (US)
5. Zabrowski, Daniel Lamar, 8325 N. Kilpatrick, Apt. 2 A, Skokie, Ill. 60076, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

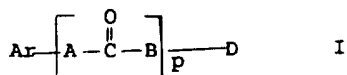
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten heksahydro-2,5β-metano-1H-3α,6α-syklopenta/c/pyrroli ja heksahydro-2,5β-etano-1H-3α,6α-syklopenta/c/pyrroliyhdisteiden valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara hexahydro-2,5β-metano-1H-3α,6α-cyklopenta/c/pyrrol- och hexahydro-2,5β-etano-1H-3α,6α-cyklopenta/c/pyrrolföreningar

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

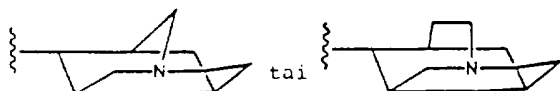
FI C 74707 (C 07D 451/00), EP B 76592, EP B 94742 (C 07D 451/14), EP B 18900 (A 61K 31/445), EP B 201165 (A 61K 31/40), EP B 220011 (A 61K 31/435), EP B 230718 (C 07D 211/58), EP B 315390, EP B 323077 (C 07D 451/06), GB B 2152049 (C 07D 487/08), GB B 2169292 (C 07D 451/02), US A 4273778, US A 4336259 (C 07D 451/04), US A 4797387 (A 61K 31/46), US A 4797406 (A 61K 31/445), US A 4816453 (C 07D 451/00)
Journal of Medicinal chemistry 30 (1987) 19 p. 1535-7

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

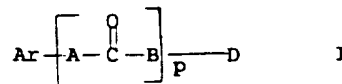
Keksintö koskee uusien kaavan I mukaisten terapeuttisesti käyttökelpoisten substituoitujen ureoiden, karbamiinihappojen tai karboksyylihappojen valmistusta



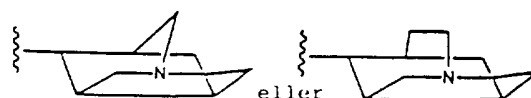
joissa Ar on aromaattinen rengassysteemi, joka on tarkemmin kuvattu patenttivaatimuksissa; A on NH tai kovalenttisisidos; B on NH tai O, p on 0 tai 1; ja D on



Uppfinningen avser framställning av nya terapeutiskt användbara substituerade ureor, karbaminsyror eller karboxylsyror med formeln I



vari Ar är ett aromatiskt ringsystem, som är närmare beskrivet i patentkraven; A är NH eller en kovalent bindning; B är NH eller O; p är 0 eller 1; och D är

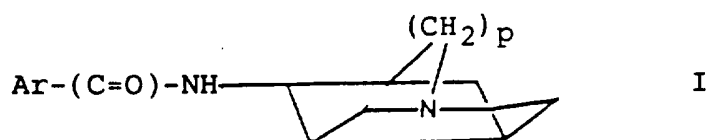


Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisten heksa-hydro-2,5B-metano-1H-3aa,6aa-syklopenta[c]pyrroli ja heksahydro-2,5B-etano-1H-3aa,6aa-syklopenta[c]pyrroliyhdisteiden valmistamiseksi

5

Keksintö koskee menetelmää terapeutisesti käyttökelpoisten heksahydro-2,5B-metano-1H-3aa,6aa-syklopenta[c]pyrroli- ja heksahydro-2,5B-etano-1H-3aa,6aa-syklopenta[c]pyrroliyhdisteiden valmistamiseksi, joiden kaava on

10



15

jossa p on 1 tai 2, ja Ar on 3-kloori-4-amino-6-C₁₋₄-alkoksi- tai 3-kloori-4-dimetyyliamino-6-metoksifenyyli, indoli tai 1-metyyli-indatsoli.

20

Tämän keksinnön atsatetrasykliset yhdisteet ovat hyödyllisiä maha-suolihäiriöiden, kuten mahalaukun ja ruokatorven takaisinvuodon (gastroesophageal reflux), ei-haavauma ruoansulatushäiriön (non-ulcer dyspepsia), vatsan tyhjentyvän viivästymisen, suolen tukkeuma-oireiston, vatsan ärsyyntymisoireiden ja vastaavien hoidossa. Lisäksi tämän keksinnön yhdisteet osoittavat 5-HT₃ antagonistia-aktiivisuutta, mikä tekee yhdisteistä hyödyllisiä 5-HT₃-antagonisteina. Näiden yhdisteet ovat hyödyllisiä oksentamisen vastalääkkeinä, kipulääkkeinä, ahdistusta lievittävinä aineina ja ovat hyödyllisiä aineiden väärinkäytön, skitsofrenian, depression ja migreeni-päänsäryn, ennenaikaisen vanhentumisen ja vanhuuden tylsistymisen (ts. Alzheimerin taudin ja Alzheimer-tyyppisen vanhuuden tylsistymisen) hoidossa, ja parantavat bioaktiivisten yhdisteiden nenäontelonsisäistä absorptiota.

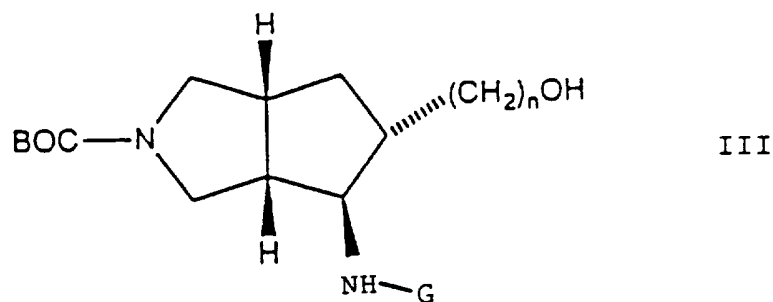
35

Atsa-adamantyyli-yhdisteitä käsitellään US-patentissa 4 816 453 ja ne mainitaan yleisesti GB-patentissa 2 152 049; EP-hakemusjulkaisussa 189002; ja GB-patentissa 2 169 292.

5 Atsabisyklisiä nonaaneja kuvataan EP-hakemusjulkaisussa 94742. Muita atsabisyklisiä yhdisteitä kuvataan US-patentissa 4 797 387; EP-hakemusjulkaisussa 323 077A; EP-patenttijulkaisussa 230718; julkaisussa J. Med. Chem. 30, (1987) 1535-7; AU-patenttijulkaisussa 8767121; EP-patenttijulkaisussa 94742; AU-patenttijulkaisussa 8207867; ja EP-patenttijulkaisussa 315390. Lisäksi yleisiä atsabisyklisiä järjestelmiä kuvataan seuraavissa julkaisuissa: EP-patenttijulkaisu 76592; GB-patenttijulkaisu 2166726; EP-patenttijulkaisu 201165; EP-patenttijulkaisu 220011; US-patenttijulkaisu 4 336 259; US-patenttijulkaisu 4 273 778; ja US-patenttijulkaisu 4 797 406.

FI-patenttijulkaisussa 74 707 kuvataan biskyklisiä karboksyylihappojen alkyleenisilloitettuja piperidinyyli-estereitä ja -amideja.

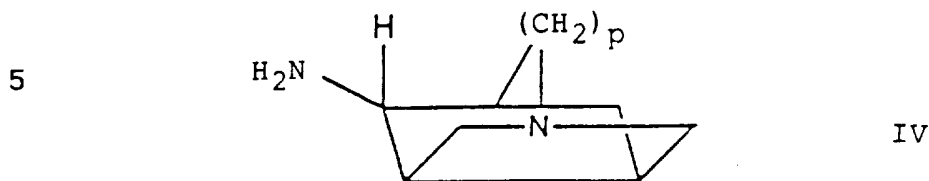
20 Keksinnölle on tunnusomaista, että yhdiste, jonka kaava on



30 jossa n voi olla 1 tai 2; ja G on TOS eli p-tolueenisulfonyyliryhmä,

 saatetaan reagoimaan p-tolueenisulfonyylikloridin ja pyridiinin kanssa ja sen jälkeen trifluorietikkahapon ja EtNPr₂:n kanssa,

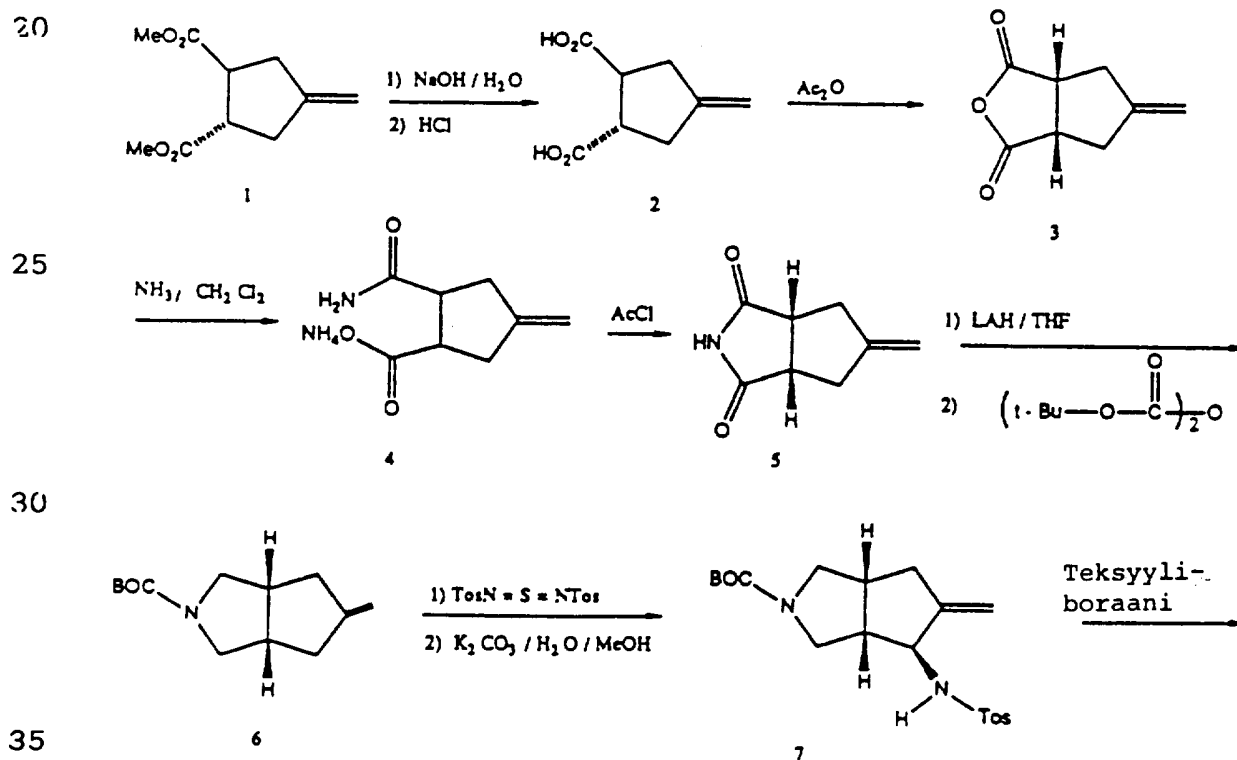
poistetaan suojaus, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on



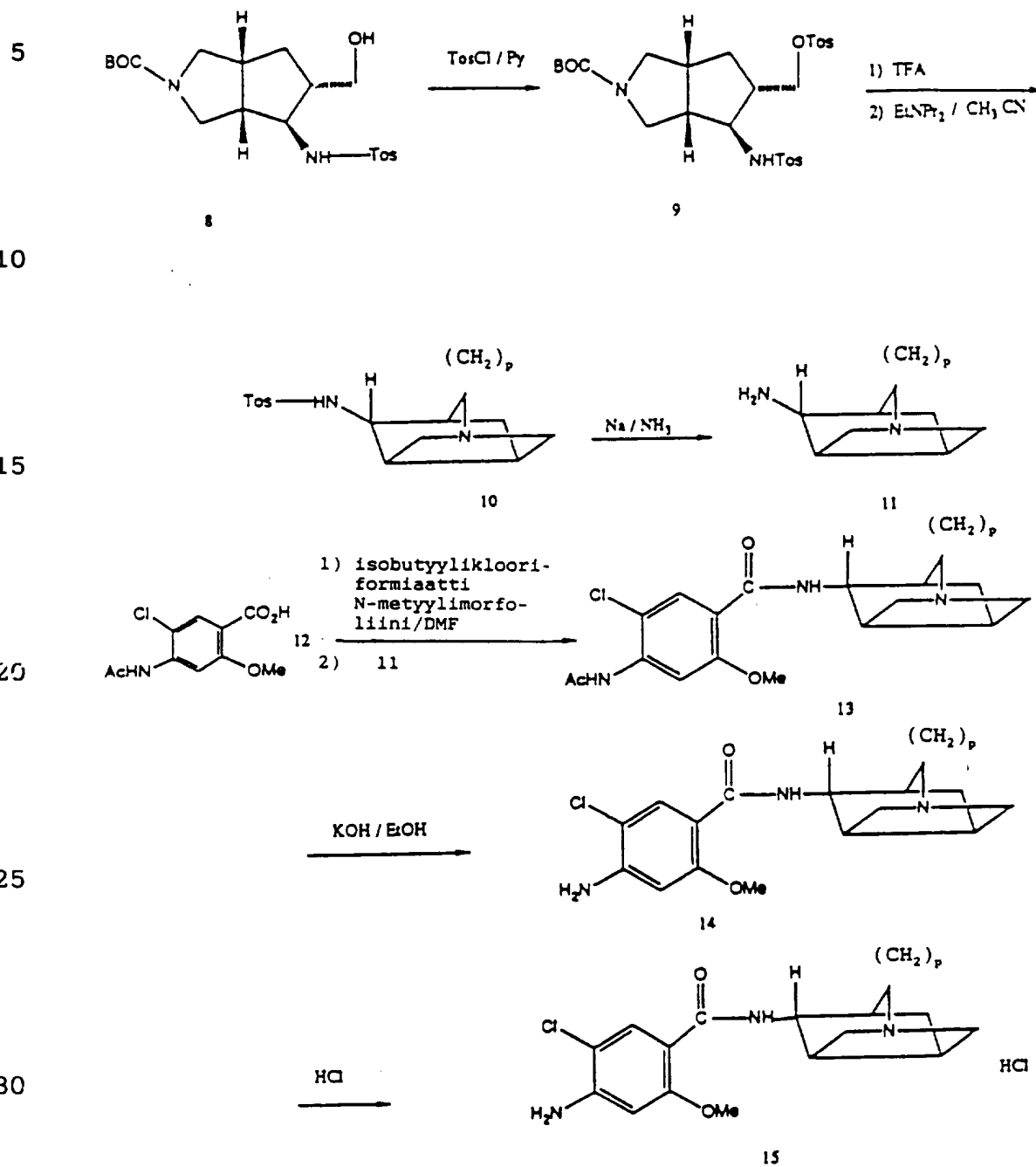
joka yhdiste saatetaan reagoimaan aromaattisen karboksyylihapon Ar-COOH, tai sen johdannaisen kanssa.

Tämän keksinnön kohteena olevia atsatetrasyklisiä yhdisteitä voidaan valmistaa reaktiokaavioiden I ja II avulla. Reaktiokaavion I mukaisessa menetelmässä esitetään menetelmä atsatetrasyklisen bentsamidien valmistamiseksi ja reaktiokaaviossa II esitetään menetelmä atsatetrasyklisen amiinien valmistamiseksi.

Kaavio I



Kaavio I (jatkoa)



Viitaten reaktiokaavioon I, trans-1,2-di-karbome-
toksi-4-metyleen-syklopentaani saatetaan reagoimaan nat-
riumhydroksidin kanssa, mitä seuraa reaktio hapon kanssa
muodostamaan trans-4-metyleen-1,2-syklopentaanidikarbok-
syylihappo. Dikarboksyylihappo saatetaan reagoimaan etik-
kahappoanhydridin kanssa muodostamaan cis-tetrahydro-5-
metyleen-1H-syklopenta[c]furaani-1,3(3aH)-dioni. Ammo-
niumsuola 4 valmistetaan saattamalla anhydridi 3 reagoi-
maan kuivassa metyleenikloridissa ammoniakkikaasun kanssa.
Imidi 5 valmistetaan ammoniumsuolasta saattamalla ammo-
niumsuola reagoimaan asetyylibromidin kanssa. Imidi saa-
tetaan reagoimaan litiumalumiinihydridin ja ditertiaarisen
butyylikarbonaatin kanssa muodostamaan cis-1,1-dimetyy-
lietyyliheksahydro-5-metyleenisyklopenta[c]pyrroli-2(1H)-
karboksylaatti 6. Tässä käytettynä termi BOC on t-butyli-
oksikarbonyyli. BOC-amiini 6 saatetaan reagoimaan bis-(p-
tolueenisulfonyyli)sulfodi-imidin kanssa muodostamaan p-
tolueenisulfoniamidi 7. Tässä käytettynä termi Tos on p-
tolueenisulfonyyli. p-tolueenisulfoniamidi saatetaan rea-
goimaan teksyyliboraanin kanssa muodostamaan endo-alkoholi
8. Endoalkoholi saatetaan reagoimaan p-tolueenisulfonyyli-
kloridin kanssa muodostamaan tosylaatti 9. Tosylaatti 9
saatetaan reagoimaan trifluorietikkahapon kanssa ja sitä
käsitellään Hunig'in emäksellä muodostamaan p-tolueenisul-
foniamiditetrasyklinen yhdiste 10. Sulfoniamiditetrasykli-
nen yhdiste 10 lohkaistaan pelkistämällä muodostamaan ami-
noatsatetrasyklinen yhdiste 11. Aminoatsatetrasyklisen yh-
disteen 11 kytkentä bentsoehappojohdannaisen 12 kanssa se-
ka-anhydridi-olosuhteissa antaa suojatun bentsamiditetra-
syklisen yhdisteen 13. Asetamidin 13 emäksinen hydrolyysi
antaa bentsamiditetrasyklisen yhdisteen 14, joka HCl kä-
sittelyn jälkeen muodostaa bentsamiditetrasyklisen yhdis-
teen hydrokloridisuolan 15.

Tämän keksinnön yhdisteiden on havaittu olevan hyö-
dyllisiä maha-suoli-liikkuvuushäiriöiden hoidossa nisäk-

käissä. Niiden hyödyllisyys on havaittu niiden osoitetusta prokineettisestä aktiivisuudesta. Yhdisteen prokineettinen aktiivisuus voidaan määrittää mittaamalla mahalaukun tyhjentymisnopeus aterian jälkeen rottamallissa, johon yhdistettä on annettu. Tätä yhdisteen prokineettisen aktiivisuuden määrittämismenetelmää on kuvannut Droppleman et al., julkaisussa J. Pharmacol. and Methods 4: 227-230 (1980).

Nämä yhdisteet osoittavat 5-HT₃ antagonismia. 5-HT₃ antagonismi voidaan määrittää oksentamismallilla, joka on induoitu kemoterapeuttisella aineella cisplatiinilla, kuten tässä on kuvattu.

Oksentamista vastustava aktiivisuus

Koeyhdisteen oksentamista vastustava aktiivisuus cisplatiinia vastaan määritettiin jäniskoirissa. Koirat esikäsiteltiin i.v. (laskimonsisäisesti) koeyhdisteellä, joka oli liuotettu DMSO:hon, 30 minuuttia ennen cisplatiinin antamista 3 mg/kg i.v. ja toisella yhdisteiden annoksella, joka annettiin i.v. kaksi tuntia cisplatiinin antamisen jälkeen. Oksentamisjaksot laskettiin viiden tunnin aikana cisplatiinin antamisen jälkeen. Ensimmäisen oksentamisen viivettä ja oksentamisjaksojen lukumäärää koeyhdisteille verrataan tuloksiin kontrollikäsitelyllä (liuotin).

Prosentuaalinen oksentamisesto jokaiselle eläimelle määritettiin seuraavalla kaavalla:

oksentamisjaksojen lukumäärä käsiteltyä koiraa kohti $-1,0 \times 100 \% = \%$
keskimääräinen oksentamisjaksojen lukumäärä liuottimella käsitellyille koirille

Keskimääräinen estoannos (ID_{50}), mikä johtaa oksentamisjaksojen lukumäärän 50 %:n estoon, määritetään.

Edustavan yhdisteen oksentamista vastustava aktiivisuus määritettiin kuten seuraavan taulukon I tuloksissa on esitetty, joka taulukko sisältää BRL-24924:n, sisapridin ja ICS 205-930:n tulokset.

5

Taulukko I

	Yhdiste	ID ₅₀ (mg/kg iv)
	Esimerkki 12	0,03
	Esimerkki 27	0,10 (72 % esto)
10	BRL-24924	0,10
	Cisapridi	0,6
	ICS 205-930	0,01

Rotan mahalaukun tyhjentymisen kuvaus

15

Valmistettiin koeateria rottien mahalaukun tyhjentymisen määrittämiseksi. Lisättiin 10 g metyylliselluloosaa (2-%:nen liuos = 15 senttipoisia; Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI) 200 ml:aan kylmää vettä ja sekoitettiin 20000 kierrosta minuutissa Waring-sekoittimessa varmistamaan metyylliselluloosan dispersio ja hydrataatio. Lisäksi lisättiin seokseen kaksi lihakuutiota (Wyler's Columbus, OH) liuotettuna 100 ml:aan lämmintä vettä, mitä seurasi 16 g kaseiinia (Hammersten, Schwartz/Mann, Orangeburg, NY), 8 g sokerileivettä ja 8 g maissitärkkelystä. Aineosia sekoitettiin 2 minuuttia 20000 kierroksella minuutissa ja saatua koeateriaa jäähdytettiin 48 tuntia suljetun ilman poistamiseksi. Urospuolisia Charles River rottia, Crl: COBS, CD (SD) BR laji, 180-200 g:n elopaino, käytettiin kuuden eläimen ryhminä. Eläimiltä poistettiin ruoka 24 tuntia ennen koetta mutta vettä oli saatavilla ad libitum. Arvioitavat yhdisteet valmistettiin 0,5-%:seen vesipitoiseen metyylliselluloosaliuokseen. Mikäli liukenematon, seosta homogenisoitiin kaksi minuuttia 5500 kierroksella minuutissa käyttäen Try-R-Stir-R. Yhdisteet injektointiin vatsakalvonsisäisesti tilavuutena 5 ml/kg 30 minuuttia en-

20

25

30

35

nen koeateriaa, (3,0 ml/rotta i.g.). Kontrollieläimet saivat ainoastan liuotinta. 60 minuuttia koeaterian antamisen jälkeen rotat tapettiin katkaisemalla kaula. Vatsat poistettiin vahingoittumattomina ja punnittiin. Vatsat pidettiin auki, puhdistettiin varovasti vesijohtovedellä, imukuivattiin paperipyyhkeellä ja tyhjä vatsa punnittiin. Painoero tyhjän ja täyden vatsan välillä kuvaa jäljellejääneen ruoan määrää vatsassa. Vatsassa jäljelläolevan aterian määrä vähennettiin 3 ml:n koeaterian painosta määrittämään vatsasta tyhjentynyt ruokamäärä kokeen aikana. Koeaterian paino määritettiin punnitsemalla kolme näytettä (3 ml) jokaisen kokeen alussa ja kolme näytettä jokaisen kokeen lopussa ja laskemalla keskiarvo. Keskiarvo ja keskivirhe tyhjennetystä ateriamäärästä laskettiin.

Tulokset seuraten tätä menetelmää ja näiden edustavien yhdisteiden vertailu tunnettuihin prokineettisiin aineisiin, metoklopramidiin ja cisapriidiin, on esitetty taulukossa II.

Taulukko II

	Yhdiste	Annos (mg/kg ip)	%:n kasvu mahalaukun tyhjentyemisessä
5	Esimerkki 12	0,001	-5,8
		0,01	2,0
		0,03	16,4
		0,1	31,3
		0,3	32,1
10		1,0	45,3
	BRL-24924	1,0	29,8
		3,0	34,2
		10,0	35,2
	Metoklor- pramidi	1,0	2,6
15		3,0	11,2
		10,0	34,1
	Cisapridi	1,0	9,8
		3,0	15,4
20		10,0	25,0
	Tsakopridi	0,3	1,4
		1,0	11,8
		3,0	9,3
		10,0	18,5
25		30,0	6,3

Kaaviossa I esitetyn menetelmän yksityiskohtainen kuvaus on esitetty seuraavissa esimerkeissä 1-12.

Esimerkki 1

30 trans-4-metyleeni-1,2-syklopentaanidikarboksyli-
happo 2

35 Diesteri, trans-1,2-dikarbometoksi-4-metyleenisyk-
lopentaani, 1 (1,48 g, 7,47 mmoolia) valmistettuna Trostin
menetelmällä (J. Am. Chem. Soc. 105 2315 (1983) kuumentaan
palautusjäähdytään kaksi tuntia 2 N natriumhydroksidin

5 kanssa (11 ml, 22 mmoolia). Saatu liuos jäähdytettiin jää-
hauteessa ja tehtiin happamaksi väkevällä (37-%:sella)
kloorivetyhapolla (8,0 ml), kunnes saavutettiin pH-arvo
0,6. Saatu liete suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivat-
tiin tyhjiössä antamaan kaksiarvoinen happo 2 (0,987 g,
77,7 %) värittömänä jauheena: sp. 178-179 °C; analyyt-
tisesti laskettu $C_8H_{10}O_4$:lle: C, 56,47; H, 5,92. Havaittu:
C, 56,08; H, 5,87.

Esimerkki 2

10 cis-tetrahydro-5-metyleeni-1H-syklopenta[c]furaani-
1,3(3aH)-dioni 3

15 Suspensiota, jossa oli kaksiarvoista happoa 2 (689
mg, 4,05 mmoolia) esimerkistä 1 vasta tislatussa etikka-
happoanhydridissä (7 ml), kuumennettiin neljä tuntia 100
°C:ssa. Suurin osa etikkahappoanhydridistä poistettiin
tislaamalla ja jäljelle jäänyt osa poistettiin typpivir-
tauksessa, mikä jätti jäännöksen, joka tislattiin (170-
175 °C 1 mmHg) antamaan haluttu anhydridi 3 (175 mg, 28 %)
öljynä, joka kiteytyi seistessään: sp. 50-51 °C; analyyt-
20 tisesti laskettu $C_8H_8O_3$:lle: C, 63,15; H, 5,30. Havaittu:
C, 62,91; H, 5,43.

Esimerkki 3

cis-4-metyleeni-2-karboksiamidosyklopentaani-1-kar-
boksyylihapoammoniumsuola 4

25 Liuokseen, jossa oli esimerkin 2 anhydridiä 3
(14,6 g, 95,9 mmoolia) kloroformissa (900 ml), kuplitet-
tiin ammoniakkikaasua kaksi tuntia. Saatu suspensio suoda-
tettiin, pestiin kloroformilla ja kuivattiin antamaan am-
moniumsuola 4 (11,64 g, 65,2 %) värittömänä jauheena: sp.
30 158-160 °C (haj.); analyyttisesti laskettu $C_8H_{14}N_2O_3$:lle:
C, 51,60; H, 7,58; N, 15,04. Havaittu: C, 51,45; H, 7,51;
N, 14,79.

Esimerkki 4

cis-tetrahydro-5-metyleenisyklopenta[c]pyrroli-
1,3(2H,3aH)-dioni 5

Suspensiota, jossa oli esimerkin 3 ammoniumsuolaa 4
5 (2,18 g, 11,7 mmoolia) vastatislatussa asetyylikloridissa
(40 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttäen 22 tuntia. Saa-
tu liuos väkevöitiin typpivirtauksessa, sitten tyhjössä,
antamaan tumma öljy, joka liukeni metanoliin (10 ml) ja
käsiteltiin ammoniakilla kyllästetyllä metanolilla (10 ml)
10 ja sekoitettiin 3,5 tuntia. Liuos väkevöitiin typpivir-
tauksessa antamaan öljy, joka kromatografoitiin silika-
geelillä eluoiden etanoli/metyleenikloridi-seoksella
(1/99, sitten 2/98) antamaan imidi 5 (1,46 g, 82,6 %) vä-
rittömänä kiinteänä aineena, joka kiteytettiin uudelleen
15 kloroformi/heksaanista antamaan haluttu imidi 5 (1,21 g)
värittöminä neulasina; sp. 135-137 °C (pehmenee 133 °C:-
ssa). Analyytisesti laskettu C₈H₉NO₂:lle: C, 63,56; H,
6,00; N, 9,27. Havaittu: C, 63,60; H, 6,03; N, 9,12.

Esimerkki 5

20 cis-1,1-dimetyylietyyliheksahydro-5-metyleenisyk-
lopenta[c]pyrroli-2(1H)-karboksylaatti (BOC amii-
ni 6)

Liuokseen, jossa oli litiumalumiinihydridiä (11,8
ml 1M liuosta THF:ssa), lisättiin liuosta, jossa oli esi-
merkin 4 imidiä 5 (1,19 g, 7,89 mmoolia) kuivassa THF:ssa
25 (26 ml), tipoittain käsipumpulla. Kun lisäys oli täydelli-
nen, reaktioseosta sekoitettiin 1,5 tuntia huoneen lämpö-
tilassa, sitten kuumennettiin palautusjäähdyttäen kaksi
tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen huoneen lämpötilaan reak-
tioseos jäähdytettiin lisäämällä 0,45 ml H₂O, mitä seurasi
30 0,45 ml:n lisääminen 15-%:sta NaOH, ja sen jälkeen 1,35 ml
vettä. Kiinteät aineet poistettiin suodattamalla ja pes-
tiin kuivalla THF:lla (11 x 10 ml) antamaan liuos, jota
käsiteltiin välittömästi di-tert-butyylidikarbonaatilla
35 (1,89 g, 8,68 mmoolia). Liuosta sekoitettiin argonin pai-

neessa viisi päivää huoneen lämpötilassa ja väkevöitiin typen paineessa antamaan öljy, joka puhdistettiin kromatografisesti, eluoiden etyyliasetatti/heksaanilla (5/95, sitten 10/90) antamaan haluttu BOC-amiini 6 (1,34 g, 76 %) värittömänä öljynä: analyttisesti laskettu $C_{13}H_{21}NO_2$:lle: C, 69,92; H, 9,48; N, 6,27. Havaittu: C, 69,03, H, 9,47; N, 6,20. MS: laskettu $C_{13}H_{21}NO_2$:lle: 223,1572; havaittu, 223,1578.

Esimerkki 6

10 1,1-dimetyylietyyliheksahydro-5-metyyleeni-4β-[[(4-metyylifenyyli)sulfonyyli]amino]-3α,6α-syklopenta[c]pyrroli-2(1H)-karboksylaatti (p-tolueenisulfoniamidi 7)

15 Liuokseen, jossa oli esimerkin 5 BOC amiinia 6 (78,4 mg, 0,35 mmoolia) kuivassa dikloorimetaanissa (2 ml), lisättiin bis(p-tolueenisulfonyyli)sulfodi-imidiä (134 mg, 0,362 mmoolia), joka oli valmistettu Wucherpfennig'in ja Kresze'n menetelmällä, Tet. Lett. 1671 (1966). Saatua liuosta sekoitettiin 18 tuntia huoneen lämpötilassa ja väkevöitiin tyhjössä antamaan vaaleankeltainen vaahto (224 mg). 116 mg:n osaa 224 mg:sta käsiteltiin välittömästi 1,3 ml:lla liuosta, joka oli valmistettu 2,4 g:sta K_2CO_3 , 12 ml:sta MeOH ja 8 ml:sta vettä. 14 tunnin kuluttua huoneen lämpötilassa reaktio laimennettiin dietyyli-

20 eetterillä (6 ml) ja pestiin 2:1 1N NaOH:suolaliuoksella (1,5 ml), vedellä ja suolaliuoksella. Saatu liuos kuivatettiin $MgSO_4$:llä ja väkevöitiin tyhjössä antamaan kiteinen kiinteä aine (54,8 mg). Uudelleenkiteyttäminen hiilitetrakloridi/heksaanista antoi halutun p-tolueenisulfoniamidin

25 7 (37 mg, 51 %) värittöminä kiteinä, sp. 166,5-168 °C; MS: laskettu $C_{20}H_{28}N_2O_4S$:lle: 392; havaittu: 392. Analyttisesti laskettu $C_{20}H_{28}N_2O_4S \cdot 0,25H_2O$:lle: C, 60,50; H, 7,24; N, 7,06; S, 8,08. Havaittu: C, 60,42; H, 7,10; N, 6,98; S, 8,24.

Esimerkki 7

1,1-dimetyylietyyliheksahydro-5a-(hydroksimetyyli)-
4B-[[[(4-metyylifenyyli)sulfonyyli]amino]-3aB,6aB-
syklopenta[c]pyrroli-2(1H)-karboksylaatti (endo-
alkoholi 8)

- 5 Liuokseen, jossa oli boraania THF:ssa (1,82 ml 1M
liuosta, 1,82 mmoolia) 0 °C:ssa, lisättiin tipoittain
liuos, jossa oli 2,3-dimetyyli-2-buteenia (1,82 ml 1M
liuosta, 1,82 mmoolia). Saatua liuosta sekoitettiin kaksi
10 tuntia 0 °C:ssa. Tähän teksyyliboraani-liuokseen 0 °C:ssa
lisättiin liuos, jossa oli p-tolueenisulfoniamidia 7 (230
mg, 0,586 mmoolia) esimerkistä 6 kuivassa THF:ssa (3 ml),
ja saatua liuosta sekoitettiin 20 tuntia huoneen lämpöti-
15 lassa. Reaktioseos jäähdytettiin 0 °C:seen ja jäähdytet-
tiin 10-%:sella NaOH:lla (0,91 ml), mitä seurasi 30 %:nen
H₂O₂ (0,76 ml) ja sekoitettiin 0,5 tuntia 0 °C:ssa, sitten
yksi tunti huoneen lämpötilassa. Väkevöimisen jälkeen typ-
pivirtauksessa, vettä (4 ml) lisättiin ja seos uutettiin
dietyylieetterillä (3x). Yhdistetyt orgaaniset uutteet
20 pestiin vedellä (5x) ja suolaliuoksella. Liuos kuivatiin
Na₂SO₄:llä ja väkevöitiin tyhjössä antamaan jäännös (297
mg), joka kromatografoitiin silikageelillä, eluoiden eta-
noli/metyleenikloridilla (1,5/98,5) antamaan haluttu alko-
holi 8 (92 mg, 38 %) värittömänä lasina, sp. 50-60 °C; MS:
25 MH⁺ laskettu C₂₀H₃₀N₂O₅S:lle: 411; havaittu: 411; laskettu
C₁₆H₂₁N₂O₅S (M-Bu^t):lle: 353,1171; havaittu: 353,1158. Ana-
lyyttisesti laskettu C₂₀H₃₀N₂O₅S.1/4H₂O:lle: C, 57,88; H,
7,41; N, 6,75; S, 7,73. Havaittu: C, 57,89; H, 7,45; N,
6,75; S, 7,71.

Esimerkki 8

1,1-dimetyylietyyliheksahydro-5 α -[[[(4-metyylifenyyli)sulfonyyli]oksimetyyli]-4 β -[[[(4-metyylifenyyli)sulfonyyli]amino]-3 α ,6 α -syklopenta[c]pyrroli-2(1H)-karboksylaatti (tosylaatti 9)

Liuosta, jossa oli esimerkin 7 alkoholia 8 (356 mg, 0,867 mmoolia) kuivassa pyridiinissä (6 ml), käsiteltiin p-tolueenisulfonyylikloridilla (496 mg, 2,60 mmoolia) ja saadun liuoksen annettiin seistä 0 °C:ssa 45 tuntia. Reaktioseos kaadettiin jäihin (12 g) ja uutettiin dietyylieetterillä (3x). Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivatettiin MgSO₄:llä. Väkevöiminen tyhjössä antoi halutun tosylaatin 9 (470 mg, 96 %) vaahtona: sp. 54-67 °C.

Analyyttisesti laskettu C₂₇H₃₆N₂O₇S₂:lle: C, 57,43; H, 6,42; N, 4,96; S, 11,35. Havaittu: C, 56,72; H, 6,34; N, 4,94; S, 11,18.

Esimerkki 9

4-metyyli-N-(heksahydro-1H-2,5 β -metano-3 α ,6 α -syklopenta[c]pyrroli-4 α -yyli)bentseenisulfoniamidi (p-tolueenisulfoniamiditetrasyklinen yhdiste 10)

Esimerkin 8 tosylaattiin 9 (456 mg, 0,807 mmoolia) pullossa, jota jäähdytettiin jäähauteessa, lisättiin vastatislattua trifluorietikkahappoa (2,0 ml). Saadun liuoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan 20 minuutin aikana ja väkevöitiin tyhjössä antamaan vaahto (499 mg), joka liuotettiin vastatislattuun asetonitriiliin (16 ml) ja käsiteltiin Hunig'in emäksellä (417 mg, 3,23 mmoolia). Liuosta sekoitettiin 20 tuntia 45-50 °C:ssa. Väkevöimisen jälkeen tyhjössä lisättiin väkevää vesipitoista KOH-liuosta (13 ml) ja seos uutettiin kloroformilla (5x). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin suolaliuoksella ja kuivatettiin natriumsulfaattilla. Väkevöiminen tyhjössä antoi jäänöksen, joka kromatografoitiin silikageelillä, eluoiden ammoniakilla kyllästetyllä metanoli/kloroformilla (3/97) antamaan haluttu tetrasyklinen yhdiste 10 (149 mg, 65 %)

värittömänä jauheena: sp. 199-200 °C (haj.). Analyyttises-
ti laskettu $C_{15}H_{20}N_2SO_2$:lle: C, 61,62; H, 6,89; N, 9,58; S,
10,96. Havaittu: C, 61,65; H, 6,96; N, 9,53; S, 11,29.

Esimerkki 10

- 5 2-metoksi-4-asetamido-5-kloori-N-(heksahydro-1H-
2,5-β-metano-3α,6α-syklopenta[c]pyrroli-4α-yyli)-
bentsamidi (bentsamiditetrasyklinen yhdiste 13)
- 10 Liuokseen, jossa oli sulfoniamidia 10 (26 mg,
0,089 mmoolia) esimerkistä 9 THF/ammoniakissa (1:1, 6 ml)
-78 °C:ssa, lisättiin natriummetallia (n. 20 mg). Saatua
sinistä liuosta lämmitettiin -33 °C:seen usean minuutin
ajaksi ja jäähdytettiin kiinteällä NH_4Cl :lla (160 mg,
3,0 mmoolia). Seos väkevöitiin typpivirtauksessa, jolloin
jäi valkea kiinteä aine, johon lisättiin trietyyliamiinia
15 ja dimetyyliformamidia (0,8 ml) ja vettä (1 ml). Väkevöi-
minen tyhjössä antoi raa'an suojaamattoman aminoatsatetra-
syklisen yhdisteen 11, N-(heksahydro-1H-2,5β-metano-3α,-
6α-syklopenta[c]pyrrol-4-α-yyli)amiinin.
- 20 Liuokseen, jossa oli bentsoehappojohdannaista 12,
2-metoksi-4-asetamido-5-klooribentsoehappoa (23,8 mg,
0,098 mmoolia) kuivassa DMF:ssä (0,2 ml), lisättiin N-me-
tyylimorfoliinia (11 mg, 0,11 mmoolia). Saatu liuos jääh-
dytettiin 0 °C:seen ja isobutyrylikloroformiaattia (13 mg,
0,098 mmoolia) lisättiin. Puolen tunnin kuluttua 0 °C:ssa
25 raakaa suojaamatonta aminoatsatetrasyklistä yhdistettä 11
lisättiin suspensiona DMF/trietyyliamiinissa (1:1, 1,5
ml). Reaktioseosta lämmitettiin 50 °C:ssa 14 tuntia. Jääh-
dyttämisen jälkeen huoneen lämpötilaan lisättiin 1N KOH
(3,0 ml). Liuos väkevöitiin tyhjössä antamaan valkoinen
30 kiinteä aine (303 mg), joka liuotettiin 2N KOH:iin (1 ml)
ja uutettiin kloroformilla (5x). Yhdistetyt uutteet pes-
tiin vedellä ja suolaliuoksella ja kuivattiin Na_2SO_4 :llä.
Väkevöiminen typpivirtauksessa antoi öljyn (28 mg), joka
kromatografoitiin silikageelillä. Eluointi metanoli (kyl-

lästetty NH_3 :lla)/kloroformilla (3/97) antoi halutun bent-
samiditetrasyklisen yhdisteen 13 lasina (8,5 mg, 26 %).
MS laskettu $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$:lle: 363,1244; havaittu: 363,1247.

Esimerkki 11

- 5 2-metoksi-4-amino-5-kloori-N-(heksahydro-1H-2,5B-
metano-3 α ,6 α -syklopenta[c]pyrrol-4 α -yyli)bents-
amidi 14

- 10 Liuokseen, jossa oli esimerkin 10 asetamidia 13
(8,5 mg, 0,023 mmoolia) etanolissa (1,5 ml), lisättiin
kaliumhydroksidia (7,7 mg, 0,14 mmoolia) ja seosta kuumen-
nettiin palautusjäähdyttäen 2,5 tuntia. Saatu liuos jääh-
dytettiin ja väkevöitiin typpivirtauksessa antamaan jään-
nös, joka kromatografoitiin silikageelillä eluoiden ammo-
niakilla kyllästetyllä metanoli/kloroformilla (3/97) an-
tamaan haluttu yhdiste 14 (5,8 mg, 79 %) lasina: MS las-
kettu $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$:lle: 321,1244; havaittu: 321,1247.

- 15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (1H, s), 7,66 (1H, d, J=6
Hz), 6,28 (1H, s), 4,37 (3H, m), 3,88 (3H, s), 3,21 (1H,
dd, J=11, 2,6 Hz), 3,05 (1H, dd, J=11, 2,6 Hz), 3,0-2,8
20 (4H, m), 2,63 (1H, m), 2,56 (1H, m), 2,16 (1H, m), 2,1-
1,97 (1H, m), 1,9 (1H, m). ^{13}C NMR (CDCl_3) 163,3, 157,3,
146,5 133,1 112,8, 111,8 97,8, 66,5, 65,0, 62,1, 57,4,
56,2, 45,6, 42,2, 39,2, 37,6 ppm.

Esimerkki 12

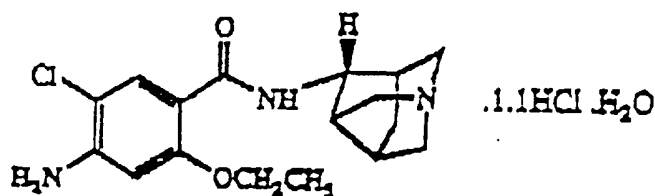
- 25 2-metoksi-4-amino-5-kloori-N-(heksahydro-1H-2,5B-
metano-3 α ,6 α -syklopenta[c]pyrrol-4 α -yyli)bents-
amidihydrokloridi 15

- 30 Esimerkin 11 vapaaseen emäkseen 14 (3 mg) metano-
lissa (0,2 ml) 5 °C:ssa lisättiin HCl/metanolia (0,5 ml).
Saatu liuos väkevöitiin typpivirtauksessa, liuotettiin ve-
teen, jäähdytettiin ja kylmäkuivattiin antamaan haluttu
hydrokloridisuola 15 (2,7 mg): MS laskettu $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$:lle,
321,1244, havaittu, 321,1245.

^1H NMR (300 MHz, D₄-metanoli) δ 7,74 (1H, s), 6,54 (1H, s), 4,35 (1H, s), 3,89 (3H, s), 3,71 (1H, dd, $J=11$, 1,6 Hz), 3,6-3,4 (5H, m), 3,08-2,95 (2H, m), 2,61 (1H, br, s), 2,23-2,12 (1H, m), 2,06 (1H, d, $J=13$ Hz). ^{13}C NMR (d₄-metanoli) δ 166,7, 159,3, 150,0, 132,8, 111,8, 111,4, 98,7, 64,5, 63,5, 61,8, 56,7, 56,0, 43,6, 41,2, 37,5, 36,8 ppm.

Esimerkki 12A

(+)-4-amino-5-kloori-N-(heksahydro-2,5B-metano-1H-3a α ,6a α -syklopenta[c]pyrrol-4a-yyli)-2-etoksibentsamidi, hydrokloridi



Liuokseen, jossa oli 2-etoksi-4-asetamido-5-klooribentsoehappoa (106 mg, 0,41 mmoolia) DMF:ssa (1 ml), lisättiin karbonyylidi-imidatsolia (67 mg, 0,41 mmoolia). Kuuden tunnin sekoittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa lisättiin tipoittain liuos, jossa oli esimerkin 18 atsatetrasyklistä yhdistettä (57 mg, 0,41 mmoolia) DMF:ssa (2 ml), ja reaktioseosta sekoitettiin 34 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuos, jossa oli kaliumkarbonaattia (340 mg) ja suolaliuosta (5 ml), lisättiin ja liuos uutettiin kloroformilla (5x). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin tyhjöissä antamaan väritön vaahto (178 mg). Jäännös kromatografoitiin silikageelillä eluoiden etanoli/kloroformi/ammoniumhydroksidilla (9,5/90/0,5) antamaan haluttu amidi (120 mg, 77 %) värittömänä jauheena. MS laskettu $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$:1 le 377,1506, havaittu 377,1511.

Liuosta, jossa oli asetamidia (117 mg) ja kaliumhydroksidia (107 mg, 1,9 mmoolia) etanolissa (16 ml), kuu-

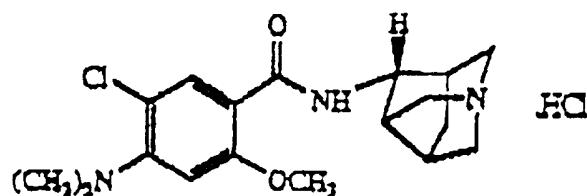
mennettiin sitten palautusjäähdyttään kaksi tuntia. Liuos väkevöitiin sitten jäännökseksi, joka suspendoitiin 20 ml:aan vettä ja suodatettiin antamaan otsikkoyhdiste (89 mg, 86 %) vapaana emäksenä. Tätä amidia metanolissa (0,5 ml) käsiteltiin HCl/metanolilla [valmistettu asetyylikloridista (19 mg, 0,27 mmoolia) ja metanolista (0,5 ml)]. Saatu suola uudelleenkiteytettiin metanoli/dietyylieetteristä antamaan otsikkoyhdiste (88 mg) värittömänä jauheena: sp. 263-264 °C. Analyytisesti laskettu

10 $C_{17}H_{22}N_3O_2Cl \cdot 1,1HCl \cdot H_2O$:lle: C, 51,83; H, 6,42; N, 10,67; Cl, 18,90. Havaittu: C, 51,68; H, 6,15; N, 10,69; Cl, 18,61. MS laskettu $C_{17}H_{22}N_3O_2Cl$:lle: 335,1400; havaittu: 335,1414.

Esimerkki 12B

15 (+)-4-dimetyyliamino-5-kloori-N-(heksahydro-2,5B-metano-1H-3aa,6aa-syklopenta[c]pyrrol-4a-yyli)-2-metoksibentsamidi, hydrokloridi

20



25

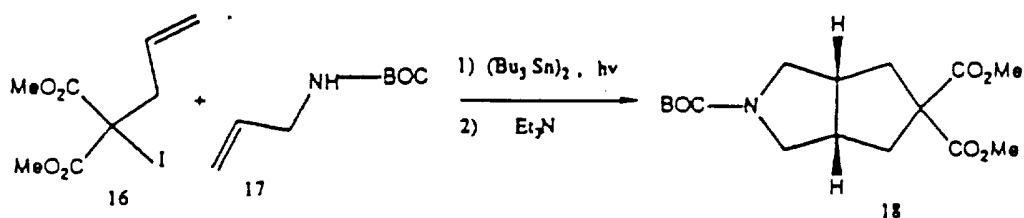
Liukeseen, jossa oli 2-metoksi-4-dimetyyliamino-5-klooribentsoehappoa (67 mg, 0,29 mmoolia) DMF:ssä (0,5 ml), lisättiin karbonyylidi-imidatsolia (47 mg, 0,29 mmoolia). Kahden tunnin sekoittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa lisättiin tipoittain liuosta, jossa oli atsatetrasyklistä yhdistettä 11 esimerkistä 18 (40 mg, 0,29 mmoolia) DMF:ssä (1 ml), ja reaktioseosta sekoitettiin 24 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen kun reaktioseos oli väkevöity tyhjössä väkevää vesipitoista kaliumkarbonaattiliuosta lisättiin ja seosta uutettiin kloroformilla (3x). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin vedellä (2x) ja suo-

35

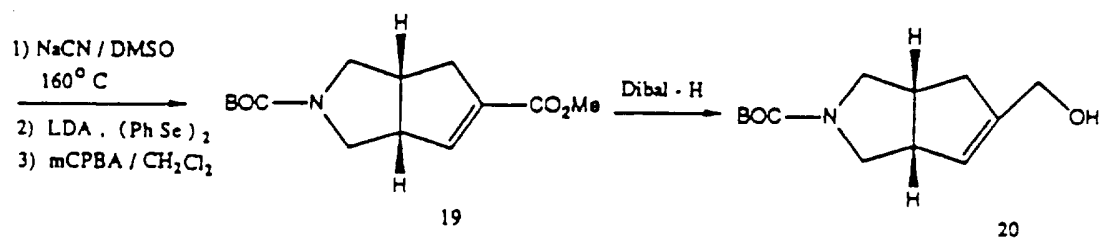
- laliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin tyhjössä antamaan väritön kiinteä aine (177 mg). Tämä jäännös kromatografoitiin silikageelillä eluoiden metanoli (kyllästetty NH_3 :lla)/kloroformilla (3/87) antamaan haluttu
- 5 amidi (66 mg, 65 %) värittömänä jauheena. Tätä amidia metanolissa (0,5 ml) käsiteltiin HCl/metanolilla [valmistettu asetyylikloridista (13 mg, 0,19 mmoolia) ja metanolista (0,5 ml)]. Saatu suola kiteytettiin metanoli/dietyyli-
- 10 jauheena: sp. 216-217 °C. Analyytisesti laskettu $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl} \cdot \text{HCl}$:lle: C, 55,96; H, 6,62; N, 10,88; Cl, 18,35. Havaittu: C, 55,60; H, 6,35; N, 10,54; Cl, 17,94. MS M+1 laskettu $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$:lle: 350; havaittu: 350.

Kaavio II

5

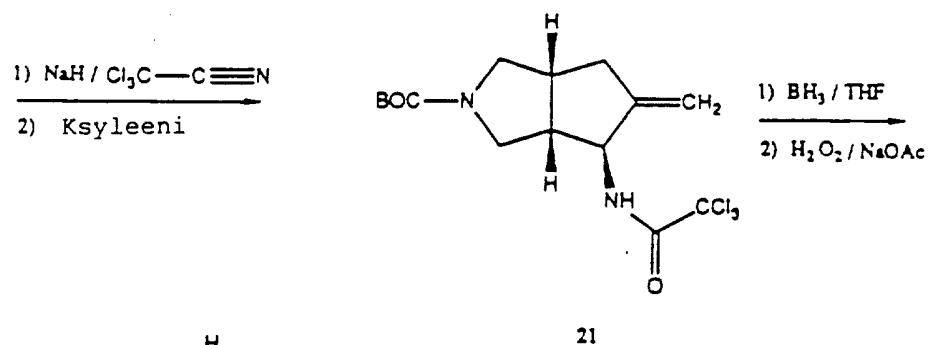


10



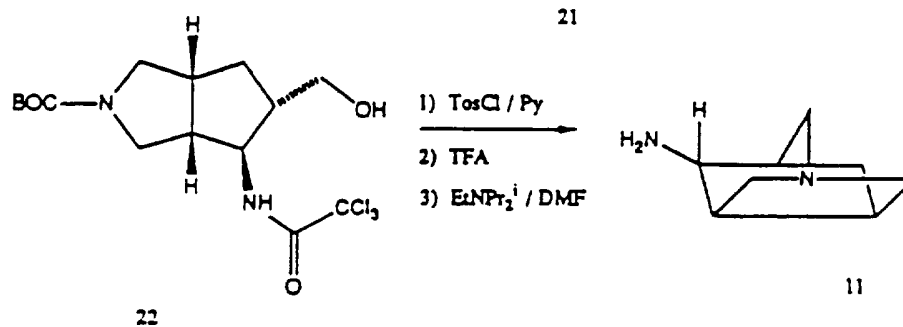
15

20



25

30

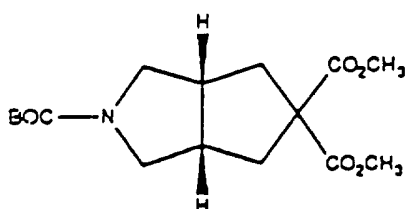


Kaavion II menetelmä voidaan ymmärtää seuraavan kuvauksen avulla. Allyylijodimalonaatti 16 ja N-BOC allyyli-
 nen amiini 17 saatetaan reagoimaan fotolyytisesti anta-
 maan atsabisyklinen malonaatti 18. Malonaatti 18 saatetaan
 5 reagoimaan muodostamaan tyydyttämätön esteri 19. Esteri 19
 pelkistetään antamaan allyylinen alkoholi 20, minkä yhtey-
 dessä vastaava trikloori-imidaatti termisesti uudelleen-
 järjestetään antamaan triklooriasetamidi 21. Trikloori-
 asetamidi 21 saatetaan reagoimaan boraanin kanssa ja hape-
 10 tetaan vetyperoksidilla muodostamaan alkoholi 22. Alkoholi
22 saatetaan reagoimaan p-tolueenisulfonyylikloridin kans-
 sa muodostamaan raaka tosylaatte, jonka suojaus poistetaan
 trifluorietikkahapolla ja syklistoidaan Hunig'in emäksen
 läsnäollessa antamaan tetrasyklinen yhdiste 11.

15 Kaaviossa II esitetyn menetelmän lisäyksityiskohtia
 on kuvattu seuraavissa esimerkeissä 13 - 18.

Esimerkki 13

2-(1,1-dimetyylietyyli)-5,5-dimetyyli-3a β ,6a β -hek-
 sahydro syklopenta[c]pyrroli-2,5,5(1H,4H)-trikarbok-
 20 sylaatti 18

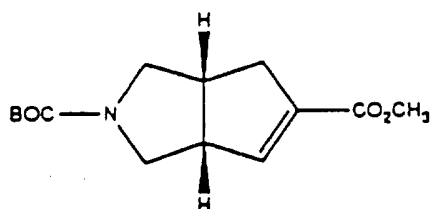


25 Liuokseen, jossa oli 1,27 g (4,26 mmoolia) 2-jodi-
 2-(2'-propen-1-yyli)dimetyylimalonaattia (allyylijodima-
 30 lonaattia) 16 (viite Curran, D.P.; Chen, M.-H.; J. Am.
Chem. Soc. 1989, osa III, sivu 8872) ja 1,34 g (8,52 mmoo-
 lia) N-butoksikarbamoyyliallyyliamiinia (N-BOC allyylinen
 amiini) 17 10 ml:ssa bentseeniä, lisättiin käsipumpulla
 0,16 ml bis(tributyyliitinaa). Kirkasta homogeenista liuos-
 35 ta valotettiin aurinkolampulla (d = 8 cm) 30 minuuttia,

minkä jälkeen valon lähde poistettiin ja 5 ml trietyyliamiinia lisättiin. Liuosta kuumennettiin palautusjäähdytäten 20 tuntia, minä aikana tumma punaruskea seos väkevöitiin alennetussa paineessa. Flashkromatografia 150 g:lla silikageeliä (etyyliasetatti:heksaani, 1:5 - 1:3) antoi 0,61 g atsabisyklistä yhdistettä 18 kirkkaana öljynä. MS: $C_{16}H_{25}NO_6M^+$ 327. Analyytisesti laskettu $C_{16}H_{25}NO_6$:lle: C, 58,69; H, 7,71; N, 4,28; havaittu: C, 57,87; H, 7,62; N, 4,07.

Esimerkki 14

2-(1,1-dimetyylietyyli)-5-metyyli-3,3aβ,6aβ-tetrahydro syklopenta[c]pyrroli-2,5(1H)-dikarboksylaatti
19



Liuos, jossa oli 8,0 g (24,4 mmoolia) atsabisyklistä diesteriä 18 esimerkistä 13 ja 1,34 g (26,9 mmoolia) natriumsyanidia 100 ml:ssa dimetyylisulfoksidia, kuumennettiin 160 °C:seen 5,5 tunniksi. Seos jäähdytettiin ja kaadettiin 4000 ml:aan vettä. Liuos uutettiin eetterillä (5 x 2400 ml). Orgaaniset uutteen yhdistettiin, pestiin vedellä (4 x 1000 ml), kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla, suodatettiin ja väkevöitiin alennetussa paineessa antamaan 4,81 g diastereomeerisiä estereitä punaruskeana öljynä. Tätä tuotetta käytettiin ilman jatkopuhdistusta.

Liuokseen, jossa oli 3,36 ml (23,9 mmoolia) di-isopropyyliamiinia 125 ml:ssa tetrahydrofuraania -78 °C:ssa, lisättiin käsipumpulla 14,4 ml 1,55M liuosta, jossa oli n-butyylilitiumia heksaanissa. Viiden minuutin sekoittamisen jälkeen lisättiin liuosta, jossa oli 4,81 g (17,9 mmoolia)

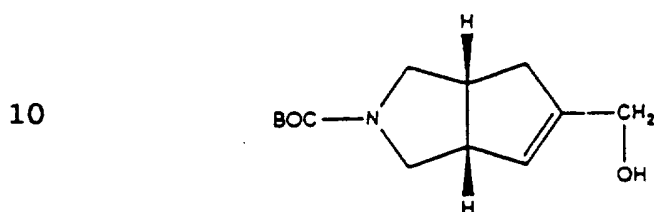
diastereomeerisiä estereitä ja 14,3 ml heksametyylifosforiamidia 75 ml:ssa tetrahydrofuraania, putken kautta. Ruskeaa liuosta sekoitettiin -78 °C:ssa 40 minuuttia, jolloin liuos, jossa oli 7,2 g (22,3 mmoolia) difenyylidiselenidiä
5 50 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin. Saatu punainen liuos lämmitettiin 0 °C:seen ja sitä sekoitettiin 2,5 tuntia. Liuos kaadettiin 900 ml:aan kyllästettyä vesipitoista ammoniumkloridiliuosta ja uutettiin eetterillä (4 x 200 ml). Orgaaniset uutteen yhdistettiin, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin alennetussa paineessa antamaan 8,72 g oranssinpunaista
10 öljyä. Kromatografia Waters Prep 500 järjestelmällä (etyyliasetatti:heksaani, 15:85; virtausnopeus 200 ml/minuutti) antoi 4,74 g diastereomeerisiä selenidejä keltaisena
15 öljynä.

Liuokseen, jossa oli 4,74 g (11,2 mmoolia) diastereomeerisiä selenidejä 175 ml:ssa dikloorimetaania -78 °C:ssa, lisättiin pieninä annoksina 2,89 g (16,8 mmoolia) m-klooriperbentsoehappoa. Lietettä sekoitettiin -78 °C:ssa
20 kaksi tuntia. Dimetyylisulfidia (1 ml) lisättiin ja liेतettä sekoitettiin -78 °C:ssa ylimääräinen tunti. 0,5 ml:n pyridiinilisäyksen jälkeen kylmä liete lisättiin suoraan putken kautta 500 ml:aan hiilitetrakloridia palautusjäähdytystä varten. Keltaista homogeenista liuosta palautus-
25 jäähdytettiin kaksi minuuttia, jäähdytettiin huoneen lämpötilaan jäähauteessa ja kaadettiin 800 ml:aan kyllästettyä vesipitoista ammoniumkloridiliuosta, joka sisälsi 15 g kaliumkarbonaattia. Seos uutettiin dikloorimetaanilla (4 x 150 ml). Kaikki orgaaniset uutteen yhdistettiin, kuivat-
30 tiin vedettömällä kaliumkarbonaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin alennetussa paineessa antamaan 6,77 g keltaista öljyä. Kromatografia Waters Prep 500 järjestelmällä (etyyliasetatti:heksaani, 15:85 - 25:75; virtausnopeus 200 ml/min.) antoi 2,02 g tyydyttämätöntä esteriä 19 öljy-

nä. ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,76 (3H, s), 6,61 (1H, br s); ^{13}C NMR (CDCl_3) 136,2, 144,8, 154,0, 165,3 ppm.

Esimerkki 15

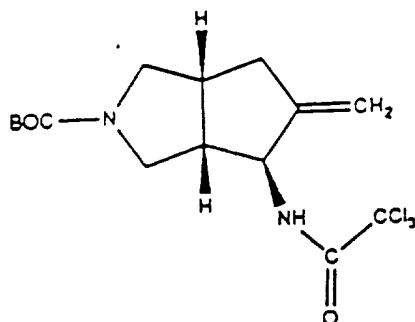
2-(1,1-dimetyylietyyli)-5-hydroksimetyyli-3,3a β ,6,-
5 6a β -tetrahydro syklopenta[c]pyrroli-2(1H)-karbok-
sylaatti 20



15 Liuokseen, jossa oli 1,96 g (7,32 mmoolia) tyydyt-
tämätöntä esterä 19 esimerkistä 14 60 ml:ssa dikloorime-
taania -78 °C:ssa, lisättiin käsipumpulla 18,3 ml 1,0M
liuosta, jossa oli di-isobutyryyalumiinihydridiä dikloori-
metaanissa. Liuosta sekoitettiin -78 °C:ssa 90 minuuttia.
20 Liuos jäähdytettiin -78 °C:ssa 1 ml:lla metanolia ja kaa-
dettiin 800 ml:aan kyllästettyä vesipitoista Rochelle'n
suolaliuosta. Yön yli tapahtuneen sekoittamisen jälkeen
seos uutettiin dikloorimetaanilla (4 x 150 ml). Orgaaniset
uutteet yhdistettiin, kuivatettiin vedettömällä kaliumkarbo-
25 naatilla, suodatettiin ja väkevöitiin alennetussa painees-
sa antamaan 1,75 g vaaleankeltaista öljyä. Flashkromato-
grafia 210 g:lla silikageeliä (etyyliasetaatti:heksaani,
1:1) antoi 1,5 g edeltävää alkoholia 20 öljynä. ^1H NMR
(CDCl_3) δ 4,17 (2H, br s), 5,50 (1H, br s); ^{13}C NMR (CDCl_3)
30 60,5, 126,6, 143,1, 153,7 ppm.

Esimerkki 16

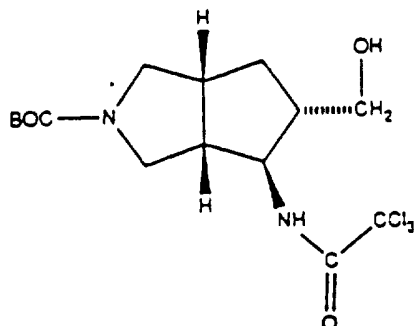
1,1-dimetyylietyyliheksahydro-5-metyleni-4B-[(triklooriasetyyli)amino]-3aB,6aB-syklopenta[c]pyrroli-2(1H)-karboksylaatti 21



Suspensioon, jossa oli 25 mg (0,63 mmoolia) natriumhydridiä 11 ml:ssa eetteriä, lisättiin liuos, jossa oli 1,01 g (4,2 mmoolia) esimerkin 15 alkoholia 20 4 ml:ssa eetteriä. Viiden minuutin sekoittamisen jälkeen vaaleankeltainen liuos jäähdytettiin 0 °C:seen ja käsiteltiin 0,44 ml:lla (4,41 mmoolia) triklooriasetonitriiliä. Saatua ruskeankeltaista homogeenista liuosta sekoitettiin 0 °C:ssa 15 minuuttia, lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin 30 minuuttia. Seos väkevöitiin alennetussa paineessa. Saatua ruskeaa öljyä sekoitettiin yksi minuutti 50 ml:ssa pentaania, joka sisälsi 0,06 ml metanolia. Liete suodatettiin ja väkevöitiin alennetussa paineessa antamaan 1,3 g imidaattia kirkkaana öljynä. IR (CHCl₃): 3240 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 4,85 (2H, br s), 8,12 ppm (1H, br s). Liuosta, jossa oli 0,9 g (2,34 mmoolia) imidaattia 20 ml:ssa ksyleeniä, palautusjäähdytettiin 9 tuntia. Homogeeninen liuos jäähdytettiin ja puhdistettiin välittömästi 100 g:lla silikageeliä (etyyliasetatti:heksaani, 1:4) antamaan 0,29 g lähtöainetta. Lisäeluointi antoi 0,17 g edeltävää triklooriasetamidia 21 kiinteänä aineena, sp. 178,0 - 179,0 °C (eetteri/dikloorimetaani). ¹H NMR (CDCl₃) δ 4,49 (1H, m), 5,12 ppm (2H, br d).

Esimerkki 17

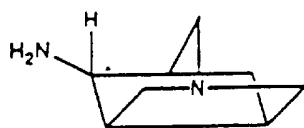
Heksahydro-5 α -(hydroksimetyyli)-4 β -[(triklooriasetyyli)amino]-1H-3 $\alpha\beta$,6 $\alpha\beta$ -syklopenta[c]pyrroli 22



Liuokseen, jossa oli 0,16 g (0,41 mmoolia) triklooriasetamidia 21 esimerkistä 16 5 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin suppilon kautta 1,0M liuosta, jossa oli bo-raani/tetrahydrofuraani- (1,03 ml, 1,03 mmoolia) kompleksia tetrahydrofuraanissa. Kirkasta homogeenista liuosta sekoitettiin kaksi tuntia, jona aikana sitä käsiteltiin 10 ml:lla 10-%:sta vesipitoista natriumasetaattiliuosta, mitä seurasi 1,1 ml 30-%:sta vesipitoista vetyperoksidiliuosta. Kolmen tunnin sekoittamisen jälkeen liuos uutettiin etyyliasetaatilla (4 x 20 ml). Kaikki orgaaniset uutteet yhdistettiin, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla, suodatettiin ja väkevöitiin alennetussa paineessa. Suodattaminen 50 g:n silikageeliä (etyyliasetaatti) läpi antoi 85 mg diastereomeerisiä alkoholeja öljynä. Kromatografia 50 g:lla silikageeliä (etyyliasetaatti:heksaani, 2:3) antoi 25 mg syn diastereomeeriä öljynä. Lisäeluoointi antoi 10 mg antialkoholia 22 öljynä. ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,69 (2H, m), 3,82 ppm (1H, m).

Esimerkki 18

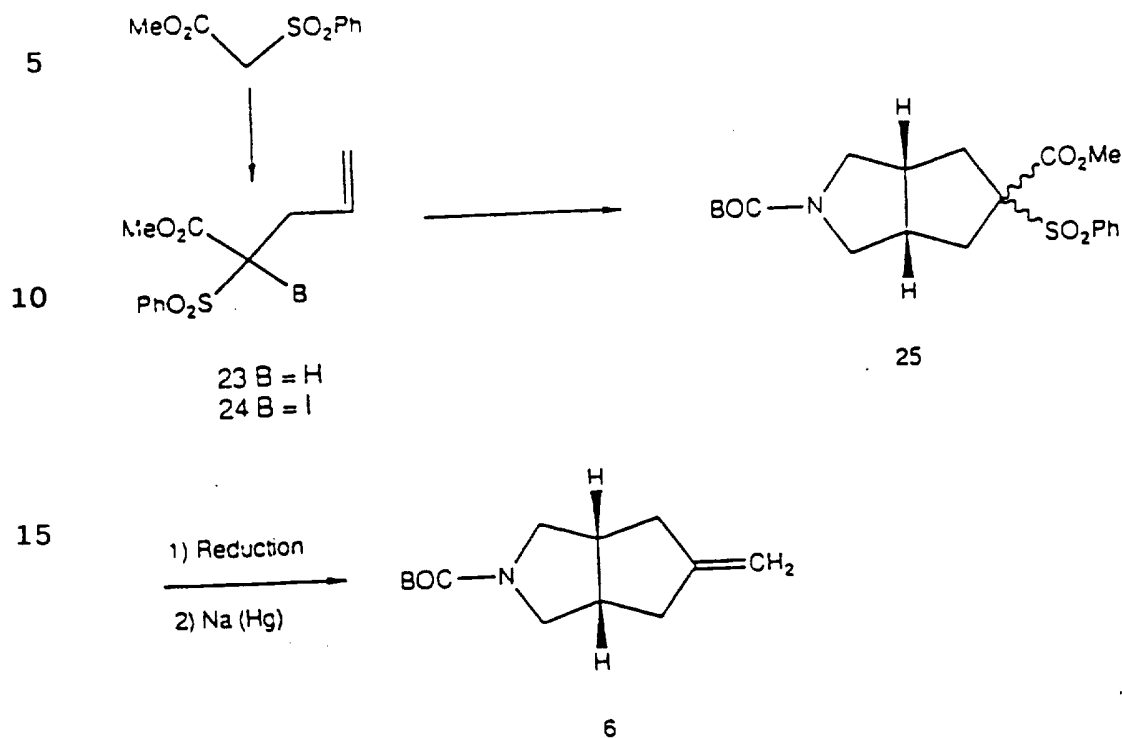
N-(heksahydro-1H-2,5 β -metano-3 $\alpha\alpha$,6 $\alpha\alpha$ -syklopenta[c]-pyrrol-4 α -yyli)amiini 11



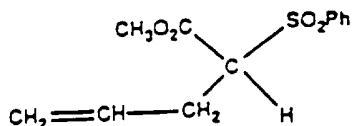
Liuokseen, jossa oli 7 mg (0,018 mmoolia) anti al-
koholia 22 esimerkistä 17 2 ml:ssa pyridiiniä 0 °C:ssa,
lisättiin 20 mg (0,105 mmoolia) p-tolueenisulfonyyliklori-
dia. Homogeenisen liuoksen annettiin seistä yön yli 5 °C:-
5 ssa. Liuos väkevöitiin alennetussa paineessa. Kiinteä
jäännös otettiin talteen 5 ml:aan vettä ja uutettiin eet-
terillä (2 x 5 ml). Kaikki orgaaniset utteet yhdistet-
tiin, pestiin kyllästetyllä vesipitoisella kupari(II)sul-
faattiliuoksella (2 x 5 ml), pestiin 5 ml:lla suolaliuos-
10 ta, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suoda-
tettiin ja väkevöitiin alennetussa paineessa antamaan 6 mg
raakaa tosylaattia öljynä. Liuosta, jossa oli tosylaattia
3 ml:ssa trifluorietikkahappoa, sekoitettiin 0 °C:ssa 30
minuuttia, poistettiin jäävesihauteesta, ja sekoitettiin
15 ylimääräiset 30 minuuttia. Kirkas homogeeninen liuos väke-
vöitiin alennetussa paineessa. Saatu öljy liuotettiin 4
ml:aan dimetyyliformamidia ja käsiteltiin 0,1 ml:lla di-
isopropyylieetyyliamiinia. Liuosta sekoitettiin 48 tuntia,
jona aikana se väkevöityi alennetussa paineessa. Jäännös
20 otettiin talteen 5 ml:aan 10-%:sta vesipitoista kaliumkar-
bonaattiliuosta ja uutettiin kloroformilla (3 x 5 ml).
Kaikki orgaaniset utteet yhdistettiin, kuivattiin vedet-
tömällä kaliumkarbonaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin
alennetussa paineessa. Ruskea öljy kromatografoitiin
25 0,5 g:lla silikageeliä (kloroformi:metanoli:ammoniumhyd-
roksidi, 85:15:1) antamaan 2 mg tetrasyklistä yhdistettä
11. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,78 (4H, m), 2,99 (4H, m), 3,32 (1H,
br s), 3,50 (2H, br t). ¹³C NMR (CDCl₃) 37,68, 38,31, 41,93,
45,56, 64,73, 65,29, 66,48, 69,83 ppm.

:

Kaavio III



Reaktiokaavio III kuvaa edelleen osaa tästä reaktiosarjasta. Reaktiokaavan III mukaisesti metyyllifenyylisulfonyliasetaatti saatetaan reagoimaan muodostamaan allyloitu asetaatti 23. Allyloitu asetaatti saatetaan reagoimaan N-jodisukkiini-imidin kanssa muodostamaan jodattu fenyyllisulfonyliasetaatti 24. Jodattu fenyyllisulfonyliasetaatti 24 voidaan sitten saattaa reagoimaan muodostamaan bisyklinen yhdiste 25 reaktiolla N-BOC allyyliamiinin kanssa. 25:n pelkistävä eliminointi bisykloamiiniksi 6 mahdollistaa vaihtoehtoisen valmistusmenetelmän tälle välituotteelle, jota edellä kuvattiin kaavassa I. Seuraavat esimerkit 19 -24 kuvaavat edelleen kaavassa III esitettyä reaktiosarjaa.

Esimerkki 19**But-3-eeni-1-karbometoksi-1-yyli-fenyylisulfonyl 23**

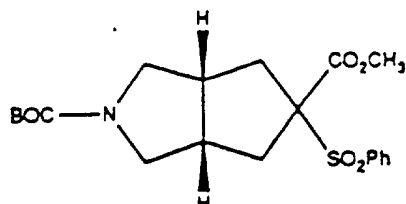
10

Lietteeseen, jossa oli 2,15 g (53,8 mmoolia) natriumhydridiä 350 ml:ssa tetrahydrofuraania 0 °C:ssa, lisättiin putken kautta liuos, jossa oli 9,6 g (44,8 mmoolia) metyyli-fenyyli-sulfonyyliasettaattia 50 ml:ssa tetrahydrofuraania. Homogeeninen liuos lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitettiin 15 minuuttia. Saatua valkoista lietettä käsiteltiin 5,4 g:lla (44,8 mmoolia) allylibromidia. 20 tunnin sekoittamisen jälkeen seos laimennettiin 100 ml:lla vettä ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 200 ml). Kaikki orgaaniset uutteen yhdistettiin, kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin alennetussa paineessa antamaan 11,5 g raakaa tuotetta. Kromatografia Waters Prep 500 järjestelmällä (etyyliasetatti:heksaani, 7:93 - 12:88; virtausnopeus 200 ml/min.) antoi 6,86 g alkyloitua asetaattia 23 öljynä. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,72 (2H, m), 3,68 (3H, s), 4,02 (1H, dd, J=11,0, 4,0 Hz), 5,13 (2H, m), 5,67 (1H, m), 7,60 (2H, t, J=9,0 Hz), 7,71 (1H, t, J=8,5 Hz), 7,89 (2H, d, J=8,8 Hz). Analyytisesti laskettu C₁₂H₁₄O₄S:lle: C, 56,68; H, 5,56; Havaittu: C, 56,37; H, 5,54.

:

Esimerkki 20

2-(1,1-dimetyylietyyli)-5-metyyliheksahydro-3a β ,
6a β -syklopenta[c]pyrroli-5-(fenyylisulfonyyli)-2,5-
(1H,4H)-dikarboksylaatti 25

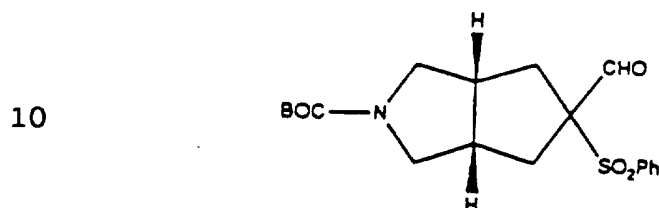


Lietteeseen, jossa oli 50 mg (1,23 mmoolia) natriumhydridiä 25 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin 0,285 g (1,12 mmoolia) esimerkin 19 sulfonia 23. 30 minuutin sekoittamisen jälkeen kirkasta liuosta käsiteltiin putken kautta liuoksella, jossa oli 0,25 g (1,12 mmoolia) N-jodisukkiini-imidiä 10 ml:ssa tetrahydrofuraania. Saatua liuosta sekoitettiin pimeässä yksi tunti, jolloin se välittömästi puhdistettiin 75 g:lla silikageeliä (eetteri) antamaan 0,38 g labiilia jodisulfonyyliasettaattia 24 oranssinruskeana öljynä. Liuokseen, jossa oli 0,38 g (0,92 mmoolia) jodisulfonyyliasettaattia 24 ja 0,29 g (1,85 mmoolia) N-BOC allyyliamiinia 3 ml:ssa bentseeniä, lisättiin käsipumpulla 0,054 ml (0,14 mmoolia) bis(tributyyliitinaa). Kirkasta homogeenista liuosta valotettiin aurinkolampulla (d=8 cm) 30 minuuttia, jolloin valolähde poistettiin ja 1,5 ml trietyyliamiinia lisättiin. Saatua punaruskeaa homogeenista liuosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 14 tuntia. Liete väkevöitiin alennetussa paineessa ja suodatettiin 50 g:n läpi silikageeliä (etyyliasettaatti:heksaani, 1:1) antamaan ruskea öljy. Keskipainestekromatografia (etyyliasettaatti:heksaani, 1:2; virtausnopeus 8 ml/min.; 15 x 1000 mm:n pylväs) antoi 0,17 g bisyklistä yhdistettä 25 öljynä. ¹³C NMR (CDCl₃) 27,2, 35,1, 36,3, 40,4, 40,7, 48,7, 49,5, 52,1, 78,5, 79,0, 127,9,

128,4, 133,2, 136,0, 153,8, 167,5 ppm. MS $C_{20}H_{27}NO_6S$:lle: M^{+1} 410.

Esimerkki 21

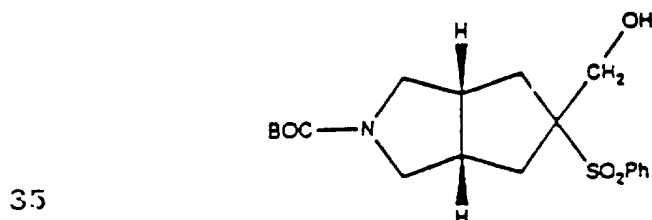
2-(1,1-dimetyylietyyli)-5-(fenyylisulfonyyli)-5-(formyyli)-heksahydro-3a β ,6a β -syklopenta[c]pyrroli-2(1H)-karboksylaatti 26



15 Liuokseen, jossa oli 3,6 g (8,84 mmoolia) bisyklis-
tä yhdistettä 25 esimerkistä 20 100 ml:ssa dikloorimetaa-
nia -78 °C:ssa, lisättiin käsipumpulla 20,6 ml (20,6 mmoo-
lia) 1,0M liuosta, jossa oli di-isobutyyli-alumiinihydridiä
dikloorimetaanissa. Tunnin sekoittamisen jälkeen -78 °C:-
ssa liuos jäähdytettiin 3 ml:lla metanolia ja kaadettiin
20 800 ml:aan kyllästettyä vesipitoista Rochelle'n suola-
liuosta. Seosta sekoitettiin yön yli ja uutettiin kloro-
formilla (4 x 500 ml). Kaikki orgaaniset uutteen yhdistet-
tiin, kuivattiin vedettömällä kaliumkarbonaatilla, suoda-
tettiin ja väkevöitiin alennetussa paineessa antamaan 3,1
25 g edeltävää aldehydiä 26 öljynä ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 9,72 (1H,
s).

Esimerkki 22

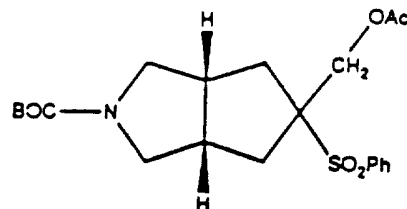
2-(1,1-dimetyyli)-5-(fenyylisulfonyyli)-5-(hydrok-
simetyyli)-heksahydro-3a β ,6a β -syklopenta[c]pyrro-
30 li-2(1H)-karboksylaatti 27



Liuokseen, jossa oli 3,1 g (8,06 mmoolia) aldehydiä
 26 esimerkistä 21 35 ml:ssa tetrahydrofuraania 0 °C:ssa,
 lisättiin käsipumpulla 6,05 ml (12,1 mmoolia) 2,0M liuos-
 ta, jossa oli litiumboorihydridiä tetrahydrofuraanissa.
 5 Sekoittamisen jälkeen 0 °C:ssa yksi tunti, kirkas homogee-
 ninen liuos jäädytettiin varovasti 15 ml:lla 2- β :sta ve-
 sipitoista vetykloridihappoliuosta ja kaadettiin 50 ml:aan
 vettä. Seos uutettiin eetterillä (3 x 100 ml). Kaikki or-
 gaaniset uutteet yhdistettiin, kuivattiin vedettömällä
 10 magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin alenne-
 tussa paineessa antamaan 3,09 g kiinteää ainetta. Uudel-
 leenkiteyttäminen eetteristä antoi analyyttisesti puhtaan
 alkoholin 27, sp. 126,0-127,0 °C. Analyyttisesti laskettu
 C₁₉H₂₇NO₅S:lle: C, 59,82; H, 7,15; N, 3,67; havaittu: C,
 15 59,58; H, 7,14; N, 3,58.

Esimerkki 23

2-(1,1-dimetyyli)-5-(fenyylisulfonyyli)-5-(aseto-
 ksimetyyli)-heksahydro-3a β ,6a β -syklopenta[c]pyrro-
 li-2(1H)-karboksylaatti 28

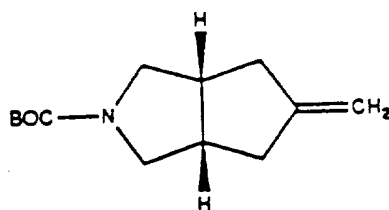


Liuokseen, jossa oli 3,27 g (8,57 mmoolia) alkoho-
 lia 27 esimerkistä 22 ja 2,1 ml (25,7 mmoolia) pyridiiniä
 30 40 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin 0,9 ml (12,9 mmoo-
 lia) asetyylikloridia. Lietettä sekoitettiin 18 tuntia,
 jolloin se väkevöitiin alennetussa paineessa. Kiinteä aine
 liuotettiin 50 ml:aan vettä ja uutettiin eetterillä (4 x
 50 ml). Kaikki orgaaniset uutteet yhdistettiin, pestiin
 35 kyllästetyllä vesipitoisella kupari(II)sulfaattiliuoksella

(2 x 50 ml), pestiin 50 ml:lla suolaliuosta, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin alennetussa paineessa. Kromatografia 100 g:lla silikageeliä (etyyliasetatti:heksaani, 2:3) antoi 3,24 g edeltävää asetaattia 28 vaahtona. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,64 (9H, s), 4,16 (2H, s), 7,47 (2H, t, $J=8$ Hz), 7,58 (1H, t, $J=7,5$ Hz), 7,78 (2H, d, $J=7,5$ Hz). Analyytisesti laskettu $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{S}$:lle: C, 59,55; H, 6,92; N, 3,31; havaittu: C, 58,94; H, 7,01; N, 3,09.

Esimerkki 24

cis-1,1-dimetyyliheksahydro-5-metyleenisyklopenta-[c]pyrroli-2(1H)-karboksylaatti 6

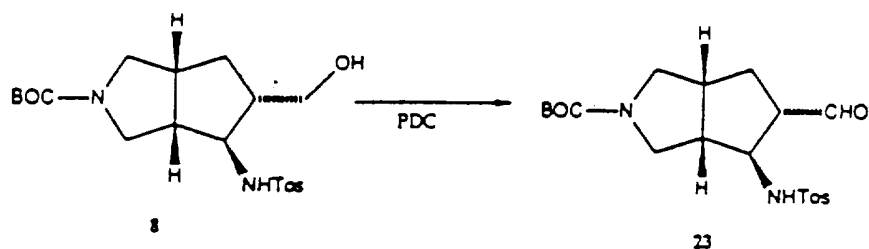


Liuokseen, jossa oli 0,34 g (0,8 mmoolia) asetaattia 28 esimerkistä 23 21 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 7 ml:ssa metanolia -20 °C:ssa, lisättiin 17,7 g jauhattua 2,5 %:sta natriumamalgamaa. Seosta sekoitettiin -20 °C:ssa kolme tuntia, lämmitettiin 10 °C:seen ja laimennettiin 75 ml:lla vettä. Seos dekantoitiin ja suodatettiin. Suodos uutettiin eetterillä (4 x 50 ml). Orgaaniset uutteen yhdistettiin, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin alennetussa paineessa. Kromatografia 20 g:lla silikageeliä (etyyliasetatti:heksaani; 1:4) antoi 0,1 g edeltävää alkeenia 6 öljynä. Tämä tuote oli identtinen kaikissa suhteissa esimerkin 5 alkeenin 6 kanssa, joka oli valmistettu vaihtoehtoisella menetelmällä. Seuraava reaktiokaavio IV kuvaa toista menetelmää tetrasyklisen bentsamidien valmistamiseksi. Reak-

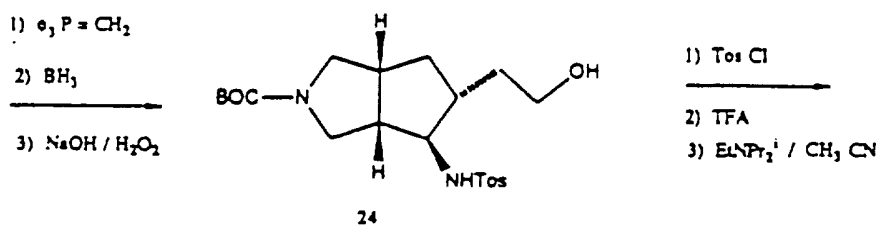
tiosarjassa, joka on esitetty kaaviossa IV, yhdiste 8 hapetetaan pyridiinidikromaatilla (PDC) muodostamaan yhdiste 23. Yhdiste 23 saatetaan reagoimaan muodostamaan yhdiste 24. Yhdiste 24 saatetaan reagoimaan muodostamaan tetrasyklinen yhdiste 25, joka voidaan pelkistävästi lohkaista muodostamaan tetrasyklinen yhdiste 26. Tetrasyklinen yhdiste 26 voidaan saattaa reagoimaan bentsamidin 12 kanssa muodostamaan tetrasyklinen bentsamidi 27, jonka suojaus voidaan poistaa emäksellä, mitä seuraa käsittely HCl:llä muodostamaan bentsamiditetrasyklinen hydrokloridi 28. Reaktiokaavion IV jälkeen seuraava esimerkki 25 kuvaa reaktiokaaviossa IV esitettyä reaktiosarjaa.

Kaavio IV

5



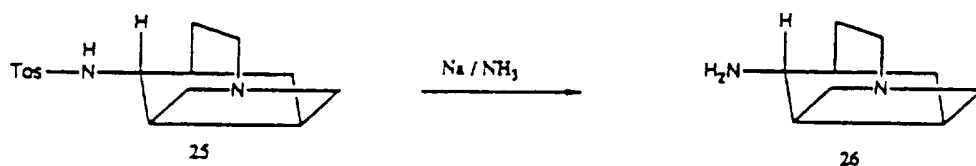
10



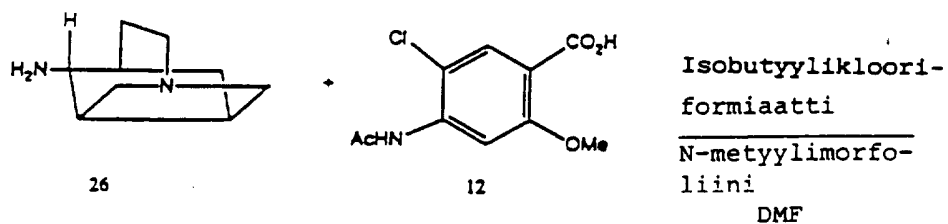
15

24

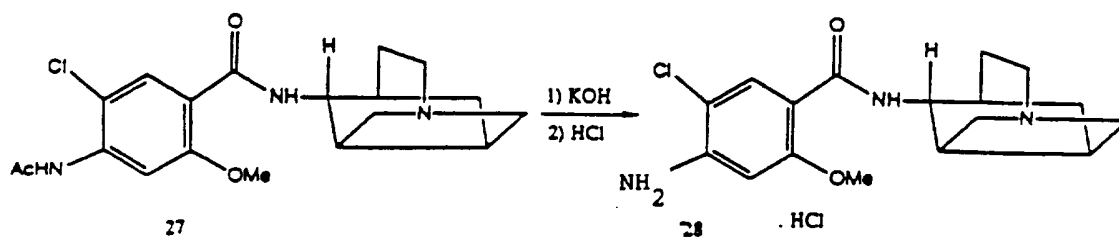
20



25



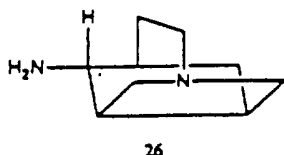
30



Esimerkki 25

4-metyyli-N-(heksahydro-1H-2,5B-etano-3aa,6aa-syklo-
lopenta[c]pyrroli-4a-yyli)bentseenisulfoniamidi 26

5



10

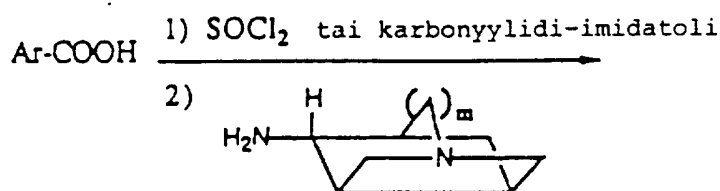
Edellä kuvattu alkoholi 8 hapetetaan pyridiinikloori-
rikromaatilla antamaan aldehydi 23. Aldehydin 23 Wittig
olefinointi (Ph_3PCH_2), mitä seuraa hydrobooraus/hapetus
(BH_3/THF ; sitten $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$) antaa homologisoidun alkoholin
24. Tosylointi, suojauksen poisto ja sulkeminen, toteutet-
tuna esimerkeissä 8 ja 9 esitetyllä tavalla, antaa halutun
yhdisteen 25. Tosyylisuojarahmian pelkistävä poisto (Na/NH_3)
antaa tetrasykklisen yhdisteen 26.

15

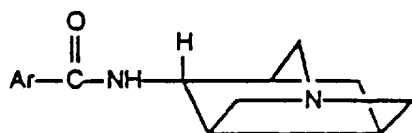
20

Indolit, bentsofuraanit, bentsotiofeenit, indeenit,
bentsimidatsolit ja indatsolit voidaan muodostaa seuraavan
reaktiosarjan avulla, jossa m voi olla 1 tai 2, riippuen
kumpi tetrasykklisen yhdiste muodostetaan

25

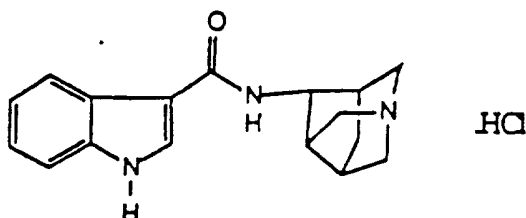


30



Esimerkki 26

(±)-N-heksahydro-1H-2,5B-metano-3aα,6aα-syklopenta-
[c]pyrrol-4α-yyli)-1H-indoli-3-karboksiamidi, mono-
hydrokloridi

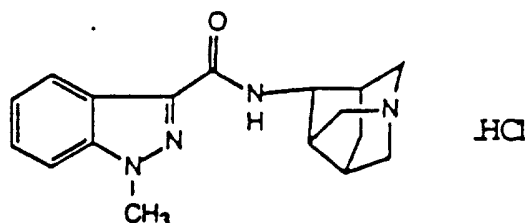


Liuokseen, jossa oli indoli-3-karboksyylihappoa
(64 mg, 0,40 mmoolia) DMF:ssa (1 ml), lisättiin karbonyy-
lidi-imidatsolia (64 mg, 0,40 mmoolia). 4,5 tunnin sekoit-
tamisen jälkeen huoneen lämpötilassa, lisättiin liuos,
jossa oli atsatetrasyklistä yhdistettä 11 (52 mg, 0,38
mmoolia) DMF:ssa (2 ml), tipoittain ja reaktioseosta se-
koitettiin 40 tuntia huoneen lämpötilassa. Väkevöiminen
tyhjössä antoi jäännöksen, joka uutettiin etyyliasetaatil-
la (4x) 3 ml:n 1N KOH lisäyksen jälkeen. Yhdistetyt orgaa-
niset uutteen pestiin vedellä (3x) ja suolaliuoksella ja
kuivatiin sitten Na₂SO₄:llä. Väkevöiminen tyhjössä antoi
värittömän kiinteän aineen (95 mg), joka kromatografoitiin
silikageelillä eluoiden metanoli/kloroformi/ammoniumhyd-
roksidilla (9,5/90/0,5) antamaan haluttu amidi (40 mg,
38 %) värittömänä jauheena.

Tätä amidia metanolissa (0,5 ml) käsiteltiin
HCl/metanolilla [valmistettu asetyylikloridista (9,5 mg,
0,12 mmoolia) ja metanolista (0,5 ml)]. Saatu suola kitey-
tyi metanoli/dietyylieetteristä antaen otsikkoyhdisteen
(28 mg) värittömänä jauheena: sp. 324-325 °C (haj.). Ana-
lyyttisesti laskettu C₁₇H₁₉N₃O·HCl·1/4H₂O:lle: C, 63,35; H,
6,41; N, 13,04. Havaittu: C, 63,65; H, 6,41; N, 12,88 MS
laskettu C₁₇H₁₉N₃O:lle: 281,1528; havaittu: 281,1528.

Esimerkki 27

(±)-N-(heksahydro-1H-2,5B-metano-3aa,6aa-syklopen-
ta[c]pyrrol-4a-yyli)-1-metyyli-1H-indatsoli-3-kar-
boksiamidi, hydrokloridi

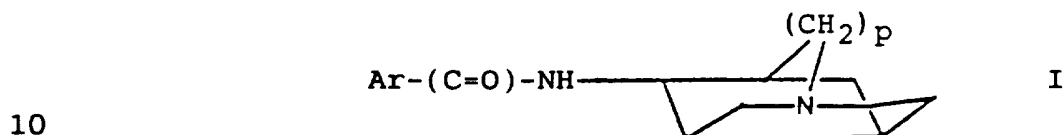


10

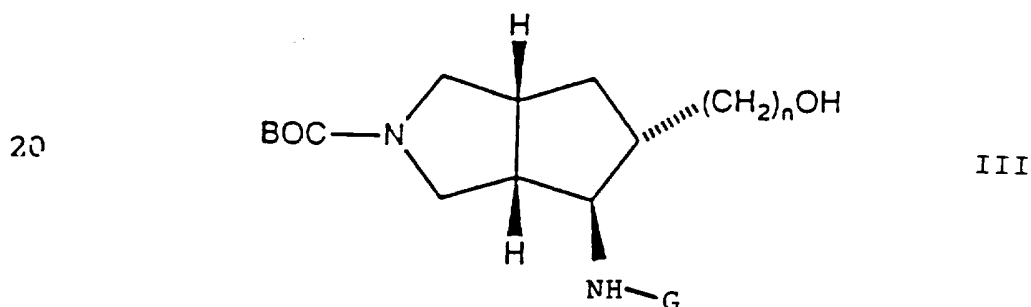
Liuokseen, jossa oli N-metyyli-indatsoli-3-karbok-
syylihappoa (83 mg, 0,47 mmoolia; valmistettu Fludzinskin
menetelmällä (J. Med. Chem., vol. 30, 1535, 1987) DMF:ssa
(1 ml), lisättiin karbonyylidi-imidatsolia (76 mg, 0,47
mmoolia). Kolmen tunnin sekoittamisen jälkeen huoneen läm-
pötilassa lisättiin tipoittain liuosta, jossa oli atsatet-
rasyklistä yhdistettä 11 (65 mg, 0,47 mmoolia) DMF:ssa
(2 ml). Saatua lietettä sekoitettiin 20 tuntia huoneen
lämpötilassa, kuumennettiin sitten 65 °C:ssa 1,5 tuntia.
Reaktioseos väkevöitiin sitten typpivirtauksessa. Jäännök-
seen lisättiin 1N KOH (5 ml), mitä seurasi uuttaminen klo-
roformilla (5x). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin ve-
dellä (4x) ja suolaliuoksella, kuivattiin (Na₂SO₄:llä) ja
väkevöitiin tyhjössä antamaan vaaleankeltainen vaahto
(145 mg). Puhdistaminen silikageelillä eluoiden metanolil-
la (kyllästettynä ammoniakki/kloroformilla (3/97) antoi
halutun amidin (89 mg, 64 %) vapaana emäksenä värittömänä
jauheena: sp. 186,5-187 °C. Liuokseen, jossa oli tätä ai-
netta (85,3 mg, 0,288 mmoolia) metanolissa (0,5 ml), li-
sättiin liuos, jossa oli HCl metanolissa [valmistettu ase-
tyylikloridista (25 mg, 0,32 mmoolia) ja metanolista (0,5
ml)]. Kiteyttäminen metanoli/dietyylieetteristä antoi ot-
sikkoyhdisteen (92,5 mg) värittömänä jauheena: sp. 141-
149 °C. Analyytisesti laskettu C₁₇H₂₀N₄O·1,1HCl·1,1H₂O:lle:
C, 57,31; H, 6,59; N, 15,73; Cl, 10,95. Havaittu: C,
57,35; H, 6,59; N, 15,48; Cl, 10,81. MS laskettu
C₁₇H₂₀N₄O:lle: 296,1640; havaittu: 296,1628.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten heksahydro-2,5β-metano-1H-3α,6α-syklopenta[c]pyrroli- ja heksahydro-2,5β-etano-1H-3α,6α-syklopenta[c]pyrroliyhdisteiden valmistamiseksi, joiden kaava on



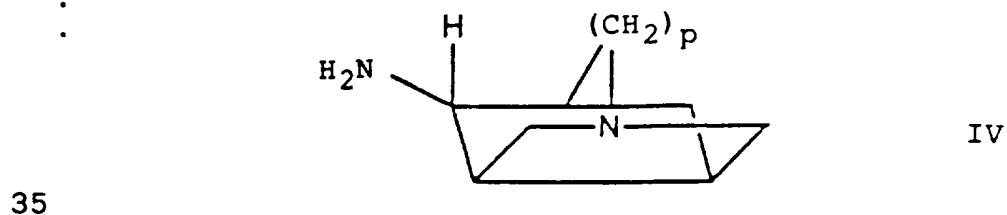
jossa p on 1 tai 2, ja Ar on 3-kloori-4-amino-6-C₁₋₄-alkoksi- tai 3-kloori-4-dimetyyliamino-6-metoksifenyyli, indoli tai 1-metyyli-indatsoli, tunnettu siitä, että yhdiste, jonka kaava on



jossa n voi olla 1 tai 2; ja G on TOS eli p-tolueenisulfonyyliryhmä,

25 . saatetaan reagoimaan p-tolueenisulfonyylikloridin ja pyridiinin kanssa ja sen jälkeen trifluorietikkahapon ja EtNPr₂:n kanssa,

30 poistetaan suojaus, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on



joka yhdiste saatetaan reagoimaan aromaattisen karboksyylihapon Ar-COOH, tai sen johdannaisen kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan

2-metoksi-4-amino-5-kloori-N-(heksahydro-1H-2,5B-
metano-3aa,6aa-syklopenta[c]pyrrol-4a-yyli)bentsamidihyd-
5 rokloridi,

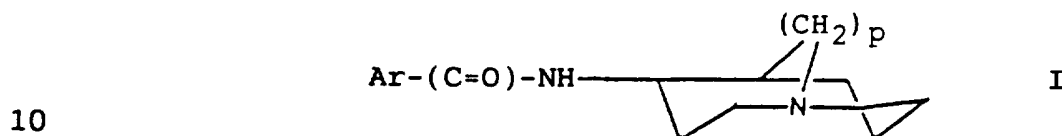
(+)-4-amino-5-kloori-N-(heksahydro-2,5B-metano-1H-
3aa,6aa-syklopenta[c]pyrrol-4a-yyli)-2-etoksibentsamidi-
hydrokloridi,

(+)-4-dimetyyliamino-5-kloori-N-(heksahydro-2,5B-
10 metano-1H-3aa,6aa-syklopenta[c]pyrrol-4a-yyli)-2-metoksi-
bentsamidihydrokloridi tai

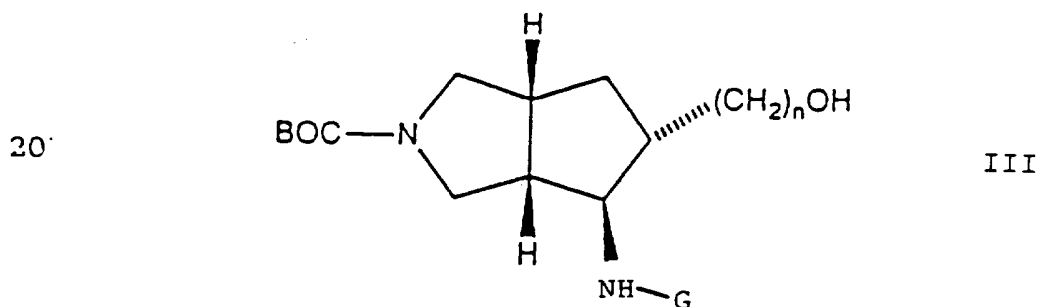
(+)-N-(heksahydro-1H-2,5B-metano-3aa,6aa-syklopen-
ta[c]pyrrol-4a-yyli)-1-metyyli-1H-indatsoli-3-karboksiam-
idihydrokloridi.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara hexahydro-2,5 β -metano-1H-3 α ,6 α -cyklopenta-
 5 [c]pyrrol- och hexahydro-2,5 β -etano-1H-3 α ,6 α -cyklopenta-
 [c]pyrrolföreningar med formeln



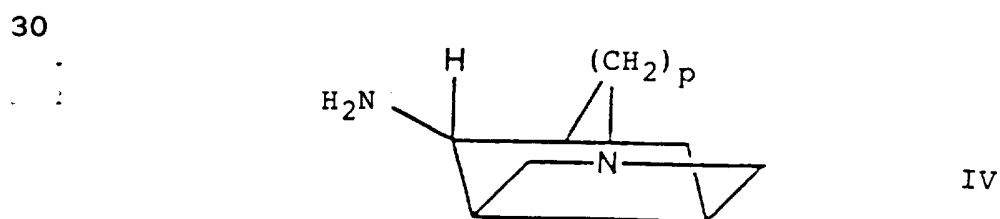
- vari p är 1 eller 2, och Ar är 3-klor-4-amino-6-C₁₋₄-alkoxi-
 eller 3-klor-4-dimetylamino-6-metoxifenyl, indol eller 1-
 15 metylindazol, k ä n n e t e c k n a t därav, att en för-
 ening med formeln



- vari n kan vara 1 eller 2; och G är TOS eller en p-toluen-
 25 sulfonylgrupp,

bringas att reagera med p-toluensulfonylchlorid och pyridin och därefter med trifluorättiksyra och EtNPr₂,

skyddsgruppen avlägsnas, varvid man erhåller en förening med formeln



35

vilken bringas att reagera med en aromatisk karboxylsyra Ar-COOH, eller ett derivat därav.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer

2-metoxi-4-amino-5-klor-N-(hexahydro-1H-2,5β-metano-3α,6α-cyklopenta[c]pyrrol-4α-yyli)bensamidhydroklo-
5 rid,

(+)-4-amino-5-klor-N-(hexahydro-2,5β-metano-1H-3α,6α-cyklopenta[c]pyrrol-4α-yl)-2-etoxibensamidhydro-
klorid,

(+)-4-dimetylamino-5-klor-N-(hexahydro-2,5β-metano-
10 1H-3α,6α-cyklopenta[c]pyrrol-4α-yl)-2-metoxibensamidhyd-
roklorid eller

(+)-N-(hexahydro-1H-2,5β-metano-3α,6α-cyklopen-
ta[c]pyrrol-4α-yl)-1-metyl-1H-indatsol-3-karboxamidhyd-
roklorid.