



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **301008**

(13) **B1**

(51) Int Cl⁶ C 07 D 401/04, 211/52, 211/74, A 61 K 31/445

Patentstyret

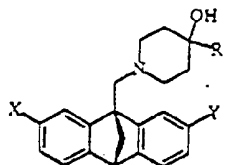
(21) Søknadsnr	923199	(86) Int. inng. dag og	
(22) Inng. dag	14.08.92	søknadsnummer	
(24) Løpedag	14.08.92	(85) Videreføringsdag	
(41) Alm. tilgj.	16.02.93	(30) Prioritet	15.08.91, GB, 9117639
(45) Meddelt dato	01.09.97		

(73) Patenthaver	Zeneca Ltd, Imperial Chemical House, Millbank, London SW1P 3JF, England, GB
(72) Oppfinner	Robert Toms Jacobs, Wilmington, DE, US Michael Thaddeus Klimas, Wilmington, DE, US Cyrus John Ohnmacht, Wilmington, DE, US Marc Ormal Terpko, Wilmington, DE, US
(74) Fullmektig	Dag Dawes, Bryn & Aarflot AS, 0104 OSLO

(54) Benevnelse **Metanoantracenforbindelser og farmasøytiske preparater inneholdende dem**

(56) Anførte publikasjoner US 4153629, US 4358620

(57) Sammendrag Forbindelse med formel I



og deres farmasøytisk akseptable salter som kan brukes ved behandling av neuropsykiatriske lidelser, f.eks. psykoser; farmasøytiske preparater som inneholder en forbindelse med formel I og et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærestoff; og fremgangsmåter for å behandle neuropsykiatriske lidelser og sykdommer som innbefatter at man tilfører et pattedyr (heri inngår mennesket) i behov for en slik behandling en effektiv mengde av en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt av en slik forbindelse.

Foreliggende oppfinnelse angår medisinsk verdifulle metanoantracenforbindelser som er antagonister for dopamin i D_2 -reseptorer. Forbindelsene har antidopamin-aktivitet og kan brukes for å lindre eller lette neuropsykiatriske lidelser såsom psykoser, f.eks. antipsykotiske tilstander og neuroleptiske lidelser. Videre kan forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse som D_2 -antagonister også brukes for å behandle eller å lette andre lidelser og sykdommer hvor dopamin-aktivitet, inngår f.eks. sykdommer i fordøyelsessystemet, emesis og tardiv dyskenesi.

US patent nr. 4 153 629 krever 9-(3-dimetylaminopropyl)-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-N-oksid og refererer til visse andre 9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-N-oksid-derivater som er nyttige som antidrepressiver, beroligende midler og anti-epileptika.

US patent nr. 4 358 620 krever 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen som er nyttige intermediater for fremstilling av visse 9-aminoalkyl-metanoantracen-derivater. Disse derivatene er nevnt som nyttige mot angst og allergi, som anti-depressiva, beroligende midler og anti-histamin.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer forbindelser med formel I (alle formler med romertall-henvisninger er angitt på sidene som ligger etter eksemplene), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av slike forbindelser, hvor

X og Y er uavhengig av hverandre hydrogen, halogen og (1-6C)alkoksy;

R^1 er valgt fra

(A) (1-6C)alkyl;

(B) fenyl og naftyl som hver kan ha fra 0 til 3 substituenten uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av

(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoksy, hydroksy, halogen, cyano, nitro, fenyl, benzyloksy, benzoyl, trifluormetyl,

aminosulfonyl med formelen $SO_2NR^aR^b$, og aminokarbonyl med formelen $CONR^cR^d$, hvor R^a , R^b , R^c og R^d er uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av hydrogen, 2-pyrrolidinyl og (1-6C)alkyl, eller hvor R^a og R^b , og R^c og R^d sammen med det nitrogenatom til hvilket hver av dem er knyttet, kan danne en 5-leddet eller 6-leddet heterocyklisk ring hvor nevnte nitrogenatom er det eneste heteroatomet; og

$R^h R^i N(1-3C)alkyl$, hvor R^h og R^i uavhengig av hverandre er hydrogen eller (1-3C)alkyl;

(C) fenyl(1-3C)alkyl og naftyl(1-3C)alkyl hvor fenyl og naftylgruppene kan ha fra 0 til 3 substituenten valgt fra samme gruppe som nevnt for fenyl og naftylsubstituentene angitt under (B);

(D) fem- og seksleddete heteroarylringer inneholdende 1-3 heteroatomer valgt fra nitrogen, oksygen og svovel og benz-derivater av disse, som kan ha fra 0 til 2 substituenten valgt fra (1-6C)alkyl, hydroksey, (1-6C)alkoksey som kan bære en trifluormetylgruppe, (1-6C)alkoksykarbonyl, (1-6C)hydrokseyalkyl, benzyloxy, halogen, (1-3C)alkylaminokarbonyl(1-3C)alkyl, amino-karbonyl som definert under (B), $R^e S(O)_n$, $R^f NH$ og $R^g S$ hvor R^e og R^f er uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av hydrogen og (1-6C)alkyl, og hvor n er 0, 1 eller 2, og R^g er valgt fra (1-3C)alkylkarbonylaminofenyl og d(1-3C)alkylamino(1-6C)alkyl; og

(E) heteroaryl(1-3C)alkyl, hvor heteroarylgruppen er en 5- eller 6-leddet ring som definert under (D) og hvor hetero-arylgruppen kan ha fra 0 til 2 substituenten valgt fra samme gruppe som for heteroarylsubstituentene angitt under (D).

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer videre farmasøytiske preparater inneholdende en forbindelse med formel I som definert ovenfor, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av en slik forbindelse, og et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærestoff.

Med begrepene "alkyl" og "alkoksey" forstås i foreliggende beskrivelse både rette og grenete radikaler, dog med det unntak at med hensyn til individuelle radikaler såsom "propyl" eller "propoksey" så innbefatter definisjonen bare de rettkjedete radikaler, idet grenete isomerer såsom "isopropyl" eller "iso-propoksey" er nevnt spesifikt i hvert enkelt tilfelle.

Med begrepet "halogen" forstås fluor, klor, brom og jod hvis intet annet er angitt.

Det er underforstått at forbindelser med formel I kan inneholde et asymmetrisk substituert karbon og/eller svovelatom, og følgelig kan forbindelsene eksistere i og isoleres i optisk

aktive og racemiske former. Slike forbindelser vil ha polymorfisme. Det er underforstått at foreliggende oppfinnelse innbefatter alle typer racemiske, optisk aktive, polymorfe og stereoisomeriske former eller blandinger av slike, idet slike former alle har de egenskaper som er angitt ovenfor som er verdifulle ved behandling av psykoser, og det er velkjent i den farmasøytiske industri hvordan man eventuelt hvis ønskelig kan fremstille optisk aktive former (f.eks. ved oppløsning av den racemiske formen, ved omkrystalliseringsteknikk, ved syntese fra optisk aktive utgangsforbindelser, ved såkalt kiralt syntese eller ved kromatografisk separasjon idet man bruker en kiralt stasjonær fase), og det er videre velkjent i den medisinske industri hvordan man kan bestemme effekten av behandlingen av psykoser ved hjelp av standardtekster som er beskrevet i det etterfølgende.

Spesielt foretrukne (1-6C)alkylgrupper innbefatter metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, heksyl og isoheksyl.

Spesielt foretrukne (1-3C)alkylgrupper innbefatter metyl, etyl og propyl.

Spesielt foretrukne (1-6C)alkoksygrupper innbefatter metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy, butoksy, isobutoksy, sek-butoksy, tert-butoksy, pentoksy, isopentoksy, neopentoksy, heksoksy og isoheksoksy.

Spesielt foretrukne (1-3C)alkoksygrupper innbefatter metoksy, etoksy og propoksy.

Spesielt foretrukne 5- og 6-leddete heteroarylringer inneholdende fra 1 til 3 heteroatomer valgt fra nitrogen, oksygen og svovel innbefatter 2-, 3- og 4-pyridyl, 2-pyrazinyl, 2- og 4-pyrimidinyl, 3- og 4-pyridazinyl, 3-, 4- og 5-isotiazolyl, 2-, 4- og 5-oksazolyl, 2-, 4- og 5-tiazolyl, 4- og 5-oksadiazolyl, 2- og 3-furyl, 2-, 4- og 5-imidazolyl, og 2- og 3-tienyl.

De forangitte ringer kan eventuelt ha substituenten som angitt tidligere.

Spesielt foretrukne benzderivater inneholdende 5- og 6-leddete heteroarylgrupper innbefatter forskjellige kinolinyl-, isokinolyl- og benzotiazolylgrupper som kan være substituert som angitt tidligere.

Spesielt foretrukne (1-6C)hydroksyalkylgrupper innbefatter hydroksymetyl, 1-hydroksyetyl, 2-hydroksyetyl, 1-hydroksypropyl, 2-hydroksypropyl, 3-hydroksypropyl, 1-hydroksyprop-2-yl, 1-hydroksybutyl, 2-hydroksybutyl og 3-hydroksybutyl.

For X og Y er hydrogen og halogen mer spesielt foretrukket.

Mest foretrukket av (1-6C)alkylgruppene er (1-3C)alkyl, heri inngår metyl, etyl, propyl, isopropyl og tert-butyl.

Mer foretrukne (1-6C)alkoksygrupper innbefatter (1-3C)-alkoksy, og heri inngår metoksy, etoksy, propoksy og isopropoksy.

Mer spesielt foretrukne 5- og 6-leddete heteroarylringer inneholdende 1-3 heteroatomer valgt fra nitrogen, oksygen og svovel innbefatter 2-, 3- og 4-pyridyl, 3-, 4- og 5-isotiazolyl, 2-, 4- og 5-tiazolyl og 2- og 4-imidazolyl, hvor ringene kan eventuelt være substituert som definert tidligere.

Mer spesielt foretrukne benzderivater inneholdende 5- og 6-leddete heteroarylgrupper innbefatter 3-kinolyl, 4-isokinolinyll, 2-metoksy-3-kinolyl, 2-benzotiazolyl, 6-metoksy-2-benzotiazolyl og 2-benztienyl.

Mer spesielt foretrukne (1-6C)hydroksyalkylgrupper innbefatter (1-3C)hydroksyalkyl, og heri inngår hydroksymetyl, 1-hydroksetyl, 2-hydroksyetyl, 1-hydroksypropyl, 2-hydroksypropyl og 3-hydroksypropyl.

For X og Y er hydrogen og klor spesielt foretrukket.

En spesielt foretrukken R^1 -gruppe som en (1-6C)alkylgruppe er en tert-butylgruppe (her også betegnet som en 1,1-dimetyletylgruppe).

Spesielt foretrukne R^1 -grupper som fenyl- og naftylgrupper substituert med fra 0 til 3 substituent er 2- og 3-metoksyfenyl, og fenyl substituert i 2- eller 3-stillingen med aminosulfonyl med formelen $R^a R^b \text{NSO}_2$, hvor R^a og R^b er uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av hydrogen, metyl og etyl.

Spesielt foretrukne R^1 -grupper som en 5-leddet heteroarylring substituert med fra 0 til 2 substituent er tienyl og furyl.

Spesielt foretrukne R^1 -grupper som en 6-leddet heteroarylring substituert med fra 0 til 2 substituent er 3-pyridyl, enten usubstituert eller substituert i 2-stillingen med (1-6C)alkyltio, (1-6C)alkylsulfinyl eller (1-6C)alkoksy.

En foretrukken forbindelse med formel I er hvor:

X og Y er uavhengig av hverandre hydrogen eller klor,

R¹ er valgt fra gruppen bestående av:

(i) tert-butyl,

(ii) 2- og 3-metoksyfenyl, og fenyl substituert i 2- eller 3-stillingen med aminosulfonyl med formelen R^aR^bNSO₂, hvor R^a og R^b uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, metyl og etyl;

(iii) tienyl, furyl og 3-pyridyl, eventuelt substituert i 2-stillingen med (1-6C)alkoksy, (1-6C)alkyltio eller (1-6C)alkylsulfinyl.

Spesielt foretrukne forbindelser er følgende:

1-((9S,10S)-2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-yl-metyl)-4-(1,1-dimetyletyl)piperidin-4-ol,

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-yl-metyl)-4-(2-etyl-sulfinyl-3-pyridyl)piperidin-4-ol,

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-etyltio-3-pyridyl)piperidin-4-ol, og

1-(2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-metoksy-3-pyridyl)piperidin-4-ol.

Når X er klor og Y er hydrogen, er 9S,10S stereokjemi vanligvis foretrukket. I dette tilfelle kan stereokjemien bestemmes ved å koble et syreklorid med formel III (G = klor) med en kiral forbindelse, f.eks. et oksazolidinon med formel IV, hvor man får fremstilt to diastereomerer. Separasjon og omkrystallisering av disse, fulgt av en røntgenstrukturbestemmelse gir den absolute stereokjemien i 9- og 10-stillingene.

Forbindelser med formel I kan fremstilles ved hjelp av fremgangsmåter som i seg selv er kjente i den kjemiske industrien for fremstilling av strukturelt analoge forbindelser. Slike fremgangsmåter for fremstillingen av amider med formel I som definert ovenfor, er således et annet trekk ved foreliggende oppfinnelse sammen med de kjemiske mellomprodukter som inngår i slike fremgangsmåter, og som generelt er beskrevet i det etterfølgende og de angitte eksempler, hvor de angitte radikaler har samme betydning som angitt ovenfor, hvis intet annet er angitt. En slik fremgangsmåte kan gjennomføres ved at man:

(a) behandler et piperidon med formel II med en tilsvarende forbindelse med formel R^1Li i et aprotisk oppløsningsmiddel, såsom THF. Litiumforbindelsen kan hensiktsmessig fremstilles in situ ved å reagere en forbindelse med formel R^1Z , hvor Z er en halogen-gruppe, eller hvis den er hydrogen, med en (1-6C)alkyllitiumforbindelse, f.eks. n-butyllitium, ved temperaturer fra -20 til -100°C.

(b) Ved at man behandler et tilsvarende amid med formel IIa med et egnet reduksjonsmiddel, f.eks. litiumaluminiumhydrid eller et borandimetylsulfid-kompleks;

(c) ved at man behandler et aldehyd med formel III (G er hydrogen) med et tilsvarende piperidin med formel IV i nærvær av et reduksjonsmiddel, f.eks. natriumcyanoborhydrid;

(d) for fremstillingen av en forbindelse med formel I hvor X eller Y kan være en (1-6C)alkoksygruppe, ved at man behandler en forbindelse med formel I hvor X eller Y er hydroksy, med et (1-6C)alkylhalogenid i nærvær av en base, (f.eks. et alkalimetallhydrid). Reaksjonen kan utføres ved temperaturer fra 0 til 20°C i et passende oppløsningsmiddel såsom tetrahydrofuran. En sekvens av reaksjoner for fremstilling av en hydroksyforløper er eksemplifisert i eksemplene 89-91.

Hvis de ikke er kommersielt tilgjengelige, kan de nødvendige utgangsforbindelser for ovennevnte fremgangsmåter fremstilles ved andre fremgangsmåter som er valgt fra standard organisk kjemisk teknikk, og teknikk som er analog for syntese av kjente strukturelt liknende forbindelser, eller teknikker eller fremgangsmåter som er analoge til de ovenfor angitte fremgangsmåter, eller de fremgangsmåter som er beskrevet i eksemplene. Det skal bemerkes at forbindelser med formelen R^1Z kan fremstilles ved teknikk analog til det som er angitt av Brandsma et al., Preparativ Polar Organometallic Chemistry I, Springer-Verlag, 1. utg. 1987. I de etterfølgende diskusjoner og angitte reaksjonsskjemaer har man anvendt standard kjemiske forkortelser og akronymer, dvs. at "Et" betyr etyl, "THF" er tetrahydrofuran, "^tBu" er tert.-butyl, "RT" er romtemperatur, "DMSO" er dimetylsulfoksyd, "Me" er metyl, "Cbz" er karbobenzyloksi og "Ph" er fenyl. "Z" betyr en halogengruppe, f.eks. klor, i forbindelse med Grignard-reagenser eller alkyl-litiumforbindelser.

Et vanlig mellomprodukt for fremstilling av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er en syre (G er hydroksyl) eller syrehalogenid (G er en halogengruppe såsom klor) med formel III. Dette mellomproduktet kan fremstilles som angitt i reaksjonsskjema I (angitt sammen med de andre etterfølgende reaksjonsskjemaer i de sider som ligger etter eksemplene og formlene). Et antrakinon med formel 10 kan reduseres til det tilsvarende antracen med formel 12 ved å bruke sink og vandig ammoniakk. Antracen 12 kan omdannes til det tilsvarende 9-aldehyd 14 ved å bruke fosforoksytriklorid og N-metylformanilid. En reaksjon mellom aldehyd 14 og vinylacetat (Diels-Alder-reaksjon) gir broforbindelsen 16 som så kan oksyderes med kromtrioksyd (i nærvær av svovelsyre) til den tilsvarende syren 18. Denne kan så suksessivt behandles med tionylklorid (f.eks. i toluen), hvorved man får fremstilt det tilsvarende 9-syrekloridet, fulgt av natriumazid (f.eks. en blanding av vann og aceton), noe som gjør at man får fremstilt det tilsvarende 9-acylazidet som deretter oppvarmes (f.eks. i toluen) for å få en omleiring til det tilsvarende isocyanatet som deretter behandles med et alkalimetallhydroksyd (i en alkohol såsom etanol), noe som spalter acetylgruppen til hydroksy og hydrolyserer isocyanatgruppen til amino, hvorved man får fremstilt 9-aminet 20. Dette kan så behandles med et alkalimetall (f.eks. natrium) nitritt (f.eks. i eddiksyre), hvorved man får en ringsammentrekning og et 9-aldehyd med formel 22. Dette aldehydet 22 kan oksyderes med kromtrioksyd i nærvær av svovelsyre, hvorved man får fremstilt den tilsvarende 9-syren med formel 24 (tilsvarer syren med formel 3, G = hydroksyl). Det tilsvarende 9-syrekloridet kan fremstilles ved å behandle syren 24 med tionylklorid eller oksalyklorid.

Det skal angis at hvis det er ønskelig med et 2,7-dihalogen-substituert metanoantracen, så kan dette fremstilles som angitt i de etterfølgende eksempler ved å starte med en (uoppløst) syre 24 som er monosubstituert i 2-stillingen med det forønskete halogenet (f.eks. klor), skjønt det i den etterfølgende diskusjon og beskrivelse er underforstått at man eventuelt kan bruke en optisk anrikt isomer (f.eks. 26) hvis man ønsker et tilsvarende optisk anrikt dihalogensubstituert produkt. Syren 24 kan reageres med tionylklorid til det tilsvarende 9-syrekloridet fulgt av en tilset-

ning av en lavere alkohol (f.eks. metanol eller etanol), noe som gir en lavere 9-alkylester. 2-halogenesteren kan så nitreres i 7-stillingen ved en reaksjon med et egnet nitreringsmiddel såsom en kombinasjon av trifluoreddiksyreanhydrid og ammoniumnitrat under en inert gass (f.eks. nitrogen). Denne reaksjonen vil vanligvis gi en blanding av 2-halogen-6-nitro og 2-halogen-7-nitroisomerer som kan skilles ved vanlige kjent separasjonsteknikk, f.eks. omkrystallisering eller kromatografi på silisiumdioksydgel. 2-halogen-7-nitroisomerer kan reduseres til den tilsvarende 7-amino-2-halogenforbindelsen ved hjelp av et egnet reduksjonsmiddel såsom tinnklorid, og det fremstilte 7-amino-2-halogenidet kan omdannes til den tilsvarende 2,7-dihalogenalkylesteren med en reaksjon med et diazotiseringsmiddel såsom tert-butylnitritt fulgt av en behandling med kobberhalogenid, f.eks. kobberklorid eller kobberbromid. Esteren kan så spaltes med en egnet base (f.eks. et alkalimetallhydroksyd), noe som gir den tilsvarende 2,7-dihalogensubstituerte syren.

Videre skal det angis at hvis det er ønskelig med et oksygenert substituert metanoantracen (f.eks. et 2-klor-7-metoksyderivat) så kan dette fremstilles som angitt i de etterfølgende eksempler, ved at man starter ut med et 7-amino-2-halogenderivat. Aminet behandles med et diazotiseringsmiddel såsom et tertiært butylnitritt, fulgt av en behandling med saltet av en egnet syre, f.eks. trifluoreddiksyre (saltet kan f.eks. fremstilles ved hjelp av kaliumkarbonat i trifluoreddiksyre som oppløsningsmiddel). Det resulterende trifluoracetatet kan hydrolyseres på vanlig kjent måte, mens (1-6C)alkylgruppene knyttet til oksygenatomet behandles med en base i nærvær av et tilsvarende (1-6C)alkylhalogenid (f.eks. metyljodid).

Som angitt med bokstavene R,S i reaksjonsskjema I, så er syren 24 racemisk. Oppløsning av den racemiske syren 24 kan utføres ved fraksjonert utkrystallisering av diastereomeriske salter dannet ved å tilsette et kiralt amin, f.eks. (+)-pseudo-efedrin fra et egnet oppløsningsmiddel såsom etanol, noe som gir en optisk anriket syre 26. Behandling av denne med tionylklorid gir det tilsvarende optisk anrikete syrekloridet. Optisk anrikete mellomprodukter kan anvendes i kirale synteser for å fremstille optisk anrikete forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse.

Et amid med formel IIa kan fremstilles ved å behandle et syreklorid med formel III ($G = \text{klor}$) med et piperidin med formel IV i nærvær av en base, f.eks. et trialkylamin som trietylamin.

Et piperidon med formel II kan fremstilles som vist i reaksjonsskjema II, ved å oksydere et tilsvarende hydroksy-piperidin med formel 32 ved hjelp av et passende oksydasjonsmiddel som f.eks. (1) kromtrioksyd i nærvær av svovelsyre og et egnet oppløsningsmiddel såsom aceton; (2) svoveltrioksyd-pyridinkompleks i nærvær av en base såsom et trialkylamin (trietylamin er vist som en illustrasjon) og et egnet oppløsningsmiddel som en kombinasjon av metylenklorid og DMSO; eller (3) en kombinasjon av oksalyklorid og DMSO, fulgt av en behandling med en base såsom et trialkylamin og et oppløsningsmiddel såsom metylenklorid.

Et hydroksypiperidin med formel 32 kan fremstilles ved alle de synteseveier som er vist på reaksjonsskjema II. 9-aldehydet 22 kan behandles direkte med 4-hydroksypiperidin fulgt av en reduksjon (i nærvær av et tørkemiddel såsom en molekylær sil) med natriumcyanoborhydrid i et egnet oppløsningsmiddel såsom metanol, hvorved man får fremstilt hydroksypiperidinet 32.

Alternativt kan 9-aldehydet 22 først oksyderes og omdannes til det tilsvarende 9-syrekloridet som beskrevet tidligere, fulgt av en behandling med 4-hydroksypiperidin, enten i et overskudd eller med en tilsatt base såsom et trialkylamin (f.eks. trietylamin), hvorved man får fremstilt det tilsvarende amidet 30. Reduksjon av dette med litiumaluminiumhydrid i dietyleter eller tetrahydrofuran kan så gjennomføres, hvorved man får fremstilt hydroksypiperidinet 32.

Piperidiner med formel IV kan syntetiseres som vist på skjema III. 4-hydroksypiperidinet 50 kan reageres med karbobenzyloksyklorid (Cbz-Cl) i nærvær av en base såsom Et_3N for å beskytte piperidinonitrogenet og derved få fremstilt den tilsvarende 1-(karbobenzyloksy)piperidin-4-olen 52. Oksydasjon av denne forbindelsen med oksalyklorid og DMSO fulgt av en behandling med en base (Et_3N) i et oppløsningsmiddel såsom metylenklorid, gir det tilsvarende beskyttete 4-piperidonet 54. Dette kan så behandles med en organilitiumforbindelse R^1Li eller en Grignard-reagens R^1MgZ , ved temperaturer fra -20 til -70°C og i et oppløsningsmiddel som THF eller Et_2O , noe som gir det tilsvarende beskyttete

hydroksypiperidinet 56. Fra denne forbindelsen kan man fjerne de beskyttende grupper ved behandling med en palladium-på-karbon-katalysator (f.eks. 10% Pd/C) og cykloheksen i et oppløsningsmiddel såsom etanol, noe som gir det tilsvarende forønskete hydroksypiperidin med formel IV.

Det skal bemerkes at mange av de utgangsforbindelser for de syntetiske veier som er beskrevet ovenfor er kommersielt tilgjengelige og/eller er angitt i den vitenskapelige kjemiske litteratur.

Eksempler på egnete farmasøytisk akseptable salter er organiske syreaddisjonssalter dannet med syrer som danner fysiologisk akseptable anioner, f.eks. tosylat, metansulfonat, acetat, tartrat, citrat, suksinat, benzoat, ascorbat, α -keto-glutarat og α -glycerofosfat. Egnete uorganiske salter kan også fremstilles som sulfat, nitrat og hydroklorid. Farmasøytisk akseptable salter kan fremstilles ved hjelp av standard fremgangsmåter som er velkjent i den farmasøytiske industri, f.eks. ved at man reagerer en forbindelse med formel I med en egnet syre som har et fysiologisk akseptabelt anion.

Ved behandlinger av psykoser vil en forbindelse med formel I vanligvis tilføres som et passende farmasøytisk preparat som inneholder en forbindelse med formel I som definert ovenfor, sammen med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærestoff, og hvor preparatet er tilpasset den tilførselsvei som er valgt. Slike preparater inngår også som et trekk ved foreliggende oppfinnelse. De kan fremstilles ved å anvende vanlig kjente fremgangsmåter, fortynningsmidler og bindemidler og kan opparbeides i en rekke forskjellige doseringsformer. De kan f.eks. være i form av tabletter, kapsler, oppløsninger eller suspensjoner for oral tilførsel; i form av suppositorier for rektal tilførsel; i form av sterile oppløsninger eller suspensjoner for tilførsel ved en intravenøs, intravesikulær, subkutan eller intramuskulær injeksjon eller infusjon; eller i form av et plaster for transdermal tilførsel. Oral tilførsel er foretrukket.

Den mengde av forbindelsen med formel I som tilføres vil selvsagt variere etter velkjente medisinske prinsipper idet man tar hensyn til tilførselsvei, graden av den psykotiske tilstanden samt størrelse og alder på pasienten. Vanligvis vil en forbindelse

med formel I bli tilført et varmblodig dyr (og heri inngår mennesket), slik at man får en effektiv dose på daglig basis som varierer fra ca. 0,01 til 40 mg/kg kroppsvekt. Hvis f.eks. forbindelsen tilføres intramuskulært, så vil den anvendes i mengder på fra 0,01 til omtrent 10 mg/kg kroppsvekt. Hvis den tilføres oralt vil den bli anvendt i mengder fra 0,1 til ca. 40 mg/kg kroppsvekt.

Det er innlysende at en forbindelse med formel I kan tilføres sammen med andre terapeutiske eller profylaktiske midler og/eller preparater som er forenlige med nevnte forbindelser. Vanligvis vil forbindelser innenfor den foreliggende oppfinnelse ikke vise noen indikasjon på ytre toksisitet ved laboratorieprøver på dyr i doser som ligger flere ganger over den minimalt effektive dosen.

Forbindelser med formel I er antagonister for dopamin D-2-reseptorer, og de kan anses derfor å kunne brukes som anti-psykotiske midler. D-2-antagonisme kan påvises ved standardprøver såsom antagonismen for [^3H]-spiperonbinding (test A) og/eller som antagonismen for apomorfin-indusert klatring og apomorfin-indusert oppbrytning av svømming (test B).

Test A

Den reseptorbindingsprøve som ble brukt for å måle affiniteter for forskjellige forbindelser for dopaminet (DA) D-2-reseptorsubtypen, er den som er beskrevet av Saller og Salama i J. Pharmacol. Exp. Ther. 236, s. 714, 1986.

Mer spesielt ble rottestriatale membraner brukt. Disse vevs-membranene ble fremstilt og vasket én gang i 50 volumer av en passende Tris-HCl-buffer. For D-2-reseptorbindingsprøven ble de striatale membraner suspendert til en sluttkonsentrasjon på 8 mg/ml i 50 mM Tris HCl med 40 nM ketanserin, pH 7,7. Ikke-spesifikk binding til D-2-reseptorer ble målt i nærvær av 1,0 μM (+)-butaklamol. IC_{50} -verdiene (den konsentrasjon av forbindelsen som ga en 50% omleiring) for omleiringen av 0,5 nM [^3H]-spiperon ble bestemt ved å bruke minst fem konsentrasjoner av hver forbindelse i tre paralleller. En halv ml av membransuspensjonen ble inkubert med den forbindelse som skulle prøves, ven, væske eller en ikke-spesifikk forbindelse, ligand og passende Tris-HCl-buffer. Det totale sluttreaksjonsvolumet var 1 ml i hvert rør, og dette ble

inkubert ved 37°C i et kvarter for å lette bindingen og sikre at man hadde oppnådd en likevekt. Man brukte et Brandel filtrerings-system utstyrt med FG/B-filtre for å skille bundet fra fri forbindelse. Mengden av bundet forbindelse til membranene ble målt ved en væskescintillasjonstellingsteknikk. IC_{50} -verdiene ble oppnådd fra minste kvadraters regresjonsmetode fra en logit-log transformasjon av de oppnådde data. Typiske IC_{50} -resultater i denne prøven var 3 nM (nanomol) for forbindelsen fra eksempel 49, og 12 nM for forbindelsen fra eksempel 5.

Test B

Hunn-Swiss-Webster-mus som veide ca. 20 g ble sultet i ca. 24 timer og så gitt oralt forskjellige doser av enten den væske man brukte for oppløsningen eller selve prøveforbindelsen i en rekke forskjellige doser (N = 20 mus pr. behandlingsgruppe). 30 minutter senere ble de dosert med apomorfin HCl i en dose på 1,25 mg/kg kroppsvekt subkutunøst, og plassert i klatrebur. Klatreburene var 9 cm brede, 15 cm dype og 30 cm høye. Én av veggene hadde 27 horisontale klatrepinner som var plassert 1 cm fra hverandre. 13 minutter etter apomorfintilførselen ble hver mus observert kontinuerlig i 1 minutt og man noterte den høyeste og laveste klatrepinnen som ble nådd av framføttene. Midlet av disse to tallene ble brukt som den oppnådde verdien for denne musen (den høyeste og laveste verdi var henholdsvis 27 og 0). Umiddelbart etter nevnte 1 minutts klatreobservasjon ble hver mus plassert i en sirkulær svømmetank i 2 minutter og man noterte seg antall svømminger. Tankens høyde var 15 cm og diameteren 28 cm. En sylinder med en diameter på 10,5 cm ble plassert i sentrum av tanken, og sylindere hadde en høyde på 17 cm, hvorved man fikk en sirkulær svømmekanal som var 8,75 cm bred. Vann-nivået var 5,5 cm og temperaturen var ca. 20°C. Det ble plassert merker på gulvet og på siden av tanken 180° fra hverandre. Et "svøm" ble notert hver gang en mus svømte fra et merke til et annet. Musene ble observert gjennom et overspeil og man anga antall svømminger på 180° for hver mus. Aktiviteten i denne prøven blir indikert ved en nedsatt klatreevne fulgt av en forøket evne til å svømme ved en gitt dose av prøveforbindelsen. Typiske resultater i denne prøven for

minimumseffektive doseverdier var 1,3 mg/kg kroppsvekt for forbindelsen fra eksempel 49 og 20 mg/kg kroppsvekt for forbindelsen fra eksempel 5.

Vanligvis ble forbindelser ansett å være aktive hvis de ga en IC_{50} -verdi på 500 nM eller mindre i prøve A, og/eller var aktive etter en oral dose på 40 mg/kg eller mindre i prøve B.

Oppfinnelsen vil nå bli illustrert ved hjelp av de følgende ikke-begrensende eksempler hvor, hvis intet annet er angitt:

(i) temperaturer er angitt i grader Celsius (C), eksperimentene ble utført ved romtemperatur, dvs. ved temperaturer varierende fra 18-25°C.

(ii) Fordampning av oppløsningsmiddelet ble utført i et roterende fordampningsapparat ved et redusert trykk (600-4000 paskal; 4,5-30 mm Hg) ved en badetemperatur på opptil 60°C;

(iii) kromatografi ble utført på Merck Kieselgel (art. 9385) eller Baker Flash silisiumdioksydgel; tynnsjikt-kromatografi (TLC) ble utført på Analtech 0,25 mm silisiumdioksydgel GHLF-plater (art. 21521), som selges av Analtech, Newark, DE, USA;

(iv) høytrykks væske-kromatografi (HPLC) for analyse av enantiomerisk renhet for de kirale forbindelser ble utført enten på en 25 cm x 4,6 mm Chiralcel™ OD eller en 15 cm x 4,6 mm Ultron Ovomucoid-kolonne som selges av JT Baker Inc.; HPLC-analyser for de fleste reaksjoner og sluttprodukter ble utført enten på en 25 cm x 4,6 mm Supelcosil™ LC-8-DB, en 25 cm x 4,6 mm Supelcosil™ LC-18-DB-kolonne som selges av Supelco, State College, PA, USA eller en 25 cm x 4,6 mm Zorbax™ RX-kolonne.

(v) Vanligvis ble reaksjonenes utvikling fulgt ved hjelp av TLC og/eller HPLC, og de angitte reaksjonstider er kun ment som rene illustrasjoner;

(vi) smeltepunktene er ukorrigerte og (dec) indikerer en dekomponering; og smeltepunktene er angitt slik det ble oppnådd for de beskrevne forbindelser; og ved isolasjon av forbindelsene kan det oppstå polymorfisme med forskjellige smeltepunkter i enkelte preparater;

(vii) alle sluttprodukter var i alt vesentlig rene som påvist ved TLC og/eller HPLC og hadde tilfredsstillende kjernemagnetiske resonansspektra (NMR) og mikroanalytiske data;

(viii) angitte utbytter er kun ment som en illustrasjon;

(ix) de reduserte trykk er gitt som absolutte trykk i pascal (Pa); andre trykk er gitt som målertrykk i bar;

(x) kjemiske symboler har sin vanlige betydning, og man har brukt de følgende forkortelser: v (volum), w (vekt), smp (smeltepunkt), l (liter), ml (milliliter), g (gram), mmol (millimol), mg (milligram), min (minutter), t (timer); og

(xi) oppløsningsmiddelforhold er gitt på volumbasis (v/v).

Eksempel 1

1-(2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(3-pyridyl)piperidin-4-ol

En avkjølt oppløsning (-90°C) av n-butyllitium (2,5 M i heksan, 2,40 ml, 6,0 mmol, 1,5 ekv.) i 40 ml tetrahydrofuran ble under nitrogen tilsatt 0,540 ml (5,6 mmol, 1,4 ekv.) nylig destillert 3-brompyridin. Metall-halogenutbytningsreaksjonen ble oppvarmet til -75°C og holdt på denne temperaturen i 1,5 timer. I løpet av dette tidsrom utviklet det seg en mørkegrønn oppløsning med fine partikler. Man tilsatte så en oppløsning av 1,35 g (4,0 mmol) av 1-(2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon i 10 ml tetrahydrofuran ble så dråpevis tilsatt, og oppløsningens farge ble dypt gul. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur i løpet av 1 time og tilsatt 50 ml vann. Den vandige fasen ble så ekstrahert med 3 x 60 ml etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og redusert til en olje. Reaksjonsblandingen ble renset ved kromatografi på silisiumdioksydgel (80 ml, elueringsmiddel: etylacetat), noe som ga 1,35 g (81%) av tittelforbindelsen som et hvitt faststoff. TLC-analyse (R_f = 0,20, etylacetat). ^1H NMR (D_6 -DMSO, 300 MHz) 8,69 (br s, 1H), 8,41 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,83 (dt, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,29 (m, 5H), 6,95 (m, 3H), 5,05 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,34 (s, 1H), 2,75 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), MS (CI, CH_4) m/z 417 ($M+1$.100), 419 (36), 445 ($M+29$,15), 399 (15).

Den frie basen ble oppløst i dietyleter inneholdende en mindre mengde metylenklorid, ble surgjort med HCl-holdig eter og hydrokloridsaltsuspensjonen ble så fortynnet med ytterligere eter.

Saltet ble frafiltrert, vasket med frisk eter og tørket i vakuum (50°C, 13 pascal, 18 timer), noe som ga et hvitt faststoff, smp. 225-228°C (dek.).

Analyse for $C_{26}H_{25}ClN_2O \cdot 2 \cdot 1HCl \cdot H_2O$:

Beregnet: C 61,04, H 5,73, N 5,48

Funnet: C 60,91, H 5,64, N 5,29

Utgangspiperidonet ble fremstilt på følgende måte:

a. 2-klorantracen

En rørt suspensjon av 1260 g (5,19 mol) av 2-klorantrakinon i 7,5 l konsentrert ammoniumhydroksyd og 2,5 l vann ble oppvarmet til 40°C. 845 g, 12,93 mol sinkstøv ble tilsatt i én porsjon, og oppløsningens farge ble dyp rød. Blandingen ble rørt i 45 minutter ved 50°C og så forsiktig behandlet med en ny porsjon av 845 g sinkstøv. Etter tilsetningen ble den rørte blandingen langsomt i løpet av 3 timer oppvarmet til 90°C og holdt på 90-95°C i 2 timer (den røde fargen forsvant). TLC-analyse (silisiumdioksydgel; heksan:metylenklorid (3:1)) viste en fullstendig omdannelse av antrakinonet ($R_f = 0,35$) til det forønskete antracenet ($R_f = 0,80$). Reaksjonsblandingen ble så rørt over natten og så avkjølt til romtemperatur. Den avkjølte blandingen ble behandlet med 4 l metylenklorid, rørt i 2 timer og filtrert gjennom celitt for å fjerne sinkoverskuddet. Filterkaken ble vasket med 6 x 1 l metylenklorid. Det samlede metylenkloridlaget ble skilt fra det vandige laget, behandlet med 3 l 6 N saltsyre og rørt i 2 timer. Et første utbytte av 2-klorantracen ble oppsamlet ved filtrering og vasket med 4 x 1 l vann. Vakuumbørking ga et lyst gult krystallinsk produkt med en vekt på 804,6 g (smp. 220-221°C). Metylenkloriddelen av filtratet ble konsentrert i vakuum til 10% av det opprinnelige volumet. Denne fremgangsmåten ga ytterligere 158,5 g av den forønskete forbindelsen, noe som ga et totalt utbytte av 963,1 g (87,2%). 1H NMR ($CDCl_3$) 8,39 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,96 (s, 4H), 7,49 (s, 2H), 7,36 (d, $J=8,7$ Hz, 1H).

b. 2-klor-9-formylantracen

2,45 kg, 18,12 mol N-metylformanilid ble behandlet med 2,66 kg 17,35 mol fosforoksyklorid i løpet av 40 min ved romtemperatur. Det intermediære Vilsveier-komplekset ble rørt i 2 timer ved rom-

temperatur, så tilsatt 963 g 4,53 mol 2-klorantracen (beskrevet i eksempel 1a) og 1 l o-diklorbenzen. Den resulterende lyse gule blandingen ble gradvis oppvarmet i løpet av 1,5 time til 90°C, og på dette tidspunkt inntraff en eksotermisk reaksjon som hevet reaksjonstemperaturen til 115°C. Varmeoverskuddet ble fjernet inntil den eksotermiske reaksjonen stoppet (45 min), hvorefter blandingen ble holdt på 90°C i 9 timer og så avkjølt. TLC-analyse (silisiumdioksydgel; etylacetat:heksan 1:4) viste en mindre mengde uomsatt antracen ($R_f = 0,90$), en mindre mengde av 3-klorisomerer ($R_f = 0,65$) og 2-klorisomerer ($R_f = 0,58$) som hovedkomponenten. Den avkjølte reaksjonsblanding ble hellt over i 27 l isvann, og man fikk utfelt en mørkebrun tjære. Det vandige laget ble hellet vekk fra tjæren og ekstrahert med 5 x 2 l metylenklorid. De samlede ekstraktoppløsninger ble brukt for å gjenoppløse tjæreproduktet. Metylenkloridoppløsningen ble vasket med 4 x 1,5 l 3 N saltsyre, fulgt av 2 l vann og så tørket over magnesiumsulfat. Ekstraktene ble filtrert, så trykkfiltrert gjennom et sjikt av silisiumdioksydgel, eluert med metylenklorid inntil man hadde innvunnet alt av den forønskete forbindelsen. Elueringsmiddelet ble konsentrert i et roterende fordampningsapparat, noe som ga en suspensjon av lyse gule krystaller (i o-diklorbenzen). Krystallene ble frafiltrert, vasket med 2 x 500 ml dietyleter og så vakuumtørket, noe som ga 619,7 g (56,9%) av det forønskete 2-klor-9-formylantracen (spm. 148-150°C). ^1H NMR (CDCl_3) 11,35 (s, 1H), 9,02 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 8,81 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,90 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,42 (m, 1H).

c. 12-acetoksy-2-klor-9-formyl-9,19-dihydro-9,10-etanoatracen (E- og Z-isomerer)

En blanding av 100 g (0,415 mol) 2-klor-9-formylantracen (beskrevet i eksempel 1b) og 400 ml (374 g, 4,34 mol) vinylacetat ble plassert i en bombe av rustfritt stål (PARR) og oppvarmet til 200°C (sandbadstemperatur) i 24 timer og så avkjølt. Reaksjonsblanding ble konsentrert i et roterende fordampningsapparat for å fjerne overskudd av vinylacetat, som ga et råprodukt i form av et beige krystallinsk faststoff. Råproduktet fra flere synteser som i alt forbrukte 670 g (2,78 mol) av 2-klor-9-formylantracen

ble slått sammen. Behandling med 1,0 l dietyleter ga et hvitt krystallinsk faststoff som ble frafiltrert, vasket med 2 x 300 ml dietyleter og så vakuumbørket, noe som ga 629,0 g (69,1%) av tittelforbindelsen (smp. 145-153°C). ¹H NMR (CDCl₃) 10,58 (s) og 10,64 (s, 1H), 7,63 (m) og 7,76 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,15-7,36 (m, 6H), 5,46 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 2,55 (m, 1H), 1,88 (s) og 1,91 (s, 1H), 1,55 (m, 1H).

Fordampning av filtratene og vaskeoppløsningene ga en tykk brun olje som ble rensset ved kolonnekromatografi på silisiumdioksydgel og eluering med en oppløsningsmiddelblanding av metylenklorid og heksan (1:1). Det innvundne faste produkt ble omkrystallisert fra dietyleter:heksan (1:1; 400 ml), noe som ga ytterligere 175,5 g (19,3%) av den forønskete forbindelsen.

d. 12-acetoksy-2-klor-9,10-dihydro-9,10-etano-9-antracen-karboksylsyre (E- og Z-isomerer)

En rørt oppløsning av 629,0 g (1,925 mol) 12-acetoksy-2-klor-9-formyl-9,10-dihydro-9,10-etanoantracen (beskrevet i eksempel 1c) ble oppløst i 8 l aceton og behandlet med Jones-reagens (1,5 l, ca. 0,93 mol fremstilt som beskrevet i Fieser & Fieser vol. 1, s. 142) i løpet av 1 time ved 10-20°C. Etter tilsetningen ble blandingen rørt i 4 timer ved romtemperatur. TLC-analyse (silisiumdioksydgel, metylenklorid) viste en fullstendig omdannelse av aldehydet ($R_f = 0,73$). 100 ml isopropanol ble tilsatt, og reaksjonsblandingene ble rørt i 18 timer for å destruere eventuelt overskudd av Jones-reagens, noe som resulterte i en hvit suspensjon over en grønn til svart grøt (kromsalter). Den hvite supernatanten ble tatt ut, og grøten ble vasket med 5 x 500 ml aceton. Acetonvaskoppløsningene ble slått sammen med supernatanten og konsentrert i et roterende fordampningsapparat til et sluttvolum på 2 l. Resten ble hellt over i 10 l isvann og rørt kraftig i 5 timer, noe som ga et hvitt faststoff. Dette ble frafiltrert, vasket med 3 x 1 l vann og vakuumbørket, noe som ga 665,3 g (kvantitativt utbytte) av den forønskete karboksylsyren (smp. 270-273°C (dek.)) ¹H NMR (D₆-DMSO) 13,95 (s, 1H), 7,79 (m) og 7,87 (s, 1H), 7,12-7,45 (m, 6H), 5,27 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,81 (s) og 1,84 (s, 3H), 1,38 (m, 1H) IR maks (KBr) 1690 cm⁻¹, C=O, -COOH; 1740 cm⁻¹, C=O, -COCH₃.

e. 12-acetoksy-2-klor-9,10-dihydro-9,10-etano-9-antracen-9-ylkarbonylchlorid (E- og Z-isomerer)

665 g 12-acetoksy-2-klor-9,10-dihydro-9,10-etano-9-antracen-karboksylsyre (beskrevet i eksempel 1d) (1,94 g) ble suspendert i 8 l toluen. 400 g (3,36 mol) tionylchlorid ble tilsatt i én porsjon ved romtemperatur, fulgt av en katalytisk mengde på 2 ml N,N-dimetylformamid. Blandingen ble gradvis oppvarmet til koking (80°C) i løpet av 1 time, kokt ved denne temperatur med tilbakeløp i 8 timer, noe som ga en klar lysebrun oppløsning. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble konsentrert i et roterende fordampningsapparat under pumpevakuum for å fjerne toluenen. Råproduktet av syrekloridet ble isolert som et voksaktig brunt faststoff (804 g, 115% av den teoretiske mengde) og brukt som råprodukt i den neste reaksjonen. en mindre prøve av utbyttet ble tørket under høyvakuum og ga en prøve for spektralkarakterisering. ^1H NMR (CDCl_3) 7,87 (m, 1H), 7,18-7,40 (m, 6H), 5,57 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 2,58 (m, 1H), 1,91 (s) og 1,94 (s, 3H), 1,50 (m, 1H), IR max (klar film): 1750 cm^{-1} , C=O, $-\text{COCH}_3$; 1790 cm^{-1} , C=O, $-\text{COCl}$.

f. 12-acetoksy-2-klor-9,10-dihydro-9,10-etanoantracen-9-ylkarbonylazid (E- og Z-isomerer)

Det urene 12-acetoksy-2-klor-9,10-dihydro-9,10-etano-9-antracen-9-ylkarbonylchloridet (beskrevet i eksempel 1e) (804 g, ca. 1,94 mol) ble oppløst i 8 l aceton, og den resulterende oppløsningen ble avkjølt på et is/metanolbad til -5°C. Den rørte blandingen ble behandlet med en vandig oppløsning av 380 g (5,84 mol) natriumazid i 1 l vann tilsatt i løpet av 30 min. Den resulterende suspensjonen ble rørt i 3 timer ved 0°C og så hensatt for oppvarming til romtemperatur. Den ble så konsentrert i et roterende fordampningsapparat ved 15-20°C og ved å bruke pumpevakuum for å fjerne acetonen. Resten ble delt mellom 5 l vann og 5 l toluen, rørt i 1 time og så filtrert. To-fasefiltratet ble skilt, og den vandige delen ble ekstrahert med 5 x 1 l toluen. Tolueneekstraktene ble brukt for å gjenoppløse filterkaken som tidligere var isolert. Den samlede toluenoppløsning ble vasket med 2 l saltoppløsning og så tørket over magnesiumsulfat. Toluenoppløsningen ble filtrert, konsentrert til 1/2 volum på et roterende fordampningsapparat ved 15-20°C under pumpevakuum.

Dette ga en tolueenoppløsning av acylazidet (man antok at utbyttet var kvantitativt) som ble brukt direkte i neste reaksjon. En mindre prøve av oppløsningen ble fordampet under høyvakuu for å isolere en prøve av acylazidet som et hvitt noe klebrig faststoff for spektralkarakterisering. ^1H NMR (CDCl_3) 7,80 (m, 1H), 7,16-7,33 (m, 6H), 5,39 (m, 1H), 4,27 (t, $J=2,6$ Hz, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,89 (s) og 1,92 (s, 3H), 1,47 (m, 1H), IR maks (nujol): 1720 cm^{-1} , C=O, $-\text{CON}_3$; 1750 (cm^{-1} , C=O, $-\text{COCH}_3$; 2160 cm^{-1} , $\text{N}=\text{N}=\text{N}$.

g. 12-acetoksy-2-klor-9-isocyanat-9,10-dihydro-9,10-etano-antracen (E- og Z-isomerer)

Tolueenoppløsningen av det urene acylazidet isolert i den foregående reaksjonen (ca. 713,5 g, 1,94 mol i 6 l tolueen) ble gradvis i løpet av en halv time oppvarmet til 65°C . På dette punkt fikk man en rask utvikling av nitrogen fulgt av en eksoterm reaksjon som hevet temperaturen til 95°C . Varmekappen ble fjernet inntil den eksotermiske reaksjonen var avsluttet (ca. 30 min), hvorefter blandingen ble kokt under tilbakeløp i 3 timer og så hensatt til avkjøling. Tolueenet ble fjernet i et roterende fordampningsapparat ved hjelp av et pumpevakuu, og man fikk det urene isocyanatet som en tykk ravfarget olje (738,5 g, 112% av det teoretiske utbyttet). Dette produktet ble brukt i den neste reaksjonen uten ytterligere rensing. En prøve av oljen ble tørket under høyvakuu for å få en prøve for spektral karakterisering. ^1H NMR (CDCl_3) 7,54 (m, 2H), 7,15-7,30 (m, 5H), 5,03 (m, 1H), 4,26 (t, $J=2,6$ Hz, 1H), 2,55 (m, 1H), 1,98 (s) og 2,00 (s, 3H), 1,56 (m, 1H), IR maks (klar film): 1750 cm^{-1} , C=O, $-\text{COCH}_3$; 2260 cm^{-1} , $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$.

h. 9-amino-2-klor-12-hydroksy-9,10-dihydro-9,10-etanoantracen (E- og Z-isomerer)

Det urene isocyanatet fra den foregående reaksjonen (738,5 g, 1,94 mol) ble oppløst i 7 l absolutt etanol, noe som ga en lys ravfarget oppløsning. Denne ble behandlet med 800 g 20% vandig natriumhydroksyd (20 mol i 4 l vann) tilsatt på én gang ved romtemperatur. Reaksjonsblanding ble umiddelbart rødbrun ved tilsetningen av basen. Blanding ble kokt under tilbakeløp i 8 timer og så avkjølt. TLC-analyse (silisiumdioksydgel, metylen-

klorid) viste et fullstendig forbruk av isocyanatet ($R_f = 0,80$). Reaksjonsblandingen ble konsentrert i et roterende fordampningsapparat for å fjerne etanolen, hvorved man fikk en vandig suspensjon av produktet, og denne suspensjonen ble ekstrahert med 3 x 5 l metylenklorid. De samlede ekstrakter ble vasket med 2 l vann og 1 l saltoppløsning, og deretter tørket over magnesiumsulfat. Filtrering fulgt av en fjerning av oppløsningsmiddelet i vakuum ga den urene aminoalkoholen som et klebrig gulbrunt faststoff. Behandling med 1 l dietyleter ga den rene forbindelsen som et fløtefarget pulver hvis vekt var 445,8 g (84,5%) (smp. 164-167°C). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7,09-7,43 (m, 7H), 4,21 (t, $J=2,6$ Hz, 1H), 3,77 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,25 (br s, 3H), 1,48 (m, 1H).

i 2-klor-9-formyl-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen

Nevnte 9-amino-2-klor-12-hydroksy-9,10-dihydro-9,10-etanoantracen (beskrevet i eksempel 1h) (445,5 g, 1,64 mol) ble oppløst i 4 l iseddik, og den resulterende oppløsningen ble avkjølt til 10°C. En oppløsning av 340 g (4,93 mol) natriumnitritt i 1,4 l vann ble tilsatt reaksjonsblandingen i løpet av 1 time og tre kvarter. Temperaturen på blandingen ble holdt på 10°C under tilsetningen av nitrittet og i de etterfølgende 4 timer. Blandingen ble rørt over natten og hensatt for oppvarming til romtemperatur. TLC-analyse (silisiumdioksydgel, toluen:etylacetat (4:1)) viste en fullstendig omdannelse av aminoalkoholen ($R_f=0,12$) til 2-klor-9-formyl-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen ($R_f = 0,80$). Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 4 l vann og dette ga en utfelling av en rødbrun tjære. Den vandige supernatanten ble hellet av tjæren, fortynnet med et likt volum knust is og justert til pH 5-6 ved hjelp av fast natriumhydroksyd. Den resulterende vandige blandingen ble ekstrahert med 3 x 1,5 l etylacetat. De samlede etylacetatekstrakter ble brukt for å gjenoppløse tjæren, og den resulterende oppløsningen ble vasket med 2 x 1 l saltoppløsning og så tørket over magnesiumsulfat. Filtrering fulgt av en fjerning av oppløsningsmiddelet i vakuum ga et råprodukt i form av en tykk brun olje. Rensing av dette produktet ved kolonnekromatografi på silisiumdioksydgel og eluering med en oppløsningsmiddelblanding av metylenklorid og heksan (1:1) ga en tykk gul olje som utkrystalliserte seg ved henstand (311,7 g, 74,6%).

Behandling med en blanding av eter og heksan (1:6, 700 ml) ga et første utbytte av den rene tittelforbindelsen som et hvitt krystal-linsk faststoff, vekt 224,1 g (53,6%, smp. 91-92°C).

^1H NMR (CDCl_3) 10,39 (s, 1H), 7,50 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,20 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,01 (m, 3H), 4,37 (s, 1H), 2,80 (m, 2H).

Produkt innvunnet fra moderluten og vaskeoppløsningen ble rensert igjen ved kolonnekromatografi som beskrevet tidligere, hvorved man fikk fremstilt ytterligere 65,0 g (15,5%) av tittel-forbindelsen.

j. 2-klor-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracenkarboksylsyre

Til en avkjølt oppløsning (0°C) av 2-klor-9-formyl-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen (beskrevet i eksempel 1i) (20,0 g, 78,5 mmol) i 260 ml aceton ble tilsatt 24 ml av Jones reagens (27 g kromtrioksyd, 23 ml vann fortynnet til 100 ml av reagens-oppløsning) i porsjoner. Reagensen ble tilsatt inntil man fikk en vedvarende oransje farge. Reaksjonsblandingen som inneholdt en betydelig mengde reduserte kromsalter ble oppvarmet i romtemperatur. Oppløsningsmidlene ble fjernet i vakuum og erstattet med 300 ml vann mettet med natriumklorid. Den vandige fasen ble ekstrahert med 3 x 300 ml etylacetat. De samlede organiske ekstraktene ble ekstrahert med 3 x 400 ml 2,5 N NaOH. De basiske vandige ekstrakter ble surgjort med 3 N saltsyre, mettet med natriumklorid og ekstrahert med 4 x 300 ml etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og redusert til et hvitt faststoff. Denne fremgangsmåten ga 26,66 g (kvantitativt utbytte) av tittelforbindelsen. Det var ikke nødvendig med ytterligere rensing. ^1H NMR (D_6 -DMSO, 300 MHz) 13,2 (downfield) 7,46 (br s, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,02 (m, 3H), 4,45 (s, 1H), 2,67 (s, 2H), MS (CI, CH_4) m/z 271 ($M+1.100$), 273 (34), 299 ($M+29,17$), 253 (33), 243 (22), 227 (20).

k. 1-(2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylkarbonyl)-piperidin-4-ol

En oppløsning av 2-klor-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracenkarboksylsyre (fremstilt som beskrevet i eksempel 1j) (6,51 g, 24,1 mmol) i 70 ml toluen ble tilsatt 2,28 ml (31,3 mmol, 1,3 ekv.) tionylklorid. Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakeløp mens

man målte gassutviklingen ved hjelp av et mineralsk oljeboble-system. Systemet nådde en stabil tilstand i løpet av 40 min, og oppløsningen ble noe avkjølt og porsjonsvis tilsatt hydroksy-piperidin (6,08 g, 60,3 mmol, 2,5 ekv.). En betydelig varmemengde utviklet seg og reaksjonsblandingen ble mørk. Suspensjonen ble kokt under tilbakeløp i 2 timer, avkjølt til romtemperatur og rørt i 18 timer. Den ble så fortynnet med 200 ml etylacetat og vasket med 2 x 100 ml 3 N HCl, 2 x 100 ml 2,5 N NaOH og 200 ml mettet saltoppløsning. Den organiske fasen ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og redusert til en olje. Denne fremgangsmåten ga 6,95 g (82%) av tittelforbindelsen som en viskøs olje. Ingen ytterligere rensing var nødvendig. ^1H NMR (D_6 -DMSO, 250 MHz) 7,63 (m, 1H), 7,21 (m, 6H), 4,41 (s, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), MS (CI, CH_4) m/z 354 (M+1,100), 356 (36), 382 (M+29,19), 336 (27), 318 (9).

1. 1-(2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-piperidin-4-ol

En avkjølt suspensjon (0°C) av 1-(2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylkarbonyl)piperidin-4-ol (hvis fremstilling er beskrevet i eksempel 1k) (6,95 g, 19,6 mmol) i 200 ml dietyleter ble under nitrogen tilsatt 1,49 g (39,2 mmol, 8 ekv. hydrid) av litium-aluminiumhydrid i flere porsjoner. Suspensjonen ble rørt ved 0°C i en halv time og oppvarmet til romtemperatur. Etter 18 timer ved romtemperatur ble overskuddet av reagens fjernet ved hjelp av følgende sekvens: 1,5 ml vann, 1,5 ml 2,5 N NaOH og 4,5 ml vann. Suspensjonen ble rørt kraftig inntil aluminiumsaltene ble en granulær hvit masse. Suspensjonen ble fortynnet med 100 ml etylacetat, tørket ved hjelp av en mindre mengde vannfritt magnesiumsulfat og filtrert. Filterkaken ble vasket flere ganger med etylacetat. Oppløsningsmiddelet ble fjernet, noe som ga 6,16 g (92%) av tittelforbindelsen som et hvitt faststoff. Ingen ytterligere rensing var nødvendig. TLC-analyse (R_f = 0,15, 50% etylacetat i heksan). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 7,20 (m, 4H), 6,95 (m, 3H), 4,60 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,58 (s, 2H), 2,37 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,57 (m, 2H) MS (CI, CH_4) m/z 340 (M+1,98), 342 (33), 322 (100), 368 (M+29,22), 114 (26).

m. 1-(2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)4-piperidinon

En avkjølt oppløsning (-78°C) av 3,06 ml oksalyklorid (35,1 mmol, 2 ekv.) i 100 ml metylenklorid ble under nitrogen tilsatt nydestillert dimetylsulfoksyd (5,0 ml, 70,2 mmol, 4 ekv.). Etter 10 min tilsatte man 1-(2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)piperidin-4-ol (hvis fremstilling er beskrevet i eksempel 11) (5,96 g, 17,5 mmol) som en 10 ml metylenkloridoppløsning. Reaksjonsblandingen ble rørt ved -78°C i en halv time før man tilsatte 19,6 ml trietylamin (140 mmol, 8 ekv.). Kjølebadet ble fjernet og reaksjonsblandingen oppvarmet til romtemperatur over halvannen time. Den ble så hellt over i 100 ml 2,5 N NaOH, og den vandige fasen ble ekstrahert med 300 ml metylenklorid. De samlede organiske ekstrakter ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og redusert til en olje. Den urene reaksjonsblandingen ble rensset ved kromatografi på silisiumdioksydgel (400 ml, elueringsmiddel: 20% etylacetat i heksan), noe som ga 5,53 g (93%) av tittelforbindelsen. TLC-analyse (R_f = 0,21, 20% etylacetat i heksan). ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) 7,26 (m, 1H), 7,13 (m, 3H), 6,95 (m, 3H), 4,28 (s, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,94 (t, J=6,1 Hz, 4H), 2,62 (s, 2H), 2,43 (t, J=6,0 Hz, 4H) MS (CI, CH₄) m/z 338 (M+1,100), 340 (35), 366 (M+29,31).

Klormetanoantracensyren ble oppløst på følgende måte:

n. Optisk oppløsning av (9S,10S) 2-klor-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracenkarboksylsyre

En oppløsning av racemisk 2-klor-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracenkarboksylsyre (fremstilling beskrevet i eksempel 1j) (100 g, 0,37 mmol) i 1,5 l etylacetat og 75 ml metanol ble tilsatt 61,1 g (0,37 mol) fast (1S,2S)-(+)-pseudoefedrin. Med kraftig og effektiv røring ble blandingen oppvarmet til koking under tilbake-løp, kokt i en halv time og så langsomt avkjølt til 25°C. Etter et minimum på 2 timer ble suspensjonen filtrert og vasket med etylacetat, noe som ga et anrikt diastereomerisk salt (88,6 g, 0,20 mol, 55%; diastereomerisk forhold 80:20 slik dette kunne bestemmes ved HPLC). Det anrikete saltet ble utrørt i 2,74 l 3% metanolisk etylacetat, oppvarmet til koking under tilbake-løp og kokt i en halv time. Suspensjonen ble igjen avkjølt til 25°C, rørt i 2 timer,

filtrert, vasket med etylacetat, noe som ga ytterligere mengder av det anrikete saltet (70 g, 0,16 mol, 79%, diastereomerisk forhold 95:5 slik dette kunne bestemmes ved HPLC). Behandling av det anrikete saltet med 5% metanolisk etylacetat og bruk av samme fremgangsmåte som angitt ovenfor, ga et høyanrikt salt (60 g, 0,14 mol, 85% diastereomerisk forhold 99:1 som bestemt ved HPLC). Dette saltet (60 g, 0,14 mol) ble tilsatt 1 l vann, og den resulterende suspensjonen ble surgjort til pH 2-3 med 15 ml konsentrert saltsyre og ekstrahert med 3 x 500 ml dietyleter. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og fordampet til en olje. Heksan ble tilsatt og oppløsningens volum ble redusert i vakuum, noe som ga en innvinning av en enantiomerisk anrikt syre (36 g, 0,13 mol, 98% utbytte, enantiomerisk forhold 99:1 slik dette kunne bestemmes ved HPLC) som et hvitt faststoff. Utkrystallisering fra en blanding av 360 ml heksan og 720 ml cykloheksan ga en i alt vesentlig enantiomerisk ren (9S,10S)-2-klor-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracenkarboksylsyre som et hvitt faststoff (30 g, 0,11 mol, 81%) smp. 172-173°C. Rotasjon alfa (natrium D): +101 grader (c=2, CHCl₃).

Analyse for C₁₆H₁₁ClO₂:

Beregnet: C 70,99, H 4,10

Funnet: C 70,81, H 4,21

¹H NMR 7,48-7,62 (m, 2H), 7,27-7,35 (m, 1H), 7,22 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,90-7,10 (m, 3H), 4,35 (s, 1H), 2,80-2,95 (m, 2H).

HPLC-analyse: Kolonne: Ultron Ovomucoid (ES-OVM) 15 cm x 6 mm, elueringsmiddel: 15% acetonitril/85% vandig KH₂PO₄-buffer (10 mM) justert til pH 5,5 med 1 M kaliumhydroksyd. Gjennomstrømningsvolum: 1 ml/min, bølgelengde: 230 nm. Tilbakeholdelsestid: (+) enantiomer 15,4 min / (-) enantiomer 19,6 min. Nevnte (9R,10R)-2-klor-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracenkarboksylsyre ble oppløst på følgende måte:

o. Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1n, bortsett fra at man anvendte (1R,2R)-(-)-pseudoefedrin som oppløsningsmiddel, fikk man fremstilt (9R,10R)-(-)-2-klor-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracenkarboksylsyre, smp. 169-170°C.

Rotasjon alfa (natrium D): 100,8 grader (c=2,0, CHCl₃)

Analyse for C₁₆H₁₁ClO₂:

Beregnet: C 70,99, H 4,10

Funnet: C 70,75, H 4,18

¹H NMR 7,48-7,64 (m, 2H), 7,27-7,36 (m, 1H), 7,23 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,90-7,12 (m, 3H), 4,36 (s, 1H), 2,80-2,95 (m, 2H).

Eksempel 2

1-(2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)4-(6-kinoliny)l)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1, bortsett fra å anvende 7-bromkinolin, fikk man fremstilt tittelforbindelsen i et utbytte på 63% som et hvitt faststoff, smp. 210-215°C (dek.). Fri base: ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) 8,87 (dd, J=1,6, 4,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J=7,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,86 (dd, J=2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, J=4,2, 8,3 Hz, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,95 (m, 3H), 4,26 (s, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,64 (d, J=1,4 Hz, 1H), 2,24 (m, 2H), 1,89 (s, 1H), 1,80 (m, 2H), MS (CI, CH₄) m/z 467 (M+1.100), 469 (38), 495 (M+29,19), 449 (15) hydrokloridsalt.

Analyse for C₃₀H₂₇N₂OCl.2HCl.H₂O:

Beregnet: C 64,58, H 5,60, N 5,02

Funnet: C 64,18, H 5,54, N 4,87

Eksempel 3

1-(2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)4-(3-kinoliny)l)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som i eksempel 1, bortsett fra å anvende 3-bromkinolin, fikk man fremstilt tittelforbindelsen i et utbytte på 50% som et hvitt faststoff, smp. 215-217°C.

Fri base: ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) 9,07 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,69 (dd, J=7,5, 7,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=7,6, 5,8 Hz, 1H), 7,22 (m, 4H), 6,98 (m, 3H), 4,28 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,03 (s, 1H), 1,84 (m, 2H) MS (CI, CH₄) m/z 467 (M+1,100), 495 (M+29,20), 449 (15), 469 (37) hydrokloridsalt.

Analyse for $C_{30}H_{27}N_2OCl \cdot 2HCl \cdot H_2O$:

Beregnet: C 64,58, H 5,60, N 5,02

Funnet: C 64,24, H 5,49, N 4,92

Eksempel 4

1-(2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)4-(2-tiazolyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som i eksempel 1, bortsett fra at man anvendte 2-bromtiazol, fikk man fremstilt tittelforbindelsen i et utbytte på 78% som et hvitt faststoff, smp. 195-199°C, fri base: 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7,71 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,96 (m, 4H), 4,25 (br s, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,60 (d, $J=1,4$ Hz, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), MS (CI, CH_4) m/z 423 ($M+1,100$), 425 (43), 451 ($M+29,10$), 405 (17) hydrokloridsalt:

Analyse for $C_{24}H_{23}ClN_2OS \cdot 2HCl \cdot 0,5H_2O$:

Beregnet: C 57,09, H 5,19, N 5,55

Funnet: C 56,94, H 5,03, N 5,23

Eksempel 5

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)4-(3-pyridyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som i eksempel 1, bortsett fra at man startet med 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidon, fikk man fremstilt tittelforbindelsen i et utbytte på 66% som et hvitt faststoff, smp. 188-190°C (dek.), fri base: 1H NMR (D_6 -DMSO, 300 MHz) 8,68 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,40 (dd, $J=3,3$ Hz, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,28 (m, 5H), 6,92 (m, 4H), 5,03 (br s, 1H), 4,32 (br s, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,60 (m, 2H) MS (CI, CH_4) m/z 383 ($M+1,100$), 411 ($M+29,13$), 365 (17), 304 (11), 80 (16) hydrokloridsalt:

Analyse for $C_{26}H_{26}N_2O \cdot 2HCl \cdot 0,7H_2O$:

Beregnet: C 66,72, H 6,33, N 5,99

Funnet: C 66,76, H 6,60, N 5,87

Det piperidinonet som ble brukt som utgangsforbindelse ble fremstilt på følgende måte:

a. 9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracenkarboksylsyre

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1j, bortsett fra at man startet med 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-metano-antracen (fremstilling beskrevet i følgende referanse: M. Sunagawa et al., Chem. Pharm. Bull. Vol. 27 (1979), s. 1806-1812; US-patent nr. 4.224.344 Sunagawa et al., Sumitomo Ltd.; 23. sept. 1980; US-patent nr. 4.358.620 Sunagawa et al., Sumitomo, Ltd.; 9. nov. 1982), ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 80% som et hvitt faststoff. MS (CI,CH₄) m/z 237 (M+1,100), 265 (M+29,10), 219 (22), 209 (15), 193 (20).

b. 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylkarbonyl)-piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1k, bortsett fra at man startet med 9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracenkarboksylsyre (fremstilling beskrevet i eksempel 5a), ble tittelforbindelsen fremstilt i et kvantitativt utbytte som en viskøs olje. TLC-analyse (R_f = 0,54, 10% metanol kloroform). MS (CI,CH₄) m/z 320 (M+1,100), 348 (M+29,22), 302 (16).

c. 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1l, bortsett fra at man startet med 1-(9,10-dihydro-9,10-metano-antracen-9-ylkarbonyl)piperidin-4-ol (fremstilling beskrevet i eksempel 5b), ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 88% som et hvitt faststoff. TLC-analyse (R_f = 0,59, 10% metanol i kloroform). MS (CI,CH₄) m/z 306 (M+1,100), 334 (M+29,14), 288 (62), 114 (8).

d. 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1n, bortsett fra at man startet med 1-(9,10-dihydro-9,10-metano-antracen-9-ylmetyl)piperidin-4-ol (fremstilling beskrevet i eksempel 5c), ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 80% som et hvitt faststoff. TLC-analyse (R_f = 0,31, 2% metanol i metylenklorid). MS (CI,CH₄) m/z 304 (M+1,100), 332 (M+29,21).

Eksempel 6

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(3-furanyl)-piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1, bortsett fra at man startet med 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)piperidinon (fremstilling beskrevet i eksempel 5d) og anvende 3-bromfuran, så fikk man fremstilt tittelforbindelsen i et utbytte på 71% som et hvitt faststoff. Smp. 275-276°C (dek.) Fri base: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 7,36 (m, 2H), 7,23 (dd, J=2,5, 5,6 Hz, 2H), 7,17 (dd, J=2,0, 5,4 Hz, 2H), 6,93 (m, 4H), 6,40 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,70 (dt, J=2,8, 11,2 Hz, 2H), 2,60 (d, J=1,5 Hz, 2H), 1,99 (dt, J=4,2, 12,1 Hz, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,55 (s, 1H), MS (CI,CH₄) m/z 372 (M+1,100), 400 (M+29,21), 354 (57), 180 (16) hydrokloridsalt:

Analyse for C₂₅H₂₅NO₂.HCl.0,1H₂O:

Beregnet: C 73,28, H 6,44, N 3,42

Funnet: C 73,24, H 6,49, N 3,30

Eksempel 7

4-(5-brom-2-metoksy-3-pyridyl)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1, bortsett fra at man startet med 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)4-piperidinon (fremstilling beskrevet i eksempel 5d) og bruke 3,5-dibrom-2-metoksypyridin (fremstilling beskrevet i J.M. Barger, J.K. Dulworth, M.T. Kenny, R. Massao, J.K. Daniel, T. Wilson, R.T. Sargent J. Med. Chem. 1986, 29, 1590), så ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 63% som et hvitt faststoff, smp. 250-251°C (dek.) fri base: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 8,08 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,21 (m, 4H), 6,90 (m, 4H), 4,26 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,56 (s, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,77 (dt, J=2,6, 11,4 Hz, 2H), 2,60 (d, J=1,4 Hz, 2H), 1,96 (m, 4H), MS (CI,CH₄) m/z 491 (M+1,100), 483 (89), 492 (37), 494 (26), 521 (M+29, 13), 473 (28) hydrokloridsalt:

Analyse for C₂₇H₂₇BrN₂O.HCl:

Beregnet: C 61,43, H 5,35, N 5,31

Funnet: C 61,42, H 5,42, N 5,25

Eksempel 8

4-(5-klor-2-metoksy-3-pyridyl)-1-(9,10-dihydro-9,10-metano-antracen-9-ylmetyl)-piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1, bortsett fra at man startet med 1-(9,10-dihydro-9,10-metano-antracen-9-ylmetyl)4-piperidinon (fremstilling beskrevet i eksempel 5d) og anvende 3-brom-5-klor-2-metoksy-pyridin, ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 25% som et hvitt faststoff, smp. 195-200°C (dek.) fri base: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) 7,99 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,93 (m, 4H), 4,27 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,58 (s, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,82 (m, 4H), 2,60 (d, $J=0,8$ Hz, 2H), 2,00 (m, 4H), MS (CI, CH_4) m/z 447 ($\text{M}+1,100$), 475 ($\text{M}+29, 18$), 429 (34), 449 (36) hydroklorid-salt:

Analyse for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$:

Beregnet: C 65,61, H 5,95, N 5,67

Funnet: C 65,48, H 5,76, N 5,58

Det metoksy-pyridinderivat man brukte som utgangsforbindelse ble fremstilt på følgende måte:

a. 5-klor-2-metoksy-pyridin

5,50 g natriumhydrid (60% i mineralolje, 115 mmol, 2 ekv.) ble porsjonsvis tilsatt 25 ml tørr metanol (destillert fra Mg) under nitrogen. Oppløsningen ble så tilsatt 10,0 g (68 mmol) 2,5-diklorpyridin. Etter koking i 18 timer under tilbakeløp ble blandingen avkjølt og behandlet med et overskudd av fast kaliumbikarbonat. Reaksjonsblanding ble filtrert og konsentrert til 50% av sitt opprinnelige volum, hvorefter oppløsningen stivnet. Det faste produktet ble vasket med heksan og de samlede vaskeoppløsninger ble konsentrert til en olje. Tittelforbindelsen ble rensset ved destillasjon under redusert trykk (102°C, 2400 pascal), noe som ga 60,30 g (65%) av en fargeløs olje. MS (CI, CH_4) m/z 144 ($\text{M}+1,100$), 146 (44), 172 ($\text{M}+28,19$), 124 (9).

b. 3-brom-5-klor-2-metoksypyridin

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 7, bortsett fra at man startet med 5-klor-2-metoksypyridin (fremstilling beskrevet i eksempel 8a), ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 41%. MS (CI,CH₄) m/z 222 (M+1,74), 224 (100), 226 (24), 250 (5), 252 (6), 254 (1).

Eksempel 9

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(3-kinolinyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1, bortsett fra at man startet med 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon (fremstilling beskrevet i eksempel 5d) og anvende 3-bromkinolin, fikk man fremstilt tittelforbindelsen i et utbytte på 44% som et hvitt faststoff, smp. 205-207°C. Fri base: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 9,06 (d, J=3,6 Hz, 1H), 8,20 (d, J=3,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,68 (dd, J=6,0, 5,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, J=8,5, 9,0 Hz, 1H), 7,23 (m, 4H), 6,94 (m, 4H), 4,30 (s, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,64 (d, J=1,4 Hz, 2H), 2,24 (dt, J=3,9, 11,6 Hz, 2H), 1,99 (s, 1H), 1,83 (m, 2H), MS (CI,CH₄) m/z 433 (M+1,17), 415 (4), 211 (12), 89 (100), 79 (45), 73 (13) hydrokloridsalt:

Analyse for C₃₀H₂₈N₂O·2HCl·2,5H₂O:

Beregnet: C 65,45, H 6,41, N 5,09

Funnet: C 65,47, H 5,93, N 4,94

Eksempel 10

4-(4-isokinolinyl)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1, bortsett fra at man startet med 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon (fremstilling beskrevet i eksempel 5d) og anvende 4-brom-isokinolin, fikk man fremstilt tittelforbindelsen i et utbytte på 53% som et hvitt faststoff, smp. 256-259°C (dek.) fri base: ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) 9,10

(s, 1H), 8,82 (d, J=7,5 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,95 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,26 (m, 4H), 6,94 (m, 4H), 4,29 (s, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,91 (m, 4H), 2,64 (d, J=1,3 Hz, 2H), 2,28 (m, 4H) MS (CI,CH₄) m/z 433 (M+1,100), 461 (M+29,14), 415 (26), 123 (12) hydrokloridsalt:

Analyse for C₃₀H₂₈N₂O₂·2,5HCl·H₂O:

Beregnet: C 66,50, H 6,05, N 5,12

Funnet: C 66,37, H 5,89, N 5,03

Eksempel 11

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-metoksy-5-pyridyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1, bortsett fra at man startet med 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon (fremstilling beskrevet i eksempel 5d) og anvende 5-brom-2-metoksypyridin, fikk man fremstilt tittelforbindelsen i et utbytte på 81% som et hvitt faststoff, smp. 218-222°C, fri base: ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) 8,28 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, J=2,6, 8,7 Hz, 1H), 7,22 (m, 4H), 6,95 (m, 4H), 6,71 (d, J=8,7 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,78 (dt, J=2,4, 11,7 Hz, 2H), 2,62 (d, J=1,4 Hz, 2H), 2,07 (dt, J=4,4, 12,8 Hz, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,59 (s, 1H) MS (CI,CH₄) m/z 413 (M+1,100), 441 (M+29,12), 395 (19) hydrokloridsalt:

Analyse for C₂₇H₂₈N₂O₂·2HCl·0,5H₂O:

Beregnet: C 65,59, H 6,32, N 5,67

Funnet: C 65,48, H 6,14, N 5,35

Det metoksypyridinderivatet man brukte som utgangsforbindelse, ble fremstilt på følgende måte:

a. 5-brom-2-metoksypyridin

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 8a, bortsett fra at man startet med 2,5-dibrompyridin, ble tittelforbindelsen oppnådd i et utbytte på 73%. MS (CI,CH₄) m/z 188 (M+1,90), 190 (100), 216 (16), 218 (15), 137 (27), 110 (35).

Eksempel 12

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(5-pyrimidinyl)-piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1, bortsett fra at man startet med 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon (fremstilling beskrevet i eksempel 5d) og anvende 5-brompyrimidin, fikk man fremstilt tittelforbindelsen i et utbytte på 60% som et hvitt faststoff, smp. 298-300°C, fri base: ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) 9,12 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,94 (m, 4H), 4,29 (s, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,70 (dt, J=2,5, 12,0 Hz, 2H), 1,76 (m, 2H), MS (CI,CH₄) m/z 384 (M+1,100), 412 (M+29,20), 366 (13) hydrokloridsalt:

Analyse for C₂₅H₂₅N₃O.HCl.0,4H₂O:

Beregnet: C 70,30, H 6,32, N 9,84

Funnet: C 70,33, H 6,21, N 9,77

Eksempel 13

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(6-metoksy-2-pyridyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1, bortsett fra at man startet med 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon (fremstilling beskrevet i eksempel 5d) og anvende 2-brom-6-metoksy-pyridin, fikk man fremstilt tittelforbindelsen i et utbytte på 98% som et hvitt faststoff, smp. 193-195°C, fri base: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 7,57 (dd, J=7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,23 (m, 4H), 6,94 (m, 5H), 6,63 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,64 (d, J=1,2 Hz, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), MS (CI,CH₄) m/z 413 (M+1,100), 441 (M+29,12), 395 (18) hydrokloridsalt:

Analyse for C₂₇H₂₈N₂O₂.HCl.0,6H₂O:

Beregnet: C 70,53, H 6,62, N 6,09

Funnet: C 70,22, H 6,46, N 6,04

Eksempel 14

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-tiazolyl)-piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1, bortsett fra at man startet med 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon (fremstilling beskrevet i eksempel 5d) og anvende 2-brom-tiazol, fikk man fremstilt tittel-forbindelsen i et utbytte på 77% som et hvitt faststoff, smp. 200-202°C, fri base: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 7,70 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 7,23 (m, 5H), 6,94 (m, 4H), 4,26 (br s, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,61 (d, $J=1,3$ Hz, 2H), 2,23 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), MS (CI, CH_4) m/z 389 ($M+1,100$), 371 (8) hydrokloridsalt:

Analyse for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OS} \cdot 2\text{HCl}$:

Beregnet: C 62,47, H 5,68, N 6,07

Funnet: C 62,58, H 5,87, N 5,76

Eksempel 15

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(3-tienyl)-piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1, bortsett fra at man startet med 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon (fremstilling beskrevet i eksempel 5d) og anvende 3-bromtiofen, fikk man fremstilt tittel-forbindelsen i et utbytte på 81% som et hvitt faststoff, smp. 273-277°C, fri base: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) 7,17 (m, 7H), 6,94 (m, 4H), 4,26 (s, 1H), 3,46 (s, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,60 (d, $J=1,4$ Hz, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,83 (m, 2H) MS (CI, CH_4) m/z 388 ($M+1,100$), 416 ($M+29,20$), 370 (51), 304 (10), 196 (12) hydrokloridsalt:

Analyse for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NOS} \cdot 1,6\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$:

Beregnet: C 64,73, H 6,21, N 3,02

Funnet: C 64,72, H 5,86, N 2,93

Eksempel 16

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-pyridyl)-piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1, bortsett fra at man startet med 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon (fremstilling beskrevet i eksempel 5d) og anvende 2-brompyridin, fikk man fremstilt tittelforbindelsen i et utbytte på 66% som et hvitt faststoff, smp. 194-196°C, fri base: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) 7,70 (ddd, $J=1,5$, 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,39 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,22 (m, 5H), 6,94 (m, 4H), 5,23 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,81 (dt, $J=2,0$, 12,0 Hz, 2H), 2,65 (d, $J=2,0$ Hz, 2H), 2,07 (dt, $J=5,0$ 13,0 Hz, 2H), 1,60 (m, 2H) MS (CI, CH_4) m/z 383 ($M+1$, 100), 411 ($M+29$, 20), 365 (18), 364 (17) hydrokloridsalt:

Analyse for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$:

Beregnet: C 68,30, H 6,22, N 6,13

Funnet: C 68,17, H 6,21, N 6,09

Eksempel 17

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(3-metoksyfenyl)-piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1, bortsett fra at man startet med 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon (fremstilling beskrevet i eksempel 5d) og anvende 3-bromanisol, ble hydrokloridsaltet av tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 59% som et hvitt faststoff, smp. 260-261°C.

Elementanalyse for $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$:

Beregnet: C 73,88, H 6,82, N 3,08

Funnet: C 73,87, H 6,70, N 3,14

^1H NMR (D_6 -DMSO, D-TFA): 7,39 (m, 5H), 7,03 (m, 6H), 6,66 (m, 1H), 4,50 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,64 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,39 (m, 2H), 1,81 (d, $J=13,9$ Hz, 2H) MS (CI, CH_4) m/z 413 (31), 412 ($M+1$, 100), 411 (11), 394 (26).

Eksempel 18

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(4-metoksyfenyl)-piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1, bortsett fra at man startet med 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon (fremstilling beskrevet i eksempel 5d) og anvende 4-bromanisol, ble hydrokloridsaltet av tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 72% som et hvitt faststoff, smp. 228-231°C.

Elementanalyse for $C_{28}H_{29}NO_2 \cdot HCl$:

Beregnet: C 75,07, H 6,75, N 3,13

Funnet: C 74,93, H 6,74, N 3,14

1H NMR (D_6 -DMSO, D-TFA): 7,39 (m, 6H), 7,02 (m, 4H), 6,94 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 4,48 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,68-3,52 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,35 (m, 2H), 1,81 (d, $J=13,9$ Hz, 2H), MS (CI, CH_4) m/z 413 (33), 412 (M+1,100), 411 (15), 394 (51).

Eksempel 19

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-metoksyfenyl)-piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1, bortsett fra at man startet med 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon (fremstilling beskrevet i eksempel 5d) og anvende 2-bromanisol, ble hydrokloridsaltet av tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 43% som et hvitt faststoff, smp. 290-293°C.

Elementanalyse for $C_{28}H_{29}NO_2 \cdot HCl \cdot 0,3H_2O$:

Beregnet: C 74,17, H 6,80, N 3,08

Funnet: C 74,01, H 6,83, N 3,04

1H NMR (D_6 -DMSO, D-TFA): 7,56 (d, $J=6,5$ Hz, 1H), 7,43-7,24 (m, 5H), 7,02 (m, 6H), 4,48 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,72 (m, 2H), 1,73 (d, $J=13,6$ Hz, 2H).

Eksempel 20

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-dimetylaminometylfenyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1, bortsett fra at man startet med 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon (fremstilling beskrevet i eksempel 5d) og anvende 2-brom-N,N-dimetylbenzylamin, ble hydrokloridsaltet av tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 36% som et hvitt faststoff, smp. 230-235°C.

Elementanalyse for $C_{30}H_{34}N_2O \cdot 2.OHCl \cdot 1.1H_2O$:

Beregnet: C 67,81, H 7,25, N 5,27

Funnet: C 67,83, H 7,85, N 5,04

1H NMR (D_6 -DMSO-D-TFA): 7,41 (m, 8H), 7,02 (m, 4H), 4,61 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,50 (s, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,76 (s, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,12 (d, $J=14,1$ Hz, 2H) MS (CI, CH₄) m/z 440 (36), 439 (M+1, 100), 438 (15).

Eksempel 21

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-fenylpiperidin

En 80 ml's metanoloopløsning av 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen (hvis fremstilling er beskrevet i eksempel 5a) (5,00 g, 22,7 mmol) ble tilsatt et stort overskudd av nylig aktiverte 3 Å molekylære siler (ca. 10 g) under nitrogen. Man tilsatte så 4,57 g (28 mmol, 1,25 ekv.) av 4-fenylpiperidin, fulgt av fire porsjoner 1,43 g (22,7 mmol) natriumcyanoborhydrid i løpet av 1,3 timer. Den resulterende suspensjonen av siler og reagenser ble rørt i 3 døgn ved romtemperatur. Den ble så behandlet med 100 ml 2,5 N NaOH, og den vandige fasen ble så ekstrahert med 1 x 400 ml etylacetat. Den organiske fasen ble vasket med 3 x 100 ml vann, tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og redusert til en olje. Reaksjonsproduktet ble renset ved kromatografi på silisiumdioksydgel (300 ml, elueringsmiddel: 50% metylenklorid i heksan), hvorved man fikk fremstilt 1,20 g (15%) av tittelforbindelsen. TLC-analyse (R_f 0,19, 50% metylenklorid i heksan). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7,22 (m, 9H), 6,93 (m, 4H), 4,27 (s, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,62 (d, $J=1,4$ Hz, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,34 (m, 2H),

1,76 (m, 4H), MS (CI,CH₄) m/z 366 (M+1,100), 394 (M+29,16). Den frie basen ble oppløst i en minimal mengde metanol og kloroform, surgjort med HCl-holdig eter, og det resulterende hydroklorid-saltet ble utfelt ved eterfortynning. Det ble frafiltrert, vasket med frisk eter og tørket i vakuum, (50°C, 10 pascal, 18 timer), noe som ga et faststoff med et smeltepunkt på over 300°C.

Analyse for C₂₇H₂₇N.HCl.0,5H₂O:

Beregnet: C 78,91, H 7,11, N 3,41

Funnet: C 78,91, H 6,92, N 3,38

Eksempel 22

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(4-klorfenyl)-piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 21, bortsett fra at man brukte 4-(4-klorfenyl)-4-hydroksypiperidin, ble hydrokloridsaltet av tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 19% som et hvitt pulver, smp. 281-285°C.

Elementanalyse for C₂₇H₂₆NO.HCl.0,25H₂O:

Beregnet: C 70,97, H 6,06, N 3,06

Funnet: C 71,28, H 6,03, N 3,02

¹H NMR (D₆-DMSO, D-TFA): 7,51-7,35 (m, 8H), 7,01 (m, 4H), 4,50 (s, 3H), 3,72-3,59 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), m, 2H), 1,83 (d, J=14,3 Hz, 2H) MS (CI,CH₄) m/z 418 (37), 417 (35), 416 (M+1,100), 400 (16), 399 (13), 398 (42).

Eksempel 23

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-fenyl-piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 21, bortsett fra at man brukte 4-hydroksy-4-fenylpiperidin, ble hydrokloridsaltet av tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 18% som et hvitt pulver, smp. 273-275°C.

Elementanalyse for C₂₇H₂₇NO.HCl:

Beregnet: C 77,58, H 6,75, N 3,35

Funnet: C 77,51, H 6,79, N 3,32

^1H NMR (D_6 -DMSO, D-TFA): 7,72-7,23 (m, 9H), 7,01 (m, 4H), 4,49 (s, 3H), 3,64 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,50 (m, 2H), 1,82 (d, $J=13,9$ Hz, 2H), MS (CI, CH₄) m/z 383 (30), 382 (M+1, 100), 381 (14), 380 (14), 364 (25).

Eksempel 24

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(3-trifluorometylfenyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 21, bortsett fra at man brukte 4-hydroksy-4-(3-trifluormetylfenyl)-piperidin, ble hydrokloridsaltet av tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 44% som et hvitt pulver, smp. 268-270°C.

Elementanalyse for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{NO}\cdot\text{HCl}\cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$:

Beregnet: C 68,56, H 5,65, N 2,86

Funnet: C 68,74, H 5,63, N 2,81

^1H NMR (D_6 -DMSO, D-TFA): 7,80 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,40 (m, 4H), 7,01 (m, 4H), 4,53 (s, 2H), 4,50 (s, 1H), 3,70-3,61 (m, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,47 (m, 2H), 1,85 (d, $J=13,7$ Hz, 2H) MS (CI, CH₄) m/z 451 (31), 450 (M+1, 100), 449 (17), 448 (16), 433 (19), 432 (66), 431 (25), 430 (78).

Eksempel 25

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 21, bortsett fra at man brukte 4-(4-fluorfenyl)-4-hydroksypiperidin, ble hydrokloridsaltet av tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 26% som et hvitt pulver, smp. 262-266°C.

Elementanalyse for $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FNO}\cdot\text{HCl}$:

Beregnet: C 74,38, H 6,24, N 3,21

Funnet: C 74,41, H 6,24, N 3,17

^1H NMR (D_6 -DMSO, D-TFA): 7,51 (m, 2H), 7,37 (m, 4H), 7,21 (m, 2H), 7,02 (m, 4H), 4,49 (s, 3H), 3,62 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,41 (m, 2H), 1,82 (d, $J=14,2$ Hz, 2H) MS (CI, CH₄) m/z 401 (26), 400 (M+1, 100), 398 (15), 382 (33), 380 (17).

Eksempel 26

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(4-klorfenyl)-piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 21, bortsett fra at man startet med 2-klor-9-formyl-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen (hvis fremstilling er beskrevet i eksempel 1i) og 4-(4-klorfenyl)-4-hydroksypiperidin, så fikk man fremstilt hydrokloridsaltet av tittelforbindelsen i et utbytte på 29% som et hvitt pulver, smp. 261-263°C.

Elementanalyse for $C_{27}H_{25}Cl_2NO \cdot HCl$:

Beregnet: C 66,61, H 5,38, N 2,87

Funnet: C 66,41, H 5,44, N 2,80

1H NMR (D_6 -DMSO, D-TFA): 7,58 (d, $J=1,8$ Hz), 7,54-7,34 (m, 7H), 7,02 (m, 3H), 4,52 (s, 1H), 4,50 (qAB, $JAB=13,7$ Hz, 2H), 3,70-3,51 (m, 4H), 2,78 (qAB, $JAB=9,0$ Hz, 2H), 2,39 (m, 2H), 1,83 (d, $J=14,3$ Hz, 2H), MS (CI, CH_4) m/z 454 (10), 453 (16), 452 (54), 451 (30), 450 ($M+1,100$), 435 (13), 434 (47), 433 (24), 432 (86), 289 (24), 97 (46), 79 (99).

Eksempel 27

1-(2-klor-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 21, bortsett fra at man startet med 2-klor-9-formyl-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen (hvis fremstilling er beskrevet i eksempel 1i) og 4-(4-fluorfenyl)-4-hydroksypiperidin, så fikk man fremstilt hydrokloridsaltet av tittelforbindelsen i et utbytte på 27% som et hvitt pulver, smp. 280-281°C.

Elementanalyse for $C_{27}H_{25}ClFNO \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$:

Beregnet: C 67,64, H 5,68, N 2,92

Funnet: C 67,70, H 5,40, N 2,84

1H NMR (D_6 -DMSO, D-TFA): 7,57 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,54-7,35 (m, 5H), 7,19 (t, $J=8,9$ Hz, 2H), 7,03 (m, 3H), 4,52 (s, 1H), 4,52 (qAB, $JAB=14,1$ Hz, 2H), 3,70-3,53 (m, 4H), 2,77 (qAB, $JAB=6,8$ Hz, 2H), 2,34 (m, 2H), 1,84 (d, $J=14,0$ Hz, 2H), MS (CI, CH_4) m/z 437 (10), 436 (37), 435 (33), 434 ($M+1,100$), 418 (18), 417 (15), 416 (50).

Eksempel 28

1-(2-klor-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-fenylpiperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 21, bortsett fra at man startet med 2-klor-9-formyl-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen (hvis fremstilling er beskrevet i eksempel 1i) og 4-hydroksy-4-fenylpiperidin, så fikk man fremstilt hydroklorid-saltet av tittelforbindelsen i et utbytte på 32% som et hvitt pulver, smp. 260-261°C.

Elementanalyse for $C_{27}H_{26}ClNO \cdot HCl \cdot 0,1H_2O$:

Beregnet: C 71,40, H 6,04, N 3,09

Funnet: C 71,20, H 6,02, N 3,00

1H NMR (D_6 -DMSO, D-TFA): 7,58 (s, 1H), 7,52-7,25 (m, 6H), 7,05 (m, 3H), 4,53 (qAB, JAB=14,2 Hz, 2H), 4,52 (s, 1H), 3,75-3,56 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 1,86 (d, J=14,4 Hz, 2H) MS (CI, CH₄) m/z 419 (10), 418 (38), 417 (34), 416 (M+1, 100), 400 (12), 398 (33).

Eksempel 29

4-(2-bifenyl)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-piperidin-4-ol

En avkjølt oppløsning (-72°C) av t-butyllitium (1,7 M i pentan, 3,00 ml, 5,12 mmol) i 4,0 ml tetrahydrofuran ble dråpevis tilsatt 2-brombifenyl (0,49 g, 2,12 mmol, 1,6 ekv.) i 2 ml tetrahydrofuran. Den resulterende oppløsning ble rørt i 2 timer under nitrogen. En oppløsning av 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon (hvis fremstilling er beskrevet i eksempel 5d) (0,40 g, 1,3 mmol) i 4 ml tetrahydrofuran ble dråpevis tilsatt litiobifenyl, og reaksjonsblandingen ble hensatt for oppvarming til romtemperatur over 3 kvarter. Røring ble fortsatt ved samme temperatur i 3 timer. Overskuddet av reagens ble fjernet ved tilsetning av 10 ml vann, og den vandige fasen ble ekstrahert med 2 x 100 ml etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble vasket

med 2 x 100 ml vann, tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og redusert til et faststoff. Dette ble renset ved kromatografi på silisiumdioksydgel (65 ml, elueringsmiddel: 20% dietyleter i heksan), noe som ga 0,43 g (72%) av tittelforbindelsen som et hvitt faststoff. TLC-analyse (R_f 0,23, 20% dietyleter i heksan). ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) 7,50 (m, 1H), 7,32 (m, 6H), 7,25 (m, 3H), 7,14 (m, 2H), 7,06 (dd, $J=1,1$, 7,5 Hz, 1H), 6,91 (m, 4H), 4,24 (s, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,55 (d, $J=1,4$ Hz, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,13 (dt, $J=4,5$, 13,2, 12,3 Hz, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,52 (s, 1H) MS (CI, CH_4) m/z 458 ($M^+1,100$), 486 ($M+29,35$), 440 (14), 304 (6). Hydrokloridsaltet ble fremstilt ved å behandle en eter-oppløsning av den frie basen med et overskudd av HCl-holdig eter. Det resulterende faste stoff ble frafiltrert, vasket med frisk eter og tørket i vakuum (50°C, 10 pascal, 18 timer), noe som ga et hvitt faststoff, smp. 269-270°C.

Analyse for $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{NO} \cdot \text{HCl} \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$:

Beregnet: C 78,09, H 6,65, N 2,76

Funnet: C 77,98, H 6,49, N 2,70

Eksempel 30

4-(4-bifenyl)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 29, bortsett fra at man anvendte 4-brombifenyl, ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 70% som et hvitt faststoff, smp. 262-263°C (dek.) fri base: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) 7,60 (m, 1H), 7,57 (s, 5H), 7,42 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,23 (m, 4H), 6,94 (m, 4H), 4,28 (s, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,64 (d, $J=1,3$ Hz, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,63 (s, 1H) MS (CI, CH_4) m/z 458 ($M^+1,100$), 486 ($M+29,18$), 440 (39), 441 (14), 304 (13) hydrokloridsalt:

Elementanalyse for $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{NO} \cdot \text{HCl} \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$:

Beregnet: C 79,43, H 6,71, N 2,89

Funnet: C 79,42, H 6,63, N 2,79

Eksempel 31

4-(3-bifenyl)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 29, bortsett fra at man anvendte 3-brombifenyl, ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 64% som et hvitt faststoff, smp. 259-260°C fri base: ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) 7,72 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,43 (m, 5H), 7,22 (m, 5H), 6,94 (m, 4H), 4,27 (s, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,74 (dt, J=2,4, 11,9 Hz, 2H), 2,63 (d, J=1,4 Hz, 2H), 2,18 (dt, J=4,8, 12,3 Hz, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,64 (s, 1H) MS (CI, CH₄) m/z 458 (M+1, 100), 486 (M+29, 15), 440 (19) hydrokloridsalt:

Analyse for C₃₃H₃₁NO.HCl.0,25H₂O:

Beregnet: C 79,50, H 6,57, N 2,81

Funnet: C 79,35, H 6,45, N 2,77

Eksempel 32

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-metoksy-3-pyridyl)piperidin-4-ol

En avkjølt oppløsning (-72°C) av t-butyllitium (1,7 M i pentan, 5,38 ml, 9,15 mmol, 2,8 ekv.) i 24 ml tetrahydrofuran ble under nitrogen dråpevis tilsatt brommesitylen (0,64 ml, 4,18 mmol, 1,3 ekv.). Metall-halogenutbytningsreaksjonen ble rørt i ytterligere 1 time og det dannet seg et hvitt bunnfall. 2-metoksy-pyridin (0,50 g, 4,38 mmol, 1,4 ekv.) ble tilsatt denne suspensjonen, og den resulterende blandingen ble oppvarmet i romtemperatur og rørt i 4 timer. Den metallerte pyridinoppløsningen ble avkjølt igjen til -72°C og man tilsatte en oppløsning av 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon (hvis fremstilling er beskrevet i eksempel 5d) (1,00 g, 3,3 mmol) i 3 ml tetrahydrofuran. Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur i løpet av 1,5 timer. Etter røring i 18 timer ble reaksjonen stoppet ved å tilsette 10 ml vann. Den vandige fasen ble ekstrahert med 200 ml etylacetat, og de organiske ekstrakter ble vasket med 2 x 100 ml vann, tørket over vannfritt natrium-sulfat, filtrert og redusert til en olje. Produktet ble rensset ved kromatografi på

silisiumdioksydgel (100 ml, elueringsmiddel:

30% etylacetat i heksan), noe som ga 0,99 g (73%) av tittel-forbindelsen som et hvitt faststoff. TLC-analyse (R_f 0,23, 30% etylacetat i heksan). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 8,05 (dd, $J=4,9$, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, $J=7,5$, 5,7 Hz, 1H), 7,22 (m, 4H), 6,92 (m, 5H), 4,27 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,78 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,83 (m, 4H), 2,61 (d, $J=1,4$ Hz, 2H), 2,00 (m, 4H), MS (CI, CH_4) m/z 413 ($M+1,100$), 441 ($M+29,13$), 395 (24). Den frie base ble gjenoppløst i metylenklorid, fortynnet med eter og surgjort med HCl-holdig eter. Det resulterende hydrokloridet ble frafiltrert, vasket med frisk eter og tørket i vakuum (50°C, 10 pascal, 18 timer), noe som ga et hvitt faststoff med et smp. på 225-228°C (dek.).

Analyse for $C_{27}H_{28}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,2H_2O$:

Beregnet: C 71,65, H 6,55, N 6,19

Funnet: C 71,43, H 6,46, N 5,84

Eksempel 33

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(4-metoksy-3-pyridyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 32, bortsett fra at man anvendte 4-metoksy-pyridin, ble tittel-forbindelsen fremstilt i et utbytte på 72% som et hvitt faststoff, smp. 207-210°C (dek.) fri base: 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 8,43 (s, 1H), 8,42 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,23 (m, 4H), 6,93 (m, 4H), 6,82 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,43 (s, 1H), 2,84 (m, 4H), 2,62 (d, $J=1,4$ Hz, 2H), 2,13 (dt, $J=4,9$, 12,4 Hz, 2H), 1,98 (m, 2H) MS (CI, CH_4) m/z 413 ($M+1,100$), 441 ($M+29,12$), 395 (14) hydrokloridsalt:

Analyse for $C_{27}H_{28}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 1,5H_2O$:

Beregnet: C 63,88, H 6,49, N 5,47

Funnet: C 62,92, H 6,20, N 5,43

Eksempel 34

1-(2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-metoksy-3-pyridyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 32,

bortsett fra at man startet med 1-(2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon (hvis fremstilling er beskrevet i eksempel 1m), ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 85% som et hvitt faststoff, smp. 195-200°C fri base: ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) 8,05 (dd, J=1,6, 4,9 Hz, 1H), 7,51 (dd, J=7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,96 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 4,25 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,77 (s, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,82 (m, 4H), 2,61 (d, J=1,1 Hz, 2H), 1,99 (m, 4H) MS (CI,CH₄) m/z 447 (M+1,100), 475 (M+29,15), 429 (27), 449 (37) hydrokloridsalt:

Analyse for C₂₇H₂₇N₂O₂Cl:

Beregnet: C 64,64, H 5,73, N 5,58

Funnet: C 64,66, H 5,66, N 5,34

Eksempel 35

1-(2,7-diklor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-metoksy-3-pyridyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 32, bortsett fra at man startet med 1-(2,7-diklor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon, så ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 36% som et hvitt faststoff, smp. 187-189°C (dek.). TLC-analyse av den frie basen (R_f 0,31, 40% etylacetat i heksan), fri base: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 8,06 (dd, J=1,8, 4,9 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=1,8, 7,4 Hz, 1H), 7,18 (m, 4H), 6,90 (m, 3H), 4,23 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,77 (s, 1H), 3,39 (s, 2H), 2,82 (m, 4H), 2,61 (d, J=1,4 Hz, 2H), 2,01 (m, 4H) MS (CI,CH₄) m/z 481 (M+1,100), 483 (63), 485 (12), 509 (M+29,9), 463 (26) hydrokloridsalt:

Analyse for C₂₇H₂₆Cl₂N₂O₂·2HCl:

Beregnet: C 58,50, H 5,09, N 5,05

Funnet: C 58,24, H 4,94, N 4,89

Det piperidinonet man brukte som utgangsforsbindelse ble fremstilt på følgende måte:

a. Metyl-2-klor-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracenkarboksylat

En oppløsning av 2-klor-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracen-

karboksylsyre (hvis fremstilling er beskrevet i eksempel 1j) (10,03 g, 37,1 mmol) i 100 ml toluen ble tilsatt tionylklorid (4,05 ml, 55,7 mmol, 1,5 ekv.). Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbaketilbake, og man kontrollerte gassutviklingen ved hjelp av en boblelelle i mineralolje. Gassutviklingen stoppet etter ca. en halv time, og blandingen ble avkjølt under nitrogen og tilsatt et 10 ml's overskudd av metanol. Blandingen ble igjen oppvarmet til koking under tilbaketilbake i 1 time, avkjølt til romtemperatur under nitrogen og rørt i 18 timer. Man tilsatte så 60 ml 2,5 N vandig NaOH, og den vandige fasen ble ekstrahert med 2 x 70 ml etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og redusert til et faststoff. Reaksjonsproduktet ble rensed ved kromatografi på silisiumdioksydgel (250 ml, elueringsmiddel: 15% etylacetat i heksan), noe som ga 10,2 g (97%) av tittelforbindelsen som et høykrystallinsk hvitt faststoff. TLC (R_f 0,45, 10% etylacetat i heksan). MS (CI, CH₄) m/z 285 (M+1, 100), 287 (31), 313 (M+29, 11), 253 (14), 225 (14), 205 (8).

b. Metyl-2-klor-7-nitro-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracen-karboksylat og metyl-2-klor-6-nitro-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracenkarboksylat

Metyl-2-klor-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracenkarboksylat (hvis fremstilling er beskrevet i eksempel 35a) (20,33 g, 71,4 mmol) ble tilsatt fast ammoniumnitrat (6,09 g, 67,8 mmol, 0,95 ekv.) og trifluoreddiksyreanhydrid (35,3 ml, 250 mmol, 3,5 ekv.) under nitrogen. Ved 0°C ble så 300 ml avkjølt acetonitril tilsatt, og suspensjonen ble homogen i løpet av 5 min. Skjønt det var tilstede et isbad rundt reaksjonskaret, så gjorde den eksotermiske reaksjonen det slik at oppløsningen ble oppvarmet til romtemperatur. Så snart reaksjonstemperaturen begynte å falle, ble kjølebadet fjernet og blandingen rørt i en halv time. Reaksjonen ble stoppet ved å tilsette forsiktig 200 ml mett vandig natriumbikarbonat. Den vandige fasen ble ekstrahert med 3 x 200 ml etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og redusert til en delvis krystallinsk olje. En del av 7-nitro-tittelforbindelsen (6,86 g) ble rensed fra råproduktet ved utkrystallisering fra heksan/etylacetat (2 omkrystalliseringer, 200 ml heksan:50 ml etylacetat). Resten av

produktet, og heri inngår moderluten fra utkrystalliseringene, ble rensset ved kromatografi på silisiumdioksydgel (500 ml, elueringsmiddel: 10% etylacetat i heksan, økende til 12% i løpet av elueringen). De to rensemetodene resulterte i 10,83 g (46%) av 7-nitro-tittelforbindelsen og 6,59 g (28%) av 6-nitro-isomerer. TLC-analyse (R_f 0,26 (2,7), 0,22 (2,6), 10% etylacetat i heksan). MS (CI,CH₄) m/z 2,7: 330 (M+1,100), 332 (36), 358 (M+29,11); 2,6: 330 (M+1,100), 332 (38), 358 (M+29,12).

c. Metyl-2-amino-7-klor-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracen-karboksylat

En suspensjon av metyl-2-klor-7-nitro-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracenkarboksylat (hvis fremstilling er beskrevet i eksemel 35b) (7,36 g, 22,32 mmol) i 150 ml etanol ble tilsatt tinnkloriddihydrat (25,2 g, 112 mmol, 5 ekv.). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbaketilbake inn til den ble homogen. Etter oppvarming i 2,5 timer ble oppløsningen avkjølt til 0°C, og reaksjonen stoppet ved hjelp av is og 200 ml 10% NaOH. Den vandige fasen ble ekstrahert med 3 x 150 ml etylacetat. De samlede organiske ekstraktene ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og redusert til faststoff. Reaksjonsproduktet ble rensset ved flammekromatografi på silisiumdioksydgel (400 ml, elueringsmiddel: 25% etylacetat i heksan), noe som ga 5,06 g (76%) av tittelforbindelsen. TLC-analyse (R_f 0,16, 30% etylacetat i heksan). MS (CI,CH₄) m/z 300 (M+1,100), 302 (33), 328 (M+29,9), 264 (12), 182 (11), 121 (11), 89 (44).

d. Metyl-2,7-diklor-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracen-karboksylat

En kraftig rørt oppløsning av kobberklorid (161 mg, 1,2 mmol, 1,2 ekv.) i 5 ml tørr acetonitril ble under nitrogen tilsatt t-butylnitritt (90%, 0,178 ml, 1,50 mmol, 1,5 ekv.). Dette ble så porsjonsvis tilsatt metyl-2-amino-7-klor-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracenkarboksylat (hvis fremstilling er beskrevet i eksempel 35c) (300 mg, 1,0 mmol). Under tilsetningen ble det en gassutvikling og fargen forandret seg fra gulgrønn til mørkt gulbrun. Røring av blandingen fortsatte halvannen time etter at sistnevnte forbindelse var tilsatt. Reaksjonen ble stoppet ved å tilsette

10 ml 3N HCl. Den vandige fasen ble ekstrahert med 3 x 10 ml etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og redusert til en olje. Denne ble rensset ved kromatografi på silisiumdioksydgel (30 ml, elueringsmiddel: 40% metylenklorid i heksan), noe som ga 230 mg (72%) av tittelforbindelsen som et hvitt faststoff. TLC-analyse (R_f 0,28, 40% metylenklorid i heksan). MS (CI, CH₄) m/z 319 (M+1, 35), 321 (24), 323 (3), 285 (20), 84 (100).

e. 2,7-diklor-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracenkarboksylsyre

En oppløsning av metyl-2,7-diklor-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracenkarboksylat (hvis fremstilling er beskrevet i eksempel 35d) (3,25 g, 10,2 mmol) i 70 ml av en 1:1-blanding tetrahydrofuran og metanol ble tilsatt 35 ml av en vandig oppløsning av litiumoksydmonohydrat (4,28 g, 102 mmol, 10 ekv.). Man fikk en svak eksotermisk reaksjon ved tilsetningen. Blandingen ble kraftig rørt i 18 timer ved romtemperatur, og det utviklet seg en uklarhet. Oppløsningsmidlene ble fjernet og erstattet med 50 ml 3 N HCl mettet med natriumklorid. Den vandige fasen ble så ekstrahert med 3 x 50 ml etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og redusert til en olje. Denne fremgangsmåten ga 3,11 g (kvantitativt utbytte) av tittelforbindelsen som ikke krevet ytterligere rensning.

f. 1-(2,7-diklor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-yl-karbonyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1k, bortsett fra at man startet med 2,7-diklor-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracenkarboksylsyre (hvis fremstilling er beskrevet i eksempel 35e), fikk man fremstilt tittelforbindelsen i et kvantitativt utbytte som en viskøs olje. På basis av et urent NMR-spektrum utførte man ingen ytterligere rensing eller karakterisering.

g. 1-(2,7-diklor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-yl-karbonyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1l, bortsett fra at man startet med 2,7-diklor-9,10-dihydro-9,10-

metanoantracen-9-ylkarbonyl)piperidin-4-ol (hvis fremstilling er beskrevet i eksempel 35f), fikk man fremstilt tittelforbindelsen i et utbytte på 86% som et hvitt faststoff. TLC-analyse (R_f 0,15, 50% etylacetat i heksan). MS (CI, CH₄) m/z 373 (M+1, 100), 375 (62), 377 (9), 401 (M+29, 10), 355 (18).

h. 1-(2,7-diklor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1m, bortsett fra at man startet med 1-(2,7-diklor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylkarbonyl)piperidin-4-ol (hvis fremstilling er beskrevet i eksempel 35g), fikk man fremstilt tittelforbindelsen i et utbytte på 39% som et hvitt faststoff. TLC-analyse (R_f 0,18, 20% etylacetat i heksan). ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) 7,17 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,13 (d, J=1,8 Hz, 2H), 6,93 (dd, J=7,8, 1,8 Hz, 2H), 4,29 (s, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,96 (t, J=6,1 Hz, 4H), 2,63 (d, J=1,3 Hz, 2H), 2,45 (d, J=6,1 Hz, 4H) MS (CI, CH₄) m/z 372 (M+1, 100), 374 (64), 376 (12), 400 (M+29, 9), 338 (31), 289 (7).

Eksempel 36

4-(2-hydroksy-3-pyridyl)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)piperidin-4-ol

3,5 ml av en dimetylformamidoppløsning av natriumhydrid (60% i mineralolje, 58 mg, 1,46 mmol, 2,5 ekv.) ble under nitrogen tilsatt etantiole (0,180 ml, 1,46 mmol, 2,5 ekv.) via en gasstett sprøyte. Så snart gassutviklingen var stoppet opp, tilsatte man en oppløsning av 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-metoksy-3-pyridyl)piperidin-4-ol (hvis fremstilling er beskrevet i eksempel 32) (240 mg, 0,58 mmol) i 2,0 ml dimetylformamid i en enkelt porsjon. Blandingen ble så kokt under tilbakesløp i 2 timer, avkjølt til romtemperatur og fortynnet med 25 ml vann. Det resulterende bunnfallet ble frafiltrert og renses ved kromatografi på silisiumdioksydgel (140 ml, elueringsmiddel: 15% metanol i metylenklorid), noe som ga 190 mg (83%) av tittelforbindelsen som et hvitt faststoff. TLC-analyse (R_f 0,10, 15% metanol i metylenklorid). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 7,36 (dd, J=2,0, 7,2 Hz, 1H), 7,23 (m, 5H), 6,94 (m, 4H), 6,31 (dd, J=6,7, 6,8 Hz, 1H), 5,82

(s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,61 (d, J=1,4 Hz, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,89 (m, 2H) MS (CI,CH₄) m/z 399 (M+1,100), 427 (M+29,7), 381 (18). Den frie basen ble oppløst i metanol/metylenklorid, surgjort med HCl-holdig eter, og hydrokloridsaltet ble utfelt ved eterfortynning. Det ble så frafiltrert, vasket med frisk dietyleter og tørket i vakuum (50°C, 75 pascal, 18 timer), noe som ga et hvitt faststoff, smp. 195-199°C.

Analyse for C₂₆H₂₆N₂O₂·1,9HCl:

Beregnet: C 66,76, H 6,01, N 5,99

Funnet: C 66,98, H 5,90, N 5,93

Eksempel 37

4-(4-hydroksy-3-pyridyl)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 36, bortsett fra at man startet med 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(4-metoksy-3-pyridyl)piperidin-4-ol (hvis fremstilling er beskrevet i eksempel 33), fikk man fremstilt tittelforbindelsen i et utbytte på 94% som et hvitt faststoff, smp. 233-235°C, fri base: ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz), 7,64 (s, 1H), 7,62 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,26 (dd, J=2,1, 6,2 Hz, 2H), 7,20 (dd, J=1,7, 7,7 Hz, 2H), 6,91 (m, 4H), 6,55 (s, 1H), 6,12 (d, J=6,9 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,38 (s, 2H), 2,69 (m, 4H), 2,48 (s, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,59 (m, 2H) MS (CI,CH₄) m/z 399 (M+1,100), 427 (M+29,15), 381 (88) hydrokloridsalt:

Analyse for C₂₆H₂₆N₂O₂·2HCl·1,1H₂O:

Beregnet: C 63,57, H 6,21, N 5,70

Funnet: C 63,61, H 6,10, N 5,60

Eksempel 38

4-(6-hydroksy-2-pyridyl)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 36, bortsett fra at man startet med 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(6-metoksy-2-pyridyl)piperidin-4-ol (hvis fremstilling er beskrevet i eksempel 13), fikk man fremstilt

tittelforbindelsen i et utbytte på 65% som et hvitt faststoff, smp. 218-222°C (dek.) fri base: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz), 7,39 (dd, $J=7,1$, 7,7 Hz, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,94 (m, 4H), 6,42 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 6,15 (d, $J=6,4$ Hz, 1H), 4,50 (br s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,59 (d, $J=1,0$ Hz, 2H), 1,98 (dt, $J=4,5$, 12,7 Hz, 2H), 1,79 (m, 2H) MS (CI, CH_4) m/z 399 ($M+1,3$), 427 ($M+29,0,3$), 443 (41), 381 (0,4), 19 (100) hydrokloridsalt:

Analyse for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$:

Beregnet: C 64,40, H 6,13, N 5,78

Funnet: C 64,40, H 6,28, N 5,72

Eksempel 39

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-N-metylamino-3-pyridyl)piperidin-4-ol

En oppløsning av N-butyllitium (2,0 M i heksan, 7,0 ml, 14 mmol, 6,3 ekv.) ble tilsatt 25 ml tetrahydrofuran som var avkjølt til -72°C under nitrogen. 40 ml metylamin ble kondensert ved hjelp av en tørrisavkjølt tilsetningstrakt og dråpevis tilsatt butyllitiumoppløsningen. Etter røring i 15 min tilsatte man 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-metoksy-3-pyridyl)-piperidin-4-ol hydroklorid (beskrevet i eksempel 32) (1,00 g, 2,22 mmol) i en enkelt porsjon. Blandingen ble hensatt for oppvarming til romtemperatur og overskuddet av metylamin ble utventilert. Etter koking under tilbakeløp i 18 timer ble kolben avkjølt til romtemperatur og tilsatt 25 ml vann. Den vandige fasen ble ekstrahert med 3 x 25 ml etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje. Denne ble rensert ved kromatografi på silisiumdioksydgel (60 ml, elueringsmiddel: 40% etylacetat i heksan), noe som ga 520 mg (57%) av tittelforbindelsen som et hvitt faststoff. TLC-analyse (R_f 0,16, 30% etylacetat i heksan). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 8,05 (dd, $J=1,4$, 4,9 Hz, 1H), 7,22 (m, 5H), 6,93 (m, 4H), 6,47 (dd, $J=5,0$, 7,3 Hz, 1H), 6,42 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,97 (d, $J=4,2$ Hz, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,73 (ddd, $J=3,3$, 11,1, 11,1 Hz, 2H), 2,60 (d, $J=1,0$ Hz, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,65 (m, 2H) MS (CI, CH_4) m/z 412 ($M+1,100$), 440 ($M+29,15$),

394 (25). Den frie basen ble oppløst i metylenklorid, behandlet med et overskudd av HCl-holdig eter, og man fikk utfelt hydroklorid-saltet ved fortynning med dietyleter. Saltet ble frafiltrert, vasket med frisk eter og tørket i vakuum (50°C, 10 pascal, 18 timer), noe som ga et hvitt faststoff, smp. 220-221°C (dek).

Analyse for $C_{27}H_{29}N_3O \cdot 2HCl \cdot H_2O$:

Beregnet: C 64,54, H 6,62, N 8,36

Funnet: C 64,62, H 6,64, N 8,12

Eksempel 40

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-N-propylamino-3-pyridyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 39, bortsett fra at man anvendte propylamin, fikk man fremstilt tittelforbindelsen i et utbytte på 79% som et hvitt faststoff, smp. 215-220°C (dek.) fri base: 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 8,01 (dd, $J=1,7, 4,9$ Hz, 1H), 7,21 (m, 5H), 6,93 (m, 4H), 6,45 (dd, $J=4,9, 4,9$ Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,39 (dt, $J=7,1, 5,2$ Hz, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,73 (dt, $J=2,9, 11,0, 11,2$ Hz, 2H), 2,60 (d, $J=1,4$ Hz, 2H), 2,02 (m, 4H), 1,65 (m, 2H), 0,99 (t, $J=7,4$ Hz, 3H) MS (CI, CH_4) m/z 440 ($M+1,100$), 468 ($M+29,15$), 422 (11) hydrokloridsalt:

Analyse for $C_{29}H_{33}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0,6H_2O$:

Beregnet: C 66,56, H 6,97, N 8,03

Funnet: C 66,39, H 6,96, N 7,66

Eksempel 41

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-N-propylamino-5-pyridyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 39, bortsett fra at man startet med 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-metoksy-5-pyridyl)piperidin-4-ol (beskrevet i eksempel 11) og anvende propylamin, fikk man fremstilt tittelforbindelsen i et utbytte på 88% som et hvitt faststoff, smp. 235-237°C (dek.) TLC-analyse av den frie base: (R_f 0,25 i etylacetat). Fri base: 1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) 8,18

(d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J=2,5$, 8,7 Hz, 1H), 7,21 (m, 4H), 6,93 (m, 4H), 6,35 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 4,50 (br t, $J=5,6$ Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,20 (dt, $J=7,0$, 5,9 Hz, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (dt, $J=11,7$, 2,4, 11,7 Hz, 2H), 6,61 (d, $J=1,3$ Hz, 2H), 2,05 (dt, $J=4,4$, 13,2, 12,1 Hz, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 0,99 (t, $J=7,3$ Hz, 3H) MS (CI,CH₄) m/z 440 ($M+1,100$), 468 ($M+29,18$), 422 (56) hydrokloridsalt:

Analyse for C₂₉H₃₃N₃O.2HCl.0,25H₂O:

Beregnet: C 67,37, H 6,92, N 8,13

Funnet: C 67,35, H 6,93, N 8,12

Eksempel 42

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-metoksy-3-kinolinyl)piperidin-4-ol

En avkjølt oppløsning (-72°C) av 3-butyllitium (1,7 M i pentan, begrensende reagens, 1,90 ml, 3,19 mmol) i 24 ml tetrahydrofuran ble under nitrogen tilsatt et par dråper diisopropylamin (katalytisk mengde). Deretter tilsatte man 2-metoksykinolin (0,69 ml, 4,39 mmol, 1,38 ekv.). Blandingen ble rørt ved -72°C i 1 time, oppvarmet til 0°C og rørt ved denne temperatur i 3 timer. Etter fornyet avkjøling til -72°C tilsatte man en oppløsning av 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon (beskrevet i eksempel 5d) (1,0 g, 3,30 mmol, 1,03 ekv.) i 3,0 ml tetrahydrofuran til litiokinolin-oppløsningen. Reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 18 timer, og reaksjonen ble stoppet med 10 ml vann. Den vandige fasen ble ekstrahert med 200 ml etylacetat. Det organiske ekstraktet ble vasket med 2 x 200 ml vann, tørket ved hjelp av vannfritt natriumsulfat og redusert til en olje. Reaksjonsblandingen ble rensset ved kromatografi på silisiumdioksydgel (100 ml, elueringsmiddel: 25% etylacetat i heksan), hvorved man fikk fremstilt 1,0 g (66%) av tittel-forbindelsen som et hvitt faststoff. TLC-analyse (R_f 0,19, 25% etylacetat i heksan). ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) 7,89 (s, 1H), 7,81 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J=6,8$, 7,3 Hz, 1H), 7,38 (dd, $J=7,4$, 7,5 Hz, 1H), 7,23 (m, 4H), 6,93 (m, 4H), 4,27 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,80 (s, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,87 (m, 4H), 2,63 (s, 2H), 2,09 (m, 4H) MS (CI,CH₄) m/z 463 ($M+1,100$), 491

(M+29,19), 445 (23). Den frie basen ble oppløst i metylenklorid, behandlet med HCl-holdig eter og hydrokloridsaltet ble utfelt ved hjelp av eterfortynning. Saltet ble frafiltrert, vasket med frisk dietyleter og tørket i vakuum (50°C, 10 pascal, 18 timer), noe som ga saltet som et hvitt faststoff, smp. 213-217°C (dek.).

Analyse for $C_{31}H_{30}N_2O_2 \cdot 1,5HCl$:

Beregnet: C 71,98, H 6,14, N 5,42

Funnet: C 71,78, H 6,07, N 5,40

Eksempel 43

4-(2-benzotiazolyl)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-yl-metyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 42, bortsett fra at man brukte benzotiazol, ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 65% som et hvitt faststoff, smp. 307-310°C (dek.). Fri base: 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7,97 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,47 (dd, J=8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, J=8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,23 (m, 4H), 6,94 (m, 4H), 4,30 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,10 (s, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,63 (s, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,89 (m, 2H) MS (CI,CH₄) m/z 439 (M+1,100), 467 (M+29,18), 421 (15), 89 (50) hydrokloridsalt:

Analyse for $C_{28}H_{26}N_2OS \cdot 2HCl \cdot H_2O$:

Beregnet: C 63,51, H 5,71, N 5,29

Funnet: C 63,26, H 5,38, N 4,76

Eksempel 44

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-pyridyl-metyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 42, bortsett fra at man brukte 2-pikolin, ble tittelforbindelsen fremstilt i kvantitativt utbytte som et hvitt faststoff, smp. 205-207°C (dek.). Fri base: 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7,17 (m, 6H), 6,91 (m, 4H), 4,25 (s, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,58 (s, 2H), 2,54 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,46 (m, 2H) MS (CI,CH₄) m/z 397 (M+1,100), 425 (M+29,19), 379 (17) hydrokloridsalt:

Analyse for $C_{27}H_{28}N_2O \cdot 2HCl \cdot 1,5H_2O$:

Beregnet: C 65,32, H 6,69, N 5,64

Funnet: C 65,34, H 6,46, N 5,50

Eksempel 45

1-(2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-metoksy-3-kinoliny1)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 42, bortsett fra at man brukte 1-(2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon (fremstilling beskrevet i eksempel 1m), ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 46% som et hvitt faststoff, smp. 225-230°C (dek.). Fri base: 1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) 7,90 (s, 1H), 7,82 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J=1,1, 8,1$ Hz, 1H), 7,60 (ddd, $J=1,5, 7,1, 8,2$ Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,94 (m, 4H), 4,25 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,79 (s, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,85 (m, 4H), 2,62 (d, $J=0,9$ Hz, 2H), 2,08 (m, 4H) MS (CI, CH_4) m/z 497 ($M+1,100$), 499 (39), 525 ($M+29,20$), 479 (29) hydrokloridsalt:

Analyse for $C_{31}H_{29}N_2O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$:

Beregnet: C 67,51, H 5,84, N 5,08

Funnet: C 67,63, H 5,51, N 5,02

Eksempel 46

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(4-metoksybenzyl)piperidin-4-ol

0,32 g magnesiumspon (1,32 mmol, 1,3 ekv.) ble rørt i fravær av oppløsningsmiddel i et kvarter under nitrogen. 20 ml dietyleter og katalytisk litiumjodid ble tilsatt, og suspensjonen ble rørt kraftig i ytterligere et kvarter, hvorefter 4-metoksybenzylklorid (1,08 ml, 7,0 mmol, 8 ekv.) ble porsjonsvis tilsatt reaksjonskolben. Blandingen ble kokt under tilbakesløp i 3 timer for å sikre Grignard-dannelse og avkjølt til romtemperatur. 1-(9,10-dihydro-

9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon (beskrevet i eksempel 5d) (0,30 g, 1,00 mmol) ble dråpevis tilsatt i form av en 25 ml's tetrahydrofuranoppløsning. Etter røring i 18 timer ble reaksjonen stoppet med 10 ml vann. Den vandige fasen ble ekstrahert med 200 ml etylacetat. Det organiske ekstraktet ble vasket med 2 x 100 ml vann, tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og redusert til en olje. Reaksjonsblandingen ble renset ved kromatografi på silisiumdioksydgel (25 ml, elueringsmiddel: 20% etylacetat i heksan), noe som ga 0,29 g (69%) av tittelforbindelsen som et hvitt faststoff. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 7,23 (m, 2H), 7,13 (m, 4H), 6,88 (m, 6H), 4,25 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,66 (s, 2H), 2,57 (d, $J=1,2$ Hz, 2H), 2,52 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,57 (s, 1H) MS (CI, CH_4) m/z 426 ($M+1$, 100), 454 ($M+29$, 13), 408 (20). Den frie basen ble oppløst i metanol og metylenklorid, surgjort med HCl-holdig eter, hvoretter saltet ble utfelt med eterfortynning. Det ble frafiltrert, vasket med frisk eter og tørket i vakuum (50°C, 10 pascal, 18 timer), som ga et hvitt faststoff, smp. 267-268°C (dek.)

Analyse for $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$:

Beregnet: C 73,39, H 7,09, N 2,95

Funnet: C 73,48, H 6,85, N 2,85

Eksempel 47

4-(4-klorbenzyl)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-yl-metyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 46, bortsett fra at man brukte 4-klorbenzylklorid, ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 86% som et hvitt faststoff, smp. 264-265°C, fri base: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) 7,22 (m, 8H), 6,93 (m, 4H), 4,66 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,40 (s, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,69 (s, 2H), 2,56 (d, $J=1,5$ Hz, 2H), 2,49 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,45 (m, 2H) MS (CI, CH_4) m/z 430 ($M+1$, 100), 458 ($M+29$, 25), 412 (39), 431 (35), 432 (36), 125 (30), 113 (22) hydrokloridsalt:

Analyse for $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{NOCl} \cdot \text{HCl} \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$:

Beregnet: C 71,82, H 6,29, N 2,99

Funnet: C 71,66, H 6,31, N 2,94

Eksempel 48

4-benzyl-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 46, bortsett fra at man brukte benzylklorid, ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 54% som et hvitt faststoff, smp. 193-195°C, (dek.), fri base: ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) 7,21 (m, 9H), 6,93 (m, 4H), 4,25 (s, 1H), 3,41 (s, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,57 (s, 2H), 1,69 (dt, J=4,4, 13,4 Hz, 2H), 1,56 (s, 1H), 1,47 (m, 2H) MS (CI,CH₄) m/z 396 (M+1,100), 424 (M+29,17), 378 (10) hydrokloridsalt:

Analyse for C₂₈H₂₉NO.HCl.0,3H₂O:

Beregnet: C 76,89, H 7,05, N 3,20

Funnet: C 76,68, H 7,12, N 3,21

Eksempel 49

1-(2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(1,1-dimetyletyl)piperidin-4-ol

En avkjølt oppløsning (-78°C) av 770 mg (8,87 mmol, 1,5 ekv.) litiumbromid i 60 ml tetrahydrofuran ble under nitrogen tilsatt nylig titrert 3-butyllitium (1,7 M pentan, 4,20 ml, 7,10 mmol, 1,2 ekv.). Den resulterende sterkt gule reaksjonsblandingen ble tilsatt 1-(2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon (hvis fremstilling er beskrevet eksempel 1m) (2,00 g, 5,92 mmol) i 15 ml tetrahydrofuran. Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur over 10 min og tilsatt 50 ml vann. Den vandige fasen ble ekstrahert med 3 x 60 ml etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje. Blandingen ble renset ved kromatografi på silisiumdioksydgel (150 ml, elueringsmiddel: 15% etylacetat i heksan), hvorved man fikk fremstilt 1,22 g (52%) av tittel-forbindelsen som et hvitt faststoff. TLC-analyse (R_f 0,23, 20% etylacetat i heksan). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), 7,24 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,96 (m, 3H), 6,87 (m, 1H), 4,24 (br s, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,59 (d, J=1,4 Hz, 2H), 2,50 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,91 (br s, 9H) MS (CI,CH₄) m/z 396 (M+1,100),

398 (35), 424 (M+29,17), 378 (45), 360 (6). Den frie basen ble oppløst i dietyleter inneholdende en mindre mengde metylenklorid og så surgjort med HCl-holdig eter. Hydrokloridsaltet ble frafiltrert, vasket med frisk eter og tørket i vakuum (60°C, 13 pascal, 18 timer), noe som ga et hvitt faststoff, smp. 294-296°C.

Analyse for $C_{25}H_{30}NO \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$:

Beregnet: C 68,02, H 7,31, N 3,17

Funnet: C 67,96, H 6,98, N 3,03

Eksempel 50

1-(2,7-diklor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(1,1-dimetyletyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 49, bortsett fra at man startet med 1-(2,7-diklor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon (beskrevet i eksempel 35h), ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 51% som et hvitt faststoff, smp. 194-196°C, TLC-analyse på den frie basen (R_f 0,27, 20% etylacetat i heksan), fri base: 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7,15 (d, $J=1,8$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J=7,8$ Hz, 2H), 6,90 (dd, $J=1,8$, 7,7 Hz, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,33 (s, 2H), 2,80 (br d, $J=10,8$ Hz, 2H), 2,59 (s, 2H), 2,52 (br t, $J=11,2$ Hz, 2H), 1,74 (br dt, 2H), 1,50 (br dd, 2H), 0,92 (s, 9H) MS (CI, CH_4) m/z 430 (M+1,100), 432 (60), 434 (11), 458 (M+29,14), 412 (61), 414 (44), 394 (11), 170 (11) hydrokloridsalt:

Analyse for $C_{25}H_{29}Cl_2NO \cdot HCl$:

Beregnet: C 64,32, H 6,48, N 3,00

Funnet: C 64,03, H 6,33, N 2,89

Eksempel 51

4-butyl-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 49, bortsett fra at man startet med 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon (fremstilling beskrevet i eksempel 5d) og anvende n-butyllitium, ble tittelforbindelsen fremstilt som et hvitt faststoff, smp. 194-196°C TLC-analyse på den

frie basen (R_f 0,22, 30% etylacetat i heksan), fri base:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) 7,20 (m, 4H), 6,94 (m, 4H), 4,26 (s, 1H), 3,41 (s, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,60 (d, $J=2,0$ Hz, 2H), 1,53 (m, 10H), 0,9 (t, 3H) MS (CI, CH_4) m/z 362 ($M+1,100$), 390 ($M+29,13$), 344 (47), 304 (44) hydrokloridsalt:

Analyse for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO} \cdot \text{HCl} \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$:

Beregnet: C 73,45, H 8,18, N 3,43

Funnet: C 73,09, H 7,80, N 4,09

Eksempel 52

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(6-metoksy-2-benzotiazolyl)piperidin-4-ol

En avkjølt oppløsning (-72°C) av *n*-butyllitium (2,5 M i heksan, 0,84 ml, 2,1 mmol, 1,05 ekv.) i 20 ml tetrahydrofuran ble under nitrogen tilsatt 6-metoksybenzotiazol (fremstilling beskrevet i M.D. Friedman, P.L. Stotter, T.H. Porter, K. Folkers J. Med. Chem. 1973, 16, 1314) (0,36 g, 2,2 mmol, 1,1 ekv.) i 2 ml tetrahydrofuranoppløsning. Etter 40 min tilsatte man 3 ml av en tetrahydrofuranoppløsning av 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon (fremstilling beskrevet i eksempel 5d) dråpevis og oppvarmet til romtemperatur i løpet av en halv time. Reaksjonsblandingen ble rørt i 3 timer og reaksjonen stanset ved tilsetning av 20 ml vann. Den vandige fasen ble ekstrahert med 200 ml etylacetat. Den organiske fasen ble vasket med 2 x 100 ml vann, tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og redusert til en olje. Reaksjonsblandingen ble renset ved kromatografi på silisiumdioksydgel (100 ml, elueringsmiddel: 30% etylacetat i heksan), hvorved man fikk fremstilt 0,74 g (72%) av tittelforbindelsen som et hvitt faststoff. TLC-analyse (R_f 0,21, 30% etylacetat i heksan). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) 7,82 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J=3,1, 5,8$ Hz, 2H), 7,17 (dd, $J=2,2, 5,2$ Hz, 2H), 7,04 (dd, $J=2,5, 9,0$ Hz, 1H), 6,93 (m, 4H), 4,27 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,10 (br s, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,74 (dt, $J=2,2, 11,6$ Hz, 2H), 2,61 (d, $J=1,2$ Hz, 2H), 2,28 (dt, $J=4,5, 12,5$ Hz, 2H), 1,87 (m, 2H) MS (CI, CH_4) m/z 469 ($M+1,100$), 497 ($M+29,19$), 451 (17). Den frie basen ble oppløst i dietyleter inneholdende en mindre mengde metylenklorid, surgjort med HCl-holdig eter,

hvoretter hydrokloridsaltsuspensjonen ble fortynnet med mer eter. Saltet ble frafiltrert, vasket med frisk eter og tørket i vakuum (50°C, 10 pascal, 18 timer), noe som ga et hvitt faststoff, smp. 249-251°C, smp. 249-251°C (dek.).

Analyse for $C_{29}H_{28}N_2O_2S \cdot 2HCl \cdot 0,25H_2O$: -

Beregnet: C 63,79, H 5,63, N 5,13

Funnet: C 63,71, H 5,49, N 5,06

Eksempel 53

4-(2-benztienyl)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 52, men ved å anvende benztiofen, fikk man fremstilt tittelforbindelsen i 90% utbytte som et hvitt faststoff, smp. 278-285°C, fri base:

1H NMR 1H NMR (D_6 -DMSO, 300 MHz) 7,87 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,26 (m, 7H), 6,92 (m, 4H), 4,32 (s, 1H), 3,41 (s, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,50 (s, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,82 (m, 2H) MS (CI,CH₄) m/z 438 (M+1,100), 466 (M+29,20), 420 (35)

hydrokloridsalt:

Analyse for $C_{29}H_{27}NOS \cdot HCl \cdot 0,2H_2O$:

Beregnet: C 72,92, H 5,99, N 2,93

Funnet: C 72,72, H 5,80, N 2,87

Eksempel 54

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-furanyl)-piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 52, men ved å anvende furan, fikk man fremstilt tittelforbindelsen i 33% utbytte som et hvitt faststoff, smp. 265-272°C, fri base: 1H NMR 1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 7,24 (m, 5H), 6,93 (m, 4H), 6,30 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 4,26 (br s, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,70 (m, 4H), 2,59 (d, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,92 (m, 2H) MS (CI,CH₄) m/z 372 (M+1,100), 400 (M+29,17), 354 (60), 332 (22) hydrokloridsalt:

Analyse for $C_{25}H_{25}NO_2 \cdot 1,3HCl \cdot 0,2H_2O$:

Beregnet: C 71,07, H 6,37, N 3,12

Funnet: C 70,94, H 6,13, N 3,17

Eksempel 55

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-tienyl)-piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 52, men ved å anvende tiofen, fikk man fremstilt tittelforbindelsen i 72% utbytte som et hvitt faststoff, smp. 134-138°C (dek.) fri base: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 7,20 (m, 4H), 6,94 (m, 7H), 4,27 (br s, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,61 (s, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,93 (m, 2H) MS (CI,CH₄) m/z 388 (M+1,100), 416 (M+29,24), 370 (76), 304 (19), 196 (12), 91 (17) hydrokloridsalt:

Analyse for C₂₅H₂₅NOS.1,4HCl.0,1H₂O:

Beregnet: C 68,18, H 6,09, N 3,18

Funnet: C 67,78, H 5,72, N 3,14

Eksempel 56

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(5-tiazolyl)-piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 52, men ved å anvende tiazol, fikk man fremstilt tittelforbindelsen i 28% utbytte som et hvitt faststoff, smp. 196-198°C (dek.) TLC-analyse av den frie basen (R_f 0,14, etylacetat) fri base: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 8,71 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,95 (m, 4H), 4,27 (br s, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,60 (d, J=1,4 Hz, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), MS (CI,CH₄) m/z 389 (M+1,100), 417 (M+1,100), 417 (M+29,23), 371 (23) hydrokloridsalt:

Analyse for C₂₄H₂₅N₂OS.2HCl.1,1H₂O:

Beregnet: C 59,90, H 5,90, N 5,82

Funnet: C 59,52, H 5,64, N 5,64

Eksempel 57

1-(2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(5-tiazolyl)-piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 52, men ved å anvende 2-(trimetylsilyl)tiazol og 1-(2-klor-9,10-di-

hydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon (fremstilling beskrevet i eksempel 1m), fikk man fremstilt tittelforbindelsen i 40% utbytte som et hvitt faststoff, smp. 206-210°C (dek.) fri base: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 8,71 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,89 (dd, J=1,8, 7,7 Hz, 1H), 4,26 (br s, 1H), 3,42 (br s, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,61 (br s, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,98 (m, 2H) MS (CI,CH₄) m/z 423 (M+1,100), 425 (40), 451 (M+29,19), 405 (24) hydrokloridsalt:

Analyse for C₂₄H₂₃N₂OS.2HCl.0,5H₂O:

Beregnet: C 57,09, H 5,19, N 5,55

Funnet: C 56,80, H 5,12, N 5,37

Det 2-(trimetylsilyl)thiazol som ble brukt som startforbindelse ble fremstilt på følgende måte:

a. 2-(trimetylsilyl)thiazol

En avkjølt oppløsning (-98°C) av n-butyllitium (2,5 M i heksan, 5,39 ml, 13,4 mmol, 1,1 ekv.) i 100 ml tetrahydrofuran ble under nitrogen tilsatt en oppløsning av 2,0 g (12,2 mmol) 2-bromthiazol i 30 ml tetrahydrofuran. Det dannet seg en suspensjon under tilsetningen. Etter røring ved -90°C i 30 min ble det tilsatt friskt destillert trimetylsilylchlorid (1,55 ml, 12,2 mmol, 1,0 ekv.). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til -30°C i løpet av en time, og reaksjonen ble stoppet ved å tilsette 50 ml mettet vandig natriumbikarbonat. Den vandige fasen ble ekstrahert med 2 x 40 ml dietyleter. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med 2 x 40 ml vandig bikarbonat, 1 x 40 ml mettet saltoppløsning og så tørket ved hjelp av vannfritt natriumsulfat. Oppløsningsmidlene ble fjernet og produktet renset ved Kugelrohr-destillasjon ved redusert trykk (2400 pascal, 110°C). Ved hjelp av NMR kunne man påvise at tittelforbindelsen var forurenset med små mengder av utgangsforbindelsen, men man anså at ingen ytterligere rensing var nødvendig. Nøyaktig utbytte ble ikke fastslått. MS (CI,CH₄) m/z 158 (M+1,100), 186 (M+29,17).

Eksempel 58

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-fluor-3-pyridyl)piperidin-4-ol

En avkjølt oppløsning (-72°C) av destillert diisopropylamin (7,86 ml, 56,1 mmol, 1,3 ekv.) i tetrahydrofuran/heksan (57 ml/37 ml) under nitrogen ble tilsatt n-butyllitium (2,5 M i heksan, 23,8 ml, 59,4 mmol, 1,4 ekv.). Den resulterende oppløsningen ble oppvarmet til -20°C for å sikre en deprotenatering og deretter avkjølt til -72°C. Man tilsatte så 13 ml av en tetrahydrofuranoppløsning av 2-fluorpyridin (4,50 ml, 53,5 mmol, 1,25 ekv.), noe som resulterte i et gult bunnfall. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til -50°C i løpet av tre kvarter og så hensatt til oppvarming til -30°C før den igjen ble avkjølt til -72°C. Denne oppløsningen ble tilsatt en blanding av 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon (fremstilling beskrevet i eksempel 5d) (13,0 g, 42,9 mmol) og litiumbromid (7,45 g, 85,8 mmol, 2 ekv.) i 48 ml tetrahydrofuran, idet tilsetningen ble gjort dråpevis. Under tilsetningen oppløste det gule bunnfallet seg. Blandingen ble oppvarmet til -20°C i løpet av halvannen time og reaksjonen ble stoppet ved tilsetning av 10 ml eddiksyre. Oppløsningen ble fortynnet med 400 ml vann, surgjort med 2,5 N NaOH og ekstrahert med 3 x 300 ml etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og redusert til et faststoff. Produktet ble rensed ved omkrystallisering fra etylacetat (3 utbytter), noe som totalt ga 13,3 g (77%) av tittelforbindelsen som et hvitt faststoff. TLC-analyse (R_f 0,22, 30% etylacetat i heksan). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 8,98 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J=8,2$, 9,4 Hz, 1H), 7,21 (m, 5H), 6,94 (m, 4H), 4,27 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), MS (CI, CH_4) m/z 401 ($M+1$, 100), 429 ($M+29$, 15), 383 (21). Den frie basen ble oppløst i eter og surgjort med HCl-holdig eter. Hydrokloridsaltet ble frafiltrert, vasket med frisk eter og tørket i vakuum (romtemperatur, 10 pascal, 18 timer) noe som ga et hvitt faststoff, smp. 188-191°C (dek.).

Analyse for $C_{26}H_{25}FN_2O \cdot HCl \cdot 0,4H_2O$:

Beregnet: C 70,31, H 6,08, N 6,31

Funnet: C 70,65, H 6,12, N 5,83

Eksempel 59

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(3-pyridylmetyl)-piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 58, bortsett fra at man brukte 3-pikolin, fikk man fremstilt tittel-forbindelsen i et utbytte på 46% som et hvitt faststoff, smp. 140-142°C (dek.) fri base: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 8,48 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 7,61 (ddd, $J=1,8$, 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,20 (m, 6H), 6,92 (m, 4H), 4,24 (s, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,70 (m, 4H), 2,57 (s, 2H), 1,54 (m, 4H) MS (CI, CH_4) m/z 397 ($M+1$, 100), 425 ($M+29$, 14), 379 (16), 304 (16), 89 (32) hydrokloridsalt:

Analyse for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot 0,2\text{HCl} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$:

Beregnet: C 65,32, H 6,70, N 5,64

Funnet: C 65,31, H 6,59, N 5,31

Eksempel 60

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-etyltio-3-pyridyl)-piperidin-4-ol

En oppløsning av 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-fluor-3-pyridyl)piperidin-4-ol (fremstilling beskrevet i eksempel 58) (2,00 g, 5,00 mol, 1 ekv.) i 50 ml tetrahydrofuran ble under nitrogen tilsatt natriumsaltet av etantiol (0,90 g, 10,7 mmol, 2,2 ekv.). Tiolatsaltet ble fremstilt fra etantiol og natriumhydrid under standardbetingelser. Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakeløp i 18 timer og reaksjonen stoppet ved at man tilsatte 100 ml vann. Den vandige fasen ble ekstrahert med 2 x 100 ml dietyleter. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med 2 x 100 ml vann, tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og redusert til en olje. Reaksjonsproduktet ble rensert ved kromatografi på silisiumdioksydgel (200 ml, elueringsmiddel: 50% eter i heksan), noe som ga 2,0 g (90%) av tittelforbindelsen. TLC-analyse (R_f 0,29, 50% eter i heksan). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) 8,35 (dd, $J=1,6$, 4,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, $J=1,7$, 7,7 Hz, 1H), 7,22 (m, 4H), 6,95 (m, 5H), 4,27 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,28 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,80 (ddd, $J=9,3$, 14,9, 10,7 Hz, 2H), 2,62 (d, $J=1,5$ Hz, 2H), 2,12 (m, 4H), 1,35 (t, $J=7,2$ Hz, 3H) MS

(CI,CH₄) m/z 443 (M+1,100), 471 (M+29,16), 425 (25). Den frie basen ble oppløst i eter og surgjort med HCl-holdig eter.

Hydrokloridsaltet ble filtrert, vasket med frisk eter og tørket i vakuum (romtemperatur, 10 pascal, 18 timer), noe som ga et hvitt faststoff, smp. 176-179°C (dek.). -

Analyse for C₂₈H₃₀N₂OS.2HCl.0,5H₂O:

Beregnet: C 64,11, H 6,34, N 5,34

Funnet: C 64,05, H 6,32, N 5,26

Eksempel 61

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-propyloksy-3-pyridyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 60, bortsett fra at man brukte n-propanol, fikk man fremstilt tittel-forbindelsen i et utbytte på 86% som et hvitt faststoff, smp. 172-175°C (dek.) fri base: ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) 8,03 (dd, J=1,7, 5,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=1,8, 7,5 Hz, 1H), 7,22 (m, 4H), 6,92 (m, 5H), 4,37 (t, J=6,5 Hz, 2H), 4,29 (s, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,80 (m, 4H), 2,62 (s, 2H), 2,02 (m, 4H), 1,83 (m, J=6,7, 7,3 Hz, 2H), 1,04 (t, J=7,4 Hz, 3H) MS (CI,CH₄) m/z 441 (M+1,100), 469 (M+29,14), 423 (31), 206 (4), 138 (8) hydrokloridsalt:

Analyse for C₂₉H₃₂N₂O₂.2HCl.0,5H₂O:

Beregnet: C 66,66, H 6,75, N 5,36

Funnet: C 67,76, H 6,59, N 5,16

Eksempel 62

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-(2,2,2-trifluoretoksy)-3-pyridyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 60, bortsett fra at man brukte 2,2,2-trifluoretanol, fikk man fremstilt tittel-forbindelsen i et utbytte på 94% som et hvitt faststoff, smp. 165-170°C (dek.) fri base: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 8,03 (dd, J=1,2, 4,9 Hz, 1H), 7,65 (dd, J=1,8, 7,5 Hz, 1H), 7,23 (m, 4H), 6,95 (m, 5H), 4,84 (q, J(H,F)=8,5 Hz, 2H), 4,27 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,80 (ddd, J=2,3, 11,6, 11,7 Hz, 2H), 2,61 (d, J=1,4 Hz, 2H), 2,12 (ddd, J=4,5, 12,0, 11,9 Hz, 2H), 1,92 (m, 2H) MS (CI,CH₄)

m/z 481 (M+1,100), 509 (M+29,1), 463 (27) hydrokloridsalt:

Analyse for $C_{28}H_{27}N_2O_2F_3 \cdot 1,5HCl$:

Beregnet: C 62,84, H 5,37, N 5,23

Funnet: C 62,98, H 5,40, N 5,20

Eksempel 63

4-(2-benzyloksi-3-pyridyl)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 60, bortsett fra at man brukte benzylalkohol, fikk man fremstilt tittelforbindelsen i et utbytte på 94% som et hvitt faststoff, smp. 170-180°C (dek.) fri base: 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 8,07 (dd, J=1,8, 5,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J=1,8, 7,5 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,93 (m, 6H), 5,48 (s, 2H), 4,26 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,75 (ddd, J=2,5, 11,6, 1,4 Hz, 2H), 2,60 (d, J=1,4 Hz, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,96 (m, 2H) MS (CI,CH₄) m/z 489 (M+1,100), 517 (M+29,13), 471 (27) hydrokloridsalt:

Analyse for $C_{33}H_{32}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$:

Beregnet: C 68,39, H 6,26, N 4,83

Funnet: C 68,30, H 6,00, N 4,97

Eksempel 64

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-metoksy-3-pyridyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 60, bortsett fra at man brukte metanol, fikk man fremstilt tittelforbindelsen i et utbytte på 94% som et hvitt faststoff, smp. 225-228°C (dek.) fri base: 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 8,05 (dd, J=4,9, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J=7,5, 5,7 Hz, 1H), 7,22 (m, 4H), 6,92 (m, 5H), 4,27 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,78 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,83 (m, 4H), 2,61 (d, J=1,4 Hz, 2H), 2,00 (m, 4H) MS (CI,CH₄) m/z 413 (M+1,100), 441 (M+29,13), 395 (24) hydrokloridsalt:

Analyse for $C_{27}H_{28}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,2H_2O$:

Beregnet: C 71,65, H 6,55, N 6,19

Funnet: C 71,43, H 6,46, N 5,84

Eksempel 65

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-(1-metyletoksy)-3-pyridyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 60, bortsett fra at man brukte 2-propanol, fikk man fremstilt tittel-forbindelsen i kvantitativt utbytte som et hvitt faststoff, smp. 156-160°C (dek.) fri base: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 8,02 (dd, J=1,8, 5,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, J=1,8, 7,5 Hz, 1H), 7,22 (m, 4H), 6,95 (m, 4H), 6,84 (dd, J=4,9, 7,5 Hz, 1H), 5,48 (m, 1H), 4,27 (br s, 1H), 4,09 (br s, 1H), 2,82 (m, 4H), 2,61 (d, J=1,4 Hz, 2H), 1,99 (m, 4H), 1,39 (d, J=6,2 Hz, 6H), MS (CI,CH₄) m/z 441 (M+1,100), 469 (M+29,8), 423 (27), 399 (22), 304 (2), 249 (9), 235 (5), 192 (9), 164 (69) hydrokloridsalt:

Analyse for C₂₉H₃₂N₂O₂·2,3HCl·H₂O:

Beregnet: C 64,20, H 6,74, N 5,16

Funnet: C 64,55, H 6,27, N 4,71

Eksempel 66

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-(N-pyrrolidiny)-3-pyridyl)piperidin-4-ol

En avkjølt oppløsning (0°C) av pyrrolidin (0,417 ml, 5 mmol, 5 ekv.) i 10 ml tetrahydrofuran ble under nitrogen tilsatt n-butyllitium (2,5 M i heksan, 1,92 ml, 4,80 mmol, 4,8 ekv.). Dette ble fulgt av 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-fluor-3-pyridyl)piperidin-4-ol (fremstilling beskrevet i eksempel 58) (0,400 g, 1,0 mmol) i 10 ml tetrahydrofuran. Badet ble fjernet, og oppløsningen ble oppvarmet til romtemperatur over 1,5 time. Man fikk ingen reaksjon etter røring i 18 timer. For å aksellerere reaksjonen tilsatte man 18-crown-6 (0,528 g, 2 mmol, 2,0 ekv.), og oppløsningen ble holdt på 60°C i 5 timer. Reaksjonen ble da stoppet med 30 ml vann, og ekstrahert med 3 x 20 ml etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og redusert til en olje. Reaksjonsproduktet ble rensert ved kromatografi på silisiumdioksydgel (35 ml, elueringsmiddel: 50% etylacetat i heksan), noe som ga 0,450 g (kvantitativt utbytte) av tittelforbindelsen. TLC-analyse (R_f 0,23, 50% etylacetat i heksan).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 8,35 (dd, J=1,7, 4,6 Hz, 1H), 7,63 (dd, J=1,8, 7,9 Hz, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,12 (dd, J=7,9, 4,6 Hz, 1H), 6,93 (m, 4H), 4,27 (br s, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,21 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,63 (d, J=1,3 Hz, 2H), 2,01 (m, 6H), 1,70 (m, 2H) MS (CI, CH₄) m/z 452 ((M+1,100), 480 (M+29,12), 434 (16). Den frie basen ble oppløst i eter og surgjort med HCl-holdig eter. Hydrokloridsaltet ble filtrert, vasket med frisk eter og tørket i vakuum (60°C, 16 pascal, 18 timer), noe som ga et hvitt faststoff, smp. 249-253°C.

Analyse for C₃₀H₃₃N₃O.2HCl.H₂O:

Beregnet: C 66,60, H 6,86, N 7,77

Funnet: C 66,78, H 6,66, N 7,64

Eksempel 67

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-(N-metyletyl-amino)-3-pyridyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 66, bortsett fra at man brukte N-metyl-etylamin, fikk man fremstilt tittelforbindelsen i et utbytte på 59% som et hvitt faststoff, smp. 179-182°C (dek.) fri base: ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) 8,36 (dd, J=1,8, 4,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, J=1,7, 7,9 Hz, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,13 (dd, J=5,1, 8,5 Hz, 1H), 6,93 (m, 4H), 4,27 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,05 (q, J=7,1 Hz, 2H), 2,80 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,63 (d, J=1,3 Hz, 2H), 2,03 (ddd, J=4,8, 11,9, 12,0 Hz, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,58 (br s, 1H), 1,07 (J=7,3 Hz, 3H) 440 (M+1,100), 468 (M+29,15), 422 (21), 420 (13), 248 (8), 137 (9) hydrokloridsalt:

Analyse for C₂₉H₃₃N₃O.2,5HCl.0,5H₂O:

Beregnet: C 64,53, H 6,82, N 7,78

Funnet: C 64,71, H 6,95, N 7,44

Eksempel 68

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-(N-metylamino)-3-pyridyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 66, bortsett fra at man brukte metylamin, fikk man fremstilt tittelforbindelsen i et utbytte på 89% som et hvitt faststoff, smp. 220-

221°C (dek.) fri base: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 8,05 (dd, $J=1,4$, 4,9 Hz, 1H), 7,22 (m, 5H), 6,93 (m, 4H), 6,47 (dd, $J=5,0$, 7,3 Hz, 1H), 6,42 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,97 (d, $J=4,2$ Hz, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,73 (ddd, $J=3,3$, 11,1, 11,1 Hz, 2H), 2,60 (d, $J=1,0$ Hz, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,65 (m, 2H) MS (CI, CH_4) m/z 412 ($M+1$, 100), 440 ($M+29$, 15), 394 (25) hydrokloridsalt:

Analyse for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$:

Beregnet: C 64,54, H 6,62, N 8,36

Funnet: C 64,62, H 6,64, N 8,12

Eksempel 69

1-(2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(5-(hydroksymetyl)-3-pyridyl)piperidin-4-ol

15 ml av en tetrahydrofuranoppløsning av 4-(5-(tert-butyl-dimetylsilyl)oksymetyl-3-pyridyl)-1-(2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)piperidin-4-ol (1,70 g, 3,04 mmol) ble avkjølt til 0°C under nitrogen og tilsatt tetrabutylammoniumfluorid (1,0 N i tetrahydrofuran, 3,20 ml 3,20 mmol, 1,05 ekv.). Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur og rørt i 3 timer. 15 ml vann ble tilsatt, og den resulterende vandige fasen ble ekstrahert med 3 x 15 ml etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og redusert til en olje. Denne fremgangsmåten resulterte i 1,20 g (89%) av tittelforbindelsen. TLC-analyse (R_f 0,11, 5% metanol i dietyleter). Ingen ytterligere rensing var nødvendig. ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) 8,62 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,21 (m, 4H), 6,94 (m, 3H), 4,69 (s, 2H), 4,27 (s, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,62 (d, $J=1,3$ Hz, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,76 (m, 2H) MS (CI, CH_4) m/z 447 ($M+1$, 100), 449 (32), 475 ($M+29$, 19), 429 (71), 431 (25). Den frie basen ble oppløst i eter og surgjort med HCl-holdig eter. Hydrokloridsaltet ble filtrert, vasket med frisk eter og tørket i vakuum (romtemperatur, 10 pascal, 18 timer), hvorved man fikk et hvitt faststoff, smp. 235-240°C (dek.)

Analyse for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$:

Beregnet: C 60,55, H 6,23, N 5,23

Funnet: C 60,26, H 5,71, N 5,13

Den silyleter som ble brukt som utgangsforbindelsen ble fremstilt på følgende måte:

a. 3-brom-5-(hydroksymetyl)pyridin

En toluensuspensjon på 100 ml av 5-bromniketinsyre (15,00 g, 74,3 mmol) ble tilsatt tionylklorid (6,00 ml, 81,7 mmol, 1,1 ekv.). Suspensjonen ble oppvarmet til koking under tilbakesløp idet man målte gassutviklingen ved hjelp av et mineraloljebobleapparat. Etter 60 min ble systemet homogent og man fikk en stabil tilstand med hensyn til gassutvikling. Blandingen ble så avkjølt til romtemperatur, og overskuddet av tionylklorid og oppløsningsmiddel ble fjernet i vakuum, noe som ga et fast syreklorid hydrokloridsalt. I en separat kolbe ble natriumborhydrid (9,10 g, 241 mmol, 13 ekv.) tilsatt 200 ml absolutt etanol og avkjølt til -10°C under nitrogen. Syrekloridet ble tilsatt i porsjoner i løpet av 20 min idet man holdt reaksjonstemperaturen hele tiden under 0°C. Etter tilsetningen ble blandingen oppvarmet til romtemperatur og rørt i 1 time. 200 ml vann ble tilsatt, og den vandige fasen ekstrahert med 2 x 200 ml dietyleter. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med 100 ml vann, tørket over vannfritt kaliumkarbonat og filtrert. Produktet ble utfelt som hydrokloridsalt ved behandling av oppløsningen med HCl-holdig eter. Det faste produkt ble tørket i vakuum (romtemperatur, 16 pascal, 7 timer). Ingen ytterligere rensing var nødvendig. Fremgangsmåten ga 10,04 g (60%) av tittelforbindelsen som hydrokloridsalt. MS (CI, CH₄) m/z 188 (M+1, 100), 190 (99), 216 (M+29, 8), 218 (8), 170 (25), 172 (24).

b. 3-brom-5-(tert-butyldimetylsilyl)oksymetylpyridin

En 20 ml metylenkloridoppløsning av 3-brom-5-(hydroksymetyl)pyridinhydroklorid (fremstilling beskrevet i eksempel 69a) (1,00 g, 4,48 mmol) ble under nitrogen tilsatt trietylamin (2,50 ml, 17,9 mmol, 4 ekv.) og tert-butyldimetylsilylklorid (0,75 g, 5,0 mmol, 1,1 ekv.). Den resulterende oppløsningen ble kokt under tilbakesløp i 18 timer, avkjølt til romtemperatur og fortynnet med 200 ml dietyleter. Den organiske fasen ble vasket med 1 x 100 ml 2,5 N NaOH, 3 x 100 ml vann og 100 ml mettet saltoppløsning. Eteroppløsningen ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og redusert til en fargeløs olje. Denne fremgangsmåten ga

1,10 g (81%) av tittelforbindelsen. Dette produktet krevet ingen ytterligere rensing. TLC-analyse (R_f 0,19, etylacetat) MS (CI,CH₄) m/z 302 (M+1,100), 304 (96), 330 (M+29,4), 332 (4).

c. 4-(5-(tert-butyldimetylsilyl)oksymetyl-3-pyridyl)-1-(2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1, bortsett fra at man brukte 3-brom-5-(tert-butyldimetylsilyl)oksymetylpyridin (fremstilling beskrevet i eksempel 69b) og 1-(2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon (fremstilling beskrevet i eksempel 1m), ble tittelforbindelsen fremstilt som en olje i et utbytte på 51%. TLC-analyse (R_f 0,20, 25% etylacetat i heksan). MS (CI,CH₄) m/z 561 (M+1,100), 563 (40), 589 (M+29,20), 545 (26), 429 (26).

Eksempel 70

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(5-(hydroksymetyl)-3-pyridyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 69, bortsett fra at man startet med 4-(5-(tert-butyldimetylsilyl)oksymetyl-3-pyridyl)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon, ble tittelforbindelsen fremstilt som et hvitt faststoff i et utbytte på 85%, smp. 210-215°C, fri base:

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz), 8,65 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,42 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J=2,5, 1,3 Hz, 1H), 7,22 (m, 4H), 6,93 (m, 4H), 4,89 (br t, 1H), 4,63 (d, J=2,8 Hz, 2H), 4,46 (br s, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,87 (m, 4H), 2,63 (s, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,73 (m, 2H) MS (CI,CH₄) m/z 413 (M+1,100), 441 (M+29,17), 395 (61)

hydrokloridsalt:

Analyse for C₂₇H₂₈N₂O₂·2HCl·0,9H₂O:

Beregnet: C 64,64, H 6,39, N 5,58

Funnet: C 64,50, H 6,34, N 5,48

Den silyleter man brukt som utgangsforbindelse ble fremstilt på følgende måte:

a. 4-(5-(tert-butyldimetylsilyl)oksymetyl-3-pyridyl)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1, bortsett fra at man startet med 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon (fremstilling beskrevet i eksempel 5d) og 3-(brom-5-(tert-butyldimetylsilyl)oksymetylpyridin) (fremstilling beskrevet i eksempel 69b), ble tittelforbindelsen fremstilt som en olje i et utbytte på 62%. TLC-analyse (R_f 0,25, 30% etylacetat i heksan). MS (CI,CH₄) m/z 527 (M+1,100), 555 (M+29,14), 509 (20), 395 (20).

Eksempel 71

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-(hydroksymetyl)-5-tiazolyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 69, bortsett fra at man startet med 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(5-(2-(tert-butyldimetylsilyl)oksymetyl)-tiazolyl)piperidin-4-ol, ble tittelforbindelsen fremstilt som et hvitt faststoff i et utbytte på 48%, smp. 145-150°C. TLC-analyse av den frie basen (R_f 0,18, etylacetat), fri base: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 7,56 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,94 (m, 4H), 4,89 (s, 2H), 4,28 (br s, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,93 (m, 2H) MS (CI,CH₄) m/z 419 (M+1,100), 447 (M+29,16), 401 (42), 304 (50) hydrokloridsalt:

Analyse for C₂₅H₂₆N₂O₂S.C₆H₈O₇:

Beregnet: C 60,97, H 5,61, N 4,59

Funnet: C 60,86, H 5,80, N 4,35

Den silyleter man brukte som utgangsforbindelse ble fremstilt på følgende måte:

a. 2-formyltiazol

En avkjølt oppløsning (-95°C) av t-butyllitium (1,7 M i pentan, 17,9 ml, 30,5 mmol, 2,0 ekv.) i 150 ml tetrahydrofuran ble under nitrogen tilsatt 2,50 g (15,3 mmol) 2-bromtiazol. Suspensjonen ble rørt under -80°C i 45 min. Den litiumbehandlede tiazoloppløsningen ble overført via en kanyle til en oppløsning av

1,42 ml dimetylformamid i 100 ml tetrahydrofuran ved -90°C . Reaksjonsblandingen ble hensatt for oppvarming til romtemperatur i 2 timer, og oppløsningen ble så tilsatt 100 ml vann for å stanse reaksjonen. Den vandige fasen ble ekstrahert med 3 x 75 ml etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og redusert til en uren olje i et utbytte på 87%. TLC-analyse (R_f 0,50, 40% etylacetat i heksan). Det ble ikke utført noen ytterligere karakterisering, idet den urene tittelforbindelsen ble bedømt ved hjelp av en natriumborhydrid-reduksjon.

b. 2-(hydroksymetyl)thiazol

En avkjølt oppløsning (0°C) av 2-formylthiazol (beskrevet i eksempel 71a) (1,50 g, 13,27 mmol) i 25 ml metanol ble under nitrogen tilsatt 0,300 g (7,94 mmol) natriumborhydrid. Etter tilsetningen ble blandingen oppvarmet til romtemperatur i løpet av 1 time og så rørt i 3 timer. Overskudd av reagens ble fjernet ved hjelp av 10 ml aceton, og blandingen ble så rørt i 18 timer. Den ble surgjort med 25 ml 3 N HCl, avkjølt til 0°C og igjen gjort basisk med 40 ml 2,5 N NaOH. Den vandige fasen ble ekstrahert med 3 x 25 ml etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og redusert til en relativt ren olje i 62% utbytte. TLC-analyse (R_f 0,15, 40% etylacetat i heksan). Det var ikke nødvendig med ytterligere rensing. MS (CI, CH₄) m/z 116 (M+1,82), 144 (M+29,17), 98 (100).

c. 2-(tert-butyldimetylsilyl)oksymetylthiazol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 69b, bortsett fra at man startet med 2-(hydroksymetyl)thiazol (beskrevet i eksempel 71b), ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 92%. TLC-analyse (R_f 0,21, 10% eter i heksan). MS (CI, CH₄) m/z 230 (M+1,26), 258 (M+29,11), 214 (24), 172 (100).

d. 4-(2-(tert-butyldimetylsilyl)oksymetyl-5-thiazolyl)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1, bortsett fra at man startet med 1-(9,10-dihydro-9,10-metano-

antracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon (beskrevet i eksempel 5d) og anvende 2-(tert-butyldimetylsilyl)oksymetyltiazol (beskrevet i eksempel 71c), ble tittelforbindelsen fremstilt i form av en gul olje i et utbytte på 58%. TLC-analyse (R_f 0,19, 25% etylacetat i heksan). MS (CI,CH₄) m/z 533 (M+1,100), 561 (M+29,16), 515 (21), 475 (12).

Eksempel 72

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(5-N-metyl-karbamoylmetyl-3-pyridyl)piperidin-4-ol

En oppløsning av 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(5-(hydroksymetyl)-3-pyridyl)piperidin-4-ol (fremstilling beskrevet i eksempel 70) (0,50 g, 1,12 mmol) i 5 ml metylenklorid ble tilsatt metylisocyanat (0,070 ml, 1,18 mmol, 1,05 ekv.) og N-metylpiperidin (0,10 ml, 0,82 mmol, 0,75 ekv.). Den resulterende oppløsningen ble kokt under tilbakesløp i 9 timer, avkjølt til romtemperatur og fortynnet med 100 ml etylacetat. Den organiske fasen ble vasket med 2 x 100 ml vann, tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og redusert. Reaksjonsproduktet ble rensert ved kromatografi på silisiumdioksydgel (60 ml, elueringsmiddel: 75% etylacetat i heksan), noe som ga 0,38 g av tittelforbindelsen i et utbytte på 67% i form av et hvitt faststoff. TLC-analyse (R_f 0,22, 75% etylacetat i heksan). ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) 8,70 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,95 (m, 3H), 5,12 (s, 2H), 4,73 (br m, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,81 (d, J=4,8 Hz, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,77 (m, 2H) MS (CI,CH₄) m/z 504 (M+1,100), 506 (38), 532 (M+29,11), 486 (25), 447 (45), 429 (32). Den frie basen ble oppløst i eter inneholdende metylenklorid og surgjort med HCl-holdig eter. Hydrokloridsaltet ble utfelt ved hjelp av eterfortynning, det ble frafiltrert og tørket i vakuum (romtemperatur, 10 pascal, 18 timer), noe som ga et hvitt faststoff, smp. 200-204°C.

Analyse for C₂₉H₃₀ClN₃O₃·2HCl·H₂O:

Beregnet: C 58,54, H 5,76, N 7,06

Funnet: C 58,56, H 5,67, N 7,10

Eksempel 73

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(5-(1-hydroksy-etyl)-3-pyridyl)piperidin-4-ol

En suspensjon av 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(5-formyl-3-pyridyl)piperidin-4-ol (0,350 g, 0,852 mmol) i 20 ml tetrahydrofuran ble under nitrogen avkjølt til 0°C. Metyl-litium (1,0 M i dietyleter, 1,72 ml, 2 ekv.) ble dråpevis tilsatt under oppløsning av suspensjonen etterhvert som tilsetningen skred frem. Oppløsningen fikk etterhvert en gylden brun farge. Blandingen ble oppvarmet til 10°C og rørt ved denne temperatur i 2,5 timer. Deretter ble reaksjonen stoppet ved å tilsette 25 ml vann, og den vandige fasen ble ekstrahert med 3 x 20 ml etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og redusert til en olje. Denne ble rensset ved kromatografi på silisiumdioksydgel (30 ml, elueringsmiddel: 10% metanol i dietyleter), noe som ga 0,280 g (77%) av tittelforbindelsen som et hvitt faststoff. TLC-analyse (R_f 0,17, 10% metanol i dietyleter). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 8,65 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,83 (t, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,95 (m, 4H), 4,95 (q, $J=6,5$ Hz, 1H), 4,28 (br s, 1H), 3,49 (br s, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,63 (br s, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,59 (m, 3H) MS (CI, CH_4) m/z 427 ($M+1$, 100), 455 ($M+29$, 17), 409 (62), 235 (11), 221 (22), 206 (17), 169 (28). Den frie basen ble oppløst i metylenklorid inneholdende en mindre mengde metanol og surgjort med HCl-holdig eter. Hydrokloridsaltet ble utfelt ved eterfortynning, frafiltrert, vasket med frisk eter og tørket i vakuum (60°C, 10 pascal, 18 timer), noe som ga et hvitt faststoff, smp. 177-183°C. Analysen for dihydrokloridsaltet var ikke i overensstemmelse med de beregnete verdier, men 1H NMR og MS for saltet var fullstendig i overensstemmelse med den foreslåtte struktur.

Det pyridinaldehydet som ble brukt som utgangsforbindelse ble fremstilt på følgende måte:

- a. 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(5-formyl-3-pyridyl)piperidin-4-ol

En avkjølt oppløsning (-78°C) av oksalyklorid (0,597 ml, 6,84

mmol, 2 ekv.) i 15 ml metylenklorid ble under nitrogen tilsatt nylig destillert dimetylsulfoksyd (0,971 ml, 13,68 mmol, 4 ekv.). Etter 10 min tilsatte man 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(5-hydroksymetyl)-3-pyridyl)piperidin-4-ol (fremstillingen beskrevet i eksempel 70) (1,41 g, 3,42 mmol) i 15 ml dimetylsulfoksyd. Reaksjonsblandingen ble rørt ved -78°C i 1 time før man tilsatte trietylamin (3,81 ml, 27,4 mmol, 8 ekv.). Kjølebadet ble fjernet og blandingen oppvarmet til romtemperatur i løpet av 2 timer. 35 ml vann ble tilsatt for å stoppe reaksjonen, og produktet ble ekstrahert over i 3 x 20 ml metylenklorid. De samlede organiske ekstrakter ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og redusert til et hvitt faststoff. Dette ble rensset ved kromatografi på silisiumdioksydgel (65 ml, elueringsmiddel: 10% heksan i etylacetat ned til ren etylacetat), noe som ga 1,04 g (74%) av tittelforbindelsen. TLC-analyse (R_f 0,25, 10% heksan i etylacetat). MS (CI, CH₄) m/z 411 (M+1, 100), 439 (M+29, 14), 393 (18), 260 (7), 219 (10), 206 (25), 169 (12).

Eksempel 74

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(5-(metoksykarbonyl)-3-pyridyl)piperidin-4-ol

En heterogen oppløsning av 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(5-(4-metyl-2,6,7-trioksabicyklo[2.2.2]okt-1-yl)-3-pyridyl)piperidin-4-ol (0,970 g, 1,90 mmol) i 5 ml metanol ble under nitrogen tilsatt svovelsyre (0,21 ml, 2 ekv.). Suspensjonen oppløste seg når syren ble tilsatt. Blandingen ble rørt i 24 timer og gjort basisk med 25 ml 2,5 N NaOH. Den vandige fasen ble ekstrahert med 3 x 20 ml etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og redusert til en olje. Denne ble rensset ved kromatografi på silisiumdioksydgel (65%, elueringsmiddel: 20% heksan i etylacetat), noe som ga 0,560 g av tittelforbindelsen i form av et hvitt faststoff med et utbytte på 67%. TLC-analyse (R_f 0,21, 20% heksan i etylacetat). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 9,10 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,93 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,38 (t, J=2,1 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,95 (m, 4H), 4,29 (br s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,49 (s, 2H),

2,95 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,63 (s, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,76 (m, 2H) MS (CI,CH₄) m/z 441 (M+1,100), 469 (M+29,15), 423 (11), 145 (9), 103 (11), 85 (20). Den frie basen ble oppløst i eter inneholdende metylenklorid og surgjort med HCl-holdig eter. Det utfelte hydrokloridsaltet ble frafiltrert, vasket med frisk eter og tørket i vakuum (60°C, 10 pascal, 18 timer), noe som ga et hvitt faststoff, smp. 243-247°C (dek.)

Analyse for C₂₈H₂₈N₂O₃·2HCl·H₂O:

Beregnet: C 63,28, H 6,07, N 5,27

Funnet: C 63,24, H 5,90, N 5,03

Den ortoesteren som ble brukt som utgangsforsbindelse ble fremstilt på følgende måte:

a. 3-metyl-3-oksetanmetyl-5-bromnikotinat

50 ml av en toluensuspensjon av 5-bromnikotinsyre (5,0 g, 24,9 mmol) ble tilsatt tionylklorid (2,0 ml, 27,4 mmol, 1,1 ekv.). Suspensjonen ble oppvarmet til koking under tilbakeløp samtidig som man kontrollerte gassutviklingen ved hjelp av et mineralsk oljebobleapparat. Etter tre kvarter ble systemet homogent og man fikk en stabil tilstand med hensyn til gassutvikling. Blandingen ble så avkjølt til romtemperatur. Overskudd av tionylklorid og oppløsningsmiddel ble fjernet i vakuum og erstattet med 50 ml metylenklorid. Oksetanmetanolen (2,73 ml, 27,4 mmol, 1,1 ekv.) ble tilsatt, fulgt av trietylamin (8,70 ml, 62,3 mmol, 2,5 ekv.). Det dannet seg en betydelig mengde bunnfall ettersom blandingen ble rørt ved romtemperatur under nitrogen. Etter 24 timer ble overskudd av reagens eliminert ved hjelp av 40 ml vann, og den vandige fasen ble ekstrahert med 2,50 ml metylenklorid. De samlede organiske ekstrakter ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og redusert til en olje. Denne ble rensert ved kromatografi på silisiumdioksydgel (250 ml, elueringsmiddel: 20% etylacetat i heksan), noe som ga 5,10 g (72%) av tittelforbindelsen som et høykrystallinsk hvitt faststoff. TLC-analyse (R_f 0,15, 20% etylacetat i heksan). MS (CI,CH₄) m/z 286 (M+1,100), 288 (99), 314 (M+29,15), 316 (15).

b. 3-brom-5-(4-metyl-2,6,7-trioksabicyklo[2.2.2]oktyl)pyridin

30 ml av en metylenkloridoppløsning av 3-metyl-3-oksetanmetyl-5-bromnikotinat (beskrevet i eksempel 74a) (2,50 g, 8,73 mmol) ble avkjølt til 0°C under nitrogen. Bortrifluorideterat (1,34 ml, 10,9 mmol, 1,25 ekv) ble tilsatt, og den resulterende oppløsningen ble rørt ved 0°C i 25 timer. Reaksjonen ble stoppet med et overskudd av trietylamin og blandingen ble fortynnet med dietyleter, hvorved man fikk utfelt aminsalter. Oppløsningen ble filtrert gjennom 20 g silisiumdioksydgel som på forhånd var behandlet med 1% trietylamin i eter, hvorved man fikk fjernet urenheter. Reaksjonsproduktet ble renset ved kromatografi over silisiumdioksydgel (150 ml, elueringsmiddel: 15% etylacetat i heksan), noe som ga 2,02 g (81%) av tittelforbindelsen som en fargeløs olje. TLC-analyse (R_f 0,29, 20% etylacetat i heksan inneholdende 1% trietylamin). MS (CI, CH₄) m/z 286 (M+1,100), 288 (99), 222 (19), 314 (M+29,19), 316 (19).

c. 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(5-metyl-2,6,7-trioksabicyklo[2.2.2]-1-oktyl)-3-pyridyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1, bortsett fra at man startet med 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon (hvis fremstilling er beskrevet i eksempel 5d) og anvende 3-brom-5-(4-metyl-2,6,7-trioksabicyclo[2.2.2]oktyl)pyridin (beskrevet i eksempel 74b), så ble tittel-forbindelsen fremstilt i et utbytte på 75% som et hvitt faststoff. TLC-analyse (R_f 0,25, 20% heksan i etylacetat) MS (CI, CH₄) m/z 511 (M+1,100), 539 (M+29,16), 493 (16).

Eksempel 75

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(5-(N-propylkarboksamido)-3-pyridyl)piperidin-4-ol

En oppløsning av 0,560 g 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(5-metoksykarbonyl)-3-pyridyl)piperidin-4-ol (beskrevet i eksempel 74) (1,27 mmol) i 5 ml propylamin ble kokt under tilbakesløp i 68 timer under nitrogen. Oppløsningsmiddelet ble fjernet i vakuum, hvorved man fikk en olje. Dette urene reaksjons-

produktet ble rensset ved kromatografi på silisiumdioksydgel (35 ml, elueringsmiddel: etylacetat), noe som ga 0,450 g (76%) av tittel-forbindelsen. TLC-analyse (R_f 0,19, etylacetat). 1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) 8,84 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,81 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,94 (m, 4H), 4,29 (br s, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,62 (d, $J=1,4$ Hz, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 0,99 (t, $J=7,5$ Hz, 3H) MS (CI, CH_4) m/z 468 ($M+1,100$), 496 ($M+29,16$), 450 (14). Den frie basen ble oppløst i metanol, surgjort med HCl-holdig eter og fortynnet med eter for utfelning av saltet. Hydrokloridsaltet ble frafiltrert, vasket med frisk eter og tørket i vakuum (60°C, 10 pascal, 18 timer) hvorved man fikk et hvitt faststoff, smp. 205-208°C.

Analyse for $C_{30}H_{33}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 0,4H_2O$:

Beregnet: C 65,79, H 6,59, N 7,67

Funnet: C 65,70, H 6,64, N 7,47

Eksempel 76

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-N,N-dimetyl-sulfamoylfenyl)piperidin-4-ol

En oppløsning av n-butyllitium (1,21 ml av en 2,29 M oppløsning i heksaner, 2,77 mmol) i 10 ml tetrahydrofuran ble avkjølt til 30°C og tilsatt en oppløsning av N,N-dimetylbenzensulfonamid (510 mg, 2,77 mmol) i 5 ml tetrahydrofuran. Blandingen ble oppvarmet til 0°C og rørt i 20 min, så avkjølt til -30°C og tilsatt en oppløsning av 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon (beskrevet i eksempel 5d) (700 mg, 2,31 mmol) i 5 ml tetrahydrofuran. Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur, rørt i en halv time og så hellet over i 25 ml 1 N vandig natriumhydroksyd. Blandingen så ekstrahert med 3 x 50 ml kloroform. De organiske ekstrakter ble vasket med 50 ml saltoppløsning, slått sammen, tørket over vannfritt kaliumkarbonat, filtrert og fordampet, hvorved man fikk 1,3 g av et lysebrunt skum. Rensing ved hjelp av kromatografi (elueringsmiddel: 6:1-3:1 heksan/acetone) ga 502 mg av et hvitt pulver. Dette ble oppløst i dietyleter og behandlet med HCl-holdig eter, noe som ga hydrokloridsaltet av tittelforbindelsen (486 mg, 0,92 mmol, 40%) som et hvitt pulver, smp. 220-223°C.

Elementanalyse for $C_{29}H_{32}N_2O_3S \cdot HCl \cdot 0,25H_2O$:

Beregnet: C 65,77, H 6,38, N 5,29

Funnet: C 65,92, H 6,35, N 5,12

1H NMR (D_6 -DMSO, D-TFA): 7,70-7,35 (m, 8H), 7,03 (m, 4H), 4,49 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,96 (s, 6H), 2,76 (s, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,32 (m, 2H) MS (CI,CH₄) m/z 490 (36), 489 (M+1,100), 471 (11).

Eksempel 77

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-N-metyl-sulfamoylfenyl)piperidin-4-ol

Ved samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 76, bortsett fra at man brukte N-metylbenzensulfonamid, ble tittelforbindelsen fremstilt som et hvitt pulver i et utbytte på 42%, smp. 179-182°C.

Elementanalyse for $C_{28}H_{30}N_2O_3S$:

Beregnet: C 70,86, H 6,37, N 5,90

Funnet: C 60,73, H 6,42, N 5,89

1H NMR (D_6 -DMSO): 7,98 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,55 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,43 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,26 (m, 4H), 6,89 (m, 5H), 5,44 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,78 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,45 (s, 2H), 2,02 (br s, 4H) MS (CI,CH₄) m/z 476 (31), 475 (M+1,100), 457 (18).

Eksempel 78

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-N,N-dimetyl-sulfamoyl-5-metoksyfenyl)piperidin-4-ol

Ved samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 76, bortsett fra at man brukte N,N-dimetyl-4-metoksybenzensulfonamid i den styrte litiumreaksjonen, ble tittelforbindelsen fremstilt som et hvitt pulver, smp. 101-103°C.

Analyse for $C_{30}H_{34}N_2O_4S$:

Beregnet: C 69,42, H 6,61, N 5,40

Funnet: C 69,25, H 6,48, N 5,30

^1H NMR (D_6 -DMSO): 7,69 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,23 (m, 5H), 6,91 (m, 5H), 5,05 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,72 (m, 4H), 2,49 (s, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,90 (d, $J=12,4$ Hz, 2H) MS (CI, CH_4) m/z 520 (34), 519 ($M+1,100$), 518 (15), 501 (11).

Eksempel 79

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-N-metyl-sulfamoyl-5-metoksyfenyl)piperidin-4-ol

Ved samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 76, bortsett fra at man brukte N-metyl-4-metoksybenzensulfonamid i den styrte litiumreaksjonen, ble tittelforbindelsen fremstilt som et hvitt pulver i et utbytte på 23%, smp. 209-211°C.

Elementanalyse for $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$:

Beregnet: C 69,02, H 6,39, N 5,55

Funnet: C 69,08, H 6,43, N 5,46

^1H NMR (D_6 -DMSO): 7,93 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,26 (m, 4H), 7,05 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,90 (m, 6H), 5,44 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 2,72 (m, 4H), 2,50 (s, 2H), 2,41 (d, $J=4,5$ hz, 3H), 2,03 (m, 4H) MS (CI, CH_4) m/z 506 (35), 505 ($M+1,100$).

Eksempel 80

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-N-propyl-sulfamoyl-5-metoksyfenyl)piperidin-4-ol

Ved samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 76, bortsett fra at man brukte N-metyl-4-metoksybenzensulfonamid i den styrte litiumreaksjonen, ble tittelforbindelsen fremstilt som et hvitt pulver i et utbytte på 34%, smp. 169-170°C.

Elementanalyse for $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$

Beregnet: C 69,90, H 6,81, N 5,26

Funnet: C 69,79, H 6,92, N 5,29

^1H NMR (D_6 -DMSO): 7,96 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,05 (m, 1H), 6,98 (m, 4H); 5,51 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 2,68 (m, 6H), 2,51 (s, 2H), 2,03 (m, 4H), 1,41 (m, 2H), 0,82 (t, $J=7,4$ Hz, 3H), MS (CI, CH_4) m/z 506 (35), 505 ($M+1,100$).

Eksempel 81

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-N-propyl-sulfamoylfenyl)piperidin-4-ol

Ved samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 76, bortsett fra at man brukte N-metylbenzensulfonamid i den styrte litium-reaksjonen, ble tittelforbindelsen fremstilt som et hvitt pulver i et utbytte på 54%, smp. 131-133°C.

Elementanalyse for $C_{30}H_{34}N_2O_3S \cdot 0,25H_2O$:

Beregnet: C 71,04, H 6,85, N 5,52

Funnet: C 71,03, H 6,82, N 5,69

1H NMR (D_6 -DMSO): 8,01 (m, 1H), 7,63 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J=6,5$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J=7,1$ Hz, 1H), 7,26 (m, 4H), 6,92 (m, 4H), 4,31 (s, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,73 (m, 6H), 2,03 (br s, 4H), 1,41 (m, 2H), 0,81 (t, $J=7,3$ Hz) MS (CI, CH_4) m/z 504 (35), 503 ($M+1$, 100).

Eksempel 82

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-pyrrolidinyl-sulfamoylfenyl)piperidin-4-ol

Ved samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 76, bortsett fra at man brukte pyrrolidinylbenzensulfonamid i den styrte litium-reaksjonen, ble tittelforbindelsen fremstilt som et hvitt pulver i et utbytte på 15%, smp. 203-204°C.

Elementanalyse for $C_{31}H_{34}N_2O_3$:

Beregnet: C 72,34, H 6,66, N 5,44

Funnet: C 72,22, H 6,72, N 5,41

1H NMR (D_6 -DMSO): 7,76 (m, 2H), 7,56 (t, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,23 (m, 4H), 6,92 (m, 4H), 5,01 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,73 (m, 4H), 2,49 (s, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,88 (m, 6H) MS (CI, CH_4) m/z 516 (33), 515 ($M+1$, 100).

Eksempel 83

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-N-etyl-sulfamoylfenyl)piperidin-4-ol

Ved samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 76, bortsett fra at man brukte N-etylbenzensulfonamid i den styrte litiumreaksjonen, ble tittel forbindelsen fremstilt som et hvitt pulver i et utbytte på 52%, smp. 184-185°C.

Elementanalyse for $C_{29}H_{32}N_2O_3S \cdot 0,2H_2O$:

Beregnet: C 71,28, H 6,60, N 5,73

Funnet: C 70,90, H 6,66, N 5,79

1H NMR (D_6 -DMSO): 9,02 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J=7,2$ Hz), 7,44 (t, $J=7,2$ Hz), 7,26 (m, 4H), 7,08 (m, 1H), 6,93 (m, 4H), 5,50 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,82 (m, 6H), 2,51 (s, 2H), 2,04 (s, 4H), 1,02 (t, $J=7,0$ Hz, 3H) MS (CI,CH₄) m/z 490 (31), 489 (M+1,100), 471 (11).

Eksempel 84

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-N-metyl-sulfamoyl-5-metoksyfenyl)piperidin-4-ol

Ved samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 76, bortsett fra at man brukte N-metyl-4-metoksybenzensulfonamid i den styrte litiumreaksjonen og 1-(2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon (beskrevet i eksempel 1m), ble tittel forbindelsen fremstilt som et hvitt pulver i et utbytte på 29%, smp. 179-182°C.

Elementanalyse for $C_{29}H_{31}ClN_2O_4S$:

Beregnet: C 64,61, H 5,79, N 5,19

Funnet: C 64,30, H 5,90, N 5,18

1H NMR (D_6 -DMSO): 7,94 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,26 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 6,97 (m, 4H), 6,81 (q, $J=5,2$ Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 2,78 (m, 4H), 2,50 (s, 2H), 2,42 (d, $J=5,2$ Hz, 3H), 2,04 (s, 4H) MS (CI,CH₄) m/z 542 (13), 541 (43), 540 (38), 539 (M+1,100).

Eksempel 85

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-N,N-dimetyl-sulfamoyl-5-metoksyfenyl)piperidin-4-ol

Ved samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 76, bortsett fra at man brukte N,N-dimetyl-4-metoksybenzensulfonamid i den styrte litiumreaksjonen og 1-(2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon (beskrevet i eksempel 1m), ble tittelforbindelsen fremstilt som et hvitt pulver i et utbytte på 27%, smp. 190-191°C.

Elementanalyse for $C_{30}H_{33}ClN_2O_4$:

Beregnet: C 65,15, H 6,01, N 5,06

Funnet: C 64,86, H 5,98, N 4,80

1H NMR (D_6 -DMSO): 7,69 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,23 (m, 5H), 6,97 (m, 4H), 5,05 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,39 (br s, 2H), 2,79 (br m, 10H), 2,50 (s, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,88 (m, 2H) MS (CI,CH₄) m/z 556 (10), 555 (34), 554 (31), 553 (M+1,100), 535 (13).

Eksempel 86

1-((9S,10S)-2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-N-metylsulfamoyl-5-metoksyfenyl)piperidin-4-ol

Ved samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 76, bortsett fra at man brukte N-metyl-4-metoksybenzensulfonamid i den styrte litiumreaksjonen og 1-((9S,10S)-2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon, så ble tittelforbindelsen fremstilt som et hvitt pulver i et utbytte på 44%, smp. 140-142°C.

Elementanalyse for $C_{29}H_{31}ClN_2O_4S$:

Beregnet: C 64,18, H 5,82, N 5,16

Funnet: C 64,14, H 5,94, N 4,19

1H NMR (D_6 -DMSO): 7,94 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,05 (d, J=2,5 Hz, 1H), 6,98 (m, 4H), 6,80 (q, J=5,1 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 2,78 (m, 4H), 2,50 (s, 2H), 2,42 (d, J=5,2 Hz, 3H), 2,04 (s, 4H) MS (CI,CH₄) m/z 542 (14), 541 (38), 540 (26), 539 (M+1,100).

Eksempel 87

1-(2,7-diklor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(3-pyridyl)piperidin-4-ol

10 ml av en tetrahydrofuranoppløsning av 1-(2,7-diklor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(3-pyridyl)piperidin-4-ol (280 mg, 0,602 mmol) under nitrogen ble tilsatt bortrifluorideterat (0,306 ml, 2,41 mmol, 4 ekv.) og borandimetylsulfidkompleks (10 M, 0,250 ml, 4 ekv.). Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakeløp i 24 timer. Deretter tilsatte man 25 ml av en 1:1-blanding av metanol og 3 N HCl, og koking ble fortsatt i ytterligere 20 min. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og gjort basisk med 20 ml 2,5 N NaOH. Den vandige fasen ble ekstrahert med 3 x 20 ml etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og redusert til en olje. Denne ble renset ved kromatografi på silisiumdioksydgel (30 ml, elueringsmiddel: etylacetat), noe som ga 190 mg (70%) av et hvitt skum. TLC-analyse (R_f 0,19, etylacetat).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 8,76 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,50 (dd, $J=1,5$, 4,7 Hz, 1H), 7,80 (dt, $J=2,0$, 8,0 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,16 (m, 4H), 6,92 (dd, $J=1,8$, 7,8 Hz, 2H), 4,25 (br s, 1H), 3,42 (br s, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,63 (br s, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,80 (m, 2H) MS (CI, CH_4) m/z 451 ($M+1,100$), 453 (60), 479 ($M+29,16$), 481 (11), 433 (17), 435 (11).

Den frie basen ble oppløst i metanol/metylenklorid, surgjort med HCl-holdig eter og hydrokloridsaltet ble utfelt ved eterfortynning. Saltet ble frafiltrert, vasket med frisk eter og tørket i vakuum (60°C, 10 pascal, 18 timer), noe som ga et hvitt faststoff, smp. 252-254°C (dek).

Analyse for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O} \cdot 2,1\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$:

Beregnet: C 55,37, H 5,38, N 4,97

Funnet: C 55,26, H 4,96, N 4,70

Det amid som ble brukt som utgangsforbindelse ble fremstilt på følgende måte:

a. 1-(2,7-diklor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylkarbonyl)-4-(3-pyridyl)piperidin-4-ol

10 ml av en toluenoppløsning av 2,7-diklor-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracenkarboksylsyre (hvis fremstilling er beskrevet i eksempel 35e) (0,363 g, 1,19 mmol) ble tilsatt tionylklorid (0,087 ml, 1,2 mmol, 1 ekv.). Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbake-løp i 2 timer idet man kontrollerte gassutviklingen med et mineral-oljebobleapparat. Toluene ble fjernet, erstattet med frisk toluen og igjen destillert til tørrhet. Denne fremgangsmåten ble gjentatt to ganger. Destillasjonsresten ble oppløst i 10 ml tetrahydrofuran. Til denne oppløsningen ble tilsatt trietylamin (0,17 ml, 1,2 mmol, 1 ekv.) og 4-hydroksy-4-(3-pyridyl)piperidin (0,212 g, 1,2 mmol, 1 ekv.). Tetrahydrofuranoppløsningen ble kokt under tilbake-løp i 18 timer, avkjølt til romtemperatur og helt over i 200 ml etylacetat. Den organiske fasen ble vasket med 100 ml mettet natriumbikarbonat-oppløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og redusert til en olje. Reaksjonsproduktet ble renset ved kromato-grafi på silisiumdioksydgel (50 ml, elueringsmiddel: 10% metanol i metylenklorid økende til 20% metanol i metylenklorid), noe som ga 0,29 g (52%) av et hvitt faststoff. TLC-analyse (R_f 0,23, 10% metanol i dietyleter). MS (CI, CH₄) m/z 465 (M+1, 100), 447 (16), 97 (28), 79 (64).

Det pyridylpiperidin som ble brukt som utgangsforbindelse ble fremstilt på følgende måte:

b. 1-(karbobenzyloksi)piperidin-4-ol

En oppløsning av 25 g 4-hydroksypiperidin (0,247 mol) i 2 l metylenklorid ble avkjølt til 0°C under nitrogen med røring. Man tilsatte 86,1 ml trietylamin (0,618 mol, 2,5 ekv.) fulgt av 35,3 ml benzyklorformat (0,247 mol, 1 ekv.). Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur i løpet av 1 time og holdt på denne temperatur i 5 timer. Man fikk utfelt en betydelig mengde aminhydroklorid i løpet av denne tidsperioden. Den organiske fasen ble vasket med 3 x 250 ml 3 N HCl, tørket over vannfri natriumsulfat og filtrert. Oppløsningsmiddelet ble fjernet i vakuum, noe som ga 47,0 g (81%) av tittelforbindelsen som en olje. Dette produkt krevet ingen

ytterligere rensing før Swern-oksydasjonen. TLC-analyse (R_f 0,17, 50% etylacetat i heksan). MS (CI,CH₄) m/z 236 (M+1,42), 218 (4), 192 (10), 181 (9), 174 (15), 91 (100).

c. 1-karbobenzyloksy-4-piperidon

En avkjølt oppløsning (-78°C) av oksalyklorid (nylig destillert, 18,2 ml, 0,21 mol, 1,5 ekv.) i 1,4 l metylenklorid under nitrogen ble tilsatt nylig destillert dimetylsulfoksyd (29,6 ml, 0,42 mol, 3,0 ekv.). Oppløsningen ble rørt i 10 min, hvorefter man tilsatte 150 ml av en metylenkloridoppløsning av 1-karbobenzyl-oksypiperidin-4-ol (hvis fremstilling er beskrevet i eksempel 37b) (32,76 g, 0,139 mmol) ble tilsatt via en kanyle. Oppløsningen ble holdt på -78°C i en halv time. Deretter tilsatte man 116 ml trietylamin (0,83 mol, 6,0 ekv.), og oppløsningen ble oppvarmet til romtemperatur i løpet av halvannen time. Ved romtemperatur ble reaksjonen stoppet med 400 ml 3 N HCl. Den organiske fasen ble vasket med 2 x 400 ml 3 N HCl, 2 x 400 ml 2,5 N NaOH og 400 ml mettet saltoppløsning. Metylenkloridfasen ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert over 100 g silisiumdioksydgel og redusert til en olje. Denne fremgangsmåten ga 23,8 g (73%) av tittel-forbindelsen som ikke krevet ytterligere rensing. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 7,34 (m, 5H), 5,18 (s, 2H), 3,80 (t, J=6,2 Hz, 4H), 2,46 (br t, 4H) MS (CI,CH₄) m/z 234 (M+1,39), 262 (M+29,10), 91 (100).

d. 1-karbobenzyloksy-4-(3-pyridyl)piperidin-4-ol

En avkjølt oppløsning (-78°C) av n-butyllitium (2,0 M i heksan, 12,9 ml, 28,3 mmol, 1,2 ekv.) i 200 ml tetrahydrofuran ble under nitrogen tilsatt 2-brompyridin (2,27 ml, 23,6 mmol, 1,1 ekv.). Etterhvert som pyridinet ble tilsatt, ble oppløsningen mørkegrønn. Reaksjonsblandingen ble rørt ved nevnte temperatur i 1 time, hvorefter man tilsatte 1-karbobenzyloksy-4-piperidin (beskrevet i eksempel 87c) (5,00 g, 21,4 mmol) i 20 ml tetrahydrofuran. Kjølebadet ble fjernet og blandingen oppvarmet til romtemperatur og rørt ved denne temperatur i 18 timer. Reaksjonen ble stoppet ved tilsetning av 125 ml vann, hvorefter den vandige fasen ble ekstrahert med 3 x 75 ml etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og redusert til en olje. Reaksjonsproduktet ble rensert ved

kromatografi på silisiumdioksydgel (300 ml, elueringsmiddel: etylacetat), noe som ga 5,0 g (75%) av tittelforbindelsen som en olje. TLC-analyse (R_f 0,10, etylacetat) MS (CI,CH₄) m/z 313 (M+1,100), 341 (M+29,15), 295 (15).

e. 4-(3-pyridyl)piperidin-4-ol

En oppløsning av 1-karbobenzyloksi-4-(3-pyridyl)piperidin-4-ol (hvis fremstilling er beskrevet i eksempel 87d) (3,17 g, 10,2 mmol) i 100 ml etanol ble tilsatt 2,0 g 10% palladium på karbon. Deretter tilsatte man 50 ml cykloheksen i et stort overskudd. Blandingen ble kokt under tilbaketilbake under nitrogen i 2 timer. Suspensjonen ble avkjølt, filtrert og katalysatoren vasket med frisk etanol. Filtratet ble redusert i vakuum til 1,70 g (94%) av et hvitt faststoff som ikke krevet ytterligere rensing. ¹H NMR (D₆-DMSO, 300 MHz) 8,68 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,42 (dd, J=1,5, 4,6 Hz, 1H), 7,83 (ddd, J=1,9, 2,1, 4,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, J=4,8, 8,0 Hz, 1H), 2,97 (ddd, J=2,3, 12,2 Hz, 2H), 2,78 (m, 2H), 1,86 (ddd, J=4,5, 12,9 Hz, 2H), 1,56 (m, 2H), 2,50 (m, 1H) MS (CI,CH₄) m/z 179 (M+1,100), 207 (M+29,16), 161 (39).

Eksemplene 88, 90 og 91 illustrerer en spesifikk reaksjonssekvens for fremstilling av en forbindelse med formel I hvor symbolene X og Y representerer halogen og hydrokso, og hvor nevnte forbindelser er forløpere for fremstilling av forbindelsen med formel I som er 2-halogen-7-alkoksyderivater.

Eksempel 88

1-(2-klor-7-nitro-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(3-pyridyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 87, bortsett fra at man startet med 1-(2-klor-7-nitro-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(3-pyridyl)piperidin-4-ol, så ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 84% i form av et hvitt faststoff, smp. 207-210°C (dek.) fri base: ¹H NMR (D₆-DMSO, 300 MHz) 8,68 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,41 (d, J=3,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,92 (dd, J=2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, J=1,6, 3,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,02 (dd, J=1,7, 7,8 Hz,

1H), 5,07 (br s, 1H), 4,56 (br s, 1H), 3,51 (d, J=3,6 Hz, 2H), 2,80 (m, 4H), 2,64 (br s, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,61 (m, 2H) MS (CI,CH₄) m/z 462 (M+1,100), 464 (38), 490 (M+29,24), 444 (14), 432 (13)

hydrokloridsalt:

Analyse for C₂₆H₂₄ClN₃O₃·2HCl·0,5H₂O: -

Beregnet: C 57,42, H 5,00, N 7,72

Funnet: C 57,71, H 5,70, N 6,50

Det amid som ble brukt som utgangsforbindelse ble fremstilt på følgende måte:

a. 2-klor-7-nitro-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracen-karboksylsyre

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 35e, bortsett fra at man startet med metyl-2-klor-7-nitro-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracenkarboksylat (hvis fremstilling er beskrevet i eksempel 35b), så ble tittelforbindelsen fremstilt i kvantitativt utbytte. Det var ikke nødvendig med ytterligere karakterisering før koblingsreaksjonen.

b. 1-(2-klor-7-nitro-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylkarbonyl)-4-(3-pyridyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 87a, bortsett fra at man startet med 2-klor-7-nitro-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracenkarboksylsyre (hvis fremstilling er beskrevet i eksempel 89a), så ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 59% som et hvitt skum. TLC-analyse (R_f 0,20, etylacetat) MS (CI,CH₄) m/z 476 (M+1,100), 478 (33), 504 (M+29,21), 446 (25), 458 (30).

Eksempel 89

1-(2-amino-7-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(3-pyridyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 87, bortsett fra at man startet med 1-(2-amino-7-klor-9,10-dihydro-

9,10-metanoantracen-9-ylkarbonyl)-4-(3-pyridyl)piperidin-4-ol, ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 88% som et hvitt faststoff, smp. 275-278°C (dek.) fri base: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 8,76 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,50 (dd, $J=1,6, 4,8$ Hz, 1H), 7,80 (dt, $J=1,9, 8,1$ Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,00 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J=1,8, 7,7$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 6,24 (dd, $J=2,0, 7,6$ Hz, 1H), 4,16 (br s, 1H), 3,38 (br s, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,76 (m, 2H) MS (CI, CH_4) m/z 432 ($M+1,53$), 434 (21), 460 ($M+29,1$), 414 (7), 97 (31), 79 (100) hydrokloridsalt:

Analyse for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O} \cdot 0,3\text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$:

Beregnet: C 56,74, H 5,49, N 7,63

Funnet: C 57,02, H 5,95, N 7,10

Det amid som ble brukt som utgangsforbindelse ble fremstilt på følgende måte:

a. 2-amino-7-klor-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracen-karboksylsyre

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 35e, bortsett fra at man startet med metyl-2-amino-7-klor-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracenkarboksylat (beskrevet i eksempel 35c), ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 51% som et hvitt faststoff. TLC-analyse (R_f 0,23, 20% etylacetat i heksan). MS (CI, CH_4) m/z 300 ($M+1,100$), 302 (37), 328 ($M+29,17$), 264 (36), 227 (91), 201 (55).

Eksempel 90

1-(2-klor-7-hydroksy-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(3-pyridyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 87, bortsett fra at man startet med 1-(2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(3-pyridyl)piperidin-4-ol, ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 55% som et hvitt faststoff, smp. 224-228°C (dek.) fri base: ^1H NMR (D_6 -DMSO, 300 MHz) 9,15 (s, 1H), 8,69 (br s, 1H), 8,41 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J=8,0$ Hz,

1H), 7,31 (dd, J=4,6, 7,9 Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,02 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,94 (dd, J=1,6, 7,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,27 (dd, J=1,8, 7,7 Hz, 1H), 5,05 (br s, 1H), 4,22 (br s, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,48 (m, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,61 (m, 2H) MS (CI,CH₄) m/z 433 (M+1,100), 435 (36), 461 (M+29,22), 415 (16)

hydrokloridet: analyse av dihydrokloridet var ikke i overensstemmelse med de beregnete verdier, men 1H NMR og MS for saltet var i fullstendig overensstemmelse med den foreslåtte struktur.

Det amid som ble brukt som utgangsforbindelse ble fremstilt på følgende måte:

a. Metyl-2-klor-7-hydroksy-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracenkarboksylat

0,413 ml bortrifluorideterat (3,36 mmol, 1,5 ekv) ble avkjølt til -15°C under nitrogen, og tilsatt en oppløsning av metyl-2-amino-7-klor-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracenkarboksylat (hvis fremstilling er beskrevet i eksempel 35c) (670 mg, 2,24 mmol) i 5 ml metylenklorid. Dette ble fulgt av t-butylnitritt (0,320 ml, 2,69 mmol, 1,2 ekv.), noe som resulterte i et bunnfall og i en mørk blågrønn oppløsning. Etter 10 min ved -15°C ble blandingen oppvarmet til 0°C og rørt i ytterligere 20 min. Diazoniumsaltet ble utfelt ved tilsetning av 100 ml pentan. Bunnfallet ble frafiltrert og vasket med kald dietyleter, og det ble innvunnet 650 mg av et urent salt. Diazoniumsaltet ble tilsatt en oppløsning av kaliumkarbonat (155 mg, 0,5 ekv.) i 5 ml trifluorediksyre ved 0°C. Blandingen ble kokt under tilbakeløp i 20 timer, og på dette tidspunkt så var den alkaliske beta-naftoltesten for nærvær av diazoniumsalt negativ. 5 ml ble tilsatt for å stoppe reaksjonen, og trifluorediksyren ble fjernet i vakuum. Den urene reaksjonsblanding ble fortynnet med 30 ml 3 N HCl og ekstrahert med 3 x 5 ml etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og redusert til en olje. Reaksjonsproduktet ble rensset ved kromatografi på silisiumdioksydgel (35 ml, elueringsmiddel: 10% etylacetat i heksan), noe som ga 540 mg (80%) av tittelforbindelsen som et hvitt faststoff. TLC-analyse (R_f 0,21, 10% etylacetat i heksan) MS (CI,CH₄) m/z 301 (M+1,100), 303 (42), 329 (M+29,10), 269 (31), 241 (56).

b. 2-klor-7-hydroksy-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracen-karboksylsyre

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 35e, bortsett fra at man startet med metyl-2-klor-7-hydroksy-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracenkarboksylat (beskrevet i eksempel 90a), ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 87% som et hvitt faststoff. TLC-analyse (R_f 0,15, 20% etylacetat i heksan). Det var ikke nødvendig med ytterligere karakterisering før koblingsreaksjonen.

c. 1-(2-klor-7-hydroksy-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylkarbonyl)-4-(3-pyridyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 87a, bortsett fra at man startet med 2-klor-7-hydroksy-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracenkarboksylsyre (beskrevet i eksempel 90b), ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 37% som et hvitt skum. TLC-analyse (R_f 0,18, 5% metanol i eter). MS (CI, CH₄) m/z 447 (M+1,100), 449 (38), 475 (M+29,25), 429 (35).

Eksempel 91

1-(2-klor-7-metoksy-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(3-pyridyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 87, bortsett fra at man startet med 1-(2-klor-7-metoksy-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylkarbonyl)-4-(3-pyridyl), ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 68% som et hvitt faststoff, smp. 249-253°C (dek.). TLC-analyse av den frie basen (R_f 0,18, etylacetat), fri base: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 8,75 (br s, 1H), 8,48 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,14 (m, 3H), 6,89 (dd, J=1,8, 7,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,43 (dd, J=2,3, 7,9 Hz, 1H), 4,21 (br s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,60 (br s, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,75 (m, 2H) MS (CI, CH₄) m/z 447 (M+1,100), 475 (M+29,22), 429 (23), 191 (9) hydrokloridsalt:

Analyse for $C_{27}H_{27}ClN_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0,5H_2O$:

Beregnet: C 61,31, H 5,72, N 5,29

Funnet: C 60,91, H 5,90, N 4,92

Det amid som ble brukt som utgangsforsbindelse ble fremstilt på følgende måte:

a. Metyl-2-klor-7-metoksy-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracenkarboksylat

En etanoloppløsning av metyl-2-klor-7-hydroksy-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracenkarboksylat (hvis fremstilling er beskrevet i eksempel 90a) ble tilsatt kaliumkarbonat og metyljodid.

Suspensjonen ble kokt under tilbakeløp, avkjølt og fortynnet med dietyleter, filtrert for å fjernet salter og deretter konsentrert til et faststoff. Tittelforsbindelsen ble fremstilt i et utbytte på 90%. TLC-analyse (R_f 0,40, 20% etylacetat i heksan). MS (CI, CH₄) m/z 315 (M+1, 100), 343 (M+29, 13), 301 (38), 287 (9), 279 (14), 265 (6), 266 (42).

b. 2-klor-7-metoksy-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracenkarboksylsyre

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 35e, bortsett fra at man startet med metyl-2-klor-7-metoksy-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracenkarboksylat (beskrevet i eksempel 91a), ble tittelforsbindelsen fremstilt i kvantitativt utbytte. Det var ikke nødvendig med ytterligere karakterisering før koblingsreaksjonen.

c. 1-(2-klor-7-metoksy-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylkarbonyl)-4-(3-pyridyl)piperidin-4-ol og 1-(2,6-diklor-7-metoksy-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylkarbonyl)-4-(3-pyridyl)piperidin-4-ol og

En 10 ml toluenoppløsning av 2-klor-7-metoksy-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antracenkarboksylsyre (beskrevet i eksempel 91b) (1,15 g, 3,82 mmol) ble tilsatt tionylklorid (0,56 ml, 7,6 mmol,

2 ekv.). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbaketilbake i 1 time samtidig som man kontrollerte gassutviklingen ved hjelp av et mineralsk oljebobleapparat. Toluenen ble fjernet, erstattet med frisk toluen og oppløsningen destillert til tørrhet. Denne fremgangsmåten ble gjentatt to ganger. Destillasjonsresten ble oppløst i 10 ml tetrahydrofuran. Denne oppløsningen ble tilsatt trietylamin (0,53 ml, 3,8 mmol, 1 ekv.) og 4-hydroksy-4-(3-pyridyl)piperidin (hvis fremstilling er beskrevet i eksempel 87e) (0,75 g, 4,2 mmol, 1,1 ekv.). Tetrahydrofuranoppløsningen ble kokt under tilbaketilbake i 18 timer, avkjølt til romtemperatur og helt over i 100 ml dietyl-eter. Den organiske fasen ble vasket med 3 x 25 ml 2,5 N NaOH og 25 ml mettet saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og redusert til en olje. Reaksjonsproduktet ble rensset ved kromatografi på silisiumdioksydgel (60 ml, elueringsmiddel: etylacetat), noe som ga 1,00 g av et hvitt faststoff. TLC-analyse (R_f 0,20 i etylacetat). Det faste produktet besto av en uskillbar blanding av det forønskete amidet (23%) og 2,6-diklor-7-metoksy-metanoantracenamid (36%). Ingen ytterligere karakterisering av blandingen ble foretatt ettersom de reduserte produkter lar seg skille ved hjelp av kromatografi.

Eksempel 92

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-etylsulfinyl-3-pyridyl)piperidin-4-ol

En avkjølt oppløsning (0°C) av 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-etyltio-3-pyridyl)piperidin-4-ol (beskrevet i eksempel 60) (0,500 g, 1,13 mmol) i eddiksyre/vann (22 ml/5 ml) ble tilsatt 8 ml av en vandig kaliumpermanganat-oppløsning (0,179 g, 1,13 mmol, 1 ekv. basert på manganet) på en dråpevis måte. Reaksjonen ble kontrollert ved hjelp av TLC og HPLC (revers fase metanol/vann, C18-kolonne) for å følge oksydasjonen av substratet til sulfonet. Sistnevnte begynte å danne seg etter at 6 ml av oksydasjonsoppløsningen var tilsatt. Oksydasjonen er nesten umiddelbar. Reaksjonen ble stanset ved hjelp av 50 ml mettet vandig natriumbisulfitt og surgjort med vandig natriumhydroksyd. Den vandige fasen ble ekstrahert med 3 x 100 ml etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble tørket over vannfritt natriumsulfat,

filtrert og redusert. Produktet ble rensert ved kromatografi på silisiumdioksydgel (60 ml, elueringsmiddel: 15% metanol/etylacetat), noe som ga 260 mg (50%) av tittelforbindelsen som et hvitt faststoff. Ikke-polare komponenter fra kromatografien ble igjen kromatografert på frisk silisiumdioksydgel (60 ml, elueringsmiddel: 80% dietyleter/heksan) hvorved man fikk isolert 170 mg (37%) av det tilsvarende sulfonet (eksempel 98). TLC-analyse (sulfoksyd: R_f 0,24, sulfon R_f 0,73, elueringsmiddel: 15% metanol/etylacetat). Begge de frie basene ble oppløst i metylenklorid surgjort med HCl-holdig eter og deretter fortynnet med eter. De resulterende hydrokloridsalter ble frafiltrert, vasket med frisk eter og tørket i vakuum (55°C, 10 pascal, 18 timer), hvorved man fikk hvite faststoffer, og sulfoksydet hadde et smeltepunkt på 214-216°C (dek.), mens sulfonet smeltet ved 225-228°C (dek.). Hydrokloridsalt: ¹H NMR (D_6 -DMSO, 300 MHz) 10,19 (br s, 1H), 8,69 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,63 (br d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,00 (m, 4H), 4,44 (m, 3H), 3,58 (m, 4H), 3,11 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,76 (br s, 2H), 2,30 (br m, 2H), 1,97 (br m, 2H), 1,18 (t, $J=7,5$ Hz, 3H) MS (CI, CH₄) m/z 459 ($M+1,100$), 487 ($M+29,16$), 441 (21), 413 (12).

Analyse for $C_{28}H_{30}N_2O_2S \cdot 2HCl \cdot 0,75H_2O$:

Beregnet: C 61,70, H 6,19, N 5,14

Funnet: C 61,48, H 6,07, N 5,07

Eksempel 93

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-etylsulfonyl-3-pyridyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som i eksempel 97, ble tittelforbindelsen isolert som et hydrokloridsalt, smp. 225-228°C (dek.). ¹H NMR (D_6 -DMSO, 250 MHz) 8,62 (br d, $J=3,5$ Hz, 1H), 8,04 (br d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,72 (d av d, $J=4,5, 8,1$ Hz, 1H), 7,35 (m, 4H), 6,99 (m, 4H), 4,43 (m, 3H), 3,61 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,45-3,90 (m, 6H), 2,74 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,21 (t, $J=7,3$ Hz, 3H), MS (CI, CH₄) m/z 475 ($M+1,100$), 503 ($M+29,3$), 79 (83).

Analyse for $C_{28}H_{30}N_2O_3S \cdot 1,75H_2O$:

Beregnet: C 62,46, H 5,94, N 5,20

Funnet: C 62,30, H 5,75, N 5,02

Eksempel 94

1-(2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-fluor-3-pyridyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som i eksempel 58, bortsett fra at man startet med 1-(2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidinon (beskrevet i eksempel 1m), ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 64% som et hvitt faststoff, smp. 199-203 °C (dek.) hydroklorid: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 8,12 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,15-7,30 (m, 5H), 6,96 (m, 4H), 4,36 (s, 1H), 4,16 (br s, 2H), 3,50-3,70 (br m, 4H), 3,04 (br s, 3H), 2,17 (br m, 2H) MS (CI,CH₄) m/z 435 (M+1,100), 463 (M+29,25), 417 (22), 354 (10).

Analyse for C₂₆H₂₄ClN₂O.1,5HCl:

Beregnet: C 63,78, H 5,25, N 5,72

Funnet: C 63,79, H 5,38, N 5,58

Eksempel 95

1-(2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-etyltio-3-pyridyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som i eksempel 60, bortsett fra at man startet med 1-(2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-fluor-3-pyridyl)piperidin-4-ol (beskrevet i eksempel 99), ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 93% som et hvitt faststoff, smp. 205-209 °C (dek.) hydroklorid: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 8,40 (br s, 1H), 8,02 (br s, 1H), 6,9-7,35 (m, 8H), 4,38 (s, 1H), 4,14 (br s, 2H), 3,45-3,7 (m, 4H), 3,35 (br s, 2H), 3,05 (br s, 4H), 2,56 (m, 2H), 1,32 (br t, 3H), MS (CI,CH₄) m/z 477 (M+1,100), 479 (40), 505 (M+29,20), 459 (17).

Analyse for C₂₈H₂₉ClN₂OS.2,5HCl.2H₂O:

Beregnet: C 55,66, H 5,92, N 4,64

Funnet: C 55,58, H 5,30, N 4,60

Eksempel 96

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-(1,1-dimetyletylio)-3-pyridyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som i eksempel 60, bortsett fra at man startet med t-butyliol, ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 70% som et citratsalt, smp. 135-140 °C (dek.). citrat: ¹H NMR (D₆-DMSO, 300 MHz) 8,41 (d av d, J=1,6, 4,7 Hz, 1H), 7,68 (d av d, J=1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,14 (d av d, J=4,7, 7,9 Hz, 1H), 7,05 (m, 4H), 4,65 (s, 1H), 4,48 (s, 4H), 3,60 (m, 5H), 2,74 (m, 6H), 2,34 (m, 4H), 1,56 (s, 9H), MS (CI,CH₄) m/z 471 (M+1,62), 415 (8), 193 (24), 175 (38), 147 (43), 113 (100).

Analyse for C₃₀H₃₄N₂OS.C₆H₈O₇.H₂O:

Beregnet: C 63,50, H 6,51, N 4,11

Funnet: C 63,24, H 6,44, N 3,86

Eksempel 97

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-metylio)-3-pyridyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som i eksempel 60, bortsett fra at man startet med metyliol, ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 63% som et hvitt hydrokloridsalt, smp. 320-324 °C (dek.). hydroklorid: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 8,40 (br s, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,1-7,4 (m, 5H), 6,98 (m, 4H), 4,39 (s, 1H), 4,17 (br s, 2H), 3,5-3,75 (m, 4H), 2,9-3,1 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,48 (m, 2H) MS (CI,CH₄) m/z 429 (M+1,100), 457 (M+29,29), 411 (48).

Analyse for C₂₇H₂₈N₂OS.2HCl.0,2H₂O:

Beregnet: C 64,20, H 6,06, N 5,54

Funnet: C 64,20, H 6,04, N 5,40

Eksempel 98

1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-(2-N,N-dimetylaminoetylio)-3-pyridyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som i eksempel 60, bortsett fra at man startet med 2-dimetylaminoetantiol, ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 58% som et hvitt hydrokloridsalt,

smp. 215-220 °C (dek.). hydroklorid: ^1H NMR $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 300 MHz) 8,43 (d av d, $J=1,4$, 48 Hz, 1H), 7,65 (br d, $J=6,5$ Hz, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,21 (d av d, $J=4,7$, 7,8 Hz, 1H), 7,02 (m, 4H); 4,50 (m, 2H), 3,30-3,74 (m, 9H), 2,88 (s, 4H), 2,76 (s, 1H), 2,31 (m, 2H) MS (CI,CH₄) m/z 486 (M+1,100), 514 (M+29,11), 468 (10), 413 (7).

Analyse for $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{OS}\cdot 3\text{HCl}\cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$:

Beregnet: C 58,34, H 6,61, N 6,80

Funnet: C 58,19, H 6,30, N 6,54

Eksempel 99

4-(2-(4-acetamidofenyltio)-3-pyridyl)-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som i eksempel 60, bortsett fra at man startet med 4-acetamidotiofenol, ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 26% som et hvitt hydrokloridsalt, smp.

190-195 °C (dek.). hydroklorid: ^1H NMR ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, 300 MHz) 8,25 (d av d, $J=1,4$, 3,6 Hz, 1H), 7,81 (br d, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,35-7,5 (m, 6H), 7,26 (d av d, $J=4,9$, 7,9 Hz, 1H), 7,02 (m, 4H), 4,51 (m, 3H), 3,69 (m, 5H), 2,77 (br s, 2H), 2,35-2,6 (m, 4H), 2,09 (s, 3H) MS (CI,CH₄) m/z 548 (M+1,100), 576 (M+29,13), 530 (13), 239 (6).

Analyse for $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}\cdot 2\text{HCl}\cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$:

Beregnet: C 63,05, H 5,91, N 6,49

Funnet: C 63,10, H 5,59, N 6,37

Eksempel 100

1-((9S,10S)-2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(1,1-dimetyletyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som i eksempel 49, bortsett fra at man startet med 1-((9S,10S)-2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-piperidin (beskrevet i eksempel 1m, fremstillingen av den optisk aktive syren er beskrevet i eksempel 1n), ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 29% som et hvitt hydrokloridsalt, smp. 291-293 °C (dek.). hydroklorid:

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 6,9-7,3 (m, 7H), 4,35 (s, 1H), 4,05 (br s, 2H), 3,39 (m, 4H), 3,07 (br s, 2H), 2,71 (m, 2H), 1,71 (m, 2H),

1,42 (s, 1H), 0,98 (s, 9H), MS (CI,CH₄) m/z 396 (M+1,100), 398 (43), 424 (M+29,24), 380 (26), 378 (54), 360 (10), 170 (11).

Analyse for C₂₅H₃₀ClNO.HCl.0,3H₂O:

Beregnet: C 68,58, H 7,27, N 3,20

Funnet: C 68,52, H 7,02, N 3,14

Eksempel 101

1-(9,10-dihydro-9,10-metano-2-metoksy-antracen-9-ylmetyl)-4-(3-pyridyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som i eksempel 87, bortsett fra at man startet med 1-(9,10-dihydro-9,10-metano-2-metoksy-antracen-9-ylkarbonyl)-4-(3-pyridyl)piperidin-4-ol (beskrevet nedenfor), ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 66% som et hvitt hydrokloridsalt, smp. 243-246°C (dek.) hydroklorid:

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 9,37 (m, 1H), 8,95 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 6,85-7,3 (m, 6H), 6,45 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,9-4,3 (m, 4H), 3,58 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), resten av resonanstoppene ligger under basislinjen og lot seg ikke identifisere, MS (CI,CH₄) m/z 413 (M+1,100), 441 (M+29,16), 395 (28).

Analyse for C₂₇H₂₈N₂O₂.2,4H₂O.1,8H₂O:

Beregnet: C 60,90, H 6,43, N 5,26

Funnet: C 60,84, H 5,95, N 5,15

Det amid som ble brukt som startforbindelse ble fremstilt på følgende måte:

a. 9,10-dihydro-9,10-metano-2-metoksy-antracenkarboksylsyre

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 108, bortsett fra at man startet med 2-klor-9,10-dihydro-9,10-metano-7-metoksy-antracenkarboksylsyre (beskrevet i eksempel 91b), ble tittelforbindelsen fremstilt i et utbytte på 65% i form av et hvitt faststoff. Dette produktet ble bare karakterisert ved hjelp av massespektrometri. MS (CI,CH₄) m/z 267 (M+1,100), 284 (M+29,50), 249 (9), 221 (11).

b. 1-(9,10-dihydro-9,10-metano-2-metoksy-antracen-9-ylkarbonyl)-4-(3-pyridyl)piperidin-4-ol

Ved å bruke samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 87a, bortsett fra at man startet med 9,10-dihydro-9,10-metano-2-metoksy-antracenkarboksylsyre (beskrevet i eksempel 101a), ble tittel-forbindelsen fremstilt i et utbytte på 23% i form av en olje. TLC-analyse (R_f 0,17, elueringsmiddel: etylacetat). 1H NMR 8,77 (br s, 1H), 8,55 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 7,81 (m, 1H), 6,95-7,4 (m, 7H), 6,46 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), resten av resonnanstoppene lå under basislinjen og lot seg ikke identifisere. MS (CI, CH_4) m/z 427 ($M+1,100$), 455 ($M+29,22$), 409 (17).

Eksempel 102

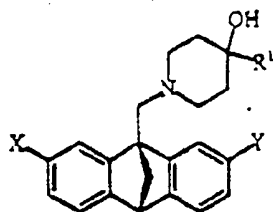
I dette eksempel er det beskrevet representative farmasøytiske doseringsformer som inneholder en forbindelse med formel I, f.eks. som illustrert i ethvert av de foregående eksempler (den aktive forbindelser er i det etterfølgende bare referert som "forbindelse X"), for terapeutisk og profylaktisk bruk for mennesker.

(a) <u>Tablett</u>	<u>mg/tablett</u>
Forbindelse X	50,0
Mannitol, USP	223,75
Kroskarmellosenatrium	6,0
Maisstivelse	15,0
Hydroksypropylmetylcellulose (HPMC)	2,25
Magnesiumstearat	3,0
 (b) <u>Kapsel</u>	
Forbindelse X	10,0
Mannitol, USP	488,5
Kroskarmellosenatrium	15,0
Magnesiumstearat	1,5

De ovennevnte preparater kan fremstilles ved hjelp av vanlig kjente fremgangsmåter slik disse brukes i den farmasøytiske industrien. Tablettene kan være enterisk belagt på vanlig kjent måte, f.eks. ved at de får et belegg av celluloseacetatftalat.

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d formel I



eller farmasøytisk akseptable salter av slike forbindelser, hvori

- X og Y er uavhengig av hverandre hydrogen, halogen og (1-6C)alkoksy;
- R^1 er valgt fra
 - (A) (1-6C)alkyl;
 - (B) fenyl og naftyl som hver kan ha fra 0 til 3 substituenten uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av (1-6C)-alkyl, (1-6C)alkoksy, hydroksy, halogen, cyano, nitro, fenyl, benzyloksy, benzoyl, trifluormetyl, aminosulfonyl med formelen $SO_2NR^aR^b$, og aminokarbonyl med formelen $CONR^cR^d$, hvor R^a , R^b , R^c og R^d er uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av hydrogen, 2-pyrroli-dinyl og (1-6C)-alkyl, eller hvor R^a og R^b , og R^c og R^d sammen med det nitrogen-atom til hvilket hver av dem er knyttet, kan danne en 5-leddet eller 6-leddet heterocyklisk ring hvor nevnte nitrogenatom er det eneste heteroatomet; og $R^hR^iN(1-3C)alkyl$, hvor R^h og R^i uavhengig av hverandre er hydrogen eller (1-3C)alkyl;
 - (C) fenyl(1-3C)alkyl og naftyl(1-3C)alkyl hvor fenyl og naftyl-gruppene kan ha fra 0 til 3 substituenten valgt fra samme gruppe som nevnt for fenyl og naftylsubstituentene angitt under (B);
 - (D) fem- og seksleddete heteroarylringer inneholdende 1-3 hetero-atomer valgt fra nitrogen, oksygen og svovel, og benz-derivater av disse, som kan ha fra 0 til 2 substituenten valgt fra (1-6C)alkyl, hydroksy, (1-6C)alkoksy som kan ha en trifluormetylgruppe som substituent, (1-6C)alkoksykarbonyl, (1-6C)hydroksyalkyl, benzyloksy, halogen, (1-3C)alkylamino-

karbonyl(1-3C)alkyl, aminokarbonyl som definert under (B), $R^eS(O)_n$, R^fNH og R^gS hvor R^e og R^f er uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av hydrogen og (1-6C)alkyl, og hvor n er 0, 1 eller 2, og R^g er valgt fra (1-3C)-alkyl-karbonylaminofenyl og d(1-3C)alkylamino(1-6C)alkyl; og

- (E) heteroaryl(1-3C)alkylgrupper, hvor heteroaryldelen er en 5- eller 6-leddet ring som definert under (D) og hvor heteroarylgruppen kan ha fra 0 til 2 substituenten valgt fra samme gruppe som for heteroarylsubstituentene angitt under (D).

2. Forbindelse ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at X og Y uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og halogen.

3. Forbindelse ifølge krav 2,

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

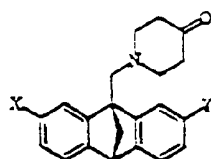
- X og Y er uavhengig av hverandre hydrogen eller klor,
- R^1 er valgt fra gruppen bestående av:
 - (i) tert-butyl,
 - (ii) 2- og 3-metoksyfenyl, og fenyl substituert i 2- eller 3-stillingen med aminosulfonyl med formelen $R^aR^bNSO_2$, hvor R^a og R^b uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, metyl og etyl;
 - (iii) tienyl, furyl og 3-pyridyl, eventuelt substituert i 2-stillingen med (1-6C)alkoksy, (1-6C)alkyltio eller (1-6C)alkylsulfinyl.

4. Forbindelse ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er valgt fra følgende gruppe:

- 1-((9S,10S)-2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-yl-metyl)-4-(1,1-dimetyletyl)piperidin-4-ol,
- 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-yl-metyl)-4-(2-etyl-sulfinyl-3-pyridyl)piperidin-4-ol,
- 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-etyltio-3-pyridyl)piperidin-4-ol, og
- 1-(2-klor-9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-ylmetyl)-4-(2-metoksy-3-pyridyl)piperidin-4-ol, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5. Farmasøytisk preparat,
k a r a k t e r i s e r t v e d å inneholde en forbindelse med
formel I som definert i ethvert av kravene 1-4, og et farmasøytisk
akseptabelt fortynningsmiddel eller bærestoff.

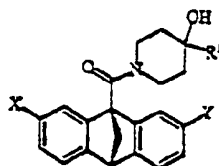
6. Forbindelse med formel II,



II

k a r a k t e r i s e r t v e d at X og Y er som definert i
krav 1.

7. Forbindelse med formel IIa,



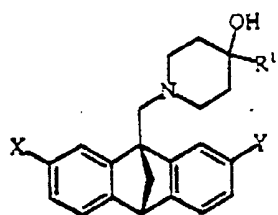
IIa

k a r a k t e r i s e r t v e d at X, Y og R¹ er som definert i
krav 1.

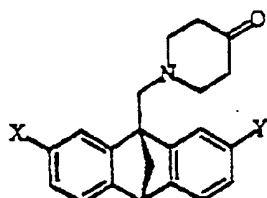
8. Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d
at den er 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantracen-9-yl-metyl)-4-(2-
ethyl-sulfinyl-3-pyridyl)piperidin-4-ol.

301008

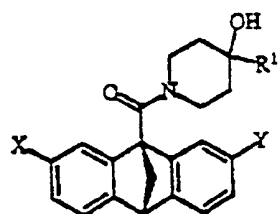
FORMLER



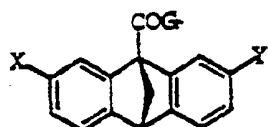
I



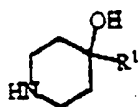
II



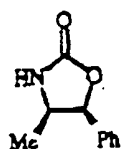
IIa



III



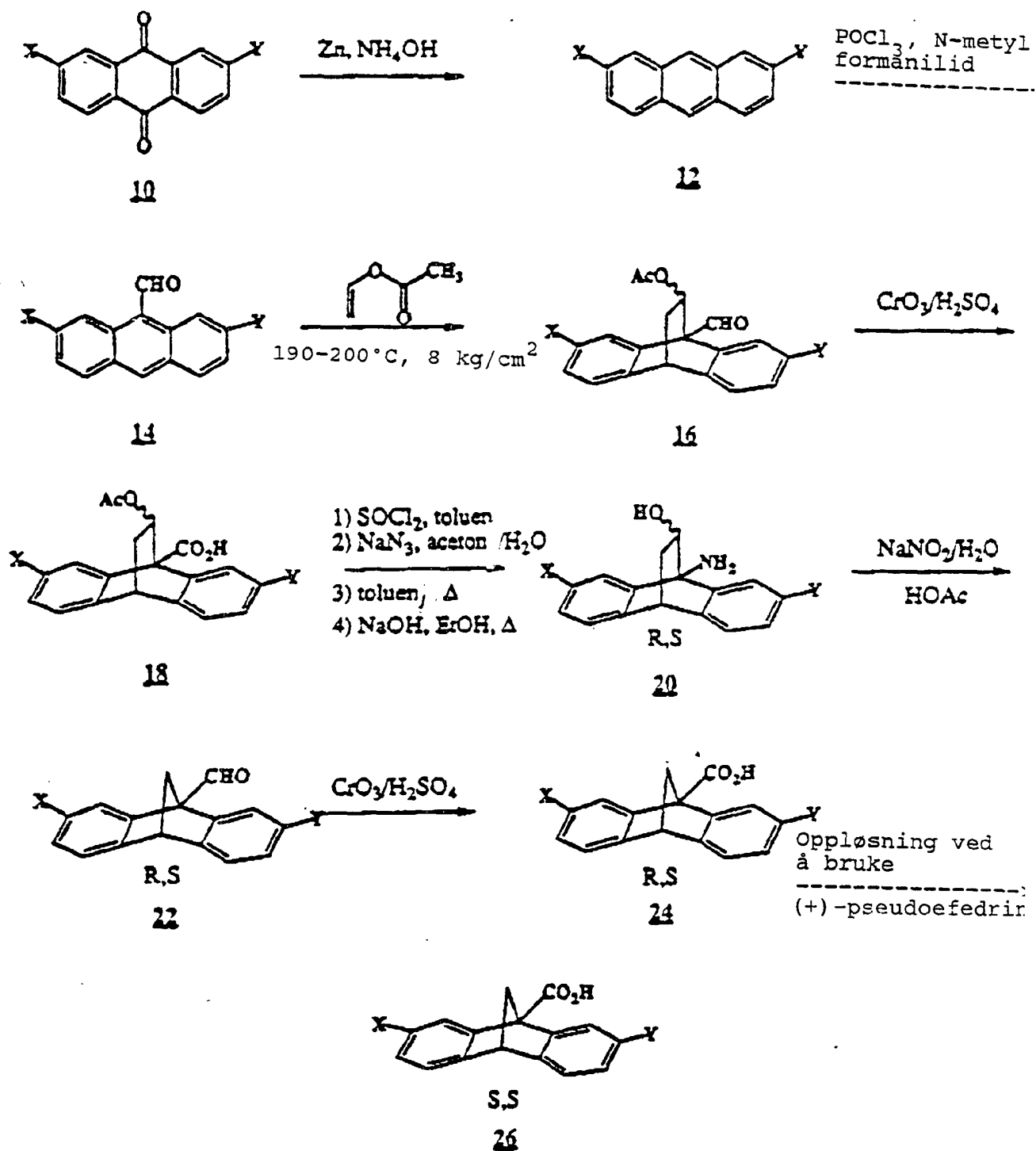
IV



V

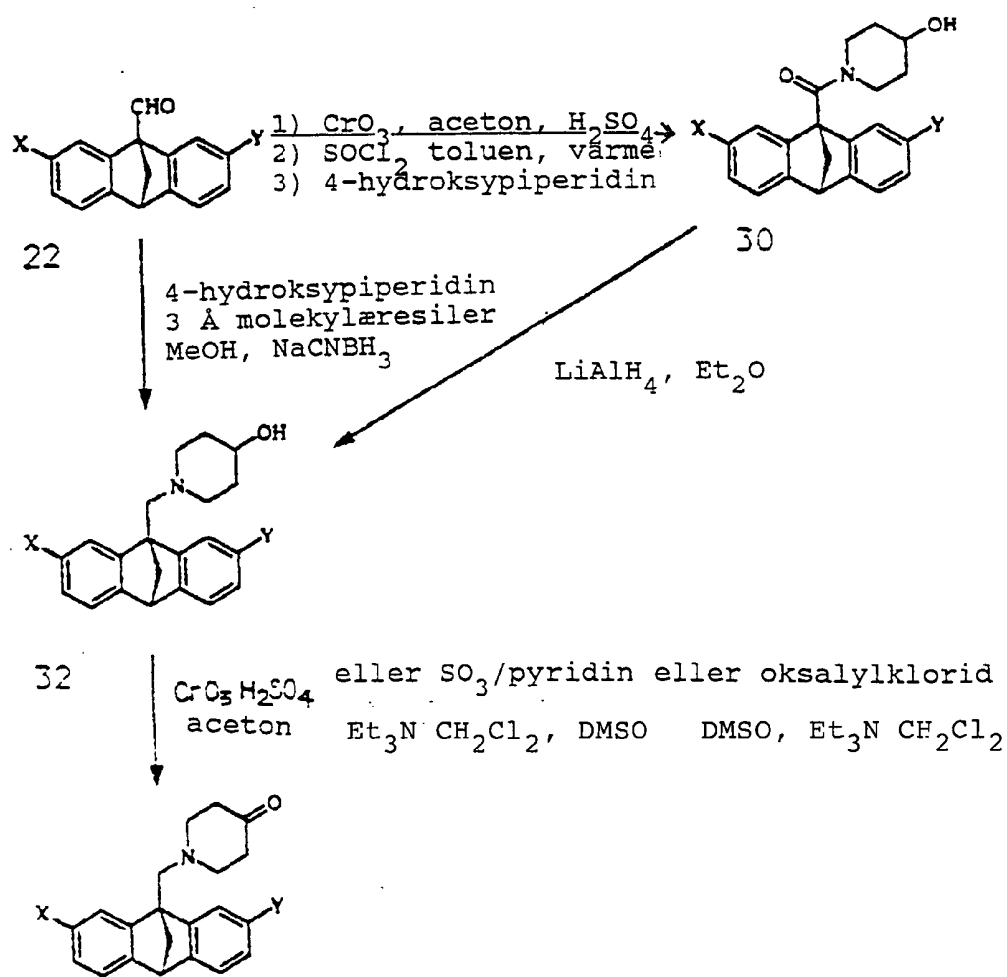
301008

SKJEMA I



301008

SKJEMA II



301008

SKJEMA III

