



NORGE

(12) UTLEGNINGSSKRIFT

(19) NO

(11) 172934

(13) B

(51) Int Cl<sup>5</sup> C 07 D 207/12, 295/12, 295/125

## Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søkadsnr	873762	(86) Int. inng. dag og søkadsnummer	
(22) Inng. dag	09.09.87	(85) Videreføringsdag	10.09.86. US, 905543
(24) Lopedag	09.09.87	(30) Prioritet	16.07.87. US, 71028
(41) Alm. tilgj.	11.03.88		
(44) Utlegningsdato	21.06.93		

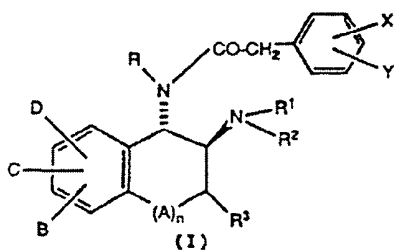
(71) Patentsøker	The Du Pont Merck Pharmaceutical Company, Barley Mill Plaza, Bld. 25, Wilmington, DE 19810, US
(72) Oppfinner	Penio Pennev, Chadds Ford, PA, US Parthasarathi Rajagopalan, Wilmington, DE, US Richard Merrill Scribner, Wilmington, DE, US
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Oslo

(54) Benevnelse **Analogifremgangsmåte for fremstilling av benzo-kondenserte cyklo-alkan-(og oxacykloalkan)trans-1,2-diaminderivater**

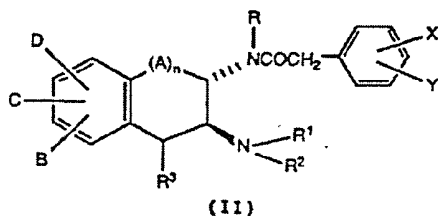
(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Nye benzokondenserte cykloalkan- og oxa- og thiacykloalkan-trans-1,2-diaminforbindelser med formel



eller



hvor A, B, C, D, n, X, Y, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> er som definert i beskrivelsen, f.eks. trans-3,4-diklor-N-metyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaft-1-yl]benzenacetamid, samt de farmasøytisk akseptable salter eller N-oxidet derav. Forbindelsene er anvendbare som analgetika og/eller diuretika.

Fremstillingen av forbindelsene er beskrevet.

Oppfinnelsen vedrører fremstilling av nye, terapeutisk aktive benzokondenserte cykloalkanforbindelser samt oxaderivater derav. Forbindelsene er analgetisk og/eller diuretisk aktive.

5           Undersøkelse av bindingsegenskapene til opioidlegemidler og peptider på bestemte steder i hjernen og andre organer har antydnet tilstedeværelsen av flere typer opioidreseptorer. I sentralnervesystemet (CNS) er det blitt påvist sikre tegn på minst tre kategorier av opioidreseptorer:  $\mu$   
10 (my),  $\kappa$  (kappa) og  $\delta$  (delta). Nalorfin, W.R. Martin, Pharmacol. Rev., 19, 463-521 (1967), og en serie benzomorfaner, W.R. Martin et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 197, 517-532 (1976) ble rapportert å utvise uvanlige farmakologiske egenskaper som er forskjellige fra morfins egenskaper,  
15 men som allikevel blokkeres av selektive opioidantagonister. Forekomsten av flere undertyper av opioidreseptorer er av betydelig interesse ettersom dette antyder muligheten for å atskille de ønskelige (analgetiske og psykoterapeutiske) og de uønskede (mulighet for misbruk) virkninger av opioider.

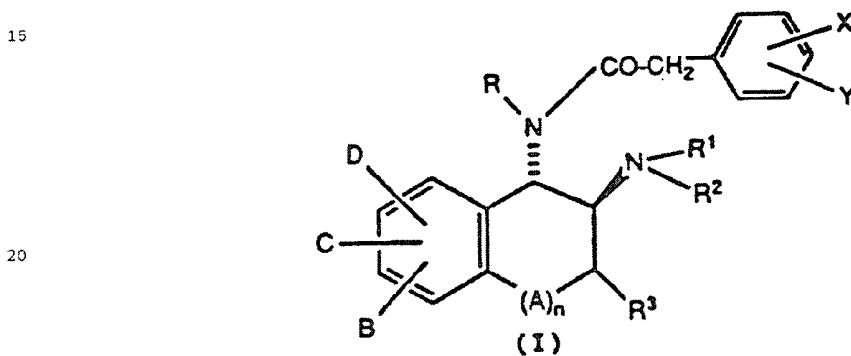
20           I virkeligheten har forbindelser som er agonister for  $\kappa$ -reseptor utvist sterk analgetisk virkning uten opioidbivirkninger, slik som avhengighetstilbøyelighet, respirasjonsnedsettelse og forstoppelse. Prototypen på slike forbindelser er U-50 488, trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)cyklohexyl]benzenacetamid, som er beskrevet  
25 i U.S. patentskrift nr. 4 115 435 og rapportert av P.F. VonVoigtlander et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 224, 7 (1983). Denne forbindelsen er angitt å utvise analgetiske virkninger i en rekke prøver, slik som varme, trykk og  
30 irritasjon, hos mus og rotter.

          Spirocykliske forbindelser som er analoger av U-50 488, er beskrevet i U.S. patentskrifter nr. 4 359 476, 4 360 531 og 4 438 130 som analgetiske forbindelser med lav fysisk avhengighetstilbøyelighet hos mennesker. Eksempler  
35 på disse derivatene er trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[7-(pyrrolidin-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-yl]benzenacetamid; trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[7-(pyrrolidin-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl]benzenacetamid og ( $\pm$ )-5-a-7-a-,9 $\beta$ )-3,4-diklor-N-methyl-N-[7-(pyrrolidin-1-yl)-1-oxaspiro[4,5]-

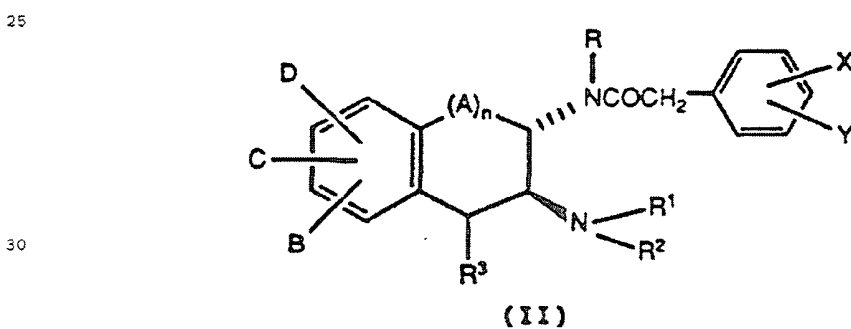
dec-8-yl]benzenacetamid. Omega-(hydroxy-, ether- og ester)-alkyl-2-amino-cykloalkyl- og cykloalkenylamider som er aktive som analgetika, er beskrevet i U.S. patentskrift nr. 4 632 935.

5 Substituerte trans-1,2-diaminocyklohexylaminforbindelser, som f.eks. trans-N-methyl-N-[2-(1-pyrrolidinyl)-cyklohexylbenzo[b]thiofen-4-acetamid er beskrevet i U.S. patentskrift nr. 4 656 182. Nafthalenyloxy-1,2-diaminocyklohexylamidforbindelser som er aktive som analgetika, er beskrevet  
10 i U.S. patentskrift nr. 4 663 343.

Ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles det en forbindelse med formelen:



eller



samt enantiomerene og de racemiske blandinger derav,  
35 hvor n er 0 eller 1;


A er - CH -, eller forutsatt at når n er 1,  
|  
R<sup>4</sup>

kan A i formel (I) også være -O-;

B, C og D er uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av H, OH, OCOR<sup>5</sup>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, OR<sup>6</sup>, CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup> og OC(S)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, eller

to av B, C og D, når de er på tilgrensende carbonatomer, danner til sammen en kondensert benzoring;

X og Y er uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av H, Cl, F, Br og I, eller

X og Y danner sammen med benzenringen  ;

R er alkyl med 1 carbonatom;

R<sup>2</sup> er sammen med R<sup>1</sup> og nitrogenatomet som de er bundet til, 1-pyrrolidinyll;

R<sup>3</sup> er H;

R<sup>4</sup> er H;

R<sup>5</sup> er alkyl med 1-6 carbonatomer eller fenyl; og

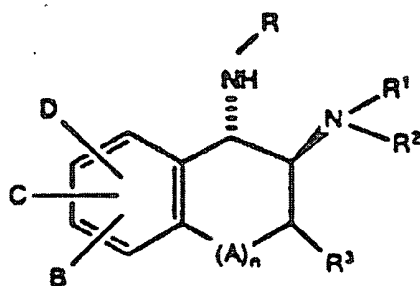
R<sup>6</sup> er en alkylgruppe med 1-3 carbonatomer;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen kan anvendes i et farmasøytisk preparat bestående hovedsakelig av en farmasøytisk egnet bærer og en effektiv mengde av minst én av de tidligere nevnte forbindelser med formel (I) eller formel (II).

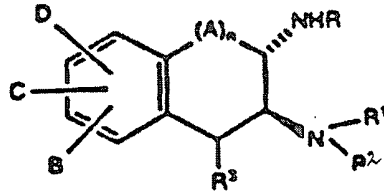
Smerte hos et pattedyr kan behandles, eller urinutskillelsen hos et pattedyr kan økes, ved å administrere en analgetisk mengde eller en diuretisk mengde av minst én av de tidligere nevnte forbindelser med formel (I) eller formel (II) til pattedyret.

Forbindelsene med formel (I) eller formel (II) fremstilles ved en analogifremgangsmåte som er kjennetegnet ved at en forbindelse med formel:



(VII)

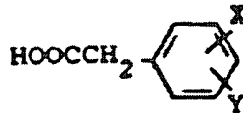
eller



(XXI)

hvor de forskjellige symbolene har de ovenfor angitte  
betydninger, omsettes med

(1) en carboxylsyre med formel



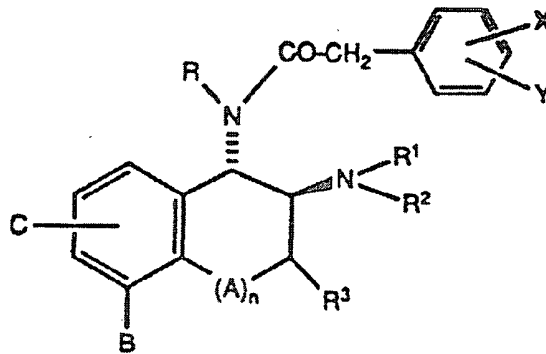
hvor X og Y har de ovenfor angitte betydninger, i nærvær av  
dicyklohexylcarbodiimid;

(2) et syreklorid av carboxylsyren i nærvær av tri-  
ethylamin, eller vandig natriumbicarbonat; eller

(3) et acylimidazol fremstilt ved å omsette carboxyl-  
syren med carbonyldiimidazol,

hvoretter den erholdte forbindelse om ønsket omdannes  
til et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Foretrukne forbindelser er de med formel (I), særlig  
de som har formelen



(Ia)

hvor

n er 1; eller

A er  $-\text{CH}_2-$  eller  $-\text{O}-$ ; eller

B er OH, OCOR<sup>5</sup>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, OR<sup>6</sup> eller CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>;  
eller

C er H, OH eller OR<sup>6</sup>.

Mer foretrukket er forbindelsene med formel (Ia) hvor  
5 A er -CH<sub>2</sub>-.

Særlig foretrukne forbindelser omfatter:

- (1) trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronafth-1-yl]benzenacetamid-hydroklorid eller methansulfonsyresalt;
- 10 (2) trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronafth-1-yl]benzenacetamid-hydroklorid;
- (3) trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronafth-1-yl]benzenacetamid-hydroklorid;
- 15 (4) trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronafth-1-yl]benzenacetamid-hydroklorid;
- (5) (+) trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronafth-1-yl]benzenacetamid-hydroklorid;
- 20 (6) trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[2,3-dihydro-2-(pyrrolidin-1-yl)-1H-inden-1-yl]benzenacetamid-hydroklorid;
- (7) trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[3,4-dihydro-3-(pyrrolidin-1-yl)-2H-benzopyran-4-yl]benzenacetamid-hydroklorid;
- 25 (8) trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronafth-1-yl]benzenacetamid-hydroklorid;
- (9) trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-5-propionyloxy-1,2,3,4-tetrahydronafth-1-yl]benzenacetamid-hydroklorid;
- 30 (10) trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-5-benzoyloxy-1,2,3,4-tetrahydronafth-1-yl]benzenacetamid-hydroklorid;
- (11) trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydronafth-1-yl]benzenacetamid-hydroklorid;
- 35 (12) trans-N-methyl-N-[3,4-dihydro-3-(pyrrolidin-1-yl)-2H-benzopyran-4-yl]benzenacetamid-hydroklorid;

(13) trans-3,4-diklor-N-metyl-N-[3,4-dihydro-8-methoxy-3-(pyrrolidin-1-yl)-2H-benzopyran-4-yl]benzenacetamid-hydroklorid og

(14) trans-3,4-diklor-N-metyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-5-(N,N-dimethylthiocarbamoyloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naft-1-yl]benzenacetamid-hydroklorid.

Syntesefremgangsmåten for de fremstilte forbindelser er illustrert i reaksjonsskjemaene 1 og 2.

Utgangsforbindelsene med formel III og IX kan fremstilles enten iht. litteraturfremgangsmåter eller ved hjelp av modifikasjoner av disse fremgangsmåtene som bør være åpenbare for fagfolk innen organisk synteseteknikk. En passende måte å fremstille utgangsolefinet III på, er ved reduksjon av det tilsvarende keton (f.eks. 1-tetralon) til den tilsvarende alkohol (f.eks. 1-tetralol), etterfulgt av dehydratisering av alkoholen (f.eks. til 1,2-dihydronaftalen). Dehydratisering av alkoholen kan utføres ved å varme opp i nærvær av syre (f.eks.  $\text{KHSO}_4$ ), pyrolyse av alkoholacetatet eller ofte mest passende ved ganske enkelt å varme opp oppløsningen derav i DMSO ved 100-200°C, idet den foretrukne temperatur er avhengig av betydningen av (A)n, B, C og D. Noen litteraturhenvisninger som beskriver fremstillingen av olefinene III eller deres forløperketoner eller -alkoholer, omfatter: J. Chem. Soc., 4425, (1961); J. Chem. Soc. Chem. Commun., 453 (1984); Chem. Pharm. Bull., 25 (4), 632 (1977); J. Chem. Soc., 3271 (1949); *ibid*, 1894 (1953); Chem. Pharm. Bull., 26, 394, 1511 (1978); J. Med. Chem., 28, 1398 (1985); *ibid* 12, 487 (1969); U.S. patentskrift nr. 4 448 990 (1984); Chem. Pharm. Bull., 25, (11) 2988, 3066 (1977); *ibid* 25 (12), 3289 (1977); *ibid* 31 (7), 2329 (1983); *ibid* 32 (1), 130 (1984); Bull. Chem. Soc. Japan, 52, 251 (1979); J. Chem. Soc. Chem. Comm., 63 (1976); J. Indian Chem. Soc., LX 1163 (1983); J. Med. Chem., 15, 1306 (1972); U.S. patentskrift nr. 3 379 731 (1968); J. Org. Chem., 37 (1), 13 (1972). Denne listen er ment å være illustrerende og ikke utfyllende.

Ifølge reaksjonsskjema 1 kan en forbindelse med formel III omdannes til et epoxyd med formel IV ved hjelp av en persyre, som f.eks. 3-klorperbenzosyre, i et halogenert opp-

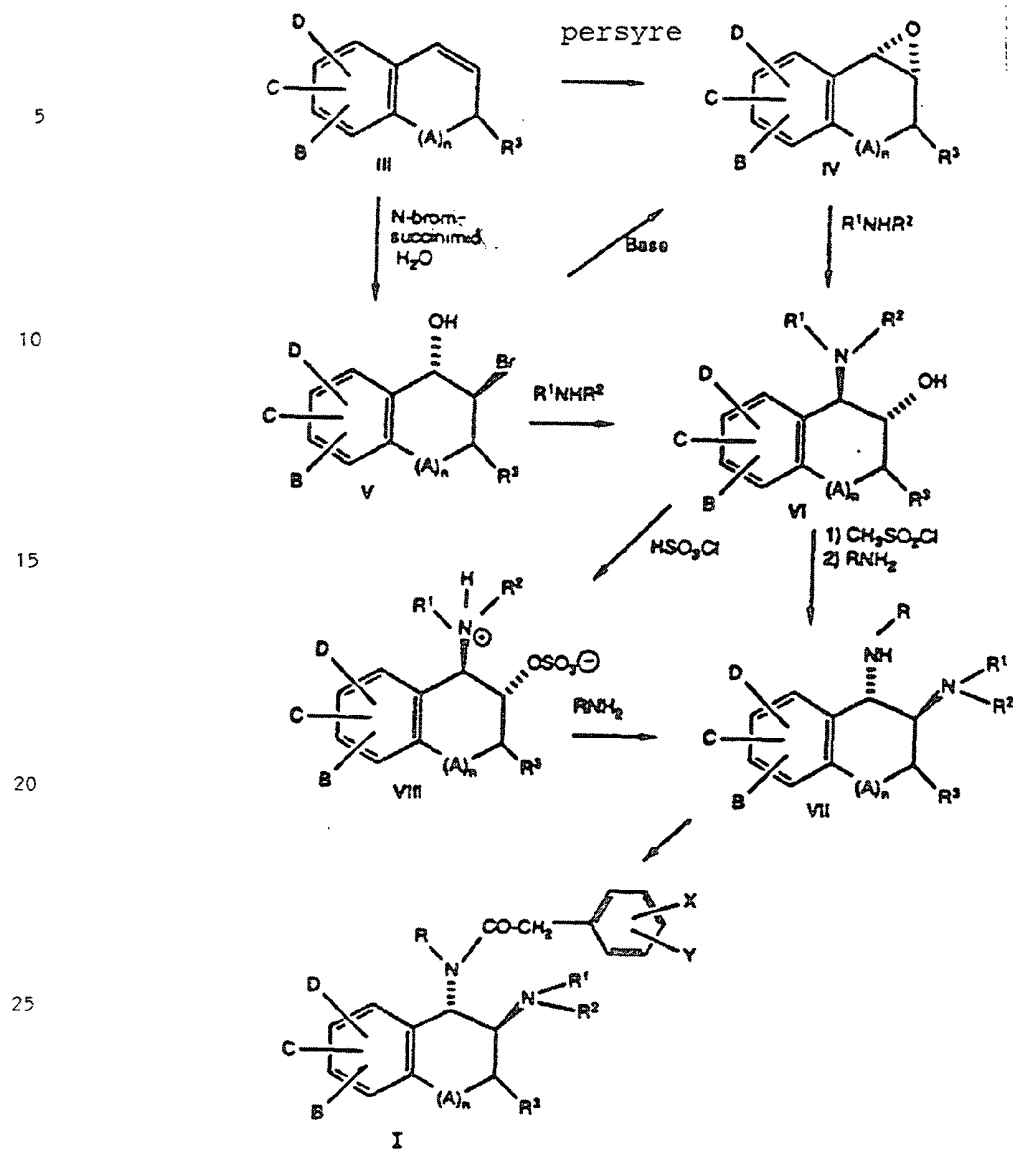
løsningsmiddel, som f.eks. metylenklorid, ved en temperatur mellom 0 og 25°C. Alternativt kan epoxydet med formel IV fremstilles ved å omdanne en forbindelse med formel III til et bromhydrid med formel V med N-bromsuccinimid i en  
5 blanding av vann og organisk oppløsningsmiddel, som f.eks. vandig dimethylsulfoxyd, ved værelsetemperatur, etterfulgt av behandling av forbindelsen med formel V med en sterk base, som f.eks. natriumhydroxyd, i et oppløsningsmiddel, som f.eks. dioxan, ved værelsetemperatur.

10 Et epoxyd med formel IV gir etter behandling med et amin,  $R^1NHR^2$ , fortrinnsvis i nærvær av et polart oppløsningsmiddel som f.eks. ethanol eller vann, ved en temperatur mellom 25 og 80°C, en aminoalkohol med formel VI. Alternativt kan en forbindelse med formel VI også fås direkte fra  
15 et bromhydrin V ved behandling med et amin,  $R^1NHR^2$ . Rute V→VI er noen ganger foretrukket fremfor rute IV→VI når B, C og D er elektronavgivende grupper, som f.eks.  $OCH_3$ .

En aminoalkohol med formel VI omdannes til et diamin med formel VII ved først å omsette med methansulfonylchlorid  
20 i et klorert oppløsningsmiddel, som f.eks. metylenklorid, i nærvær av en base, som f.eks. triethylamin, ved en temperatur mellom 0 og 5°C. Videre behandling av det resulterende sulfonat med et overskudd av en alkoholisk oppløsning av et amin,  $RNH^2$ , det vil si methylamin, ved en temperatur mellom 70  
25 og 80 °C, gir en forbindelse med formel VII. Alternativt kan en aminoalkohol med formel VI behandles med klorsulfonsyre i et klorert oppløsningsmiddel, som f.eks. metylenklorid, ved en temperatur mellom 0 og 25 °C, hvorved man får sulfatsaltet av en forbindelse med formel VIII som etter behandling med et  
30 amin,  $RNH_2$ , gir et diamin med formel VII.

Et diamin med formel VII omdannes til en forbindelse med formel (I) ved hjelp av vanlige metoder, f.eks. behandling med en carboxylsyre ( $ArCH_2COOH$ ), enten som dens syreklorid i nærvær av triethylamin eller vandig natriumbicarbonat, eller som dens acylimidazol fremstilt ved å omsette  
35 syren med carbonyldiimidazol, eller med syren selv i nærvær av dicyklohexylcarbodiimid.

## Reaksjonsskjema 1



Som vist i reaksjonsskjema 2, kan forbindelsene fremstilles ved å omdanne et keton med formel IX til et oximinoderivat med formel X under anvendelse av n-butylnitritt og en sterk base som f.eks. methoxyd, eller natriumhydroxyd, i et polart oppløsningsmiddel som f.eks. ethanol, ved en temperatur mellom 0 og 5°C. Oximinoforbindelsen med formel X reduseres så med hydrogen i nærvær av en katalysator, som f.eks. palladium-på-carbon, i et polart oppløsningsmiddel, som f.eks. ethanol, inneholdende en støkiometrisk mengde av

en uorganisk syre, som f.eks. saltsyre, hvorved man får et aminoketon med formel XI som kan reduseres videre til en transaminoalkohol med formel XV med et borhydrid som reduserende middel, som f.eks. natriumborhydrid, i et polart oppløsningsmiddel, som f.eks. vandig ethanol, ved en temperatur mellom 0 og 25°C. Aminoalkoholen kan omdannes til en forbindelse med formel XVI via N-alkyleringsreaksjoner som er blitt beskrevet i litteraturen, f.eks. J. March, "Advanced Organic Chemistry", Wiley Interscience, New York, N.Y.

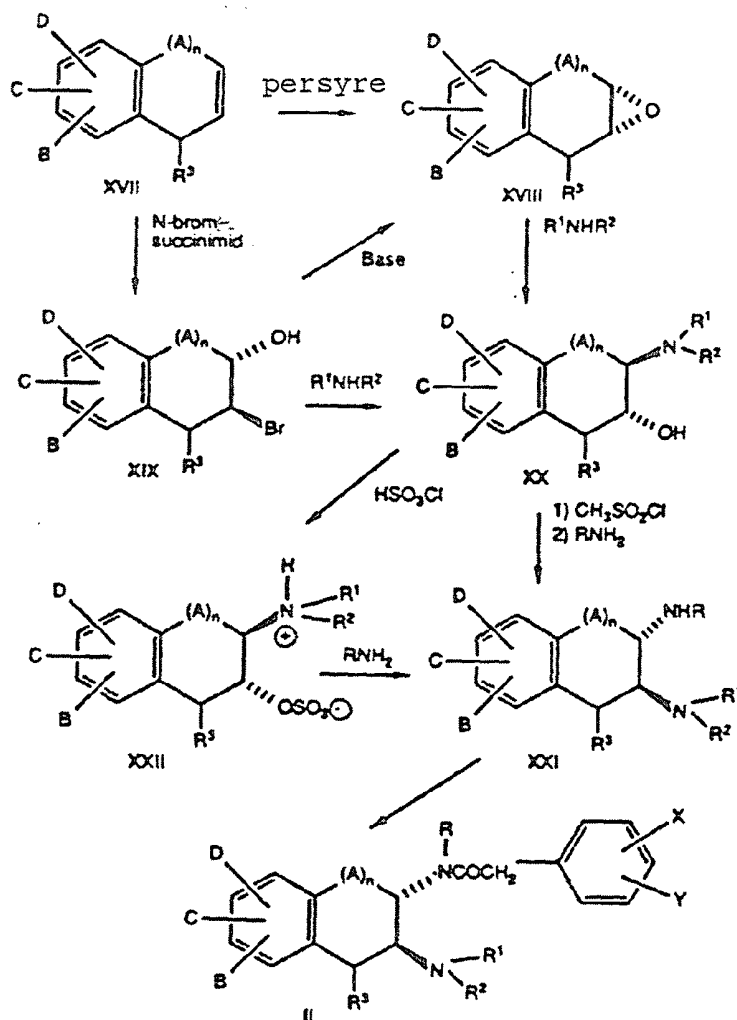
Omdannelse av en forbindelse med formel XVI til et diamin med formel VII kan oppnås på samme måte som omdannelse av en aminoalkohol med formel VI til et diamin med formel VII, som vist i reaksjonsskjema 1.

Alternativt kan et aminoketon med formel XI omdannes til et amid med formel XII ved å anvende N-acyleringsreaksjoner som er kjent for fagfolk innen teknikken, som f.eks. under anvendelse av et syreklorid. Det resulterende amid kan reduseres til en cis-aminoalkohol med formel XIII med et reduksjonsmiddel, som f.eks. lithiumaluminiumhydrid (LAH), i et inert oppløsningsmiddel, som f.eks. tetrahydrofuran, ved en temperatur mellom 25 og 80°C. En N-alkyleringsreaksjon anvendes til å omdanne en aminoalkohol med formel XIII til en forbindelse med formel XIV som deretter behandles med methansulfonylklorid i et klorert oppløsningsmiddel, som f.eks. metylenklorid, ved en temperatur mellom 0 og 5°C, etterfulgt av alkoholoppløsning av amin  $\text{RNH}_2$  ved en temperatur mellom 75 og 80°C, hvorved man får en forbindelse med formel VII.

Diaminene med formel VII omdannes til forbindelser med formel (I) ved hjelp av fremgangsmåter som er beskrevet i reaksjonsskjema 1.



## Reaksjonsskjema 3



Mens det i reaksjonsskjemaene 1, 2 og 3 er trukket opp flere alternative reaksjonsveier, kan noen ganger en syntetisk vei være foretrukket fremfor en annen, avhengig av de bestemte forbindelser som er involvert. En person med erfaring innen organisk syntese kan velge den beste vei.

I reaksjonsskjemaene 1, 2 og 3 er mellomprodukter og produkter angitt for å vise det som er ment å være de stereokjemiske forhold (f.eks. cis- og trans-forhold). Disse strukturene er imidlertid i de fleste tilfeller ment å representere d,l (racemiske) former, og ikke absolutte stereokjemiske konfigurasjoner. Dette er imidlertid ikke ment å medføre at enantiomerisk rene (oppløste) forbindelser

ikke noen ganger kan være de foretrukne forbindelser.

Mens reaksjonsskjemaene 1, 2 og 3 viser de mest vanlige reaksjonsveier til forbindelsene, vil det av fagfolk innen organisk synteseteknikk forstås at disse reaksjonsskjemaene ikke omfatter alle mulige fremgangsmåter for fremstilling av forbindelser med formel (I) eller formel (II). For noen definisjoner av gruppene B, C og D kan det f.eks. være foretrukket å starte reaksjonsrekkefølgen fra et utgangsmateriale (en forbindelse med formel III, IX eller XVII) hvor B-, C- eller D-gruppene er forløpere for de gruppene som ønskes til slutt. B kan således være nitro eller acetamido og senere i reaksjonsrekkefølgen kan den være redusert til  $\text{NH}_2$  eller  $\text{NHC}_2\text{H}_5$ . Reaksjonsrekkefølgen kan også starte fra forbindelser med formel III, IX eller XVII hvor B, C eller D er methoxy og senere må demetyleres, f.eks. ved slutten av reaksjonsrekkefølgen, til den tilsvarende fenol. Ofte er det passende å starte med at  $\text{R}^3$  er en carboxylsyreester, f.eks. en tertiær butylcarboxylsyreester, og så ved slutten av syntesen hydrolysere og redusere estergruppen til  $\text{CH}_2\text{OH}$  eller  $\text{CHO}$ ; eller å hydrolysere og omsette esteren med et passende organometallisk reagens, som f.eks. methyllithium, hvorved man får  $\text{COR}^{11}$ . Slike forgreninger av de grunnleggende reaksjonsskjemaer er vanlig praksis ved fremstilling av analoge forbindelser av farmasøytisk interesse.

Farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter av aminene I eller II kan fremstilles ved å omsette de frie baser I eller II med en støkiometrisk mengde av passende syre, som f.eks. hydrogenklorid, hydrogenbromid, hydrogenjodid, fosforsyre, svovelsyre, eddiksyre, melkesyre, maleinsyre, fumarsyre, ravsyre, sitronsyre, benzosyre, salicylsyre, embonsyre, methansulfonsyre, naphthalensulfonsyre, p-toluen-sulfonsyre o.l. Reaksjonen kan utføres i vann eller i et organisk oppløsningsmiddel, eller en blanding av disse to; men ikke-vandige medier som ether, ethylacetat, ethanol, isopropanol eller acetonitril er generelt foretrukket. Optisk oppløste enantiomerer fremstilles vanligvis passende fra optisk aktive syrer, som f.eks. (+)- eller (-)-vinsyre

eller -dibenzoylvinsyre, eller sitronsyre e.l. En enantio-  
mer kan være mer aktiv enn den andre.

Oppfinnelsen kan forstås nærmere ved hjelp av eksemp-  
lene nedenunder hvor deler og prosentdel er basert på  
vekt, med mindre annet er angitt, og alle temperaturer er i  
°C. Forbindelsene ble analysert ved hjelp av proton-NMR,  
TLC, massespektroskopi og ved hjelp av elementæranalyse (C,  
H, N).

#### Eksempel 1

Trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-5-methoxy-  
1,2,3,4-tetrahydronafth-1-yl]benzenacetamid og dets hydro-  
kloridsalt

#### Trinn 1: 5-methoxy-1-tetralol

Til en rundbunnet kolbe (1 l) ble det tilsatt 100 g  
(0,57 mol) 5-methoxy-1-tetralon. 400 ml ethanol ble til-  
satt, og den resulterende suspensjon ble omrørt ved værelse-  
temperatur. 17 g (0,45 mol) natriumborhydrid ble tilsatt i  
porsjoner i løpet av et tidsrom på ca. 20 min. Etter at  
reaksjonsblandingen var blitt varm (ca. 40°C), ble den  
hurtig avkjølt i et is-/H<sub>2</sub>O-bad for å bringe temperaturen  
til omtrent værelsetemperatur. Den resulterende klare opp-  
løsning ble omrørt i 4-5 timer etter at tilsetningen var  
fullført, og deretter ble ca. halvparten av ethanolen  
avdampet under redusert trykk på en rotasjonsinndamper. Den  
gjenværende blanding ble blandet med ca. 1,5 l vann og eks-  
trahert tre ganger med ethylacetat. Ethylacetatekstraktene  
ble slått sammen og vasket med vann to ganger, vasket med  
mettet NaCl, tørket over MgSO<sub>4</sub> og inndampet, hvorved man  
fikk 5-methoxy-1-tetralol (ca. 100 g), sm.p. 75-76°C; TLC  
(2:1 EtOAc/hex) R<sub>f</sub> = 0,6; 1 flekk. IR viste ingen C=O-topp.

#### Trinn 2: 8-methoxy-1,2-dihydronafthalen

Cirka 100 g av det ovenfor angitte produkt i 350 ml  
dimethylsulfoxyd (DMSO) ble varmet opp i et oljebad ved  
170°C under omrøring i 12 timer. Blandingen ble avkjølt til  
værelsetemperatur og helt over i 3 l H<sub>2</sub>O. Blandingen av  
vann og DMSO ble ekstrahert tre ganger med ether. Ether-

sjiktene ble slått sammen og vasket to ganger med vann, vasket én gang med mettet NaCl og tørket over vannfritt  $K_2CO_3$ . Etheren ble avdampet, og den gjenværende væske ble destillert fra en glasskolbe til en annen glasskolbe, hvorved man fikk ca. 80 g 8-methoxy-1,2-dihydronafthalen, k.p. ca. 117-123°C/4,5-5 mm; TLC:  $R_f = 0,8$  (1:1 ether/hexan).

Trinn 3: 1,2-epoxy-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronafthalen

En oppløsning av 80 g (0,5 mol) av produktet ovenfor i 300 ml  $CH_2Cl_2$  ble omrørt i en 5 l 3-halset, rundbunnet kolbe ved 0-3°C (is-/saltbad). En oppløsning av 97 g (0,50 mol) 3-klorperoxybenzosyre (85 % ren) i 2 l  $CH_2Cl_2$  ble tilsatt dråpevis under avkjøling i løpet av et tidsrom på 3 timer (ca. 13 ml/min.), og deretter ble blandingen under fortsatt avkjøling omrørt i ytterligere 3 timer ved 0°C. Til den kalde reaksjonsblanding ble det så tilsatt 750 ml av en 10 % vandig oppløsning av  $Na_2CO_3$  under omrøring. Blandingene ble overført til en separasjonstrakt, og det nedre  $CH_2Cl_2$ -sjikt ble tappet bort.  $CH_2Cl_2$ -sjiktet ble vasket med 10 % vandig oppløsning av  $Na_2CO_3$  (2 x 75 ml) og én gang med vann.  $CH_2Cl_2$ -oppløsningen ble testet med fuktig stivelse/jodid-testepapir for fravær av peroxyd. Oppløsningen ble tørket over  $MgSO_4$  og inndampet ved 45°C, hvorved man fikk 95 g av 1,2-epoxy-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronafthalen.

Trinn 4: Trans-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-hydroxy-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronafthalen

Til en kolbe som inneholdt 17,6 g (0,1 mol) av epoxydet ovenfor, ble det dråpevis tilsatt 10 ml (0,12 mol) pyrrolidin i 5 ml ethanol under omrøring i løpet av et tidsrom på ca. 10 min. Blandingene ble omrørt ved værelsetemperatur i ca. 18 timer og deretter varmet opp ved 50°C i ca. en time. Etter avkjøling ble det faste stoff samlet opp ved filtrering og rekrystallisert fra absolutt ethanol. Det krystallinske produkt, 14,5 g av trans-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-hydroxy-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronafthalen (ca. 59 % utbytte), ble samlet opp ved filtrering, vasket med kald ethanol og lufttørket, sm.p. 113-115°C; TLC:  $R_f = 0,33$  (2:1 EtOAc/hexan).

Trinn 5: Trans-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-hydroxy-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronafthalen-O-sulfonsyre

En oppløsning av 47 g (0,19 mol) av pyrrolidinalkoholen ovenfor i 250 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ble omrørt under N<sub>2</sub> og avkjølt på et is-/saltbad mens klorsulfonsyre (12,7 ml, 22,2 g, 0,19 mol) i 250 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ble tilsatt dråpevis. Etter at tilsetningen var fullført, ble blandingen omrørt ved 0-5°C i 2 timer og deretter ved værelsetemperatur over natten. Det faste stoff ble samlet opp ved filtrering og lufttørket, hvorved man fikk trans-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-hydroxy-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronafthalen-O-sulfonsyre (62 g, 100 %), sm.p. 213-215°C (dek.).

Trinn 6: Trans-1-methylamino-5-methoxy-2-(pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronafthalen

En Parr hydrogeneringsflaske ble fylt med 62 g (0,19 mol) av det tørre sulfonatsaltet ovenfor og 120 ml (1 mol) av 33 % CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>/EtOH. Flasken ble forseglet med en gummikork holdt på plass ved hjelp av en bøyle, og innholdet ble varmet opp i et oljebad ved 70°C i 20 timer under omrøring. Blandingene ble avkjølt til værelsetemperatur og inndampet på en rotasjonsinndamper for å fjerne mesteparten av ethanolen. Ethylacetat ble tilsatt til restmaterialet, etterfulgt av 100 ml 5 % vandig oppløsning av NaOH. Ethylacetatsjiktet ble fjernet, og vannfasen ble ekstrahert med ethylacetat. De organiske ekstrakter ble tørket over K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Avdamping av oppløsningsmidlet gav 49 g urent diamin som fri base, trans-1-methylamino-5-methoxy-2-(pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronafthalen.

Denne frie base ble oppløst i toluen, og oppløsningen ble inndampet før det neste trinn for å fjerne spor av vann eller ethanol. Dette diaminet kan også fremstilles ved å omsette trans-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-hydroxy-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronafthalen med methansulfonylchlorid i nærvær av triethylamin, etterfulgt av behandling av methansulfonatet med methylamin under anvendelse av en fremgangsmåte som er analog med den som ble brukt i eksempel 2, trinn 2.

Trinn 7: Trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydropyridin-1-yl]benzenacetamid

Til en oppløsning av 51,6 g (0,25 mol) 3,4-diklorfenyleddiksyre i 300 ml tetrahydrofuran (THF) under N<sub>2</sub> ble det tilsatt 40,8 g (0,25 mol) 1,1-carbonyldiimidazol under omrøring. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved værelsetemperatur, og deretter ble en oppløsning av 54,6 g (0,21 mol) diamin fra trinn 6 i 110 ml tørr THF tilsatt dråpevis. Blandingen ble omrørt over natten ved værelsetemperatur under N<sub>2</sub>. Oppløsningsmidlet ble så avdampet under vakuum. Resten ble oppløst i 1 l ether og oppløsningen vasket med 2 x 250 ml 5 % vandig oppløsning av NaOH og deretter med vann, tørket over MgSO<sub>4</sub> og inndampet, hvorved man fikk 89 g trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydropyridin-1-yl]benzenacetamid.

Trinn 8: Trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydropyridin-1-yl]benzenacetamid-hydroklorid

89 g av det urene aminamid ovenfor i fri baseform ble oppløst i 400 ml THF, og denne oppløsningen ble tilsatt til 1 l ether som inneholdt oppløst HCl i gassform for å utfelle et gummiaktig HCl-salt. 500 ml ether ble tilsatt til blandingen, og gummien ble triturerert. Væsken ble dekantert og 700 ml frisk ether tilsatt, hvorved man fikk et fast stoff. Etheren ble dekantert fra, og 400 ml aceton ble tilsatt til det faste stoff. Acetonblandingen ble kokt i 10-15 min., holdt ved værelsetemperatur i 1-1,5 time og filtrert for å samle opp det faste HCl-salt (32 g). Rekrystallisering fra isopropanol/methanol (1:1, 400 ml) under anvendelse av trekull for fjerning av farge, gav ved henstand over natten ved værelsetemperatur 21,6 g trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydropyridin-1-yl]benzenacetamid-hydroklorid som hvite krystaller, sm.p. 230-232°C (dek.). Acetonfiltratet (hvorfra 32 g urent produkt var blitt isolert) ble inndampet, hvorved man fikk 55 g av en olje. Koking av restoljen med frisk aceton og deretter avdamping av acetonet på den roterende inndamper ble gjentatt tre ganger for å fjerne spor av oppløsningsmiddel, og

deretter ble produktet krystallisert fra isopropanol og aceton, hvorved man fikk ca. 9 g av en andre mengde, sm.p. 225-227°C. Noen ganger kan det isoleres en mindre, tredje mengde.

5

#### Eksempel 2

Trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronafth-1-yl]benzenacetamid-hydroklorid

10 Trinn 1: Trans-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-(pyrrolidin-1-yl)nafthalen

En blanding av 19,8 g 1,2-epoxy-1,2,3,4-tetrahydro-nafthalen, 15 ml pyrrolidin og 75 ml ethanol ble omrørt med koking under tilbakeløpskjøling i 2 timer, og de flyktige bestanddelene ble avdampet under redusert trykk. Resten ble  
15 oppløst i ether, og oppløsningen ble ekstrahert med 200 ml 1 N saltsyre. Syreekstraktet ble vasket med ether og gjort basisk med 1 N vandig oppløsning av natriumhydroxyd under avkjøling. Blandingen ble ekstrahert to ganger med ether, og de kombinerte etherekstrakter ble vasket med vann, tørket  
20 over magnesiumsulfat og inndampet under redusert trykk. Den gjenværende viskøse væske ble destillert under vakuum, hvorved man fikk 16,5 g trans-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-(pyrrolidin-1-yl)nafthalen, k.p. 128-135°C/0,25 torr.

25 Trinn 2: Trans-1,2,3,4-tetrahydro-1-methylamino-2-(pyrrolidin-1-yl)nafthalen

En oppløsninga v 10,3 g methansulfonylchlorid i 50 ml methylenklorid ble hurtig tilsatt i dråper til en omrørt og avkjølt (0,5°C) oppløsning av 10,3 g trans-1,2,3,4-tetra-  
30 hydro-2-hydroxy-1-(pyrrolidin-1-yl)nafthalen og 10 g triethylamin i 100 ml methylenklorid. Etter at tilsetningen var fullført, ble blandingen omrørt ved værelsetemperatur i 3 timer og deretter inndampet under redusert trykk. Resten ble behandlet forsiktig med 125 ml av en 33 % oppløsning av  
35 methylamin i ethanol, og blandingen ble omrørt med tilbakeløpskjøling i 2 timer, etterfulgt av avdamping av oppløsningsmidlet under redusert trykk. Resten ble behandlet med vann og ekstrahert to ganger med ether. De kombinerte etherekstrakter ble vasket med 2 N natriumhydroxyd og der-

etter med vann, tørket over magnesiumsulfat og inndampet under redusert trykk. Den gjenværende viskøse væske ble destillert under vakuum, hvorved man fikk 6,2 g trans-1,2,3,4-tetrahydro-1-methylamino-2-(pyrrolidin-1-yl)nafthalen, k.p. 126-134°C/0,25 torr.

Trinn 3: Trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronafth-1-yl]benzenacetamid-hydroklorid

En oppløsning av 1,1 g diklorfenylacetylchlorid i 25 ml methylenklorid ble tilsatt til en oppløsning av 1,1 g av diaminet ovenfor i 50 ml methylenklorid, og oppløsningen ble omrørt med 75 ml vandig natriumbicarbonat i 2 timer ved værelsetemperatur. Det organiske sjikt ble fraskilt og vasket med vandig natriumcarbonat og deretter med vann, tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet, hvorved man fikk 1,5 g av en olje av den urene tittelforbindelse. Denne oljen ble oppløst i THF og tilsatt til en oppløsning av HCl i ether. Hydrokloridsaltet som utfeltes, ble vasket med ether og lufttørket. Det urene salt ble krystallisert fra aceton. Rekrystallisering fra isopropanol gav det rene hydrokloridsalt av tittelforbindelsen, sm.p. 232-234°C (dek.). Denne fremgangsmåte eksemplifiserer bruken av en alternativ syntetisk vei til forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen (reaksjonsskjema I, IV→VI→VIII→VII→I).

Eksempel 3

Trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronafth-1-yl]benzenacetamid og hydrokloridsaltet derav

Trinn 1: Trans-2-brom-1-hydroxy-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronafthalen

Til en oppløsning av 44,8 g (0,28 mol) 6-methoxy-1,2-dihydronafthalen oppløst i 450 ml DMSO ble det under omrøring tilsatt 16 ml H<sub>2</sub>O. Til den omrørte blanding ble det i fem porsjoner tilsatt 99,7 g (0,56 mol) N-bromsuccinimid mens den eksoterme reaksjon ble kontrollert ved hjelp av et isbad. Blandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 3 timer. Cirka 1 l vann ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert tre ganger med ether. De kombinerte ekstrakter ble

vasket med vann to ganger, deretter med 5 % NaHCO<sub>3</sub>, tørket over K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, filtrert og inndampet, hvorved man fikk en olje. Etter at alt oppløsningsmidlet var blitt fjernet, krystalliserte oljen ut etter å være blitt skrapet. Det ble rekry-

5 tallisert fra hexan/ethylacetat, hvorved man fikk trans-2-brom-1-hydroxy-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronafthalen, sm.p. 80-82°C, R<sub>f</sub> = 0,85, silikagel, EtOAc; andre mengde fra filtrat, 13 g, sm.p. 80-81°C.

10 Trinn 2: Trans-2-hydroxy-1-(pyrrolidin-1-yl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronafthalen

Til 30,8 g (0,12 mol) av det ovenfor nevnte bromhydrin avkjølt i et vannbad, ble det tilsatt 240 ml pyrrolidin og 47 ml vann, alt på én gang. Blandingen ble avkjølt i 10 min.

15 og fikk deretter stå ved værelsetemperatur i 22 timer. Det overskytende pyrrolidin ble avdampet på en rotasjonsinn-damper. 10 % vandig Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert tre ganger med ethylacetat. Ekstraktet ble tørket over MgSO<sub>4</sub> og inndampet, hvorved man fikk trans-2-hydroxy-1-

20 (pyrrolidin-1-yl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronafthalen som ble utkrystallisert fra isopropanol. Første mengde: 17 g (sm.p. 79-80°C), andre mengde: 7 g (sm.p. 78-79°C).

25 Trinn 3: Trans-2-hydroxy-1-(pyrrolidin-1-yl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronafthalen-O-sulfonsyre

En oppløsning av 7,4 g (30 mmol) av den ovenfor angitte aminoalkohol i 30 ml metylenklorid ble avkjølt i is, mens en oppløsning av 2 ml klorsulfonsyre i 60 ml metylenklorid ble tilsatt dråpevis. Blandingen ble omrørt under

30 nitrogen i 2 timer ved avkjøling og deretter ved værelsetemperatur over natten. Den hvite utfelling ble samlet opp ved filtrering, vasket to ganger med frisk metylenklorid og tørket, hvorved man fikk 8,7 g trans-2-hydroxy-1-(pyrrolidin-1-yl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronafthalen-O-sulfon-

35 syre, sm.p. 210-212°C (dek.).

Trinn 4: Trans-1-methylamino-2-(pyrrolidin-1-yl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronafthalen

8,6 g av det ovenfor angitte O-sulfonsyresalt og 20 ml 30 % methylamin i ethanol ble varmet opp i en forseglet Parr-flaske ved 50°C i 3-4 timer og deretter ved 70°C over natten. Blandingen ble inndampet under vakuüm, og ethylacetat ble tilsatt til resten. 5 % vandig natriumhydroxyd ble tilsatt, og blandingen ble hurtig ekstrahert tre ganger med ethylacetat. Ethylacetatekstraktet ble tørket over vannfritt kaliumcarbonat og deretter inndampet, hvorved man fikk 3,5 g trans-1-methylamino-2-(pyrrolidin-1-yl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronafthalen som en olje. Vannsjiktet ble videre ekstrahert med metylenklorid, hvorved man fikk en ytterligere mengde av produktet (0,5 g).

Trinn 5: Trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronafth-1-yl]benzenacetamid-hydroklorid

Det ovenfor angitte diamin ble omdannet til det tilsvarende 3,4-diklorbenzenacetamid ved virkningen av 3,37 g 3,4-diklorfenyleddiksyre som var blitt behandlet med 2,6 g N,N'-carbonyldiimidazol i THF ved en lignende fremgangsmåte som den som er brukt i eksempel 1, trinn 7.

Dette gav et aminoamid som ble omdannet til hydrokloridsaltet derav (ved fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1, trinn 8) som ble rekrystallisert fra isopropanol/methanol. Saltet ble vasket med aceton og rekrystallisert på nytt fra isopropanol/methanol for en analytisk prøve av trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronafth-1-yl]benzenacetamid-hydroklorid, sm.p. 245-247 °C (dek.).

Eksempel 4

Trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronafth-1-yl]benzenacetamid-hydroklorid

Trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronafth-1-yl]benzenacetamid ble behandlet med 6 molarekvivalenter av bortribromid i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ved -78 °C. Reaksjonsblandingen fikk varmes sakte opp til

værelsestemperatur og ble omrørt ved værelsestemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble så behandlet med metanol og deretter 5 % vandig NaHCO<sub>3</sub>. Ekstraksjon med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gav den frie baseform av det ønskede produkt. Den frie base ble oppløst i tetrahydrofuran og behandlet med HCl/ether, hvorved man fikk tittelforbindelsen, sm.p. 238-240°C.

#### Eksempel 5

A. (+)-trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronafth-1-yl]benzenacetamid og hydrokloridsaltet derav

Forbindelsen (d,l) 3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronafth-1-yl]benzenacetamid-hydroklorid fremstilt som i eksempel 2, ble omdannet til den frie baseform med vandig kaliumcarbonat.

En oppløsning av 1,10 g (2,64 mmol) av denne frie base i 5 ml varm acetonitril ble tilsatt til en oppløsning av 0,90 g (2,4 mmol) (-)-dibenzoylvinsyre·H<sub>2</sub>O (fremstilt fra naturlig vinsyre) i 5 ml varm acetonitril. Den resulterende oppløsning ble varmet opp for å oppløse en olje som ble dannet og fikk deretter avkjøles sakte med utkrystallisering fra materialet erholdt tidligere i et lignende forsøk. Den neste dag ble krystallinsk fast stoff samlet opp, vasket med 5 ml frisk acetonitril og tørket ved 55°C under vakuum, hvorved man fikk 0,92 g av det oppløste salt, sm.p. 157-158°C. Det oppløste salt fremstilt fra (-)-dibenzoylvinsyre ble omdannet tilbake til den frie base og deretter til HCl-saltet av tittelforbindelsen, sm.p. 222-223°C;  $[\alpha]_D^{25} + 63,0^\circ \pm 0,8^\circ$  (c = 1,0, EtOH).

B. (-)-trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronafth-1-yl]benzenacetamid og hydrokloridsaltet derav

Modervæskene fra krystallisasjonen beskrevet i A ble behandlet med overskudd vandig K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, og den derved erholdte frie base ble behandlet med (+)-dibenzoylvinsyre·H<sub>2</sub>O (fremstilt fra ikke-naturlig vinsyre), hvorved man fikk 0,616 g av enantiomersaltet, sm.p. 157-158°C. Dette saltet ble omdannet til den frie base og deretter til HCl-saltet av

tittelforbindelsen, sm.p. 221-222°C;  $[\alpha]_D^{25} -63,6^\circ$  (c = 1,0, EtOH).

#### Eksempel 6

5 Trans-3,4-diklor-N-metyl-N-[2,3-dihydro-2-(pyrrolidin-1-yl)-1H-inden-1-yl]benzenacetamid-hydroklorid

Trinn 1: Trans-2,3-dihydro-2-hydroxy-1-(pyrrolidin-1-yl)-1H-inden

10 1,2-epoxy-2,3-dihydro-1H-inden fremstilt fra 34,2 g inden ifølge fremgangsmåten til M. Imuta og H. Ziffer, J. Org. Chem., 44, 1351 (1979), ble behandlet øyeblikkelig med 50 ml pyrrolidin. Den eksoterme reaksjonsblanding ble satt til side i 15 min. og deretter inndampet for å fjerne over-

15 skuddet av pyrrolidin under redusert trykk. Resten ble destillert under vakuum, hvorved man fikk 10,2 g trans-2,3-dihydro-2-hydroxy-1-(pyrrolidin-1-yl)-1H-inden, k.p. 148-150°C/0,25 torr.

20 Trinn 2: Trans-2,3-dihydro-1-methylamino-2-(pyrrolidin-1-yl)-1H-inden

En oppløsning av 6 g methansulfonylchlorid i 50 ml metylenklorid ble hurtig tilsatt dråpevis til en omrørt og avkjølt (0-5°C) oppløsning av 5,5 g trans-2,3-dihydro-2-

25 hydroxy-(pyrrolidin-1-yl)-1H-inden og triethylamin (6 ml) i metylenklorid (200 ml). Etter at tilsetningen var fullført, ble blandingen omrørt ved værelsetemperatur i 3 timer og deretter inndampet under redusert trykk. Resten ble behand-

30 let med en 33 % oppløsning av methylamin i ethanol (100 ml), og blandingen ble omrørt ved tilbakeløpskjøling i 3 timer og inndampet under redusert trykk. Resten ble behandlet med vann og ekstrahert to ganger med ether. De kombinerte ether ekstrakter ble i rekkefølge vasket med 2 N natriumhydroxyd-

35 oppløsning og vann, tørket over magnesiumsulfat og inndampet under redusert trykk, hvorved man fikk en væske som ble destillert under vakuum slik at man fikk 6,3 g trans-2,3-dihydro-1-methylamino-2-(pyrrolidin-1-yl)-1H-inden, k.p. 118-120°C/0,25 torr.

Trinn 3: Trans-3,4-diklor-N-metyl-N-[2,3-dihydro-2-(pyrrolidin-1-yl)-1H-inden-1-yl]benzenacetamid-hydroklorid

En oppløsning av 5,4 g av det ovenfor nevnte produkt i 25 ml vannfri tetrahydrofuran ble tilsatt i én mengde til en omrørt blanding av 5,2 g 3,4-diklorfenyleddiksyre, 5,2 g dicyklohexylcarbodiimid og noen få mg 4-dimethylaminopyridin i 50 ml vannfri tetrahydrofuran. Blandingen ble omrørt ved værelsetemperatur over natten og filtrert. Det faste stoff ble vasket med en liten mengde vannfri tetrahydrofuran, og de kombinerte filtrater ble inndampet under redusert trykk. Resten ble oppløst i 50 ml vannfri ether, og oppløsningen ble filtrert for å fjerne en liten mengde uoppløselig materiale. Det klare filtratet ble tilsatt til et overskudd av en etherisk oppløsning av gassformig hydrogenklorid. Det klebrige hydroklorid som ble fraskilt, ble fjernet ved dekantering og knust under vannfri ether til et fint pulver som ble hurtigkokt med 50 ml acetonitril og avkjølt, hvorved man fikk et fargeløst, krystallinsk materiale som ble filtrert, vasket med ether og lufttørket, hvorved man fikk 6,1 g av tittelforbindelsen, sm.p. 233-235°C.

Eksempel 7

Trans-3,4-diklor-N-metyl-N-[3,4-dihydro-3-(pyrrolidin-1-yl)-2H-benzopyran-4-yl]benzenacetamid og hydrokloridsaltet  
derav

Trinn 1: Benzopyran

En blanding av 30 g (0,02 mol) 4-chromanol, 200 ml benzen og 200 mg 4-toluensulfonsyre ble kokt under tilbake-løpskjøling med en Dean-Stark-felle inntil separasjon av vann stanset (ca. 3 timer). Den ble deretter i rekkefølge vasket med mettet NaHCO<sub>3</sub> i vandig oppløsning og vann, tørket over vannfritt MgSO<sub>4</sub> og inndampet under redusert trykk, hvorved man fikk en nesten fargeløs væske som ble destillert under vakuum slik at man fikk 20,2 g (76,4 %) benzopyran, k.p. 73-78°C/3 torr.

Trinn 2: 3,4-dihydro-4-methylamino-3-(1-pyrrolidino)-2H-1-benzopyran

3-klorperoxybenzosyre (MCPBA, 19,0 g 80-85 %; ca. 0,09 mol) ble tilsatt i små porsjoner til en kraftig omrørt blanding av en oppløsning av 11,4 g (0,087 mol) av produktet ovenfor i 300 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  og 300 ml mettet vandig  $\text{NaHCO}_3$  ved 0-5°C. Etter at tilsetningen var fullført, ble blandingen omrørt i 3 timer ved 0-5°C, og ytterligere 5 g MCPBA ble tilsatt i små porsjoner. Blandingen ble så omrørt i en time ved 0-5°C, og det fraskilte methylenkloridsjikt ble i rekkefølge vasket med kald, mettet vandig  $\text{NaHCO}_3$ , kald 10 % vandig natriumsulfitt og vann, tørket over vannfritt  $\text{MgSO}_4$  og filtrert. Filtratet ble behandlet med 25 ml pyrrolidin, og blandingen ble inndampet under redusert trykk. Resten ble behandlet med en ytterligere mengde med 10 ml pyrrolidin, varmet en kort tid til ca. 80°C og inndampet under redusert trykk. Resten ble oppløst i ether og ekstrahert med 200 ml 1 N HCL. Syrefraksjonen ble ekstrahert én gang med ether, og etherekstraktet ble kastet. Vannsjiktet ble avkjølt og forsiktig gjort basisk med 20 % vandig NaOH. Blandingen ble så ekstrahert to ganger med ether, og de kombinerte etherekstrakter ble vasket med vann, tørket over  $\text{MgSO}_4$  og inndampet under redusert trykk, hvorved man fikk 9,3 g (48,9 %) av en rødbrun væske som ble brukt slik den var i den neste omsetning.

En oppløsning av 5,2 g (0,045 mol) methansulfonylklorid i 25 ml methylenklorid ble tilsatt dråpevis til en omrørt og avkjølt oppløsning av 9,3 g (0,042 mol) av det ovenfor angitte produkt og 9 g (0,09 mol) triethylamin i 200 ml methylenklorid. Etter at tilsetningen var fullført, ble blandingen omrørt ved værelsetemperatur i 3 timer og deretter inndampet ved redusert trykk. Resten ble behandlet med 100 ml av en 33 % oppløsning av methylamin i ethanol, og blandingen ble omrørt ved koking under tilbakeløpskjøling i 3 timer og inndampet under redusert trykk. Resten ble behandlet med vann og ekstrahert to ganger med ether. Etherekstraktet ble i rekkefølge vasket med 2 N NaOH og vann, tørket over vannfritt  $\text{MgSO}_4$  og inndampet under redusert

- trykk, hvorved man fikk 8,2 g (84 %) av en viskøs, rødbrun væske, 3,4-dihydro-4-methylamino-3-(1-pyrrolidino)-2H-1-benzopyran som ble brukt som sådan i det følgende trinn.

5 Trinn 3: Trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[3,4-dihydro-3-(pyrrolidin-1-yl)-2H-benzopyran-4-yl]benzenacetamid og hydrokloridsaltet derav

En oppløsning av 8,1 g av det ovenfor nevnte benzopyran og 6 g triethylamin i 200 ml methylenklorid ble omrørt og behandlet med en oppløsning av 8,5 g 3,4-diklorfenylacetylklorid i 10 ml methylenklorid. Etter at tilsetningen var fullført, ble blandingen omrørt ved værelsetemperatur i 2 timer og deretter behandlet med 150 ml av en 2 % vandig oppløsning av natriumhydroxyd. Blandingene ble overført til en separasjonstrakt, ristet kraftig og methylenkloridsjiktet fraskilt, vasket i rekkefølge med mettet vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann, tørket over magnesiumsulfat og inndampet under redusert trykk. Den gjenværende viskøse væske ble oppløst i vannfri ether, og oppløsningen ble tilsatt til et overskudd av en etherisk oppløsning av gassformig hydrogenklorid. Det klumpete hydrogenkloridsalt som fraskiltes, ble fjernet ved dekantering, knust til et fint pulver under vannfri ether og filtret. Produktet ble kokt med 100 ml acetonitril og filtrert for å fjerne svak farging. Det således erholdte fargeløse, faste stoff ble rekrystallisert fra en blanding av methanol og ether, hvorved man fikk tittelforbindelsen, sm.p. 260-261°C (dek.).

Eksempel 8

30 Trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[(3-(pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronafthalen-2-yl)]benzamid

1,0 g av utgangsdiaminet fremstilt i eksempel 2, trinn 2, ble oppslemmet i 20 ml tørr methylenklorid, og det ble avkjølt i et is-/vannbad. Under omrøring ble en oppløsning av 1,35 g 3,4-diklorbenzoylklorid i 10 ml methylenklorid tilsatt dråpevis. Den resulterende blanding fikk varmes opp til værelsetemperatur, ble omrørt over natten, reaksjonen ble stanset med halvmettet vandig Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, og det ble ekstra-

hert med metylenklorid. De kombinerte ekstrakter ble vasket med saltoppløsning, tørket og inndampet, hvorved man fikk en brunaktig olje. Den urene olje ble kromatografert ved hurtig kolonnekromatografi (silikagel; metylenklorid: methanol = 30:1), hvorved man fikk 1,1 g av det ønskede amid, sm.p. 126-129°C fra aceton/hexan.

#### Eksempel 9

2-naftalensulfonsyresaltet av trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[3-(pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-benzenacetamid

#### Trinn 1: 2,3-epoxy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen

5 g 1,4-dihydronaftalen ble oppløst i 250 ml metylenklorid og 280 ml mett vandig NaHCO<sub>3</sub>. Blandingen ble kraftig omrørt ved værelsetemperatur mens 10,0 g 70 % meta-klorperbenzosyre ble tilsatt i porsjoner. Etter en time ble 100 ml av en 1 M vandig oppløsning av Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> og metylenklorid tilsatt. Metylenkloridsjiktet ble fraskilg, vasket med vann og saltoppløsning, tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet, hvorved man fikk en brunlig, uren blanding som ble kromatografert på en hurtigkolonne (silikagel; ether:hexan = 1:6), hvorved man fikk 3,45 g 2,3-epoxy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen.

#### Trinn 2: Trans-2-hydroxy-3-(pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen

3,45 g av produktet ovenfor, 2,8 g pyrrolidin og 15 ml dioxan ble forseglet under vakuum i et glassrør. Det forseglede rør ble varmet opp ved 100°C i 15 timer. Innholdet ble avdampet under redusert trykk, og resten ble fordelt mellom 50 ml ether og 50 ml 1 N HCl. Vannsjiktet ble fraskilt, gjort basisk til pH 9 og ekstrahert med metylenklorid. De kombinerte ekstrakter ble vasket med saltoppløsning, tørket og inndampet, hvorved man fikk 4,5 g trans-2-hydroxy-3-(pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen.

Trinn 3: Trans-2-methylamino-3-(pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronafthalen

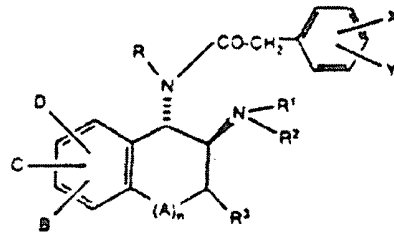
4,5 g av produktet ovenfor og 3,5 ml triethylamin ble oppløst i 80 ml metylenklorid og omrørt ved 0°C mens en oppløsning av 1,83 ml methansulfonylklorid i 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ble tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen plassert i kjøleskapet over natten. 50 ml vann ble tilsatt, og det organiske sjikt ble fraskilt, vasket med saltoppløsning, tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet, hvorved man fikk en brunlig rest. Resten ble oppløst i 20 ml 33 % CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>/ethanol og omrørt ved tilbakeløpskjøling under N<sub>2</sub> i 2 timer. Det overskytende CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> og ethanol ble avdampet. Resten ble oppløst i 100 ml metylenklorid og vasket med vann og saltoppløsning. Inndamping gav 4,2 g trans-2-methylamino-3-(pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronafthalen.

Trinn 4: Trans-3,4-diklor-N-metyl-N-[3-(pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronafthalen-2-yl]benzenacetamid

1,05 g 3,4-diklorfenyleddisyre og 856 mg carbonyldiimidazol ble oppløst i 20 ml tørr THF. Denne oppløsningen ble ført gjennom en kanyle inn i en omrørt suspensjon av 1,0 g av produktet ovenfor i 20 ml metylenklorid ved 0°C. Blandingene fikk varmes opp til værelsetemperatur og ble omrørt over natten. 50 ml vann og 100 ml metylenklorid ble tilsatt, og det organiske sjikt ble fraskilt, vasket med saltoppløsning, tørket og inndampet, hvorved man fikk et urent produkt som ble kromatografert (silikagel; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: CH<sub>3</sub>OH = 40:1), hvorved man fikk den rene frie base av tittelforbindelsen (1,2 g). Dens naphthalensulfonat ble rekrystallisert fra ethylacetat:2-propanol; sm.p. 161-164°C.

Forbindelsene fremstilt i eksemplene 1-9 og andre forbindelser som ble fremstilt eller kan fremstilles ved fremgangsmåtene beskrevet i beskrivelsen, er angitt i tabellene I og II.

Tabell I

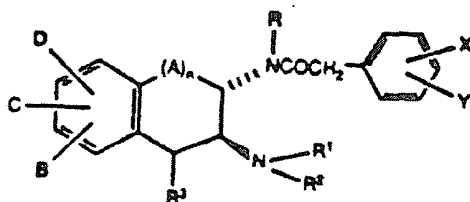


Eks. nr.	A	B	C	D	n	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y	salt	Sm.p. °C
1	CH <sub>2</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	H	H	1	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	3-Cl	4-Cl	HCl	238-2	
1A	CH <sub>2</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	H	H	1	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	3-Cl	4-Cl	HCl	283-5 (+) isomer	
2	CH <sub>2</sub>	H	H	H	1	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	3-Cl	4-Cl	HCl	232-4	
3	CH <sub>2</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	H	H	1	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	3-Cl	4-Cl	HCl	245-7 (dek.)	
4	CH <sub>2</sub>	6-OH	H	H	1	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	3-Cl	4-Cl	HCl	238-48	
5A	CH <sub>2</sub>	H	H	H	1	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	3-Cl	4-Cl	HCl	222-3 (+) isomer	
5B	CH <sub>2</sub>	H	H	H	1	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	3-Cl	4-Cl	HCl	221-2 (-) isomer	
6	-	H	H	H	6	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	3-Cl	4-Cl	HCl	233-5	
7	O	H	H	H	1	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	3-Cl	4-Cl	HCl	266-1 (dek.)	
10	CH <sub>2</sub>	H	H	H	1	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	H	4-Br	HCl	168-76	
11	CH <sub>2</sub>	H	H	H	1	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	H	H	HCl	178-86	
12	CH <sub>2</sub>	H	H	H	1	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	H	4-CF <sub>3</sub>	HCl	176-2	

Tabell I (forts.)

Eks.												Sm.p.	
nr.	A	B	C	D	n	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y	salt	°C
5	13	CH <sub>2</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	H	H	1	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	3-Cl	4-Cl	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	193-5
	14	CH <sub>2</sub>	5-OH	H	H	1	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	3-Cl	4-Cl	HCl	273-5 (dek.)
10	15	CH <sub>2</sub>	5-OCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	1	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	3-Cl	4-Cl	HCl	228-30
	16	CH <sub>2</sub>	5-OCOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	1	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	3-Cl	4-Cl	HCl	260-2
	17	CH <sub>2</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>	H	1	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	3-Cl	4-Cl	HCl	128-30 (dek.)
	18	CH <sub>2</sub>	6-OH	7-OH	H	1	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	3-Cl	4-Cl	HCl	243-5
15	19	O	H	H	H	1	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	H	H	HCl	260-1 (dek.)
	20	O	5-OCH <sub>3</sub>	H	H	1	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	3-Cl	4-Cl	HCl	265-7
	21	CH <sub>2</sub>	5-OCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	1	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	3-Cl	4-Cl	HCl	232-4
20	22	CH <sub>2</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	H	1	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	3-Cl	4-Cl	HCl	201-4
	23	CH <sub>2</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	8-OCH <sub>3</sub>	H	1	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	3-Cl	4-Cl		139-141
	24	CH <sub>2</sub>	5-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	6-OH	H	1	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	3-Cl	4-Cl	HCl	203-7 (dek.)
25	25	CH <sub>2</sub>	7-OH	H	H	1	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	3-Cl	4-Cl	HCl	193-8 (dek.)
	26	CH <sub>2</sub>	5-OC(S)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	1	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	3-Cl	4-Cl	HCl	255-7
30	27	CH <sub>2</sub>	7,8-(-CH=CH-CH=CH-)	H	H	1	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	3-Cl	4-Cl	HCl	280-2 (dek.)
	28	CH <sub>2</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	H	H	1	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	2,3-(-CH=CH-S-)		HCl	242-5 (dek.)

Tabell II



Eks.

nr.	A	B	C	D	n	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y	Sm. p.	
												salt	°C
8	CH <sub>2</sub>	H	H	H	1	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	H	3-Cl	4-Cl	(base)	126-9
9	CH <sub>2</sub>	H	H	H	1	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	H	3-Cl	4-Cl	NSA <sub>o</sub>	161-4

\*NSA = 2-nafthalensulfonsyre

Analgesi-testfremgangsmåte

Standardfremgangsmåten for påvisning og sammenligning av den analgetiske aktivitet av forbindelser er fenykinonvridningstesten (PQW) modifisert fra E. Seigmund et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 95, 729 (1957).

Testforbindelser ble oppløst i saltoppløsning eller destillert vann under anvendelse av fortynnet melkesyre etter behov, eller oppslemmet i en vandig bærer inneholdende 2 vol% Tween 80<sup>®</sup>, et farmakologisk dispergeringsmiddel som inneholder 100 % polysorbat 80, og 0,25 vekt% Methocel<sup>®</sup> A15C-pulver, et oppslemningsmiddel som inneholder 100 % methylcellulose. Testforbindelser ble gitt oralt eller subkutant til hvite mus (CF1) av hankjønn som hadde fastet i 17-21 timer, 5-15 dyr pr. gradert dose, i et volum på 10 mg/kg kroppsvekt. Etter 5-25 min. ble vandig 0,01 % fenyl-p-benzokinon, 0,125 mg/kg, injisert intraperitonealt. Etter ytterligere 5 min. ble musene observert i 10 min. mhp. det karakteristiske strekk- eller vridningssyndrom som er indikasjon på smerte fremkalt ved fenykinon. Den effektive analgetiske dose i 50 % av musene (ED50) ble beregnet ved hjelp av bevegelsesgjennomsnittsmetoden til W.R. Thompson, Bac. Rev., 11, 115-145 (1947).

De analgetiske data for mus er oppsummert i tabell III.

Tabell III

## Analgetisk aktivitet i mus

Eks. nr.	ED50 (mg/kg)	
	s.c.	p.o.
1	0,46	6,5
1A	0,15	5,2
2	2,7	13,
3	1,5	6,5
4	0,032	4,2
5A	0,90	3,4
5B	>81	>81
6	1,5	30
7	1,7	36
8	16	47
9	47	>81
10	8,1	54
11	30	>81
12	19	54
13	0,33	7,4
14	0,72	13
15	0,24	10
16	0,71	10
18	0,19	3,3
19	1,7	36
20	1,2	30
22	8,1	16
23	47	24
24	0,19	54
25	0,46	16
26	1,7	18
27	3,0	16
28	0,46	16
U-50,488H	1,2	13
Morfin	1,0	3,8

Som vist i tabell III, gir forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen kraftige analgetiske virkninger i varmblodige dyr. Denne analgesi er i det samme styrkeområde som morfin og standard kappa-agonistanalgetikumet U-50 488H [P.F. VonVoigtlander et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 224, 7 (1983)].

Sterk beroligelse som oppstår ved  $\geq 3$  ganger den analgetiske ED50-dose, var en ytterligere egenskap som ble iaktatt hos alle forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen når de ble testet i mus. Denne beroligelse er karakter-

istisk for kappa-agonistforbindelser, slik som U-50 488G [P.F. VonVoigtlander et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 224, 7 (1983)]. Morfin og andre my-agonistforbindelser gir ikke beroligelse i mus. Alle forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen som gav analgesi i mus (tabell III), gav også sterk beroligelse innenfor deres analgetisk effektive doseområder, noe som tyder på at de har selektiv kappa-agonistaktivitet.

En standardfremgangsmåte som kan brukes for å bekrefte kappa-reseptoropioidaktivitet, er frembringelsen av diurese i rotter. Kjente kappa-agonister, slik som U-50 488H, gir betydelige økninger i urinutstrømning [P.F. VonVoigtlander et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 224, 7 (1983)]. My-agonistanalgetika, slik som morfin, er stort sett fri for denne egenskap. Kappa-agonistindusert urindannelse er følgelig grunnlaget for en test i rotter for å skjelne mellom kappa- og my-agonistaktivitet.

Testing mhp. diuretisk aktivitet ble utført på hanrotter av type Sprague Dawley, vekt omtrent 200-300 g. Rotter ble ikke fastet før bruk, men ikke noe mat eller vann var tilgjengelig under undersøkelsen. Dyrene fikk akklimatisere seg i omtrent 30 min. i individuelle metabolismebur, deretter fikk de testforbindelsedoser subkutan i et volum på 1 ml/kg kroppsvekt. Spontan uttømt urin ble samlet opp i de neste 5 timer. Testforbindelser ble fremstilt enten i destillert vann (oppløsninger) eller suspensjoner av Methocel<sup>®</sup>/Tween 80<sup>®</sup>, ifølge fremgangsmåtene angitt ovenfor.

De diuretiske data for rotter er oppsummert i tabell IV.

Tabell IV  
Kappa-agonistindusert diures i rotter  
(N = 5 rotter/dose)

Eks. nr.	Dose (mg/kg s.c.)	Midlere kumulativ urin-output etter 5 timer (ml)	% økning i forhold til kontroll	
10	1	0,0	0,80	---
		0,063	1,20 (NS)	50%
		0,25	3,44 *	330% *
		1	8,76 *	995% *
		4	10,9 *	1263% *
	15	16	8,64 *	980% *
-----				
20	2	0,0	1,40	---
		0,33	0,96 (NS)	-31%
		1	2,24 (NS)	60%
		3	3,08 *	120% *
		9	6,36 *	354% *
		27	8,56 *	511% *
-----				
25	U-50,488H	0,0	2,44	---
		0,063	3,48 (NS)	43%
		0,25	2,84 *	16%
		1	5,44 *	123% *
		4	10,5 *	330% *
		16	13,6 *	457% *
-----				
30	Morfin	0,0	0,93	---
		0,1	1,38 (NS)	48%
		1	2,41 *	159% *
		20	Toksisk (2/8 død)	---
-----				
35				

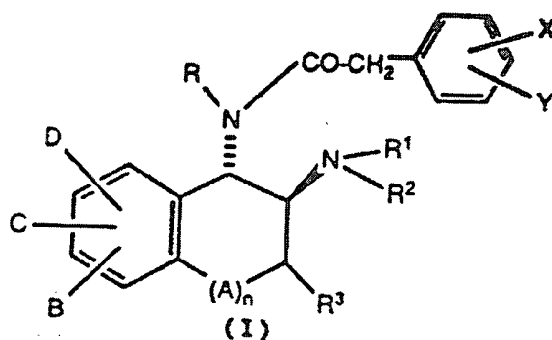
(NS) = ikke signifikant

\* = P<0,05 signifikant sammenlignet med bærerkontroll

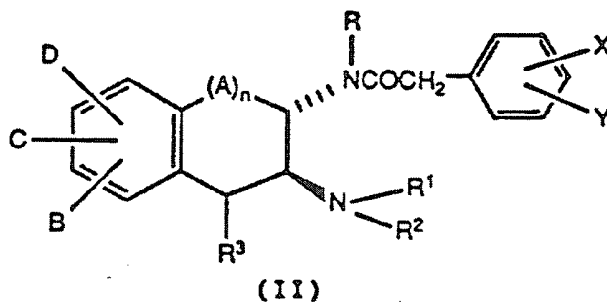
Som vist i tabell IV, gav forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen lignende store økninger i urinutstrømning som det som observeres med standard kappa-agonist-analgetikumet U-50 488H. My-agonistanalgetika (morfin) gir minimal eller ingen diurese hos rotter. Disse data bekrefter at forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen er kappa-agonistanalgetika.

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av en terapeutisk aktiv forbindelse med formel:



eller



samt enantiomere og de racemiske blandinger derav, hvor n er 0 eller 1;


A er  $-\text{CH}-$ , eller forutsatt at når n er 1,  
 $\begin{array}{c} | \\ \text{R}^4 \end{array}$

kan A i formel (I) også være  $-\text{O}-$ ;

B, C og D er uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av H, OH,  $\text{OCOR}^5$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}^5$ ,  $\text{OR}^5$ ,  $\text{CH}_2\text{OR}^6$  og  $\text{OC}(\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , eller

to av B, C og D, når de er på tilgrensende carbonatomer,  
danner til sammen en kondensert benzoring;

X og Y er uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av H, Cl, F, Br og I, eller

5 X og Y danner sammen med benzenringen  ;

R er alkyl med 1 carbonatom;

R<sup>2</sup> er sammen med R<sup>1</sup> og nitrogenatomet som de er bundet  
til, 1-pyrrolidinyl;

R<sup>3</sup> er H;

10 R<sup>4</sup> er H;

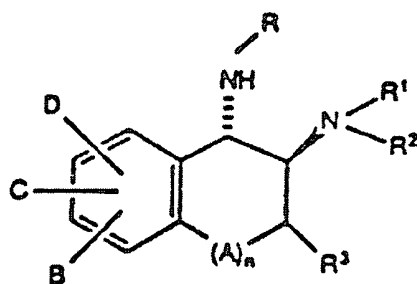
R<sup>5</sup> er alkyl med 1-6 carbonatomer eller fenyl; og

R<sup>6</sup> er en alkylgruppe med 1-3 carbonatomer;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

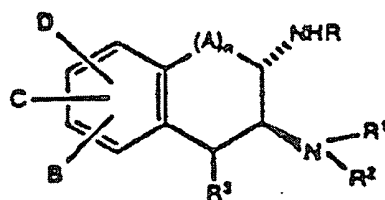
karakterisert ved at en forbindelse med

15 formel



(VII)

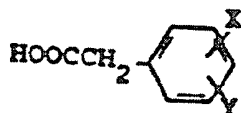
25 eller



(XXI)

30 hvor R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, B, C, D og n har de ovenfor angitte  
betydninger, omsettes med

35 (1) en carboxylsyre med formel



hvor X og Y har de ovenfor angitte betydninger, i nærvær av dicyklohexylcarbodiimid;

5 (2) et syreklorid av carboxylsyren i nærvær av triethylamin, eller vandig natriumbicarbonat; eller

(3) et acylimidazol fremstilt ved å omsette carboxylsyren med carbonyldiimidazol,

10 hvoretter den erholdte forbindelse om ønsket omdannes til et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydropyridin-1-yl]benzenacetamid-hydroklorid eller methansulfonsyresalt,

15 k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende substituerte utgangsforbindelser.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-1-yl]benzenacetamid-hydroklorid,

20 k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende substituerte utgangsforbindelser.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydropyridin-1-yl]benzenacetamid-hydroklorid,

25 k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende substituerte utgangsforbindelser.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydropyridin-1-yl]benzenacetamid-hydroklorid,

30 k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende substituerte utgangsforbindelser.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av (+)-trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-1-yl]benzenacetamid-hydroklorid,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e t a n v e n d e s t i l -  
s v a r e n d e s u b s t i t u e r t e u t g a n g s f o r b i n d e l s e r .

5 7. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av trans-  
3,4-diklor-N-methyl-N-[2,3-dihydro-2-(pyrrolidin-1-yl)-1H-  
inden-1-yl]benzenacetamid-hydroklorid,  
k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e t a n v e n d e s t i l -  
s v a r e n d e s u b s t i t u e r t e u t g a n g s f o r b i n d e l s e r .

10 8. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av trans-  
3,4-diklor-N-methyl-N-[3,4-dihydro-3-(pyrrolidin-1-yl)-2H-  
benzopyran-4-yl]benzenacetamid-hydroklorid,  
k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e t a n v e n d e s t i l -  
15 s v a r e n d e s u b s t i t u e r t e u t g a n g s f o r b i n d e l s e r .

9. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av trans-  
3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-5-hydroxy-  
1,2,3,4-tetrahydronafth-1-yl]benzenacetamid-hydroklorid,  
20 k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e t a n v e n d e s t i l -  
s v a r e n d e s u b s t i t u e r t e u t g a n g s f o r b i n d e l s e r .

10. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av trans-  
3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-5-propionyloxy-  
25 1,2,3,4-tetrahydronafth-1-yl]benzenacetamid-hydroklorid,  
k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e t a n v e n d e s t i l -  
s v a r e n d e s u b s t i t u e r t e u t g a n g s f o r b i n d e l s e r .

11. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av trans-  
30 3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-5-benzoyloxy-  
1,2,3,4-tetrahydronafth-1-yl]benzenacetamid-hydroklorid,  
k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e t a n v e n d e s t i l -  
s v a r e n d e s u b s t i t u e r t e u t g a n g s f o r b i n d e l s e r .

35 12. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av trans-  
3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-6,7-dihydroxy-  
1,2,3,4-tetrahydronafth-1-yl]benzenacetamid-hydroklorid,  
k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e t a n v e n d e s t i l -  
s v a r e n d e s u b s t i t u e r t e u t g a n g s f o r b i n d e l s e r .

13. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av trans-N-methyl-N-[3,4-dihydro-3-(pyrrolidin-1-yl)-2H-benzopyran-4-yl]benzenacetamid-hydroklorid,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes til-  
5 svarende substituerte utgangsforbindelser.

14. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[3,4-dihydro-8-methoxy-3-(pyrrolidin-1-yl)-2H-benzopyran-4-yl]benzenacetamid-hydroklorid,  
10 k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes til-  
svarende substituerte utgangsforbindelser.

15. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av trans-3,4-diklor-N-methyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-5-(N,N-dimethylthiocarbamoyloxy)-1,2,3,4-tetrahydronafth-1-yl]benzenacetamid-hydroklorid,  
15 k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes til-  
svarende substituerte utgangsforbindelser.

20

25

30

35