

(19) DANMARK



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(12) PATENTSKRIFT

(11) 171061 B1

(21) Patentansøgning nr.: 1944/90

(22) Indleveringsdag: 15 aug 1990

(24) Løbedag: 07 dec 1989

(41) Alm. tilgængelig: 12 okt 1990

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 13 maj 1996

(86) International ansøgning nr.: PCT/US89/05512

(86) International indleveringsdag: 07 dec 1989

(85) Videreførelsesdag: 15 aug 1990

(30) Prioritet: 15 dec 1988 US 285134

(51) Int.Cl.6

C 07 D 221/16

C 07 D 417/06

//C 07 D 417/06,

C 07 D 211:00,

C 07 D 275:00)

(73) Patenthaver: *Abbott Laboratories; CHAD-0377/AP6D-2; One Abbott Park Road; Abbot Park; IL 60064-3500, US

(72) Opfinder: John F. *DeBernardis; US, Michael D. *Meyer; US, Kevin B. *Sippy; US

(74) Fuldmægtig: Chas. Hude A/S

(54) Hexahydro-1H-indeno(2,1-c)pyridinforbindelser, farmaceutiske midler indeholdende disse samt anvendelsen heraf til fremstilling af lægemidler til behandling af hypertension, ængstelse eller depression

(56) Fremdragne publikationer

EP off.g.skrift nr. 95666, 170093

US pat. nr. 4341786, 4618683

(57) Sammendrag:

1944-90

Substituerede 8-alkoxy-1,2,3,3a,8,8a-hexahydroindeno[1,2-c]-pyrroler; 5-alkoxy-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]-pyridiner og 9-alkoxy-2,3,3a,4,5,9a-hexahydro-1H-benz[e]isoindoler er selektive 5-HT-receptormidler og er således egnede ved behandling af ængstelse, depression og hypertension.

DK 171061 B1

Den foreliggende opfindelse angår forbindelser og farmaceutiske midler, som er egnede ved behandlingen af angstelighed (anxietas), depression og hypertension. Nærmere bestemt angår opfindelsen hidtil ukendte hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridinforbindelser, som er egnede ved behandlingen af angstelighed, depression og hypertension i kraft af deres høje affinitet og selektivitet for 5-HT_{1A}-undertypen (5-hydroxy-tryptaminundertypen) af serotoninreceptorer.

Det serotonerge system udøver en kompleks og på nuværende tidspunkt ikke fuldstændig forstået kontrol af kardiovaskulær funktion og CNS-funktion. Der er blevet beskrevet flere undertyper af serotoninreceptoren, og specifikke funktioner er blevet tilskrevet visse af disse undertyper, som ville indikere, at farmakologisk indgriben ville frembringe fordelagtige terapeutiske resultater.

Især er 5-HT_{1A}-undertypen af serotoninreceptoren blevet vist at udøve signifikant kontrol over den kardiovaskulære funktion og kan være involveret såvel i ætiologien for angstelighed og depression. Aktivisering af centralt anbragte 5-HT_{1A}-receptorer er blevet vist at have en inhiberende virkning på sympatetisk udstrømmen. Selektive agonister for dette receptorsted er blevet vist at være virkningsfulde ved behandling af hypertension hos forsøgsdyr. Selvom den præcise mekanisme af denne antihypertensive virkning ikke er blevet entydigt bestemt, antyder det for tiden tilgængelige godtgjorte, at denne reaktion over for 5-HT_{1A}-selektive agonister formidles ved formindsket samlet perifer modstand snarere end formindsket minutvolumen. Derfor repræsenterer modulering af centrale 5-HT_{1A}-receptorer en hidtil ukendt og potentiel egnet metode til reguleringen af hypertension, som ikke ses hos noget for tiden tilgængeligt lægemiddel.

Brugen af 5-HT_{1A}-selektive midler ved behandlingen af angstelighed er nu blevet et klinisk etableret princip. Igen er de præcise mekanismer, ved hvilke disse midler udøver deres anxi-

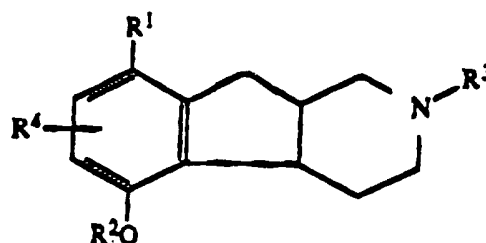
olytiske virkninger, ikke blevet bestemt. Modulering af det serotonerge nervesystem er blevet et lige så godt etableret princip for behandlingen af depression, og det for tiden godtgjorte har antydnet, at 5-HT_{1A}-selektive midler kan have terapeutisk virkning. Serotonerge abnormiteter er blevet foreslået for en lang række yderligere sygdomstilstande såsom, men ikke begrænset til, migræne, skizofreni, dementia, spiseforstyrrelser, seksuelle forstyrrelser og kvalme. Serotone receptorundertypeselektive midler kan muligvis finde anvendelse ved behandlingen af sådanne forstyrrelser.

Det er nu blevet bestemt, at forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse, som defineret heri, udviser evnen til at reagere specifikt med serotoninreceptorer, og de er således egnede som terapeutiske midler ved behandlingen af hypertension, angstelighed og depression.

Den foreliggende opfindelse angår visse hidtil ukendte hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridinforbindelser og farmaceutiske midler, som omfatter disse forbindelser. Den foreliggende opfindelse anviser også en anvendelse af forbindelserne ifølge opfindelsen til fremstilling af lægemidler til behandlingen af angstelighed, depression, hypertension og beslægtede forstyrrelser.

Forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse er ejendommelige ved formlen

25



hvor R¹ er hydrogen, halogen, mercapto, acylmercapto, alkylsulfido, nitro, cyano, acetyl, halogenmethyl eller alkoxyalkylen;

R² er hydrogen, lavere alkyl eller aralkyl;

R⁴ er valgt blandt

5

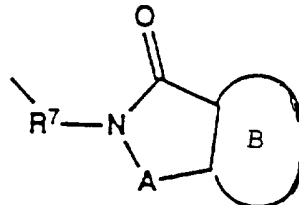
hydrogen,
halogen,
lavere alkyl,
lavere alkoxy, og
aryl(lavere alkyl); og

R³ er valgt blandt

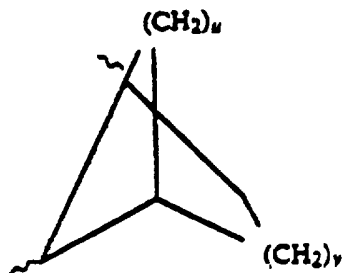
10

hydrogen,
lavere alkyl,
lavere alkoxy,
arylamidoalkylen (hvis arylgruppe
eventuelt er halogensubstitueret),
arylalkylen,
15 aryl(lavere alkyl)amidoalkyliden,
aryl(lavere alkyl)amidoalkylen og
benzoalkylendioxyalkylen,

a) en gruppe med formelen:



20 hvor B er en benzenring, en cyklohexanring eller en bicyklo-
ring med strukturen

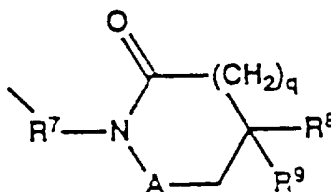


hvor u og v er uafhængige hele tal med en værdi på fra 1 til 3,

A er CO, SO eller SO₂, og

R⁷ er en bivalent alifatisk hydrocarbongruppe,

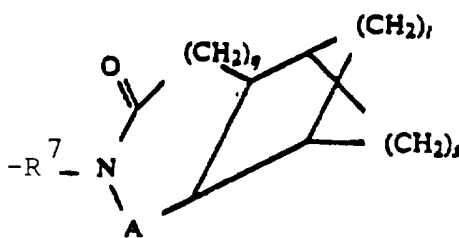
5 b) en gruppe med formlen:



hvor q er 0 eller 1, R⁸ og R⁹ uafhængigt er hydrogen eller lavere alkyl, eller R⁸ og R⁹ sammen med det tilknyttede carbonatom danner en hydrocarbonring med fra 5 til 7 led, og A og R⁷ er som ovenfor defineret,

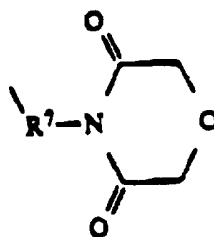
10

c) en gruppe med formlen:



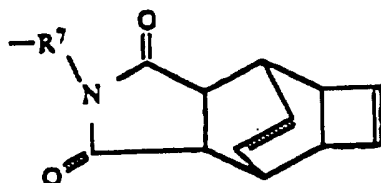
hvor s og t er uafhængige hele tal fra 1 til 3, og q , A og R⁷ er som ovenfor defineret,

15 d) en gruppe med formlen



hvor R^7 er som ovenfor defineret, og

e) en gruppe med formlen



hvor R^7 er som ovenfor defineret,

med det forbehold, at når q er 1, er A kun $C=O$,

5 eller farmaceutisk acceptable salte deraf.

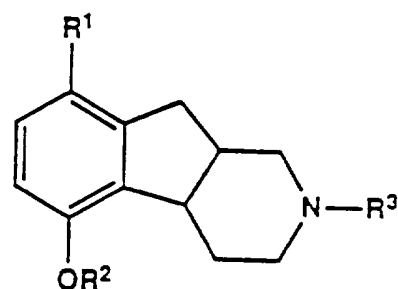
Den foreliggende opfindelse tilvejebringer hidtil ukendte forbindelser, som udviser en høj affinitet og selektivitet for 5-HT_{1A}-undertypen af serotoninreceptorer. Denne selektivitet gør det muligt for forbindelserne at være egnede til behandling af hypertension, angstelighed og depression.

Det serotonerge nervesystem spiller en signifikant rolle ved reguleringen af forskellige sygdomstilstande omfattende, men ikke begrænset til, hypertension, angstelighed og depression. Selektiv central aktivering af 5-HT_{1A}-receptorunderpopulationen resulterer i formindsket sympatetisk udstrømning, som kan forårsage sænkning af blodtryk, samlet perifer modstand og hjertefrekvens. Blokering, eller delvis blokering af denne receptorunderpopulation resulterer i ændring af serotonerg neuronal aktivitet, hvilket er hensigtsmæssig ved behandlingen af angstelighed og depression.

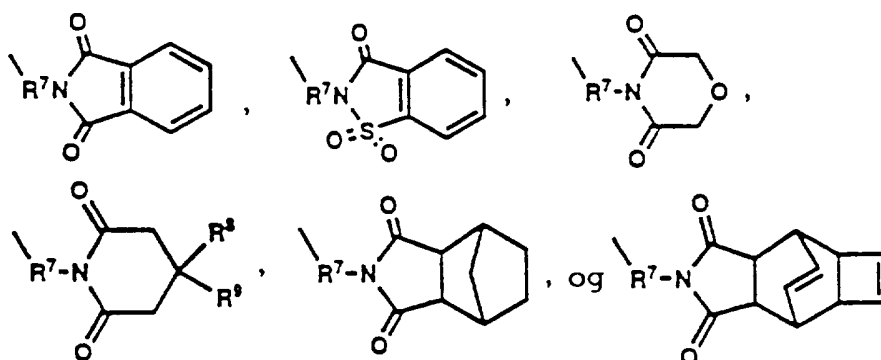
Den foreliggende opfindelse er også rettet mod farmaceutiske midler og anvendelser af forbindelserne ifølge opfindelsen til

fremstilling af lægemidler til behandling af angstelighed, depression, hypertension og beslægtede forstyrrelser.

Foretrukne forbindelser ifølge den foreliggende opfindelse er sådanne med formlen:



5 hvor R^3 er valgt blandt:



Forbindelser, som er særligt foretrukne, er:

cis-2-benzyl-5-methoxy-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridin;

10 trans-2-benzyl-5-methoxy-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridin;

cis-5-methoxy-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridin;

trans-5-methoxy-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridin;

15 cis-5-methoxy-2-propyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridin;

cis-5-hydroxy-2-propyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno-
[2,1-c]pyridin;

trans-5-methoxy-2-propyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno-
[2,1-c]pyridin;

5 cis-2-(3-(3,3-tetramethylen)glutarimidyl)propyl-5-methoxy-
2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridin;

trans-2-(3-(3,3-tetramethylen)glutarimidyl)propyl-5-methoxy-
2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridin;

10 cis-2-(4-(3,3-tetramethylen)glutarimidyl)butyl-5-methoxy-
2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridin;

trans-2-(4-(3,3-tetramethylen)glutarimidyl)butyl-5-methoxy-
2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridin;

trans-2(3-(2-(1,2-benzisothiazolin-3-on-1,1-dioxid)))propyl)-
5-methoxy-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridin;

15 trans-2(4-(2-(1,2-benzisothiazolin-3-on-1,1-dioxid)))butyl)-
5-methoxy-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridin;

trans-2-(2-(4-fluorbenzamido)ethyl)-5-methoxy-2,3,4,4a,9,9a-
hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridinhydrochlorid.

20 Udtrykket "lavere alkyl" refererer til forgrenede eller ufor-
grenede mættede hydrocarbonradikaler med fra 1 til 6 carbon-
atomer. Repræsentative for sådanne grupper er methyl, ethyl,
propyl, iso-propyl, butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl,
pentyl, neo-pentyl, iso-pentyl, tert-pentyl, iso-hexyl og lig-
nende.

25 Udtrykket "alkenyl" betegner et forgrenet eller uforgrenet mo-
novalent hydrocarbonradikal indeholdende i det mindste en car-
bon-carbondobbeltbinding, såsom ethenyl (-CH=CH₂), propenyl

(-CH₂-CH=CH₂) og lignende.

Udtrykket "alkyliden" refererer til et divalent forgrenet eller uforgrenet hydrocarbonradikal indeholdende i det mindste en carbon-carbondobbeltbinding. Eksempler omfatter ethyliden 5 (-CH=CH-), propyliden (-CH₂CH=CH-) og lignende.

Udtrykket "alkynyl" refererer til et monovalent forgrenet eller uforgrenet hydrocarbonradikal indeholdende i det mindst en carbon-carbontriplebinding, f.eks. ethynyl, propynyl og lignende.

10 Udtrykket "lavere alkoxy" betegner en alkylgruppe som ovenfor defineret, forbundet til modermolekyldelen gennem et oxygenatom. Repræsentative sådanne grupper omfatter methoxy, ethoxy, butoxy og lignende.

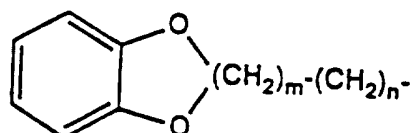
15 Udtrykket "(lavere alkyl)thio" refererer til en lavere alkylgruppe som ovenfor defineret, forbundet til modermolekyldelen gennem et svovlatom. Typiske (lavere alkyl)thiogrunder omfatter methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio og lignende.

20 Udtrykkene "halo-" og "halogen" refererer til en substituent valgt blandt fluor, chlor, brom og jod.

Udtrykket "aryl" som anvendt heri refererer til aromatiske hydrocarbongrupper uden heteroatomholdige substituentter. Repræsentative arylgrupper er phenyl, naphthyl, biphenyl og triphenyl.

25 Udtrykket "arylalkyl" som anvendt heri refererer til et arylringsystem som ovenfor defineret forbundet til et lavere alkylradikal som ovenfor defineret.

Udtrykket "benzoalkylendioxyalkylen" som anvendt heri refererer til strukturen



hvor m og n uafhængigt af hinanden er 1 eller 2.

Udtrykkene "arylamidoalkyliden" og "arylamidoalkylen" refererer henholdsvis til strukturerne aryl-CO-NH-(alkyliden)- og aryl-CO-NH-(alkylen)-, hvor aryl, alkyliden og alkylen er som
5 ovenfor defineret.

Udtrykkene "aryl(lavere alkyl)amidoalkyliden" og "aryl(lavere alkyl)amidoalkylen" refererer henholdsvis til grupper med strukturerne aryl(lavere alkyl)-CO-NH-alkyliden og aryl(lavere alkyl)-CO-NH-alkylen, idet aryl, alkylen og alkyliden er som
10 ovenfor defineret.

Udtrykkene "bivalent alifatisk hydrocarbon" og "divalent alifatisk hydrocarbon" refererer til radikaler hidrørende fra mættede og umættede forgrenede og uforgrenede acykliske hydrocarboner med fra 1 til 12 carbonatomer og med to frie valens-
15 bindinger. Sådanne grupper omfatter methylen, ethylen, propylen, methylethylen, ethylethylen, 4-methyl-2-pentylen og lignende.

Udtrykket "farmaceutisk acceptable salte" refererer til de relativt ikke-toksiske uorganiske og organiske syreadditionssalte, og hvor forbindelserne ifølge opfindelsen også indeholder en sur funktionel gruppe, alkali- og jordalkalimetalsalte. Disse salte kan fremstilles in situ under den endelige isolering og oprensning af forbindelserne eller ved separat at omsætte den oprensede forbindelse i dens frie baseform med en
20 passende organisk eller uorganisk syre og isolere det således dannede salt. Repræsentative salte omfatter hydrobromid-, hydrochlorid-, sulfat-, bisulfat-, fosfat-, nitrat-, acetat-, oxalat-, valerat-, oleat-, palmitat-, stearat-, laurat-, borat-, benzoat-, lactat-, fosfat-, tosylat-, citrat-, maleat-, fumarat-, succinat-, tartrat-, naphthylat-, mesylat-,
25 30

glucoheptonat-, lactiobionat-, laurylsulfonatsaltene og lignende.

Repræsentative alkali- eller jordalkalisalte omfatter natrium-, kalium-, calcium- og magnesiumsaltene og lignende.

- 5 Visse af forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse kan forekomme i cis-/trans-isomere former og/eller have en eller flere chirale centre og kan forekomme i optisk aktive former. Denne opfindelse omfatter alle isomere former af forbindelserne omfattende cis-/trans-isomerer såvel som individuelle opti-
- 10 ske isomerer og blandinger deraf.

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer også farmaceutiske midler, som omfatter en eller flere af forbindelserne med formlen (I) ovenfor, som er formuleret sammen med en eller flere ikke-toksiske, farmaceutisk acceptable bærere. De farma-

15 ceutiske midler kan være specielt formuleret til oral administration i fast eller flydende form, til parenteral injektion eller til rektal administration.

De farmaceutiske midler ifølge opfindelsen kan indgives til mennesker og andre dyr oralt, rektalt, parenteralt (dvs. in-

20 travenøst, intramuskulært eller subkutant), intracisternalt, intravaginalt, intraperitonealt, topisk (som ved hjælp af pulvere, salver eller dråber), bukkalt eller som en oral eller nasal spray.

Farmaceutiske midler ifølge opfindelsen til parenteral injek-

25 tion omfatter farmaceutisk acceptable sterile vandige eller ikke-vandige opløsninger, dispersioner, suspensioner eller emulsioner såvel som sterile pulvere til rekonstitution i sterile injicerbare opløsninger eller dispersioner umiddelbart før brug. Eksempler på passende vandige og ikke-vandige bære-

30 re, fortyndingsmidler, opløsningsmidler eller vehikler omfatter vand, ethanol, polyoler (såsom glycerol, propylenglycol, polyethylenglycol og lignende) og egnede blandinger deraf, ve-

getabilske olier (såsom olivenolie) og injicerbare organiske estere, såsom ethyløleat. Passende fluiditet kan opretholdes, f.eks. ved brugen af overtræksmaterialer, såsom lecithin, ved opretholdelsen af den krævede partikelstørrelse i tilfældet af dispersioner og ved brugen af overfladeaktive midler.

Disse midler kan også indeholde adjuvanter, såsom konserveringsmidler, befugtningsmidler, emulgeringsmidler og dispergeringsmidler. Forhindring af indvirkningen af mikroorganismer kan sikres ved indbefatningen af forskellige antibakterielle og antifungale midler, f.eks. paraben, chlorbutanol, phenol sorbinsyre og lignende. Det kan også være hensigtsmæssigt at indbefatte isotoniske midler, såsom sukkerarter, natriumchlorid og lignende. Forlænget absorption af den injicerbare farmaceutiske form kan frembringes ved indbefatningen af midler, som forsinket absorption, såsom aluminiummonostearat og gelatine.

Om ønsket og til frembringelse af mere effektiv fordeling kan forbindelserne inkorporeres i systemer med langsom frigivelse eller målrettet udlevering, såsom polymermatrikser, liposomer og mikrosfærer.

De injicerbare formuleringer kan steriliseres, f.eks. ved filtrering gennem et bakterietilbageholdende filter, eller ved inkorporering af steriliseringsmidler i form af sterile faste midler, som kan opløses eller dispergeres i steril vand eller et andet sterilt injicerbart medium umiddelbart før brug.

Faste dosisformer til oral indgivelse omfatter kapsler, tabletter, piller, pulvere og granuler. I sådanne faste dosisformer blandes den aktive forbindelse med i det mindste en inert farmaceutisk acceptabel excipiens eller bærer, såsom natriumcitrat eller dicalciumphosphat og/eller a) fyldstoffer eller strækmidler, såsom stivelser, lactose, saccharose, glucose, mannitol og kiseltsyre, b) bindemidler, såsom f.eks. carboxymethylcellulose, alginater, gelatine, polyvinylpyrrolidon,

saccharose og akacie, c) befugtningsmidler, såsom glycerol, d) disintegreringsmidler, såsom agar-agar, calciumcarbonat, kartoffelortapiocastivelse, algininsyre, visse silikater, såsom natriumcarbonat, e) opløsningshæmmende midler, såsom paraffin, 5 f) absorptionsacceleratorer, såsom kvaternære ammoniumforbindelser, g) befugtningsmidler, såsom f.eks. cetylalkohol og glycerolmonostearat, h) absorptionsmidler, såsom kaolin- og bentonitler, og i) smøremidler, såsom talg, calciumstearat, magnesiumstearat, faste polyethylenglycoler, natriumlaurylsulfat og blandinger deraf. I tilfældet med kapsler, tabletter og 10 piller kan dosisformen også omfatte pufningsmidler.

Faste midler af en lignende type kan også anvendes som fyldstoffer i blødt- og hårdtfyldte gelatinekapsler under anvendelse af sådanne excipienser, som lactose eller mælkesukker 15 såvel som polyethylenglycoler med høj molekylvægt og lignende.

De faste dosisformer af tabletter, dragéer, kapsler, piller og granuler kan fremstilles med overtræk og skaller, såsom enteriske overtræk, og andre overtræk, som er velkendte inden for det farmaceutiske formuleringsområde. De kan eventuelt indeholde uigennemsigthedsmidler og kan også være af en sammensætning, således at de kun eller fortrinsvis frigiver den eller de aktive bestanddele i en bestemt del af tarmkanalen, eventuelt på en forsinket måde. Eksempler på indstøbningsmidler, som kan anvendes, omfatter polymere stoffer og vokser. 20

De aktive forbindelser kan også være i mikroindkapslet form, hvis hensigtsmæssigt, sammen med en eller flere af de ovenfor nævnte excipienser. 25

Flydende dosisformer til oral administration omfatter farmaceutisk acceptable emulsioner, opløsninger, suspensioner, sirupper og eliksirer. Udover de aktive forbindelser kan de flydende dosisformer indeholde inerte fortyndingsmidler, som almindeligvis anvendes inden for området, såsom f.eks. vand eller andre opløsningsmidler, solubiliserende midler og emulge- 30

ringsmidler, såsom ethylalkohol, isopropylalkohol, ethylcarbonat, ethylacetat, benzylalkohol, benzylbenzoat, propylen-glycol, 1,3-butylenglycol, dimethylformamid, olier (især bom-
uldsfrøolie, jordnøddeolie, majsolie, germolie, olivenolie,
5 ricinusolie og sesamolie), glycerol, tetrahydrofurfurylalko-
hol, polyethylenglycoler og fedtsyreestere af sorbitan og
blandinger deraf.

Ud over inerte fortyndingsmidler kan de orale midler også om-
fatte hjælpestoffer, såsom befugtningsmidler, emulgeringsmid-
10 ler, suspenderingsmidler, sødemidler, smagsstoffer og parfume-
ringsmidler.

Suspensioner kan ud over de aktive forbindelser indeholde sus-
penderingsmidler, som f.eks. ethoxyleret isostearylalkoholer,
polyoxyethylensorbitol og sorbitanestere, mikrokrystallinsk
15 cellulose, aluminiummetahydroxid, bentonit, agar-agar og tra-
gacanth og blandinger deraf.

Midler til rektal eller vaginal administration er fortrinsvis
suppositorier, som kan fremstilles ved blanding af forbindel-
serne ifølge opfindelsen med passende ikke-irriterende excipi-
20 enser eller bærere, såsom kakaosmør, polyethylenglycol eller
en suppositorievoks, som er fast ved stuetemperatur, men fly-
dende ved legemstemperatur, og derfor smelter i rektummet el-
ler vaginalhulrummet og frigiver den aktive forbindelse.

Dosisformer til topisk administration af en forbindelse ifølge
25 opfindelsen omfatter pulvere, spraymidler, salver og inhale-
ringsmidler. Den aktive forbindelse blandes under sterile be-
tingelser med en farmaceutisk acceptabel bærer og eventuelle
nødvendige konserveringsmidler, puffere eller drivmidler, som
kan være nødvendige. Ophthalmiske formuleringer, øjensalver,
30 -pulvere og -opløsninger er også ment at være inden for den
foreliggende opfindelses omfang.

Faktiske dosisniveauer for aktive bestanddele i de farmaceu-

tiske midler ifølge opfindelsen kan varieres således, at der opnås en mængde af den eller de aktive forbindelser, som er effektiv til opnåelse af den ønskede terapeutiske reaktion hos en bestemt patient, midler og administrationsmåde. Det valgte
5 dosisniveau vil afhænge af aktiviteten af den bestemte forbindelse, administrationsvejen, alvoren af den tilstand, som behandles, og den under behandling værende patients tilstand og tidligere medicinske historie. Det er imidlertid inden for en fagmands område at påbegynde doser af forbindelsen ved niveauer,
10 er, som er lavere end nødvendig, for at opnå den ønskede terapeutiske virkning og gradvis at forøge dosen, indtil der opnås den ønskede virkning.

Generelt indgives dosisniveauer på ca. 0,1 til ca. 200, mere foretrukket på ca. 0,5 til ca. 150, og mest foretrukket ca. 1
15 til ca. 125 mg aktiv forbindelse per kg legemsvægt per dag oralt til en pattedyrspatient, som lider af hypertension. Om ønsket kan den effektive daglige dosis fordeles i flere doser af administrationsformål, f.eks. to til fire adskilte doser per dag.

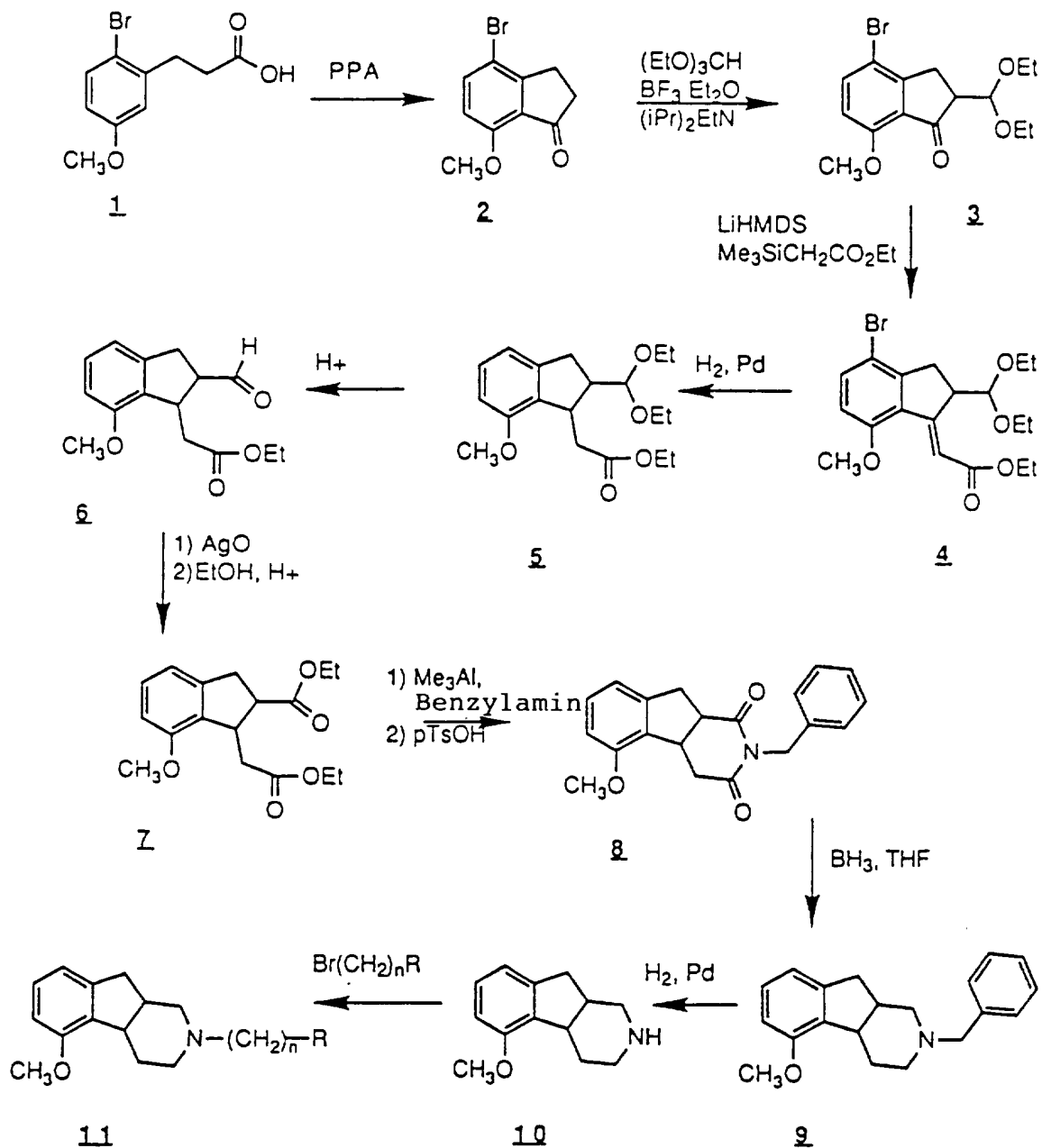
20 Forbindelserne ifølge opfindelsen fremstilles ved fremgangsmåder, som er generelt vist i det følgende reaktionsskema I.

Med henvisning til reaktionsskema I giver cyklisering af syren **1** i polyphosphorsyre ved 90°C indanonen **2**. Behandling af indanonen med triethylortoformiat i nærværelse af bortrifluoridetherat efterfulgt af ethyldiisopropylamin giver acetalen
25 **3**. Modificeret Peterson olefinering af **3** giver den umættede ester **4**, som ved behandling med Pd/C og H₂ giver mellemproduktet **5**. Hydrolyse af acetalen efterfulgt af AgO-oxidation og forestring giver diesteren **7**. Diesteren omdannes til N-benzyl-
30 diamidet ved behandling med et overskud af et 1:1-kompleks af benzylamin og trimethylaluminium, som efter behandling med en ækvivalent para-toluensulfonsyre under tilbagesvaling i xylen giver imidet **8** som en blanding af cis- og trans-isomerer, som adskilles. Reduktion af de oprensede imidisomerer giver cis-

og trans-isomererne af **9**, som efter behandling med H_2/Pd giver cis- og trans-isomererne af nøglemellemproduktet **10**. Alkylering med forskelligt substituerede alkylhalogenider giver slutprodukterne (**11**).

SKEMA I

Syntese af 5-alkoxy-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridiner



I de følgende eksempler 8-21 belyses fremstillingen af forbindelser ifølge opfindelsen, medens eksemplerne 1-7 belyser fremstillingen af udgangsmaterialer.

Eksempel 1

5 Fremstilling af 4-brom-7-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-on

Polyphosphorsyre (600 g) blev opvarmet til 90°C og 30 g 2-brom-5-methoxyphenylpropionsyre blev tilsat i løbet af 25 minutter. Reaktionsblandingen blev omrørt i yderligere 10 minutter og derefter behandlet ved tilsætning til 2 kg is. Reaktionsblandingen blev ekstraheret med methylenchlorid, og de organiske ekstrakter blev vasket med 5% NaHCO₃, saltopløsning, tørret (MgSO₄) og indampet. Produktet blev omkrystalliseret ud fra methanol til opnåelse af 15,10 g af et lysegult fast stof med smeltepunkt 125-128°C. NMR (CDCl₃) δ 2,70 (m, 2H), 15 3,00 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 6,73 (d, 1H), 7,66 (d, 1H).

Eksempel 2

Fremstilling af 4-brom-7-methoxy-1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-2-carboxaldehyddiethylacetal

Triethylorthoformiat (16,5 ml) blev afkølet til -30°C, og 15,0 ml BF₃·Et₂O i 50 ml methylenchlorid blev tilsat. Reaktionsblandingen blev opvarmet til 0°C i 15 minutter og derefter afkølet til -78°C. Der blev til reaktionsblandingen sat 12,05 g af produktet fra eksempel 1 i 50 ml methylenchlorid efterfulgt af dråbevis tilsætning af 19,4 ml diisopropylethylamin. Reaktionsblandingen blev derefter opvarmet til -15°C i 2 timer, derefter behandlet i 5% NaHCO₃-opløsning og ekstraheret med methylenchlorid. De organiske ekstrakter blev vasket med saltopløsning, tørret (MgSO₄), og opløsningsmidlet fjernet. Råproduktet blev tritureret med kold hexan, og det krystallinske produkt opsamlet til opnåelse af 14,60 g af et hvidt fast stof med smeltepunkt 76-78°C. NMR (CDCl₃) δ 1,05 (t, 3H), 1,27 (t, 30

3H), 3,03 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,43-3,80 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 5,00 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 7,63 (d, 1H).

Eksempel 3

5 Fremstilling af 4-brom-7-methoxy-2,3-dihydro-1H-1-carboethoxy-methylen-2-carboxaldehyd, diethylacetal

Ethyltrimethylsilylacetat (1,12 g) blev opløst i 10 ml tetrahydrofuran og afkølet til -78°C . Der blev til opløsningen sat 7,0 ml lithiumhexamethyldisilazid (1,0 M i THF). Efter 20 minutter blev 1,71 g af produktet fra eksempel 2 i 10 ml THF til-
10 sat. Reaktionsblandingen blev omrørt ved -78°C i 2,5 timer og derefter opvarmet til 25°C , og derefter behandlet i H_2O og ekstraheret med ether. De organiske ekstrakter blev vasket med saltopløsning, tørret (MgSO_4) og inddampet til opnåelse af 1,96 g af det ønskede produkt som et hvidt fast stof med smel-
15 tepunkt $73-75^{\circ}\text{C}$. NMR (CDCl_3) δ 0,85 (t, 3H), 1,37 (t, 3H), 1,42 (t, 3H), 2,90 (dd, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,52-3,81 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 4,21 (q, 2H), 4,78 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,39 (d, 1H).

Eksempel 4

20 Fremstilling af 7-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-2-carboxaldehyd, diethylacetal-1-eddikesyre, ethylester

Produktet fra eksempel 3 (10,0 g) blev opløst i ethanol (250 ml), og 3,63 g $\text{NaOAc}\cdot\text{H}_2\text{O}$ blev tilsat efterfulgt af 2,0 g 10% Pd/C. Reaktionsblandingen blev hydrogenet ved 4 atmosfære i
25 4 timer, filtreret og opløsningsmidlet fjernet. Produktet blev opløst i ether, vasket med 5% NaHCO_3 -opløsning, tørret (MgSO_4), og opløsningsmidlet afdampet til opnåelse af 7,80 g af det ønskede produkt som en farveløs olie. NMR (CDCl_3) δ
30 1,20 (m, 9H), 2,49 (dd, 1H), 2,70 (dd, 1H), 2,85 (m, 3H), 3,52 (q, 2H), 3,70 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,03 (q, 2H), 4,73 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,13 (t, 1H).

Eksempel 5

Fremstilling af 7-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-2-carboxaldehyd-1-eddikesyre, ethylester

Produktet fra eksempel 4 (2,90 g) blev opløst i 40 ml THF og 8
5 ml 6 N vandig HCl. Efter 45 minutter og 25°C blev reaktions-
blandingen behandlet i 5% NaHCO₃-opløsning og ekstraheret med
ether. Etherekstrakterne blev tørret (MgSO₄) og inddampet til
tørhed til opnåelse af 1,98 g af det ønskede produkt som en
blanding af cis- og trans-isomerer. NMR (CDCl₃) δ 1,75 (m,
10 3H), 2,48 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,70 (m, 1H),
3,80 (s, 3H), 4,15 (m, 3H), 6,68 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 7,17
(m, 1H), 9,80 og 9,90 (to d, 1H).

Eksempel 6

Fremstilling af 7-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-2-carboxylsyre-
15 1-eddikesyre, diethylester

Produktet fra eksempel 5 (2,09 g) blev opløst i 35 ml ethanol.
Der blev til opløsningen sat 2,93 g AgNO₃ i 5 ml H₂O efter-
fulgt af 2,40 g KOH i 35 ml H₂O. Efter 40 minutter blev reak-
tionsblandingen filtreret, og den vandige opløsning blev eks-
20 traheret med ether. Den vandige opløsning blev syrnede til pH-
værdi 1 og ekstraheret med methylenchlorid, og den organiske
fase blev vasket med saltopløsning, tørret (MgSO₄) og inddam-
pet. Resten blev opløst i absolut ethanol og 0,5 ml 96% H₂SO₄
blev tilsat. Reaktionsblandingen blev opvarmet til tilbagesva-
25 ling i 2 timer, behandlet i 5% NaHCO₃ og ekstraheret med
ether. De organiske ekstrakter blev tørret (MgSO₄) og inddam-
pet til opnåelse af 1,99 g af det ønskede produkt som en far-
veløs olie. NMR (CDCl₃) δ 1,25 (m, 6H), 2,50 (m, 2H), 3,25 (m,
4H), 3,80 (s, 3H), 4,12 (m, 4H), 6,67 (d, 1H), 6,80 (d, 1H),
30 7,17 (t, 1H).

Eksempel 7

Fremstilling af cis- og trans-2-benzyl-5-methoxy-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridin-1,3-dion

Benzylamin (4,82 g) blev opløst i 60 ml toluen. Der blev til
5 opløsningen sat 22,5 ml 2,0 M Me₃Al i toluen. Efter 1 time ved
25°C blev 4,59 g af produktet fra eksempel 6 i 25 ml toluen
tilsat. Reaktionsblandingen blev opvarmet under tilbagesvaling
i 3 timer og derefter afkølet til 0°C og 10 ml H₂O blev tilsat
dråbevis. Reaktionsblandingen blev derefter hældt i fortyndet
10 HCl-opløsning og ekstraheret med ethylacetat. De organiske eks-
trakter blev tørret (MgSO₄) og inddampet. Det opnåede produkt
blev suspenderet i 300 ml xylen og 3,14 g pTsOH·H₂O. Reakti-
onsblandingen blev omrørt under tilbagesvaling i 18 timer og
derefter inddampet til tørhed. Det opnåede produkt blev opren-
15 set ved kromatografi til opnåelse af 1,03 g af trans-isomeren,
NMR (CDCl₃) δ 2,70 (m, 2H), 3,05 (dd, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,37
(dt, 1H), 3,75 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,98 (dd, 2H), 6,72 (d,
1H), 6,91 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,22-7,40 (m, 5H). Yderligere
eluering gav 2,38 g af cis-isomeren, NMR (CDCl₃) δ 2,83 (dd,
20 1H), 3,03 (dd, 1H), 3,24 (dd, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,75 (m, 1H),
3,81 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,20
(m, 6H).

Eksempel 8

Fremstilling af cis-2-benzyl-5-methoxy-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridinhydrochlorid

Cis-isomeren fra eksempel 7 (2,35 g) blev opløst i 100 ml te-
trahydrofuran. Der blev til opløsningen sat 2,25 g LiAlH₄. Re-
aktionsblandingen blev omrørt ved 25°C i 3 timer og derefter
behandlet ved tilsætning af 2,35 ml H₂O, 2,35 ml 15% NaOH og
30 7,0 ml H₂O, filtreret og opløsningsmidlet afdampet. Det opnå-
de produkt blev behandlet med etheralt HCl til opnåelse af
2,26 g af det ønskede produkt som et hvidt fast stof med smel-

tepunkt 216-218°C. NMR (d_6 DMSO) δ 1,70 (m, 1H), 2,00-3,55 (m, 8H), 3,78 (s, 3H), 4,18-4,44 (m, 3H), 6,85 (m, m 2H), 7,16 (m, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,58 (m, 1H), 7,70 (m, 1H).

Eksempel 9

5 Fremstilling af cis-5-methoxy-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridinhydrochlorid

Produktet fra eksempel 8 (1,80 g) blev forenet med 0,90 g 20% Pd/C i 100 ml methanol og hydrogenet ved 4 atm. i 4 timer. Reaktionsblandingen blev filtreret og inddampet til opnåelse af 1,08 g af det ønskede produkt som et hvidt fast stof med smeltepunkt 140-143°C. NMR (d_6 DMSO) δ 1,70 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,78-3,30 (m, 7H), 3,77 (s, 3H), 6,80 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,15 (t, 1H).

Eksempel 10

15 Fremstilling af cis-2-(3-(3,3-tetramethylen)glutarimidyl)-propyl-5-methoxy-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridinhydrochlorid

Produktet fra eksempel 9 (0,479 g) blev opløst i 20 ml acetonitril og 2,3 ml diisopropylethylamin. Der blev til reaktionsblandingen sat 1,40 g 1-brom-3-(3,3-tetramethylenglutaramidyl)-propan, og reaktionsblandingen blev opvarmet under tilbage-
gesvaling i 18 timer. Reaktionsblandingen blev behandlet i vandig 5% NaHCO₃-opløsning og ekstraheret med ether, tørret (K₂CO₃) og inddampet. Den opnåede olie blev behandlet med etheralt HCl, og det opnåede hydrochloridsalt blev omkrystalliseret ud fra methylenchlorid/ether til opnåelse af det ønskede produkt som et hvidt fast stof med smeltepunkt 170-172°C. NMR (d_6 DMSO) δ 1,40 (m, 4H), 1,62 (m, 4H), 1,80-3,70 (m, 16H), 2,62 (s, 4H), 3,78 (s, 3H), 6,78 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,15 (t, 1H).

Teoretisk analyse ($1/4 \cdot H_2O$): C, 66,50; H, 7,92; N, 6,20. Fundet: C, 66,48; H, 7,76; N, 6,12.

Eksempel 11

5 Fremstilling af cis-2-(4-(3,3-tetramethylen)glutarimidyl)butyl-5-methoxy-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridinhydrochlorid

Produktet fra eksempel 9 (0,479 g) blev forenet med 1,33 g 1-brom-4-(3,3-tetramethylenglutarimidyl)-butan og 2,1 ml diisopropylethylamin i 10 ml acetonitril. Efter 18 timer under
10 tilbagesvaling blev reaktionsblandingen behandlet i vandig 5% $NaHCO_3$ -opløsning og ekstraheret med diethylether. Ethereks-trakterne blev tørret (K_2CO_3) og inddampet. Den opnåede olie blev behandlet med etheralt HCl, og det opnåede hydrochlorid-salt blev omkrystalliseret ud fra EtOAc/ether til opnåelse ef-
15 ter lyofilisering af det ønskede produkt som et ikke-krystal-linsk amorft pulver. NMR (d_6 DMSO) δ 1,40 (m, 4H), 1,65 (m, 6H), 1,90-3,70 (m, 16H), 2,62 (s, 4H), 3,78 (s, 3H), 6,78 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,17 (t, 1H).

Teoretisk analyse ($1 \cdot H_2O$): C, 65,18; H, 8,20; N, 5,85. Fundet:
20 C, 65,65; H, 7,96; N, 5,83.

Eksempel 12

Fremstilling af cis-5-methoxy-2-propyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridinchlorid

Produktet fra eksempel 9 (0,546 g) blev opløst i 100 ml etha-
25 nol. Der blev til reaktionsblandingen sat 2 ml propionaldehyd og 100 mg 10% Pt/C. Reaktionsblandingen blev hydrogenet i 4 timer ved 3 atm, filtreret og inddampet. Det opnåede produkt blev omkrystalliseret ud fra ethanol og ether til opnåelse af
30 smeltepunkt 175- 177°C. NMR (d_6 DMSO) δ 0,90 (t, 3H), 1,20 (m,

4H), 1,95-3,55 (m, 10H), 3,78 (s, 3H), 6,78 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,15 (t, 1H).

Teoretisk analyse: C, 68,19; H, 8,58; N, 4,97. Fundet: C, 68,01; H, 8,55; N, 4,93.

5

Eksempel 13

Fremstilling af cis-5-hydroxy-2-propyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridinhydrobromid

Produktet fra eksempel 12 (0,563 g) blev opløst i 25 ml methylenchlorid og afkølet til -78°C . Der blev til reaktionsblandingen sat 0,69 ml BBr_3 . Reaktionsblandingen blev opvarmet til 0°C i 4 timer og derefter afkølet til -78°C . Reaktionsblandingen blev behandlet ved tilsætning af 5 ml methanol, og opløsningsmidlet blev afdampet. Det opnåede faste stof blev omkrySTALLISERET ud fra ethanol og ether til opnåelse af 0,247 g af
10 det ønskede produkt som et hvidt fast stof med smeltepunkt $204-206^{\circ}\text{C}$. NMR (d_6 DMSO) δ 0,90 (t, 3H), 1,70 (m, 4H), 2,05-3,55 (m, 10H), 6,60 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,95 (t, 1H).
15

Teoretisk analyse: C, 57,70; H, 7,10; N, 4,49. Fundet: C, 57,67; H, 7,12; N, 4,43.

20

Eksempel 14

Fremstilling af trans-2-benzyl-5-methoxy-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridinhydrochlorid

Trans-isomeren fra eksempel 7 (1,00 g) blev behandlet som beskrevet i eksempel 8 til opnåelse af 0,834 g af det ønskede
25 produkt som et hvidt fast stof med smeltepunkt: $>260^{\circ}\text{C}$. NMR (d_6 DMSO) δ 1,95 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,38-3,55 (m, 8H), 3,73 (s, 3H), 4,34 (dd, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,62 (m, 2H). Fremstilling af trans-5-methoxy-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridinhydro-

chlorid.

Eksempel 15

Fremstilling af trans-5-methoxy-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridinhydrochlorid

5 Det i eksempel 14 opnåede produkt (0,83 g) blev behandlet som beskrevet i eksempel 9 til opnåelse af 0,57 g af det ønskede produkt som et hvidt fast stof med smeltepunkt $>260^{\circ}\text{C}$. NMR (d_6 DMSO) δ 1,60-2,10 (m, 4H), 2,55-3,55 (m, 6H), 3,74 (s, 3H), 6,79 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,13 (t, 1H).

10

Eksempel 16

Fremstilling af trans-5-methoxy-2-propyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridinhydrochlorid

15 Det i eksempel 15 opnåede produkt (0,118 g) blev behandlet som beskrevet i eksempel 12 til opnåelse af 0,075 g af det ønskede produkt som et hvidt fast stof med smeltepunkt $>260^{\circ}\text{C}$. NMR (d_6 DMSO) δ 0,92 (t, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,85-3,70 (m, 12H), 3,75 (s, 3H), 6,81 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,14 (t, 1H).

Teoretisk analyse: C, 68,19; H, 8,54; N, 4,93. Fundet: C, 68,37; H, 8,54; N, 4,97.

20

Eksempel 17

Fremstilling af trans-2-(3-(3,3-tetramethylen)glutarimidyl)-propyl-5-methoxy-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridinhydrochlorid

25 Det i eksempel 15 opnåede produkt (0,240 g) blev behandlet som beskrevet i eksempel 10 til opnåelse af 0,204 g af det ønskede produkt som et hvidt fast stof med smeltepunkt $221-225^{\circ}\text{C}$. NMR (d_6 DMSO) δ 1,43 (m, 4H), 1,55 (m, 4H), 1,90 (m, 4H), 2,20 (m,

2H), 2,62 (s, 4H), 2,30-3,25 (m, 7H), 3,52 (m, 1H), 3,70 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,80 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,13 (t, 1H).

Teoretisk analyse ($1/4 \cdot H_2O$): C, 66,50; H, 7,92; N, 6,20. Fundet: C, 66,39; H, 7,79; N, 6,13.

5

Eksempel 18

Fremstilling af trans-2-(4-(3,3-tetramethylen)glutarimidyl)butyl-5-methoxy-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridinhydrochlorid

10 Det i eksempel 15 opnåede produkt (0,300 g) blev behandlet som beskrevet i eksempel 11 til opnåelse af 0,310 g af det ønskede produkt som et hvidt fast stof med smeltepunkt $222-224^\circ C$. NMR (d_6 DMSO) δ 1,40 (m, 6H), 1,62 (m, 6H), 2,10-3,60 (m, 12H), 2,62 (s, 4H), 3,66 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 6,80 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,13 (t, 1H).

15 Teoretisk analyse: C, 67,73; H, 8,09; N, 6,08. Fundet: C, 67,43; H, 8,02; N, 5,95.

Eksempel 19

20 Fremstilling af trans-2(3-(2-(1,2-benzisothiazolin-3-on-1,1-dioxid))propyl)-5-methoxy-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridinhydrochlorid

25 Det i eksempel 15 opnåede produkt (0,480 g) blev behandlet med 0,730 g 3-brompropyl-2-(1,2-benzisothiazolin-3-on-1,1-dioxid) til opnåelse af 0,463 g af det ønskede produkt som et hvidt fast stof med smeltepunkt $252-253^\circ C$. NMR (d_6 DMSO) δ 1,90 (m, 2H), 2,22 (m, 4H), 2,58 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,95-3,45 (m, 4H), 3,60 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,86 (t, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 8,08 (m, 3H), 8,34 (d, 1H).

Teoretisk analyse ($1/2 H_2O$): C, 58,53; H, 5,98; N, 5,94. Fun-

det: C, 58,03; H, 5,82; N, 6,11.

Eksempel 20

5 Fremstilling af trans-2(4-(2-(1,2-benzisothiazolin-3-on-1,1-dio-
oxid))butyl)-5-methoxy-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno-
[2,1-c]pyridinhydrochlorid

Det i eksempel 15 opnåede produkt (0,330 g) blev behandlet med 0,48 g 4-brombutyl-2-(1,2-benzisothiazolin-3-on-1,1-dioxid til opnåelse af 0,363 g af det ønskede produkt som et hvidt fast stof med smeltepunkt 228-230°C. NMR (d_6 DMSO) δ 1,90 (m, 4H),
 10 2,22 (m, 4H), 2,58 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,95-3,45 (m, 4H),
 3,60 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,86 (t, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,87
 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 8,08 (m, 3H), 8,34 (d, 1H).

Teoretisk analyse: C, 60,43; H, 6,13; N, 5,78. Fundet: C, 60,11; H, 6,07; N, 5,78.

15

Eksempel 21

Fremstilling af trans-2-(2-(4-fluorbenzamido)ethyl)-5-methoxy-
2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridinhydrochlorid

Det i eksempel 15 opnåede produkt (0,310 g) blev behandlet med 0,34 g 2-brom-1-(4-fluorbenzamido)ethan til opnåelse af 0,170
 20 g af det ønskede produkt som et hvidt fast stof med smeltepunkt 242-244°C. NMR (d_6 DMSO) δ 1,95 (m, 2H), 2,29 (m, 2H),
 2,45-2,75 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 3,05-3,45 (m, 4H), 3,60-3,90
 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,80 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,13 (t,
 1H), 7,31 (m, 2H), 8,00 (m, 2H), 8,98 (m, 1H).

25 Teoretisk analyse (1/4 H₂O): C, 64,54; H, 6,52; N, 6,84. Fundet: C, 64,48; H, 6,52; N, 6,81.

5-HT-selektiviteten af forbindelserne ifølge opfindelsen blev vist ved undersøgelse af forbindelserne i radioligand-bin-

dingsanalyser. Den terapeutiske aktivitet af forbindelserne blev vist in vivo ved forbindelsernes evne til at påvirke arterielt blodtryk og/eller hjertefrekvens hos forskellige forsøgsdyr, såsom den spontant hypertensive rotte (SH-rotte).

5 Vævsfremstilling til radioligand-bindingsanalyserne blev udført som beskrevet af Pedigo, Yamamura, og Nelson, J. Neurochemistry, 36(1): 220-226 (1980). Sprague-Dawley-hanrotter (150-200 g) blev aflivet og hjernerne blev hurtigt fjernet og anbragt på is. Den frontale cortex omfattende den del umiddel-

10 bart over striatummet og dele af den parietale cortex blev udskåret. Væv fra 6-10 rotter blev bragt sammen og homogeniseret i mindst 40 volumer tris-HCl-puffer (0,05 M, pH-værdi 7,4) under anvendelse af en Brinkman Polytron (sat på 5 for 20 sekunder). Dette homogenat blev centrifugeret (48.000 G i 10 minuter),

15 pelleten blev gensuspenderet og processen gentaget tre gange mere. Mellem den anden og tredje vask blev vævshomogenatet inkuberet i 10 minutter ved 37°C. Den endelige pellet blev gensuspenderet i 100 volumer TRIS-puffer til brug ved bindingsanalysen.

20 Radioligand-bindingsaffinitet for undertyper af serotoninreceptoren blev bestemt ved metoden beskrevet af Pedigo, Yamamura og Nelson, op. cit. Vævshomogenat (0,5 ml) fra frontal rotte cortex sammen med forskellige koncentrationer af tritieret 5-HT og forsøgsforbindelser blev sat til glasrør indeholdende modificeret tris-HCl-puffer til opnåelse af i hvert til-

25 fælde et slutvolumen på 2 ml og med de følgende sammensætninger: 5,7 mM ascorbat, 10 mikromolær pargylin, 4 mM CaCl₂, 50 mM TRIS-puffer; pH-værdi 7,4 ved 37°C.

Hver blanding blev inkuberet i 15 minutter ved 37°C og derefter

30 vakuumfiltreret gennem Whatman GF/B-filtre efterfulgt af 3 5 ml vaske med kold TRIS-puffer. Radioaktivitet blev ekstraheret natten over i 3 ml scintillationsvæske og målt ved væske-scintillationspektrometri (50% effektivitet). I alle forsøg blev tritieret 5-HT-binding defineret som forskellen mellem

binding i fravær og nærvær af 10 mikromolær umærket 5-HT og repræsenterede 60-80% af den samlede bundne radioaktivitet.

Bindingsparametre for mætning og lægemiddelplaceringundersøgelser blev beregnet ved henholdsvis Scatchard-analyse og fra Hill-plots. Statistiske sammenligningsdata tilpasset en et-steds versus en to-stedsmodel blev foretaget under anvendelse af metoden beskrevet af Hancock et al., Mol. Pharmacol., 16: 1-9 (1979). Højaffinitetsstederne blev bestemt til at være identiske med 5-HT_{1A}-stedet ved gennemførelse af bindingsanalyserne i nærværelse af 1 mikromolær siproxatrien, en selektiv 5-HT_{1A}-ligand.

Ved en anden undersøgelse blev en gruppe af spontant hypertensive hanrotter trænet til at være frihedsberøvet i en wire mesh cylinder i en varmekasse, idet mindst to træningscyklusser blev udført før forsøg. Rotterne blev opvarmet i ca. 1 time før blodtryksmåling, idet varmekassen blev holdt ved en konstant temperatur på 36°C. En okkluderende manchett forbundet til et programmeret sphygmomanometer blev anbragt nær halens basis hos hver rotte, og manchettens tryk blev forøget automatisk fra 0 til 250 mm kviksølv ved en hastighed på 10 mm kviksølvtryk per sekund. Det samlede tidsrum for hver inflationscyklus og deflationscyklus for manchetten var 50 sekunder og intervallet mellem cyklusser var 1 minut. En fotocelle, som var anbragt distalt i forhold til manchetten, overvågede pulserne, som skyldes den fremadrettede bevægelse af blodstrømmen med hvert hjerteslag. I takt med at manchettens tryk steg, forsvandt pulsen fuldstændig ved det punkt, hvor manchetrykket var lig med og oversteg det arterielle blodtryk. Pulsen gennemkom under deflation ved ca. det samme tryk. Fem interferansfrie signaler blev optaget for hver rotte. Rotter med et blodtryk på 180 mm kviksølv eller mere under kontrolperioden blev anvendt ved undersøgelsen.

Blodtryks- og hjertefrekvens aflæsninger blev optaget på en Model VII Grass-polygraf ved forskellige intervaller efter ind-

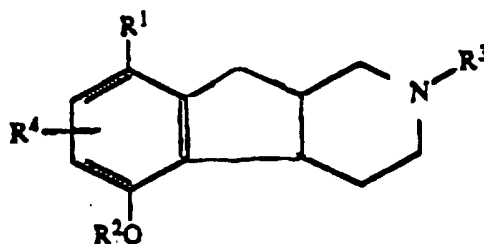
givelse af forsøgsforbindelsen. Tabel 1 viser strukturaktivi-
 tetsforholdene for forbindelserne ifølge den foreliggende op-
 findelse, og deres radioligandbindingsevne (RLB-evne) ved 5-
 HT₁- og 5-HT₂-receptorerne. De "høje" og "lave" affinitetsste-
 5 der refererer til 5-HT_{1A}- og 5-HT_{1B}-undertyperne af serotonin-
 receptorerne. For in vivo-forsøgsresultaterne refererer SHR
 til spontant hypertensive rotter doseret i mg per kg (mpk),
 idet resultaterne er udtrykt i tabellen i ±% ændringer ved et
 bestemt dosisinterval, dvs. "-17,5% ved 30" repræsenterer et
 10 17,5% fald i blodtryk ved et dosisniveau på 30 mg/kg legems-
 vægt.

Tabel 1

		Radioligandbinding (nM)				In vivo resultater	
		Hill-					
		hældning	Høj	Lav	5-HT ₂	SHR (mpk, p.o. dosis)	
15	Eks. 5-HT ₁						
10	3125	0,39	---	---	19,8	-17,5% ved 30 mg/kg	
11	505	0,46	54	18700	40	NA ved 30 mg/kg	
20	17	0,45	31	6045	13,7	Ikke undersøgt	
18	60	0,26	1,4	724	27	-36% ved 30 mg/kg	
19	22	0,369	0,8	602	3,9	-18% ved 10 mg/kg	
20	26	0,618	8,4	266	31	-17% ved 30 mg/kg	
21	43	0,394	4,4	982	30	-18% ved 10 mg/kg	

25 Patentkrav.

1. Hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridinforbindelser, kendet
 tegnet ved formlen:



30

hvor R^1 er hydrogen, halogen, mercapto, acylmercapto, alkylsulfido, nitro, cyano, acetyl, halogenmethyl eller alkoxyalkylen;

R^2 er hydrogen, lavere alkyl eller aralkyl;

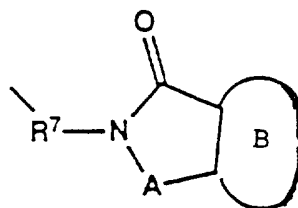
5 R^4 er valgt blandt

hydrogen,
halogen,
lavere alkyl,
lavere alkoxy, og
10 aryl(lavere alkyl); og

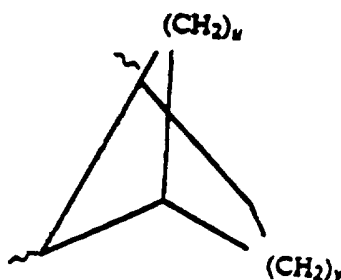
R^3 er valgt blandt

hydrogen,
lavere alkyl,
lavere alkoxy,
15 arylamidoalkylen (hvis arylgruppe eventuelt er halogensubstitueret),
arylalkylen,
aryl(lavere alkyl)amidoalkyliden,
aryl(lavere alkyl)amidoalkylen og
20 benzoalkylendioxyalkylen,

a) en gruppe med formlen:



hvor B er en benzenring, en cyklohexanring eller en bicyklo-ring med strukturen

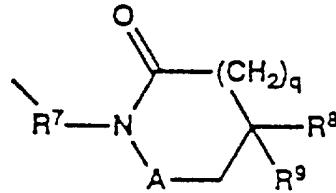


hvor u og v er uafhængige hele tal med en værdi på fra 1 til 3,

A er CO, SO eller SO₂, og

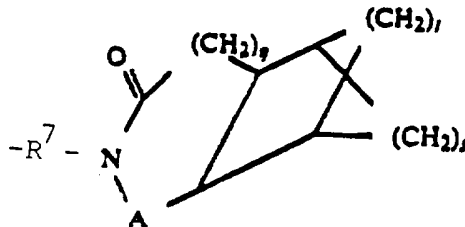
R^7 er en bivalent alifatisk hydrocarbongruppe,

5 b) en gruppe med formlen:



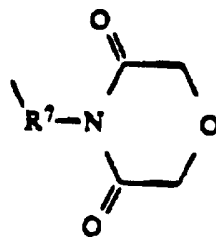
10 hvor q er 0 eller 1, R^8 og R^9 uafhængigt er hydrogen eller lavere alkyl, eller R^8 og R^9 sammen med det tilknyttede carbonatom danner en hydrocarbonring med fra 5 til 7 led, og A og R^7 er som ovenfor defineret,

c) en gruppe med formlen:



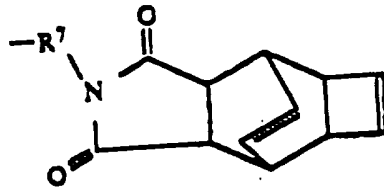
hvor s og t er uafhængige hele tal fra 1 til 3, og q , A og R^7 er som ovenfor defineret,

15 d) en gruppe med formlen



hvor R^7 er som ovenfor defineret, og

e) en gruppe med formlen

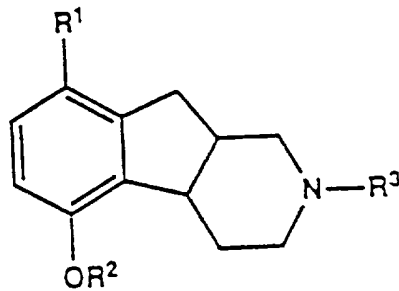


hvor R^7 er som ovenfor defineret,

med det forbehold, at når q er 1, er A kun $C=O$,

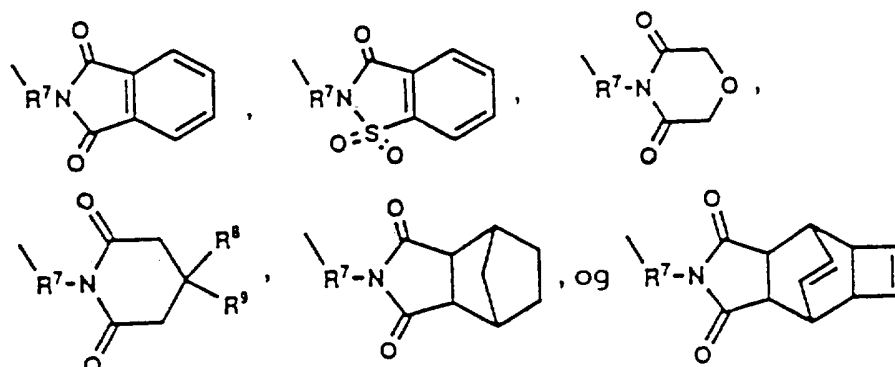
5 eller farmaceutisk acceptable salte deraf.

2. Forbindelse ifølge krav 1, kendt tegnet ved, at den har formlen



hvor R^1 , R^2 og R^3 er som defineret i krav 1.

10 3. Forbindelse ifølge krav 1, kendt tegnet ved, at R^3 er valgt blandt:



hvor R^7 , R^8 og R^9 er som defineret i krav 1.

4. Forbindelse ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at den er

5 cis-2-benzyl-5-methoxy-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno-
[2,1-c]pyridin;

trans-2-benzyl-5-methoxy-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno-
[2,1-c]pyridin;

cis-5-methoxy-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridin;

10 trans-5-methoxy-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyri-
din;

cis-5-methoxy-2-propyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno-
[2,1-c]pyridin;

cis-5-hydroxy-2-propyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno-
[2,1-c]pyridin;

15 trans-5-methoxy-2-propyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno-
[2,1-c]pyridin;

cis-2-(3-(3,3-tetramethylen)glutarimidyl)propyl-5-methoxy-
2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridin;

20 trans-2-(3-(3,3-tetramethylen)glutarimidyl)propyl-5-methoxy-
2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridin;

cis-2-(4-(3,3-tetramethylen)glutarimidyl)butyl-5-methoxy-
2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridin;

trans-2-(4-(3,3-tetramethylen)glutarimidyl)butyl-5-methoxy-
2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridin;

trans-2(3-(2-(1,2-benzisothiazolin-3-on-1,1-dioxid))propyl)-5-methoxy-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridin;

trans-2(4-(2-(1,2-benzisothiazolin-3-on-1,1-dioxid))butyl)-5-methoxy-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridin;

5 trans-2-(2-(4-fluorbenzamido)ethyl)-5-methoxy-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridinhydrochlorid; eller et

farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

5. Farmaceutisk middel, k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter en antihypertensivt effektiv mængde af en forbindelse
10 ifølge krav 1 i kombination med en farmaceutisk acceptabel bærer.

6. Anvendelse af en forbindelse ifølge krav 1 til fremstilling af et lægemiddel til behandling af hypertension, angstelse eller depression hos et pattedyr.