



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 301825

(13) B1

(51) Int Cl⁶ C 07 D 261/08, A 61 K 31/42

Patentstyret

(21) Søknadsnr	920489	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	06.02.92	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	06.02.92	(30) Prioritet	08.02.91, US, 653583
(41) Alm. tilgj.	10.08.92		
(45) Meddelt dato	15.12.97		

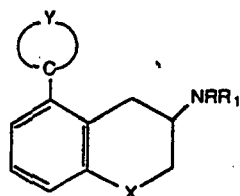
(73) Patenthaver	Eli Lilly and Co, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, US
(72) Oppfinner	Craig Steven Hoechstetter, Pittsburgh, PA, US Diane Lynn Huser, Indianapolis, IN, US John Mehnert Schaus, Zionsville, IN, US Robert Daniel Titus, Indianapolis, IN, US
(74) Fullmektig	Lars Brevig, Bryns Patentkontor AS, 0106 Oslo

(54) Benevnelse Ringssubstituerte 2-amino-1,2,3,4-tetrahydraftalener og farmasøytisk preparat inneholdende slike

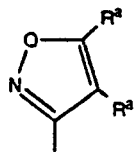
(56) Anførte publikasjoner NO 176437

(57) Sammendrag

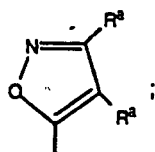
Nye ringsubstituerte 2-amino-1,2,3,4-tetrahydraftalener og 3-aminokromaner som viser bindingsaktivitet ved serotonin-1A-reseptoren, og som har den generelle formel:



hvor
R er C₁-C₄-alkyl, allyl eller cyklopropylmetyl;
R₁ er hydrogen, C₁-C₄-alkyl, allyl, cyklopropylmetyl eller aryl-(C₁-C₄-alkyl);
X er -CH₂- eller -O-; og
(I) Y definerer, i kombinasjon med karbonatomet til hvilket den er festet, en substituert eller usubstituert aromatisk heterocyklisk 5-leddet ring, hvor ringen er valgt fra



eller



hvor R^a hver uavhengig er hydrogen, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoksy, C₁-C₄-alkyltio, hydroksy, amino, cyano eller fenyl;

og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter og solvater derav.

Det er også beskrevet fremgangsmåter for fremstilling av disse nye forbindelsene.

Foreliggende oppfinnelse vedrører ringsubstituerte 2-amino-1,2,3,4-tetrahydra-naftalener og farmasøytisk preparat inneholdende slike.

5 I løpet av de senere år har det blitt klart at neurotransmitteren serotonin (5-hydroksytryptamin -- 5-HT) er forbundet direkte eller indirekte med en rekke fysiologiske fenomener inkludert appetitt, hukommelse, termoregulering, søvn, seksuell adferd, angst, depresjon og hallusinogen adferd
10 [Glennon, R.A., J. Med. Chem., 30, 1 (1987)].

Det har blitt erkjent at det er flere typer av 5-HT-reseptorer. Disse reseptorene har blitt klassifisert som 5-HT₁-, 5-HT₂-, og 5-HT₃-reseptorer, hvor førstnevnte er ytterligere
15 oppdelt i underklassene 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, 5-HT_{1D}.

Valgte 2-amino-1,2,3,4-tetrahydra-naftalener (2-aminotetraliner) og 3-aminokromaner har blitt vist å utvise bindingsaffinitet ved 5-HT_{1A}-reseptoren. EP-patentsøknad 385 658, publisert 9. september 1990, beskriver 2-aminotetraliner
20 substituert i 8-stillingen og 3-aminokromaner substituert i 5-stillingen med sulfider, sulfoksyder og sulfoner. Disse forbindelsene er også angitt å ha bindingsaffinitet ved 5-HT_{1A}-reseptoren. En annen klasse av 2-aminotetraliner er beskrevet i EP-patentsøknad 343 830, publisert 29. november
25 1989. Disse forbindelsene har en piperazinyldel i 2-stillingen og, til forskjell fra de foregående tetraliner, så viser de inhibering av gjenopptak av serotonin i motsetning til serotoninreseptorbindingsaffinitet. EP-patentsøknad 399.982, publisert 28. november
30 1990, beskriver 2-aminotetraliner som i 8-stillingen, blant andre, har en 5- eller 6-leddet arylgruppe som kan inneholde et eller to heteroatomer valgt fra N, O eller S. PCT-søknad W090/15047, publisert 13. desember 1990, beskriver 2-aminotetraliner som er substituert i hvilke som helst av 5-,
35 6-, 7- eller 8-stillingene med blant andre "het". Het er

beskrevet som en fem atomig heterocyklisk ring inneholdende nitrogen, karbon og i visse tilfeller oksygen.

5 Man har nå oppdaget en klasse forbindelser som på grunn av deres eksepsjonelle 5-HT_{1A}-aktivitet, er meget nyttige i behandlingen av f.eks. seksuell dysfunksjon, angst, depresjon og spiseforstyrrelser slik som anoreksi.

10 Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer nye ringsubstituerte 2-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftalener som i 8-stillingen i tetrahydronaftalenforbindelsen har en definert isoksazol-3-yl- eller isoksazol-5-yl-substituent. Forbindelsene har partiell agonist- og antagonistaktivitet ved 5-HT_{1A}-reseptoren.

15 Ifølge foreliggende oppfinnelse er det tilveiebragt nye forbindelser som er kjennetegnet ved at de er fra gruppen bestående av:

20 2-di-n-propylamino-8-(isoksazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen,

2-di-n-propylamino-8-(4-metylisoksazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen,

25 2-di-n-propylamino-8-(3-metylisoksazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen,

30 2-di-n-propylamino-8-(isoksazol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen,

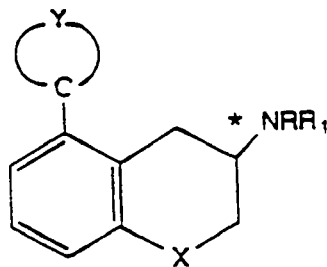
2-di-n-propylamino-8-(3-metyltioisoksazol)-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen,

35 2-di-n-propylamino-8-(4-metoksyisoksazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen;

og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter og hydrater derav.

Videre er det ifølge oppfinnelsen tilveiebragt et farmasøytisk preparat som er kjennetegnet ved at det som en aktiv bestanddel omfatter en forbindelse som definert i hvilket som helst av kravene 1 eller 2 sammen med en eller flere farmasøytisk akseptable bærere, eksipienser eller fortynningsmidler for denne.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er i besittelse av et asymmetrisk karbonatom representert ved karbonatomet merket med en stjerne i nedenstående formel:



Som sådan eksisterer hver av forbindelsene som deres individuelle d- og l-stereoisomerer og også som den racemiske blandingen av slike isomerer. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen innbefatter følgelig ikke bare dl-racematene, men også deres respektive optisk aktive d- og l-isomerer.

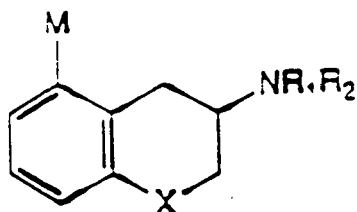
Som nevnt ovenfor innbefatter oppfinnelsen farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter av forbindelsene som definert med den ovenfor angitte formel. Siden forbindelsene ifølge oppfinnelsen er aminer, så er de basiske av natur og reagerer følgelig med hvilke som helst av en rekke uorganiske og organiske syrer til dannelsen av farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter. Siden er frie aminene av foreliggende forbindelser typisk er oljer ved romtemperatur, så er det foretrukket å omdanne de frie aminene til deres tilsvarende farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter for lett

håndtering og administrasjon fordi sistnevnte rutinemessig er faste ved romtemperatur. Syrer som vanligvis benyttes for dannelse av slike salter er uorganiske syrer slik som saltsyre, hydrobromsyre, hydrojodsyre, svovelsyre, fosforsyre og lignende, og organiske syrer slik som p-toluensulfonsyre, metansulfonsyre, oksalsyre, p-bromfenylsulfonsyre, karbonsyre, ravsyre, sitronsyre, benzosyre, eddiksyre og lignende. Eksempler på slike farmasøytisk akseptable salter er således sulfat, pyrosulfat, bisulfat, sulfitt, bisulfitt, fosfat, monohydrogenfosfat, dihydrogenfosfat, metafosfat, pyrofosfat, klorid, bromid, jodid, acetat, propionat, decanoat, kaprylat, akrylat, formiat, isobutyrat, kaproat, heptanoat, propiolat, oksalat, malonat, succinat, suberat, sebacat, fumarat, maleat, butyn-1,4-dioat, heksyn-1,6-dioat, benzoat, klorbenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, hydroksybenzoat, metoksybenzoat, ftalat, sulfonat, xylensulfonat, fenylacetat, fenylpropionat, fenylbutyrat, citrat, laktat, γ -hydroksybutyrat, glykollat, tartrat, metansulfonat, propansulfonat, naftalen-1-sulfonat, naftalen-2-sulfonat, mandelat og lignende. Foretrukne farmasøytisk akseptable syreaddisjons-salter er de som er dannet med mineralsyrer slik som saltsyre og hydrobromsyre og de som er dannet med organiske syrer slik som maleinsyre.

I tillegg kan noen av disse saltene danne hydrater og disse omfattes også av foreliggende oppfinnelse.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved fremgangsmåter som er velkjent for fagfolk på området. Forbindelsene kan syntetiseres via en 8-brom-2-tetralonforbindelse. 8-brom-2-tetralonforbindelsen blir deretter reduktivt aminert med det ønskede amin for fremstilling av det ønskede 2-amino-8-bromtetrazin-mellomprodukt. 8-brom-mellomproduktet kan deretter anvendes i en hvilken som helst av en rekke forskjellige sekvenser for fremstilling av en forbindelse ifølge oppfinnelsen.

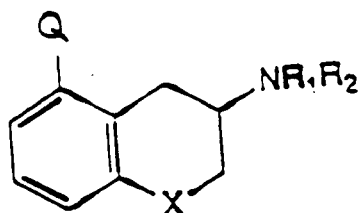
Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan syntetiseres ved omsetning av en halogen (eller trifluormetylsulfonoksy) heterocyklisk forbindelse (eventuelt inneholdende ytterligere substituent) med en forbindelse med formelen:



hvor X er $-\text{CH}_2-$ og R_1 og R_2 hver er n-propyl, og M er Li, Mg(halogen), Sn(alkyl) $_3$, Zn(halogen), Hg(halogen) eller BO_2H_2 i nærvær av en palladium- eller nikkelkatalysator slik som $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$, nikkelacetylacetonat, $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ og lignende.

Litium- og magnesiumreagensene fremstilles ved omsetning av den passende klor-, brom- eller jodsubstituerte forbindelse med en organolitiumreagens og magnesiummetall, respektivt, i et oppløsningsmiddel slik som eter eller tetrahydrofuran. Sink-, tinn- og kvikksølvreagensene fremstilles ved omsetning av den litiumbehandlede heterocykliske forbindelsen med et sink-, tinn- eller kvikksølvderivat slik som sinkklorid, klortrialkylstannan eller merkuriklorid. Boronsyrederivatet fremstilles ved omsetning av litiumreagensen med trimetylborat og syrehydrolyse av den resulterende boronaterester.

Alternativt kan en organometallisk reagens avledet fra den heterocykliske forbindelsen (og eventuelt inneholdende ytterligere substituent) omsettes med en forbindelse med formelen:



hvor Q er brom, jod eller trifluormetylsulfonyl, i nærvær av en palladium- eller nikkelkatalysator slik som $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, nikkelacetylacetonat, $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ og lignende.

5

Metallet i det organometalliske derivatet av den heterocykliske forbindelsen kan være litium, magnesium (Grignard-reagens), sink, tinn, kvikksølv, eller en boronsyre ($-\text{BO}_2\text{H}_2$). Litium- og magnesiumreagensene fremstilles ved omsetning av den passende klor-, brom- eller jodsubstituerte heterocykliske forbindelsen med en organolitiumreagens og magnesiummetall, respektivt. De litiumbehandlede heterocykliske forbindelsene kan alternativt fremstilles ved behandling av en heterocyklisk forbindelse med en sterk base slik som et alkylitium- eller litiumdiisopropylamid. Sink-, tinn- og kvikksølvreagensene fremstilles ved omsetning av den litierte heterocykelen med et sink-, tinn- eller kvikksølvderivat slik som sinkklorid, klortrialkylstannan eller merkuriklorid. Boronsyrederivatet fremstilles ved omsetning av litiumreagensen med trimetylborat og syrehydrolyse av den resulterende boronatesteren.

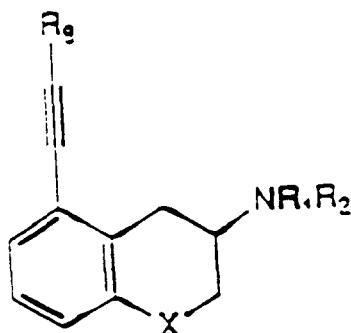
10

15

20

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også fremstilles ved cykloaddisjon av en forbindelse med formelen:

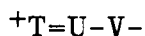
25



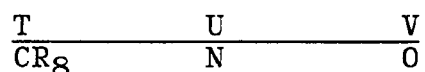
30

med en 1,3-dipol av følgende type:

35

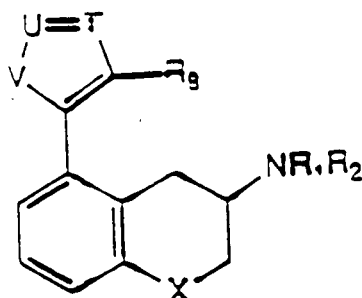


hvor T, U og V er som følger:



til oppnåelse av produkter av følgende type:

5



10

15

I foregående er R_3 fortrinnsvis hvilken som helst av hydrogen, metyl, metyltio eller metoksy.

20

Foreliggende forbindelser er tilgjengelige ved hjelp av en rekke generelle reaksjoner. Generelle reaksjonsskjemaer er angitt i det følgende; i hvert tilfelle har gruppene R_a og R_c følgende betydninger:

R_a - hydrogen, C_1 - C_4 -alkyl, OH, $O(C_1$ - C_4 -alkyl), $S(C_1$ - C_4 -alkyl), NH_2 , CN eller fenyl;

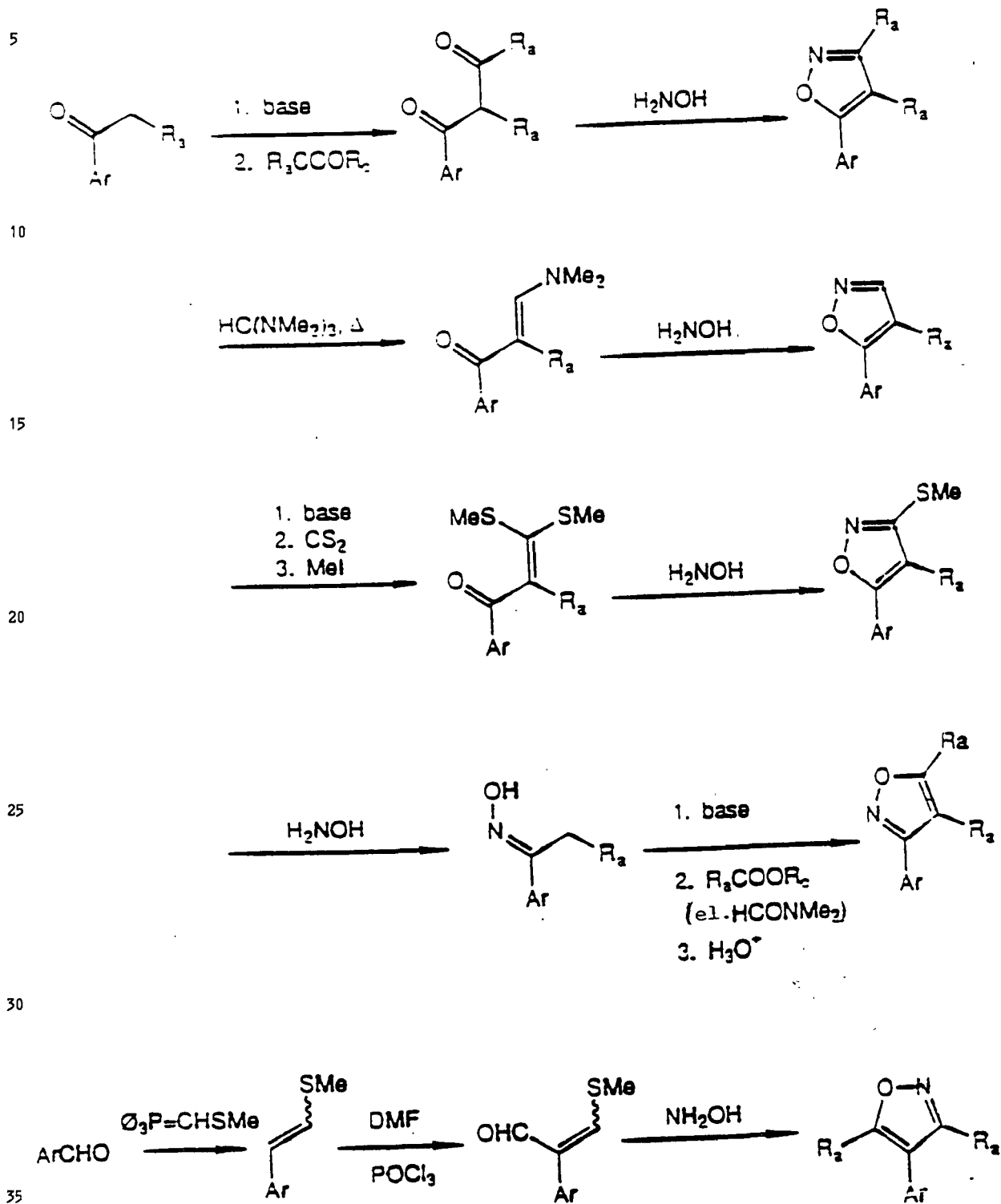
R_c - hydrogen eller C_1 - C_3 -alkyl.

25

30

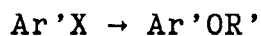
35

ISOKSAZOL

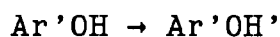


De ovennevnte metoder for syntese gir forbindelser hvor den heteroaromatiske ringen kan bære en substituent eller ikke. Følgende generelle reaksjoner gir metodikk for inkorporering, interomdannelse og fjerning av substituenten på den heteroaromatiske ringen. Ytterligere metoder for utførelse av disse omdannelsene er angitt i Comprehensive Organic Transformations av Richard C. Larocke, VCH Publishers, Inc., New York (1989). I det følgende refererer Ar' til det heteroaromatiske systemet festet til 2-aminotetralinringsystemet ved C-8.

A. O(C₁-C₄-alkyl):

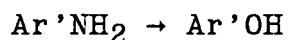


R'O-, CuI, (DMF eller DMAc, eller NMP), Δ

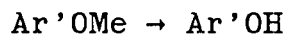


Base, R'X;
eller CH₂N₂

B. Hydroksysubstituent:

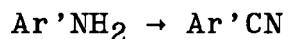


1. HONO; 2. H₃O⁺, Δ



48% HBr, Δ;
eller BBr₃

C. Cyanosubstituent:

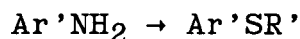


1. HONO, 2. CuCN



CuCN, (DMF eller DMAc, eller NMP), Δ
eller CN-, Δ

D. S(C₁-C₄-alkyl):

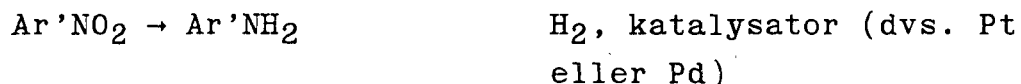


1. HONO; 2. R'SH, base

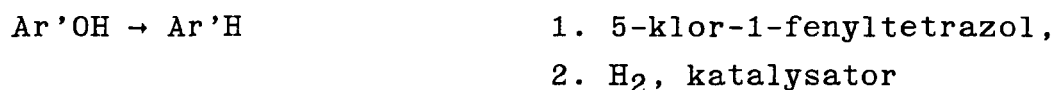
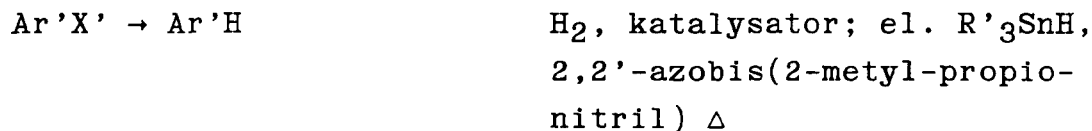


R'S-, CuI, (DMF eller DMAc, eller NMP), Δ

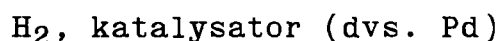
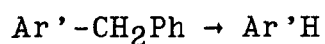
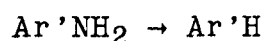
E. Aminosubstituent:



5 F. Hydrogensubstituent:

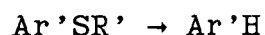


10



(Dette gjelder dersom benzygruppen er festet til et nitrogenatom i den heterocykliske ringen.)

15



20

De optisk aktive isomerene av foreliggende racemater anses også som en del av foreliggende oppfinnelse. Slike optisk aktive isomerer kan fremstilles fra deres respektive optisk aktive forløpere ved de ovenfor beskrevne metoder, eller ved spalting av de racemiske blandingene. Denne spaltingen kan utføres i nærvar av et resolveringsmiddel, ved kromatografi eller ved gjentatt krystallisasjon. Spesielt nyttige resolveringsmidler er d- og l-vinsyrer, d- og l-ditoluoylvinsyrer og lignende.

25

30

En spesielt nyttige metode for fremstilling av optisk aktive isomerer av de foreliggende forbindelsene er via en 8-substituert-2-tetralon. Hver av disse mellomproduktene kan reduktivt alkyleres med et optisk aktivt α -fenetylamin hvorefter den resulterende blanding av diastereomerer separeres ved anerkjent metodikk slik som kromatografi. Spalting av α -fenetyldelen gir en tilsvarende substituent, optisk aktiv 2-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftalen.

35

Betingelsene som er nødvendig for fjerning av fenetyldelen er relativt harde og kan ha tilbøyelighet til å bryte integriteten til tetralinkjernemolekylet. Det har blitt oppdaget at spaltingen kan utføres på en mye lettere og effektiv måte som
5 bare krever milde spaltingsbetingelser når det spesielle α -fenetylaminet som anvendes er p-nitro- α -fenetylamin.

Spalting av p-nitro- α -fenetyldelen oppnås ved reduksjon av p-nitrogruppen fulgt av syrekatalysert solvolyse av den
10 resulterende p-amino- α -fenetyldelen. Reduksjon av nitrogruppen kan oppnås ved hjelp av en rekke forskjellige reduksjonsmidler inkludert f.eks. titantriklorid, litiumaluminiumhydrid eller sink/eddiksyre, eller ved katalytisk hydrogenering. Solvolytisk spalting finner sted når mono-
15 hydrokloridet (eller annet enbasisk salt) av reduksjonsproduktet behandles med vann en alkohol ved romtemperatur eller, i noen tilfeller, ved forhøyede temperaturer. En spesielt hensiktsmessig betingelse for fjerning av p-nitro- α -fenetyldelen er hydrogenering av aminmonohydrokloridet i
20 metanol over en platinakatalysator.

Som angitt ovenfor er forbindelser som er meget nyttige som mellomprodukter for foreliggende forbindelser de tilsvarende
8-bromtetralinene. Det har blitt oppdaget at 8-brom-
25 forbindelsene i deres optisk aktive form ikke er tilgjengelige ved anvendelse av rutinemessig metodikk mens de kan fremstilles ved bruk av den beskrevne fremgangsmåte som benytter p-nitro- α -fenetylamin.

30 Forbindelsene som benyttes som innledende utgangsmaterialer i syntesen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen er velkjente og kan lett syntetiseres ved hjelp av standard metoder som vanligvis anvendes av fagfolk innen teknikken.

35 De farmasøytisk akseptable syreaddisjonssaltene ifølge oppfinnelsen dannes typisk ved omsetning av en 1,2,3,4-tetrahydronaftalenforbindelse ifølge oppfinnelsen med en

ekvimolar mengde eller overskuddsmengde av syre. Reaktantene blir vanligvis kombinert i et felles oppløsningsmiddel slik som dietyleter eller benzen, og saltet felles normalt ut av oppløsning i løpet av fra ca. 1 time til 10 dager, og kan
5 isoleres ved filtrering.

Følgende eksempler 8, 21, 23, 25, 30 og 31 illustrerer foreliggende oppfinnelse ytterligere og fremgangsmåter for deres syntese. Resten av eksemplene er gitt for sammen-
10 ligningsformål.

Eksempel 1

Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(1,2,4-oksadiazol-3-yl)-
15 1,2,3,4-tetrahydraftalen.

Natrium (1,4 g, 62,5 mmol) ble oppløst i etanol (100 ml) og hydroksylaminhydroklorid (4,3 g, 62,5 mmol) ble tilsatt. Denne blandingen ble omrørt ved romtemperatur i en time og
20 filtrert for å fjerne natriumklorid. Filtratet ble tilsatt til en oppløsning av 2-di-n-propylamino-8-cyano-1,2,3,4-tetrahydraftalen (3,2 g, 12,5 mmol) i etanol (50 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 75°C i 64 timer, helt i fortynnet NaOH-oppløsning og ekstrahert med metylenklorid.
25 Ekstraktet ble tørket (Na_2SO_4) og konsentrert til oppnåelse av 3,5 g råprodukt. Rensing ved flammekromatografi ved bruk av 5% metanol i metylenklorid inneholdende en spormengde av ammoniumhydroksyd som eluerende oppløsningsmiddel ga 1,37 g
30 2-di-n-propylamino-8-(iminohydroksimino)-1,2,3,4-tetrahydraftalen.

Det foregående produkt (0,5 g, 1,7 mmol) ble oppløst i 50 ml THF hvoretter 0,14 ml (1,7 mmol) pyridin ble tilsatt. Til blandingen ble det tilsatt 180 mg (2,1 mmol) av det blandede
35 anhydridet av eddiksyre og maursyre. Blandingene ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer og ble deretter tilbakeskilt i en time. Trietylamin (1 ekvivalent) og 1,2 ekvivalenter av

det blandede anhydridet ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over og ble deretter tilbakeløpskokt i 2 timer hvorefter den ble omrørt ved romtemperatur i en uke. Blandingen ble helt i vann og ekstrahert med metylenklorid. Ekstraktet ble tørket over natriumsulfat og inndampet til oppnåelse av 480 mg av en rest.

Resten ble anbragt på en silisiumdioksydgelkolonne og ble eluert med en blanding av 3% metanol i metylenklorid inneholdende en spormengde ammoniumhydroksyd. De passende fraksjoner ($R_f=0,7$ i 5% metanol i metylenklorid med en spormengde ammoniumhydroksyd) ble kombinert til oppnåelse av 130 mg av tittelforbindelsen.

MS (FD): 300(100).

Eksempel 2

Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(5-fenyl-1,2,4-oksa-diazol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen, maleatsalt.

2-di-n-propylamino-8-(iminohydroksimino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (290 mg, 1,0 mmol), fremstilt som i eksempel 1, oppløst i etanol ble tilsatt til etanol inneholdende natriumetoksyd som hadde blitt fremstilt ved tilsetning av 30 mg (1,25 mmol) natrium til etanolen. Den totale mengde etanol i den resulterende blanding var 15 ml. Metylbenzoat (1,2 ml, 10,0 mmol) ble tilsatt og blandingen ble oppvarmet til 70°C i 2 timer og i løpet av denne tiden ble blandingen svakt blakket. Blandingen ble helt i vann og den vandige blandingen ble deretter ekstrahert med metylenklorid. Metylenklorid-ekstraktet ble tørket over natriumsulfat og inndampet til oppnåelse av 1,0 g av en olje.

Oljen ble anbragt på en silisiumdioksydgelkolonne og ble eluert med en 3:1-blanding av heksan og etylacetat inneholdende spor av ammoniumhydroksyd. De passende fraksjonene ble kombinert til oppnåelse av 300 mg av et fast stoff. En del av materialet ble omdannet til maleatsaltet og omkrystal-

lisert fra en blanding av etanol og eter til oppnåelse av 145 mg av tittelforbindelsen som et hvitt pulver, smp. 101-102°C.

Analyse:

5 Teoretisk: C 68,41, H 6,77, N 8,55,
 Funnet: C 68,37, H 6,44, N 8,65.

Eksempel 3

10 Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(fur-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen.

2-di-n-propylamino-8-brom-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (1,0 g, 3,2 mmol) ble oppløst i 20 THF og 94 mg (3,9 mmol) magnesiumspon ble tilsatt. Blandingen ble tilbakeløpskokt og et par
15 dråper dibrometan ble tilsatt for å initiere Grignard-dannelse. Blandingen ble tilbakeløpskokt i en time hvorefter den ble tilsatt til en oppløsning av 0,58 ml (6,4 mmol) 3-bromfuran og 36 mg (0,03 mmol) Ni(PPh₃)₄ i 20 ml toluen som hadde blitt avkjølt til 0°C etter omrøring ved romtemperatur
20 i en time. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer hvorefter ytterligere 0,58 ml 3-bromfuran og 35 mg Ni(PPh₃)₄ ble tilsatt. Da reaksjonen ikke forløp videre, ble 210 mg (0,3 mmol) Ni(PPh₃)₂Cl₂ tilsatt og blandingen ble omrørt natten over ved romtemperatur. Blandingen ble deretter helt i
25 vann og pH-verdien justert til 10 med ammoniumhydroksyd. Blandingen ble ekstrahert med metylenklorid, tørket over natriumsulfat og inndampet til oppnåelse av 0,8 g av en rest. Resten ble rensert to ganger over en silisiumdioksydgelkolonne ved bruk av en 4:1-blanding av heksan og eter til oppnåelse
30 av 50 mg ren tittelforbindelse.

MS (FD): 297(100)

Eksempel 4

Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(fur-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen.

5 Furan (0,3 ml, 3,9 mmol) ble oppløst i 10 ml THF og blandingen ble avkjølt til -20°C hvorefter 3,2 ml (3,9 mmol; 1,2M i heksan) n-butyllitium ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -20°C i 3 timer. Oppløsningen ble tilsatt i løpet av en 15 minutters periode til en tilbakeløpskokende blanding av
10 1,0 g (3,2 mmol) 2-di-n-propylamino-8-brom-1,2,3,4-tetrahydronaftalen og 190 mg (0,16 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ i 50 ml toluen. Blandingen ble tilbakeløpskokt i 3 timer hvorefter analyse ved TLC viste at reaksjonen var ca. 30% fullført. Blandingen ble omrørt natten over ved romtemperatur, 85 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ble
15 tilsatt og blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp. Ytterligere 1,2 ekvivalenter av det dannede furanylanion avkjølt til -78°C ble tilsatt langsomt til den tilbakeløpskokende reaksjonsblandingen. Den resulterende blandingen ble tilbakeløpskokt i 3,5 timer hvorefter den ble omrørt ved
20 romtemperatur natten over. Blandingen ble deretter helt i 10% vandig HCl og eter ble tilsatt. Eterlaget ble separert og ekstrahert to ganger med 10% HCl. Det resulterende, vandige laget ble deretter justert til pH 12 med ammoniumhydroksyd og ekstrahert med metylenklorid. Metylenkloridekstraktet ble
25 tørket over natriumsulfat og inndampet til oppnåelse av 0,74 g av en brun olje.

Oljen ble plassert på en silisiumdioksydgelkolonne og ble eluert med en blanding av 1% metanol i metylenklorid
30 inneholdende spor av ammoniumhydroksyd. De passende fraksjonene ble kombinert til oppnåelse av 160 mg av tittel-forbindelsen. ($R_f=0,33$ i 2% metanol i metylenklorid inneholdende spor av ammoniumhydroksyd).

Eksempel 5

2-di-n-propylamino-8-(1-metylpyrazol-3-yl)-1,2,3,4-tetra-
hydronaftalen, maleatsalt

og

5 2-di-n-propylamino-8-(1-metylpyrazol-5-yl)-1,2,3,4-tetra-
hydronaftalen, hydrobromidsalt.

En oppløsning av n-butyllitium (1,6M i heksan, 15,1 ml, 24,2
mmol) ble tilsatt til en oppløsning av 8-brom-2-di-n-
10 propylamino-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (5,0 g, 16,1 mmol) i
THF (50 ml) ved -78°C og reaksjonsblandingen ble omrørt ved
 -78°C i en time. Gassformig karbondioksyd ble boblet gjennom
reaksjonsblandingen ved -78°C inntil en dyp fiolett farge som
dannes forsvinner. Metyllitium (1,4M i eter, 23 ml) ble
15 tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78°C i 30
minutter og oppvarmet til romtemperatur. Reaksjonsblandingen
ble omrørt i ytterligere 10 minutter ved romtemperatur og ved
dette tidspunkt hadde den lyserøde fargen forsvunnet.
Ytterligere 10 ml av metyllitiumoppløsningen ble tilsatt og
20 reaksjonsblandingen ble på nytt lyserød. Etter 15 minutter
var den lyserøde fargen forsvunnet og ytterligere 10 ml
metyllitiumoppløsning ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble
helt på is, gjort sur med saltsyre og ekstrahert med eter.
Det vandige laget ble gjort basisk og ekstrahert med
25 metylenklorid. De basiske ekstraktene ble tørket (Na_2SO_4) og
konsentrert til oppnåelse av 3,8 g råprodukt. Rensing ved
flamme-silisiumdioksydgelkromatografi ved bruk av 2:1
heksan:eter inneholdende spor av ammoniumhydroksyd ga 2-di-n-
propylamino-8-acetyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen som en gul
30 olje (2,7 g, 61%).

2-di-n-propylamino-8-acetyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (3,0
g, 11,0 mmol) ble oppløst i 125 ml toluen hvoretter 4,6 ml
(27,5 mmol) tris(dimetylamin)metan ble tilsatt. Blandingen
35 ble oppvarmet til 80°C natten over hvoretter den ble
inndampet og resten ble oppløst i 100 ml metanol. Metyl-
hydrazin (2,9 ml, 54,9 ml) ble tilsatt. Blandingen ble

tilbakeløpskokt i 6 timer og deretter omrørt ved romtemperatur natten over. Blandingen ble deretter helt i vann og den vandige blanding ble ekstrahert med metylenklorid. Metylenkloridekstraktet ble tørket over natriumsulfat og inndampet til oppnåelse av 3,7 g av en rest som inneholdt begge tittelforbindelsene.

Resten ble anbragt på en silisiumdioksydgelkolonne og ble eluert med en blanding av 2% metanol i metylenklorid inneholdende spor av ammoniumhydroksyd. De passende fraksjonene ble kombinert til oppnåelse av 2,1 g av hovedisomeren, 2-di-n-propylamino-8-(1-metylpyrazol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen ($R_f=0,31$ i 2% metanol i metylenklorid inneholdende spor av ammoniumhydroksyd). Dette materialet ble omdannet til maleatsaltet og saltet ble omkrystallisert fra en blanding av etanol og eter til oppnåelse av 2,3 g hvite krystaller, smp. $139,5-140,5^{\circ}\text{C}$.
MS (FD): 311(100).

20 Analyse:

Teoretisk:	C 67,42,	H 7,78,	N 9,83,
Funnet:	C 67,62,	H 7,81,	N 9,80.

De passende fraksjonene ble kombinert til oppnåelse av 165 mg av den underordnede isomeren, 2-di-n-propylamino-8-(1-metylpyrazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen. ($R_f=0,27$ i 2% metanol i metylenklorid inneholdende spor av ammoniumhydroksyd). HBr-saltet av dette materialet ble dannet og omkrystallisert fra en blanding av metanol og etylacetat til oppnåelse av 30 mg av et fast stoff, smp. $203-204^{\circ}\text{C}$.
MS (FD): 311(100).

Analyse:

Teoretisk:	C 50,76,	H 6,60,	N 8,88,
Funnet:	C 50,09,	H 6,61,	N 8,65.

Eksempel 6

Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(5-hydroksypyrazol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen.

5 Til en oppløsning av 8-brom-2-di-n-propylamino-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (1,0 g, 3,22 mmol) i THF (50 ml) ved -78°C ble det tilsatt en oppløsning av n-butyllitium i heksan (1,1M, 4,4 ml, 1,5 ekv.). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78°C i en time og karbondioksyd ble boblet gjennom reaksjonsblandingen. Den resulterende blanding ble oppvarmet til romtemperatur. Etter fjerning av de flyktige stoffene fra reaksjonsblandingen, ble den brune oljen helt i H_2O og vasket med eter. Den organiske fasen ble kassert og det vandige laget ble konsentrert og opptatt i metanol. HCl-gass ble boblet gjennom oppløsningen og reaksjonsblandingen oppvarmet til tilbakeløp i 3 timer. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen helt i H_2O (50 ml), gjort basis ved anvendelse av NaHCO_3 (vandig) og ekstrahert med eter. Eterekstraktet ble tørket over MgSO_4 og konsentrert til oppnåelse av 1 g av en sort olje. Rensing ved flammekolonnekromatografi ved eluering med 4:1 heksan:EtOAc ga 440 mg 2-di-n-propylamino-8-(metoksykarboksyl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen.

En LDA-oppløsning ble dannet fra 17 mmol av 2,42 ml diisopropylamin og 17 mmol (17 ml, 1M) nBuLi ved -78°C . LDA-oppløsningen ble oppvarmet til -20°C i 30 minutter og avkjølt tilbake til -78°C før tilsetning av 2,83 ml (20,96 mmol) t-butylacetat. Etter 10 minutter ble 440 mg (1,47 mmol) 2-di-n-propylamino-8-metoksykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen tilsatt i 20 ml tørr THF. Denne reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 3 dager.

Den resulterende blanding ble helt i H_2O (50 ml) og ekstrahert med CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Ekstraktet ble tørket (MgSO_4) og konsentrert til oppnåelse av 1,8 g av en olje. Rensing ved flammekolonnekromatografi ved eluering med 10% metanol i

diklormetan ga 160 mg 2-di-n-propylamino-8-(t-butoksykarbonylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen som en gul olje.

Hydrazin (1 ml, 32 mmol) ble tilsatt til en oppløsning av 500 mg (1,34 mmol) 2-di-n-propylamino-8-t-butoksykarbonylacetyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen i 25 ml metanol og omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Produktet ble isolert ved konsentrasjon av reaksjonsblandingen fulgt av flammekromatografi ved eluering med 1:1 CH₂Cl₂:MeOH, og til slutt krystallisering fra MeOH/EtOAc, smp. 214-216°C.

Analyse:

Teoretisk:	C 72,81,	H 8,68,	N 13,41,
Funnet:	C 73,01,	H 8,81,	N 13,27.

15

Eksempel 7

Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(5-metoksyprazol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen.

En oppløsning av 20 mmol diazometan ble fremstilt ved tilsetning av 4,29 g (29 mmol) 1-metyl-3-nitro-1-nitroso-guanidin til en 25% oppløsning av KOH (10 ml) og Et₂O (30 ml) i et isbad. Eterfasen ble dekantert i en oppløsning av 25 ml metanol inneholdende 400 mg (1,28 mmol) 2-di-n-propylamino-8-(5-hydroksypyrazol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen. Tittelforbindelsen ble isolert ved konsentrasjon av reaksjonsblandingen og rensing av de 500 mg brun olje som råprodukt ved flammekolonnekromatografi ved eluering med 9:1-blanding av metylenklorid og metanol. 190 mg ble oppsamlet. Den korrekte massen på 328 ble funnet ved bruk av FAB-spektrum.

35

Eksempel 8

Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(isokszazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen, maleinsyresalt.

5 En oppløsning av 2-di-n-propylamino-8-acetyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (0,3 g, 1,1 mmol) fremstilt som i eksempel 5, og tris(dimetylamino)metan (0,32 g, 2,2 mmol) i toluen ble oppvarmet til tilbakeløp i 5 timer og ved 60°C i 18 timer. En ytterligere aliquot av tris(dimetylamino)metan (0,16 g, 1,1
10 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt ved 60°C i ytterligere 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til oppnåelse av 2-di-n-propylamino-8-(1-okso-3-(dimetylamino)-prop-2-enyl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (0,39 g) som en viskøs, oransjefarget olje.

15 Hydroksylaminhydroklorid (0,32 g, 4,6 mmol) ble tilsatt til en oppløsning av 2-di-n-propylamino-8-(1-okso-3-(dimetylamino)-prop-2-enyl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (0,75 g, 2,29 mmol) i eddiksyre (5 ml) og reaksjonsblandingen omrørt ved
20 romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten oppløst i vann. Denne oppløsningen ble gjort basisk ved tilsetning av konsentrert ammoniumhydroksydoppløsning og ekstrahert med eter. Ekstraktet ble vasket med saltoppløsning, tørket med Na₂SO₄ og konsentrert til oppnåelse av en
25 viskøs, lys oransjefarget olje. Maleatsaltet ble dannet. Krystallisering fra etanol/eter ga tittelforbindelsen som gråhvite krystaller (0,24 g). Smp. 136-138°C. Omkrystallisering av dette saltet fra etanol ga fargeløse krystaller (155 mg). Smp. 139-141°C.

30

Analyse:

Teoretisk:	C 66,65,	H 7,29,	N 6,76,
Funnet:	C 66,86,	H 7,33,	N 6,79.

35

Eksempel 9

Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(tiadiazol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen, hydrokloridsalt.

5 Tiazol (0,46 ml, 6,5 mmol) ble oppløst i 10 ml THF og blandingen ble avkjølt til -78°C hvorefter n-butyllitium (6,5 mmol; 1,0M i heksan) ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til -20°C og ble deretter avkjølt på nytt til -78°C . Den resulterende blanding ble langsomt tilsatt til en tilbake-

10 løpskokende blanding av 1,0 g (3,2 mmol) 2-di-n-propylamino-8-brom-1,2,3,4-tetrahydronaftalen og 370 mg (0,3 mmol) $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ i 50 ml toluen. Ytterligere 10 ml THF ble tilsatt til blandingen for å oppnå fullstendig overføring av materialene til reaksjonsblandingen. Meget liten, hvis noen,

15 reaksjon i det hele tatt ble notert. Det ble antatt at anionet av tiazolforbindelsen enten ikke hadde blitt dannet eller var dekomponert. Ytterligere to ekvivalenter av tiazol ble behandlet med n-butyllitium i 20 ml THF ved -78°C i 30 minutter. Den resulterende blanding, en lysegul oppslemming,

20 ble tilsatt til den tilbakeløpskokende reaksjonsblandingen og blandingen ble tilbakeløpskokt i 45 minutter og omrørt natten over ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen som nå var sort av farge, ble helt i 10% vandig saltsyre og vasket med eter. Det vandige laget ble separert, gjort basisk med ammonium-

25 hydroksyd og ekstrahert med metylenklorid. Ekstraktet ble tørket over natriumsulfat og inndampet til oppnåelse av 1,6 g av en mørkebrun olje.

Oljen ble anbragt på en silisiumdioksydgelkolonne og ble

30 eluert med en gradient av 3:1 til 1:1 heksan og eter inneholdende spor av ammoniumhydroksyd. Fraksjoner 12-16 ble kombinert til oppnåelse av 120 mg av en brun olje.

Oljen ble omdannet til hydrobromidsaltet og saltet ble

35 omkrystallisert fra en blanding av metanol og etylacetat til oppnåelse av 45 mg av tittelforbindelsen som lysebrune krystaller.

Analyse:

Teoretisk: C 47,91, H 5,93, N 5,88,
Funnet: C 47,62, H 6,10, N 6,15.

5

Eksempel 10

Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(2-aminotiazol-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen.

10 2-di-n-propylamino-8-acetyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (1,3 g; 4,8 mmol) (fremstilt som i eksempel 5) ble oppløst i 15 ml eddiksyre og 1,2 ml (5,7 mmol) av en blanding av 31% hydrogenbromid i eddiksyre ble tilsatt fulgt av 0,29 ml brom i eddiksyre. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30
15 minutter, hvorefter den ble inndampet, og resten ble oppløst i metanol. Tiourea (0,4 g, 5,2 mmol) ble tilsatt og blandingen ble tilbakeløpskokt i 2 timer og deretter omrørt ved romtemperatur i 2 dager. Blandingen ble helt i vann og pH-verdien ble justert til 12 med ammoniumhydroksyd. Blandingen
20 ble deretter ekstrahert med metylenklorid og ekstraktet ble tørket over natriumsulfat og inndampet til oppnåelse av 1,7 g av en rest.

Resten ble anbragt på en silisiumdioksydgelkolonne og ble
25 eluert med en 2:1-blanding av eter og heksan inneholdende spor av ammoniumhydroksyd. De passende fraksjonene ble kombinert til oppnåelse av 0,87 g av tittelforbindelsen. (Rf=0,27 i 3:1 eter og heksan inneholdende spor av ammoniumhydroksyd).

30

Maleatsaltet ble dannet. Krystallisering fra etanol ga maleatsaltet som fargeløse krystaller. Smp. 147-149°C.

Analyse:

35 Teoretisk: C 55,95, H 6,43, N 7,24,
Funnet: C 56,17, H 6,23, N 7,15.

Eksempel 11

Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(tiazol-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen, p-toluen-sulfonatsalt.

5 Til 5 ml 85% fosforsyre ble det tilsatt 0,87 g (2,6 mmol) 2-di-n-propylamino-8-(2-aminotiazol-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (meget lite oppløst). Oppløsningsmidlet ble deretter endret ved tilsetning av 20 ml 35% svovelsyre. Blandingen ble avkjølt til 0°C og en konsentrert vandig oppløsning av 460
10 mg (6,6 mmol) natriumnitritt ble tilsatt med sprøyte under overflaten av reaksjonsblandingen. Blandingen ble tilsatt langsomt til 20 ml 50% hypofosforsyrling ved 0°C og reaksjonsblandingen ble deretter oppvarmet til romtemperatur i en time. Blandingen ble helt på is og pH-verdien justert til 11
15 med ammoniumhydroksyd. Blandingen ble ekstrahert med metylenklorid og ekstraktet ble tørket over natriumsulfat og inndampet til oppnåelse av 0,7 g av en rest.

Resten ble anbragt på en silisiumdioksydgelkolonne og ble
20 eluert med en 2:1-blanding av heksan og eter inneholdende spor av ammoniumhydroksyd. De passende fraksjonene ble kombinert til oppnåelse av 350 mg av en olje. Dette materialet ble omdannet til p-toluensulfonatsaltet og omkrystallisert fra en blanding av etylacetat og heksan til oppnåelse
25 av 220 mg av et lysebrunt faststoff, smp. 143-144°C.
MS (FD): 315(100).

Analyse:

Teoretisk ($\cdot 1/3 \text{ H}_2\text{O}$):

30 C 63,38, H 7,09, N 5,69,
Funnet: C 63,29, H 7,01, N 5,67.

Eksempel 12

Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(kinol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen.

5 2-di-n-propylamino-8-brom-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (1 g, 3,22 mmol) ble tilsatt til en tilbakeløpskokende blanding av magnesiumspon (120 mg, 4,9 mmol) i 50 ml THF. Dannelse av Grignard-reagensen ble initiert ved tilsetning av 0,2 ml 1,2-dibrometan (0,002 mmol). Etter 1,5 timer ble 220 mg (0,33
10 mmol) Ni(PPh₃)₂Cl₂ i 10 ml THF tilsatt fulgt av 800 mg (4,89 mmol) 2-klorkinolin. Oppløsningen fortsatte å tilbakeløpskoke i 15 minutter hvoretter den ble avkjølt, helt i vann, og ekstrahert tre ganger med metylenklorid. Ekstraktet ble tørket med natriumsulfat og konsentrert til oppnåelse av 2,1
15 g av en sort olje. Råproduktet ble rensert ved anvendelse av to flammekolonner. Den første ble eluert med 1:1 heksaner:eter og den andre med 20:1 metylenklorid:metanol. 130 mg av tittelforbindelsen ble oppsamlet som produkt. Etter krystallisering i etanol og vann ble 66 mg fast stoff
20 utvunnet, smp. 82°C.

Analyse:

Teoretisk (·1/3 H₂O):

C 82,37, H 8,48, N 7,68

25 Funnet: C 82,33, H 8,44, N 7,73.

Eksempel 13

Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(kinol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen, hydrobromidsalt.

30 Til en tilbakeløpskokende blanding av 520 mg (21 mmol) magnesium i 50 ml THF ble det tilsatt 5 g (16,13 mmol) 2-di-n-propylamino-8-brom-1,2,3,4-tetrahydronaftalen. En Grignard-reagens ble dannet etter 2 timers tilbakeløpskoking og
35 deretter ble 1,05 g (1,6 mmol) av Ni(PPh₃)₂Cl₂ i 25 ml THF tilsatt med en sprøyte. Etter fem minutter ble 3-bromkindin

(3 ml, 21 mmol) tilsatt i 25 ml THF. Reaksjonen fortsatte til tilbakeløp i en time.

Etter avkjøling ble oppløsningen helt i en vandig oppløsning av natriumbikarbonat og ekstrahert tre ganger med metylenklorid. Etter tørking med natriumsulfat og konsentrasjon ble 7,2 g av en sort olje oppnådd. Dette materialet ble rensset ved flammekolonnekromatografi og eluering ble foretatt med en 1:1-blanding av eter:heksaner.

En porsjon av materialet (500 mg) ble benyttet for å fremstille HBr-salt. Ved krystallisering fra metanol og eter ble 423 mg utvunnet, smp. 200°C.

Analyse:

Teoretisk:	C 57,71,	H 6,20,	N 5,38,
Funnet:	C 57,75,	H 6,27,	N 5,34.

Eksempel 14

Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(pyrid-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen, oksalatsalt.

2-di-n-propylamino-8-brom-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (5 g, 16,12 mmol) i 50 ml THF ble langsomt tilsatt til en tilbakeløpskokende blanding av 500 mg (20 mmol) magnesium i 50 ml THF. Initiering av Grignard-reagensen ble foretatt med en dråpe av tilsatt 1,2-dibrom-etan. Tilbakeløpskoking fortsatte i 2 timer før 1,05 g (1,6 mmol) Ni(PPh₃)₂Cl₂ i 25 ml THF og 3 ml (31,7 mmol) 3-brompyridin i 25 ml THF ble tilsatt. Etter tilbakeløpskoking i ytterligere 15 minutter ble blandingen avkjølt, helt i natriumbikarbonat, og ekstrahert med metylenklorid. Ekstraktene ble tørket med magnesiumsulfat og konsentrert hvilket ga 10,2 g av en sort olje.

Råproduktet ble rensset ved flammekolonnekromatografi ved bruk av 1:1 eter:heksan som oppløsningsmiddel til oppnåelse av 1,05 g av den frie basen av tittelforbindelsen.

Oksalsyresaltet ble dannet og krystallisert fra aceton/eter til oppnåelse av 173 mg produkt, smp. 135°C.

5 Analyse:

Teoretisk: C 69,32, H 7,59, N 7,03,

Funnet: C 68,94, H 7,62, N 6,90.

Eksempel 15

10 Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(pyrid-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen, oksalatsalt.

2-di-n-propylamino-8-brom-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (5 g, 16,72 mmol) i 50 ml THF ble langsomt tilsatt en tilbakeløpskokende blanding av 500 mg (20 mmol) magnesiumspon i 50 ml 15 THF. Initiering av Grignard-reagensen ble foretatt med en dråpe av 1,2-dibrometan. Tilbakeløpskoking fortsatte i 2 timer før tilsetning av 1,05 g (1,6 mmol) Ni(PPh₃)₂Cl₂ i 25 ml THF og 3 ml (31,7 mmol) 2-brompyridin i 25 ml THF. 20 Reaksjonsblandingen tilbakeløpskokte i ytterligere 15 minutter før avkjøling, helling i vann og ekstraksjon med metylenklorid. Ekstraktene ble tørket med natriumsulfat og konsentrert til oppnåelse av 10,5 g av en sort olje.

25 Rensing ble foretatt ved flammekolonnekromatografi under eluering med 1:1 heksaner:eter til oppnåelse av 1,5 g av den frie basen av tittelforbindelsen. Oksalsyresaltet ble dannet og krystallisert fra aceton/eter til oppnåelse av 215 mg av et brunt pulver, smp. 135°C.

30

Analyse:

Teoretisk: C 69,32, H 7,59, N 7,03,

Funnet: C 69,12, H 7,64, N 6,88.

35

Eksempel 16

Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(pyrid-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen, oksalatsalt.

5 2-di-n-propylamino-8-brom-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (5 g; 16,12 mmol) i 50 ml THF ble langsomt tilsatt til en tilbake-løpskokende blanding av 500 mg (20 mmol) magnesiumspon i 50 ml THF. Initiering av Grignard-reagensen ble bevirket ved hjelp av en dråpe 1,2-dibrometan. Tilbake-løpskoking fortsatte
10 i 2 timer før tilsetning av 105 g (1,6 mmol) $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ i 25 ml THF og 3 ml (31,2 mmol) 4-klorpyridin i 25 ml THF. Reaksjonsblandingen tilbake-løpskokte i ytterligere 1,5 timer før avkjøling, helling i vann og ekstraksjon med metylenklorid. Ekstraktene ble tørket med magnesiumsulfat og
15 konsentrert til oppnåelse av 9,7 g av en sort olje.

Rensing ble foretatt ved flammekolonnekromatografi ved eluering med 1:1 heksan:eter. Fri base av tittelforbindelsen (850 mg) ble utvunnet. Oksalsyresaltet (206 mg) ble
20 fremstilt og krystallisert i metanol/eter, smp. 191°C.

Analyse:

Teoretisk:	C 69,32,	H 7,59,	N 7,03,
Funnet:	C 69,47,	H 7,55,	N 6,99.

25

Eksempel 17

Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(indoksazin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen, hydrokloridsalt.

30 2-di-n-propylamino-8-brom-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (1,0; 3,22 mmol) oppløst i THF (25 ml) ble avkjølt til -78°C og 2,5 ml n-butyllitium (1,27M i heksan) ble tilsatt. Etter en time ble o-fluorbenzoylchlorid (0,38 ml, 3,22 mmol) tilsatt. Blandingen ble omrørt i 10 minutter ved -78°C, hvorefter
35 reaksjonsblandingen ble bråkjølt ved tilsetning av vann ved -78°C. Reaksjonsblandingen ble gjort basisk med NaOH og ekstrahert tre ganger med metylenklorid. Det basiske

ekstraktet ble tørket (Na_2SO_4) og konsentrert til oppnåelse av 2,0 g av en uren rest. Rensing av dette materialet ved flammekromatografi på en silisiumdioksydgelkolonne ved bruk av 1:1 eter:heksan inneholdende spor av ammoniumhydroksyd som oppløsningsmiddel ga 2-di-n-propylamino-8-(2'-fluorbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (340 mg).

Til 47,5 mg acetonoksim (0,65 mmol) i 25 ml THF ble det tilsatt 73 mg (0,65 mmol) kalium-t-butoksyd. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i en time hvorefter 210 mg 2-di-n-propylamino-8-(2'-fluorbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen i THF ble tilsatt via en sprøyte. Den resulterende blanding ble tilbakeløpskokt i 3 timer hvorefter den ble avkjølt og helt i en vandig oppløsning av ammoniumklorid. Blandingen ble deretter ekstrahert med eter og ekstraktet ble tørket og konsentrert til oppnåelse av 343 mg 2-di-n-propylamino-8-[2-[(isopropylidenamino)oksy]benzoyl]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen.

Den foregående forbindelse ble omrørt ved tilbakeløp i 2,5 timer i en blanding av 10 ml 5% saltsyre og 10 ml etanol hvorefter den ble omrørt ved romtemperatur natten over. Blandingen ble deretter helt i vann, gjort basisk med natriumbikarbonat og ekstrahert med metylenklorid. Ekstraktet ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert til oppnåelse av 219 mg urent produkt.

Resten ble rensert ved flammekolonnekromatografi ved bruk av en 10:1-blanding av metylenklorid og metanol som elueringsmiddel for oppnåelse av 121 mg av den frie basen av tittelforbindelsen.

Den frie basen ble omdannet til hydrokloridsaltet som ble omkrystallisert fra en blanding av etylacetat og eter til oppnåelse av 45 mg av et fast stoff, smp. 186°C .

Eksempel 18

2-di-n-propylamino-8-(5-hydroksyisoksazol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen.

5 2-di-n-propylamino-8-(t-butoksykarbonylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (fremstilt som i eksempel 6) (1,0 g, 3,3 mmol) ble opptatt i 25 ml metanol. 10 ekvivalenter av hydroksylaminhydroklorid (8,3 g, 33 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 48 timer. 10 Oppløsningen ble filtrert for å fjerne ubrukt hydroksylaminhydroklorid. Blandingen ble deretter konsentrert og tre krystalliseringer ble foretatt fra metanol/etylacetat. Tittelforbindelsen (30 mg) ble utvunnet.

15 FD-massespektroskopi viser korrekte masse på 314.

Eksempel 19

Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(5-metoksyisoksazol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen.

20

Diazometan (20 mmol) ble utviklet ved tilsetning av 4,29 g (29 mmol) 1-metyl-3-nitro-1-nitrosoguanidin til en 25% oppløsning av KOH (10 ml) og eter (30 ml) i et isbad. Eteroppløsningen ble dekantert i en oppløsning av 25 ml 25 metanol inneholdende 200 mg 2-di-n-propylamino-8-(5-hydroksyisoksazol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen. Etter 15 minutters omrøring ble nitrogengass blåst inn i reaksjonskolben for å bevirke fjerning av overskuddet av diazometan. Blandingen ble deretter helt i vann og 1 g av urent materiale 30 ble utvunnet etter ekstraksjon med metylenklorid, tørking (magnesiumsulfat) og konsentrering. Råproduktet ble rensset ved flammekolonnekromatografi ved eluering med 10:1 metylenklorid:metanol. Tittelforbindelsen (60 mg) ble oppsamlet som en brun olje.

35

Eksempel 20

Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(3-bromisokszazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen, maleatsalt.

5 Til en oppløsning av 2-di-n-propylamino-8-jod-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (4,3 g, 12,1 mmol) i trietylamin (100 ml) ble det tilsatt kobber(I)jodid (228 mg), bis(trifenylfosfin)-palladium(II)klorid (841 mg) og trimetylsilylacetylen (1,7 ml). Denne blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten
10 over. Reaksjonsblandingen ble helt i vann og ekstrahert med eter. Ekstraktet ble vasket med saltoppløsning, tørket (Na_2SO_4) og konsentrert til oppnåelse av 5 g råprodukt. Rensing ved flammekromatografi ved anvendelse av 20:1 metylenklorid:metanol som oppløsningsmiddel ga 4,33 g 2-di-n-propylamino-8-(2-trimetylsilyletynyl)-1,2,3,4-tetrahydro-
15 naftalen som ble benyttet i den neste reaksjonen.

En oppløsning av 2-di-n-propylamino-8-(2-trimetylsilyl-
20 etynyl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (4,3 g) og tetraetyl-ammoniumfluorid (12,1 mmol) i tetrahydrofuran (150 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer og ved tilbakeløp i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten oppløst i metylenklorid. Denne oppløsningen ble vasket med vann, tørket (Na_2SO_4), og konsentrert til oppnåelse av 3,6 g av en
25 brun olje. Rensing ved flammekromatografi ved bruk av 20:1 metylenklorid:metanol som oppløsningsmiddel ga 2-di-n-propylamino-8-etynyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (1,1 g, 36% totalt).

30 2-di-n-propylamino-8-etynyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (900 mg; 3,5 mmol) ble omrørt ved romtemperatur i 90 ml etylacetat inneholdende 1 ml vann. Br_2CNOH (715,8 mg) i 10 ml etylacetat ble tilsatt og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 dager hvorefter 150 mg kaliumkarbonat og 250 mg Br_2CNOH ble
35 tilsatt. Blandingene ble omrørt i ytterligere 4 timer hvorefter den ble helt i vann og vasket med etylacetat. Etylacetatvaskingene ble kombinert, tørket og konsentrert til

oppnåelse av en rest på 1,0 g. Resten ble rensert ved flammekolonnekromatografi ved bruk av 20:1 CH₂Cl₂:MeOH. De passende fraksjonene ble kombinert til oppnåelse av ca. 120 mg materiale. Eter ble tilsatt og et fast stoff ble dannet og dette ble fjernet ved filtrering. Filtratet inneholdt produkt som ble omdannet til maleatsaltet. Krystallisering fra en blanding av etylacetat og heksan ga tittelforbindelsen (84 mg), smp. 113-114°C.

10 Analyse:

Teoretisk:	C 55,99,	H 5,92,	N 5,68,
Funnet:	C 55,77,	H 5,90,	N 5,48.

Eksempel 21

15 Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(4-metylisoksazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen, maleatsalt.

2-di-n-propylamino-8-brom-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (8,5 g; 27,4 mmol) ble oppløst i 80 ml THF og avkjølt til -78°C hvorefter 25,7 ml n-butyllitium (1,6M i heksan) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -78°C i en time hvorefter 2,4 ml (32,9 mmol) propionaldehyd ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur og deretter helt i vann, og ekstrahert med metylenklorid. Ekstraktet ble tørket over natriumsulfat og inndampet til oppnåelse av 9,1 av en gul olje.

Oljen ble anbragt på en silisiumdioksydgelkolonne og ble eluert med en blanding av 3% metanol i metylenklorid inneholdende spor av ammoniumhydroksyd. De passende fraksjonene ble kombinert til oppnåelse av 6,5 g (82,0%) 2-di-n-propylamino-8-(1'-hydroksypropyl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen som en klar olje.

35 Det foregående produktet ble oppløst i 250 ml metylenklorid, og 17,0 g (78,7 mmol) pyridiniumklorkromat (PCC) ble tilsatt sammen med 30 g 4Å molekylarsikter. Blandingen ble omrørt i 3

timer ved romtemperatur, hvorefter 250 ml eter og Celite ble tilsatt. Blandingen ble helt på en kort silisiumdioksydgelkolonne og eluert med eter. Metanol ble tilsatt for å oppløse det brune slammet som hadde blitt utfelt ved tilsetning av eter til reaksjonsblandingen. Dette materialet ble tilsatt til kolonnen og eluert med 10% metanol i metylenklorid. Elueringsmidlet ble konsentrert til oppnåelse av en brun olje som ble ytterligere rensert ved kolonnekromatografi under anvendelse av 2:1 heksaner:eter og deretter ren eter som oppløsningsmiddel. Fraksjoner inneholdende produktet ble kombinert og konsentrert til oppnåelse av 4,7 g 2-di-n-propylamino-8-propionyl-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen.

2-di-n-propylamino-8-propionyl-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen (1,5; 5,2 mmol) ble oppløst i 50 ml toluen, og 2,2 ml tris(dimetylamino)metan ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til 80°C natten over. Blandingen ble deretter inndampet og resten opptatt i 15 ml eddiksyre. Hydroksylaminhydroklorid (730 mg; 10,4 mmol) ble tilsatt og blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Blandingen ble helt i vann, pH-verdien justert til 11 med ammoniumhydroksyd og den resulterende blanding ble ekstrahert med metylenklorid. Ekstraktet ble tørket over natriumsulfat og inndampet til oppnåelse av 1,5 g av en oransjefarget olje.

Oljen ble anbragt på en silisiumdioksydgelkolonne og ble eluert med en 2:1-blanding av heksan og eter inneholdende spor av ammoniumhydroksyd. De passende fraksjonene ble kombinert til oppnåelse av 1,0 g (61,3%) av den frie basen av tittelforbindelsen.

50 mg av den frie basen ble omdannet til maleatsaltet og omkrystallisert fra en blanding av etanol og eter til oppnåelse av 55 mg hvite krystaller, smp. 118°C.

Analyse for $C_{24}H_{32}N_2O_5$:

Teoretisk: C 67,27, H 7,53, N 6,54,

Funnet: C 66,90, H 7,60, N 6,35.

5 Eksempel 22

Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(4-etylisoksazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen.

2-di-n-propylamino-8-brom-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (5,0 g, 16,1 mmol) ble oppløst i 50 ml THF, og blandingen ble avkjølt til $-78^{\circ}C$ hvoretter 21,0 ml n-butyllitium (0,92M i heksan) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 30 minutter og 1,85 ml (21,0 mmol) butyraldehyd ble tilsatt. Blandingen fikk oppvarmes til romtemperatur og ble omrørt natten over hvoretter den ble helt i vann og ekstrahert med metylenklorid. Ekstraktet ble tørket over natriumsulfat og inndampet til oppnåelse til 6,4 g av en rest. Resten ble plassert på en silisiumdioksydgelkolonne og ble eluert med en blanding av 2% metanol i metylenklorid inneholdende spor av ammoniumhydroksyd. De passende fraksjonene ble kombinert til oppnåelse av 4,8 g 2-di-n-propylamino-8-(1'-hydroksybutyl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen som en tykk olje.

Oljen (4,0 g; 13,2 mmol) ble oppløst i 200 ml metylenklorid og 4Å molekyllarsikter (30 g) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt og 10,0 g (46,2 mmol) PCC ble tilsatt. Omrøring ble fortsatt i 3 timer ved romtemperatur hvoretter blandingen ble helt på en pute av silisiumdioksydgel og eluert i rekkefølge med eter og 3% metanol i metylenklorid inneholdende spor av ammoniumhydroksyd for å utvinne produktet som en brun olje.

Oljen ble plassert på en silisiumdioksydgelkolonne og ble eluert med en blanding av 3% metanol og metylenklorid inneholdende spor av ammoniumhydroksyd. De passende fraksjonene ble kombinert til oppnåelse av en olje som, ved oppløsning i eter, forårsaket dannelse av et brunt bunnfall. Bunnfallet ble fjernet ved filtrering og filtratet ble

inndampet til oppnåelse av 3,0 g 2-di-n-propylamino-8-butyryl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen som en lysebrun olje.

5 Kalium-t-butoksy (0,82 g; 7,3 mmol) ble suspendert i 100 ml tetrahydrofuran (THF). Etylformiat (1,0 g; 13,3 mmol) og 2-di-n-propylamino-8-butyryl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (1,0 g; 3,3 mmol) i THF ble tilsatt til blandingen. Den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur natten over. Hydroksylamin (1,2 g; 16,6 mmol) ble tilsatt fulgt av tilstrekkelig
10 vann til å oppløse det faste stoffet. Den resulterende blanding som hadde en pH-verdi på 6 ble omrørt ved romtemperatur i 20 timer hvorefter den ble helt i vann og pH-verdien ble justert til 12 med ammoniumhydroksyd. Blandingene ble deretter ekstrahert med metylenklorid. Ekstraktet ble
15 tørket over natriumsulfat og inndampet. Resten ble oppløst i 100 ml toluen og 100 mg p-toluensulfonsyre ble tilsatt. Blandingene ble deretter tilbakeløpskokt i 1,5 timer hvorefter den ble helt i vann og ekstrahert med metylenklorid. Metylenkloridekstraktet ble tørket over natriumsulfat og
20 inndampet.

Resten ble plassert på en silisiumdioksydgelkolonne og ble eluert med en 2:1-blanding av heksan og eter inneholdende spor av ammoniumhydroksyd. De passende fraksjonene ble
25 kombinert til oppnåelse av 0,9 g tittelforbindelsen.
MS(FD); 327(100)

Eksempel 23

30 Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(3-metylisoksazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen, maleatsalt.

Kalium-t-butoksyd (450 mg; 4,0 mmol) ble suspendert i THF, og 0,7 ml (7,3 mmol) etylacetat og 0,5 g (1,8 mmol) 2-di-n-propylamino-8-acetyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (fremstilt
35 som i eksempel 5) i THF ble tilsatt. Den totale mengde THF som ble benyttet var 30 ml. Blandingene ble deretter omrørt natten over ved romtemperatur hvorefter 640 mg (9,2 mmol)

hydroksylaminhydroklorid ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 64 timer. Blandingen ble helt i vann og pH-verdien justert til 6-12 med ammoniumhydroksyd. Blandingen ble deretter ekstrahert med en 3:1-blanding av kloroform og isopropylalkohol. Ekstraktet ble tørket over natriumsulfat og inndampet til oppnåelse av 450 mg av et fast stoff. Det faste stoffet ble oppløst i toluen, en liten mengde p-toluensulfonsyre ble tilsatt og blandingen ble tilbakeløpskokt i 2 timer. Blandingen ble deretter helt i vann, pH-verdien justert til 12 med ammoniumhydroksyd, og blandingen ekstrahert med metylenklorid. Metylenklorid-ekstraktet ble tørket over natriumsulfat og inndampet til oppnåelse av 390 mg av en brun olje.

Oljen ble plassert på en silisiumdioksydgelkolonne og eluert med en blanding av 2% metanol i metylenklorid inneholdende spor av ammoniumhydroksyd. De passende fraksjonene ble kombinert til oppnåelse av 210 mg (35%) av den frie basen av tittelforbindelsen.

Forbindelsen ble omdannet til maleatsaltet som ble omkrystallisert fra en blanding av etanol og eter til oppnåelse av 200 mg av tittelforbindelsen, smp. 125,5-127,5°C.
MS(FD); 313(100).

Analyse for $C_{24}H_{31}N_2O_5$:

Teoretisk:	C 67,27,	H 7,53,	N 6,54,
Funnet:	C 67,52,	H 7,29,	N 6,48.

Eksempel 24

Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(3-fenylisoksazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen, hydrobromidsalt.

Acetofenonoksim (750 mg; 5,5 mmol) ble oppløst i THF og blandingen ble avkjølt til -5°C. n-butyllitium (12,0 ml; 11,1 mmol) ble tilsatt og blandingen ble omrørt ved -5°C i en time. 2-di-n-propylamino-8-metoksykarbonyl-1,2,3,4-tetra-

hydronaftalen (fremstilt som i eksempel 6) (0,8 g; 2,8 mmol) ble oppløst i THF ble tilsatt (totalt THF i blandingen tilsvarer 100 ml), og blandingen ble oppvarmet til romtemperatur. Blandingene ble deretter helt i vann og ekstrahert med metylenklorid. Ekstraktet ble tørket over natriumsulfat og inndampet til oppnåelse av 1,4 g av en rest.

Resten ble anbragt på en silisiumdioksydgelkolonne og ble eluert med 2:1-blanding av heksan og eter inneholdende spor av ammoniumhydroksyd. De passende fraksjonene ble kombinert til oppnåelse av 220 mg av den frie basen av tittel-forbindelsen.

Den frie basen ble omdannet til hydrobromidsaltet som ble omkrystallisert fra en blanding av metanol og etylacetat til oppnåelse av 150 mg av et hvitt pulver, smp. 171,5-173°C. MS(FD); 374(100).

Analyse for $C_{25}H_{30}N_2OBr$:

Teoretisk:	C 65,93,	H 6,86,	N 6,15,
Funnet:	C 65,74,	H 6,86,	N 5,92.

Eksempel 25

Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(isokszol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen, hydrokloridsalt.

Til en oppløsning av 2-di-n-propylamino-8-acetyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (3,5 mmol) (fremstilt som i eksempel 5) i metanol (50 ml) ble det tilsatt en oppløsning av hydroksylaminhydroklorid (2,4 g, 35 mmol) i vann (10 ml). Oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Reaksjonsblandingen ble helt i vann, pH-verdien ble justert til 12 og deretter ekstrahert med metylenklorid. Ekstraktet ble tørket (Na_2SO_4) og konsentrert til oppnåelse av 1,5 g av en tykk olje. Rensing ved flammekromatografi ved anvendelse av 3% metanol i metylenklorid inneholdende spor av ammoniumhydroksyd og deretter 5% metanol i metylenklorid inneholdende spor av

ammoniumhydroksyd som eluerende oppløsningsmiddel, ga 0,98 g 2-di-n-propylamino-8-(1-oksiminoetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen.

5 2-di-n-propylamino-8-(1-oksimidoetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen (0,8 g, 2,8 mmol) ble oppløst i THF og oppløsningen ble avkjølt til -5°C hvorefter 9,2 ml (9,7 mmol) n-butyl-litium ble tilsatt. Blandingen ble farget dyp rød. Etter omrøring i en time ved -5°C ble N,N-dimetylformamid tilsatt
10 og blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Blandingen ble helt i en oppløsning av 3 g svovelsyre i 2 ml av en 4:1-blanding av THF og vann. Den resulterende blanding ble tilbakeløpskokt i en time hvorefter den ble helt i vann og pH-verdien ble justert til 12 med ammoniumhydroksyd.
15 Blandingen ble ekstrahert med metylenklorid og ekstraktet ble tørket over natriumsulfat og inndampet til oppnåelse av 1,1 g av en rest.

Resten ble anbragt på en silisiumdioksydgelkolonne og ble
20 eluert med en 2:1-blanding av heksan og eter inneholdende spor av ammoniumhydroksyd. De passende fraksjonene ble kombinert til oppnåelse av 210 mg av den frie basen av tittelforbindelsen.

25 Den frie basen ble omdannet til hydrokloridsaltet og omkrystallisert to ganger fra en blanding av metanol og etylacetat til oppnåelse av 100 mg av et lysebrunt krystallinsk fast stoff, smp. $183-184^{\circ}\text{C}$.

30 **Analyse:**

Teoretisk:	C 68,14,	H 8,13,	N 8,37,
Funnet:	C 67,74,	H 8,30,	N 8,20.

Eksempel 26

Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(4-metylisoksazol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen, hydrobromidsalt.

- 5 Til en oppløsning av 2-di-n-propylamino-8-propionyl-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen (0,7 g, 2,4 mmol) (fremstilt som i eksempel 21) i metanol (40 ml) ble det tilsatt en oppløsning av hydroksylaminhydroklorid (1,7 g, 24 mmol) i vann (10 ml). Oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur natten over.
- 10 Reaksjonsblandingen ble helt i vann, pH-verdien justert til 12 og deretter ble den ekstrahert med metylenklorid. Ekstraktet ble tørket (Na_2SO_4) og konsentrert til oppnåelse av 760 mg 2-di-n-propylamino-8-(1-oksiminopropyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen av tilstrekkelig renhet til å kunne
- 15 benyttes i det neste trinnet.

- 2-di-n-propylamino-8-(1-oksimidopropyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen (0,76 g; 2,5 mmol) ble oppløst i THF og oppløsningen ble avkjølt til -5°C hvorefter 8,8 ml (8,8 mmol) n-butyl-litium ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i en time ved -5°C
- 20 og i løpet av denne tiden ble blandingen farget dyp oransjerød. DMF (0,39 ml; 5,0 mmol) ble tilsatt og avkjøling avsluttet. Blandingen ble omrørt i 45 minutter og deretter helt i en blanding inneholdende 3 g svovelsyre i 25 ml av en
- 25 4:1-blanding av THF og vann. Den resulterende blanding ble tilbakeløpskokt i en time og deretter omrørt ved romtemperatur natten over. Blandingen ble helt i vann, vasket med eter og pH-verdien justert til 12 med ammoniumhydroksyd-oppløsning. Blandingen ble deretter ekstrahert med metylen-
- 30 klorid og ekstraktet ble tørket over natriumsulfat og inndampet til en rest (1,0 g).

- Resten ble anbragt på en silisiumdioksydgelkolonne og ble eluert med en 2:1-blanding av heksan og eter inneholdende
- 35 spor av ammoniumhydroksyd. De passende fraksjonene ble kombinert til oppnåelse av 340 mg av den frie basen av tittelforbindelsen.

Den frie basen ble omdannet til hydrobromidsalt, omkrystallisert fra en blanding av metanol og etylacetat til oppnåelse av 215 mg av tittelforbindelsen, smp. 156-157°C.

5 MS(FD): 313(100).

Analyse:

Teoretisk: C 61,07, H 7,43, N 7,12,

Funnet: C 61,06, H 7,71, N 6,72.

10

Eksempel 27

Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(4-etylisoksazol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen.

15

2-di-n-propylamino-8-butyryl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (1 g; 3,3 mmol) (fremstilt som i eksempel 22) ble oppløst i 40 ml metanol og 2,3 g (33 mmol) hydroksylaminhydroklorid oppløst i vann ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 20 timer hvorefter den ble helt i vann og pH-verdien ble justert til 10 ved bruk av ammoniumhydroksyd. Blandingen ble deretter ekstrahert med metylenklorid og ekstraktet ble tørket over natriumsulfat og inndampet. Resten ble plassert på en silisiumdioksydgelkolonne og ble eluert med en gradientblanding av 3-5% metanol i metylenklorid inneholdende spor av ammoniumhydroksyd. De passende fraksjonene ble kombinert og inndampet til oppnåelse av 1,1 g 2-di-n-propylamino-8-(1-oksiminobutyl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen. (Rf=0,30 i 4% metanol og metylenklorid inneholdende spor av ammoniumhydroksyd).

20

25

30

MS(FD): 316(100).

Produktet (1,0 g; 3,2 mmol) ble oppløst i THF og 5,0 ml (7,0 mmol) n-butyllitium ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -5°C i en time og i løpet av denne tiden utviklet det seg en rød farge. N,N-dimetylformamid (0,5 ml; 6,3 mmol) ble tilsatt og blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Blandingen ble deretter helt i 40 ml av en 4:1-blanding av

35

THF og vann inneholdende 6 g svovelsyre. Den resulterende blanding ble tilbakeløpskokt i 2 timer, avkjølt til romtemperatur, helt i vann, og pH-verdien ble justert til 12 ved bruk av ammoniumhydroksyd. Blandingen ble deretter ekstrahert med metylenklorid og ekstraktet ble tørket over natriumsulfat og inndampet til oppnåelse av 1,15 g av en rest.

Resten ble plassert på en silisiumdioksydgelkolonne og ble eluert med en 2:1-blanding av heksan og eter inneholdende spor av ammoniumhydroksyd. De passende fraksjonene ble kombinert til oppnåelse av 270 mg av tittelforbindelsen. (Rf=0,28 i 2:1 heksan og eter inneholdende spor av ammoniumhydroksyd).

MS(FD): 327(100).

Eksempel 28

Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(5-metylisoksazol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen, hydrobromidsalt.

2-di-n-propylamino-8-(1-oksimidoetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen (fremstilt som i eksempel 25) (1,1 g; 3,8 mmol) ble oppløst i 100 ml THF og avkjølt til -5°C . n-butyllitium (5,3 ml; 8,4 mmol) ble tilsatt og en dyp rød farge vedvarte. Etter 30 minutter ble 0,45 ml (4,6 mmol) etylacetat tilsatt og blandingen ble oppvarmet til romtemperatur. Blandingen ble deretter helt i vann og det hele ekstrahert med metylenklorid. Ekstraktet ble tørket over natriumsulfat og inndampet til en rest. Resten ble oppløst i toluen og 100 mg p-toluen-sulfonsyre ble tilsatt. Blandingen ble tilbakeløpskokt i en time hvorefter den ble avkjølt til romtemperatur, helt i vann, og pH-verdien justert til 12 med ammoniumhydroksyd. Blandingen ble ekstrahert med metylenklorid og ekstraktet ble tørket over natriumsulfat og inndampet til oppnåelse av 1,1 g av en rest.

Resten ble plassert på en silisiumdioksydgelkolonne og ble eluert først med en 2:1-blanding av heksan:eter inneholdende

spor av ammoniumhydroksyd og deretter en 1:1-blanding av heksan og eter inneholdende spor av ammoniumhydroksyd. De passende fraksjonene ble kombinert til oppnåelse av 260 mg av den frie basen som ble omdannet til hydrobromidsaltet. Saltet ble omkrystallisert fra etylacetat til oppnåelse av 115 mg mørke krystaller som ble krystallisert fra en blanding av metanol, etylacetat og heksan til oppnåelse av 100 mg av tittelforbindelsen, smp. 165-165,5°C.

MS(FD): 312(100).

Analyse:

Teoretisk:	C 61,07,	H 7,43,	N 7,12,
Funnet:	C 61,30,	H 7,43,	N 6,92.

Eksempel 29

Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(5-metyltioisoksazol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen.

2-di-n-propylamino-8-acetyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (fremstilt som i eksempel 5) (1,0 g; 3,7 mmol) oppløst i THF ble tilsatt til en oppløsning av 0,9 g (8,1 mmol) kalium-t-butoksyd i THF. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i en time. Karbondisulfid (0,26 ml, 4,4 mmol) ble tilsatt og blandingen ble omrørt i 30 minutter hvorefter 0,52 ml (8,4 mmol) metyljodid ble tilsatt. Omrøring ble fortsatt natten over hvorefter blandingen ble helt i vann, pH-verdien justert til 12 ved anvendelse av ammoniumhydroksyd, og den resulterende blanding ekstrahert med metylenklorid. Ekstraktet ble tørket over natriumsulfat og inndampet til oppnåelse av 1,5 g av en gul olje.

Oljen ble plassert på en silisiumdioksydgelkolonne og ble eluert med en blanding av 3% metanol i metylenklorid inneholdende spor av ammoniumhydroksyd. 2-di-n-propylamino-8-[3,3-di(metyltio)-1-okso-prop-2-en-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (1,1 g) ble oppnådd.

Det foregående produkt (0,36 g; 0,95 mmol) og 260 mg (3,8 mmol) hydroksylaminhydroklorid i 10 ml metanol ble tilsatt til en natriummetoksydoppløsning fremstilt ved tilsetning av 130 mg (5,7 mmol) natrium til 10 ml metanol. Blandingen ble
5 tilbakeløpskokt natten over hvorefter den ble avkjølt til romtemperatur, helt i vann og pH-verdien justert til 12 ved bruk av en fortynnet oppløsning av saltsyre. Blandingen ble deretter ekstrahert med metylenklorid og en 3:1-blanding av kloroform og isopropylalkohol. Ekstraktet ble tørket over
10 natriumsulfat og inndampet til oppnåelse av 180 mg av en rest.

Resten ble separert på en flamme-silisiumdioksydgelkolonne ved bruk av en gradient av 3-5% metanol i metylenklorid
15 inneholdende spor av ammoniumhydroksyd. De passende fraksjoner ble kombinert til oppnåelse av 90 mg (27,4%) av tittelforbindelsen. ($R_f=0,39$ i 3% metanol og metylenklorid inneholdende spor av ammoniumhydroksyd).
MS(FD): 344(100).

20

Eksempel 30

Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(3-metyltioisoksazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydraftalen, maleatsalt.

25 2-di-n-propylamino-8-[3,3-di(metyltio)-1-okso-prop-2-en-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydraftalen (fremstilt som i eksempel 29) (0,64; 1,7 mmol) ble oppløst i en blanding av toluen og eddiksyre. Hydroksylaminhydroklorid (1,2 g; 17 mmol) og natriumacetat (1,2 g; 14 mmol) i 10 ml vann ble tilsatt.
30 Etanol (10 ml) ble deretter tilsatt for å gjøre blandingen homogen. Blandingen ble oppvarmet til 100°C i 18 timer hvorefter 0,6 g hydroksylaminhydroklorid ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved 100°C i ytterligere 4 timer og ytterligere 0,6 g hydroksylaminhydroklorid ble tilsatt.
35 Blandingen ble deretter omrørt i 2 timer ved 100°C og deretter ved romtemperatur natten over. Blandingen ble helt i vann, og den vandige blandingen ble vasket to ganger med eter

og deretter ekstrahert med 10% saltsyre. De vandige lagene ble kombinert og gjort basiske (pH 12). Blandingen ble deretter ekstrahert med metylenklorid og ekstraktet ble tørket over natriumsulfat og inndampet til oppnåelse av 560 mg av en mørkegul olje.

Oljen ble plassert på en silisiumdioksydgelkolonne og ble eluert med en gradient av 1,5-2% metanol i metylenklorid inneholdende spor av ammoniumhydroksyd. De passende fraksjonene ble kombinert til oppnåelse av 230 mg produkt. Produktet ble omdannet til maleatsaltet og omkrystallisert fra en blanding av etylacetat og heksan til oppnåelse av 210 mg av tittelforbindelsen, smp. 118-119,5°C.

MS(FD); 344(100).

Analyse:

Teoretisk:	C 62,59,	H 7,00,	N 6,08,
Funnet:	C 62,84,	H 7,04,	N 6,02.

Eksempel 31

Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(4-metoksyisoksazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalenhydrobromid.

2-di-n-propylamino-8-brom-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (5,0 g; 16,1 mmol) ble oppløst i 25 ml THF og avkjølt til -78°C hvorefter 3,22 ml n-butyllitium (1M i heksan) ble tilsatt. Blandingen ble holdt ved -78°C i 1,5 timer. Denne oppløsningen ble overført via en sprøyte til en oppløsning av metylmetoksyacetat (7,5 ml, 160 mmol) i THF ved -78°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over, helt i NaHCO₃-oppløsning og ekstrahert med CH₂Cl₂. Ekstraktet ble tørket (Na₂SO₄) og konsentrert til oppnåelse av 6,8 g råprodukt.

Materialet ble deretter plassert på en kromatografisk kolonne og produktet ble eluert ved bruk av 4% metanol i metylenklorid inneholdende spor av ammoniumhydroksyd. De passende

fraksjonene ble kombinert til oppnåelse av 1,4 g 2-di-n-propylamino-8-metoksyacetyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen.

5 En oppløsning av 2-di-n-propylamino-8-metoksyacetyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (1,0 g) og tris(dimetylamino)metan (1,5 ml) i toluen (25 ml) ble oppvarmet til tilbakeløp i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til oppnåelse av uren 2-di-n-propylamino-8-(1-okso-2-metoksy-3-(dimetylamino)-prop-2-enyl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (1,2 g).

10 Hydroksylaminhydroklorid (1,2 g) ble tilsatt til en oppløsning av 2-di-n-propylamino-8-(1-okso-2-metoksy-3-(dimetylamino)-prop-2-enyl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (1,1 g) i metanol og reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur
15 natten over. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten oppløst i toluen. p-toluensulfonsyre (660 mg) ble tilsatt til oppløsningen og reaksjonsblandingen oppvarmet til tilbakeløp i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten oppløst i en blanding av vann og metylenklorid. Denne
20 blandingen ble helt i en natriumbikarbonatoppløsning og den resulterende blanding ekstrahert med metylenklorid. Ekstraktet ble tørket med $MgSO_4$ og konsentrert til oppnåelse av en olje (600 mg). Rensing ved flammekromatografi ved bruk av 1:1 eter:heksaner som oppløsningsmiddel ga 160 mg av den
25 frie basen av tittelforbindelsen. Hydrobromidsaltet ble dannet. To omkrystalliseringer fra metanol/eter ga tittel-forbindelsen som hvite krystaller (86 mg), smp. 178°C.

Analyse:

30 Teoretisk: C 58,68, H 7,14, N 6,84,
Funnet: C 58,88, H 7,23, N 6,60.

Eksempel 32

Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(2-aminopyrimidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen.

5 2-di-n-propylamino-8-(1-okso-3-(dimetylamino)-prop-2-enyl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen, fremstilt som i eksempel 8 (0,18 g; 0,55 mmol) ble oppløst i 3 ml etanol. Til blandingen ble det tilsatt 0,07 g (1,1 mmol) guanidin og blandingen ble omrørt ved 60°C under nitrogen i 18 timer. Blandingens
10 deretter avkjølt til romtemperatur og i løpet av denne tiden dannet det seg et krystallinsk fast stoff. Krystallene ble filtrert, vasket med isopropylalkohol, eter og tørket i vakuum til oppnåelse av 70 mg av tittelforbindelsen som skinnende plater. Produktet ble omkrystallisert fra iso-
15 propylalkohol til oppnåelse av fargeløse krystaller, smp. 188-189°C.

Analyse:

Teoretisk: C 74,04, H 8,70, N 17,27,
20 Funnet: C 74,30, H 8,70, N 17,45.

Eksempel 33

Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(pyrazol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen, oksalatsalt.

25 2-di-n-propylamino-8-(1-okso-3-(dimetylamino)-prop-2-enyl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen, fremstilt som i eksempel 8 (0,75 g; 2,29 mmol) ble oppløst i 10 ml metanol. Til blandingen ble det tilsatt 0,16 ml hydrazin og blandingen ble omrørt ved
30 romtemperatur under nitrogen i 18 timer hvorefter de flyktige stoffene ble fjernet i vakuum til oppnåelse av en mørk oransjefarget rest. Resten ble oppløst i eter og plassert på en silisiumdioksyd-flammekolonne. Kolonnen ble eluert med eter inneholdende spor av ammoniumhydroksyd.

35

Fraksjoner 9-13 ble oppsamlet, kombinert og konsentrert i vakuum til oppnåelse av 0,39 g av en fargeløs viskøs olje.

Oljen ble omdannet til oksalatsaltet som ble krystallisert fra en blanding av etanol og eter til oppnåelse av 0,26 g av tittelforbindelsen som fargeløse krystaller, smp. 148-150°C.

5 Analyse:

Teoretisk: C 65,10, H 7,54, N 10,84,

Funnet: C 65,33, H 7,44, N 10,83.

Eksempel 34

10 Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(3-fenyl-1,2,4-oksa-diazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalenmaleatsalt.

Natrium (0,046 g; 2 mmol) ble tilsatt til 20 ml absolutt etanol. Til den resulterende oppløsning ble det deretter
15 tilsatt 1,63 g (12 mmol) benzamidoksim fulgt av 0,56 g (2 mmol) 2-di-n-propylamino-8-metoksykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen. Blandingen ble omrørt ved tilbakeløp i 18 timer hvorefter den ble filtrert og filtratet ble fortynnet med vann. Den vandige blandingen ble ekstrahert med metylen-
20 klorid og den organiske delen ble kombinert, tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum til oppnåelse av en grønn olje.

Oljen, oppløst i metylenklorid, ble plassert på en flamme-silisiumdioksydgelkolonne og kolonnen ble eluert med en 1:1-
25 blanding av heksaner og eter inneholdende spor av ammoniumhydroksyd.

Fraksjoner 4-7 ble kombinert og konsentrert i vakuum til
30 oppnåelse av 0,44 g av en fargeløs olje. Produktet ble omdannet til maleatsaltet og krystallisert fra en blanding av etanol og eter ved romtemperatur til oppnåelse av 0,28 g av tittelforbindelsen som fargeløse krystaller, smp. 144-145°C.

35 Analyse:

Teoretisk: C 68,41, H 6,77, N 8,55,

Funnet: C 68,65, H 6,64, N 8,55.

Eksempel 35

Fremstilling av 2-di-n-propylamino-8-(3-metyl-1,2,4-oksiazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalenmaleatsalt.

5

Natrium (0,023 g; 1 mmol) ble tilsatt til 10 ml absolutt etanol. Til blandingen ble det deretter tilsatt 0,44 g (6 mmol) acetamidoksim fulgt av 0,29 g (1 mmol) 2-di-n-propylamino-8-metoksykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen. Blandingen ble omrørt ved tilbakeløp i 4 timer hvorefter den ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med vann. Den vandige blandingen ble deretter ekstrahert med metylenklorid, de organiske stoffene ble kombinert, tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum til oppnåelse av 0,39 g en lysegul olje.

15

Oljen ble oppløst i heksaner og plassert på en flamme-silisiumdioksydkolonne. Kolonnen ble eluert med en 1:1-blanding av heksaner og eter inneholdende spor av ammoniumhydroksyd.

20

Fraksjoner 6-9 ble kombinert og konsentrert i vakuum til oppnåelse av 0,28 g av en fargeløs, viskøs olje. Maleatsaltet ble dannet og omkrystallisert fra etanol:eter til oppnåelse av 110 mg fargeløse krystaller, smp. 115-117°C.

25

Analyse:

Teoretisk: C 64,32, H 7,28, N 9,78,

Funnet: C 64,29, H 7,15, N 9,68.

30

Som angitt ovenfor har forbindelsene i foreliggende oppfinnelse bindingsaffinitet for 5-HT_{1A}-reseptoren. En annen utførelse av foreliggende oppfinnelse består derfor i en fremgangsmåte for modulering av aktiviteten til 5-HT_{1A}-reseptorene, som omfatter administrasjon til et pattedyr som

35

har behov for dette, av en farmasøytisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen.

Den heri benyttede betegnelse "farmasøytisk effektiv mengde" 5
representerer en mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen som kan bindes til serotonin 1A-reseptorer. Den spesifikke dosen av forbindelsen som administreres vil naturligvis bestemmes av de spesielle forholdene omkring tilfellet, inkludert for eksempel administrert forbindelse, admini- 10
strasjonsvei, og den tilstand som behandles. En typisk daglig dose vil vanligvis inneholde fra 0,01 til ca. 20 mg/kg av den aktive forbindelsen. Foretrukne daglige doser vil vanligvis være fra ca. 0,05 til ca. 10 mg/kg, og ideelt fra ca. 0,1 til ca. 5 mg/kg.

15

Forbindelsene kan administreres på en rekke forskjellige måter inkludert oralt, rektalt, transdermalt, subkutant, intravenøst, intramuskulært og intranasalt.

20

Det har vist seg at en rekke fysiologiske funksjoner påvirkes av serotoerge nervesystemer i hjernen. Som sådanne antas forbindelsene i foreliggende oppfinnelse å ha evne i pattedyr til å behandle en rekke forskjellige 5-HT-formidlede tilstander og forstyrrelser slik som kjønnsforstyrrelser, 25
spiseforstyrrelser, depresjon, alkoholisme, smerte, senil demente, angst, forstyrrelser i mage/tarmkanalen, hypertensjon og røking. Det tilveiebringes derfor også metoder for behandling av ovennevnte forstyrrelser ved nivåer som angitt ovenfor for virkning i pattedyr ved 5-HT-reseptorer.

30

Følgende forsøk ble utført for å illustrere forbindelsenes evne til å bindes til serotonin-1A-reseptorer. Seter som spesifikt er merket med tritiert 8-hydroksy-2-dipropylamino-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen (³H-8-OH-DPAT) har blitt identifisert som 5-HT_{1A}-reseptorer. Denne generelle metode er angitt 35
i Wong et al., J. Neural Transm., 71:207-218 (1988).

Sprague-Dawley-hannrotter (110-150 g) fra Harlan Industries (Cumberland, IN) ble foret med et Purina Chow-produkt ad libitum i minst 3 dager før anvendelse i studiene. Rotter ble avlivet ved dekapitering. Hjernene ble hurtig fjernet og hjernebarken utdissikert ved 4°C.

Hjernevev ble homogenisert i 0,32M sukrose. Etter sentrifugering ved 1000 x g i 10 min. og deretter ved 17000 x g i 20 min., ble en synaptosomal råfraksjon sedimentert. Pelleten ble suspendert i 100 vol 50 mM Tris-HCl, pH 7,4, inkubert ved 37°C i 10 min. og sentrifugert ved 50000 x g i 10 min. Prosessen ble gjentatt og den sluttelige pelleten ble suspendert i isavkjølt 50 mM Tris-HCl, pH 7,4.

Binding av ^3H -8-OH-DPAT ble utført i overensstemmelse med den tidligere beskrevne metoden [Wong et al., J. Neural Transm., 64:251-269 (1985)]. Kort sagt ble synaptosomale membraner som var isolert fra hjernebark, inkubert ved 37°C i 10 min. i 2 ml 50 mM Tris-HCl, pH 7,4; 10 mM pargylin; 0,6 mM askorbinsyre; 5 mM CaCl_2 ; 2 nM ^3H -8-OH-DPAT og 0,1-1000 nM av den aktuelle forbindelsen. Binding ble avsluttet ved filtrering av prøver under redusert trykk gjennom glassfiber (GFB)-filtre. Filtrene ble vasket to ganger med 5 ml iskald buffer og plassert i scintillasjonsflasker med 10 ml PCS (Amersham/Searle)-scintillasjonsfluid. Radioaktivitet ble målt med et væskescintillasjonsspektrometer. Umerket 8-OH-DPAT ved 10 μM ble også inkludert i separate prøver for å påvise ikke-spesifikk binding. Spesifikk binding av ^3H -8-OH-DPAT defineres som forskjellen i radioaktivitet bundet i fravær og i nærvær av 10 μM umerket 8-OH-DPAT.

Forbindelser i foreliggende oppfinnelse ble også undersøkt med henblikk på deres in vivo-effekter på 5-HIAA og serum korticosteron-nivåer i hjernen. Sprague-Dawley-hannrotter med en vekt på 150-200 g ble administrert subkutant eller oralt med vandige oppløsninger av testforbindelsen. En time etter behandling ble rottene dekapitert og kroppsblod oppsamlet.

Blodet fikk levre seg og ble deretter sentrifugert for å separere serumet. Konsentrasjonen av korticosteron i serumet ble bestemt ved den spektrofluorometriske metoden til Solem, J.H.; Brinck-Johnsen, T., Scand. J. Clin. Invest. [Suppl. 80], 17, 1 (1965). Hjernene i hel form fra de dekapiterte rottene ble hurtig fjernet, frosset på tørris og lagret ved -15°C . 5-HIAA-konsentrasjoner ble målt ved væskechromatografi med elektrokjemisk deteksjon som beskrevet av Fuller, R.W., Snoddy, H.D.; Perry, K.W., Life Sci., 40, 1921 (1987).

Resultatene fra vurderingen av forskjellige forbindelser ifølge oppfinnelsen er angitt nedenfor i tabell I. I tabell I angir den første kolonnen eksempelnummeret til den vurderte forbindelsen; den andre kolonnen angir mengden av testforbindelsen uttrykt i nanomolar konsentrasjon som skal til for å inhibere bindingen av ^3H -8-OH-DPAT med 50%, angitt som IC_{50} ; den tredje kolonnen angir minimum effektiv dose (MED) av testforbindelsen administrert subkutant i nedre 5-HIAA-hjernenivåer; den fjerde kolonnen angir MED for testforbindelsen administrert subkutant i forhøyede serum korticosteron-nivåer; og den femte kolonnen angir den samme informasjonen som den tredje kolonnen med unntagelse for at testforbindelsen er administrert oralt. Resultatene angitt i kolonnene 3-5 er tegn på 5-HT_{1A}-agonistaktivitet.

TABELL I

In vitro-binding og in vivo-agonistaktivitet ved 5-HT_{1A}-reseptorer

Eks. nr.	5-HT _{1A} in vitro-binding (IC ₅₀ , nM)	5-HIAA MED (mg/kg, sc)	Kortikosteron MED (mg/kg, sc)	5-HIAA MED (mg/kg, po)
2	36			
5 (5-y1)	7,2			
5 (3-y1)	5	>1,0	1,0	
6	62			
8	0,44	0,1	0,3	3
9	12	>1,0	>1,0	
10	19			
11	4,9	>1,0	>1,0	
12	87			
13	16			
14	7,2	>1,0	>1,0	
15	33			
16	9,8	>1,0	>1,0	

Tabell I, forts.

Eks. nr.	5-HT _{1A} in vitro-binding (IC ₅₀ , nM)	5-HIAA MED (mg/kg, sc)	Korticoosteron MED (mg/kg, sc)	5-HIAA MED (mg/kg, po)
17	5	>1,0	>1,0	
20	2,5	>1,0	>1,0	
21	1,9	0,3	1,0	>10
23	1,3	1,0	>1,0	
24	72			
25	1,4	0,3	0,3	10
26	6,4	1,0	>1,0	
28	3,8	>1,0	>1,0	
30	1,2	>1,0	>1,0	
31	1,7	1,0	>1,0	
32	67			
33	4,9	>1,0	>1,0	
34	11			
35	16			

Forbindelsene i foreliggende oppfinnelse blir fortrinnsvis formulert før administrasjon. En annen utførelse av oppfinnelsen er derfor et farmasøytisk preparat omfattende en forbindelse ifølge oppfinnelsen og en farmasøytisk akseptabel bærer, fortynningsmiddel eller eksipiens for denne.

Foreliggende farmasøytiske preparater fremstilles ved hjelp av kjente fremgangsmåter ved bruk av velkjente og lett tilgjengelige bestanddeler. Ved fremstilling av foreliggende preparater vil den aktive bestanddel vanligvis bli blandet med en bærer, eller fortynnet med en bærer, eller omsluttet av en bærer som kan være i form av en kapsel, pose, papir eller annen beholder. Når bæreren tjener som et oppløsningsmiddel, så kan den være et fast stoff, halvfast stoff eller flytende materiale som virker som en bærer, eksipiens eller medium for den aktive bestanddelen. Preparatene kan således være i form av tabletter, piller, pulvere, pastiller, poser, eliksirer, suspensjoner, emulsjoner, oppløsninger, siruper, aerosoler (som et fast stoff eller i et flytende medium), salver inneholdende f.eks. opptil 10 vekt-% av den aktive forbindelsen, myke og harde gelatinkapsler, suppositorier, sterile injiserbare oppløsninger, sterilt pakkede pulvere og lignende.

Eksempler på egnede bærere, eksipienser og fortynningsmidler er laktose, dekstrose, sukrose, sorbitol, mannitol, stivelser, akasiegummier, kalsiumfosfat, alginater, tragant, gelatin, kalsiumsilikat, mikrokrystallinsk cellulose, polyvinylpyrrolidon, cellulose, vannsirup, metylcellulose, metylhydroksybenzoater, propylhydroksybenzoater, talk, magnesiumstearat og mineralolje. Formuleringene kan ytterligere innbefatte smøremidler, fuktemidler, emulgeringsmidler, suspensjonsmidler, preserveringsmidler, søtningsstoffer, smaksstoffer og lignende. Foreliggende preparater kan formuleres slik at det gis hurtig, vedvarende eller forsinket frigjøring av den aktive bestanddel etter admini-

strasjon til pasienten ved anvendelse av metoder som er velkjent innen teknikken.

Preparatene blir fortrinnsvis formulert i enhetsdoseringsform, idet hver dose vanligvis inneholder fra ca. 0,1 til ca. 500 mg, fortrinnsvis fra ca. 1 til ca. 250 mg, av den aktive bestanddel. Betegnelsen "enhetsdoseringsform" refererer til fysisk adskilte enheter som er egnet som enhetsdoser for mennesker og andre pattedyr, hvor hver enhet inneholder en forutbestemt mengde aktivt materiale beregnet for å gi den ønskede terapeutiske effekt, i forbindelse med en egnet farmasøytisk bærer.

Følgende formuleringseksempler illustrerer oppfinnelsen.

Formulering 1

Harde gelatinkapsler fremstilles ved bruk av følgende bestanddeler:

	<u>Mengde (mg/kapsel)</u>
2-di-n-propylamino-8-(isoksazol-3-yl)- 1,2,3,4-tetrahydronaftalenhydroklorid	250
Stivelse, tørket	200
Magnesiumstearat	10
Totalt	<u>460 mg</u>

Bestanddelene ovenfor blandes og fylles i harde gelatinkapsler i mengder på 460 mg.

Formulering 2

En tablett fremstilles ved bruk av de nedenfor angitte bestanddeler:

	<u>Mengde</u> (mg/tablett)
5 2-di-n-propylamino-8-(4-metyl- isoksazol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro- naftalenhydroklorid	250
Cellulose, mikrokrystallinsk	400
Silisiumdioksyd, dampavsatt	10
Stearinsyre	<u>5</u>
10 Totalt	665 mg

Komponentene blandes og presses for dannelselse av tabletter som hver veier 665 mg.

15 Formulering 3

En aerosoloppløsning fremstilles inneholdende følgende komponenter:

	<u>Vekt-%</u>
20 2-di-n-propylamino-8-(4-metoksy- isoksazol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro- naftalenhydroklorid	0,25
Etanol	29,75
Drivmiddel 22 (klordifluormetan)	<u>70,00</u>
25 Totalt	100,00

Den aktive forbindelsen blandes med etanol og blandingen tilsettes til en del av drivmidlet 22, avkjøles til -30°C og overføres til en fyllingsanordning. Den nødvendige mengde
30 tilføres deretter til en rustfri stålbeholder og fortynnes med resten av drivmidlet. Ventilenhetene monteres deretter på beholderen.

Formulering 4

35 Tabletter som hver inneholder 60 mg aktiv bestanddel fremstilles som følger:

	2-metyletylamino-8-(3-metyltio- isoksazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydro- naftalenmaleat	60	mg
	Stivelse	45	mg
5	Mikrokrystallinsk cellulose	35	mg
	Polyvinylpyrrolidon (som 10% oppløsning i vann)	4	mg
	Natriumkarboksymetylstivelse	4,5	mg
10	Magnesiumstearat	0,5	mg
	Talk	1	mg
	Totalt	150	mg

15 Den aktive bestanddelen, stivelse og cellulose føres gjennom en nr. 45 mesh US-sikt og blandes grundig. Den vandige oppløsningen inneholdende polyvinylpyrrolidon blandes med det resulterende pulveret og blandingen føres deretter gjennom en nr. 14 mesh US-sikt. De således oppnådde granuler tørkes ved 50°C og føres gjennom en nr. 18 mesh US-sikt. Natrium-
20 karboksymetylstivelsen, magnesiumstearat og talk, som på forhånd er ført gjennom en nr. 60 mesh US-sikt, tilsettes deretter til granulene som etter blanding presses i en tablettmaskin til oppnåelse av tabletter som hver veier 150
25 mg.

Formulering 5

Kapsler som hver inneholder 80 mg aktiv bestanddel fremstilles som følger:

30	2-propylamino-8-(4-etylisoksazol-3-yl)- 1,2,3,4-tetrahydronaftalenhydroklorid	80	mg
	Stivelse	59	mg
	Mikrokrystallinsk cellulose	59	mg
35	Magnesiumstearat	2	mg
	Totalt	200	mg

Den aktive bestanddelen, cellulose, stivelse og magnesiumstearat blandes, føres gjennom en nr. 45 mesh US-sikt og fylles i harde gelatinkapsler i 200 mg mengder.

5 Formulering 6

Suppositorier som hver inneholder 225 mg aktiv bestanddel fremstilles som følger:

10	2-di-n-propylamino-8-(5-hydroksoisoksoazol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalenhydroklorid	225 mg
	Mettede fettsyreglycerider	2000 mg
	Totalt	<u>2225 mg</u>

15 Den aktive bestanddelen føres gjennom en nr. 60 mesh US-sikt og suspenderes i de mettede fettsyreglyceridene som på forhånd er smeltet under anvendelse av minimum nødvendig varme. Blandingen helles deretter i en suppositorieform av nominell 2 g kapasitet og får avkjøles.

20

Formulering 7

Suspensjoner som hver inneholder 50 mg aktiv bestanddel pr. 5 ml dose fremstilles som følger:

25	2-diallylamino-8-(3-fenylisoksoazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalenhydroklorid	50 mg
	Natriumkarboksymetylcellulose	50 mg
	Sirup	1,25 ml
30	Benzosyreoppløsning	0,10 ml
	Smaksstoff	q.s.
	Farge	q.s.
35	Renset vann til totalt	5 ml

Den aktive bestanddelen føres gjennom en nr. 45 mesh US-sikt og blandes med natriumkarboksymetylcellulosen og sirup for

dannelse av en jevn pasta. Benzosyreoppløsningen, smaksstoffet og fargen fortynnes med en del av vannet og tilsettes under omrøring. Tilstrekkelig vann tilsettes deretter for oppnåelse av det nødvendige volum.

5

Formulering 8

En intravenøs formulering kan fremstilles som følger:

10

2-dietylamino-8-(isoksazol-5-yl)- 1,2,3,4-tetrahydronaftalenhydroklorid	100 mg
Isotonisk saltoppløsning	1000 ml

15

Oppløsningen av de ovenfor angitte bestanddeler blir generelt administrert intravenøst i en mengde av 1 ml pr. minutt til en person som har depresjon.

20

25

30

35

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er
5 valgt fra gruppen bestående av:

2-di-n-propylamino-8-(isoksazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-
naftalen,

10 2-di-n-propylamino-8-(4-metylisoksazol-5-yl)-1,2,3,4-
tetrahydronaftalen,

2-di-n-propylamino-8-(3-metylisoksazol-5-yl)-1,2,3,4-
tetrahydronaftalen,

15

2-di-n-propylamino-8-(isoksazol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-
naftalen,

20 2-di-n-propylamino-8-(3-metyltioisoksazol)-5-yl)-1,2,3,4-
tetrahydronaftalen,

2-di-n-propylamino-8-(4-metoksyisoksazol-5-yl)-1,2,3,4-
tetrahydronaftalen;

25 og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter og hydrater
derav.

2.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
30 v e d at den utgjøres av:

2-di-n-propylamino-8-(isoksazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-
naftalen.

35 3.

Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at
det som en aktiv bestanddel omfatter en forbindelse som

definert i hvilket som helst av kravene 1 eller 2 sammen med en eller flere farmasøytisk akseptable bærere, eksipienser eller fortynningsmidler for denne.

5

10

15

20

25

30

35

Foreliggende oppfinnelse angår heterotricyklisk substituerte fenylcykloheksankarboksylysyrederivater, legemidler inneholdende dem så vel som deres anvendelse,

5

Det er kjent at renin, et proteolytisk enzym in vivo fra angiotensinogen avspalter decapeptidet angiotensin I som igjen i lungene, nyrene eller andre ved blir nedbrutt til det blodtrykksøkende oktapeptid angiotensin II. I forskjellige effekter til angiotensin II som eksempelvis vasokonstriksjon, Na⁺ retensjon i nyrene, luftsteronfrigiving i binyrene og tonusforhøyning av det sympatiske nervesystemet, virker synergetisk til en blodtrykksøkning.

15

Dessuten har angiotensin II den egenskap at de øker veksten og formeringen av celler som eksempelvis hjertemuskelceller og glatte muskelceller, hvorved de forskjellige sykdomstilstandende (f.eks hypertoni, aterosklerose og hjerteinsuffisiens) øker og holdes ved like.

20

Et mulig angrepspunkt i reninangiotensinsystemet (RAS) er ved siden av hemmingen av reninaktiviteten, hemmingen av aktiviteten til angiotensinet omdannelsesenzymet (ACE) så vel som blokade av angiotensin II reseptoren.

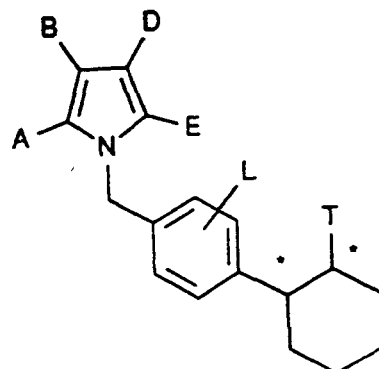
25

Dessuten er det fra publikasjonene EP 407.102, EP 399.731, EP 399.732, EP 324.277 og EP 253.310 kjent heterocykliske forbindelser med A II antagonistisk virkning.

30

Foreliggende oppfinnelse angår således heterocyklisk tricyklisk substituerte fenylcykloheksankarboksylysyrederivater med den generelle formel I

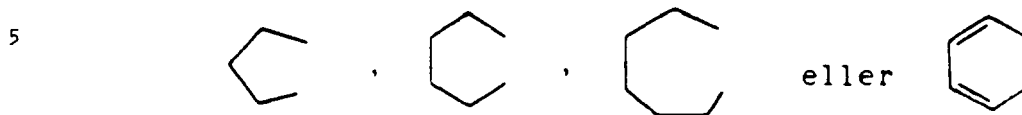
35



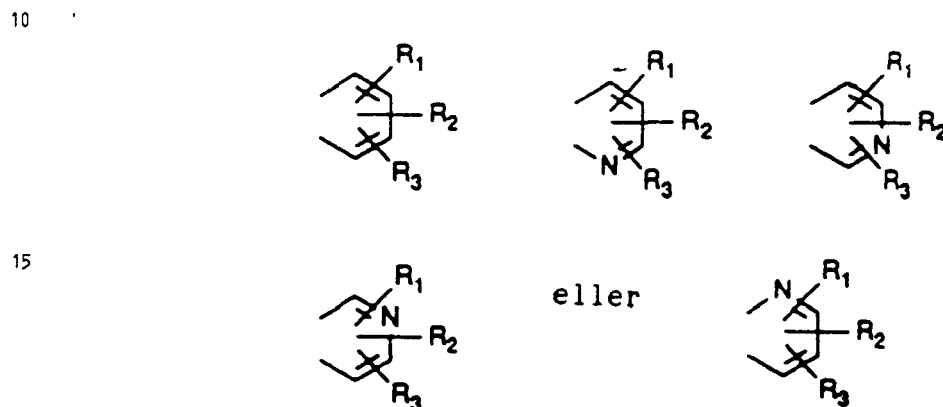
(I)

hvor

A og B sammen danner en rest med formelen



D og E danner sammen en rest med formelen:

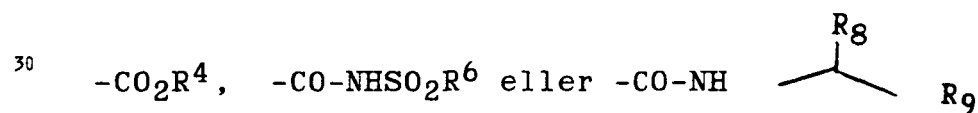


20 hvor

R^1 , R^2 og R^3 er like eller forskjellige og står for hydrogen,
eller

25 står for rett eller forgrenet alkyl eller alkenyl med opp til
8 karbonatomer,

T står for en rest med formelen



hvor

35 R^4 står for hydrogen, rett eller forgrenet alkyl med opp til
8 karbonatomer,

R⁶ står for fenyl, som eventuelt er substituert med rett-
kjedet alkyl med opp til 6 karbonatomer,

R⁸ står for fenyl,

5

R⁹ står for en gruppe med formel -CH₂OR¹⁰,

hvor

10 R¹⁰ står for hydrogen,

eller

15 T står for tetrazolyl som eventuelt er substituert med en
trifenylmetylgruppe,

eventuelt i en isomer form, og deres salter.

20 Oppfinnelsens forbindelser med den generelle formel I kan
foreligge i form av deres salter. Generelt kan det her nevnes
salter med organiske eller uorganiske baser eller syrer.

Innen rammen av foreliggende oppfinnelse er det foretrukket
fysiologisk akseptable salter. Fysiologisk akseptable salter
25 er nye og tricyklisksubstituerte fenylcykloheksan-1-karbok-
sylsyrene og -karboksylsyrederivatene kan være salter av
oppfinnelsens stoffer med mineralsyrer, karboksylsyrer eller
sulfonsyrer. Spesielt foretrukket er f.eks salter med
hydrogenklorid, hydrogenbromid, svovelsyre, fosforsyre,
30 metansulfonsyre, etansulfonsyre, toluensulfonsyre, benzen-
sulfonsyre, naftalindisulfonsyre, eddiksyre, propionsyre,
melkesyre, vinsyre, sitronsyre, fumarsyre, maleinsyre eller
benzosyre.

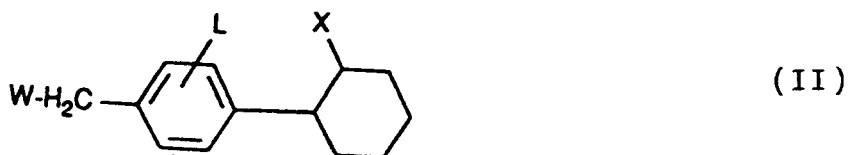
35 Fysiologisk akseptable salter kan også være metall- eller
ammoniumsalter av oppfinnelsens forbindelser som inneholder
en fri karboksylgruppe. Spesielt foretrukket er f.eks

natrium-, kalium-, magnesium- eller kalsiumsalter så vel som ammoniumsalter som avledet fra ammoniakk, eller organiske aminer som eksempelvis etylamin, di- hhv. trietylamin, di- hhv. trietanolamin, dicykloheksylamin, dimetylaminoetanol, arginin, lysin eller etylendiamin.

Oppfinnelsens forbindelser kan eksistere i stereoisomere former som enten forholder seg som bilder og speilbilder (enantiomerer), eller som ikke forholder seg som bilder og speilbilder (diastereomerer). Oppfinnelsen angår så vel enantiomerene som diastereomerene eller deres blandinger. Racematformen lar seg så vel som diastereomerformen kan på kjent måte bli skilt i de stereoisomere enhetlige bestanddelene [se E.L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962].

Foreliggende forbindelse kan fremstilles ved en fremgangsmåte hvor man

omsetter forbindelser med den generelle formel II



hvor

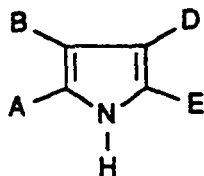
L har den ovenfor angitte betydning,

W står for en typisk avspaltbar gruppe som eksempelvis klor, brom, jod, tosylat eller mesylat, fortrinnsvis brom,

og

X står for C_1 - C_6 -alkoksykarbonyl eller for trifenylmetyl-tetrazolyl-1-yl-gruppen,

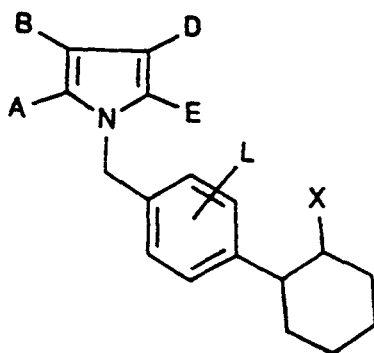
først med forbindelser med den generelle formel III



(III)

hvor

A, B, D og E har den ovenfor angitte betydning, i et inert oppløsningsmiddel, eventuelt i nærvær av en base og eventuelt under beskyttelsesgassatmosfære til forbindelser med den generelle formel IV

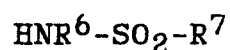


(IV)

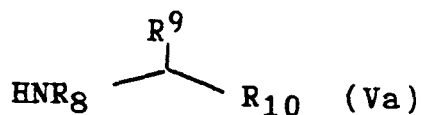
hvor

A, B, D, E, L og X har den ovenfor angitte betydning,

og eventuelt med utgangspunkt fra den tilsvarende karboksylsyren etter foregående hydrolyse og/eller aktivering deretter amidierer eller sulfonamidierer med sulfonaminer eller aminer med den generelle formel V og Va



eller



hvor

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ og R¹⁰ har den ovenfor angitte betydning, eventuelt i nærvær av en base og/eller et hjelpemiddel, eksempelvis et hydratiseringsmiddel, i inerte oppløsningsmidler,

5

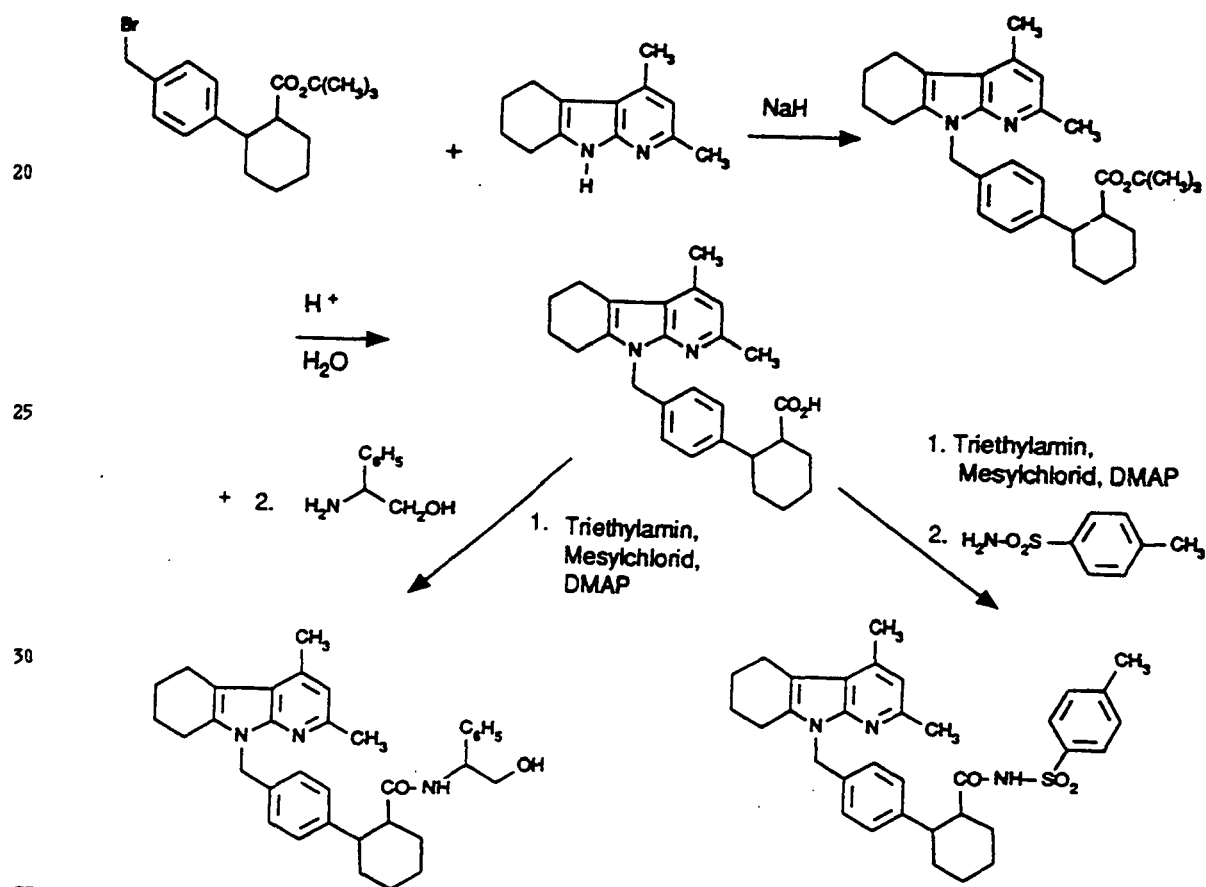
og det frie tetrazol, eventuelt avspalter trifenylmetylgruppen ifølge vanlige metoder med syre, fortrinnsvis med trifluoreddiksyre eller saltsyre i dioksan,

10

og eventuelt skiller isomerene og ved fremstilling av saltet omsetter med en tilsvarende base eller syre.

Fremgangsmåten kan eksempelvis bli forklart ved følgende formelskjema:

15



Egnet som oppløsningsmiddel for fremstillingen er vanlige organiske oppløsningsmidler som ikke forandrer seg under reaksjonsbetingelsene. Til disse hører fortrinnsvis etere som dietyleter, dioksan, tetrahydrofuran, glykodimetyleter eller hydrokarboner som benzen, toluen, xylen, heksan, cykloheksan eller jordoljefraksjoner eller halogenerte hydrokarboner som dikloretylen, trikloretylen eller klorbenzyl, eller eddik-estere, trimetylamen, pyridin, dimetylsulfoksyd, dimetylformamid, heksametylfosfor, syreamid, acetonitril aceton eller nitrometan. Det er også mulig å anvende blandinger av de nevnte oppløsningsmidlene. Foretrukket er dimetylformamid og tetrahydrofuran.

Som baser for fremstilling av oppfinnelsens forbindelser kan vanligvis uorganiske eller organiske baser bli benyttet. Til disse hører fortrinnsvis alkalihydroksyder som eksempelvis natriumhydroksyd eller kaliumhydroksyd, jordalkalihydroksyd som f.eks bariumhydroksyd, alkalikarboner, som natriumkarbonater eller kaliumkarbonat, jordalkalikarbonater slik som kalsiumkarbonat, eller alkali- eller jordalkaliakoholater slik som natrium- eller kaliummetanolat, natrium- eller kaliummetanolat eller kalium-tert.butylat, eller organiske aminer (trialkyl(C₁-C₆)amin) som trietylamin, eller heterocykluser som 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan (DABCO), 1,8-diazabicyklo[5.4.0.]undec-7-en (DBU), pyridin, diaminpyridin, metylpiperidin eller morfolin. Det er også mulig som baser å tilsette alkalimetaller som natrium eller dets hydrid som natriumhydrid. Foretrukket er natriumhydrid, kalsiumkarbonat, trietylamin, pyridin og kalium-tert.butylat, DBU eller DABCO.

Vanligvis tilsetter man basen i en mengde fra 0,05 mol til 10 mol, fortrinnsvis 1 mol til 2 mol for hvert mol av forbindelsen med formel III.

Fremgangsmåte blir vanligvis gjennomført i et temperaturområde fra -30°C til +100°C, fortrinnsvis -10°C til +60°C.

Fremgangsmåten blir vanligvis gjennomført ved normaltrykk. Det er også mulig å gjennomføre fremgangsmåten ved overtrykk eller ved undertrykk (f.eks innen området fra 0,5 til 5 bar).

5 Egnet som base for hydrolysen er vanlige uorganiske baser. Til disse hører fortrinnsvis alkalihydroksyder eller jordalkalihydroksyder som eksempelvis litiumhydroksyd, natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd eller bariumhydroksyd, eller alkalikarbonater som natrium- eller kaliumkarbonat
10 eller natriumhydrogenkarbonat, eller alkalialkoholater som natriummetanolat, natriumetanolat, kaliummetanolat, kaliumetanolat eller kalium-tert.butanolat. Spesielt foretrukket blir det benyttet litiumhydroksyd, natriumhydroksyd eller kaliumhydroksyd.

15

Egnet som løsningsmiddel for hydrolysen er vann eller vanlige organiske oppløsningsmidler for en hydrolyse. Til disse hører fortrinnsvis alkoholer som metanol, etanol, propanol, isopropanol eller butanol, eller eter som tetrahydrofuran
20 eller dioksan, eller dimetylformamid, eller dimetylsulfoksyd. Spesielt foretrukket blir det anvendt alkoholer som metanol, etanol, propanol eller isopropanol. Det er også mulig å benytte blandinger i nevnte oppløsningsmidler.

25 Hydrolysen kan også skje med vandige syrer som eksempelvis trifluoreddiksyre, eddiksyre, hydrogenklorid, hydrogenbromid, metansulfonsyre, svovelsyre eller perklorsyre, fortrinnsvis trifluoreddiksyre.

30 Hydrolysen blir vanligvis gjennomført i temperaturerområder fra 0°C til +100°C, fortrinnsvis +20°C til +80°C.

Vanligvis blir hydrolysen gjennomført ved normaltrykk. Det er også mulig å arbeide ved undertrykk eller overtrykk (f.eks
35 0,5 til 5 bar).

Ved gjennomføringen av hydrolysen blir basen vanligvis tilsatt i en mengde fra 1 til 3 mol, fortrinnsvis fra 1 til 1,5 mol for hvert av mol av esteren. Spesielt foretrukket anvender man molare mengder av reaktantene.

5

Ved gjennomføringen av reaksjonen dannes i det første trinn karboksylatet av oppfinnelsens forbindelser som mellomprodukter, som kan bli isolert. Syrene ifølge oppfinnelsen fremstiller man ved behandling av karboksylater med vanlige uorganiske syrer. Til disse hører fortrinnsvis syrer som eksempelvis hydrogenklorid, hydrogenbromid, svovelsyre, fosforsyre eller trifluoreddiksyre. Det har ved fremstillingen av karboksylsyren her vist seg fordelaktig å surgjøre den basiske reaksjonsblandingen fra forsåpningen i et andre trinn uten isolering av karboksylatet. Syren kan så bli isolert på vanlig måte. For basiske heterocykluser kan også saltet av heterocyklusen utvunnet ved behandling av karboksylatopløsningen med de ovenfor anførte syrene.

10

15

20

Amideringen av forbindelsen med den generelle formel IV skjer vanligvis i et av de ovenfor angitte oppløsningsmidlene, fortrinnsvis i tetrahydrofuran eller diklormetan.

25

Amideringen kan også skje over aktivert syrehalogenidtrinn [(IV) Y = halogen], som kan bli fremstilt fra de tilsvarende syrene ved omsetning med tionylklorid, fosfortriklorid, fosforpentaklorid, fosfortribromid eller oksalyklorid.

30

Amideringen skjer vanligvis i et temperaturområde fra -80°C til $+80^{\circ}\text{C}$, fortrinnsvis fra -30°C til $+30^{\circ}\text{C}$ og normaltrykk.

Egnet som baser for dette er ved siden av de oppførte basene, fortrinnsvis trietylamin og/eller dimetylaminpyridin, DBU eller DABCO.

35

Basen blir tilsatt i en mengde fra 0,5 mol til 10 mol,

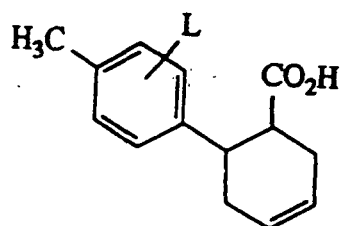
fortirnnsvi 1 til 5 mol for hver mol av forbindelsen med den generelle formel IV og V.

Som syrebindende middel for amideringen kan alkali- eller jordalkaliskarbonater som natriumkarbonat, kaliumkarbonat, 5 alkali- eller jordalkalihydroksyd som eksempelvis natrium- eller kaliumhydroksyd, eller organiske baser som pyridin, trietylamin, N-metylpiperidin, eller bicykliske amidiner som 1,5-diazobicyklo[3.4.0]nonen-5 (DBN) eller 1,5-diazabicyklo- 10 [3.4.0]undecen-5 (DBU) blir benyttet. Foretrukket er kaliumkarbonat.

Egnet som dehydreringsreagenser er karbodiimider som eksempelvis diisopropylkarbodiimid, dicykloheksylkarbodiimid 15 eller N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylkarbodiimidhydroklorid eller karbonylforbindelser som karbonyldimidazol eller 1,2-oksazoliumforbindelser som 2-etyl-5-fenyl-1,2-oksazolium-3-sulfonat eller propanfosforsyreanhydrid eller isobutylklorformat eller fosfonsyredifenylesteramid eller metansulfon- 20 syreklorid, eventuelt i nærvær baser som trietylamin eller N-etylmorfolin eller N-metylpiperidin eller dicykloheksylkarbodiimid og N-hydroksysuksinimid.

Syrebindemidlet og dehydreringsreagenset blir vanligvis 25 tilsatt i en mengde fra 0,5 til 3 mol, fortrinnsvis fra 1 til 1,5 mol for hvert mol av den tilsvarende karboksylsyren.

Cykloheksanforbindelsene med den generelle formel II er for det meste nye og kan bli fremstilt ved at man overfører 30 forbindelser med den generelle formel VI



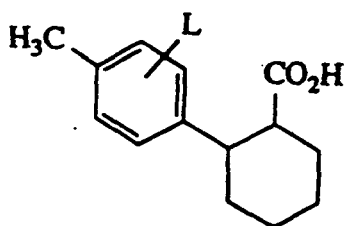
(IV)

hvor

L har den ovenfor angitte betydning,

5 først ved hydrering med palladium/C i et av de ovenfor angitte oppløsningsmidlene, fortrinnsvis metanol, i hydrogenatmosfære til forbindelsene med den generelle formel VII

10



(VII)

15 hvor

L har den ovenfor angitte betydning,

20 i et første trinn, dersom T er forskjellig fra tetrazol, forestrer ifølge vanlige metoder,

og dersom T står for tetrazolyresten, omsetter med klorsulfonylisocyanat i diklormetan til den tilsvarende cyanoforbindingen, deretter innfører tetrasolylgruppen med natriumazid/
25 trietylammoniumklorid i nærvær av en av de ovenfor angitte basene, fortrinnsvis N,N-dimetylformamid under nitrogenatmosfære, innfører trifenylmetylgruppen ved videre omsetting med trifenylmetylklorid i nærvær av en av de ovenfor angitte oppløsningsmidlene og basene, fortrinnsvis diklormetan og
30 trietylamin,

og i et sist trinn gjennomfører en bromering på metylen-
gruppen, eventuelt i nærvær av en katalysator.

35 Reduksjonen av dobbeltforbindelsen skjer i et temperaturområde fra 0°C til +40°C, fortrinnsvis ved +20°C og et trykk på 1 bar.

Forestringen skjer etter det ovenfor angitte oppløsningsmidlet, fortrinnsvis toluen og tetrahydrofuran, etter den allerede ovenfor beskrevne foregående aktivering av den tilsvarende karboksylsyren, fortrinnsvis over karboksylsyrekloridet, og påfølgende omsetning med de tilsvarende alkoholater, i et temperaturområde fra 0°C til +60°C, fortrinnsvis ved +10°C til +35°C og normaltrykk.

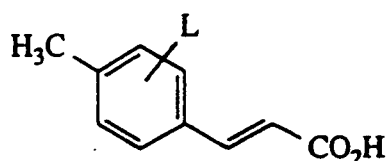
Omsetningen til cyanoforbindelsen og tetrazolylforbindelsen blir vanligvis gjennomført ved koketemperaturen til det benyttede oppløsningsmidlet og normaltrykk.

Innføringen av trifenylmetylgruppen i tetrazolylringen skjer vanligvis ved 0°C.

Bromeringen blir vanligvis gjennomført i et temperaturområde fra +40°C til 100°C, fortrinnsvis fra +60°C til +90°C og normaltrykk. Den skjer i et av de ovenfor angitte oppløsningsmidlene, fortrinnsvis med karbontetrakloridet, og med N-bromsuksinimid.

Egnet som starter (katalysator) for bromeringen er eksempelvis azobisisobutyronitril, dibenzoylperoksyd, fortrinnsvis azobisisobutyronitril, hvorved starteren blir tilsatt i en mengde fra 0,01 mol til 0,1 mol, fortrinnsvis fra 0,01 til 0,05 mol, for hvert mol av forbindelsen med den generelle formel VII.

Forbindelsene med den generelle formel VI er likeledes nye og kan eksempelvis bli fremstilt ved at man omsetter forbindelser med den generelle formel VIII



(VIII)

hvor

L har den ovenfor angitte betydning,

5 i et av de ovenfor angitte oppløsningsmidler, fortrinnsvis toluen, med 1,3-butadien i nærvær av hydrokinon, i et temperaturområde fra +180°C til +230°C, fortrinnsvis ved 200°C og et trykk på ca 20 bar [se her Eur.J.Med.Chem. 11, 493 (1976)].

10

Forbindelsene med den generelle formel VIII er i og for seg kjente og kan bli fremstilt ifølge vanlige fremgangsmåter.

15

Forbindelsene med den generelle formel IV og VII er nye og kan eksempelvis bli fremstilt ifølge de ovenfor beskrevne fremgangsmåtene.

20

Likeledes er forbindelsene med den generelle formel III i og for seg kjente eller kan bli fremstilt ifølge vanlige fremgangsmåter.

Aminene med den generelle formel V er kjente og kan bli fremstilt ifølge kjente fremgangsmåter.

25

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen med den generelle formel I viser et ikke forutsebart, verdifult farmakologisk virkespektra.

30

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen har en spesifikk A II-antagonistisk virkning da de kompetitivt hemmer bindingen av angiotensin II på reseptoren. De undertrykker den vasokonstriktoriske og aldosteronsekresjonsstimulerende effekten til angiotensin II. Dessuten hemmer de proliferasjonen av glatte muskelceller.

35

De kan derfor bli benyttet i legemidler for behandling av arterielle hypertoni og aterosklerose. Dessuten kan de bli

benyttet for behandling av koronare hjertelidelser, hjerteinsuffisiens, forstørrelser i hjerneytelsen, iskemiske hjernesykdommer, perifere strømningsforstyrrelser, funksjonsforstyrrelser i nyrene og binyrene, bronkospastiske og vaskulært betingede sykdommer i luftveiene, natriumretensjon og ødem.

Undersøkelser av hemmingen av kontraksjoninduserte av agonister

10

Kaniner av begge kjønn ble bedøvet ved nakkeslag og blodtapet, eller tilfeller bedøvet med Nembutal (ca 60-80 mg/kg i.v.) og drept ved åpning av toraks. Toraksaorta ble tatt ut, befridd for vedhengende bindevev, delt i 1,5 mm brede ringsegmenter og enkeltvis med en startbelastning på ca 3,5 g anbragt i 10 ml organbad med karbondioksydbegasset Krebs-Henseleit næringsoppløsning i 37°C, med den følgende sammensetningen: 110 mmol/l NaCl; 2,5 mmol/l CaCl₂ x 2 H₂O; 1,2 mmol/l KH₂PO₄; 10 mmol/l glykose; 4,8 mmol/l KCl; 1,4 mmol/l MgSO₄ x 7 H₂O og 25 mmol/l NaHCO₃.

20

Kontraksjonen ble målt isometrisk ved Statham UC2 celler over broforsterker (ifølge Mülheim hhv DSM Aalen) og digitalisert så vel som målsatt ved hjelp A/D-omdanner (System 570, Keithley, München). Gjennomføringen av agonistdosevirkningskurven (DWK) skjedde hver time. For hvert DWK ble 3 hhv. 4 enkeltkonsentrasjoner applisert i badene med 4 minutters mellomrom. Ved slutten av DWK og påfølgende utvaskningscykluser (16 ganger hver ca 5 sek/min med den ovenfor nevnte næringsoppløsning) fulgte en 28 minutters ro - henholdsvis inkubasjonsfase, innen hvilken kontraksjonen som regel igjen nådde utgangsverdien.

30

Høyden på vanligvis den 3. DWK ble benyttet som bedømmelseshøyde for verdsettingen i de ytterligere gjennomføringene av testetstoffet som ble undersøkt, hvor det for de påfølgende DWK alltid ble applisert økende dosering ved starten av

35

inkubasjonstiden i badene. Hver aortaring ble hele tiden stimulert med den samme aggonisten.

Aggonister og deres standardkonsentrasjon (applikasjonsvolum pr enkelgivinger = 100 µl):

KCl	22,7;32,7;42,7;52,7;	mmol/l
1Noradernalin	3×10^{-9} ; 3×10^{-8} ; 3×10^{-7} ; 3×10^{-6}	g/ml
Serotonin	10^{-8} ; 10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5}	g/ml
B-HT 920	10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5}	g/ml
Methoxamin	10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5}	g/ml
Angiostein II	3×10^{-9} ; 10^{-8} ; 3×10^{-8} ; 10^{-7}	g/ml

For beregningen av IC₅₀ (konsentrasjonen ved hvilken de undersøkte stoffer ga en 50 % hemming) ble hele tiden effekten av den 3. = den submaksimale agonistkonsentrasjonen lagt til grunn.

Oppfinnelsen forbindelser hemmer doseavhengig kontraksjonen induisert av angiotensin II i isolerte kaninaortaer. Kontraksjonen induisert av kaliumdepolarisasjon eller andre aggonister ble ikke eller kun svakt hemmet ved høye konsentrasjoner.

Blodtrykkmåling i angotensin II infunderte rotter

Hannkjønns Wistar rotter (Moellegaard, København, Danmark) med en kroppsvekt på 300 til 350 g ble bedøvet med Thiopental (100 mg/kg i.p.). Etter trakeotomi ble det i femoralarterien innført et kateter for blodtrykkmåling og i femoralvenen innført et kateter for angiotensin II infusjon og et kateter for medikamentgiving. Etter tilførsel av gangliblokken Pentilinium (5 mg/kg i.v.) ble angiotensin II infusjon (0,3 µm/kg/min) startet. Så snart blodtrykkverdiene hadde oppnådd et stabilt nivå, ble teststoffet gitt enten intravenøst eller oralt som suspensjon henholdsvis oppløsning i 0,5 % tylose. Blodtrykkforandringen under stoffpåvirkning er angitt som middelverdi ± SEM i tabellen.

Bestemmelse av den antihypertensive virksamheten hos voksne hypertensive rotter

5 Den orale antihypertensive virksamheten til oppfinnelsens forbindelser ble prøvd på våkne rotter med kirurgisk indusert unilateral nyrearteriestenose. Her ble den høyre nyrearterien innsnevret med en sølvklype med 0,18 mm lysåpning. Ved denne hyperteniformen blir plasmareninaktiviteten forhøyet i de 10 første 6 ukene etter inngrepet. Det arterielle blodtrykket på disse dyrene ble målt ublodig i definerte tidsavstander etter stoffgiving med "halemansjetter". Stoffene som ble prøvd ble oppslemmet i en tylosesuspensjon gitt intragastralt ("oralt") ved hjelp av sonde i forskjellige doser. Oppfinnelsens 15 forbindelser senker det arterielle blodtrykket hos høytrykksrottene ved klinisk relevante doseringer.

Dessuten hemmer oppfinnelsens forbindelser konsentrasjonsavhengig den spesifikke bindingen av radioaktivt angiotensin II. 20

Interaksjon av oppfinnelsens forbindelser med angiotensin II reseptorene på membranfraksjoner fra binyrebark (storfe)

25 Binyrebark fra storfe (NNR) som var friskt uttatt og grundig befridd for marg og kapsling, ble oppdelt i sukroseoppløsning (0,32 M) ved hjelp av en Ultra-Turrax (Janke & Kunkel, Staufen i.B.) til grovt membranhomogenat og delvis rensset ved to sentrifuge-trinn til membranfraksjoner.

30 Undersøkelsen av reseptorbindingen ble gjennomført på delvis rensset bovin NNR membranfraksjoner med radioaktivt angiotensin II i analysevolum på 0,25 ml, som enkeltvis inneholdt de delvis rensede membranene (50-80 µg), ³H-angiotensin II 35 (3-5 nM), testbufferoppløsning (50 mM Tris, pH 7,2, 5 mM MgCl₂, så vel som stoffet som skulle undersøkes. Etter en inkubasjonstid på 60 min ved romtemperatur ble den ikke

bundne radioaktiviteten i prøvene separert ved hjelp av fuktete glassfiberfilter (Whatman GF/C) og den bundne radioaktiviteten målt spektrofotometrisk i en scintillasjonscocktail etter vasking av proteinet med iskald bufferoppløsning (50 nM Tris/HCl, pH 7,4 5 % PEG 6000). Analysen av rådataene skjedde ved hjelp av computerprogrammer for å gi K_1 - hhv IC_{50} verdier (K_1 : IC_{50} verdi korrigert for den anvendte radioaktivitet; IC_{50} verdi: konsentrasjon ved hvilken stoffet som skulle undersøkes bevirket en 50 % hemming av den spesifikke bindingen av radioliganden).

Undersøkelse av hemming av proliferasjonen av glatte muskelceller ved oppfinnelsens forbindelser

For bestemmelse av den antiproliferative virkningen av forbindelsene ble det anvendt glatte muskelceller som var utvunnet fra rotteaorta ved mediaeksplanatteknikken [R.Ross, J.Cell.Biol. 50, 172, 1971]. Cellene ble utsådd på egnede kulturskåler, som regel 96 brønners plater og i 2 til 3 dager kultivert i medium 199 med 7,5 FCS og 7,5 % NCS, 2 mM L-glutamin og 15 mM HEPES, pH 7,4 i 5 % CO_2 ved 37°C. Deretter ble cellene synkronisert ved serumfjerning i 2 til 3 dager og deretter tilsatt serum eller andre faktorer for veksten. Samtidig ble testforbindelsene tilsatt. Etter 16 til 20 timer ble det tilsatt 1 μCi 3H -tymidin og etter ytterligere 4 timer ble innbyggingen av dette stoffet bestemt i det TCA utfellbare DNA i cellen. For bestemmelse av IC_{50} verdiene ble den virkestoffkonsentrasjonen som ved sekvensiell fortykning av virkestoffet bevirket halvmaksimal hemming av tymidininkorporasjonen bevirket av 10 % FCS, beregnet.

Tabell A

	Eks. nr	IC ₅₀ [nM]
	27	580
	30	0,1
5	32	2,0
	50	0,9

10 Det nye virkestoffet kan på kjent måte bli overført i vanlige formuleringer som tabletter, drageer, piller, granulater, aerosol, sirup, emulsjon, suspensjon og oppløsning, under anvendelse av inerte, ikke-toksiske, farmasøytiske egnede bærestoffer eller oppløsningsmidler. Her skal den terapeutiske forbindelsen være tilstede i en konsentrasjon på omkring 15 0,5 til 90 vekt-% i totalblandingen, dvs i mengder som er tilstrekkelig for å gi det ovenfor angitte doseringsspilletrommet.

20 Formuleringen ble eksempelvis fremstilt ved å tilsette virkestoffet oppløsningsmidler og/eller bærestoffer, eventuelt under anvendelse av emulgeringsmidler og/eller dispergeringsmidler, hvorved det ved anvendelse av vann som fortynningsmiddel eventuelt kan komme til anvendelse organiske oppløsningsmidler som hjelpeoppløsningsmidler.

25

Applikasjonen skjer på vanlig måte, fortrinnsvis oralt eller parenteralt, spesielt perlingualt eller intravenøst.

30 Ved parenteral anvendelse kan oppløsningen av virkestoffet bli tilsatt under anvendelse av egnede flytende bærematerialer.

Vanligvis har det vist seg fordelaktig ved intravenøs applikasjon å gi mengder fra omkring 0,001 til 1 mg/kg, fortrinnsvis omkring 0,01 til 0,5 mg/kg kroppsvekt for 35 oppnåelse av et virksomt resultat, og ved oral applikasjon av doseringen omkring 0,01 til 20 mg/kg, fortrinnsvis 0,1 til 10 mg/kg kroppsvekt.

Tross at det eventuelt kan være nødvendig å avvike fra de nevnte mengdene hvor det avhengig av kroppsvekt hhv applikasjonsmåte, ved individuelle forhold overfor medikamentet, dets formuleringstyper og tidspunktet hhv intervallene
 5 hvilken medikamentet ble gitt. Således kan det i enkelte tilfeller være tilstrekkelig å gi mindre enn de ovenfor nevnte minstemengdene, mens den nevnte øvre grense i andre tilfeller må overskrides. Dersom det gis større mengder kan det anbefales at disse blir fordelt over flere enkeltdoser
 10 over dagen.

Løpemiddel:

- A petroleter:eddikester=1:1
 15 B diklormetan:metanol=50:1
 C petroleter:eddikester=5:1
 D diklormetan
 E petroleter:diklormetan=3:1
 F diklormetan:metanol=20:1
 20 G diklormetan:metanol=10:1
 H diklormetan:eddikester=1:1
 I diklormetan:eddikester=2:1
 J diklormetan:metanol:kons. vandig ammoniakk=200:20:1
 K petroleter:eddikester
 25 L diklormetan:eddikester=10:1
 M petroleter:eddikester=10:1
 N diklormetan:metanol=7:1

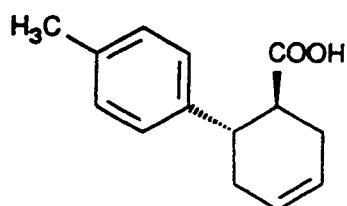
Utgangsforbindelser

30

Eksempel I

trans-6-(4-tolyl)-cykloheks-3-en-1-karboksylsyre

35

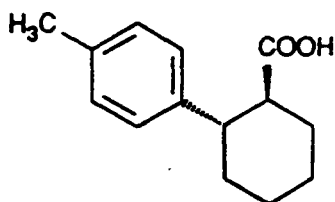


racemisk

275 g (1,695 mol) 3-E-(4-tolyl)akrylsyre (handelsvare) ble ifølge en kjent fremgangsmåte (Eur.J.Med.Chem. 11, 493 (1976)) i 480 ml toluen omsatt med 580 ml 1,3-butadien (oppmålt i kondensert form) under tilsetning av 3 g hydrokinon i 22 timer ved 200°C og ca 20 bar. Råblandingen ble fortynnet med toluen og ekstrahert med 0,5 M vandig natronlut. Deretter ble den vandige fasen surgjort med 1 M saltsyre og ekstrahert med eter. Den eteriske oppløsningen ble tørket med natriumsulfat, inndampet og igjen oppløst i toluen. Etter 15 min koking med 5 g aktivt kull ble det filtrert varmt og oppløsningsmidlet avdampet til ca 120 til 160 ml; ved 0 til 4°C utkrystallisert 124 g (573 mmol) produkt. Filtratet ble noe mer inndampet og igjen avkjølt for etterkrystallisering. Ved gjentakelse av denne fremgangsmåten ble det dannet ytterligere 42 g (194 mmol) produkt.
 $R^f=0,39$ (diklormetan:metanol=10:1)

Eksempel II

trans-2-(4-tolyl)-cykloheksan-1-karboksylysyre



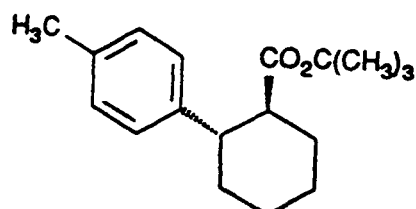
racemisk

155 g (717 mmol) av forbindelsen fra eksempel I ble oppløst i 1 l metanol og omsatt på 10 g palladium (10 % på animalsk karbon) ved 20°C og hydrogenatmosfære for ca 1 bar. Etter en reaksjonstid på totalt 16 timer ble katalysatoren filtrert fra og oppløsningsmidlet avdampet, tilsist under vakuum.
Utbytte: 153 g (710 mmol)
 $R^f=0,38$ (diklormetan:metanol=10:1)

Eksempel III

trans-2-(4-tolyl)-cykloheksan-1-karboksylysyre-tert.butylester

5



racemisk

10

Metode A

15 45,8 g (184 mmol) av forbindelsen fra eksempel II ble oppløst i 600 ml toluen og under tilbakeløpskjøling bragt i reaksjon med 49,5 ml (387 mmol). Etter 2 timer ble oppløsningsmidlet med reagensoverskudd avdampet, deretter ble det røde karboksylsyrekloridet eventuelt igjen bli tatt opp i toluen og
20 igjen inndampet. Det således dannede produktet ble oppløst i 500 ml tetrahydrofuran, omrørt med 24,8 g (221 mmol) Kaliumtert.butanolat ved 0°C og 20 timer (ved 20°C). Deretter ble vann og eter tilsatt og ekstrahert flere ganger. Den organiske fasen ble tørket med natriumsulfat, inndampet og
25 resten renset kromatografisk på Kieselgel 60 (Meck, petrol-eter:eddikester=20:1)

Utbytte:39,6 g (130 mmol)

R^f=0,47(petroleter:eddikester=10:1)

30 Metode B

20,0 g (91,6 mmol) av forbindelsen fra eksempel II ble suspendert i 7 ml konsentrert svovelsyre i 100 ml eter og ved
-30°C tilsatt 80 ml (713 mmol) isobuten (trykkapparat).
35 Blandingen ble oppvarmet i et lukket kar til 20°C og omsatt i 20 timer. Deretter ble det igjen avkjølt til -30°C, apparatet åpnet og reaksjonsblandingen ble ved 20°C innrørt i 300 ml 3

M natronlut/400 ml eter. Den vandige fasen ble etterekstrahert med eter, den organiske oppløsningen tørket med natriumsulfat og inndampet.

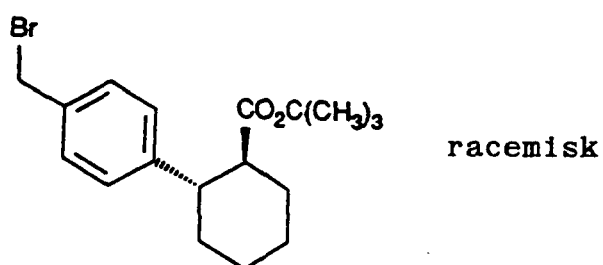
Utbytte:23,3 g (84,9 mmol)

5

Eksempel IV

trans-2-(4-brommetylfenyl)-cykloheksan-1-karboksylysretert.butylester

10



15

11,70 g (42,6 mmol) av forbindelsen fra eksempel III ble under tilbakeløpskjøling i 100 ml tetraklormetan omsatt med 7,59 g (42,6 mmol) N-bromsuksinimid og 1,4 g azobisisobutyronitril. Etter en reaksjonstid på 4 timer ble blandingen avkjølt, det utfelte suksinimidbunnfallet filtrert fra og filtratet inndampet.

20

Utbytte:14,2 g(40,2 mmol)

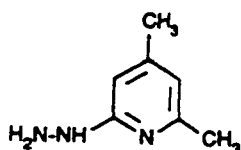
R^f=0,48 (petroleter:eddikester=10:1)

25

Eksempel V

30

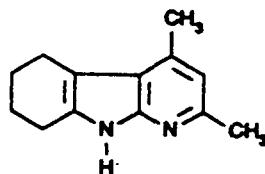
4,6-dimetyl-2-hydrazinopyridin



37,0 (260 mmol) 2-klor-4,6-dimetylpyridin (US 36 32 807) ble kokt i 15 timer med tilbakeløpskjøling med 67 ml hydroazinhidrat i 200 ml dietylenglykol. Etter avkjøling til romtemperatur ble det ekstrahert med vann og eter/diklormetan, den organiske fasen tørket med natriumsulfat og inndampet. Råproduktet kan bli omsatt direkte videre.
 $R_f=0,18$ (diklormetan:metanol=10:1)

Eksempel VI

2,4-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydro- α -karbolin

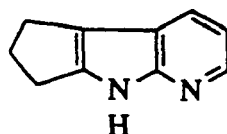


1,08 g (7,7 mmol) av forbindelsen fra eksempel V ble omrørt ved 20°C med 0,86 ml (8,3 mmol) cykloheksanon, og etter 1 time ble det dannede rå hydrazon videre omsatt uten rensing, idet det ble kokt i 20 timer i 30 ml dietylenglykol med tilbakeløpskjøling. Etter avkjøling til -10°C falt det ut et bunnfall som ble filtrert fra og ble vasket med litt avkjølt metanol. Etter tørking av stoffet i høyvakuum over fosforpentoksyd fikk man 0,32 g (1,6 mmol) produkt.
 $R_f=0,41$ (petroleter:eddikester=1:1)

Analogt med fremgangsmåten i eksempel VI ble forbindelsene oppført i tabell I fremstilt:

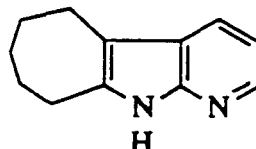
Tabell I

Eks. nr VII



R_f (løpemiddel)
0,31 (A)

Eks. nr VIII

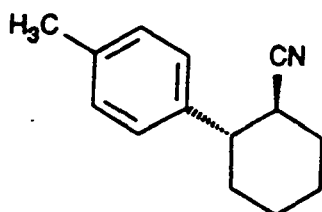


0,35 (A)

Eksempel IX

trans-2-(4-tolyl)-cykloheksan-1-karbonitril

5



racemisk

10

100,0 g (458,0 mmol) av forbindelsen fra eksempel II ble i 1
15 l diklormetan ved koketemperatur omsatt med 84,3 g (595,5
mmol) klorsulfonylisocyanat i 100 ml diklormetan i 1 time.
Deretter ble dryppet til 72 ml (938,9 mmol) N,N-dimetylfor-
mamid i den avkjølte reaksjonsblandingen og etterrørt i 18
20 timer. Det ble helt på 350 g is, fasene skilt etter smelting
og ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen ble tørket
med kaliumkarbonat, inndampet og resten destillert. Det ble
dannet 57,8 g (290,2 mmol) produkt.

Kokepunkt: 122-131°C (0,2 mbar)

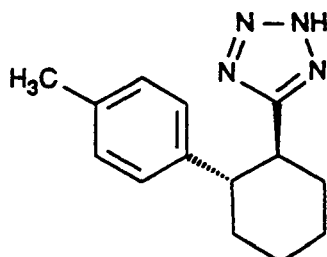
R^f=0,81 (diklormetan)

25

Eksempel X

5-[trans-2-(4-tolyl)-cykloheks-1-yl]tetrazol

30



racemisk

35

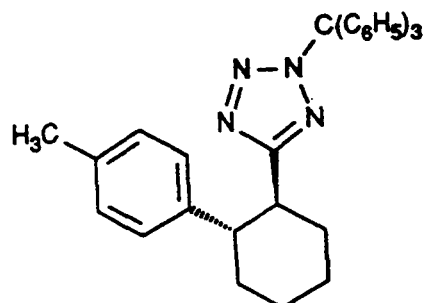
15,34 g (69,6 mmol) av forbindelsen fra eksempel IX ble bragt til reaksjon i 230 ml vannfri N,N-dimetylformamid med 22,6 (348 mmol) natriumazid og 47,9 g (348 mmol) trietylammoniumklorid til kokepunktet. Etter 20 timer ble det etter
 5 avkjøling helt på eter og 1 M svovelsyre, den organiske fasen vasket med 1 M svovelsyre og så ekstrahert med 10 % natronlut. Den vandige fasen ble ved 0°C innstilt til pH 1,5 med saltsyre og det dannede bunnfall filtrert fra, vasket med
 10 vann og tørket under høyvakuum over fosforpentoksyd og natriumhydroksyd.

Utbytte: 11,2 g (46,2 mmol) -

R_f=0,23 (diklormetan:metanol=20:1)

Eksempel XI

15 5-[trans-2-(4-tylol)-cykloheks-1-yl]-2-trifenylmetyltetrazol



racemisk

11,0 g (45,7 mmol) av forbindelsen fra eksempel X ble 170 ml
 30 diklormetan bragt i reaksjon med 13,4 (48,2 mmol) trifenylnetylklorid og 7,57 ml (54,6 mmol) trimetylammin ved 0°C. Det ble omrørt under oppvarming til romtemperatur ca 20 timer og så ekstrahert med eter og vandig sitronsyre. Den organiske fasen ble tørket ved natriumsulfat og inndampet.

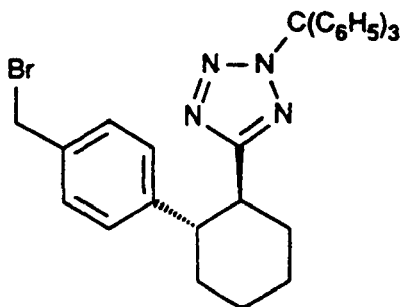
35 Utbytte: 22,1 g (45,5 mmol)

R_f: 0,67 (petroleter:eddikester=5:1)

Eksempel XII

5- [trans-2-(4-brommetylmfenyl)-cykloheks-1-yl]-2-trifenyl-
metylettiazol

5



racemisk

10

15 22,1 g (45,5 mmol) av forbindelsen fra eksempel XI ble i 300
ml tetraklormetan omsatt med 8,1 g (45,5 mmol) N-bromsuksin-
imid og 0,3 g azobisisobutyronitril under tilbakeskjøling.
Etter 3 timer reaksjons ble det avkjølt til romtemperatur og
deretter til 0°C og bunnfellingen filtrert fra. Filtratet ble
20 inndampet og man fikk et råprodukt (26,2 g) som ble omsatt
videre uten ytterligere bearbeidelse.
R_f=0,47 (petroleter:eddikester=10:1)

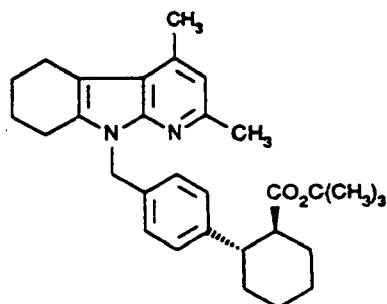
Fremstillingseksempler

25

Eksempel 1

trans-2-(4-[2,4-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydro- α -karbolin-9-yl-
metyl]fenyl)-cykloheksan-1-karboksylysyre-tert.butylester

30



racemisk

35

1,98 g (9,9 mmol) av forbindelsen fra eksempel VI ble i 70 ml
vannfri dimetylformamid omsatt med 298 ml (9,9 mmol)
natriumhydrid (80 %, stabilisert med paraffin) (0°C) og etter
5 avsluttet hydrogenutvikling omrørt i 20 timer ved 25°C med
3,5 g (9,9 mol) av forbindelsen fra eksempel IV. Etter
vanntilsetting ekstraherte man flere ganger med eter, tørket
de sammenslåtte organiske fasene med natriumsulfat og
kromatograferte den dannede resten ved inndamping (Kieselgel
10 60, Merck, petroleter:eddikester fra 20:1 til 10:1)
Utbytte: 2,31 g (4,9 mmol)
R_f=0,49 (petroleter:eddikester=10:1)

Analogt med fremgangsmåten i eksempel 1 ble forbindelsene
15 oppført i tabell 1 fremstilt:

20

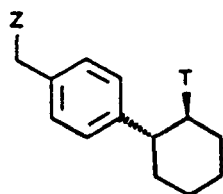
25

30

35

Tabell 1:

5



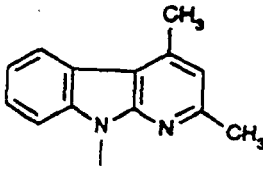
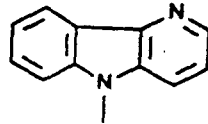
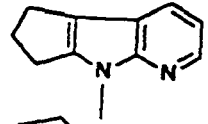
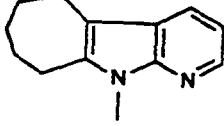
racemisk

10

Eks.nr	Z	T	R _f (løpemiddel)
2		-CO ₂ C(CH ₃) ₃	0,19 (B)
3		-CO ₂ C(CH ₃) ₃	0,61 (C)
4		-CO ₂ C(CH ₃) ₃	0,29 (D)
5		-CO ₂ C(CH ₃) ₃	0,08 (E)
6		-CO ₂ C(CH ₃) ₃	0,41 (F)
7		-CO ₂ C(CH ₃) ₃	0,62 (C)
8			0,50 (C)
9		-CO ₂ C(CH ₃) ₃	0,12 (C)

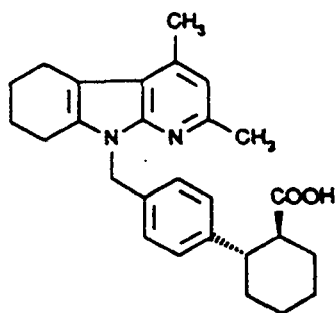
35

Tabell 1 (forts.)

Eks.nr	Z	T	R _f (løpemiddel)
5			
10		-CO ₂ C(CH ₃) ₃	0,73 (K)
10			
11		-CO ₂ C(CH ₃) ₃	0,38 (A)
15			
12		-CO ₂ C(CH ₃) ₃	0,30 (M)
13		-CO ₂ C(CH ₃) ₃	0,24 (M)
20			
25			
30			

Eksempel 14

35 trans.2-(4-[2,4-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydro-α-karbolin-9-yl-
metyl]fenyl-cykloheksan-1-karboksylysyre



racemisk

5
10 1,50 g (3,2 mmol) av forbindelsen fra eksempel 14 ble ved 20°C i 10 ml dioksan bragt til reaksjon med 3 ml 37 % saltsyre. Etter 3 timer ble det tilsatt eter og vann og innstilt til pH = 8 med natriumkarbonatopløsning. Det dannede bunnfall ble filtrert fra, vasket med vann og eter
15 etter tørking under høyvakuum over fosforpentoksyd renses kromatografisk på Kieselgel 60 (Merck, diklormetan:metanol=50:1)

Utbytte:0,44 g (1,1 mmol)

R_f=0,63 (diklormetan:metanol=10,1)

20

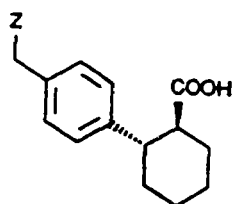
Analogt med fremgangsmåten i eksempel 14 ble forbindelsene oppført i tabell 2 fremstilt:

25

30

35

Tabell 2:



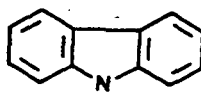
racemisk

Eks.nr

Z

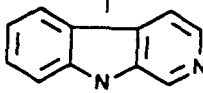
R_f (løpemiddel)

15



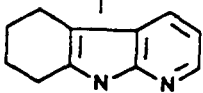
0,35 (L)

16



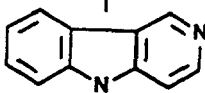
0,48 (G)

17



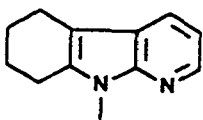
0,23 (G)

18



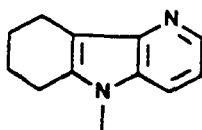
0,33 (G)

19



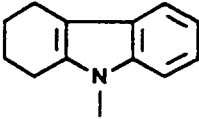
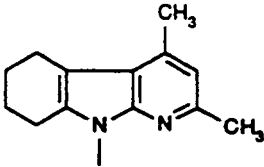
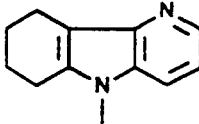
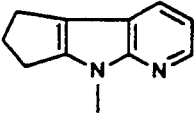
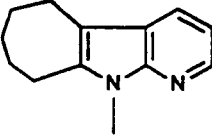
0,42 (G)

20



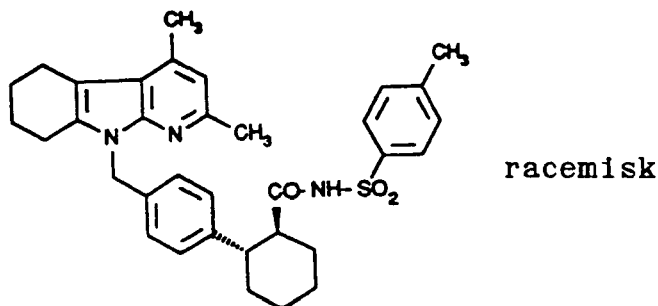
0,41 (G)

Tabell 2 (forts.)

Eks.nr	Z	R _f (løpemiddel)
5		
21		0,68 (A)
10		
22		0,43 (G)
15		
23		0,45 (G)
20		
24		0,37 (G)
25		
25		0,42 (G)
30		
35		

Eksempel 26

trans-2-(4-[2,4-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydro- α -karbolin-9-yl-
metyl]fenyl)-cykloheksan-1-karboksylysyre-N[4-tolylsulfonyl]-
amid



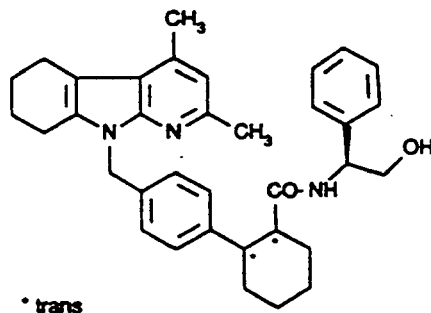
427 mg (1,03 mmol) av forbindelsen fra eksempel 14 ble ved-
20°C i 20 ml vannfri tetrahydrofuran omsatt med 622 μ m (4,51
mmol) trietylammin og 87,2 μ m (1,13 mmol) mesylklorid. Etter 2
timer ble 500 mg (4,1 mmol) 4-(N,N-dimetylamin)pyridin og
211 mg (1,23 mmol) 4-toluensulfonsyreamid tilsatt og under
oppvarming til 20°C etterrørt i 18 timer. Det ble helt på
vann og ekstrahert flere ganger med eter; de sammesatte
organiske fasene ble tørket med natriumsulfat, inndampet og
renset på Kieselgel 60 (Merck, petroleter;eddikester=2:1 til
1:1).

Utbytte:0,38 g (0,69 mmol)

$R_f=0,46$ (diklormetan:metanol=10:1)

Eksempel 27 og 28

trans-2-(4-[2,4-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydro- α -karbolin-9-yl-
metyl]fenyl)-cykloheksan-1-karboksylysyre-N((S)-fenyl-
glysinol)amid



427 mg (1,03 mmol) av forbindelsen fra eksempel 14 ble ved-
30°C i 20 ml vannfritt tetrahydrofuran omsatt med 288 µl
(2,10 mmol) trietylamin og 87 µl (1,13 mmol) mesylklorid.
Etter 30 min tilsatte man 169 mg (1,03 mmol) 4-(N,N-dimetyl-
5 amino)pyridin i 15 ml vannfri tetrahydrofuran og omrørte
under oppvarming til 20°C i 20 timer. Vann ble tilsatt og
ekstrahert flere ganger med eter. Den organiske fasen ble
tørket med natriumsulfat og inndampet; deretter ble råpro-
duktet rensset på Kieselgel 60 (Merck, petroleter:eddikester
10 2;1 til 1;1)

Utbytte:

110 mg(0,21 mmol) diastereomer A (eks. 27); $R_f=0,29$ (A)

40 mg(0,07 mmol) diastereomer B (eks.28); $R_f=0,15$ (A)

15 Analogt med fremgangsmåten i eksempel 27 og 28 ble forbind-
elsene oppført i tabell 3 fremstilt:

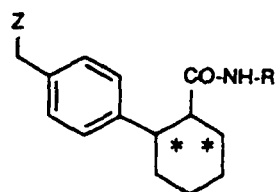
20

25

30

35

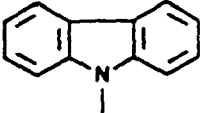
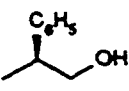
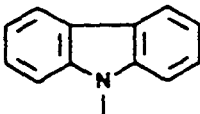
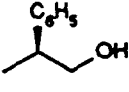
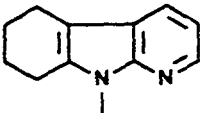
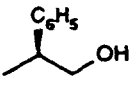
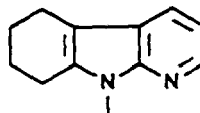
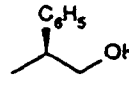
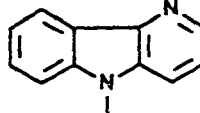
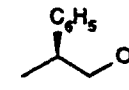
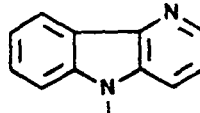
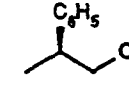
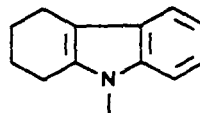
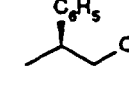
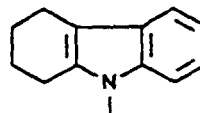
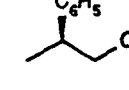
Tabell 3:



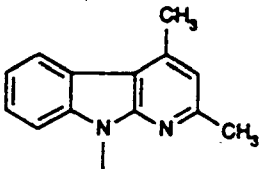
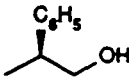
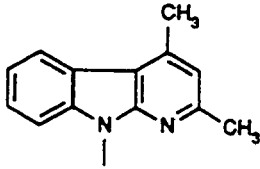
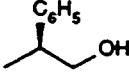
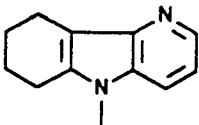
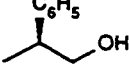
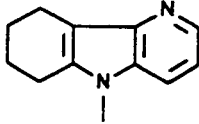
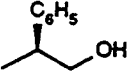
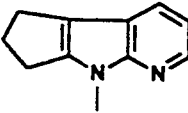
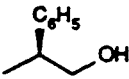
* = trans

Eks.nr	Z	R	R _f (løpemiddel)
29			0,52 (G)
30			0,47 (G)
31			0,50 (H)
32			0,34 (H)
33			0,21 (G)
34			0,17 (G)

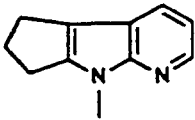
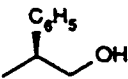
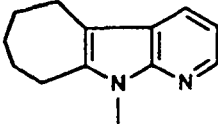
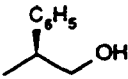
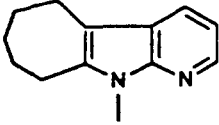
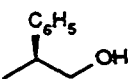
Tabell 3 (forts.)

Eks.nr	Z	R	R _f (løpemiddel)
5 35			0,64 (I)
10 36			0,37 (I)
37			0,29 (A)
15 38			0,15 (A)
39			0,23 (H)
20 40			0,14 (H)
25 41			0,36 (H)
30 42			0,28 (H)

Tabell 3 (forts.)

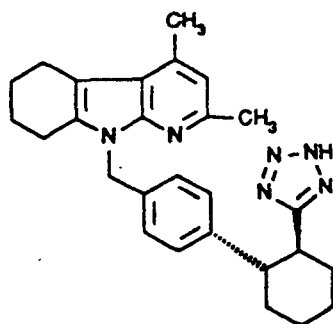
Eks.nr	Z	R	R _f (løpemiddel)
5			
43			0,74 (J)
10			
44			0,55 (J)
15			
45			0,49 (G)
20			
46			0,46 (G)
25			
47			0,86 (N)
30			
35			

Tabell 3 (forts.)

Eks.nr	Z	R	R _f (løpemiddel)
5			
48			0,72 (N)
10			
49			0,51 (G)
15			
50			0,49 (G)
20			
25			

Eksempel 51

5-[trans-2-(4-(2,4-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydro- α -karbolin-9-yl-metyl)-fenyl)-cykloheks-1-yl]tetrazol



racemisk

0,12 g (0,2 mmol) av forbindelsen fra eksempel 8 ble oppløst
i 3 ml tetrahydrofuran og omsatt i 2 timer ved 20°C med 0,5
ml vann og 0,5 ml trifluoreddiksyre. Deretter ble det tilsatt
eter, ekstrahert med vandig natronlut (pH = 13,5) og den
vandige fasen innstilt med 1 M saltsyre til pH 3-4. Det
utfelte bunnfall ble filtrert fra, vasket med vann og tørket
under høyvakuum over fosforpentoksyd og natriumhydroksyd.

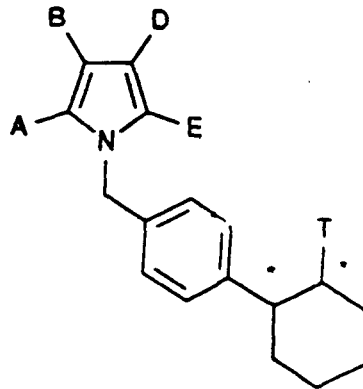
Utbytte: 0,05 g (0,1 mmol)

R_f=0,38 (diklormetan:metanol 20:1)

P a t e n t k r a v

1.

Hetero-tricyklisk substituert fenyloxykloheksankarboksylysre-
 5 derivat, karakterisert ved at den har den generelle formel



(I)

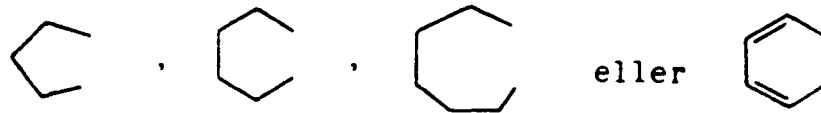
10

15

hvor

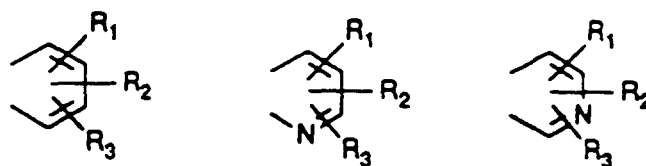
A og B sammen danner en rest med formelen

20



D og E danner sammen en rest med formelen:

25



30



35

hvor