



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 322473

(13) B1

(51) Int Cl.

C07C 217/10 (2006.01)

C07D 215/14 (2006.01)

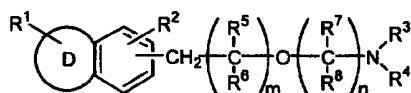
A61K 31/498 (2006.01)

A61P 11/16 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20016029	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.06.09 PCT/JP00/03748
(22)	Inng.dag	2001.12.10	(85)	Videreføringsdag	2001.12.10
(24)	Løpedag	2000.06.09	(30)	Prioritet	1999.06.11, JP, 165879/99
(41)	Alm.tilgj	2001.12.10			
(45)	Meddelt	2006.10.09			
(73)	Innehaver	Toyama Chemical Co Ltd , 2-5, 3-chome, Nishishinjuku, Shinjuku-ku, 160 TOKYO, JP			
(72)	Oppfinner	Akihito Saitoh, 6-12, Toyoshirocho, TOYAMA-SHI, TOYAMA, JP Noboru Iwakami, 3-20, Sengokumachi, TAKAOKA-SHI, TOYAMA, JP Masaya Nakagawa, 67, Nakaoide, Kamiichi-machi, 930-0386 NAKANIIKAWA-GUN, TOYAMA, JP Sumie Yamaguchi, Toyama-shi, Toyama, JP Satoshi Ono, 2-5, Nakajima 3-chome, 930-0801 TOYAMA-SHI, TOYAMA, JP			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS , Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, NO			
(54)	Benevnelse	N-Alkoksyalkyl-N,N-dialkylamin-derivater eller salter derav, og middel inneholdende slike for behandling av nervedegenereringssykdom.			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

N-alkoksyalkyl-N,N-dialkylaminderivat representert ved den følgende generelle formel [1]
hvor ringen D representerer en 5- eller 6-leddet heterocyklisk ring eller hydrokarbon-ring, R^3 og R^4 , som er like eller forskjellige, representerer en usubstituert eller substituert alkyl-, cykloalkyl- eller aralkylgruppe; og R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , m og n er som definert i beskrivelsen eller et salt derav har en antihypoksi-aktivitet, en nerve-beskyttende aktivitet og en nerve-regenereringsfremmende aktivitet og er anvendelige for behandling av neurodegenerative sykdommer.



TEKNISK OMRÅDE

Foreliggende oppfinnelse angår nye N-alkoksyalkyl-N,N-dialkylaminderivater eller salter derav.

5 BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

Demens blir klassifisert i cerebrovaskulær demens og neurodegenerativ demens og en rekke midler så som forbedringsmidler for cerebral sirkulasjon, forbedringsmidler for cerebral funksjon, etc. blir anvendt for behandling av disse sykdommer.

1,2-Etandiol-derivatene eller saltene derav beskrevet i JP-A-3-232830 og JP-A-4-
10 95070 er anvendelige som forbedringsmidler for cerebral funksjon, hvorav spesielt foretrukne er (R)-1-(benzo[b]tiofen-5-yl)-2-[2-(N,N-dietylamino)etoksy]etanol-hydroklorid (nedenfor referert til som T-588).

Blant de neurodegenerative demenser er den mest vanlige Alzheimers sykdom (nedenfor referert til som AD), som er karakterisert ved forekomst av senil plaque hvori
15 hovedkomponenten er et amyloid β -protein (nedenfor referert til som A β) avledet fra et β -amyloid forløperprotein [Biochemical and Biophysical Research Communications, bind 120, side 885 (1984)].

A β blir antatt å avleires på nervecellene eller blodkarene og å forårsake et symptom på demens, etc. [Annual Review of Cell Biology, bind 10, side 373 (1994)].

20 Videre har det har også blitt rapportert at A β selv forårsaker apoptose i dyrkede nerveceller (krymping av cellevolum, celledød, via ekspresjon av gen, karakterisert ved fragmentering av DNA) [Brain Research, bind 661, side 147 (1994); Molecular Neurobiology, bind 10, side 19 (1995)].

På den annen side er en økning i mengden av 4-hydroksey-2-nonenal (nedenfor referert til som HNE) i hjernen til AD pasienter rapportert [American Journal of Pathology, bind 150, side 437 (1997)], og det har også vært rapportert at HNE deltar i celledød i
25 dyrkede nerveceller forårsaket av A β gjennom intermediering av peroksydasjon av lipider [The Journal of Neuroscience, bind 17, side 1046 (1997)].

Det har også vært angitt at en celledød blir forårsaket hvis HNE blir påført dyrkede
30 nerveceller, og at denne celledød er apoptose [The Journal of Neuroscience, bind 17, side 5089 (1997)].

Videre er en mulighet at HNE produseres gjennom et oksydasjonstress ved forskjellige neurodegenerative sykdommer, og HNE utøver skade på nerveceller i hjernen

og ryggmargen. For eksempel er en økning i mengden av HNE rapportert i hjernen til pasienter med Parkinsons sykdom [Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, bind 93, side 2696 (1996)] og i ryggmargen til pasienter med amyotrof lateralsklerose [Annals of Neurology, bind 44, side 696 (1998)].

5 Av disse grunner studeres midler for å kontrollere neurocytotoksisitet forårsaket av A β og HNE for behandling av de neurodegenerative sykdommer så som Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, amyotrof lateralsklerose, etc.

Nå er det velkjent at neurotrope faktorer så som en nervevekstfaktor (NGF) påvirker veksten og regenereringen til nerver som foreligger i levende organismer.

10 De neurotrope faktorer er angitt å intereagere ikke bare i de sentrale nerve-sykdommer så som Alzheimers sykdom, men også i de perifere nervesykdommer så som diabetisk nevropati, medikament-fremkalt nevropati, etc. og forsøk gjøres på å anvende de neurotrope faktorer for behandling av disse sykdommer [Nou to Shinkei, bind 43, No. 12, side 1101 (1991)].

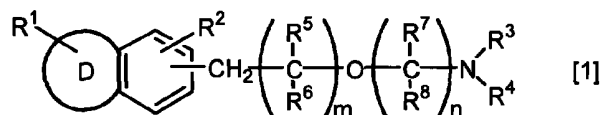
15 Videre har det vært hevdet at svekkelsen i den neuronale ledning i modelldyr med knust sciatisk nerve kan forbedres ved regenereringen av nerver promotert av NGF [Microsurgery, bind 16, side 547 (1995)]. Da imidlertid neurotrop faktor er et protein med høy molekylvekt er det mange uløste tekniske problemer med å anvende det på nerve-sykdommer.

20 Således er det behov for å utvikle en lavmolekylvekt-forbindelse med liknende i funksjon som den neurotrope faktor.

T-588 som er anvendelig som et cerebralt funksjonsforbedringsmiddel, viser en beskyttende virkning mot nervecelledød forårsaket av A β [Society of Neuroscience, Abstracts, bind 24, No. 1, side 228 (1998)] og har videre en aktivitet på forsterknings-
 25 funksjonen til NGF (WO96/12717) og er anvendelig som et middel for behandling av sykdommene i de sentrale og perifere nervesystemer. Imidlertid har en lavmolekylær forbindelse som har ennå sterkere nervecelle-beskyttende og nervegenererings-befordrende aktiviteter med en sterk anti-hypoksi-aktivitet vært ønsket.

30 BESKRIVELSE AV FORELIGGENDE OPPFINNELSE

Foreliggende oppfinnere har utført omfattende undersøkelser med det mål å løse problemet nevnt ovenfor. Som et resultat er det funnet at N-alkoksyalkyl-N,N-dialkylaminderivater representert ved den følgende generelle formel [1] :



hvor R^1 og R^2 er like eller forskjellige og representerer minst én gruppe valgt fra gruppen bestående av et hydrogenatom, et halogenatom, hydroksyl- eller karboksylgruppe, C_{1-6} alkyl-, fenyl-, pyridyl-, aminokarbonyl-, aminokarbonyl- C_{1-6} alkyl-, hydroksy- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyltio-, og C_{1-6} alkoksy-;

R^3 og R^4 er like eller forskjellige og representerer C_{1-6} alkyl eller fenyl- C_{1-4} alkyl som kan være substituert med minst en gruppe valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en nitrogruppe eller en C_{1-2} alkoksygruppe; C_{3-7} cykloalkyl, hydroksy- C_{1-6} alkyl, formyl, di- C_{1-6} alkylamino- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylkarbonyl, C_{1-6} alkoksy- C_{1-6} alkyl, C_{2-7} alkynyl, C_{1-6} alkoksykarbonyl- C_{1-6} alkyl, benzoyloksy- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoyloksy- C_{1-6} alkyl, karboksy, karboksy- C_{1-6} alkyl, og karboksy- C_{2-7} alkenyl-karbonyloksy- C_{1-6} alkyl;

hver av $\text{mR}^{5'}$, $\text{mR}^{6'}$, $\text{nR}^{7'}$ og $\text{nR}^{8'}$ er like eller forskjellige og representerer et hydrogenatom eller en C_{1-6} alkylgruppe; ringen D representerer en 5- eller 6-leddet heterocyklisk eller hydrokarbonring; m representerer et helt tall på 1-5; og n representerer et helt tall på 1-6, hvor den 5- eller 6-leddete heterocykliske ring omfatter pyrazin-, pyridin-, furan-, tiofen-, tiazol-, imidazol-, pyran-, 1,3-oksazolan- eller dioksanringer; den 5- eller 6-leddete hydrokarbonring omfatter benzen-, cykloheksen-, cyklopenten-, cykloheksan- eller cyklopentanringer;

eller deres salter.

Videre omfatter oppfinnelsen middel som inneholder N-alkoksyalkyl-N,N-dialkylaminderivater anvendelige for behandling av neurodegenerative sykdommer.

Basert på dette funn ble foreliggende oppfinnelse utført. Nedenunder vil foreliggende oppfinnelse bli forklart i detalj.

Som anvendt i denne beskrivelsen har betegnelsene de følgende betydninger, hvis ikke annet er angitt. Betegnelsen "halogenatom" betyr et fluoratom, et kloratom, et bromatom eller et jodatom; "alkylgruppe" betyr en lineær eller forgrenet C_{1-12} alkylgruppe så som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, heksyl, heptyl, oktyl og lignende; "lavere-alkylgruppe" betyr en lineær eller forgrenet C_{1-6} alkylgruppe så som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, heksyl og lignende; "cykloalkylgruppe" betyr en cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl eller cykloheksylgruppe;

"arylgruppe" betyr en fenyl-, naftyl-, indanyl- eller indenylgruppe; "aralkylgruppe" betyr en ar-C₁₋₆-alkylgruppe så som benzyl, difenylmetyl, trityl eller fenetylgruppe;

"alkoksygruppe" betyr en lineær eller forgrenet C₁₋₁₂ alkyloksygruppe så som metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy, butoksy, isobutoksy, tert-butoksy, pentyloksy, heksyloksy, heptylloksy, oktylloksy og lignende; "lavere-alkoksygruppe" betyr en lineær eller forgrenet C₁₋₆ alkyloksygruppe så som metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy, butoksy, isobutoksy, tert-butoksy, pentylloksy, heksylloksy og lignende; "aryloksygruppe" betyr en fenylloksy-, naftylloksy-, indanyloksy- eller indenyloksygruppe; "alkyltiogruppe" betyr en C₁₋₁₂ alkyltiogruppe så som metyltio, etyltio, propyltio, isopropyltio, butyltio, isobutyltio, tert-butyltio, pentyltio, heksyltio, heptyltio, oktyltio og lignende; "lavere-alkyltiogruppe" betyr en C₁₋₆ alkyltiogruppe så som metyltio, etyltio, propyltio, isopropyltio, butyltio, isobutyltio, tert-butyltio, pentyltio, heksyltio og lignende; "aryltiogruppe" betyr en fenyltio-, naftyltio-, indanyltio- eller indenyltiogruppe og lignende; "alkenylgruppe" betyr en C₂₋₁₂ alkenylgruppe så som vinyl, propenyl, butenyl, pentenyl, heksenyl, heptenyl, oktenyl og lignende; "lavere-alkenylgruppe" betyr en C₂₋₆ alkenylgruppe så som vinyl, propenyl, butenyl, pentenyl, heksenyl og lignende; "alkenylloksygruppe" betyr en C₂₋₁₂ alkenylloksygruppe så som vinylloksy, propenylloksy, butenylloksy, pentenylloksy, heksenylloksy, heptenylloksy, oktenylloksy og lignende; "lavere-alkenylloksygruppe" betyr en C₂₋₆ alkenylloksygruppe så som vinylloksy, propenylloksy, butenylloksy, pentenylloksy, heksenylloksy og lignende; "alkynylgruppe" betyr en C₂₋₆ alkynylgruppe så som etynyl, 2-propynyl, 2-butynyl og lignende; "acylgruppe" betyr formyl-, alkylkarbonyl- eller aroylgruppe; "alkylkarbonylgruppe" betyr en C₂₋₆ alkylkarbonylgruppe så som acetyl, propionyl og lignende; "aroylgruppe" betyr en arylkarbonylgruppe så som benzoyl, naftylkarbonyl og lignende; "acyloksygruppe" betyr en acyloksygruppe så som acetyloksy, pivaloyloksy, fenylacetyloksy, 2-amino-3-metylbutanoyloksy, etoksykarbonyloksy, benzoyloksy, 3-pyridylkarbonyloksy og lignende; "alkylaminogruppe" betyr en mono- eller di-C₁₋₆-alkylaminogruppe så som metylamino, etylamino, n-propylamino, isopropylamino, n-butylamino, dimetylamino, dietylamino, diisopropylamino, di-n-butylamino og lignende; "alkylsulfonfylgruppe" betyr en C₁₋₁₂ alkylsulfonfylgruppe så som metylsulfonfyl, etylsulfonfyl, n-propylsulfonfyl, isopropylsulfonfyl, n-butylsulfonfyl, isobutylsulfonfyl, sek-butylsulfonfyl, tert-butylsulfonfyl, pentylsulfonfyl, heksylsulfonfyl, heptylsulfonfyl, oktylsulfonfyl og lignende; "lavere-alkylsulfonfylgruppe" betyr en C₁₋₆ alkylsulfonfylgruppe så som metylsulfonfyl, etylsulfonfyl, n-propylsulfonfyl, isopropylsulfonfyl, n-butylsulfonfyl, isobutylsulfonfyl, sek-butylsulfonfyl, tert-butylsulfonfyl,

pentylsulfonyl og lignende; "arylsulfonylgruppe" betyr fenylsulfonylgruppe, p-toluensulfonylgruppe, naftylsulfonylgruppe eller lignende; "alkylsulfonyloksygruppe" betyr en C₁₋₁₂ alkylsulfonyloksygruppe så som metylsulfonyloksy, etylsulfonyloksy, n-propylsulfonyloksy, isopropylsulfonyloksy, n-butylsulfonyloksy, isobutylsulfonyloksy, sek-butylsulfonyloksy, tert-butylsulfonyloksy, pentylsulfonyloksy, heksylsulfonyloksy, heptylsulfonyloksy, heptylsulfonyloksy, oktylsulfonyloksy og lignende; "lavere-alkylsulfonyloksygruppe" betyr en C₁₋₆ alkylsulfonyloksygruppe så som metylsulfonyloksy, etylsulfonyloksy, n-propylsulfonyloksy, isopropylsulfonyloksy, n-butylsulfonyloksy, isobutylsulfonyloksy, sek-butylsulfonyloksy, tert-butylsulfonyloksy, pentylsulfonyloksy og lignende; "arylsulfonyloksygruppe" betyr fenylsulfonyloksy, p-toluensulfonyloksy, naftylsulfonyloksy eller lignende; og "heterocyklisk gruppe" betyr en 5- eller 6-leddet, kondensert ringtype eller kryssbundet heterocyklisk ringgruppe inneholdende minst ett heteroatom valgt fra gruppen bestående av nitrogen-, oksygen- og svovelatomer, hvilken ring kan inneholde ett eller flere oksygenatomer eller svovelatomer som heteroatomer i ringen, så som pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, homopiperaziny, homopiperidiny, morfoliny, tiomorfoliny, tetrahydrokinoliny, tetrahydroisokinoliny, kinuclidiny, imidazoliny, pyrrol, imidazol, pyrazol, pyrid, pyrimid, kinol, kinoliziny, tiazol, tetrazol, tiadiazol, pyrrolin, pyrazolin, pyrazolidin, purin, fur, tien, benzotien, pyran, isobenzofuran, oksazol, isoksazol, benzofuran, indol, benzimidazol, benzoksazol, benzisoksazol, benzotiazol, kinoksal, dihydrokinoksal, 2,3-dihydrobenzotien, 2,3-dihydrobenzopyrrol, 2,3-4H-1-tianaftyl, 2,3-dihydrobenzofuran, benzo[b]dioksany, imidazo[2,3-a]pyrid, benzo[b]piperaziny, chromen, isotiazol, isoksazol, oksadiazol, pyridazin, isoindol, isokinol, 1,3-benzodioksany, 1,4-benzodioksany og lignende.

Den 5- eller 6-leddete heterocykliske ring representert ved D omfatter pyrazin-, pyridin-, furan-, tiofen-, tiazol-, pyran-, 1,3-oksazolan- og dioksalanringe.

Den 5- eller 6-leddete hydrokarbon-ring representert ved D omfatter benzen-, cykloheksen-, cyklopenten-, cykloheksan- og cyklopentanringer.

Beskyttelsesgruppen for karboksylgruppe, om benyttet, omfatter alle gruppene vanligvis anvendelig for beskyttelse av karboksylgruppe, hvorav eksempler omfatter lavere-alkylgrupper så som metyl, etyl, propyl, isopropyl, 1,1-dimetylpropyl, butyl, tert-butyl og lignende; arylgrupper så som fenyl, naftyl og lignende; ar-(lavere-alkyl)grupper så som benzyl, difenylmetyl, trityl, p-nitrobenzyl, p-metoksybenzyl, bis(p-metoksyfenyl)-metyl og lignende; acyl-(lavere-alkyl)grupper så som acetylmetyl, benzoylmetyl, p-

nitrobenzoylmetyl, p-brombenzoylmetyl, p-metansulfonylbenezoylmetyl og lignende; oxygen-holdige heterocykliske grupper så som 2-tetrahydropyranyl, 2-tetrahydrofuranlyl og lignende; halogen-(lavere-alkyl)grupper så som 2,2,2-trikloretyl og lignende; lavere-alkylsilyl-lavere-alkylgrupper så som 2-(trimetylsilyl)etyl og lignende; acyloksy-(lavere-alkyl)grupper så som acetoksymetyl, propionyloksymetyl, pivaloyloksymetyl og lignende; nitrogen-holdige heterocyklusgruppe-lavere-alkylgrupper så som ftalimidometyl, succinimidometyl og lignende; cykloalkylgrupper så som cykloheksyl og lignende; lavere-alkoksy-lavere-alkylgrupper så som metoksymetyl, metoksyetoksymetyl, 2-(trimetylsilyl)-etoksymetyl og lignende; ar-(lavere-alkoksy)-(lavere-alkyl)grupper så som benzyloksy-
 10 metyl og lignende; lavere-alkyltio-lavere-alkylgrupper så som metyltiometyl, 2-metyltioetyl og lignende; aryltio-lavere-alkylgrupper så som fenyltiometyl og lignende; lavere-alkenylgrupper så som 1,1-dimetyl-2-propenyl, 3-metyl-3-butenyl, allyl og lignende; og substituerede silylgrupper så som trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, dietylisopropylsilyl, tert-butyldimetylsilyl, tert-butyldifenylsilyl, difenylmetylsilyl, tert-butylmetoksyfenylsilyl og lignende.

Beskyttelsesgruppene for hydroksylgruppene, om benyttet, omfatter alle gruppene vanligvis anvendelig for beskyttelse av hydroksylgruppe, hvorav eksemplene omfatter acylgrupper så som benzyloksykarbonyl, 4-nitrobenzyloksykarbonyl, 4-brombenzyloksykarbonyl, 4-metoksy-benzyloksykarbonyl, 3,4-dimetoksybenzyloksykarbonyl, metoksy-
 20 karbonyl, etoksykarbonyl, tert-butoksykarbonyl, 1,1-dimetylpropoksykarbonyl, isopropoksykarbonyl, isobutylloksykarbonyl, difenylmetoksykarbonyl, 2,2,2-trikloretoksykarbonyl, 2,2,2-tribrometoksykarbonyl, 2-(trimetylsilyl)etoksykarbonyl, 2-(fenylsulfonyl)-etoksykarbonyl, 2-(trifenylfosfonio)etoksykarbonyl, 2-furfuryloksykarbonyl, 1-adamantylloksykarbonyl, vinylloksykarbonyl, allyloksykarbonyl, S-benzyltiokarbonyl, 4-
 25 etoksy-1-naftylloksykarbonyl, 8-kinolyloksykarbonyl, acetyl, formyl, kloracetyl, dikloracetyl, trikloracetyl, trifluoracetyl, metoksyacetyl, fenoksyacetyl, pivaloyl, benzoyl og lignende; lavere-alkylgrupper så som metyl, tert-butyl, 2,2,2-trikloretyl, 2-trimetylsilyletyl og lignende; lavere-alkenylgrupper så som allyl og lignende; ar-(lavere-alkyl)grupper så som benzyl, p-metoksy-benzyl, 3,4-dimetoksybenzyl, difenylmetyl, trityl
 30 og lignende; oxygen-holdige og svovel-holdige heterocykliske grupper så som tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, tetrahydrotiopyranyl og lignende; lavere-alkoksy- og lavere-alkyltio-lavere-alkylgrupper så som metoksymetyl, metyltiometyl, benzyloksymetyl, 2-metoksyetoksymetyl, 2,2,2-triklor-etoksymetyl, 2-(trimetylsilyl)-etoksymetyl, 1-etoksyetyl, 1-metyl-1-metoksyetyl og lignende; lavere-alkyl- og aryl-sulfonylgrupper så

som metansulfonyl, p-toluensulfonyl og lignende; og substituerte silylgrupper så som trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, dietylisopropyl-silyl, tert-butyldimetylsilyl, tert-butyldifenyl-silyl, difenylmetylsilyl, tert-butylmetoksy-fenylsilyl og lignende.

Beskyttelsesgruppene for aminogruppe, om benyttet, omfatter alle gruppene vanligvis anvendelig for beskyttelse av aminogrupeer, hvorav eksemplene omfatter acylgrupper så som trikloretoksykarbonyl, tribrometoksy-karbonyl, benzyloksykarbonyl, p-nitrobenzyloksykarbonyl, o-brombenzyloksykarbonyl, (mono-, di-, tri-)kloracetyl, trifluoracetyl, fenylacetyl, formyl, acetyl, benzoyl, tert-amylloksykarbonyl, tert-butoksykarbonyl, p-metoksybenzyloksykarbonyl, 3,4-dimetoksybenzyloksy-karbonyl, 4-(fenylazo)benzyloksykarbonyl, 2-furfuryloksykarbonyl, difenylmetoksykarbonyl, 1,1-dimetylpropoksykarbonyl, isopropoksykarbonyl, ftaloyl, succinyl, alanyl, leucyl, 1-adamantylloksykarbonyl, 8-kinolyloksykarbonyl og lignende; ar-(lavere-alkyl)grupper så som benzyl, difenylmetyl, trityl og lignende; aryltiogrupeer så som 2-nitrofenyltio, 2,4-dinitrofenyltio og lignende; alkyl- eller aryl-sulfonylgrupper så som metansulfonyl, p-toluensulfonyl og lignende; di-(lavere-alkylamino)-lavere-alkylidengrupeer så som N,N-dimetylamino-metylen og lignende; ar-(lavere-alkyliden)grupper så som benzytiden, 2-hydroksybenzytiden, 2-hydroksy-5-klorbenzytiden og lignende; nitrogen-holdige heterocyklisk alkylidengrupeer så som 3-hydroksy-4-pyridylmetylen og lignende; cykloalkylidengrupeer så som cykloheksyliden, 2-etoksykarbonylcykloheksyliden, 2-etoksykarbonyl-cyklopentyliden, 2-acetylcykloheksyliden, 3,3-dimetyl-5-oksycykloheksyliden og lignende; diaryl- eller di-ar-(lavere-alkylfosforyl)grupper så som difenylfosforyl, dibenzylfosforyl og lignende; oksygen-holdige heterocykliske alkylgrupper så som 5-metyl-2-okso-2H-1,3-dioksol-4-yl-metyl og lignende; og substituerte silylgrupper så som trimetylsilyl og lignende.

Saltene av forbindelsen med den generelle formel [1] omfatter vanligvis kjente salter dannet på setet til en basisk gruppe så som aminogruppe, og de som dannes på setet til en sur gruppe så som hydroksylgruppe, karboksylgruppe eller lignende. Eksempler på salter dannet på setet til en basisk gruppe omfatter salter av mineralsyrer så som saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre og lignende, salter av organiske karboksylsyrer så som maursyre, eddiksyre, sitronsyre, oksalsyre, fumarsyre, maleinsyre, eplesyre, vinsyre, asparaginsyre, trikloreddiksyre, trifluoreddiksyre og lignende og salter av sulfonsyrer så som metansulfonsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre, mesitylenesulfonsyre, naftalenesulfonsyre og lignende. Eksempler på salter dannet på setet til en sur gruppe omfatter salter med alkalimetaller så som natrium, kalium og lignende; salter med

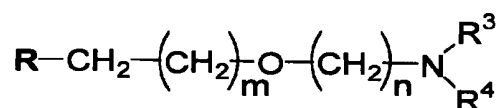
jordalkalimetaller så som kalsium, magnesium og lignende; ammoniumsalter; og salter med nitrogen-holdige organiske baser så som trimetylamin, trietylamin, tributylamin, pyridin, N,N-dimetylanilin, N-metylpiperidin, N-metylmorfolin, dietylamin, dicykloheksylamin, procain, dibenzylamin, N-benzyl-β-fenetylamin, 1-efenamin, N,N'-dibenzyletylendiamin og lignende. Blant saltene nevnt ovenfor er de farmakologisk akseptable foretrukne.

Derne er typiske eksempler på forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse ført opp i de følgende Tabeller 1 til 7.

I tabellene betyr Me metylgruppe, Et betyr etylgruppe og Ph betyr fenylgruppe.

10

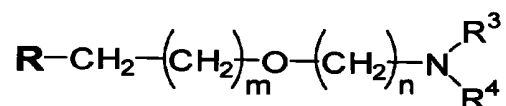
Tabell 1



Nr.	R	m	n	R ³	R ⁴
1	1-Nafty	1	2	metyl	metyl
2	2-Nafty	1	2	metyl	metyl
3	2-Nafty	1	2	etyl	etyl
4	6-Kinoly	1	2	etyl	etyl
5	Benzo[b]furan-5-yl	1	2	metyl	metyl
6	Benzo[b]furan-5-yl	1	2	etyl	etyl
7	Benzo[b]furan-5-yl	1	2	metyl	benzyl
8	1,3-Benzodioksol-5-yl	1	2	metyl	metyl
9	1,3-Benzodioksol-5-yl	1	2	etyl	etyl
10	2,3-Dihydro-1H-5-indenyl	1	2	etyl	etyl
11	1,4-benzodioksan-6-yl	1	2	metyl	metyl
12	2-Metyl-1,3-benzotiazol-5-yl	1	2	etyl	etyl
13	Benzo[b]tiofen-4-yl	1	2	etyl	etyl
14	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	metyl
15	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	etyl
16	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	2-hydroksyetyl
17	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	propyl

18	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	isopropyl
19	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	cyklopropyl
20	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	allyl
21	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	propargyl
22	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	butyl
23	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	benzyl
24	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	etyl	etyl
25	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	etyl	allyl
26	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	etyl	propargyl
27	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	etyl	benzyl
28	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	2-hydroksy-etyl	2-hydroksyetyl
29	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	propyl	propyl

Tabell 2



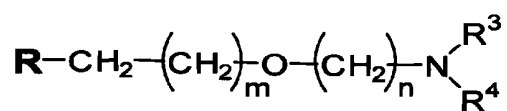
5

Nr.	R	M	n	R ³	R ⁴
30	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	isopropyl	isopropyl
31	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	cyklopropyl	benzyl
32	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	allyl	benzyl
33	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	propargyl	benzyl
34	Benzo[b]tiofen-5-yl	2	2	etyl	etyl
35	Benzo[b]tiofen-5-yl	4	2	metyl	metyl
36	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	3	etyl	etyl
37	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	5	etyl	etyl
38	Benzo[b]tiofen-5-yl	2	3	etyl	etyl
39	Benzo[b]tiofen-6-yl	1	2	metyl	metyl
40	Benzo[b]tiofen-7-yl	1	2	etyl	etyl
41	2-Metylbenzo[b]tiofen-5-yl	1	2	etyl	etyl

42	3-Metylbenzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	benzyl
43	6-Metylbenzo[b]tiofen-5-yl	1	2	etyl	etyl
44	2-Fenylbenzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	metyl
45	2-Fenylbenzo[b]tiofen-5-yl	1	2	etyl	etyl
46	2-Fluorbenzo[b]tiofen-5-yl	1	2	etyl	etyl
47	3-Fluorbenzo[b]tiofen-5-yl	1	2	etyl	etyl
48	4-Fluorbenzo[b]tiofen-5-yl	1	2	etyl	etyl
49	6-Fluorbenzo[b]tiofen-5-yl	1	2	etyl	etyl
50	7-Fluorbenzo[b]tiofen-5-yl	1	2	etyl	etyl
51	2-Klorbenzo[b]tiofen-5-yl	1	2	etyl	etyl
52	4-Klorbenzo[b]tiofen-5-yl	1	2	etyl	etyl
53	3-Brombenzo[b]tiofen-5-yl	1	2	etyl	etyl
54	6-Metoksybenzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	metyl
55	6-Dimetylaminobenzo[b]- tiofen-5-yl	2	2	etyl	etyl
56	2-Karboksybenzo[b]tiofen-5-yl	1	2	etyl	etyl
57	2-(Aminokarbonyl)benzo[b]- tiofen-5-yl	1	2	etyl	etyl

Tabell 3

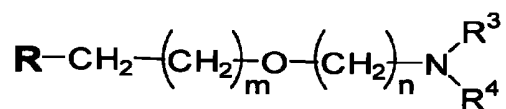
5



Nr.	R	M	n	R ³	R ⁴
58	1-Naftyl	1	2	etyl	etyl
59	1-Naftyl	1	2	metyl	2-hidroksyetyl
60	2-Naphtyl	1	2	metyl	2-hidroksyetyl
61	2-(6-Metoksynaftyl)	1	2	metyl	metyl
62	2-(6-Metoksynaftyl)	1	2	etyl	etyl
63	2-(6-metoksynaftyl)	1	2	metyl	2-hidroksyetyl
64	2-Metyl-1,3-benzotiozol-5-yl	1	2	metyl	2-hidroksyetyl

65	Benzo[b]tiofen-4-yl	1	2	metyl	metyl
66	Benzo[b]tiofen-4-yl	1	2	metyl	2-hydroksyetyl
67	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	etyl	2-hydroksyetyl
68	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	benzyl	2-hydroksyetyl
69	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	2-hydroksypropyl
70	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	2-dimetylaminoetyl
71	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	3-hydroksypropyl
72	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	2-(1-hydroksypropyl)
73	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	4-metoksybenzyl
74	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	4-fluorbenzyl
75	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	4-nitrobenzyl
76	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	2-metoksyetyl
77	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	etyl	cyklopropyl
78	Benzo[b]tiofen-6-yl	1	2	etyl	etyl
79	Benzo[b]tiofen-6-yl	1	2	metyl	2-hydroksyetyl
80	Benzo[b]tiofen-6-yl	1	2	cyklopropyl	benzyl
81	Benzo[b]tiofen-7-yl	1	2	metyl	metyl
82	Benzo[b]tiofen-7-yl	1	2	metyl	2-hydroksyetyl
83	Benzo[b]tiofen-4-yl	2	2	metyl	2-hydroksyetyl
84	Benzo[b]tiofen-5-yl	2	2	metyl	2-hydroksyetyl

Tabell 4

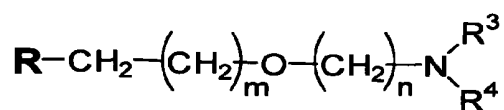


5

No.	R	m	n	R ³	R ⁴
85	Benzo[b]tiofen-6-yl	2	2	metyl	2-hydroksyetyl
86	Benzo[b]tiofen-5-yl	2	3	metyl	2-hydroksyetyl
87	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	3	metyl	2-hydroksyetyl
88	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	5	metyl	2-hydroksyetyl
89	3-Dimetylaminobenzo[b]- tiofen-5-yl	1	2	etyl	etyl
90	2-Metylbenzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	2-hydroksyetyl

91	4-Klorbenzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	metyl
92	6-Klorbenzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	metyl
93	2-Fluorbenzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	2-hidroksyetyl
94	2-Fluorbenzo[b]tiofen-5-yl	1	3	metyl	2-hidroksyetyl
95	2-Fluorbenzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	3-hidroksypropyl
96	4-Fluorbenzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	metyl
97	4-Fluorbenzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	2-hidroksyetyl
98	4-Fluorbenzo[b]tiofen-7-yl	1	2	metyl	metyl
99	4-Fluorbenzo[b]tiofen-7-yl	1	2	metyl	2-hidroksyetyl
100	6-Fluorbenzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	benzyl
101	6-Fluorbenzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	metyl
102	6-Fluorbenzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	2-hidroksyetyl
103	6-Fluorbenzo[b]tiofen-7-yl	1	2	etyl	etyl
104	6-Fluorbenzo[b]tiofen-7-yl	1	2	metyl	2-hidroksyetyl
105	5,7-Difluorbenzo[b]tiofen-6-yl	1	2	etyl	etyl
106	5,7-Difluorbenzo[b]tiofen-6-yl	1	2	metyl	2-hidroksyetyl
107	6-Hidroksybenzo[b]tiofen-5-yl	1	2	etyl	etyl
108	6-Hidroksybenzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	2-hidroksyetyl
109	6-Metoksybenzo[b]tiofen-5-yl	1	2	etyl	etyl

Tabell 5



5

Nr.	R	m	n	R ³	R ⁴
110	6-Metoksybenzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	2-hidroksyetyl
111	6-Fluor-7-(metyltio)- benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	2-hidroksyetyl
112	6-Fluor-7-(metyltio)- benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	2-hidroksyetyl
113	6-Fluor-7-(metyltio)-	1	2	metyl	2-hidroksyetyl

	benzo[b]tiofen-5-yl				
114	2-(1-Hydroksy-1-metyl)etyl- benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	metyl	2-hidroksyetyl
115	2-(3-Pyridyl)benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	etyl	etyl
116	Benzo[b]furan-5-yl	1	2	metyl	2-hidroksyetyl
117	5-Metoksybenzo[b]furan-6-yl	1	2	etyl	etyl
118	5-Metoksybenzo[b]furan-6-yl	1	2	metyl	2-hidroksyetyl
119	1,4-Benzodioksan-6-yl	1	2	etyl	etyl
120	2H-2,2-dimetylchromen-6-yl	1	2	etyl	etyl
121	4H-4-Chromenon-6-yl	1	2	metyl	metyl
122	4H-4-Chromenon-6-yl	1	2	etyl	etyl
123	4H-4-Chromenon-6-yl	1	2	metyl	2-hidroksyetyl
124	2H-2-Chromenon-6-yl	1	2	metyl	2-hidroksyetyl
125	1H-Benzo[b]imidazol-6-yl	1	2	metyl	2-hidroksyetyl
126	6-Kinoksalinyl	1	2	metyl	2-hidroksyetyl
127	1,2,3,4-Tetrahydro-6- kinoksalinyl	1	2	etyl	etyl

Tabell 6

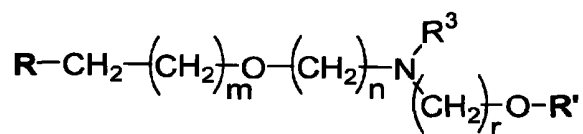


5

Nr.	R	A	B	C
128	1-Naftył	-CH ₂ -	-CH ₂ C(Me) ₂ -	-NMe ₂
129	2-Naftył	-CH ₂ -	-CH(Me)CH ₂ -	-NEt ₂
130	Benzo[b]tiofen-4-yl	-	-CH ₂ CH ₂ - CH ₂ CH(Me)-	-NMe ₂
131	Benzo[b]tiofen-5-yl	-CH(Me)-	-CH ₂ CH ₂ -	-NEt ₂

132	Benzo[b]tiofen-5-yl	-CH(Me)-	-CH ₂ CH ₂ -	- N(Me)CH ₂ CH ₂ OH
133	Benzo[b]tiofen-5-yl	-CH ₂ -	-CH ₂ CH(Me)-	-NEt ₂
134	Benzo[b]tiofen-5-yl	-CH ₂ -	-CH ₂ CH(Me)-	- N(Me)CH ₂ CH ₂ OH
135	Benzo[b]tiofen-5-yl	-CH(Me)-	-CH ₂ CH(Me)-	-NEt ₂
136	Benzo[b]tiofen-6-yl	-C(Me) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-NMe ₂
137	Benzo[b]tiofen-6-yl	-C(Me) ₂ -	-CH ₂ C(Me) ₂ -	- N(Me)CH ₂ CH ₂ OH
138	Benzo[b]tiofen-7-yl	- CH(Me)CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	- N(Me)CH ₂ CH ₂ OH
139	Benzo[b]furan-4-yl	-CH ₂ CH ₂ -	-C(Me) ₂ CH ₂ -	- N(Me)CH ₂ CH ₂ OH
140	Benzo[b]furan-5-yl	-CH ₂ -	-CH(Me)CH(Me)-	-NMe ₂
141	Benzo[b]furan-6-yl	-CH ₂ -	-CH ₂ CH(Me)CH ₂ -	-NEt ₂
142	Benzo[b]furan-7-yl	- CH ₂ CH(Me)-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	- N(Me)CH ₂ CH ₂ OH

Tabell 7



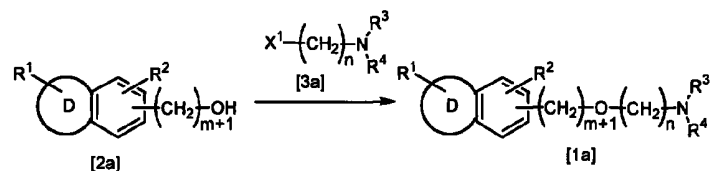
5

Nr.	R	m	n	r	R ³	R'
143	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	2	metyl	-COCH ₃
144	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	2	metyl	-COC(Me) ₃
145	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	2	metyl	-COOEt
146	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	2	metyl	-COPh
147	Benzo[b]tiofen-6-yl	1	2	2	metyl	-COCH ₂ Ph
148	Benzo[b]tiofen-7-yl	1	2	2	metyl	-COCH(NH ₂)CH(Me) ₂
149	Benzo[b]tiofen-8-yl	1	2	2	metyl	-CO(3-pyridyl)
150	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	3	2	metyl	-COCH ₃
151	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	2	3	metyl	-COC(Me) ₃
152	Benzo[b]tiofen-5-yl	1	3	2	metyl	-COOEt
153	Benzo[b]tiofen-5-yl	2	2	2	etyl	-COCH ₃

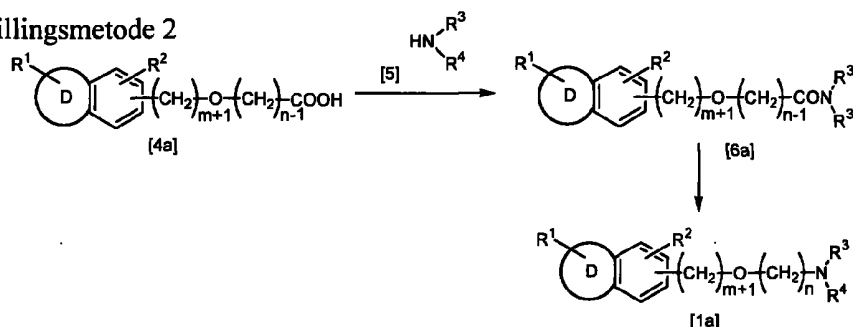
Så skal fremgangsmåten for å fremstille N-alkoksyalkyl-N,N-dialkylamin-derivatene med den generelle formel [1] eller salter derav beskrives nedenfor.

10 N-alkoksyalkyl-N,N-dialkylaminderivatene med den generelle formel [1] eller salter derav kan fremstilles i henhold til prosessene kjent per se eller en egnet kombinasjon av slike prosesser, så som prosessene vist nedenfor.

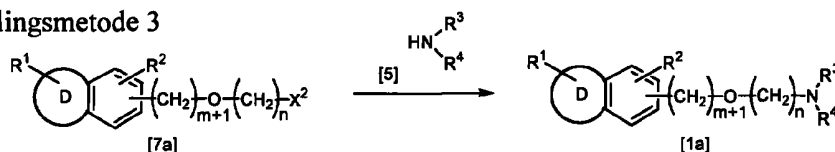
Fremstillingsmetode 1



Fremstillingsmetode 2



Fremstillingsmetode 3



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m og n er som definert ovenfor, og X^1 og X^2 uavhengig representerer en avgangsgruppe.

Som nevnte avgangsgruppe kan for eksempel halogenatom, lavere-alkylsulfonyl-oksogruppe, arylsulfonyl-oksogruppe og lignende refereres til.

Dernest skal trinnene som utgjør prosessene forklares.

10 Fremstillingsmetode 1

En forbindelse med den generelle formel [2a] blir omsatt med en forbindelse med den generelle formel [3a] i nærvær av en base for å danne en forbindelse med den generelle formel [1a].

Denne reaksjonen blir utført i henhold til en velkjent metode per se, så som metoden beskrevet i Tetrahedron, Letters, bind 38, sidene 3251-3254 (1975) eller Shin Jikken Kagaku Koza, bind 14, [I], utgitt ved Chemical Society of Japan, sidene 567-611 (1977, publisert av Maruzen) eller hvilken som helst metode analog til denne.

Som base kan for eksempel natriumhydrid, natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, kalium-tert-butoksyd og lignende anvendes.

Løsningsmidlene som kan anvendes i denne reaksjonen omfatter for eksempel halogenerte hydrokarboner så som metylenklorid, kloroform og lignende; etere så som

tetrahydrofuran, dioksan og lignende; aromatiske hydrokarboner så som benzen, toluen, xylene og lignende; sulfoksyder så som dimetylsulfoksyd og lignende; amider så som N,N-dimetylformamid og lignende; tertiære alkoholer så som tert-butanol og lignende; vann; etc. Disse løsningsmidler kan anvendes i form av en blanding om ønsket.

5 Denne reaksjonen kan utføres i nærvær eller fravær av en katalysator.

Som katalysator blir generelt kjente kvaternære ammoniumfaseoverføringskatalysatorer anvendt, blant hvilke tetra-n-butylammonium- hydrogensulfat, tetra-n-butylammoniumbromid og lignende er foretrukket.

Forbindelsen med den generelle formel [3a] og basen blir begge anvendt i en minst
10 ekvimolar mengde til forbindelsen med den generelle formel [2a] og fortrinnsvis i en mengde på 1-20 mol pr. mol av forbindelsen [2a]. Katalysatoren blir anvendt i en mengde på 0,01-0,30 mol pr. mol av forbindelsen [2a].

Denne reaksjonen blir vanligvis utført ved en temperatur på -50°C til +200°C og fortrinnsvis 0°C til +150°C i et tidsrom på 10 minutter til 20 timer.

15

Fremstillingsmetode 2

(1) En forbindelse med den generelle formel [4a] eller et reaktivt derivat derav blir omsatt med en forbindelse med den generelle formel [5], hvorved en forbindelse med den generelle formel [6a] kan produseres.

20 Denne reaksjonen blir utført i henhold til en kjent metode per se, så som metoden beskrevet i Jikken Kagaku Koza, bind 22, utgitt ved Chemical Society Japan, sidene 137-173 (1922, Maruzen) eller hvilken som helst metode analog dertil.

Som det reaktive derivat av forbindelsen med den generelle formel [4a] kan det refereres til syrehalogenider, syreanhydrider, aktiverte amider, aktiverte estere og lignende,
25 for eksempel.

I et tilfelle hvor forbindelsen [4a] blir anvendt i form av en fri syre, blir reaksjonen fortrinnsvis utført i nærvær av et kondenseringsmiddel.

Kondenseringsmidler som kan anvendes, omfatter for eksempel N,N-dialkylkarbodiimider så som N,N-dicykloheksylkarbodiimid og lignende; halogeneringsmidler så
30 som tionylklorid og lignende; halogenerte alkylestere så som etylklorformiat og lignende; aktiverende amidningsmidler så som karbonyldiimidazol og lignende; og azid-dannende midler så som difenylfosforylazid og lignende, etc.

Kondenseringsmiddelet blir anvendt minst i en mengde ekvimolar til forbindelsen med den generelle formel [4a] og fortrinnsvis i en mengde på 1-5 mol pr. mol

av forbindelse [4a].

Løsningsmidlene som kan anvendes i denne reaksjonen omfatter for eksempel vann; halogenerte hydrokarboner så som metylenklorid, kloroform og lignende; etere så som tetrahydrofuran, dioksan og lignende; aromatiske hydrokarboner så som benzen, toluen, xylen og lignende; sulfoksyder så som dimetylsulfoksyd og lignende; amider så som N,N-dimetylformamid og lignende; estere så som etylacetat og lignende; ketoner så som aceton, metyletylketon og lignende; nitriler så som acetonitril og lignende; hetero-aromatiske forbindelser så som pyridin og lignende; etc. Disse løsningsmidler kan anvendes i form av en blanding om ønsket.

10 Denne reaksjonen kan utføres i nærvær av en base.

Basene som kan anvendes omfatter for eksempel organiske og uorganiske baser så som trietylamin, diisopropyletylamin, 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en, pyridin, kalium-tert-butoksyd, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, natriumhydrid og lignende.

Basen blir anvendt i en mengde på minst ekvimolar mengde til forbindelsen med den generelle formel [4a] og fortrinnsvis 1-10 mol pr. mol av forbindelse [4a].

Forbindelsen med den generelle formel [5] blir anvendt i en mengde på minst ekvimolar mengde til forbindelsen med formel [4a] og fortrinnsvis 1-20 mol pr. mol av forbindelse [4a].

Denne reaksjonen blir vanligvis utført ved en temperatur på -50°C til +200°C og fortrinnsvis -30°C til +100°C i et tidsrom på 10 minutter til 20 timer.

(2) Forbindelsen med den generelle formel [6a] underkastes en konvensjonell reduksjonsreaksjon, hvorved forbindelsen med den generelle formel [1a] kan oppnås.

Denne reduksjonen blir utført i henhold til en kjent metode per se, så som metoden beskrevet i Shin Jikken Kagaku Koza, bind 15 [II], utgitt ved Chemical Society of Japan, sidene 29-244 (1977, Maruzen) eller hvilken som helst analog metode.

Løsningsmidlene som kan anvendes i denne reaksjonen omfatter halogenerte hydrokarboner så som metylenklorid, kloroform og lignende; etere så som tetrahydrofuran, dioksan og lignende; aromatiske hydrokarboner så som benzen, toluen, xylen og lignende; alkoholer så som metanol, etanol, isopropanol og lignende; etc. Disse løsningsmidler kan anvendes i form av en blanding om ønsket.

Som reduksjonsmiddel kan for eksempel aluminiumhydrider så som litium-aluminiumhydrid og lignende; og borhydrider så som diboran og natriumborhydrid og lignende anvendes.

I et tilfelle hvor natriumborhydrid anvendes som reduksjonsmiddel blir reaksjonen

fortrinnsvis utført i nærvær av en Lewis-syre så som bortrifluorid-dietyleterat og lignende.

Reduksjonsmidlet blir anvendt i en mengde på minst 0,5 mol og fortrinnsvis i en mengde på 1-10 mol, pr. mol av forbindelsen [6a].

Lewis-syren blir anvendt i en minst ekvimolar mengde i forhold til reduksjons-
5 midlet og fortrinnsvis i en mengde på 1-20 mol pr. mol av reduksjonsmidlet.

Denne reaksjonen blir utført ved en temperatur på vanligvis -50°C til +200°C og fortrinnsvis 0°C til +110°C i et tidsrom på 10 minutter til 20 timer.

Fremstillingsmetode 3

10 En forbindelse med den generelle formel [7a] blir omsatt med en forbindelse med den generelle formel [5] i nærvær eller fravær av en base, hvorved en forbindelse med den generelle formel [1a] kan oppnås.

Løsningsmidlene som kan anvendes i denne reaksjonen omfatter for eksempel vann; halogenerte hydrokarboner så som metylenklorid, kloroform og lignende; aromatiske
15 hydrokarboner så som benzen, toluen, xylene og lignende; etere så som tetrahydrofuran, dioksan og lignende; alkoholer så som metanol, etanol og lignende; nitriler så som acetonitril og lignende; amider så som N,N-dimetylformamid og lignende; sulfoksyder så som dimetylsulfoksyd og lignende; etc. Disse løsningsmidler kan anvendes i form av en blanding om ønsket.

20 Som base som kan anvendes ved behov, kan det for eksempel refereres til organiske og uorganiske baser så som trietylamin, diisopropyletylamin, 1,8-diazabicyklo-[5,4,0]undec-7-en, pyridin, kalium-tert-butoksyd, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, natriumhydrid og lignende.

Basen blir anvendt minst i en ekvimolar mengde i forhold til forbindelsen med den
25 generelle formel [7a] og fortrinnsvis i en mengde på 1-20 mol pr. mol av forbindelsen [7a].

Om ønsket kan denne reaksjonen utføres i nærvær av en katalysator.

Katalysatorene som er anvendelige, er for eksempel kaliumjodid, natriumjodid og lignende.

Katalysatoren blir anvendt i en mengde på 0,01-10 mol og fortrinnsvis 0,1-1 mol,
30 pr. mol av forbindelsen [7a].

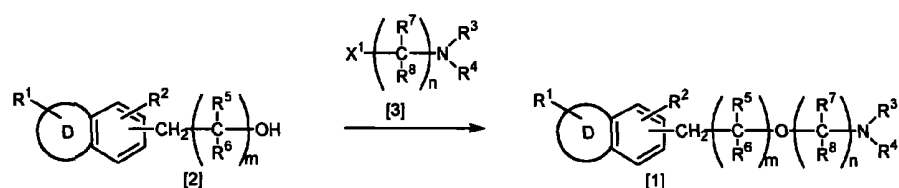
Forbindelsen med den generelle formel [5] minst i en ekvimolar mengde til forbindelse [7a] og fortrinnsvis i en mengde på 1-20 mol pr. mol av forbindelse [7a].

Denne reaksjonen blir utført ved en temperatur på vanligvis 0°C til +200°C og

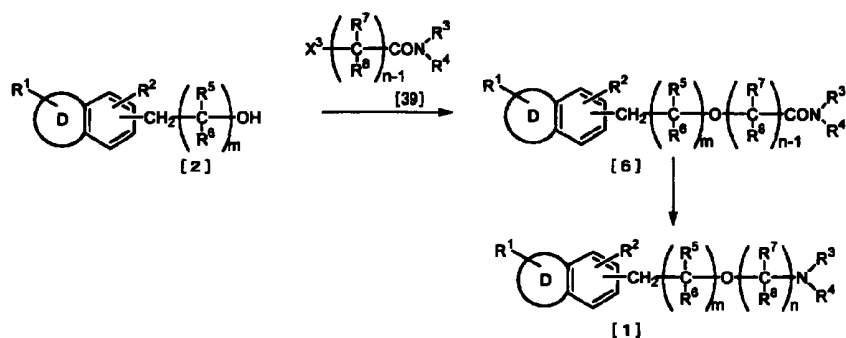
fortrinnsvis +20°C til +150°C i et tidsrom på 10 minutter til 20 timer.

Det er også mulig, om ønsket, å anvende reagensene og basene anvendt i ovennevnte Fremstillingsmetoder 1-3 som løsningsmiddel avhengig av naturen derav.

5 Fremstillingsmetode 4

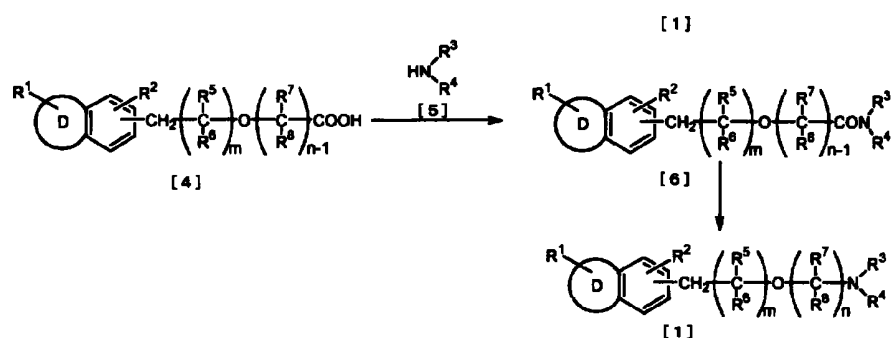


Fremstillingsmetode 5

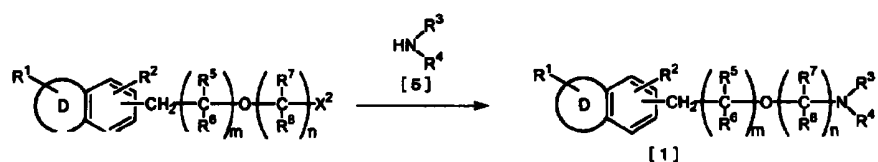


Fremstillingsmetode 6

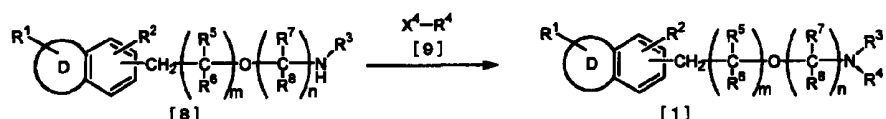
10



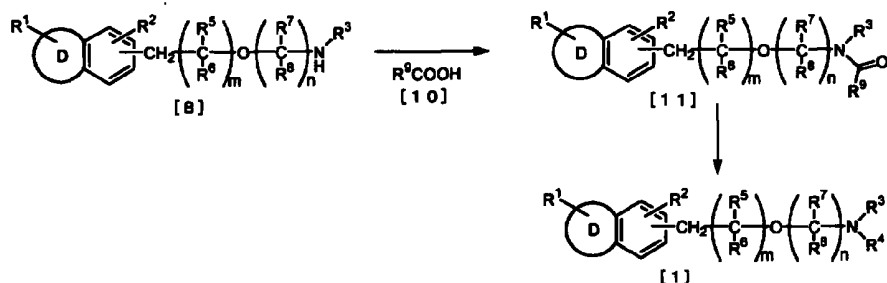
Fremstillingsmetode 7



Fremstillingsmetode 8



5 Fremstillingsmetode 9



Fremstillingsmetode 10



hvor $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, m$ og n er som definert ovenfor; R^9 representerer et hydrogenatom eller en usubstituert eller substituert alkyl- eller cykloalkylgruppe; én av R^{10} og R^{11} representerer et hydrogenatom eller en substituent nødvendig for dannelse av en ring i den 5- eller 6-leddete heterocykliske ring eller hydrokarbon-ring; og $\text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3$ og X^4 uavhengig representerer en avgangsgruppe.

Substituentene som er nødvendige for dannelse av en ring i den 5- eller 6-leddete heterocyklus- eller hydrokarbon-ring, omfatter for eksempel et halogenatom, en usubstituert eller substituert alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, alkoksy-, alkyltio-, alkenyloksy-, amino-, alkylsulfonyl-, arylsulfonyl-, karbamoyl- eller acylgruppe, en ubeskyttet eller beskyttet amino-, hydroksyl- eller merkaptogruppe, karboksylgruppe og nitrogruppe. Som avgangsgruppe kan det for eksempel refereres til halogenatom, lavere-alkylsulfonyloksygruppe, arylsulfonyloksygruppe og lignende.

Derneft skal trinnene i prosessene forklares nedenfor.

Fremstillingsmetode 4

En forbindelse med den generelle formel [2] blir omsatt med en forbindelse med den generelle formel [3] i nærvær av en base, hvorved forbindelsen med den generelle formel [1] kan dannes.

- 5 Denne reaksjonen blir utført i henhold til en kjent metode per se, så som samme metode som Fremstillingsmetode 1.

Fremstillingsmetode 5

- (1) En forbindelse med den generelle formel [2] blir omsatt med en forbindelse med
10 den generelle formel [39] i nærvær av en base, hvorved forbindelsen med den generelle formel [6] kan dannes.

Denne reaksjonen blir utført i henhold til en kjent metode per se, så som metoden beskrevet i Shin Jikken Kagaku Koza, bind 14, [I], utgitt av Chemical Society of Japan, side 567-611 (1977, Maruzen) eller hvilken som helst analog metode.

- 15 Som base kan det refereres til for eksempel organiske eller uorganiske baser så som trietylamin, diisopropyletylamin, 1,8-diazabicyklo-[5,4,0]undec-7-en, pyridin, natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, kaliumkarbonat, natriumhydroksyd, metallisk natrium, litiumdiisopropylamid, n-butyllitium, kalium-tert-butoksyd og lignende.

- Løsningsmidlene som kan anvendes i denne reaksjonen omfatter for eksempel
20 vann; halogenerte hydrokarboner så som metylenklorid, kloroform og lignende; etere så som tetrahydrofuran, dioksan og lignende; aromatiske hydrokarboner så som benzen, toluen, xylen og lignende; sulfoksyder så som dimetylsulfoksyd og lignende; amider så som N,N-dimetylformamid og lignende; estere så som etylacetat og lignende; ketoner så som aceton, metyletylketon og lignende; nitriler så som acetonitril og lignende; tertiære
25 alkoholer så som tert-butanol og lignende; hetero-aromatiske forbindelser så som pyridin og lignende; etc. Disse løsningsmidler kan anvendes i form av en blanding om ønsket.

Hver av forbindelsen med den generelle formel [39] og basen blir anvendt i en minst ekvimolar mengde til forbindelsen med den generelle formel [2] og fortrinnsvis i en mengde på 1-20 mol pr. mol av forbindelse [2].

- 30 Denne reaksjonen blir vanligvis utført ved -50°C til +200°C og fortrinnsvis ved 0°C til +150°C i et tidsrom på 10 minutter til 20 timer.

- (2) En forbindelse med den generelle formel [6] blir underkastet enkonvensjonell reduksjonsreaksjon, hvorved forbindelsen med den generelle formel [1] kan oppnås.

Denne reaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som samme

metode som Fremstillingsmetode 2 (2).

Fremstillingsmetode 6

- (1) En forbindelse med den generelle formel [4] eller et reaktivt derivat derav blir
 5 omsatt med en forbindelse med den generelle formel [5], hvorved en forbindelse med den generelle formel [6] kan oppnås.

Denne reaksjonen blir utført i henhold til en kjent metode per se, så som samme metode som Fremstillingsmetode 2 (1).

- (2) En forbindelse med den generelle formel [6] blir underkastet enkonvensjonell
 10 reduksjonsreaksjon, hvorved en forbindelse med den generelle formel [1] kan oppnås.

Denne reaksjonen blir utført i henhold til en kjent metode per se, så som samme metode som Fremstillingsmetode 2 (2).

Fremstillingsmetode 7

- 15 En forbindelse med den generelle formel [7] blir omsatt med en forbindelse med den generelle formel [5] i nærvær eller fravær av en base, hvorved en forbindelse med den generelle formel [1] kan oppnås.

Denne reaksjonen blir utført i henhold til en metode som er velkjent i seg selv, så som samme metode som Fremstillingsmetode 3.

20

Fremstillingsmetode 8

En forbindelse med den generelle formel [8] blir omsatt med en forbindelse med den generelle formel [9] i nærvær eller fravær av en base, hvorved en forbindelse med den generelle formel [1] kan oppnås.

- 25 Denne reaksjonen blir utført i henhold til en kjent metode per se, så som samme metode som Fremstillingsmetode 3.

Fremstillingsmetode 9

- (1) En forbindelse med den generelle formel [8] blir omsatt med en forbindelse med
 30 den generelle formel [10] eller et reaktivt derivat derav, hvorved forbindelsen med den generelle formel [11] kan oppnås.

Denne reaksjonen blir utført i henhold til en kjent metode per se, så som samme metode som Fremstillingsmetode 2 (1).

- (2) En forbindelse med den generelle formel [11] er underkastet en konvensjonell

reduksjonsreaksjon, hvorved forbindelsen med den generelle formel [1] kan oppnås.

Denne reaksjonen blir utført i henhold til en kjent metode per se, så som samme metode som Produksjon prosess 2 (2).

5 Fremstillingsmetode 10

En forbindelse med den generelle formel [12] blir underkastet en konvensjonell ring-slutningsreaksjon, hvorved forbindelsen med den generelle formel [1] kan oppnås.

Denne reaksjonen blir utført i henhold til en kjent metode per se, så som metoden beskrevet i "The Chemistry of Heterocyclic Compounds ", sidene 16-80 (1988, Kodansha),
10 Shin Jikken Kagaku Koza, bind 14, [II], utgitt av Chemical Society of Japan, sidene 788-796 (1977, Maruzen) og Shin Jikken Kagaku Koza, bind 14, [IV], utgitt av Chemical Society of Japan, sidene 1879-2406 (1977, Maruzen) eller hvilken som helst analog metode.

Videre blir fremgangsmåten forklart med referanse til mange spesifikke eksempler.

15 (1) I tilfeller hvor R^{10} er en aminogruppe og R^{11} er et amino, hydroksyl eller merkaptogruppe, blir en forbindelse med den generelle formel [12] omsatt med en karboksylsyre eller en forbindelse ekvivalent med en karboksylsyre, hvorved et benzoazolderivat representert ved generelle formel [1] kan oppnås.

Løsningsmidlene som kan anvendes i denne reaksjonen omfatter for eksempel
20 vann; etere så som tetrahydrofuran, dioksan og lignende; aromatiske hydrokarboner så som benzen, toluen, xylen og lignende; sulfoksyder så som dimetylsulfoksyd og lignende; alkoholer så som metanol, etanol, isopropanol og lignende; hetero-aromatiske forbindelser så som pyridin og lignende; etc. Disse løsningsmidler kan anvendes i form av en blanding om ønsket.

25 Som karboksylsyre kan det refereres til maursyre, eddiksyre, propionsyre, hydroksyeddiksyre, fenyleddiksyre og lignende.

Forbindelser ekvivalente med karboksylsyrer omfatter syreanhydrider så som eddiksyreanhydrid og lignende; syreklorider så som acetylchlorid, etylchloracetat og lignende; ortoestere så som etylortoformiat og lignende; amidiner så som acetoamidin og
30 lignende; og nitriler så som acetonitril og lignende.

Karboksylsyren eller forbindelsen ekvivalent med karboksylsyre blir anvendt i en minst ekvimolar mengde til forbindelsen med den generelle formel [12] og fortrinnsvis i en mengde på 1-20 mol pr. mol av forbindelse [12].

Denne reaksjonen blir vanligvis utført ved en temperatur på -50°C til $+200^{\circ}\text{C}$ og

fortrinnsvis ved 0°C til +200°C i et tidsrom på 10 minutter til 20 timer.

(2) I tilfeller hvor både R^{10} og R^{11} er en aminogruppe, blir forbindelsen [12] omsatt med et α -karbonylkarbonyl-derivat, hvorved et kinoksalin-derivat representert ved generelle formel [1] kan oppnås.

5 Løsningsmidlene som kan anvendes i denne reaksjonen omfatter for eksempel vann; etere så som tetrahydrofuran, dioksan og lignende; aromatiske hydrokarboner så som benzen, toluen, xylen og lignende; sulfoksyder så som dimetylsulfoksyd og lignende; alkoholer så som metanol, etanol, isopropanol og lignende; hetero-aromatiske forbindelser så som pyridin og lignende; etc. Disse løsningsmidler kan anvendes i form av en blanding
10 om ønsket.

Som α -karbonylkarbonyl-derivater kan det refereres til glyoksal, etylglyoksalat, pyrodruealdehyd, 1-fenyl-1,2-propandion og lignende.

α -Karbonylkarbonyl-derivatet blir anvendt i en minst ekvimolar mengde til forbindelsen med den generelle formel [12] og fortrinnsvis i en mengde på 1-20 mol pr.
15 mol av forbindelse [12].

Denne reaksjonen blir vanligvis utført ved -50°C til +200°C og fortrinnsvis ved 0°C til +200°C i et tidsrom på 10 minutter til 20 timer.

(3) I tilfeller hvor R^{10} er en alkylkarbonylgruppe og R^{11} er en hydroksyl eller merkaptogruppe, blir en forbindelse med den generelle formel [12] omsatt med en ester
20 eller et reaktivt karboksylsyrederivat i nærvær av en base, hvorved et chromon- eller tiochromonderivat representert ved den generelle formel [1] kan oppnås.

Løsningsmidlene som kan anvendes i denne reaksjonen omfatter for eksempel etere så som tetrahydrofuran, dioksan og lignende; aromatiske hydrokarboner så som benzen, toluen, xylen og lignende; amider så som N,N-dimetylformamid og lignende; sulfoksyder
25 så som dimetylsulfoksyd og lignende; alkoholer så som metanol, etanol, isopropanol og lignende; og hetero-aromatiske forbindelser så som pyridin og lignende; etc. Disse løsningsmidler kan anvendes i form av en blanding om ønsket.

Som estere kan det refereres til etylformiat, metylformiat, etylacetat, etylbenzoat og lignende.

30 Som det reaktive karboksylsyrederivat kan det refereres til syreanhydrider så som eddiksyreanhydrid og lignende, syreklorider så som acetylklorid og lignende, ortoestere så som etylortoformiat og lignende, acetaler så som N,N-dimetylformamid-dimetylacetaler og lignende, etc..

Hver av esteren, det reaktive karboksylsyrederivat og basen blir anvendt i en minst ekvimolar mengde til forbindelsen med den generelle formel [12] og fortrinnsvis i en mengde på 1-20 mol pr. mol av forbindelse [12].

Denne reaksjonen blir vanligvis utført ved en temperatur på -50°C til +200°C og fortrinnsvis ved 0°C til +130°C i et tidsrom på 10 minutter til 20 timer.

(4) I tilfellet hvor R^{10} er en alkylgruppe hvori β - og γ -stillinger er substituert med karboksylgruppe, blir en forbindelse med den generelle formel [12] underkastet en ringdannelesreaksjon i nærvær av en syre, hvorved et 5- eller 6-leddet hydrokarbon-ringderivat representert ved generelle formel [1] kan oppnås.

Løsningsmidlene som kan anvendes i denne reaksjonen omfatter for eksempel aromatiske hydrokarboner så som benzen, toluen, xylen og lignende; halogenerte hydrokarboner så som metylenklorid, kloroform og lignende; etc. Disse løsningsmidler kan anvendes i form av en blanding om ønsket.

Syrene som kan anvendes omfatter mineralsyrer så som fosforsyre, polyfosforsyre, svovelsyre, fluorhydrogensyre og lignende; Lewis-syrer så som fosforpentaklorid, aluminiumklorid, sinkklorid, tinnklorid og lignende; etc.

Syren blir anvendt i en minst ekvimolar mengde til forbindelsen med den generelle formel [12] og fortrinnsvis i en mengde på 1-20 mol pr. mol av forbindelse [12].

Denne reaksjonen blir vanligvis utført ved en temperatur på -50°C til +200°C og fortrinnsvis ved 0°C til +130°C i et tidsrom på 10 minutter til 20 timer.

Om ønsket er det også mulig å anvende reagensene anvendt i ovennevnte fremstillingsmetoder 1-10 som løsningsmiddel, avhengig av naturen til disse.

I ovennevnte Fremstillingsmetoder 1-10 er det også mulig å anvende forbindelsene med de generelle formler [2], [2a], [3], [3a], [4], [4a], [5], [6], [6a], [7], [7a], [8], [9], [10], [11], [12] og [39] i form av et salt om ønsket. Som nevnte salt kan samme salter som nevnt i avsnittet om salter av forbindelse [1] anvendes.

I tilfellet hvor forbindelsene med de generelle formler [2], [2a], [3], [3a], [4], [4a], [5], [6], [6a], [7], [7a], [8], [9], [10], [11], [12] og [39] har en isomer så som optisk isomer, geometrisk isomer, tautomer og lignende, er alle disse isomerer anvendelige i foreliggende oppfinnelse. Videre kan alle de hydratiserte produkter og solvatiserte produkter og alle krystallformene også anvendes i foreliggende oppfinnelse.

I tilfeller hvor forbindelsene med de generelle formler [1], [1a], [2], [2a], [3], [3a], [4], [4a], [5], [6], [6a], [7], [7a], [8], [9], [10], [11], [12] og [39] har en hydroksylgruppe,

en aminogruppe eller en karboksylgruppe, kan hydroksyl-, amino- og karboksylgruppene beskyttes forut med en konvensjonell beskyttelsesgruppe. En slik beskyttelsesgruppe kan fjernes etter reaksjonen i henhold til en kjent metode per se, når det er nødvendig.

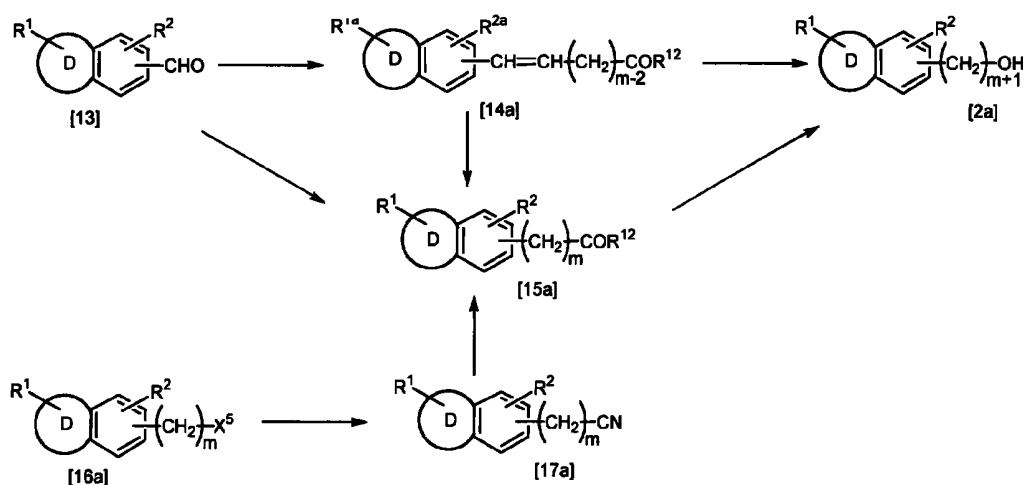
Videre er det mulig å omdanne et N-alkoksyalkyl-N,N-dialkylaminderivat med den generelle formel [1] og [1a] i det andre N-alkoksyalkyl-N,N-dialkylaminderivat representert ved generelle formel [1] eller et salt derav ved en passende kombinasjon av velkjente behandlinger så som oksydasjon, reduksjon, alkylering, halogenering, sulfonylering, substitusjon, dehydratisering, hydrolyse, etc.

N-alkoksyalkyl-N,N-dialkylaminderivatet med den generelle formel [1] eller et salt derav oppnådd således kan isoleres og renses ved konvensjonelle metoder så som ekstraksjon, krystallisering, destillering, kolonnekromatografi, etc.

Derneft vil fremgangsmåtene for å fremstille forbindelsene med den generelle formel [2a], [4a], [7a], [2], [4], [7], [8] og [12] som er utgangsmaterialer for fremstilling av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse forklares.

Forbindelsen med den generelle formel [2a] kan fremstilles i henhold til metoder kjent per se eller en passende kombinasjon derav. For eksempel kan forbindelse [2a] fremstilles ved den følgende Fremstillingsmetode A.

Fremstillingsmetode A



hvor R^1 , R^2 og m er som definert ovenfor; R^{1a} representerer samme gruppe som R^1 bortsett fra alkenylgruppe; R^{2a} representerer samme gruppe som R^2 bortsett fra alkenylgruppe; R^{12} representerer hydrogenatom, hydroksylgruppe eller lavere-

alkoksygruppe; og X^5 representerer en avgangsgruppe.

Som avgangsgruppe kan det refereres til for eksempel halogenatom, lavere-alkylsulfonyloksygruppe, arylsulfonyloksygruppe og lignende.

(A-1) en forbindelse med den generelle formel [13] blir underkastet en konvensjonell karbonkjede-forlengelsesreaksjon, hvorved en forbindelse med den generelle formel [14a] kan oppnås.

Denne reaksjonen kan utføres i henhold til metoden beskrevet i for eksempel Jikken Kagaku Koza, bind 22, utgitt av Chemical Society of Japan, sidene 54-68 (1992, Maruzen) eller hvilken som helst analog metode. Som spesifikke eksempler på karbonkjede-forlengelsesreaksjon kan det refereres til Wittig-reaksjon, Wittig-Horner-reaksjon og lignende.

(A-2) En forbindelse med den generelle formel [14a] blir underkastet en konvensjonell reduksjonsreaksjon, hvorved en forbindelse med den generelle formel [2a] kan oppnås.

Denne reduksjonen kan utføres i henhold til metoden beskrevet i for eksempel Shin Jikken Kagaku Koza, bind 15, [II], utgitt av Chemical Society of Japan, sidene 29-244 (1977, Maruzen) eller hvilken som helst analog metode.

(A-3) En forbindelse med den generelle formel [14a] blir underkastet en konvensjonell katalytisk hydrogenering, hvorved en forbindelse med den generelle formel [15a] kan oppnås.

Denne hydrogenering kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som metoden beskrevet i Shin Jikken Kagaku Koza, bind 15, [II], utgitt av Chemical Society of Japan, sidene 333-448 (1977, Maruzen) eller hvilken som helst analog metode.

(A-4) Som en alternativ metode for å fremstille en forbindelse med den generelle formel [15a], kan det også refereres til en fremgangsmåte som underkaster en forbindelse med den generelle formel [13] en konvensjonell karbonkjede-forlengelsesreaksjon.

Denne reaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som metoden beskrevet i Jikken Kagaku Koza, bind 21, utgitt av Chemical Society of Japan, sidene 124-133 (1992, Maruzen) eller hvilken som helst analog metode. Som et konkret eksempel på karbonkjede-forlengelsesreaksjon kan det refereres til en Wittig-reaksjon og lignende.

(A-5) En forbindelse med den generelle formel [16a] blir underkastet en konvensjonell cyanideringsreaksjon, hvorved en forbindelse med den generelle formel [17a] kan oppnås.

Denne reaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som metoden beskrevet i Shin Jikken Kagaku Koza, bind 14, [III], utgitt av Chemical Society of Japan, sidene 1428-1484 (1977, Maruzen) eller hvilken som helst analog metode.

(A-6) En forbindelse med den generelle formel [17a] blir underkastet en konvensjonell hydrolyse, en konvensjonell ester-dannende alkoholyse eller en konvensjonell reduksjonsreaksjon ved anvendelse av et metallhydrid så som diisobutylaluminiumhydrid eller lignende, hvorved en forbindelse med den generelle formel [15a] kan oppnås.

Disse reaksjoner kan utføres i henhold til metoder som er kjente per se, så som de som er beskrevet i Jikken Kagaku Koza, bind 22, utgitt av Chemical Society of Japan, sidene 1-83 (1992, Maruzen) og Jikken Kagaku Koza, bind 21, utgitt av Chemical Society of Japan, sidene 72-97 (1992, Maruzen) eller hvilken som helst analog metode.

(A-7) En forbindelse med den generelle formel [15a] blir underkastet en konvensjonell reduksjonsreaksjon, hvorved en forbindelse med den generelle formel [2a] kan oppnås.

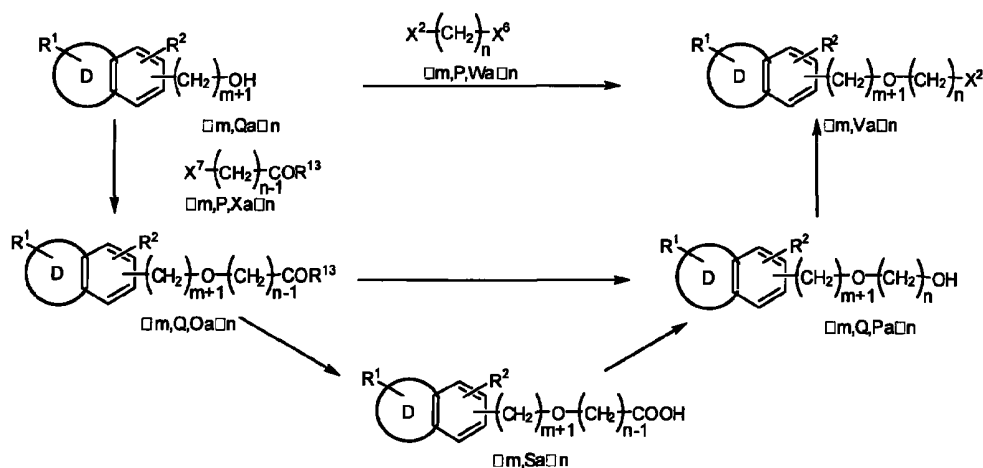
Denne reduksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som metoden beskrevet i Shin Jikken Kagaku Koza, bind 15, [II], utgitt av Chemical Society of Japan, sidene 29-244 (1977, Maruzen) eller hvilken som helst analog metode.

Videre kan en forbindelse med den generelle formel [2a] som har en lenger karbonkjede fremstilles ved anvendelse av en forbindelse med den generelle formel [15a], hvori R¹² er et hydrogenatom som et utgangsmateriale, og gjentakelse av reaksjonene i (A-1), (A-3) og (A-4).

Forbindelsene med de generelle formler [4a] og [7a] kan fremstilles i henhold til metoder kjent per se eller en passende kombinasjon av slike metoder, så som

Fremstillingsmetode B vist nedenfor:

Fremstillingsmetode B



hvor R^1 , R^2 , X^2 , m og n er som definert ovenfor; R^{13} representerer en lavere-alkoksy-, dialkylamino- eller cyklisk aminogruppe; og X^6 og X^7 uavhengig representerer et halogenatom.

Betegnelsen "cyklisk aminogruppe" betyr en 5-, 6- eller 7-leddet cyklisk aminogruppe som inneholder ett nitrogenatom som et hetero-atom i ringen og kan i tillegg inneholde ett eller flere oksygenatomer eller svovelatomer, så som pyrrolidinyll, piperidinyll, morfolyl, tiomorfolyl og lignende.

(B-1) En forbindelse med den generelle formel [2a] blir omsatt med en forbindelse med den generelle formel [18a], hvorved en forbindelse med den generelle formel [7a] kan oppnås.

Denne reaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som samme metode som i Fremstillingsmetode 1.

(B-2) En forbindelse med den generelle formel [2a] blir omsatt med en forbindelse med den generelle formel [19a] i nærvær av en base, hvorved en forbindelse med den generelle formel [20a] kan oppnås.

Denne reaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som metoden beskrevet i Shin Jikken Kagaku Koza, bind 14, [I], utgitt av Chemical Society of Japan, sidene 567-611 (1977, Maruzen) eller hvilken som helst analog metode.

Basen omfatter for eksempel organiske og uorganiske baser så som trietylamin, diisopropyletylamin, 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en, pyridin, natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, kaliumkarbonat, natriumhydrid, metallisk natrium, litiumdiisopropylamid, n-butyllitium, kalium-tert-butoksyd og lignende.

Løsningsmidlene som kan anvendes i denne reaksjonen omfatter for eksempel vann; halogenerte hydrokarboner så som metylenklorid, kloroform og lignende; etere så som tetrahydrofuran, dioksan og lignende; aromatiske hydrokarboner så som benzen, toluen, xylen og lignende; sulfoksyder så som dimetylsulfoksyd og lignende; amider så som N,N-dimetylformamid og lignende; estere så som etylacetat og lignende; ketoner så som aceton, metyletylketon og lignende; nitriler så som acetonitril og lignende; tertiære alkoholer så som tert-butanol og lignende; hetero-aromatiske forbindelser så som pyridin og lignende; etc. Disse løsningsmidler kan anvendes i form av en blanding om ønsket.

Forbindelsen med den generelle formel [19a] og basen blir anvendt hver i en ekvimolar mengde til forbindelsen med den generelle formel [2a] og fortrinnsvis i en mengde på 1-20 mol pr. mol av forbindelse [2a].

Denne reaksjonen blir vanligvis utført ved en temperatur på -50°C til $+200^{\circ}\text{C}$ og

fortrinnsvis ved 0°C til +150°C i et tidsrom på 10 minutter til 20 timer.

(B-3) En forbindelse med den generelle formel [20a] blir underkastet konvensjonell hydrolyse av ester eller amid, hvorved en forbindelse med den generelle formel [4a] kan oppnås.

5 Denne reaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som metoden beskrevet i "Beskyttende Grupper i Organisk Syntese" (Theodora W. Green, 1981, John Wiley & Sons, Inc.) eller hvilken som helst analog metode.

(B-4) En forbindelse med den generelle formel [4a] eller en forbindelse med den generelle formel [20a] blir underkastet konvensjonell reduksjonsreaksjon, hvorved en
10 forbindelse med den generelle formel [21a] kan oppnås.

 Denne reduksjonen blir utført i henhold til en kjent metode per se, så som metoden beskrevet i Shin Jikken Kagaku Koza, bind 15, sidene 26-244 (1977, Maruzen) eller hvilken som helst analog metode.

(B-5) En forbindelse med den generelle formel [21a] blir behandlet med et halogenerings-
15 middel eller et sulfonyleringsmiddel i nærvær eller fravær av en base, hvorved en forbindelse med den generelle formel [7a] kan oppnås.

 Løsningsmidlene som kan anvendes i denne reaksjonen, omfatter for eksempel halogenerte hydrokarboner så som metylenklorid, kloroform og lignende; etere så som tetrahydrofuran, dioksan og lignende; aromatiske hydrokarboner så som benzen, toluen,
20 xylen og lignende; sulfoksyder så som dimetylsulfoksyd og lignende; amider så som N,N-dimetylformamid og lignende; estere så som etylacetat og lignende; nitriler så som acetonitril og lignende; etc. Disse løsningsmidler kan anvendes i form av en blanding om ønsket.

 Basene som kan anvendes når forholdene krever det, er for eksempel organiske og
25 uorganiske baser så som trietylamin, diisopropyletylamin, 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en, pyridin, kalium-tert-butoksyd, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, natriumhydrid og lignende.

 Som halogeneringsmiddel kan det refereres til for eksempel fosforoksyklorid, fosforoksybromid, fosfortriklorid, fosforpentaklorid, tionylklorid og lignende.

30 Som sulfonyleringsmiddel kan det refereres til for eksempel metansulfonylklorid, p-toluensulfonylklorid og lignende.

 Halogeneringsmidlet og sulfonyleringsmidlet blir begge anvendt i en minst ekvimolar mengde til forbindelsen med den generelle formel [21a] og fortrinnsvis i en mengde på 1-2 mol pr. mol av forbindelse [21a].

Denne reaksjonen blir vanligvis utført ved en temperatur på -50°C til $+200^{\circ}\text{C}$ og fortrinnsvis ved 0°C til $+50^{\circ}\text{C}$ i et tidsrom på 1-10 minutter til 30 timer.

I ovennevnte Fremstillingsmetoder A og B kan forbindelsene med de generelle formler [13], [14a], [15a], [16a], [17a], [2a], [4a], [19a], [20a] og [21a] anvendes i form av et salt også om ønsket. Som salt kan det refereres til samme salter som nevnt i avsnittet om forbindelsen med den generelle formel [1].

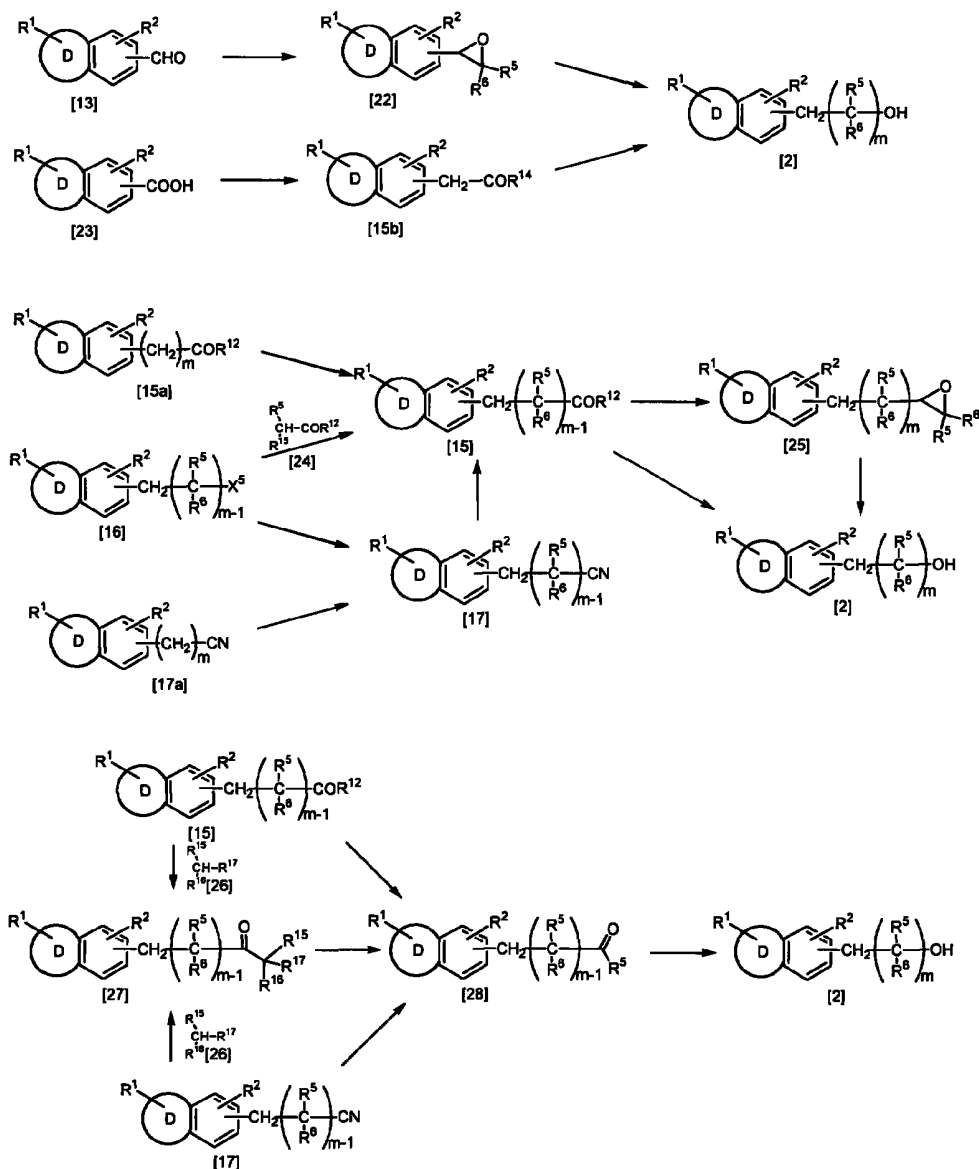
I ovennevnte Fremstillingsmetoder A og B kan forbindelsene med de generelle formler [13], [14a], [15a], [16a], [17a], [2a], [4a], [19a], [20a] og [21a] ha isomerer så som optisk isomer, geometrisk isomer, tautomer, etc. I et slikt tilfelle kan alle disse isomerer anvendes i foreliggende oppfinnelse. Videre kan hydratiserte produkter og solvatiserte produkter derav og alle krystallformene derav også anvendes i oppfinnelsen.

Videre kan noen av forbindelsene [13], [14a], [15a], [16a], [17a], [2a], [4a], [19a], [20a] og [21a] ha en hydroksylgruppe, en aminogruppe eller en karboksylgruppe. I et slikt tilfelle er det mulig å beskytte disse grupper med konvensjonelle beskyttelsesgrupper forut og å fjerne beskyttelsesgruppene etter reaksjonen i henhold til en kjent metode per se.

Forbindelsen med den generelle formel [2] kan fremstilles i henhold til en kjent metode per se eller en passende kombinasjon av slike metoder. For eksempel kan den fremstilles i henhold til den følgende Fremstillingsmetode C.

Fremstillingsmetode C

□



hvor R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^{12} , m og X^5 er som definert ovenfor; R^{14} representerer en lavere-alkoksygruppe; R^{15} representerer et hydrogenatom, en lavere-alkylgruppe eller en lavere-alkoksykarbonylgruppe; R^{16} representerer en cyanogruppe eller en lavere-alkoksykarbonylgruppe; og R^{17} representerer et hydrogenatom, en cyanogruppe, en karboksylgruppe eller en lavere-alkoksykarbonylgruppe.

(C-1) En forbindelse med den generelle formel [13] blir underkastet en konvensjonell epoksyderingsreaksjon, hvorved en forbindelse med den generelle formel [22] kan oppnås.

Denne epoksyderingsreaksjon kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som metoden beskrevet i Shin Jikken Kagaku Koza, bind 14, [I], utgitt av Chemical

Society of Japan, sidene 593-607 (1977, Maruzen) eller hvilken som helst analog metode.

(C-2) En forbindelse med den generelle formel [22] blir underkastet en konvensjonell reduksjonsreaksjon, hvorved en forbindelse med den generelle formel [2] kan oppnås.

Denne reaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som metoden
5 beskrevet i Shin Jikken Kagaku Koza, bind 15, [II], utgitt av Chemical Society of Japan, sidene 227-228 (1977, Maruzen) eller hvilken som helst analog metode.

(C-3) En forbindelse med den generelle formel [23] blir underkastet enkonvensjonell karbonkjede-forlengelsesreaksjon, hvorved en forbindelse med den generelle formel [15a] kan oppnås.

10 Denne reaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som metoden beskrevet i Shin Jikken Kagaku Koza, bind 14, [II], utgitt av Chemical Society of Japan, sidene 1031-1032 (1977, Maruzen) eller hvilken som helst analog metode. Som en spesifikk eksempel på karbonkjede-forlengelses-reaksjonen kan det refereres til en Arndt-Eistert reaksjon eller lignende.

15 (C-4) En forbindelse med den generelle formel [15b] blir underkastet en konvensjonell reduksjonsreaksjon eller tilsetning av organo-metallisk forbindelse, hvorved en forbindelse med den generelle formel [2] kan fremstilles.

Denne reaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som metoden beskrevet i Shin Jikken Kagaku Koza, bind 14, [I], utgitt av Chemical Society of Japan,
20 sidene 474-477 og 512-520 (1977, Maruzen) eller hvilken som helst analog metode.

(C-5) En forbindelse med den generelle formel [15a] kan omdannes til en forbindelse med den generelle formel [15] ved å underkaste forbindelse [15a] en konvensjonell alkyleringsreaksjon.

Denne alkyleringsreaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så
25 som metoden beskrevet i Shin Jikken Kagaku Koza, bind 14, [II], utgitt av Chemical Society of Japan, sidene 637-1062 (1977, Maruzen) eller hvilken som helst analog metode.

(C-6) Som en alternativ fremgangsmåte til denne kan det refereres til en fremgangsmåte for omsetning av en forbindelse [16] med en forbindelse med den generelle formel [24]. Ved denne fremgangsmåten kan en forbindelse med den generelle formel [15] oppnås.

30 Denne reaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som metoden beskrevet i Shin Jikken Kagaku Koza, bind 14, [II], utgitt av Chemical Society of Japan, sidene 637-1062 (1977, Maruzen) eller hvilken som helst analog metode.

Det er mulig i denne reaksjonen å utføre en hydrolyse og en dekarboksyleringsreaksjon etter fullføring av reaksjonen ved en kjent metode per se, ettersom forholdene

tilsier det.

(C-7) En forbindelse med den generelle formel [16] blir underkastet en konvensjonell cyaneringsreaksjon, hvorved en forbindelse med den generelle formel [17] kan oppnås.

Denne reaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som samme metode som (A-5).

(C-8) Som en alternativ prosess til denne kan det refereres til en fremgangsmåte for å underkaste en forbindelse med den generelle formel [17a] en konvensjonell alkyleringsreaksjon. Ved denne fremgangsmåten kan forbindelsen [17a] omdannes til en forbindelse med den generelle formel [17].

Denne alkyleringsreaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som metoden beskrevet i Shin Jikken Kagaku Koza, bind 14, [III], utgitt av Chemical Society of Japan, sidene 1447-1448 (1977, Maruzen) eller hvilken som helst analog metode.

(C-9) En forbindelse med den generelle formel [17] blir underkastet en konvensjonell hydrolyse, en ester-dannende alkoholyse eller en reduksjon ved anvendelse av et metallhydrid så som diisobutylaluminiumhydrid eller lignende, hvorved en forbindelse med den generelle formel [15] kan oppnås.

Denne reaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som samme metode som (A-6).

(C-10) En forbindelse med den generelle formel [15] hvor R^{12} er et hydrogenatom blir underkastet en konvensjonell epoksyderingsreaksjon, hvorved en forbindelse med den generelle formel [25] kan fremstilles.

Denne reaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som samme metode som (C-1).

(C-11) En forbindelse med den generelle formel [25] blir underkastet en konvensjonell reduksjon eller en ring-åpningsreaksjon ved anvendelse av en organometallisk forbindelse, hvorved en forbindelse med den generelle formel [2] kan oppnås.

Denne reaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som metoden beskrevet i Shin Jikken Kagaku Koza, bind 15, [I], utgitt av Chemical Society of Japan, sidene 478-481 og 524-529 (1977, Maruzen) eller hvilken som helst analog metode.

(C-12) En forbindelse med den generelle formel [15] blir underkastet en konvensjonell reduksjonsreaksjon eller tilsetning av organometallisk forbindelse, hvorved en forbindelse med den generelle formel [2] kan oppnås.

Denne reaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som samme

metode som (C-4).

(C-13) En forbindelse med den generelle formel [15] hvori R^{12} er en hydroksylgruppe eller en lavere-alkoksygruppe, kan omdannes til en forbindelse med den generelle formel [27] gjennom en kondenseringsreaksjon med en forbindelse med den generelle formel [26]. I tilfellet hvor R^{12} er en hydroksylgruppe, blir forbindelsen [15] omdannet til et reaktivt derivat derav før kondenseringsreaksjonen.

Denne reaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som metoden beskrevet i Shin Jikken Kagaku Koza, bind 15, [II], utgitt av Chemical Society of Japan, sidene 767-775 (1977, Maruzen) eller hvilken som helst analog metode.

10 (C-14) En forbindelse med den generelle formel [17] blir underkastet en kondenseringsreaksjon med en forbindelse med den generelle formel [26], hvorved en forbindelse med den generelle formel [27] kan oppnås.

Denne reaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som metoden beskrevet i Shin Jikken Kagaku Koza, bind 15, [II], utgitt av Chemical Society of Japan, 15 sidene 808-811 (1977, Maruzen) eller hvilken som helst analog metode.

(C-15) En forbindelse med den generelle formel [27] blir underkastet en konvensjonell hydrolyse fulgt av en dekarboksyleringsreaksjon, hvorved en forbindelse med den generelle formel [28] kan oppnås.

Denne reaksjonen blir utført i henhold til en kjent metode per se, så som metoden 20 beskrevet i Shin Jikken Kagaku Koza, bind 15, [II], utgitt av Chemical Society of Japan, sidene 808-811 (1977, Maruzen) eller hvilken som helst analog metode.

(C-16) Som en alternativ fremgangsmåte til denne kan det refereres til en fremgangsmåte hvori en forbindelse med den generelle formel [15] hvor R^{12} er en hydroksylgruppe eller en lavere-alkoksygruppe underkastes en konvensjonell reduksjonsreaksjon eller en tilsetning 25 av organometallisk forbindelse. Ved denne fremgangsmåten kan en forbindelse med den generelle formel [28] oppnås.

Denne reaksjonen blir utført i henhold til en kjent metode per se, så som metoden beskrevet i Shin Jikken Kagaku Koza, bind 15, [II], utgitt av Chemical Society of Japan, sidene 656-662 og 775-792 (1977, Maruzen) eller hvilken som helst analog metode.

30 (C-17) En forbindelse med den generelle formel [17] blir underkastet en konvensjonell reduksjonsreaksjon eller en tilsetning av organometallisk forbindelse, hvorved en forbindelse med den generelle formel [28] kan oppnås.

Denne reaksjonen blir utført i henhold til en kjent metode per se, så som metoden beskrevet i Shin Jikken Kagaku Koza, bind 15, [II], utgitt av Chemical Society of Japan,

sidene 652-656 og 808-810 (1977, Maruzen) eller hvilken som helst analog metode.

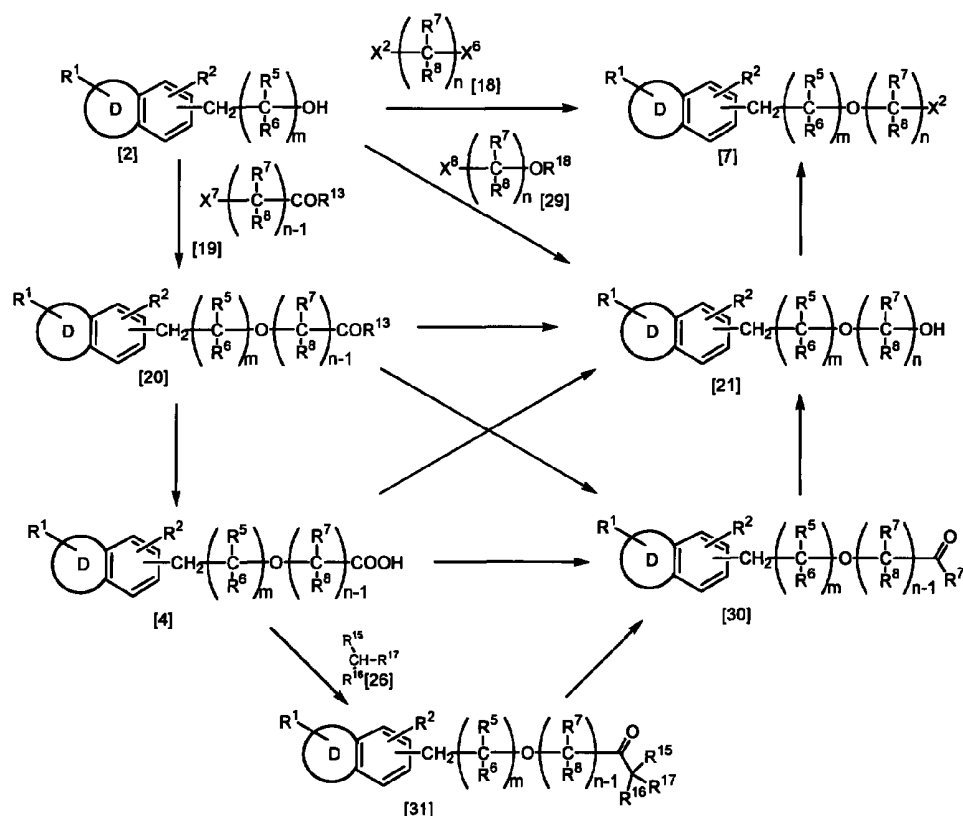
(C-18) En forbindelse med den generelle formel [28] blir underkastet en konvensjonell reduksjonsreaksjon eller en tilsetning av organometallisk forbindelse, hvorved en forbindelse med den generelle formel [2] kan oppnås.

- 5 Denne reaksjonen blir utført i henhold til en kjent metode per se, så som samme metode som (C-4).

Forbindelsene med de generelle formler [4] og [7] kan fremstilles i henhold til metoder kjent per se eller en passende kombinasjon derav. For eksempel kan disse forbindelser fremstilles ved Fremstillingsmetode D nevnt nedenfor.

10

Fremstillingsmetode D



- 15 hvori $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^{13}, \text{R}^{15}, \text{R}^{16}, \text{R}^{17}, \text{X}^2, \text{X}^6, \text{X}^7, m$ og n er som definert ovenfor; R^{18} representerer en beskyttelsesgruppe for hydroksylgruppe som er ureaktiv under alkaliske betingelser; og X^8 representerer et halogenatom.

Eksempler på beskyttelsesgruppen som ikke er reaktiv under basiske betingelser

omfatter lavere-alkylgrupper så som tert-butyl og lignende; lavere-alkenylgrupper så som allyl og lignende; aryl-lavere-alkylgrupper så som benzyl, p-metoksybenzyl, 3,4-dimetoksybenzyl, difenylmetyl, trityl og lignende; oksygen-holdige og svovel-holdige heterocykliske grupper så som tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, tetrahydrotiopyranyl og lignende; lavere-alkoksy-lavere-alkylgrupper så som metoksymetyl, 2-(trimetylsilyl)-etoksymetyl, 2-metoksy-1-metoksyetyl og lignende; substituerte silylgrupper så som tert-butyldimetylsilyl, difenylmetylsilyl og lignende.

(D-1) En forbindelse med den generelle formel [2] blir omsatt med en forbindelse med den generelle formel [18], hvorved en forbindelse med den generelle formel [7] kan oppnås.

Denne reaksjonen blir utført i henhold til en kjent metode per se, så som samme metode som Fremstillingsmetode 1.

(D-2) En forbindelse med den generelle formel [2] blir omsatt med en forbindelse med den generelle formel [29] og beskyttelsesgruppen blir fjernet, hvorved en forbindelse med den generelle formel [21] kan oppnås.

Denne reaksjonen blir oppnådd ved å utføre reaksjonen i henhold til en kjent metode per se, så som metoden som i Fremstillingsmetode 1 og deretter fjerning av beskyttelsesgruppen.

(D-3) En forbindelse med den generelle formel [2] blir omsatt med en forbindelse med den generelle formel [19] i nærvær av en base, hvorved en forbindelse med den generelle formel [20] kan oppnås.

Denne reaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som samme metode som Fremstillingsmetode 5 (1).

(D-4) En forbindelse med den generelle formel [20] blir underkastet en konvensjonell hydrolyse av eter eller amid, hvorved en forbindelse med den generelle formel [4] kan oppnås.

Denne reaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som samme metode som (B-3).

(D-5) En forbindelse med den generelle formel [4] eller generelle formel [20] blir underkastet en konvensjonell reduksjonsreaksjon eller tilsetning av organometallisk forbindelse, hvorved en forbindelse med den generelle formel [21] eller en forbindelse med den generelle formel [30] kan oppnås.

Denne reduksjonsreaksjonen eller tilsetningen av organometallisk forbindelse kan utføres i henhold til kjente metoder per se, så som samme metode som (C-12) eller (C-16).

(D-6) En forbindelse med den generelle formel [4] blir omdannet til et reaktivt derivat og deretter underkastet en kondenseringsreaksjon med en forbindelse med den generelle formel [26], hvorved en forbindelse med den generelle formel [31] kan oppnås.

Denne reaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som samme metode som (C-13).

(D-7) En forbindelse med den generelle formel [31] blir underkastet en konvensjonell hydrolyse og deretter en dekarboksyleringsreaksjon, hvorved en forbindelse med den generelle formel [30] kan oppnås.

Denne reaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som samme metode som (C-15).

(D-8) En forbindelse med den generelle formel [30] blir underkastet en konvensjonell reduksjonsreaksjon eller en tilsetning av organometallisk forbindelse, hvorved en forbindelse med den generelle formel [21] kan oppnås.

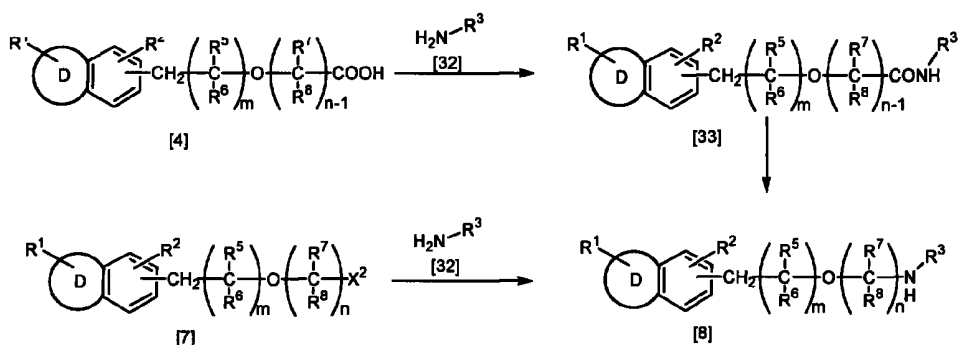
Denne reaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som samme metode som (C-4).

(D-9) En forbindelse med den generelle formel [21] blir behandlet med et halogeneringsmiddel eller en sulfonyleringsmiddel i nærvær eller fravær av en base, hvorved en forbindelse med den generelle formel [7] kan oppnås.

Denne reaksjonen kan utføres i henhold til en velkjent metode, så som samme metode som (B-5).

Forbindelsen med den generelle formel [8] kan fremstilles i henhold til metoder velkjent i selv eller en egnet kombinasjon derav, så som Fremstillingsmetode E vist nedenfor.

25 Fremstillingsmetode E



hvor $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{X}^2, m$ og n er som definert ovenfor.

(E-1) En forbindelse med den generelle formel [4] eller reaktivt derivat derav blir omsatt med en forbindelse med den generelle formel [32], hvorved en forbindelse med den generelle formel [33] kan oppnås.

Denne reaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som samme metode som Fremstillingsmetode 2 (1).

(E-2) En forbindelse med den generelle formel [33] blir underkastet en konvensjonell reduksjonsreaksjon, hvorved en forbindelse med den generelle formel [8] kan oppnås.

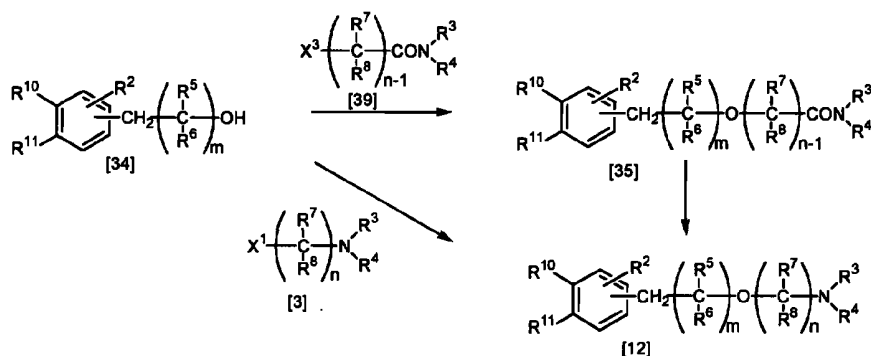
Denne reaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som samme metode som Fremstillingsmetode 2 (2).

(E-3) En forbindelse med den generelle formel [7] blir omsatt med en forbindelse med den generelle formel [32] i nærvær eller fravær av en base, hvorved en forbindelse med den generelle formel [8] kan oppnås.

Denne reaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som samme metode som Fremstillingsmetode 3.

Forbindelsen med den generelle formel [12] kan fremstilles i henhold til metoder kjent per se eller en passende kombinasjon derav, så som Fremstillingsmetode F vist nedenfor.

Fremstillingsmetode F



hvor R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁰, R¹¹, X¹, X³, m og n er som definert ovenfor.

(F-1) En forbindelse med den generelle formel [34] blir omsatt med en forbindelse med den generelle formel [39] i nærvær av en base, hvorved en forbindelse med den generelle formel [35] kan fremstilles.

Denne reaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som samme metode som Fremstillingsmetode 5.

(F-2) En forbindelse med den generelle formel [35] blir underkastet en konvensjonell reduksjonsreaksjon, hvorved en forbindelse med den generelle formel [12] kan oppnås.

Denne reaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som samme metode som Fremstillingsmetode 2 (2).

- 5 (F-3) En forbindelse med den generelle formel [34] blir omsatt med en forbindelse med den generelle formel [3] i nærvær av en base, hvorved en forbindelse med den generelle formel [12] kan oppnås.

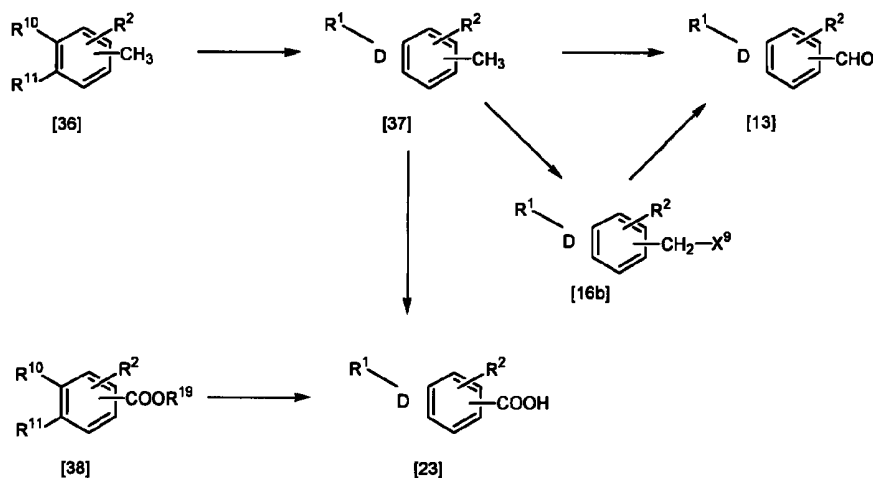
Denne reaksjonen blir utført i henhold til en kjent metode per se, så som samme metode som Fremstillingsmetode 1.

- 10 Alternativt er det også mulig å fremstille en forbindelse med den generelle formel [12] ved en metode som er forskjellig fra den ovenfor, nemlig ved anvendelse av en forbindelse med den generelle formel [34] som utgangsmateriale og under henvisning til fremgangsmåtene for fremstilling av forbindelsen med den generelle formel [1] og utgangsmateriale derav.

- 15 Videre kan forbindelsene med de generelle formler [13] og [23] som er utgangsmaterialer for fremstilling av utgangsproduktforbindelsene fremstilles i henhold til kjente metoder per se eller en passende kombinasjon derav, så som fremgangsmåtene nevnt nedenfor.

20 Fremstillingsmetode G

□:



hvor R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} og D er som definert ovenfor; R^{19} representerer et hydrogenatom eller en beskyttelsesgruppe for en karboksylgruppe; og X^9 representerer et halogenatom.

(G-1) En forbindelse med den generelle formel [36] blir underkastet en konvensjonell ringslutningsreaksjon, hvorved en forbindelse med den generelle formel [37] kan oppnås.

Denne reaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som metoden beskrevet i "Chemistry of Heterocyclic Compounds ", sidene 16-80 (1988, Kodansha) og
5 Shin Jikken Kagaku Koza, bind 14, [IV]. utgitt av Chemical Society of Japan, sidene 1879-2406 (1977, Maruzen) eller hvilken som helst analog metode.

(G-2) En forbindelse med den generelle formel [37] blir underkastet en konvensjonell oksydasjonsreaksjon, hvorved en forbindelse med den generelle formel [13] eller [23] kan oppnås.

10 Denne reaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som metoden beskrevet i Shin Jikken Kagaku Koza, bind 14, [II]. utgitt av Chemical Society of Japan, sidene 636-643 og 922-926 (1977, Maruzen) eller hvilken som helst analog metode.

(G-3) Som en alternativ fremgangsmåte kan det refereres til en fremgangsmåte som underkaster en forbindelse med den generelle formel [37] en konvensjonell halogenerings-
15 reaksjon for å danne en forbindelse med den generelle formel [16b] og deretter underkaste forbindelsen [16b] en oksydasjonsreaksjon for å danne en forbindelse med den generelle formel [13].

Denne reaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som metoden beskrevet i Shin Jikken Kagaku Koza, bind 14, [I]. utgitt av Chemical Society of Japan,
20 sidene 331-344 (1977, Maruzen) og Shin Jikken Kagaku Koza, bind 14, [II], utgitt av Chemical Society of Japan, sidene 636-643 (1977, Maruzen) eller hvilken som helst analog metode.

(G-4) En forbindelse med den generelle formel [38] blir underkastet en konvensjonell ringslutningsreaksjon, hvorved en forbindelse med den generelle formel [23] kan
25 fremstilles.

Denne reaksjonen kan utføres i henhold til en kjent metode per se, så som metoden beskrevet i "Chemistry of Heterocyclic Compounds ", sidene 16-80 (1988, Kodansha) og
Shin Jikken Kagaku Koza, bind 14, [IV], utgitt av Chemical Society of Japan, sidene 1879-2406 (1977, Maruzen) eller hvilken som helst analog metode.

30 Ringslutningsmetoden i Fremstillingsmetode G kan utføres ved fremstilling av forbindelsene med de generelle formler [2], [2a], [15], [15a], [15b], [20], [20a], [21] og [21a].

I ovennevnte Fremstillingsmetoder C, D, E, F og G kan forbindelsene med de generelle formler [2], [3], [4], [7], [8], [12], [13], [15], [15a], [15b], [16], [16b], [17],

[17a], [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36], [37], [38] og [39] anvendes i form av et salt også, om ønsket. Som nevnte salt kan det refereres til samme salter som nevnt i avsnittet for forbindelsene med den generelle formel [1].

5 I tilfeller hvor forbindelsene med de generelle formler [2], [3], [4], [7], [8], [12], [13], [15], [15a], [15b], [16], [16b], [17], [17a], [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36], [37], [38] og [39] har en isomer så som optisk isomer, geometrisk isomer, tautomer eller lignende, kan alle disse isomerer anvendes i foreliggende oppfinnelse. Videre er hydratiserte produkter og solvatiserte
10 produkter og alle krystallformene derav også anvendelige.

Noen av forbindelsene med de generelle formler [2], [3], [4], [7], [8], [12], [13], [15], [15a], [15b], [16], [16b], [17], [17a], [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36], [37], [38] og [39] kan ha en
15 beskytte disse hydroksyl-, amino- eller karboksylgrupper tidligere og å fjerne disse beskyttelsesgrupper etter reaksjonen i henhold til en kjent metode per se, alt etter behov.

Forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse kan formuleres til et farmasøytisk preparat så som et oralt middel (tablett, kapsel, pulver, granulat, fint granulat, pille, suspensjon, emulsjon, løsning, sirup og lignende), injeksjon, suppositorium, utvendig
20 preparat (salve, plaster, etc.), aerosol, etc. ved å kombinere forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse med forskjellige farmasøytiske additiver så som additiv, bindemiddel, sprengningsmiddel, sprengnings-kontrollmiddel, stivningsadhesjonsforhindringsmiddel, smøremiddel, absorpsjon-adsorpsjonsbærere, løsningsmiddel, fyllmiddel, isotoneringsmiddel, oppløsningshjelpemiddel, emulgeringsmiddel, suspenderingsmiddel,
25 fortykningsmiddel, belegningsmiddel, absorpsjonspromotor, gelings-koaguleringspromotor, lysstabilisator, konserveringsmiddel, fuktighetsbevarende middel, emulsjons-suspensjons-dispersjonsstabilisator, fargebeskyttelsesmiddel, de-oksygenerings-antioksydant, smaksmiddel, fargemiddel, formingsmiddel, antiskum-middel, glatningsmiddel, antistatisk middel, bufrende pH-regulator og lignende.

30 Midlene nevnt ovenfor kan formuleres til preparater ved de konvensjonelle metoder.

De orale faste preparater så som tabletter, pulvere, granulater, etc. kan fremstilles på konvensjonell måte ved anvendelse av farmasøytiske additiver for faste preparater, hvorav eksemplene omfatter et additiv så som laktose, sukrose, natriumklorid, glukose,

stivelse, kalsiumkarbonat, kaolinite, krystallinsk cellulose, vannfritt sekundært kalsiumfosfat, delvis forgelatinisert stivelse, maisstivelse, alginsyre og lignende; et bindemiddel så som vanlig sirup, glukoseløsning, stivelsesløsning, gelatinløsning, polyvinylalkohol, polyvinyleter, polyvinylpyrrolidon, karboksymetylcellulose, skjellakk, metylcellulose, etylcellulose, natriumalginat, gummi arabicum, hydroksypropylmetylcellulose, hydroksypropylcellulose, vann, etanol og lignende; et sprengningsmiddel så som tørr stivelse, alginsyre, agarpulver, stivelse, kryssbundet polyvinylpyrrolidon, kryssbundet natriumkarboksymetylcellulose, kalsium-karboksymetylcellulose, natriumstivelsesglykolat og lignende; en sprengningskontroller så som stearylalkohol, stearinsyre, kakaosmør, hydrogenerte oljer og lignende; et stivning-adhesjonsforhindrende middel så som aluminiumsilikat, kalsiumhydrogenfosfat, magnesiumoksyd, talkum, kiselsyreanhydrid og lignende; et smøremiddel så som Carnauba voks, lett kiselsyre, aluminiumsilikat, magnesiumsilikat, herdede oljer, herdede vegetabiliske oljederivater, sesamolje, hvitnet bivoks, titanoksyd, tørket aluminiumoksyd-gel, stearinsyre, kalsiumstearat, magnesiumstearat, talkum, kalsiumhydrogenfosfat, natriumlaurylsulfat, polyetylenglykol og lignende; en absorpsjonspromotor så som kvaternære ammoniumsalter, natriumlaurylsulfat, urea, enzym og lignende; en absorpsjons-adsorpsjonsbærer så som stivelse, laktose, kaolinit, bentonitt, kiselsyreanhydrid, hydratisert silisiumdioksyd, magnesium-metasilikataluminat, kolloidal kiselsyre og lignende; etc.

Videre kan tablettene formuleres til tabletter belagt med vanlige overflater etter behov, hvorav eksempler er sukker-belagte tabletter, gelatin-belagte tabletter, tabletter med intragastrikale oppløselige belegg, tabletter med intrainestinale oppløselige belegg, tabletter med vannoppløselige filmbelegg, etc.

Kapsler kan fremstilles ved blanding av hovedbestanddelen med ovennevnte farmasøytiske additiver og fylling av blandingen i en hard gelatinkapsel, myk kapsel eller lignende.

Videre er det også mulig å formulere forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse i en vandig eller oljeaktig suspensjon, løsning, sirup eller eliksir ved blanding av den med ovennevnte forskjellige væskepreparat-dannende additiver og behandling av blandingen på konvensjonell måte.

Suppositorier kan fremstilles ved tilsetning av en passende absorpsjonspromotor til polyetylenglykol, kakaosmør, lanolin, høyere alkohol, høyere alkoholester, gelatin, semi-syntetisk glyserid, Witepsol eller lignende og forme blandingen til et preparat.

Injeksjoner kan fremstilles på konvensjonell måte ved anvendelse av farmasøytiske

additiver for å danne flytende preparater, hvorav eksemplene omfatter et fortynningsmiddel så som vann, etylalkohol, Makrogol, propylenglykol, sitronsyre, eddiksyre, fosforsyre, melkesyre, natriumlaktat, svovelsyre, natriumhydroksyd og lignende; en pH-regulator og et bufningsmiddel så som natriumcitrat, natriumacetat, natriumfosfat og lignende; en stabilisator så som natriumpyrofosfat, etylendiaminetetraeddiksyre, tioglykolsyre, tiomelkesyre og lignende; en isotoniseringsmiddel så som natriumklorid, glukose, mannitol, glyserol og lignende; et oppløsningshjelpemiddel så som natriumkarboksymetyl-cellulose, propylenglykol, natriumbenzoat, benzylbenzoat, uretan, etanolamin, glyserol og lignende; et smertestillende middel så som kalsiumglukonat, klorbutanol, glukose, benzylalkohol og lignende; et lokalanestetikum; etc.

Salver i form av pasta, krem og gel kan fremstilles ved blanding av forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse med farmasøytiske additiver omfattende en base så som hvit Vaseline, polyetylen, paraffin, glyserol, cellulosederivat, polyetylen glykol, silikon, bentonitt og lignende; et konserveringsmiddel så som metyl-p-oksybenzoat, etyl-p-oksybenzoat, propyl-p-oksybenzoat og lignende; en stabilisator; et fuktemiddel; etc. og forming av blandingen til et preparat på konvensjonell måte.

For å fremstille et plaster kan en konvensjonell bærer belegges med ovennevnte salve, krem, gel, paste eller lignende på vanlig måte. Som bærer kan vevet eller ikke-vevet duk laget av bomull, staplete fibere eller kjemiske fibere, filmer av plastifisert polyvinylklorid, polyetylen, polyuretan eller lignende eller skummete ark anvendes.

Likevel er metoden for administrering av ovennevnte farmasøytiske preparater ikke spesielt begrenset og blir riktig bestemt avhengig av den farmasøytiske form, alderen, kjønn og andre tilstander hos pasienten og symptomene til pasienten.

Dosen av den aktive bestanddel i det farmasøytiske preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse bør avgjøres riktig i henhold til anvendelsesmetoden, alderen og kjønn til pasienten, pathosen til pasienten og andre tilstander. Vanligvis kan den aktive bestanddel administreres til en voksen i dose på 0,1 til 500 mg pr. dag i én porsjon eller mange porsjoner.

Videre vil de farmakologiske aktivitetene til de typiske forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse bli beskrevet.

[Anti-hypoksisk aktivitet]

En testforbindelse (100 mg/kg) oppløst i destillert vann blir oralt administrert til ddY hannmus med 5-6 uker alder (6-10 hoder pr. gruppe). Tredve minutter etter

administreringen ble hver mus satt i et glasskar, og en gass- blanding bestående av 4% av oksygen og 96% av nitrogen ble ført gjennom glasskaret ved en hastighet på 5 l/minutt. Tidsrommene fra begynnelsen for innføring av gassen til dyrenes død ble målt.

Til kontrollgruppen ble bare destillert vann gitt oralt. Anti-hypoksisk aktivitet for testforbindelse ble beregnet i henhold til denfølgende ligning:

$$\begin{aligned} & (\text{Overlevelsestid for mus i administrert gruppe}) \\ & \div (\text{Overlevelsestid for mus i kontrollgruppe}) \times 100(\%) \end{aligned}$$

Som resultatet ble de hypoksiske aktiviteter som følger:

forbindelsen i eksempel 10: 170%,
 10 forbindelsen i eksempel 13: 160%,
 forbindelsen i eksempel 16: 158%,
 forbindelsen i eksempel 20: 155%,
 forbindelsen i eksempel 31: 248%,
 forbindelsen i eksempel 49: 173%,
 15 forbindelsen i eksempel 53: 200%,
 forbindelsen i eksempel 68: 202%,
 forbindelsen i eksempel 70: 213%,
 forbindelsen i eksempel 76: 194%,
 forbindelsen i eksempel 101: 187%,
 20 forbindelsen i eksempel 102: 210%,
 forbindelsen i eksempel 144: 250%,
 forbindelsen i eksempel 158: 179%.

[Nerve-regenereringsfremskyndene aktivitet]

25 Testen ble utført i henhold til beskrivelsen i Experimental Neurology, bind 140, side 198 (1996).

SD rotter (hanner, 6 ukers alder, kroppsvekt 160-200 g) ble bedøvet med Pentobarbital. Den venstre isjasnerve ble eksponert fra den øvre femorale muskeltekstur og skrellet av fra den omgivende tekstur, mens det ble passet på at muskelfiberen ikke fikk
 30 skade.

Ved hjelp av en nåleholder med en flattrøkt og glatt kontaktflate ble isjasnerven presset og knust i et tidsrom på 90 sekunder i en sone som strekker seg over ca. 10 mm fra den forgrenete del, og som har en bredde på 1,5 mm i den sentral del. Den knuste sonen ble markert med en fiber ved slutten av neurilemma, og den opererte del ble suturert. Én

time etter knusingen ble en testforbindelse oppløst i fysiologisk salt løsning administrert intra-abdominalt i en dose på 10 mg/kg. Deretter ble samme administrering som ovenfor gjentatt to ganger pr. dag i 5 dager.

Seks dager etter operasjonen ble den opererte del igjen åpnet under anestesi ved anvendelse av Pentobarbital for å blottlegge isjasknerven, og en pinsett ble brakt i kontakt med nerven på et sted ca. 25 mm vekk fra den knuste del. Pinsetten ble langsomt beveget mot den knuste del inntil en refleks- reaksjon opptrådte. Avstanden mellom delen som viste refleks og den knuste delen ble målt og betraktet som en regenereringsavstand. Til kontrollgruppen ble bare saltvann gitt.

Isjasknerveregenereringsgraden for testforbindelsen ble beregnet i henhold til den følgende ligning:

$$\frac{\text{(Regenereringsavstand i administreringsgruppe)}}{\text{(Regenereringsavstand i kontrollgruppe)}} \times 100(\%)$$

Som resultat ble regenereringsgradene av isjasknerven som følger:
 forbindelse i eksempel 10: 117%,
 forbindelse i eksempel 16: 115%,
 forbindelse i eksempel 27: 126%.

[Aktivitet for hemning av A β -fremkalt nervecelledød]

Effekten på hemning av død av dyrket nervecelle fremkalt med A β ble undersøkt ved en modifikasjon av metoden beskrevet i Brain Research, bind 639, side 240 (1994).

Cerebral cortex skåret ut fra hjernen til en embryo av Wistar rotte (embryonal alder 17-19 dager) ble skåret i små stykker og deretter behandlet med trypsin for å dissosiere nervecellene. Cellene ble spredd på en 48-brønners vevs-kulturplate i en mengde 1×10^5 celler pr. brønn og dyrket under betingelser med 5% karbondioksyd, 37°C, i en Dulbecco modifisert Eagle medium hvortil B27 additiver (produkt fra GIBCO BRL) og 3,6 mg/ml glukose var tilsatt.

Når dyrkingen hadde pågått i 12-13 dager, ble en løsning av kaliumklorid tilsatt som ga en sluttkonsentrasjon på 25 mmol/l, hvorefter umiddelbart ble et testmiddel tilsatt. Tjuefire timer etter tilsetning av testmiddel ble A β (25-35 peptid-residuer) oppløst i destillert vann tilsatt, hvilket ga en slutt- konsentrasjon på 20 μ mol/l. Tjuefire timer etter tilsetning av A β ble mediet forandret til et medium fremstilt ved tilsetning av testforbindelse til Dulbecco modifisert Eagle medium hvortil B27 og 3,6 mg/ml glukose

var tilsatt.

Den hemmende aktiviteten av testmiddel på dyrket nervecelledød ble uttrykt ved anvendelse av aktiviteten for hemning av nedsettelse av MTT reduksjonsevne som en indeks. Det vil si 48 timer etter forandring av mediet ble MTT måling utviklet av Mossmann [Journal of Immunological Methods, bind 65, side 55 (1983)] utført og hemningsgraden (%) til midlet på nedsettelsen av MTT målingsverdi fremkalt med A β ble beregnet.

Hemningsgrad =

$$\begin{aligned} & [(A\beta + \text{MTT målingsverdi for middel-tilført gruppe}) - \\ & (\text{MTT målingsverdi for } A\beta\text{- tilført gruppe})] \\ & \div [\text{MTT målingsverdi for ikke-tilføringsgruppe} - \\ & \text{MTT målingsverdi for } A\beta\text{- tilført gruppe}] \times 100 \end{aligned}$$

Som resultat var ved en konsentrasjon på 0,1 μM hemningsgraden som følger:

- forbindelsen i eksempel 68: 28%,
forbindelsen i eksempel 119: 39%,
forbindelsen i eksempel 137: 37%.

[Aktivitet av hemning av HNE-fremkalt nervecelledød]

- Den beskyttende effekt mot død av dyrkede nerveceller fremkalt med HNE ble undersøkt ved en modifikasjon av metoden beskrevet i Journal of Neuroscience, bind 17, side 5089 (1997).

- Cerebral cortex skåret ut fra hjernen til en embryo av Wistar rotte (embryonal alder 17-19 dager) ble delt opp i små stykker og deretter behandlet med trypsin for å atskille nervecellene. Cellene ble spredd på en 48-brønners vev-kulturplate i en mengde på 5×10^5 celler pr. brønn og dyrket under betingelser med 5% karbondioksyd, 37°C, i et Dulbecco modifisert Eagle medium, hvortil 10% føtalt kalveserum og 3,6 mg/ml glukose var tilsatt.

- For å hemme proliferasjonen av gliaceller ble cytosin-arabinosid tilsatt slik at det ble nådd en sluttkonsentrasjon på 10 $\mu\text{mol/l}$ fra dag én etter start av kulturen. Når kulturen hadde fortsatt i 2 dager, ble mediet forandret til et Dulbecco modifisert Eagle medium, hvortil 10% føtalt kalveserum og 3,6 mg/ml glukose ble tilsatt. Når kulturen hadde fortsatt i 7-8 dager, ble et middel tilsatt, hvorefter HNE ble umiddelbart tilsatt slik at man fikk en sluttkonsentrasjon på 25 $\mu\text{mol/l}$.

Den hemmende aktiviteten til et middel på dyrket nervecelledød ble redusert ved anvendelse av den hemmende aktiviteten på nedsettelsen av MTT- reduserende evne som indeks. Det vil si at 24 timer etter tilsetning av et test- middel ble MTT-måling [Journal of Immunological Methods, bind 65, side 55 (1983)] utviklet av Mossmann utført, basert på

5 hvilken hemmende grad (%) av midlet på reduksjonen av MTT-måling fremkalt med HNE ble beregnet.

Hemningsgrad =

[MTT måleverdi av (HNE+middel)-tilsatt gruppe)

- (MTT måleverdi av HNE-tilsatt gruppe)]

10 ÷ (MTT måleverdi av uten tilsetningsgruppe -

MTT måleverdi av HNE-tilsatt gruppe)] × 100

Som resultat ble ved en konsentrasjon på 0,1 µM hemningsgradene som følger:

forbindelsen i eksempel 10: 58%,

forbindelsen i eksempel 20: 69%,

15 forbindelsen i eksempel 68: 57%,

forbindelsen i eksempel 76: 49%,

forbindelsen i eksempel 105: 31%.

20 BESTE UTFØRELSESFORMER AV OPPFINNELEN

Videre skal foreliggende oppfinnelse forklares ved henvisning til Eksempler og Referanseeksempler.

I elueringsløsninger er alle blandingsforholdene uttrykt som "volumforhold".

Bæreren i kolonnenkromatografi var B.W. Silikagel BW-127ZH (produkt fra Fuji Silysia

25 Chemicals Co.). Bæreren som ble anvendt i revers-fase kolonnekromatografi var

Chromatolex-ODS, DM1020T (produkt fra Fuji Silysia Chemicals Co.).

Eksempel 1

I en blanding av 10 ml 50% (vekt/volum) vandig løsning av natriumhydroksyd og 2

30 ml toluen oppslemmes 2,00 g 2-benzo[b]tiofen-5-yl-1-etanol. Til suspensjonen settes 2,51

g N-(2-kloretyl)-N,N-dietylamin-hydroklorid og 0,38 g tetra-n-butylammonium-

hydrogensulfat, og den resulterende blanding blir oppvarmet under tilbakeløp i én time.

Vann og toluen blir satt til reaksjonsblandingen, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det

organiske sjiktet blir vasket suksessivt med vann og mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir rensert ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel:

kloroform:metanol=10:1) for å oppnå 3,10 g N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N,N-dietylamin som et oljeaktig produkt.

NMR(CDCl₃)δ: 1,01(6H, t, J=7Hz), 2,55(4H, q, J=7Hz), 2,65(2H, t, J=6Hz),
3,00(2H, t, J=7Hz), 3,55(2H, t, J=6Hz), 3,70(2H, t, J=6Hz), 7,21(1H, dd, J=1, 8Hz),
7,23(1H, d, J=5Hz), 7,42(1H, d, J=5Hz), 7,66(1H, d, J=1Hz), 7,79(1H, d, J=8Hz)

Eksempler 2-9

Metoden ifølge Eksempel 1 blir gjentatt for å oppnå de følgende forbindelser.

Nr.2: N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N,N-dimetylamin

IR(ren)cm⁻¹: 2940, 2862, 1458, 1116, 1052, 701

NMR(CDCl₃)δ: 2,25(6H, s), 2,50(2H, t, J=6Hz), 3,01(2H, t, J=7Hz), 3,55(2H, t,
J=6Hz), 3,70(2H, t, J=7Hz), 7,21(1H, dd, J=1, 8Hz), 7,26(1H, d, J=5Hz), 7,40(1H, d,
J=5Hz), 7,65(1H, d, J=1Hz), 7,78(1H, d, J=8Hz)

Nr.3: N,N-dimetyl-N-{2-[2-(2-naftyl)etoksy]-etyl}-amin

IR(ren)cm⁻¹: 2941, 2862, 1458, 1116, 817, 746

NMR(CDCl₃)δ: 2,25(6H, s), 2,50(2H, t, J=6Hz), 3,07(2H, t, J=7Hz), 3,57(2H, t,
J=6Hz), 3,75(2H, t, J=7Hz), 7,2-7,6(3H, m), 7,6-8,0(4H, m)

Nr.4: N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N,N-diisopropylamin

IR(ren)cm⁻¹: 2965, 1362, 1111, 700

NMR(CDCl₃)δ: 0,99(12H, d, J=7Hz), 2,59(2H, t, J=7Hz), 2,98(2H, sept, J=7Hz),
2,99(2H, t, J=7Hz), 3,42(2H, t, J=7Hz), 3,70(2H, t, J=7Hz), 7,20(1H, dd, J=1, 8Hz),
7,27(1H, d, J=5Hz), 7,42(1H, d, J=5Hz), 7,67(1H, d, J=1Hz), 7,79(1H, d, J=8Hz)

Nr.5: N,N-dietyl-N-{2-[2-(2-metylbenzo[b]-tiofen-5-yl)etoksy]etyl}-amin

IR(ren)cm⁻¹: 2968, 2865, 1114

NMR(CDCl₃)δ: 1,01(6H, t, J=7Hz), 2,55(4H, q, J=7Hz), 2,57(3H, s), 2,65(2H, t,
J=6Hz), 2,96(2H, t, J=7Hz), 3,54(2H, t, J=6Hz), 3,68(2H, t, J=7Hz), 6,89(1H, s),
7,09(1H, d, J=8Hz), 7,48(1H, s), 7,64(1H, d, J=8Hz)

Nr.6: N,N-dietyl-N-{2-[2-(6-kinolyl)etoksy]-etyl}-amin

IR(ren)cm⁻¹: 2968, 2868, 1501, 1114, 837

NMR(CDCl₃)δ: 1,00(6H, t, J=7Hz), 2,55(4H, q, J=7Hz), 2,65(2H, t, J=6Hz),

3,07(2H, t, J=7Hz), 3,66(2H, t, J=6Hz), 3,76(2H, t, J=7Hz), 7,37(1 H, dd, J=4, 8Hz),
7,61(1H, dd, J=1, 8Hz), 7,65(1H, d, J=1Hz), 8,03(1H, d, J=8Hz), 8,09(1H, dd, J=1,
8Hz), 8,87(1H, dd, J=1, 4Hz),

Nr.7: N,N-dietyl-N-{2-[2-(2-naftyl)etoksy]-etyl}-amin

5 IR(ren)cm⁻¹: 2966, 1109, 815, 739

NMR(CDCl₃)δ: 1,01(6H, t, J=7Hz), 2,55(4H, q, J=7Hz), 2,65(2H, t, J=6Hz),
3,05(2H, t, J=7Hz), 3,56(2H, t, J=6Hz), 3,74(2H, t, J=7Hz), 7,2-7,6(3H, m), 7,6-
8,0(4H, m)

Nr.8: N-[2-(2-benzo[b]furan-5-yletoksy)etyl]-N,N-dimetylamin

10 IR(ren)cm⁻¹: 2941, 2862, 2770, 1468, 1112

NMR(CDCl₃)δ: 2,26(6H, s), 2,50(2H, t, J=6Hz), 2,99(2H, t, J=7Hz), 3,56(2H, t,
J=6Hz), 3,68(2H, t, J=7Hz), 6,71(1H, dd, J=1, 2Hz), 7,14(1H, dd, J=2, 9Hz),
7,42(1H, d, J=9Hz), 7,44(1H, d, J=2Hz), 7,59(1H, d, J=2Hz)

Nr.9: N-[2-(2-benzo[b]furan-5-yletoksy)etyl]-N,N-dietylamin

15 IR(ren)cm⁻¹: 2967, 2868, 1468, 1111

NMR(CDCl₃)δ: 1,01(6H, t, J=7Hz), 2,55(4H, q, J=7Hz), 2,65(2H, t, J=6Hz),
2,97(2H, t, J=7Hz), 3,54(2H, t, J=6Hz), 3,68(2H, t, J=7Hz), 6,70(1H, dd, J=1, 2Hz),
7,12(1H, dd, J=2, 9Hz), 7,41(1H, d, J=9Hz), 7,42(1H, d, J=2Hz), 7,59(1H, d, J=2Hz)

20 Eksempel 10

I 20 ml etylacetat blir 3,10 g N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N,N-dietylamin oppløst. Til løsningen settes 10 ml av en løsning av 1,10 g oksalsyre i etylacetat, og den resulterende løsning blir rørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer. De utskilte krystaller blir oppsamlet ved filtrering, vasket med etylacetat og tørket for å oppnå
25 3,10 g N-[2-(2-(benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl)-N,N-dietylamin-oksalat.

Sm.p.: 70-71°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3447, 1112, 720

NMR(DMSO-d₆)δ: 1,08(6H, t, J=7Hz), 2,8-3,5(8H, m), 3,72(4H, brt, J=7Hz),
4,9(2H, brs), 7,25(1H, d, J=8Hz), 7,39(1H, d, J=5Hz), 7,73(1H, d, J=5Hz), 7,76(1H,
30 s), 7,92(1H, d, J=8Hz)

Eksempler 11-15

Metoden ifølge Eksempel 10 blir gjentatt for å oppnå de følgende forbindelser.

Nr.11: N,N-dietyl-N-{2-[2-(2-naftyl)etoksy]-etyl}amin-oksalat

Sm.p.: 67-72°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3425, 1636, 1404, 1113

NMR(DMSO-d₆)δ: 1,07(6H, t, J=7Hz), 2,8-3,3(8H, m), 3,6-3,9(4H, m), 7,3-7,6(3H, m), 7,7-8,0(4H, m), 8,1(2H, brs)

Nr.12: N-[2-(2-benzo[b]furan-5-yletoksy)etyl]-N,N-dimetylamin-oksalat

Sm.p.: 101-103°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3418, 1470, 1112, 721

NMR(DMSO-d₆)δ: 2,68(6H, s), 2,92(2H, t, J=7Hz), 3,17(2H, t, J=5Hz), 3,6-3,8(4H, m), 6,89(1H, d, J=1Hz), 7,19(1H, dd, J=2, 8Hz), 7,4-7,6(2H, m), 7,94(1H, d, J=2Hz), 9,1(2H, brs)

Nr.13: N-[2-(2-benzo[b]furan-5-yletoksy)etyl]-N,N-dietylamin-oksalat

Sm.p.: 78-82°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3448, 1111, 720

NMR(DMSO-d₆)δ: 1,10(6H, t, J=7Hz), 2,8-3,3(8H, m), 3,6-3,9(4H, m), 6,6(2H, brs), 6,89(1H, d, J=1Hz), 7,19(1H, dd, J=1, 9Hz), 7,51(1H, d, J=9Hz), 7,51(1H, J=2Hz), 7,94(1H, d, J=2Hz)

Nr.14: N,N-dietyl-N-{2-[2-(2-metylbenzo[b]-tiofen-5-yl)etoksy]etyl}-amin-oksalat

Sm.p.: 96-98°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3448, 1224, 1113, 720

NMR(DMSO-d₆)δ: 1,08(6H, t, J=7Hz), 2,54(3H, s), 2,8-3,3(8H, m), 3,6-3,8(4H, m), 7,0-8,0(6H, m)

Nr.15 N,N-dietyl-N-{2-[2-(6-kinolyl)etoksy]-etyl}amin-oksalat

Sm.p.: 90-92°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3422, 2664, 1114, 721

NMR(DMSO-d₆)δ: 1,07(6H, t, J=7Hz), 2,9-3,3(8H, m), 3,6-3,9(4H, m), 7,55(1 H, dd, J=4, 8Hz), 7,68(1H, dd, J=1, 8Hz), 7,81(1H, d, J=1Hz), 7,96(1H, d, J=8Hz), 8,38(1H, dd, J=1, 8Hz), 8,4(2H, brs), 8,85(1H, dd, J=1, 4Hz)

Eksempel 16

I 12,8 ml etylacetat blir 2,55 g N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N,N-dimetylamin oppløst. Til løsningen settes 5,8 ml av en løsning av 2,3 mol tørt hydrogenklorid i etylacetat. Den resulterende blanding blir rørt ved omgivelsestemperatur i én time.

De utskilte krystaller blir oppsamlet ved filtrering, vasket med etylacetat og tørket for å oppnå 1,80 g N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N,N-dimetylamin-hydroklorid.

Sm.p.: 116-117°C

IR(KBr)cm⁻¹: 2956, 2690, 1475, 1115, 704

5 NMR(DMSO-d₆)δ: 2,69(6H, s), 2,96(2H, t, J=7Hz), 3,21(2H, t, J=6Hz), 3,71(2H, t, J=7Hz), 3,78(2H, t, J=6Hz), 7,28(1H, d, J=8Hz), 7,40(1H, d, J=5Hz), 7,73(1H, d, J=5Hz), 7,76(1H, s), 7,90(1H, d, J=8Hz), 10,8(1H, brs)

Eksempler 17-18

10 Metoden ifølge Eksempel 16 blir gjentatt for å oppnå de følgende forbindelser.

Nr.17: N,N-dimetyl-N-{2-[2-(2-naftyl)etoksy]-etyl}-amin-hydroklorid

Sm.p.: 105-107°C

IR(KBr)cm⁻¹: 2686, 1464, 1112

15 NMR(DMSO-d₆)δ: 2,69(6H, s), 3,02(2H, t, J=7Hz), 3,22(2H, t, J=5Hz), 3,76(2H, t, J=7Hz), 3,78(2H, t, J=5Hz), 7,3-7,6(3H, m), 7,7-8,0(4H, m), 10,4(1H, brs)

Nr.18: N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N,N-diisopropylamin-hydroklorid

Sm.p.: 78-79°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3504, 2943, 1118

20 NMR(DMSO-d₆)δ: 1,21(6H, d, J=7Hz), 1,25(6H, d, J=7Hz), 2,96(2H, t, J=7Hz), 3,1-3,9(8H, m), 7,26(1H, d, J=8Hz), 7,39(1H, d, J=5Hz), 7,73(1H, d, J=5Hz), 7,76(1H, s), 7,91(1H, d, J=8Hz), 9,6(1H, brs)

Eksempel 19

I 10 ml N,N-dimetylformamid blir 1,89 g 2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl-metansulfonat oppløst. Til løsningen settes 0,99 g N-benzyl-N-metylamin og 1,74 g kaliumkarbonat, og den resulterende blanding blir rørt ved 80°C i 3 timer. Deretter blir reaksjonsblandingen innført i en blanding av etylacetat og vann, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket suksessivt med vann og mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir renset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: kloroform:metanol =10:1) for å oppnå 2,03 g N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-benzyl[N-metylamin som et oljeaktig produkt.

IR(ren)cm⁻¹: 2941, 2862, 1678, 1113, 700

NMR(CDCl₃)δ: 2,24(3H, s), 2,61(2H, t, J=6Hz), 3,00(2H, t, J=7Hz), 3,53(2H, s),
3,66(2H, t, J=6Hz), 3,69(2H, t, J=7Hz), 7,1-7,5(8H, m), 7,65(1H, s), 7,77(1H, d, J=8Hz)

Eksempel 20

5 I 20 ml etylacetat blir 2,03 g N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-benzyl-N-metylamin oppløst. Etter tilsetning av 10 ml av en løsning av 0,65 g oksalsyre i etylacetat til løsningen blir den resulterende blanding rørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer. De utskilte krystaller blir oppsamlet ved filtrering, vasket med etylacetat og tørket for å oppnå 1,98 g N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-benzyl-N-metylamin-oksalat.

10 Sm.p.: 136-137°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3446, 1404, 1118

NMR(DMSO-d₆)δ: 2,49(3H, s), 2,8-3,1(4H, m),

3,6-3,8(4H, m), 4,02(2H, s), 5,0(2H, brs), 7,2-8,0(10H, m)

15 Eksempel 21

I 3 ml N,N-dimetylformamid blir oppløst 1,00 g 2-[2-(1,3-benzodioksol-5-yl)etoksy]etyl-metansulfonat. Til løsningen settes 2,54 g dietylamin. Den resulterende blanding blir rørt ved 100°C i 2 timer i en ampulle. Etter avkjøling blir reaksjonsblanding innført i en blanding av vann og etylacetat, pH blir regulert til 1,0 med 2 mol/l
20 saltsyre, og det vandige sjiktet blir skilt fra. Etylacetat blir satt til det vandige sjiktet, pH blir regulert til 9,5 med natriumkarbonat, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket suksessivt med vann og mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir renset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel:
25 kloroform:metanol= 20:1 til 10:1) for å oppnå 0,75 g N-{2-[2-(1,3-benzodioksol-5-yl)etoksy]etyl}-N,N-dietylamin som et oljeaktig produkt.

IR(ren)cm⁻¹: 2968, 1490, 1247, 1112, 1042

NMR(CDCl₃)δ: 1,02(6H, t, J=7Hz), 2,52(4H, q, J=7Hz), 2,64(2H, t, J=6Hz),

2,76(2H, t, J=7Hz), 3,52(2H, t, J=6Hz), 3,60(2H, t, J=7Hz), 5,91(2H, s), 6,70(3H,

30 brs)

Eksempler 22-24

Metoden ifølge Eksempel 21 blir gjentatt for å oppnå de følgende forbindelser.

Nr.22: N-{2-[2-(1,3-benzodioksol-5-yl)etoksy]etyl}-N,N-dimetylamin

IR(ren) cm^{-1} : 2864, 2771, 1490, 1247, 1115, 1041

NMR(CDCl_3) δ : 2,26(6H, s), 2,49(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,81(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,53(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,61(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5,91(2H, s), 6,71(3H, s)

5 Nr.23: N,N-dimetyl-N-{2-[2-(2-fenylbenzo[b]-tiofen-5-yl)etoksy]etyl}amin

Nr.24 N,N-dietyl-N-{2-[2-(2-fenylbenzo[b]-tiofen-5-yl)etoksy]etyl}amin

Eksempel 25

I 3,8 ml etylacetat blir 0,75 g N-{2-[2-(1,3-benzodioksol-5-yl)etoksy]etyl}-N,N-dietylamin oppløst. Til løsningen settes 1,6 ml av en 2,3 mol/l løsning av tørt hydrogenklorid i etylacetat. Blandingen blir rørt ved omgivelses-temperatur i én time og så ved 5°C i én time. De utskilte krystaller blir oppsamlet ved filtrering, vasket med etylacetat og tørket for å oppnå 0,67 g N-{2-[2-(1,3-benzodioksol-5-yl)etoksy]etyl}-N,N-dietylamin.

15 Sm.p.: 83-84°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3434, 1490, 1248

NMR(DMSO-d_6) δ : 1,16(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,74(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,0-3,3(6H, m), 3,5-3,8(4H, m), 5,95(2H, s), 6,7-6,9(3H, m), 10,5(1H, brs)

20 Eksempler 26-27

Eksempel 25 blir gjentatt for å oppnå de følgende forbindelser.

Nr.26: N,N-dimetyl-N-{2-[2-(2-fenylbenzo[b]-tiofen-5-yl)etoksy]etyl}-amin-hydroklorid

Sm.p.: 170-172°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3406, 1118, 758

25 NMR(CDCl_3) δ : 2,67(3H, s), 2,72(3H, s), 2,8-3,4(4H, m), 3,6-4,1(4H, m), 7,0-8,0(9H, m), 12,4(1H, brs)

Nr.27: N,N-dietyl-N-{2-[2-(2-fenylbenzo[b]-tiofen-5-yl)etoksy]etyl}-amin-hydroklorid

Sm.p.: 131-138°C

IR(KBr) cm^{-1} : 2651, 1450, 1114, 758

30 NMR(CDCl_3) δ : 1,23(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,7-3,4(8H, m), 3,6-4,2(4H, m), 7,0-8,0(9H, m), 11,9(1H, brs)

Eksempel 28

I 2 ml etylacetat blir 0,66 g N-{2-[2-(1,3-benzodioksol-5-yl)etoksy]etyl}-N,N-dimetylamin oppløst. Til løsningen settes 1 ml av en løsning av 0,25 g oksalsyre i etylacetat. Den resulterende blanding blir rørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer.

- 5 Reaksjonsblandingen blir fortynnet med 10 ml diisopropyleter. De utskilte krystaller blir oppsamlet ved filtrering, vasket med diisopropyleter og tørket for å oppnå 0,76 g N-{2-[2-(1,3-benzodioksol-5-yl)etoksy]etyl}-N,N-dimetylamin-oksalat.

Sm.p.: 109-112°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3432, 1490, 1248

- 10 NMR(DMSO-d₆)δ: 2,69(6H, s), 2,75(2H, t, J=4Hz), 3,16(2H, t, J=6Hz), 3,5-3,7(4H, m), 5,96(2H, s), 6,6-6,8(3H, m), 7,4(2H, brs)

Eksempel 29

- (1) I 10 ml metylenklorid blir 1,00 g 2-[2-(6-fluorbenzo[b]tiofen-5-yl)etoksy]-
15 eddiksyre oppløst. Løsningen blir avkjølt til 5°C, 0,55 g oksalylklorid og 0,1 ml N,N-dimetylformamid settes dertil, og den resulterende blanding blir rørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer. Vann blir satt til reaksjonsblandingen, pH blir regulert til 1,0 med 2 mol/l saltsyre, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og
20 løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk. Således blir 1,24 g N,N-dietyl-2-[2-(6-fluorbenzo[b]tiofen-5-yl)etoksy]acetamid oppnådd som et oljeaktig produkt.

NMR(CDCl₃)δ: 1,10(6H, t, J=7Hz), 3,0-3,6(6H, m), 3,81(2H, t, J=7Hz), 4,14(2H, s),
7,24(1H, d, J=5Hz), 7,37(1H, d, J=5Hz), 7,51(1H, d, J=10Hz), 7,69(1H, d, J=7Hz)

Den følgende forbindelse blir oppnådd på samme måte som ovenfor.

- 25 • N,N-dimetyl-2-(2-benzo[b]tiofen-7-yletoksy)-acetamid

NMR(CDCl₃)δ: 2,83(3H, s), 2,88(3H, s), 3,22(2H, t, J=7Hz), 3,92(2H, t, J=7Hz),
4,15(2H, s), 7,2-7,5(4H, m), 7,71(1H, dd, J=2, 7Hz)

- (2) I 20 ml tetrahydrofuran blir 1,24 g N,N-dietyl-2-[2-(6-fluorbenzo[b]tiofen-5-yl)etoksy]-acetamid oppløst. Løsningen blir avkjølt til 5°C, og 7,86 ml av en 1 mol/l
30 løsning av boran-tetrahydrofuran-kompleks i tetrahydrofuran blir dråpevis satt dertil. Etter røring av den resulterende blanding ved omgivelsestemperatur i 2 timer blir 4,00 ml 2 mol/l saltsyre dråpevis tilsatt, og den resulterende blanding blir oppvarmet under tilbakeløp i 30 minutter. Etter avkjøling blir vann og etylacetat satt til reaksjonsblandingen, pH blir

regulert til 13 med 5 mol/l vandig løsning av natriumhydroksyd, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir rensset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: kloroform:-
 5 metanol=30:1 til 10:1) for å oppnå 0,90 g N,N-dietyl-N-{2-[2-(6-fluorbenzo[b]tiofen-5-yl)etoksy]etyl}-amin som et oljeaktig produkt.

IR(ren) cm^{-1} : 2968, 2870, 1458, 1256, 1114

NMR(CDCl_3) δ : 1,00(6H, t, J=7Hz), 2,55(4H, q, J=7Hz), 2,67(2H, t, J=6Hz),
 3,02(2H, t, J=7Hz), 3,55(2H, t, J=6Hz), 3,70(2H, t, J=7Hz), 7,23(1H, d, J=5Hz),
 10 7,36(1H, d, J=5Hz), 7,51(1H, d, J=10Hz), 7,66(1H, d, J=7Hz)

Eksempel 30

Eksempel 29(2) blir gjentatt for å oppnå de følgende forbindelser.

Nr.30 N-[2-(2-benzo[b]tiofen-7-yletoksy)etyl]-N,N-dimetylamin

15 IR(ren) cm^{-1} : 2863, 1459, 1117, 794

NMR(CDCl_3) δ : 2,25(6H, s), 2,56(2H, t, J=6Hz), 3,20(2H, t, J=7Hz), 3,57(2H, t,
 J=6Hz), 3,84(2H, t, J=7Hz), 7,0-7,6(4H, m), 7,78(1H, d, J=7Hz)

Eksempel 31

20 I 2,5 ml etylacetat blir 0,90 g N,N-dietyl-N-{2-[2-(6-fluorbenzo[b]tiofen-5-yl)etoksy]etyl}-amin oppløst, hvortil det settes 2 ml av en løsning av 0,27 g oksalsyre i etylacetat. Den resulterende blanding blir rørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen blir fortynnet med 10 ml diisopropyleter, og det resulterende krystallinske presipitat blir oppsamlet ved filtrering, vasket med diisopropyleter og tørket.
 25 Således blir 0,83 g N,N-dietyl-N-{2-[2-(6-fluorbenzo[b]tiofen-5-yl)etoksy]etyl}amin-oksalat oppnådd.

Sm.p.: 54-62°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3446, 1457, 720

NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,08(6H, t, J=7Hz), 2,8-3,3(8H, m), 3,5-3,9(4H, m), 7,39(1H, d,
 30 J=6Hz), 7,73(1H, d, J=10Hz), 7,78(1H, d, J=6Hz), 7,90(1H, d, J=5Hz), 8,2(2H, brs)

Eksempel 32

I 2,5 ml etylacetat blir 0,49 g N-[2-(2-benzo[b]tiofen-7-yletoksy)etyl]-N,N-

dimetylamin oppløst, hvortil det settes 0,73 ml 3,5 mol/l løsning av tørt hydrogenklorid i etylacetat. Den resulterende løsning blir rørt ved omgivelsestemperatur i én time. De utskilte krystaller blir oppsamlet ved filtrering, vasket med etylacetat og tørket for å oppnå 0,44 g N-[2-(2-benzo[b]tiofen-7-yletoksy)etyl]-N,N-dimetylamin-hydroklorid.

5 Sm.p.: 130-132°C

IR(KBr)cm⁻¹: 2471, 1477, 1123, 713

NMR(DMSO-d₆)δ: 2,68(6H, s), 3,0-3,6(4H, m), 3,6-4,0(4H, m), 7,2-7,6(3H, m), 7,7-7,9(2H, m), 10,4(1H, brs)

10 Eksempel 33

I 30 ml tetrahydrofuran blir 6,00 g N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N,N-dietylamin oppløst. Løsningen blir avkjølt til -60°C, og 10,6 ml 1,57 mol/l løsning av n-butyllitium i heksan blir dråpevis tilsatt. Den resulterende blanding blir rørt ved samme temperatur som ovenfor i én time, en overskuddsmengde av tørr karbondioksydgass blir
15 innført, hvorefter temperaturen blir forhøyet til omgivelsestemperatur, og blandingen blir rørt i 30 minutter. Vann blir satt til blandingen, pH blir regulert til 7 med 2 mol/l saltsyre, og løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk. Residuet blir rensset ved revers-fase- kolonnekromatografi (elueringsmiddel: vann:metanol=7:3) og filtrert sammen med etylacetat. Således blir 3,66 g 5-{2-[2-(dietylamino)etoksy]etyl}-benzo[b]tiofen-2-
20 karboksylsyre oppnådd som et krystallinsk produkt.

IR(KBr)cm⁻¹: 3421, 1616, 1333, 1102

NMR(CDCl₃)δ: 1,13(6H, t, J=7Hz), 2,6-3,3(4H, m), 2,96(4H, q, J=7Hz), 3,5-4,0(4H, m), 7,18(1H, d, J=7Hz), 7,55(1H, s), 7,67(1H, d, J=7Hz), 7,71(1H, s), 9,8(1H, brs)

25 Eksempel 34

I 20 ml etanol blir 1,90 g 5-{2-[2-(dietylamino)etoksy]etyl}-benzo[b]tiofen-2-karboksylsyre oppløst, hvortil det settes 5,6 ml 1,38 mol/l løsning av tørt hydrogenklorid i etanol. Den resulterende blanding blir rørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer og fortynnet med 20 ml etylacetat. De utskilte krystaller blir oppsamlet ved filtrering, vasket
30 med etylacetat og tørket for å oppnå 1,51 g 5-{2-[2-(dietylamino)etoksy]etyl}-benzo[b]tiofen-2-karboksylsyre- hydroklorid.

Sm.p.: 148-150°C

IR(KBr)cm⁻¹: 2949, 1706, 1141, 898, 815

NMR(DMSO- d_6) δ : 1,13(6H, t, $J=7$ Hz), 2,8-3,3(8H, m), 3,6-3,9(4H, m), 7,43(1H, d, $J=8$ Hz), 7,89(1H, s), 7,97(1H, d, $J=8$ Hz), 8,07(1H, s), 10,6(1H, brs), 13,4(1H, brs)

Eksempel 35

5 I 30 ml tetrahydrofuran blir 2,18 g 5-{2-[2-(diethylamino)etoksy]-etyl}benzo[b]-tiofen-2-karboksytsyre oppløst, hvortil det settes 1,98 g N,N'-karbonyldiimidazol. Den resulterende blanding blir rørt ved omgivelsestemperatur i én time. Deretter blir 50 ml 25% vandig ammoniakk satt til blandingen, og den resulterende blanding blir rørt ved omgivelsestemperatur i én time. Etylacetat blir satt til blandingen, det organiske sjiktet blir
10 skilt fra, vasket med vann og mettet vandig løsning av natriumklorid suksessivt og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert tryk, og residuet blir renset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: kloroform:metanol til kloroform:metanol: ammoniakk=5:1 til 100:10:1). Således blir 2,00 g 5-{2-[2-(diethylamino)etoksy]etyl}benzo[b]-tiofen-2-karboksamid oppnådd som et fargeløst
15 krystallinsk produkt.

Sm.p.: 82-84°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3362, 1646, 1608, 1112, 894, 810

NMR(CDCl_3) δ : 1,00(6H, t, $J=7$ Hz), 2,56(4H, q, $J=7$ Hz), 2,65(2H, t, $J=6$ Hz),
2,99(2H, t, $J=7$ Hz), 3,55(2H, t, $J=6$ Hz), 3,70(2H, t, $J=7$ Hz), 6,2(2H, brs), 7,31(1H,
20 dd, $J=1, 8$ Hz), 7,67(1H, d, $J=1$ Hz), 7,74(1H, s), 7,77(1H, d, $J=8$ Hz)

Eksempel 36

I en blanding av 1 ml toluen og 3,5 ml 50% (vekt/volum) vandig løsning av natriumhydroksyd oppslemmes 0,70 g 2-(1-naftyl)-1-etanol, hvortil det settes 1,00 g N-(2-
25 kloretyl)-N,N-dietylamin-hydroklorid og 0,14 g tetra-n-butylammonium-hydrogensulfat. Blandingen blir oppvarmet under tilbaketilbake i 2,5 timer. Vann og toluen blir satt til reaksjonsblanding, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med vann og mettet vandig løsning av natriumklorid suksessivt og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir
30 renset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: kloroform:metanol=10:1). Således blir 1,06 g N,N-dietyl-N-{2-[2-(1-naftyl)etoksy]etyl}-amin oppnådd som et oljeaktig produkt.

IR(ren) cm^{-1} : 2968, 2871, 1114, 797

NMR(CDCl_3) δ : 1,02(6H, t, $J=7$ Hz), 2,56(4H, q, $J=7$ Hz), 2,66(2H, t, $J=6$ Hz),

3,45(2H, t, J=7Hz), 3,56(2H, t, J=6Hz), 3,79(2H, t, J=7Hz), 7,4-7,6(4H, m), 7,7-7,9(2H, m), 8,0-8,1(1H, m)

Eksempler 37-48

5 Eksempel 1 blir gjentatt for å oppnå de følgende forbindelser.

Nr.37: N,N-dietyl-N-{2-[2-(6-metoksybenzo[b]-tiofen-5-yl)etoksy]etyl}-amin

IR(ren)cm⁻¹: 2968, 2869, 1469, 1245, 1082

NMR(CDCl₃)δ: 1,01(6H, t, J=7Hz), 2,55(4H, q, J=7Hz), 2,65(2H, t, J=6Hz),
3,00(2H, t, J=7Hz), 3,55(2H, t, J=6Hz), 3,67(2H, t, J=7Hz), 3,88(3H, s), 7,25(2H, d,
10 J=7Hz), 7,33(1H, s), 7,59(1H, s)

Nr.38: N-{2-[2-(4-fluorbenzo[b]tiofen-5-yl)-etoksy]etyl}-N,N-dimetylamin

IR(ren)cm⁻¹: 2863, 1464, 1116

NMR(CDCl₃)δ: 2,25(6H, s), 2,49(2H, t, J=6Hz), 3,14(2H, t, J=7Hz), 3,56(2H, t,
J=6Hz), 3,80(2H, t, J=7Hz), 6,90(1H, d, J=8Hz), 7,15(1H, dd, J=5, 8Hz), 7,40(1H, d,
15 J=5Hz), 7,47(1H, d, J=5Hz)

Nr.39: N,N-dimetyl-N-{2-[2-(1-naftyl)etoksy]-etyl}-amin

IR(ren)cm⁻¹: 2942, 1116, 777

NMR(CDCl₃)δ: 2,26(6H, s), 2,51(2H, t, J=6Hz), 3,39(2H, t, J=7Hz), 3,58(2H, t,
J=6Hz), 3,79(2H, t, J=7Hz), 7,3-7,5(4H, m), 7,7-7,9(2H, m), 8,0-8,2(1H, m)

20 Nr.40: N,N-dimetyl-N-{2-[2-(6-metoksybenzo[b]-tiofen-5-yl)etoksy]etyl}amin

IR(ren)cm⁻¹: 1467, 1114, 1045

NMR(CDCl₃)δ: 2,25(6H, s), 2,50(2H, t, J=6Hz), 3,01(2H, t, J=7Hz), 3,56(2H, t,
J=6Hz), 3,67(2H, t, J=7Hz), 3,87(3H, s), 7,20(2H, s), 7,28(1H, s), 7,59(1H, s)

Nr.41: N,N-dimetyl-N-{2-[2-(6-metoksy-2-naftyl)-etoksy]etyl}amin

25 IR(ren)cm⁻¹: 1608, 1265, 1118

NMR(CDCl₃)δ: 2,25(6H, s), 2,50(2H, t, J=6Hz), 3,02(2H, t, J=7Hz), 3,56(2H, t,
J=6Hz), 3,72(2H, t, J=7Hz), 3,90(3H, s), 7,0-7,4(3H, m), 7,5-7,8(3H, m)

Nr.42: N-{2-[2-(4-klorbenzo[b]tiofen-5-yl)etoksy]-etyl}-N,N-dimetylamin

IR(ren)cm⁻¹: 2939, 2862, 1116

30 NMR(CDCl₃)δ: 2,26(6H, s), 2,50(2H, t, J=6Hz), 3,17(2H, t, J=7Hz), 3,57(2H, t,
J=6Hz), 3,71(2H, t, J=7Hz), 7,26(1H, d, J=8Hz), 7,49(2H, s), 7,69(1H, d, J=8Hz)

Nr.43: N-{2-[2-(4-fluorbenzo[b]tiofen-7-yl)etoksy]-etyl}-N,N-dimetylamin

IR(ren)cm⁻¹: 2864, 1445, 1117

NMR(CDCl₃)δ: 2,25(6H, s), 2,49(2H, t, J=6Hz), 3,05(2H, t, J=7Hz), 3,56(2H, t, J=6Hz), 3,70(2H, t, J=7Hz), 7,0-7,7(4H, m)

Nr.44: N-{2-[2-(6-klorbenzo[b]tiofen-5-yl)-etoksy]etyl}-N,N-dimetylamin

IR(ren)cm⁻¹: 2862, 1436, 1116

5 NMR(CDCl₃)δ: 2,25(6H, s), 2,50(2H, t, J=6Hz), 3,14(2H, t, J=7Hz), 3,58(2H, t, J=6Hz), 3,64(2H, t, J=7Hz), 7,24(1H, d, J=5Hz), 7,40(1H, d, J=5Hz), 7,71(1H, s), 7,86(1H, s)

Nr.45: N,N-dietyl-N-{2-[2-(6-fluorbenzo[b]tiofen-7-yl)etoksy]etyl}-amin

IR(ren)cm⁻¹: 2967, 1470, 1236, 1114

10 NMR(CDCl₃)δ: 0,99(6H, t, J=7Hz), 2,53(4H, q, J=7Hz), 2,62(2H, t, J=6Hz), 3,19(2H, t, J=7Hz), 3,55(2H, t, J=6Hz), 3,76(2H, t, J=7Hz), 7,09(1H, t, J=9Hz), 7,28(1H, d, J=5Hz), 7,38(1H, d, J=5Hz), 7,62(1H, dd, J=5, 9Hz)

Nr.46: N-{2-[2-(5,7-difluorbenzo[b]tiofen-6-yl)etoksy]etyl}-N,N-dietylamin

IR(ren)cm⁻¹: 2968, 1404, 1115, 1092

15 NMR(CDCl₃)δ: 0,98(6H, t, J=7Hz), 2,53(4H, q, J=7Hz), 2,63(2H, t, J=6Hz), 3,08(2H, t, J=7Hz), 3,55(2H, t, J=6Hz), 3,68(2H, t, J=7Hz), 7,23(1H, d, J=2Hz), 7,33(1H, d, J=2Hz), 7,48(1H, d, J=5Hz)

Nr.47: N,N-dietyl-N-{2-[2-(5-metoksybenzo[b]furan-6-yl)-etoksy]etyl}-amin

IR(ren)cm⁻¹: 2967, 1465, 1206, 1112

20 NMR(CDCl₃)δ: 1,02(6H, t, J=7Hz), 2,57(4H, q, J=7Hz), 2,66(2H, t, J=6Hz), 2,99(2H, t, J=7Hz), 3,56(2H, t, J=7Hz), 3,67(2H, t, J=6Hz), 3,86(3H, s), 6,6-6,8(1H, m), 6,99(1H, s), 7,33(1H, s), 7,5-7,7(1H, m)

Nr.48: N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yl-1-metyletoksy)-etyl]-N,N-dietylamin

IR(ren)cm⁻¹: 2968, 2930, 1090

25 NMR(CDCl₃)δ: 0,98(6H, t, J=7Hz), 1,15(3H, d, J=6Hz), 2,52(4H, q, J=7Hz), 2,60(2H, t, J=6Hz), 2,88(2H, dd, J=6, 14Hz), 3,4-3,8(1H, m), 3,56(2H, t, J=7Hz), 7,20(1H, d, J=8Hz), 7,27(1H, d, J=5Hz), 7,41(1H, d, J=5Hz), 7,65(1H, s), 7,78(1H, d, J=8Hz)

Eksempel 49

30 I 2,5 ml etylacetat blir 1,06 g N,N-dietyl-N-{2-[2-(1-naftyl)etoksy]etyl}-amin oppløst, hvortil det settes 3,0 ml av en løsning av 0,35 g oksalsyre i etylacetat. Den resulterende blanding blir rørt ved omgivelses-temperatur i 2 timer. De utskilte krystaller blir oppsamlet ved filtrering, vasket med etylacetat og tørket for å oppnå 1,01 g N,N-

dietyl-N-{2-[2-(1-naftyl)etoksy]etyl}-amin-oksalat.

Sm.p.: 88-92°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3418, 1403, 1113, 720

NMR(DMSO-d₆)δ: 1,10(6H, t, J=7Hz), 3,02(4H, q, J=7Hz), 3,16(2H, t, J=5Hz),

5 3,33(2H, t, J=6Hz), 3,72(4H, t, J=6Hz), 6,4(2H, brs), 7,4-7,6(4H, m), 7,8-8,0(2H, m),
8,0-8,2(1H, m)

Eksempel 50-51

Eksempel 49 blir gjentatt for å oppnå de følgende forbindelser.

10 Nr.50: N,N-dietyl-N-{2-[2-(6-metoksybenzo[b]-tiofen-5-yl)etoksy]etyl}-amin-oksalat

Sm.p.: 80-83°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3424, 2940, 1468, 1245, 1112, 720

NMR(DMSO-d₆)δ: 1,10(6H, t, J=7Hz), 2,9-3,2(8H, m), 3,6-3,8(4H, m), 3,86(3H, s),
6,9(2H, brs), 7,29(1H, d, J=5Hz), 7,51(1H, d, J=5Hz), 7,58(1H, s), 7,66(1H, s)

15 Nr.51: N-{2-[2-(4-fluorbenzo[b]tiofen-5-yl)etoksy]-etyl}-N,N-imetylamin-oksalat

Sm.p.: 118-121°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3434, 1464, 1116

NMR(DMSO-d₆)δ: 2,67(6H, s), 3,09(2H, t, J=7Hz), 3,16(2H, t, J=6Hz), 3,74(2H, t,
J=6Hz), 3,80(2H, t, J=7Hz), 7,1(2H, brs), 7,11(1H, d, J=7Hz), 7,31(1H, dd, J=4,
20 7Hz), 7,53(1H, d, J=6Hz), 7,86(1H, d, J=6Hz)

Eksempel 52

I 4,4 ml etylacetat blir 0,87 g N,N-dimetyl-N-{2-[2-(1-naftyl)etoksy]etyl}-amin
oppløst, hvortil det settes 1,3 ml av en 3,5 mol/l løsning av tørt hydrogenklorid i etylacetat.

25 Den resulterende blanding blir rørt ved omgivelsestemperatur i én time. De utskilte
krystaller blir oppsamlet ved filtrering, vasket med etylacetat og tørket for å oppnå 0,77 g
N,N-dimetyl-N-{2-[2-(1-naftyl)etoksy]etyl}amin-hydroklorid.

Sm.p.: 183-184°C

IR(KBr)cm⁻¹: 2628, 1478, 1401, 1128

30 NMR(CDCl₃)δ: 2,59(3H, s), 2,64(3H, s), 2,9-3,3(2H, m), 3,35(2H, t, J=6Hz), 3,7-
4,0(4H, m), 7,3-8,2(7H, m), 12,5(1H, brs)

Eksempler 53-61

Eksempel 52 blir gjentatt for å oppnå de følgende forbindelser.

Nr.53: N,N-dimetyl-N-{2-[2-(6-metoksybenzo[b]tiofen-5-yl)etoksy]etyl}-amin-hydroklorid

Sm.p.: 128-132°C

5 IR(KBr)cm⁻¹: 2964, 1470, 1119

NMR(CDCl₃)δ: 2,71(6H, s), 2,99(2H, t, J=7Hz), 3,1-3,3(2H, m), 3,73(2H, t, J=7Hz), 3,8-4,1(2H, m), 3,89(3H, s), 7,22(2H, s), 7,30(1H, s), 7,57(1H, s), 12,2(1H, brs)

Nr.54: N,N-dimetyl-N-{2-[2-(6-metoksy-2-naftyl)-etoksy]etyl}-amin-hydroklorid

Sm.p.: 125-128°C

10 IR(KBr)cm⁻¹: 3314, 1114, 1024

NMR(CDCl₃)δ: 2,64(6H, s), 3,00(2H, t, J=7Hz), 3,0-3,2(2H, m), 3,79(2H, t, J=7Hz), 3,8-4,0(2H, m), 3,92(3H, s), 7,0-7,4(3H, m), 7,5-7,8(3H, m), 12,6(1H, brs)

Nr.55: N-{2-[2-(4-klorbenzo[b]tiofen-5-yl)etoksy]-etyl}-N,N-dimetylamin-hydroklorid

Sm.p.: 92-95°C

15 IR(KBr)cm⁻¹: 3418, 1471, 1417

NMR(CDCl₃)δ: 2,71(3H, s), 2,76(3H, s), 3,16(2H, t, J=6Hz), 3,2-3,4(2H, m), 3,78(2H, t, J=6Hz), 3,8-4,1(2H, m), 7,24(1H, d, J=8Hz), 7,50(2H, s), 7,71(1H, d, J=8Hz), 12,6(1H, brs)

Nr.56: N-{2-[2-(4-fluorbenzo[b]tiofen-7-yl)etoksy]-etyl}-N,N-imetylamin-hydroklorid

20 Sm.p.: 67-69°C

IR(KBr)cm⁻¹: 1117, 910, 704

NMR(CDCl₃)δ: 2,68(3H, s), 2,74(3H, s), 2,8-3,3(4H, m), 3,76(2H, t, J=6Hz), 3,8-4,0(2H, m), 7,0-7,7(4H, m), 12,6(1H, brs)

Nr.57: N-{2-[2-(6-klorbenzo[b]tiofen-5-yl)etoksy]-etyl}-N,N-dimetylamin-hydroklorid

25 Sm.p.: 105-108°C

IR(KBr)cm⁻¹: 2606, 1434, 1110

NMR(CDCl₃)δ: 2,71(3H, s), 2,76(3H, s), 3,0-3,4(4H, m), 3,79(2H, t, J=7Hz), 3,8-4,0(2H, m), 7,0-7,6(2H, m), 7,72(1H, s), 7,87(1H, s), 12,6(1H, brs)

Nr.58: N,N-dietyl-N-{2-[2-(6-fluorbenzo[b]-tiofen-7-yl)etoksy]etyl}-amin-hydroklorid

30 Sm.p.: 71-73,5°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3422, 2650, 1469, 1234, 1114

NMR(CDCl₃)δ: 1,24(6H, t, J=7Hz), 2,9-3,2(8H, m), 3,85(4H, t, J=6Hz), 7,11(1H, t, J=8Hz), 7,30(1H, d, J=5Hz), 7,40(1H, d, J=5Hz), 7,65(1H, dd, J=5, 8Hz), 12,0(1H, brs)

Nr.59: N-{2-[2-(5,7-difluorbenzo[b]tiofen-6-yl)-etoksy]etyl}-N,N-dietylamin-hydroklorid

Sm.p.: 98-100°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3422, 2937, 2654, 1404, 1112

NMR(CDCl₃)δ: 1,29(6H, t, J=7Hz), 2,9-3,1(8H, m), 3,74(2H, t, J=6Hz), 3,92(2H, t,
5 J=5Hz), 7,28(1H, d, J=2Hz), 7,36(1H, d, J=2Hz), 7,51(1H, d, J=5Hz), 12,1(1H, brs)

Nr.60: N,N-dietyl-N-{2-[2-(5-metoksybenzo[b]furan-6-yl)etoksy]etyl}-amin-hydroklorid

Sm.p.: 90-92°C

IR(KBr)cm⁻¹: 2939, 2659, 1470, 1108

NMR(CDCl₃)δ: 1,28(6H, t, J=5Hz), 2,8-3,3(8H, m), 3,71(2H, t, J=6Hz), 3,8-4,0(2H,
10 m), 3,87(3H, s), 6,6-6,8(1H, m), 7,01(1H, s), 7,27(1H, s), 7,59(1H, dd, J=2, 7Hz)

Nr.61: N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yl-1-metyletoksy)-etyl]-N,N-dietylamin-hydroklorid

Sm.p.: 84,5-87°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3419, 2972, 2648, 1104

NMR(CDCl₃)δ: 1,0-1,4(6H, m), 1,23(3H, d, J=6Hz), 2,8-2,9(2H, m), 2,87(2H, d,
15 J=7Hz), 3,0-3,1(4H, m), 3,6-4,1(3H, m), 7,17(1H, d, J=8Hz), 7,28(1H, d, J=5Hz),
7,45(1H, d, J=5Hz), 7,62(1H, s), 7,80(1H, d, J=8Hz), 12,0(1H, brs)

Eksempel 62

I 8 ml N,N-dimetylformamid blir 0,80 g 2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl-
20 metansulfonat oppløst, hvortil det settes 0,73 ml dipropylamin og 0,74 g kaliumkarbonat.

Den resulterende blanding blir rørt ved 80°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen blir innført i
en blanding av vann og etylacetat, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske
sjiktet blir vasket med vann og mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over
vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet
25 blir rensed ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: kloroform:metanol =10:1). Således
blir 0,60 N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N,N-dipropylamin oppnådd som et
oljeaktig produkt.

IR(ren)cm⁻¹: 2965, 1459, 1114, 700

NMR(CDCl₃)δ: 0,85(6H, t, J=7Hz), 1,43(4H, sext, J=7Hz), 2,41(4H, t, J=7Hz), 2,64(2H,
30 t, J=6Hz), 3,00(2H, t, J=7Hz), 3,53(2H, t, J=6Hz), 3,70(2H, t, J=7Hz), 7,20(1H, d,
J=8Hz), 7,27(1H, d, J=5Hz), 7,41(1H, d, J=5Hz), 7,66(1H, s), 7,78(1H, d, J=8Hz)

Eksempler 63-66

Eksempel 62 blir gjentatt for å oppnå de følgende forbindelser.

Nr.63: 2-{{2-(Benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl}-(metyl)amino}-1-etanol

IR(ren)cm⁻¹: 3422, 2863, 1113, 1044

NMR(CDCl₃)δ: 2,29(3H, s), 2,55(2H, t, J=5Hz), 2,63(2H, t, J=6Hz), 2,95(1H, brs),
 2,99(2H, t, J=7Hz), 3,53(2H, t, J=6Hz), 3,55(2H, t, J=5Hz), 3,61(2H, t, J=7Hz), 7,20(1H,
 d, J=8Hz), 7,26(1H, d, J=5Hz), 7,40(1H, d, J=5Hz), 7,65(1H, s), 7,78(1H, d, J=8Hz)

Nr.64: 2-{{2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)-1-metyletyl}-(metyl)amino}-1-etanol

IR(ren)cm⁻¹: 3423, 2943, 2863, 1109

NMR(CDCl₃)δ: 0,95(3H, d, J=7Hz), 2,26(3H, s), 2,61(2H, t, J=5Hz), 2,7-3,0(1H, m),
 3,00(2H, t, J=7Hz), 3,33(2H, t, J=5Hz), 3,50(2H, t, J=5Hz), 3,68(2H, t, J=7Hz), 7,21(1H,
 d, J=8Hz), 7,28(1H, d, J=5Hz), 7,42(1H, d, J=5Hz), 7,67(1H, s), 7,79(1H, d, J=8Hz)

Nr.65: N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-metyl-N-(2-propynyl)amin

IR(ren)cm⁻¹: 3292, 2861, 1113, 1050, 755, 703

NMR(CDCl₃)δ: 2,21(1H, t, J=2Hz), 2,34(3H, s), 2,66(2H, t, J=6Hz), 3,01(2H, t, J=7Hz),
 3,39(2H, d, J=2Hz), 3,56(2H, t, J=6Hz), 3,71(2H, t, J=7Hz), 7,21(1H, dd, J=1, 8Hz),
 7,29(1H, d, J=5Hz), 7,42(1H, d, J=5Hz), 7,66(1H, d, J=1Hz), 7,78(1H, d, J=8Hz)

Nr.66: 2-{{2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)-etyl}(2-hydroksyetyl)amino}-1-etanol

IR(ren)cm⁻¹: 3394, 2866, 1670, 1108, 1050, 756, 703

NMR(CDCl₃)δ: 2,6(2H, brs), 2,70(4H, t, J=5Hz), 2,76(2H, t, J=6Hz), 3,01(2H, t,
 J=7Hz), 3,51(2H, t, J=6Hz), 3,57(4H, t, J=5Hz), 3,73(2H, t, J=7Hz), 7,22(1H, d, J=8Hz),
 7,29(1H, d, J=5Hz), 7,42(1H, d, J=5Hz), 7,67(1H, s), 7,79(1H, d, J=8Hz)

Eksempel 67

I 1 ml etylacetat blir 0,60 g N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N,N-
 dipropylamin oppløst, hvortil det settes 2 ml av en løsning av 0,18 g oksalsyre i etylacetat.
 Den resulterende blanding blir rørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer. De utskilte
 krystaller blir oppsamlet ved filtrering, vasket med etylacetat og tørket for å oppnå 0,56 g
 N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N,N-dipropylamin-oksalat.

Sm.p.: 93-98°C

IR(KBr)cm⁻¹: 2968, 2631, 1637, 1114, 720

NMR(CDCl₃)δ: 0,84(6H, t, J=7Hz), 1,4-1,9(4H, m), 2,95(2H, t, J=8Hz), 2,98(4H, t,
 J=6Hz), 3,2-3,4(2H, m), 3,6-4,0(4H, m), 4,4(2H, brs), 7,22(1H, d, J=8Hz), 7,28(1H,
 d, J=5Hz), 7,44(1H, d, J=5Hz), 7,63(1H, s), 7,79(1H, d, J=8Hz)

Eksempler 68-69

Eksempel 67 blir gjentatt for å oppnå de følgende forbindelser.

Nr.68: 2-{{[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-(metyl)amino}}-1-etanol- oksalat

5 Sm.p.: 77-81°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3394, 2867, 1113, 720

NMR(DMSO-d₆)δ: 2,88(3H, s), 2,8-3,7(6H, m), 3,4-4,0(6H, m), 5,13(2H, brs), 7,26(1H, d, J=8Hz), 7,39(1H, d, J=5Hz), 7,73(1H, d, J=5Hz), 7,76(1H, s), 7,91(1H, d, J=8Hz)

Nr.69 2-{{[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)-1-metyletyl](metyl)amino}}-1-etanol-oksalat

10 Sm.p.: 72-74°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3398, 1106, 720

NMR(DMSO-d₆)δ: 1,16(3H, d, J=5Hz), 2,64(3H, s), 2,8-3,3(5H, m), 3,4-3,9(6H, m), 7,26(1H, d, J=8Hz), 7,38(1H, d, J=6Hz), 7,72(1H, d, J=6Hz), 7,75(1H, s), 7,90(1H, d, J=8Hz)

15

Eksempel 70

I 2,9 ml etylacetat blir 0,58 g N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-metyl-N-(2-propynyl)amin oppløst, hvortil det settes 0,97 ml 3,5 mol/l løsning av tørt hydrogenklorid i etylacetat. Den resulterende blanding blir rørt ved omgivelsestemperatur i én time og deretter ved 5°C i én time. Reaksjonsblandingen blir fortynnet med 10 ml diisopropyleter. De utskilte krystaller blir oppsamlet ved filtrering, vasket med diisopropyleter og tørket for å oppnå 0,35 g N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-metyl-N-(2-pripynyl)amin-hydroklorid.

Sm.p.: 101-102°C

25 IR(KBr)cm⁻¹: 3173, 2409, 1132, 714

NMR(DMSO-d₆)δ: 2,50(1H, t, J=2Hz), 2,73(3H, s), 2,96(2H, t, J=7Hz), 3,2-3,5(2H, m), 3,71(2H, t, J=7Hz), 3,7-3,9(2H, m), 4,03(2H, d, J=2Hz), 7,28(1H, d, J=8Hz), 7,39(1H, d, J=5Hz), 7,72(1H, d, J=5Hz), 7,76(1H, s), 7,91(1H, d, J=8Hz), 11,4(1H, brs)

30 Eksempel 71

Eksempel 70 blir gjentatt for å oppnå den følgende forbindelse.

Nr.71 2-{{[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)-etyl](2-hydroksyetyl)amino}}-1-etanol-hydroklorid

IR(ren) cm^{-1} : 3284, 2876, 1115, 705

NMR(CDCl_3) δ : 1,7(2H, brs), 2,9-3,5(8H, m), 3,7-4,0(8H, m), 4,7(1H, brs), 7,17(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,27(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,45(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,63(1H, s), 7,80(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

5

Eksempel 72

I 6 ml N,N-dimetylformamid blir 0,80 g 5-[2-(3-klorpropyloksy)etyl]benzo[b]-tiofen oppløst, hvortil det settes 0,51 ml 2-(metylamino)etanol og 0,87 g kaliumkarbonat. Blandingen blir rørt ved 80°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen blir innført i en blanding av vann og etylacetat. Det organiske sjiktet blir separert, vasket med vann og mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir renset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: kloroform:metanol=10:1). Således, 0,59 g 2-{[3-(2-benzo[b]tiofen-5-yloksy)propyl]-(metyl)amino]-1-etanol blir oppnådd som et oljeaktig produkt.

15

IR(ren) cm^{-1} : 3408, 2945, 2859, 1111

NMR(CDCl_3) δ : 1,72(2H, qn, $J=7\text{Hz}$), 2,21(3H, s), 2,45(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,47(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,99(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,49(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,60(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,67(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7,22(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,28(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,67(1H, s), 7,79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

20

Eksempler 73-75

Eksempel 72 blir gjentatt for å oppnå de følgende forbindelser.

Nr.73: 2-{[5-(2-benzo[b]tiofen-5-yloksy)pentyl]-(metyl)amino}-1-etanol

IR(ren) cm^{-1} : 3422, 2938, 2860, 1112

25

NMR(CDCl_3) δ : 1,3-1,7(6H, m), 2,22(3H, s), 2,38(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,50(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 2,82(1H, s), 3,00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,44(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,57(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,67(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7,21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,28(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,67(1H, s), 7,79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Nr.74: 2-(Metyl{2-[2-(6-kinoksalinyloksy)etyl]-amino)-1-etanol

30

IR(ren) cm^{-1} : 3405, 2866, 1113, 1027

NMR(CDCl_3) δ : 2,30(3H, s), 2,57(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,64(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,14(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,57(4H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,80(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7,69(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7,99(1H, s), 8,04(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8,81(2H, s)

Nr.75: 2-[[2-[2-(1H-benzo[d]imidazol-5-yl)etoksy]etyl]-(metyl)amino]-1-etanol

IR(ren) cm^{-1} : 3180, 1458, 1113, 1041

NMR(CDCl_3) δ : 2,30(3H, s), 2,59(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,66(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,97(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
3,3-3,8(6H, m), 7,08(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,51(1H, s), 7,55(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,00(1H, s)

5

Eksempel 76

I 2 ml etylacetat blir 0,59 g 2-[[3-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)propyl]-(metyl)amino]-1-etanol oppløst, hvortil det settes 2 ml av en løsning av 0,18 g oksalsyre i etylacetat. Den resulterende blanding blir rørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer.

10 Reaksjonsblandingen blir fortynnet med 5 ml diisopropyleter. De utskilte krystaller blir oppsamlet ved filtrering, vasket med etylacetat og tørket for å oppnå 0,59 g 2-[[3-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)propyl]-(metyl)amino]-1-etanol-oksalat.

Sm.p.: 83-85°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3368, 2866, 1109, 720

15 NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,8-2,0(2H, m), 2,70(3H, s), 2,92(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,00(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,05(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,46(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,6-3,8(4H, m), 5,5(2H, brs), 7,25(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,39(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,72(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,75(1H, s), 7,90(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Eksempel 77

20 Eksempel 76 blir gjentatt for å oppnå den følgende forbindelse.

Nr.77: 2-[[5-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)pentyl]-(metyl)amino]-1-etanol-oksalat

Sm.p.: 78,5-80,5°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3422, 2937, 2861, 1116, 705

25 NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,2-1,6(6H, m), 2,72(3H, s), 2,92(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,99(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,08(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,40(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,62(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,70(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7,24(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,39(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,72(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,72(1H, s), 7,90(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Eksempel 78

30 I 3 ml etanol blir 0,23 g 2-(metyl{2-[2-(6-kinoksalinyl)-etoksy]etyl}amino)-1-etanol oppløst, hvortil det settes 0,8 ml 3,8 mol/l løsning av tørt hydrogenklorid i etanol. Blandingen blir rørt ved omgivelsestemperatur i én time. Ved avdestillering av løsningsmidlet under redusert trykk oppnås 0,67 g 2-(metyl{2-[2-(6-kinoksalinyl)-

etoksy]etyl}amino)-1-etanol-trihydroklorid som et oljeaktig produkt.

IR(ren) cm^{-1} : 3384, 1522, 1113, 1042

NMR(DMSO- d_6) δ : 2,6-4,2(12H, m), 2,77(3H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,85(1H, d, $J=9\text{Hz}$),
8,02(1H, s), 8,07(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8,96(2H, s), 10,5(1H, brs)

5

Eksempel 79

Eksempel 70 blir gjentatt for å oppnå den følgende forbindelse.

Nr. 79: 2-[{2-[2-(1H-benzo[d]imidazol-5-yl)etoksy]-etyl}-(metyl)amino]-1-etanol-trihydroklorid

10 IR(ren) cm^{-1} : 3347, 1449, 1376, 1112

NMR(DMSO- d_6) δ : 2,2-4,2(12H, m), 2,75(3H, s), 7,50(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7,76(1H, s),
7,80(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 9,0(1H, brs), 9,62(1H, s), 10,3(1H, brs)

Eksempel 80

15 I 10 ml N,N-dimetylformamid blir 1,00 g 2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)-1-metyletyl-metansulfonat oppløst, hvortil det settes 3,3 ml dietylamin. Blandingen oppnådd således blir rørt i en ampulle ved 100°C i 15 timer. Etter avkjøling blir reaksjonsblandingen innført i en blanding av vann og etylacetat, pH blir regulert til 2,0 med 6 mol/l saltsyre, og det vandige sjiktet blir skilt fra. Etylacetat blir satt til det vandige
20 sjiktet, pH blir regulert til 9,5 med 5 mol/l vandig løsning av natriumhydroksyd, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med vann og mettet vandig løsning av natriumklorid suksessivt og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir rensset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: kloroform:metanol=20:1 til 10:1). Således blir
25 0,63 g N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)-1-metyletyl]-N,N-dietylamin oppnådd som et oljeaktig produkt.

IR(ren) cm^{-1} : 2967, 2867, 1111

NMR(CDCl_3) δ : 1,00(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1,01(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,51(4H, q, $J=7\text{Hz}$), 2,8-
2,9(2H, m), 2,99(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,34(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 3,50(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 3,69(2H, t,
30 $J=7\text{Hz}$), 7,22(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,28(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,68(1H, s),
7,79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Eksempel 81

I 6 ml N,N-dimetylformamid blir 0,80 g 5-[2-(3-klorpropyloksy)-etyl]benzo[b]-tiofen oppløst, hvortil det settes 3,2 ml dietylamin. Blandingen blir rørt i en ampulle ved 100°C i 10 timer. Etter avkjøling blir reaksjonsblandingen innført i en blanding av vann og etylacetat, pH blir regulert til 1,0 med 6 mol/l saltsyre, og det vandige sjiktet blir skilt fra. Etylacetat blir satt til det vandige sjiktet, pH blir regulert til 10,0 med 5 mol/l vandig løsning av natriumhydroksyd, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med vann og mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir
 10 rensset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: kloroform:metanol=10:1 til 4:1). Således blir 0,48 g N-[3-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)propyl]-N,N-dietylamin oppnådd som et oljeaktig produkt.

IR(ren) cm^{-1} : 2967, 2864, 2800, 1112

NMR(CDCl_3) δ : 0,99(6H, t, J=7Hz), 1,70(2H, qn, J=7Hz), 2,49(4H, q, J=7Hz),
 15 2,99(2H, t, J=7Hz), 3,48(2H, t, J=7Hz), 3,67(2H, t, J=7Hz), 7,21(1H, d, J=8Hz),
 7,28(1H, d, J=5Hz), 7,41(1H, d, J=5Hz), 7,66(1H, s), 7,79(1H, d, J=8Hz)

Eksempel 82

Eksempel 81 blir gjentatt for å oppnå den følgende forbindelse.

20 Nr.82: N-[5-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)pentyl]-N,N-dietylamin

IR(ren) cm^{-1} : 2967, 2935, 2860, 1113

NMR(CDCl_3) δ : 1,01(6H, t, J=7Hz), 1,3-1,7(6H, m), 2,43(2H, q, J=7Hz), 2,51(2H, q, J=7Hz), 2,99(2H, t, J=7Hz), 3,45(2H, t, J=6Hz), 3,67(2H, t, J=7Hz), 7,21(1H, d, J=8Hz), 7,27(1H, d, J=5Hz), 7,41(1H, d, J=5Hz), 7,66(1H, s), 7,79(1H, d, J=8Hz)

25

Eksempel 83

I 2 ml etylacetat blir 0,46 g N-[3-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)-propyl]-N,N-dietylamin oppløst, hvortil det settes 2,5 ml av en løsning av 0,15 g oksalsyre i etylacetat. Den resulterende blanding blir rørt ved omgivelses-temperatur i 2 timer. De utskilte
 30 krystaller blir oppsamlet ved filtrering, vasket med etylacetat og tørket for å oppnå 0,47 g N-[3-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)-propyl]-N,N-dietylamin-oksalat.

Sm.p.: 87,5-89°C

IR(KBr) cm^{-1} : 2938, 2648, 1112, 706

NMR(DMSO- d_6) δ : 1,10(6H, t, $J=7$ Hz), 1,7-2,0(2H, m), 2,93(2H, t, $J=7$ Hz), 3,01(4H, q, $J=7$ Hz), 3,46(2H, t, $J=7$ Hz), 3,65(2H, t, $J=7$ Hz), 4,6(2H, brs), 7,25(1H, d, $J=8$ Hz), 7,39(1H, d, $J=5$ Hz), 7,73(1H, d, $J=5$ Hz), 7,73(1H, s), 7,91(1H, d, $J=8$ Hz)

5 Eksempel 84

I 3,0 ml etylacetat blir 0,62 g N-[5-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)pentyl]-N,N-dietylamin oppløst, hvortil det settes 1,1 ml 3,6 mol/l løsning av tørt hydrogenklorid i etylacetat. Blandingen blir rørt ved omgivelsestemperatur i én time. Reaksjonsblandingen blir fortynnet med 5 ml diisopropyleter og rørt ved omgivelsestemperatur i én time. De
10 utskilte krystaller blir oppsamlet ved filtrering, vasket med etylacetat og tørket for å oppnå 0,55 g N-[5-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)pentyl]-N,N-dietylamin-hydroklorid.

Sm.p.: 138,5-140°C

IR(KBr) cm^{-1} : 2933, 2594, 2503, 1104

NMR(DMSO- d_6) δ : 1,18(6H, t, $J=7$ Hz), 1,3-1,6(6H, m), 2,9-3,1(8H, m), 3,40(2H, t, $J=7$ Hz), 3,63(2H, t, $J=7$ Hz), 7,25(1H, d, $J=8$ Hz), 7,39(1H, d, $J=5$ Hz), 7,72(1H, d, $J=5$ Hz), 7,72(1H, s), 7,90(1H, d, $J=8$ Hz), 10,2(1H, brs)
15

Eksempel 85

(1) I 10 ml metylenklorid blir 1,20 g 2-(2-benzo[b]tiofen-7-yletoksy)-eddiksyre
20 oppløst. Løsningen blir avkjølt til 5°C, 0,49 ml oksalyklorid, og 0,1 ml N,N-dimetylformamid settes dertil, og den resulterende blanding blir rørt ved omgivelsestemperatur i 1,5 timer. Blandingen blir deretter avkjølt til 5°C, 2,6 ml dietylamin tilsettes, og den resulterende blanding blir rørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer. Vann blir satt til reaksjonsblandingen, pH blir regulert til 1,0 med 2 mol/l saltsyre
25 og det organiske sjikt blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk. Således blir 1,36 g 2-(2-benzo[b]tiofen-7-yletoksy)-N,N-dietylacetamid oppnådd som et oljeaktig produkt.

De følgende forbindelser blir oppnådd på samme måte som ovenfor.

- 30 • N-benzyl-2-[2-(6-fluorbenzo[b]tiofen-5-yletoksy)]-N-metylacetamid

NMR(CDCl_3) δ : 2,80(1,5H, s), 2,87(1,5H, s), 3,08(2H, t, $J=7$ Hz), 3,80(2H, t, $J=7$ Hz), 4,21(2H, s), 4,40(1H, s), 4,55(1H, s), 7,0-7,8(9H, m)

- 2-[2-(6-fluorbenzo[b]tiofen-5-yletoksy)-N,N-dimetylacetamid

- 2-(2-benzo[b]tiofen-4-yletoksy)-N,N-dietylacetamid
NMR(CDCl₃)δ: 1,07(6H, t, J=7Hz), 3,0-3,6(6H, m), 3,85(2H, t, J=7Hz), 4,13(2H, s), 7,2-7,4(2H, m), 7,46(2H, s), 7,75(1H, dd, J=2, 6Hz)
- 2-(2-benzo[b]tiofen-6-yletoksy)-N,N-dietylacetamid
5 NMR(CDCl₃)δ: 1,09(6H, t, J=7Hz), 3,0-3,6(6H, m), 3,81(2H, t, J=7Hz), 4,13(2H, s), 7,1-7,3(2H, m), 7,38(1H, d, J=5Hz), 7,73(1H, s), 7,73(1H, d, J=8Hz)
- 2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)-N-etyl-N-metylacetamid
NMR(CDCl₃)δ: 1,07(3H, t, J=7Hz), 2,82(1,5H, s), 2,88(1,5H, s), 3,05(2H, t, J=7Hz), 3,1-3,6(2H, m), 3,80(2H, t, J=7Hz), 4,13(2H, s), 7,21(1H, d, J=8Hz), 7,27(1H, d, J=5Hz), 7,42(1H, d, J=5Hz), 7,67(1H, s), 7,79(1H, d, J=8Hz)
10
- 2-(3-benzo[b]tiofen-5-ylpropoksy)-N,N-dietylacetamid
NMR(CDCl₃)δ: 0,9-1,5(6H, m), 1,8-2,2(2H, m), 2,6-3,0(2H, m), 3,1-3,8(2H, m), 3,52(4H, q, J=6Hz), 4,13(2H, s), 7,18(1H, d, J=8Hz), 7,27(1H, d, J=5Hz), 7,42(1H, d, J=5Hz), 7,63(1H, s), 7,78(1H, d, J=8Hz)
- 15 • 2-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)etoksy]-N,N-dietylacetamid
NMR(CDCl₃)δ: 1,13(6H, t, J=7Hz), 2,83(2H, t, J=7Hz), 3,1-3,6(4H, m), 3,70(4H, t, J=7Hz), 4,12(2H, s), 4,23(4H, s), 6,6-6,9(3H, m)
- 2-[2-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)etoksy]-N,N-dietylacetamid
NMR(CDCl₃)δ: 1,12(6H, t, J=7Hz), 2,04(2H, qn, J=7Hz), 2,7-3,0(6H, m), 3,1-3,5(4H, m), 3,73(2H, t, J=7Hz), 4,13(2H, s), 6,96(1H, d, J=8Hz), 7,09(1H, s), 7,13(1H, d, J=8Hz)
20
- 2-(2-benzo[b]tiofen-4-yletoksy)-N,N-dimetylacetamid
NMR(CDCl₃)δ: 2,80(3H, s), 2,89(3H, s), 3,29(2H, t, J=7Hz), 3,85(2H, t, J=7Hz), 4,13(2H, s), 7,1-7,4(2H, m), 7,46(2H, s), 7,7-7,9(1H, m)
- 25 • N¹-[2-(dimetylamino)etyl]-N¹-metyl-2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)-acetamid
IR(ren)cm⁻¹: 3504, 2940, 2861, 2821, 2770, 1651, 1104, 703
NMR(CDCl₃)δ: 2,17(3H, s), 2,2-2,6(2H, m), 2,23(6H, s), 3,05(2H, t, J=7Hz), 3,1-3,6(2H, m), 3,80(2H, t, J=7Hz), 4,14(2H, s), 7,21(1H, dd, J=2, 8Hz), 7,26(1H, d, J=5Hz), 7,41(1H, d, J=5Hz), 7,67(1H, s), 7,78(1H, d, J=8Hz)
- 30 • N¹-(2-hidroksyetyl)-N¹-metyl-2-[2-(2-metyl-1,3-benzotiazol-5-yl)etoksy]-acetamid
IR(ren)cm⁻¹: 3396, 2930, 1638, 1106
NMR(CDCl₃)δ: 1,30(1H, t, J=7Hz), 2,81(3H, s), 2,95(3H, s), 3,05(2H, t, J=7Hz),

3,2-4,0(4H, m), 3,80(2H, t, J=7Hz), 4,0-4,4(2H, m), 7,21(1H, d, J=8Hz), 7,71(1H, d, J=8Hz), 7,80(1H, s)

(2) I 14 ml tetrahydrofuran blir 1,36 g 2-(2-benzo[b]tiofen-7-yletoksy)-N,N-dietylacetamid oppløst. Løsningen blir avkjølt til 5°C, og 14 ml 1 mol/l løsning av boran-tetrahydrofuran-kompleks i tetrahydrofuran blir dråpevis satt dertil. Den resulterende blanding blir rørt ved omgivelsestemperatur natten over, og deretter blir 5,00 ml 6 mol/l saltsyre dråpevis tilsatt, og den resulterende blanding blir oppvarmet under tilbakeløp i 30 minutter. Etter avkjøling blir vann og etylacetat satt til reaksjonsblandingen, pH blir regulert til 9 med 5 mol/l vandig løsning av natriumhydroksyd, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir rensert ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: kloroform:metanol =10:1) for å oppnå 1,10 g N-[2-(2-benzo[b]tiofen-7-yletoksy)etyl]-N,N-dietylamin som et oljeaktig produkt.

IR(ren)cm⁻¹: 2968, 1458, 1116, 794

NMR(CDCl₃)δ: 1,01(6H, t, J=7Hz), 2,55(4H, q, J=7Hz), 2,65(2H, t, J=6Hz), 3,18(2H, t, J=7Hz), 3,56(2H, t, J=6Hz), 3,83(2H, t, J=7Hz), 7,0-7,6(4H, m), 7,68(1H, dd, J=1, 7Hz)

Eksempler 86-96

Eksempel 85 blir gjentatt for å oppnå de følgende forbindelser.

Nr.86: N-benzyl-N-{2-[2-(6-fluorbenzo[b]tiofen-5-yl)etoksy]etyl}-N-metylamin

IR(ren)cm⁻¹: 2929, 1458, 1257, 1116, 747

NMR(CDCl₃)δ: 2,43(3H, s), 2,93(2H, t, J=5Hz), 3,04(2H, t, J=7Hz), 3,76(2H, t, J=7Hz), 3,82(2H, t, J=5Hz), 3,87(2H, s), 7,21(2H, d, J=6Hz), 7,34(5H, s), 7,50(1H, d, J=10Hz), 7,66(1H, d, J=7Hz)

Nr.87: N-{2-[2-(6-fluorbenzo[b]tiofen-5-yl)-etoksy]etyl}-N,N-dimetylamin

IR(ren)cm⁻¹: 2942, 2864, 2819, 2771, 1458, 1116

NMR(CDCl₃)δ: 2,25(6H, s), 2,50(2H, t, J=6Hz), 3,04(2H, t, J=7Hz), 3,57(2H, t, J=6Hz), 3,71(2H, t, J=7Hz), 7,24(1H, d, J=5Hz), 7,36(1H, d, J=5Hz), 7,51(1H, d, J=10Hz), 7,67(1H, d, J=7Hz)

Nr.88: N-[2-(2-benzo[b]tiofen-4-yletoksy)etyl]-N,N-dietylamin

IR(ren) cm^{-1} : 2968, 2869, 1114, 759

NMR(CDCl_3) δ : 1,01(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,55(4H, q, $J=7\text{Hz}$), 2,64(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,24(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,55(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,75(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7,2-7,3(2H, m), 7,45(2H, s), 7,74(1H, dd, $J=2, 7\text{Hz}$)

5 Nr.89: N-[2-(2-benzo[b]tiofen-6-yletoksy)etyl]-N,N-dietylamin

IR(ren) cm^{-1} : 2968, 2868, 1113, 818

NMR(CDCl_3) δ : 1,01(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,55(4H, q, $J=7\text{Hz}$), 2,65(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,01(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,54(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,70(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7,22(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7,28(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,36(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,72(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7,73(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

10 Nr.90: N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-etyl-N-metylamin

IR(ren) cm^{-1} : 2969, 2864, 1115, 1052, 702

NMR(CDCl_3) δ : 1,04(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,25(3H, s), 2,45(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 2,57(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,01(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,56(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,70(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7,21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,27(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,41(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,67(1H, s), 7,78(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

15 Nr.91: N-[2-(3-benzo[b]tiofen-5-ylpropyl)etyl]-N,N-dietylamin

Nr.92: N-{2-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)etoksy]etyl}-N,N-dietylamin

IR(ren) cm^{-1} : 2871, 1509, 1286, 1070

NMR(CDCl_3) δ : 1,02(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,56(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 2,64(4H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,73(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3,52(4H, t, $J=7\text{Hz}$), 4,23(4H, s), 6,73(3H, s)

20 Nr.93: N-{2-[2-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-etoksy]etyl}-N,N-dietylamin

IR(ren) cm^{-1} : 2966, 1114, 819, 754

NMR(CDCl_3) δ : 1,02(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,05(2H, qn, $J=7\text{Hz}$), 2,57(4H, q, $J=7\text{Hz}$), 2,65(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,88(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,55(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,64(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 6,98(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,10(1H, s), 7,14(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

25 Nr.94: N-[2-(2-benzo[b]tiofen-4-yletoksy)etyl]-N,N-dimetylamin

IR(ren) cm^{-1} : 2942, 1458, 1116, 760

NMR(CDCl_3) δ : 2,25(6H, s), 2,49(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,26(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,56(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,76(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7,0-7,7(4H, m), 7,74(1H, dd, $J=2, 6\text{Hz}$)

Nr.95: N¹-2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N¹,N²,N²-trimetyl-1,2-etandiamin

30 IR(ren) cm^{-1} : 3361, 2941, 2858, 2815, 2758, 1463, 1113, 701

NMR(CDCl_3) δ : 2,22(6H, s), 2,28(3H, s), 2,3-2,7(4H, m), 2,61(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,56(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,69(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7,19(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,26(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,41(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,65(1H, s), 7,78(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Nr.96: 2-(Metyl{2-[2-(2-metyl-1,3-benzotiazol-5-yl)etoksy]etyl} amino)-1-etanol

IR(ren) cm^{-1} : 3387, 2942, 2864, 1459, 1114, 1043, 754

NMR(CDCl_3) δ : 2,30(3H, s), 2,57(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,64(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,81(3H, s), 3,01(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,4-3,6(4H, m), 3,71(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7,21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,71(1H, d, $J=8\text{Hz}$),
5 7,81(1H, s)

Eksempel 97

I 10 ml etylacetat blir 1,10 g N-[2-(2-benzo[b]tiofen-7-yletoksy)etyl]-N,N-dietylamin oppløst, hvortil det settes 10 ml av en løsning av 0,39 g oksalsyre i etylacetat.

- 10 Den resulterende blanding blir rørt ved omgivelses-temperatur i 2 timer. De utskilte krystaller blir oppsamlet ved filtrering, vasket med etylacetat og tørket for å oppnå 1,14 g N-[2-(2-benzo[b]tiofen-7-yletoksy)-etyl]-N,N-dietylamin-oksalat.

Sm.p.: 75-76°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3422, 2652, 1399, 1114, 798, 720

- 15 NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,08(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,99(4H, q, $J=7\text{Hz}$), 3,0-3,3(4H, m), 3,6-3,8(2H, m), 3,84(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7,2-7,9(5H, m), 8,2(2H, brs)

Eksempler 98-103

Eksempel 97 blir gjentatt for å oppnå de følgende forbindelser.

- 20 Nr.98: N-benzyl-N-{2-[2-(6-fluorbenzo[b]tiofen-5-yl)etoksy]etyl}-N-metylamin-oksalat

Sm.p.: 96-98°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3445, 2938, 2636, 1456, 1118

NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,50(3H, s), 2,8-3,2(4H, m), 3,5-3,9(4H, m), 4,05(2H, s),
7,36(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,38(5H, s), 7,69(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,85(1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7,89(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 9,0(2H, brs)

25

Nr.99: N-{2-[2-(6-fluorbenzo[b]tiofen-5-yl)etoksy]etyl}-N,N-dimetylamin-oksalat

Sm.p.: 120-126°C

IR(KBr) cm^{-1} : 2956, 2679, 1123, 720

NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,69(6H, s), 2,98(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,18(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,71(4H, t, $J=7\text{Hz}$), 7,40(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,71(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,87(1H, d, $J=11\text{Hz}$), 7,90(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 9,1(2H, brs)

30

Nr.100: N-[2-(2-benzo[b]tiofen-4-yletoksy)etyl]-N,N-dietylamin-oksalat

Sm.p.: 79-82°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3431, 1405, 1112, 720

NMR(DMSO-d₆)δ: 1,09(6H, t, J=7Hz), 2,99(4H, q, J=7Hz), 3,19(2H, t, J=7Hz), 3,7-3,8(6H, m), 4,4(2H, brs), 7,2-7,3(2H, m), 7,5-7,9(3H, m)

Nr.101: N-[2-(2-benzo[b]tiofen-6-yletoksy)etyl]-N,N-dietylamin-oksalat

5 Sm.p.: 53-58°C

IR(KBr)cm⁻¹: 2945, 2655, 1634, 1112, 720

NMR(DMSO-d₆)δ: 1,08(6H, t, J=7Hz), 2,8-3,3(8H, m), 3,77(4H, brt, J=6Hz), 6,1(2H, brs), 7,26(1H, d, J=8Hz), 7,40(1H, d, J=5Hz), 7,67(1H, d, J=5Hz), 7,80(1H, d, J=8Hz), 7,85(1H, s)

10 Nr.102: N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-etyl-N-metylamin-oksalat

Sm.p.: 102-104°C

IR(KBr)cm⁻¹: 2944, 2664, 1635, 1404, 1114, 720

NMR(DMSO-d₆)δ: 1,10(3H, t, J=7Hz), 2,64(3H, s), 2,8-3,3(6H, m), 3,6-3,9(4H, m), 7,28(1H, d, J=8Hz), 7,39(1H, d, J=5Hz), 7,73(1H, d, J=5Hz), 7,76(1H, s), 7,91(1H, d, J=8Hz), 9,3(2H, brs)

15 Nr.103: N-[2-(3-benzo[b]tiofen-5-ylpropyl)etyl]-N,N-dietylamin-oksalat

Sm.p.: 58-60°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3446, 2943, 2650, 1114

NMR(DMSO-d₆)δ: 1,19(6H, t, J=7Hz), 1,6-2,1(2H, m), 2,75(2H, t, J=8Hz), 3,08(4H, t, J=7Hz), 3,22(2H, t, J=6Hz), 3,45(2H, t, J=6Hz), 3,69(2H, t, J=4Hz), 7,22(1H, d, J=8Hz), 7,39(1H, d, J=5Hz), 7,42(2H, brs), 7,69(1H, s), 7,72(1H, d, J=5Hz), 7,90(1H, d, J=8Hz)

Eksempel 104

25 I 1,9 ml etylacetat blir 0,38 g N-{2-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)etoksy]etyl}-N,N-dietylamin oppløst, hvortil det settes 0,51 ml av en 3,5 mol/l løsning av tørt hydrogenklorid i etylacetat. Blandingen blir rørt ved omgivelsestemperatur i én time og deretter ved 5°C i én time. De utskilte krystaller blir oppsamlet ved filtrering, vasket med etylacetat og tørket. Således oppnås 0,29 g N-{2-[2-(2,3-dihydro-1,4-

30 benzodioxin-6-yl)etoksy]etyl}-N,N-dietylamin-hydroklorid.

Sm.p.: 120-123°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3447, 2940, 1508, 1286, 1068

NMR(DMSO-d₆)δ: 1,16(6H, t, J=7Hz), 2,70(2H, t, J=7Hz), 3,0-3,2(6H, m), 3,59(2H,

t, J=7Hz), 3,73(2H, t, J=5Hz), 4,19(4H, s), 6,71(3H, s), 10,2(1H, brs)

Eksempler 105-107

Eksempel 103 blir gjentatt for å oppnå de følgende forbindelser.

- 5 Nr.105: N-{2-[2-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)etoksy]etyl}-N,N-dietylamin-hydroklorid

Sm.p.: 104-105°C

IR(KBr)cm⁻¹: 2935, 2659, 1111, 1034, 818

10 NMR(DMSO-d₆)δ: 1,16(6H, t, J=7Hz), 1,8-2,2(2H, m), 2,7-3, 9(16H, m), 6,97(1H, d, J=8Hz), 7,10(1H, s), 7,15(1H, d, J=8Hz), 10,4(1H, brs)

- Nr.106: N-[2-(2-benzo[b]tiofen-4-yletoksy)etyl]-N,N-dimetylamin-hydroklorid

Sm.p.: 165-167°C

IR(KBr)cm⁻¹: 2628, 1413, 1126, 768

15 NMR(DMSO-d₆)δ: 2,68(6H, s), 3,0-3,6(4H, m), 3,6-4,0(4H, m), 7,2-7,5(2H, m), 7,61(1H, d, J=6Hz), 7,77(1H, d, J=6Hz), 7,87(1H, d, J=6Hz), 10,5(1H, brs)

- Nr.107: N¹-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N¹,N²,N²-trimetyl-1,2-etandiamin-dihydroklorid

Sm.p.: 228-230°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3446, 2633, 2468, 1473, 1119, 702

20 NMR(DMSO-d₆)δ: 2,79(3H, s), 2,8-4,1(12H, m), 3,38(6H, s), 7,30(1H, dd, J=1, 8Hz), 7,40(1H, d, J=6Hz), 7,73(1H, d, J=6Hz), 7,77(1H, s), 7,91(1H, d, J=8Hz)

Eksempel 108

- (1) I 8 ml metylenklorid blir 0,80 g 2-[2-(6-metoksybenzo-[b]tiofen-5-yl)etoksy]-
 25 eddiksyre oppløst, hvortil det settes 1,38 ml trietylamin og 0,22 g imidazol. Blandingen blir avkjølt til 5°C, hvortil det settes dråpevis en blanding av 0,24 ml tionylklorid og 8 ml metylenklorid. Den resulterende blanding blir rørt ved samme temperatur som ovenfor i én time. Reaksjonsblandingen blir avkjølt til -60°C, 0,47 ml trietylamin og 0,31 ml 2-(metylamino)-etanol settes dertil, og den resulterende blanding blir rørt ved samme
 30 temperatur som ovenfor i én time og så ved omgivelsestemperatur i 1,5 timer. Vann blir satt til reaksjonsblandingen, pH blir regulert til 1,0 med 6 mol/l saltsyre, og det organiske sjiktet blir separert. Det organiske sjiktet blir vasket med mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet blir avdestillert

under redusert trykk. Således blir 0,93 g N¹-(2-hydroksyetyl)-N¹-metyl-2-[2-(6-metoksybenzo-[b]tiofen-5-yl)etoksy]-acetamid oppnådd som et oljeaktig produkt.

NMR(CDCl₃)δ: 2,94(3H, s), 3,04(2H, t, J=7Hz), 3,4-3,6(2H, m), 3,77(4H, t, J=7Hz), 3,88(3H, s), 4,1-4,2(2H, m), 7,21(1H, s), 7,26(1H, s), 7,29(1H, s), 7,60(1H, s)

5 De følgende forbindelser blir oppnådd på samme måte som ovenfor.

- N¹-(2-hydroksyetyl)-N¹-metyl-2-[2-(6-fluorbenzo[b]-tiofen-5-yl)etoksy]-acetamid

IR(ren)cm⁻¹: 1659, 1644, 1456, 1107

NMR(CDCl₃)δ: 2,94(3H, s), 3,07(2H, t, J=7Hz), 3,3-3,9(7H, m), 4,1-4,3(2H, m), 7,1-7,8(4H, m)

- 10 • N¹-(2-hydroksyetyl)-N¹-metyl-2-[2-(2-metylbenzo[b]-tiofen-5-yl)etoksy]-acetamid

- N¹-etyl-N¹-(2-hydroksyetyl)-2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)-acetamid

NMR(CDCl₃)δ: 1,09(3H, t, J=7Hz), 3,09(2H, q, J=7Hz), 3,30(2H, t, J=7Hz), 3,46(2H, t, J=7Hz), 3,81(4H, t, J=7Hz), 4,17(2H, s), 7,21(1H, d, J=8Hz), 7,28(1H, d, J=5Hz), 7,42(1H, d, J=5Hz), 7,68(1H, s), 7,79(1H, d, J=8Hz)

- 15 • N¹-benzyl-N¹-(2-hydroksyetyl)-2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)-acetamid

NMR(CDCl₃)δ: 2,9-3,1(2H, m), 3,3-3,9(6H, m), 4,1-4,3(2H, m), 4,4-4,6(2H, m), 7,1-7,3(7H, m), 7,42(1H, d, J=5Hz), 7,64(1H, s), 7,77(1H, d, J=8Hz)

- N¹-(2-hydroksyetyl)-N¹-metyl-2-(3-benzo[b]tiofen-5-ylpropoksy)-acetamid

- 20 NMR(CDCl₃)δ: 1,99(2H, qn, J=7Hz), 2,5-3,2(4H, m), 3,06(3H, s), 3,55(2H, t, J=7Hz), 3,5-3,9(2H, m), 4,0-4,4(2H, m), 7,17(1H, d, J=8Hz), 7,27(1H, d, J=5Hz), 7,42(1H, d, J=5Hz), 7,63(1H, s), 7,78(1H, d, J=8Hz)

- (2) I 8 ml tetrahydrofuran blir 0,93 g N¹-(2-hydroksyetyl)-N¹-metyl-2-[2-(6-metoksybenzo[b]-tiofen-5-yl)etoksy]-acetamid oppløst. Løsningen blir avkjølt til 5°C, og 6 ml 1 mol/l løsning av boran-tetrahydrofuran-kompleks i tetrahydrofuran blir dråpevis satt dertil. Etter omrøring blandingen ved omgivelsestemperatur natten over blir 1,5 ml 6 mol/l saltsyre dråpevis tilsatt, og den resulterende blanding blir oppvarmet under tilbakeløp i 30 minutter. Etter avkjøling blir vann og etylacetat satt til reaksjonsblanding, pH blir regulert til 9,5 med 5 mol/l vandig løsning av natriumhydroksyd, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir rensset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: kloroform:metanol=10:1 til 5:1). Således blir 0,67 g 2-[(2-[2-(6-metoksybenzo-[b]tiofen-5-yl)etoksy]-etyl)(metyl)amino]-1-etanol oppnådd som et oljeaktig produkt.

IR(ren) cm^{-1} : 3423, 2940, 2865, 1468, 1045

NMR(CDCl_3) δ : 2,31(3H, s), 2,57(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,64(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,56(4H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,67(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,88(3H, s), 7,23(2H, s), 7,29(1H, s), 7,60(1H, s)

5

Eksempler 109-113

Eksempel 108 blir gjentatt for å oppnå de følgende forbindelser.

Nr.109: 2-[[2-[2-(6-fluorbenzo[b]tiofen-5-yl)etoksy]-etyl](metyl)amino]-1-etanol

IR(ren) cm^{-1} : 3422, 2868, 1457, 1113

10 NMR(CDCl_3) δ : 2,29(3H, s), 2,4-2,8(5H, m), 3,02(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,4-3,9(6H, m), 7,2-7,8(4H, m)

Nr.110: 2-(Metyl{2-[2-(2-metylbenzo[b]tiofen-5-yl)etoksy]etyl}amino)-1-etanol

IR(ren) cm^{-1} : 3398, 2862, 1113, 1040

15 NMR(CDCl_3) δ : 2,31(3H, s), 2,56(3H, s), 2,57(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,70(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,96(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,54(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,56(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,68(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 6,91(1H, s), 7,09(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,48(1H, s), 7,64(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Nr.111: 2-[[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-(etyl)amino]-1-etanol

IR(ren) cm^{-1} : 3409, 2921, 2864, 1112

20 NMR(CDCl_3) δ : 1,02(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,5-2,8(6H, m), 3,00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,53(4H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,70(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7,21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,27(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,66(1H, s), 7,79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Nr.112: 2-[[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-(benzyl)amino]-1-etanol

IR(ren) cm^{-1} : 3448, 2863, 1111, 1051, 700

25 NMR(CDCl_3) δ : 2,67(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 2,73(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 2,99(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,50(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,53(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,6-3,7(4H, m), 7,2-7,3(7H, m), 7,42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,66(1H, s), 7,79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Nr.113: 2-[[2-(3-benzo[b]tiofen-5-ylpropyl)etyl]-(metyl)amino]-1-etanol

IR(ren) cm^{-1} : 3422, 2942, 2861, 1115

30 NMR(CDCl_3) δ : 1,94(2H, qn, $J=7\text{Hz}$), 2,35(3H, s), 2,60(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,66(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,82(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,46(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,53(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,58(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7,19(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,27(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,63(1H, s), 7,78(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Eksempel 114

I 1 ml etylacetat blir 0,59 g 2- $\{2-[2-(6\text{-metoksybenzo-[b]tiofen-5-yl)etoksy]-etyl}\}-(\text{metyl})\text{amino}\}$ -1-etanol oppløst, hvortil det settes 2 ml av en løsning av 0,17 g oksalsyre i etylacetat. Blandingen blir rørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer. De utskilte krystaller
 5 blir oppsamlet ved filtrering, vasket med etylacetat og tørket for å oppnå 0,60 g 2- $\{2-[2-(6\text{-metoksybenzo-[b]tiofen-5-yl)etoksy}]\text{etyl}\}-(\text{metyl})\text{amino}\}$ -1-etanol-oksalat.

Sm.p.: 82,5-85°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3366, 1469, 1244, 720

NMR(DMSO- d_6) δ : 2,71(3H, s), 2,91(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,07(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,23(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,65(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,86(3H, s), 6,2(2H, brs), 7,29(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,51(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,56(1H, s),
 10 7,66(1H, s)

Eksempler 115-119

15 Eksempel 114 blir gjentatt for å oppnå de følgende forbindelser.

Nr.115: 2- $\{2-[2-(6\text{-fluorbenzo-[b]tiofen-5-yl)etoksy}]\text{etyl}\}-(\text{metyl})\text{amino}\}$ -1-etanol-oksalat

Sm.p.: 96-99°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3284, 1460, 1404, 1127

20 NMR(DMSO- d_6) δ : 2,4-3,4(10H, m), 3,6-4,0(6H, m), 5,8(2H, brs), 7,4-8,0(4H, m)

Nr.116: 2-(Metyl $\{2-[2-(2\text{-metylbenzo-[b]tiofen-5-yl)etoksy}]\text{etyl}\}$ amino)-1-etanol-oksalat

Sm.p.: 73-75°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3274, 2928, 1404, 1115

25 NMR(DMSO- d_6) δ : 2,55(3H, s), 2,6-3,4(6H, m), 2,70(3H, s), 3,4-3,9(6H, m), 6,0(2H, brs), 7,06(1H, s), 7,17(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,57(1H, s), 7,75(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Nr.117: 2- $\{[2-(2\text{-benzo-[b]tiofen-5-yletoksy}]\text{etyl}\}-(\text{etyl})\text{amino}\}$ -1-etanol-oksalat

Sm.p.: 53-56°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3365, 1636, 1120, 720

30 NMR(CDCl_3) δ : 1,13(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,9-3,4(8H, m), 3,70(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 7,16(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,25(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,62(1H, s), 7,78(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,1(2H, brs)

Nr.118: 2- $\{[2-(2\text{-benzo-[b]tiofen-5-yletoksy}]\text{etyl}\}-(\text{benzyl})\text{amino}\}$ -1-etanol-oksalat

Sm.p.: 104-105,5°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3365, 1119, 720, 700

NMR(CDCl_3) δ : 3,00(4H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,3-3,4(2H, m), 3,78(6H, t, $J=6\text{Hz}$), 4,21(2H, s),
7,1-7,3(7H, m), 7,41(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,65(1H, s), 7,77(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,6(2H, brs)

5 Nr.119: 2-[[2-(3-benzo[b]tiofen-5-ylpropyl)-etyl](metyl)amino]-1-etanol-oksalat

Sm.p.: 67-69°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3382, 2945, 2867, 1112

NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,8-1,9(2H, m), 2,7-2,8(2H, m), 2,79(3H, s), 3,15(2H, t, $J=5\text{Hz}$),
3,23(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,45(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,7-3,8(4H, m), 7,22(1H, d, $J=8\text{Hz}$),

10 7,39(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,69(1H, s), 7,72(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,90(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Eksempel 120

(1) I 8 ml N,N-dimetylformamid blir 0,76 g 2-benzo[b]tiofen-6-yl-1-etanol oppløst,
15 hvortil det settes ved iskølings-temperatur 1,25 g kalium-tert-butoksyd og 2,67 g N^1 -
metyl- N^1 -[2-(trityloksy)etyl]-2-kloracetamid. Blandingen blir rørt ved samme temperatur
som ovenfor i 30 minutter og deretter ved omgivelsestemperatur i 2 timer. Etylacetat og
vann blir satt til reaksjonsblandingen, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Løsningsmidlet
blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir renset ved kolonnekromatografi
20 (elueringsmiddel: n-heksan:etylacetat=5:1 til 3:1). Således, 2,07 g N^1 -metyl- N^1 -[2-
(trityloksy)etyl]-2-(2-benzo[b]tiofen-6-yletoksy)-acetamid som et oljeaktig produkt.

IR(ren) cm^{-1} : 2935, 1659, 759, 707

NMR(CDCl_3) δ : 2,80(3/2H, s), 2,98(3/2H, s), 2,9-3,1(2H, m), 3,2-3,4(2H, m), 3,4-
3,6(2H, m), 3,76(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4,1-4,3(2H, m), 7,1-7,5(18H, m), 7,6-7,8(2H, m)

25 De følgende forbindelser blir oppnådd på samme måte som ovenfor.

• N^1 -metyl- N^1 -[2-(trityloksy)etyl]-2-(2-benzo[b]tiofen-4-yletoksy)-acetamid

IR(ren) cm^{-1} : 3006, 1654, 758, 707

NMR(CDCl_3) δ : 2,80(3/2H, s), 2,94(3/2H, s), 3,2-3,3(4H, m), 3,4-3,6(2H, m), 3,7-
3,8(2H, m), 4,1-4,3(2H, m), 7,1-7,4(21H, m), 7,6-7,8(2H, m)

30 • N^1 -metyl- N^1 -[2-(trityloksy)etyl]-2-[2-(5-metoksybenzo-[b]furan-6-yl)etoksy]-acetamid

IR(ren) cm^{-1} : 2933, 1650, 1464, 1109

NMR(CDCl_3) δ : 2,8-3,9(8H, m), 3,04(3/2H, s), 3,82(3H, s), 3,84(3/2H, s), 4,1-
4,4(2H, m), 6,6-6,8(1H, m), 6,98(1H, s), 7,1-7,7(17H, m)

(2) I 20 ml tetrahydrofuran blir 2,07 g N¹-metyl-N¹-[2-(trityloksy)etyl]-2-(2-benzo[b]-tiofen-6-yletoksy)-acetamid oppløst. Løsningen blir avkjølt til 5°C og 7,5 ml 1 mol/l løsning av boran-- kompleks i tetrahydrofuran blir dråpevis satt dertil. Etter røring av blandingen ved omgivelsestemperatur natten over blir 1,9 ml 6 mol/l saltsyre dråpevis tilsatt, og den resulterende blanding blir oppvarmet under tilbaketilbake i én time. Etter avkjøling blir vann og etylacetat satt til reaksjonsblandingen, pH blir regulert til 10 med 5 mol/l vandig løsning av natriumhydroksyd, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir renset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: kloroform:metanol=30:1 til 20:1) for å oppnå 0,54 g 2-[[2-(2-benzo[b]tiofen-6-yletoksy)etyl](metyl)amino]-1-etan-1-ol som et oljeaktig produkt.

IR(ren)cm⁻¹: 3408, 2864, 1113, 1041

NMR(CDCl₃)δ: 2,31(3H, s), 2,56(2H, t, J=5Hz), 2,64(2H, t, J=6Hz), 3,01(2H, t, J=7Hz), 3,55(4H, t, J=6Hz), 3,70(2H, t, J=7Hz), 7,2-7,4(3H, m), 7,7-7,8(2H, m)

Eksempler 121-122

Eksempel 120(2) blir gjentatt for å oppnå de følgende forbindelser.

Nr.121: 2-[[2-(2-benzo[b]tiofen-4-yletoksy)etyl](metyl)amino]-1-etan-1-ol

IR(ren)cm⁻¹: 3408, 2868, 1113, 760

NMR(CDCl₃)δ: 2,30(3H, s), 2,56(2H, t, J=6Hz), 2,63(2H, t, J=6Hz), 3,24(2H, t, J=7Hz), 3,54(2H, t, J=6Hz), 3,56(2H, t, J=6Hz), 3,75(2H, t, J=7Hz), 7,25(2H, dd, J=2, 5Hz), 7,46(2H, s), 7,76(1H, dd, J=2, 7Hz)

Nr.122: 2-[[2-(2-(5-metoksybenzo[b]furan-6-yl)etoksy)etyl](metyl)amino]-1-etan-1-ol

IR(ren)cm⁻¹: 2943, 2864, 1464, 1111

NMR(CDCl₃)δ: 2,31(3H, s), 2,58(2H, t, J=6Hz), 2,65(2H, t, J=5Hz), 2,99(2H, t, J=7Hz), 3,4-3,8(6H, m), 3,85(3H, s), 6,6-6,8(1H, m), 6,98(1H, d, J=2Hz), 7,2-7,4(1H, m), 7,59(1H, dd, J=2, 8Hz)

Eksempel 123

I 4,25 ml etylacetat blir 0,85 g 2-[[2-(2-benzo[b]tiofen-4-yletoksy)etyl](metyl)amino]-1-etan-1-ol oppløst, hvortil det settes 1,1 ml 3,6 mol/l løsning av tørt hydrogenklorid i etylacetat. Blandingen blir rørt ved omgivelsestemperatur i én time og

deretter ved 5°C i én time. Reaksjonsblandingen blir fortynnet med 10 ml diisopropyleter, og de utfelte krystaller blir oppsamlet ved filtrering, vasket med diisopropyleter og tørket. Således blir 0,81 g 2-[[2-(2-benzo[b]tiofen-4-yletoksy)etyl](metyl)-amino]-1-etanol-hydroklorid oppnådd.

5 Sm.p.: 84-87°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3232, 1116, 760

NMR(CDCl₃)δ: 2,64(3/2H, s), 2,69(3/2H, s), 2,8-3,0(2H, m), 3,22(4H, t, J=6Hz), 3,7-3,9(6H, m), 7,24(1H, dd, J=2, 7Hz), 7,29(1H, t, J=7Hz), 7,45(2H, s), 7,75(1H, dd, J=2, 7Hz), 11,2(1H, brs)

10

Eksempel 124

I en blanding av 0,21 ml 6 mol/l saltsyre og 1 ml vann blir 0,37 g 2-[[2-[2-(5-metoksybenzo[b]furan-6-yl)etoksy]etyl]-(metyl)amino]-1-etanol oppløst. Den resulterende løsning blir frosset, og vann blir avdestillert fra dette under redusert trykk.

15 Således blir 0,40 g 2-[[2-[2-(5-metoksybenzo[b]furan-6-yl)etoksy]etyl]-(metyl)amino]-1-etanol-hydroklorid oppnådd som et oljeaktig produkt.

IR(ren)cm⁻¹: 3358, 1468, 1428, 1130

NMR(CDCl₃)δ: 2,6-2,9(3H, m), 2,97(2H, t, J=6Hz), 3,0-3,7(6H, m), 3,71(2H, t, J=6Hz), 3,8-4,0(3H, m), 3,86(3H, s), 6,6-6,8(1H, m), 7,00(1H, s), 7,28(1H, s),

20

7,59(1H, dd, J=2, 8Hz), 11,2(1H, brs)

Eksempel 125

(1) I en blanding av 4,8 ml tert-butanol og 1,2 ml N,N-dimetylformamid blir 0,60 g 2-(2-fluorbenzo[b]tiofen-5-yl)-1-etanol oppløst, hvortil det settes ved iskjølingstemperatur

25 0,45 g kalium-tert-butoksyd og 1,81 g N¹-metyl-N¹-[2-(trityloksy)etyl]-2-kloracetamid.

Den resulterende blanding blir rørt ved samme temperatur som ovenfor i 30 minutter og deretter ved omgivelsestemperatur i 2 timer. Etylacetat og vann blir satt til reaksjonsblandingen, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk. Til residuet settes 6 ml etanol, 0,6 ml vann og 0,29 g p-toluensulfonsyre-

30 monohydrat, og den resulterende blanding blir rørt ved omgivelsestemperatur natten over.

Etylacetat og vann blir satt til reaksjonsblandingen, og det organiske sjiktet blir skilt fra.

Det organiske sjiktet blir vasket med vann og mettet vandig løsning av natriumklorid

suksessivt og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under

redusert trykk, og residuet blir renset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: kloroform:metanol=50:1 til 30:1). Således blir 0,74 g N¹-(2-hydroksyetyl)-N¹-metyl-2-[2-(2-fluorbenzo[b]tiofen-5-yl)etoksy]-acetamid oppnådd som et oljeaktig produkt.

IR(ren)cm⁻¹: 3405, 2936, 1647, 1106

5 NMR(CDCl₃)δ: 2,93(3H, s), 3,00(2H, t, J=7Hz), 3,4-3,6(2H, m), 3,79(4H, t, J=7Hz), 4,1-4,3(2H, m), 6,65(1H, d, J=3Hz), 7,1-7,3(1H, m), 7,4-7,8(2H, m)

De følgende forbindelser blir oppnådd på samme måte som ovenfor.

• N¹-(2-hydroksyetyl)-N¹-metyl-2-[2-(6-fluorbenzo-[b]tiofen-7-yl)etoksy]-acetamid

IR(ren)cm⁻¹: 3397, 1646, 1470, 1106

10 NMR(CDCl₃)δ: 2,88(3H, s), 3,24(2H, t, J=7Hz), 3,46(2H, t, J=5Hz), 3,6-3,8(2H, m), 3,87(2H, t, J=7Hz), 4,1-4,3(2H, m), 7,15(1H, dd, J=9, 19Hz), 7,29(1H, d, J=5Hz), 7,39(1H, d, J=5Hz), 7,64(1H, dd, J=5, 9Hz)

• N¹-(2-hydroksyetyl)-N¹-metyl-2-[2-(5,7-difluorbenzo-[b]tiofen-6-yl)etoksy]-acetamid

IR(ren)cm⁻¹: 3405, 2937, 2878, 1638, 1107

15 NMR(CDCl₃)δ: 2,96(3H, s), 3,12(2H, t, J=7Hz), 3,4-3,6(2H, m), 3,78(4H, t, J=7Hz), 4,1-4,3(2H, m), 7,24(1H, d, J=3Hz), 7,34(1H, d, J=3Hz), 7,49(1H, d, J=5Hz)

• N¹-(2-hydroksyetyl)-N¹-metyl-2-(2-benzo[b]tiofen-7-yletoksy)-acetamid

IR(ren)cm⁻¹: 3396, 2932, 1654, 1459, 1105, 703

20 NMR(CDCl₃)δ: 2,86(3H, s), 3,1-4,1(5H, m), 3,22(2H, t, J=7Hz), 3,92(2H, t, J=7Hz), 4,20(2H, d, J=6Hz), 7,1-7,6(4H, m), 7,70(1H, dd, J=2, 7Hz)

• N¹-(2-hydroksyetyl)-N¹-metyl-2-[2-(1-naftyl)etoksy]-acetamid

NMR(CDCl₃)δ: 2,85(3H, s), 3,2-3,6(4H, m), 3,6-4,0(2H, m), 3,87(2H, t, J=7Hz), 4,1-4,4(2H, m), 7,2-7,6(4H, m), 7,6-8,0(2H, m), 8,0-8,2(1H, m)

25 • N¹-(2-hydroksyetyl)-N¹-metyl-2-[2-(6-fluor-7-hydroksybenzo[b]tiofen-5-yl)etoksy]-acetamid

NMR(CDCl₃)δ: 2,8-3,2(2H, m), 2,88(3H, s), 3,2-4,0(6H, m), 4,0-4,6(2H, m), 6,9-7,6(3H, m)

30 • N¹-(2-hydroksyetyl)-N¹-metyl-2-{2-[6-fluor-7-(metyltio)-benzo[b]tiofen-5-yl]etoksy}-acetamid

IR(ren)cm⁻¹: 3405, 2927, 1643, 1427, 1259, 1107

NMR(CDCl₃)δ: 2,53(3H, s), 2,94(3H, s), 3,08(2H, t, J=7Hz), 3,2-4,0(4H, m), 3,81(2H, t, J=7Hz), 4,1-4,3(2H, m), 7,25(1H, dd, J=2, 5Hz), 7,41(1H, d, J=5Hz),

7,65(1H, d, J=7Hz)

- N¹-(2-hydroksyetyl)-N¹-metyl-2-[2-(6-fluor-7-metoksybenzo[b]tiofen-5-yl)etoksy]-acetamid

IR(ren)cm⁻¹: 3404, 2935, 1654, 1465, 1358, 1108

5 NMR(CDCl₃)δ: 2,95(3H, s), 3,07(2H, t, J=7Hz), 3,2-4,1(4H, m), 3,80(2H, t, J=7Hz), 4,11(3H, d, J=2Hz), 4,1-4,4(2H, m), 7,22(1H, d, J=5Hz), 7,30(1H, d, J=5Hz), 7,39(1H, d, J=6Hz)

- N¹-(2-hydroksyetyl)-N¹-metyl-2-[2-(6-fluor-7-metylbenzo[b]tiofen-5-yl)etoksy]-acetamid

10 IR(ren)cm⁻¹: 3399, 2934, 1654, 1458, 1107

NMR(CDCl₃)δ: 2,16(3H, s), 2,45(3H, d, J=2Hz), 2,8-3,2(4H, m), 3,4-3,6(2H, m), 3,80(2H, t, J=7Hz), 4,1-4,3(2H, m), 7,24(1H, d, J=5Hz), 7,36(1H, d, J=5Hz), 7,53(1H, d, J=6Hz)

- N¹-(2-hydroksyetyl)-N¹-metyl-2-(2-benzo[b]furan-5-yletoksy)-acetamid

15 IR(ren)cm⁻¹: 3397, 2935, 1648, 1469, 1108, 1030

NMR(CDCl₃)δ: 2,91(3H, s), 2,6-3,2(1H, m), 3,02(2H, t, J=7Hz), 3,2-3,6(2H, m), 3,70(2H, t, J=7Hz), 3,78(2H, t, J=7Hz), 4,1-4,3(2H, m), 6,71(1H, d, J=2Hz), 7,13(1H, dd, 2, 8Hz), 7,32(1H, d, J=8Hz), 7,45(1H, d, J=2Hz), 7,59(1H, d, J=2Hz)

(2) I 7 ml tetrahydrofuran blir 0,70 g N¹-(2-hydroksyetyl)-N¹-metyl-2-[2-(2-fluorbenzo-[b]tiofen-5-yl)etoksy]-acetamid oppløst. Løsningen blir avkjølt til 5°C, hvortil det dråpevis tilsettes 6,7 ml 1 mol/l løsning av boran-tetrahydrofuran-kompleks i tetrahydrofuran. Den resulterende blanding blir rørt ved omgivelsestemperatur natten over, 1,5 ml 6 mol/l saltsyre blir dråpevis tilsatt, og den resulterende blanding blir oppvarmet under tilbaketilbake i én time. Etter avkjøling blir vann og etylacetat satt til reaksjonsblandingen, pH blir regulert til 10,5 med 5 mol/l vandig løsning av natriumhydroksyd, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir rensset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: kloroform:metanol =10:1 til 5:1) for å oppnå 0,58 g 2-{[2-[2-(2-fluorbenzo[b]tiofen-5-yl)etoksy]etyl}(metyl)amino]-1-etanol som et oljeaktig produkt.

IR(ren)cm⁻¹: 3422, 2864, 1579, 1451, 1113

NMR(CDCl₃)δ: 2,31(3H, s), 2,57(2H, t, J=6Hz), 2,64(2H, t, J=6Hz), 2,95(2H, t,

J=7Hz), 3,54(2H, t, J=6Hz), 3,56(2H, t, J=6Hz)3,68(2H, t, J=7Hz), 6,65(1H, d, J=2Hz), 7,1-7,4(1H, m), 7,4-7,9(2H, m)

Eksempler 126-134

5 Eksempel 125(2) blir gjentatt for å oppnå de følgende forbindelser.

Nr.126: 2-[{2-[2-(6-fluorbenzo[b]tiofen-7-yl)-etoksy]etyl}-(metyl)amino]-1-etanol

IR(ren)cm⁻¹: 3420, 2868, 1469, 1235

NMR(CDCl₃)δ: 2,27(3H, s), 2,53(2H, t, J=6Hz), 2,62(2H, t, J=6Hz), 3,19(2H, t, J=7Hz), 3,55(2H, t, J=6Hz), 3,56(2H, t, J=6Hz), 3,77(2H, t, J=7Hz), 7,10(1H, dd, J=9, 10Hz), 7,29(1H, d, J=5Hz), 7,39(1H, d, J=5Hz), 7,63(1H, dd, J=5, 9Hz)

10 Nr.127: 2-[{2-[2-(5,7-difluorbenzo[b]tiofen-6-yl)etoksy]etyl}-(metyl)amino]-1-
etanol

IR(ren)cm⁻¹: 3394, 2868, 1114

NMR(CDCl₃)δ: 2,28(3H, s), 2,54(2H, t, J=5Hz), 2,63(2H, t, J=6Hz), 3,09(2H, t, J=7Hz), 3,54(2H, t, J=5Hz), 3,56(2H, t, J=6Hz), 3,68(2H, t, J=7Hz), 7,25(1H, d, J=5Hz), 7,34(1H, d, J=3Hz), 7,48(1H, d, J=5Hz)

Nr.128: 2-{[2-(2-benzo[b]tiofen-7-yletoksy)etyl}-(metyl)amino}-1-etanol

IR(ren)cm⁻¹: 3413, 2865, 1460, 1116, 796, 702

NMR(CDCl₃)δ: 2,28(3H, s), 2,54(2H, t, J=6Hz), 2,63(2H, t, J=6Hz), 2,8(1H, brs), 3,18(2H, t, J=7Hz), 3,55(4H, t, J=6Hz), 3,82(2H, t, J=7Hz), 7,1-7,5(4H, m), 7,69(1H, dd, J=2, 7Hz)

20 Nr.129: 2-(metyl{2-[2-(1-naftyl)etoksy]etyl}-amino)-1-etanol

IR(ren)cm⁻¹: 3420, 2868, 1113, 778

NMR(CDCl₃)δ: 2,30(3H, s), 2,56(2H, t, J=6Hz), 2,62(2H, t, J=6Hz), 3,4-3,9(8H, m), 7,2-7,9(4H, m), 7,8-8,0(2H, m), 8,0-8,2(1H, m)

25 Nr.130: 6-fluor-5-(2-{2-[(2-hydroksyetyl)(metyl)-amino]-etoksy}etyl)-
benzo[b]tiofen-7-ol

NMR(CDCl₃)δ: 2,37(3H, s), 2,5-2,9(4H, m), 2,96(2H, t, J=7Hz), 3,4-3,8(6H, m), 7,11(1H, d, J=6Hz), 7,16(1H, d, J=5Hz), 7,32(1H, d, J=5Hz)

30 Nr.131: 2-[(2-{2-[6-fluor-7-(metyltio)-benzo[b]tiofen-5-yl]etoksy}etyl)-
(metyl)amino]-1-etanol

IR(ren)cm⁻¹: 3422, 2868, 1427, 1114, 1040, 755

NMR(CDCl₃)δ: 2,30(3H, s), 2,54(3H, s), 2,4-2,9(4H, m), 3,04(2H, t, J=7Hz), 3,4-

3,8(2H, m), 3,56(2H, t, J=6Hz), 3,71(2H, t, J=7Hz), 7,29(1H, dd, J=2, 6Hz),
7,41(1H, d, J=6Hz), 7,63(1H, d, J=6Hz)

Nr.132: 2-[[2-[2-(6-fluor-7-metoksybenzo[b]tiofen-5-yl)-etoksy]etyl]-
(metyl)amino]-1-etanol

5 IR(ren)cm⁻¹: 3408, 2867, 1464, 1114, 1041

NMR(CDCl₃)δ: 2,30(3H, s), 2,4-2,9(4H, m), 3,03(2H, dt, J=1, 7Hz), 3,3-3,8(2H, m),
3,56(2H, t, J=6Hz), 3,71(2H, t, J=7Hz), 4,11(3H, d, J=2Hz), 7,22(1H, d, J=5Hz),
7,35(1H, d, J=5Hz), 7,36(1H, d, J=7Hz)

Nr.133: 2-[[2-[2-(6-fluor-7-metylbenzo[b]tiofen-5-yl)-etoksy]etyl]-(metyl)amino]-
10 1-etanol

IR(ren)cm⁻¹: 3397, 2868, 1458, 1115, 1044

NMR(CDCl₃)δ: 2,33(3H, s), 2,47(3H, d, J=2Hz), 2,5-2,8(4H, m), 3,01(2H, t, J=7Hz),
3,56(2H, t, J=5Hz), 3,67(2H, t, J=5Hz), 3,70(2H, t, J=7Hz), 7,25(1H, d, J=5Hz),
7,36(1H, d, J=5Hz), 7,51(1H, d, J=7Hz)

15 Nr.134: 2-[[2-(2-benzo[b]furan-5-yletoksy)etyl]-(metyl)amino]-1-etanol

IR(ren)cm⁻¹: 3422, 2865, 1467, 1110, 1031

NMR(CDCl₃)δ: 2,31(3H, s), 2,4-3,2(1H, m), 2,57(2H, t, J=6Hz), 2,64(2H, t, J=6Hz),
2,97(2H, t, J=7Hz), 3,54(2H, t, J=6Hz), 3,56(2H, t, J=6Hz), 3,68(2H, t, J=7Hz),
6,71(1H, d, J=2Hz), 7,13(1H, dd, J=2, 9Hz), 7,31(1H, d, J=9Hz), 7,44(1H, d,
20 J=2Hz), 7,59(1H, d, J=2Hz)

Eksempel 135

I 1 ml etylacetat blir 0,58 g 2-[[2-[2-(2-fluorbenzo[b]tiofen-5-yl)etoksy]-etyl]-
(metyl)amino]-1-etanol oppløst, hvortil det settes 1 ml av en løsning av 0,18 g oksalsyre i
25 etylacetat. Blandingen blir rørt ved omgivelses-temperatur i 2 timer. De utskilte krystaller
blir oppsamlet ved filtrering, vasket med etylacetat og tørket for å oppnå 0,61 g 2-[[2-[2-
(2-fluorbenzo[b]-
tiofen-5-yl)etoksy]etyl]-(metyl)amino]-1-etanol-oksalat.

Sm.p.: 77-80°C

30 IR(KBr)cm⁻¹: 3393, 1579, 1450, 1113

NMR(CDCl₃)δ: 2,79(3H, s), 2,93(2H, t, J=7Hz), 3,11(2H, t, J=5Hz), 3,31(2H, t,
J=5Hz), 3,6-3,9(6H, m), 6,66(1H, d, J=2Hz), 6,8(2H, brs), 7,17(1H, d, J=8Hz),
7,43(1H, s), 7,58(1H, d, J=8Hz)

Eksempel 136

I 2,9 ml etylacetat blir 0,48 g 2-[[2-[2-(6-fluorbenzo[b]tiofen-7-yl)etoksy]etyl]-(metyl)amino]-1-etanol oppløst, hvortil det settes 0,57 ml 3,6 mol/l løsning av tørt
 5 hydrogenklorid i etylacetat. Blandingen blir rørt ved omgivelsestemperatur i én time. Reaksjonsblandingen blir fortynnet med 5 ml diisopropyleter og rørt ved omgivelsestemperatur i én time. De utskilte krystaller blir oppsamlet ved filtrering, vasket med etylacetat og tørket for å oppnå 0,45 g 2-[[2-[2-(6-fluorbenzo[b]tiofen-7-yl)etoksy]etyl]-(metyl)-amino]-1-etanol-hydroklorid.

10 Sm.p.: 69-72°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3253, 1469, 1116, 811

NMR(CDCl₃)δ: 2,71(3H, s), 3,1-3,2(2H, m), 3,19(2H, t, J=7Hz), 3,26(2H, t, J=6Hz),
 3,85(6H, t, J=7Hz), 4,7(1H, brs), 7,10(1H, dd, J=9, 10Hz), 7,30(1H, d, J=5Hz),
 7,40(1H, d, J=5Hz), 7,65(1H, dd, J=5, 9Hz)

15

Eksempler 137-138

Eksempel 136 blir gjentatt for å oppnå de følgende forbindelser.

Nr.137: 2-[[2-[2-(5,7-difluorbenzo[b]tiofen-6-yl)etoksy]etyl]-(metyl)amino]-1-
 etanol-hydroklorid

20 Sm.p.: 95,5-97,5°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3272, 1405, 1129, 1093

NMR(CDCl₃)δ: 2,81(3H, s), 3,0-3,4(6H, m), 3,75(2H, t, J=6Hz), 3,8-4,0(4H, m),
 4,6(1H, brs), 7,27(1H, d, J=5Hz), 7,36(1H, d, J=2Hz), 7,51(1H, d, J=5Hz)

Nr.138: 2-[[2-(2-benzo[b]tiofen-7-yletoksy)etyl]-(metyl)amino]-1-etanol-
 25 hydroklorid

Sm.p.: 74-76°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3383, 1459, 1106, 798, 707

NMR(CDCl₃)δ: 2,67(3H, s), 2,8-3,5(6H, m), 3,5-4,1(6H, m), 4,8(1H, brs), 7,1-
 7,6(4H, m), 7,71(1H, d, J=7Hz)

30

Eksempel 139

(1) I 2,4 ml aceton oppslemmes 0,38 g natriumformiat, hvortil det settes 0,37 ml
 pivaloylchlorid. Blandingen blir rørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer. Deretter tilsettes

ved iskjølingstemperatur 4 ml av en løsning av 0,50 g 2-{[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-amino}-1-propanol i aceton, og den resulterende blanding blir rørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer. Vann og etylacetat blir satt til reaksjonsblandingen, pH blir regulert til 8,5 med 2 mol/l vandig løsning av natriumhydroksyd, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir rensset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: kloroform). Således blir 0,46 g N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-(2-hydroksy-1-metyletyl)-formamid oppnådd som et oljeaktig produkt.

- 10 IR(ren)cm⁻¹: 3423, 2935, 2870, 1655, 1421, 1110, 703
 NMR(CDCl₃)δ: 1,05(3H, d, J=6Hz), 2,97(2H, t, J=7Hz), 3,1-4,4(10H, m), 7,16(1H, dd, J=2, 8Hz), 7,26(1H, d, J=5Hz), 7,41(1H, d, J=5Hz), 7,62(1H, s), 7,78(1H, d, J=8Hz), 8,11(1H, s)

De følgende forbindelser blir oppnådd på samme måte som ovenfor.

- 15 • N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-(2-hydroksypropyl)-formamid
 IR(ren)cm⁻¹: 3405, 2867, 1655, 1115
 NMR(CDCl₃)δ: 1,0-1,2(3H, m), 3,0-3,1(4H, m), 3,3-3,4(1H, m), 3,4-3,6(2H, m), 3,6-3,8(5H, m), 7,21(1H, d, J=8Hz), 7,28(1H, d, J=5Hz), 7,43(1H, d, J=5Hz), 7,65(1H, s), 7,80(1H, d, J=8Hz), 8,04(1/2H, s), 8,12(1/2H, s)
- 20 • N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-(3-hydroksypropyl)-formamid
 IR(ren)cm⁻¹: 3421, 2938, 2868, 1652, 1436, 1117, 704
 NMR(CDCl₃)δ: 1,5-1,9(2H, m), 2,97(2H, t, J=7Hz), 3,2-3,9(10H, m), 7,19(1H, d, J=8Hz), 7,29(1H, d, J=5Hz), 7,43(1H, d, J=5Hz), 7,65(1H, s), 7,80(1H, d, J=8Hz), 8,09(1H, s)
- 25 • N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-(2-metoksyetyl)-formamid
 IR(ren)cm⁻¹: 3504, 2931, 2867, 1668, 1436, 1117, 704
 NMR(CDCl₃)δ: 2,96(2H, t, J=7Hz), 3,1-3,8(10H, m), 3,47(3H, s), 7,18(1H, d, J=8Hz), 7,26(1H, d, J=5Hz), 7,42(1H, d, J=5Hz), 7,63(1H, s), 7,78(1H, d, J=8Hz), 7,99(1/2H, s), 8,07(1/2H, s)

- 30 (2) I 4,3 ml tetrahydrofuran blir 0,43 g N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-(2-hydroksy-1-metyletyl)-formamid oppløst. Til løsningen oppnådd således blir det dråpevis satt ved iskjølingstemperatur 5,60 ml 1 mol/l løsning av boran-tetrahydrofuran-kompleks i tetrahydrofuran. Den resulterende blanding blir rørt ved omgivelsestemperatur i 1,5 timer.

Reaksjonsblandingen blir surgjort med 1,9 ml 6 mol/l saltsyre og oppvarmet under tilbakeløp i én time. Etter avkjøling av reaksjonsblandingen til omgivelsestemperatur tilsettes vann og etylacetat, pH blir regulert til 9,5 med 2 mol/l vandig løsning av natriumhydroksyd, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og det oljeaktige produkt oppnådd således blir rensed ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: kloroform: metanol=30:1) for å oppnå 0,20 g 2-[[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-(metyl)amino]-1-propanol som et lyst gulfarget oljeaktig produkt.

10 IR(ren)cm⁻¹: 3422, 2937, 2862, 1113, 703

NMR(CDCl₃)δ: 0,83(3H, d, J=7Hz), 2,26(3H, s), 2,3-3,2(5H, m), 3,2-3,8(6H, m), 7,21(1H, d, J=8Hz), 7,27(1H, d, J=5Hz), 7,41(1H, d, J=5Hz), 7,67(1H, s), 7,79(1H, d, J=8Hz)

15 Eksempler 140-142

Eksempel 139(2) blir gjentatt for å oppnå de følgende forbindelser.

Nr.140: 1-[[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-(metyl)amino]-2-propanol

IR(ren)cm⁻¹: 3448, 2864, 1114, 1051

20 NMR(CDCl₃)δ: 1,10(3H, d, J=6Hz), 2,31(3H, s), 2,60(2H, t, J=5Hz), 2,71(2H, d, J=7Hz), 3,00(2H, t, J=7Hz), 3,5-3,8(1H, m), 3,53(2H, t, J=5Hz), 3,70(2H, t, J=7Hz), 7,21(1H, d, J=8Hz), 7,28(1H, d, J=5Hz), 7,42(1H, d, J=5Hz), 7,67(1H, s), 7,79(1H, d, J=8Hz)

Nr.141: 3-[[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-(metyl)amino]-1-propanol

IR(ren)cm⁻¹: 3397, 2922, 1115, 1049, 755

25 NMR(CDCl₃)δ: 1,62(2H, qn, J=6Hz), 2,25(3H, s), 2,56(4H, t, J=6Hz), 2,98(2H, t, J=6Hz), 3,53(2H, t, J=6Hz), 3,67(2H, t, J=6Hz), 3,74(2H, t, J=6Hz), 4,5(1H, brs), 7,20(1H, d, J=8Hz), 7,25(1H, d, J=5Hz), 7,38(1H, d, J=5Hz), 7,65(1H, s), 7,76(1H, d, J=8Hz)

Nr.142: N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-(2-metoksyetyl)-N-metylamin

30 IR(ren)cm⁻¹: 2937, 2868, 1117, 1052, 702

NMR(CDCl₃)δ: 2,31(3H, s), 2,5-2,8(4H, m), 3,00(2H, t, J=7Hz), 3,32(3H, s), 3,45(2H, t, J=5Hz), 3,57(2H, t, J=5Hz), 3,69(2H, t, J=7Hz), 7,20(1H, dd, J=2, 8Hz), 7,27(1H, d, J=5Hz), 7,41(1H, d, J=5Hz), 7,66(1H, s), 7,78(1H, d, J=8Hz)

Eksempel 143

I 0,9 ml etylacetat blir 0,18 g 2-{[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-(metyl)amino}-1-propanol oppløst, hvortil det settes 2 ml av en løsning av 0,055 g oksalsyre i etylacetat. Deretter tilsettes 1 ml aceton, og den resulterende blanding blir rørt ved omgivelsestemperatur i 3,5 timer. De utskilte krystaller blir oppsamlet ved filtrering, vasket med etylacetat og tørket for å oppnå 0,23 g 2-{[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-(metyl)amino}-1-propanol-oksalat.

Sm.p.: 97-99°C

10 IR(KBr)cm⁻¹: 3354, 1114, 720

NMR(DMSO-d₆)δ: 1,08(3H, d, J=6Hz), 2,64(3H, s), 2,95(2H, t, J=7Hz), 3,1-3,9(9H, m), 7,26(1H, dd, J=1, 8Hz), 7,39(1H, d, J=5Hz), 7,72(1H, d, J=5Hz), 7,76(1H, s), 7,91(1H, d, J=8Hz)

15 Eksempler 144-145

Eksempel 143 blir gjentatt for å oppnå de følgende forbindelser.

Nr.144: 1-{[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-(metyl)amino}-2-propanol oksalat

Sm.p.: 64,5-66°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3396, 1112, 720

20 NMR(DMSO-d₆)δ: 1,01(3H, d, J=6Hz), 2,69(3H, s), 2,91(2H, d, J=6Hz), 2,92(2H, t, J=7Hz), 3,21(2H, t, J=7Hz), 3,71(4H, t, J=7Hz), 3,8-4,0(1H, m), 6,8(2H, brs), 7,27(1H, d, J=8Hz), 7,39(1H, d, J=5Hz), 7,73(1H, d, J=5Hz), 7,76(1H, s), 7,91(1H, d, J=8Hz)

Nr.145: 3-{[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-(metyl)amino}-1-propanol oksalat

25 Sm.p.: 93-95°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3410, 2952, 1112, 720

NMR(DMSO-d₆)δ: 1,5-2,0(2H, m), 2,67(3H, s), 2,95(4H, t, J=7Hz), 3,19(2H, t, J=5Hz), 3,43(2H, t, J=6Hz), 3,6-4,0(4H, m), 7,27(1H, d, J=8Hz), 7,39(1H, d, J=5Hz), 7,72(1H, d, J=5Hz), 7,75(1H, s), 7,90(1H, d, J=8Hz)

30

Eksempel 146

I 3 ml N,N-dimetylformamid blir oppløst 0,60 g N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-(2-propynyl)amin, hvortil det settes 0,40 g benzylbromid og 0,35 g

kaliumkarbonat. Blandingen blir rørt ved omgivelses-temperatur i én time. Vann og etylacetat blir satt til reaksjonsblandingen, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med vann og mettet vandig løsning av natriumklorid suksessivt og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk. Residuet blir rensset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: kloroform:-metanol=10:1 til 7:1) for å oppnå 0,67 g N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-benzyl-N-(2-propynyl)amin som et oljeaktig produkt.

IR(ren) cm^{-1} : 3292, 2863, 1112, 700

NMR(CDCl_3) δ : 2,22(1H, t, J=2Hz), 2,77(2H, t, J=6Hz), 2,99(2H, t, J=7Hz),
 3,36(2H, d, J=2Hz), 3,59(2H, t, J=6Hz), 3,67(2H, s), 3,67(2H, t, J=7Hz), 7,0-7,6(3H, m), 7,29(5H, s), 7,66(1H, s), 7,77(1H, d, J=8Hz)

Eksempler 147-153

Eksempel 146 blir gjentatt for å oppnå de følgende forbindelser.

Nr.147: N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-(4-metoksybenzyl)-N-metylamin

IR(ren) cm^{-1} : 3422, 2938, 2863, 1511, 1246, 1112, 1036, 704

NMR(CDCl_3) δ : 2,23(3H, s), 2,65(2H, t, J=6Hz), 3,00(2H, t, J=7Hz), 3,47(2H, s),
 3,58(2H, t, J=6Hz), 3,69(2H, t, J=7Hz), 3,79(3H, s), 6,82(2H, d, J=9Hz), 7,1-7,3(1H, m), 7,20(2H, d, J=9Hz), 7,25(1H, d, J=5Hz), 7,41(1H, d, J=5Hz), 7,65(1H, s),
 7,78(1H, d, J=8Hz)

Nr.148: N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-(4-fluorbenzyl)-N-metylamin

IR(ren) cm^{-1} : 3398, 2940, 2864, 1508, 1221, 1113, 703

NMR(CDCl_3) δ : 2,22(3H, s), 2,59(2H, t, J=6Hz), 3,00(2H, t, J=7Hz), 3,48(2H, s),
 3,58(2H, t, J=6Hz), 3,68(2H, t, J=7Hz), 6,8-7,3(5H, m), 7,19(1H, d, J=5Hz), ,
 7,41(1H, d, J=5Hz), 7,65(1H, s), 7,77(1H, d, J=8Hz)

Nr.149: N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-metyl-N-(4-nitrobenzyl)amin

IR(ren) cm^{-1} : 3422, 2942, 2864, 1519, 1345, 1111, 703

NMR(CDCl_3) δ : 2,23(3H, s), 2,63(2H, t, J=6Hz), 3,00(2H, t, J=7Hz), 3,5-3,7(2H, m),
 3,58(2H, s), 3,70(2H, t, J=7Hz), 7,2-7,3(1H, m), 7,20(1H, d, J=8Hz), 7,40(2H, d, J=9Hz), 7,41(1H, d, J=6Hz), 7,65(1H, s), 7,76(1H, d, J=8Hz), 8,11(2H, d, J=9Hz)

Nr.150: N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-cyklopropyl-N-metylamin

IR(ren) cm^{-1} : 2861, 1116, 700

NMR(CDCl_3) δ : 0,3-0,6(4H, m), 1,5-1,9(1H, m), 2,36(3H, s), 2,75(2H, t, J=6Hz),

3,00(2H, t, J=7Hz), 3,60(2H, t, J=6Hz), 3,70(2H, t, J=7Hz), 7,21(1H, d, J=8Hz),
7,28(1H, d, J=5Hz), 7,42(1H, d, J=5Hz), 7,67(1H, s), 7,79(2H, d, J=8Hz)

Nr.151: N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-etyl-N-(2-propynyl)amin

IR(ren) cm^{-1} : 3293, 2862, 1112, 701

5 NMR(CDCl_3) δ : 1,05(3H, t, J=7Hz), 2,16(1H, t, J=2Hz), 2,58(2H, q, J=7Hz),
2,71(2H, t, J=7Hz), 3,01(2H, t, J=7Hz), 3,44(2H, d, J=2Hz), 3,57(2H, t, J=7Hz),
3,71(2H, t, J=7Hz), 7,21(1H, d, J=8Hz), 7,25(1H, d, J=5Hz), 7,38(1H, d, J=5Hz),
7,67(1H, s), 7,78(1H, d, J=8Hz)

Nr.152: N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-cyklopropyl-N-etylamin

10 IR(ren) cm^{-1} : 2861, 1114, 700

NMR(CDCl_3) δ : 0,4-0,5(4H, m), 1,05(3H, t, J=7Hz), 1,6-1,9(1H, m), 2,70(3H, q,
J=7Hz), 2,81(2H, t, J=6Hz), 3,00(2H, t, J=7Hz), 3,61(2H, t, J=6Hz), 3,70(2H, t,
J=7Hz), 7,21(1H, d, J=8Hz), 7,28(1H, d, J=5Hz), 7,42(1H, d, J=5Hz), 7,67(1H, s),
7,79(2H, d, J=8Hz)

15 Nr.153: N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-benzyl-N-cyklopropylamin

IR(ren) cm^{-1} : 2922, 2861, 1458, 1114, 755, 699

NMR(CDCl_3) δ : 0,4-0,5(4H, m), 1,7-1,9(1H, m), 2,75(2H, t, J=6Hz), 2,97(2H, t,
J=7Hz), 3,57(2H, t, J=6Hz), 3,65(2H, t, J=7Hz), 3,79(2H, s), 7,1-7,3(7H, m),
7,41(1H, d, J=5Hz), 7,65(1H, s), 7,77(2H, d, J=8Hz)

20

Eksempel 154

I 1 ml etylacetat blir 0,67 g N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-benzyl-N-

(2-propynyl)amin oppløst, hvortil det settes 2,3 ml av en løsning av 0,26 g oksalsyre i

etylacetat. Den resulterende blanding blir rørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer. De

25 utskilte krystaller blir oppsamlet ved filtrering, vasket med etylacetat og tørket for å oppnå
0,63 g N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-benzyl-N-(2-propynyl)amin-oksalat.

Sm.p.: 107-108°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3134, 1717, 1645, 700

30 NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,71(2H, t, J=6Hz), 2,91(2H, t, J=6Hz), 3,22(1H, s), 3,35(2H, s),
3,56(2H, t, J=6Hz), 3,64(2H, t, J=6Hz), 3,67(2H, s), 7,0-7,5(2H, m), 7,29(5H, s),
7,70(1H, d, J=5Hz), 7,74(1H, s), 7,88(1H, d, J=8Hz), 9,2(2H, brs)

Eksempler 155-157

Eksempel 154 blir gjentatt for å oppnå de følgende forbindelser.

Nr.155: N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-(4-metoksybenzyl)-N-metylamin-oksalat

5 Sm.p.: 78,5-81°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3424, 2935, 1114, 720

NMR(DMSO-d₆)δ: 2,51(3H, s), 2,8-3,2(4H, m), 3,6-3,9(4H, m), 3,75(3H, s), 4,04(2H, s), 6,91(2H, d, J=9Hz), 7,1-7,5(2H, m), 7,30(1H, d, J=8Hz), 7,36(1H, d, J=6Hz), 7,71(1H, d, J=6Hz), 7,74(1H, s), 7,88(1H, d, J=8Hz)

10 Nr.156: N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-(4-fluorbenzyl)-N-metylamin-oksalat

Sm.p.: 149-150,5°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3427, 2939, 1226, 1118, 720

15 NMR(DMSO-d₆)δ: 2,49(3H, s), 2,8-3,2(4H, m), 3,6-3,9(4H, m), 4,02(2H, s), 7,1-7,5(5H, m), 7,31(1H, d, J=6Hz), 7,71(1H, d, J=6Hz), 7,75(1H, s), 7,89(1H, d, J=8Hz)

Nr.157: N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-metyl-N-(4-nitrobenzyl)amin-oksalat

Sm.p.: 112-114°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3426, 2863, 1522, 1349, 1120, 707

20 NMR(DMSO-d₆)δ: 2,39(3H, s), 2,9-3,0(4H, m), 3,5-3,8(4H, m), 3,96(2H, s), 7,27(1H, d, J=8Hz), 7,35(1H, d, J=6Hz), 7,59(2H, d, J=9Hz), 7,70(1H, d, J=6Hz), 7,74(1H, s), 7,88(1H, d, J=8Hz), 8,19(2H, d, J=9Hz)

Eksempel 158

25 I 2,2 ml etylacetat blir 0,44 g N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-cyklopropyl-N-metylamin oppløst, hvortil det settes 0,60 ml 3,5 mol/l løsning av tørt hydrogenklorid i etylacetat. Den resulterende blanding blir rørt ved omgivelsestemperatur i én time. Reaksjonsblandingen blir fortynnet med 5 ml diisopropyleter og rørt ved omgivelsestemperatur i én time. De utskilte krystaller blir oppsamlet ved filtrering, vasket
30 med etylacetat og tørket for å oppnå 0,31 g N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-cyklopropyl-N-metylamin-hydroklorid.

Sm.p.: 67-70°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3418, 2628, 1111, 706

NMR(CDCl₃)δ: 0,5-0,9(2H, m), 1,3-1,6(2H, m), 2,0-2,6(1H, m), 2,70(3H, s),
3,00(2H, t, J=7Hz), 3,27(2H, brs), 3,6-4,2(2H, m), 3,78(2H, t, J=7Hz), 7,19(1H, d,
J=8Hz), 7,27(1H, d, J=5Hz), 7,44(1H, d, J=5Hz), 7,65(1H, s), 7,80(1H, d, J=8Hz),
12,0(1H, brs)

5

Eksempel 159

Eksempel 158 blir gjentatt for å oppnå den følgende forbindelse.

Nr.159: N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yloktoksy)etyl]-N-etyl-N-(2-propynyl)amin-
hydroklorid

10

Sm.p.: 115-123°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3174, 2420, 1465, 1118, 709

NMR(CDCl₃)δ: 1,33(3H, t, J=7Hz), 2,55(1H, t, J=3Hz), 3,01(2H, t, J=7Hz), 2,8-
3,4(4H, m), 3,78(2H, t, J=7Hz), 3,7-4,4(4H, m), 7,22(1H, d, J=8Hz), 7,29(1H, d,
J=5Hz), 7,43(1H, d, J=5Hz), 7,69(1H, s), 7,80(1H, d, J=8Hz), 12,8(1H, brs)

15

Eksempel 160

I 3,0 ml toluen oppslemmes 0,44 g natriumhydrid (60% mineralolje suspensjon),
hvortil det blir dråpevis tilsatt ved iskjølingstemperatur en blanding av 0,93 g 1-(5-{2-[2-
(dimetylamino)etoksy]-etyl}-2-hydroksyfenyl)-1-etanon, 6,0 ml toluen og 9,0 ml

20 etylformiat. Den resulterende blanding blir rørt ved omgivelses-temperatur i én time.

Isvann og etylacetat blir satt til reaksjonsblandingen, pH blir regulert til 11 med vannfritt
kaliumkarbonat, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det vandige sjiktet blir to ganger
ekstrahert med etylacetat, og deretter saltes det vandige sjiktet ut og blir videre ekstrahert
én gang med etylacetat og fire ganger med kloroform. De organiske sjikt blir oppsamlet og
25 tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet blir avdestillert under redusert
trykk. Residuet blir oppløst i 13 ml eddiksyre, 6,5 ml 12 mol/l vandig saltsyre tilsettes, og
den resulterende blanding blir rørt ved 60°C i 15 minutter. Etter avkjøling tilsettes
kloroform og vann, pH blir regulert til 7,0 med vannfritt kaliumkarbonat, og det organiske
sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir tørket over vannfritt magnesiumsulfat,
30 løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir renset ved
kolonnekromatografi (elueringsmiddel: kloroform:metanol =50:1 til 5:1) for å oppnå 6-{2-
[2-(dimetylamino)etoksy]-etyl}-4H-chromen-4-on som et oljeaktig produkt.

IR(ren)cm⁻¹: 1694, 1619, 1483, 1116

NMR(CDCl₃)δ: 2,24(6H, s), 2,48(2H, t, J=6Hz), 2,99(2H, t, J=7Hz), 3,54(2H, t, J=6Hz), 3,70(2H, t, J=7Hz), 6,32(1H, d, J=6Hz), 7,37(1H, d, J=8Hz), 7,57(1H, dd, J=2, 8Hz), 7,83(1H, d, J=6Hz), 8,03(1H, d, J=2Hz)

5 Eksempel 161

Eksempel 160 blir gjentatt for å oppnå den følgende forbindelse.

Nr.161: 6-{2-[2-(dietylamin)etoksy]etyl}-4H-chromen-4-on

IR(ren)cm⁻¹: 3422, 2972, 1655, 1619

NMR(CDCl₃)δ: 1,08(6H, t, J=7Hz), 2,6-3,1(8H, m), 3,5-4,0(4H, m), 6,33(1H, d, J=6Hz), 7,31(1H, d, J=7Hz), 7,58(1H, dd, J=2, 7Hz), 7,84(1H, d, J=7Hz), 8,04(1H, d, J=2Hz)

Eksempel 162

I 5 ml etylacetat blir 0,46 g 6-{2-[2-(dimetylamin)etoksy]etyl}-4H-chromen-4-on oppløst, hvortil det settes 0,8 ml 3,6 mol/l løsning av tørt hydrogenklorid i etylacetat. Den resulterende blanding blir rørt ved omgivelsestemperatur i 12 timer. De utskilte krystaller blir oppsamlet ved filtrering, vasket med etylacetat og tørket for å oppnå 0,45 g 6-{2-[2-(dimetylamin)etoksy]etyl}-4H-chromenon-4-on-hydroklorid.

Sm.p.: 154-156°C

20 IR(KBr)cm⁻¹: 1653, 1619, 1483, 1324

NMR(CDCl₃)δ: 2,73(3H, s), 2,78(3H, s), 2,99(2H, t, J=6Hz), 3,1-3,3(2H, m), 3,75(2H, t, J=6Hz), 3,9-4,1(2H, m), 6,33(1H, d, J=6Hz), 7,41(1H, d, J=9Hz), 7,57(1H, dd, J=2, 9Hz), 7,86(1H, d, J=6Hz), 8,03(1H, d, J=2Hz), 12,0(1H, brs)

25 Eksempel 163

Eksempel 162 blir gjentatt for å oppnå de følgende forbindelse.

Nr.163: 6-{2-[2-(dietylamin)etoksy]etyl}-4H-chromen-4-on-hydroklorid

Sm.p.: 173-176°C

IR(KBr)cm⁻¹: 1660, 1619, 1481, 1113

30 NMR(CDCl₃)δ: 1,32(6H, t, J=7Hz), 2,8-3,4(8H, m), 3,75(2H, t, J=6Hz), 3,8-4,1(2H, m), 6,33(1H, d, J=6Hz), 7,42(1H, d, J=8Hz), 7,56(1H, dd, J=2, 8Hz), 7,86(1H, d, J=6Hz), 8,01(1H, d, J=2Hz)

Eksempel 164

I 10 ml metylenklorid blir 1,00 g 2-{[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-(metyl)amino}-1-etanol oppløst. Løsningen oppnådd således blir avkjølt til 5°C, hvortil
 5 det settes 0,32 ml pyridin, 0,37 ml eddiksyreanhydrid og 0,04 g N,N-dimetylaminopyridin. Blandingen blir rørt ved omgivelsestemperatur i 30 minutter. Vann blir satt til blandingen, pH blir regulert til 7,5 med mettet vandig løsning av natriumhydrogenkarbonat, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert
 10 under redusert trykk og residuet blir rensset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: kloroform:metanol= 100:1 to50:1) for å oppnå 1,14 g 2-{[2-(2-benzo[b]-tiofen-5-yletoksy)-etyl](metyl)amino}etylacetat som et oljeaktig produkt.

IR(ren) cm^{-1} : 2945, 2858, 1738, 1238, 1115

NMR(CDCl_3) δ : 2,05(3H, s), 2,32(3H, s), 2,65(2H, t, J=6Hz), 2,68(2H, t, J=6Hz), 3,00(2H, t, J=7Hz), 3,56(2H, t, J=6Hz), 3,70(2H, t, J=7Hz), 4,14(2H, t, J=6Hz), 7,20(1H, d, J=8Hz),
 15 7,27(1H, d, J=5Hz), 7,42(1H, d, J=5Hz), 7,66(1H, s), 7,79(1H, d, J=8Hz)

Eksempel 165

I 2 ml etylacetat blir 1,14 g 2-{[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl](metyl)amino}etylacetat oppløst, hvortil det settes 3 ml av en løsning av 0,32 g oksalsyre i etylacetat. Blandingen blir rørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer. De utskilte krystaller blir oppsamlet ved filtrering, vasket med etylacetat og tørket for å oppnå 1,15 g 2-{[2-(2-benzo[b]tiofenyl-5-yletoksy)etyl]-(metyl)amino}etylacetat-oksalat.

Sm.p.: 98-100,5°C

25 IR(KBr) cm^{-1} : 3446, 1743, 1229, 1114

NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,01(3H, s), 2,61(3H, s), 2,95(2H, t, J=7Hz), 3,0-3,2(4H, m), 3,70(4H, t, J=6Hz), 4,20(2H, t, J=5Hz), 6,25(2H, brs), 7,27(1H, d, J=8Hz), 7,40(1H, d, J=5Hz), 7,73(1H, d, J=5Hz), 7,76(1H, s), 7,91(1H, d, J=8Hz)

30 Eksempel 166

I 5 ml metylenklorid blir 0,50 g 2-{[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-(metyl)amino}-1-etanol oppløst. Løsningen oppnådd således blir avkjølt til -60°C, hvortil det settes 0,37 ml trietylamin og 0,31 ml pivaloylchlorid. Blandingen blir rørt ved samme

temperatur som ovenfor i 30 minutter og deretter ved omgivelsestemperatur i én time. Vann blir satt til reaksjonsblandingen, pH blir regulert til 9,0 med 1 mol/l vandig løsning av natriumhydroksyd, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir rensed ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: kloroform: metanol=100:1 til 50:1) for å oppnå 0,54 g 2-{{2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl}(metyl)amino}etyl-pivalat som et oljeaktig produkt.

IR(ren) cm^{-1} : 2958, 2868, 1726, 1156

10 NMR(CDCl_3) δ : 1,19(9H, s), 2,33(3H, s), 2,65(2H, t, J=6Hz), 2,69(2H, t, J=6Hz), 3,00(2H, t, J=7Hz), 3,55(2H, t, J=6Hz), 3,70(2H, t, J=7Hz), 4,15(2H, t, J=6Hz), 7,20(1H, d, J=8Hz), 7,27(1H, d, J=5Hz), 7,42(1H, d, J=5Hz), 7,66(1H, s), 7,79(1H, d, J=8Hz)

Eksempler 167-168

15 Eksempel 166 blir gjentatt for å oppnå de følgende forbindelser.

Nr.167: 2-{{2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl}-metyl)amino}-etyletylkarbonat

IR(ren) cm^{-1} : 2943, 2862, 1744, 1260, 1115, 1015, 702

NMR(CDCl_3) δ : 1,29(3H, t, J=7Hz), 2,33(3H, s), 2,65(2H, t, J=6Hz), 2,71(2H, t, J=6Hz), 3,00(2H, t, J=7Hz), 3,56(2H, t, J=6Hz), 3,70(2H, t, J=7Hz), 4,18(2H, q, J=7Hz), 4,19(2H, t, J=6Hz), 7,21(1H, d, J=8Hz), 7,28(1H, d, J=5Hz), 7,42(1H, d, J=5Hz), 7,66(1H, s), 7,79(1H, d, J=8Hz)

Nr.168: 2-{{2-(Benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl}-(metyl)amino}etyl-benzoat

IR(ren) cm^{-1} : 1718, 1274, 1114, 711

25 NMR(CDCl_3) δ : 2,39(3H, s), 2,71(2H, t, J=6Hz), 2,84(2H, t, J=6Hz), 2,99(2H, t, J=7Hz), 3,58(2H, t, J=6Hz), 3,70(2H, t, J=7Hz), 4,41(2H, t, J=6Hz), 7,19(1H, d, J=8Hz), 7,27(1H, d, J=3Hz), 7,39(1H, d, J=3Hz), 7,4-7,6(3H, m), 7,65(1H, s), 7,77(1H, d, J=8Hz), 8,04(2H, dd, J=2, 8Hz)

Eksempel 169

30 I 3,2 ml etylacetat blir 0,54 g 2-{{2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl}-(metyl)amino}etyl-pivalat oppløst, hvortil det settes 0,53 ml 3,6 mol/l løsning av tørt hydrogenklorid i etylacetat. Blandingen blir rørt ved omgivelsestemperatur i én time. Reaksjonsblandingen blir fortynnet med 5 ml diisopropyleter og rørt ved omgivelses-

temperatur i én time. De utskilte krystaller blir oppsamlet ved filtrering, vasket med etylacetat og tørket for å oppnå 0,46 g 2-{{2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl}-(metyl)-amino}etyl-pivalat-hydroklorid.

Sm.p.: 118-119°C

5 IR(KBr)cm⁻¹: 2970, 1722, 1154, 1108

NMR(CDCl₃)δ: 1,19(9H, s), 2,67(3/2H, s), 2,73(3/2H, s), 2,99(2H, t, J=7Hz),
3,06(2H, t, J=5Hz), 3,24(2H, t, J=4Hz), 3,77(2H, t, J=7Hz), 3,95(2H, t, J=4Hz),
4,39(2H, t, J=5Hz), 7,18(1H, d, J=8Hz), 7,29(1H, d, J=5Hz), 7,44(1H, d, J=5Hz),
7,65(1H, s), 7,80(1H, d, J=8Hz), 12,9(1H, brs)

10

Eksempler 170-171

Eksempel 169 blir gjentatt for å oppnå de følgende forbindelser.

Nr.170: 2-{{2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl}-(metyl)amino}-etyletylkarbonat-hydroklorid

15 Sm.p.: 73,5-76°C

IR(KBr)cm⁻¹: 1747, 1253, 1114, 1011, 702

NMR(CDCl₃)δ: 1,31(3H, t, J=7Hz), 2,71(3/2H, s), 2,76(3/2H, s), 2,99(2H, t, J=6Hz),
3,2-3,4(4H, m), 3,77(2H, t, J=6Hz), 3,94(2H, t, J=5Hz), 4,22(2H, q, J=7Hz),
4,43(2H, t, J=5Hz), 7,20(1H, d, J=8Hz), 7,30(1H, d, J=5Hz), 7,44(1H, d, J=5Hz),
20 7,67(1H, s), 7,81(1H, d, J=8Hz), 12,9(1H, brs)

Nr.171: 2-{{2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl}-(metyl)amino}etyl-benzoat-hydroklorid

Sm.p.: 97-98°C

IR(KBr)cm⁻¹: 1719, 1266, 1115, 719

25 NMR(CDCl₃)δ: 2,75(3H, s), 2,98(2H, t, J=7Hz), 3,2-3,4(4H, m), 3,76(2H, t, J=7Hz),
3,95(2H, t, J=4Hz), 4,63(2H, t, J=5Hz), 7,1-7,6(6H, m), 7,64(1H, s), 7,78(1H, d,
J=8Hz), 8,03(2H, d, J=8Hz), 13,0(1H, brs)

Eksempel 172

30 (1) I 4,80 ml N,N-dimetylformamid blir 4,80 g 2-{{2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl}-(metyl)amino}-1-etanol oppløst. Til løsningen blir det suksessivt satt 1,40 g imidazol og 3,10 g t-butyldimetylklorosilan. Blandingen således oppnådd blir rørt ved omgivelsestemperatur i én time. Vann og etylacetat blir satt til reaksjonsblandingen, pH

blir regulert til 10 med mettet vandig løsning av natriumhydrogenkarbonat, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med vann og mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir renset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: kloroform:metanol=50:1 til 40:1) for å oppnå 6,21 g N-[2-(benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-([1-(tert-butyl)1,1-dimetylsilyl]-oksy)etyl)-N-metylamin som et oljeaktig produkt.

IR(ren) cm^{-1} : 2952, 2856, 1112, 835

NMR(CDCl_3) δ : 0,05(6H, s), 0,89(9H, s), 2,32(3H, s), 2,58(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,65(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,01(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,56(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,71(4H, t, $J=7\text{Hz}$), 7,21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,28(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,66(1H, s), 7,79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(2) I 20 ml tetrahydrofuran blir 2,00 g N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-([1-(tert-butyl)-1,1-dimetylsilyl]oksy-etyl)-N-metylamin oppløst. Løsningen blir avkjølt til -60°C , 4,8 ml 1,6 mol/l løsning av n-butyllitium i heksan blir dråpevis satt dertil, og den resulterende blanding blir rørt ved samme temperatur som ovenfor i 30 minutter. Deretter tilsettes 7,5 ml aceton, temperaturen forhøyes til omgivelsestemperatur, og blandingen blir rørt i 1,5 timer. Reaksjonsblanding blir innført i en blanding av vann og etylacetat, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir renset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: kloroform:metanol=100:1 til 20:1) for å oppnå 1,38 g 2-[5-(2-{2-([1-(tert-butyl)-1,1-dimetylsilyl]oksy)-etyl}(metyl)-amino]etoksy)-etyl)benzo[b]tiofen-2-yl]-2-propanol som et oljeaktig produkt.

IR(ren) cm^{-1} : 3397, 2929, 2857, 1109

NMR(CDCl_3) δ : 0,05(6H, s), 0,89(9H, s), 1,72(6H, s), 2,32(3H, s), 2,57(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,64(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,97(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,55(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,67(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,71(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 7,10(1H, s), 7,22(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,53(1H, s), 7,70(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(3) I 14 ml 90% metanol blir 1,38 g 2-[5-(2-{2-([1-(tert-butyl)1,1-dimetylsilyl]-oksy)etyl(metyl)amino]etoksy)-etyl)-benzo[b]tiofen-2-yl]-2-propanol oppløst, hvortil det settes 0,39 g kaliumfluorid. Blanding blir oppvarmet under tilbakeløp i 3 timer. Vann og etylacetat blir satt til reaksjonsblanding, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet

blir renset ved kolonne-kromatografi (elueringsmiddel: kloroform:metanol=50:1 til 10:1) for å oppnå 0,65 g 2-[5-(2-{2-[(2-hydroksyetyl)-(metyl)amino]etoksy}etyl)benzo[b]tiofen]-2-propanol som et oljeaktig produkt.

IR(ren) cm^{-1} : 3386, 2932, 2867, 1112

5 NMR(CDCl_3) δ : 1,71(6H, s), 2,30(3H, s), 2,55(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 2,63(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,97(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,53(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,55(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,68(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7,12(1H, s), 7,23(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,54(1H, s), 7,70(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Eksempel 173

I 1 ml etylacetat blir 0,50 g 2-[5-(2-{2-[(2-hydroksyetyl)-(metyl)amino]etoksy}etyl)-benzo[b]tiofen]-2-propanol oppløst, hvortil det settes 2 ml av en løsning av 0,13 g oksalsyre i etylacetat. Blandingen blir rørt ved omgivelsestemperatur i 1 time. Etter røring av blandingen i ytterligere 2 timer blir de utskilte krystall oppsamlet ved filtrering, vasket med etylacetat og tørket for å oppnå 0,41 g 2-[5-(2-{2-[(2-hydroksyetyl)-(metyl)amino]etoksy}etyl)-benzo[b]tiofen]-2-propanol-oksalat.

15 Sm.p.: 62,5-65,5°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3374, 2973, 1111

NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,56(6H, s), 2,70(3H, s), 2,92(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,06(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,22(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,68(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 4,6(2H, brs), 7,14(1H, s), 7,18(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,59(1H, s), 7,78(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

20

Eksempel 174

(1) I 30 ml tetrahydrofuran blir 4,75 g N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N,N-dietylamin oppløst. Løsningen blir avkjølt til -60°C, 16,4 ml 1,57 mol/l løsning av n-butyllitium i heksan blir dråpevis satt dertil, og den resulterende blanding blir rørt ved samme temperatur som ovenfor i 30 minutter. Deretter tilsettes 4,3 ml triisopropylborat. Reaksjonsblandingen blir blandet med vann, regulert til pH 6 med eddiksyre og rørt ved omgivelsestemperatur. Dietyleter og 1 mol/l vandig løsning av natriumhydroksyd blir satt til blandingen, og det vandige sjiktet blir skilt fra. Det vandige sjiktet er regulert til pH 9 med konsentrert saltsyre og ekstrahert med metylenklorid. Det organiske sjiktet blir vasket med mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt natriumsulfat, og løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk. Således blir 2,13 g 5-{2-[2-(dietylamino)-etoksy]etyl}benzo[b]tiofen-2-borsyre oppnådd.

30

(2) I en blanding av 8 ml dimetoksyetan og 8 ml vann blir 1,63 g 5-{2-[2-

(dietyl amino)-etoksy}etyl}benzo[b]tiofen-2-borsyre oppløst, hvortil det settes 0,81 g natriumkarbonat, 9 mg diklor-bis(trifenylfosfin)palladium(II) og 0,44 ml 3-brompyridin. Blandingen således oppnådd blir oppvarmet under tilbaketilbake i 2 timer i en atmosfære av nitrogen. Etylacetat og vann setts til reaksjonsblandingen, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir renses ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: kloroform: metanol=10:1) for å oppnå 0,41 g N,N-dietyl-N-(2-{2-[2-(3-pyridyl)benzo[b]tiofen-5-yl]etoksy}etyl)amin.

IR(ren)cm⁻¹: 2968, 2868, 1113, 803, 754

10 NMR(CDCl₃)δ: 1,02(6H, t, J=7Hz), 2,57(4H, q, J=7Hz), 2,67(2H, t, J=6Hz), 3,01(2H, t, J=7Hz), 3,57(2H, t, J=6Hz), 3,72(2H, t, J=7Hz), 7,22(1H, d, J=8Hz), 7,35(1H, dd, J=5, 8Hz), 7,55(1H, s), 7,66(1H, s), 7,76(1H, d, J=8Hz), 7,96(1H, d, J=8Hz), 8,57(1H, dd, J=2, 5Hz), 8,98(1H, d, J=2Hz)

15 Eksempel 175

I 1 ml etylacetat blir 0,41 g N,N-dietyl-N-(2-{2-[2-(3-pyridyl)-benzo[b]tiofen-5-yl]-etoksy}etyl)amin oppløst, hvortil det settes 2 ml av en løsning av 0,10 g oksalsyre i etylacetat og etanol, og blandingen således oppnådd blir rørt ved omgivelsestemperatur. De utskilte krystaller blir oppsamlet ved filtrering, vasket med etanol og tørket for å oppnå 0,32 g N,N-dietyl-N-(2-{2-[2-(3-pyridyl)benzo[b]-tiofenyl-5-yl]etoksy}etyl)amin-oksalat.

Sm.p.: 131-133°C

IR(KBr)cm⁻¹: 2949, 1113, 804, 720, 702

25 NMR(DMSO-d₆)δ: 1,10(6H, t, J=7Hz), 2,8-3,3(8H, m), 3,6-3,9(4H, m), 5,0(2H, brs), 7,31(1H, d, J=8Hz), 7,52(1H, dd, J=5, 8Hz), 7,75(1H, s), 7,94(1H, d, J=8Hz), 7,95(1H, s), 8,15(1H, d, J=8Hz), 8,58(1H, dd, J=1, 5Hz), 9,01(1H, d, J=1Hz)

Eksempel 176

I 20 ml etanol blir 12,69 g 2-{[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl](metyl)-amino}-1-etanol oppløst. Deretter blir 5,01 g fumarsyre satt til løsningen og oppvarmet. Løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, 100 ml aceton og 100 ml dietyleter blir satt til residuet, og blandingen således oppnådd blir rørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer. Etter røring av blandingen ved 5°C i ytterligere én time blir de utskilte krystaller oppsamlet ved filtrering, vasket med 1:1 blanding av dietyleter og aceton og tørket for å

oppnå 15,03 g 2-{[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl](metyl)amino}-1-etanol-fumarat.

Sm.p.: 86-88°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3400, 1684, 984, 647

NMR(DMSO-d₆)δ: 2,42(3H, s), 2,72(2H, t, J=6Hz), 2,85(2H, t, J=6Hz), 2,92(2H, t, J=6Hz), 3,54(2H, t, J=6Hz), 3,60(2H, t, J=6Hz), 3,67(2H, t, J=6Hz), 6,56(2H, s),
 5 7,0(2H, brs), 7,25(1H, d, J=8Hz), 7,39(1H, d, J=5Hz), 7,72(1H, d, J=5Hz), 7,75(1H, s), 7,89(1H, d, J=8Hz)

Referanseeksempel 1

10 (1) I 28 ml N,N-dimetylformamid blir 5,60 g 2-benzo[b]tiofen-5-yl-1-etanol oppløst, hvortil det settes 4,23 g kalium-tert-butoksyd og 6,09 g 1-kloracetylpiperidin ved iskjølingstemperatur. Blandingen således dannet blir rørt ved samme temperatur som ovenfor i 30 minutter og deretter ved omgivelses-temperatur i 2 timer. Reaksjons-
 15 blandingen blir innført i en blanding av etylacetat og vann og regulert til pH 2,0 med 2 mol/l saltsyre, og deretter blir det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med vann og mettet vandig løsning av natriumklorid suksessivt og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir rensed ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: n-heksan:etylacetat=5:1 til 2:1) for å
 20 oppnå 8,50 g 2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)-1-piperidino-1-etanon som et oljeaktig produkt.

IR(KBr)cm⁻¹: 2935, 1652, 1444, 1255, 1118

NMR(CDCl₃)δ: 1,2-1,8(6H, m), 3,05(2H, t, J=7Hz), 3,1-3,8(4H, m), 3,81(2H, t, J=7Hz), 4,15(2H, s), 7,1-7,6(3H, m), 7,7-8,0(2H, m)

De følgende forbindelser blir oppnådd på samme måte som ovenfor.

- 25 • 2-[2-(1,3-benzodioksol-5-yl)etoksy]-1-piperidino-1-etanon
- 2-[2-(2-fenylbenzo[b]tiofen-5-yl)etoksy]-1-piperidino-1-etanon
- 2-[2-(6-fluorbenzo[b]tiofen-5-yl)etoksy]-1-piperidino-1-etanon
- 2-(2-benzo[b]tiofen-7-yletoksy)-1-piperidino-1-etanon

(2) I en blanding av 58 ml etanol og 6 ml vann blir 6,40 g 2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)-1-piperidino-1-etanon oppløst, hvortil det settes 1,27 g natriumhydroksyd.
 30 Blandingen blir oppvarmet under tilbaketrekning i 4 timer. Etter avkjøling av blandingen blir det utskilte materialet oppsamlet ved filtrering. Det utskilte materialet blir satt til en blanding av etylacetat og vann, pH blir regulert til 1,5 med 2 mol/l saltsyre, og det

organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med vann og mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk for å oppnå 3,72 g 2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)-eddiksyre som et fargeløst krystallinsk produkt.

5 IR(KBr) cm^{-1} : 2955, 1763, 1221, 1128

De følgende forbindelser blir oppnådd på samme måte som ovenfor.

- 2-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)etoksy]-eddiksyre

NMR(CDCl_3) δ : 2,86(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,74(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4,12(2H, s), 5,92(2H, s),
6,6-6,8(3H, m)

- 10 • 2-[2-(2-fenylbenzo[b]tiofen-5-yl)etoksy]-eddiksyre

- 2-[2-(6-fluorbenzo[b]tiofen-5-yl)etoksy]-eddiksyre

NMR(CDCl_3) δ : 3,09(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,85(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4,14(2H, s), 7,1-7,9(4H, m)

- 2-(2-benzo[b]tiofen-7-yletoksy)-eddiksyre

NMR(CDCl_3) δ : 3,24(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,96(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4,12(2H, s), 6,9-7,9(6H, m)

15

Referanseeksempel 2

(1) I 27 ml tetrahydrofuran blir 2,70 g 2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)-eddiksyre

oppløst. Ved iskjølingstemperatur blir 0,65 g natriumborhydrid satt til løsningen og rørt ved samme temperatur som ovenfor i 10 minutter. Deretter blir ved iskjølingstemperatur

20 3,24 g bortrifluorid-dietyleter-kompleks satt til reaksjonsblandingen over et tidsrom på 20 minutter, og den resulterende blanding blir rørt ved samme temperatur som ovenfor i 30 minutter og deretter ved omgivelsestemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen blir innført i en blanding av etylacetat og vann, pH blir regulert til 1,0 med 2 mol/l saltsyre, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med vann og mettet vandig

25 løsning av natriumklorid suksessivt og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir renset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: n-heksan:etylacetat=3:1 til 2:1) for å oppnå 2,34 g 2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)-1-etanol som et oljeaktig produkt.

IR(KBr) cm^{-1} : 3422, 2864, 1119, 1051

30 NMR(CDCl_3) δ : 1,8-2,3(1H, m), 3,02(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,4-4,0(6H, m), 7,1-7,6(3H, m),
7,6-8,0(2H, m)

De følgende forbindelser blir oppnådd på samme måte som ovenfor.

- 2-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)etoksy]-1-etanol

NMR(CDCl₃)δ: 2,82(2H, t, J=7Hz), 3,4-4,3(7H, m), 5,92(2H, s), 6,7-6,9(3H, m)

• 2-[2-(2-fenylbenzo[b]tiofen-5-yl)etoksy]-1-etanol

NMR(CDCl₃)δ: 1,90(1H, s), 3,01(2H, t, J=7Hz), 3,5-4,0(6H, m), 7,1-7,9(9H, m)

(2) I 20 ml metylenklorid blir 2,10 g 2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)-1-etanol oppløst.

5 Ved iskjølingstemperatur blir 1,63 g metansulfonylklorid og 1,47 g pyridin satt til løsningen oppnådd ovenfor, og blandingen således dannet blir rørt ved samme temperatur som ovenfor i 30 minutter og deretter ved omgivelses-temperatur i 12 timer. Deretter blir metylenklorid og vann satt til reaksjons-blanding, pH blir regulert til 2,0 med 2 mol/l saltsyre, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med vann
10 og mettet vandig løsning av natriumklorid suksessivt og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir rensset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: n-heksan:etylacetat=4:1 til 2:1) for å oppnå 2,50 g 2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)-etyl-metansulfonat.

IR(KBr)cm⁻¹: 1347, 1170, 1127

15 NMR(CDCl₃)δ: 2,86(3H, s), 3,00(2H, t, J=7Hz), 3,5-4,0(4H, m), 4,2-4,5(2H, m), 7,2-7,6(3H, m), 7,6-8,0(2H, m)

De følgende forbindelser blir oppnådd på samme måte som ovenfor.

• 2-[2-(1,3-benzodioksol-5-yl)etoksy]-etyl-metansulfonat

NMR(CDCl₃)δ: 2,7-3,0(5H, m), 3,6-3,8(4H, m), 4,3-4,4(2H, m), 5,92(2H, s), 6,6-

20 6,8(3H, m)

• 2-[2-(2-fenylbenzo[b]tiofen-5-yl)etoksy]-etyl-metansulfonat

Referanseeksempel 3 (1)

De følgende forbindelser blir oppnådd på samme måte som i Referanseeksempel 1

25 (1).

• 2-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)etoksy]-1-piperazino-1-etanon

NMR(CDCl₃)δ: 1,2-1,9(6H, m), 2,81(2H, t, J=7Hz), 3,1-3,7(4H, m), 3,68(2H, t, J=7Hz), 6,6-7,0(3H, m)

• 2-[2-benzo[b]tiofen-6-yletoksy]-1-piperazino-1-etanon

30 • 2-[2-(2,3-dihydro-1H-5-indenyl)etoksy]-1-piperazino-1-etanon

• 2-[2-(6-metoksybenzo[b]tiofen-5-yl)etoksy]-1-piperizino-1-etanon

• 2-[2-(2-metylbenzo[b]tiofen-5-yl)etoksy]-1-piperizino-1-etanon

• 2-(3-benzo[b]tiofen-5-ylpropoksy)-1-piperizino-1-etanon

- 2-[2-(2-metyl-1,3-benzotiazol-5-yl)etoksy]-1-piperizino-1-etanon

Referanseeksempel 3 (2)

De følgende forbindelser blir oppnådd på samme måte som i Referanseeksempel 1 (2).

- 5 • 2-(2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)etoksy)-eddiksyre
NMR(CDCl₃)δ: 2,83(2H, t, J=7Hz), 3,74(2H, t, J=7Hz), 4,12(2H, s), 4,24(4H, s),
6,6-7,2(3H, m)
- 2-(2-benzo[b]tiofen-6-yletoksy)-eddiksyre
NMR(CDCl₃)δ: 3,05(2H, t, J=7Hz), 3,84(2H, t, J=7Hz), 4,12(2H, s), 7,1-7,5(3H, m),
10 7,6-7,9(2H, m), 9,23(1H, s)
- 2-[2-(2,3-dihydro-1H-5-indenyl)etoksy]-eddiksyre
NMR(CDCl₃)δ: 1,8-2,3(2H, m), 2,7-3,1(6H, m), 3,78(2H, t, J=7Hz), 4,12(2H, s),
6,8-7,8(4H, m)
- 2-[2-(6-metoksybenzo[b]tiofen-5-yl)etoksy]-eddiksyre
15 IR(KBr)cm⁻¹: 1732, 1250, 1130, 1042, 752
NMR(CDCl₃)δ: 3,06(2H, t, J=7Hz), 3,83(2H, t, J=7Hz), 3,89(3H, s), 4,11(2H, s),
7,19(1H, d, J=5Hz), 7,26(1H, d, J=5Hz), 7,32(1H, s), 7,59(1H, s)
- 2-[2-(2-metylbenzo[b]tiofen-5-yl)etoksy]-eddiksyre
- 2-(3-benzo[b]tiofen-5-ylpropoksy)-eddiksyre
20 NMR(CDCl₃)δ: 1,8-2,3(2H, m), 2,85(2H, t, J=7Hz), 3,59(2H, t, J=7Hz), 4,12(2H, s),
7,17(1H, d, J=8Hz), 7,27(1H, d, J=5Hz), 7,42(1H, d, J=5Hz), 7,63(1H, s), 7,79(1H,
d, J=8Hz)
- 2-(2-benzo[b]tiofen-4-yletoksy)-eddiksyre
NMR(CDCl₃)δ: 3,30(2H, t, J=7Hz), 3,87(2H, t, J=7Hz), 4,12(2H, s), 7,1-8,0(5H, m)
- 25 • 2-[2-(2-metyl-1,3-benzotiazol-5-yl)etoksy]-eddiksyre
IR(KBr)cm⁻¹: 2916, 2867, 1716, 1428, 1220, 1136, 928
NMR(DMSO-d₆)δ: 2,78(3H, s), 2,97(2H, t, J=7Hz), 3,74(2H, t, J=7Hz), 4,02(2H, s),
7,29(1H, dd, J=2, 8Hz), 7,80(1H, d, J=2Hz), 7,91(1H, d, J=8Hz), 12,5(1H, brs)

30 Referanseeksempel 4

I en blanding av 4 ml toluen og 8 ml 50% (vekt/volum) vandig løsning av natriumhydroksyd oppslemmes 2,0 g 2-benzo[b]tiofen-5-yl-1-etanol, hvortil det settes 4,4 ml 1-brom-3-klorpropan og 0,11 g tetra-n-butylammonium-hydrogensulfat. Blandingen

blir oppvarmet under tilbakeløp i 2 timer. Reaksjonsblandingen blir innført i en blanding av vann og toluen, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med vann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir rensert ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: n-heksan:etylacetat=10:1 til 5:1) for å oppnå 1,85 g 5-[2-(3-klorpropyloksy)-etyl]benzo[b]-tiofen som et oljeaktig produkt.

De følgende forbindelser blir oppnådd på samme måte som ovenfor.

• 5-{2-[(5-klorpentyl)oksy]etyl}benzo[b]tiofen

NMR(CDCl₃)δ: 1,2-2,1(6H, m), 2,99(2H, t, J=7Hz), 3,1-3,8(4H, m), 3,68(2H, t, J=7Hz), 7,20(1H, d, J=8Hz), 7,28(1H, d, J=5Hz), 7,42(1H, d, J=5Hz), 7,67(1H, s), 7,79(1H, d, J=8Hz)

Referanseeksempel 5

(1) I 20 ml vann blir 1,50 g 2-[(3,4-diaminofenetyl)oksy]-1-etanol oppløst. Etter justering av pH i løsningen til 6,5 med natriumhydrogenkarbonat, tilsettes 2,22 g natriumglyoksalsbikarbonat ved 60°C, og blandingen således dannet blir rørt ved samme temperatur som ovenfor i 30 minutter. Etylacetat blir satt til reaksjonsblandingen, pH blir regulert til 10 med 2 mol/l vandig løsning av natriumhydroksyd, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk for å oppnå 0,73 g 2-[2-(6-kinoksalinyl)-etoksy]-1-etanol som et oljeaktig produkt.

IR(ren)cm⁻¹: 3384, 2868, 1119, 1052

NMR(CDCl₃)δ: 2,18(1H, brs), 3,15(2H, t, J=7Hz), 3,4-4,1(4H, m), 3,85(2H, t, J=7Hz), 7,68(1H, d, J=9Hz), 7,94(1H, s), 8,05(1H, d, J=9Hz), 8,80(2H, s)

(2) I 10 ml benzen blir 0,73 g 2-[2-(6-kinoksalinyl)etoksy]-1-etanol oppløst, hvortil det settes 0,32 ml tionylklorid. Blandingen blir oppvarmet under tilbakeløp i 30 minutter. Løsningsmidlet blir avdestillert og de utfelte krystaller blir oppsamlet ved filtrering for å oppnå 0,37 g 6-[2-(2-kloretoksy)-etyl]-kinoksalin- hydroklorid.

NMR(CDCl₃)δ: 3,25(2H, t, J=6Hz), 3,61(2H, t, J=6Hz), 3,74(2H, t, J=6Hz), 3,90(2H, t, J=6Hz), 8,05(1H, dd, J=2, 8Hz), 8,45(1H, s), 8,47(1H, d, J=8Hz), 9,15(2H, dd, J=2, 8Hz), 11,2(1H, br s)

Referanseeksempel 6

- (1) I 10 ml etylenglykol monometyleter blir 1,2 g 2-[(3,4-diaminofenetyl)oksy]-1-etano-dihydroklorid oppløst, hvortil det settes 0,93 g formamidinacetat. Blandingen blir oppvarmet under tilbakeløp i 30 minutter. Deretter blir løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk, vann og metylenklorid blir satt til residuet, pH blir regulert til 9 med 2 mol/l vandig løsning av natriumhydroksyd, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det vandige sjiktet blir saltet ut og ekstrahert med metylenklorid. De organiske sjikt blir oppsamlet, vasket med mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir rensset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: kloroform:metanol=10:1) for å oppnå 0,52 g 2-[2-(1H-benzo[d]imidazol-5-yl)etoksy]-1-ethanol som et oljeaktig produkt.

IR(ren) cm^{-1} : 3198, 2866, 1117, 1049

NMR(CDCl_3) δ : 3,02(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,4-3,9(6H, m), 7,12(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7,49(1H, s), 7,57(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7,98(1H, s)

- (2) I en blanding av 10 ml benzen og 5 ml kloroform blir 0,52 g 2-[2-(1H-benzo[b]imidazol-5-yl)etoksy]-1-ethanol oppløst, hvortil det settes 0,22 ml tionylklorid. Blandingen således oppnådd blir oppvarmet under tilbakeløp i 2 timer. Løsningsmidlet blir avdestillert, og de utfelte krystaller blir oppsamlet ved filtrering for å oppnå 0,56 g 5-[2-(2-kloretoxy)-etyl]-1H-benzo[d]imidazol hydroklorid.

IR(KBr) cm^{-1} : 3406, 2933, 1448, 1115

NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,03(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,5-3,9(6H, m), 7,48(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,74(1H, s), 7,78(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9,57(1H, s)

Referanseeksempel 7

- I 15 ml N,N-dimetylformamid blir 3,00 g 2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)-etyl-metansulfonat oppløst, hvortil det settes 1,40 ml propargylamin og 2,76 g kaliumkarbonat. Blandingen blir oppvarmet ved 80°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen blir innført i en blanding av vann og etylacetat, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med vann og mettet vandig løsning av natriumklorid suksessivt og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir rensset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: kloroform:metanol=30:1 til 20:1) for å oppnå 1,63 g N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-(2-propynyl)amin som et oljeaktig produkt.

IR(ren) cm^{-1} : 3292, 2863, 1112, 756, 703

NMR(CDCl_3) δ : 2,20(1H, t, $J=2\text{Hz}$), 2,85(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,00(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
3,40(2H, d, $J=2\text{Hz}$), 3,59(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,72(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7,20(1H, d, $J=9\text{Hz}$),
7,29(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,67(1H, s), 7,79(1H, d, $J=9\text{Hz}$)

5 De følgende forbindelser blir oppnådd på samme måte som ovenfor.

- N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-cyklopropylamin

IR(ren) cm^{-1} : 2938, 2861, 1438, 1115, 755, 701

NMR(CDCl_3) δ : 0,3-0,4(4H, m), 1,9-2,2(1H, m), 2,83(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,00(2H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 3,56(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,71(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7,21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,28(1H, d,
10 $J=5\text{Hz}$), 7,42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,67(1H, s), 7,79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

- 1-{[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]amino}-2-propanol

IR(ren) cm^{-1} : 3314, 2864, 1109, 755

NMR(CDCl_3) δ : 1,10(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2,28(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 2,32(1H, s), 2,43(1H, s),
2,57(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 2,74(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,5-3,8(1H, m),
15 3,55(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,72(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7,21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,28(1H, d, $J=5\text{Hz}$),
7,42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,66(1H, s), 7,80(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

- 3-{[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]amino}-1-propanol

IR(ren) cm^{-1} : 3302, 2932, 2861, 1437, 1099, 703

NMR(CDCl_3) δ : 1,60(2H, qn, $J=5\text{Hz}$), 2,74(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 2,80(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 2,99(2H, t,
20 $J=5\text{Hz}$), 3,55(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,71(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,77(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 7,21(1H, d, $J=8\text{Hz}$),
7,29(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,66(1H, s), 7,80(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Referanseeksempel 8

I 10 ml metylenklorid blir 1,0 g 2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)-eddiksyre oppløst.
25 Ved iskjølingstemperatur blir 0,41 ml oksalyklorid og 0,1 ml N,N-dimetylformamid satt
til løsningen oppnådd ovenfor, og blandingen blir rørt ved omgivelsestemperatur i 1,5
timer. Etter avkjøling av blandingen til -50°C blir 0,41 ml DL-alaninol og 1,77 ml
trietylamin dråpevis tilsatt, og blandingen således dannet blir rørt ved omgivelses-
temperatur i 4 timer. Isvann blir satt til reaksjonsblanding, pH blir regulert til 1 med 6
30 mol/l saltsyre, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med
en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og
løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk. Residuet således oppnådd blir oppløst
i 10 ml tetrahydrofuran og avkjølt med is, hvortil det dråpevis settes 16,9 ml 1 mol/l

løsning av boran-tetrahydrofuran-kompleks i tetrahydrofuran. Blandingen således oppnådd blir rørt ved omgivelsestemperatur i 13 timer. Reaksjonsblandingen blir surgjort med 5,6 ml 6 mol/l saltsyre og oppvarmet under tilbakeløp i én time. Etter avkjøling av reaksjonsblandingen blir løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk, vann og
 5 etylacetat blir satt til residuet, og det vandige sjiktet blir skilt fra. Etylacetat blir satt til det vandige sjiktet, pH blir regulert til 9,5 med 50% vandig løsning av natriumhydroksyd, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet således oppnådd blir vasket med mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og en oljeaktig rest således oppnådd
 10 blir renset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: kloroform: metanol =40:1 til 30:1) for å oppnå 0,80 g 2-{[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]amino}-1-propanol som et lyst gulfarget oljeaktig produkt.

IR(ren) cm^{-1} : 3301, 2864, 1438, 1113, 702

NMR(CDCl_3) δ : 0,98(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2,2(2H, brs), 2,5-3,4(5H, m), 3,50(2H, t,
 15 $J=5\text{Hz}$), 3,59(2H, d, $J=5\text{Hz}$), 3,71(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7,20(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,27(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,66(1H, s), 7,79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

De følgende forbindelser blir oppnådd på samme måte som ovenfor.

• N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-metylamin

IR(ren) cm^{-1} : 3328, 2864, 1438, 1099, 732

20 NMR(CDCl_3) δ : 2,41(3H, s), 2,74(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,01(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,59(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,72(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7,21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,28(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7,42(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7,66(1H, s), 7,79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

• N-[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-N-(2-metoksyetyl)amin

IR(ren) cm^{-1} : 2924, 2864, 1111, 704

25 NMR(CDCl_3) δ : 1,9(1H, brs), 2,6-2,9(4H, m), 3,00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,33(3H, s), 3,44(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,58(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,70(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7,20(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,27(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,41(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,65(1H, s), 7,78(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Referanseeksempel 9

30 (1) I 50 ml metylenklorid blir 5,00 g 2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)-eddisyre oppløst. Ved iskjølingstemperatur blir 2,2 ml oksalyklorid og 0,1 ml N,N-dimetylformamid satt til løsningen oppnådd ovenfor, og blandingen dannet således blir rørt ved omgivelsestemperatur i 30 minutter. Løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk,

residuet blir oppløst i 5 ml tetrahydrofuran, og løsningen således oppnådd blir dråpevis satt til en tetrahydrofuran-løsning av natriumsalt av di-tert-butyl-malonat, fremstilt fra 1,01 g natriumhydrid og 5,70 ml di-tert-butyl-malonat, ved iskjølingstemperatur. Blandingen således oppnådd blir rørt ved samme temperatur som ovenfor i 30 minutter. Reaksjons-
 5 blandingen blir innført i en blanding av isvann og etylacetat, pH blir regulert til 1,0 med 2 mol/l saltsyre, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk. Residuet blir oppvarmet under tilbaketilbake sammen med 20 ml metylenklorid og 10 ml trifluoreddiksyre, løsningsmidlet
 10 blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir oppvarmet for å påskynde en dekarboniseringsreaksjon. Vann og etylacetat blir satt til reaksjonsblandingen, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med mettet vandig løsning av natriumhydrogenkarbonat og mettet vandig løsning av natriumklorid suksessivt og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk,
 15 og residuet blir renset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: n-heksan:etylacetat=7:1 til 5:1) for å oppnå 3,67 g 1-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)-aceton.

NMR(CDCl₃)δ: 2,11(3H, s), 3,06(2H, t, J=7Hz), 3,76(2H, t, J=7Hz), 4,03(2H, s), 7,22(1H, d, J=8Hz), 7,28(1H, d, J=5Hz), 7,43(1H, d, J=5Hz), 7,68(1H, s), 7,80(1H, d, J=8Hz)

20 (2) I 13 ml etanol blir 2,60 g 1-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)-aceton oppløst, hvortil det settes 0,13 g natriumborhydrid ved iskjølingstemperatur. Blandingen således oppnådd blir rørt ved omgivelsestemperatur i én time. Deretter tilsettes 1,7 ml 2 mol/l saltsyre ved iskjølingstemperatur, den resulterende blanding blir rørt ved omgivelsestemperatur i 20 minutter, og deretter blir vann og etylacetat satt til reaksjonsblandingen, og det organiske
 25 sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir oppløst i 26 ml metylenklorid. Ved iskjølingstemperatur tilsettes 1,0 ml metansulfonylklorid og 1,8 ml trietylamin, og blandingen således oppnådd blir rørt ved omgivelsestemperatur i 30 minutter. Vann blir satt til
 30 reaksjons-blandingen, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med vann og mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir renset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: n-heksan:etylacetat=10:1 til 3:1) for å oppnå 2,75 g 2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)-1-metyletyl-metansulfonat.

IR(KBr) cm^{-1} : 1332, 1175, 923, 904

NMR(CDCl_3) δ : 1,36(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 2,80(3H, s), 3,00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,56(2H, d, $J=2\text{Hz}$), 3,76(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4,83(1H, dq, $J=2, 7\text{Hz}$), 7,20(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,28(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,43(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,65(1H, s), 7,79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

5

Referanseeksempel 10

(1) I 30 ml metylenklorid blir 5,9 g 2-(4-metoksyfenyl)-etylacetat oppløst. Ved iskjølingstemperatur blir 3,8 ml acetylklorid og 7,2 g aluminiumklorid satt til løsningen oppnådd ovenfor, og den resulterende blanding blir rørt ved samme temperatur som ovenfor i 3 timer. Reaksjonsblandingen blir innført i isvann, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Ved avdestillering av løsningsmidlet under redusert trykk oppnås 7,1 g av et oljeaktig råprodukt av 2-(3-acetyl-4-metoksyfenyl)-etylacetat.

NMR(CDCl_3) δ : 2,03(3H, s), 2,61(3H, s), 2,89(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,90(3H, s), 4,25(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 6,91(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7,33(1H, dd, $J=2, 9\text{Hz}$), 7,60(1H, d, $J=2\text{Hz}$)

(2) I 2,0 ml etanol blir 1,00 g 2-(3-acetyl-4-metoksyfenyl)-etylacetat oppløst, hvortil det suksessivt settes 1,0 ml vann og 1,7 ml 5,0 mol/l vandig løsning av natriumhydroksyd. Blandingen således oppnådd blir rørt ved omgivelses-temperatur i 30 minutter. Vann og etylacetat blir satt til reaksjonsblandingen, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk. Således blir 0,80 g 2-(3-acetyl-4-metoksyfenyl)-etanol oppnådd som et oljeaktig produkt.

IR(ren) cm^{-1} : 1668, 1496, 1253, 1024

NMR(CDCl_3) δ : 1,5(1H, brs), 2,61(3H, s), 2,83(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,79(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,90(3H, s), 6,92(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,35(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7,59(1H, d, $J=2\text{Hz}$)

(3) I en blanding av 1,0 ml toluen og 5,0 ml 50% (vekt/volum) vandig løsning av natriumhydroksyd blir 0,80 g 2-(3-acetyl-4-metoksyfenyl)-etanol oppløst, hvortil det suksessivt settes 0,28 g tetra-n-butylammonium-hydrogensulfat og 0,90 g 1-(2-kloretyl)-dietylamin-hydroklorid. Blandingen således oppnådd blir oppvarmet under tilbaketrekning i 20 minutter. Reaksjonsblandingen blir innført i en blanding av vann og toluen, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir renses ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel:

kloroform:metanol =50:1 til 10:1) for å oppnå 1,20 g 1-[5-{2-(2-(dietylamino)etoksy)etyl}-2-metoksyfenyl]-1-etanon som et oljeaktig produkt.

IR(ren) cm^{-1} : 2967, 1676, 1498, 1252, 1114

NMR(CDCl_3) δ : 1,01(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,56(4H, q, $J=7\text{Hz}$), 2,60(3H, s), 2,5-2,8(2H, m),

5 2,84(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,52(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,79(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3,89(3H, s), 6,7-

7,0(1H, m), 7,2-7,5(1H, m), 7,57(1H, d, $J=2\text{Hz}$)

(4) I 5,0 ml etylacetat blir 1,20 g 1-(5-{2-[2-(dietylamino)etoksy]etyl}-2-metoksyfenyl)-1-etanon oppløst, hvortil det settes 1,1 ml 3,7 mol/l løsning av tørt hydrogenklorid i etylacetat. Løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk.

10 Residuet blir oppløst i 6,0 ml metylenklorid, hvortil det suksessivt settes 1,60 g aluminiumklorid og 0,70 g natriumjodid ved iskjølingstemperatur. Blandingen således oppnådd blir rørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer. Isvann og kloroform blir satt til reaksjonsblandingen, pH blir regulert til 8,0 med 1,0 mol/l vandig løsning av natriumhydroksyd, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir tørket

15 over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk. Således blir 1,10 g 1-(5-{2-[2-(dietylamino)etoksy]etyl}-2-hydroksyfenyl)-1-etanon oppnådd som et oljeaktig produkt.

NMR(CDCl_3) δ : 1,06(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,09(3H, t, $J=8\text{Hz}$), 2,4-3,0(8H, m), 2,63(3H, s), 3,5-3,9(4H, m), 6,7-7,5(2H, m), 7,57(1H, s), 12,15(1H, s)

20 Den følgende forbindelse blir oppnådd på samme måte som ovenfor.

- 1-(5-{2-[2-(dimetylaminioetoksy)etyl]-2-hydroksyfenyl)-1-etanon

IR(ren) cm^{-1} : 1642, 1488, 1297, 1116

NMR(CDCl_3) δ : 2,26(6H, s), 2,50(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,62(3H, s), 2,85(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,55(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,63(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 6,90(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7,35(1H, dd, $J=2, 9\text{Hz}$),

25 7,59(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 12,11(1H, brs)

Referanseeksempel 11

(1) I 59 ml dimetylsulfoksyd blir 11,8 g metyl 2,4-difluor-3-metoksybenzoat oppløst, hvortil det settes 23,0 g kaliumkarbonat og 9,33 g natriumhydrogensulfid-n-hydrat (renhet

30 70%). Blandingen blir rørt ved 60°C i 2 timer. Deretter tilsettes 25 ml bromacetaldehyd-dietylacetal ved samme temperatur som ovenfor og røres ved denne temperatur i 3 timer. Vann og etylacetat blir satt til reaksjonsblandingen, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med mett vandig løsning av natriumklorid og tørket over

vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk.

Residuet blir renset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: heksan-etylacetat=5:1) for å oppnå 19,0 g metyl 4-[(2,2-dietoksyetyl)sulfanyl]-2-fluor-3-metoksybenzoat som et oljeaktig produkt.

5 IR(ren) cm^{-1} : 2977, 1729, 1599, 1421, 1303, 1124, 1059, 910

NMR(CDCl_3) δ : 1,21(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,16(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 3,3-4,0(4H, m), 3,92(3H, s), 3,96(3H, d, $J=1\text{Hz}$), 4,71(1H, t, $J=6\text{Hz}$), 7,05(1H, dd, $J=1, 9\text{Hz}$), 7,60(1H, dd, $J=7, 9\text{Hz}$)

De følgende forbindelser blir oppnådd på samme måte som ovenfor.

- 10 • Metyl-4-[(2,2-dietoksyetyl)sulfanyl]-2-fluor-3-(metylsulfanyl)-benzoat

IR(ren) cm^{-1} : 2976, 1719, 1590, 1432, 1391, 1290, 1112, 1058, 905, 774

NMR(CDCl_3) δ : 1,23(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,42(3H, s), 3,18(2H, d, $J=5\text{Hz}$), 3,4-4,0(4H, m), 3,92(3H, s), 4,74(1H, t, $J=5\text{Hz}$), 7,07(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7,82(1H, dd, $J=7, 9\text{Hz}$)

- Metyl-4-[(2,2-dietoksyetyl)sulfanyl]-2-fluor-3-metylbenzoat

- 15 • Metyl-2-klor-4-[(2,2-dimetoksyetyl)sulfanyl]-benzoat

- Metyl-4-[(2,2-dietoksyetyl)sulfanyl]-2-fluorbenzoat

- Metyl-2-[(2,2-dietoksyetyl)sulfanyl]-4-fluorbenzoat

- Metyl-2-[(2,2-dietoksyetyl)sulfanyl]-6-fluorbenzoat

IR(ren) cm^{-1} : 1736, 1278, 1108, 1058

- 20 (2) I 190 ml toluen blir 19,0 g metyl 4-[(2,2-dietoksyetyl)sulfanyl]-2-fluor-3-

metoksybenzoat oppløst, hvortil det settes 19 ml 85% fosforsyre. Blandingen blir

oppvarmet under tilbakeløp i 3 timer for å oppnå en azeotrop dehydratisering. Vann og

etylacetat blir satt til reaksjonsblandingen, det uoppløselige materialet blir filtrert fra, og

deretter blir det organiske sjiktet skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med mettet

- 25 vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet

blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir renset ved kolonnekromatografi

(elueringsmiddel: heksan:etylacetat = 5:1) for å oppnå 5,95 g metyl 6-fluor-7-metoksybenzo[b]tiofen-5-karboksylat.

NMR(CDCl_3) δ : 3,97(3H, s), 4,15(3H, d, $J=2\text{Hz}$), 7,33(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,45(1H, d,

- 30 $J=5\text{Hz}$), 8,09(1H, d, $J=5\text{Hz}$)

De følgende forbindelser blir oppnådd på samme måte som ovenfor.

- Metyl-6-fluor-7-(metyltio)benzo[b]tiofen-5-karboksylat

NMR(CDCl_3) δ : 2,56(3H, s), 3,97(3H, s), 7,38(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,50(1H, d, $J=5\text{Hz}$),

8,34(1H, d, J=6Hz)

- Metyl-6-fluor-7-metylbenzo[b]tiofen-5-karboksylat
- Metyl-4-klorbenzo[b]tiofen-5-karboksylat
- Metyl-6-klorbenzo[b]tiofen-5-karboksylat
- 5 • Metyl-4-fluorbenzo[b]tiofen-5-karboksylat

IR(KBr)cm⁻¹: 1711, 1290, 1199, 1127, 740

- Metyl-6-fluorbenzo[b]tiofen-5-karboksylat
- Metyl-4-fluorbenzo[b]tiofen-7-karboksylat
- Metyl-6-fluorbenzo[b]tiofen-7-karboksylat

10

Referanseeksempel 12

I 35 ml N,N-dimetylformamid blir 7,00 g metyl 6-fluorbenzo[b]tiofen-5-karboksylat oppløst, hvortil det settes 7,1 ml av en 28% metanol-løsning av natriummetoksyd. Blandingen blir rørt ved 80°C i 4 timer. Vann og etylacetat blir satt til
15 reaksjonsblandingen, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med vann og mettet vandig løsning av natriumklorid suksessivt og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir rensed ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: heksan:etylacetat=20:1 til 3:1) for å oppnå 6,30 g metyl 6-metoksybenzo[b]tiofen-5-karboksylat som et oljeaktig produkt.

20

Referanseeksempel 13

(1) I 30 ml 90% vandig løsning av metanol blir 5,90 g metyl 6-fluor-7-metoksybenzo[b]tiofen-5-karboksylat oppløst, hvortil det settes 1,18 g natriumhydroksyd. Blandingen blir rørt ved omgivelsestemperatur i 6 timer. Reaksjonsblandingen blir inndampet under
25 redusert trykk, residuet blir blandet med vann og heksan, og det vandige sjiktet blir skilt fra. Det vandige sjiktet blir regulert til pH 1 med 6 mol/l saltsyre, og de utfelte krystaller blir oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket. Således blir 5,20 g 6-fluor-7-metoksybenzo[b]tiofen-5-karboksylsyre oppnådd som et lyst brun-farget krystallinsk produkt.

30

De følgende forbindelser blir oppnådd på samme måte som ovenfor.

- 6-fluor-7-(metyltio)benzo[b]tiofen-5-karboksylsyre
- 6-fluor-7-metylbenzo[b]tiofen-5-karboksylsyre
- 4-klorbenzo[b]tiofen-5-karboksylsyre

- 6-klorbenzo[b]tiofen-5-karboksytsyre
- 4-fluorbenzo[b]tiofen-5-karboksytsyre
- 6-fluorbenzo[b]tiofen-5-karboksytsyre
- 4-fluorbenzo[b]tiofen-7-karboksytsyre
- 5 • 6-fluorbenzo[b]tiofen-7-karboksytsyre
- 6-metoksybenzo[b]tiofen-5-karboksytsyre

(2) I 40 ml metylenklorid oppslemmes 4,00 g 6-fluor-7-metoksybenzo-[b]tiofen-5-karboksytsyre, hvortil det settes 1,55 ml tonylklorid. Blandingen blir oppvarmet under tilbakeløp i 2 timer. Reaksjonsblandingen blir inndampet under redusert trykk, og residuet
 10 blir oppløst i 40 ml metylenklorid. Ved iskjølingstemperatur blir 200 ml 0,5 mol/l løsning av diazometan i dietyleter satt til løsningen oppnådd ovenfor, og blandingen dannet således blir rørt ved omgivelsestemperatur i én time. Deretter blir 6,1 ml eddiksyre satt til reaksjonsblandingen, og blandingen blir rørt ved omgivelsestemperatur i 10 minutter. Deretter tilsettes vann og etylacetat, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske
 15 sjiktet blir vasket med mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk. Residuet oppslemmes i 40 ml metanol, en blanding av 2,03 g sølv- benzoat og 17,3 ml trietylamin tilsettes ved 5°C, og blandingen dannet således blir rørt ved omgivelsestemperatur i én time. Vann og etylacetat blir satt til reaksjonsblandingen, pH blir regulert til 1 med 6 mol/l
 20 saltsyre, det uoppløselige materialet blir filtrert fra, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og det således oppnådde residuet blir rensset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: heksan:etylacetat=5:1) for å oppnå 3,87 g metyl 2-(6-fluor-7-metoksybenzo[b]tiofen-5-yl)-
 25 acetat.

IR(ren)cm⁻¹: 2952, 1735, 1466, 1073

NMR(CDCl₃)δ: 3,73(3H, s), 3,78(2H, d, J=2Hz), 4,13(3H, d, J=2Hz), 7,26(1H, s), 7,35(1H, s), 7,41(1H, s)

De følgende forbindelser blir oppnådd på samme måte som ovenfor.

- 30 • Metyl-2-[6-fluor-7-(metyltio)benzo[b]tiofen-5-yl]-acetat

IR(ren)cm⁻¹: 1740, 1435, 1263, 1202, 1173, 1033, 746, 707

NMR(CDCl₃)δ: 2,54(3H, s), 3,73(3H, s), 3,79(2H, d, J=2Hz), 7,27(1H, d, J=5Hz), 7,42(1H, d, J=5Hz), 7,63(1H, d, J=7Hz)

- Metyl-2-(6-fluor-7-metylbenzo[b]tiofen-5-yl)-acetat

- Metyl-2-(4-klorbenzo[b]tiofen-5-yl)-acetat

IR(ren)cm⁻¹: 1737, 1169, 840, 756

- Metyl-2-(6-klorbenzo[b]tiofen-5-yl)-acetat

- 5 • Metyl-2-(4-fluorbenzo[b]tiofen-5-yl)-acetat

- Metyl-2-(6-fluorbenzo[b]tiofen-5-yl)-acetat

IR(ren)cm⁻¹: 1740, 1465, 1243, 1166

- Metyl-2-(4-fluorbenzo[b]tiofen-7-yl)-acetat

IR(ren)cm⁻¹: 1737, 1447, 1215, 1163, 913

- 10 • Metyl-2-(6-fluorbenzo[b]tiofen-7-yl)-acetat

IR(ren)cm⁻¹: 1744, 1472, 1240, 960, 814

- Metyl-2-(6-metoksybenzo[b]tiofen-5-yl)-acetat

IR (ren) cm⁻¹ : 1736, 1436, 1046

- (3) I 39 ml metanol blir 3,87 g metyl 2-(6-fluor-7-metoksybenzo-[b]tiofen-5-yl)-acetat
 15 oppløst, hvortil det settes 6,6 ml 3 mol/l vandig løsning av natriumhydroksyd. Blandingen blir rørt ved omgivelsestemperatur i 4 timer. Reaksjonsblandingen blir inndampet under redusert trykk, det således oppnådde residuet blir blandet med vann og etylacetat, og pH blir regulert til 1 med 6 mol/l saltsyre. Det organiske sjiktet blir skilt fra, vasket med en mett vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og
 20 løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk. Således blir 2,80 g 2-(6-fluor-7-metoksybenzo[b]tiofen-5-yl)-eddisyre oppnådd som et brun-farget krystallinsk produkt.

NMR(DMSO-d₆)δ: 3,75(2H, d, J=2Hz), 4,05(3H, d, J=2Hz), 7,41(1H, d, J=5Hz), 7,54(1H, d, J=5Hz), 7,72(1H, d, J=5Hz), 12,5(1H, brs)

De følgende forbindelser blir oppnådd på samme måte som ovenfor.

- 25 • 2-[6-fluor-7-(metyltio)benzo[b]tiofen-5-yl]-eddisyre
- 2-(6-fluor-7-metylbenzo[b]tiofen-5-yl)-eddisyre
- 2-(4-klorbenzo[b]tiofen-5-yl)-eddisyre
- 2-(6-klorbenzo[b]tiofen-5-yl)-eddisyre
- 2-(4-fluorbenzo[b]tiofen-5-yl)-eddisyre
- 30 • 2-(6-fluorbenzo[b]tiofen-5-yl)-eddisyre
- 2-(4-fluorbenzo[b]tiofen-7-yl)-eddisyre
- 2-(6-fluorbenzo[b]tiofen-7-yl)-eddisyre
- 2-(6-metoksybenzo[b]tiofen-5-yl)-eddisyre

Referanseeksempel 14

I 17,4 ml metylenklorid oppslemmes 1,74 g 2-(6-fluor-7-metoksybenzo-[b]tiofen-5-yl)-eddiksyre, hvortil det settes 13,8 ml 1 mol/l løsning av bortrifluorid i metylenklorid.

- 5 Blandingen blir rørt ved omgivelsestemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen blir innført i en blanding av metylenklorid og vann, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk. Således blir 1,42 g 2-(6-fluor-7-hydroksybenzo[b]tiofen-5-yl)-eddiksyre oppnådd som et
- 10 gråfarget krystallinsk produkt.

NMR(DMSO- d_6) δ : 3,71(2H, d, J=2Hz), 7,28(1H, d, J=5Hz), 7,34(1H, d, J=5Hz), 7,65(1H, d, J=5Hz), 10,5(1H, brs)

Referanseeksempel 15

- 15 I 8,1 ml tetrahydrofuran blir 1,42 g 2-(6-fluor-7-metoksybenzo[b]tiofen-5-yl)-eddiksyre oppløst. Ved iskjølingstemperatur blir 4,8 ml 1 mol/l løsning av boran-tetrahydrofuran-kompleks i tetrahydrofuran satt til løsningen oppnådd ovenfor, og den resulterende blanding blir rørt ved omgivelses-temperatur i 2 timer. Etylacetat og vann blir satt til reaksjonsblandingen, pH blir regulert til 10 med 2 mol/l vandig løsning av
- 20 natriumhydroksyd, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk. Således, 0,72 g 2-(6-fluor-7-metoksybenzo-[b]tiofen-5-yl)-1-etanol blir oppnådd som et oljeaktig produkt.

IR(ren) cm^{-1} : 3358, 2938, 1460, 1357, 1076

- 25 NMR(CDCl_3) δ : 3,01(2H, dt, J=2, 7Hz), 3,91(2H, t, J=7Hz), 4,12(3H, d, J=2Hz), 7,25(1H, s), 7,33(1H, s), 7,39(1H, s)

De følgende forbindelser blir oppnådd på samme måte som ovenfor.

- 2-[6-fluor-7-(metyltio)benzo[b]tiofen-5-yl]-1-etanol

IR(ren) cm^{-1} : 3363, 2926, 1428, 1257, 1045

- 30 NMR(CDCl_3) δ : 2,54(3H, s), 3,02(2H, t, J=6Hz), 3,92(2H, t, J=6Hz), 7,28(1H, d, J=5Hz), 7,42(1H, d, J=5Hz), 7,63(1H, d, J=6Hz)

- 2-(6-fluor-7-metylbenzo[b]tiofen-5-yl)-1-etanol
- 2-(4-klorbenzo[b]tiofen-5-yl)-1-etanol

IR(ren)cm⁻¹: 3322, 1419, 1052, 696

NMR(CDCl₃)δ: 3,16(2H, t, J=7Hz), 3,94(2H, t, J=7Hz), 7,26(1H, d, J=8Hz),
7,50(2H, s), 7,72(1H, d, J=8Hz)

- 2-(6-klorbenzo[b]tiofen-5-yl)-1-etanol

- 5 • 2-(4-fluorbenzo[b]tiofen-5-yl)-1-etanol

IR(ren)cm⁻¹: 3362, 1464, 1245, 1043

NMR(CDCl₃)δ: 3,09(2H, t, J=7Hz), 3,98(2H, t, J=7Hz), 6,8-7,2(2H, m), 7,40(1H, s),
7,35(1H, s)

- 2-(6-fluorbenzo[b]tiofen-5-yl)-1-etanol

- 10 • 2-(4-fluorbenzo[b]tiofen-7-yl)-1-etanol

IR(ren)cm⁻¹: 3366, 1444, 1043, 911, 702

NMR(CDCl₃)δ: 3,02(2H, t, J=6Hz), 3,90(2H, t, J=6Hz), 7,1-7,4(3H, m), 7,63(1H, d,
J=8Hz)

- 2-(6-fluorbenzo[b]tiofen-7-yl)-1-etanol

- 15 IR(ren)cm⁻¹: 3348, 1469, 1235, 1043, 810

NMR(CDCl₃)δ: 3,19(2H, t, J=6Hz), 3,98(2H, t, J=6Hz), 7,12(1H, t, J=9Hz),
7,29(1H, d, J=5Hz), 7,39(1H, d, J=5Hz), 7,65(1H, dd, J=5, 9Hz)

- 2-(6-metoksybenzo[b]tiofen-5-yl)-1-etanol

IR(ren)cm⁻¹: 3368, 1468, 1244, 1045

- 20 NMR(CDCl₃)δ: 3,00(2H, t, J=6Hz), 3,87(2H, t, J=6Hz), 3,89(3H, s), 7,23(1H, s),
7,32(1H, s), 7,35(1H, s), 7,59(1H, s)

- 6-fluor-5-(2-hydroksyetyl)benzo[b]tiofen-7-ol

IR(ren)cm⁻¹: 3463, 1465, 1350, 1213, 1032, 1012, 871, 705

- 25 NMR(DMSO-d₆)δ: 2,84(2H, t, J=7Hz), 3,5-3,8(2H, m), 4,72(1H, t, J=5Hz), 7,25(1H,
d, J=5Hz), 7,31(1H, d, J=5Hz), 7,62(1H, d, J=5Hz), 10,31(1H, brs)

Referanseeksempel 16

- (1) I 90 ml etanol blir 25 g toluentiol oppløst, hvortil det settes 12,42 g kalium-
hydroksyd og 33,3 ml bromacetaldehyd-dietylacetal. Blandingen således oppnådd blir
30 oppvarmet under tilbakeløp i 2,5 timer. Reaksjonsblandingen blir innført i en blanding av
isvann og dietyleter, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket
med mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat,
løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir destillert under

reduisert trykk (113-125°C/2,5 mm Hg) for å oppnå 41,5 g 1-[(2,2-dietoksyetyl)sulfanyl]-3-metylbenzen som et oljeaktig produkt.

(2) Ved anvendelse av 1-[(2,2-dietoksyetyl)sulfanyl]-3-metylbenzen blir metoden ifølge Referanseeksempel 11(2) gjentatt. Således blir 23,53 g av en blanding av 4-metylbenzo[b]tiofen og 6-metylbenzo[b]tiofen oppnådd.

(3) I 350 ml benzen blir 23,53 g en blanding av 4-metylbenzo[b]tiofen og 6-metylbenzo[b]tiofen oppløst, hvortil det settes 0,77 g benzoylperoksyd og 39,56 g N-bromsuccinimid. Blandingen således dannet blir oppvarmet under tilbakeløp i 2 timer. Etter avkjøling av blandingen til 50°C tilsettes 70 ml eddiksyre, 70 ml vann og 44,51 g heksametylentetramin, og blandingen således dannet blir oppvarmet under tilbakeløp i 2 timer. Løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, residuet blir blandet med vann og etylacetat, og pH blir regulert til 7,5 med kaliumkarbonat. Det organiske sjiktet blir skilt fra, vasket med vann og mettet vandig løsning av natriumklorid suksessivt og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir renset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: heksan:etylacetat = 19:1 til 15:1). Således blir 5,24 g benzo[b]tiofen-4-karboaldehyd, 5,09 g benzo[b]tiofen-6-karboaldehyd og 6,71 g blanding derav oppnådd som oljeaktige produkter.

Referanseeksempel 17

(1) I en atmosfære av nitrogen oppslemmes 4,85 g (metoksymetyl)-trifenylfosfoniumklorid i 40 ml tetrahydrofuran. Deretter blir 1,5 ml diisopropylamin satt til suspensjonen og avkjølt til -60°C. Etter dråpevis tilsetning av dertil av 6,6 ml 1,6 mol/l løsning av n-butyllitium i heksan blir blandingen således oppnådd rørt i 30 minutter ved en isavkjølt temperatur. Deretter blir reaksjonsblandingen avkjølt til -60°C, en løsning av 1,72 g benzo[b]tiofen-4-karboaldehyd i 15 ml tetrahydrofuran blir dråpevis tilsatt, og den resulterende blanding får stå natten over ved omgivelsestemperatur. Reaksjonsblandingen blir innført i en blanding av vann og etylacetat, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, residuet blir behandlet med dietyleter, de utfelte krystaller blir filtrert fra. Løsningsmidlet blir avdestillert fra filtratet under redusert trykk, og det således oppnådde residuet blir renset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: n-heksan:etylacetat = 100:1 til 50:1) for å oppnå 1,04 g 2-benzo[b]tiofen-4-yl-1-etenyl-metyleter som et oljeaktig produkt.

(2) I en blanding av 8 ml dioksan og 2,4 ml vann blir 1,57 g 2-benzo[b]tiofen-4-yl-1-etenyl-metyleter oppløst, hvortil det settes 0,09 ml konsentrert svovelsyre. Blandingen blir oppvarmet under tilbakeløp i 1,5 timer. Vann og etylacetat blir satt til reaksjonsblandingen, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk. Således blir 1,45 g av et råprodukt av 2-benzo[b]tiofen-4-ylaldehyd oppnådd.

(3) I 8 ml 90% metanol oppslemmes 0,16 g natriumborhydrid. Ved iskjølingstemperatur blir en løsning av 1,45 g 2-benzo[b]tiofen-4-ylacetaldehyd i 6 ml metanol dråpevis satt til suspensjonen oppnådd ovenfor, og den resulterende blanding blir rørt ved omgivelsestemperatur i 30 minutter. Vann og etylacetat blir satt til reaksjonsblandingen, pH blir regulert til 2,0 med 6 mol/l saltsyre, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir renset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: toluen:etylacetat = 50:1 til 2:1) for å oppnå 0,88 g 2-benzo[b]-tiofen-4-yl-1-etanol.

IR(ren) cm^{-1} : 3348, 1043, 759

NMR(CDCl_3) δ : 3,22(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,96(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 7,21(1H, d, $J=7\text{Hz}$),

7,31(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7,46(2H, s), 7,78(1H, d, $J=7\text{Hz}$)

20

Referanseeksempel 18

(1) I 8,4 ml dimetylsulfoksyd blir 1,67 g benzo[b]tiofen-6-karboaldehyd oppløst, hvortil det settes 2,52 g trimetylsulfoniumjodid og 0,69 g kaliumhydroksyd. Blandingen blir rørt ved 50-55°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen blir innført i en blanding av vann og dietyleter, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk. Således blir 1,80 g av et råprodukt av 2-benzo[b]tiofen-6-yloksysilan oppnådd.

(2) I 20 ml tetrahydrofuran oppslemmes 0,16 g natriumborhydrid, hvortil det dråpevis settes 0,85 ml bortrifluorid-dietyleter-kompleks. Blandingen således dannet blir rørt ved omgivelsestemperatur i 10 minutter. Ved iskjølingstemperatur blir en løsning av 1,80 g 2-benzo[b]tiofen-6-yloksysilan i 10 ml tetrahydrofuran dråpevis tilsatt, og den resulterende blanding blir rørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer. Aceton blir satt til reaksjonsblandingen og rørt i 30 minutter, og deretter tilsettes vann og etylacetat, og det organiske

sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med vann og mettet vandig løsning av natriumklorid i rekkefølge og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk. Residuet blir rensert ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: heksan:etylacetat = 10:1 til 5:1). Således blir 0,81 g 2-benzo[b]tiofen-6-yl-1-etanol oppnådd som et oljeaktig produkt.

IR(ren)cm⁻¹: 3352, 2938, 1047, 817

NMR(CDCl₃)δ: 2,98(2H, t, J=6Hz), 3,91(2H, t, J=6Hz), 7,2-7,4(3H, m), 7,72(1H, s), 7,76(1H, d, J=8Hz)

Den følgende forbindelse blir oppnådd på samme måte som ovenfor.

- 10 • 2-(2-metyl-1,3-benzotiazol-5-yl)-etanol

Referanseeksempel 19

(1) I 50 ml dimetylsulfoksyd blir 2,3,4,5-tetrafluorbenzosyre oppløst, hvortil det settes 4,6 ml brometan og 8,19 g kaliumkarbonat. Blandingen blir rørt ved 70°C i 2 timer.

- 15 Deretter tilsettes 18,52 g kaliumkarbonat og 15,02 g tert-butyletylmalonat, og blandingen blir rørt ved 90°C i 2 timer. Vann og toluen blir satt til reaksjonsblandingen, pH blir regulert til 4 med 6 mol/l saltsyre, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med vann, mettet vandig løsning av natriumklorid i rekkefølge og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og
- 20 residuet blir oppløst i 50 ml toluen og oppvarmet under tilbaketilbake i 3,5 timer sammen med 0,2 g p-toluensulfonsyre-monohydrat. Vann og etylacetat blir satt til reaksjonsblandingen, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med vann, mettet vandig løsning av natriumbikarbonat og mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Ved avdestillering av løsningsmidlet under redusert trykk
- 25 blir det oppnådd 15,2 g etyl 4-etoksykarbonyl-2,3,6-trifluorfenylacetat.

- (2) I 66 ml dimetylsulfoksyd blir 15,2 g etyl 4-etoksykarbonyl-2,3,6-trifluorfenylacetat oppløst, hvortil det settes 7,84 g kaliumkarbonat og 4,54 g natriumhydrosulfid-n-hydrat (renhet 70%). Blandingen blir rørt ved 40°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen blir avkjølt til 5°C, 8,1 ml tert-butylkloracetat tilsettes, og blandingen således dannet blir rørt ved
- 30 samme temperatur som ovenfor i 20 minutter. Deretter tilsettes 6,36 g kalium-tert-butoksyd, og det blir rørt i én time. Vann og etylacetat blir satt til reaksjonsblandingen, pH blir regulert til 1 med 6 mol/l saltsyre, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med vann, mettet vandig løsning av natriumbikarbonat og mettet vandig

løsning av natriumklorid i rekkefølge og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk. Således blir 19,2 g tert-butyl 6-(2-etoksy-2-oksoetyl)-5,7-difluor-3-okso-2,3-dihydrobenzo[b]tiofen-2-karboksylat oppnådd.

- (3) I 60 ml toluen blir 19,2 g tert-butyl 6-(2-etoksy-2-oksoetyl)-5,7-difluor-3-okso-2,3-dihydrobenzo[b]tiofen-2-karboksylat oppløst, hvortil det settes 0,96 g p-toluensulfonsyre-monohydrat. Blandingen blir oppvarmet under tilbakeløp i 2,5 timer. Vann blir satt til reaksjonsblandingen, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med vann, mettet vandig løsning av natriumbikarbonat og mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk. Residuet således oppnådd blir oppløst i 100 ml metanol, 0,97 g natriumborhydrid tilsettes, og blandingen således dannet blir rørt ved omgivelses-temperatur i 30 minutter. Deretter tilsettes 5,88 g p-toluensulfonsyre monohydrat, og blandingen således dannet blir oppvarmet under tilbakeløp i én time. Reaksjonsblandingen blir inndampet under redusert trykk, vann og etylacetat blir satt til residuet, og det organiske sjiktet blir skilt fra. Det organiske sjiktet blir vasket med vann, mettet vandig løsning av natriumbikarbonat og mettet vandig løsning av natriumklorid i rekkefølge og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet blir avdestillert under redusert trykk, og residuet blir rensset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: heksan:etylacetat = 50:1 til 20:1) for å oppnå 1,98 g etyl 2-(5,7-difluorbenzo[b]tiofen-6-yl)acetat som et oljeaktig produkt.

IR(ren) cm^{-1} : 1740, 1180, 1049

NMR(CDCl_3) δ : 1,26(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,83(2H, s), 4,20(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 7,2-7,4(2H, m), 7,51(1H, d, $J=5\text{Hz}$)

- (4) Ved anvendelse av etyl 2-(5,7-difluorbenzo[b]tiofen-6-yl)-acetat, blir metodene fra Referanseeksempel 13(3) og Referanseeksempel 15 gjentatt for å oppnå de følgende forbindelser.

- 2-(5,7-difluorbenzo[b]tiofen-6-yl)-1-eddiksyre

IR(ren) cm^{-1} : 1707, 1406, 1047

NMR(CDCl_3) δ : 3,89(2H, s), 7,2-7,4(2H, m), 7,53(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8,2(1H, brs)

- 2-(5,7-difluorbenzo[b]tiofen-6-yl)-1-etanol

IR(ren) cm^{-1} : 3356, 1404, 1045

NMR(CDCl_3) δ : 3,08(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,89(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 7,25(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,35(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7,49(1H, d, $J=5\text{Hz}$)

Referanseeksempel 20

Ved anvendelse av 2-benzo[b]tiofen-5-yl-eddiksyre som et utgangsmateriale blir metodene fra Referanseeksempel 9(1) og Referanseeksempel 17(3) gjentatt for å oppnå de følgende forbindelser.

• 1-benzo[b]tiofen-5-yl-aceton

IR(KBr) cm^{-1} : 1712, 1311, 1159, 708

NMR(CDCl_3) δ : 2,17(3H, s), 3,80(2H, s), 7,17(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,29(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,45(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,65(1H, s), 7,84(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

• 1-benzo[b]tiofen-5-yl-2-propanol

IR(ren) cm^{-1} : 3386, 2968, 2928, 1051

NMR(CDCl_3) δ : 1,27(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1,56(1H, s), 2,76(1H, dd, $J=7, 13\text{Hz}$), 2,95(1H, dd, $J=5, 13\text{Hz}$), 3,9-4,2(1H, m), 7,19(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,28(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,44(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,66(1H, s), 7,82(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Preparateksempel 1

En høyhastighetsrørtypegranulator (VG-01; fremstilt av Powerex) blir fylt med 11,5 g 2-{[2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl]-(metyl)amino}-1-etanol-oksalat (forbindelsen i eksempel 68), 97 g delvis pregelatinert stivelse (Stivelse 1500, produkt fra Japan Karakon), 188,5 g laktose (Tabletose; Megre) og 3 g magnesiumstearat som har passert en 32 mesh sikt. Materialene blir blandet sammen ved en bladroterasjonshastighet på 600 opm og en hakker-rotasjonshastighet på 3200 opm i 10 minutter. Det blandete pulverformige materialet blir pakket i Nr.1 kapsel slik at én kapsel inneholder 300 mg av materialet. Således blir kapsler oppnådd.

Preparateksempel 2

En blanding bestående av 23 g 2-{[2-(benzo[b]-tiofen-5-yletoksy)etyl]-(metyl)amino}-1-etanol-oksalat og 66 g laktose (Tabletose; Megre) blir siktet ved hjelp av Powermill (PS-04S; Dulton) utstyrt med en 16 mesh sikt. Til pulveret som har passert sikten settes 120 g laktose, 120 g krystallinsk cellulose (Abisel; produkt fra Asahi Kasei) og 67 g maisstivelse. Blandingen således oppnådd blir homogenisert i 5 minutter. Deretter blir 4 g magnesiumstearat som har passert 32 mesh sikt satt til det homogeniserte pulver oppnådd ovenfor, og blandingen således oppnådd blir homogenisert i ytterligere 5 minutter

for å oppnå en tablett-formingspulver. Pulveret blir formet til tablett ved hjelp av en roterernde tabletteringsmaskin (HP-18; fremstilt av Hata Tekko Co.) utstyrt med en pistill som har en diameter på 7,5 mm for å oppnå et 200 mg vekt tablettpreparat.

5 **Preparateksempel 3**

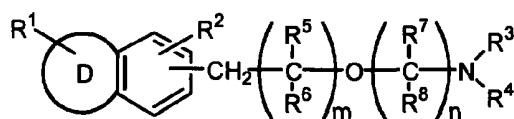
I 10 l av et fysiologisk saltvann (The Japanese Pharmacopoeia kvalitet) blir det oppløst 1,15 g 2-{{2-(2-benzo[b]tiofen-5-yletoksy)etyl}(metyl)-amino}-1-etanol-oksalat. Løsningen oppnådd således blir filtrert gjennom et membranfilter på 0,22 µm, og filtratet blir delt opp i 100 ml porsjoner og hellet i
10 steriliserte glassflasker. Ved å lukke flaskene med gummikorker fulgt av rulling med aluminiumslokk blir det oppnådd en injeksjon.

INDUSTRIELL ANVENDELIGHET

N-alkoksyalkyl-N,N-dialkylaminderivatet eller et salt derav ifølge foreliggende
15 oppfinnelse viser utmerket anti-hypoksi-aktivitet, nerve-beskyttende aktivitet og nerve-regenereringsfremmende aktivitet og derfor er anvendelige som et middel for anvendelse ved behandling av neurodegenerative sykdommer så som Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, amyotrof lateralsklerose, Huntingtons chorea , diabetisk nevropati, medikament-fremkalt nevropati, traumatisk nevropati, etc.



1. N-alkoksyalkyl-N,N-dialkylaminderivat representert ved den følgende generelle
5 formel eller dens salt:

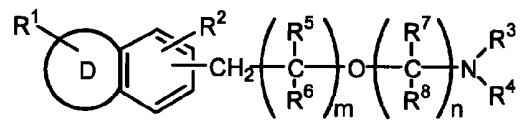


- hvor R^1 og R^2 er like eller forskjellige og representerer minst én gruppe valgt fra gruppen
bestående av et hydrogenatom, et halogenatom, hydroksyl- eller karboksylgruppe, C_{1-6}
10 alkyl-, fenyl-, pyridyl-, aminokarbonyl-, aminokarbonyl- C_{1-6} alkyl-, hydroksy- C_{1-6} alkyl,
 C_{1-6} alkyltio-, og C_{1-6} alkoksy-;
 R^3 og R^4 er like eller forskjellige og representerer C_{1-6} alkyl eller fenyl- C_{1-4} alkyl som kan
være substituert med minst en gruppe valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en
nitrogruppe eller en C_{1-2} alkoksygruppe; C_{3-7} cykloalkyl, hydroksy- C_{1-6} alkyl, formyl, di- C_{1-6}
15 alkylamino- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylkarbonyl, C_{1-6} alkoksy- C_{1-6} alkyl, C_{2-7} alkynyl, C_{1-6}
alkoksykarbonyl- C_{1-6} alkyl, benzoyloksy- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoyloksy- C_{1-6} alkyl, karboksy,
karboksy- C_{1-6} alkyl, og karboksy- C_{2-7} alkenyl-karbonyloksy- C_{1-6} alkyl;
hver av mR^5 , mR^6 , nR^7 og nR^8 er like eller forskjellige og representerer et hydrogenatom
eller en C_{1-6} alkylgruppe; ringen D representerer en 5- eller 6-leddet heterocyklisk ring eller
20 hydrokarbonring; m representerer et helt tall på 1-5; og n representerer et helt tall på 1-6,
hvor den 5- eller 6-leddete heterocykliske ring omfatter pyrazin-, pyridin-, furan-, tiofen-,
tiazol-, imidazol-, pyran-, 1,3-oksazolan- eller dioksanringer;
den 5- eller 6-leddete hydrokarbonring omfatter benzen-, cykloheksen-, cyklopenten-,
cykloheksan- eller cyklopentanringer.

25

2. N-alkoksyalkyl-N,N-dialkylaminderivat eller dens salt derav ifølge krav 1, hvor
nevnte ring D er en 5- eller 6-leddet heterocyklisk ring.
3. N-alkoksyalkyl-N,N-dialkylaminderivat eller dets salt ifølge krav 1, hvor nevnte
30 ring D er en 5- eller 6-leddet hydrokarbonring.

4. Middel som inneholder et N-alkoksyalkyl-N,N-dialkylaminderivat representert ved den følgende generelle formel:



5

ifølge krav 1 for behandling av neurodegenerative sykdommer.