



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **310068**

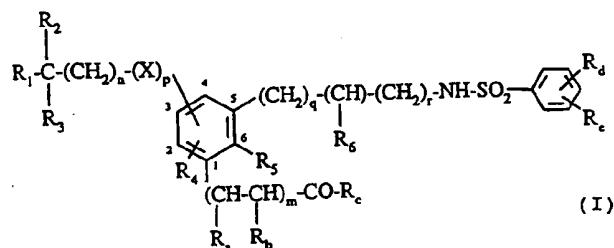
(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 C 311/16, 311/20, A 61 K 31/18

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19980842	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	1998.02.27	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	1998.02.27	(30) Prioritet	1997.02.28. FR. 9702445
(41) Alm. tilgj.	1998.08.31		
(45) Meddelt dato	2001.05.14		
(71) Patenthaver	Adir et Cie, 1, rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cedex, FR		
(72) Oppfinner	Gilbert Lavielle, La Celle-Saint-Cloud, FR Bernard Cimetiere, Paris, FR Tony Verbeuren, Vernouillet, FR Serge Simonet, Conflans-Sainte-Honorine, FR Jean-Jacques Descombes, Neuilly-Plaisance, FR		
(74) Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, 0306 Oslo		

(54) Benevnelse	Nye benzensulfonylaminforbindelser, fremgangsmåte ved fremstilling derav, samt farmasøytiske sammensetninger inneholdende slike
(56) Anførte publikasjoner	Ingen
(57) Sammendrag	Forbindelse med formel (I):



hvor R_a og R_b , som kan være identiske eller forskjellige, representerer et hydrogenatom eller en alkylgruppe, eller alternativt danner R_a og R_b sammen en binding; R_c representerer en hydroksylgruppe, en eventuelt substituert alkoksygruppe eller en eventuelt substituert aminogruppe; R_1 representerer et hydrogenatom eller en $-O-NO_2-$, $-O-NO-$ eller $-S-NO-$ gruppe; R_2 og R_3 , som kan være identiske eller forskjellige, representerer et hydrogenatom, en alkylgruppe eller en eventuelt substituert fenylgruppe; X representerer et oksygenatom eller en $-NH-CO-$ gruppe; m representerer 0 eller 1; n representerer et helt tall, slik at $0 \leq n \leq 6$; p representerer 0 eller 1; R_4 representerer et hydrogenatom, en eventuelt substituert alkylgruppe, en eventuelt substituert fenylgruppe eller en gruppe som definert i beskrivelsen; R_5 representerer et hydrogenatom eller en alkylgruppe; R_6 representerer et hydrogenatom eller en alkylgruppe, eller alternativt danner R_5 og R_6 sammen

en kjede, $-(CH_2)_t-$, hvor t representerer 1 eller 2; q representerer 0, 1 eller 2; r representerer et helt tall, slik at $0 \leq r \leq 6$; R_d og R_e , som kan være identiske eller forskjellige, representerer et hydrogen- eller halogenatom eller en alkyl-, alkoksy-, hydrok-syl- eller trihalogenalkylgruppe; idet det er underforstått at minst én $-O-NO_2-$, $-O-NO-$ eller $-S-NO-$ gruppe er nærværende i R_1 , R_4 eller R_6 .

Foreliggende oppfinnelse vedrører nye benzensulfonylamin-derivater som angitt i kravene 1-12, fremgangsmåte ved deres fremstilling som angitt i kravene 13-15 og farmasøytiske sammensetninger som inneholder dem som angitt i kravene 16-17.

I tillegg til det faktum at de er nye, innehar disse forbindelser antitromboksan A_2 -egenskaper som antagonister av tromboksan A_2 -reseptorer (TXA_2 -reseptorer), og samtidig har de NO-avgivende egenskaper.

TXA_2 er en metabolitt av arakidonsyre produsert av blodplater og av visse andre blodceller som forårsaker betraktelig konstriksjon av blodkarene, induserer blodplateaggregasjon og har proliferative egenskaper. Produksjonen av TXA_2 økes blant annet i koronarsykdommer (f.eks. angina pectoris, myokardialt infarkt) og i cerebrovaskulære tilfeller, og TXA_2 spiller en fundamental rolle i alle prosesser som fører til trombotiske sykdommer. I tillegg er denne mediator involvert i mange andre humanpatologier, så som diabetes, hypertensjon og aterosklerose (J.C. Ansquer, STV, 4, 161-167, 1992).

Det er således fordelaktig å syntetisere substanser som er i stand til å eliminere de proaggregerende, vasokonstriktive og proliferative aktiviteter hos TXA_2 ; i lys av det faktum at disse virkninger frembringes ved hjelp av intermediære spesifikke membranreseptorer (TP-reseptorer), har TP-reseptorantagonistmolekyler blitt syntetisert.

Det er nylig blitt oppdaget at nitrogenmonoksid (NO) er et molekyl som er involvert i mange forskjellige fysiologiske reaksjoner; NO er en vasodilator produsert av endotele celler, et middel som arbeider mot blodplateaggreganten produsert av blodplatene, en neurotransmitter som foreligger i nitriderge neuroner, og en substans hvis produksjon (av NO-syntaser) induseres i kroppen etter inflammatoriske stimuli. I tillegg innehar NO også antiproliferative egen-

skaper (Moncada og Higgs, N. Engl. J. Med., 329:2002-2012, 1993).

Nitroderivater, så som nitroglyserin, har vært brukt i
5 behandlingen av koronarsykdommer i mange tiår. Innvirkningen av dets derivater er basert på det faktum at disse produkter er NO-donorer hvis produksjon og/eller frigivelse kompromitteres i sykdommene. NO-donorsubstansene er vasodilatorer og også antiblodplateaggregerende midler (J.S.
10 Stamler, JACS, 1529-1536, 1991; I. Salvemini et al., Biochem. Pharmacol., 44, 17-24, 1992). NO-donorsubstanser er således nyttige for kardiovaskulær patologi som involverer vasospasmer og/eller blodplateaggregasjon og/eller proliferasjon.

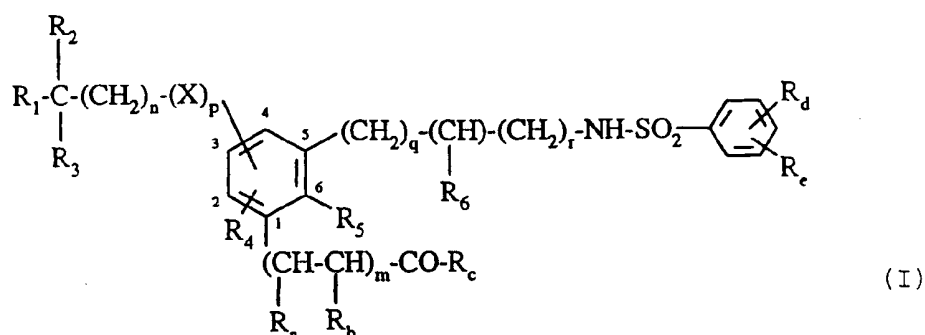
15 Det var således spesielt fordelaktig å studere substanser med de to egenskaper. Inhibering av virkningene av en vasokonstriktiv, proaggregerende, proliferativ substans (TXA₂) frigitt i overskudd i de beskrevne sykdommer, og å
20 erstatte en vasodilatorisk, antiaggregerende, antiproliferativ substans (NO) hvis produksjon og/eller frigivelse kompromitteres, er i virkeligheten en spesielt fordelaktig strategi som fører til produkter som vil være i stand til å restituere en malfunksjon maksimalt. Denne strategi fører
25 effektivt til oppdagelsen av substanser som har to uavhengige, men synergistiske aktiviteter i blodplater og blodkar. Én betraktelig fordel i denne synergismestrategi er at dosene av NO-donoren kan være relativt lav for å unngå de overdrevne hemodynamiske konsekvenser som normalt er forbundet med behandling med nitroderivater.
30

Produktene er således nyttige som TP-reseptorantagonister og NO-donorer i behandlingen og/eller forebyggelsen av sykdommer hvor TXA₂ er involvert, og nivåene og/eller
35 aktiviteten av NO reduseres, så som f.eks. kardiovaskulære og cerebrovaskulære sykdommer og trombotiske sykdommer, samt vaskulære komplikasjoner som følger patologiske til-

stander forbundet med overdreven TXA_2 -produksjon eller -aktivitet og/eller redusert NO-produksjon eller -aktivitet (f.eks. restenose, vaskulære komplikasjoner i diabetes, hypertensjon, aterosklerose, Raynauds sykdom, nyresykdom, lungesykdom). Som TP-reseptorantagonister og NO-donorer innehar disse produkter også egenskaper for å beskytte den gastriske vegg (M.L. Ogletree et koll., J. Pharm. Exp. Ther., 263, 374-380, 1992; S.J. Konturek et al., Scand. J. Gastroenterol., 30, suppl. 220, 22-27, 1995), og de kan være velgjørende i impotens (Moncada og Higgs, N. Engl. J. Med., 329, 2002-2012, 1993).

TP-reseptorantagonister kan også anvendes i astma (E. Samara, Cardiovasc. Drug. Rev., 14, 272-282, 1996). I kraft av de inhibitoriske egenskaper av blodplateaggregasjon kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen også eventuelt være nyttige ved behandling av migrene (P. Puig-Parellada et al., Prostagland. Leukotr. Essential Fatty Acids, 49, 537-547, 1993).

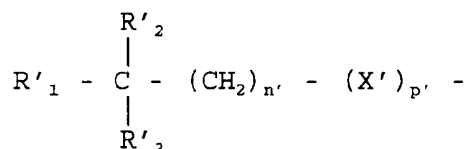
Nærmere bestemt vedrører foreliggende oppfinnelse forbindelsene med formel (I):



hvor:

R_a og R_b , representerer et hydrogenatom, eller alternativt danner R_a og R_b sammen en binding,

- R_c representerer en hydroksylgruppe, en lineær eller forgrenet (C_1-C_6)-alkoksygruppe (eventuelt substituert med en $-O-NO_2-$, $-O-NO-$ eller $-S-NO$ -gruppe),
 R_1 representerer et hydrogenatom eller en $-O-NO_2-$, $-O-NO-$ eller $-S-NO$ -gruppe,
 R_2 og R_3 , som kan være identiske eller forskjellige, representerer et hydrogenatom eller en lineær eller forgrenet (C_1-C_6)-alkylgruppe,
 X representerer et oksygenatom eller en $-NH-CO$ -gruppe,
 m representerer 0 eller 1,
 n representerer et helt tall, slik at $0 \leq n \leq 6$,
 p representerer 0 eller 1,
 R_4 representerer et hydrogenatom, eller en gruppe:



hvor:

- R'_1 representerer et hydrogenatom eller en gruppe: $-O-NO_2$, $-O-NO$ eller $-S-NO$,
 R'_2 og R'_3 , som kan være identiske eller forskjellige, representerer et hydrogenatom eller en lineær eller forgrenet (C_1-C_6)-alkylgruppe,
 X' representerer et oksygenatom eller en $-NH-CO$ -gruppe,
 n' representerer et helt tall, slik at $0 \leq n' \leq 6$,
 p' representerer 0 eller 1,
 R_5 representerer et hydrogenatom,
 R_6 representerer et hydrogenatom, eller alternativt danner R_5 og R_6 sammen en kjede, $-(CH_2)_t-$, hvor t representerer 1 eller 2,
 q representerer 0, 1 eller 2,
 r representerer et helt tall, slik at $0 \leq r \leq 6$,
 R_d og R_e , som kan være identiske eller forskjellige, representerer et hydrogenatom, et halogenatom, eller en lineær eller forgrenet (C_1-C_6)-alkylgruppe,

idet det er underforstått at minst én $-O-NO_2-$, $-O-NO-$ eller $-S-NO$ -gruppe er til stede i R_1 , R_4 eller R_c , isomerene derav og addisjonssaltene derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

5

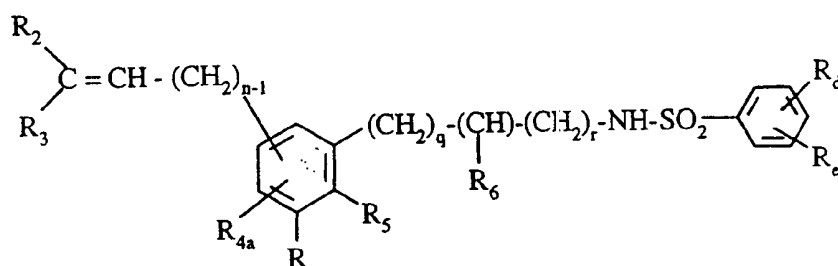
De foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen er de forbindelser hvor - sammen eller separat:

- R_a og R_b hver representerer et hydrogenatom, og m er lik 1,
- 10 - R_1 representerer en $-O-NO_2-$, $-O-NO-$ eller $-S-NO$ -gruppe,
- R_4 representerer et hydrogenatom,
- R_5 og R_6 sammen danner en kjede, $-(CH_2)_t-$,
- R_c representerer en hydroksylgruppe eller en lineær
- 15 eller forgrenet (C_1-C_6) -alkoksygruppe,
- R_d representerer et halogenatom,
- p er lik 0,
- r er lik 0.

- 20 Mer foretrukket vedrører oppfinnelsen forbindelsene med formel (I) hvor R_1 representerer en $-O-NO_2$ -gruppe når p er lik 0, R_a og R_b hver representerer et hydrogenatom når m er lik 1, R_4 representerer et hydrogenatom, R_5 og R_6 sammen danner en kjede, $-(CH_2)_t-$, med t lik 2 når q er lik 1, og r
- 25 er lik 0, R_d representerer et halogenatom når R_e representerer et hydrogenatom, og R_c representerer en hydroksylgruppe eller en lineær eller forgrenet (C_1-C_6) -alkoksygruppe.

- 30 Oppfinnelsen dekker også fremgangsmåten for fremstillingen av forbindelsene med formel (I).

- Fremgangsmåten for fremstillingen av derivatene med formel (I) hvor $p = p' = 0$, anvender som utgangsmateriale en
- 35 forbindelse med formel (II):

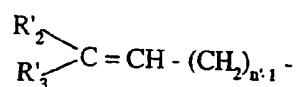


(II)

hvor:

$R_d, R_e, R_2, R_3, R_5, R_6, n, q$ og r har samme betydninger som i formel (I),

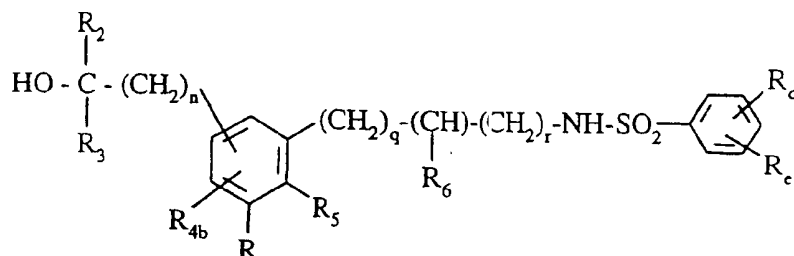
R_{4a} repræsenterer et hydrogenatom, eller en gruppe:



(hvor R'_2, R'_3 og n' har samme betydninger som i formel (I)),

og

R repræsenterer $-CH_2-CH_2-CO_2R'_c$ eller $-CO_2R'_c$ (hvor R'_c repræsenterer en lineær eller forgrenet (C_1-C_6)-alkyl-gruppe eventuelt substitueret med en hydroksylgruppe), hvilken forbindelse udsættes for en egnet oksiderende behandling, for at give forbindelsen med formel (III):



(III)

hvor:

$R, R_d, R_e, R_2, R_3, R_5, R_6, n, q$ og r har samme betydninger som ovenfor,

R_{4b} representerer et hydrogenatom, eller en gruppe:

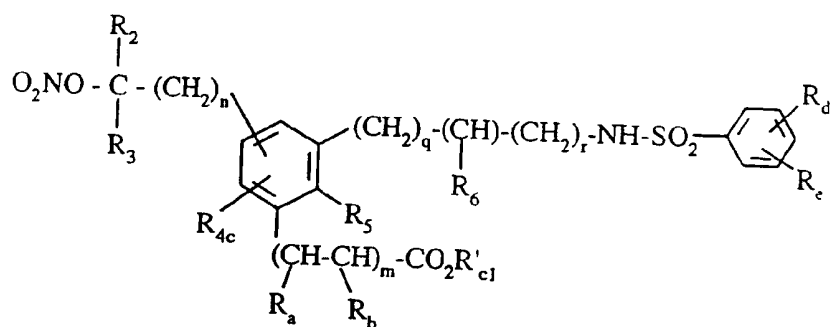


(hvor R'_2 , R'_3 og n' har samme betydninger som ovenfor),

hvilken forbindelse med formel (III) eventuelt omdannes når R representerer en gruppe, $-CO_2Alk$, til det tilsvarende aldehyd og deretter undergår en Wittig-reaksjon for å gi en forbindelse med formel (III), hvor gruppen R er erstattet med gruppen $-CH=CH-CO_2R'_c$,

hvilken forbindelse med formel (III):

enten får sin(e) hydroksylgruppe(r) omdannet til en OTs-gruppe (hvor Ts representerer tosylgruppen) eller til et bromatom, og utsettes for innvirkning av tetrabutylammoniumnitrat eller sølvnitrat, for å gi forbindelsen med formel (I/a), som er en spesifikk gruppe av forbindelsene med formel (I):



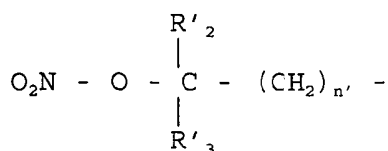
(I/a)

hvor:

R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_a , R_b , R_d , R_e , m , n , q og r har samme betydninger som i formel (I), og

R_{4c} representerer et hydrogenatom, eller en gruppe:

8

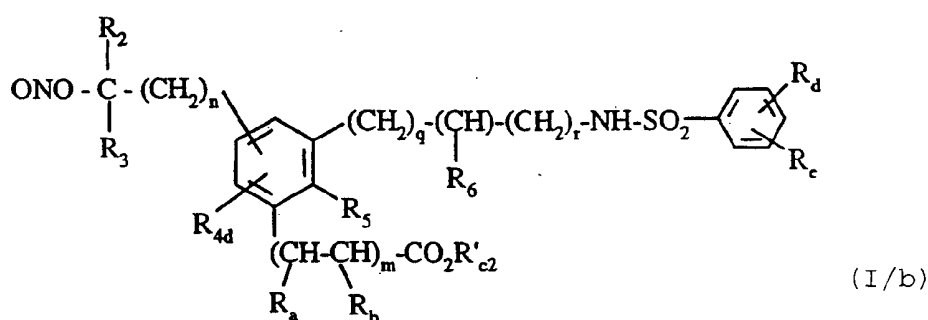


(hvor R'_2 , R'_3 og n' har samme betydninger som ovenfor),

og

R'_{c1} representerer en alkylgruppe (eventuelt substituert med en $-\text{O}-\text{NO}_2$ -gruppe),

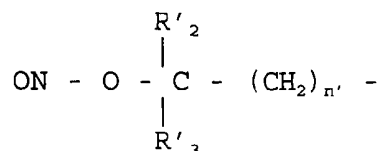
eller omsettes med tert.-butylnitritt for å gi forbindelsen med formel (I/b), som er en spesifikk gruppe av forbindelsene med formel (I):



hvor:

R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_a , R_b , R_d , m , n , q og r har samme betydninger som ovenfor, og

R_{4d} representerer et hydrogenatom, eller en gruppe:



(hvor R'_2 , R'_3 og n' har samme betydninger som ovenfor),

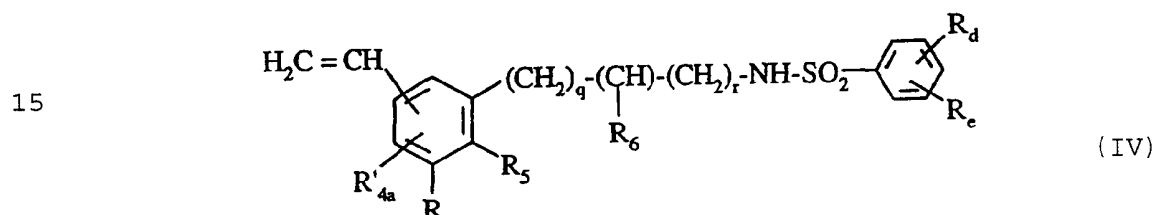
og

R'_{c2} representerer en alkylgruppe (eventuelt substituert med en $-\text{O}-\text{NO}$ -gruppe),

hvilke forbindelser med formel (I/a) eller (I/b) får esterfunksjonen omdannet, hvis ønsket, til den tilsvarende syre- eller amidfunksjon, hvilke forbindelser

- kan, ved behov, renses ifølge en standard rense-
teknikk,
- får sine isomerer separert, ved behov, ifølge en
standard separasjonsteknikk,
- 5 - omdannes, hvis ønskelig, til addisjonssaltene derav
med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

I fremgangsmåten for fremstillingen av forbindelsene med
formel (I), slik at p eller p' er lik 1, og X og X' repre-
senterer -NH-CO-, er det anvendte utgangsmaterialet en
10 forbindelse med formel (IV):

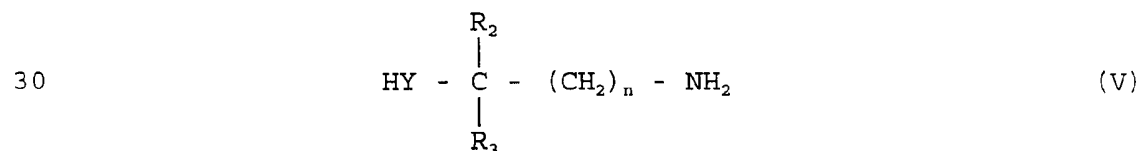


hvor:

20 R, Rd, Re, R5, R6, q og r har samme betydninger som ovenfor,
og

R'4a representerer et hydrogenatom, eller en vinylgruppe,
hvilken vinylgruppe eller hvilke vinylgrupper omdannes til
(en) formylgruppe(r) og deretter til den (de) tilsvarende
25 karboksylgruppe(r),

hvilken forbindelse omsettes med et amin med formel (V):



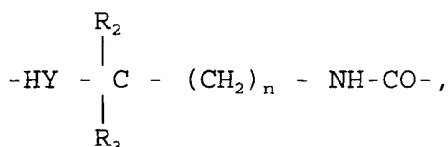
hvor:

35 R2, R3 og n har samme betydninger som i formel (I), og
Y representerer et svovel- eller oksygenatom,
for å gi forbindelsen med formel (VI):



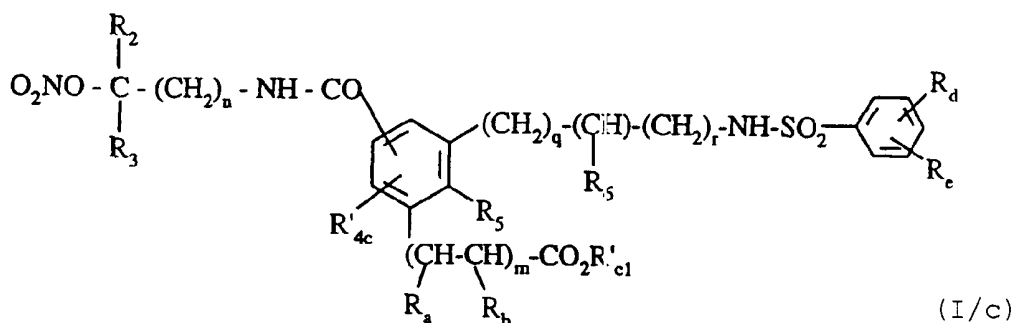
10 $R, R_d, R_e, R_5, R_2, R_3, R_6, Y, n, q$ og r har samme
betydninger som ovenfor,

15



20

25

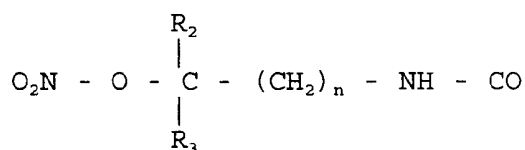


35

hvor:

$R_2, R_3, R_5, R_6, R_a, R_b, R_d, R_e, m, n, q$ og r har samme betydninger som i formel (I), og

R'_{4c} representerer et hydrogenatom, eller en gruppe:

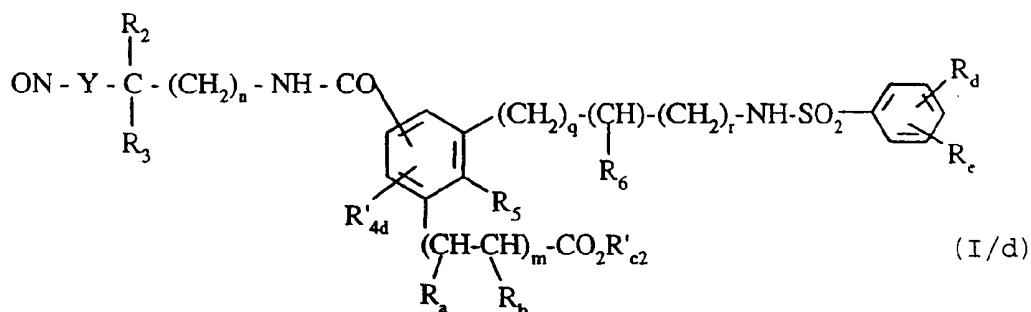


(hvor R_2, R_3 og n har samme betydninger som ovenfor),

og

R'_{c1} representerer en alkylgruppe (eventuelt substituert med en $-\text{O}-\text{NO}_2$ -gruppe),

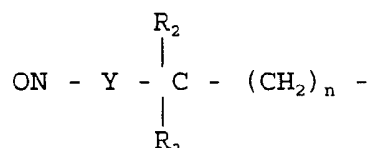
eller omsettes med tert.-butylnitritt for å gi forbindelsen med formel (I/d), som er en spesifikk gruppe av forbindelsene med formel (I):



hvor:

$Y, R_2, R_3, R_5, R_6, R_a, R_b, R_d, m, n, q$ og r har samme betydninger som ovenfor, og

R'_{4d} representerer et hydrogenatom, eller en gruppe:



(hvor Y, R_2, R_3 og n har samme betydninger som ovenfor),

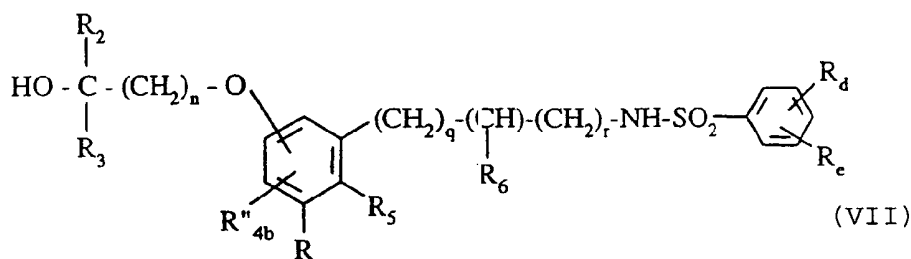
og

R'_{c2} representerer en alkylgruppe (eventuelt substituert med en $-\text{O}-\text{NO}$ -gruppe),

hvilke forbindelser med formel (I/c) eller (I/d) får esterfunktjonen omdannet, hvis ønsket, til den tilsvarende syre- eller amidfunktjon, hvilke forbindelser

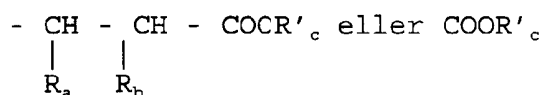
- kan, ved behov, renses ifølge en standard renseteknikk,
- får sine isomerer separert, ved behov, ifølge en standard separasjonsteknikk,
- omdannes, hvis ønskelig, til addisjonssaltene derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

I fremgangsmåten for fremstillingen av forbindelsene med formel (I), slik at X representerer et oksygenatom, er det anvendte utgangsmaterialet en forbindelse med formel (VII):



hvor:

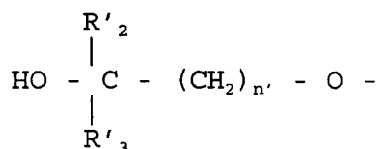
R_2 , R_3 , R_5 , R_d , R_e , r , q og n er som definert i formel (I), R representerer en gruppe:



(hvor R'_e representerer en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)-alkylgruppe eventuelt substituert med en hydroksylgruppe, og R_a og R_b er som definert i formel (I)),

og

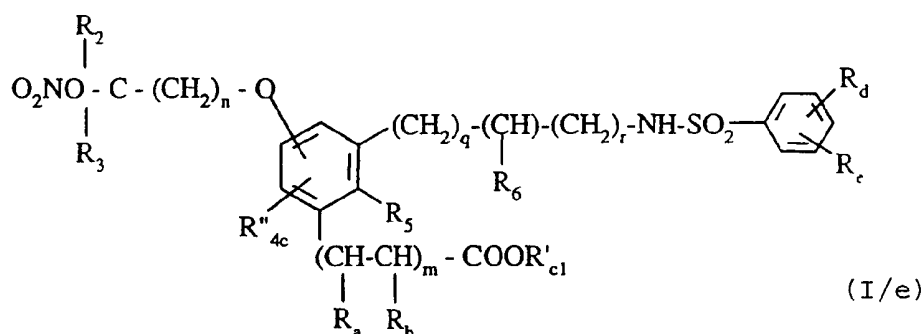
R''_{4b} representerer et hydrogenatom, eller en gruppe:



(hvor n' , R'_2 , R'_3 er som definert i formel (I)),

hvilken forbindelse med formel (VII):

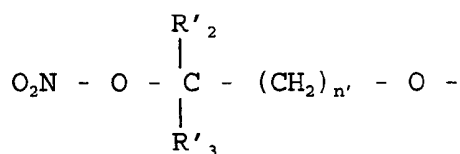
enten får sin(e) hydroksylgruppe(r) omdannet til en OTs-gruppe (hvor Ts representerer tosylgruppen) eller til et bromatom, og utsettes for innvirkning av tetrabutylammoniumnitrat eller sølvnitrat, for å gi forbindelsen med formel (I/e), som er en spesifikk gruppe av forbindelsene med formel (I):



hvor:

R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_a , R_b , R_d , R_e , m , n , q og r har samme betydninger som i formel (I), og

R''_{4c} representerer et hydrogenatom, eller en gruppe:

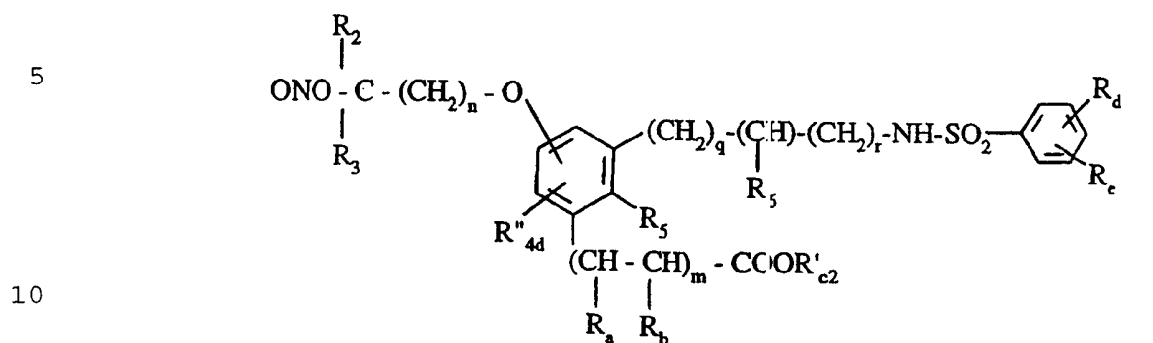


(hvor R'_2 , R'_3 og n' har samme betydninger som ovenfor),

og

R'_{c1} representerer en alkylgruppe eventuelt substituert med en $-O-NO_2$ -gruppe,

eller omsettes med tert.-butylnitritt for å gi forbindelsen med formel (I/f), som er en spesifikk gruppe av forbindelsene med formel (I):

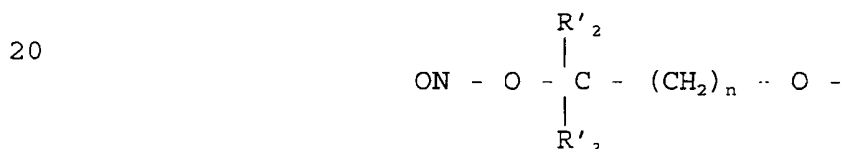


(I/f)

15 hvor:

$\text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_5, \text{R}_6, \text{R}_a, \text{R}_b, \text{R}_d, \text{R}_e, n, m, q$ og r har samme betydninger som i formel (I),

R''_{4d} representerer et hydrogenatom, eller en gruppe:



25 (hvor R'_2, R'_3 og n , har samme betydninger som ovenfor),

og

R'_{c2} representerer en alkylgruppe eventuelt substituert med en $-\text{O}-\text{NO}$ -gruppe,

30 hvilken forbindelse med formel (I/e) eller (I/f) får esterfunksjonen omdannet, hvis ønsket, til den tilsvarende syre- eller amidfunksjon, hvilken forbindelse

- kan, ved behov, renses ifølge en standard renseteknikk,

35 - får sine isomerer separert, ved behov, ifølge en standard separasjonsteknikk,

- omdannes, hvis ønskelig, til addisjonssaltene derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

Oppfinnelsen dekker også farmasøytiske sammensetninger inneholdende som aktivt prinsipp minst én forbindelse med formel (I) med én eller flere inerte, ikke-toksiske egnede eksipienser. Blant de farmasøytiske sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan nevnes mer spesielt de sammensetninger som er egnet for oral, parenteral (intravenøs eller subkutan) eller nasal administrasjon, enkle eller sukkerbelagte tabletter, sublinguale tabletter, gelatinkapsler, sugetabletter, suppositorier, kremer, salver, dermale geler, injiserbare preparater, drikkbare suspensjoner etc.

Den egnede dose kan tilpasses ifølge lidelsens natur og alvor, administrasjonsruten og pasientens alder og vekt. Denne dosering varierer fra 10 til 1000 mg pr. dag i ett eller flere doseinntak.

Eksempelene som følger, illustrerer oppfinnelsen, men begrenser den ikke på noen måte. De anvendte utgangsmaterialer er utgangsmaterialer som er kjent eller fremstilles ifølge kjente fremgangsmåter.

Forbindelsene beskrevet i fremstillingene fører til syntetiske mellomprodukter som er nyttige for fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

Fremstilling A

Metyl-3-[6-(4-klorfenylsulfonyl)amino-2-vinyl-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl]propanoat

Trinn A: Etyl-6-(4-klorfenylsulfonyl)amino-2-trimetylsilyl-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-ylkarboksylat

290 mmol 6-(4-klorfenylsulfonyl)amino-2-okso-5,6,7,8-tetrahydro-2H-benzo[e]pyran (forbindelse 1) tilsettes til 540 g etyltrimetylsilylpropionat. Reaksjonsblandingen bringes til 200 °C under omrøring. Etter homogenisering tilsettes 290 mmol av forbindelse 1, og reaksjonsblandingen omrøres ved 200 °C opp til en ny homogenisering. Ytterligere 290

mmol av forbindelse 1 tilsettes så, og reaksjonsblandingen omrøres ved 200 °C i 16 timer. Overskuddet av etyltrimetylsilylpropionat avdestilleres. Residuet renses ved kromatografi på en kiselkolonne under anvendelse av en blanding av sykloheksan og etylacetat (80/20) som eluent, og det forventede produkt erholdes etter krystallisasjon fra eter. Smeltepunkt: 104 °C.

Trinn B: 6-(4-klorfenylsulfonyl)amino-2-trimetylsilyl-1-hydroksymetyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen

645 mmol litiumaluminiumhydrid anbringes under omrøring i 350 ml vannfri eter. En løsning av 28,7 g aluminiumklorid i 700 ml vannfri eter tilsettes ved værelsestemperatur, etterfulgt av en løsning på 215 mmol av forbindelsen beskrevet i trinnet ovenfor. Blandingen omrøres over natten ved værelsestemperatur. Etter tilsetning av 100 ml metanol og filtrering av ammoniumsaltene gjennom celitt erholdes det forventede produkt.

Trinn C: 6-(4-klorfenylsulfonyl)amino-2-trimetylsilyl-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-ylkarboksaldehyd

Til en løsning av 90 g av produktet erholdt i trinnet ovenfor i 1 l diklormetan tilsettes ved værelsestemperatur 239 g 4-benzylpyridiniumdikromat. Etter omrøring i 1 time ved værelsestemperatur inndampes løsningsmidlet, og etylacetat tilsettes. Kromsaltene faller ut og avfiltreres. Filtratet vaskes med 0,1 N saltsyre og tørkes. Etter rensing ved kromatografi på en kiselkolonne idet man anvender en blanding av sykloheksan og etylacetat (80/20) som eluent, erholdes det forventede produkt.

Trinn D: 6-(4-klorfenylsulfonyl)amino-2-jod-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-ylkarboksaldehyd

Til en løsning av 158 mmol av produktet erholdt i trinnet ovenfor i 650 ml diklormetan tilsettes ved værelsestemperatur 250 ml av en 1 M løsning av jodklorid i diklormetan. Etter omrøring over natten ved værelsestemperatur er meste-

parten av løsningsmidlet avdampet, og eter tilsettes, hvilket forårsaker utfelling av det forventede produkt.

Trinn E: 6-(4-klorfenylsulfonfyl)amino-2-vinyl-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-ylkarboksaldehyd

150 mmol av produktet erholdt i trinnet ovenfor, 50 g vinyltributyltinn og 5 g tetrakis(trifenylfosfin)palladium holdes ved 110 °C i 3 timer under omrøring i 300 ml N-metylpyrrolidinon. Løsningsmidlet avdampes, og residuet tas opp i 200 ml diklormetan og behandles med vandig 10 % kaliumfluoridløsning. Etter ekstraksjon, tørking og rensing ved kromatografi på en kiselkolonne idet man anvender en blanding av etylacetat og sykloheksan (80/20) som eluent, erholdes 46,2 g av det forventede produkt.

Trinn F: Metyl-3-[6-(4-klorfenylsulfonfyl)amino-2-vinyl-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl]prop-2-enoat

123 mmol av forbindelsen erholdt i trinnet ovenfor og 50 g (karbometoksymetyliden)trifenylfosforan holdes under tilbakeløp i 3 timer i 300 ml toluen. Etter inndamping av løsningsmidlet og rensing av residuet ved kromatografi på en kiselkolonne idet man anvender en blanding av sykloheksan og etylacetat (50/50) som eluent, erholdes det forventede produkt.

Trinn G: Metyl-3-[6-(4-klorfenylsulfonfyl)amino-2-vinyl-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl]propanoat

Til 2400 ml av en omrørt 0,1 N løsning av samariumjodid i THF tilsettes en løsning på 123 mmol av forbindelsen erholdt i trinnet ovenfor. Blandingen omrøres i 1 time ved værelsestemperatur. Etter tilsetning av 150 ml vannfri metanol omrøres blandingen over natten. Løsningsmidlet dampes deretter vekk, og residuet tas opp i diklormetan og vaskes med 0,1 N saltsyre. De organiske faser tørkes, og etter rensing ved kolonnekromatografi idet man anvender en blanding av sykloheksan og etylacetat (80/20) som eluent,

erholdes det forventede produkt etter omkrystallisasjon fra eter. Smeltepunkt: 138 °C.

5 Fremstilling B

Metyl-3-[6-(4-klorfenylsulfonyl)amino-3-vinyl-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl]propanoat

10 Trinn A: Etyl-3-brom-6-(4-klorfenylsulfonyl)amino-2-trimetylsilyl-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-ylkarboksylat

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i trinn A i fremstilling A under anvendelse av 3-brom-6-(4-klorfenylsulfonyl)amino-2-okso-5,6,7,8-tetrahydro-2H-benzo[e]pyran som utgangsmateriale. Smeltepunkt. 134 °C.

Trinn B: Etyl-3-brom-6-(4-klorfenylsulfonyl)amino-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-ylkarboksylat

20 73 mmol av forbindelsen beskrevet i trinnet ovenfor oppvarmes under tilbakeløp i 4 timer i 300 ml trifluoreddiksyre. Etter inndamping av syren renses residuet ved kolonnekromatografi idet man anvender en blanding av sykloheksan og etylacetat (80/20) som eluent, og gir det forventede produkt.

25 Trinn C: 3-brom-6-(4-klorfenylsulfonyl)amino-1-hydroksymetyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i trinn B i fremstilling A, utgående fra 30 forbindelsen erholdt i trinnet ovenfor.

Trinn D: 3-brom-6-(4-klorfenylsulfonyl)amino-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-ylkarboksaldehyd

35 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i trinn C i fremstilling A, utgående fra forbindelsen erholdt i trinnet ovenfor. Smeltepunkt: 145 °C.

Trinn E: Metyl-3-[3-brom-6-(4-klorfenylsulfonfyl) amino-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl]prop-2-enoat

5 Til en løsning av 30 mmol av det forventede produkt i trinnet ovenfor i 200 ml toluen tilsettes 12 g (karbo-
metoksymetyliden)trifenylfosforan. Løsningen oppvarmes
under tilbakeløp i 3 timer. Etter inndamping av løsnings-
midlet og rensing av residuet ved kromatografi på en kisel-
kolonne idet man anvender en blanding av sykloheksan og
etylacetat (50/50) som eluent, erholdes det forventede
10 produkt.

Trinn F: Metyl-3-[3-brom-6-(4-klorfenylsulfonfyl) amino-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl]propanoat

15 Til en løsning av 35 mmol av produktet erholdt i trinnet
ovenfor i 100 ml metanol tilsettes 2,10 g koboltklorid-
heksahydrat, etterfulgt av porsjonsvis tilsetning av 2,66 g
natriumborhydrid. Reaksjonsblandingen omrøres i 2 timer ved
værelsestemperatur og filtreres deretter. Løsningsmidlet
avdampes. Residuet renses ved kromatografi på en kisel-
20 kolonne under anvendelse av en blanding av sykloheksan og
etylacetat (80/20) som eluent, og gir det forventede pro-
dukt etter krystallisasjon fra eter. Smeltepunkt: 110 °C.

Trinn G: Metyl-3-[6-(4-klorfenylsulfonfyl) amino-3-vinyl-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl]propanoat

25 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmå-
ten beskrevet i trinn E i fremstilling A, utgående fra
forbindelsen beskrevet i trinnet ovenfor.

30 Fremstilling C

Tert.-butyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonfyl) aminol-3-vinyl-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl]propanoat

35 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmå-
ten beskrevet i fremstilling B, idet man i trinn E erstat-
ter (karbometoksymetyliden)trifenylfosforanet med (karbo-
tert.-butoksymetyliden)trifenylfosforan.

Fremstilling D

Metyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-2-(2-hydroksyetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}prop-2-enoat

5

Trinn A: {6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-2-(2-hydroksyetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}karboksaldehyd

Til 7,6 mmol av forbindelsen beskrevet i fremstilling A, trinn E, i 35 ml THF tilsettes 20 ml av en 1 M løsning av borat-/tetrahydrofurankompleks i THF. Etter omrøring i 2 timer ved værelsestemperatur avkjøles løsningen til 0 °C, og 8,5 ml vann tilsettes, etterfulgt av 7,6 g natriumperborattetrahydrat. Etter omrøring over natten avdampes THF, og residuet tas opp i diklormetan og ekstraheres deretter. Den organiske fase tørkes, konsentreres og renses ved kromatografi fra kiselgel idet man anvender en blanding av etylacetat og sykloheksan (50/50) som eluent, for å gi den forventede forbindelse.

20 Trinn B: Metyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-2-(2-hydroksyetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}prop-2-enoat

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i fremstilling A, trinn F, utgående fra forbindelsen beskrevet i trinnet ovenfor.

25

Fremstilling E

Metyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-3-(2-hydroksyetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}prop-2-enoat

30 Trinn A: {6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-3-vinyl-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}karboksaldehyd

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i fremstilling A, trinn E, utgående fra forbindelsen beskrevet i fremstilling B, trinn D.

35

Trinn B: {6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-3-(2-hydroksyetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}karboksaldehyd

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i fremstilling D, trinn A, utgående fra forbindelsen beskrevet i trinnet ovenfor.

5 Trinn C: Metyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-3-(2-hydroksyetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}prop-2-enoat

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i fremstilling A, trinn F, utgående fra forbindelsen beskrevet i trinnet ovenfor.

10

Fremstilling F

Metyl-3-{3-allyl-6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propanoat

15 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i fremstilling B, idet man i trinn G erstatter vinyltributyltinn med allyltributyltinn.

Fremstilling G

20 Etyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-3-vinyl-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}karboksylat

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i fremstilling A, trinn E, utgående fra forbindelsen beskrevet i fremstilling B, trinn B.

25 Fremstilling H

Metyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-2-(2-hydroksyetoksy)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propanoat

30 Trinn A: {6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-2-(2-hydroksy-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}karboksaldehyd

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet av Vollhart (Angew. Chem. Int. Eng., 1984, s. 539), utgående fra forbindelsen beskrevet i fremstilling A, trinn C.

35

Trinn B: {6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-2-(2-hydroksyetoksy)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}karboksaldehyd

En løsning av 2 mmol av forbindelsen beskrevet i trinnet ovenfor i 25 ml aceton oppvarmes i nærvær av 3,8 mmol kaliumkarbonat i 10 minutter. 3,8 mmol 2-brometanol tilsettes deretter, og mediet oppvarmes under tilbakeløp i 6 timer. Etter avkjøling og filtrering konsentreres filtratet. Det erholdte residuum tas opp i en blanding av etylacetat og vann og ekstraheres. Den organiske fase vaskes med 20 % natriumhydroksidløsning og deretter med mettet, vandig natriumkloridløsning, tørkes og konsentreres for å gi den forventede forbindelse.

Trinn C: Metyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-2-(2-hydroksyetoksy)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propanoat

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i fremstilling A, trinnene F og G, utgående fra forbindelsen beskrevet i trinnet ovenfor.

Fremstilling I

Metyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-2,3-bisvinyl-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propanoat

Trinn A: Etyl-3-{3-brom-6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-2-jod-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}karboksylat

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i fremstilling A, trinn D, utgående fra forbindelsen beskrevet i fremstilling B, trinn A.

Trinn B: {3-brom-6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-2-jod-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}karboksaldehyd

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i fremstilling A, trinnene B og C, utgående fra forbindelsen beskrevet i trinnet ovenfor.

Trinn C: Metyl-3-{3-brom-6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-2-jod-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propanoat

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i fremstilling A, trinnene F og G, utgående fra forbindelsen beskrevet i trinnet ovenfor.

5 Trinn D: Metyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-2,3-bisvinyl-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propanoat

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i fremstilling A, trinn E, utgående fra forbindelsen beskrevet i trinnet ovenfor, idet man sørger
10 for å følge støkiometrien.

Fremstilling J

Vinyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-2-vinyl-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propanoat

15 Det forventede produkt erholdes ved en transesterifikasjonsreaksjon under anvendelse av vinylalkoholen (fremstilt *in situ* ved metoden beskrevet av Rodler et al., J. Am. Chem. Soc., 1984, 106, 4029) av forbindelsen beskrevet i fremstilling B.

20

Fremstilling K

Metyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)aminoetyl]-2-vinyl-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propanoat

25 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i fremstilling A, utgående fra 6-(4-klorfenylsulfonyl)aminoetyl-2-okso-5,6,7,8-tetrahydro-2H-benzo[e]pyran.

Fremstilling L

30 Metyl-3-{6-[(4-fluorfenylsulfonyl)amino]-2-vinyl-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propanoat

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i fremstilling A, utgående fra 6-(4-fluorfenylsulfonyl)amino-2-okso-5,6,7,8-tetrahydro-2H-benzo[e]-
35 pyran.

Fremstilling M

Metyl-3-{[6-toluylsulfonyl]amino}-2-vinyl-5,6,7,8-tetra-
hydronaft-1-yl}propanoat

5 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmå-
ten beskrevet i fremstilling A, utgående fra 6-toluyl-
sulfonylamino-2-okso-5,6,7,8-tetrahydro-2H-benzo[e]pyran.

Fremstilling N

10 Metyl-3-{5-{2-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]etyl}-2-vinyl-
fenyl}propanoat

Fremstilling O

15 Metyl-3-{5-{2-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]etyl}-3-vinyl-
fenyl}propanoat

Eksempel 1

Metyl-3-{[6-(4-klorfenylsulfonyl)amino]-2-(2-nitroksyetyl)-
5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propanoat

20 Trinn A: Metyl-3-[6-(4-klorfenylsulfonyl)amino-2-(2-
hydroksyetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl]propanoat

Til 11,5 mmol av forbindelsen beskrevet i fremstilling A i
50 ml THF tilsettes 25 ml av en 1 N løsning av boran-tetra-
hydrofurankompleks i THF. Etter omrøring i 2 timer ved
25 værelsestemperatur avkjøles løsningen til 0 °C, og 12,5 ml
destillert vann tilsettes, etterfulgt av 11,5 g natrium-
perborattetrahydrat. Etter omrøring over natten avdampes
THF. Etter ekstraksjon med diklormetan, tørking og inn-
damping av løsningsmidlet renses residuet ved kromatografi
30 på en kiselkolonne idet man anvender en blanding av etyl-
acetat og sykloheksan (50/50) som eluent, og gir det for-
ventede produkt. Smeltepunkt: 132 °C.

35 Trinn B: Metyl-3-[6-(4-klorfenylsulfonyl)amino-2-(2-tosyl-
oksyetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl]propanoat

Til 2,41 mmol av forbindelsen erholdt i trinnet ovenfor i
20 ml diklormetan tilsettes 0,8 ml pyridin og deretter 0,92

g tosylklorid. Etter omrøring over natten ved værelses-
temperatur vaskes blandingen med 1 N saltsyre og tørkes.
Etter inndamping av løsningsmidlet og rensing ved kromato-
grafi på en kiselkolonne idet man anvender en blanding av
5 sykloheksan og etylacetat (70/30) som eluent, erholdes det
forventede produkt.

Trinn C: Metyl-3-[6-(4-klorfenylsulfonyl)amino-2-(2-
nitroksyetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl]propanoat

10 10,4 mmol av forbindelsen beskrevet i trinnet ovenfor og
0,47 g tetrabutylammoniumnitrat oppvarmes under tilbakeløp
i 2 timer i 50 ml toluen. Etter inndamping av toluenet og
rensing ved kromatografi på en kiselkolonne idet man anven-
der en blanding av sykloheksan og etylacetat (70/30) som
15 eluent, erholdes det forventede produkt.

Eksempel 2

3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-2-(2-nitroksyetyl)-
5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propionsyre

20 7,97 mmol av forbindelsen beskrevet i eksempel 1 oppvarmes
oppvarmes under tilbakeløp i 2 timer i 20 ml metanol i
nærvær av 1,6 ml 1 N natriumhydroksid. Løsningen filtreres,
mesteparten av metanolen inndampes, og 10 ml vann tilset-
tes, etterfulgt av 1 N saltsyre inntil pH = 1. Den erholdte
25 felling tørkes og omkrystalliseres i eter og gir den for-
ventede forbindelse. Smeltepunkt: 175 °C (spalting).

Eksempel 3

Metyl-3-[6-(4-klorfenylsulfonyl)amino-2-nitroksymetyl-
30 5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl]propanoat

Trinn A: Metyl-3-[6-(4-klorfenylsulfonyl)amino-2-hydroksy-
metyl-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl]propanoat

35 2 g av produktet beskrevet i fremstilling A utsettes for
ozonolyse ved -78 °C i 150 ml diklormetan. Etter 2 timer
ved -78 °C tilsettes 150 ml metanol, etterfulgt av langsom
tilsetning 5 g natriumborhydrid. Reaksjonsblandingen brin-

ges til værelsestemperatur og omrøres over natten. Etter tilsetning av mettet, vandig natriumbikarbonatløsning og inndamping av mesteparten av metanolen ekstraheres reaksjonsblandingen med diklormetan. Den organiske fase tørkes og inndampes. Rensing ved kromatografi på en kiselkolonne idet man anvender en blanding av etylacetat og sykloheksan (50/50) som eluent, gir det forventede produkt.

Trinn B: Metyl-3-[6-(4-klorfenylsulfonyl)amino-2-brom-metyl-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl]propanoat

Til en løsning av 2,68 g trifenylfosfin i 50 ml diklormetan tilsettes ved værelsestemperatur en løsning av 2,12 g karbontetrabromid i 25 ml diklormetan. Den gule løsning omrøres i 15 minutter, og en løsning av 1,77 g av produktet beskrevet i trinnet ovenfor i 50 ml diklormetan tilsettes. Etter omrøring ved værelsestemperatur i 1 time avdampes løsningsmidlet. Rensing ved kromatografi på en kiselkolonne idet man anvender en blanding av sykloheksan og etylacetat (80/20) som eluent, gir det forventede produkt.

Trinn C: Metyl-3-[6-(4-klorfenylsulfonyl)amino-2-nitroksymetyl-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl]propanoat

Til en løsning av 1 mmol av produktet erholdt i trinnet ovenfor i 10 ml acetonitril tilsettes en løsning av 250 mg sølvnitrat i 10 ml acetonitril. Etter omrøring ved værelsestemperatur over natten avfiltreres sølvbromidfellingen. Løsningsmidlet avdampes, og rensing ved kromatografi på en kiselkolonne idet man anvender en blanding av sykloheksan og etylacetat (80/20) som eluent, gir det forventede produkt.

Eksempel 4

3-[6-(4-klorfenylsulfonyl)amino-2-nitroksymetyl-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl]propionsyre

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i eksempel 2, utgående fra forbindelsen erholdt i eksempel 3.

Eksempel 5

Metyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-3-(2-nitroksyetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propanoat

5 Trinn A: Metyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-3-(2-hydroksyetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propanoat

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i trinn A i eksempel 1, utgående fra forbindelsen beskrevet i fremstilling B.

10

Trinn B: Metyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-3-(2-tosyl-oksyetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propanoat

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i trinn B i eksempel 1, utgående fra forbindelsen erholdt i trinnet ovenfor.

15

Trinn C: Metyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-3-(2-nitroksyetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propanoat

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i trinn C i eksempel 1, utgående fra forbindelsen erholdt i trinnet ovenfor.

20

Eksempel 6

3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-3-(2-nitroksyetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propionsyre

25

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i eksempel 2, utgående fra forbindelsen erholdt i eksempel 5.

30 Eksempel 7

Metyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-2-(2-nitrosotio-2-metylpropylkarbamoyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propanoat

Trinn A: Metyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-2-formyl-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propanoat

35

Til en løsning av 23 mmol av produktet beskrevet i fremstilling A i en blanding av 100 ml dioksan og 50 ml vann

tilsettes ved værelsestemperatur 2,5 g av en løsning av osmiumtetroksid i 2-metyl-2-propanol, etterfulgt av 20 g natriumperjodat. Etter omrøring over natten ved værelsestemperatur filtreres suspensjonen, og filtratet inndampes. Den erholdte olje tas opp i diklormetan, og denne organiske fase vaskes med vann, tørkes og inndampes. Residuet renses ved kromatografi på en kiselkolonne idet man anvender en blanding av sykloheksan og etylacetat (60/40) som eluent, og gir det forventede produkt. Smeltepunkt: 110 °C.

Trinn B: 6-(4-klorfenylsulfonyl)amino-1-(2-metoksykarbonyletyl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-karboksylsyre

Til en løsning av 6,88 mmol av produktet erholdt i trinnet ovenfor i 30 ml aceton tilsettes ved værelsestemperatur en løsning av 2,7 g kaliumpermanganat i 50 ml av en blanding av aceton og vann (50/50). Løsningen omrøres i 2 timer ved værelsestemperatur. Etter filtrering tilsettes 100 ml metanol, og løsningen oppvarmes under tilbaketilbake i 2 timer. Etter filtrering og inndamping av løsningsmidlet tilsettes 100 ml vann. Etter surgjøring til pH = 2, ekstrahering med diklormetan, tørking og inndamping av løsningsmidlet, rensing av residuet ved kromatografi på en kiselkolonne idet man anvender en blanding av diklormetan og metanol (95/5) som eluent, erholdes det forventede produkt.

Trinn C: Metyl-3-[6-(4-klorfenylsulfonyl)amino-2-(2-merkapto-2-metylpropylkarbamoyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl]propanoat

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i J. Org. Chem., 59, 7019-7026 (1994). Til en løsning av 4,97 mmol av produktet beskrevet i trinnet ovenfor i 50 ml benzen tilsettes 5 ml tionylklorid. Etter oppvarming under tilbaketilbake i 1 time inndampes løsningen til tørrhet for å gi det tilsvarende syreklorid. Til en løsning av 0,75 g 1-amino-2-metyl-2-propantiolklorid i 50 ml acetonitril tilsettes ved værelsestemperatur 3 ml N,N-diisopropyletylamin, etterfulgt av en løsning av ovennevnte

syreklorid i 50 ml acetonitril. Etter omrøring i 30 minutter ved værelsestemperatur, hydrolyse, ekstrahering med diklormetan, tørking og inndamping av løsningsmidlet renses residuet ved kromatografi på en kiselkolonne idet man
5 anvender en blanding av etylacetat og sykloheksan (30/70) som eluent, for å gi det forventede produkt.

Trinn D: Metyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-2-(2-nitrosotio-2-metylpropylkarbamoyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propanoat
10

Til en løsning av 1,06 g av produktet erholdt i trinnet ovenfor i 25 ml diklormetan tilsettes ved værelsestemperatur 0,3 g tert.-butylnitritt. Etter omrøring i 15 minutter ved værelsestemperatur gir inndamping av løsningsmidlet
15 det forventede produkt.

Eksempel 8

3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-2-(2-nitrosotio-2-metylpropylkarbamoyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propionsyre
20 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i eksempel 2, utgående fra forbindelsen beskrevet i eksempel 7.

Eksempel 9

Metyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-3-nitroksymetyl-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propanoat
25 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i eksempel 3, utgående fra forbindelsen erholdt i fremstilling B.
30

Eksempel 10

Tert.-butyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-3-nitroksymetyl-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propanoat
35 Trinn A: Tert.-butyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-3-formyl-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propanoat

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i eksempel 7, trinn A, utgående fra forbindelsen beskrevet i fremstilling C.

5 Trinn B: Tert.-butyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-3-hydroksymetyl-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propanoat

Til en løsning av 6,5 mmol (3 g) av produktet i trinnet ovenfor i 50 ml metanol tilsettes ved værelsestemperatur 26,4 mmol (1 g) natriumborhydrid. Reaksjonsblandingen
10 omrøres i 30 minutter ved værelsestemperatur. Etter tilsetning av mettet, vandig natriumbikarbonatløsning og inndampning av mesteparten av metanolen ekstraheres reaksjonsblandingen med diklormetan. Den organiske fase tørkes og inndampes. Rensing ved kromatografi på en kiselkolonne idet
15 man anvender en blanding av etylacetat og sykloheksan (50/50) som eluent, gir det forventede produkt.

Trinn C: Tert.-butyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-3-brommetyl-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propanoat

20 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i eksempel 3, trinn B, utgående fra forbindelsen beskrevet i trinnet ovenfor.

Trinn D: Tert.-butyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-3-nitroksymetyl-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propanoat

25 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i eksempel 3, trinn C, utgående fra forbindelsen beskrevet i trinnet ovenfor.

30 Eksempel 11
3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-3-nitroksymetyl-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propionsyre

Metode A

35 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i eksempel 2, trinn A, utgående fra forbindelsen beskrevet i eksempel 9.

Metode B

Hydrogenkloridgass bobles inn i en løsning av 0,1 g av forbindelsen beskrevet i eksempel 10 i 20 ml vannfri eter. Inndamping av løsningsmidlet gir det forventede produkt.

5

Eksempel 12

Metyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-2-(2-nitroksyetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}prop-2-enoat

10 Trinn A: Metyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-2-(2-tosyl-oksyetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}prop-2-enoat

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1, trinn B, utgående fra forbindelsen beskrevet i fremstilling D.

15

Trinn B: Metyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-2-(2-nitroksyetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}prop-2-enoat

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1, trinn C, utgående fra forbindelsen beskrevet i det foregående trinn.

20

Eksempel 13

3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-2-(2-nitroksyetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}prop-2-ensyre

25

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i eksempel 2, trinn B, utgående fra forbindelsen beskrevet i eksempel 12.

30 Eksempel 14

Metyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-2-(2-nitrosooksyetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propanoat

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1, trinn C, under anvendelse av forbindelsen beskrevet i eksempel 1, trinn A, som utgangsmateriale og ved å erstatte tetrabutylammoniumnitrat med tert.-butylnitritt.

35

Eksempel 15

3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-2-(2-nitrosoksyetyl)-
5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propionsyre

5 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmå-
ten beskrevet i eksempel 2, utgående fra forbindelsen
beskrevet i eksempel 14.

Eksempel 16

10 Metyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-3-(2-nitroksyetyl)-
5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}prop-2-enoat

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmå-
ten beskrevet i eksempel 12, utgående fra forbindelsen
beskrevet i fremstilling E.

15 Eksempel 17

3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-3-(2-nitrosoksyetyl)-
5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}prop-2-ensyre

20 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmå-
ten beskrevet i eksempel 2, utgående fra forbindelsen
beskrevet i eksempel 16.

Eksempel 18

25 Metyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-3-(3-nitroksy-
propyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propanoat

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmå-
ten beskrevet i eksempel 5, utgående fra forbindelsen
beskrevet i fremstilling F.

30 Eksempel 19

3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]-3-(3-nitroksypropyl)-
5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propionsyre

35 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmå-
ten beskrevet i eksempel 2, utgående fra forbindelsen
beskrevet i eksempel 18.

Eksempel 20

Etyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)aminol]-3-(2-nitroksyetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}karboksylat

5 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1, utgående fra forbindelsen beskrevet i fremstilling G.

Eksempel 21

10 3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)aminol]-3-(2-nitroksyetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}karboksylsyre

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i eksempel 2, utgående fra forbindelsen beskrevet i eksempel 20.

15 Eksempel 22

Metyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)aminol]-2-(2-nitroksyetoksy)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propanoat

20 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1, utgående fra forbindelsen beskrevet i fremstilling H.

Eksempel 23

3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)aminol]-2-(2-nitroksyetoksy)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propionsyre

25 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i eksempel 2, utgående fra forbindelsen beskrevet i eksempel 22.

Eksempel 24

30 Metyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)aminol]-2,3-bis-(2-nitroksyetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propanoat

35 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1, utgående fra forbindelsen beskrevet i fremstilling I, idet man sørger for å følge støkiometrien.

Eksempel 25

3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)aminol-2,3-bis-(2-nitroksyetyl)-
5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propionsyre

5 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmå-
ten beskrevet i eksempel 2, utgående fra forbindelsen
beskrevet i eksempel 24.

Eksempel 26

10 2-nitroksyetyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)aminol-2-(2-
nitroksyetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propanoat

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmå-
ten beskrevet i eksempel 1, utgående fra forbindelsen
beskrevet i fremstilling J, idet man sørger for å følge
støkiometrien.

15

Eksempel 27

Metyl-3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)aminol-2-(2-nitroksyetyl)-
5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propanoat

20 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmå-
ten beskrevet i eksempel 1, utgående fra forbindelsen
beskrevet i fremstilling K.

Eksempel 28

25 3-{6-[(4-klorfenylsulfonyl)aminol-2-(2-nitroksyetyl)-
5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propionsyre

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmå-
ten beskrevet i eksempel 2, utgående fra forbindelsen
beskrevet i eksempel 27.

Eksempel 29

30 Metyl-3-{6-[(4-fluorfenylsulfonyl)aminol-2-(2-nitroksy-
etyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propanoat

35 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmå-
ten beskrevet i eksempel 1, utgående fra forbindelsen
beskrevet i fremstilling L.

Eksempel 30

3-{6-[(4-fluorfenylsulfonyl) amino]-2-(2-nitroksyetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propionsyre

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmå-
ten beskrevet i eksempel 2, utgående fra forbindelsen
beskrevet i eksempel 29.

Eksempel 31

Metyl-3-[6-toluylsulfonylamino-2-(2-nitroksyetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl]propanoat

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmå-
ten beskrevet i eksempel 1, utgående fra forbindelsen
beskrevet i fremstilling M.

Eksempel 32

3-[6-toluylsulfonylamino-2-(2-nitroksyetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl]propionsyre

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmå-
ten beskrevet i eksempel 2, utgående fra forbindelsen
beskrevet i eksempel 31.

Eksempel 33

Metyl-3-{5-[2-[(4-klorfenylsulfonyl) amino]etyl]-2-(2-nitroksyetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl}propanoat

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmå-
ten beskrevet i eksempel 1, utgående fra forbindelsen
beskrevet i fremstilling N.

Eksempel 34

3-{5-[2-[(4-klorfenylsulfonyl) amino]etyl]-2-(2-nitroksyetyl)-fenyl}propionsyre

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmå-
ten beskrevet i eksempel 2, utgående fra forbindelsen
beskrevet i eksempel 33.

Eksempel 35

Metyl-3-{5-[2-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]etyl]-3-(2-nitroksyetyl)fenyl}propanoat

5 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i eksempel 3, utgående fra forbindelsen beskrevet i fremstilling O.

Eksempel 36

10 3-{5-[2-[(4-klorfenylsulfonyl)amino]etyl]-3-(2-nitroksyetyl)fenyl}propionsyre

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i eksempel 2, utgående fra forbindelsen beskrevet i eksempel 35.

15 Farmakologisk studie av derivatene ifølge oppfinnelsen

Eksempel 37

Blodplateaggregasjon hos mennesker

20 Venøst blod erholdes fra menneskelige frivillige som ikke har tatt noe aspirin i minst 14 dager før eksperimentet. Blodet tas opp i natriumsitrat (0,109 M) (1 volumdel sitrat til 9 volumdeler blod). Det blodplaterike plasma (PRP) erholdes etter sentrifugering (20 °C ved 200 x g i 10
25 minutter). Antallet blodplater er gjennomsnittlig 250 000 PL/mm³. PRP lagres ved værelsestemperatur inntil tidspunktet for testen og anvendes innen 2 timer etter at blodprøven er tatt. Antagonistene testes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i eksempel 19, idet man anvender U 46619 i
30 en konsentrasjon på 0,3 µM. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen hemmer blodplateaggregasjon induisert av TXA₂-agonisten U 46619. IC₅₀-verdien for forbindelsene i eksemplene 2 og 4 er lik 140 nM. Denne verdi indikerer at forbindelsene ifølge oppfinnelsen er kraftige antiblodplateaggregerende
35 midler som innvirker på TXA₂-ruten.

Eksempel 38Bestemmelse av pA₂-verdiene av antagonistene mot TXA₂ på vena saphena fra kanin

5 New Zealand-kaniner (2,5 kg) tappes for blod under anestesi (pentobarbital, 30 mg/kg), og saphenaårene fjernes hurtig og skjæres i 3 mm ringer. Disse ringer monteres mellom to haker i tanker som er termostatisk innstilt til 37 °C og inneholder fysiologisk saltoppløsning (sammensetning i mM:
10 118 NaCl, 25 NaHCO₃, 10 glukose, 4,7 KCl, 1,25 CaCl₂, 1,19 MgSO₄, 1,14 KHPO₄.

Den fysiologiske saltoppløsning er bufret med en blanding av 95 % O₂/5 % CO₂. Den lavere hake utgjør det faste punkt,
15 mens den øvre hake er forbundet til en isomerisk kraft-sensor. Vevene anbringes under en basetensjon på 1 g. De farmakologiske substanser som undersøkes, fremstilles umiddelbart før anvendelse. Medisinene oppløses i vann eller i dimetylsulfoksid.

20 Etter monteringen får preparatene stå i 90 minutter med rensing hvert 30. minutt. Etter nyinnstilling av basetensjonen induseres en kontraksjon med en enkeltdose av TXA₂-agonisten U 46619 ved 10⁻⁵ M for å regulere de påfølgende
25 kontraksjoner. Etter vasking og retur til basislinjen fremstilles en første effekt/konsentrasjonskurve ved tilsetning av kumulative doser av U 46619 (10⁻⁹ M til 10⁻⁵ M; avstanden mellom dosene er halvlogaritmisk). Dette første eksperiment gjør det mulig å beregne den "kontrollerende"
30 50 % effektive konsentrasjon (EC₅₀).

Denne EC₅₀-verdi beregnes rutinemessig på følgende måte: Tensjonsverdiene omdannes først til prosentandeler i forhold til den maksimale effekt, og disse prosentandeler
35 fremstilles deretter grafisk med prosentandelene på Y-aksen og log-(konsentrasjons)verdiene på X-aksen. En lineær regresjon utføres deretter på punktene mellom 10 % og 90 %

(som tilsvarende den lineære del av den sigmoidale kurve). Konsentrasjonen som tilsvarende den halvmaksimale effekt (50 %), kan lett beregnes under anvendelse av parametrene i den rette linje. Etter vasking og retur til basislinjen anbringes organet i kontakt med antagonisten (8 forskjellige konsentrasjoner for hvert organ) i 20 minutter. En andre effekt-/konsentrasjonskurve er således fremstilt i nærvær av antagonisten, og den "behandlede" EC_{50} -verdi kan deretter beregnes. Dette tilveiebringer således alle elementer som gjør det mulig å beregne pA_2 -verdien (kompetitiv antagonisme) eller pD_2 -verdien (ikke-kompetitiv antagonisme).

pA_2 -verdien (som representerer den negative logaritme for antagonistkonsentrasjonen i nærvær av hvilken dobbelt så meget antagonist er nødvendig for å erholde den samme effekt) bestemmes ved å fremstille grafisk verdiene for $\log(L/1-1)$ mot $\log(\text{antagonistkonsentrasjon})$ med L = effekt i nærvær av antagonist og 1 = kontrolløffekt. Under denne testen er pA_2 -verdiene for forbindelsene ifølge oppfinnelsen som følger: eksempel 2: 9,5; eksempel 6: 9,8.

Disse verdier indikerer at forbindelsene ifølge oppfinnelsen er nyttige vaskulære TP-reseptorantagonister.

Eksempel 39

Bestemmelse av de ikke-endoteliumavhengige relaksasjoner i vena saphena fra kanin

Vena saphena fra kanin prepareres og monteres som beskrevet i ovennevnte eksempel. Etter stabilisering induseres en kontraksjon med KCl (60 mM). Under denne kontraksjon administreres økende konsentrasjoner av substansene ifølge oppfinnelsen, og relaksasjonene som resulterer derav, noteres, hvilket gjør det mulig å beregne en 50 % effektiv relakserende konsentrasjon (IC_{50}). Den beregnes som beskrevet i ovennevnte eksempel.

For substansene ifølge oppfinnelsen ble IC_{50} -verdiene nedenfor erholdt: eksempel 2: 10 μM ; eksempel 6: 7,7 μM .

Disse verdier indikerer at NO frigitt av våre substanser induserer relaksasjon av venene. Dette ble bekreftet under anvendelse av en selektiv inhibitor av guanylatsyklase, ODQ, som er i stand til å inhibere relaksasjoner, hvilket viser at de skyldes produksjon av syklisk GMP, mediatoren for relaksasjonene induert av NO.

Eksempel 40

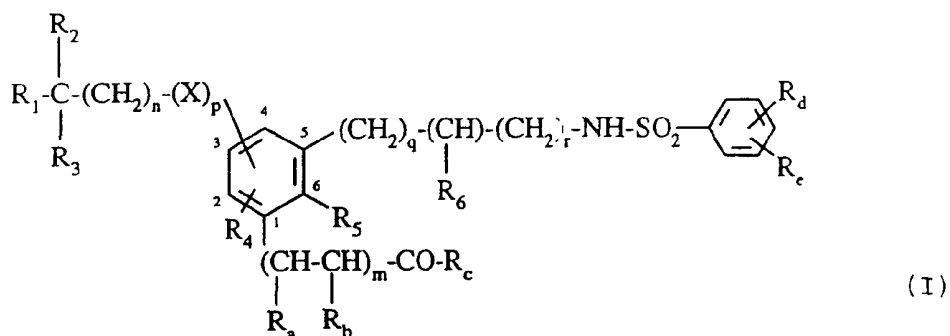
Farmasøytisk sammensetning

Preparatformulering for 1000 tabletter inneholdende en 100 mg dose:

Forbindelse i eksempel 2	10 g
Hydroksypropylcellulose	2 g
Hvetestivelse	10 g
Laktose	100 g
Magnesiumstearat	3 g
Talkum	3 g

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse, karakterisert ved formel (I):



hvor:

R_a og R_b representerer et hydrogenatom, eller alternativt danner R_a og R_b sammen en binding,

R_c representerer en hydroksylgruppe, en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)-alkoksygruppe (eventuelt substituert med en $-\text{O}-\text{NO}_2$ -, $-\text{O}-\text{NO}$ - eller $-\text{S}-\text{NO}$ -gruppe),

R_1 representerer et hydrogenatom eller en $-\text{O}-\text{NO}_2$ -, $-\text{O}-\text{NO}$ - eller $-\text{S}-\text{NO}$ -gruppe,

R_2 og R_3 , som kan være identiske eller forskjellige, representerer et hydrogenatom eller en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)-alkylgruppe,

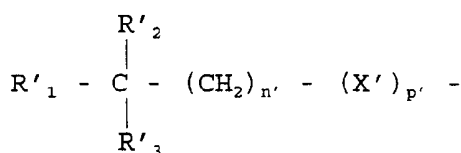
X representerer et oksygenatom eller en $-\text{NH}-\text{CO}$ -gruppe,

m representerer 0 eller 1,

n representerer et helt tall, slik at $0 \leq n \leq 6$,

p representerer 0 eller 1,

R_4 representerer et hydrogenatom, eller en gruppe:



hvor:

R'_1 representerer et hydrogenatom eller en gruppe: $-O-NO_2$,
 $-O-NO$ eller $-S-NO$,

R'_2 og R'_3 , som kan være identiske eller forskjellige,
 representerer et hydrogenatom eller en lineær eller
 5 forgrenet (C_1-C_6) -alkylgruppe,

X' representerer et oksygenatom eller en $-NH-CO$ -gruppe,

n' representerer et helt tall, slik at $0 \leq n \leq 6$,

p' representerer 0 eller 1,

R_5 representerer et hydrogenatom,

10 R_6 representerer et hydrogenatom, eller alternativt
 danner R_5 og R_6 sammen en kjede, $-(CH_2)_t-$, hvor t re-
 presenterer 1 eller 2,

q representerer 0, 1 eller 2,

r representerer et helt tall, slik at $0 \leq r \leq 6$,

15 R_a og R_e , som kan være identiske eller forskjellige,
 representerer et hydrogenatom, et halogenatom eller en
 lineær eller forgrenet (C_1-C_6) -alkylgruppe,

idet det er underforstått at minst én $-O-NO_2-$, $-O-NO-$ eller
 $-S-NO$ -gruppe er til stede i R_1 , R_4 eller R_e ,

20 isomerene derav og addisjonssaltene derav med en farmasøy-
 tisk akseptabel syre eller base.

2. Forbindelse med formel (I) som krevd i krav 1,

25 k a r a k t e r i s e r t v e d at R_1 representerer $-O-$
 NO_2 , $-O-NO-$ eller $-S-NO$.

3. Forbindelse med formel (I) som krevd i krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at R_a og R_b samtidig
 representerer et hydrogenatom, og m er lik 1.

30

4. Forbindelse med formel (I) som krevd i krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at R_5 og R_6 sammen
 danner en kjede, $-(CH_2)_t-$.

35 5. Forbindelse med formel (I) som krevd i krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at R_4 representerer et
 hydrogenatom.

6. Forbindelse med formel (I) som krevd i krav 1,
karakterisert ved at p er lik 0.

5 7. Forbindelse med formel (I) som krevd i krav 1,
karakterisert ved at R_c representerer en
hydroksylgruppe eller en lineær eller forgrenet (C_1-C_6)-
alkoksygruppe.

10 8. Forbindelse med formel (I) som krevd i krav 1,
karakterisert ved at R_d representerer et
halogenatom når R_e representerer et hydrogenatom.

15 9. Forbindelse med formel (I) som krevd i krav 1,
karakterisert ved at R_1 representerer en
-O-NO₂-gruppe når p er lik 0, R_a og R_b hver representerer et
hydrogenatom når m er lik 1, R_4 representerer et hydro-
genatom, R_5 og R_6 sammen danner en kjede, $-(CH_2)_t-$, med t
lik 2 når q er lik 1, og r er lik 0, R_d representerer et
halogenatom når R_e representerer et hydrogenatom, og R_c
20 representerer en hydroksylgruppe eller en lineær eller
forgrenet (C_1-C_6)-alkoksygruppe.

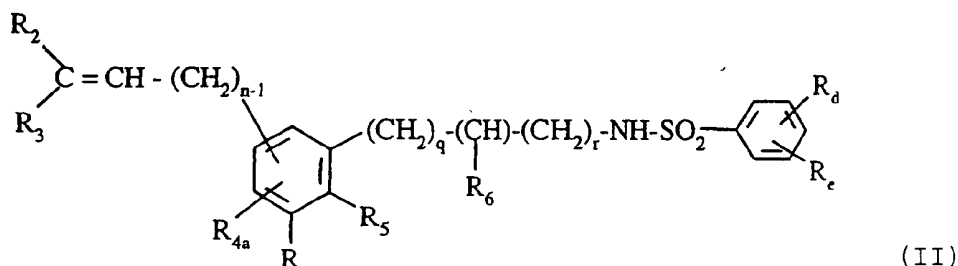
25 10. Forbindelse med formel (I) som krevd i krav 1,
karakterisert ved at den er 3-{6-[(4-
klorfenylsulfonyl)amino]-2-(2-nitroksyetyl)-5,6,7,8-tetra-
hydronaft-1-yl}propionsyre, samt addisjonssaltene derav med
en farmasøytisk akseptabel base.

30 11. Forbindelse med formel (I) som krevd i krav 1,
karakterisert ved at den er 3-{6-[(4-
klorfenylsulfonyl)amino]-3-(2-nitroksyetyl)-5,6,7,8-tetra-
hydronaft-1-yl}propionsyre, samt addisjonssaltene derav med
en farmasøytisk akseptabel base.

35 12. Forbindelse med formel (I) som krevd i krav 1,
karakterisert ved at den er 3-{6-[(4-
klorfenylsulfonyl)amino]-3-nitroksymetyl)-5,6,7,8-tetra-

hydronaft-1-yl}propionsyre, samt addisjonssaltene derav med en farmasøytisk akseptabel base.

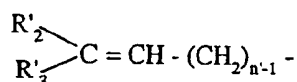
13. Fremgangsmåte ved fremstilling av derivatene med formel (I) som krevd i krav 1, hvor $p = p' = 0$, k a r a k t e r i s e r t v e d å anvende som utgangsmateriale en forbindelse med formel (II):



hvor:

$R_d, R_e, R_2, R_3, R_5, R_6, n, q$ og r har samme betydninger som i formel (I),

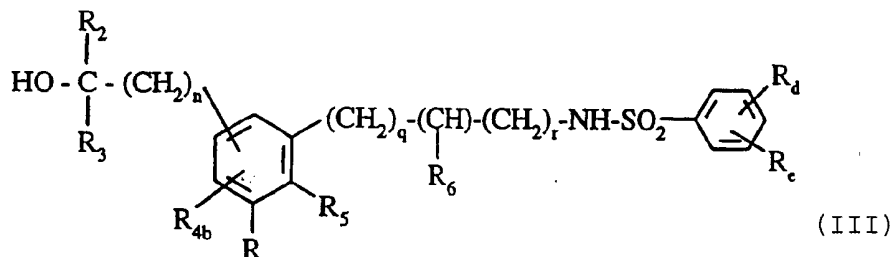
R_{da} representerer et hydrogenatom, eller en gruppe:



(hvor R'_2 , R'_3 og n' har samme betydninger som i for-
mel (I)),

og

R representerer $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{R}'_c$ eller $-\text{CO}_2\text{R}'_c$ (hvor R'_c representerer en lineær eller forgrenet (C_1-C_6) -alkylgruppe eventuelt substituert med en hydroksylgruppe), hvilken forbindelse utsettes for en egnet oksiderende behandling, for å gi forbindelsen med formel (III):

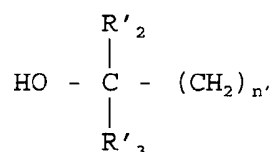


hvor:

R, R_d, R_e, R₂, R₃, R₅, R₆, n, q og r har samme betydninger som

ovenfor,

5 R_{4b} representerer et hydrogenatom eller en gruppe:



10

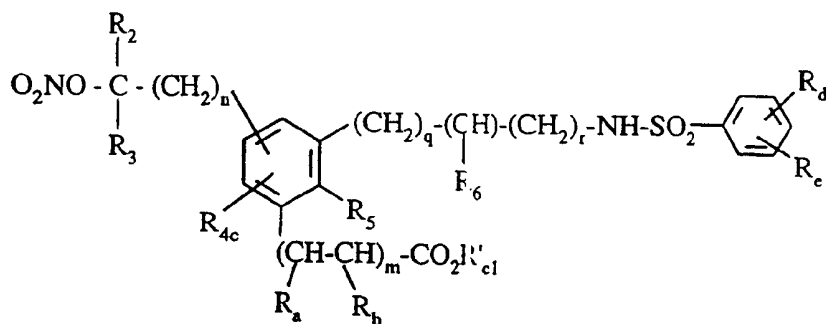
(hvor R'₂, R'₃ og n' har samme betydninger som ovenfor),

hvilken forbindelse med formel (III) eventuelt omdannes når
15 R representerer en gruppe, -CO₂Alk, til det tilsvarende aldehyd og deretter undergår en Wittig-reaksjon for å gi en forbindelse med formel (III), hvor gruppen R er erstattet med gruppen -CH=CH-CO₂R'_c,

20 hvilken forbindelse med formel (III):

enten får sin(e) hydroksylgruppe(r) omdannet til en OTs-gruppe (hvor Ts representerer tosylgruppen) eller til et bromatom, og utsettes for innvirkning av tetrabutylammoniumnitrat eller sølvnitrat, for å gi forbindelsen med
25 formel (I/a), som er en spesifikk gruppe av forbindelsene med formel (I):

30



35

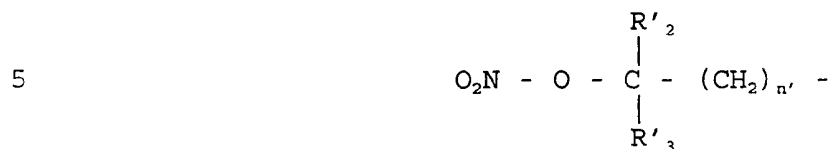
(I/a)

hvor:

R₂, R₃, R₅, R₆, R_a, R_b, R_d, R_e, m, n, q og r har samme

betydninger som i formel (I), og

R_{4c} representerer et hydrogenatom, eller en gruppe:

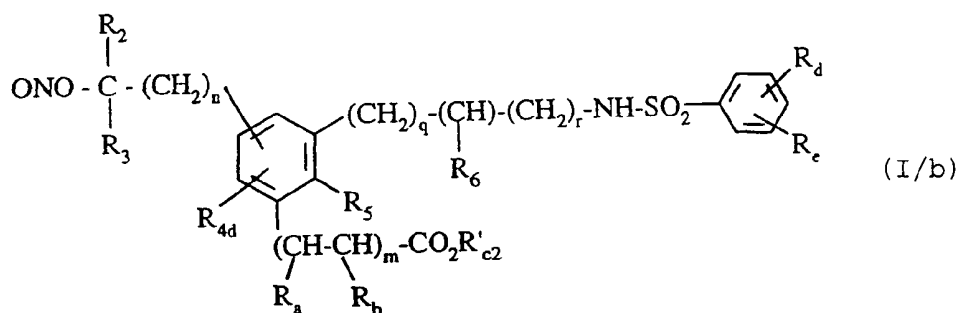


(hvor R'_2 , R'_3 og n' har samme betydninger som ovenfor),

og

R'_{c1} representerer en alkylgruppe (eventuelt substituert med en $-\text{O}-\text{NO}_2$ -gruppe),

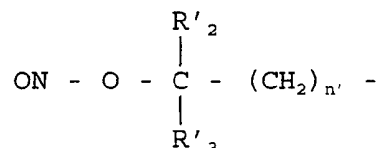
eller omsettes med tert.-butylnitritt for å gi forbindelsen med formel (I/b), som er en spesifikk gruppe av forbindelsene med formel (I):



hvor:

R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_a , R_b , R_d , m , n , q og r har samme betydninger som ovenfor, og

R_{4d} representerer et hydrogenatom, eller en gruppe:



(hvor R'_2 , R'_3 og n' har samme betydninger som ovenfor),

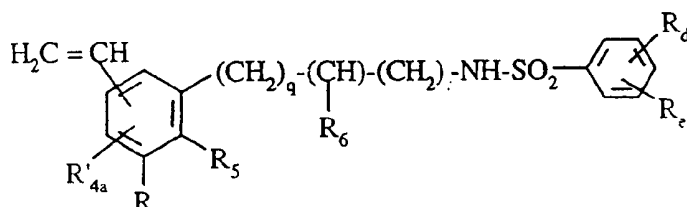
og

R'_{c2} representerer en alkylgruppe (eventuelt substituert med en -O-NO-gruppe),

hvilke forbindelser med formel (I/a) eller (I/b) får ester-funksjonen omdannet, hvis ønsket, til den tilsvarende syre- eller amidfunksjon, hvilke forbindelser

- kan, ved behov, renses ifølge en standard rense-teknikk,
- får sine isomerer separert, ved behov, ifølge en standard separasjonsteknikk,
- omdannes, hvis ønskelig, til addisjonssaltene derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

14. Fremgangsmåte ved fremstilling av forbindelsene med formel (I) som krevd i krav 1, hvor p eller p' er lik 1, og X og X' representerer -NH-CO-, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendte utgangsmaterialet er en forbindelse med formel (IV):



(IV)

hvor:

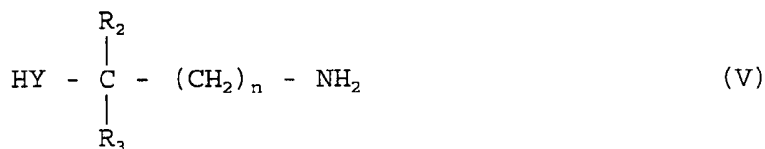
R_d , R_e , R_5 , R_6 , q og r har samme betydninger som i formel (I),

R representerer $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2R'_{c2}$ eller $-\text{CO}_2R'_{c2}$ (hvor R'_{c2} representerer en lineær eller forgrenet (C_1-C_6)-alkylgruppe eventuelt substituert med en hydroksylgruppe),

R'_{4a} representerer et hydrogenatom, eller en vinylgruppe, hvilken vinylgruppe eller hvilke vinylgrupper omdannes til (en) formylgruppe(r) og deretter til den (de) tilsvarende karboksylgruppe(r),

hvilken forbindelse omsettes med et amin med formel (V):

47

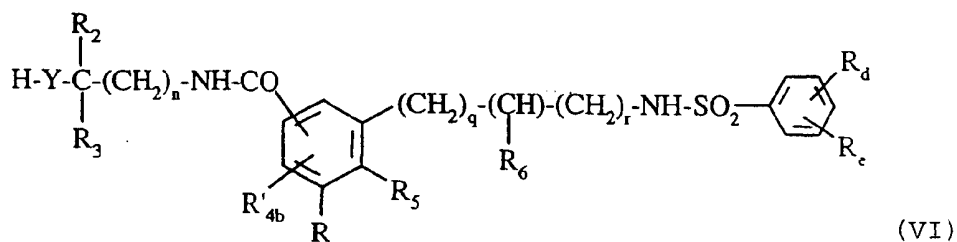


hvor:

R_2 , R_3 og n har samme betydninger som i formel (I), og

Y representerer et svovel- eller oksygenatom,

for å gi forbindelsen med formel (VI):

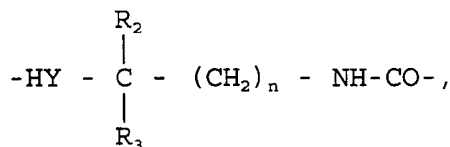


hvor:

R , R_d , R_e , R_5 , R_2 , R_3 , R_6 , Y , n , q og r har samme

betydninger som ovenfor,

R'_{4b} representerer et hydrogenatom, eller en gruppe:



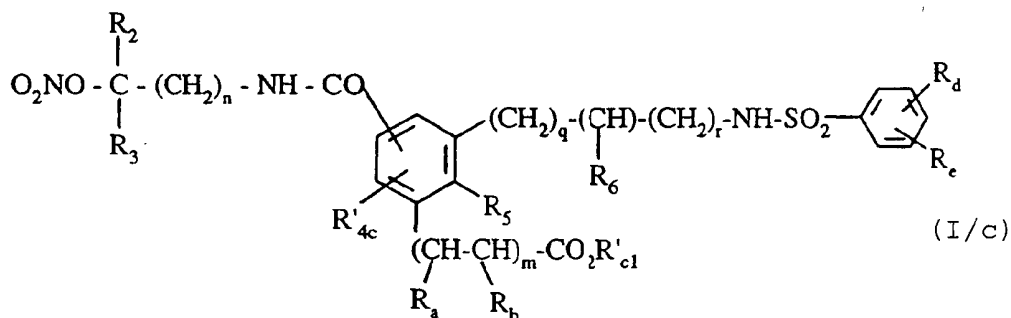
hvilken forbindelse med formel (VI) eventuelt omdannes når

R representerer en gruppe, $-\text{CO}_2\text{Alk}$, til det tilsvarende aldehyd og deretter undergår en Wittig-reaksjon for å gi en forbindelse med formel (VI), hvor gruppen R er erstattet med gruppen $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{R}'_c$,

hvilken forbindelse med formel (VI):

enten får sin(e) hydroksylgruppe(r) omdannet til en OTs-gruppe (hvor Ts representerer tosylgruppen) eller til et bromatom, og utsettes for innvirkning av tetrabutylammoniumnitrat eller sølvnitrat, for å gi forbindelsen med

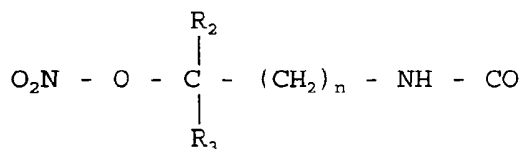
formel (I/c), som er en spesifikk gruppe av forbindelsene med formel (I):



hvor:

$R_2, R_3, R_5, R_6, R_a, R_b, R_d, R_e, m, n, q$ og r har samme betydninger som i formel (I), og

R'_{4c} representerer et hydrogenatom, eller en gruppe:

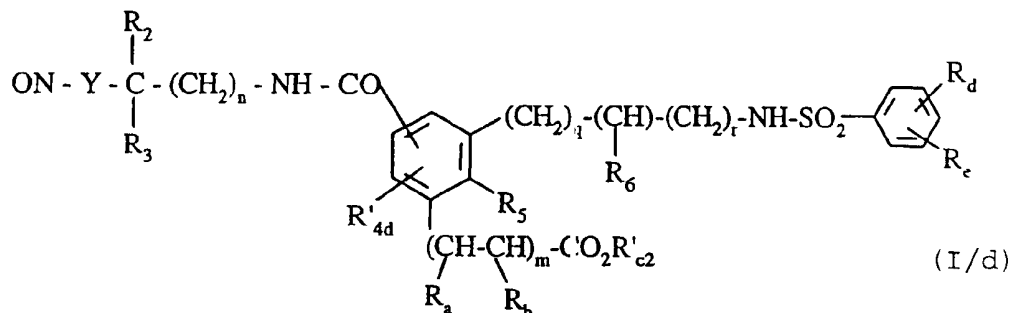


(hvor R_2 , R_3 og n har samme betydninger som ovenfor),

og

R' _{ci} representerer en alkylgruppe (eventuelt substituert med en -O-NO₂-gruppe),

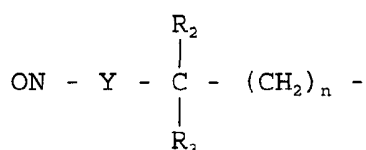
eller omsettes med tert.-butylnitritt for å gi forbindelsen med formel (I/d), som er en spesifikk gruppe av forbindelsene med formel (I):



hvor:

Y , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_a , R_b , R_d , m , n , q og r har samme betydninger som ovenfor, og

R'_{4d} representerer et hydrogenatom, eller en gruppe:



(hvor Y , R_2 , R_3 og n har samme betydninger som ovenfor),

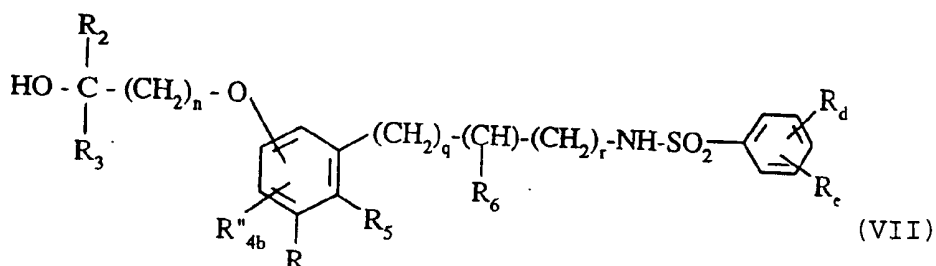
og

R'_{c2} representerer en alkylgruppe (eventuelt substituert med en $-O-NO$ -gruppe),

hvilke forbindelser med formel (I/c) eller (I/d) får esterfunksjonen omdannet, hvis ønsket, til den tilsvarende syre- eller amidfunksjon, hvilke forbindelser

- kan, ved behov, renses ifølge en standard rense-teknikk,
- får sine isomerer separert, ved behov, ifølge en standard separasjonsteknikk,
- omdannes, hvis ønskelig, til addisjonssaltene derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

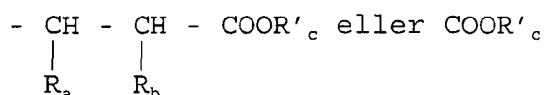
15. Fremgangsmåte ved fremstilling av forbindelsene med formel (I), hvor X representerer et oksygenatom, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendte utgangsmaterialet er en forbindelse med formel (VII):



hvor:

R_2 , R_3 , R_5 , R_d , R_e , r , q og n er som definert i formel (I),

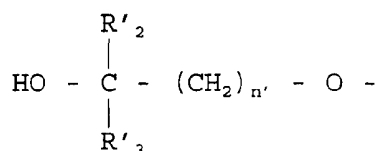
R representerer en gruppe:



(hvor R'_c representerer en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)-alkylgruppe eventuelt substituert med en hydroksylgruppe, og R_a og R_b er som definert i formel (I)),

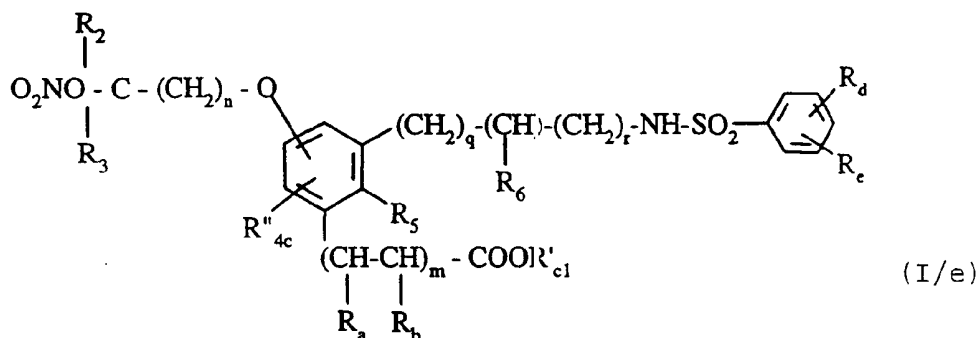
og

R''_{4b} representerer et hydrogenatom, eller en gruppe:



(hvor n' , R'_2 , R'_3 er som definert i formel (I)),
hvilken forbindelse med formel (VII):

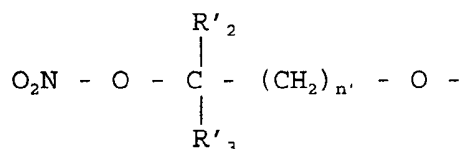
enten får sin(e) hydroksylgruppe(r) omdannet til en OTs-gruppe (hvor Ts representerer tosylgruppen) eller til et bromatom, og utsettes for innvirkning av tetrabutylammoniumnitrat eller sølvnitrat, for å gi forbindelsen med formel (I/e), som er en spesifikk gruppe av forbindelsene med formel (I):



hvor:

R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_a , R_b , R_d , R_e , m , n , q og r har samme betydninger som i formel (I), og

R'_{4c} representerer et hydrogenatom, eller en gruppe:

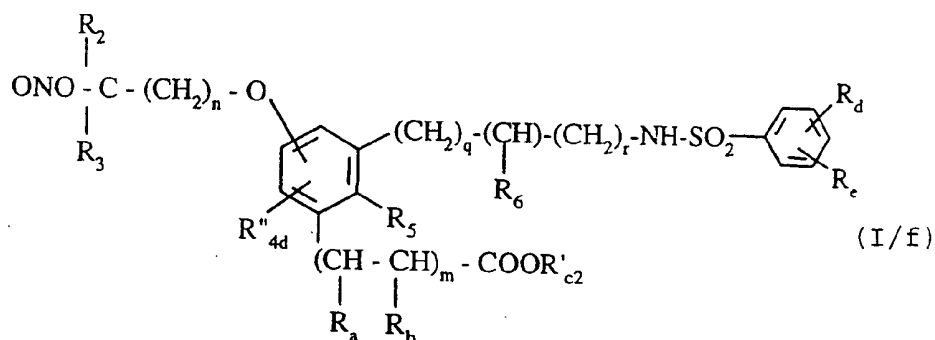


(hvor R'_2 , R'_3 og n' har samme betydninger som ovenfor),

og

R'_{c1} representerer en alkylgruppe eventuelt substituert med en $-\text{O}-\text{NO}_2$ -gruppe,

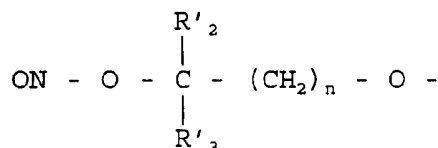
eller omsettes med tert.-butylnitritt for å gi forbindelsen med formel (I/f), som er en spesifikk gruppe av forbindelsene med formel (I):



hvor:

R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_a , R_b , R_d , R_e , n , m , q og r har samme betydninger som i formel (I),

R'_{4d} representerer et hydrogenatom, eller en gruppe:



(hvor R'_2 , R'_3 og n , har samme betydninger som ovenfor),

og

R'_{c2} representerer en alkylgruppe eventuelt substituert med en $-\text{O}-\text{NO}$ -gruppe,

hvilken forbindelse med formel (I/e) eller (I/f) får esterfunksjonen omdannet, hvis ønsket, til den tilsvarende syre- eller amidfunksjon, hvilken forbindelse

- kan, ved behov, renses ifølge en standard rense-
5 teknikk,
- får sine isomerer separert, ved behov, ifølge en
 standard separasjonsteknikk,
- omdannes, hvis ønskelig, til addisjonssaltene derav
 med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

10 16. Farmasøytisk sammensetning, k a r a k t e r i s e r t
 v e d at den inneholder som aktivt prinsipp minst én
 forbindelse som krevd i et av kravene 1-12, alene eller i
 kombinasjon med én eller flere inerte, ikke-toksiske,
15 farmasøytisk akseptable eksipienser eller vehikler.

20 17. Farmasøytisk sammensetning som krevd i krav 16,
 k a r a k t e r i s e r t v e d at den inneholder minst
 ett aktivt prinsipp som krevd i et av kravene 1-12, hvilket
 er nyttig som en TXA_2 -reseptorantagonist og som en NO-
 donor.