



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **311085**

(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 D 491/052, A 61 K 31/445

Patentstyret

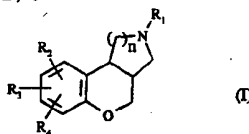
(21) Søknadsnr	19952660	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	1995.07.05	(85) Videreferingsdag	
(24) Løpedag	1995.07.05	(30) Prioritet	1994.07.06, FR, 9408328
(41) Alm. tilgj.	1996.01.08		
(45) Meddelt dato	2001.10.08		

(71) Patenthaver	Adir et Cie, 1, rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cedex, FR
(72) Oppfinner	Gilbert Lavielle, La Celle-Saint-Cloud, FR Thierry Dubuffet, L'Hay les Roses, FR Mark Millan, Paris, FR Adrian Newman-Tancredi, Le Pecq, FR
(74) Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, 0306 Oslo

(54) **Benevnelse** Nye benzopyranforbindelser, deres fremstilling og farmasøytiske sammensetninger inneholdene dem

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag** Forbindelser med formel (I):



hvor

n representerer 1 eller 2

R₁ representerer et hydrogenatom eller en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)-alkylgruppe, en benzyl-, acetyl-, benzoyl-, allyl-, pyridinkarbonyl- eller pyridinmetylgruppe, en pyridinaminokarbonylgruppe, en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)-ftalimidoalkylgruppe, en lineær eller forgrenet (C₁-C₄) (thiokroman-8-yloksy)alkylgruppe, en lineær eller forgrenet (C₁-C₄)benzodioxanyloksy)alkylgruppe eller en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)acylaminoalkylgruppe, (hvor acyl er en benzoylgruppe, en naftylkarbonylgruppe, en tienylkarbonylgruppe, en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)alkylkarbonylgruppe, en furylkarbonylgruppe, en pyrrolylkarbonylgruppe, en pyridinylkarbonylgruppe eller en (C₃-C₇)cykloalkylkarbonylgruppe, idet hver av disse grupper eventuelt er substituert med ett eller flere halogenatomer, en trihalogenmetylgruppe, alkoksygruppe eller hydroksoygruppe), R₂, R₃ eller R₄, som kan være identiske eller forskjellige, representerer et hydrogen- eller halogenatom eller en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)-alkylgruppe, en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)-alkoksygruppe, en hydroksyl-, acetyl-, aminokarbonyl-, aminometyl-, cyano-, nitro- eller aminogruppe, en fenylgruppe (som kan eller ikke kan være substituert med ett eller flere halogenatomer eller hydroksylgrupper, lineære eller forgrenete (C₁-C₆)-alkoksygrupper, lineære eller forgrenete (C₁-C₆)-alkyl-

grupper eller trihalogenmetylgrupper), en furylgruppe, en pyridinylgruppe, en tienylgruppe eller en pyrrolylgruppe, eller alternativt, når de er lokalisert på tilstøtende karbonatomer danner R₂ og R₃, sammen med karbonatomene som bærer dem, en furan- eller fenyling,

isomerene derav og addisjonssaltene derav med en farmasøytisk akseptabel syre.

Medikamenter

Foreliggende oppfinnelse vedrører nye benzopyranforbindelser, en fremgangsmåte ved deres fremstilling og farmasøytiske sammensetninger inneholdende dem.

5 I tillegg til det faktum at de er nye har forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse spesielt fordelaktige egenskaper ved at de selektivt bindes til 5-HT_{2c}-serotoninergiske reseptorer med hensyn til 5-HT_{2a}-reseptorer. Denne nye egenskap er aldri blitt vist for de nærmest beslektede
10 kjente forbindelser, slik som f.eks. de forbindelser som er beskrevet i patentene WO 9006927, EP 410,535, EP 539,209 eller EP 95666.

Det er velkjent at de stigende serotoninergiske, dopaminergiske og adrenergiske kanaler som peker mot det limbiske system korteks spiller en avgjørende rolle for kontroll av humøret og for etiologien og behandlingen av psykiatriske sykdommer, slik som schizofreni, depresjon og angst, såvel
15 som aggresjon og andre impulsforstyrrelse (M. J. Millan et al., Drug News & Perspectives, 5,397-406, 1992; A.Y. Deutch et al., Schizophrenia, 4, 121-156, 1991; H.Y. Meltzer og J.F. Nash, Pharmacol, Rev., 43, 587-604, 1991). Disse kanaler uttrykker sine virkninger ved et stort antall forskjellige reseptorer, og stadig større anstrengelser
20 gjøres for å identifisere typene av reseptorer som er involvert i disse sykdommer. Man håper således at ved å modifisere deres aktivitet med agonister eller antagonister, kan man oppnå å avhjelpe lidelsen som reflekterer dysfunksjon i de monoaminergiske systemer.

30 Med hensyn til serotonin (5-HT) er minst 7 forskjellige typer reseptorer blitt klonet, skjønt den nåværende forståelse på det funksjonelle nivå er forholdsvis begrenset for flere av dem. Ikke desto mindre foreligger det for to
35 undertyper av 5-HT₂ som er tilstede i hjernen, 5-HT_{2a} og 5-HT_{2c}, gode indikasjoner på at de er mere spesielt involvert i å kontrollere sinnstilstanden (J.F.W. Deakin, Pharmacol,

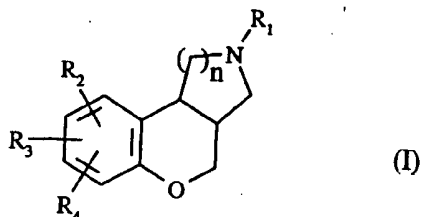
Biochem, Behav., 29, 819-820, 1988) såvel som i å modulere flere fysiologiske funksjoner slik som appetitten (G. A. Kennett et al., Eur. J. Pharmacol., 164, 445-454, 1989), søvnen (C. Dugovic et al., Psychopharmacology, 97, 436-442, 1989), den seksuelle adferd (H.H.G. Berendsen et al., Psychopharmacology, 101, 57-61, 1990), den motoriske aktivitet (G.A. Kennett og G. Curzon, Psychopharmacology, 96, 93-100, 1988) og den kardiovaskulære funksjon (I.K. Anderson et al., Br. J. Pharmacol., 107, 1020-1028, 1992). Følgelig, synes aktiveringen av 5-HT_{2c}-reseptorer å frembringe i dyr f.eks. en reduksjon i den motoriske aktivitet (I. Lucki et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 249, 155-164, 1989) og en reduksjon i næringsinntak (S. J. Kitchener og C.T. Dourish, Psychopharmacology, 113, 369-377, 1994), mens i dyr eller mennesker er antagonisme av 5-HT_{2A/2C}-reseptorer forbundet med anxiolytiske virkninger (G.A. Kennet et al., Eur. J. Pharmacol., 164, 445-454, 1989, D.L.S. Ceulemans et al., Pharmacopsychiatry, 18, 303-305, 1985), antidepressive virkninger (F. Jenck et al., Eur. J. Pharmacol., 321, 223-229, 1993) og anti-schizofrene virkninger (D.L.S. Ceulemans et al., J. Pharmacol. Expr. Ther., 85, 329-332, 1985). Dessuten synes blokkering av 5-HT_{2A/2C}-reseptorene å være involvert i den atypiske profil av det antipsykotiske middel klozapin (A.Y. Deutch et al., Schizophrenia, 4, 121-156, 1991).

Fordi de er meget like har det vært meget vanskelig å differensiere mellom virkningene induisert av 5-HT_{2A}-reseptorene og av 5-HT_{2c}-reseptorene. Ytterligere eksisterte det i lang tid ingen antagonist som var selektivt interaktiv med 5-HT_{2A}-reseptorer eller med 5-HT_{2c}-reseptorene. Således har den nylige oppdagelse av en selektiv 5-HT_{2A}-antagonist, MDL 100,907, og av en selektiv 5-HT_{2c}-antagonist, SB 200,646 vakt stor interesse (Sorensen et al., J. Pharmacol, Exp. Ther., 1993). De første erholdte resultater med forbindelsen SB 200,646 og som viser dens anxiolytiske egenskaper gjør det mulig å forutse en spesielt viktig rolle for 5-

HT_{2c}-reseptorene i å kontrollere sinnstilstanden (G.A. Kennett et al., Br. J. Pharmacol., 111, 797-802, 1994; G.A. Kennett et al., Eur. J. Pharmacol., 164, 445-454, 1989). Denne overbevisning blir sterkt forsterket av de kliniske resultater som er erholdt med mCPP, som oppfører seg som en 5-HT_{2c}-agonist og en 5-HT_{2A}-antagonist (G.A. Kennett and G. Curzon, Br. J. Pharmacol., 94, 137-147, 1988; I. Lucki et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 249, 155-164, 1989; P. J. Conn og E. Sanders-Bush, J. Pharmacol., Exp. Ther., 242, 552-557, 1987) som er i besittelse av utpregede anxiogene egenskaper og som utløser depressive, aggressive og psykotiske tilstander hos pasienter (D.L. Murphy et al., Psychopharmacology, 98, 275-282, 1989; J. H. Krystal et al., Soc. Neurosci. Abst., 17, 354, 1991; J.P. Seibyl, Soc. Neurosci, Abst., 15, 1236, 1989).

Forbindelsene beskrevet i foreliggende oppfinnelse binder selektivt til 5-HT_{2c}-reseptorene med hensyn til 5-HT_{2A}-reseptorene og de kan således anvendes ved behandlingen av sykdommer, slik som angst, depresjon, impulsforstyrrelser (slik som aggresjon, B.A.McMillen, Drug. Develop, Persp., 12, 53-62, 1988), schizofrenia, appetittforstyrrelser (slik som anoreksi), kardiovaskulære sykdommer, seksuell dysfunksjon (H.H.G. Berendsen et al., Psychopharmacology, 101, 57-61, 1990) cerebrale iskemiske anfall (F. Granier et al., Acta Psychiatr. Scand., 72, 67-74, 1985; W. D. Dietrich et al., J.Cereb. Blood Flow Metabol., 9, 812-820, 1989; J.A. Zivin, Neurology, 34, 469-474, 1984; J. A. Zivin, Neurology, 35, 584-587, 1985; K.M. Bode-Greuel et al., Stroke, 21, 164-166, 1990) narkotikamisbruk (T. F. Meert og P. A. J. Janssen, Drug. Develop. Res. 25, 39-53, 1992; T.F. Meert og P.A.J. Janssen, Drug, Develop, Res., 25, 55-66, 1992; E. M.Sellers et al., Trends Pharmacol. Sci., 13, 69-75, 1992, søvnforstyrrelser (C. Dugovic et al., Psychopharmacology, 97, 436-442, 1989) og migrene (D.L. Murphy et al., Psychopharmacology, 98, 275-282, 1989).

Mere spesielt vedrører foreliggende oppfinnelse forbindelsene med formel (I):



10 hvor

n representerer 1 eller 2,

R_1 representerer et hydrogenatom eller en lineær eller forgrenet (C_1-C_6)-alkylgruppe, en benzyl-, acetyl-, eller allylgruppe, en pyridinaminokarbonylgruppe, en lineær eller forgrenet (C_1-C_4) (tiokroman-8-yloksy)alkylgruppe, en lineær eller forgrenet (C_1-C_6)-acyl-aminoalkylgruppe hvor acyl er en benzoylgruppe, idet hver av disse grupper eventuelt er substituert med ett halogenatom,

15

R_2 representerer et hydrogen- eller halogenatom, en lineær eller forgrenet (C_1-C_6)-alkoksygruppe eller en hydroksy-, cyanogruppe, pyrrolyl, og i dette tilfellet representerer R_3 og R_4 samtidig et hydrogenatom, eller når R_2 og R_3 er lokalisert på tilstøtende karbonatomer danner de sammen med karbonatomene som bærer dem, en fenyling og i dette tilfellet representerer R_4 hydrogen,

20

25

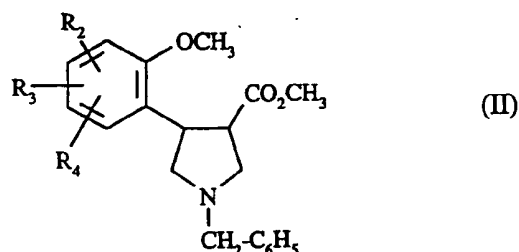
isomerene derav og addisjonssaltene derav med en farmasøytisk akseptabel syre.

30

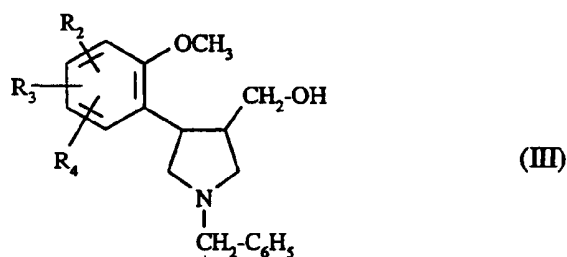
Blant de farmasøytisk akseptable syrer som kan nevnes uten noen begrensning er saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre fosfonsyre, eddiksyre, trifluoreddiksyre, melkesyre, pyruvinsyre, malonsyre, ravsyre, glutarsyre, fumarsyre, vinsyre, maleinsyre, sitronsyre, askorbinsyre, oksalsyre, metansulfonsyre, kamfersyre, etc..

35

Oppfinnelsen vedrører også fremgangsmåten ved fremstilling av forbindelsene av formel (I). I denne fremgangsmåte, når forbindelsene med formel (I) som det er ønskelig å oppnå, er således at $n = 1$, anvendes et pyrrolidin med formel (II) som utgangsmateriale, i form av et enantiomerpar eller en ren enantiomer;

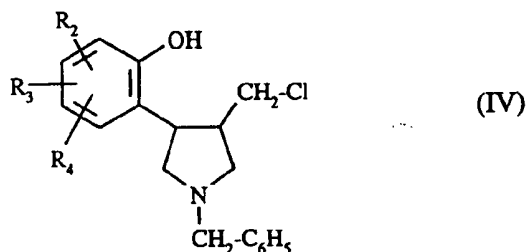


15 hvor R_2 , R_3 , og R_4 er som definert i formel (I), hvilken forbindelse med formel (II), når den foreligger i form av et enantiomerpar, omsettes med litiumaluminiumhydrid i et inert oppløsningsmiddel for å gi pyrrolidinet med formel (III)



30 hvor R_2 , R_3 og R_4 har samme betydning som i formel (I), hvis metoksyfunksjon omdannes til en hydroksylfunksjon ved omsetning i nærvær av natriumtietoxyd eller borttribromid, og som deretter omsettes med gassformig hydrogenklorid i nærvær av tionylklorid i kloroformmedium, for å gi forbindelsen med formel (IV):

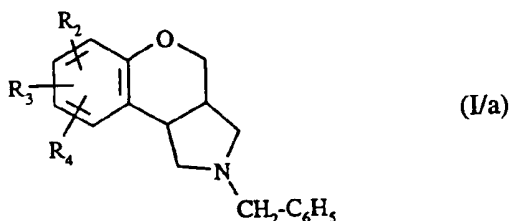
35



5

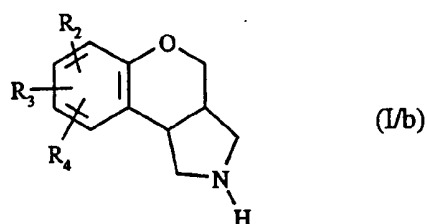
hvor R_2 , R_3 og R_4 har samme betydning som i formel (I),
 hvilken forbindelse deretter sykliseres i basisk medium,
 for å gi forbindelsene med formel (I/a), en spesiell gruppe
 av forbindelsene av formel (I)

15



hvor R_2 , R_3 og R_4 har samme betydning som i formel (I),
 hvorved aminfunksjonen i forbindelsen med formel (I/a) kan
 avbeskyttes, hvis så ønskes, ved katalytisk hydrogenering,
 for å gi forbindelsene med formel (I/b), en spesiell gruppe
 av forbindelsene med formel (I);

25



30

hvor R_2 , R_3 og R_4 har samme betydning som i formel (I),
 hvilken forbindelse med formel (Ib) kan omsettes, hvis
 ønsket, med et halogenderivat



35 hvor

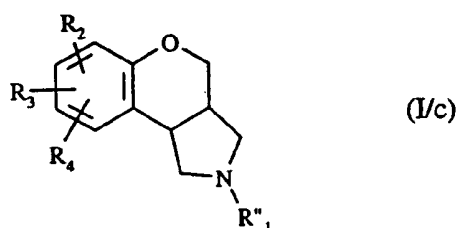
X representerer et halogenatom og

R'_1 representerer en lineær eller forgrenet (C_1-C_6) al-

kylgruppe, en acetyl-, eller 3-pyridinaminokarbonyl-
gruppe,

for å gi

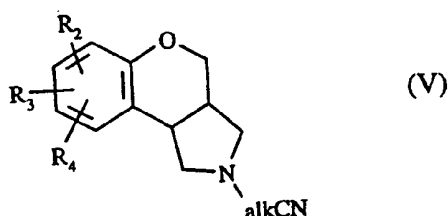
- enten forbindelsen av formel (I/c), en spesiell gruppe
av forbindelsene med formel (I):



hvor

R_2 , R_3 og R_4 har den samme betydning som i formel (I),
og $R'1$ representerer en lineær eller forgrenet (C_1-C_6)-
alkylgruppe, en acetyl-, eller 3-pyridinaminokarbonyl-
gruppe,

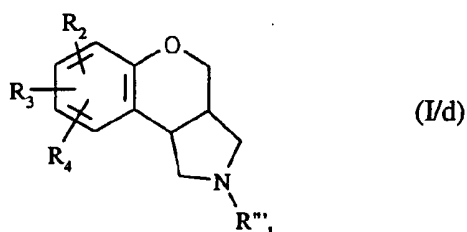
- eller forbindelsene med formel (V):



hvor R_2 , R_3 og R_4 har samme betydning som i formel (I), og
alkCN representerer en lineær eller forgrenet (C_1-C_6)-
cyanoalkylgruppe,

hvorved cyanogruppen av forbindelsen med formel (V) reduse-
res til en aminogruppe, og omsettes med et benzoylhalogenid
(eventuelt substituert med et halogenatom),

for å gi forbindelsene med formel (I/d), en spesielle
gruppe forbindelser med formel (I):



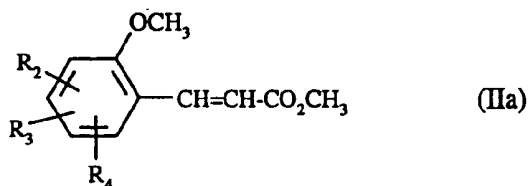
5

hvor R_2 , R_3 og R_4 har samme betydning som i formel (I) og R''_1 representerer en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)benzoyl-aminoalkylgruppe (eventuelt substituert på fenylringen med et halogenatom),
 10 hvilken forbindelse med formel (I/a), (I/b), (I/c) eller (I/d):

- eventuelt renses i henhold til en standard rensnings-
 15 teknik,
- hvis enantiomerer separerer, hvis så ønskes, i henhold til standard separasjonsteknik,
- og som omdannes, etter behov, til addisjonssaltene derav med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 20 - idet det er underforstått at substituentene R_2 , R_3 og R_4 kan innføres eller modifiseres i løpet av syntesen av forbindelsene med formel (I) i henhold til standardteknikker innen organisk kjemi.

25 Forbindelsene med formel (II) anvendt som utgangsmaterialer fremstilles i henhold til fremgangsmåten beskrevet av K. Achiwa et al. (Chem, Pharm. Bull, 33(7), 2762-2766, 1985) ved å utføre en cykloaddisjon av et etylen med formel (IIa)

30

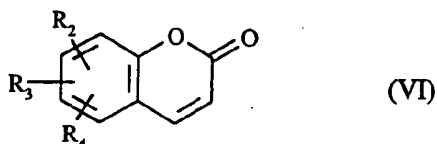


35

hvor R_2 , R_3 og R_4 har samme betydning som i formel (I), med N-benzyl-N-(metoksymetyl)trimetylsilylmetylamin i

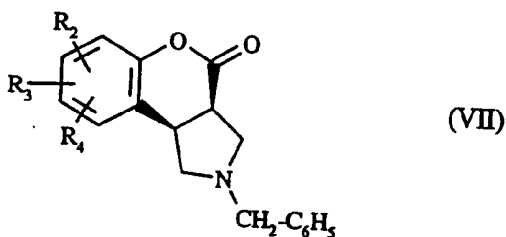
nærvær av en katalysator, slik som trifluoreddiksyre.
 Avhengig av konfigurasjonen av etylenet i formel (IIa) som
 anvendes, gir denne cykloaddisjon et pyrrolidin med formel
 (II), hvor hydrogenatomene som er lokalisert i 3- og 4-
 stillingene er cis eller trans i relasjon til hverandre.

Forbindelsene med formel (IV) kan også erholdes når pyrro-
 lidinet har hydrogenatomer i en cis-stilling i forhold til
 hverandre, ved å utføre en cykloaddisjon i henhold til
 fremgangsmåte beskrevet av K. Achiwa et. (sitert ovenfor)
 av et kumarin av formel (VI)



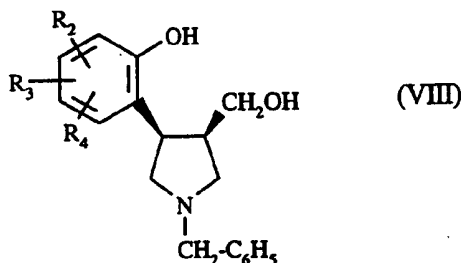
hvor

R_2 , R_3 og R_4 har samme betydning som i formel (I),
 med N-benzyl-N-(metoksymetyl)trimetylsilylmetylamin, under
 anvendelse av trifluoreddiksyre som katalysator,
 for å gi forbindelsene med formel VII)



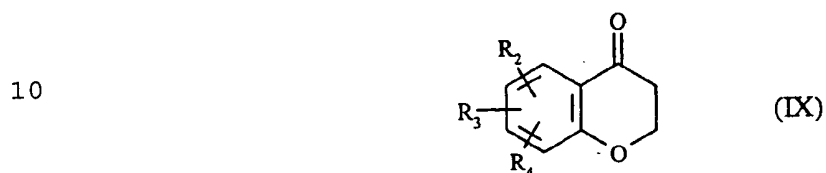
hvor

R_2 , R_3 og R_4 har samme betydning som i formel (I),
 hvilken forbindelse deretter undergår en reduksjon i nærvær
 av litiumaluminiumhydrid,
 for å gi forbindelsene med formel (VIII):



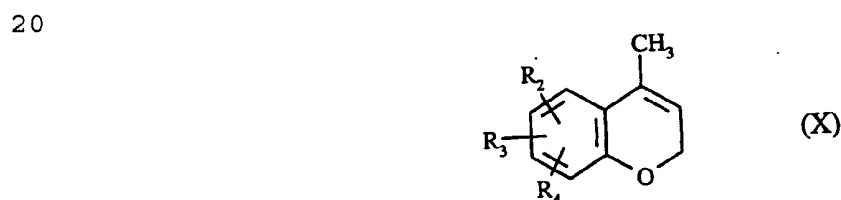
som omsettes med gassformig hydrogenklorid i nærvær av
 tionylklorid,
 for å gi forbindelsene med formel (IV).

- 5 I fremgangsmåten ved fremstillingen av forbindelsene med
 formel (I), hvor $n = 2$, er det anvendte utgangsmateriale
 forbindelsene med formel (IX):



hvor

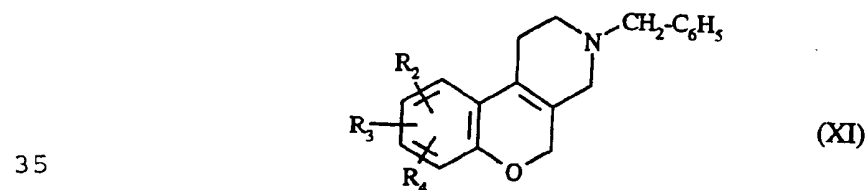
- 15 R_2 , R_3 og R_4 er som definert i formel (I),
 hvilken forbindelse omsettes, i henhold til metoden beskrevet
 i Can. J. Chem., 52 2316, 1974, med metylmagnesiumbromid
 og deretter med p-toluensulfonsyre,
 for å gi forbindelsene av formel (X):



25

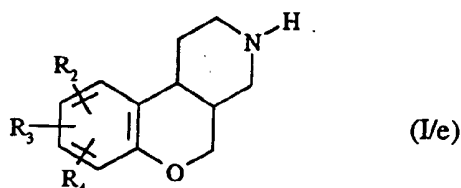
hvor

- R_2 , R_3 og R_4 har samme betydning som i formel (I),
 hvilken forbindelse omsettes med benzylamin i nærvær av
 formaldehyd,
 30 for å gi forbindelsen med formel (XI):



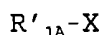
hvor

R_2 , R_3 og R_4 har samme betydning som i formel (I),
hvilken forbindelse deretter undergår en katalytisk hydro-
genering for å gi forbindelsen av formel (I/e), en spesiell
gruppe forbindelser med formel (I):



hvor

R_2 , R_3 og R_4 har samme betydning som i formel (I),
hvilken forbindelse av formel (I/e) kan omsettes, hvis så
ønskes, med et halogenderivat med formel (XII):



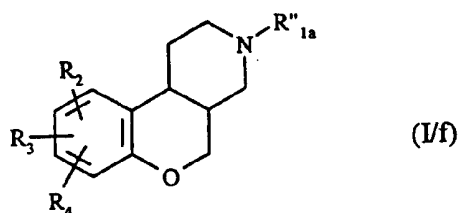
hvor

X representerer et halogenatom og

R'_{1A} representerer en lineær eller forgrenet (C_1-C_6)alkyl-
gruppe, en acetyl-, benzyl-, eller 3-pyridinaminokar-
bonylgruppe,

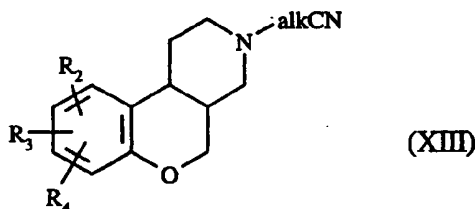
for å gi

- enten forbindelsen med formel (I/f), en spesiell
gruppe forbindelser med formel (I):



hvor

R_2 , R_3 og R_4 har samme betydning som i formel (I), og R''_{1A}
representerer en lineær eller forgrenet (C_1-C_6)alkylgruppe,
en acetyl-, benzyl-, eller 3-pyridinaminokarbonylgruppe,
- eller forbindelsen med formel (XIII):

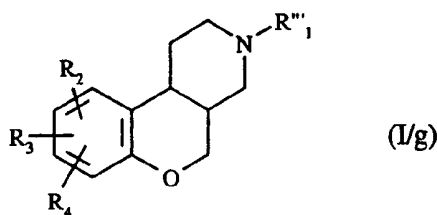


hvor

R_2 , R_3 og R_4 har samme betydning som i formel (I), og alkCN representerer en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)cyanoalkylgruppe,

5 hvorved cyanogruppen i forbindelsen med formel (XIII) reduseres til en aminogruppe og omsettes med et benzoylhalogenid (eventuelt substituert med et halogenatom), for å gi forbindelsen med formel (I/g), en spesiell gruppe forbindelser med formel (I):

10



15

20

hvor

R_2 , R_3 og R_4 har samme betydning som i formel (I), og R''_1 representerer en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)benzoylaminoalkylgruppe (eventuelt substituert på fenylingen med et halogenatom),

25

hvilke forbindelser med formel (I/e), (I/f) eller (I/g):

- eventuelt renses i henhold til standard renseteknikk,
- hvis enantiomerer er separert, hvis så ønsket, i henhold til en standard separasjonsteknikk,
- 30 - og som omdannes, etter behov, til addisjonssaltene derav med en farmasøytisk akseptabel syre,
- idet det skal forstås at substituentene R_2 , R_3 eller R_4 kan innføres eller modifiseres i løpet av syntesen av forbindelsene med formel (I) i henhold til standard-
- 35 teknikker i den organiske kjemi.

En annen hensikt med foreliggende oppfinnelse er de farma-

søytiske sammensetninger inneholdende som aktivt stoff, minst én forbindelse med formel (I) alene eller i kombinasjon med en eller flere inerte, ikke-toksiske eksipienter eller vehikler.

5

Blant de farmasøytiske sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan det mere spesielt nevnes de som er egnet for oral, parenteral og nasal administrasjon, enkle eller belagte tabletter, sublinguale tabletter, gelatinkapsler, sugetabletter, suppositorier, kremer, salver, dermale geler, etc..

10

Den egnede dosering varierer avhengig av pasientens alder og vekt, naturen og alvorhet av lidelsen og administrasjonsruten. Sistnevnte kan være oral, nasal, rektal eller parenteralt. Normalt varierer enhetsdosen mellom 1 og 500 mg for

15

en behandling på 1 til 3 doser pr. 24 timer.

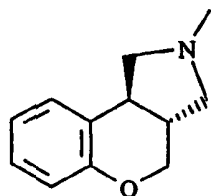
Eksempelene som følger illustrerer oppfinnelsen og begrenser den ikke på noen måte.

20

Strukturene for forbindelsene som er beskrevet i eksemplene, ble bekreftet ved de vanlige spektroskopiske teknikker.

Posisjonen for hydrogenatomene som er lokalisert mellom de to heterocykluser er indikert på følgende måte:

25

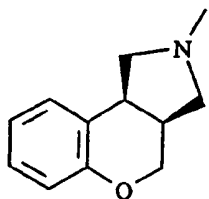


30

trans-1,3,3a,4,9b-pentahydrobenzopyrano-
[3,4-c]pyrrol

35

5



cis-1,3,3a,4,9b-pentahydrobenzopyrano-
[3,4-c]pyrrol.

10 Fremstillingene som er beskrevet nedenfor, fører til utgangsmaterialer som er anvendt under syntesen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

15 **Fremstilling A: Metyl-8-trans-1-benzyl-4-(2-metoksyfenyl)-pyrrolidin-3-yl]karboksylat**

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet av K. Achiwa et al. (Chem Pharm. Bull., 33(7), 2762-2766, 1985). Til en oppløsning som inneholder
20 120 mmol metyl-trans-(2-metoksy)cinnamat og 0,1 ml trifluoreddiksyre i 150 ml etylacetat avkjølt til 5°C, tilsettes langsomt 110 mmol N-benzyl-N-(metoksymetyl)trimetylsilylmetylamin. Reaksjonsmediet bringes fra 30°C til 55°C i løpet av 75 minutter. 0,75 g kaliumkarbonat tilsettes
25 deretter, og blandingen holdes under omrøring i 15 minutter. Etter filtrering og inndampning av oppløsningsmidlene tas resten opp i 100 ml etylacetat og oppløsningen bringes til 50°C. 110 mmol oksalsyre oppløst i 100 ml aceton tilsettes deretter under kraftig omrøring. Omrøringen fortsettes i 15 timer. Det forventede produkt i form av oksalatet
30 erholdes deretter etter filtering, og det skylles med eter. Basen erholdes etter behandling av oksalatet med to ekvivalente 1N kaliumhydroksy.

Infrarødt): ν_{CO} (nujol) = 1736 cm^{-1}

35

Fremstilling B: Metyl[trans-1-benzyl-4-(2,6-dimetoksy-
fenyl)-pyrrolidin-3-yl]karboksylat

5 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmå-
ten beskrevet under **Fremstilling A** under anvendelse av
metyl-trans-(2,6-dimetoksy)cinnamat som utgangsmateriale.
Infrarødt: ν_{CO} (nujol) = 1736 cm^{-1}

10 **Fremstilling C:** Metyl[trans-1-benzyl-4-(2,5-dimetoksfe-
nyl)pyrrolidin-3-yl]karboksylat

15 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten
beskrevet under **Fremstilling A**, under anvendelse av metyl-
Infrarødt: ν_{CO} (nujol) = 1736 cm^{-1}

Fremstilling D: cis-2-benzyl-1,3,3a,9b-tetrahydrobenzo-
pyrano[3,4]pyrrol-4-on

20 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmå-
ten beskrevet under **Fremstilling A** under anvendelse av
kumarin som utgangsmateriale.
Smeltepunkt (oksalat): 170-175°C

25 **Fremstilling E:** Metyl[cis-1-benzyl-4-(2,6-dimetoksyfe-
nyl)-pyrrolidin-3-yl]karboksylat

30 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmå-
ten beskrevet under **Fremstilling A** under anvendelse av
metyl cis-(2,6-dimetoksy)cinnamat som utgangsmateriale.
Infrarødt: ν_{CO} (nujol) = 1757 cm^{-1}

Fremstilling F: Metyl[trans-1-benzyl-4-(2-metoksy-4-
klorfenyl)pyrrolidin-3-yl]karboksylat

35 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmå-
ten beskrevet under **Fremstilling A** under anvendelse av
trans-(2-metoksy-4-klor)cinnamat som utgangsmateriale.
Infrarødt: ν_{CO} (nujol) = 1755 cm^{-1}

Fremstilling G: **cis-2-benzyl-7-metoksy-1,3,3a,9b-tetra-**
 hydrobenzopyrano[3,4-c]pyrrol-4-on

5 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmå-
ten beskrevet under **Fremstilling A**, under anvendelse av 7-
metoksykumarin som utgangsmateriale.

Smeltepunkt (oksalat): 182-186°C

10 **Fremstilling H:** **Metyl[trans-1-benzyl-4-(2,4-dimetoksy-**
 fenyl)pyrrolidin-3-yl]karboksylat

15 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmå-
ten beskrevet under **Fremstilling A** under anvendelse av
metyl trans-(2,4-dimetoksy)cinnamat som utgangsmateriale.

Fremstilling I: **Metyl[trans-1-benzyl-4-(2,3-dimeoksyfe-**
 nyl)pyrrolidin-3-yl]karboksylat

20 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmå-
ten beskrevet under **Fremstilling A** under anvendelse av
metyl trans-(2,3-dimetoksy)cinnamat som utgangsmateriale.

25 **Fremstilling J:** **cis-2-benzyl-8-klor-1,3,3a,9b-tetrahy-**
 drobenzopyrano[3,4-c]pyrrol-4-on

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmå-
ten beskrevet under **Fremstilling A** under anvendelse av 6-
klorkumarin som utgangsmateriale.

Smeltepunkt (oksalat): 197°C.

30 **Fremstilling K:** **Metyl[trans-1-benzyl-4-(2-metoksy-5-**
 klorfenyl)pyrrolidin-3-yl]karboksylat

35 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmå-
ten beskrevet under **Fremstilling A** under anvendelse av
metyl trans-(2-metoksy-5-klor)cinnamat som utgangsmateri-
ale.

Smeltepunkt (Oksalat): 144°C

Fremstilling L: **cis-2-benzyl-6-klor-1,3,3a,9b-tetrahydrobenzopyrano[3,4-c]pyrrol-4-on**

5

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet under **Fremstilling A** under anvendelse av 8-klorkumarin som utgangsmateriale.

10 **Fremstilling M:** **Metyl[trans-1-benzyl-4-(2-metoksy-3-klorfenyl)pyrrolidin-3-yl]karboksylat**

15 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet under **Fremstilling A** under anvendelse av metyl trans-(2-metoksy-3-klor)cinnamat som utgangsmateriale.

20 **Fremstilling N:** **Metyl[trans-1-benzyl-4-(2-metoksy-5-bromfenyl)pyrrolidin-3-yl]karboksylat**

25 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet under **Fremstilling A** under anvendelse av metyl trans-(2-metoksy-5-brom)cinnamat som utgangsmateriale.

30 **Fremstilling O:** **Metyl[trans-1-benzyl-4-(2-metoksynaftyl)pyrrolidin-3-yl]karboksylat**

35 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet under **Fremstilling A**, under anvendelse av metyl trans-3-(2-metoksynaft-1-yl)akrylat som utgangsmateriale.

40 **Fremstilling P:** **Metyl[trans-1-benzyl-4-(1-metoksynaft-2-yl)pyrrolidin-3-yl]karboksylat**

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmå-

ten beskrevet under **Fremstilling A**, under anvendelse av metyl trans-3-(1-metoksynaft-1-yl)akrylat som utgangsmateriale.

5 **Fremstilling Q:** **cis-16-benzyl-13,14,15,17-tetrahydro-11-oksa-12-on-16-azacyklopenta[a]fenantren**

10 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet under **Fremstilling A** under anvendelse av benzo[h]kroman-1-on som utgangsmateriale.

15 **Fremstilling R:** **cis-2-benzyl-1,3,3a,11c-pentahydro-4-on-5-oksa-2-azacyklopenta[c]fenantren**

20 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet under **Fremstilling A** under anvendelse av benzo[f]kromen-3-on som utgangsmateriale.

Eksempel 1: **trans-2-benzyl-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklorid**

25 **Trinn A:** **trans-1-benzyl-3-hydroksymetyl-4-(2-metoksyfenyl)pyrrolidin**

30 Til 560 mmol litiumaluminiumhydrid i 800 ml tetrahydrofuran (THF) under en nitrogenatmosfære og ved 5°C tilsettes 225 mmol metyl-[trans-1-benzyl-4-(2-metoksyfenyl)pyrrolidin-3-yl]karboksylat (beskrevet under **Fremstilling A**) oppløst i 500 ml THF. Etter røring i 1 time ved 5°C tilsettes langsomt 139 ml isopropylalkohol til ovennevnte blanding, etterfulgt av 85,2 ml mettet natriumkloridoppløsning.

35 Blandingen røres langsomt ved romtemperatur. Etter filtrering og inndampning av løsningsmidlene erholdes det forventede produkt.

Trinn B: trans-1-benzyl-3-hydroksymetyl-4-(2-hydroksyfenyl)pyrrolidin

5 Til en på forhånd fremstilt oppløsning inneholdende 96 mmol natriumtioetoksyd i 140 ml dimetylformamid (DMF) tilsettes
langsomt 24 mmol av forbindelsen erholdt i trinnet ovenfor
oppløst i 120 ml DMF. Blandingen holdes ved 120°C i 4
timer. Etter avkjøling, fortynning med vann, ekstraksjon
med eter, tørking og inndampning erholdes det forventede
10 produkt.

Trinn C: Trans-1-benzyl-3-klormetyl-4-(2-hydroksyfenyl)-pyrrolidinhydroklorid

15 4,6 mmol av forbindelsen erholdt i trinnet ovenfor oppløses i 100 ml kloroform. Etter gjennomstrømning i 10 minutter
med hydrogenkloridgass bringes reaksjonsmediet til tilbakeløpstemperaturen og 13,8 mmol tonylklorid tilsettes deretter.
Tilbakeløpstemperaturen opprettholdes inntil utviklingen av gass har opphørt. Etter inndampning av løsnings-
20 midlet tas residuet opp i etanol og inndampes deretter. Det forventede produkt utfelles deretter i eter.

Trinn D: Trans-2-benzyl-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklorid

25 2,95 mmol av forbindelsen erholdt i trinnet ovenfor oppløses i 100 ml THF og 10 ml heksametylfosfortriamid (HMPT). 4 ml av en 1,6 M oppløsning av butyllitium i heksan tilsettes deretter til ovennevnte blanding. Blandingen holdes under
30 omrøring i 15 timer. Etter hydrolyse og inndampning av oppløsningsmidlene tas residuet opp i vann og ekstraheres med eter. Etter tørking og inndampning av de organiske
faser erholdes det forventede produkt ved rensing av residuet ved kolonnekromatografi på kisel under anvendelse av
35 en diklormetan/metanolblanding (97/3) som elueringsmiddel. Basen omdannes til salt i saltsyreetanol.

Element-mikroanalyse:

	C%	H%	N%	Cl%
Beregnet	71,63	6,68	4,64	11,75
Funnet	71,31	6,61	4,70	12,04

5

Eksempel 2: **Trans-2-benzyl-9-hydroksy-1,3,3a,4,9b-penta**
 hydro-(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklo-
 rid

10 **Trinn A: Trans-1-benzyl-3-hydroksymetyl-4-(2,6-dimetoksyfe-**
 nyl)pyrrolidin

15 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåte
 beskrevet under **Trinn A** i eksempel 1, under anvendelse av
 metyl [trans-1-benzyl-4-(2,6-dimetoksyfenyl)pyrrolidin-3-
 yl]karboksylat, beskrevet under **Fremstilling B**, som ut-
 gangsmateriale.

20 **Trinn B: Trans-1-benzyl-3-klormetyl-4-(2,6-dimetoksyfe-**
 nyl)pyrrolidin

 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmå-
 ten beskrevet under **Trinn C** i eksempel 1.

25 **Trinn C: Trans-1-benzyl-3-klormetyl-4-(2,6-dihydroksyfe-**
 nyl)pyrrolidin

30 Til 5,8 mmol av forbindelsen erholdt i trinnet ovenfor,
 oppløst i 100 ml diklormetan, tilsettes 29 ml av en 1M
 oppløsning av borttribromid i diklormetan. Blandingen holdes
 ved tilbakeløpstemperatur i 5 timer. Etter avkjøling til-
 settes 77 ml etyleter og deretter 200 ml mettet natriumhy-
 drogenkarbonatoppløsning. Etter ekstraksjon med eter vaskes
 de organiske faser med mettet natriumhydrogenkarbonatopp-
 løsnings, tørkes og inndampes. Det forventede produkt erhol-
 des etter rensing av residuet ved kolonnekromatografi på

kisel under anvendelse av en cykloheksan/etylacetatblanding (80/20) som elueringsmiddel.

Trinn D: **Trans-2-benzyl-9-hydroksy-1,3,3a,4,9b-pentahydro-**
(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklorid

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i **Trinn D** i eksempel 1.

10 **Element-mikroanalyse:**

	C%	H%	N%	Cl%
Beregnet	68,09	6,03	4,41	11,17
Funnet	67,73	6,35	4,41	4,27

15

Eksempel 3: **Trans-2-benzyl-9-metoksy-1,3,3a,4,9b-pentahydro-**
(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydro-
klorid

20 **Trinnene A og B:** Disse trinn er identiske med **Trinnene A og B** i eksempel 2.

Trinn C: **Trans-1-benzyl-3-klormetyl-4-(2-hydroksy-6-metoksyfenyl)pyrrolidin**

25

Til 28,9 mmol av forbindelsen erholdt i ovennevnte trinn, oppløst i 200 ml diklormetan, tilsettes 57,8 ml av en 1M oppløsning av bortribromid i diklormetan. Reaksjonsmediet holdes ved tilbakeløpstemperaturen i 45 minutter. Etter
 30 avkjøling og tilsetning av 800 ml vann bringes pH til 10. Etter ekstraksjon med diklormetan, tørking og inndampning renses residuet ved kolonnekromatografi på kisel under anvendelse av diklormetan som elueringsmiddel. Det forventede produkt erholdes etter frigjøring med metanol og
 35 deretter med 1N natriumhydroksyd.

Trinn D: **Trans-2-benzyl-9-metoksy-1,3,3a,4,9b-pentahydro-**

(1) -benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklorid

Til 9,3 mmol natriumhydrid i 20 ml THF tilsettes en oppløsning som inneholder 7,8 mmol av forbindelsen erholdt i trinnet ovenfor i 20 ml THF. Reaksjonsmediet holdes ved
 5 tilbakeløpstemperatucuren i 3 timer og hydrolyseres deretter. Etter ekstraksjon med eter, tørking og inndampning erholdes det forventede produkt ved rensing av residuet ved kolonnekromatografi på kisel under anvendelsen av en di
 10 klormetan/metanolblanding (95/5) som elueringsmiddel.

Element-mikroanalyse:

	C%	H%	N%	Cl%
Beregnet	68,77	6,68	4,22	10,68
Funnet	68,34	6,47	4,51	11,21

15

Eksempel 4: Trans-9-metoksy-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1) -benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklorid

20 2 mmol av forbindelsen erholdt i eksempel 3 i 100 ml etanol og 30 ml vann hydrogeneres i 1 time ved 45°C i nærvær av 70 mg palladium-på-trekull som katalysator. Det forventede produkt erholdes etter inndampning av oppløsningsmidlene.

25 Element-mikroanalyse

	C%	H%	N%	Cl%
Beregnet	59,63	6,63	5,79	14,67
Funnet	58,93	6,09	5,85	15,14

30 **Eksempel 5: Trans-2-acetyl-9-metoksy-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1) -benzopyrano[3,4-c]pyrrol**

Til 0,8 mmol av forbindelsen erholdt i eksempel 4 i 30 ml kloroform tilsettes suksessivt 1,66 mmol trietylamin og deretter 0,8 mmol acetylchlorid. Etter omrøring i én time
 35 ved romtemperatur hydrolyseres reaksjonsmediet. Etter ekstraksjon med kloroform, tørking og inndampning erholdes det forventede produkt etter krystallisasjon av residuet

fra etyleter.

Element-mikroanalyse:

		C%	H%
5	Beregnet	68,00	6,93
	Funnet	67,21	6,57

**Eksempel 6: Trans-2-propyl-9-metoksy-1,3,3a,4,9b-penta-
hydro- (1) -benzopyrano[3,4-c]pyrrol**

10

Til 3,3 mmol av forbindelsen erholdt i eksempel 4, oppløst i 20 ml acetonitril og 10 ml aceton, tilsettes suksessivt 6,6 mmol kaliumkarbonat og deretter 3,3 mmol 1-brompropan. Reaksjonsmediet holdes ved tilbakeløpstemperatur i 15 timer. Etter avkjøling, filtrering, hydrolyse og ekstraksjon med diklormetan tørkes de organiske faser og inndampes deretter. Det forventede produkt erholdes etter rensing av residuet ved kolonnekromatografi på kisel under anvendelse av en diklormetan/metanol/vandig ammoniakkblanding (90/10/-

15

20

Smeltepunkt: 233°C

Element-mikroanalyse:

		C%	H%	N%	Cl%
25	Beregnet	63,48	7,81	4,94	12,45
	Funnet	63,53	7,86	4,84	12,74

Eksempel 7: Trans-2-allyl-9-metoksy-1,3,3a,4,9b-pentahydro- (1) -benzopyrano[3,4-c]pyrrol

30

Til 3,3 mmol av forbindelsen erholdt i eksempel 4, oppløst i 30 ml kloroform, tilsettes suksessivt 6,6 mmol trietylamin og deretter 3,3 mmol allylbromid. Reaksjonsmediet holdes ved tilbakeløpstemperatur i én time og hydrolyseres deretter med 1N natriumhydroksyd. Etter ekstraksjon med kloroform, forenes de organiske faser, tørkes og inndampes. Det forventede produkt erholdes etter rensing av residuet

35

ved kolonnekromatografi på kisel under anvendelse av en diklormetan/metanol/vandig ammoniakkblanding (95/5/0,5) som elueringsmiddel.

Element-mikroanalyse:

5		C%	H%	N%
	Beregnet	63,15	6,35	3,87
	Funnet	61,59	6,41	3,88

Eksempel 8: **Trans-2-[3-(4-fluorbenzoylamino)(etyl)-9-metoksy-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrol**

Trinn A: Trans-2-cyanometyl-9-metoksy-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrol

15 Til 4,14 mmol av forbindelsen erholdt i eksempel 4, oppløst i 20 ml acetonitril tilsettes suksessivt 8,28 mmol kaliumkarbonat og deretter en oppløsning som inneholder 4,14 mmol bromacetonitril i 20 ml acetonitril. Reaksjonsmediet holdes ved tilbakeløpstemperaturen i 15 timer. Etter avkjøling og filtrering hydrolyseres filtratet og ekstraheres med diklormetan. De organiske faser tørkes og inndampes, og det forventede produkt erholdes etter rensing av residuet ved kolonnekromatografi på kisel under anvendelse av en diklor-

20 metan/metanol-blanding (98/2) som elueringsmiddel.

Trinn B: Trans-2-(2-aminoetyl)-9-metoksy-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrol

30 1,5 mmol av forbindelsen erholdt i ovennevnte trinn tilsettes til en oppløsning som inneholder 3 mmol litiumaluminiumhydrid i 15 ml THF ved 5°C. Reaksjonsmediet røres om i 90 minutter ved denne tempreatur. Etter tilsetning av 0,17 ml vann, 0,25 ml 2N natriumhydroksyd og deretter 0,46 ml vann omrøres mediet igjen i 3 timer og filtreres deretter.

35 Oppløsningsmidlene dampes av og det forventede produkt erholdes etter rensing av residuet ved kolonnekromatografi

på kisel under anvendelse av en diklormetan/metanol/vandig ammoniakkblanding (80/20/2) som elueringsmiddel.

Trinn C: **Trans-2-[3-(4-fluorbenzoylamino)etyl]-9-metoksy-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrol**

Til 1 mmol av forbindelsen erholdt i ovennevnte trinn, oppløst i 80 ml kloroform ved 5°C, tilsettes 1 mmol trietylamin og deretter, etter omrøring i 15 minutter, 1 mmol para-klorbenzoylchlorid. Reaksjonsmediet holdes ved 5°C i 90 minutter og hydrolyseres deretter under anvendelse av 1N natriumhydroksyd. Etter ekstraksjon med diklormetan, tørkes de organiske faser og inndampes, og det forventede produkt erholdes etter rensing av residuet ved kolonnekromatografi på kisel. Basen omdannes deretter til salt i saltsur etanol og hydrokloridet krystalliserer fra pentan.

Smeltepunkt: 202°C

Element-mikroanalyse:

	C%	H%	N%	Cl%
Beregnet	61,99	5,95	6,88	8,71
Funnet	61,85	5,91	6,92	8,52

Eksempel 9: **Trans-2-benzyl-8-metoksy-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1)benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklorid**

Trinn A: **Trans-1-benzyl-3-hydroksymetyl-4-(2,5-dimetoksyfenyl)pyrrolidin**

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet under **Trinn A** i eksempel 1, utgående fra metyl-[trans-1-benzyl-4-(2,5-dimetoksyfenyl)pyrrolidin-3-yl]karboksylat beskrevet under **Fremstilling C**.

Trinn B: **Trans-1-benzyl-3-hydroksymetyl-4-(2-hydroksy-5-metoksyfenyl)pyrrolidin**

97 mmol etantiol tilsettes til en oppløsning som inneholder 97 mmol natriumhydrid i 150 ml DMF ved 10°C. Etter omrøring i 15 minutter ved denne temperatur tilsettes 24 mmol av forbindelsen erholdt under **Trinn A** og reaksjonsmediet holdes ved 120°C i 3 timer. Etter avkjøling, hydrolyse, ekstraksjon med eter og deretter med diklormetan, forenes de organiske faser, tørkes og inndampes. Det forventede produkt erholdes etter rensing ved kolonnekromatografi på kisel under anvendelse av en diklormetan/metanolblanding (95/5) som elueringsmiddel.

Trinn C: Trans-1-benzyl-3-klormetyl-4-(2-hydroksy-5-metoksyfenyl)pyrrolidin

Det forvente deprodukt erholdes ifølge til fremgangsmåten beskrevet under **Trinn C** i eksempel 1, utgående fra forbindelsen erholdt i trinnet ovenfor.

Trinn D: Trans-2-benzyl-8-metoksy-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklorid

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet under **Trinn D** i eksempel 1 utgående fra forbindelsene erholdt i trinnet ovenfor.

Element-mikroanalyse:

	C%	J%	M%	Cø%
Beregnet	68,77	6,68	4,22	10,68
Funnet	68,34	6,67	4,22	10,56

Eksempel 10: Trans-8-metoksy-1,3,3a,,4,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklorid

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i eksempel 4 utgående fra forbindelsen erholdt i eksempel 9.

Element-mikroanalyse:

C%	H%	N%	Cl%
----	----	----	-----

27

Beregnet	59,63	6,67	5,79	14,62
Funnet	59,58	6,60	5,77	14,30

5 **Eksempel 11:** **Trans-2-propyl-8-metoksy-1,3,3a,4,9b-penta**
 hydro- (1)-benzopyrano-[3,4-c]pyrrolhydroklo
 rid

10 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten
 beskrevet i eksempel 6 utgående fra forbindelsen beskrevet
 i eksempel 10. Kromatografisk rensing utføres under anven-
 delse av diklormetan/metanolblanding (95/5) som eluerings-
 middel og gir hydrokloridet.

Element-milkroanalyse:

	C%	H%	N%	Cl%
15 Beregnet	63,48	7,88	4,94	12,49
Funnet	63,05	7,66	4,97	12,51

20 **Eksempel 12:** **cis-2-benzyl-1,3,3a,4,9b-pentahydro- (1)-**
 benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklorid

20 **Trinn A:** **cis-1-benzyl-3-hydroksyfenyl-4-(2-hydroksyfenyl)**
 pyrrolidin

25 125 mmol cis-2-benzyl-1,3,3a,9b-tetrahydrobenzopyrano[3,4-
 c]pyrrol-4-on (beskrevet i fremstilling D) tilsettes til en
 heterogen oppløsning inneholdende 310 mmol litiumaluminium-
 hydrid i 800 ml THF ved 5°C. Reaksjonsmediet holdes under
 omrøring i 3 timer ved romtemperatur og avkjøles deretter
 til +10°C. 120 ml etylalkohol, 120 ml vann og deretter 40
 ml vandig 40%ig natriumhydroksydoppløsning tilsettes suk-
 sessivt. Etter filtrering av saltene, vaskes filtratet med
 30 mettet natriumbikarbonatoppløsning. Den organiske fase
 tørkes, og etter inndampning gir den det forventede pro-
 dukt.

35 **Trinn B:** **cis-1-benzyl-3-klormetyl-4-(2-hydroksyfenyl)pyr-**
 rolidinhydroklorid

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet under **Trinn C** i eksempel 1, utgående fra forbindelsen beskrevet i ovenfor nevnte trinn.

5 **Trinn C. cis-2-benzyl-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklorid**

10 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet under **Trinn D** i eksempel 1, utgående fra forbindelsen erholdt i ovenfor nevnte trinn.

Element-mikroanalyse:

	C%	H%	N%	Cl%
Beregnet	71,63	6,68	4,64	11,75
Funnet	71,46	6,29	4,98	11,62

15

Eksempel 13: cis-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklorid

20 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i eksempel 45 utgående fra forbindelsene erholdt i eksempel 12.

Element-mikroanalyse:

	C%	H%	N%	Cl%
Beregnet	62,41	6,67	6,62	16,75
25 Funnet	61,77	6,47	6,43	16,54

Eksempel 14: cis-2-benzyl-9-hydroksy-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklorid

30

Trinn A: cis-1-benzyl-3-hydroksymetyl-4-(2,6-dimetoksyfenyl)pyrrolidin

35 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet under **Trinn A** i eksempel 12, utgående fra metyl [cis-1-benzyl-4-(2,6-dimetoksyfenyl)pyrrolidin-3-yl]karboksylat beskrevet under Fremstilling E.

Trinn B: cis-1-benzyl-3-klormetyl-4-(2,6-dimetoksyfenyl)-pyrrolidin

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet under **Trinn C** i eksempel 1, utgående fra forbindelsene beskrevet i ovenfor nevnte trinn.

Trinn C: cis-1-benzyl-3-klormetyl-4-(2,6-dihydrofenyl)pyrrolidinhydroklorid

10

Til 8,9 mmol av forbindelsene erholdt i ovenfor nevnte trinn i 170 ml diklormetan tilsettes 44,5 ml av en 1M oppløsning av borttribromid i diklormetan. Reaksjonsmediet holdes ved tilbakeløpstemperatur i 8 timer og behandles deretter med konsentert natriumhydroksyd i én time. Mediet nøytraliseres derpå under anvendelse av saltsyre. Etter ekstraksjon med diklormetan erholdes det forventede produkt etter rensning av residuet ved kolonnekromatografi på kisel under anvendelse av en diklormetan/metanolblanding (95/5) som elueringsmiddel.

20

Trinn D: cis-2-benzyl-9-hydroksy-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklorid

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet under **Trinn D** i eksempel 1. Element-mikroanalyse:

	C%	H%	N%	Cl%
Beregnet	68,03	6,34	4,41	4,26
Funnet	67,43	6,50	4,38	10,66

30

Eksempel 15: cis-2-benzyl-9-metoksy-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklorid

11,6 mmol av forbindelsen erholdt i eksempel 14, i 50 ml DMF, tilsettes til en oppløsning inneholdende 14 mmol natriumhydrid i 50 ml DMF. Etter omrøring i 30 minutter

35

tilsettes 11,6 mmol metyljodid. Etter 1 time ved romtemperatur, fulgt av hydrolyse, dampes oppløsningsmidlene av. Residuet tas deretter opp i vann. Etter ekstraksjon med eter, tørking og inndampning erholdes det forventede produkt etter rensing av residuet ved kolonnekromatografi på kisel under anvendelse av en cykloheksan/etylacetatblanding (75/25) som elueringsmiddel.

Element-mikroanalyse:

		C%	H%	N%	Cl%
10	Beregnet	68,77	6,68	4,22	10,68
	Funnet	68,66	4,48	4,45	10,97

Eksempel 16: *cis*-9-metoksy-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklorid

15

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i eksempel 4 utgående fra forbindelsene beskrevet i eksempel 15.

20 Element-mikroanalyse:

		C%	H%	N%	Cl%
	Beregnet	59,63	6,67	5,79	14,67
	Funnet	59,97	6,69	5,93	13,87

25 **Eksempel 17:** *cis*-2-acetyl-9-metoksy-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrol

30 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i eksempel 5 utgående fra forbindelsen beskrevet i eksempel 16.

Element-mikroanalyse:

		C%	H%	N%
	Beregnet	68,00	6,93	5,68
	Funnet	67,89	6,94	5,49

35

Eksempel 18: *trans*-2-benzyl-7-klor-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklorid

Trinn A: trans-1-benzyl-3-hydroksymetyl-4-(2-metoksy-4-klorfenyl)pyrrolidin

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet under **Trinn A** i eksempel 1, under anvendelse av metyl[trans-1-benzyl-4-(2-metoksy-4-klorfenyl)pyrrolidin-3-yl]karboksylat, beskrevet i Fremstilling F, som utgangsmateriale.

Trinn B: trans-1-benzyl-3-hydroksymetyl-4-(2-hydroksy-4-klorfenyl)pyrrolidin

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet under **Trinn B** i eksempel 9, utgående fra forbindelsene erholdt i ovennevnte trinn.

Trinn C: trans-1-benzyl-3-klormetyl-4-(2-hydroksy-4-klorfenyl)pyrrolidin

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet under **Trinn C** i eksempel 1 utgående fra forbindelsen erholdt i ovenfor nevnte trinn.

Trinn D: trans-2-benzyl-7-klor-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklorid

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet under **Trinn D** i eksempel 3 (under anvendelse av to ekvivalenter natriumhydrid) utgående fra forbindelsene erholdt i ovenfor nevnte trinn.

Element-mikroanalyse:

	C%	H%	N%	Cl%
Beregnet	64,29	5,70	4,17	21,09
Funnet	64,25	5,72	4,03	21,27

Eksempel 19: **cis-2-[2-(tiokroman-8-yloksy)etyl]-1,3,3a,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklorid**

5 Til 4,7 mmol cis-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano-
[3,4-c]pyrrolhydroklorid, beskrevet i eksempel 13, i 50 ml
acetonitril tilsettes 9,4 mmol kaliumkarbonat. Etter omrø-
ring i 15 minutter tilsettes suksessivt 0,5 mmol kaliumjod-
10 did og deretter 4,7 mmol 1-klor-2-(tiokroman-8-yloksy)etan
oppløst i 50 ml acetonitril. Reaksjonsmediet holdes ved
tilbakeløpstemperaturen i 24 timer og inndampes deretter,
tas opp i vann, ekstraheres med diklormetan og tørkes over
magnesiumsulfat før filtrering. Oppløsningsmidlene dampes
15 av. Det rå produkt renses ved kolonnekromatografi på kisel
(elueringsmiddel CH₂Cl₂/MeOH: 97/3). Produktet omdannes
deretter til salt med en oppløsning av HCl i etanol.

Element-mikroanalyse:

	C%	H%	N%	Cl%	S%
Beregnet	65,41	6,49	3,47	8,78	7,94
20 Funnet	65,08	6,31	3,58	8,23	8,23

Eksempel 20: **cis-2-[(pyrid-3-yl)aminokarbonyl]-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklorid**

25 Til 30 mmol av produktet erholdt i eksempel 16 i 50 ml
diklormetan tilsettes 0,15 mmol 3-pyridylisocyanat. Etter
omrøring i 48 timer filtreres produktet fra og kromatogra-
feres derpå på en kolonne av kisel (elueringsmiddel: di-
30 klormetan/metanol: 95/5). Det erholdte produkt ble omdannet
til salt under anvendelse av etanolisk saltsyreoppløsning.

Element-mikroanalyse:

	C%	H%	N%	Cl%
Beregnet	59,75	5,57	11,61	9,80
35 Funnet	60,06	5,56	11,38	8,94

Eksempel 21 **cis-2-benzyl-7-metoksy-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklorid**

5 **Trinn A:** **cis-1-benzyl-3-hydroksymetyl-4-(2-hydroksy-4-metoksyfenyl)pyrrolidin**

Til 230 mmol litiumaluminiumhydrid i 700 ml THF under nitrogenatmosfære, tilsettes 180 mmol cis-2-benzyl-7-metoksy-1-3,3a,9b-tetrahydrobenzopyrano[3,4-c]pyrrol-4-on, beskrevet under Fremstilling G, ved +5°C. Reaksjonsmediet holdes ved +10°C i én time før hydrolyse, og filtreres på celitt. Den organiske fase tørkes og, etter inndampning, gir den det forventede produkt.

15 **Trinn B:** **cis-2-benzyl-7-metoksy-1,3,3a,4,9b-pentahydro(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklorid**

Til 93 mml av forbindelsen erholdt under **Trinn A** i 700 ml tetrahydrofuran (THF) tilsettes suksessivt 93 mmol dietylazodikarboksyilat og 93 mmol trifenyfosfin. Reaksjonsmediet røres om i 3 timer ved romtemperatur og oppløsningsmidlene dampes deretter av. Det rå produkt renses ved kolonnekromatografi på kisel (elueringsmiddel: cykloheksan/etylacetat: 70/30. Produktet omdannes til salt under anvendelse av saltsyre i etanol.

Element-mikroanalyse:

	C%	H%	N%	Cl%
Beregnet	68,77	6,68	4,22	10,68
Funnet	69,01	6,74	4,16	10,70.

30

Eksempel 22: **trans-2-benzyl-7-metoksy-1-3,3a,4,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklorid**

35 **Trinn A:** **trans-1-benzyl-3-hydroksymetyl-4-(2,4-dimetoksyfenyl)pyrrolidin**

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet under **Trinn A** i eksempel 1 under anvendelse av forbindelsene beskrevet i Fremstilling H.

5 **Trinn B: trans-1-benzyl-3-hydroksymetyl-4-(2-hydroksy-4-metoksyfenyl)pyrrolidin**

10 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet under **Trinn B** i eksempel 1, under anvendelse av forbindelsen erholdt i ovenfor nevnte trinn som utgangsmateriale.

15 **Trinn C: trans-1-benzyl-7-metoksy-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano-[3,4-c]pyrrolhydroklorid.**

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet under **Trinn B** i eksempel 21 utgående fra forbindelsene erholdt i ovenfor nevnte trinn.

Element-mikroanalyse:

20		C%	H%	N%	Cl%
	Beregnet	68,77	6,68	4,22	10,68
	Funnet	68,44	6,59	4,49	10,77

25 **Eksempel 23: trans-2-benzyl-6-metoksy-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklorid**

30 Det forventede produkt erholdes i henhold til **Trinnene A, B og C** i eksempel 23 utgående fra forbindelsen erholdt fra Fremstilling I.

Element-mikroanalyse:

		C%	H%	N%	Cl%
	Beregnet	68,77	6,68	4,22	10,68
	Funnet	67,93	6,66	4,10	10,55

35 **Eksempel 24: cis-2-benzyl-8-klor-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklorid**

Trinn A: cis-1-benzyl-3-hydroksymetyl-4-(2-hydroksy-5-klorfenyl)pyrrolidin

5 Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet under **Trinn A** i eksempel 12 idet man anvender forbindelsene beskrevet i Fremstilling J som utgangsmaterialer.

10 **Trinn B: cis-2-benzyl-8-klor-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklorid**

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet under **Trinn B** i eksempel 21 utgående fra forbindelsene erholdt i trinnet foran.

15 Elemlent-mikroanalyse:

	C%	H%	N%	Cl%
Beregnet	64,29	5,70	4,17	21,09
Funnet	64,82	5,82	4,19	20,81

20

Eksempel 25: trans-2-benzyl-8-klor-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklorid

25 Det forventede produkt erholdes i henhold til **Trinnene A, B og C** i eksempel 22 utgående fra forbindelsen erholdt fra Fremstilling K.

Element-mikroanalyse:

	C%	H%	N%	Cl%
Beregnet	64,29	5,70	4,17	21,09
30 Funnet	64,01	6,01	4,22	21,05

Eksempel 26: cis-2-benzyl-6-klor-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklorid

35 Det forventede produkt fremstilles i henhold til **Trinn A** i eksempel 12 og deretter **Trinn B** i eksempel 21, utgående fra forbindelsen erholdt i Fremstilling L.

Element-mikroanalyse:

	C%	H%	N%	Cl%
Beregnet	64,29	5,70	4,17	21,09
Funnet	63,72	5,59	4,26	24,16

5

Eksempel 27: **trans-2-benzyl-6-klor-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklorid**

10 Det forventede produkt erholdes i henhold til **Trinnene A, B og C** i eksempel 1 og deretter i henhold til **Trinn D** i eksempel 3 utgående fra forbindelsen erholdt i Fremstilling M.

Element-mikroanalyse:

	C%	H%	N%	Cl%
15 Beregnet	64,29	5,70	4,17	21,09
Funnet	64,22	5,45	4,01	21,47

20 **Eksempel 28:** **trans-2-benzyl-8-brom-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklorid**

Det forventede produkt erholdes i henhold til **Trinnene A, B og C** i eksempel 1 fulgt av **Trinn D** i eksempel 3 utgående fra forbindelsen erholdt i Fremstilling N.

25 Element-mikroanalyse:

	C%	H%	N%	Br%	Cl%
Beregnet	56,79	5,03	3,68	20,99	9,31
Funnet	57,14	5,19	3,48	20,00	9,18

30 **Eksempel 29:** **trans-2-benzyl-8-cyano-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklorid**

9 mmol av forbindelsene i eksempel 18 oppløses i 10,4 ml dimetylformamid. 5 mmol sinkcyanid og 0,3 mmol tetrakis-
 35 (trifenylfosfin)palladium tilsettes deretter. Reaksjonsmediet holdes ved 80°C i 6 timer. Etter avkjøling tilsettes 30 ml toluen, og blandingen vaskes med to ganger 20 ml 2M

vandig ammoniakoppløsning og deretter med mettet natrium-kloridoppløsning. Etter inndampning av oppløsningsmidlene omdannes råproduktet til salt idet man anvender en oppløsning av saltsyre i etanol.

5 Element-mikroanalyse:

	C%	H%	N%	Cl%
Beregnet	69,83	5,86	8,57	10,85
Funnet	69,41	5,77	8,53	10,83

10 **Eksempel 30: trans-8-cyano-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklorid**

17,2 mmol av forbindelsen erholdt i eksempel 29 i 130 ml etanol og 40 ml vann hydrogeneres i 24 timer ved 40°C i nærvær av 500 mg palladium-på-trekull som katalysator. Etter inndampning av oppløsningsmidlene erholdes det forventede produkt.

Element-mikroanalyse:

	C%	H%	N%	Cl%
20 Beregnet	60,89	5,54	11,83	14,98
Funnet	60,44,	5,52	11,45	14,26

Eksempel 31: trans-2-propyl-8-cyano-1,3,3a,4,9b-pentahydro-(1)-benzopyrano[3,4-c]pyrrolhydroklorid

25

Forbindelsene erholdt i eksempel 30 behandles i henhold til fremgangsmåte beskrevet for eksempel 6.

Element-mikroanalyse:

	C%	H%	N%	Cl%
30 Beregnet	64,63	6,87	10,05	12,72
Funnet	63,93	6,78	9,53	12,21

Eksempel 32: trans-2-benzyl-1,2,3,3a,4,11c-heksahydro-5-oksa-2-aza-cyklopenta[c]fenantrenhydroklorid

35

Det forventede produkt erholdes i henhold til Trinnene A, B og C i eksempel 1 fulgt av Trinn D i eksempel 3, utgående

fra forbindelsen erholdt i Fremstilling O.

Element-mikroanalyse:

	C%	H%	N%	Cl%
Beregnet	75,10	6,30	3,98	10,08
5 Funnet	74,51	6,25	4,16	10,02

Eksempel 33: trans-1,2,3,3a,4,11c-heksahydro-5-oksa-2-aza-cyklopenta[c]fenantrenhydroklorid

10 Produktet erholdt i eksempel 32 behandles i henhold til fremgangsmåten i eksempel 30.

Element-mikroanalyse:

	C%	H%	N%	Cl%
Beregnet	68,83	6,16	5,35	13,54
15 Funnet	68,49	6,25	4,99	13,47

Eksempel 34: trans-16-benzyl-12,13,14,15,16,17-heksahydro-11-oksa-16-aza-cyklopenta[a]fenantrenhydroklorid

20 Det forventede produkt erholdes i henhold til **Trinn A** i eksempel 1 og behandles deretter i henhold til fremgangsmåtene beskrevet under **Trinn C** i eksempel 2 og **Trinn B** i eksempel 21 utgående fra forbindelsene av Fremstilling P.

Element-mikroanalyse:

	C%	H%	N%	Cl%
Beregnet	75,10	6,30	3,98	10,08
25 Funnet	74,89	6,30	3,93	10,19

Eksempel 35: cis-16-benzyl-12,13,14,15,16,17-heksahydro-11-oksa-16-aza-cyklopenta[a]fenantrenhydroklorid

35 Det forventede produkt erholdes i henhold til **Trinnene A og B** i eksempel 21, utgående fra forbindelsene erholdt i Fremstilling Q.

Element-mikroanalyse:

C%	H%	N%	Cl%
----	----	----	-----

39

Beregnet	75,10	6,30	3,98	10,08
Funnet	74,53	6,38	3,85	10,02

Eksempel 36: cis-12,13,14,15,16,17-heksahydro-11-oksa-16-aza-cyklopenta[a]fenantrenhydroklorid

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet for eksempel 30 utgående fra forbindelsen i eksempel 35.

10 Element-mikroanalyse:

	C%	H%	N%	Cl%
Beregnet	68,83	6,16	5,35	13,54
Funnet	68,41	6,22	5,56	13,46

15 **Eksempel 37: cis-2-benzyl-1,2,3,3a,4,11c-heksahydro-5-oksa-2-aza-cyklopenta[c]fenantrenhydroklorid**

Det forventede produkt erholdes i henhold til Trinn A og B i eksempel 21 utgående fra forbindelsen erholdt i Fremstilling R.

20 Element-mikroanalyse:

	C%	H%	N%	Cl%
Beregnet	75,10	6,30	3,98	10,08
Funnet	75,13	6,30	4,01	9,88

25 **Eksempel 38: 1,2,3,3a,4,11c-heksahydro-5-oksa-2-aza-cyklopenta[c]fenantrenhydroklorid**

Det forventede produkt erholdes i henhold til fremgangsmåten beskrevet i eksempel 30, utgående fra forbindelsen i eksempel 37.

30 Element-mikroanalyse

	C%	H%	N%	Cl%
Beregnet	68,83	6,16	5,35	13,54
Funnet	68,25	6,11	5,43	13,19

35

Farmakologisk studium av forbindelsene ifølge oppfinnelsen**Eksempel 39: Måling av in vitro-affinitet for 5-HT_{2c}- og 5-HT_{2A}-reseptorene**

5

Fremgangsmåter

Fremgangsmåtene beskrevet for studiene av bindingen av 5-HT_{2A} og 5-HT_{2c}-reseptorene er nøyaktig de samme som beskrevet H. Canton et al., (Eur. J. Pharmacol., 191, 93, 1990) og M.J. Millan et al. (J. Pharmacol. Exp. Ther., 262, 451-463, 1992). For 5-HT_{2A}: frontal korteks/[³H]-ketanserin (1,0 nM). For 5-HT_{2c}: Cerebral pleksus for svin/[³H]-mesulergin (1,0 nM). De 50 %-ig hemmende doser (ID₅₀) bestemmes ved regresjonsanalyse, og pKi-verdiene beregnes som følger:

15

$$Ki = \frac{UC_{50}}{1 + [L]/Kd}$$

[L] = konsentrasjon av Kd - Kd = dissosiasjonskonstant

Resultater

20

Resultatene erholdt med referanseforbindelsene og forbindelsene ifølge oppfinnelsen er kombinert i tabellen nedenfor.

25

SB 200,646 viste en beskjedne affinitet for 5-HT_{2c}-reseptorer i størrelsesordenen 200 nM og hadde bare en svak affinitet for 5-HT_{2A}-seter. Dens selektivitet er således 6 for 5-HT_{2c}-setene.

30

På den annen side viste MDL 100,907 en meget betraktelig selektivitet i størrelsesordenen 200 for 5-HT_{2A}-reseptorene for hvilke den har en meget sterk affinitet.

35

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen har en større affinitet for 5-HT_{2A}-reseptorene enn referanseforbindelsene SB 200,646. Videre har de bedre selektivitet for 5-HT_{2c}-reseptorene med hensyn til 5-HT_{2A}-reseptorene.

Mere spesielt kan forbindelsene fra eksemplene 19 og 20
nevnes, hvilke er 9 henholdsvis 14 ganger kraftigere enn
referanseforbindelsen SB 200,646, og forbindelsene fra
eksemplene 6 og 7 som har en selektivitet som er dobbelt så
5 stor som referanseforbindelsens SB 200,646.

	Forbindelse	5-HT _{2C} Ki (nM)	5-HT _{2A} Ki (nM)	5-HT _{2A} /5-HT _{2C} Affinitetsforhold
5	Eksempel 2	195	490	2.5
	Eksempel 3	48	269	5.6
	Eksempel 4	431	3468	8.0
	Eksempel 6	104	1738	16.7
	Eksempel 7	120	1820	15.2
10	Eksempel 8	107	95	0.9
	Eksempel 9	468	1097	2.3
	Eksempel 10	2188	> 10000	> 4.8
	Eksempel 11	4074	> 10000	> 2.3
	Eksempel 12	832	3549	4.3
15	Eksempel 13	3090	> 10000	> 3.33
	Eksempel 14	218.8	1096	5.00
	Eksempel 15	36.3	389.0	10.7
	Eksempel 16	263	3311	12.6
	Eksempel 18	871	1867	2.1
20	Eksempel 19	22	155	7.0
	Eksempel 20	14.4	102	7.1
	Eksempel 21	871	617	0.7
	Eksempel 22	478	170	3.6
	Eksempel 24	38	107	2.8
25	Eksempel 33	51	107	2.1
	Eksempel 34	776	1479	1.9
	Eksempel 35	331	955	2.9
	Eksempel 36	25.7	257	10
	Eksempel 37	155	1349	8.7
30	Eksempel 38	22.9	97.7	4.3
	SB 200,646	204.0	1318	6.5
	MDL 100,907	107.2	0.59	0.006

35

Hver verdi representerer gjennomsnittet av 2-4 bestemmelse

Eksempel 40: Farmasøytisk sammensetning

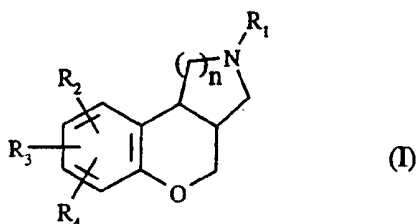
Formulering for fremstilling av 1000 tabletter
inneholdende en 10 mg's dose

5	Forbindelsene fra eksempel 16	10 g
	Hydroksypropylcellulose	2 g
	Hvetestivelse	10 g
	Laktose	100 g
10	Magnesiumstearat	3 g
	Talkum	3 g

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse,

5 k a r a k t e r i s e r t v e d f o r m e l I



10

hvor

n representerer 1 eller 2,

15 R_1 representerer et hydrogenatom eller en lineær eller forgrenet (C_1-C_6)-alkylgruppe, en benzyl-, acetyl-, eller allylgruppe, en pyridinaminokarbonylgruppe, en lineær eller forgrenet (C_1-C_4) (tiokroman-8-yloksy)alkylgruppe, en lineær eller forgrenet (C_1-C_6)-acyl-aminoalkylgruppe hvor acyl er en benzoylgruppe, idet
20 hver av disse grupper eventuelt er substituert med ett halogenatom,

R_2 representerer et hydrogen- eller halogenatom, en lineær eller forgrenet (C_1-C_6)-alkoksygruppe eller en hydroksy-, cyanogruppe, pyrrolyl, og i dette tilfellet
25 representerer R_3 og R_4 samtidig et hydrogenatom, eller når R_2 og R_3 er lokalisert på tilstøtende karbonatomer danner de sammen med karbonatomene som bærer dem, en fenyrling og i dette tilfellet representerer R_4 hydrogen,

30

isomerene derav og addisjonssaltene derav med en farmasøytisk akseptabel syre.

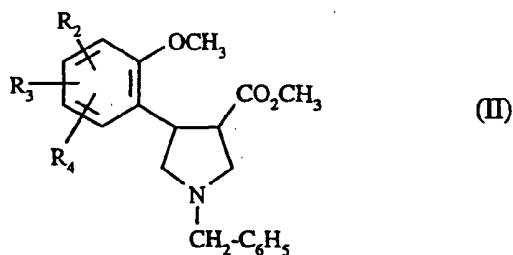
2. Forbindelse ifølge krav 1,

35 k a r a k t e r i s e r t v e d a t n e r l i k 1, isomerene derav og addisjonssaltene derav med en farmasøytisk akseptabel syre.

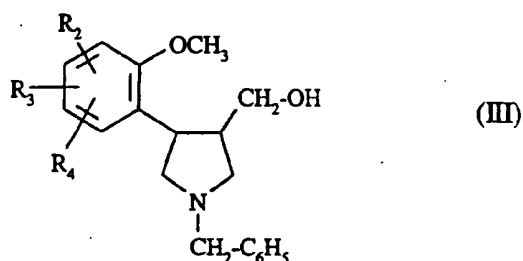
3. Forbindelse ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at R_1 representerer en
benzylgruppe,
isomerene derav og addisjonssaltene derav med en farmasøy-
tisk akseptabel syre.

4. Forbindelse ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at R_2 representerer
en lineær eller forgrenet (C_1-C_6)-alkoksygruppe eller en
hydroksygruppe,
isomerene derav og addisjonssaltene derav med en farmasøy-
tisk akseptabel syre.

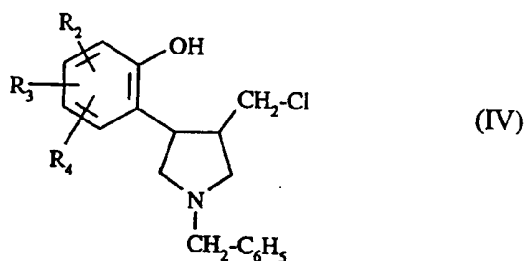
5. Fremgangsmåte ved fremstilling av forbindelser med
formel (I) ifølge krav 1, hvor $n = 1$,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendte ut-
gangsmateriale er et pyrrolidin med formel (II), i form av
et enantiomerpar, eller en ren enantiomer:



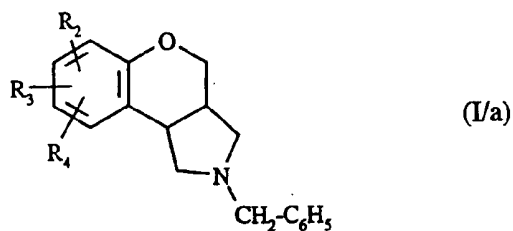
hvor R_2 , R_3 , og R_4 er som definert i formel (I),
hvilken forbindelse med formel (II), når den foreligger i
form av et enantiomerpar, omsettes med litiumaluminiumhy-
drid i et inert oppløsningsmiddel for å gi pyrrolidinet med
formel (III)



- 10 hvor R_2 , R_3 og R_4 har samme betydning som i formel (I),
 hvis metoksyfunksjon omdannes til en hydroksylfunksjon ved
 omsetning i nærvær av natriumtiosulfat eller borttribromid,
 og som deretter omsettes med gassformig hydrogenklorid i
 nærvær av tionylklorid i kloroformmedium,
 15 for å gi forbindelsen med formel (IV):

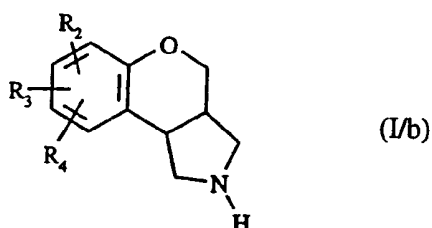


- 25 hvor R_2 , R_3 og R_4 har samme betydning som i formel (I),
 hvilken forbindelse deretter sykliseres i basisk medium,
 for å gi forbindelsene med formel (I/a), en spesiell gruppe
 av forbindelsene av formel (I)



- 35 hvor R_2 , R_3 og R_4 har samme betydning som i formel (I),
 hvorved aminfunksjonen i forbindelsen med formel (I/a) kan

avbeskyttes, hvis så ønskes, ved katalytisk hydrogenering, for å gi forbindelsene med formel (I/b), en spesiell gruppe av forbindelsene med formel (I);



hvor R_2 , R_3 og R_4 har samme betydning som i formel (I), hvilken forbindelse med formel (Ib) kan omsettes, hvis så ønsket, med et halogenderivat



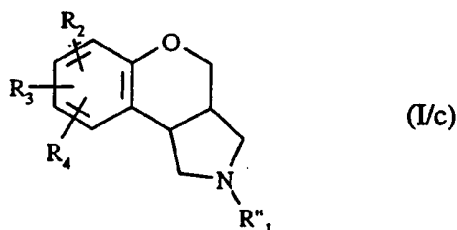
hvor

X representerer et halogenatom og

R'_1 representerer en lineær eller forgrenet (C_1-C_6)alkylgruppe, en acetyl- eller 3-pyridinaminokarbonylgruppe

20 for å gi

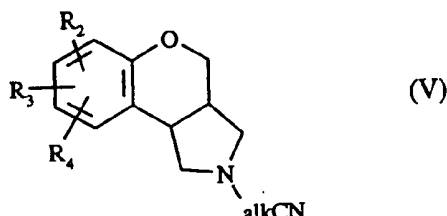
- enten forbindelsen av formel (I/c), en spesiell gruppe av forbindelsene med formel (I):



hvor

R_2 , R_3 og R_4 har den samme betydning som i formel (I), og R''_1 representerer en lineær eller forgrenet (C_1-C_6)alkylgruppe, en acetyl- eller 3-pyridinaminokarbonylgruppe

- eller forbindelsene med formel (V):
- 35



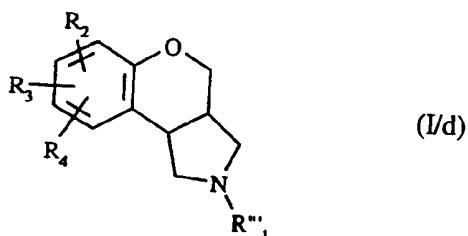
5

10 hvor R_2 , R_3 og R_4 har samme betydning som i formel (I), og
 alkCN representerer en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)-
 cyanoalkylgruppe,

hvorved cyanogruppen av forbindelsen med formel (V) reduse-
 res til en aminogruppe, og omsettes med et benzoylhalogenid
 (eventuelt substituert med et halogenatom),

15

for å gi forbindelsene med formel (I/d), en spesielle
 gruppe forbindelser med formel (I):



20

25

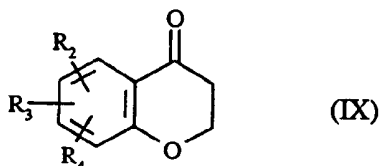
hvor R_2 , R_3 og R_4 har samme betydning som i formel (I) og
 R''_1 representerer en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)benzoyl-
 aminoalkylgruppe (eventuelt substituert på fenylingen med
 et halogenatom),

30 hvilken forbindelse med formel (I/a), (I/b), (I/c) eller
 (I/d):

- eventuelt renses i henhold til en standard rensnings-
 teknikk,
- hvis enantiomerer separerer, hvis så ønskes, i henhold
 35 til standard separasjonsteknikk,
- og som omdannes, etter behov, til addisjonssaltene
 derav med en farmasøytisk akseptabel syre,

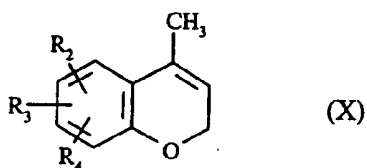
- idet det er underforstått at substituentene R_2 , R_3 og R_4 kan innføres eller modifiseres i løpet av syntesen av forbindelsene med formel (I) i henhold til standardteknikker innen organisk kjemi.

6. Fremgangsmåte ved fremstilling av forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, hvor $n = 2$, karakterisert ved at det anvendte utgangsmateriale er forbindelsen med formel (IX)



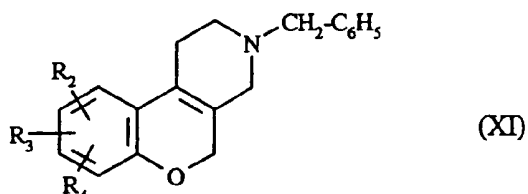
hvor

R_2 , R_3 og R_4 er som definert i formel (I), hvilken forbindelse omsettes med metylmagnesiumbromid og deretter med p-toluensulfonsyre, for å gi forbindelsene av formel (X):



hvor

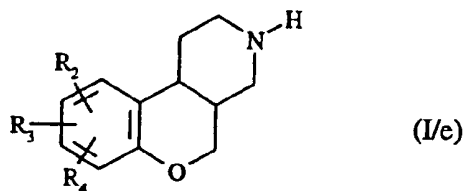
R_2 , R_3 og R_4 har samme betydning som i formel (I), hvilken forbindelse omsettes med benzylamin i nærvær av formaldehyd, for å gi forbindelsen med formel (XI):



10

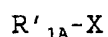
hvor

15 R_2 , R_3 og R_4 har samme betydning som i formel (I),
 hvilken forbindelse deretter undergår en katalytisk hydro-
 genering for å gi forbindelsen med formel (I/e), en spesi-
 ell gruppe forbindelser med formel (I):



hvor

25 R_2 , R_3 og R_4 har samme betydning som i formel (I),
 hvilken forbindelse av formel (I/e) kan omsettes, hvis så
 ønskes, med et halogenderivat med formel (XII):



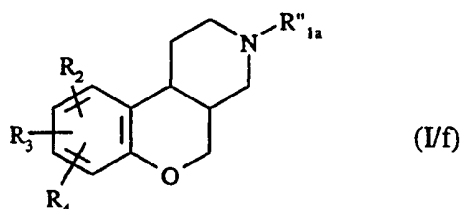
hvor

30 X representerer et halogenatom og
 R'_{1A} representerer en lineær eller forgrenet (C_1-C_6)alkyl-
 gruppe, en acetyl-, benzyl- eller 3-pyridinaminokarbo-
 nylgruppe,

for å gi

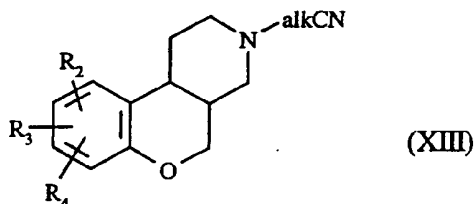
35 - enten forbindelsen med formel (I/f), en spesiell
 gruppe forbindelser med formel (I):

51



10 hvor

R_2 , R_3 og R_4 har samme betydning som i formel (I), og R''_{1a} repræsenterer en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe, en acetyl-, benzyl-, eller 3-pyridinaminokarbonylgruppe, eller forbindelsen med formel (XIII):

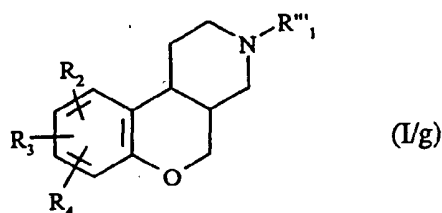


20 hvor

R_2 , R_3 og R_4 har samme betydning som i formel (I), og alkCN repræsenterer en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)cyanoalkylgruppe,

25 hvorved cyanogruppen i forbindelsen med formel (XIII) reduceres til en aminogruppe og omsettes med et benzoylhalogenid (eventuelt substitueret med et halogenatom), for å gi forbindelsen med formel (I/g), en spesiell gruppe

30 forbindelser med formel (I):



hvor

R_2 , R_3 og R_4 har samme betydning som i formel (I), og R''_1 representerer en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)benzoylaminoalkylgruppe (eventuelt substituert på fenylingen med et halogenatom),

hvilke forbindelser med formel (I/e), (I/f) eller (I/g):

- eventuelt renses i henhold til standard renseteknikk,
- hvis enantiomerer er separert, hvis så ønsket, i henhold til en standard separasjonsteknikk,
- og som omdannes, etter behov, til addisjonssaltene derav med en farmasøytisk akseptabel syre,
- idet det skal forstås at substituentene R_2 , R_3 eller R_4 kan innføres eller modifiseres i løpet av syntesen av forbindelsene med formel (I) i henhold til standardteknikker i den organiske kjemi.

7. Farmasøytisk sammensetning,

karakterisert ved at den inneholder, som virkestoff, minst én forbindelse som krevet i ett av kravene 1 til 4, alene eller i kombinasjon med én eller flere inerte, ikke-toksiske, farmasøytisk akseptable vehikler.

8. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 7,

karakterisert ved at den anvendes ved behandling av sykdommer som krever en ligand til 5-HT_{2c}-reseptorene, slik som angst, depresjon, impulsforstyrrelser, schizofreni appetittforstyrrelser, kardiovaskulære sykdommer, seksuell dysfunksjon, serebral iskemi, narkotikamisbruk, søvnforstyrrelser og migrene.