



Patentdirektoratet  
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0914/88  
(22) Indleveringsdag: 23 feb 1988  
(41) Alm. tilgængelig: 27 aug 1988  
(45) Patentets meddelelse bkg. den: 20 nov 1995  
(86) International ansøgning nr.: -  
(30) Prioritet: 26 feb 1987 GB 8704572

(51) Int.Cl.6

C 07 C 215/48  
C 07 C 217/56  
C 07 C 219/26  
C 07 C 271/44  
C 07 D 307/81  
C 07 D 333/58

(73) Patenthaver: H. \*Lundbeck A/S; Ottiliavej 7-9; 2500 Valby, DK  
(72) Opfinder: Klaus Peter \*Bøgessø; DK, Jens Kristian \*Perregaard; DK

(74) Fuldmægtig: -

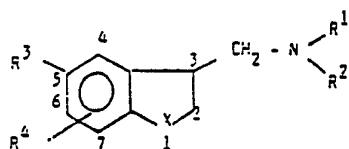
(54) 3-Aminomethylderivater af dihydrobenzofuran, dihydrobenzothiophen og indolin og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, en fremgangsmåde til fremstilling deraf og en farmaceutisk komposition heraf

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

0914-88

Indan-, dihydrobenzofuran-, dihydrobenzothiophen- og indolin-derivater med følgende formel:



I

hvor  $X$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  er som defineret i Krav 1,

er effektive ved presynaptiske dopamin-receptorer, eller ved både pre- og postsynaptiske dopamin-receptorer, indikerende anvendelighed ved behandling af sygdomme i centralnervesystemet (CNS), såsom skizofreni eller parkinsonisme.

Forbindelserne med formlen I eksisterer som optiske isomere, der ofte besidder de nyttige effekter i forskellig grad.

En metode til fremstilling af forbindelserne med formlen I er beskrevet.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 3-aminomethyl-derivater af dihydrobenzofuran, dihydrobenzothiophen og indolin, syreadditionssalte deraf, isomere deraf, og en fremgangsmåde til fremstilling heraf samt farmaceutiske kompositioner.

5 Forbindelserne er værdifulde til behandling af CNS-relaterede sygdomme som skizofreni, parkinsonisme, depression, angst, migræne og senil demens - eller til behandling af kardiovaskulære sygdomme ved administrering af et sådant derivat.

Dæmpning af dopamin (DA) overaktivitet er et betydningsfuldt princip i behandling af forskellige CNS-sygdomme såsom skizofreni og dyskinesi. Dette kan opnås ved anvendelse af postsynaptiske DA-receptorblokkere (neuroleptika), brugen af hvilke imidlertid er ledsaget af adskillige bivirkninger.

10

Et alternativt princip til at hæmme DA-funktionen er at stimulere presynaptiske DA-receptorer (DA-autoreceptorer), som hæmmer frisætning af DA. Dette princip har været brugt med nogen succes ved at administrere lave doser af apomorfin til patienter med skizofreni og tardiv dyskinesi. Imidlertid har apomorfin ikke nogen selektiv virkning på DA-autoreceptorer, eftersom postsynaptiske DA-receptorer stimuleres ved lidt højere dosering end den nødvendige for presynaptiske DA-receptorer førende til excitation.

15

20 Stimulering af centrale DA-receptorer er også en veletableret behandling af parkinsonisme.

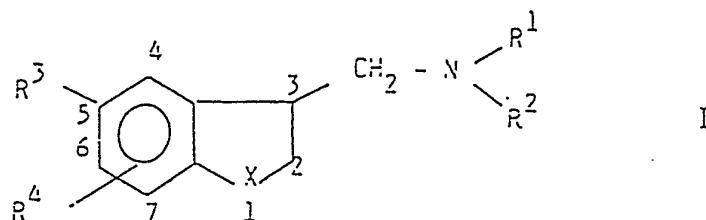
Enkelte 1-aminomethylindaner med formelen I er omfattet af en bred definition i U.S. patent nr. 3.886.168, men er ikke beskrevet specifikt, f.eks. Lu 21-091 (se tabel 1), og er uden DA-stimulerende egenskaber.

25

4,5-Dihydroxy-substituerede indaner af ovennævnte type I er adrenerge forbindelser, som hævdes at være anvendelige i behandlingen af hypertension, og nævnes f.eks. i U.S. patent nr. 4.505.932.

30

Den foreliggende opfindelse omfatter hidtil ukendte dihydrobenzofuran-, dihydrobenzothiophen- og indolinderivater med følgende formel

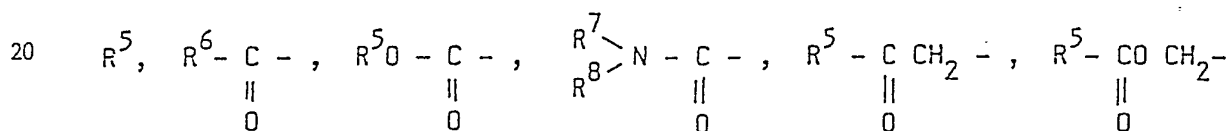


hvor X er CH<sub>2</sub>, O eller S,

R<sup>1</sup> er hydrogen, ligekædet eller forgrenet C<sub>1-6</sub> alkyl eller C<sub>2-6</sub> alkenyl, eventuelt substitueret med en hydroxygruppe, aralkyl med fra 4-13 C-atomer inklusive, idet den aromatiske del er phenyl eller thienyl,

R<sup>2</sup> er hydrogen eller ligekædet eller forgrenet C<sub>1-6</sub> alkyl, idet R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> ikke begge kan være hydrogen,

R<sup>3</sup> er hydroxy, eventuelt substitueret med



hvor R<sup>5</sup> er ligekædet eller forgrenet C<sub>1-20</sub> alkyl, C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, adamantyl, aralkyl (med 4-13 C-atomer inklusive) eller en eventuelt med C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> alkylcarbonyloxy, amino eller halogen substitueret phenylgruppe,

R<sup>6</sup> er hydrogen eller som R<sup>5</sup>,

R<sup>7</sup> og R<sup>8</sup> er defineret som R<sup>6</sup>,

R<sup>4</sup> er hydrogen,

såvelsom isomere deraf, eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

Det har vist sig, at disse er effektive ved presynaptiske DA-receptorer, eller både ved pre- eller postsynaptiske DA-receptorer, indikerende anvendelighed ved behandlingen af sygdomme i centralnervesystemet (CNS) såsom skizofreni eller parkinsonisme.

3-Aminomethylderivaterne med formelen I eksisterer som optisk isomere (enantiomere), og de enkelte isomere, som hyppigt besidder de gunstige virkninger i forskellig grad, falder inden for opfindelsens rammer. Opfindelsen angår ligeledes i og for sig kendte metoder til isolering af sådanne enantiomere.

5

Som eksempler på lavere-alkyl ( $C_{1-6}$  alkyl) eller lavere-alkenyl ( $C_{2-6}$  alkenyl) grupper kan nævnes methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, n-amyl, n-hexyl, allyl og 2-propenyl.

10 Som eksempler på aralkyl grupper kan nævnes benzyl, phenethyl, 2-thienylethyl, og 3-thienylethyl.

I forbindelserne med formelen I er  $R^3$  fortrinsvis hydroxy eller et acyleret derivat deraf,  $R^4$  er hydrogen, og  $R^1$  og  $R^2$  er hver for sig ethyl eller propyl, eller den ene er propyl og den  
15 anden er enten methyl, phenethyl, 2-thienylethyl eller hydroxyethyl.

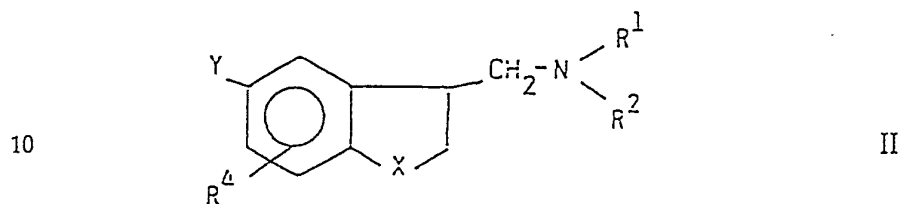
Opfindelsen indbefatter også farmaceutisk acceptable salte af forbindelserne med formelen I, dannet ud fra ugiftige organiske eller uorganiske syrer. Sådanne salte fremstilles let på i og for sig kendt måde, såsom ved at omsætte forbindelsen med formelen I med enten den  
20 beregnede mængde af den organiske eller uorganiske syre i et med vand blandbart opløsningsmiddel, f.eks. acetone eller ethanol, med isolering af saltet ved koncentrerung og afkøling, eller med et overskud af syren i et med vand ikke blandbart opløsningsmiddel, f.eks. ether, og påfølgende udskillelse af det dannede salt. Eksempler på sådanne organiske salte er maleatet, fumaratet, benzoatet, ascorbatet, embonatet, succinatet, oxalatet, bis-  
25 methylensalicylatet, methansulfonatet, ethandisulfonatet, acetatet, propionatet, tartratet, salicylatet, citratet, glukonatet, laktatet, maleinatet, mandelatet, cinnamatet, citrakonatet, aspartatet, stearatet, palmitatet, itakonatet, glukolatet, p-aminobenzoatet, glutamatet, benzensulfonatet og theophyllinater. Eksempler på salte med uorganiske syrer er f.eks. hydrochloridet, hydrobromidet, sulfatet, fosfatet og nitratet. Naturligvis kan disse salte  
30 også fremstilles ved den klassiske metode af dobbeltomsætning af passende salte på i og for sig kendt måde.

Forbindelserne med formelen I såvel som deres farmaceutisk acceptable syreadditionssalte kan administreres både oralt og parenteralt, f.eks. i form af tabletter, kapsler, mixturer eller  
35 injektionsopløsninger.

Opfindelsen angår endvidere en fremgangsmåde til fremstilling af de hidtil ukendte aminomethylderivater af indaner, dihydrobenzofuraner, dihydrobenzothiophener og indoliner med formlen I, hvorved

5

a) en forbindelse med formlen

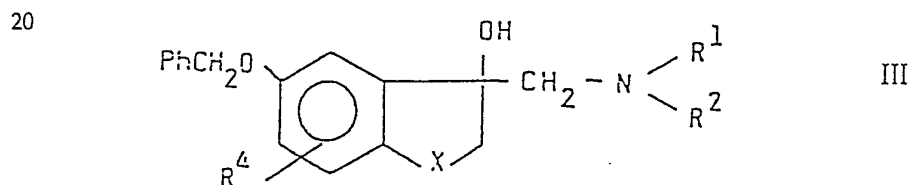


hvor Y er en hydroxygruppe beskyttet med en let afspaltelig gruppe udvalgt af methyl eller benzyl, og X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> og R<sup>4</sup> er som defineret tidligere,

15

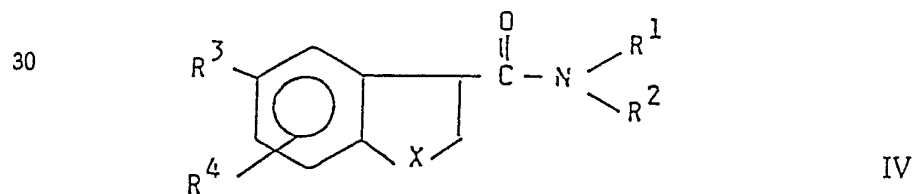
behandles med et fraspaltningsmiddel, eller

b) en forbindelse med formlen



25 hvor X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> og R<sup>4</sup> er som tidligere defineret, hydrogeneres katalytisk, eller

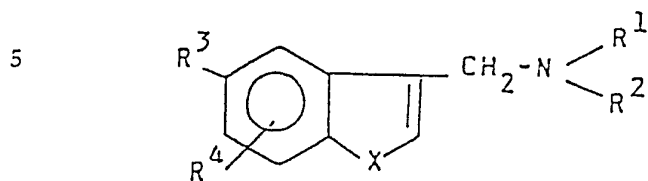
c) en forbindelse med formlen



35 hvor X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> er som tidligere defineret, reduceres på i og for sig kendt måde, eller

5

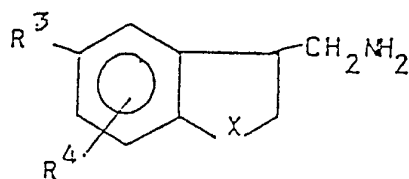
d) dobbeltbindingen i en forbindelse med formlen



10 hvori X, R¹, R², R³ og R⁴ er som tidligere defineret, reduceres på i og for sig kendt måde, eller

e) en amin med følgende formel

15



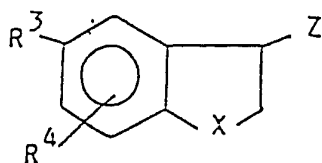
20

hvor X, R³ og R⁴ er som tidligere defineret, alkyleres på i og for sig kendt måde, eller

25

f) en amin med formlen R¹R²NH, hvor R¹ og R² er som tidligere defineret, alkyleres med en forbindelse med formlen

30

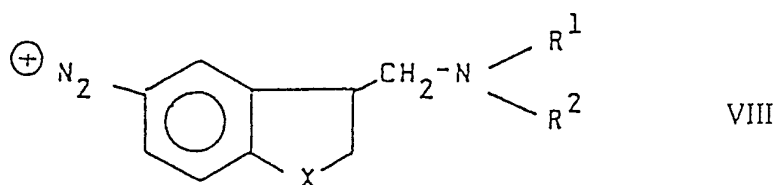


35

hvor  $X$ ,  $R^3$  og  $R^4$  er som tidligere defineret, og  $Z$  er  $CH_2-Y$ , hvor  $Y$  er  $OMs$  og  $OTs$ , eller  $Z$  er  $CHO$ , i tilstedeværelse af et reduktionsmiddel;

eller

g) et diazonium salt med formlen



hvor  $X$ ,  $R^1$  og  $R^2$ , er som tidligere defineret,

hydrolyseres og eller,

en forbindelse med formlen I, hvor  $R^3$  er en hydroxygruppe og  $X$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^4$  er som defineret tidligere,

behandles med acyleringsmiddel udvalgt fra  $R^6-CO-Y$ ,  $(R^6CO)_2O$ ,  $R^6O-CO-Y$ ,  $(R^6OCO)_2O$ ,  $R^7R^8N-CO-Y$ , hvor  $R^6$ ,  $R^7$  og  $R^8$  er som tidligere defineret, og  $Y$  er halogen,

hvorpå den dannede forbindelse med formlen I isoleres som den fri base eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf, og eventuelt skilles i de enkelte isomere på i og for sig kendt måde.

Fraspaltningsmidlet ifølge metode a) er fortrinsvis et hydrogenhalogenid såsom brombrintesyre eller hydrogenbromid i eddikesyre. Andre fraspaltningsmidler såsom borttribromid, methionin i metansulfonsyre eller pyridinhydrochlorid kan ligeledes benyttes.

Når der anvendes en hydrogenhalogenidsyre som fraspaltningsmiddel, gennemføres reaktionen fortrinsvis ved tilbagesvalingstemperatur, hvorimod reaktions-temperaturen ved anvendelse af borttribromid eller methionin i metansulfonsyre som fraspaltningsmiddel fortrinsvis holdes ved rumtemperatur eller derunder.

5 Pyridinhydrochlorid anvendes som fraspaltningsmiddel ved temperaturer i området 160-200°C.

Når en hydrogenhalogenidsyre anvendes som fraspaltningsmiddel, gennemføres reaktionen fortrinsvis i syren selv, eventuelt i blanding med eddikesyre, og når borttribromid anvendes som fraspaltningsmiddel, er vehiklet fortrinsvis et inert

10 organisk opløsningsmiddel såsom dichlormetan. Pyridin hydrochlorid som fraspaltningsmiddel anvendes i molært overskud på 5 - 10 i en smelte.

En eventuel acylering kan ifølge opfindelsen fortrinsvis gennemføres ved at anvende et syrechlorid i trifluoreddikesyre eller i et inert opløsningsmiddel såsom dichlormetan i tilstedeværelse af et syrebindende middel såsom triethyl-

15 amin, eller det pågældende carbamoylchlorid i DMF (dimethylformamid) i tilstedeværelse af en base såsom kalium tert.butoxid. Karbamater kan fremstilles ifølge klassiske metoder af passende isocyanater og hydroxygruppe indeholdende forbindelser med formlen I i et inert organisk opløsningsmiddel såsom dichloretan eller toluen.

20 Hydrogeneringen ifølge metode b) kan fortrinsvis gennemføres i et inert organisk opløsningsmiddel såsom methanol, ethanol eller ethylacetat i tilstedeværelse af en katalysator såsom Raney-nikkel, platin eller palladium på carbon, eller lign., omkring rumtemperatur.

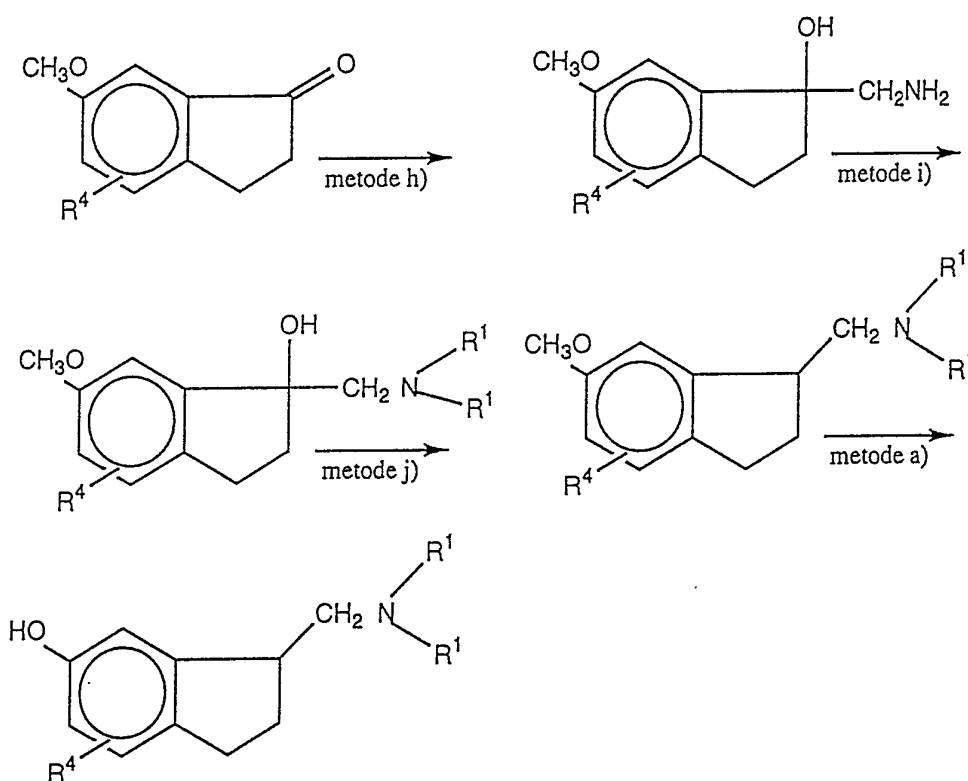
25 Reduktionen ifølge metode c) kan fortrinsvis gennemføres i et inert organisk opløsningsmiddel såsom diethylæter eller tetrahydrofuran i tilstedeværelse af litiumaluminiumhydrid ved tilbagesvalingstemperatur.

30 Reduktionen af dobbeltbindingen ifølge metode d) gennemføres hensigtsmæssigt som katalytisk hydrogenering i en alkohol med platin, eller ved hydroborering med diboran eller en diboranprecursor (diboranforgænger) såsom et trimethylamin- eller dimethylsulfidkompleks i tetrahydrofuran fra omkring 0°C til tilbagesvalingstemperatur. Det intermediært dannede borankompleks hydrolyseres med fortyndet saltsyre under tilbagesvaling.

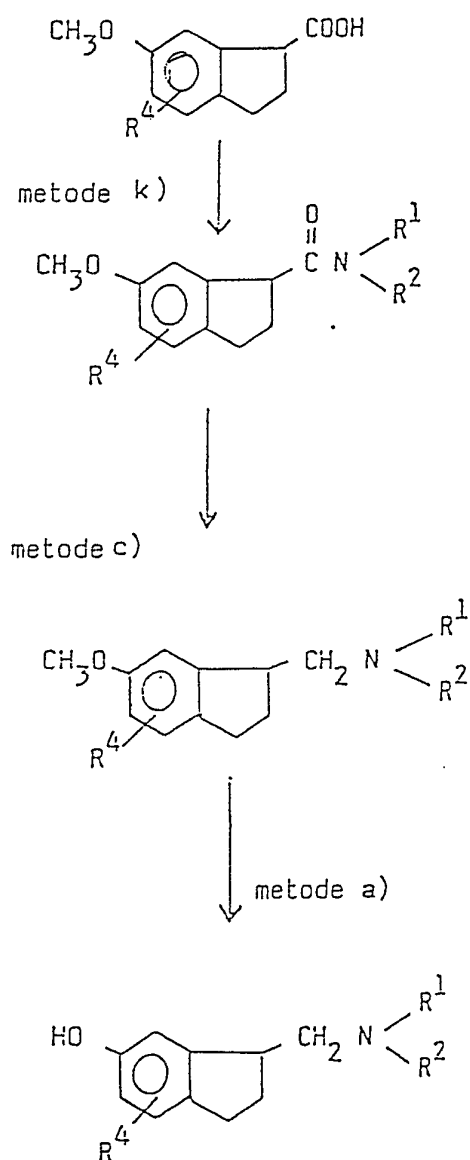
Alkyleringen af aminer ifølge metoderne e) og f) gennemføres almindeligvis over rumtemperatur i et passende opløsningsmiddel såsom dichlormetan, acetone, methyl-iso-butylketon, toluen eller N-methylpyrroliden. Det kan være fordelagtigt at tilføje en base for at neutralisere de sure biprodukter. Såfremt et aldehyd anvendes som alkyleringsmiddel, bruges  $\text{NaCNBH}_3$  hensigtsmæssigt som reducerende komponent.

Hydrolysen ifølge metode g) kan fortrinsvis gennemføres i vandig svovlsyre ved forhøjet temperatur ( $100-120^\circ\text{C}$ ).

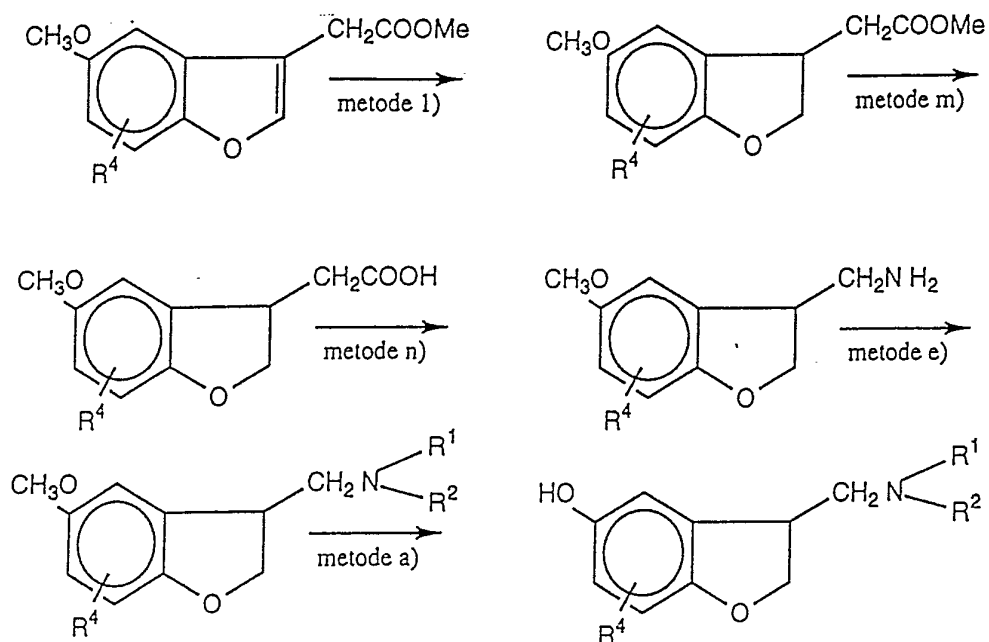
Fremstillingen af hydroxyindanderivater ( $\text{R}^3 = \text{OH}$ ) skitseres i følgende reaktions-skema I:



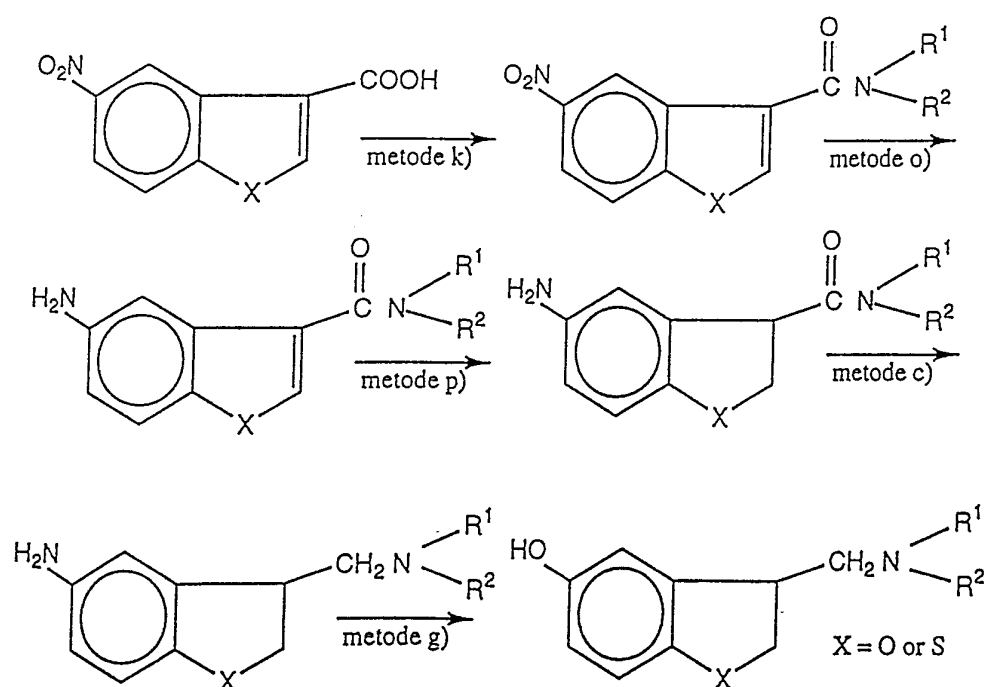
Såfremt der ønskes indanderivater, hvori  $R^1$  og  $R^2$  er forskellige, fremstilles sådanne forbindelser hensigtsmæssigt som skitseret i følgende skema II:



Dihydrobenzofuranderivater fremstilles hensigtsmæssigt som skitseret nedenfor i reaktionsskema III:



5-Nitrobenzofuran-3-karboxylsyre eller 5-nitrobenzothiophen-3-karboxylsyre kan ligeledes hensigtsmæssigt anvendes som udgangsmaterialer til fremstilling af de tilsvarende dihydrobenzofuraner eller dihydrobenzothiophener som skitseret nedenfor i reaktionsskema IV:



Mellemprodukterne med formlerne II, III, IV, V, VI, VII og VIII er hidtil ukendte forbindelser og falder inden for rammerne af den foreliggende opfindelse.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen skal i det følgende illustreres ved en række eksempler:

#### 5 EKSEMPEL 1

(metode h)

##### 1-Hydroxy-6-methoxy-1-indanmethylamin

Udgangsmaterialet, 6-methoxy-1-indanon, fremstilles som beskrevet for 7-methoxy-1-indanon (J.D. Loudon, R.K. Razdan, J.Chem.Soc.4 (1954), 4299).

- 10 60 gr. trimethylsilylcyanid tilføjes via sprøjte til en blanding af 75 gr 6-methoxy-1-indanon, 0,8 gr vandfrit zinkjodid og 150 ml vandfrit toluen. Reaktionsblandingen opvarmedes til 60°C i 6 timer og omrørtes derpå i 16 timer uden opvarmning. Til en afkølet suspension af 44 gr litiumaluminiumhydrid i 1300 ml vandfrit æter føjedes opløsningen af den urensede cyanohydrin i æter ved 0-5°C.
- 15 Efter at tilføjjelsen var afsluttet, kogtes reaktionsblandingen under tilbagesvaling i 2½ time. Efter afkøling destrueredes overskud af litiumaluminiumhydrid ved forsigtig tildrypning af 45 ml vand fulgt af tildrypning af 45 ml 14% natriumhydroxyd-opløsning og påfølgende tilsætning af 190 ml vand. Omrøringen fortsattes i 30 minutter. Filtrering og ekstraktion med dichlormetan gav en klar
- 20 organisk opløsning, som tørredes over vandfrit magnesiumsulfat og inddampedes, hvorpå remanensen krystalliserede fra æter. Udbytte: 58 gr.
- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,0 ppm (d, 1H); 6,8 ppm (s, 1H); 6,7 ppm (d, 1H); 3,8 ppm (s, 3H); 2,8 ppm (s og m, 4H); 2,0 - 2,3 ppm (m, 6H).

#### EKSEMPEL 2

25 (metode i)

##### N,N-dipropyl-1-hydroxy-6-methoxy-1-indanmethylamin

- 8,8 gr natriumcyanoborhydrid føjedes langsomt til en blanding af 10,8 gr 1-hydroxy-6-methoxy-1-indanmethylamin, 11 gr molekylar si (3Å) og 7,9 gr propionaldehyd i 350 ml methanol ved en temperatur på 15-20°C. Omrøring
- 30 fortsattes ved rumtemperatur i 4 timer efter fuldført tilføjelse. Yderligere 7,9 g propionaldehyd og 8,8 gr natriumcyanoborhydrid tilføjes ved 15-20°C, og omrøring fortsattes ved rumtemperatur i yderligere 20 timer.

Reaktionsblandingen filtreredes og inddampedes. Remanensen opløstes i æter, og æteropløsningen ekstraheredes med fortyndet saltsyre. Dichlormetan og 25% ammoniakvand tilføjedes til pH 10. Den organiske fase vaskedes med vand, tørredes over vandfrit magnesiumsulfat, behandledes med aktivt kul og ind-

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 6,7 - 7,1 ppm (m, 3H); 3,8 ppm (s, 3H); 2,1 - 3 ppm (m, 10H); 1,6 ppm (d.septet, 4H); 0,9 ppm (6, 6H).

### EKSEMPEL 3

(metode j)

10 N,N-dipropyl-6-methoxy-1-indanmethylamin (Lu 21-097)

12 gr N,N-dipropyl-1-hydroxy-6-methoxy-1-indanmethylamin opløstes i 100 ml methanol og 7 ml koncentreret saltsyre og reduceredes katalytisk med hydrogen ved 3 atmosfære og 50°C i 20 timer med 10 gr 5% palladium på carbon indeholdende 50% vand som katalysator. Efter frafiltrering af katalysator og

15 inddampning vandtes 13 gr af titelforbindelsen. Oxalatet fældedes fra acetone og smeltede ved 124-130°C.

### EKSEMPEL 4

(metode a)

N,N-dipropyl-6-hydroxy-1-indanmethylamin (Lu 21-051)

20 11 gr rått N,N-dipropyl-6-methoxy-1-indanmethylamin og 130 ml 48% brombrintesyre kogtes under tilbagesvaling i 4½ time. Reaktionsblandingen filtreredes, fortyndedes med 300 ml vand, gjordes alkalisk med ammoniakvand og ekstraheredes med æter. Æterfasen vaskedes med vand, tørredes, omrørtes, filtreredes gennem silikagel og inddampedes, hvorved vandtes 8 gr rått produkt.

25 Oxalatet fældedes fra acetone og smeltede ved 172-181°C.

På tilsvarende måde fremstillede følgende:

N,N-diethyl-6-hydroxy-1-indanmethylamin, oxalat. Smp. 146-149°C.  
(Lu 21-096)

30 N,N-dimethyl-6-hydroxy-1-indanmethylamin, oxalat. Smp. 104-107°C.  
(Lu 21-112)

Metyleringsprocessen (metode i) var Eschweiler-Clark processen med formaldehyd i 98% myresyre ved forsigtig tilbagesvaling.

N,N-dibutyl-6-hydroxy-1-indanmethylamin, oxalat. Smp. 118-121°C.  
(Lu 22-028).

5 N,N-dipropyl-1-indanmethylamin, oxalat. Smp. 99-102°C.  
(Lu 21-091).

#### EKSEMPEL 5

(-) og (+) N,N-diethyl-6-hydroxy-1-indanmethylamin, HCl.  
(Lu 22-105) og (Lu 22-106).

10 11,2 gr N,N-diethyl-6-hydroxy-1-indanmethylamin og 19,3 gr (+)-O,O'-dibenzoylvinsyre opløstes i 150 ml methanol. Den ene enantiomer udfældedes ved henstand natten over ved 5-10°C. Omkrystallisation fra 120 ml methanol gav 13,6 gr dibenzoyltartrato af rå (-)-enantiomer. Moderluden indeholdt (+)-enantiomeren. Saltet opløstes i vand, og 28% natriumhydroxydopløsning tilføjedes til pH 10.

15 Dichlormetan tilføjedes, og den organiske fase skiltes fra, vaskedes med vand, tørredes ( $\text{MgSO}_4$ ), og opløsningsmidlet afdampedes, hvorved vandtes 5,2 gr (-)-enantiomer. Hydrochloridet fældedes ved tilføjelse af HCl til en opløsning af basen i acetone. Smp. 174-176°C.  $[\alpha]_D = -24,0^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

20 Moderluden indeholdende (+)-enantiomeren inddampedes, og remanensen opløstes i vand. 28% natriumhydroxydopløsning tilføjedes til alkalisk reaktion. Dichlormetan tilføjedes, og den organiske fase skiltes fra, vaskedes med vand, tørredes ( $\text{MgSO}_4$ ), og opløsningsmidlet afdampedes. Den rå base opløstes i æter, og hydrochloridet fældedes ved tilføjelse HCl. Udbytte: 4,5 gr. Smp. 172-175°C.  $[\alpha]_D = +23,03^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

25 På tilsvarende måde, bortset fra at (-)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diylhydrogenfosfat anvendtes i stedet for (+)-O,O'-dibenzoylvinsyre, fremstilledes følgende:

(-)-N,N-dipropyl-6-hydroxy-1-indanmethylamin. Smp. 71-73°C,  $[\alpha]_D = -60,9^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). (Lu 22-050)

30 (+)-N,N-dipropyl-6-hydroxy-1-indanmethylamin. Smp. 70-73°C,  $[\alpha]_D = +62,8^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). (Lu 22-049)

EKSEMPEL 66-Benzoyloxy-N,N-dipropyl-1-indanmethyamin, oxalat  
(Lu 21-151)

5 gr 6-hydroxy-N,N-dipropyl-1-indanmethyamin, 25 ml trifluoreddikesyre og 28 gr benzoylchlorid omrørtes i 2 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen inddampedes, og remanensen opløstes i dichlormetan. En 10% natriumhydrogen-carbonatopløsning tilføjedes til pH 8-9. Den organiske fase skiltes fra og vaskedes med vand, tørredes ( $\text{MgSO}_4$  og aktivt kul) og inddampedes, hvorved vandtes 5 gr rå base. Oxalatet fældedes i acetone og smeltede ved  $150-163^\circ\text{C}$ .

10 På tilsvarende måde fremstillede følgende:

6-Pivaloyloxy-N,N-diethyl-1-indanmethyamin, oxalat. Smp.  $148-152^\circ\text{C}$ .  
(Lu 23-020).

6-(2-Methylbenzoyloxy)-N,N-dipropyl-1-indanmethyamin, oxalat. Smp.  $161-167^\circ\text{C}$ .  
(Lu 24-028).

15 6-(2,6-Difluorbenzoyloxy)-N,N-dipropyl-1-indanmethyamin, som olie.  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,9 - 7,5 ppm (m, 6H); 3,2 ppm (m, 1H); 2,9 ppm (t, 2H); 2,0 - 2,6 ppm (m, 8H); 1,2 - 1,6 ppm (m, 4H); 0,9 ppm (t, 6H).  
(Lu 24-029).

6-(2-methoxybenzoyloxy)-N,N-dipropyl-1-indanmethyamin, som olie.  
20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,0 ppm (dd, 1H); 6,9 - 7,6 ppm (m, 6H); 3,9 ppm (s, 3H); 3,2 ppm (m, 1H); 2,9 ppm (t, 2H); 2,0 - 2,6 ppm (m, 8H); 1,2 - 1,6 ppm (m, 4H); 0,9 ppm (t, 6H).  
(Lu 24-030).

6-(2-Chlorbenzoyloxy)-N,N-dipropyl-1-indanmethyamin, som olie.  
25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,0 ppm (m, 1H); 7,0 - 7,5 ppm (m, 6H); 3,2 ppm (m, 1H); 2,9 ppm (t, 2H); 2,0 - 2,6 ppm (m, 8H); 1,2 - 1,6 ppm (m, 4H); 0,9 ppm (t, 6H).  
(Lu 24-031)

6-(2-Acetyloxybenzoyloxy)-N,N-dipropyl-1-indanmethyamin, oxalat. Smp.  $144-148^\circ\text{C}$ .  
30 (Lu 24-032)

6-(2-Fluorbenzoyloxy)-N,N-dipropyl-1-indanmethyamin,oxalat. Smp. 159-163°C.  
(Lu 24-033)

6-(N,N-dimethylaminocarbonyloxy)-N,N-dipropyl-1-indanmethyamin, oxalat.  
Smp. 149-150°C. (Lu 26-005)

## 5 EKSEMPEL 7

6-Propylaminocarbonyloxy-N,N-diethyl-1-indanmethyamin (Lu 25-180)

2 gr. 6-hydroxy-N,N-diethyl-1-indanmethyamin og 1,5 gr propylisocyanat kogtes under tilbagesvaling i 25 ml tør toluen i 16 timer. Reaktionsblandingen hældtes i 100 ml 0,1 M eddikesyre, og den organiske fase skiltes fra. Vandfasen gjordes  
10 alkalisk med fortyndet ammoniakvand og ekstraheredes med 2 x 50 ml diethyl-æter. De samlede organiske faser tørredes (MgSO<sub>4</sub>), og opløsningsmidlet af-dampedes. Remanensen rensedes ved søjlekromatografi, hvorved vandtes 1,1 gr af titelforbindelsen som en olie.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 6,8 -7,3 ppm (m, 3H); 5,0 ppm (broad s, 1H); 3,2 ppm (m, 3H);  
15 1,5 - 3,0 ppm (m, 16H); 1,0 ppm (t, 6H); 0,9 ppm (t, 3H).

På tilsvarende måde fremstilledes:

6-(3,4-Dimethoxyphenylaminocarbonyloxy)-N,N-dipropylamino-1-indanmethyamin.  
Smp. 96-98°C. (Lu 25-169)

6-(4-Isopropylphenylaminocarbonyloxy)-N,N-diethyl-1-indanmethyamin, oxalat.  
20 Smp. 98-101°C. (Lu 25-177)

## EKSEMPEL 8

(metode k)

6-Methoxy-N-propyl-N-(2-phenylethyl)-1-indanamid

Udgangsmaterialet, 6-methoxyindan-1-karboxylsyre, fremstilledes som beskrevet  
25 af V. Asham og W.H. Linnell (J.Chem.Soc.(1954) 4691).

2,5 gr. 6-methoxyindan-1-karboxylsyre blandedes med 5 ml tionylchlorid og to dråber DMF. Blandingen holdtes ved ca. 50°C i to timer under omrøring og inddampedes derpå. For at fjerne de sidste spor af tionylchlorid inddampedes reaktionsblandingen derpå med 50 ml hexan. Remanensen bestod af urenset 6-  
30 methoxyindan-1-karboxylsyrechlorid og vejede 2,7 gr.

De 2,7 gr af det urensede syrechlorid tilføjedes under omrøring og afkøling til en blanding af 4,5 ml 9% natriumhydroxydopløsning og 4 gr N-propyl-2-phenylethylamin. Blandingen omrørtes ved rumtemperatur i 17 timer. Blandingen ekstraheredes med dichlormetan, den organiske fase skiltes fra og vaskedes derpå med

5

fortyndet saltsyre og vand, tørredes ( $\text{MgSO}_4$  og aktivt kul) og inddampedes. Remanensen (5 gr), som var en olie, rensedes ikke yderligere for anvendelsen.

#### EKSEMPEL 9

10

(metode c)

#### 6-Methoxy-N-propyl-N-(2-phenylethyl)-1-indanmethylamin

Til en suspension af 1 gr litiumaluminiumhydrid i 15 ml vandfrit æter tilføjedes en opløsning af 5 gr urenset 6-methoxy-N-propyl-N-(2-phenylethyl)-1-indanamid i 15 ml vandfrit æter med en hastighed som vedligeholdte svag tilbagesvaling af reaktionsblandingen. Tilbagesvaling og omrøring fortsattes i 5 timer. Reaktionsblandingen omrørtes natten over uden opvarmning. Destruktion af overskud af litiumaluminiumhydrid gennemførtes ved forsigtig tildrypning af 1 ml vand fulgt af 1 ml 14% natriumhydroxydopløsning og påfølgende tilføjelse af 5 ml vand. Omrøringen fortsattes i 30 minutter. Filtrering gav en klar æteropløsning, som

15

20

tørredes ( $\text{MgSO}_4$ ) og inddampedes, hvorved vandtes 4 gr af en olie, som blev anvendt direkte i det næste trin uden yderligere rensning.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,2 ppm (s, 5H); 7,2 - 6,6 ppm (m, 3H); 3,8 ppm (s, 3H); 3,3 ppm (t, 1H); 2 - 2,8 ppm (m, 12H); 1,6 ppm (m, 2H); 0,95 ppm (t, 3H).

#### EKSEMPEL 10

25

(metode a)

#### 6-Hydroxy-N-propyl-N-(2-phenylethyl)-1-indanmethylamin (Lu 21-113)

4 gr urenset 6-methoxy-N-propyl-N-(2-phenylethyl)-1-indanmethylamin, 25 ml 48% vandig brombrintesyre og 25 ml 33% hydrogenbromid i eddikesyre blev kogt under tilbagesvaling i  $3\frac{1}{2}$  time. Efter afkøling blev reaktionsblandingen delvis inddampet. Remanensen hældtes i vand og gjordes alkalisk med ammoniakvand og ekstraheredes med dichlormetan. Den organiske fase vaskedes med vand, tørredes ( $\text{MgSO}_4$  og aktivt kul) og inddampedes. Remanensen rensedes på HPLC. Udbytte: 2,7 gr af titelforbindelsen som en olie.

30

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,6 - 7,3 ppm (m, 8H); 5,5 ppm (broad s, 1H); 3,2 ppm (m, 1H); 2,0 - 3,0 ppm (m, 10H); 1,1 - 2,0 ppm (m, 4H); 0,9 ppm (t, 3H).

35

På tilsvarende måde fremstilledes:

6-Hydroxy-N-propyl-1-indanmethylamin, oxalat. Smp. 210°C.

(Lu 21-138)

6-Hydroxy-N-methyl-N-propyl-1-indanmethylamin. Smp. 161-165°C.

5 (Lu 25-009)

#### EKSEMPEL 11

(metode l)

5-Methoxy-2,3-dihydro-3-benzofuraneddikesyre methylester

10 5-Methoxy-3-benzofuraneddikesyre methylester fremstilledes ifølge metoden beskrevet i J.H.-T.Chan et al., Aust.J.Chem.28, 1097-1111 (1975).

15 50 gr. 5-methoxy-3-benzofuraneddikesyre methylester opløstes i 200 ml ethanol, og 18 gr 5% Pd på carbon (50% vand) tilføjedes. Hydrogenering gennemførtes ved 3 ato. i 4 timer ved 65°C. Katalysatoren filtreredes fra, og ethanolen afdampedes, hvilket gav 42 gr af en olie, som ikke rensedes yderligere før anvendelse i det næste trin.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 6,7 ppm (m, 3H); 4,0 -4,8 ppm (m, 2H); 3,8 ppm (m, 1H); 3,75 ppm (s, 3H); 3,7 ppm (s, 3H); 2,4 - 2,9 ppm (m, 2H).

#### EKSEMPEL 12

(metode m)

20 5-Methoxy-2,3-dihydro-3-benzofuraneddikesyre

110 gr 5-methoxy-2,3-dihydro-3-benzofuraneddikesyre methylester opløst i 400 ml ethanol tilføjedes i løbet af 20 minutter til en opløsning af 55 gr KOH i 70 ml vand og 500 ml ethanol ved tilbagesvalingstemperatur. Tilbagesvaling fortsattes i en halv time. Ethanolens afdampedes, 600 ml vand tilføjedes, og blandingen  
25 gjordes sur med kold, koncentreret saltsyre og blev dernæst ekstraheret med dichlormetan (3 x 300 ml). De forenede organiske faser vaskedes med saltvand, tørredes (MgSO<sub>4</sub>) og inddampedes til et rumfang af 200 ml. 700 ml n-heptan tilføjedes, og overskud af dichlormetan afdampedes. Blandingen afkølede til 0°C, og den udfældede karboxylsyre filtreredes fra. Udbytte: 91 gr. Smp. 111-  
30 112°C.

EKSEMPEL 13(metode f)5-Methoxy-2,3-dihydro-3-benzofuranmethylamin

5 Til 81 gr 5-methoxy-2,3-dihydro-3-benzofuraneddikesyre i 250 ml dichlormetan tilføjes 0,5 ml DMF og 48 ml tionylchlorid. Blandingen omrørtes i 10 minutter og opvarmedes derefter under tilbagesvaling i en time. Dichlormetan og tionylchlorid afdampedes, og tilbageværende spor af tionylchlorid fjernedes ved afdampning med n-heptan. Det resulterende syrechlorid opløstes i 240 ml acetone og tilføjes dråbevis til en opløsning af 25,5 gr  $\text{NaN}_3$  i 120 ml vand ved 10-15°C under omrøring. Kold toluen (1500 ml) tilføjes, og den organiske fase skiltes fra, vaskedes med saltopløsning, tørredes ( $\text{MgSO}_4$ ) og anbragtes endeligt i et 5 l bægerglas og opvarmedes langsomt til 80°C. Når  $\text{N}_2$ -udviklingen ophørte, tilføjes 600 ml koncentreret saltsyre og 900 ml vand. Den resulterende blanding omrørtes natten over ved rumtemperatur. Vandfasen skiltes fra og 15 gjordes alkalisk (pH 10 - 11) ved tilføjelse af ammoniakvand og ekstraherendes med dichlormetan. Den organiske fase inddampedes, og den tilbageværende olie opløstes i 1000 ml fortyndet saltsyre. Opløsningen henstod i 16 timer og fjødes til 600 ml ammoniakvand ved 0°C. Dichlormetan tilføjes, den organiske fase skiltes fra, tørredes ( $\text{Na}_2\text{DO}_4$ ) og inddampedes, hvorved vandtes 61 gr af 20 titelforbindelsen som en olie.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,7 - 6,8 ppm (m, 3H); 4,2 - 4,8 ppm (m, 2H); 3,8 ppm (s, 3H); 3,3-3,6 ppm (m, 1H); 2,9 - 3,0 ppm (m, 2H); 1,2 ppm (broad s, 2H).

EKSEMPEL 14metode e)25 5-Methoxy-2,3-dihydro-N,N-dipropyl-3-benzofuranmethylamin

Til en opløsning af 22,6 gr 5-methoxy-2,3-dihydro-3-benzofuranmethylamin i 250 ml metanol tilføjes 23 gr molekular si (3 Å), 25 gr propionaldehyd og i løbet af 15 min. 27 gr  $\text{NaCNBH}_3$  ved 25-30°C. Efter omrøring i 4 timer tilføjes yderligere 25 gr propionaldehyd og 27 gr  $\text{NaCNBH}_3$ . Blandingen omrørtes natten 30 over ved rumtemperatur, filtreredes og koncentreredes i vakuum. Den tilbageværende blanding opløstes i dichlormetan og vand, den organiske fase skiltes fra, vaskedes med vand, tørredes ( $\text{MgSO}_4$ ) og inddampedes, hvorved vandtes 29,8 gr af titelforbindelsen som en olie.

Oxalatet fældedes fra i acetone og smeltede ved 138-139°C.

EKSEMPEL 15(metode a)

5-Hydroxy-2,3-dihydro-N,N-dipropyl-3-benzofuranmethylamin, hemioxalat  
(Lu 23-130)

- 5 11 gr 5-methoxy-2,3-dihydro-N,N-dipropyl-3-benzofuranmethylamin blandedes med 22 gr pyridinhydrochlorid og opvarmedes under nitrogenatmosfære ved omkring 195°C i 1½ time. Efter afkøling tilføjedes vand og dichlormetan, og blandingen gjordes alkalisk ved tilføjelse af ammoniakvand. Den organiske fase skiltes fra, tørredes (MgSO<sub>4</sub>) og inddampedes. Udbytte: 9 gr som olie. Denne olie
- 10 rensedes yderligere på HPLC og fældedes endeligt som hemioxalat fra acetone. Udbytte: 6,8 gr. Smp. 188-191°C.

På tilsvarende måde fremstilledes:

5-Hydroxy-2,3-dihydro-N,N-diethyl-3-benzofuranmethylamin, fumarat.  
Smp. 146-148°C. (Lu 24-088)

15 EKSEMPEL 16

(-) og (+)-5-hydroxy-2,3-dihydro-N,N-dipropyl-3-benzofuranmethylamin, hemioxalat  
(Lu 24-121 og Lu 24-122)

- 20 Til en opløsning af 21 gr 5-hydroxy-2,3-dihydro-N,N-dipropyl-3-benzofuran-methylamin i 250 ml metanol tilføjedes under tilbagesvaling 29 gr (+)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diylhydrogenfosfat. Tilbagesvalingen fortsattes i 20 minutter. Blandingen afkøledes til 0°C, og det udfældede salt filtreredes fra. Udbytte: 31 gr (Frak.I). Den tilbageværende opløsning inddampedes og opløstes i ethylacetat og fortyndet ammoniakvand. Ethylacetatfasen oparbejdedes, hvorved vandtes 8 gr som en olie. Gentagen fældning af denne olie med (-)-binaphthyl reagenset gav
- 25 10,8 gr salt, som oparbejdedes om den frie base i form af en olie. Overskuds (+)-isomer krystalliserede fra n-heptan, og den tilbageværende (-)-isomer som en olie opløstes i acetone, og ved tilføjelse af oxalsyre udfældedes (-)-5-hydroxy-2,3-dihydro-N,N-dipropyl-3-benzofuranmethylamin, hemioxalat.
- 30 Udbytte: 2,1 gr. Smp. 166-168°C.  $[\alpha]_D = -17,24^\circ$  (c = 1,0.1 M metansulfonsyre). (Lu 24-121).

Frak.I (31 gr), som isoleret ovenfor, omkrystalliseredes to gange af metanol og gav 9-gr salt, som omdannedes til den frie base i form af en olie. Denne olie opløstes i 20 ml n-heptan, og opløsningen henstod i 3 timer i køleskab. Det krystallinske produkt filtreredes fra, og n-heptan afdampedes, efterladende 1,6 gr af en olie. Olien opløstes i acetone, og ved tilføjelse af oxalsyre udfældedes (+)-5-hydroxy-2,3-dihydro-N,N-dipropyl-3-benzofuranmethylamin, hemioxalat. Udbytte: 1,2 gr. Smp. 166-168°C.  $[\alpha]_D = +18,28^\circ$  (c 0,01 M metansulfonsyre). Lu 24-122.

På tilsvarende måde fremstilledes:

10 (+) og (-)-5-hydroxy-2,3-dihydro-N-methyl-N-propyl-3-benzofuranmethylamin, oxalat. Smp. 170-171°C. (Lu 15-020) og (Lu 25-021)

#### EKSEMPEL 17

(metode e)

#### 5-Methoxy-2,3-dihydro-N-methyl-N-propyl-3-benzofuranmethylamin

15 Til 40 gr 5-methoxy-2,3-dihydro-3-benzofuranmethylamin i 400 ml dichlormetan tilføjedes 50 ml triethylamin. Blandingen afkøledes, og 35 gr propionylchlorid i 50 ml dichlormetan tildryppedes, idet temperaturen holdtes under 25°C. Blandingen omrørtes i yderligere 16 timer ved rumtemperatur, vaskedes med vand, og den organiske fase skiltes fra, tørredes ( $\text{MgSO}_4$ ), og opløsningsmidlet  
20 afdampedes, efterladende et semikrystallinsk produkt, som krystalliserede fra n-heptan. Udbytte: 48 gr 5-methoxy-2,3-dihydro-N-propionyl-3-benzofuranmethylamin. Smp. 65-67°C.

25 Reduktion af dette amid med litiumaluminiumhydrid i ether udførtes som i eksempel 9. Udbytte: 42 gr 5-methoxy-2,3-dihydro-N-propyl-3-benzofuranmethylamin, som en olie.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,7 - 6,8 ppm (m, 3H); 4,2 - 4,8 ppm (M, 2H); 3,8 ppm (s, 3H); 3,4 - 3,6 ppm (m, 1H); 2,5 - 2,9 ppm (M, 4H); 1,2 - 1,6 ppm (m, 3H); 0,9 ppm (6, 3H).

30 Til en isafkølet opløsning af 11 gr 5-methoxy-2,3-dihydro-N-propyl-3-benzofuranmethylamin i 30 ml myresyre tilføjedes 13 ml 37% formaldehydopløsning. Blandingen kogtes under svag tilbagesvaling i 3 timer og hældtes derpå på knust is. Dichlormetan og koncentreret ammoniakvand (til pH = 10) tilføjedes. Den organiske fase skiltes fra, vaskedes med vand, tørredes ( $\text{MgSO}_4$ ) og indampedes, efterladende 11 gr olie. Rensning ved søjlekromatografi på silikagel gav 8 gr 5-methoxy-2,3-dihydro-N-methyl-N-propyl-3-benzofuranmethylamin som en olie.  
35

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,7 - 6,8 ppm (m, 3H); 4,2 - 4,8 ppm (m, 2H); 3,8 ppm (s, 3H); 3,4 - 3,7 ppm (m, 1H); 2,2 - 2,6 ppm (m, 4H); 2,2 ppm (s, 3H); 1,2 - 1,6 ppm (m, 2H); 0,9 ppm (6, 3H).

### EKSEMPEL 18

5 (metode a)

5-Hydroxy-2,3-dihydro-N-methyl-N-propyl-3-benzofuranmethyamin, oxalat  
(Lu 24-103)

10 Spaltning af 5-methoxygruppen i 5-methoxy-2,3-dihydro-N-methyl-N-propyl-3-benzofuranmethyamin gennemførtes med pyridinhydrochlorid som beskrevet i Eksempel 15. Den resulterende olie rensedes på HPLC, givende 4 gr af titelforbindelsen fra 8 gr af 5-methoxyforbindelsen. Oxalatet fældedes fra acetone. Smp. 138-139°C.

På tilsvarende måde fremstilledes:

15 5-Hydroxy-2,3-dihydro-N-(2-hydroxyethyl)-N-propyl-3-benzofuranmethyamin, oxalat  
Smp. 113-120°C. (Lu 24-102)

20 5-Hydroxy-2,3-dihydro-N-(2-phenylethyl)-N-propyl-3-benzofuranmethyamine, olie  
 $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.2 ppm(m,5H); 6.6 ppm(m,3H); 5.1 ppm(broad s,1H); 4.2-4.5 ppm(m,2H); 3.3-3.6 ppm(m,1H); 2.4-2.8 ppm(m,8H); 1.2-1.6 ppm(m,2H); 0.9 ppm(t,3H).  
(Lu 24-084)

5-Hydroxy-2,3-dihydro-N-propyl-N-(2-thienyl-2-ethyl)-3-benzofuranmethyamin, olie  
 $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) : 6.5-7.2 ppm(m,6H); 4.2-4.6 ppm(m,2H); 3.4-3.6 ppm(m,1H); 2.4-3.0 ppm(m,8H); 1.2-1.6 ppm(m,2H); 0.9 ppm(t,3H).  
(Lu 24-155)

25 Følgende acylerede forbindelser af 2,3-dihydrobenzofuraner fremstilledes på lignende måde som i eksemplerne 6 og 7:

5-Pivaloyloxy-2,3-dihydro-N,N-dipropyl-3-benzofuranmethyamin, oxalat  
Smp. 160-164°C. (Lu 24-042)

5-(2-Methylbenzoyloxy)-2,3-dihydro-N,N-dipropyl-3-benzofuranmethyamin, oxalat

Smp. 162-165°C. (Lu 24-074)

5-(2-aminobenzoyloxy)-2,3-dihydro-N,N-dipropyl-3-benzofuranmethyamin, oxalat

M.P. 110-115°C. (Lu 25-165)

- 5 5-Pivaloyloxymethyloxy-2,3-dihydro-N,N-dipropyl-3-benzofuranmethyamin, olie  
 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 6.6-6.9 ppm(m,3H); 5.6 ppm(s,2H); 4.2-4.6 ppm(m,2H); 3.4-3.6 ppm(m,1H); 2.2-2.6 ppm(m,6H); 1.2-1.6 ppm(m,4H); 1.2 ppm(s,9H); 0.9 ppm(t,6H).  
(Lu 24-104)

5-isopropylaminocarbonyloxy-2,3-dihydro-N,N-dipropyl-3-benzofuranmethyamin, oxalat

- 10 Smp. 135-137°C. (Lu 25-158)

5-(3,4-dimethoxyphenylaminocarboxyloxy)-2,3-dihydro-N,N-dipropyl-3-benzofuranmethyamin, oxalat. Smp. 96-97°C. (Lu 25-168)

5-(n-nonylaminocarbonyloxy)-2,3-dihydro-N,N-dipropyl-3-benzofuranmethyamin, oxalat.  
Smp. 80-100°C. (Lu 25-170)

- 15 5-(4-tolylaminocarbonyloxy)-2,3-dihydro-N,N-dipropyl-3-benzofuranmethyamin  
Smp. 131-133°C. (Lu 25-171)

5-(4-isopropylphenylaminocarbonyloxy)-2,3-dihydro-N,N-dipropyl-3-benzofuranmethyamin.  
Smp. 104-105°C. (Lu 25-176)

- 20 5-(4-isopropylphenylaminocarbonyloxy)-2,3-dihydro-N-methyl-N-propyl-3-benzofuran-methyamin.  
Smp. 93°C. (Lu 25-178)

5-propylaminocarbonyloxy-2,3-dihydro-N-methyl-N-propyl-3-benzofuranmethyamin  
Smp. 89-91°C. (Lu 25-179)

- 25 5-propylaminocarbonyloxy-2,3-dihydro-N,N-dipropylamino-3-benzofuranmethyamin, oxalat  
Smp. 92-108°C. (Lu 26-002)

EKSEMPEL 19(metode k)5-Nitro-N,N-dipropyl-3-benzothiophencarboxamid

5-nitro-3-benzothiophencarboxylsyre fremstilledes ifølge de metoder, som er beskrevet i F.G. Bordwell og C.G. Albisetti, J.Amer.Chem.Soc. 70, 1955 (1948) og M. Martin-Smith et al., J.Chem.Soc. (c) 1967, 1899.

45 gr 5-nitro-3-benzothiophencarboxylsyre suspenderedes i 150 ml 1,1,1-trichlor-ethan. 100 ml tionylchlorid og 0,5 gr DMF tilføjedes. Blandingen blev kogt under tilbagesvaling i 2 timer, resulterende i en klar opløsning. Blandingen ind-  
dampedes, og tilbageværende tionylchlorid fjernedes ved inddampning to gange med toluen. Det derved opnåede krystallinske produkt tilføjedes i små portioner til en opløsning af 60 gr dipropylamin i 500 ml dichlormetan under 10°C. Blandingen opvarmedes til 30°C og elueredes gennem 200 gr silikagel med 1500 ml af en blanding (1:1) af dichlormetan og ethylacetat. Den organiske fase vaskedes med vand, tørredes (MgSO<sub>4</sub>) og inddampedes. 200 ml n-heptan tilføjedes, og det krystallinske produkt filtreredes fra. Udbytte: 56 gr. Smp. 100°C.

EKSEMPEL 20(metode o)5-Amino-N,N-dipropyl-3-benzothiophencarboxamid

80 gr 5-nitro-N,N-dipropyl-3-benzothiophencarboxamid blev reduceret med jernpulver i 90% ethanol som beskrevet i Eksempel 11. Udbytte af titelforbindelsen: 75 gr som et semikrystallinsk produkt.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,0 ppm (d, 1H); 6,5 ppm (d, 1H); 6,3 ppm (3, 1H); 4,4 ppm (dd, 1H); 3,0 - 3,9 ppm (m, 8H); 1,4 - 1,9 ppm (m, 4H); 0,9 ppm (d.t., 6H).

EKSEMPEL 21(metode p)5-Amino-2,3-dihydro-N,N-dipropyl-3-benzothiophencarboxamid

30 gr 5-amino-N,N-dipropyl-3-benzothiophencarboxamid opløstes i 250 ml tør methanol. 15 gr magnesiumspåner tilføjedes (eventuelt aktiveret med få dråber 1,2-dibromethan). Blandingen omrørtes ved 30-35°C i 4 timer med periodisk afkøling for at holde temperaturen nede. 2 liter mættet ammoniumchloridopløsning tilføjedes, og produktet ekstraheredes med ethylacetat. Den organiske fase skiltes fra, vaskedes med vand, tørredes (MgSO<sub>4</sub>), og opløsningsmidlet afdampedes. Isopropylether tilføjedes, og ved afkøling udfældede titelforbindelsen, som blev filtreret fra. Udbytte: 20 gr. Smp. 100°C.

EKSEMPEL 22(metode g)5 5-Hydroxy-2,3,-dihydro-N,N-dipropyl-3-benzothiophencarboxamid

11,6 gr 5-amino-2,3-dihydro-N,N-dipropyl-3-benzothiophencarboxamid opløstes i en blanding af 4 ml koncentreret svovlsyre og 40 ml vand. 3,1 gr natriumnitrit opløstes i 10 ml vand og tildryppedes ved en temperatur under 10°C under omrøring. Derefter omrørtes blandingen i yderligere en halv time. Diazonium-

10 opløsningen tilføjedes derefter forsigtigt til en forvarmet opløsning af 50 ml koncentreret svovlsyre i 40 ml vand ved 115-120°C. Den resulterende blanding hældtes på is og ekstraheredes derpå med dichlormetan. Udbytte af titel-

forbindelsen: 8,7 gr som et semikrystallinsk produkt.

15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,3 ppm (s, 1H); 6,9 ppm (d, 1H); 6,4 - 6,6 ppm (m, 2H); 4,5 ppm (dd, 1H); 3,1 - 3,9 ppm (m, 6H); 1,5 - 1,8 ppm (m, 4H); 0,9 ppm (t, 6H).

20 EKSEMPEL 23(metode c)5-Hydroxy-2,3-dihydro-N,N-dipropyl-3-benzothiophenmethylvamin, hemifumarat

25 (Lu 24-100)

8,7 gr 5-hydroxy-2,3-dihydro-N,N-dipropyl-3-benzothiophencarboxamid reduceredes med 5 gr litiumaluminiumhydrid i vandfrit tetrahydrofuran som beskrevet i Eksempel 12. Titelforbindelsen blev isoleret som en olie og derpå krystalliseret i form af hemifumaratsaltet fra acetone/ethanol (2:1). Udbytte: 5,9 gr. Smp. 138-140°C.

De nye forbindelser med formelen I blev undersøgt ved hjælp af pålidelige og anerkendte farmakologiske metoder på dyr. Når forbindelserne blev administreret i form af et syreadditionssalt, blev dosis-størrelser beregnet som den frie amin.

- 5 Dopamin (DA) stimulerende effekter afspejles i forbindelsernes evne til at frembringe motilitetshæmning i rotter.

Endvidere blev forbindelsens evne til at frembringe kontralaterale cirkelbevægelser i 6-hydroxy-DA-læderede rotter bestemt. Specificiteten af denne receptor ligner den af presynaptiske DA-receptorer, som formidler motilitetshæmning.

10 Selektiviteten for DA-autoreceptorer demonstreres ved forbindelsernes manglende evne til at modvirke hypomotilitet i rotter, som er forbehandlet med reserpin og alfa-methyl-p-tyrosin.

#### Farmakologiske metoder

- 15 Eksperimenterne udførtes i overensstemmelse med publicerede metoder under anvendelse af rotter af Wistar-stammen.

Effekten på dopamin DA-autoreceptorer bestemtes ved at måle testforbindelsens evne til at reducere spontan bevægelsesaktivitet som tidligere beskrevet (Arnt et al., 1983). Imidlertid er denne virkning ikke specifik for DA-autoreceptoragonister. Derfor blev også testforbindelsens evne til at frembringe kontralateral cirkelbevægelse i rotter med unilaterale 6-hydroxy-DA-læsioner evalueret (loc cit.). Denne effekt er specifik for DA-receptoragonister men skelner ikke mellem autoreceptorer og postsynaptiske DA-receptoragonister. For at evaluere virkningen på postsynaptiske DA-receptorer blev testforbindelsens evne til at modvirke bevægelseshæmning undersøgt på rotter reduceret for DA under anvendelse af forbehandling med reserpin plus alfa-methyl-p-tyrosin (Bøgesø et al., 1987). I denne model er selektive autoreceptoragonister som (-)-3-PPP uden virkning.

#### Referencer:

- 30 Arnt, J., Bøgesø, K.P., Christensen, A.V., Hyttel, J., Lassen, J.J., Svendsen, O.; Psychopharmacology 1983, 81, 199-207.  
Bøgesø, K.P., Arnt, J., Lundmark, M., Sundell, S.; J.Med.Chem., 1987, 30, 142-150.

| Förbindelse<br>Kode Nr. | Motilitetshæmm. <sup>1)</sup><br>rotter (sc)<br>ED <sub>50</sub> (µmol/kg) | 6-OHDA Kontr.Kredsa. <sup>1)</sup><br>rotter (sc)<br>ED <sub>50</sub> (µmol/kg) | Reserpin $\alpha$ -Mt Rev. <sup>1)</sup><br>rotter (sc)<br>i % ved 5 µmol/kg eller<br>ED <sub>50</sub> (µmol/kg) |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lu 21-051               | 0.45                                                                       | 0.35                                                                            | 44%                                                                                                              |
| Lu 21-091               | >62                                                                        | >62                                                                             | NT                                                                                                               |
| Lu 21-096               | 1.0                                                                        | 0.19                                                                            | 50%                                                                                                              |
| Lu 21-097               | >14                                                                        | >14                                                                             | NT                                                                                                               |
| Lu 21-112               | 5.7                                                                        | 0.95                                                                            | 12                                                                                                               |
| Lu 21-113               | 0.51                                                                       | 0.12                                                                            | 63%                                                                                                              |
| Lu 21-138               | 19                                                                         | 10                                                                              | NT                                                                                                               |
| Lu 22-028               | 13                                                                         | >14                                                                             | NT                                                                                                               |
| Lu 22-049               | 0.26                                                                       | 0.18                                                                            | 4.5                                                                                                              |
| Lu 22-050               | 1.3                                                                        | 0.45                                                                            | 60                                                                                                               |
| Lu 22-105               | 0.87                                                                       | 1.2                                                                             | 120                                                                                                              |
| Lu 22-106               | 1.1                                                                        | 0.36                                                                            | 14                                                                                                               |
| Lu 23-020               | 0.84                                                                       | 0.33                                                                            | NT                                                                                                               |
| Lu 23-130               | 0.5 - 2                                                                    | 0.35                                                                            | 3.4                                                                                                              |
| Lu 24-028               | NT                                                                         | Varighed 18 hrs                                                                 | NT                                                                                                               |
| Lu 24-029               | NT                                                                         | Varighed 4 hrs                                                                  | NT                                                                                                               |
| Lu 24-030               | NT                                                                         | Varighed 4 hrs                                                                  | NT                                                                                                               |
| Lu 24-031               | NT                                                                         | Varighed 4 hrs                                                                  | NT                                                                                                               |
| Lu 24-032               | NT                                                                         | Varighed 4 hrs                                                                  | NT                                                                                                               |
| Lu 24-033               | NT                                                                         | Varighed 4 hrs                                                                  | NT                                                                                                               |
| Lu 24-042               | NT                                                                         | 0.40                                                                            | NT                                                                                                               |
| Lu 24-074               | NT                                                                         | Varighed 15 hrs                                                                 | NT                                                                                                               |
| Lu 24-084               | 1.9                                                                        | 0.94                                                                            | 11                                                                                                               |
| Lu 24-088               | 1.7                                                                        | 1.2                                                                             | 13%                                                                                                              |
| Lu 24-100               | 3.0                                                                        | 4.6                                                                             | 20                                                                                                               |
| Lu 24-102               | 5.4                                                                        | 2.1                                                                             | 19                                                                                                               |
| Lu 24-103               | 4.5                                                                        | 1.2                                                                             | 290                                                                                                              |
| Lu 24-104               | NT                                                                         | Aktivitet som Lu 23-130                                                         | NT                                                                                                               |
| Lu 24-121               | 5.4                                                                        | 1.7                                                                             | 86                                                                                                               |
| Lu 24-122               | 0.81                                                                       | 0.16                                                                            | NT                                                                                                               |
| Lu 24-155               | 7.0                                                                        | 1.2                                                                             | 28                                                                                                               |
| Lu 25-009               | 0.65                                                                       | 0.82                                                                            | 66                                                                                                               |
| Lu 25-020               | 4.1                                                                        | 0.95                                                                            | 65                                                                                                               |
| Lu 25-021               | 5.4                                                                        | 5.2                                                                             | 290                                                                                                              |
| Lu 25-158               | NT                                                                         | Varighed 4 hrs                                                                  | NT                                                                                                               |
| Lu 25-165               | NT                                                                         | Varighed >6 hrs                                                                 | NT                                                                                                               |
| Lu 25-168               | NT                                                                         | NT                                                                              | NT                                                                                                               |
| Lu 25-169               | NT                                                                         | NT                                                                              | NT                                                                                                               |
| Lu 25-170               | NT                                                                         | NT                                                                              | NT                                                                                                               |
| Lu 25-171               | NT                                                                         | NT                                                                              | NT                                                                                                               |
| Lu 25-176               | NT                                                                         | NT                                                                              | NT                                                                                                               |
| Lu 25-177               | NT                                                                         | Varighed >6 hrs                                                                 | NT                                                                                                               |
| Lu 25-178               | NT                                                                         | NT                                                                              | NT                                                                                                               |
| Lu 25-179               | NT                                                                         | NT                                                                              | NT                                                                                                               |
| Lu 25-180               | NT                                                                         | NT                                                                              | NT                                                                                                               |
| Lu 26-002               | NT                                                                         | NT                                                                              | NT                                                                                                               |
| Lu 26-005               | NT                                                                         | NT                                                                              | NT                                                                                                               |
| Apomorfin               | 0.64                                                                       | 0.06                                                                            | 0.27                                                                                                             |
| (-)-3-PPP               | 4.2 - 11                                                                   | 0.77                                                                            | >67                                                                                                              |

\*) NT : ikke testet

Forbindelserne med formlen I eller ugiftige salte deraf kan i form af farmaceutiske kompositioner administreres til dyr såsom hunde, katte, heste, får eller lign., indbefattet mennesker, både oralt og parenteralt i form af tabletter, kapsler, pulvere, miksturer, eller i form af de sædvanlige sterile opløsninger til injektion.

- 5 Fortrinsvis administreres forbindelserne med formlen I oralt i enhedsdoser, såsom tabletter eller kapsler, idet hver dosisenhed indeholder den pågældende aktive forbindelse i form af den frie base eller et ugiftigt syreadditionssalt deraf i en mængde af fra omkring 0,10 til omkring 100 mg, mest hensigtsmæssigt fra 5 til 50 mg, beregnet som den frie base, den totale daglige dosis sædvanligvis  
10 varierende fra omkring 1,0 til omkring 500 mg.

Ved fremstilling af tabletter eller kapsler blandes den aktive forbindelse for det meste med almindelige farmaceutiske hjælpestoffer, såsom majsstivelse, kartoffelstivelse, talkum, magniumstearat, gelatine, mælkesukker, sorbitol, gummiarter og lignende.

- 15 Når forbindelsen med formlen I er en ester, fortrinsvis en dekansyre-, palmitinsyre- eller behensyreester, kan kompositionen fortrinsvis være en olieopløsning i injektionsform, og sådanne opløsninger har ofte en meget forlænget effekt sammenlignet med den tilsvarende uesterificerede forbindelse.

- 20 Typiske eksempler på sammensætning af farmaceutiske kompositioner indeholdende 2,3-dihydro-3-(N,N-dipropylaminomethyl)-5-hydroxybenzofuran (i det følgende betegnet ved kodenavnet Lu 23-130) som den aktive bestanddel, er som følger:

1) Tabletter indeholdende 5 mg Lu 23-130 beregnet som den frie base:

|    |                   |        |
|----|-------------------|--------|
|    | Lu 23-130         | 5 mg   |
| 25 | Mælkesukker       | 18 mg  |
|    | Kartoffelstivelse | 27 mg  |
|    | Rørsukker         | 58 mg  |
|    | Sorbitol          | 3 mg   |
|    | Talkum            | 5 mg   |
| 30 | Gelatine          | 2 mg   |
|    | Povidon           | 1 mg   |
|    | Magniumstearat    | 0,5 mg |

2) Tabletter indeholdende 50 mg Lu 23-130, beregnet som den frie base:

|    |                   |        |
|----|-------------------|--------|
|    | Lu 23-130         | 50 mg  |
|    | Mælkesukker       | 16 mg  |
|    | Kartoffelstivelse | 45 mg  |
| 5  | Rørsukker         | 106 mg |
|    | Sorbitol          | 6 mg   |
|    | Talkum            | 9 mg   |
|    | Gelatine          | 4 mg   |
|    | Povidon           | 3 mg   |
| 10 | Magniumstearat    | 0,6 mg |

3) Mikstur indeholdende pr. milliliter:

|    |               |          |
|----|---------------|----------|
|    | Lu 23-130     | 10 mg    |
|    | Sorbitol      | 500 mg   |
|    | Tragacant     | 7 mg     |
| 15 | Glycerin      | 50 mg    |
|    | Methylparaben | 1 mg     |
|    | Ethanol       | 0,005 ml |
|    | Vand          | ad 1 ml  |

20 4) Injektionsopløsning indeholdende pr. milliliter:

|  |              |         |
|--|--------------|---------|
|  | Lu 23-130    | 50 mg   |
|  | Eddikesyre   | 17,9 mg |
|  | Sterilt vand | ad 1 ml |

5) Injektionsopløsning indeholdende pr. milliliter:

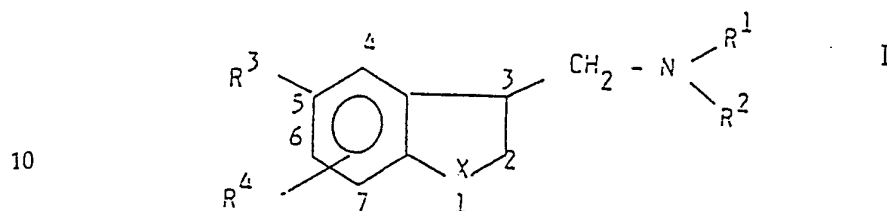
|    |                 |         |
|----|-----------------|---------|
| 25 | Lu 23-130       | 10 mg   |
|    | Sorbitol        | 42,9 mg |
|    | Eddikesyre      | 0,63 mg |
|    | Natriumhydroxyd | 22 mg   |
|    | Sterilt vand    | ad 1 ml |

Også andre farmaceutiske hjælpestoffer kan anvendes, forudsat de er forligelige med det aktive stof.

5 Når de farmaceutiske kompositioner ifølge opfindelsen anvendes til behandling af psykoser, tardiv dyskinesi eller parkinsonisme, administreres de fortrinsvis i adækvate mængder på fra 0,001 mg til 10 mg af en forbindelse med formelen I eller et ugiftigt syreadditionssalt deraf per kg legemsvægt i hver enhedsdosis, eller fra omkring 0,003 mg til omkring 7 mg/kg legemsvægt pr. dag.

PATENT KRAV

- 5 1. 3-Aminomethylderivater af dihydrobenzofuran, dihydrobenzothiophen og indolin med formlen



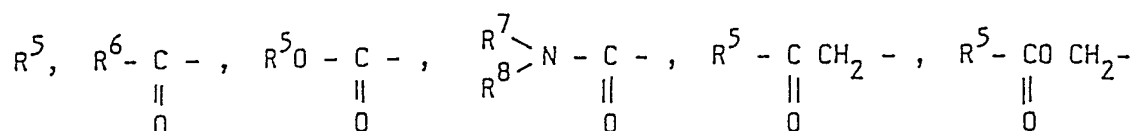
hvor X er CH<sub>2</sub>, O eller S,

15 R<sup>1</sup> er hydrogen eller ligekædet eller forgrenet C<sub>1-6</sub> alkyl eller C<sub>2-6</sub> alkenyl, eventuelt substitueret med en hydroxygruppe, aralkyl med fra 4-13 C-atomer inklusive, idet den aromatiske del er phenyl eller thienyl,

R<sup>2</sup> er hydrogen eller ligekædet eller forgrenet C<sub>1-6</sub> alkyl, idet R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> ikke begge kan være hydrogen,

R<sup>3</sup> er hydroxy, eventuelt substitueret med

20



25 hvori R<sup>5</sup> er ligekædet eller forgrenet C<sub>1-20</sub> alkyl, C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, adamantyl, aralkyl (med 4-13 C-atomer inklusive) eller en eventuelt med C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> alkylcarbonyloxy, amino eller halogen substitueret phenylgruppe,

R<sup>6</sup> er hydrogen eller som R<sup>5</sup>,

R<sup>7</sup> og R<sup>8</sup> er defineret som R<sup>6</sup>,

R<sup>4</sup> er hydrogen,

30 såvelsom isomere deraf, eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

2. Forbindelser ifølge krav 1, kendetegnet ved, at R<sup>3</sup> er hydroxy eller et acyleret derivat deraf, og R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> er hver for sig ethyl eller propyl; eller den ene er propyl og den anden er enten methyl, phenylethyl, 2-thienylethyl eller hydroxyethyl,
- 35 såvelsom enantiomere deraf eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

3. Forbindelser ifølge krav 1, kendetegnet ved, at de er

- 5 2,3-Dihydro-3-(N,N-dipropylaminomethyl)-5-hydroxybenzofuran  
 2,3-Dihydro-3-(N-methyl-N-propylaminomethyl)-5-hydroxybenzofuran  
 2,3-Dihydro-3-(N,N-dipropylaminomethyl)-5-isopropylaminocarbonyloxybenzofuran  
 1-(N,N-dipropylaminomethyl)-6-hydroxyindan  
 2,3-Dihydro-3-(N,N-dipropylaminomethyl)-5-(2-methylbenzoyloxy)-benzofuran

10

såvelsom enantiomere og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

4. En farmaceutisk komposition i enhedsdosisform, kendetegnet ved, at den

- 15 indeholder en forbindelse som defineret i krav 1, 2 eller 3, som aktiv bestanddel, og en eller flere farmaceutiske tilsætnings- eller fyldstoffer.

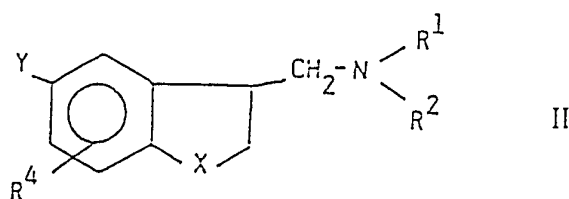
5. En farmaceutisk komposition i enhedsdosisform ifølge krav 4, kendetegnet ved, at

- 20 den aktive bestanddel er til stede i en mængde fra 0,1 - 100 mg per enhedsdosis.

6. Fremgangsmåde til fremstilling af de hidtil ukendte aminomethylderivater af dihydrobenzofuraner, dihydrobenzothiophener og indoliner, defineret i krav 1,

25 kendetegnet ved, at

a) en forbindelse med formlen

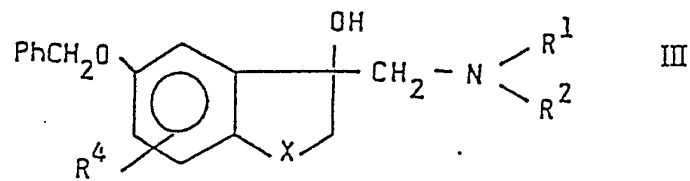


30

hvor Y er en hydroxygruppe beskyttet med en let afspaltelig gruppe udvalgt af methyl eller benzyl, og X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> og R<sup>4</sup> er som defineret i krav 1,

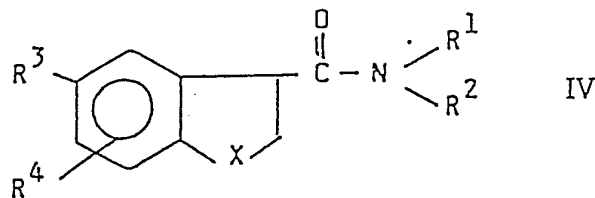
35 behandles med et fraspaltningsmiddel, eller

b) en forbindelse med formelen



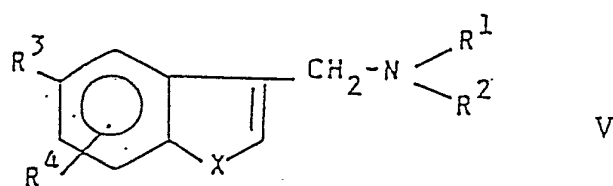
hvor X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> og R<sup>4</sup> er som tidligere defineret,  
hydrogeneres katalytisk, eller

10 c) en forbindelse med formelen



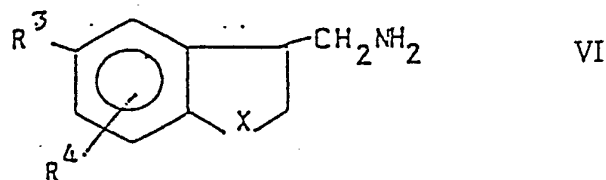
hvor X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> og R<sup>4</sup> er som tidligere defineret og R<sup>3</sup> er som defineret i Krav 1,  
reduceres på i og for sig kendt måde, eller

20 d) dobbeltbindingen i en forbindelse med formelen



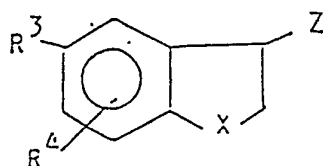
hvor X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> er som tidligere defineret,  
reduceres på i og for sig kendt måde, eller

30 e) en amin med følgende formel



hvor  $X$ ,  $R^3$  og  $R^4$  er som tidligere defineret,  
alkyleres på  $i$  og for sig kendt måde, eller

- f) en amin med formlen  $R^1R^2NH$ , hvor  $R^1$  og  $R^2$  er som tidligere defineret,  
5 alkyleres med en forbindelse med formlen



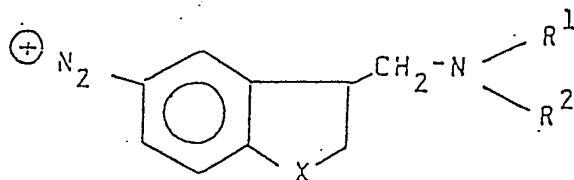
VII

10

hvor  $X$ ,  $R^3$  og  $R^4$  er som tidligere defineret, og  $Z$  er  $CH_2-Y$ , hvor  $Y$  er OMs og OTs, eller  
 $Z$  er CHO, i tilstedeværelse af et reduktionsmiddel;

15 eller

- g) et diazonium salt med formlen



VIII

20

hvor  $X$ ,  $R^1$  og  $R^2$ , er som tidligere defineret,

hydrolyseres og/eller,

en forbindelse med formlen I, hvor  $R^3$  er en hydroxygruppe og  $X$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^4$  er som

25 defineret tidligere,

behandles med acyleringsmiddel udvalgt fra  $R^6-CO-Y$ ,  $(R^6CO)_2O$ ,  $R^6O-CO-Y$ ,  $(R^6OCO)_2O$ ,

$R^7R^8N-CO-Y$ , hvor  $R^6$ ,  $R^7$  og  $R^8$  er som tidligere defineret, og  $Y$  er halogen,

hvorpå den dannede forbindelse med formlen I isoleres som den fri base eller et

farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf, og eventuelt skilles i de enkelte

30 isomere på  $i$  og for sig kendt måde.