



(12) PATENT

(19) NO

(11) 323575

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 491/052 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

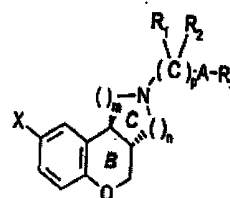
Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19982921	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	
(22)	Inng.dag	1998.06.23	(85)	Videreføringsdag	
(24)	Løpedag	1998.06.23	(30)	Prioritet	1997.06.24, FR, 9707839
(41)	Alm.tilgj	1998.12.28			
(45)	Meddelt	2007.06.11			
(73)	Innehaver	Les Laboratoires Servier, 22, rue Garnier, 92200 NEUILLY-SUR-SEINE, Frankrike			
(72)	Oppfinner	Gilbert Lavielle, 1, avenue Lily, 78170 LA CELLE-SAINT-CLOUD, Frankrike Patrick Hautefaye, Servon Bric Comte Robert, Frankrike Mark Millan, 19, rue du Président Wilson, 78230 LE PECQ, Frankrike Thierry Dubuffet, Chevilly-La-Rue, Frankrike Françoise Lejeune, Saint Cloud, Frankrike			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO			

(54)	Benevnelse	Nye kromenforbindelser, deres anvendelse, fremgangsmåte for deres fremstilling og farmasøytiske sammensetninger som inneholder dem		
(56)	Anførte publikasjoner	EP 691342 A		
(57)	Sammendrag			

Oppfinnelsen vedrører forbindelser med formel (I):
hvor:

- m er et heltall slik at $0 \leq m \leq 3$,
- n er et heltall slik at $0 \leq n \leq 3$ og $2 \leq m + n \leq 3$,
- p er et heltall slik at $1 \leq p \leq 6$,
- X representerer en cyanogruppe eller en gruppe -CO-NR₄R₅, R₄ og R₅ som velges fra hydrogen, lineær eller forgrenet (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₇)-cykloalkyl og aryl,
- R₁ og R₂ hver uavhengig representerer et hydrogenatom eller en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)-alkylgruppe,
- R₃ representerer et hydrogenatom, en valgfritt substituert fenyl-, naftyl- eller heteroarylgruppe, eller en aryloksy- eller aryltiogruppe (med det forbehold at i det tilfelle representerer A en σ -binding), eller en aryl- eller heteroarylgruppe substituert med en gruppe A'-Cy, A' og Cy som er som definert i beskrivelsen.



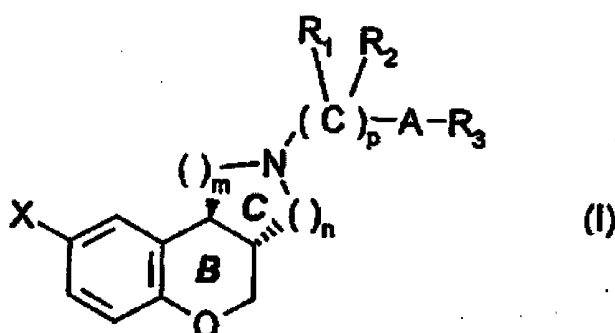
Foreliggende oppfinnelsen vedrører nye kromenforbindelser, deres anvendelse, en fremgangsmåte ved deres fremstilling og farmasøytiske sammensetninger som inneholder dem.

5 Bortsett fra det faktum av at forbindelsene i den foreliggende oppfinnelse er nye har de spesielt verdifulle egenskaper og bindingsselektivitet til D₃-reseptorer sammenlignet med D₂-reseptorer.

Oppdagelsen av disse D₃ dopaminergiske reseptorene (P.Sokoloff et al., Nature, 1990, 347, 147), deres kraftige konsentrasjon i det limbiske systemet og deres lave tetthet i lactotrofiske celler og i det nigrostriate systemet, gjør dem til et utvalgt mål for å oppnå antipsykotikum som ikke påvirker sekresjonen av prolaktin og mindre sannsynlige vil forårsake ekstrapyramidal-type syndromer. Det har faktisk blitt fastslått at de dopaminergiske banene som strekker seg til det limbiske systemet og cortexen spiller en avgjørende rolle for kontrollen av humøret og i etiologien og behandlingen av psykiatriske sykdommer slik som schizofreni, depresjon, angst, aggresjon og andre impulsive forstyrrelser. (M.J. Millan et al., Drug News & Perspectives, 1992, 5-397-406; A.Y. Deutch et al., Schizophrenia, 1991, 4, 121-156; H.Y. Meltzen et al., Pharmacol, Rev., 1991,43, 587-604).

Forbindelsene innen teknikkens stand nærmest de som danner målet for denne oppfinnelsen ble beskrevet for sine dopaminergiske eller serotoninergiske egenskaper (EP 691342; J. Med. Chem., 1989, 32, 720-7). Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen karakteriseres ved nærværet av karboksamid eller nitriltype elektrontiltrekkende substituenten som, overraskende, tillater forsterkning av de D₃ dopaminergiske egenskapene med hensyn til styrke og selektivitet. Selektiviteten gjør produktene av oppfinnelsen spesielt verdifulle for anvendelse som medikamenter som virker på det dopaminergiske systemet som ikke har de uønskede effektene på D₂-ligander. I lys av

- resultatene som er fremkommet i litteraturen er det mulig for dem å bli brukt i behandlingen av impulsive forstyrrelser (for eksempel de som er forårsaket av medikamentmisbruk, (B. Caine, Science, 1993, 260, 1814), aggresivitet (J.W. Tidey, Behavioral Pharm., 1992, 3, 553), Parkinsons sykdom (J. Carlson, Neur.Transm., 1993 94, 11), psykoser, hukommelsesforstyrrelser (P.Sokoloff et al., Nature, 1990, 347, 147), angst og depresjon (P.Willner, Clinical Neuropharm., 1985, 18, suppl. 1, 549-56).
- 10 Den foreliggende oppfinnelsen vedrører mer spesielt forbindelser med formel (I):



hvor:

- m er et heltall 1 eller 3,
- n er et heltall 0 eller 1 og $2 \leq m + n \leq 3$,
- 20 • p er et heltall slik at $1 \leq p \leq 6$,
- forbindelsespunktet mellom B- og C-ringene er i trans-konfigurasjonen,
- X representerer en cyanogruppe eller en gruppe $-\text{CO}-\text{NR}_4\text{R}_5$, R_4 og R_5 er valgt fra hydrogen, lineær eller forgrenet (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₇)-cykloalkyl og eventuelt substituert aryl,
- 25 • A representerer en σ -binding eller en gruppe utvalgt fra $-\text{NR}-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{NR}-$, $-\text{NR}-\text{SO}_2$ og $-\text{SO}_2-\text{NR}$ hvor R representerer et hydrogenatom eller en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)-alkylgruppe,
- 30

- R_1 og R_2 representerer hver uavhengig et hydrogenatom eller en lineær eller forgrenet (C_1-C_6)-alkylgruppe,
- R_3 representerer:
 - et hydrogenatom, eller en fenyl-, naftyl- eller heteroarylgruppe som hver eventuelt er substituert med ett eller flere halogenatomer, cyano-, nitro-, lineære eller forgrenede (C_1-C_6)-perhaloalkyl, acylamin-, eller lineære eller forgrenede (C_1-C_6)-alkylsulfonylamino-grupper,
 - en arylgruppe substituert med en gruppe $A'-Cy$ hvor A' representerer en σ -binding, en lineær eller forgrenet (C_1-C_6)-alkylengruppe (i hvilken et karbonatom eventuelt kan være erstattet med et oksygen- eller svovelatom), en lineær eller forgrenet (C_1-C_6)-alkenylengruppe (i hvilken et karbonatom eventuelt kan være erstattet med et oksygen- eller svovelatom) eller en gruppe $-NR-CO-$ eller $-CO-NR$, (hvor R representerer et hydrogenatom eller en lineær eller forgrenet (C_1-C_6)-alkylgruppe), og Cy representerer en eventuelt substituert arylgruppe eller en heteroarylgruppe,
 - en 2-indolinon-5-yl-gruppe,

forutsatt at:

- når n er 1, R_1 og R_2 representerer et hydrogenatom, A representerer en σ -binding og p er 1, er R_3 forskjellig fra fenyl eller pyridyl,
- når n er 1, R_1 og R_2 representerer et hydrogenatom og A representerer en σ -binding, er R_3 forskjellig fra et hydrogenatom,
- når n er 1, R_1 og R_2 representerer et hydrogenatom og A representerer en $-NH-CO$ -gruppe, er R_3 forskjellig fra et hydrogenatom, eller fenyl, naftyl eller heterocyklisk gruppe valgt fra tienyl, furyl, pyrrolyl og pyridyl, hver av disse gruppene er eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer eller trihalometyl, deres enantiomerer, diastereoisomerer og også addisjons-saltene derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

Blant de farmasøytisk akseptable syrene kan det nevnes de ikke-begrensede eksemplene saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, eddiksyre, trifluoreddiksyre, melkesyre, malonsyre, ravsyre, glutaminsyre, fumarsyre, maleinsyre, 5 sitronsyre, oksalsyre, metansulfonsyre, benzensulfonsyre og kamfersyre, etc.

Blant de farmasøytisk akseptable basene kan det nevnes de ikke-begrensede eksemplene natriumhydroksid, kalium- 10 hydroksid, trietylamin, tert-butylamin, etc.

En arylgruppe er underforstått å bety en fenyl- eller naftylgruppe.

15 En heteroarylgruppe er underforstått å bety en mono- eller bicyklisk aromatisk gruppe som inneholder fra 5 til 13 kjedeled og fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra nitrogen, oksygen og svovel, for eksempel en furyl, pyridyl eller tienylgruppe.

20 Uttrykket "eventuelt substituert" som beskriver aryl og heteroaryl tilkjenner at disse gruppene eventuelt er substituert med ett eller flere halogenatomer, lineær eller forgrenet (C₁-C₆)-perhaloalkyl, cyano, nitro, acylamin, 25 eller lineær eller forgrenet (C₁-C₆)-alkylsulfonylamino.

Begrepet "acyl", alene eller i uttrykket "acylamin" representerer en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)-alkylkarbonylgruppe eller en (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonylgruppe.

30 Fortrinnsvis vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel (I) hvor m og n hver er 1.

Andre foretrukne forbindelser av oppfinnelsen er de hvor m 35 er 3 mens n er 0.

I forbindelser med formel (I) representerer X fortrinnsvis en cyanogruppe.

I foretrukne forbindelser av oppfinnelsen representerer A en σ -binding eller en NR-CO- eller NR-SO₂-gruppe, R er fortrinnsvis et hydrogenatom.

- 5 I forbindelser med formel (I) representerer R₁ og R₂ hver mer spesielt et hydrogenatom.

Fortrinnsvis er R₃-gruppene ifølge oppfinnelsen eventuelt substituert fenyl eller eventuelt substituert bifenyl.

10

En annen foretrukket R₃-gruppe er en arylgruppe (mer spesielt fenyl) substituert med en gruppe A'-Cy hvor A' fortrinnsvis representerer en NR-CO-gruppe (R er mer spesielt et hydrogenatom) og Cy representerer fortrinnsvis en

15

eventuelt substituert arylgruppe.

En annen foretrukket R₃-gruppe er gruppen 2-indolinon-5-yl.

Oppfinnelsen vedrører mer fordelaktige forbindelser med

20

formel (I) hvor X representerer en cyanogruppe, m og n hver er 1, R₁ og R₂ hver representerer et hydrogenatom, og p er 4 når A representerer en NHCO-gruppe og R₃ representerer en eventuelt substituert fenylgruppe eller en eventuelt substituert bifenylgruppe, eller p er 1 eller 2 når A representerer en σ -binding og R₃ representerer en eventuelt substituert fenylgruppe eller en eventuelt substituert bifenylgruppe.

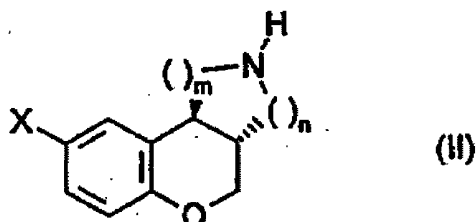
25

Oppfinnelsen strekker seg også til en fremgangsmåte ved

30

fremstilling av formel (I) som er karakterisert ved at det brukes som startmateriale en forbindelse med formel (II):

35

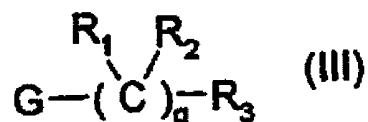


hvor X, m og n er som definert for formel (I),

som behandles

- med en forbindelse med formel (III):

5

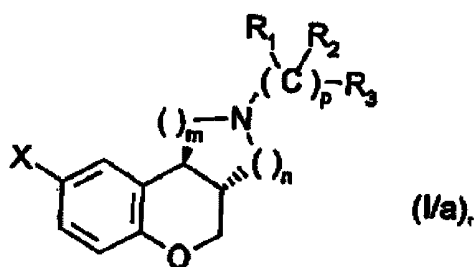


10 hvor G representerer et halogenatom eller en CHO-gruppe, q er et heltall slik at $0 \leq q \leq 6$, og R_1 , R_2 og R_3 er som definert for formel (I),

for å gi, etter reduksjon når G representerer en CHO-gruppe, en forbindelse med formel (I/a):

15

20

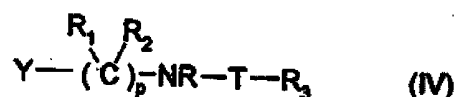


et spesielt tilfelle av forbindelser med formel (I) hvor X, R_1 , R_2 , R_3 , m, n og p er som definert for formel (I),

25

- eller med en forbindelse med formel (IV):

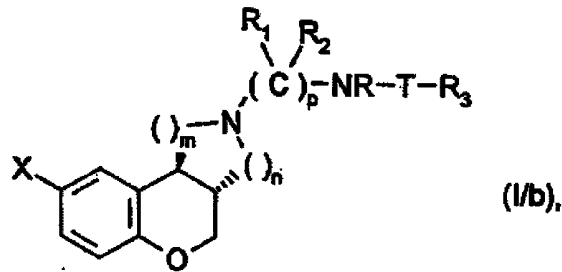
30



hvor Y representerer et halogenatom, R, R_1 , R_2 , R_3 og p er som definert for formel (I) og T representerer en CO- eller SO_2 -gruppe,

35 for å gi en forbindelse med formel (I/b):

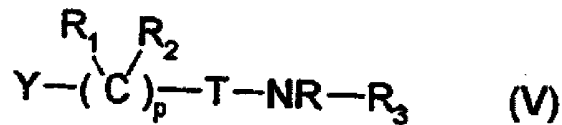
5



et spesielt tilfelle av forbindelsene med formel (I) hvor
 10 X, R, R₁, R₂, R₃, m, n og p er som definert for formel (I)
 og T er som definert over,

- eller med en forbindelse med formel (V):

15

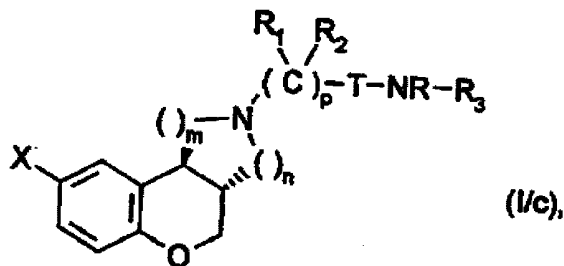


hvor Y representerer et halogenatom, R, R₁, R₂, R₃ og p er
 20 som definert for formel (I) og T representerer en CO- eller
 SO₂-gruppe,

for å gi en forbindelse med formel (I/c):

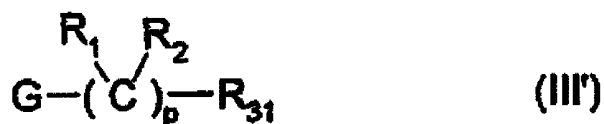
25

30



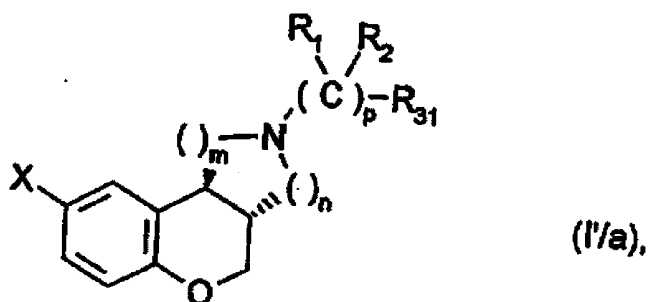
35 et spesielt tilfelle av forbindelser med formel (I) hvor X,
 R, R₁, R₂, R₃, m, n og p er som definert for formel (I) og T
 er som definert over,

- eller med en forbindelse med formel (III'):



hvor G representerer et halogenatom eller en CHO-gruppe, p, R₁ og R₂ er som defineret for formel (I) og R₃₁ representerer en aryl- eller heteroarylgruppe substitueret med et halogenatom eller med en nitrogruppe,

for å gi en forbindelse med formel (I'/a):

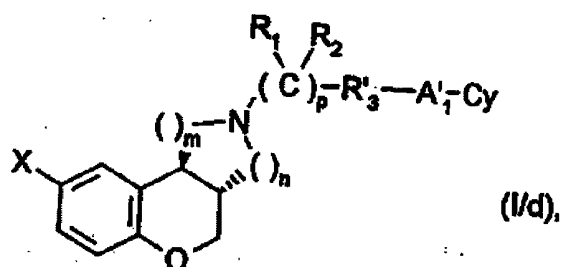


et spesielt tilfelle av forbindelser med formel (I/a) hvor X, R₁, R₂, R₃₁, m, n og p er som defineret tidligere,

som:

* når R₃₁ representerer en aryl- eller heteroarylgruppe substitueret med et halogenatom, behandles med en passende vinylforbindelse, tinnforbindelse eller borsyreforbindelse i nærvær av en palladiumkatalysator

for å gi en forbindelse med formel (I/d):

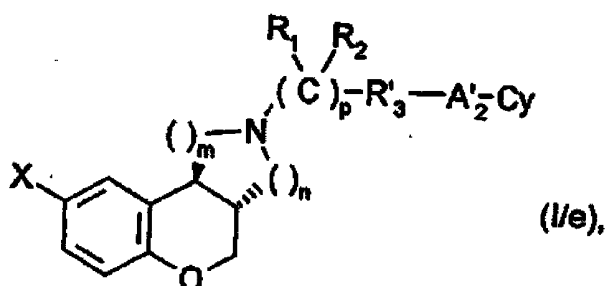


et spesielt tilfelle av forbindelser med formel (I) hvor X, R₁, R₂, R₃₁, m, n og p er som definert tidligere, R'₃ representerer en arylgruppe, A'₁ representerer en σ-binding, en alkylengruppe (i hvilken et karbonatom eventuelt kan være erstattet av et oksygen- eller svovelatom) eller en alkenylengruppe (hvor et karbonatom eventuelt kan være erstattet med et oksygen- eller svovelatom) og Cy er som definert for formel (I),

10 * når R₃₁ representerer en aryl- eller heteroarylgruppe substituert med en nitrogruppe, etter reduksjon av den gruppen til amin, behandles den med en forbindelse med formel Cl-CO-Cy eller Cl-SO₂-Cy for å gi en forbindelse med formel (I/e):

15

20



25 et spesielt tilfelle av forbindelser med formel (I) hvor X, R₁, R₂, m, n, p og Cy er som definert for formel (I), R'₃ representerer en arylgruppe og A'₂ representerer en -NR-CO-gruppe (R er definert som for formel (I)),

30 forbindelsene med formel (I/a) til (I/e):

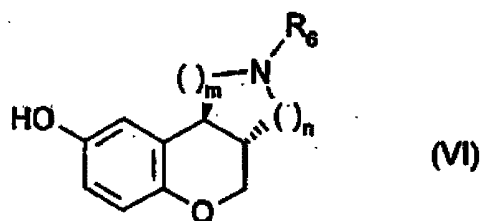
- renses, hvis nødvendig, ifølge konvensjonelle rense-
- teknikker,
- separeres, når passende, til sine enantiomerer ifølge
- en konvensjonell separasjonsteknikk,
- 35 - konverteres, hvis ønskelig, til addisjonssalter med en
- farmasøytisk akseptabel syre eller base,
- med det forbehold at når X representerer en CN-gruppe
- kan den konverteres til en aminoalkylgruppe ifølge

konvensjonelle teknikker i organisk kjemi på ethvert trinn i syntesen.

Med det mål å fremskaffe en syntese bedre tilpasset visse produkter med formel (I) som det er ønskelig å oppnå, skal det være mulig å anvende visse varianter av de over beskrevne fremgangsmåtene.

En slik variant omfatter å bruke som startmateriale en forbindelse med formel (VI):

10

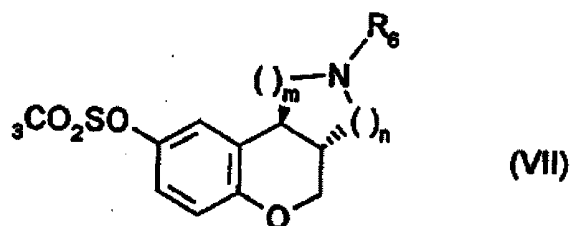


15

hvor m og n er som definert for formel (I) og R_6 representerer en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)-alkylgruppe,

20 som behandles med trifluormetansulfonanhydrid for å gi en forbindelse med formel (VII):

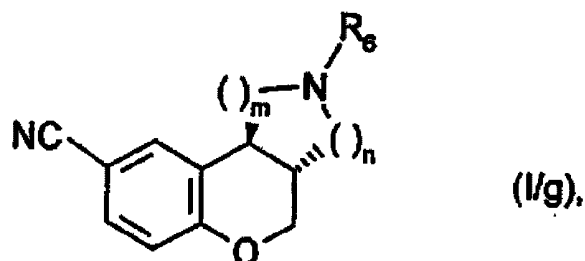
25



30

hvor R_6 , m og n er som definert tidligere, forbindelsen med formel (VII) reageres med tributyltinn-cyanid i nærvær av litiumklorid og en palladium(0)katalysator for å gi en forbindelse med formel (I/g):

35



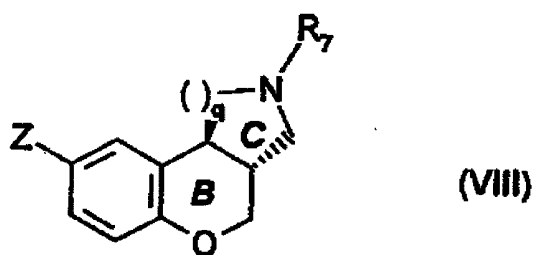
et spesielt tilfelle av forbindelser med formel (I)
 hvor R_6 , m og n er som definert tidligere,

10

forbindelsen med formel (I/g) kan, hvis nødvendig, renses
 ved konvensjonelle rensemetoder og kan, når passende,
 separeres til enantiomerene ved en konvensjonell
 separasjonsteknikk og kan, hvis ønskelig, konverteres til
 15 et addisjonssalt med en farmasøytisk akseptabel syre eller
 base.

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører også anvendelsen av
 forbindelser med formel (VIII):

20



25

hvor:

- q representerer 1 eller 2,
- Z representerer en cyano- eller aminkarbonylgruppe,
- R_7 representerer en lineær eller forgrenet (C_1-C_6)-alkyl-
 30 gruppe, en benzylgruppe eller en acylamin- (C_1-C_6)-alkyl-
 gruppe (i hvilken alkylenheden er lineær eller forgrenet
 og i hvilken acylgruppen er en benzoyl, naftylkarbonyl,
 tienylkarbonyl, furylkarbonyl, pyrrolylkarbonyl eller
 35 pyridinylkarbonylgruppe som hver eventuelt er substi-
 tuert med ett eller flere halogenatomer eller trihalo-
 metyl,

- forbindelsespunktet mellom ringene B og C er i *trans*-konfigurasjonen,

5 for fremstillingen av farmasøytiske sammensetninger nyttige i behandlingen av sykdommer som krever en D₃-reseptorligand.

Forbindelser (VIII) er beskrevet i søknaden EP 691 342.

10 Oppfinnelsen strekker seg også til farmasøytiske sammensetninger omfattende som aktiv ingrediens minst én forbindelse med formel (I), alene eller i kombinasjon med en eller flere inerte, ikke-toksiske eksipienter eller bærestoffer.

15

Blant de farmasøytiske sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan det nevnes mer spesielt de som er egnet for oral, parenteral eller nasal administrasjon, tabletter eller drops, sublingvale tabletter, gelatinkapsler, pastiller, stikkpiller, kremer, salver, dermale geler, etc.

20

Den nyttige dosen varierer i henhold til pasientens alder og vekt, naturen og alvorligheten av sykdommen og administrasjonsruten, som kan være nasal, rektal, parenteral eller oral. Generelt strekker enhetsdosen seg fra 1 til 500 mg for en behandling med fra 1 til 3 administrasjoner pr. 24 timer.

25

Eksemplene som følger illustrerer oppfinnelsen og begrenser den på ingen måte. Strukturene til de beskrevne forbindelsene ble bekreftet ved vanlige spektroskopiske teknikker.

30

Fremstillingene beskrevet under fører til startmaterialene anvendt i syntesen av forbindelsene av oppfinnelsen.

35

Fremstilling A: 3-nitrofenylacetaldehyd

90 mmol iodoksybenzoesyre tilsettes 60 mmol 2-(3-nitro-
fenyl)etanol i 300 ml tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen
5 varmes til reflux i 4 timer, avkjøles deretter og fil-
trereres. Filtratet konsentreres for å gi den forventede
forbindelsen.

Fremstilling B: N-[4-(2-kloretyl)fenyl]acetamid

10

Trinn a: N-(4-kloracetylphenyl)acetamid

23,5 mmol kloracetylchlorid og, i porsjoner, 18,1 mmol acet-
anilid tilsettes langsomt under en argonatmosfære, til 108
15 mmol aluminiumklorid i 90 ml 1,2-diklorethan. Reaksjons-
blandingen varmes ved 60°C i 2 timer og avkjøles deretter
med et isbad. Etter langsom hydrolyse ved å bruke is, og
filtrering, vaskes presipitatet oppnådd med etyleter og
tørkes. Det forventede produktet som er oppnådd anvendes i
20 det følgende uten å bli rensset.

Trinn b: N-[4-(2-kloretyl)fenyl]acetamid

22,7 mmol trietylsilan tilsettes langsomt 11,1 mmol av pro-
duktet oppnådd i trinnet over løst i 10 ml trifluoreddik-
syre. Røringen opprettholdes i 24 timer. Deretter fjernes
trifluoreddiksyren og residuet som oppnås tas opp i 50 ml
acetonitril og vaskes deretter med heksan (4 ganger 30 ml).
Etter konsentrering renses det forventede produktet ved
30 kromatografi på silikagel ved å bruke en 90/10 diklor-
metan/etylacetat-blanding som eluent.

Fremstilling C: 5-(2-kloretyl)-1,3-dihydro-2-okso-indol

Trinn a: 5-kloracetyl-1,3-dihydro-2-okso-indol

35

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med
fremgangsmåten beskrevet i fremstilling B, trinn a, ved å
erstatte acetanilidet med 1,3-dihydro-2-okso-indol.

Trinn b: 5-(2-kloretyl)-1,3-dihydro-2-okso-indol

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i fremstilling B, trinn b, ved å starte fra forbindelsen oppnådd i det tidligere trinnet.

Fremstilling D: 4-cyano-N-(4-hydroksybutyl)benzamid

100 mmol (9,2 ml) 4-aminbutanol tilsettes langsomt ved en temperatur på 5°C til 100 mmol (16,56 g) 4-cyanobenzoyl-
klorid i 400 ml diklormetan. Mens temperaturen opprettholdes ved 5°C tilsettes 100 mmol (13,9 ml) trietylamin. Reaksjonsblandingen røres i 15 timer ved romtemperatur før den hydrolyseres. Den organiske fasen dekanteres deretter fra og vaskes med en 1N saltsyreløsning. Etter inndampning av løsningsmidlet renses residuet som er oppnådd ved kromatografi på silikagel ved å bruke en 97/3 diklormetan/metanolblanding som eluent for å gi det forventede produktet.

Fremstilling E: 4-fenyl-N-(4-hydroksybutyl)benzamid

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i fremstilling D, ved å erstatte 4-cyanobenzoylchlorid med 4-fenylbenzoylchlorid.

25

Fremstilling F: 4-brom-N-(4-hydroksybutyl)benzamid

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i fremstilling D, ved å erstatte 4-cyanobenzoylchlorid med 4-brombenzoylchlorid.

30

Fremstilling G: 4-fluor-N-(4-hydroksybutyl)benzamid

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i fremstilling D ved å erstatte 4-cyanobenzoylchlorid med 4-fluorbenzoylchlorid.

35

Fremstilling H: N-(4-hydroksybutyl)-2-trifluormetylbenzamid

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i fremstilling D ved å erstatte 4-cyanobenzoylchlorid med 2-trifluormetylbenzoylchlorid.

Fremstilling I: N-(4-bromfenyl)-5-klorpentanamid

366 mmol (26,7 ml) tionylchlorid settes dråpevis til 183 mmol (25 g) 5-klorvalersyre i 250 ml toluen varmet til reflux. Blandingen røres ved reflux til utviklingen av gass har avtatt og kjøles deretter. Løsemidlet dampes av. Produktet oppnådd løses deretter igjen i 250 ml diklormetan og temperaturen senkes til 5°C. En blanding av 183 mmol (31,5 g) 4-bromanilin i 100 ml diklormetan og 183 mmol (25,5 ml) trietylamin tilsettes i rekkefølge. Reaksjonsblandingen røres i 4 timer ved 5°C og deretter i 15 timer ved romtemperatur. Hydrolyse, vasking av den organiske fasen med en 1N saltsyreløsning og inndampning av løsemidler gir det forventede produktet, som brukes uten å bli rensset.

Fremstilling J: 4-fenylbenzaldehyd

65 mmol 4-benzylpyridiniumdikromat tilsettes 54 mmol 4-fenylbenzylalkohol i 400 ml diklormetan. Reaksjonsblandingen røres i 2 timer ved romtemperatur. 600 ml av en blanding av etyleter og heksan i forholdet 1 til 1 tilsettes. Etter røring i 30 minutter filtreres blandingen. Filtratet vaskes en gang med 100 ml av en 1N saltsyreløsning. Den organiske fasen tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres deretter for å gi det forventede produktet.

Fremstilling K: 4-bifenylacetaldehyd

35

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i fremstilling A, ved å erstatte 2-(3-nitrofenyl)etanol med 2-(4-bifenyl)etanol.

Fremstilling L: 4-bromfenylacetaldehyd

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i fremstilling A ved å erstatte 2-(3-nitrofenyl)etanol med 4-bromfenyletanol.

Fremstilling M: 4-nitrofenylacetaldehyd

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i fremstilling A ved å erstatte 2-(3-nitrofenyl)etanol med 2-(4-nitrofenyl)etanol.

Fremstilling N: 4-brom-N-(4-hydroksybutyl)benzensulfonamid

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i fremstilling D ved å erstatte 4-cyanobenzoylchlorid med 4-brombenzensulfonylchlorid.

Fremstilling O: 4-fluor-N-(4-hydroksypropyl)benzamid

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i fremstilling G ved å erstatte 4-aminbutanol med 3-aminpropanol.

Fremstilling P: 4-acetylbenzoylchlorid

120 mmol tionylchlorid tilsettes 600 mmol 4-acetylbenzosyre i 150 ml toluen. Reaksjonsblandingen varmes ved reflux i 3 timer og avkjøles deretter. Løsemidlet dampes av. Produktet anvendes uten noen annen behandling.

Fremstilling Q: 4-cyano-N-(4-hydroksybutyl)-1-metoksy-2-naftylamid

Trinn a: Metyl 2-(1-hydroksy)naftoat

500 mmol O-metylkaprolaktim tilsettes 500 mmol 1-hydroksy-2-naftonsyre. Blandingen varmes ved 85°C i 15 timer og av-

kjøles deretter. Etter tilsetningen av 50 ml etyleter og justering av pH til 9-10, ekstraheres blandingen med etyleter. De organiske fasene kombineres og tørkes over magnesiumsulfat. Det forventede produktet prespiteres fra isopropyleter og isoleres ved filtrering.

Trinn b: Metyl-2-(4-brom-1-hydroksy)naftoat

440 mmol brom tilsettes langsomt 370 mmol av forbindelsen oppnådd i trinn a. Blandingens røres i 3 timer ved romtemperatur før den fortynnes med vann. Prespitatet dannet vaskes med vann, filtreres og tørkes for å gi det forventede produktet.

Trinn c: Metyl 2-(4-brom-1-metoksy)naftoat

350 mmol av forbindelsen oppnådd i trinn b tilsettes 530 mmol med kaliumkarbonat i 2 liter aceton. 590 mmol dimetylsulfat tilsettes så. Reaksjonsblandingen varmes ved reflux i 4 timer og filtreres deretter. Filtratet konsentreres. Residuet tas opp i isopropyleter og prespitatet dannet filtreres for å gi det forventede produktet.

Trinn d: Metyl 2-(4-cyano-1-metoksy)naftoat

110 mmol av forbindelsen oppnådd i trinnet over, 70 mmol sinkcyanid og 7 mmol tetrakis(trifenylfosfin)palladium tilsettes 120 ml dimetylformamid. Reaksjonsblandingen varmes ved 80 °C i 5 timer og avkjøles deretter og fortynnes deretter med diklormetan. Den organiske fasen vaskes med en 2N ammoniumhydroksidløsning og tørkes deretter over magnesiumsulfat. Det forventede produktet oppnås etter rensing ved kromatografi på silikagel.

Trinn e: 2-(4-cyano-1-metoksy)naftonsyre

32 mmol av forbindelsen oppnådd i trinnet over løses i 80 ml vann pluss 80 ml tetrahydrofuran. 36 mmol

litiumhydroksid tilsettes deretter. Etter 2 timer dampes tetrafuranen av. Den vandige fasen vaskes med etyleter og deretter justeres pH til 3. Presipitatet oppnådd filtreres fra og vaskes med vann ved nøytral pH og tørkes deretter
5 for å gi det forventede produktet.

Trinn f: 2-(4-cyano-1-metoksy)naftonsyreklorid

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med
10 fremgangsmåten beskrevet i fremstilling P ved å erstatte 4-acetylbenzosyre med forbindelsen oppnådd i trinnet over.

Trinn g: 4-cyano-N-(4-hydroksybutyl)-1-metoksy-2-naftylamid

15 Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i fremstilling D ved å erstatte 4-cyanobenzoylklorid med forbindelsen oppnådd i trinnet over.

20 **Fremstilling R: 4-fluor-N-(2-hydroksyetyl)benzamid**

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i fremstilling G ved å erstatte 4-aminbutanol med 2-aminetanol.

25

Fremstilling S: 4-fenyl-N-(2-hydroksyetyl)benzamid

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i fremstilling E ved å erstatte
30 4-aminbutanol med 2-aminetanol.

Fremstilling T: 4-metoksy-N-(4-hydroksybutyl)benzensulfoamid

35 Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i fremstilling D ved å erstatte 4-cyanobenzoylklorid med 4-metoksybenzensulfonylklorid.

Fremstilling U: 4-nitro-N-(4-hydroksybutyl)benzensulfonamid

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i fremstilling D ved å erstatte
5 4-cyanobenzoylchlorid med 4-nitrobenzensulfonylchlorid.

Fremstilling V: 4-brom-N-(3-hydroksypropyl)benzensulfonamid

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med
10 fremgangsmåten beskrevet i fremstilling N ved å erstatte
4-aminbutanol med 3-aminpropanol.

Fremstilling W: 4-nitro-N-(3-hydroksypropyl)benzensulfonamid

15 Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i fremstilling U ved å erstatte 4-aminbutanol med 3-aminpropanol.

Fremstilling X: 4-brom-N-(2-hydroksyetyl)benzensulfonamid

20 Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i fremstilling N ved å erstatte 4-aminbutanol med 2-aminetanol.

Fremstilling Y: 4-metoksy-N-(2-hydroksyetyl)benzensulfonamid

25 Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i fremstilling T ved å erstatte 4-aminbutanol med 2-aminetanol.

**EKSEMEL 1: (4 α , 10b β)-9-cyano-4-propyl-1,2,3,4,4a,5,10b-
heksahydro-2H-kromeno[3,4-b]pyridinhydroklorid**

35 *Trinn a: (4 α ,10b β)-9-hydroksy-4-propyl-1,2,3,4a,5,10b-
heksahydro-2H-kromeno[3,4-b]pyridinmetansulfonat*

Til 6,4 mmol 9-hydroksy-4-propyl-1,3,4,4a,5,10b-heksahydro-2H-kromeno[3,4-b]pyridin beskrevet i J. Med. Chem., 1989, 32, 720-7) løst i 100 ml diklormetan og avkjølt til -30°C ble det tilsatt i rekkefølge 9,7 mmol 2,6-lutidin, 1,3 mmol
 5 4-dimetylaminpyridin og 9,7 mmol triflicanhydrid dråpevis. Etter 30 minutters røring hydrolyseres blandingen med en mettet NaCl-løsning. Den organiske fasen dekanteres deretter fra og konsentreres, og det forventede produktet renses med kromatografi på silikagel.

10

Trinn b: (4a α ,10b β)-9-cyano-4-propyl-1,3,4,4a,5,10b-heksahydro-2H-kromeno[3,4-b]pyridinhydroklorid

5,4 mmol tributyltinncyanid, 7,8 mmol litiumklorid og 2,6
 15 mmol tetrakis(trifenylfosfin)palladium tilsettes i rekkefølge til 2,6 mmol av forbindelsen fremstilt i trinnet over i 20 ml 1,2-dikloretan. Reaksjonsblandingen varmes ved reflux i 18 timer. Etter avkjøling og hydrolyse med en mettet kaliumfluoridløsning filtreres blandingen. Den
 20 organiske fasen dekanteres fra og konsentreres. Det forventede produktet oppnås ved rensning med kromatografi på silikagel.

Det korresponderende hydrokloridet oppnås ved virkning av en titrert løsning av saltsyre i etanol.

25

Element mikroanalyse:

	C	H	Cl	N
% Beregnet	65,63	7,23	12,11	9,57
% Funnet	65,28	7,06	11,77	9,30

30

EKSEMPEL 2: (3a α ,9b β)-8-cyano-2-fenetyl-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4,c]pyrrolhydroklorid

10 mmol kaliumkarbonat settes til 5 mmol (3a α ,9b β)-8-cyano-
 35 1,2,3,3a,4,9b,heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrol (beskrevet i søknad EP 691 342) i 50 ml acetonitril. Reaksjonsblandingen røres ved romtemperatur i 15 minutter. 0,5 mmol kaliumiodid og 5 mmol fenetylbromid løst i 50 ml

acetonitril tilsettes i rekkefølge. Reaksjonsblandingen varmes deretter ved reflux i 15 timer. Etter hydrolyse og ekstraksjon med diklormetan kombineres de organiske fasene og konsentreres. Det forventede produktet oppnås ved rensing med kromatografi på silikagel ved å bruke en 95/5 diklormetan/metanolblanding som eluent. Produktet konverteres til det tilsvarende hydrokloridet ved å bruke en løsning av etanol mettet med saltsyre.

Element mikroanalyse:

10	C	H	Cl	N
% Beregnet	70,48	6,21	10,40	8,22
% Funnet	70,42	6,24	10,45	7,78

15 **EKSEMPEL 3: (3 α ,9 β)-8-cyano-2-[2-(3-metylsulfonylamino-fenyl)etyl]-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrol-hydroklorid**

Trinn a: (3 α ,9 β)-8-cyano-2-[2-(3-nitrofenyl)etyl]-
20 1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrol

30 mmol (3 α ,9 β)-8-cyano-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno-
[3,4-c]pyrrol (beskrevet i søknad EP 691 342) og deretter
30 mmol eddiksyre settes til 60 mmol av forbindelsen
25 beskrevet i fremstilling A i 500 ml 1,2-dikloretan. Etter
10 minutter tilsettes 42 mmol natriumtriacetoksyborhydrid.
Reaksjonsblandingen røres ved romtemperatur i 15 timer,
vaskes deretter med mettet natriumhydrogenkarbonatløsning.
Den organiske fasen dekanderes fra, tørkes og konsentreres.
30 Det forventede produktet oppnås ved rensing ved kromato-
grafi på silikagel ved å bruke en 97/3 toluen/etanol-
blanding som eluent.

Trinn b: (3 α ,9 β)-8-cyano-2-(2-(3-aminfenyl)etyl)-
35 1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrol

0,6 g 10% palladium-på-kull settes til 9 mmol av forbindel-
sen oppnådd i trinnet over i 300 ml etanol. Reaksjons-

blandingen plasseres under en hydrogenatmosfære i 1 time og 30 minutter. Det forventede produktet oppnås etter frafiltrering fra katalysatoren og konsentrering av filtratet.

5 **Trinn c: (3 α ,9 β)-8-cyano-2-[2-(3-metylsulfonylamin-fenyl)etyl]-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrolhydroklorid**

9 mmol av forbindelsen oppnådd i trinn b løst i diklormetan
10 tilsettes ved -5 °C til 10 mmol metansulfonylklorid i 15 ml diklormetan. Etter 15 timers røring ved romtemperatur behandles blandingen med 1N natriumhydroksidløsning. Den organiske fasen dekanteres fra, tørkes og konsentreres. Det forventede produktet oppnås ved rensing ved kromatografi på
15 silikagel ved å bruke en 95/5 diklormetan/metanolblanding som eluent. Det tilsvarende hydrokloridet oppnås ved virkning av en titrert løsning av saltsyre i etanol.

Element mikroanalyse:

	C	H	Cl	N	S
20 % Beregnet	58,12	5,57	8,17	9,68	739
% Funnet	58,56	5,85	8,25	9,37	6,98

EKSEMPEL 4: (3 α ,9 β)-2-[2-(4-acetylaminfenyl)etyl]-8-cyano-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrolhydroklorid
25

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 2 ved å erstatte fenetylbromid med forbindelsen beskrevet i fremstilling B.

30 Element mikroanalyse:

	C	H	Cl	N
% Beregnet	66,41	6,08	8,91	10,56
% Funnet	66,35	6,10	8,89	10,25

35 **EKSEMPEL 5: (3 α ,9 β)-8-cyano-2-[2-(2-okso-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)etyl]1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrolhydroklorid**

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 2 ved å erstatte fenetylbromid med forbindelsen beskrevet i fremstilling C.

Element mikroanalyse:

5	C	H	Cl	N
% Beregnet	66,75	5,60	8,96	10,61
% Funnet	66,24	5,77	8,51	10,45

10 **EKSEMPEL 6: (3 α , 9b β)-2-(4-brombenzyl)-8-cyano-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrolhydroklorid**

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 2, ved å erstatte fenetylbromid med 4-brombenzylbromid.

15 Element mikroanalyse:

	C	H	Cl	N
% Beregnet	56,25	4,47	8,74	6,90
% Funnet	56,50	4,74	8,37	6,45

20 **EKSEMPEL 7: (3 α , 9b β)-2-(4-acetylamino-benzyl)-8-cyano-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrolhydroklorid**

25 Det forventede produktet oppnås ved å bruke fremgangsmåten beskrevet i eksempel 3, trinn a, ved å erstatte produktet fra fremstilling A med 4-acetylamino-benzaldehyd.

EKSEMPEL 8: (3 α , 9b β)-8-cyano-(4-fluorbenzyl)-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrolhydroklorid

30 Det forventede produktet oppnås ved å bruke fremgangsmåten beskrevet i eksempel 3, trinn a, ved å erstatte fremstilling A med 4-fluorbenzaldehyd.

35 **EKSEMPEL 9: (3 α , 9b β)-8-cyano-(3-nitrobenzyl)-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrolhydroklorid**

Det forventede produktet oppnås ved å bruke fremgangsmåten beskrevet i eksempel 2 ved å erstatte fenetyl bromid med 3-nitrobenzylbromid.

5 **EKSEMPEL 10: (3 α ,9 β)-2-benzyl-8-cyano-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno-[3,4-c]pyrrolhydroklorid**

Produktet er beskrevet i eksempel 29 i søknaden EP 691 342.

10 **EKSEMPEL 11: (3 α ,9 β)-8-aminkarbonyl-2-benzyl-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrolhydroklorid**

40 g fosforsyre tilsettes 15 mmol av forbindelsen beskrevet i eksempel 10. Blandingen varmes ved 140°C i 4 timer og
 15 deretter helles den på et isbad. pH justeres til 12 ved tilsetning av en konsentrert vandig NaOH-løsning. Etter tilsetningen av 1 liter vann og 300 ml diklormetan røres den bifasiske blandingen i 15 timer og dekanteres så. Etter ekstraksjon tørkes den organiske fasen og
 20 konsentreres. Det forventede produktet oppnås ved rensing ved kromatografi på silikagel ved å bruke en 96/4/0.4 diklormetan/metanol/ammoniumhydroksidblanding som eluent. Det tilsvarende hydrokloridet oppnås ved virkning av en titrert løsning av saltsyre i etanol.

25 Element mikroanalyse:

	C	H	Cl	N
% Beregnet	66,18	6,14	10,28	8,12
% Funnet	65,64	6,16	10,01	7,84

30 **EKSEMPEL 12: (3 α ,9 β)-8-cyano-2-propyl-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno-[3,4-c]pyrrolhydroklorid**

Produktet er beskrevet i eksempel 31 i søknaden EP 691 342.

35 **EKSEMPEL 13: 4-Cyano-N-[4-((3 α ,9 β)-8-cyano-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrol-2-yl)butyl]benzamidhydroklorid**

Ved -60 °C tilsettes 20 mmol dimetylsulfoksid løst i 12 ml diklormetan til 20 mmol oksalyklorid løst i 48 ml diklormetan. En løsning av forbindelsen beskrevet i fremstilling D i 32 ml diklormetan tilsettes langsomt. Reaksjonsblandingen opprettholdes ved -60 °C i 45 minutter, deretter tilsettes langsomt 50 mmol trietylamin. Reaksjonsblandingen tillates å returnere til romtemperatur. Etter hydrolyse og ekstraksjon med diklormetan vaskes den organiske fasen med en mettet løsning av natriumklorid og konsentreres. Produktet oppnådd gjenløses i 50 ml 1,2-dikloretan og deretter 10 mmol (3 α ,9 β)-8-cyano-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrol (beskrevet i søknad EP 691 342) og 10 mmol eddiksyre tilsettes i rekkefølge. Etter 10 minutters røring tilsettes 17,5 mmol natriumtriacetoksyborhydrid. Røringen opprettholdes i 15 timer og deretter hydrolyseres blandingen med en mettet løsning av natriumhydrogenkarbonat. Etter ekstraksjon med diklormetan oppnås det forventede produktet ved rensing ved kromatografi på silikagel ved å bruke en 95/5 diklormetan/-metanolblanding som eluent. Det tilsvarende hydrokloridet oppnås ved virkningen av løsningen av etanol mettet med saltsyre.

Element mikroanalyse:

	C	H	Cl	N
% Beregnet	65,97	5,77	8,11	12,82
% Funnet	66,67	5,79	8,16	12,73

EKSEMPEL 14: N-[4-((3 α ,9 β)-8-cyano-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrol-2-yl)butyl]-4-fenylbenzamidhydroklorid

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 7 ved å erstatte produktet fra fremstilling D med forbindelsen beskrevet i preparasjon E.

Element mikroanalyse:

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

% Beregnet	71,37	6,20	7,26	8,61
% Funnet	71,46	6,17	7,54	8,51

5 **EKSEMPEL 15: 4-brom-N-[4-((3 α ,9 β)-8-cyano-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrol-2-yl)-butyl]benzamidhydroklorid**

10 Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 13 ved å erstatte produktet fra fremstilling D med forbindelsen beskrevet i fremstilling F.

Element mikroanalyse:

	C	H	Br	Cl	N
15 % Beregnet	56,28	5,13	16,28	7,22	8,56
% Funnet	56,10	5,03	16,00	7,17	8,49

EKSEMPEL 16: N-[4((3 α ,9 β)-8-cyano-1,2,3,3a,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrol-2-yl)butyl]-4-fluorbenzamidhydroklorid

20 Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 13 ved å erstatte produktet fra fremstilling D med forbindelsen beskrevet i fremstilling G.

Element mikroanalyse:

	C	H	Cl	N
25 % Beregnet	64,26	5,86	8,25	9,77
% Funnet	64,08	5,93	8,69	9,62

30 **EKSEMPEL 17: N-[4-((3 α ,9 β)-8-cyano-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrol-2-yl)butyl]-2-trifluormetylbenzamidhydroklorid**

35 Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 13 ved å erstatte produktet av fremstilling D med forbindelsen beskrevet i fremstilling H.

Element mikroanalyse:

	C	H	Cl	N
% Beregnet	60,06	5,25	7,39	8,76
% Funnet	60,47	5,15	7,36	8,87

5

**EKSEMPEL 18: N-(4-bromfenyl)-5-[(3 α ,9b β)-8-cyano-1,2,3,-
3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrol-2-yl]pentanamid-
hydroklorid**

10 Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 2 ved å erstatte fenetylbromid med forbindelsen beskrevet i fremstilling 1.

**EKSEMPEL 19: (3 α ,9b β)-8-aminkarbonyl-2-[2(2-okso-2,3-
15 dihydro-1H-indol-5-yl)etyl]-1,2,3,3a,4,9b-
heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrolhydroklorid**

20 Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 11 ved å erstatte forbindelsen fra eksempel 10 med produktet beskrevet i eksempel 5.

Element mikroanalyse:

	C	H	Cl	N
% Beregnet	63,52	5,92	8,60	9,98
25 % Funnet	63,84	5,84	8,52	10,15

**EKSEMPEL 20: (3 α ,9b β)-8-cyano-2-(4-fenylbenzyl)-
1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrolhydroklorid**

30 Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 3, trinn a, ved å erstatte produktet fra fremstilling A med det fra fremstilling J. Produktet konverteres til det tilsvarende hydrokloridet ved å bruke en titrert løsning av saltsyre i
35 etanol.

Element mikroanalyse:

	C	H	Cl	N
% Beregnet	74,62	5,86	8,61	6,85

% Funnet	74,52	5,50	8,78	6,95
----------	-------	------	------	------

EKSEMPEL 21: (3 α , 9 β)-8-cyano-2-[4-(4-fluorfenyl)benzyl]-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrolhydroklorid

5

2,7 mmol av forbindelsen i eksempel 6 i form av dets base, 2,7 ml av en 2M-løsning med natriumkarbonat og 3 mmol 4-fluorfenylborsyre løst i 2 ml etanol tilsettes 100 mg tetrakis(trifenylfosfin)palladium i 20 ml toluen. Reaksjonsblandingens varmes ved reflux i 3 timer og avkjøles deretter. 0,2 ml av en løsning med 30 % hydrogenperoksyd i vann tilsettes. Etter 30 minutters røring tilsettes 50 ml etyleter. Blandingen dekanteres og den vandige fasen ekstraheres en gang med eter. De organiske fasene kombi-
 15 neres og vaskes med mettet løsning av natriumklorid og tørkes deretter over magnesiumsulfat. Det forventede produktet oppnås etter rensing ved kromatografi på silikagel. Produktet konverteres til den tilsvarende hydroklorid ved å bruke en titrert løsning av saltsyre i etanol.

20 Element mikroanalyse:

	C	H	Cl	N
% Beregnet	71,19	5,36	8,48	6,69
% Funnet	71,34	5,27	8,42	6,66

25 **EKSEMPEL 22: (3 α , 9 β)-8-cyano-2-[2(4-bifenyl)etyl]1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrolhydroklorid**

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 3, trinn a, ved å erstatte produktet fra fremstilling A med det fra fremstilling K. Produktet konverteres til det tilsvarende hydrokloridet ved å bruke en titrert løsning av saltsyre i etanol.

35 Element mikroanalyse:

	C	H	Cl	N
% Beregnet	74,67	6,06	8,51	6,76
% Funnet	74,90	6,04	8,50	6,72

EKSEMPEL 23: (3 α ,9b β)-8-cyano-2-[2-(4-bromfenyl)etyl]-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrolhydroklorid

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 3, trinn a, ved å erstatte produktet fra fremstilling A med det fra fremstilling L og uten tilsetning av eddiksyre. Produktet konverteres til det tilsvarende hydrokloridet ved å bruke en titrert løsning av saltsyre i etanol.

10 Element mikroanalyse:

	C	H	Cl	N
% Beregnet	56,90	4,82	8,19	6,40
% Funnet	57,23	4,80	8,45	6,67

15 **EKSEMPEL 24: (3 α ,9b β)-8-cyano-2-[2-(4'-fluor-4-bifenyl)etyl]1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrolhydroklorid**

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 21 ved å erstatte forbindelsen fra eksempel 6 med den fra eksempel 23 i form av dens base.

Element mikroanalyse:

	C	H	Cl	N
% Beregnet	71,62	5,66	7,98	6,42
25 % Funnet	71,79	5,56	8,15	6,44

EKSEMPEL 25: (3 α ,9b β)-8-cyano-2-(4-fenyloksibenzyl)-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrolhydroklorid

30 Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 3, trinn a, ved å erstatte produktet fra fremstilling A med 4-fenyloksi-benzaldehyd. Produktet konverteres til det tilsvarende hydrokloridet ved å anvende en titrert løsning av saltsyre i etanol.

35 Element mikroanalyse:

	C	H	Cl	N
% Beregnet	71,46	5,58	8,58	6,77

% Funnet 71,68 5,53 8,46 6,69

EKSEMPEL 26: (3 α ,9b β)-2-(4-benzyloksybenzyl)-8-cyano-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrolhydroklorid

5

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 3, trinn a, ved å erstatte produktet i fremstilling A med 4-benzyloksybenzaldehyd og uten tilsetning av eddiksyre. Produktet konverteres til det tilsvarende hydrokloridet ved å bruke en titrert løsning av saltsyre i etanol.

Element mikroanalyse:

	C	H	Cl	N
15 % Beregnet	71,90	5,91	8,22	6,42
% Funnet	72,13	5,82	8,19	6,47

EKSEMPEL 27: (3 α ,9b β)-8-cyano-2-(2-furylmetyl)-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrolhydroklorid

20

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 3, trinn a, ved å erstatte produktet fra fremstilling A med 2-furaldehyd og uten tilsetning av eddiksyre. Produktet konverteres til det tilsvarende hydrokloridet ved å anvende en titrert løsning av saltsyre i etanol.

Elementær mikroanalyse:

	C	H	Cl	N
30 % Beregnet	64,32	5,48	11,33	8,53
% Funnet	64,46	5,41	11,19	8,84

EKSEMPEL 28: (3 α ,9b β)-2-(3-brombenzyl)-8-cyano-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno(3,4-c)pyrrolhydroklorid.

35

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 3, trinn a, ved å erstatte produktet fra fremstilling A med 3-brombenzaldehyd

og uten tilsetning av eddiksyre. Produktet konverteres til det tilsvarende hydrokloridet ved å anvende en titrert løsning av saltsyre i etanol.

5 Element mikroanalyse:

	C	H	Cl	N
% Beregnet	56,06	4,43	8,62	6,62
% Funnet	56,25	4,47	8,74	6,90

10 **EKSEMPEL 29: (3 α ,9 β)-2-(2-brombenzyl)-8-cyano-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrolhydroklorid**

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 3, trinn a, ved å erstatte produktet fra fremstilling A med 2-brombenzaldehyd og uten tilsetning av eddiksyre. Produktet konverteres til det tilsvarende hydrokloridet ved å anvende en titrert løsning av saltsyre i etanol.

20 Element mikroanalyse:

	C	H	Cl	N
% Beregnet	55,95	4,48	8,46	6,61
% Funnet	56,25	4,47	8,74	6,90

25 **EKSEMPEL 30: (3 α ,9 β)-8-cyano-2-[4-(2-tienyl)benzyl]-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrolhydroklorid**

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 21 ved å erstatte 4-fluorfenylborsyre med 2-tienylborsyre.

35 Element mikroanalyse:

	C	H	Cl	N
% Beregnet	67,83	5,21	8,25	6,83
% Funnet	67,55	5,18	8,67	6,85

EKSEMPEL 31: (3 α ,9 β)-8-cyano-2-{4-[2-(4-metoksyfenyl)-vinyl]benzyl}-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrolhydroklorid

5 4 mmol 4-metoksytyren og deretter 3,9 ml trietylamin tilsettes 4 mmol av forbindelsen fra eksempel 6 i form av dens base, i 40 ml DMF. 0,2 mmol palladiumdiacetat og 0,8 mmol tri-orto-tolylfosfin tilsettes reaksjonsblandingen. Blandingen varmes til 100°C i 3 timer. Etter avkjøling og
10 etter tilsetning av vann dekanteres blandingen. Den vanlige fasen ekstraheres to ganger med 50 ml eter hver gang. De organiske fasene kombineres og tørkes over magnesiumsulfat. Det forventede produktet oppnås etter rensing ved kromatografi på silikagel. Det tilsvarende hydrokloridet
15 oppnås ved virkning av en titrert løsning av saltsyre i etanol.

Element mikroanalyse:

	C	H	Cl	N
20 % Beregnet	72,90	6,00	7,41	6,14
% Funnet	73,27	5,93	7,72	6,10

EKSEMPEL 32: (3 α ,9 β)-8-cyano-2-{4-[2-(4-metoksyfenyl)etyl]benzyl}-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrolhydroklorid

4 mmol av forbindelsen fra eksempel 31 løses i 150 ml etanol. Etter tilsetning av 100 mg palladium-på-kull røres blandingen under atmosfærisk hydrogentrykk. Etter 2 timer
30 ved romtemperatur filtreres reaksjonsblandingen og filtratet dampes deretter inn for å gi den forventede forbindelse.

Element mikroanalyse:

	C	H	Cl	N
35 % Beregnet	72,82	6,39	7,81	6,01
% Funnet	72,95	6,34	7,69	6,07

EKSEMPEL 33: (3 α ,9b β)-8-cyano-2-{2-[4-(2-tienyl)fenyl]-etyl}-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrolhydroklorid

5 Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 30 ved å erstatte forbindelsen i eksempel 6 med den fra eksempel 23 i form av dens base.

10 Element mikroanalyse:

	C	H	Cl	N
% Beregnet	67,36	5,59	8,50	6,68
% Funnet	67,22	5,64	8,62	6,81

15 **EKSEMPEL 34: (3 α ,9b β)-8-cyano-2-[2-(4-metylsulfonylaminofenyl)etyl]-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrolhydroklorid**

20 Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 3 ved å erstatte forbindelsen fra fremstilling A i trinn a med forbindelsen beskrevet i fremstilling M.

Element mikroanalyse:

25

	C	H	Cl	N
% Beregnet	58,12	5,57	8,17	9,68
% Funnet	57,79	5,75	8,44	9,32

30 **EKSEMPEL 35: 4-brom-N-{4-[(3 α ,9b β)-8-cyano-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrol-2-yl]butyl}benzensulfonamidhydroklorid**

35 Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 13 ved å erstatte produktet fra fremstilling D med forbindelsen beskrevet i fremstilling N.

EKSEMPEL 36: N-[4-((3 α ,9 β)-8-cyano-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrol-2-yl)propyl]-4-fluorbenzamidhydroklorid

5 Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 13 ved å erstatte produktet fra fremstilling D med forbindelsen beskrevet i fremstilling O.

10 Element mikroanalyse:

	C	H	Cl	N
% Beregnet	62,92	5,67	8,45	9,80
% Funnet	63,54	5,57	8,52	10,10

15 **EKSEMPEL 37:** 4-acetyl-N-{4-[2-(8-cyano-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrol-2-yl)etyl)fenyl]benzamidhydroklorid

Trinn a: (3 α ,9 β)-8-cyano-2-[2-(4-nitrofenyl)etyl]-
20 1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrolhydroklorid

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 3, trinn a ved å erstatte produktet fra fremstilling A med det fra fremstilling M.
25

Trinn b: (3 α ,9 β)-8-cyano-2-[2-(4-aminfenyl)etyl]-
1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrol.

30 Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 3, trinn b.

Trinn c: 4-acetyl-N-{4-[2-(8-cyano-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrol-2-yl)etyl]fenyl}benzamidhydroklorid
35

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 3, trinn c ved å er-

statte metansulfonylchlorid med forbindelsen fra fremstilling P.

EKSEMPEL 38: 4-cyano-1-metoksy-N-[4-(8-cyano-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrol-2-yl)butyl]-2-naftylamidhydroklorid

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 13 ved å erstatte produktet fra fremstilling D med det fra forbindelsen beskrevet i fremstilling Q.

Element mikroanalyse:

	C	H	Cl	N
15 % Beregnet	67,42	5,61	6,78	10,52
% Funnet	67,37	5,65	6,86	10,84

EKSEMPEL 39: 4-fluor-[2-((3 α ,9b β)-8-cyano-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrol-2-yl)etyl]benzamidhydroklorid

20

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 13 ved å erstatte produktet fra fremstilling D med forbindelsen beskrevet i fremstilling R.

25

EKSEMPEL 40: 4-fenyl-N-[2-((3 α ,9b β)-8-cyano-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrol-2-yl)etyl]benzamidhydroklorid

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 13 ved å erstatte produktet fra fremstilling D med forbindelsen beskrevet i fremstilling S.

EKSEMPEL 42: N-{4-[(3 α ,9b β)-8-cyano-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrol-2-yl)butyl}-4-nitrobenzen-sulfonamidhydroklorid

35

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 13 ved å erstatte produktet fra fremstilling D med forbindelsen beskrevet i fremstilling U.

5

EKSEMPEL 43: 4-brom-N-{3-[(3 α , 9 β)-8-cyano-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrol-2-yl]propyl}benzensulfonamidhydroklorid

10 Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 13 ved å erstatte produktet fra fremstilling D med forbindelsen beskrevet i fremstilling V.

15 **EKSEMPEL 44: N-{3-[(3 α , 9 β)-8-cyano-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrol-2-yl]propyl}-4-nitrobenzensulfonamidhydroklorid**

20 Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 13 ved å erstatte produktet fra fremstilling D med forbindelsen beskrevet i fremstilling W.

25 **EKSEMPEL 45: 4-brom-N-{2-[(3 α , 9 β)-8-cyano-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrol-2-yl]etyl}benzensulfonamidhydroklorid**

30 Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 13 ved å erstatte produktet fra fremstilling D med forbindelsen beskrevet i fremstilling X.

EKSEMPEL 47: (3 α , 9 β)-8-Cyano-2-(2-pyridylmetyl)-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrolhydroklorid

35

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 3, trinn a ved å er-

statte produktet fra fremstilling A med 2-pyridylkarboks-
aldehyd.

EKSEMPEL 48: (3 α ,9b β)-2-[(6-[1,4]benzodioksiny1)metyl]-8-
5 **cyano-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrolhydro-**
klorid

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med
fremgangsmåten beskrevet i eksempel 3, trinn a ved å er-
10 statte produktet fra fremstilling A med 6-formyl[1,4]benzo-
dioksin.

EKSEMPEL 49: (3 α ,9b β)-2-[(5-benzotienyl)metyl]-8-cyano-
15 **1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrolhydroklorid**

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med
fremgangsmåten beskrevet i eksempel 3, trinn a ved å er-
statte produktet fra fremstilling A med 5-formylbenzo-
tiofen.

20 **EKSEMPEL 50: (3 α ,9b β)-8-cyano-2-[2-(4-fenylsulfonylamin-**
fenyl)etyl]-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrol-
hydroklorid

25 Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med
fremgangsmåten beskrevet i eksempel 3 ved å erstatte me-
tansulfonylklorid i trinn c med benzensulfonylklorid.

EKSEMPEL 51: (4 α ,10b β)-4-(4-brombenzyl)-9-cyano-
30 **1,3,4,4a,5,10b-heksahydro-2H-kromeno[3,4-b]-pyridinhydro-**
klorid

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med
fremgangsmåten beskrevet i eksempel 6 ved å bruke som
startmateriale 9-cyano-1,3,4,4a,5,10b-heksahydro-2H-
35 kromeno[3,4-c]-pyridin (sistnevnte har blitt fremstilt fra
analogen hydroksylert i posisjon 9 beskrevet i J.Med.
Chem., 1989,32,720).

EKSEMPEL 52: (4 α ,10b β)-9-cyano-4-[4-(4-fluorfenyl)benzyl]-1,3,4,4a,5,10b-heksahydro-2H-kromeno[3,4-b]-pyridinhydroklorid

5 Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 21 ved å anvende som startmateriale produktet fra eksempel 51.

EKSEMPEL 53: (4 α ,10b β)-4-(4-acetylamino)benzyl-9-cyano-1,3,4,4a,5,10b-heksahydro-2H-kromeno[3,4-b]-pyridinhydroklorid

15 Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 7 ved å bruke som startmateriale 9-cyano-1,3,4,4a,5,10b-heksahydro-2H-kromeno[3,4-c]-pyridin (sistnevnte har blitt fremstilt fra analogen hydroksylert i posisjon 9 beskrevet i J.Med. Chem. 1989,32,720).

20 **EKSEMPEL 54: (4 α ,10b β)-4-[2-(4-acetylaminofenyl)etyl]-9-cyano-1,3,4,4a,5,10b-heksahydro-2H-kromeno[3,4-b]-pyridinhydroklorid**

25 Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 4 ved å bruke som startmateriale 9-cyano-1,3,4,4a,5,10b-heksahydro-2H-kromeno[3,4-c]-pyridin (sistnevnte har blitt fremstilt fra analoge hydroksylerte i posisjon 9 beskrevet i J.Med. Chem.1989,32,720).

30

EKSEMPEL 55: (4 α ,10b β)-9-cyano-4-furylmetyl-1,3,4,4a,5,10b-heksahydro-2H-kromeno[3,4-b]-pyridinhydroklorid

35 Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 27 ved å bruke som startmateriale 9-cyano-1,3,4,4a,5,10b-heksahydro-2H-kromeno[3,4-c]-pyridin (sistnevnte har blitt fremstilt fra

analogen hydroksylerte i posisjon 9 beskrevet i J. Med. Chem. 1989,32,720).

**EKSEMPEL 56: 4-brom-N-[4-((4 α ,10b β)-9-cyano-1,3,4,-
5 4a,5,10b-heksahydro-2H-kromeno[3,4-b]pyrid-4-yl)butyl]-
benzamidhydroklorid**

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 15 ved å bruke som
10 startmateriale 9-cyano-1,3,4,4a,5,10b-heksahydro-2H-kromeno[3,4-c]-pyridin (den sistnevnte har blitt fremstilt fra analogen hydroksylert i posisjon 9 beskrevet i J. Med. Chem. 1989,32,720).

**EKSEMPEL 57: 4-cyano-N-[4-((4 α ,10b β)-9-cyano-1,3,4,-
15 4a,5,10b-heksahydro-2H-kromeno[3,4-b]-pyrid-4-yl)butyl]-
benzamidhydroklorid**

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 13 ved å bruke som
20 startmateriale 9-cyano-1,3,4,4a,5,10b-heksahydro-2H-kromeno[3,4-c]-pyridin (den sistnevnte har blitt fremstilt fra analogen hydroksylert i posisjon 9 beskrevet i J. Med. Chem. 1989,32,720).

**EKSEMPEL 58: N-[4((4 α ,10b β)-9-cyano-1,3,4,4a,5,10b-
25 heksahydro-2H-kromeno[3,4-b]-pyrid-4-yl)butyl]-4-fenylbenzamidhydroklorid**

Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 14 ved å bruke som
30 startmateriale 9-cyano-1,3,4,4a,5,10b-heksahydro-2H-kromeno[3,4-c]-pyridin (sistnevnte har blitt fremstilt fra analogen hydroksylert i posisjon 9 beskrevet i J. Med. Chem., 1989,32,720.
35

EKSEMPEL 59: 4-brom-N-[4-((4 α ,10 β)-9-cyano-1,3,4,4a,5,10b-heksahydro-2H-kromeno[3,4-b]-pyrid-4-yl)butyl]-benzensulfonamidhydroklorid

5 Det forventede produktet oppnås i overensstemmelse med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 35 ved å bruke som startmateriale 9-cyano-1,3,4,4a,5,10b-heksahydro-2H-kromeno[3,4-c]-pyridin (sistnevnte har blitt fremstilt fra analogen hydroksylert i posisjon 9 beskrevet i J. Med. Chem., 1989, 32, 720).

EKSEMPEL 60: In vitro-måling av affiniteten til D₂- og D₃-reseptorer.

15 Affiniteten til forbindelsene ifølge oppfinnelsen for D₂- og D₃-reseptorer (uttrykt uavhengig og på en stabil måte i CHO-celler) ble bestemt med membranpreparater ved å bruke [¹²⁵]-jodsulpirid som radioligand (Sokoloff et al., anført referanse). Resultatene uttrykkes som pKi.

20 Resultatene demonstrerer in vitro-selektiviteten til forbindelsene av oppfinnelsen for D₃-reseptorer sammenlignet med D₂-reseptorer. Dette er sant spesielt for forbindelsen fra eksempel 4 for hvilken selektiviteten er større enn log 1,5.

EKSEMPEL 61: In vivo-demonstrasjon av selektiviteten for D₃-reseptorer sammenlignet med D₂-reseptorer.

30 In vivo-selektiviteten til forbindelsene ifølge oppfinnelsen for D₃-reseptorer sammenlignet med D₂-reseptorer ble demonstrert i rotte ved kapasiteten av forbindelsene til å modulere hypotermien indusert av den D₃-dopaminergiske agonisten 7-OH-DPAT, kontroll av romtemperaturen er avhengig av den post-synaptiske D₃-reseptoren (M. Millan, anført referanse).

Metode:

Testene ble utført på hann-Wistarrotter som veide 200-250 g plassert i individuelle bur med fri tilgang på mat og vann. Produktene ble løst i destillert vann til hvilke flere
 5 dråper melkesyre ble tilsatt. Injeksjonene ble utført ved den subkutane ruten.

I en første periode injiseres testproduktet eller bærestoffet, deretter settes rottene tilbake i burene sine i 30
 10 minutter. I en annen periode gis rottene en injeksjon med 7-OH-DPAT eller bærestoff og plasseres tilbake i burene sine. Tredve minutter senere måles den rektale temperaturen (ved å bruke et digitalt termistorør, Millan et al., J.Pharmacol. Exp. Ther., 1993, 264, 1364-76), og for-
 15 skjellen i forhold til basisverdiene bestemmes ($\Delta T^{\circ}\text{C}$).

Resultater:

Forbindelsene av oppfinnelsen synes å være i stand til signifikant modulering av hypotermiindusert ved 7-OH-DPAT (i tilfelle av de mer aktive forbindelsene, oppheves praktisk talt effekten av referanse D_3 -liganden).

EKSEMPEL 62: Farmasøytisk sammensetning

25

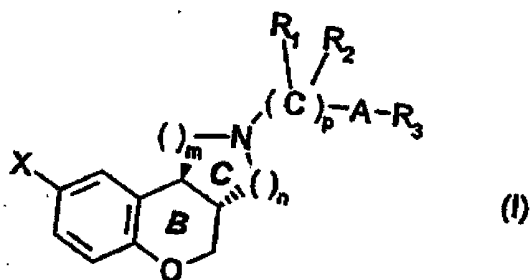
Formulering for fremstillingen av 1000 tabletter hver inneholdende 10 mg med aktiv ingrediens

forbindelse fra eksempel 4	10 g
hydroksypropylcellulose	2 g
30 hvetestivelse	10 g
laktose	100 g
magnesiumstearat	3 g
talk	3 g

P a t e n t k r a v

1. Forbindelser med formel (I):

5



10

hvor:

- m er et heltall 1 eller 3,
- 15 • n er et heltall 0 eller 1 og $2 \leq m + n \leq 3$,
- p er et heltall slik at $1 \leq p \leq 6$,
- forbindelsespunktet mellom B- og C-ringene er i trans-konfigurasjonen,
- X representerer en cyanogruppe eller en gruppe $-\text{CO}-\text{NR}_4\text{R}_5$,
 20 R_4 og R_5 er valgt fra hydrogen, lineær eller forgrenet (C_1-C_6) -alkyl, (C_3-C_7) -cykloalkyl og eventuelt substituert aryl,
- A representerer en σ -binding eller en gruppe utvalgt fra $-\text{NR}-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{NR}-$, $-\text{NR}-\text{SO}_2$ og $-\text{SO}_2-\text{NR}$ hvor R representerer
 25 et hydrogenatom eller en lineær eller forgrenet (C_1-C_6) -alkylgruppe,
- R_1 og R_2 representerer hver uavhengig et hydrogenatom eller en lineær eller forgrenet (C_1-C_6) -alkylgruppe,
- R_3 representerer:
 - 30 - et hydrogenatom, eller en fenyl-, naftyl- eller heteroarylgruppe som hver eventuelt er substituert med ett eller flere halogenatomer, cyano-, nitro-, lineære eller forgrenede (C_1-C_6) -perhaloalkyl, acylamin-, eller lineære eller forgrenede (C_1-C_6) -alkylsulfonylaminogru-
 35 pper,
 - en arylgruppe substituert med en gruppe $\text{A}'-\text{Cy}$ hvor A' representerer en σ -binding, en lineær eller forgrenet (C_1-C_6) -alkylengruppe (i hvilken et karbonatom eventuelt

kan være erstattet med et oksygen- eller svovelatom), en lineær eller forgrenet (C_1-C_6)-alkenylengruppe (i hvilken et karbonatom eventuelt kan være erstattet med et oksygen- eller svovelatom) eller en gruppe -NR-CO- eller -CO-NR, (hvor R representerer et hydrogenatom eller en lineær eller forgrenet (C_1-C_6)-alkylgruppe), og Cy representerer en eventuelt substituert arylgruppe eller en heteroarylgruppe,
- en 2-indolinon-5-yl-gruppe,

10

forutsatt at:

- når n er 1, R_1 og R_2 representerer et hydrogenatom, A representerer en σ -binding og p er 1, er R_3 forskjellig fra fenyl eller pyridyl,
- 15 • når n er 1, R_1 og R_2 representerer et hydrogenatom og A representerer en σ -binding, er R_3 forskjellig fra et hydrogenatom,
- når n er 1, R_1 og R_2 representerer et hydrogenatom og A representerer en -NH-CO-gruppe, er R_3 forskjellig fra et hydrogenatom, eller fenyl, naftyl eller heterocyklisk gruppe valgt fra tienyl, furyl, pyrrolyl og pyridyl, hver av disse gruppene er eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer eller trihalometyl,

20

25 deres enantiomerer, diastereoisomerer og også addisjons-saltene derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

2. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, hvor m og n hver er 1, deres enantiomerer, diastereoisomerer og også addisjonssaltene derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

30

3. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, hvor m er 3 og n er 0, deres enantiomerer, diastereoisomerer og også addisjonssaltene derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

35

4. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, hvor X representerer en cyanogruppe, deres enantiomerer, diastereoisomerer og også addisjonssaltene derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.
- 5
5. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, hvor A representerer en σ -binding, deres enantiomerer, diastereoisomerer og også addisjonssaltene derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.
- 10
6. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, hvor A representerer en -NR-CO- eller NR-SO₂-gruppe, deres enantiomerer, diastereoisomerer og også addisjonssaltene derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.
- 15
7. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, hvor R₃ representerer en eventuelt substituert fenylgruppe eller en eventuelt substituert bifenylgruppe, deres enantiomerer, diastereoisomerer og også addisjonssaltene derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.
- 20
8. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, hvor R₃ representerer en arylgruppe substituert med en gruppe A'-Cy hvor A' representerer en -NR-CO-gruppe, deres enantiomerer, diastereoisomerer og også addisjonssaltene derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.
- 25
9. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, hvor X representerer en cyanogruppe, m og n hver er 1, R₁ og R₂ hver representerer et hydrogenatom, og p er 4 når A representerer en NHCO-gruppe og R₃ representerer en eventuelt substituert fenylgruppe eller en eventuelt substituert bifenylgruppe, eller p er 1 eller 2 når A representerer en σ -binding og R₃ representerer en eventuelt substituert fenylgruppe eller en eventuelt substituert bifenylgruppe, deres enantiomerer, diastereoisomerer og også addisjonssaltene derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.
- 30
- 35

10. Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, som er
 ((3 α , 9 β)-2-[2-(4-acetyl-aminofenyl)etyl]-8-cyano-
 1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrol dens enantio-
 merer, og også addisjonssaltene derav med en farmasøytisk
 5 akseptabel syre.

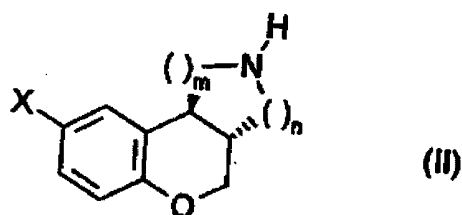
11. Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, som er N-[4-
 ((3 α , 9 β)-8-cyano-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-
 c]pyrrol-2-yl]-4-fenylbenzamid, dens enantiomerer, og også
 10 addisjonssaltene derav med en farmasøytisk akseptabel syre.

12. Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, som er
 ((3 α , 9 β)-8-cyano-2-[2-(2-okso-2,3-dihydro-1H-indol-5-
 yl)etyl]-1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrol, dens
 15 enantiomerer og også addisjonssaltene derav med en farma-
 søytisk akseptabel syre.

13. Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, som er
 ((3 α , 9 β)-8-cyano-4-fluor-benzyl-1,2,3,3a,4,9b-
 20 heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrol, dens enantiomerer, og også
 addisjonssaltene derav med en farmasøytisk akseptabel syre.

14. Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, som er
 ((3 α , 9 β)-2-(4-acetylaminbenzyl)-8-cyano-1,2,3,3a,4,9b-
 25 heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrol, dens enantiomerer og også
 addisjonssaltene derav med en farmasøytisk akseptabel syre.

15. Fremgangsmåte ved fremstillingen av forbindelser med
 formel (I), karakterisert ved at det
 30 brukes som startmateriale en forbindelse med formel (II):



35

hvor X, m og n er som definert for formel (I),

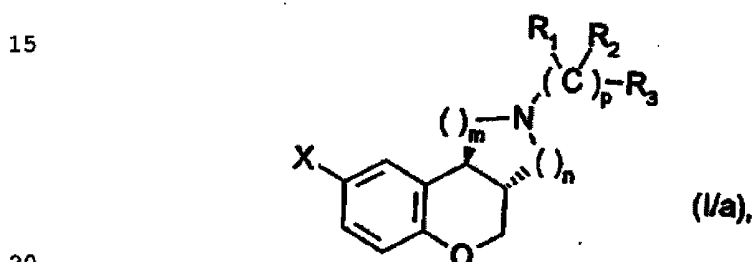
som behandles

➤ med en forbindelse med formel (III):



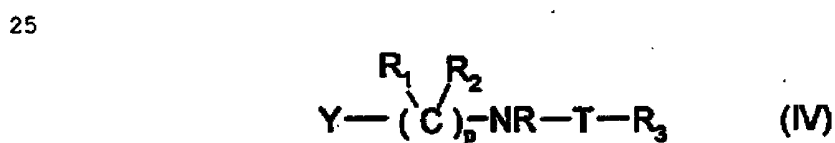
hvor G representerer et halogenatom eller en CHO-gruppe, q er et heltall slik at $0 \leq q \leq 6$, og R_1 , R_2 og R_3 er som definert for formel (I),

for å gi, etter reduksjon når G representerer en CHO-gruppe, en forbindelse med formel (I/a):



et spesielt tilfelle av forbindelser med formel (I) hvor X, R_1 , R_2 , R_3 m, n og p er som definert for formel (I),

➤ eller med en forbindelse med formel (IV):

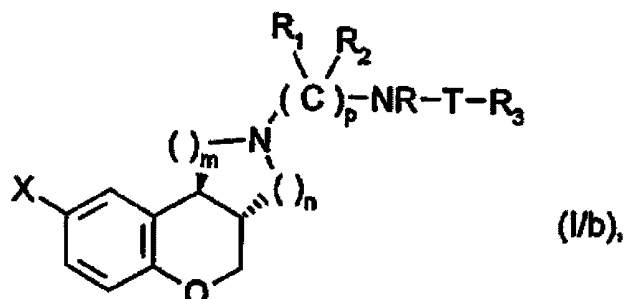


30 hvor Y representerer et halogenatom, R, R_1 , R_2 , R_3 og p er som definert for formel (I) og T representerer en CO- eller SO_2 -gruppe,

for å gi en forbindelse med formel (I/b):

35

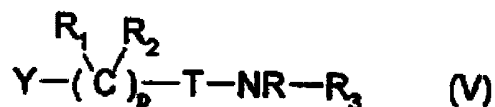
5



10 et spesielt tilfelle av forbindelsene med formel (I) hvor
 X, R, R₁, R₂, R₃, m, n og p er som definert for formel (I)
 og T er som definert over,

➤ eller med en forbindelse med formel (V):

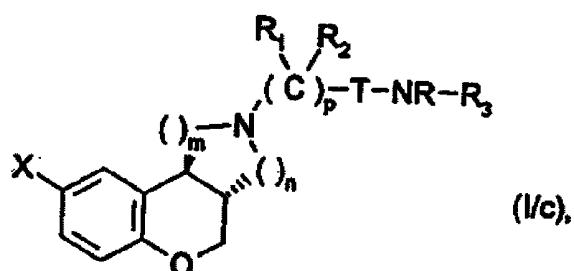
15



hvor Y representerer et halogenatom, R, R₁, R₂, R₃ og p er
 20 som definert for formel (I) og T representerer en CO- eller
 SO₂-gruppe,

for å gi en forbindelse med formel (I/c):

25

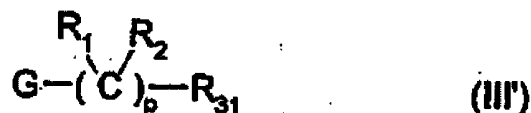


30

et spesielt tilfelle av forbindelsene med formel (I) hvor
 X, R, R₁, R₂, R₃, m, n og p er som definert for formel (I)
 og T er som definert over,

35

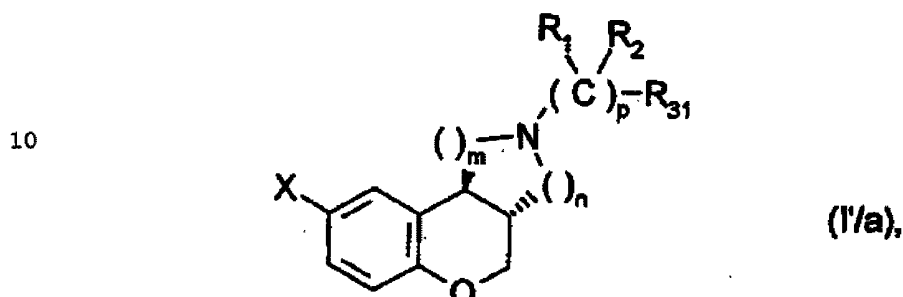
➤ eller med en forbindelse med formel (III'):



hvor G representerer et halogenatom eller en CHO-gruppe, p, R₁ og R₂ er som definert for formel (I) og R₃₁ representerer en aryl- eller heteroarylgruppe substituert med et halogenatom eller med en nitrogruppe,

5

for å gi en forbindelse med formel (I'/a):

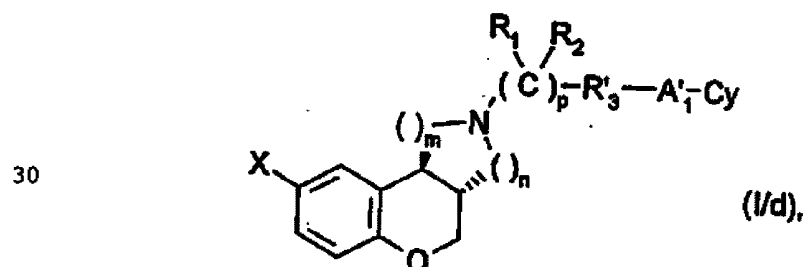


15 et spesielt tilfelle av forbindelsene med formel (I/a) hvor X, R₁, R₂, R₃₁, m, n og p er som definert tidligere,

som:

20 * når R₃₁ representerer en aryl- eller heteroarylgruppe substituert med et halogenatom, behandles med en passende vinylforbindelse, tinnforbindelse eller borsyreforbindelse i nærvær av en palladiumkatalysator

25 for å gi en forbindelse med formel (I/d):

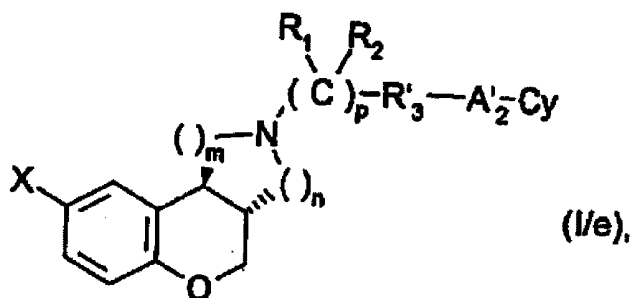


et spesielt tilfelle av forbindelser med formel (I) hvor X, R₁, R₂, R₃₁, m, n og p er som definert tidligere, R'₃ representerer en arylgruppe, A'₁ representerer en σ-binding, en alkylengruppe (i hvilken et karbonatom eventuelt kan være erstattet av et oksygen- eller

svovelatom) eller en alkenylengruppe (i hvilken et karbonatom eventuelt kan være erstattet av et oksygen- eller svovelatom) og Cy er definert som for formel (I),

- 5 * når R_{31} representerer en aryl- eller heteroarylgruppe substituert med en nitrogruppe, etter reduksjon av denne gruppen til amin, behandles den med en forbindelse med formel Cl-CO-Cy eller Cl-SO₂-Cy for å gi en forbindelse med formel (I/e):

10



15

et spesielt tilfelle av forbindelser med formel (I) hvor X, R₁, R₂, m, n, p og Cy er som definert for formel (I), R'₃ representerer en arylgruppe og A'₂ representerer en -NR-CO-gruppe (hvor R er definert som for formel (I)),

20

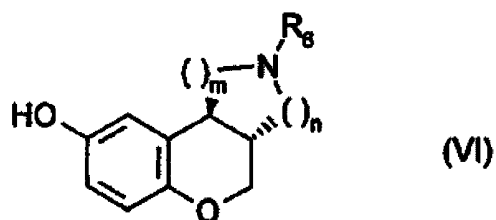
forbindelsene med formler (I/a) til (I/e):

25

- renses, hvis nødvendig, ifølge en konvensjonell rense-teknikk,
- separeres, når passende, til sine enantiomerer ifølge en konvensjonell separasjonsteknikk,
- 30 - konverteres, hvis ønskelig, til addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre eller base,
- med det forbehold at når X representerer en CN-gruppe kan den konverteres til en aminoalkylgruppe ifølge konvensjonelle teknikker i organisk kjemi på et hvilket som helst
- 35 trinn i syntesen.

16. Fremgangsmåte ved fremstillingen av forbindelser med formel (I), karakterisert ved at det brukes som startmateriale en forbindelse med formel (VI):

5



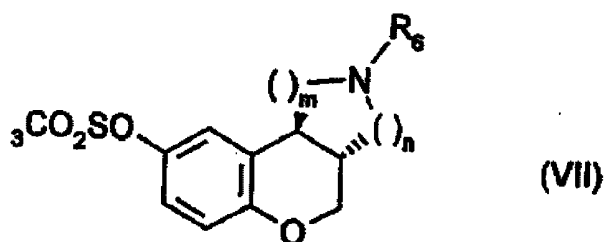
10

hvor m og n er som definert for formel (I) og R₆ representerer en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)-alkylgruppe,

15

som behandles med trifluormetansulfonanhydrid for å gi en forbindelse med formel (VII):

20

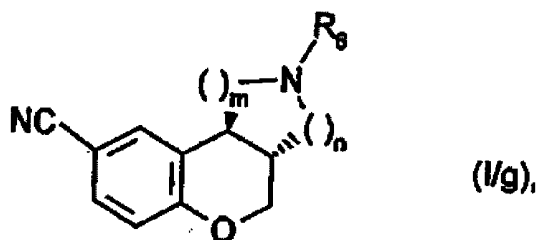


hvor R₆, m og n er som definert tidligere,

25

forbindelsen med formel (VII) reageres med tri-
butyltinncyanid i nærvær av litiumklorid og en palladium-
(0)katalysator for å gi en forbindelse med formel (I/g):

30

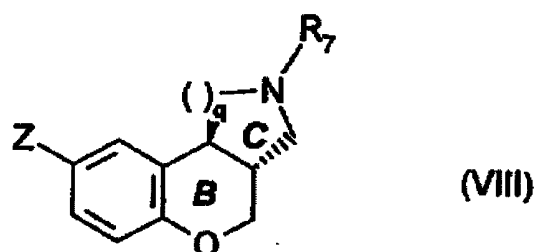


35

et spesielt tilfelle av forbindelser med formel (I) hvor R₆, m og n er som definert tidligere,

forbindelsen med formel (I/g) kan, hvis nødvendig, renses ved konvensjonelle renseteoder og kan, når passende, separeres til enantiomerene ved en konvensjonell separasjonsteknikk, og kan, hvis ønskelig, konverteres til et addisjonssalt med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

17. Anvendelse av forbindelser med formel (VIII):



15 hvor:

- q representerer 1 eller 2,
- Z representerer en cyano- eller aminkarbonylgruppe,
- R₇ representerer en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)-alkylgruppe, en benzylgruppe eller en acylamin-(C₁-C₆)-alkylgruppe (i hvilken alkylenheden er lineær eller forgrenet og i hvilken acylgruppen er en benzoyl, naftylkarbonyl, tienylkarbonyl, furylkarbonyl, pyrrolylkarbonyl eller pyridinkarbonylgruppe som hver eventuelt er substituert med ett eller flere halogenatomer eller trihalometylgruppe,
- forbindingspunktet mellom ringene B og C er i trans-konfigurasjonen,

30 og også deres enantiomerer, diastereoisomerer og addisjonssaltene derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base for fremstillingen av farmasøytiske sammensetninger nyttige i behandlingen av sykdommer som krever en D₃-reseptorligand.

35

18. Anvendelse ifølge krav 17, av en forbindelse med formel (VIII) som er (3aα, 9bβ)-2-benzyl-8-cyano-

1,2,3,3a,4,9b-heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrol dens enantio-
merer og addisjonssalter derav med en farmasøytisk aksept-
abel syre, for fremstilling av farmasøytiske
sammensetninger nyttige i behandlingen av forstyrrelser som
5 krever en D₃-reseptorligand.

19. Anvendelse ifølge krav 17 av en forbindelse med formel
(VIII) som er (3a α ,9b β)-2-propyl 1,2,3,3a,4,9b-
heksahydrokromeno[3,4-c]pyrrol dens enantiomerer og
10 addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre,
for fremstillingen av farmasøytiske sammensetninger nyttig
i behandlingen av forstyrrelser som krever en D₃-
reseptorligand.

15 20. Farmasøytiske sammensetninger omfattende som aktiv
ingrediens minst én forbindelse ifølge hvilke som helst av
kravene 1 til 14, alene eller i kombinasjon med en eller
flere farmasøytisk akseptable, inerte, ikke-toksiske ekssi-
pienter eller bærestoffer.

20

21. Farmasøytiske sammensetninger ifølge krav 20 som inne-
holder minst en aktiv ingrediens ifølge hvilke som helst av
kravene 1 til 14 for anvendelse i behandlingen av sykdommer
som krever en D₃-reseptorligand, slik som depresjon, schi-
25 zofreni, psykoser, Parkinsons sykdom, hukommelsesfor-
styrrelser, og forstyrrelser forbundet med medikamentmis-
bruk.