



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) **NO**

(11) **176603**

(13) **B**

(51) Int Cl⁶ C 07 C 211/42, 225/20,
C 07 D 307/52, 307/81

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	910310	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	23.05.90, PCT/SE90/00351
(22) Inng. dag	25.01.91	(85) Videreføringsdag	25.01.91
(24) Løpedag	23.05.90	(30) Prioritet	26.05.89, SE, 8901889
(41) Alm. tilgj.	25.01.91		
(44) Utlegningsdato	23.01.95		

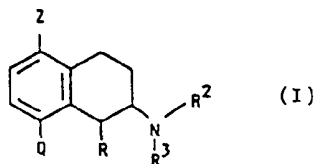
(71) Patentsøker AB Astra, S-151 85 Södertälje, SE
(72) Oppfinner Nils-Erik Andén, Spånga, SE
Berit Christina Elisabet Backlund Höök, Uppsala, SE
Anna Lena Maria Björk, Uppsala, SE
Uli Alf Hacksell, Uppsala, SE
Sven-Erik Hillver, Uppsala, SE
Ye Liu, Uppsala, SE
Eva Charlotta Mellin, Uppsala, SE
Eva Marie Persson, Uppsala, SE
Karl Jerk Vallgård, Uppsala, SE
Hong Yu, Uppsala, SE
(74) Fullmektig Lars Brevig, Bryns Patentkontor AS, Oslo

(54) Benevnelse **Analogifremgangsmåte for fremstilling av nye, terapeutisk aktive 8-substituert-2-aminotetraliner**

(56) Anførte publikasjoner NO C 166639, NO C 167282

(57) Sammendrag

Forbindelser med formel



hvor Z er hydrogen eller halogen, Q er COR¹ eller 5- eller 6-leddet aryl som kan inneholde ett eller to heteroatomer valgt fra N, O eller S, og kan være substituert eller kondensert, hvor R er hydrogen eller C₁-metyl (cis-konfigurasjon), R¹ er C₁-C₆ alkyl eller en aromatisk ring som kan inneholde heteroatomer valgt fra O og S, og kan være substituert eller kondensert til en eventuelt substituert benzenring, R² er hydrogen eller C₁-C₆ alkyl, og R³ kan være forskjellige grupper som definert i krav 1, og enantiomerer/salter derav, fremgangsmåter for fremstilling av nevnte forbindelser, farmasøytiske preparater inneholdende nevnte forbindelser, anvendelse av og metode for behandling av forstyrrelser i CNS ved bruk av nevnte forbindelser.

Foreliggende oppfinnelse vedrører fremstilling av nye, terapeutisk aktive 8-karbonyl-aryl-substituert-2-aminotetraliner, enantiomerer og salter derav.

5 Et formål med oppfinnelsen er å tilveiebringe forbindelser for terapeutisk bruk, spesielt forbindelser som har en terapeutisk aktivitet via sentralnervesystemet (CNS). Et ytterligere formål er å tilveiebringe forbindelser som har en selektiv effekt på 5-hydroksytryptamin-reseptorene i pattedyr
10 inkludert menneske.

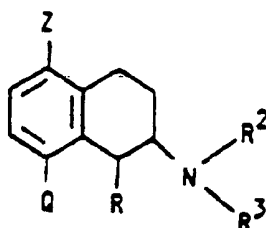
Terapeutisk nyttige tetralinderivater som har effekt på 5-hydroksytryptamin-neuroner i pattedyr, er beskrevet i EP 41.488, EP 270.947 og EP 272.534.

15 Formålet med foreliggende oppfinnelse er å oppnå nye forbindelser som har en høy affinitet til 5-hydroksytryptamin-reseptorene i sentralnervesystemet samtidig som de virker som agonister, delvis agonister eller antagonist på serotonin-reseptorene.
20

De nye forbindelsene med formel (I) samt enantiomerene og saltene derav er således nyttige i terapeutisk behandling av 5-hydroksytryptamin-formidlere tilstander og forstyrrelser
25 slik som depresjon, angst, anoreksi, senil demente, Alzheimer's sykdom, migrene, termoregulator- og seksuelle forstyrrelser. Ytterligere aspekter ved oppfinnelsen er relatert til bruken av forbindelsene, enantiomerene og saltene derav i smertebekjempelse og modulasjon av det
30 kardiovaskulære system.

Oppfinnelsen tilveiebringer således terapeutisk aktive 8-substituert-2-aminotetraliner med formelen:

35 Oppfinnelsen tilveiebringer således forbindelser med formelen:



(I)

hvor

10 R er hydrogen eller metyl, forutsatt at C₁-metylsubstituenten er i cis-konfigurasjon,

Z er hydrogen eller halogen,

15 Q er COR¹ eller fenyl, furyl, tienyl, pyrazolyl, tiazolyl, pyridyl, kinolyl, indoksazinyll, indolyl, benzofuryl, eventuelt substituert med laverealkyl, laverealkoksy eller halogen,

20 R¹ er C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl eller fenyl, eventuelt substituert med halogen eller alkoksy,

R² er hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, metyl-C₃-C₆-cykloalkyl eller etyl-C₃-C₆-cykloalkyl,

25

R³ er en gruppe C₁-C₆ alkyl,

-(CH₂)_a-R⁴,

hvor

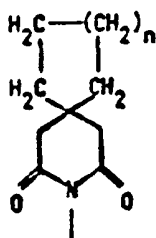
30

a er 4, og

R⁴ er -NR¹¹R¹²,

R¹¹ og R¹² sammen med nitrogenatomet danner en ring:

35



hvor n er 1 eller 2,
og enantiomerer og fysiologisk akseptable salter derav.

C₁-C₆ alkyl i formel (I) representerer rette, forgrenede og
cykliske alkylgrupper med 1-6 karbonatomer, f.eks. metyl,
etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, t-butyl, n-
pentyl, i-pentyl, t-pentyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklo-
pentyl, metylcyklopropyl, etylcyklopropyl, metylcyklobutyl.
Foretrukne alkylgrupper er alkylgrupper med 1-4 karbonatomer.

Laverealkyl i formel (I) representerer rette alkylgrupper med
1-4 karbonatomer, f.eks. metyl, etyl, n-propyl eller n-butyl,
fortrinnsvis etyl, n-propyl.

C₃-C₆ cykloalkyl i formel (I) representerer en cyklisk
karbonatomkjede med 3-6 karbonatomer, f.eks. cyklopropyl,
cyklobutyl, cyklopentyl og cykloheksyl.

Alkoksy i formel (I) representerer rette eller forgrenede
karbonatomkjeder med 1-12 karbonatomer, fortrinnsvis 1-4
karbonatomer, hvor karbonkjeden er bundet med et oksygenatom.
F.eks. metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy, butoksy,
isobutoksy, pentoksy, isopentoksy, heksoksy, isoheksoksy,
heptoksy, isoheptoksy, oktoksy og isooktoksy.

Laverealkoksy i formel (I) representerer en rett alkoksy-
gruppe med 1-4 karbonatomer, f.eks. metoksy, etoksy, prop-
oksy eller butoksy, fortrinnsvis metoksy og etoksy.

Halogen i formel (I) representerer fluor, klor, brom, iod, fortrinnsvis fluor, klor og brom, spesielt fluor.

Forbindelsene med formel (I) har ett eller to assymetriske karbonatomer. Når R er hydrogen, har forbindelsene et assymetrisk karbonatom tilstøtende nitrogenatomer, dvs. C₂, og når R er metyl, har forbindelsene et assymetrisk karbonatom tilstøtende nitrogenomet og et assymetrisk karbonatom tilstøtende metylgruppen, dvs. C₁ og C₂. Forbindelsene eksisterer således som 2 eller 4 stereoisomerer, dvs. enantiomerer og/eller diastereomerer. Både de rene enantiomerene og de racemiske blandingerne omfattes av oppfinnelsen. De terapeutiske egenskapene til forbindelsene kan i større eller mindre grad tilskrives racematet til de forekommende enantiomerene.

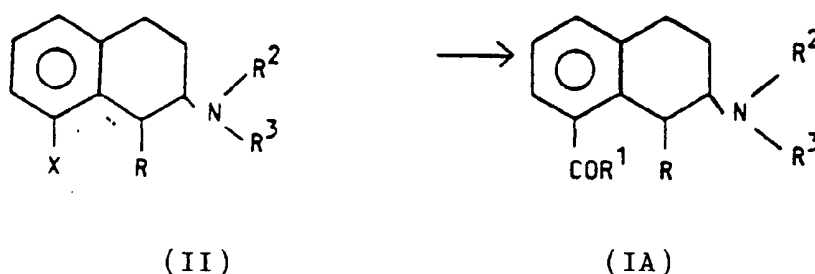
C₁-metylerter derivater av formel (I) hvor metylsubstituenten er i cis-konfigurasjon til 2-aminosubstituenten på C₂, har blitt funnet å være sterktvirkende 5-hydroksytryptaminreseptoragonister. Foretrukne forbindelser har en 1S, 2R-konfigurasjon.

Både organiske og uorganiske syrer kan benyttes til dannelsen av ikke-toksiske fysiologisk akseptable syreaddisjonssalter av forbindelsene med formel (I) Illustrerende syrer er svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre, oksalsyre, saltsyre, hydrobromsyre, sitronsyre, eddiksyre, melkesyre, vinsyre, palmoinsyre, etandisulfonsyre, sulfaminsyre, ravsyre, cykloheksylsulfaminsyre, fumarsyre, maleinsyre og benzosyre. Disse saltene fremstilles lett ved metoder som er kjent innen teknikken.

Foretrukne forbindelser er de hvor Q er fenyl, fluorfenyl, tienyl eller furanyl, eller COR¹ hvor R¹ er CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₆H₉, C₅H₁₁, cyklopropyl, metylcyklopropyl, metylcyklobutyl, og R³ er C₁-C₆ alkyl, og R er hydrogen.

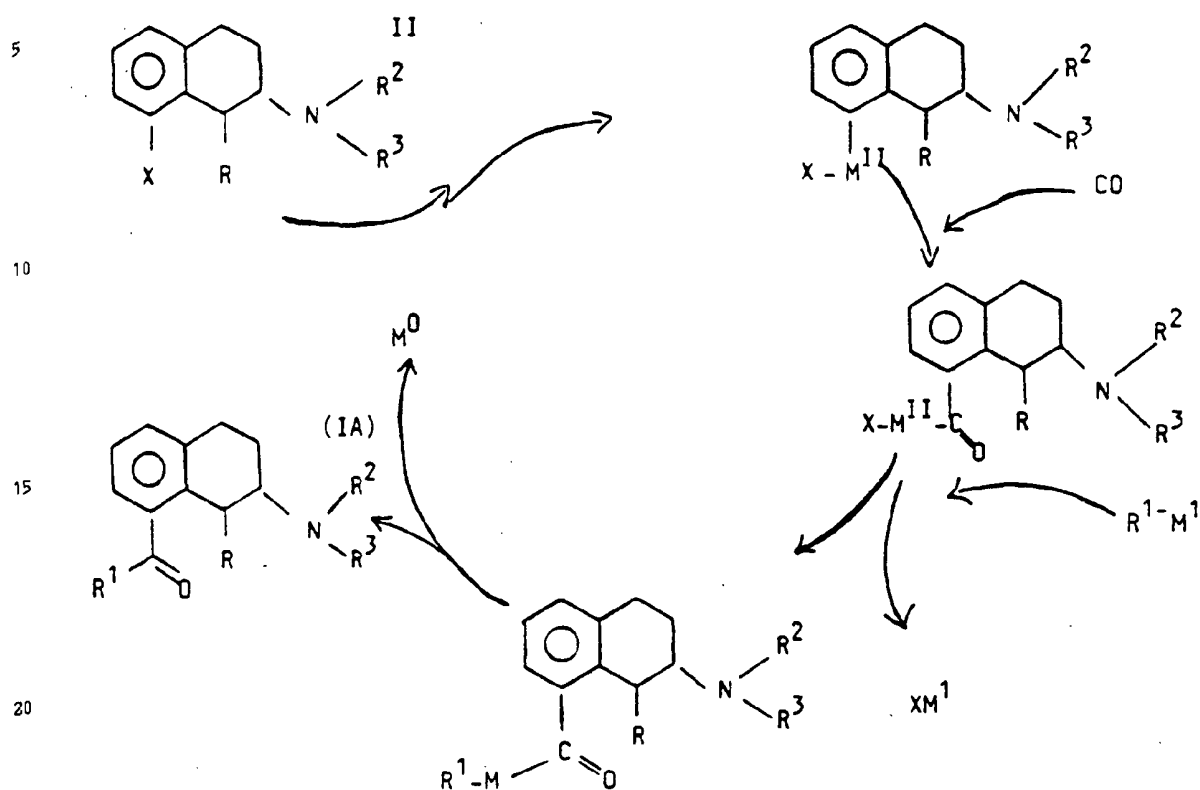
De nye ovenfor definerte forbindelsene av formel (I) fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse ved fremgangsmåtene a)-e) som definert i det senere angitte krav 1. Disse fremgangsmåtene omfatter følgende:

a) Omdannelse av en forbindelse med formel (II)



hvor X er en avspaltningsgruppe slik som trifluormetan-sulfonat (Tf), fosfonat, halogenid slik som Br eller J, og R, R² og R³ har de ovenfor angitte betydninger, ved erstatning av gruppen X med en karboksygruppe COR¹ til dannelse av en forbindelse med formel (IA).

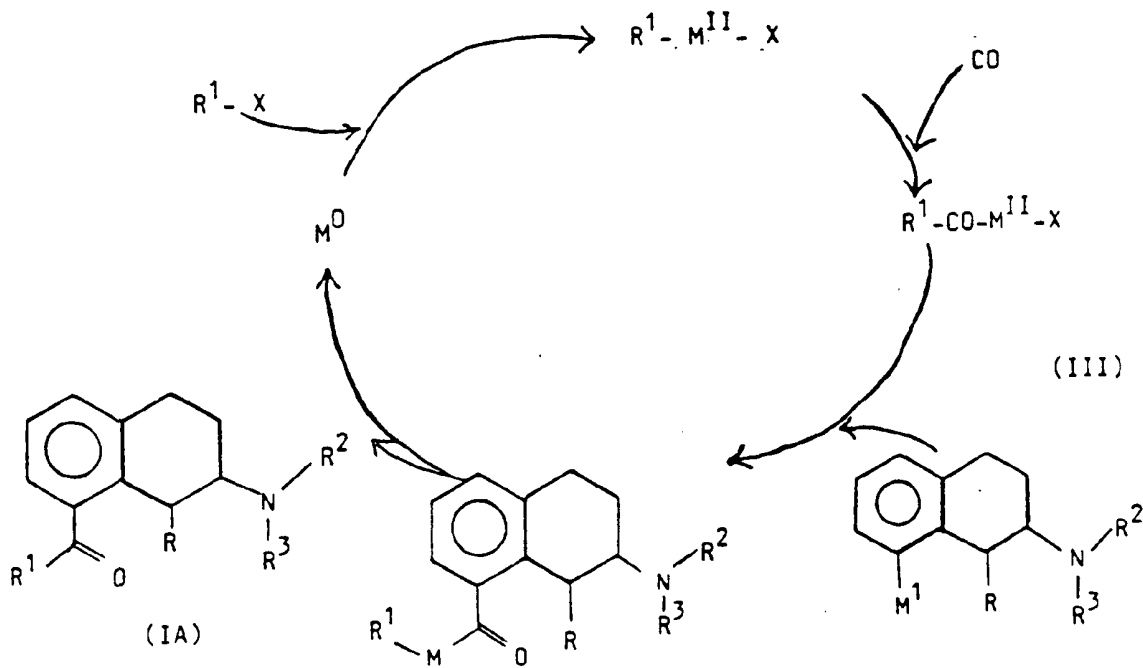
Forbindelsen (II) kan omdannes til forbindelse (IA) ved følgende katalytiske cyklus. Metall (M) bør være et null-verdig overgangsmetall M⁰, slik som Pd eller Ni med evne til å gjennomgå oksydativ addisjon til aryl-x-bindinger, f.eks. aryl-halogenbindinger. M⁰ kan utvikles in situ fra M^{II}-behandling med karbonmonoksyd (CO). M¹ bør være et metall slik som Sn, Mg, Zn, Zr, B, Al, Li, som kan gjennomgå transmetallering med det innledningsvis dannede karbonylerte σ-aryl-metall-x-kompleks (f.eks. σ-aryl-metallhalogenid-kompleks).



Ytterligere reagenser er karbonmonoksyd, et amin slik som trietylamin i et inert organisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis et polart, aprotisk oppløsningsmiddel slik som dimetylformamid (DMF), dimetylsulfoksyd (DMSO), aceton, acetonitril, osv. Reaksjonen utføres normalt ved en temperatur mellom +40 og +120°C og ved et trykk mellom 1 og 5 bar. Sluttlig kan det være nødvendig å utføre en katalytisk hydrogenering (f.eks. ved bruk av H_2 , $Pd(C)$) for oppnåelse av den ønskede R^1 -gruppen, f.eks. for å omdanne alkyner eller alkener til alkaner.

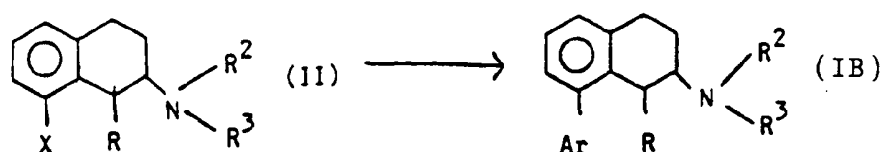
b) Forbindelse (IA) kan også dannes ved den omvendte prosess:

En reaksjon som den katalytiske cyklus ved bruk av et nullverdig overgangsmetall M^0 , slik som Pd, eller Ni med evne til å gjennomgå en oksydasjonsaddisjon til R^1-X , hvor R^1 har den betydning som definert under formel (IA) og X er en avspaltningsgruppe slik som halogenid. Behandling med karbonmonoksyd fulgt av tilsetning av en forbindelse med formel (III).



$R^1\text{-CO-M}^{\text{II}}\text{-X}$ kan også dannes fra $R^1\text{-COCl}$ direkte. Reaksjonsbetingelsene og reagens er de samme som beskrevet i fremgangsmåte a) ovenfor.

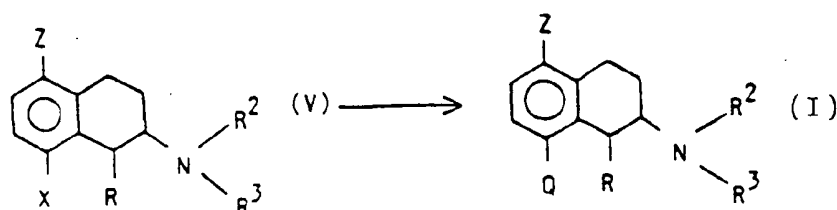
c) Omdannelse av en forbindelse med formel (II)



hvor X er en avspaltningsgruppe slik som trifluormetalsulfonat (Tf), fosfonat, halogenid slik som Br eller J og R, R^2 og R^3 har de ovenfor angitte betydninger, ved erstatning av gruppen X med aryl (Ar) som er fenyl, furyl, tienyl, pyrazolyl, tiazolyl, pyridyl, kinolyl, indoksazinyl, indolyl, benzofuryl, eventuelt substituert med laverealkyl, laverealkoxy eller halogen, til dannelse av en forbindelse med formel (IB). Forbindelsen (II) kan omdannes til (IB) ved omsetning med et null-verdig overgangsmetall M^0 slik som Pd eller Ni med evne til å gjennomgå oksydativ addisjon til aryl-X-bindingen. En egnet arylsubstituent kan innføres via et trialkylarylstannan.

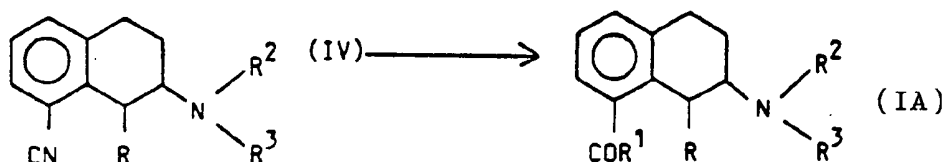
Ytterligere reagenser er et amin slik som trietylamin og litiumsalt, f.eks. litiumklorid. Reaksjonen utføres fortrinnsvis i et polart aprotisk oppløsningsmiddel slik som dimetylformamid, dioksan, acetonitril eller dimetylsulfoksyd ved en temperatur mellom +40 og +120°C.

d) Omdannelse av en forbindelse med formel (V):



hvor X er en avspaltningsgruppe slik som trifluormetan-sulfonat (Tf), Z er halogen, og R, R² og R³ har de ovenfor angitte betydninger, ved erstatning av gruppen X med gruppe Q som betyr en karboksygruppe COR¹ eller fenyl, furyl, tienyl, pyrazolyl, tiazolyl, pyridyl, kinolyl, indoksazinyll, indolyl, benzofuryl, eventuelt substituert med laverealkyl, laverealkoxy eller halogen, og fremstilt som beskrevet i fremgangsmåter a), b) og c).

e) Omdannelse av en forbindelse med formel (IV) (beskrevet i EP 272.532)



hvor R² og R³ har de ovenfor angitte betydninger, ved erstatning av nitrilgruppen med en karboksygruppe COR¹ til dannelsen av en forbindelse med formel (IA). Reaksjonen utføres ved behandling med en passende organometallisk reagens, fortrinnsvis organolitium eller Grignard-reagens i et inert, organisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis et ikke-polart, aprotisk oppløsningsmiddel slik som etere, f.eks. dietyleter, tetrahydrofuran, benzen, fulgt av hydrolyse av mellomprodukt-komplekset for oppnåelse av den ønskede forbindelse.

Farmasøytiske preparater

Forbindelsene med formel (I) vil normalt bli administrert oralt, rektalt eller ved injeksjon, i form av farmasøytiske preparater omfattende den aktive bestanddel enten som en fri base eller et farmasøytisk akseptabelt ikke-toksisk syreaddisjonssalt, f.eks. hydrokloridet, hydrobromidet, laktatet, acetatet, fosfatet, sulfatet, sulfamatet, citratet, tartra-

tet, oksalatet, o.l., i en farmasøytisk akseptabel doseringsform. Doseringsformen kan være et fast, halvfast eller flytende preparat. Vanligvis vil det aktive stoffet utgjøre mellom 0,1 og 99 vekt-% av preparatet, mer spesielt mellom 0,5 og 20 vekt-% for preparater beregnet for injeksjon og mellom 0,2 og 50 vekt-% for preparater egnet for oral administrasjon.

For å fremstille farmasøytiske preparater inneholdende en forbindelse med formel (I) i form av doseringsenheter for oral anvendelse, kan den valgte forbindelsen blandes med en fast eksipiens, f.eks. laktose, sakkarose, sorbitol, mannitol, stivelser slik som potetstivelse, maisstivelse eller amylopektin, cellulosederivater, et bindemiddel slik som gelatin eller polyvinylpyrrolidon, og et smøremiddel slik som magnesiumstearat, kalsiumsterarat, polyetylenglykol, vokser, paraffin, o.l., og deretter presses til tabletter. Dersom belagte tabletter er nødvendig, så kan kjernene, fremstilt som beskrevet ovenfor, belegges med en konsentrert sukkeroppløsning som kan inneholde f.eks. gummi arabikum, gelatin, talkum, titandioksyd, o.l. Alternativt kan tabletten belegges med en polymer som er kjent for en fagmann på området, oppløst i et lett flyktig organisk oppløsningsmiddel eller blanding av organiske oppløsningsmidler. Fargestoffer kan tilsettes til disse belegg for lett å kunne skjelne mellom tabletter som inneholder forskjellige aktive stoffer eller forskjellige mengder av de aktive forbindelsene.

For fremsilling av myke gelatinkapsler kan det aktive stoffet blandes med en vegetabilsk olje eller polyetylenglykol. Harde gelatinkapsler kan inneholde granuler av det aktive stoffet ved bruk av enten de ovennevnte eksipienser for tabletter, f.eks. laktose, sakkarose, sorbitol, mannitol, stivelser (f.eks. potetstivelse, maisstivelse eller amylopektin), cellulosederivater eller gelatin. Også væsker eller

halvfaste stoffer av legemiddelet kan fylles i harde gelatin-kapsler.

Doseringsenheter for rektal anvendelse kan være oppløsninger eller suspensjoner eller kan fremstilles i form av suppositorier omfattende det aktive stoffet i blanding med en nøytral, fettholdig basis, eller gelatin-rektalkapsler omfattende det aktive stoffet i blanding med vegetabilsk olje eller paraffinolje.

Flytende preparater for oral anvendelse kan være i form av siruper eller suspensjoner, f.eks. oppløsninger inneholdende fra 0,2 til 20 vekt-% av det aktive stoffet som heri beskrevet, idet resten er sukker og blanding av etanol, vann, glycerol og propylenglykol. Slike preparater kan eventuelt inneholde fargestoffer, smaksstoffer, sakkarin og karboksymetylcellulose som et fortykningsmiddel eller andre eksipenser som er kjent for fagfolk på området.

Oppløsninger for parenterale anvelser ved injeksjon kan fremstilles i en vandig oppløsning av et vannoppløselig, farmasøytisk akseptabelt salt av det aktive stoffet, fortrinnsvis i en konsentrasjon på 0,5 til 10 vekt-%. Disse oppløsningene kan også inneholde stabiliseringsmidler og/eller buffermidler, og kan hensiktsmessig tilveiebringes i forskjellig doseringsenhetsampuller.

Egnede daglige doser av forbindelsene i oppfinnelsen i terapeutisk behandling av mennesker er 0,01-100 $\mu\text{g/kg}$ kroppsvekt ved peroral administrasjon og 0,001-100 mg/kg kroppsvekt ved parenteral administrasjon.

ArbeidseksemplerEksempel 1

(±)-2-(dipropylamino)-8-[(trifluormetylsulfonyl)oksy]-
5 tetralin

En oppløsning av trifluormetansulfonsyreanhydrid (7,0 g, 24,8 mmol) i diklormetan (20 ml) ble tilsatt til en blanding av kaliumkarbonat (3,4 g, 24,8 mmol) og 8-hydroksy-2-(dipropyl-
10 amino)tetralin (3,06 g, 12,4 mmol) i diklormetan (300 ml) holdt ved -70°C. Kjølebadet ble fjernet, og omrøring ble fortsatt natten over. Blandingen ble ekstrahert med en iskald mettet vandig oppløsning av kaliumkarbonat. Det organiske laget ble tørket (kaliumkarbonat), filtrert og konsentrert. Resten ble rensset på en aluminiumoksydkolonne eluert
15 med eter/lettbensin 1:8 til oppnåelse av 5,01 g av en olje som ble omdannet til hydrokloridet. Omkrystallisering fra etanol/eter ga 5,01 g (97%) rent 2-(dipropylamino)-8-[(trifluormetylsulfonyl)oksy]tetralinhydroklorid.

(±)-(R)-(dipropylamino)-8-(trifluormetylsulfonyloksy)tetralin
og (-)-(S)-2-(dipropylamino)-8-(trifluormetylsulfonyloksy)-
25 tetralin ble fremstilt på lignende måte fra de respektive enantiomerene av 8-hydroksy-2-(dipropylamino)-tetralin som kan oppnås i høye utbytter og optiske renheter.

Eksempel 2

(±)-8-acetyl-2-(dipropylamino)tetralinhydroklorid

En blanding av 2-(dipropylamino)-8-[(trifluormetylsulfonyl)]-
35 oksy]tetralin (455 mg, 1,2 mmol), tetrametylstannan (257 mg, 1,44 mmol), litiumklorid (158 mg, 3,7 mmol) palladium(II) (PdCl₂ (dppf); 61 mg, 0,07 mmol), molekylarsikter (4Å; 120

mg) og dimetylformamid (10 ml) ble omrørt under en atmosfære av karbonmonoksyd i 14 timer ved 90°C. Katalysatoren ble filtrert, og filtratet ble skilt mellom vann og eter. Det organiske laget ble tørket (natriumsulfat) og konsentrert i vakuu. Resten ble rensset ved kromatografi på en aluminiumoksydkolonne eluert med eter/lettbensin 1:16. Rene fraksjoner ble oppsamlet og konsentrert, og den resulterende oljen ble behandlet med eterisk hydrogenklorid til oppnåelse av 158 mg (70%) rent 8-acetyl-2-(dipropylamino)tetralinhydroklorid, som kunne omkrystalliseres fra CHCl₃ og dietyleter. Smp 125-127°C.

Eksempel 3

(±)-metyl-2-(dipropylamino)tetralin-8-karboksylathydroklorid

En blanding av 2-(dipropylamino)-8-[(trifluormetylsulfonyl)-oksy]tetralin (3,5 g, 9,2 mmol), trietylamin (1,86 g, 18,4 mmol), palladium(II)acetat (62 mg, 0,28 mmol), 1,1'-bis-(difenyldifosfino)ferocen (306 mg, 0,55 mmol), metanol (5,7 g, 184 mmol), og dimetylsulfoksyd (70 ml) ble omrørt natten over under et positivt trykk av karbonmonoksyd. Blandingen ble skilt mellom en mettet vandig natriumkloridoppløsning og eter. Det organiske laget ble tørket (natriumsulfat) og konsentrert. Resten ble rensset ved kromatografi på en aluminiumoksydkolonne eluert først med eter/lettbensin 1:16. Rene fraksjoner ble oppsamlet og konsentrert. Restoljen ble omdannet til hydrokloridet. Omkrystallisering fra dietyleter/kloroform ga 2,08 g (92%) metyl-2-(dipropylamin)-tetralin-8-karboksylathydroklorid, smp. 136-137°C.

Eksempel 4(±)-8-karboksy-2-(dipropylamino)tetralin

En oppløsning av metyl-2-(dipropylamino)tetralin-8-karboksy-
lathydroklorid (1,5 g, 4,6 mmol), natriumhydroksyd (736 mg,
18,4 mmol), metanol (25 ml) og vann (4 ml) ble omrørt natten
over. Metanolen ble inndampet. Konsentrert saltsyre ble
tilsatt inntil pH-verdien ble ca. 6. Oppløsningen ble ekstra-
hert med kloroform. Det organiske laget ble tørket (natrium-
sulfat) og konsentrert til oppnåelse av 1,23 g (97%) ren 8-
karboksy-2-(dipropylamino)tetralin som en olje. Hydro-
kloridet smelter ved 245-247°C som kunne omkrystalliseres fra
metanol/dietyleter.

Eksempel 5(±)-8-acetyl-2-(dipropylamino)tetralinhydroklorid

En 5% oppløsning av metyllitium i eter (0,6 ml, 0,96 ble
tilsatt til en avkjølt oppslemming av (±)-8-karboksy-2-
(dipropylamino)tetralinhydroklorid (100 mg, 0,32 mmol) i
eter. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur og under
nitrogen i 3 dager. Vann ble forsiktig tilsatt, og blandin-
gen ble ekstrahert med eter. Det organiske laget ble tørket
(kaliumkarbonat) og konsentrert. Resten ble rensset ved kroma-
tografi på en aluminiumoksydkolonne eluert med eter/lett-
bensin 1:4. De rene fraksjonene ble oppsamlet, konsentrert
og omdannet til hydrokloridet. Omkrystallisering fra aceto-
nitril/eter ga 55 mg (56%) rent 8-acetyl-2-(dipropylamino)-
tetralinhydroklorid.

Eksempel 6(+)-8-acetyl-2-(dipropylamino)tetralinhydroklorid

5 En blanding av (+)-2-(propylamino)-8-[(trifluormetyl-sulfonyl)oksy]tetralin (300 mg, 0,79 mmol), tetrametylstannan (167 mg, 0,95 mmol), litiumklorid (104 mg, 2,5 mmol), di-
klor[1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]palladium(II) [PdCl₂
(dppf)] (40 mg, 0,047 mmol), molekylarsikter (4Å; 120 mg),
10 2,6-di-t-butyl-4-metylphenol (katalytiske mengder) i dimetylformamid (6 ml) ble omrørt under en atmosfære av karbonmonoksyd i 20 timer ved 90°C. Katalysatoren ble frafiltrert, og filtratet ble skilt mellom vann og eter. Det organiske laget ble tørket (natriumsulfat) og konsentrert i vakuum.
15 Resten ble renset ved kromatografi på en aluminiumoksyd-kolonne eluert med eter/lettbensin 1:16. Rene fraksjoner ble oppsamlet og konsentrert til oppnåelse av 120 mg (42%) av (+)-8-acetyl-2-(dipropylamino)tetralin som en olje.

20

Eksempel 7(-)-8-acetyl-2-(dipropylamino)tetralinhydroklorid

25

En blanding av (-)-2-(dipropylamino)-8-[(trifluormetyl-sulfonyl)oksy]tetralin (910 mg, 2,4 mmol), tetrametylstannan (514 mg, 2,88 mmol), litiumklorid (315 mg, 7,44 mmol), di-
klor[1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]palladium (II) [PdCl₂
30 (dppf)] (12 mg, 0,144 mmol), molekylarsikter (4Å; 240 mg), 2,6-di-t-butyl-4-metylphenol (katalysator) i dimetylformamid (20 ml) ble omrørt under en atmosfære av karbonmonoksyd i 18 timer ved 90°C. Katalysatoren ble frafiltrert, og filtratet ble skilt mellom vann og eter. Det organiske laget ble tørket (natriumsulfat) og konsentrert.
35 Resten ble kromatografert på en aluminiumoksyd-kolonne eluert med eter/lettbensin 1:16. Rene fraksjoner ble oppsamlet og konsentrert. Den

resulterende oljen ble omdannet til hydrokloridet som ble omkrystallisert fra klororform og eter for oppnåelse av 323 mg (44%) av rent (-)-8-acetyl-2-(dipropylamino)tetralinhydroklorid, smp. 114-116° $[\alpha]_D$: -123,2°C (c 1,0, MeOH).

Eksempel 8

(±)-8-benzoyl-2-(dipropylamino)tetralinhydroklorid

En blanding av racemisk 2-(dipropylamio)-8-[(trifluormetylsulfonyl)oksy]tetralin (200 mg, 0,52 mmol), fenyltrimetylstannan (154 mg, 0,64 mmol), litiumklorid (69 g, 1,6 mmol), diklor [1,1'-bis(difenylfosfino)ferocen]-palladium(II) [PdCl₂ (dppf)] (26 mg, 0,032 mol), 2,6-di-t-butyl, 4-metylphenol (katalysator) og molekylarsikter (4 Å;: 40 mg) i dimetylformamid ble omrørt i 110°C under en atmosfære av karbonmonoksyd i 15 timer. Blandingen ble skilt mellom vann og eter. Det organiske laget ble tørket (natriumsulfat) og konsentrert i vakuum. Resten ble kromatografert på en aluminiumoksydkolonne eluert med eter/lettbensin 1:16. Rene fraksjoner ble oppsamlet og konsentrert. Den resulterende oljen ble behandlet med eterisk hydrogenklorid til oppnåelse av 100 mg (52%) av rent (-)-8-acetyl-2-benzoyl-2-(dipropylamino)tetralinhydroklorid. Smp. 147,5-150°C.

Eksempel 9

(±)-8-(1-oksopentyl)-2-(dipropylamino)tetralin

En blanding av 2-(dipropylamino)-8-[(trifluormetylsulfonyl)oksy]tetralinhydroklorid (216 mg, 0,52 mmol), tetrabutylstannan (218 mg, 0,64 mmol), trietylamin (105 mg, 1,04 mmol), litiumklorid (68 mg, 1,6 mmol), diklor[1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]palladium(II) [PdCl₂ (dppf)] (26 mg, 0,03 mmol), 2,6-di-t-butyl-4-metoksyfenol (katalytiske mengder),

og molekylarsikter (4 Å; 40 mg) i dimetylformamid (5 ml) ble
omrørt under en atmosfære av karbonmonoksyd i 20 timer ved
120°C. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble skilt mel-
lom vann og eter. Det organiske laget ble tørket (natrium-
sulfat) og konsentrert i vakuum. Resten ble rensset ved
kromatografi på en aluminiumoksydkolonne eluert med eter/-
lettbensin 1:16. Rene fraksjoner ble oppsamlet og konsen-
trert. Den resulterende oljen ble behandlet med eterisk
oksalsyre til oppnåelse av 150 mg (71%) oksalat som en olje.

Eksempel 10

(±)-8-fenyl-2-(dipropylamino)tetralinoksalat

En blanding av racemisk 2-(dipropylamino)-8-(trifluormetyl-
sulfonyloksy)tetralin (450 mg, 1,2 mmol), trimetylfenyl-
stannan (433 mg, 1,8 mmol), tetrakin(trifenylfosfin)palladium
og 2,6-di-t-butyl-4-metylfenol (katalytor) i 15 ml dioksan og
1,5 ml dimetylformamid ble omrørt ved 105°C i en gjenforsegl-
bar kolbe i tre dager. Blandingen ble filtrert (celitt),
konsentrert og skilt mellom mettet kaliumkarbonat og eter.
Det organiske laget ble tørket over kaliumkaronat og konsen-
trert i vakuum. Resten ble kromatografert på en aluminium-
oksydkolonne eluert først med petroleum, fulgt av eter/lett-
bensin (1:40) og deretter eter/lettbensin (1:20). Rene
fraksjoner ble oppsamlet og behandlet med eterisk oksalsyre,
hvilket ga 232 mg (48%) av (±)-8-fenyl-(dipropylamino)-
tetralinoksalat, smp. 162-163°C.

(+)-(R)-8-fenyl-2-(dipropylamino)tetralin og (-)-(S)-8-fenyl-
2-(dipropylamino)tetralin ble fremstilt på lignende måte fra
(R)- og (S)-(dipropylamino)-8-(trifluormetylsulfonyloksy)-
tetralin, respektivt.

Eksempel 11(±)-8-(2-furanyl)-2-(dipropylamino)tetralinoksalat

5 En blanding av racemisk 2-(dipropylamino)-8-(trifluormetyl-
sulfonyloksy)tetralin (100 mg, 0,26 mmol), furan-2-yltri-
metylstannan (75 mg, 0,32 mmol), diklor[1,1'-bis(difenyl-
fosfino)-ferocen]palladium(II) (12 mg, 0,014 mmol), litium-
klorid (69 mg, 1,6 mmol), molekylarsikter (60 mg) og 2,6-di-
10 t-butyl-4-metylphenol (katalysator) i 3 ml dimetylformamid ble
omrørt ved 90°C i en forseglet kolbe natten over. Blandingen
ble filtrert (celitt), og skilt mellom en mettet natrium-
bikarbonatoppløsning og eter. Eterlaget ble tørket (kalium-
karbonat), filtrert og konsentrert i vakuum. Resten ble kro-
15 matografert på aluminiumoksyd med eter/lettbensin (1:16) som
elueringsmiddel. Rene fraksjoner ble oppsamlet og behandlet
med eterisk oksalsyre til oppnåelse av et hvitt pulver som
ble omkrystallisert fra MeOH/eter hvilket ga 36 mg (36%) av
(±)-8-(furan-2-yl)-2-(dipropylamino)tetralinoksalat, smp.
20 113-114°C.

Eksempel 12(±)-8-(benzofuran-2-yl)-2-(dipropylamino)tetralinoksalat

En blanding av racemisk 2-(dipropylamino)-8-(trifluormetyl-
sulfonyloksy)tetralin (400 mg, 1,04 mmol), benzofuran-2-yl-
trimetylstannan (444 mg, 1,6 mmol), tetrakis (trifenyl-
30 fosfin)palladium (0) (60 mg, 0,052 mmol), litiumklorid (140
mg, 3,24 mmol) og 2,6-di-t-butyl-4-metylphenol (katalysator)
i 12 ml 1,4-dioksan og 1,2 ml dimetylformamid ble omrørt ved
105°C i en forseglet kolbe i 3 dager. Blandingen ble fil-
trert (celitt), konsentrert og skilt mellom en mettet kalium-
35 karbonatoppløsning og eter. Eterlaget ble tørket, (kalium-
karbonat) filtrert og konsentrert. Resten ble kromatografert
på en aluminiumoksydkolonne eluert med lettbensin, fulgt av

eter/lettbensin (1:40), eter/lettbensin (1:20) og eter. Rene fraksjoner ble oppsamlet og behandlet med eterisk oksalsyre til oppnåelse av 220 mg (48%) av ($\pm$)-8-(benzofuran)-2-yl)-2-(dipropylamino)tetralinoksalat, smp. 168-170°C.

5

Eksempel 13

10 1S, 2R)-1-metyl-2-(dipropylamino)-8-(trifluormetylsulfonyl-
oksy)tetralin. En oppløsning av (1S, 2R)-1-metyl-8-metoksy-
2-(dipropylamino)tetralinhydroklorid (J. Med. Chem. 1987,
2105-2109) i nydestillert 48% HBr ble omrørt ved 120°C i 3
timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet og skilt mellom en
iskald, mettet natriumbikarbonatoppløsning og diklormetan.
15 Det organiske laget ble tørket over natriumsulfat, filtrert
og konsentrert. Resten av uren (1S,2R)-8-hydroksey-1-metyl-2-
(dipropylamino)tetralin ble benyttet direkte.

Til blandingen av demetylert utgangsmateriale og kalium-
20 karbonat (1,0 g, 6,6 mmol) i 20 ml diklormetan ble det til-
satt en oppløsning av triflic-anhydrid (1,3 mg, 4,4 mmol) i
10 ml diklormetan ved -78°C i løpet av 15 min. under nitro-
gen. Reaksjonsblandingen ble holdt ved romtemperatur under
omrøring natten over. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og
25 skilt mellom en mettet kaliumkarbonatoppløsning og eter. Det
organiske laget ble tørket over kaliumkarbonat, filtrert og
konsentrert. Resten ble kromatografert på en aluminiumoksyd-
kolonne med eter/lettbensin (1:8) som elueringsmiddel. Rene
fraksjoner ble oppsamlet og konsentrert til oppnåelse av 744
30 mg (86%) av den frie basen av triflatet.

35

Eksempel 14(1S,2R)-8-benzoyl-1-metyl-(dipropylamino)tetralinhydroklorid

En blanding av (1S,2R)-1-metyl-2-(dipropylamino)-8-(trifluor-
5 metylsulfonyloksy)tetralin (100 mg, 0,25 mmol), (eksempel
13), fenyltrimetylstannan (80 mg, 0,33 mmol), litiumklorid
(33 mg, 0,77 mmol), diklor[1,1-bis(difenylfosfino)ferocen]-
palladium(II) (13 mg, 0,015 mmol), 2,2-di-t-butyl-4-metyl-
fenol (katalysator) og molekylarsikter (4Å; 40 mg) i 3 ml
10 dimetylformamid ble omrørt ved 90°C under karbonmonoksyd
natten over. Reaksjonsblandingen ble filtrert (celitt),
konsentrert og kromatografert på en aluminiumoksydkolonne
eluert med eter/lettbensin 1:16. Rene fraksjoner ble opp-
samlet og behandlet med eterisk HCl til oppnåelse av et
15 hvitt, fast stoff som ble omkrystallisert fra kloroform og
eter, hvilket ga 45 mg (47 mg) av (1S,2R)-8-benzoyl-1-metyl-
2-(dipropylamino)tetralinhydroklorid, smp. 147,5-150°C.

FarmakologiFarmakologisk behandling av depresjon hos mennesker

Det foreligger bevis på at neurotransmisjonen i sentralnerve-
25 systemet (CNS) hos deprimerte pasienter kan forstyrres.
Disse forstyrrelsene synes å involvere neurotransmitterne
noradrenalin (NA) og 5-hydroksytryptamin (5-HT). De lege-
midler som oftest benyttes i behandlingen av depresjon, anses
å virke ved å forbedre neurotransmisjonen av en av eller
30 begge disse fysiologiske agonistene. Tilgjengelige data an-
tyder at forøkningen av 5-HT-neurotransmisjon hovedsakelig
vil forbedre den deprimerte sinnsstemningen og angsten, mens
forøkningen av noradrenalin-neurotransmisjon heller vil for-
bedre retardasjonen av symptomer som forekommer hos depri-
35 merte pasienter. I senere år har mange anstrengelser vært
gjort for å utvikle nye legemidler med høy selektivitet for
forbedringen av 5-HT-neurotransmisjonen i CNS.

Virkningsmekanismen for legemidlene som generelt benyttes i dag i terapien av mental depresjon, er indirekte, dvs. de virker ved å blokkere gjenopptaket av neurotransmitterne (NA og/eller 5-HT) frigjort fra nerveterminaler i CNS, og øker således konsentrasjonen av disse transmitterne i den synaptiske spalte og således gjenopprette en adekvat neurotransmisjon.

En fundamentalt forskjellig måte å regulere neurotransmisjonen på i de sentrale 5-HT-neuronene ville være å benytte direkte 5-HT-reseptor-agonister/antagonister. For å minimalisere bivirkninger ville da en selektivitet for denne type reseptorer være fortrukket.

Man har overraskende funnet at en gruppe forbindelser med formel (I) har selektiv, direkte stimulerende effekt på, eller blokkering av, en undergruppe av sentrale 5-HT-reseptorer. En annen observasjon er at noen av disse forbindelsene har en spesielt god oral biotilgjengelighet. For å bedømme affiniteten for denne undergruppen av 5-HT-reseptorene så ble effektene av forskjellige reseptorer i rottehjernen målt in vitro ved anvendelse av reseptoranalyser (KI nM).

In vitro test: Reseptorbindingsanalyse

5HT_{1A} bindingsanalyse. Hjernebark + hippocampus fra hver rotte ble dissikert og homogenisert i 15 ml iskald 50 mM Tris-HCl-buffer, 4,0 mM CaCl₂ og 5,7 mM askorbinsyre, pH 7,5 med en Ultra-Turrax (Janke & Kunkel, Staufen, Vest-Tyskland) i ti s. Etter sentrifugering i 12,5 min. ved 17000 omdr./min. (39,800 x g i en Beckman-sentrifuge med en avkjølt JA-17 rotor (Beckman, Palo Alto, CA, USA)), ble pellene resuspendert i den samme bufferen, og homogenisering og sentrifugering gjentatt. Til hver pellet ble 5 ml iskald 0,32 M su-

krose tilsatt og homogenisert i 5 sek. Disse prøvene ble holdt frosset ved -70°C . Da de ble benyttet, så ble de for-
tynnet med bufferen til 8 mg vev/ml og homogenisert i 10 sek. Vevhomogenatene ble inkubert i 10 min. ved 37°C og
deretter tilsatt 10 μm paragylin fulgt av reinkubasjon i 10 min.

Bindingsanalysen fulgte det som er beskrevet av Peroutka, J. Neurochem. 47, 529-540, (1986). Inkubasjonsblandingen (2 ml) inneholdt ^3H -8-OH-DPAT (0,25 til 8 nM), 5 mg/ml vevhomogenat i 50 mM Tris-HCl-buffer inneholdende 4,0 mM CaCl_2 og 5,7 mM askorbinsyre, pH 7,5. Seks forskjellige konsentrasjoner av ^3H -8-OH-DPAT ble analysert. Bindingsforsøk ble startet ved tilsetning av vevhomogenat og fulgt av inkubasjon ved 37°C i 10 min. Inkubasjonsblandingen ble filtrert gjennom Whatman GF/B-glassfiltrer med en Brandel-cellehøster (Gaithersburg, MD, USA). Filterne ble vasket to ganger med 5 iskald 50 mM Tris-HCl-buffer, pH 7,5, og telt med 5 ml Ready-solv. HP (Beckman) i en Beckman LS 3801 scintillasjonsteller. Ikke-spesifikk binding ble målt ved tilsetning av 10 μM 5-HT til reaksjonsblandingen. Bindingsdataene ble prosessert ved ikke-lineær datamaskinanalyse ifølge minste kvadraters metode (Munson og Rodbard, Anal. Biochem. 107, 220-239, (1980)).

Testresultater

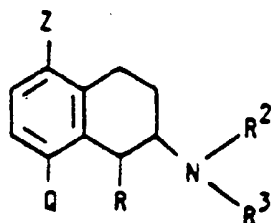
Tabell 1 - Reseptor-binding

<u>Eksempel nr.</u>	<u>Ki(nM)</u>
2	0,9
6	1,7
11	1,5

P a t e n t k r a v

1.

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive
 8-substituert-2-aminotetraliner av formelen:



(I)

hvor

R er hydrogen eller metyl, forutsatt at C₁-metylsubstitu-
 enten er i cis-konfigurasjon,

Z er hydrogen eller halogen,

Q er COR¹ eller fenyl, furyl, tienyl, pyrazolyl, tiazolyl,
 pyridyl, kinolyl, indoksazinyl, indolyl, benzofuryl,
 eventuelt substituert med laverealkyl, laverealkoksy
 eller halogen,

R¹ er C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl eller fenyl, eventuelt
 substituert med halogen eller alkoksy,

R² er hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, metyl-C₃-C₆-
 cykloalkyl eller etyl-C₃-C₆-cykloalkyl,

R³ er en gruppe C₁-C₆ alkyl,

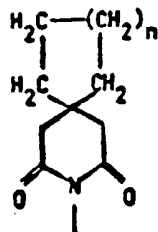
-(CH₂)_a-R⁴,

hvor

a er 4, og

R⁴ er -NR¹¹R¹²,

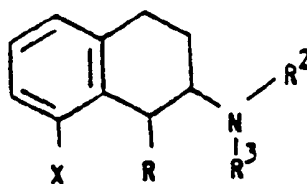
R¹¹ og R¹² sammen med nitrogenatomet danner en ring:



hvor n er 1 eller 2,

og enantiomerer og fysiologisk akseptable salter derav, karakterisert ved at man:

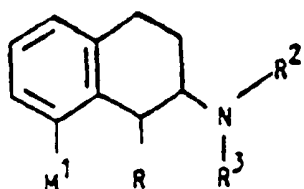
a) omdanner en forbindelse av formelen:



(II)

hvor X er en avspaltningsgruppe og R, R² og R³ er som definert under formel (I), ved en katalytisk cykel under anvendelse av et 0-verdi overgangsmetall M⁰, som gjennomgår en oksydativ addisjon til aryl-x-bindingene, behandler med karbonmonoksyd fulgt av transmetallering mellom R¹ - M¹, hvor M¹ er et metall og R¹ er som definert under formel (I) og det innledningsvis dannede karbonylerte σ-aryl-metall-x-kompleks, til dannelsen av en forbindelse av formel (I),

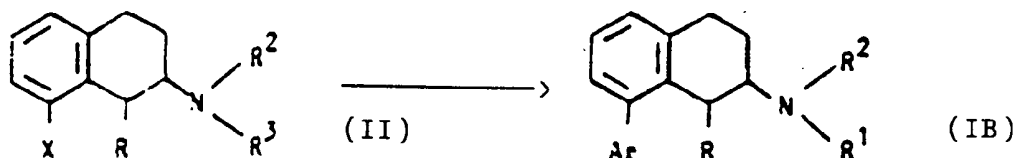
b) omsetning ved en katalytisk cykel under anvendelse av et 0-verdi overgangsmetall M⁰ som gjennomgår en oksydativ addisjon til R¹-x, hvor R¹ er som definert under formel (I) og x er en avspaltningsgruppe, foretar behandling med karbonmonoksyd fulgt av tilsetning av en forbindelse av formelen:



(III)

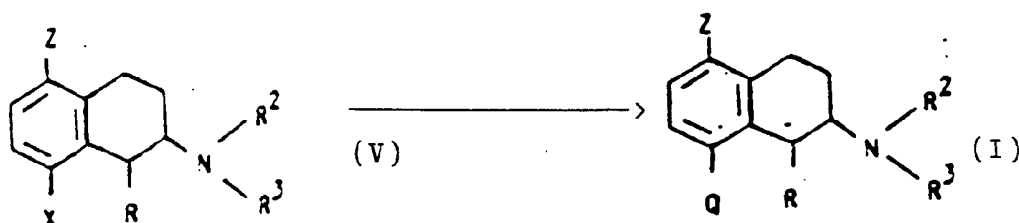
hvor R , R^2 og R^3 er som definert under formel (I), og M^1 er et overgangsmetall, til dannelselse av en forbindelse av formel (I),

c) omdannelse av en forbindelse av formel (II)



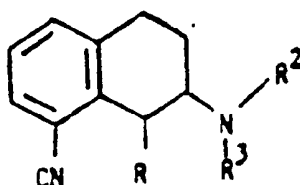
hvor X er en avspaltningsgruppe, R , R^2 og R^3 er som definert under formel (I), og Ar er fenyl, furyl, tienyl, pyrazolyl, tiazolyl, pyridyl, kinolyl, indoksazinyll, indolyl, benzo-furyl, eventuelt substituert med laverealkyl, laverealkoksy eller halogen, ved omsetning med et 0-verdig overgangsmetall M^0 og en egnet arylsubstituent slik som trialkylarylstanan, til dannelselse av en forbindelse av formel (IB),

d) omdannelse av en forbindelse av formelen:



hvor X er en avspaltningsgruppe slik som trifluormetansulfonat, Z er halogen, og R, R² og R³ er som definert under formel (I), ved reaksjoner som beskrevet i fremgangsmåter a), b), og c) ovenfor, til dannelselse av en forbindelse av formel (I),

e) omdanner en forbindelse av formelen:



(IV)

hvor R, R² og R³ er som definert under formel (I), ved behandling med en organometallisk reagens fulgt av hydrolyse, til dannelselse av en forbindelse av formel (I), hvoretter, eventuelt, en oppnådd base omdannes til et fysiologisk akseptabelt syreaddisjonssalt, eller et oppnådd salt omdannes til basen eller til et annet fysiologisk akseptabelt syreaddisjonssalt, og en oppnådd isomer blanding blir eventuelt separert til en ren isomer.

2.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av en forbindelse (I) hvor Q er COR¹ hvor R¹ er CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, C₅H₁₁, k a r a k t e r i s e r t v e d at man anvender tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

3.

Analogfremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av en forbindelse (I) hvor Q er fenyl, fluorfenyl, tienyl eller furanyl, k a r a k t e r i s e r t v e d at man anvender tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

4.

Analogifremgangsmåte ifølge 1-3, for fremstilling av en forbindelse (I) hvor R^3 er n-propyl, i-propyl, cyklopropyl, metylcyklopropyl, 4(8-azaspiro[4,5]dekan-7,9-dion-8-yl)butyl, karakterisert ved at man anvender tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

5.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 8-acetyl-2-di-n-propylaminotetralin, karakterisert ved at man anvender tilsvarende substiruerte utgangsmaterialer.

6.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 8-acetyl-2-di-n-propylaminotetralin, karakterisert ved at man anvender tilsvarende substiruerte utgangsmaterialer.

7.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 8-fenyl-2-di-n-propylaminotetralin, karakterisert ved at man anvender tilsvarende substiruerte utgangsmaterialer.

8.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 8-(2-furanyl)-2-di-n-propylaminotetralin, karakterisert ved at man anvender tilsvarende substiruerte utgangsmaterialer.

9.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av (1S,2R)-8-benzoyl-1-metyl-2-di-n-propylaminotetralin, karakterisert ved at man anvender tilsvarende substiruerte utgangsmaterialer.