



(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) **NO**

(11) **176018**

(13) **B**

(51) Int Cl⁵ C 07 C 215/64, 217/74

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	913023	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	05.12.90, PCT/SE90/00806
(22) Inng. dag	02.08.91	(85) Videreføringsdag	02.08.91
(24) Løpedag	05.12.90	(30) Prioritet	07.12.89, SE, 8904127
(41) Alm. tilgj.	02.08.91		
(44) Utlegningsdato	10.10.94		

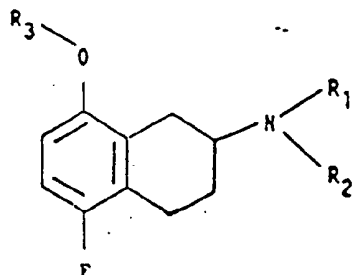
(71) Patentsøker	AB Astra, S-151 85 Södertälje, SE
(72) Oppfinner	Uli Hacksell, Uppsala, SE Sven-Erik Hillver, Uppsala, SE
(74) Fullmektig	Lars Brevig, Bryns Patentkontor AS, Oslo

(54) **Benevnelse** Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive S-enantiomerer av substituerte 2-aminotetraliner

(56) **Anførte publikasjoner** DE A1 2803582, EP A1 41488, EP A2 222996, EP A1 334538, EP A2 343830, WO A1 9007490

(57) **Sammendrag**

Forbindelse med formelen:



(I)

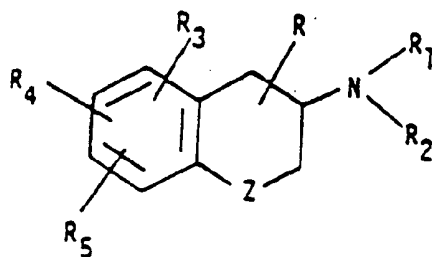
hvor X er O, CH₂, S, SO eller SO₂;
R er F eller Cl;
R₁ er H, C₁-C₆alkyl eller C₂-C₆alkenyl;
R₂ er H, C₁-C₆alkyl eller C₂-C₆alkenyl;
R₃ er H, C₁-C₆alkyl,

et farmasøytisk akseptabelt salt derav, en enantiomer derav, og et farmasøytisk akseptabelt salt av nevnte enantiomer for bruk i terapi. Farmasøytisk preparat som, som aktiv bestanddel inneholder hvilken som helst av nevnte forbindelser. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I).

Foreliggende oppfinnelse vedrører fremstilling av nye terapeutisk aktive (S)enantiomerer av nye substituerte-2-aminotetraliner og salter derav.

Et formål ved 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 inkludert mennesket.

Terapeutisk nyttige 3-aminodihydro-[1]-benzopyraner og benzotiopyraner som har virkning på 5-hydroksytryptamin-nøvronene i pattedyr, er beskrevet i EP 0222 996. Disse forbindelsene er definert ved formelen:



hvor Z er O eller S;

R er hydrogen eller lavere alkyl;

R₁ er hydrogen, lavere alkyl eller aryl lavere alkyl;

R₂ er hydrogen, lavere alkyl eller aryl lavere alkyl; eller R₁ og R₂ sammen danner en ring med 4 - 6 karbonatomer;

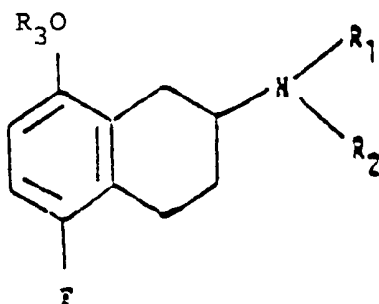
R₃ er hydrogen, hydroksy, lavere alkoksy, aryl lavere alkoksy, acyloksy eller aryloksy når Z er S og R₃ er hydroksy, lavere alkoksy, aryl lavere alkoksy, acyloksy eller aryloksy når Z er O og R₃ er i 5- eller 8-stilling når Z er O;

R₄ og R₅ er uavhengig hydrogen, lavere alkyl eller halogen, og mono- eller di-S-oksydene derav når Z er S, og farmasøytisk akseptable salter derav.

Formålet med foreliggende oppfinnelse er å oppnå nye forbindelser som har en høy affenitet til 5-hydroksytryptamin-reseptorene i sentralnervesystemet samtidig som de virker som agonister, partielle agonister eller antagonister på serotoninreseptorene.

De nye forbindelsene med formel A som angitt nedenfor og salter derav er således nyttige i terapeutisk behandling av 5-hydroksytryptamin-formidlede tilstander og forstyrrelser slik som depresjon, angst, anorexi, senil demente, Alzheimers sykdom, migrene, termoregulator- og seksuelle forstyrrelser, og kan anvendes for bekjempelse av smerte og ved modulasjon av hjerte-karsystemet.

De nye terapeutisk aktive substituerte 2-aminotetralinene som fremstilles ifølge oppfinnelsen har den generelle formelen:



(A)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

hvor R_1 er H, eller C_1-C_6 alkyl,

R_2 er H, eller C_1-C_6 alkyl,

R_3 er H, eller C_1-C_6 alkyl,

og hvor C_1-C_6 alkyl representerer rette, forgrenede og cykliske alkylgrupper med 1-6 karbonatomer.

De nevnte rette, forgrenede og cykliske alkylgrupper med 1 - 6 karbonatomer, kan utgjøres av metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, t-butyl, n-pentyl, i-pentyl, t-pentyl, n-heksyl, i-heksyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl, metylcyklopropyl, etylcyklopropyl,

metylcyklobutyl. Foretrukne alkylgrupper har 1 - 4 karbon-
atomer.

Spesielt foretrukne er forbindelser av formel A hvor R_1 , R_2
og R_3 er valgt blant metyl, etyl og n-propyl.

Den aboslutte konfigurasjon for (+)-X-HBr har ved røntgen-
krystallografi (Ingeborg Csöreg, upubliserte resultater)
blitt fastslått å være R.

Det er S-enantiomerene av forbindelsene formel A som viser 5-
HT_{1A} reseptor-antagonisteffekt. Dette fremgår fra det faktum
at (S)-X i rottemodelen inhiberer (R)-XXIV ((R)-8-hydroksy-
2-(dipropylamino)-tetralin, (R)-8-OH DPAT) induuerte
biokjemiske og adferdsendringer på en doseavhengig måte. Både
(S)-XXIV og (R)-XXIV er kjent for å være sterktvirkende 5-
HT_{1A} reseptoragonister L.J. Cornfield et al, Mol. Pharmacol,
1991, 39, 780-787. I motsetning til dette er racemisk X
inaktiv i funksjonelle analyser hvilket skulle skyldes at
(R)-X viser farmakologiske egenskaper som er felles for andre
tetralinbaserte 5-HT_{1A} reseptoragonister.

(S)-X (32 μ mol/kg, s.c.) påvirker ikke i betydelig grad 5-
HTP-nivåer i rotter som ikke er forbehandlet med reserpin
eller adferden til reserpinforhandlede rotter. Den
fortrenger imidlertid ($\pm$)-XXIV fra 5-HT_{1A}-reseptorer (tabell
1).

I tillegg blir de adferdsmessige effektene av (R)-XXIV
(μ mol/kg, s.c.) i reserpinbehandlede rotter fullstendig
blokkert av forbehandling med (S)-X (10 μ mol/kg, s.c., gitt
10 min før). Forbehandling med (S)-X 2 timer før demper den
(R)-XXIV-induserte adferd, men ingen blokkering observeres
når (S)-X gis 4 timer før (R)-XXIV. Denne antagonismen er
like effektiv etter forbehandling med D₂-resptorantagonisten
haloperindol (2 mg/kg, i.p.).

Tabell 1

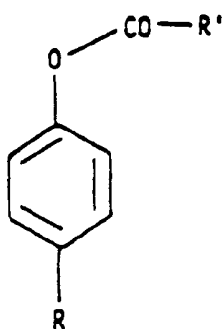
Affiniteter til enantiomerene av X ved [^3H] 8-OH DPAT-merkede 5-HT_{1A}-seter.

5-HT_{1A}-seter

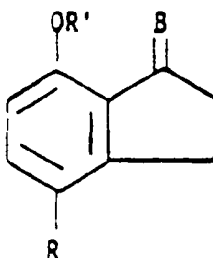
Forbindelse	K ₁ , nM	N _H
(R)-X	6,1	0,89
(S)-X	52	0,49
(±)-XXIV	1,0	0,92

Metode ifølge Liu.; Mellin, C.; Björk, L.; Svensson, B.; Csöreg, I.; Helander, A.; Kenne, L.; Andén, N.-E.; Hacksell, U. J. Med. Chem. **1989**, 32, 2311-3218.

Formler for individuelle mellomprodukter som det vises til i det nedenfor angitte eksempelmaterialet kan oppsummeres som følger:



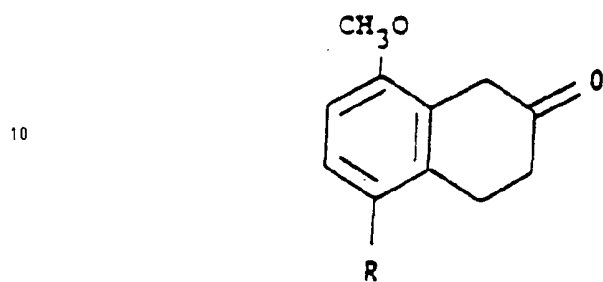
I R = F, R' = CH₂CH₂Cl



II $R = F, \quad R' = H, \quad B = O$

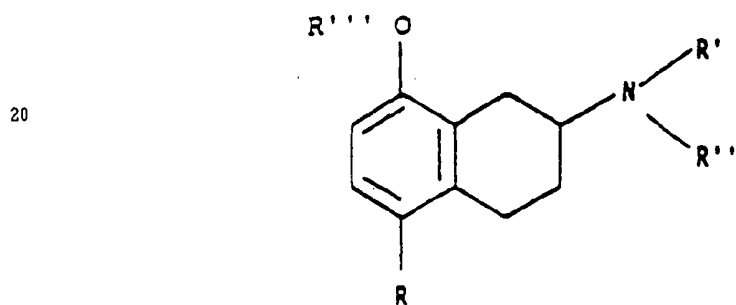
III $R = F, \quad R' = CH_3, \quad B = O$

5 IV $R = F, \quad R' = CH_3, \quad B = CH_2$



15

V $R = F$



25

VI $R = F, \quad R' = CH_2Ph, \quad R'' = H, \quad R''' = CH_3$

VII $R = F, \quad R' = H, \quad R'' = H, \quad R''' = CH_3$

30

VIII $R = F, \quad R' = C_3H_7, \quad R'' = C_3H_7, \quad R''' = CH_3$

IX $R = F, \quad R' = C_3H_7, \quad R'' = H, \quad R''' = CH_3$

X $R = F, \quad R' = C_3H_7, \quad R'' = C_3H_7, \quad R''' = CH_3$

35

XI $R = F, \quad R' = CH_2Ph, \quad R'' = C_3H_7, \quad R''' = CH_3$

Farmasøytiske preparater

Forbindelsene med formel A 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 salt, for eksempel hydroklorid, hydrobromid, laktat, acetat, fosfat, sulfat, sulfamat, citrat, tartrat, oksalat og lignende i en farmasøytisk akseptabel doseringsform. Doseringsformen kan være et fast, halvfast eller flytende preparat. Vanligvis vil den aktive substans utgjøre mellom 0,1 og 99 vekt-% av preparatet, mere 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 inneholdene en forbindelse med formel I i form av doseringsenheter for oral anvendelse, kan den valgte forbindelsen blandes med en fast eksipiens, for eksempel 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, kalsiumstearat, polyetylglykol, vokser, paraffin og lignende, 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 for eksempel gummiarabikum, gelatin, talk, titandioksyd og lignende. Tabletten kan alternativt belegges med en polymer som er kjent for fagmannen på området, oppløses i et lett flyktig organisk oppløsningsmiddel eller blanding av organiske oppløsningsmidler. Fargestoffer kan tilsettes til disse beleggene for lett å kunne skjelne mellom tabletter som inneholder forskjellige aktive substanser eller forskjellige mengder av de aktive forbindelsene.

For fremstilling av myke gelatinkapsler så kan den aktive substans blandes med for eksempel en vegetabilsk olje eller polyetylenglykol. Harde gelatinkapsler kan inneholde granuler av den aktive substans ved anvendelse av enten de ovennevnte eksipienser for tabletter, for eksempel laktosek, sakkarose, sorbitol, mannitol, stivelser (for eksempel potetstivelse, maisstivelse eller amylopektin), cellulosederivater eller gelatin. Vasker eller halvfastestoffer som inneholder legemidlet kan også fylles i harde gelatinkapsler.

Doseringsenheter for rektal administrasjon kan være oppløsninger eller suspensjoner eller kan fremstilles i form av suppositorier omfattende den aktive substans i blanding med en nøytral fettbase, eller rektale gelatinkapsler omfattende den aktive substans i blanding med vegetabilsk olje eller praaffinolje.

Flytende preparater for oral administrasjon kan være i form av siruper eller suspensjoner, for eksempel oppløsninger inneholdende fra 0,2 til 20 vekt-% av den aktive substans som heri beskrevet, hvor resten utgjøres av sukker og/eller blandinger av etanol, vann, glyserol og propylenglykol. Slike flytende preparater kan eventuelt inneholde fargemidler, aromastoffer, sakkarin og karboksymetylcellulose som fortykningsmidler eller andre eksipienser som er kjent for fagmannen på området.

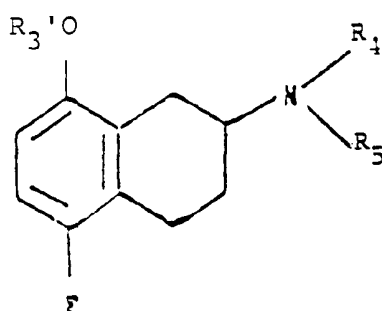
Oppløsninger for parenteral administrasjon ved injeksjon kan fremstilles i en vandig oppløsning av et vannoppløselig farmasøytisk akseptabelt salt av den aktive substans, fortrinnsvis i en konsentrasjon fra 0,5 til 10 vekt-%. Disse oppløsningene kan også inneholde stabiliseringsmidler og/eller buffermidler og kan hensiktsmessig tilveiebringes i forskjellige doseringsenhetampuller.

Egnede daglige doser av forbindelsene av formel A ved terapeutisk behandling av mennesker er 0,01-100 mg/kg

legemsvekt ved perorol administrasjon og 0,01-100 mg/kg
legemsvekt ved parenteral administrasjon.

Forbindelsene med formel (A) ovenfor fremstilles ifølge
foreliggende oppfinnelse ved

a) alkylering av en forbindelse med formelen:



hvor R_3' er C_1 - C_6 alkyl og en av R_4 og R_5 er benzyl og den andre er H eller C_1 - C_6 alkyl

a₁) i det tilfellet R_4 eller R_5 er H, reduktiv elimi-
nering av benzylgruppen, eller

a₂) i det tilfellet R_4 eller R_5 er C_1 - C_6 alkyl, hydrogen-
erende eliminering av benzylgruppen,

og eventuelt alkylering av den i a₁) eller a₂) oppnådde
forbindelse,

b) og i det tilfellet det er ønsket en forbindelse (I)
hvor R_3 er H, dealkylering ved koking med konsentrert
hydrobromsyre,

og/eller, om ønsket, omdannelse av en oppnådd forbindelse til
et farmasøytisk akseptablet salt derav.

Forbindelsene av formel A kan således oppnås blant annet fra
p-fluorfenol via de tilsvarende 3-klorpropionater eller
akrylater (for eksempel forbindelsen I) som gjennomgår Fries-
omleiring fulgt av en ringlukning av Friedel-Crafts-typen for

oppnåelse av 7-hydroksy-1-indanoner (for eksempel forbindelsen II). Indanonene blir O-metylert for oppnåelse av metyletere (for eksempel forbindelsen III) og blir ved en Wittig-reaksjon omdannet til de tilsvarende 2-metylenindanene (for eksempel forbindelse XVII) som oksydativt omleires under katalyse med tallium(III)nitrat for oppnåelse av 5-fluor-8-metoksy-2-tetraloner (for eksempel forbindelse V). Tetralonene omdannes til 2-benzylaminotetraliner (for eksempel forbindelse VI) ved reduksjon med natriumcyanoborhydrid av deres Schiff-baser oppnådd ved kondensasjon med benzylamin. Herfra kan flere veier følges til 5-fluor-8-metoksy-2-(dialkylamino)tetralinene (for eksempel forbindelse VIII).

En første vei leder via de tilsvarende 2-benzylalkylaminotetralinene (for eksempel forbindelse XI) ved hydrogenerende fjerning av benzylgruppen til monoalkylaminotetraliner (for eksempel forbindelse IX) og derfra ved uttømmende alkylering av de respektive dialkylaminotetralinene.

En annen vei med reduktiv fjerning av benzylsubstituenten leder til 2-aminotetralinene (for eksempel forbindelse VII) som dialkyleres til oppnåelse av nevnte dialkylaminotetraliner.

Det siste trinnet i syntesen medfører fjerning av O-metylgruppen ved koking av konsentrert hydrobromsyre hvilket gir de respektive 5-fluor-8-hydroksy-2-(dialkylamino)tetralinene (for eksempel forbindelse X).

Forbindelsene av formel A oppnås enten i fri form eller i form av deres salter. Hver base kan overføres til det tilsvarende syreaddisjonssalt, fortrinnsvis ved bruk av en terapeutisk akseptabel syre eller et ioneutvekslingsmiddel. Salter som oppnås kan overføres til de tilsvarende frie baser, for eksempel ved bruk av en sterkere base eller et ioneutvekslingsmiddel. Siden det er et så nært kjemisk

slektskap mellom den frie basen og dens salter så er det naturlig å betrakte begge selv om bare en av dem er identifisert. Forbindelser av formel A oppnås enkelte ganger ved krystallisasjon i form av deres hydrater med varierende vanninnhold.

Siden mesteparten av amino-mellomproduktene samt sluttproduktene er følsomme overfor oksygen, så utføres reaksjoner vanligvis under nitrogen. Forbindelsene av formel A blir fortrinnsvis lagret i form av deres addisjonssalter, først og fremst deres hydroklorider eller hydrobromider.

Forbindelsene formel A som inneholder et asymmetrisk karbonatom tilstøtende til aminogruppen (som kan være ikke-alkylert, monoalkylert eller dialkylert), kan spaltes i deres optiske antipoder ved hjelp av kjente metoder. Dette har blitt eksemplifisert ved spaltning av racemisk forbindelse VI med L-vinsyre.

EKSEMPEL 1

4'-fluorfenyl-3-klorpropionat (I)

3-klorpropionylklorid (391,5 g) og 3 dråper trietylamin tilsettes til 4-fluorfenol (308,3 g) under omrøring ved 60°C. Etter oppvarming til 100°C i 1,5 timer så gir destillasjon 544,7 g av (I) som koker ved 126-130°C, 10 mm Hg.

4-fluor-7-hydroksy-1-indanon (II)

Forbindelse I (219 g) tilsettes langsomt til vannfritt AlCl_3 (720 g) under nitrogen og holdes ved romtemperatur under omrøring. Omrøring stoppes når blandingen blir for viskøs. Etter oppvarming til 120°C i 1 time gjenNOPPTAS omrøring og temperaturen økes ytterligere til 180°C (2 timer) etter avkjøling og tilsetning av overskudd vann blir produktet

dampdestillert. Ekstraksjon med kloroform og inndampning gir 127 g II-råprodukt.

4-fluor-7-metoksy-1-indanon (III)

5

I en nitrogenatmosfære blir det til 300 g pulverformig kaliumkarbonat i 1,5 l aceton tilsatt 121 g II under omrøring, fulgt av 83 ml dimetylsulfat. Etter oppvarming til tilbakeløp i 2 timer blir oppløsningsmidlet avdestillert, vann tilsettes og blandingen tilbakeløpskokes i ytterligere 1 time. Ekstraksjon med metylenklorid og inndampning gir 125 g III-råprodukt som renses ved krystallisasjon fra EtOAc, smp. 118-120°C.

15 5-fluor-8-metoksy-2-tetralon (V)

NaH (6,8 g) suspendert i dimetylsulfoksyd (40 ml) under nitrogen oppvarmes til 80°C i 1 time. Ytterligere 40 ml dimetylsulfoksyd og deretter 80 g metyltrifenylfosfonium-bromid tilsettes i porsjoner. Etter omrøring i 15 min blir 20 g III som er delvis suspendert i 40 ml dimetylsulfoksyd, tilsatt og blandingen oppvarmes til 70°C natten over. Helling av blandingen på is + heksan fulgt av ekstraksjon med heksan gir 17,6 g uren 4-fluor-7-metoksy-1-metylenindan (IV) som oppløses i 70 ml MeOH. Denne oppløsningen tilsettes til en omrørt oppløsning av trihydratet av talliumtrinitrat (43,9 g) i 400 ml MeOH og $\text{HC}(\text{OCH}_3)_3$. Etter omrøring i 1 min tilsettes 200 ml kloroform på en gang. Vasking med vanding natriumbi-karbonat, tørking og konsentrasjon gir et råprodukt som renses ved kromatografi (silitiumdioksyd, dietyleter-heksan 1:1). Den resulterende blanding av V og dets dimetylketal hydrolyseres med 1 M HCl - dietyleter til oppnåelse av 11,8 g V. ^1H NMR (kloroform- d_1) δ 7,02 - 6,64 (m, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,51 (s, 2H); 3,10 (t, 2H); 2,56 (t, 2H).

35

(±)-2-benzylamino-5-fluor-8-metoksytetralin [(±)-VI]

Benzylamin (13,4 ml) tilsettes til 500 ml benzen og 11,8 g V under N₂.

Etter holding ved tilbakeløp natten over blir vann fjernet ved aceotrop destillasjon. Den urene reaksjonsblandingen inndampes og oppløses deretter i 500 ml metanol. pH-verdien justeres til 3-4 ved tilsetning av HCl/MeOH.

NaCNBH₃ (2,36 g) tilsettes og blandingen omrøres under N₂ i 2 timer idet pH-verdien holdes ved 3-4 ved tilsetning av HCl/MeOH eller trietylamin. Etter konsentrering blir 5 M vandig HCl tilsatt og bunnfallet frafiltrert og vasket med dietyleter. Omdannelse til den frie basen (±)-VI bevirkes ved behandling med 1 M NaOH/dietyleter. Rensing ved kromatografi på aluminiumoksyd (dietyleter/lett petroleum 1:2) gir 12,4 g av den frie basen (±)-VI.

Spalting av (±)-VI

(+)-L-vinsyre (9,08 g) tilsettes til (±)-VI (17,25 g) i 1050 ml varm 95 % etanol. Oppløsningen holdes ved romtemperatur natten over og de resulterende krystaller (27,25 g) omkrystalliseres fra EtOH. Behandling med 5 M NaOH gir det frie aminet som ekstraheres med dietyleter. Det omdannes til hydrokloridet som omkrysalliseres fra MeOH/dietyleter til oppnåelse av 3,88 g (+)-VI·HCl. ¹H NMR (metanol-d₄); δ 7,60-7,40 (m, 5H), 7,05-6,65 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,7-1,6 (m, 7H). Optisk rotasjon ([α]_D 22, MeOH, som i alle følgende bestemmelser): +61,4° (c, 1,0). Enantiomert overskudd bestemt ved kapillær-GC av (R)-2-metoksy-2-fenylacetamidene (ee) er 99,7 %.

Det frie aminet (11,77 g) isolert fra modervæskene fra fremstillingen av (+)-VI tilsettes (-)-D-vinsyre (6,19 g).

Fremgangsmåten benyttet for oppnåelse av (-)-VI·HCl 4,93 g er vesentlig den samme som ovenfor.

(+)-2-amino-5-fluor-8-metoksytetralinhydroklorid

[(+)-VII·HCl]

(+)-VI·HCl (1,63 g) oppløses i 100 ml MeOH. Katalytisk hydrogenering over Pd/C gir 1,14 g (+)-VII·HCl, smp. 261-263°C. Optisk rotasjon: +67,8° (c, 1,0).

(-)-2-amino-5-fluor-8-metoksytetralinhydroklorid

[(-)-VII·HCl]

Fremstilt som beskrevet for (+)-VII·HCl men med utgangspunkt i (-)-VII·HCl. Utbytte 99 %, smp. 262-264°C; optisk rotasjon: -67,2°C (c. 1,0).

(+)-5-fluor-8-metoksy-2(dipropylamino)tetralinhydroklorid

[(+)-VIII·HCl]

1-jodpropan (0,89 ml) tilsettes til en blanding av (+)-VIII·HCl (1,01 g) og pulverformig kaliumkarbonat i 30 ml MeCN under nitrogen. Blandingen omrøres ved romtemperatur i 10 dager og i løpet av denne tiden tilsettes 2 porsjoner 0,3 ml 1-jodpropan. Etter tilsetning av dietyleter, filtrering og inndampning renses råproduktet ved kromatografi på aluminiumoksyd (dietyleter/lett petroleum, 1:4) til oppnåelse av 0,90 g (+)-VIII·HCl og, ved ytterligere eluering, 0,23 g (+)-5-fluor-8-metoksy-2-propylaminotetralinhydroklorid, (+)-IX·HCl.

Utbytte 71 %. Gjentatt omkrystallisering gir rent (+)-VIII, smp. 134-135°C. Optisk rotasjon: +78,9° (c 1,0).

(-)-5-fluor-8-metoksy-2-(dipropylamino)tetralinhydroklorid
[(-)-VIII·HCl]

5 Fremstilt som beskrevet for (+)-VIII·HCl, men med utgangspunkt i (-)-VII·HCl. Utbytte 80 %, smp. 134-135°C. Optisk rotasjon: 78,4° (c 1,0).

(+)-5-fluor-8-hydroksy-2-(dipropylamino)tetralinhydrobromid
[(+)-X·HBr]

10 Alt utstyr blir nøye vasket med konsentrert svovelsyre før reaksjonens start. (+)-VIII·HCl (98 mg) tilsettes til (47 %) vandig HBr og tilbakeløskokes under N₂ i 2 timer. Syren avdrives i vakuum ved 100°C. Deretter tilsettes dietyleter to
15 ganger og fjernes ved inndampning. Omkrystallisering fra MeOH/dietyleter gir 75 g (69 %) av (+)-X·HBr, smp. 186-187°C. Optisk rotasjon: +69,4° (c 0,9).

(-)-5-fluor-8-hydroksy-2-(dipropylamino)tetralinhydrobromid,
20 [(+)-XI·HBr]

Fremstilt som beskrevet for (+)-X·HBr. Utbytte 85 %, smp. 186-187°C. Optisk rotasjon: -69,3° (c 1,0).

25 (+)-2-(N-benzyl-N-propylamino)-5-fluor-8-metoksytetralin-
hydroklorid, (+)-XI·HCl

0,13 ml 1-jodpropan tilsettes til en blanding av (+)-VI (0,41 g) og pulverformig kaliumkarbonat (1,22 g) i 10 ml CH₃CN.
30 Blandingen omrøres ved romtemperatur under nitrogen i 31 dager. Ytterligere 1-jodpropan (1,6 ml) tilsettes i porsjoner i løpet av denne perioden. Opparbeidelse som beskrevet for (+)-VIII gir 211 mg (+)-XI·HCl, smp. 152-153°C ved omkrystallisering fra metanol/dietyleter. Optisk rotasjon:
35 +78,7° (c 1,0).

(-)-2-(N-benzyl-N-propylamino)-5-fluor-8-metoksytetralin-
hydroklorid, (-)-XI·HCl syntetiseres på samme måte som (+)-
XI·HCl, men med (-)-VI som utgangsmateriale. Det krystalli-
serer fra EtOH-dietyleter som et hemihydrat, smp. 124-130°C.
Optisk rotasjon: -79,6° (c 1,0).

(-)-5-fluor-8-metoksy-2-propylaminotetralinhydroklorid,
(-)-IX·HCl

(-)-XI·HCl (1,93 g) ble oppløst i 100 ml MeOH og hydrogenert
over Pd/C. Utbytte av (-)-IX·HCl 0,75 g, smp. 208-210°C
(EtOH/dietyleter). Optisk rotasjon: -71,5° (c 1,0).

(+)-IX·HCl ble fremstilt på samme måte, men med utgangspunkt
i (+)-XI·HCl, smp. 207-210°C (EtOH/dietyleter).

(-)-VIII·HCl fra (-)-IX·HCl

Reaksjonen ble utført vesentlig på samme måte som alky-
leringen av (-)-VI med jodpropan som beskrevet ovenfor.

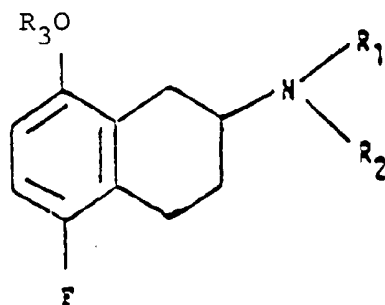
EKSEMPEL 2

(±)-5-fluor-8-hydroksy-2-(dipropylamino)tetralinhydrobromid,
(±)-X ble fremstilt analogt med hydrobromidene av (+)-X og
(-)-X fra forbindelse (±)-VI. Smp. 201-203°C etter krystalli-
sering fra EtOH/dietyleter. Mellomprodukt (±)-VII ble
omdannet uten forutgående rensing til (±)-VIII som krystalli-
serte med 1/4 molekyl vann fra EtOH/dietyleter, smp. 146-
147°C.

P a t e n t k r a v

1.

Analogifremgangsmåte for fremstilling av en terapeutisk aktiv
 5 S-enantiomer av substituerte 2-aminotetraliner med formelen:



(A)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

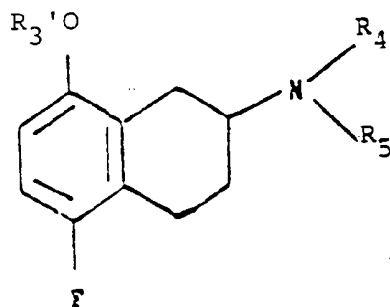
15 hvor R_1 er H, eller C_1 - C_6 alkyl,

R_2 er H, eller C_1 - C_6 alkyl,

R_3 er H, eller C_1 - C_6 alkyl,

og hvor C_1 - C_6 alkyl representerer rette, forgrenede og cykliske
 alkylgrupper med 1-6 karbonatomer, k a r a k t e r i -
 20 s e r t v e d

a) alkylering av en forbindelse med formelen:



(B)

hvor R_3' er C_1 - C_6 alkyl og en av R_4 og R_5 er benzyl og den
 andre er H eller C_1 - C_6 alkyl

a₁) i det tilfellet R_4 eller R_5 er H, reduktiv elimi-
 35 nering av benzylgruppen, eller

a₂) i det tilfellet R₄ eller R₅ er C-C₆alkyl, hydrogen-
erende eliminering av benzyllgruppen,

og eventuelt alkylering av den i a₁) eller a₂) oppnådde
5 forbindelse,

b) og i det tilfellet det er ønsket en forbindelse (I)
hvor R₃ er H, dealkylering ved koking med konsentrert
hydrobromsyre,

10 og/eller, om ønsket, omdannelse av en oppnådd forbindelse til
et farmasøytisk akseptablet salt derav.

2.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av (S)-5-
15 fluor-8-hydroksy-2-(dipropylamino)tetralin eller et salt
derav, k a r a k t e r i s e r t v e d anvendelse av
tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

20

25

30

35