



(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) **NO**

(11) **168530**

(13) **B**

(51) **Int Cl⁵ C 07 D 491/08**

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr 873727
(22) Inng. dag 07.09.87
(24) Løpedag 07.09.87
(41) Alm. tilgj. 09.03.88
(44) Utlegningsdag 25.11.91
(62)

(86) Int. inng. dag og søknadsnummer

(85) Videreføringdag

(30) Prioritet 08.09.86, DE, 3630539

(71/73) Søker/Innehaver Dr. Madaus GmbH & Co, Ostmerheimer Strasse 198, D-5000 Köln 91, DE
Madaus AG, Ostmerheimer Strasse 198, DW-5000 Köln 91, DE

(72) Oppfinner(e) Friedrich Eiden, Gräfeling, DE
Peter Gmeiner, München, DE
Jürgen Schünemann, München, DE

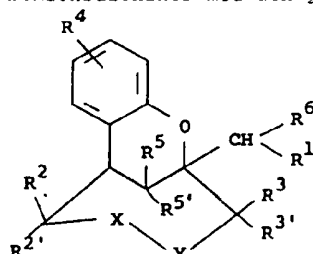
(74) Fullmektig Johan H. Gørbitz, Bryn & Aarflot AS, Oslo

(54) Benevnelse **Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive benzoksazoninforbindelser.**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Det beskrives 2,3,4,5,6,7-heksahydro-2,7-metano-1,5-benzoksazoniner og -1,4-benzoksazoniner med den generelle formel:



hvor R¹ er et hydrogenatom eller et C₁-C₄-alkylradikal, eller sammen med R⁵ eller R^{5'} står for -(CH₂)_n- eller -(CH₂)_n-Z-(CH₂)_m-, hvor n er 2, 3 eller 4 og m og o er 0, 1, 2 eller 3, m + o er 1, 2 eller 3 og Z er et oksygen- eller svovelatom, SO₂- eller NR¹⁰, hvor R¹⁰ er et hydrogenatom, et C₁-C₄-alkylradikal eller C₂-C₃-acylradikal, R² og R^{2'} er hydrogenatomer eller C₁-C₄-alkylradikaler hvor minst det ene er et hydrogenatom, R³ og R^{3'} er hydrogenatomer, C₁-C₄-alkyleller fenyldikaler, hvor minst det ene er et hydrogenatom, R⁴ er et hydrogen- eller halogenatom, et C₁-C₂-alkoksy- eller C₁-C₄-alkylradikal eller en hydroksygruppe, og hvor substituentene har orto- eller para-stilling til oksygenatomet, R⁵ og R^{5'} er hydrogenatomer eller sammen med R¹ har den ovenfor angitte betydning, R⁵ er et hydrogenatom eller et C₁-C₄-alkylradikal og X er NR⁷ og Y er CH₂ eller, X er CH₂ og Y er NR⁷, hvor R⁷ er et hydrogenatom eller et C₁-C₄-alkylradikal; og de farmakologisk akseptable salter derav. Fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene og farmasøytiske preparater som forbindelsene inngår i, er beskrevet. Forbindelsene har en sterkt analgetisk virkning, få bivirkninger og er ikke vanedannende.

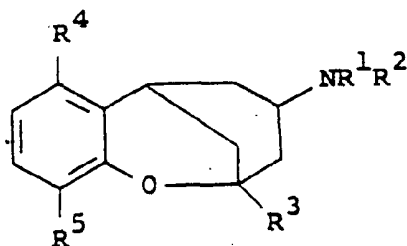
Foreliggende oppfinnelse angår fremstillingen av nye 2,3,4,5,6,7-heksahydro-2,7-metano-1,5-benzoksazonin og -1,4-benzoksazoninforbindelser som har terapeutisk virkning.

I senere tid er det syntetisert adskillige forbindelser med det formål å utvikle effektive analgetika som ikke har kjente analgetikas bivirkninger. I denne sammenheng skal forbindelser med morfinlignende struktur samt salicylsyre-derivater, spesielt nevnes.

Forbindelser med morfinlignende struktur, for eksempel substituerte pyridinkarboksylsyre-derivater, har vanedannende egenskaper (se A.M. Washton, R.B. Resnick og R.A. Rawson, 1979, Proceedings of the 41st Annual Scientific Meeting of the Committee on Problems of Drug Dependence, NIDA Res. Monogr. GPO, (under trykking); D.R. Jasinski, W.R. Martin & R. Hoeldtke, Clin. Pharmacol. Ther., 11, 385-403/1979 og D.R. Jasinski, W.R. Martin og R. Hoeldtke, Clin. Pharmacol. Ther., 12, 613-649/1971). Forskjellige syntetiske analgetika som i enkelte tilfeller avviker klart fra morfinstrukturen, har imidlertid disse egenskapene i mer eller mindre markert grad.

Salicylsyre-derivater oppviser dårlig gastrointestinal forlikelighet og fører til nyreskader ved langvarig bruk (se E. Arrigoni-Martelli, Inflammation and Antiinflammatories, pub. Spectrum, New York, 343 et seq., 1977; P.L. Boardman & E.D. Hart, Clinical Measurement of the antiinflammatory effects of salicylates in rheumatoid arthritis, B.M.J., 4, 264-268/1967; og H.E. Paulus & M.W. Whitehouse, Nonsteroid antiinflammatory agents, Ann. Rev. Pharmacol., 13, 107-125/1973).

Europeisk patentsøknad publikasjon nr. 024843 beskriver sentralnervesystem-påvirkende forbindelser med den generelle formel:



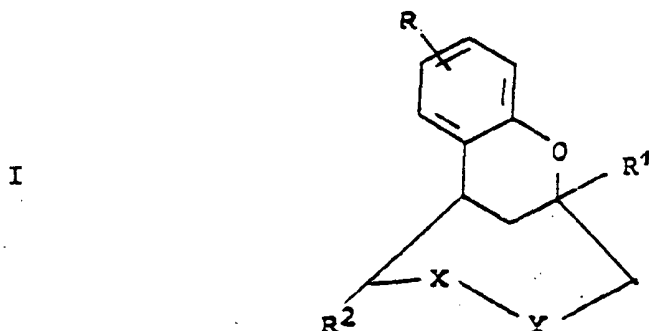
(II)

168530

2

Vesttysk patent 24 22 309 beskriver 2,3,4,5,6,7-heksahydro-1,6-metano-1H-4-benzazonin-derivater som utgjør analgetika, antitussiva og sedativa. Begge forbindelsesklasser har kun en begrenset strukturell likhet med forbindelsene fremstillet i henhold til oppfinnelsen. Vi har gjort det overraskende funn at forbindelser med den generelle formel (I) er sterkt virksomme analgetika med svake bivirkninger og uten tilvenningsegenskaper.

I henhold til foreliggende oppfinnelse fremstilles forbindelser med den generelle formel:



hvor R^1 er et C_1 - C_4 -alkylradikal, R^2 er et hydrogenatom eller et C_1 - C_4 -alkylradikal, R er et hydrogenatom eller et C_1 - C_2 -alkoksyradikal, R er et hydrogenatom eller et C_1 - C_2 -alkoksyradikal, og X er NR^3 og Y er CH_2 , eller X er CH_2 og Y er NR^3 , idet R^3 utgjør et hydrogenatom eller et C_1 - C_4 -alkylradikal; og de farmakologisk akseptable salter derav.

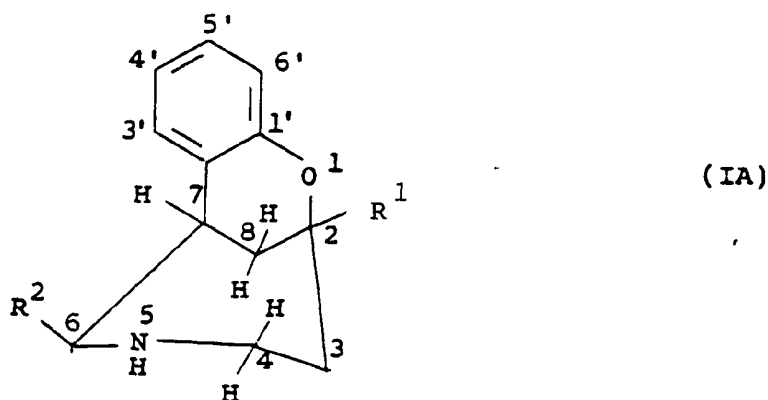
I henhold til foreliggende oppfinnelse kan C_1 - C_4 -alkylradikalene være rettkjededede eller forgrenede. C_1 - C_4 -alkylradikalet er fortrinnsvis et metyl-, etyl- eller isopropylradikal, hvorav metylradikalet spesielt er å foretrekke.

Forbindelser med den generelle formel (I) danner lett salter med god fysiologisk forlikelighet. Slike salter dannes for eksempel med uorganiske syrer, så som saltsyre, hydrogenbromidsyre og svovelsyre, og med organiske syrer, så som eddiksyre, vinsyre, dibenzoylvinsyre, sitronsyre, eplesyre og fumarsyre.

Forbindelser med den generelle formel (I) foreligger vanligvis som racemater, men kan spaltes i de optiske antipoder og benyttes som de rene optiske antipoder.

Forbindelser med den generelle formel (I) og derivater derav, er hittil ikke beskrevet i litteraturen. De utgjør således en ny strukturtype med uvanlig fordelaktige farmakologiske egenskaper.

Blant forbindelsene med formel (I) har regioisomerene med nitrogenatomet i 5-stilling sterk effekt. Spesielt virksomme forbindelser av denne undergruppe har den generelle formel:



hvor R^1 er et C_1 - C_4 -alkylradikal, og R^2 er et hydrogenatom eller et C_1 - C_4 -alkylradikal.

Eksempler innen denne undergruppe innbefatter 2,3,4,5,6,7-heksahydro-2-metyl-2,7-metano-1,5-benzoksazonin (IA: R^1 er metyl og R^2 er et hydrogenatom) og 2,3,4,5,6,7-heksahydro-2,6-dimetyl-2,7-metano-1,5-benzoksazonin (IA; R^1 og R^2 er begge metyl).

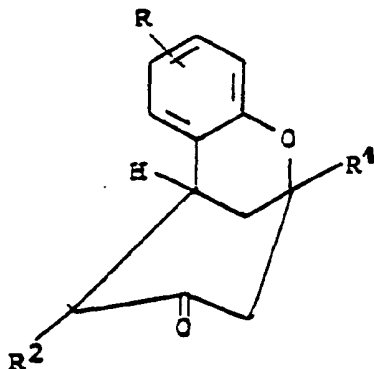
Av spesiell betydning for effekten av forbindelsene (I) er den innbyrdes romlige anordning av en heksahydroazepinring i forhold til et dihydrobenzopyranringsystem. Den spesielle relative posisjon av disse ringsystemene i forhold til hverandre, er også ansvarlig for den sterke effekt av forbindelsene (IA).

Forbindelsene med den generelle formel (I), hvor R^3 er et hydrogenatom, kan fremstilles ved å gå ut fra de korresponderende laktamer med den generelle formel (I), hvor X er NH og Y er CO, eller hvor X er CO og Y er NH, mens de øvrige substituenten har de ovenfor angitte betydninger. Fra disse laktamene kan forbindelser med den generelle formel (I), hvor R^3 er et hydrogenatom, oppnås ved reduksjon. For dette formål kan det benyttes komplekse hydrider, boran, katalytisk hydrogenering eller andre kjente reduksjonsmetoder. Spesielt fordelaktig er bruk av litiumaluminiumhydrid i et inert oppløsningsmiddel, for eksempel dietyleter, dioksan eller tetrahydrofuran. For mindre reaktive laktamer eller for slike som danner komplekser med litiumaluminiumhydrid, har tilsetning av en aktivator, for eksempel aluminiumtriklorid, til reaksjonsblandingen vist seg å være fordelaktig.

Forbindelser med formel (I), hvor R^3 er et C_1 - C_4 -alkylradikal, kan, når det er tale om metylforbindelsen, fortrinnsvis oppnås ved N-metylering etter Leuckart-Wallach (maursyre/formaldehyd eller andre aldehyder) eller helt generelt, med et alkyleringsmiddel R^3X_1 i nærvær av en base. I dette tilfelle er R et C_1 - C_4 -alkylradikal og X_1 et halogenatom, en sulfonatgruppe eller en annen gruppe som lett kan fjernes. Alkyleringen kan dessuten oppnås ved N-acylering og påfølgende reduksjon, for eksempel med litiumaluminiumhydrid.

De tidligere ukjente laktamer med generell formel (I), hvor X er NH og Y er CO, eller hvor X er CO og Y er NH, kan med fordel fremstilles fra ketoner med den generelle formel:

IV



hvor R^1 , R^2 og R har de betydninger som ovenfor er angitt i forbindelse med den generelle formel (I).

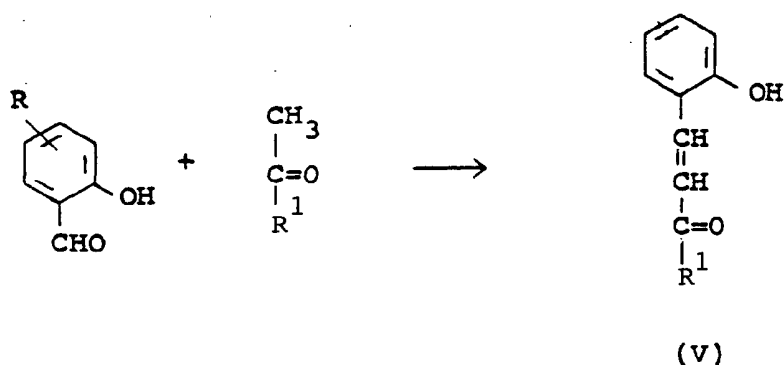
Ved omdannelse av ketoner med den generelle formel (IV) til laktamer med formel (I), hvor X er NH og Y er CO, eller hvor X er CO og Y er NH, foretas hensiktsmessig en Schmidt-omleiring med hydrogenazidsyre i nærvær av en katalysator.

Ved Schmidt-omleiringen som skjer ved omsetningen med hydrogenazidsyre, er det mulig å omdanne det cykliske keton (IV) i en entrinns-prosess til et laktam med formel (I), hvor X er NH og Y er CO, eller hvor X er CO og Y er NH. Til dette formål benyttes hydrogenazidsyre som frigjøres fra natriumazid med en syre. Som ytterligere katalysator for omsetningen kan det benyttes konsentrert svovelsyre, konsentrert saltsyre, Lewis-syrer og andre forbindelser (se for eksempel A.L.J. Beckwith i J. Jabicki, "The Chemistry of the Amides", pp. 137-145, Pub. Interscience, New York, 1970). Reaksjonen utføres fortrinnsvis med natriumazid i iseddik i nærvær av konsentrert svovelsyre.

Når R^2 er hydrogen, oppnås ved Schmidt-reaksjonen to regioisomerer av laktamene, hvor X er NH og Y er CO, eller hvor X er CO og Y er NH i den generelle formel (I). En separering av isomerene kan oppnås ved krystallisasjon, kolonnekromatografi, HPLC og andre kjente separeringsteknikker. På denne måte kan regioisomerene oppnås i ren form. Alternativt, kan blandingen

av regioisomere laktamer underkastes en direkte reduksjon for å gi aminer med den generelle formel (I), hvor R^3 er et hydrogenatom. En separasjon av de to regioisomerene med generell formel (I), hvor X er NH og Y er CH_2 , eller hvor X er CH_2 og Y er NH, kan også oppnås på amintrinnet. Det er herunder mulig å benytte fraksjonert krystallisasjon eller utfelling, kolonnekromatografi, HPLC og lignende prosesser. Når R^2 er et alkylradikal, oppnås isomerene kun med nitrogen i 5-stilling (for eksempel IA og IB) og reaksjonen skjer da regioselektivt.

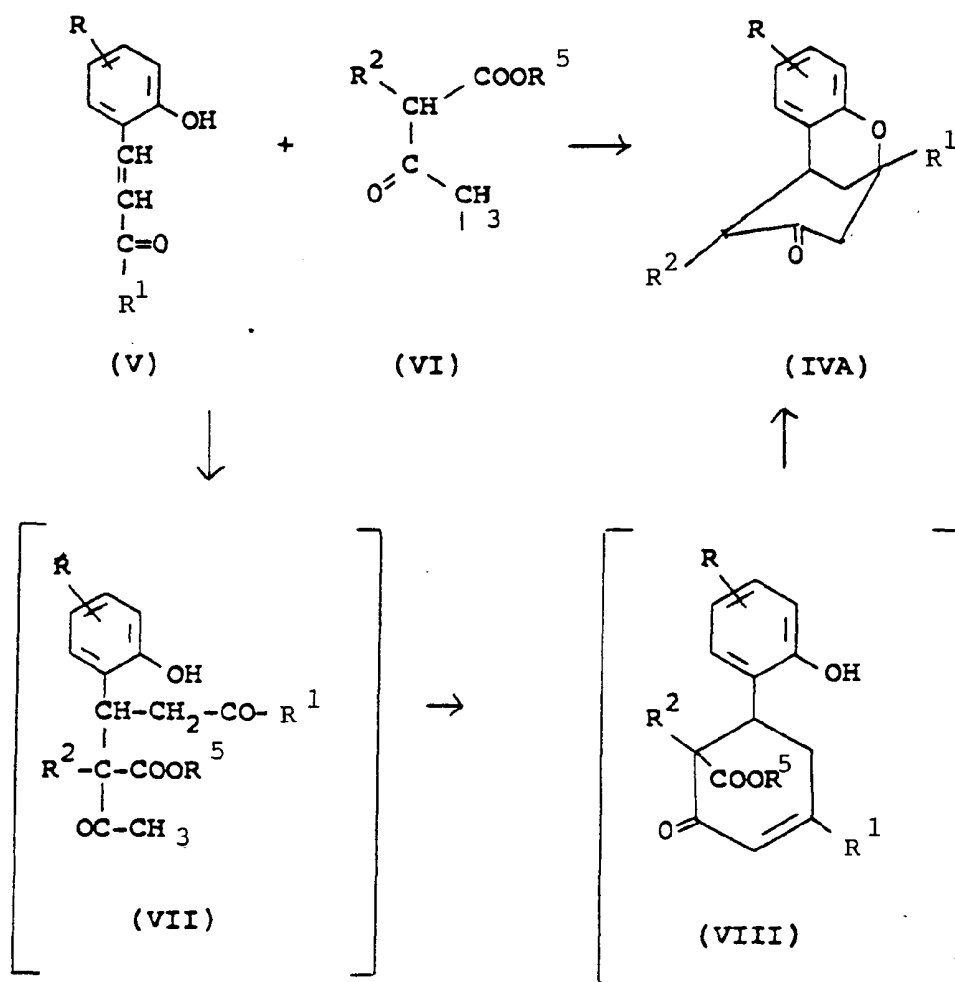
Enkelte forbindelser med den generelle formel (IV) og deres fremstilling er allerede kjent fra litteraturen (se R. Kuhn & D. Weiser, Chem. Ber., 88, 1601/1955; Europeisk patent-søknad nr. 80302724.2; og F. Eiden & P. Gmeiner, Arch. Pharm., 319, 431/1986). En rekke forbindelser med formel (IV) er imidlertid ukjente. De kan syntetiseres i et stort utvalg etter den etterfølgende metode som i prinsippet er kjent. Fra et substituert salicylaldehyd og et metylketon fremstilles da de lett tilgjengelige enoner med den generelle formel (V):



hvor R^1 er et C_1 - C_4 -alkylradikal og R er et hydrogenatom eller et C_1 - C_2 -alkoksy-radikal, og hvor substituentene befinner seg i orto- eller para-stilling til oksygenatomet.

Kondensasjonen til forbindelser med den generelle formel (V) skjer for eksempel i nærvær av en base og fortrinnsvis i vandig oppløsning med et alkalimetallhydroksyd.

Forbindelser med den generelle formel (V) omsettes så etter en Robinson-kondensering med en CH-sur karbonylforbindelse, fortrinnsvis med et acetoeddiksyreester(R⁵)-derivat med formel (VI) etter følgende reaksjonsskjema:



hvor R^1 er et C_1 - C_4 -alkylradikal, R^2 er et hydrogenatom eller et C_1 - C_4 -alkylradikal, R er et hydrogenatom eller et C_1 - C_2 -alkoksy-radikal, hvor substituenten kan ha orto- eller para-stilling til oksygenatomet, og R^5 er et C_1 - C_4 -alkyl- eller tert-butyldradikal.

Omsetningen av forbindelser med formel (V) og (VI) utføres fortrinnsvis i en C_1 - C_4 -alkohol i nærvær av en base. Reaksjonen utføres fortrinnsvis i vannfri etanol i nærvær av natriumetylat, eller i etanol etter tilsetning av små mengder sterkt konsentrert vandig oppløsning av et alkalimetallhydroksyd. Reaksjonen kan utføres ved temperaturer fra 0 til 100°C , fortrinnsvis ved romtemperatur eller ved oppløsningsmidlets kokepunkt.

Reaksjonen skjer via en Michael-addisjon som gir et mellomprodukt med den antatte generelle formel (VII) som deretter cycliseres til et cykloheksan-derivat med den antatte generelle formel (VIII), som så dekarboksyleres og som med fenolatet danner en ring av type (IVA). Av (VII) i reaksjonsskjemaet fremgår det at karbonylgruppen i det opprinnelige enon (V) reagerer med CH_3 -radikalet av acetoeddiksyre-delen.

I stedet for acetoeddiksyre-esteren med den generelle formel (VI), kan det også benyttes andre CH-sure karbonylforbindelser.

Som allerede nevnt, er forbindelsene (I), fremstillet i henhold til foreliggende oppfinnelse, samt forbindelser med den generelle formel (IV), meget effektive analgetika med ubetydelige bivirkninger. I motsetning til kjente opiater, fører inntak av disse forbindelsene ikke til tilvenning. For de farmakologiske undersøkelser som er beskrevet i det følgende, ble det benyttet NMRI-hannmus med en vekt på 15-30 g. Dyrene ble holdt under vanlige laboratoriebetingelser, valgt ut vilkårlig og utsatt for skifte mellom lys og mørke etter en 12-timers rytme. De ble gitt standardfôr og vann ad libitum inntil eksperimentene startet.

Testforbindelsene ble gitt i et volum på 10 ml/kg/legemsvekt per mus. Som bæremiddel ble det benyttet fysiologisk natriumkloridoppløsning eller en suspensjon av 0,5% tragant i fysiologisk natriumkloridoppløsning.

De eksperimentelle resultatene er angitt som gjennomsnittsverdier med en middelfeil på gjennomsnittsverdien på ($\bar{x} \pm$ S.E.M.). ED₅₀-verdiene ble beregnet i henhold til Litchfield and Wilcoxon (J. Pharmacol. Exp. Ther., 96, 99/1949). Forbindelsene ble herunder testet i 4 doseringer ($p < 0,5$).

For signifikans-beregningen ble Student's t-test benyttet (se Angewandte Statistik, pub. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 242/1983), så vel som "range sum test" av Mann & Withney (Ann. Math. stat., 50, 1818/1947).

1. Analgetisk effekt

1.1 I eddiksyre-testen hvor dyrene krymper seg i smerte (se R. Koster et al., Fed. proc., 18, 412/1954), ble de typiske strekkebevegelsene omtalt som "krymping", frembragt ved intra-peritoneal administrasjon av 0,6% eddiksyreoppløsning. 30 minutter forut for dette ble testsubstansene gitt subkutant (s.p.) eller oralt (p.o.) til dyrene. 3 minutter etter administrasjon av eddiksyreoppløsningen ble det totale antall strekkende bevegelser registrert over et tidsrom på 10 minutter. Reduksjonen i strekkereaksjoner som følge av testforbindelsen sammenlignet med kontrollgrupper som ikke var behandlet på forhånd, ble benyttet for bestemmelse av den prosentuelle hemmende virkning. De grafisk bestemte ED₅₀-verdier (reduksjon

168530

10

av strekkreaksjonene til 50% av nivået for kontrollgruppen; 6 til 12 dyr per doseringsgruppe) er angitt i den etterfølgende tabell I.

Tabell I

Forbindelse fra Eks. nr.	s.c.	p.o.	kvosient p.o./s.c.
1	13,0 (6,7-25,1)	21,5 (9,2-50,3)	1,65
± 4	13,8 (8,0-23,7)	20,0 (10,2-39,4)	1,45
Tramadol	7,8 (5,2-11,8)	10,2 (5,1-19,6)	1,31

Virkningen av forbindelsene fremstillet i henhold til oppfinnelsen er således sammenlignbare med virkningen for den kjente forbindelse Tramadol, dvs. 2-[(dimetylamino)-metyl]-1-(3-metoksyfenyl)-cykloheksanol. Som for Tramadol er forbindelsene noe mindre effektive oralt enn subkutan.

1.2 Naloxon-antagonistvirkning i krympetesten

20 minutter før subkutan administrasjon av testforbindelsen ble dyrene gitt 20 mg/kg Naloxon-hydroklorid subkutan. Den videre utførelse av eksperimentet var som beskrevet ovenfor. De oppnådde resultatene er angitt i den følgende tabell II.

Tabell II

Forbindelse fra Eks.nr.	Dose mg/kg	% hemmende virkning $\pm$ SEM		Forandring i %
		uten Naloxon	med Naloxon	
1	50	84,6 $\pm$ 7,7	91,8 $\pm$ 3,3	7,2
	25	58,9 $\pm$ 10,1	65,5 $\pm$ 6,5	6,6
	12,5	33,2 $\pm$ 3,2	39,7 $\pm$ 10,4	6,5
$\pm$ 4	50	84,9 $\pm$ 2,7	88,4 $\pm$ 11,6	3,5
	25	64,0 $\pm$ 5,0	80,1 $\pm$ 6,8	16,1
	12,5	57,0 $\pm$ 7,6	52,0 $\pm$ 1,5	5,0
Tramadol	20	91,2 $\pm$ 2,0	60,5 $\pm$ 2,9	30,7
	10	69,4 $\pm$ 5,5	30,4 $\pm$ 9,9	39,0

Det fremgår at forbindelsene fremstillet i henhold til oppfinnelsen ikke taper sin hemmende virkning under "krympe"-testen, selv ikke når dyrene på forhånd er behandlet med Naloxon. Forskjellen i prosentuell hemmende virkning med og uten Naloxon-behandling er ikke statistisk signifikant ($t = 0,37 - 1,96$, $0,1 < p < 0,7$).

I motsetning til dette, er den hemmende virkning av Tramadol, som ansees som en svak Naloxon-antagonist, etter forbehandling av forsøksdyrene med Naloxon, statistisk signifikant lavere ($t = 8,41$, $p < 0,01$).

1.3 Varmeplate-testen

Denne test er beskrevet av P.A.J. Janssen og A. Jageneau (J. Pharm. Pharmacol., 9, 381/1957).

30 og 60 minutter etter subkutan administrasjon av testforbindelsene ble forsøksdyrene anbragt på en metallplate som på overflaten ble holdt konstant ved 54°C. Tidsforløpet inntil innsettende smertereaksjon (dyret står på bakføttene og slikker eller gnir forlabbene sammen eller hopper). I en

forutgående test var dyrenes gjennomsnittlige reaksjonstid bestemt gjennom tre målinger med 15 minutters intervaller.

De etterfølgende ED₅₀-verdier er definert som 50% økning av reaksjonstiden som følge av testforbindelsen sammenlignet med gjennomsnittsverdien for den forutgående test for ubehandlede dyr (5 til 10 dyr/doseringsgruppe). Følgende resultater ble oppnådd:

Forbindelse fra Eksempel 4: 12,0 mg/kg (4,2 - 34,4)

Forbindelse fra Eksempel 1: 13,8 mg/kg (5,7 - 33,1)

Ved varmeplate-testen oppviste de undersøkte nye forbindelser resultater som var sammenlignbare med resultatene fra "krympe"testen (subkutan administrasjon).

2. Utvikling av avhengighet.

Abstinens-hopp hos mus (se J.K. Saelens et al., Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 190, 213/1971).

Mus som er blitt avhengige av morfin eller andre opiater, viser fluktreaksjon ved behandling med morfinantagonister (se F. Huidobro & C. Maggiolo, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 158, 97/1965); E.L. Way et al., Science, 162, 1290/1968). Fluktreaksjonen manifesterer seg ved meget energiske hoppe-reaksjoner som vedvarer i ca. 10 minutter. Ut fra antallet av reagerende dyr og spesielt fra hopp-frekvensen per dyr, kan styrken av abstinenssymptomene og derved graden av avhengighet av testforbindelsen, utledes.

Utførelse:

Test- og standardforbindelser ble gitt subkutan med økende dosering i løpet av 2 dager i henhold til skjemaet vist i Tabell III.

Tabell III

Dose mg/kg	kl. 10,00	kl. 11,00	kl. 12,00	kl. 14,00	kl. 16,00
1. dag	6,25	12,5	25,0	50,0	50,0
2. dag	50,0	-	50,0	Naloxon 39 mg/kg	-

For å utløse abstinens-hoppene fikk dyrene intraperitonealt tilført 30 mg/kg Naloxon-hydroklorid 2 timer etter siste administrasjon av testforbindelsen.

Umiddelbart etter administrasjon av Naloxon ble dyrene hver for seg anbragt i et 5 liter glassbeger. Antall hoppende bevegelser ble deretter registrert i løpet av 10 minutter. Ved vurderingen ble både antallet av reagerende dyr og gjennomsnittsansnittet hopp per dyr benyttet.

Inntil administrasjonen av Naloxon ble dyrene i Naloxon-kontrollgruppen behandlet med 0,9% vandig oppløsning av natriumklorid (6 dyr/doseringsgruppe).

De oppnådde resultater er samlet i den følgende Tabell IV.

Tabell IV

Test- forb.	Antall dyr	% reagerende dyr	Gjennomsnitt hoppantall/ dyr/10 minutter
NaCl- kontroll	6	0	0
Eks. 1	6	0	0
± Eks. 4	6	0	0
Tramadol HCl	6	83,3	12,5
Morfin HCl	6	100	38,8

Det fremgår av tabellen at forbindelsene fremstillet i henhold til oppfinnelsen ikke har noen vanedannende virkning.

3. Påvirkning av amfetamin-gruppetoksisiteten

Testforbindelsenes påvirkning av mortaliteten for amfetamin-behandlede, aggregerte mus, ble undersøkt. Doseringen av d-amfetamin var 15 mg/kg, hvilket skulle gjøre det mulig å fastslå ikke bare synergisme, men også antagonisme overfor en sympatomimetisk forbindelse.

Utførelse:

30 minutter etter subkutan administrasjon av testforbindelsen fikk dyrene subkutan tilført 15 mg/kg d-amfetamin-sulfat. Antallet døde dyr ble registrert etter 2, 4 og 7 timer. For å opprettholde gruppens størrelse ble døde dyr erstattet med ubehandlede dyr (6 dyr/doseringsgruppe). De oppnådde resultater er samlet i den følgende Tabell V.

Tabell V

Test-forb.	Dose mg/kg	Antall dyr	% dødsfall			% totalt
			etter 2 t.	etter 4 t.	etter 7 t.	
Amfetamin kontroll-gruppe	15 mg s.c.	12	0	33	0	33,3
Eks. 1	50 mg	6	0	16,7	0	16,7
	25 mg	6	0	0	16,7	16,7
± Eks. 4	50 mg	6	0	0	33,3	33,3
	25 mg	6	16,7	0	0	16,7

Det fremgår av Tabellen at forbindelsene fremstillet i henhold til oppfinnelsen, hverken oppviser synergistisk eller antagonistisk virkning overfor amfetamin.

4. Påvirkning av heksobarbitalnarkose.

Testforbindelsene ble gitt subkutan til 5 dyr per doseringsgruppe. Etter 30 minutter ble det intraperitonealt gitt 10 mg/kg heksobarbitalnatrium. 2 til 3 minutter etter

denne injeksjon lot dyrene seg legge på ryggen. For hvert dyr ble det foretatt målinger av tiden i minutter fra start av inntatt ryggstilling det tidspunkt da dyrene selv to påfølgende ganger inntok opprettstående stilling. De oppnådde resultater er samlet i den følgende Tabell VI.

Tabell VI

Test-forb.	Dose mg/kg	Narkose-periode i min. $\pm$ SEM	Forandring i forhold til hekso-barbitalnatrium i min.	P
$\pm$ Eks. 4	50 sc.	39 $\pm$ 12,4	- 53,4	p 0,025
	25 sc.	63 $\pm$ 21,0	- 29,4	n.s.
kodein-fosfat	50 sc.	143,6 $\pm$ 10,5	+ 51,2	p 0,025
amfetamin sulfat	1,0 sc	49,2 $\pm$ 14,6	-43,2	p 0,05
hekso-barbital	100 ip	92,4 $\pm$ 17,1	-	

n.s. = ikke signifikant.

Som forventet fører forbindelsen fra Eksempel 4 ved en dosering på 50 mg/kg til en statistisk signifikant forkortelse av narkoseperioden.

5. Test med henblikk på ataksi

Den roterende stang (se F. Gross et al., Schweiz. Med. Wschr., 85, 305/1955) ble benyttet.

5 dyr per doseringsgruppe ble oppøvet til å holde seg på en horisontalt roterende plaststang (16 rpm.). 40, 80 og 120 minutter etter subkutan administrasjon av testforbindelsene ble dyrene testet igjen. Av antallet dyr som falt ned før tiden, ble forstyrrelsen av bevegelseskoordineringen bestemt. De oppnådde resultater er samlet i den følgende Tabell VII.

168530

16

Tabell VII

Test- forb.	Dose mg/kg	Forandring av oppholdstiden i % <u>sammenlignet med kontrollgruppen</u>		
		etter 40 min.	etter 80 min.	etter 120 min
Eks. 1	50	-17	0	-8
	25	0	-8	0
Eks. 4	50	0	0	-2
	25	-13	-17	-12
Diazepam	5	-87	-73	-22
Feno- barbital	30	-29	-21	-37
	50	-54	-46	-42

Det fremgår at forbindelsene fremstillet i henhold til oppfinnelsen ikke har nevneverdig innvirkning på dyrenes bevegelseskoordinering.

6. Tonusreduksjon i tverrstripet muskulatur.

Den anvendte test er beskrevet av J.P. Chambon et al., (Arzneimittelforschung (Drug Research), 35 (II), (10), 1572/1985).

5 dyr per doseringsgruppe ble anbragt med forlabbene på en horisontal metallstang (diameter 3 mm, lengde 20 cm) som var festet 30 cm over en laboratoriebank. I løpet av 5 sekunder klatret mus med normal muskeltonus opp på staven med minst én bakfot.

40, 80 og 120 minutter etter subkutan administrasjon av testforbindelsen, ble dyrene igjen testet for denne tilbøyelighet og antall inkapable dyr ble registrert.

Resultatene av denne undersøkelse er sammenlignbare med verdiene oppnådd ved testing for ataksi. Forbindelsene fra Eksempel 1 og 4 viste således ved en dosering på 50 mg/kg, en muskelrelakserende virkning på kun 20% og ved 25 mg/kg på 13%.

Ved en dosering på 5 mg/kg oppviste diazepam en relakserende virkning på 93%.

7. Antidepressiv virkning

Reserpin-reverseringstesten (se G. Zettler, K. Mahler & F. Daniel, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmacol., 238, 468/1960; ibid. 236, 422/1958) ble benyttet. 30 minutter etter subkutan administrasjon av testforbindelsene fikk dyrne (6 dyr per doseringsgruppe) subkutant tilført 40 mg/kg tetrabenazine oppløst i 0,5% vandig ascorbinsyreoppløsning. 30 og 60 minutter etter tetrabenazine-administrasjonen ble dyrene anbragt på en loddrett stang (lengde 90 cm, diameter 1,5 cm) omviklet med 0,2 cm tykk tråd) og observert i 30 sekunder. De dyr som forble urørlige i dette tidsrom ble vurdert som kataleptiske. Graden av ptosis var bestemt på forhånd.

Forbindelsene fra Eksempel 1 og 4 i dosering på 50 og 25 mg/kg influerte ikke symptomene indusert av tetrabenazine (katalepsi, ptosis).

Gjentatte opiatreseptor affinitetsmålinger hadde vist at de virksomme forbindelsene bare hadde en svak affinitet og følgelig også heller ikke hadde en C-affinitet. Det er mulig at det foreligger en fullstendig forskjellig virkningsmekanisme.

Forbindelsene fremstillet i henhold til oppfinnelsen kan gis oralt eller parenteralt, for eksempel intravenøst, subkutant, intramuskulært eller intrakutant. Doseringen avhenger i første rekke av administrasjonsform og formålet med terapien. Både størrelsen av de enkelte doser og administrasjonsskjemaet kan best fastslås på basis av individuell vurdering av den aktuelle sykdom. Normalt vil den individuelle dose ligge i området fra ca. 10 til 80 mg, fortrinnsvis i området fra ca. 20 til 60 mg.

Den akutte giftighet av forbindelsene fremstillet i henhold til foreliggende oppfinnelse, er lav ($LD_{50} > 250$ mg/kg for rotter).

I de etterfølgende, illustrerende Fremstillinger og eksempler er NMR-data angitt i form av δ -verdier.

Fremstillinger

- A. Fremgangsmåte for fremstilling av mellomprodukter med den generelle formel (I) med $X = NH$ og $Y = CO$ eller

168530

18

X = CO og Y = NH.Generell fremgangsmåte (Schmidt-reaksjon (AV - 1)):

0,045 mol av et keton med den generelle formel (IV) og 0,062 mol natriumazid ble oppløst i 33 ml iseddik og dråpevis blandet med 6,6 ml konsentrert svovelsyre. Etter at skummingen opphørte, ble ytterligere 10 ml iseddik tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt i 20 minutter ved romtemperatur og i 2-3 timer ved 45-50°C. Reaksjonsblandingen ble deretter forsiktig tilsatt til 350 ml av en 10% vandig oppløsning av natriumkarbonat, hvorpå oppløsningen ble kvantitativt utristet med dietyleter og den organiske fase vasket med litt 2N vandig natriumhydroksydoppløsning. Etter tørking av den organiske fase, ble den inndampet på en rotasjonsfordamper (fraksjon A). De kombinerte vandige oppløsningene ble nøytralisert, på nytt kvantitativt utristet med dietyleter, og eteroppløsningen ble tørket og inndampet (fraksjon B).

Fremstilling 1

Ifølge generell fremgangsmåte AV-1, ble det fra 2H-5,6-dihydro-2-metyl-2,6-metano-1-benzoksazin-4(3H)-on (angående fremstilling av denne, se T.A. Forster og I.M. Heilbron, J. Chem. Soc. London, 125 og 340/1924; samt R.Kuhn & O. Weiser, Chem. Br., 88, 1601/1955), oppnådd 5,08 g av fraksjon A som inneholdt forbindelse 10 og 11, ifølge ¹H-NMR i forholdet 6:5 (utbytte av forbindelsene 10 + 11 = 52% av det teoretiske). Ved gjentatt omkrystallisasjon fra etylacetat ble det oppnådd ren forbindelse 11. 5H-2,3,6,7-tetrahydro-2-metyl-2,7-metano-1,4-benzoksazonin-5-on (forbindelse 11) ble oppnådd i form av farveløse krystaller; smp. 165°C (for forbindelse 10, se Fremstilling 2).

Analyse av C₁₃H₁₅NO₂ (m.v. 217,3)

Beregnet: C, 71,8%; H, 6,96%; N, 6,45%;

Funnet: C, 71,7%; H, 6,91%; N, 6,46%

molekylvekt 217 (ms)

IR (KBr): 3200, 3080, 2980, 1650, 1580 cm⁻¹¹H-NMR (CDCl₃): 1,4 (s, 3H); 2,1 (d, J=3Hz, 2H); 2,85 (d, J=5Hz, 2H); 3,1-3,4 (m, 3H); 6,05 (m, 1H, H/D utveksling); 6,7-7,3 (m, 4H) ppm.

Fremstilling 2

Moderluten oppnådd i Fremstilling 1 etter etylacetat-omkrystalliseringen, ble inndampet og residuet omkrystallisert fra toluen. Det ble oppnådd farveløse krystaller av 4H-2,3,6,7-tetrahydro-2-metyl-2,7-metano-1,5-benzoksazonin-4-on (forbindelse 10); smp. 146°C.

Analyse av $C_{13}H_{15}NO_2$ (m.v. 217,3)

Beregnet: C, 71,8%; H, 6,96%; N, 6,45%

Funnet: C, 71,6%; H, 6,92%; N, 6,47%

molekylvekt 217 (ms)

IR (KBr): 3200, 3080, 2980, 1650, 1580 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$): 1,5 (s, 3H); 2,1 (d, $J=3Hz$, 2H); 2,8 (s, 2H); 3,2 (m, 2H); 3,5 (m, 1H); 6,0 (m, 1H, H/D-utveksling), 6,7-7,35 (m, 4H).

Fra fraksjon B i Fremstilling 1 ble det ved omkrystallisering fra etanol, oppnådd farveløse krystaller av 2H-3,4,5,6-tetrahydro-6(2-hydroksyfenyl)-4-metyl-azepin-2-(1H)-on, i 21% utbytte; smp. 187°C.

Fremstilling 3

Ifølge den generelle fremgangsmåte AV-1 ble det fra 2H-5,6-dihydro-2,5-dimetyl-2,6-metano-1-benzoksazin-4-(3H)-on, oppnådd en fraksjon A som etter omkrystallisering fra etylacetat, ga farveløse krystaller av 4H-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dimetyl-2,7-metano-1,5-benzoksazonin-4-on i et utbytte på 6,34 g; (61% av det teoretiske); smp. 164°C.

Analyse av $C_{14}H_{17}NO_2$ (m.v. 231,3)

Beregnet: C, 72,7%; H, 7,41%; N, 6,06%

Funnet: C, 73,0%; H, 7,14%; N, 6,01%

molekylvekt 231 (ms)

IR (KBr): 3280, 3040, 2950, 1650, 1580 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$): 1,3 (d, $J=7Hz$, 3H); 1,45 (s, 3H); 2,15 (d, $J=7Hz$, 2H); 2,85 (s, 2H); 2,9 (m, 1H); 3,85 (m, 1H); 5,2 (m, H/D-utveksling); 6,7-7,35 (m, 4H) ppm.

168530

20

Fremstilling 4

Ifølge den generelle fremgangsmåte AV-1 ble det fra 2H-5,6-dihydro-8-metoksy-2,5-dimetyl-2,6-metano-1-benzoksazin-4-(3H)-on, etter omkrystallisasjon fra etylacetat, oppnådd farveløse krystaller av 4H-2,3,6,7-tetrahydro-9-metoksy-2,6-dimetyl-2,7-metano-1,5-benzoksazonin-4-on i et utbytte på 8,25 g (70,2% av det teoretiske); smp. 194°C.

Analyse av $C_{15}H_{19}NO_3$ (m.v. 261,3)

Beregnet: C, 68,9%; H, 7,33%; N, 5,36%

Funnet: C, 69,1%; H, 7,15%; N, 5,43%

molekylvekt 261 (ms)

IR (KBr): 3210, 3080, 2990, 1655 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$): 1,3 (d, $J=7Hz$, 3H); 1,4 (s, 3H); 2,15 (d, $J=4Hz$, 2H); 2,8 (s, 2H); 2,85 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,8 (m, 1H); 5,45 (m, 1H); H/D-utveksling); 6,55 (m, 1H); 6,8 (d, $J=2Hz$, 2H) ppm.

Fremgangsmåte for fremstilling av ketoner med den generelle formel (IV) fra karbonylforbindelser med åpen kjede

Generell fremgangsmåte AV-4:

0,063 mol natrium i 25 ml etanol ble dråpevis tilsatt til en oppløsning av 0,03 mol av enonet med den generelle formel (V) og 0,033 mol av ketonet med den generelle formel (VI) i vannfri etanol under avkjøling med isvann. Reaksjonsblandingen ble videre omrørt ved romtemperatur i 3-4 dager, hvorpå vann ble tilsatt porsjonsvis inntil en svak turbiditet var oppnådd.

Fremstilling 5

Ifølge den generelle fremgangsmåte AV-4 ble 4-(2-hydroksy-fenyl)-trans-3-buten-2-on omsatt med etyl-2-metylacetoacetat. Det resulterende bunnfall ble skilt fra og omkrystallisert fra metanol for å gi 2H-5,6-dihydro-2,5-dimetyl-2,6-metano-1-benzoksocin-4-(3H)-on i form av farveløse nåler; smp. 110°C; utbytte 2,46 g (38% av det teoretiske).

Analyse av $C_{14}H_{16}O_2$ (m.v. 216,3)

Beregnet: C, 77,7%; H, 7,46%

Funnet: C, 77,7%; H, 7,50%

molekylvekt 216 (ms)

IR (KBr): 2980, 1710, 1595 cm^{-1}

^1H -NMR (CDCl_3): 1,07 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H); 1,55 (s, 3H); 2,33 (d, $J=3\text{Hz}$, 2H); 2,5-2,95 (m, 3H); 3,15 (q, $J=3\text{Hz}$, 1H); 6,65-7,35 (m, 4H).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 12,4 (q); 28,6 (q); 36,5 (t); 39,6 (d); 49,3 (d); 53,3 (t); 77,7 (s); 116,3 (d); 119,1 (d); 120,8 (s); 128,4 (d); 130,1 (d); 152,7 (s); 208,8 (s) ppm.

Fremstilling 6

Ifølge den generelle fremgangsmåte AV-4 ble 4-(2-hydroksy-5-metoksyfenyl)-trans-3-buten-2-on, omsatt med etyl-2-metyl-acetoacetat. Bunnfallet ble fraskilt og omkrystallisert fra etanol. Det ble oppnådd 2H-5,6-dihydro-8-metoksy-2,5-dimetyl-2,6-metano-1-benzoksocin-4(3H)-on i form av farveløse nåler; smp. 98°C ; utbytte 3,30 g (45% av det teoretiske).

Analyse av $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (m.v 246,3)

Beregnet: C, 72,5%; H, 8,12%

Funnet: C, 72,6%; H, 7,90%

molekylvekt 246 (ms)

IR (KBr): 2980, 1710, 1600 cm^{-1}

^1H -NMR (CDCl_3): 1,1 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H); 1,5 (s, 3H); 2,25 (d, $J=3\text{Hz}$, 2H); 2,55 (s-bred, 2H); 2,7 (m, 1H); 3,05 (q, $J=3\text{Hz}$, 1H); 3,72 (s, 3H); 6,5 (q, $J=2\text{Hz}$, 1H); 6,7 (s, 2H).

Eksempler

Fremgangsmåte for fremstilling av farmakologisk effektive produkter med den generelle formel (I), $\text{R}^1 = \text{H}$.

Generell fremgangsmåte (reduksjon) (AV-2).

0,005 mol laktam med den generelle formel (I), hvor X er NH og Y er CO, eller hvor X er CO og Y er NH, i 25 ml tørr tetrahydrofuran, ble under avkjøling og omrøring dråpevis tilsatt til en suspensjon av 1,75 g (0,047 mol) litiumaluminiumhydrid i 20 ml vannfri tetrahydrofuran. Etter omrøring i 1 time ved romtemperatur og koking under tilbakeløpskjøling i 3 timer, ble 10 ml vann forsiktig tilsatt dråpevis, det oppnådde bunnfall separert og filtratet inndampet i en rotasjonsfordamper. Residuet ble fradestillert i et destillasjonsapparat (bulbed tube).

Eksempel 1

Ifølge den generelle fremgangsmåte AV-2 ble det fra 4H-2,3,6,7-tetrahydro-2-metyl-2,7-metano-1,5-benzoksazonin-4-on (10), oppnådd 0,73 g (74% av det teoretiske) av en farveløs væske av 2,3,4,5,6,7-heksahydro-2-metyl-2,7-metano-1,5-benzoksazonin (1); kp. 120°C/0,001 mmHg (bulbed tube).

Analyse av $C_{13}H_{17}NO$ (m.v. 203,3)

Beregnet: C, 76,8%; H, 8,43%; N, 6,89%

Funnet: C, 76,5%; H, 8,59%; N, 7,09%

molekylvekt 203 (ms)

IR (NaCl): 3020, 2960, 1590 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$): 1,5 (s, 3H); 1,73 (s-bred, 1H, H/D-utveksling); 1,9 (t, $J=5Hz$, 2H); 2,15 (m, 2H); 2,6-3,4 (m, 5H); 6,75-7,35 (m, 4H) ppm.

Eksempel 2

Ifølge den generelle fremgangsmåte AV-2, ble det fra 5H-2,3,6,7-tetrahydro-2-metyl-2,7-metano-1,4-benzoksazonin-5-on (11), oppnådd 0,79 g (77,5% av det teoretiske) av en farveløs væske av 2,3,4,5,6,7-heksahydro-2-metyl-2,7-metano-1,4-benzoksazonin (2); kp. 120°C/0,001 mmHg (bulbed tube).

Analyse av $C_{13}H_{17}NO$ (m.v. 203,3)

Beregnet: C, 76,8%; H, 8,43%; N, 6,89%;

Funnet: C, 76,7%; H, 8,51%; N, 6,87%

molekylvekt 203 (ms)

IR (NaCl): 3020, 2960, 1590 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$): 1,4 (s, 3H); 1,67 (s-bred, 1H, H/D-utveksling); 1,8-2,2 (m, 4H); 2,65-3,3 (m, 3H); 2,95 (s, 2H); 6,7-7,3 (m, 4H); ppm.

Eksempel 3

1,08 g av isomerblandingen fra forbindelse 10 og 11 fra Fremstilling 1 ble redusert ifølge den generelle fremgangsmåte AV-2, og reaksjonsproduktene ble separert ved kolonnekromatografi (silikagel 60, elueringsmiddel kloroform/metanol 8:2 volum/volum). Det ble oppnådd 320 mg av forbindelse 2 og 190 mg av forbindelse 1 i ren form.

Eksempel 4

Ifølge den generelle fremgangsmåte AV-2 ble det fra 4H-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dimetyl-2,7-metano-1,5-benzoksazonin-4-on (se Fremstilling 3), oppnådd 0,069 g (63,5% av det teoretiske) av en farveløs væske av 2,3,4,5,6,7-heksahydro-2,6-dimetyl-2,7-metano-1,5-benzoksazonin (5); kp. 145°C/0,005 mmHg (bulbed tube).

Analyse av $C_{14}H_{19}NO$ (m.v. 217,3)

Beregnet: C, 77,4%; H, 8,81%; N, 6,45%

Funnet: C, 77,7%; H, 9,02%; N, 6,31%

molekylvekt 217 (ms)

IR (NaCl): 3020, 2960, 1590 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$): 1,25 (d, $J=7Hz$, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,5 (s-bred, 1H, H/D-utveksling); 1,85-2,25 (m, 4H); 2,7-3,3 (m, 4H); 6,7-7,35 (m, 4H) ppm.

Eksempel 5

Ifølge den generelle fremgangsmåte AV-2 men med tilsetning av 0,67 g (0,005 mol) aluminiumklorid og oppvarming i 12 timer, ble det fra 4H-2,3,6,7-tetrahydro-9-metoksy-2,6-dimetyl-2,7-metano-1,5-benzoksazonin-4-on (fra Fremstilling 4), oppnådd 0,67 g (54,3% av det teoretiske) farveløse krystaller av 2,3,4,5,6,7-heksahydro-9-metoksy-2,6-dimetyl-2,7-metano-1,5-benzoksazonin (7); smp. 61°C; kp. 160°C/0,01 mmHg (bulbed tube).

Analyse av $C_{15}H_{21}NO_2$ (m.v. 247,3)

Beregnet: C, 72,84%; H, 8,56%; N, 5,66%

Funnet: C, 72,97%; H, 8,51%; N, 5,75%

molekylvekt 247 (ms)

IR (NaCl): 3000, 1605 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$): 1,2 (d, $J=7Hz$, 3H); 1,35 (s-bred, 1H, H/D-utveksling); 1,4 (s, 3H); 1,8-2,2 (m, 4H); 2,65-3,2 (m, 4H); 3,8 (s, 3H); 6,65 (d, $J=2Hz$, 1H); 6,8 (s, 2H) ppm.

Fremgangsmåte for fremstilling av metylamin med den generelle formel (I), $R^3 = CH_3$

Generell fremgangsmåte (AV-3):

6,5 ml av en 37% vandig oppløsning av formaldehyd ble dråpevis tilsatt til en oppløsning av 0,005 mol amin med den

generelle formel (I) ($R^3 = H$) i 3 ml maursyre, hvorpå reaksjonsblanding ble omrørt i 90 minutter ved 95°C . Reaksjonsblanding ble deretter gjort alkalisk med natriumhydroksyd, utristet med dietyleter og eterfasen inndampet. Residuet ble destillert i et destillasjonsapparat (bulbed tube).

Eksempel 6

Ifølge den generelle fremgangsmåte AV-3 ble det fra 2,3,4,5,6,7-heksahydro-2-metyl-2,7-metano-1,5-benzoksazonin (1), oppnådd 0,93 g (86% av det teoretiske) av en farveløs væske av 2,3,4,5,6,7-heksahydro-2,5-dimetyl-2,7-metano-1,5-benzoksazonin (3); kp. $123^{\circ}\text{C}/0,01\text{ mmHg}$.

Analyse av $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$ (m.v. 217,3)

Beregnet: C, 77,4%; H, 8,81%; N, 6,45%

Funnet: C, 77,2%; H, 8,86%; N, 6,61%

molekylvekt 217 (ms)

IR (NaCl): $2906, 1590\text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,45 (s, 3H); 1,75-2,2 (m, 4H); 2,3 (s, 3H); 2,35-2,6 (m, 2H); 2,8-3,3 (m, 1H); 2,9 (m-sentr., 2H); 6,7-7,3 (m, 4H) ppm.

Eksempel 7

Ifølge den generelle fremgangsmåte AV-3 ble det fra 2,3,4,5,6,7-heksahydro-2-metyl-2,7-metano-1,4-benzoksazonin (2), oppnådd 1,0 g (92% av det teoretiske) farveløs væske av 2,3,4,5,6,7-heksahydro-2,4-dimetyl-2,7-metano-1,4-benzoksazonin (4); kp. $110^{\circ}\text{C}/0,01\text{ mmHg}$ (bulbed tube).

Analyse av $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$ (m.v. 217,3)

Beregnet: C, 77,4%; H, 8,81%; N, 6,45%

Funnet: C, 77,2%; H, 8,79%; N, 6,64%

molekylvekt 217 (ms)

IR (NaCl): $2960, 1590\text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,5 (s, 3H); 1,8-2,2 (m, 4H); 2,33 (s, 3H); 2,4-3,2 (m, 5H); 6,7-7,3 (m, 4H) ppm.

Eksempel 8

Ifølge den generelle fremgangsmåte AV-3 ble det fra 2,3,4,5,6,7-heksahydro-2,6-dimetyl-2,7-metano-1,5-benzoksazonin (5), oppnådd 0,94 g (82% av det teoretiske) farveløs væske av 2,3,4,5,6,7-heksahydro-2,5,6-trimetyl-2,7-metano-1,5-benz-oksazonin (6); kp. 120°C/0,01 mmHg (bulbed tube).

Analyse av $C_{15}H_{21}NO$ (m.v. 231,3)

Beregnet: C, 77,9%; H, 9,15%; N, 6,06%

Funnet: C, 77,8%; H, 9,24%; N, 6,10%

molekylvekt 213 (ms)

IR (NaCl): 2990, 2960, 1590 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$): 1,28 (d, $J=7Hz$, 3H); 1,4 (s, 3H); 1,8-2,2 (m, 4H); 2,33 (s, 3H); 2,4-3,1 (m, 4H); 6,7-7,35 (m, 4H) ppm.

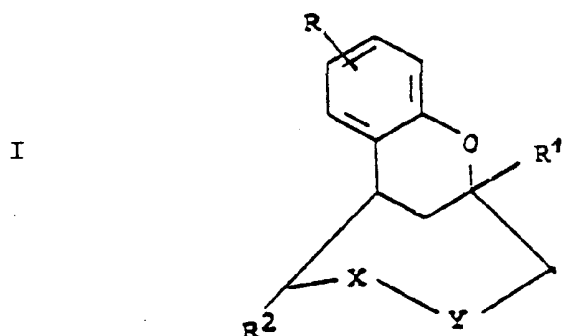
Eksempel 9

Generell fremgangsmåte for fremstilling av dibenzoyl-tartrater for farmakologisk testing:

0,00075 mol dibenoyl-1-(+)-vinsyre i 10 ml tørr dietyleter ble dråpevis tilsatt til en oppløsning av 0,0015 mol amin i 10 ml tørr dietyleter. Det resulterende bunnfall ble frafiltrert under sug og tørket. Dibenzoyltartratene av forbindelsene 1 og 5 ble fremstillet på denne måte.

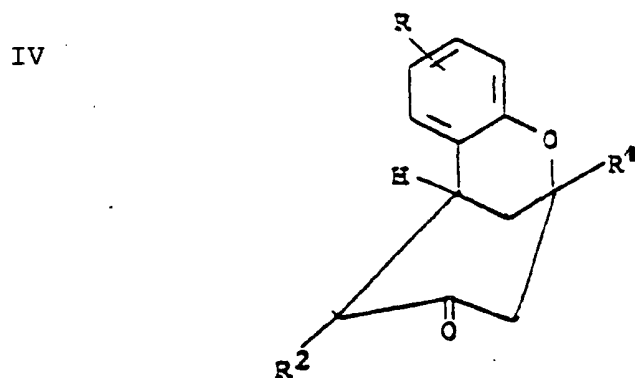
P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 2,3,4,5,6,7-heksahydro-2,7-metano-1,5-benzoksazonin- og -1,4-benzoksazonin-forbindelser med den generelle formel:



hvor R^1 er et C_1 - C_4 -alkylradikal, R^2 er et hydrogenatom eller et C_1 - C_4 -alkylradikal, R er et hydrogenatom eller et C_1 - C_2 -alkoksyradikal, og X er NR^3 og Y er CH_2 , eller X er CH_2 og Y er NR^3 , idet R^3 utgjør et hydrogenatom eller et C_1 - C_4 -alkylradikal; og de farmakologisk akseptable salter derav, karakterisert ved at

a) en forbindelse med den generelle formel:



hvor R, R¹, R² og R³ har de betydninger som er angitt ovenfor, omsettes med hydrogenazidsyre i nærvær av en katalysator for å gi et laktam med generell formel (I), hvor en av X og Y står for NH og den andre står for CO;

b) det således oppnådde laktam med den generelle formel (I), reduseres, og

c) den således oppnådde forbindelse med den generelle formel (I), eventuelt alkyleres i nitrogenatomet, og

d) den således oppnådde forbindelse med den generelle formel (I), eventuelt omdannes til et syreaddisjonssalt.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 2,3,4,5,6,7-heksahydro-2-metyl-2,7-metano-1,5-benzoksazonin, k a r a k t e r i s e r t v e d at det benyttes korresponderende utgangsf forbindelser.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 2,3,4,5,6,7-heksahydro-2,6-dimetyl-2,7-metano-1,5-benzoksazonin, k a r a k t e r i s e r t v e d at det benyttes korresponderende utgangsf forbindelser.