



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **309144**

(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 D 401/06, 471/10, A 61 K 31/4523

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19954400	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1994.04.22, PCT/US94/04498
(22) Inng. dag	1995.11.03	(85) Videreføringsdag	1995.11.03
(24) Løpedag	1994.04.22	(30) Prioritet	1993.05.06, US, 58606
(41) Alm. tilgj.	1996.01.08		1994.03.28, US, 218483
(45) Meddelt dato	2000.12.18		1994.04.19, US, 225371

(71) Patenthaver	Merrell Dow Pharmaceuticals Inc, P.O. Box 156300, Cincinnati, OH 45215-6300, US
(72) Oppfinner	Timothy Paul Burkholder, Fairfield, OH, US Tieu-Binh Le, Cincinnati, OH, US Elizabeth Mary Kudlacz, Cincinnati, OH, US George D. Maynard, Cincinnati, OH, US
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, 0306 Oslo

(54) **Benevnelse** **Substituerte pyrrolidin-3-yl-alkyl-piperidiner som er anvendbare som tachykininantagonister**

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag**

Foreliggende oppfinnelse angår substituerte pyrrolidiny-3-yl-alkyl-piperidiner, deres stereoisomerer og farmasøytisk akseptable salter derav og fremgangsmåter for fremstilling av disse. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er anvendbare i deres farmakologiske aktiviteter, slik som tachykininantagonisme, spesielt substans P- og neurokinin A-antagonisme og lignende. Forbindelser med tachykininantagonismeegenskap er indikert for tilstander assosiert med neurogenisk inflammasjon og andre sykdommer beskrevet her.

Polysykliske aminforbindelser, innbefattende enkelte substituerte pyrrolidin-3-yl-alkyl-piperidiner beskrevet i EP 0 512 901A, er anvendbare som neurokininreseptorantagonister.

Foreliggende oppfinnelse angår substituerte pyrrolidin-3-yl-alkyl-piperidiner, isomerer og farmasøytisk akseptable salter derav [her også angitt som forbindelser av formel (1)].

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er anvendbare ved deres farmakologiske aktiviteter, slik som tachykininantagonisme, spesielt substans P- og neurokinin A-antagonisme og lignende. Antagonisme av tachykininresponser kan fremkalles via blokkering av tachykininreseptorer. Tre generelle klasser av tachykininreseptorer er blitt definert ved deres bindingspreferanse til substans P [neurokinin 1-reseptorer (NK_1)], neurokinin A [neurokinin 2-reseptorer (NK_2)] og neurokinin B [neurokinin 3-reseptorer (NK_3)]. Ett mål med foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe nye og anvendbare antagonister av tachykininer, spesielt substans P og neurokinin A (NKA). På lignende måte kan antagonisme av neurokinin B (NKB) aktivitet være viktig. Et særlig mål med foreliggende oppfinnelse er de forbindelser som utviser både NK_1 - og NK_2 -reseptorantagonisme.

Forbindelser med egenskapen tachykininantagonisme, er indikert for tilstander assosiert med neurogenisk inflammasjon. Neuropeptider, innbefattende tachykininene substans P og neurokinin A, frigis flere av kapsaicin-sensitive sensoriske C-fiberneuroner. Disse peptider produserer lokale effekter som kan være vevspesifikke, innbefattende vasodilatering, mikrovaskulær lekkasje, slimsekresjon, inflammatorisk celletilgang og priming, glattmuskelkontraksjon og neuronal modulering. Generelt vil antagonisme av effektene av substans P på dens foretrukne reseptor, dvs. NK_1 , ikke forhindre effektene av NKA på dens foretrukne reseptor, dvs. NK_2 . De potensielle fordeler med å ha en antagonist med både NK_1 og NK_2 -reseptorene ville derfor være å redusere eller forhindre kliniske manifestasjoner av en sykdom som formidles via begge reseptorer.

Et ytterligere mål med foreliggende oppfinnelse er å

tilveiebringe forbindelser, eller farmasøytisk akseptable salter derav, for behandling og for forhindring av forskjellige sykdommer i en pasient med behov derav. Fordi forbindelsene ifølge oppfinnelsen er tachykininantagonister, er de potensielt anvendbare ved behandling av tilstander assosiert med neurogenisk inflammasjon, innbefattende astma, allergier, bronkitt, rinitt, Crohn's sykdom, ulcerativ kolitt, reumatoid artritt, osteoartritt, migrene, cystitt og hypertensive reaksjoner. Tachykininantagonisme kan også være egnet terapi for behandling av smerte, perifer neuropati, hoste, emesis, post-herpetisk neuralgi, ugunstige immunologiske reaksjoner, blodstrømningsforstyrrelser pga. vasodilatering, oftalmiske sykdommer, slik som konjunktivitt og kutane sykdommer, slik som kontaktdermatitt, atopisk dermatitt, urticaria og lignende. Forskjellige sentralnervesystem-sykdommer innbefattende angst, depresjon, psykose, schizofreni og demens kan også være egnet for behandling med tachykininantagonister.

Astma er en bestemt tilstand som kan behandles med tachykininantagonister. I forsøksstudier kan sensoriske neuropeptider, spesielt tachykininer, slik som substans P og neurokinin A, fremkalle mange av de patofysiologiske trekk ved astma. Neurokinin A fremkaller kontraksjon av luftveisglattmuskel og øker luftveisreaktiviteten overfor andre bronkokonstriktive stimuli. Selv om også substans P bidrar til bronkokonstriksjon i enkelte arter, er denne mer kraftig i dens evne til å fremkalle slimsekresjon, mikrovaskulær utstrømning og vasodilatering. Begge tachykininer, substans P og neurokinin A, har vært involvert i modulering av immunceller innbefattende mastceller, T-lymfocytter, makrofager, eosinofiler og neutrofiler. Effektiviteten av den kombinerte NK₁ + NK₂-reseptorantagonist, FK 224, er blitt demonstrert i astmatiske pasienter som gjennomgår bradykininfremkalt bronkokonstriksjon av Ichinose et al. [Lancet (1992), bind 340: 1248-1251].

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er nye. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen virker som tachykininantagonister og er således potensielt anvendbare ved behandling av et utall sykdommer og tilstander som beskrevet her. Et ytterligere mål

ved foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe anvendelse av forbindelser, stereoisomerer eller farmasøytisk akseptable salter derav, for behandling eller forhindring av tilstander og sykdommer i en pasient med behov derav.

Liste av figurer

Reaksjonsskjema A

Reaksjonsskjema B

Reaksjonsskjema C

Reaksjonsskjema D

Reaksjonsskjema E

Reaksjonsskjema F

Reaksjonsskjema G

Reaksjonsskjema H

Reaksjonsskjema I

Reaksjonsskjema J

Reaksjonsskjema K

Reaksjonsskjema L

Reaksjonsskjema M

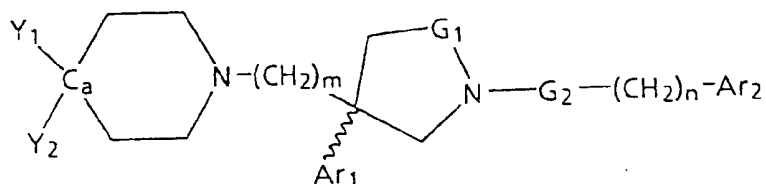
Figur 1a - PI-stilling i UC11-celler

Figur 1b - PI-stilling i SKLKB82#3-celler

Figur 2 - Inhibering av SP-fremkalt PPE med eksempel 3.

Sammendrag av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse angår forbindelser som er kjennetegnet ved formelen



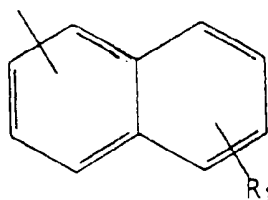
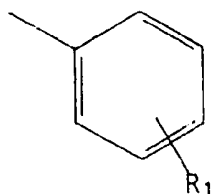
hvor

G₁ er -CH₂- og G₂ er -C(O)- eller G₁ er -C(O)- og G₂ er -CH₂-;

m er 2 eller 3;

n er 0 eller 1;

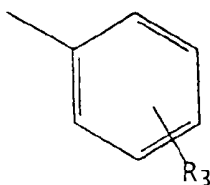
Ar₁ er et radikal valgt fra gruppen:



hvor

R_1 er fra 1 til 3 substituentter hver uafhængig valgt fra gruppen bestående af hydrogen, halogen, hydroksy, CF_3 , C_1 - C_6 -alkyl og C_1 - C_6 -alkoksy;

Ar_2 er et radikal:



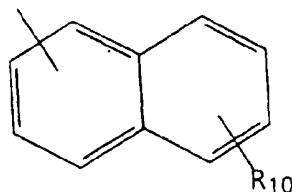
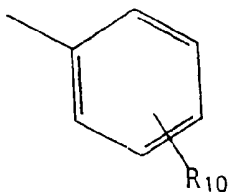
hvor

R_3 er fra 1 til 3 substituentter hver uafhængig valgt fra gruppen bestående af hydrogen, halogen, C_1 - C_6 -alkyl og C_1 - C_6 -alkoksy;

Y_1 er, når den er valgt individuelt, $-C(O)NHR_5$,
hvor

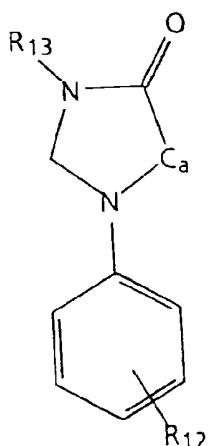
R_5 er valgt fra gruppen bestående af hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, 3-hydroksy-2-butyryl- C_1 - C_6 -alkylester, 2-glutaryl- C_1 - C_6 -alkylester og $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$;

Y_2 er, når den er valgt individuelt, et radikal valgt fra gruppen



hvor

R_{10} er fra 1 til 3 substituenten hver uavhengig
valgt fra gruppen bestående av hydrogen; eller
 Y_1 og Y_2 sammen med deres bundne karbon, danner en spiro-
syklisk ring



hvor

det bundne karbon er C_a ;

R_{12} er fra 1 til 3 substituenten hver uavhengig
valgt fra gruppen bestående av hydrogen;

R_{13} er hydrogen;

eller stereoisomerer eller farmasøytisk akseptabelt salt
derav.

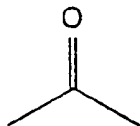
Foreliggende oppfinnelse angår også et farmasøytisk
preparat inneholdende disse forbindelser og anvendelse av dem
for fremstilling av det farmasøytiske preparat.

Som vel er kjent av fagmannen kan forbindelsene av
formel (1) eksistere som stereoisomerer avhengig av arten av
substituentene som er til stede. Enhver henvisning i fore-
liggende beskrivelse til én av forbindelsene av formel (1), er
ment å omfatte enten spesifikke stereoisomerer eller en bland-
ing av stereoisomerer. Hvor det er angitt, følger forbind-
elsene betegnelsen med (+)- og (-)- for stereokjemien av for-
bindelsene representert ved formel (1). Det skal også forstås
at anvendelse av uttrykket forbindelser av formel (1) og den
foretrukne utførelsesform derav, også innbefatter alle dens
stereoisomerer, radikaler, salter og farmasøytiske formuler-

inger og preparater derav. Det tas spesifikt i betraktning at i de substituerte 2-(pyrrolidiny1-3-yl)-alkylpiperidinene er tre-stillingen av pyrrolidinet asymmetrisk og kan være i (+)- eller (-)-konfigurasjonen eller kan være en blanding derav. De spesifikke stereoisomerer kan fremstilles ved stereospesifikk syntese eller kan separeres og gjenvinnes ved teknikker vel kjent innen faget, slik som kromatografi på kirale stasjonære faser, enzymatisk oppløsning eller fraksjonert omkrystallisering av addisjonssalter dannet med reagenser anvendt for dette formål, som beskrevet i "Enantiomers, Racemates and Resolutions", J. Jacques, A. Collet og S. H. Wilen, Wiley (1981).

Som anvendt i foreliggende beskrivelse angir:

- a) uttrykket "halogen" et fluoratom, kloratom, bromatom eller et jodatom;
- b) uttrykket " C_1 - C_6 -alkyl" refererer til et forgrenet eller rettkjedet alkylradikal inneholdende fra 1 til 6 karbonatomer, slik som metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl, heksyl, etc;
- c) uttrykket " C_1 - C_6 -alkoksy" refererer til en rettkjedet eller forgrenet alkoksygruppe inneholdende fra 1 til 4 karbonatomer, slik som metoksy, etoksy, n-propoksy, isopropoksy, n-butoksy, isobutoksy, t-butoksy, etc;
- d) betegnelsene $-C(O)-$ og $-CO-$ refererer til en karbonylgruppe av formelen:

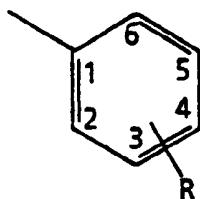


- e) betegnelsen " " refererer til en binding for hvilken stereokjemien ikke er angitt;

- f) som anvendt i eksemplene og fremstillingene har følgende uttrykk de angitte betydninger: "g" angir gram, "mg" angir milligram, "mmol" angir millimol, "ml" angir milliliter, "cm" angir centimeter, "l" angir liter, "°C" angir grader celsius, " R_f " angir retensjonsfaktor, "smp." angir smeltepunkt, "spalt" angir dekomponering, " $[\alpha]_D^{20}$ " angir spesifikk rotasjon

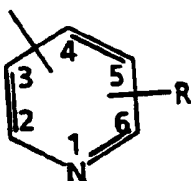
av D-linjen av natrium ved 20°C erholdt i en 1 desimeters celle, "c" angir konsentrasjon i g/ml, "TFA" refererer til trifluoreddiksyre, "THF" refererer til tetrahydrofuran, "DMF" refererer til dimetylformamid, "M" angir molar, "µl" angir mikroliter, "HPLC" angir væsekromatografi med høy ytelse, "ekv." angir ekvivalenter; t angir timer; "N" angir normal, "X" angir ganger, "NaHMDS" angir natriumheksametyldisilazid eller natrium-bis-(trimetylsilyl)amid, "EBA" refererer til etylbromacetat, "LiAlH₄" refererer til litiumaluminiumhydrid, "NMM" angir 4-metylmorfolin, "aryl₁" angir Ar₁, "aryl₂" angir Ar₂, "Boc" eller "t-BOC" angir t-butyloksykarbonyl; "EDC" refererer til 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid, "HOBT" eller "HOBT" refererer til 1-hydroksybenzotriazolhydrat, "R_t" refererer til retensjonstid, "K₂CO₃" refererer til kaliumkarbonat, "Na₂SO₄" refererer til natriumsulfat, "MgSO₄" refererer til magnesiumsulfat, "H₂O" angir vann, "SOCl₂" angir tionylklorid, "NaOH" angir natriumhydroksid, "CH₃CN" angir acetonitril, "KOH" angir kaliumhydroksid;

g) betegnelsen



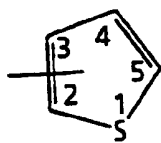
refererer til fenyl eller substituert fenyl og det skal forstås at radikalet er bundet ved 1-stillingen og at substituenten eller substituentene representert ved R kan være bundet i hvilke som helst av 2-, 3-, 4-, 5- eller 6-stillingene;

h) betegnelsen



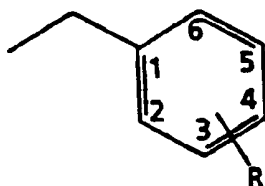
refererer til et pyridin, substituert pyridin, pyridinyl eller substituert pyridinyl og det skal forstås at radikalet kan være bundet ved enten 2-stillingen, 3-stillingen eller 4-stillingen og det skal enn videre forstås at når radikalet er bundet ved 2-stillingen, kan substituenten eller substituentene representert ved R, være bundet i hvilke som helst av 3-, 4-, 5- eller 6-stillingene, at når radikalet er bundet ved 3-stillingen kan substituenten eller substituentene representert ved R, være bundet i hvilke som helst av 2-, 4-, 5- eller 6-stillingene og at når radikalet er bundet ved 4-stillingen kan substituenten eller substituentene representert ved R, være bundet i hvilke som helst av 2-, 3-, 5- eller 6-stillingene;

i) betegnelsen



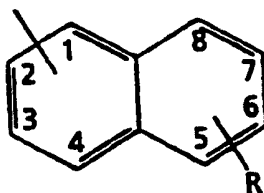
refererer til et tienyl, tiofen eller tiofenyl og det skal forstås at radikalet er bundet ved 2- eller 3-stillingene;

j) betegnelsen



refererer til benzyl eller substituert benzyl og det skal forstås at substituenten eller substituentene representert ved R, kan være bundet i hvilke som helst av 2-, 3-, 4-, 5- eller 6-stillingene;

k) betegnelsen



refererer til naftyl, substituert naftyl, naftalenyl, substituert naftalenyl og det skal forstås at radikalet kan være bundet ved enten 1-stillingen eller 2-stillingen, og det skal videre forstås at når radikalet er bundet ved 1-stillingen, kan substituenten eller substituentene representert ved R, være bundet i hvilke som helst av 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- eller 8-stillingene og at når radikalet er bundet ved 2-stillingen kan substituenten eller substituentene representert ved R, være bundet i hvilke som helst av 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- eller 8-stillingene;

l) uttrykket "farmasøytisk akseptable salter derav" refererer til enten et syreaddisjonssalt eller et basisk addisjonssalt;

m) uttrykket "enantiomerisk overskudd" eller "ee" refererer til den prosent ved hvilken en enantiomer, E1, er i overskudd i en blanding av de to enantiomerer, E1 pluss E2, slik at;

$$\frac{(E1 - E2)}{(E1 + E2)} \times 100 \% = ee$$

Uttrykket (+)- refererer til plussenantiomerer, (-)- refererer til minusenantiomerer.

Uttrykket "farmasøytisk akseptable syreaddisjons-salter" er beregnet på å gjelde ethvert ikke-toksisk, organisk eller uorganisk syreaddisjonssalt av baseforbindelsene representert ved formel (1) eller ethvert av dets mellom-produkter. Illustrative uorganiske syrer som danner egnede salter, innbefatter saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre og fosforsyre og sure metallsalter, slik som natriummonohydrogen-ortofosfat og kaliumhydrogensulfat. Illustrative organiske syrer som danner egnede salter innbefatter mono-, di- og trikarboksylsyrene. Eksempler på slike syrer er f.eks. eddiksyre, glykolsyre, melkesyre, pyruvsyre, malonsyre, ravsyre, glutarsyre, fumarsyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, askorbinsyre, maleinsyre, hydroksymaleinsyre, benzosyre, hydroksybenzosyre, fenyleddiksyre, kanelisyre, salisylysyre, 2-fenoksybenzosyre, p-toluensulfonsyre og sulfonsyrer, slik som metansulfonsyre og 2-hydroksyetansulfonsyre. Slike salter kan

eksistere i enten en hydratisert eller hovedsakelig vannfri form. Generelt er syreaddisjonssaltene av disse forbindelser løselig i vann og forskjellige hydrofile, organiske løsningsmidler og som, sammenlignet med deres frie baseformer, generelt utviser høyere smeltepunkter.

Uttrykket "farmasøytisk akseptable basiske addisjonssalter" er beregnet på å gjelde ethvert ikke-toksisk, organisk eller uorganisk basisk addisjonssalt av forbindelsene representert ved formel (1) eller ethvert av dets mellomprodukter. Illustrative baser som danner egnede salter, innbefatter alkalimetall eller jordalkalimetallhydroksider, slik som natrium, kalium, kalsium, magnesium eller bariumhydroksider; ammoniakk og alifatiske, alisykliske eller aromatiske, organiske aminer, slik som metylamin, dimetylamin, trimetylamin og pikolin. Enten de mono- eller dibasiske salter kan dannes med disse forbindelser.

Foretrukne utførelsesformer av formel (1) er angitt nedenfor:

- 1) En foretrukket utførelsesform er når m er 2;
- 2) En foretrukket utførelsesform er når G_1 er $-\text{CH}_2-$ og G_2 er $-\text{C}(\text{O})-$;
- 3) En foretrukket utførelsesform er når G_1 er $-\text{C}(\text{O})-$ og G_2 er $-\text{CH}_2-$.

Det forstås at ytterligere foretrukne utførelsesformer av formel (1) kan velges ved anvendelse av én eller flere av de ovenfor angitte foretrukne utførelsesformer.

Nomenklaturen av tittelforbindelsene ifølge oppfinnelsen ble utviklet delvis med AUTONOM-programmet, versjon 1,0, ifølge Beilstein Institute, publisert av Springer-Verlag, Heidelberg (Copyright 1990, 1991), som er illustrert i tabell 1 med deres AUTONOM-utviklede navn og tilsvarende eksempel-nummer for flere av eksemplene.

Tabell 1

Eksempel nr.	Generell nomenklatur
9	8-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(2,6-di-metoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-on
3	1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(3,4,5-tri-metoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid
5	1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(2,6-di-metoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid
4	1-(2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-[2-(2-metoksy-fenyl)-acetyl]-pyrrolidin-3-yl]-etyl)-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid
13	1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(2-metoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid
2	1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(2,4-dimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid
6	2-[(2-[1-benzoyl-3-(3,4-diklor-fenyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl)-4-fenyl-piperidin-4-karbonyl]-amino]-pentandisyredimetyler
11	1-[2-[1-benzyl-3-(3,4-diklor-fenyl)-5-okso-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid
1	1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-benzoyl-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid
10	8-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-benzoyl-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-1-fenyl-1,3,8-triaza-spiro[4,5]-dekan-4-on

Eksempel nr.	Generell nomenklatur
7	2-[(1-(2-[1-benzoyl-3-(3,4-diklor-fenyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl)-4-fenyl-piperidin-4-karboksyl)-amino]-3-hydroksysmørsyremetylester
12	1-[1-benzyl-3-naftalen-2-yl-5-okso-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyre-amid
8	1-[2-(1-benzoyl-3-naftalen-2-yl-pyrrolidin-3-yl)-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyre-amid
20	(+)-1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid
21	(-)-1-[2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid
23	1-[2-[3-(3,4-dimetoksyfenyl)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenylpiperidin-4-karboksylsyreamid
24	1-[2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3,5-bis-(tri-fluormetyl)-pyrrolidin-3-yl)-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid
25	1-[2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3,5-dimetoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid
26	1-[2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyre-(2-dimetyl-amino-etyl)-amid
27	1-[2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3-metoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid

Eksempel nr.	Generell nomenklatur
22	1-[2-[3-fenyl-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenylpiperidin-4-karboksylysyreamid

Foretrukne forbindelser omfattet av foreliggende oppfinnelse innbefatter:

(+)- eller (-)-8-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(2,6-dimetoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-1-fenyl-1,3,8-triaza-spiro[4,5]dekan-4-on,

(+)- eller (-)-1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylysyreamid,

(+)- eller (-)-1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(2,6-dimetoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylysyreamid,

(+)- eller (-)-1-(2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-[2-(2-metoksyfenyl)-acetyl]-pyrrolidin-3-yl]-etyl)-4-fenyl-piperidin-4-karboksylysyreamid,

(+)- eller (-)-1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(2-metoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylysyreamid,

(+)- eller (-)-1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(2,4-dimetoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylysyreamid,

(+)- eller (-)-2-[(2-[1-benzoyl-3-(3,4-diklor-fenyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karbonyl)-amino]-pentandisyredimetyler,

(+)- eller (-)-1-[2-[1-benzyl-3-(3,4-diklor-fenyl)-5-okso-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylysyreamid,

(+)- eller (-)-1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylysyreamid,

(+)- eller (-)-8-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-benzoyl-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-1-fenyl-1,3,8-triaza-spiro[4,5]-dekan-

4-on,

(+)- eller (-)-2-[(1-(2-[1-benzoyl-3-(3,4-diklor-fenyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl)-4-fenyl-piperidin-4-karbonyl)-amino]-3-hydroksysmørsyremetylester,

(+)- eller (-)-1-[1-benzyl-3-naftalen-2-yl-5-okso-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid,

(+)- eller (-)-1-[2-(1-benzoyl-3-naftalen-2-yl-pyrrolidin-3-yl)-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid,

(+)- 1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenylpiperidin-4-karboksylsyreamid,

(-)-1-[2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenylpiperidin-4-karboksylsyreamid,

(+)- eller (-)-1-[2-[3-fenyl-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid,

(+)- eller (-)-1-[2-[3-(3,4-dimetoksyfenyl)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenylpiperidin-4-karboksylsyreamid,

(+)- eller (-)-1-[2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3,5-bis-(trifluormetyl)-benzoyl)pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenylpiperidin-4-karboksylsyreamid,

(+)- eller (-)-1-[2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3,5-dimetoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenylpiperidin-4-karboksylsyreamid,

(+)- eller (-)-1-[2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyre-(2-dimetylaminoetyl)-amid,

(+)- eller (-)-1-[2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3-metoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenylpiperidin-4-karboksylsyreamid eller en blanding derav.

Reaksjonsskjemaer

Forbindelsene av formel (1) og mellomprodukter derav kan fremstilles som beskrevet i reaksjonsskjema A-M i det etterfølgende. Alle substituenten er som tidligere definert med mindre annet er angitt. Reagensene og utgangsmaterialene er lett tilgjengelige for fagmannen.

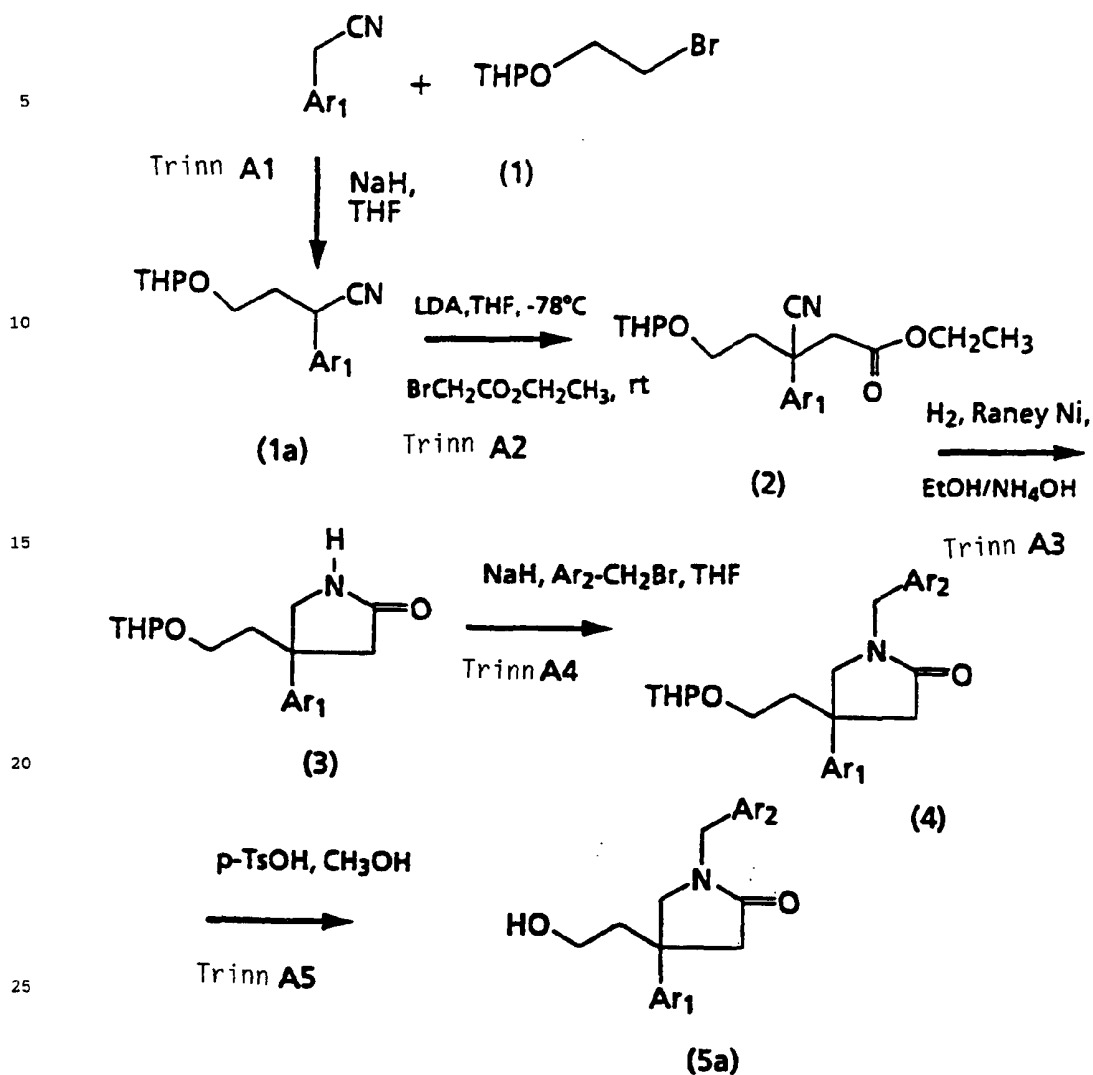
Reaksjonsskjema A

Reaksjonsskjema A kan anvendes for å syntetisere substituert 1-aralkyl-3-aryl-3-(2-hydroksyetyl)-5-okso-pyrrolidin, som vist i formel 5a (se reaksjonsskjema A på neste side). Substituentene av formel 5a, 1-aralkyl-3-aryl-3-(2-hydroksyetyl)-pyrrolidin, er definert slik at Ar_1 og Ar_2 er som ønsket i sluttproduktet.

I reaksjonsskjema A, trinn A1, kan alkylering av arylacetonitrilet utføres med 2-(2-brom-etoksy)-tetrahydro-pyran for å gi 2-aryl-4-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-butyro-nitril som deretter etterfølges av en andre alkylering med etylbromacetat (trinn A2) under dannelsen av 3-cyano-3-aryl-5-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-pentansyreetyler (forbindelse 2).

3-cyano-3-aryl-5-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)pentansyreetyler er i stand til å bli omdannet til det tilsvarende laktam ved reduksjon, som illustrert ved behandling med hydrogen og Raney-nikkel (trinn A3), for å gi det tilsvarende 4-aryl-4-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)etyl]-pyrrolidin-2-on (forbindelse 3).

Den valgte aralkylgruppe med de ønskede substituenten tidligere definert for formel 5a, kan tilsettes til pyrrolidinringnitrogenet ved alkylering med et aralkylhalogenid, slik som benzylbromid (trinn A4), for å gi det tilsvarende 1-aralkyl-4-aryl-4-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)etyl]-pyrrolidin-2-on.

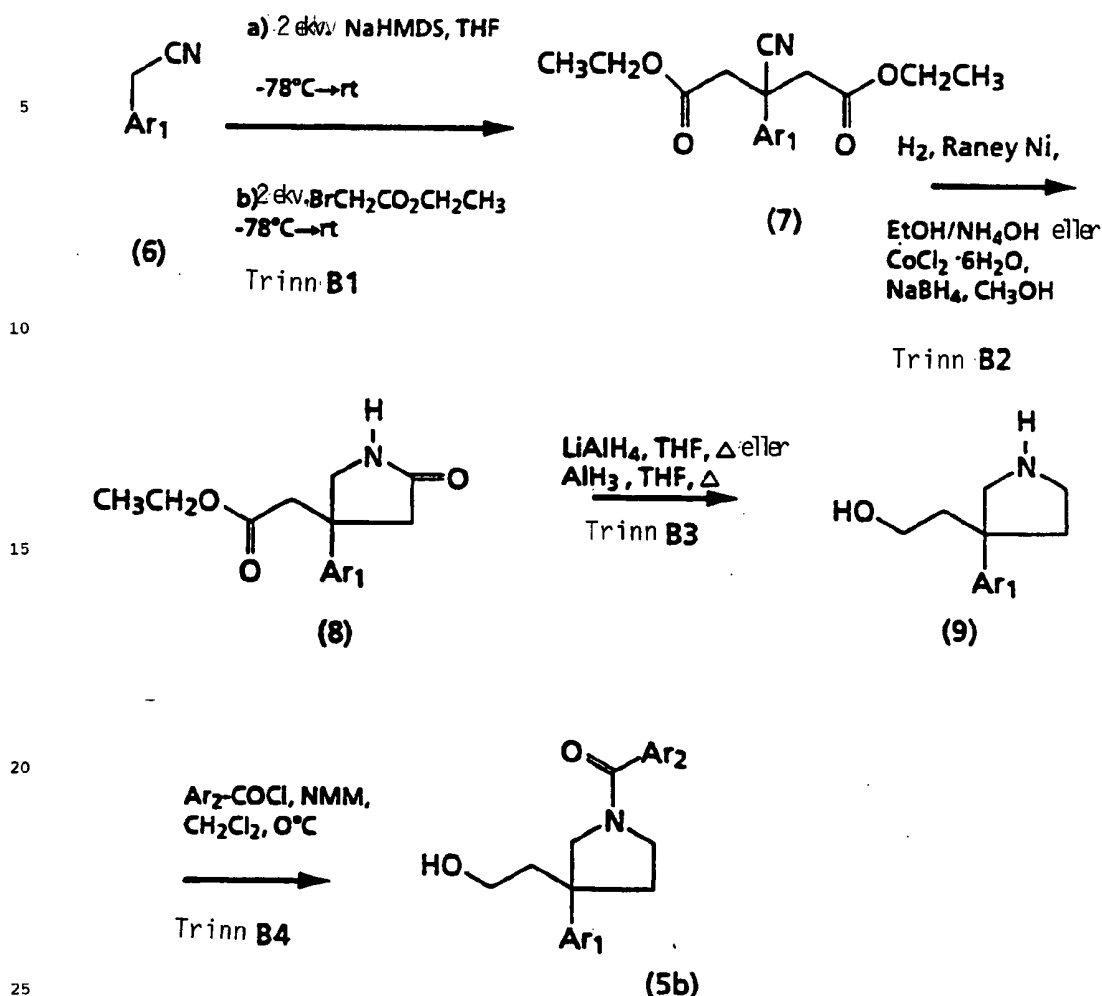
Reaksjonsskjema A

5(a)-mellomproduktet svarende til 1-aralkyl-4-aryl-4-(2-hydroksyetyl)-pyrrolidin-2-on kan erholdes ved fjerning av tetrahydropyrangruppen ved behandling av forbindelse 4 med en egnet syre, slik som p-toluensulfonsyre i metanol.

Reaksjonsskjema B

Reaksjonsskjema B kan anvendes for å syntetisere mellomproduktforbindelser hvori strukturen er et substituert 1-aroyl-3-aryl-3-(2-hydroksyetyl)-pyrrolidin, som vist i formel 5b, eller et substituert 1-arylacetyl-3-aryl-3-(2-hydroksyetyl)-pyrrolidin.

Reaksjonsskjema B



Forbindelsene av formel 5b, 1-aryyl-3-aryl-3-(2-hydroksyetyl)-pyrrolidiner og 1-fenylacetyl-3-aryl-3-(2-hydroksyetyl)-pyrrolidiner, er definert slik at Ar₁ og Ar₂ er som ønsket i sluttproduktet.

I reaksjonsskjema B, trinn B1, behandles arylacetonitrilet med en base, f.eks. natrium-bis-(trimetylsilyl)amid), etterfulgt av tilsetning av etylbromacetat for å gi 3-cyano-3-aryl-pentandikarboksylysyre-dietyylester (forbindelse 7).

3-cyanogruppen av 3-cyano-3-aryl-pentandikarboksylysyre-dietyylester kan deretter reduseres med et egnet reduserende reagens (trinn B2), f.eks. Raney-nikkel og hydrogen eller med kobolt(II)-klorid og natriumborhydrid for å gi den tilsvarende 3-aryl-5-okso-pyrrolidin-3-yl]-eddiksyreetyylester

(forbindelse 8).

3-aryl-5-okso-pyrrolidin-3-yl-eddiksyreetyler
(forbindelse 8) kan deretter anvendes i reaksjonsskjema C
eller 5-okso-pyrrolidinringen kan reduseres (trinn B3) med et
5 egnet reduserende reagens, slik som litiumaluminiumhydrid
eller aluminiumhydrid, for å gi det tilsvarende 3-aryl-3-(2-
hydroksyetyl)-pyrrolidin (forbindelse 9).

Pyrrolidinet av forbindelse 9 kan deretter aroyleres
med et egnet substituert benzoylchlorid i nærvær av base, slik
10 som 4-metylmorfolin, for å gi det tilsvarende 1-aroyl-3-aryl-
3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (forbindelse 5b) eller substi-
tueres med et egnet substituert arylacetylchlorid eller aroyl-
chlorid for å gi det tilsvarende 1-arylacetyl-3-aryl-3-(2-
hydroksyetyl)-pyrrolidin eller 1-aroyl-3-aryl-3-(2-hydroksy-
15 etyl)-pyrrolidin.

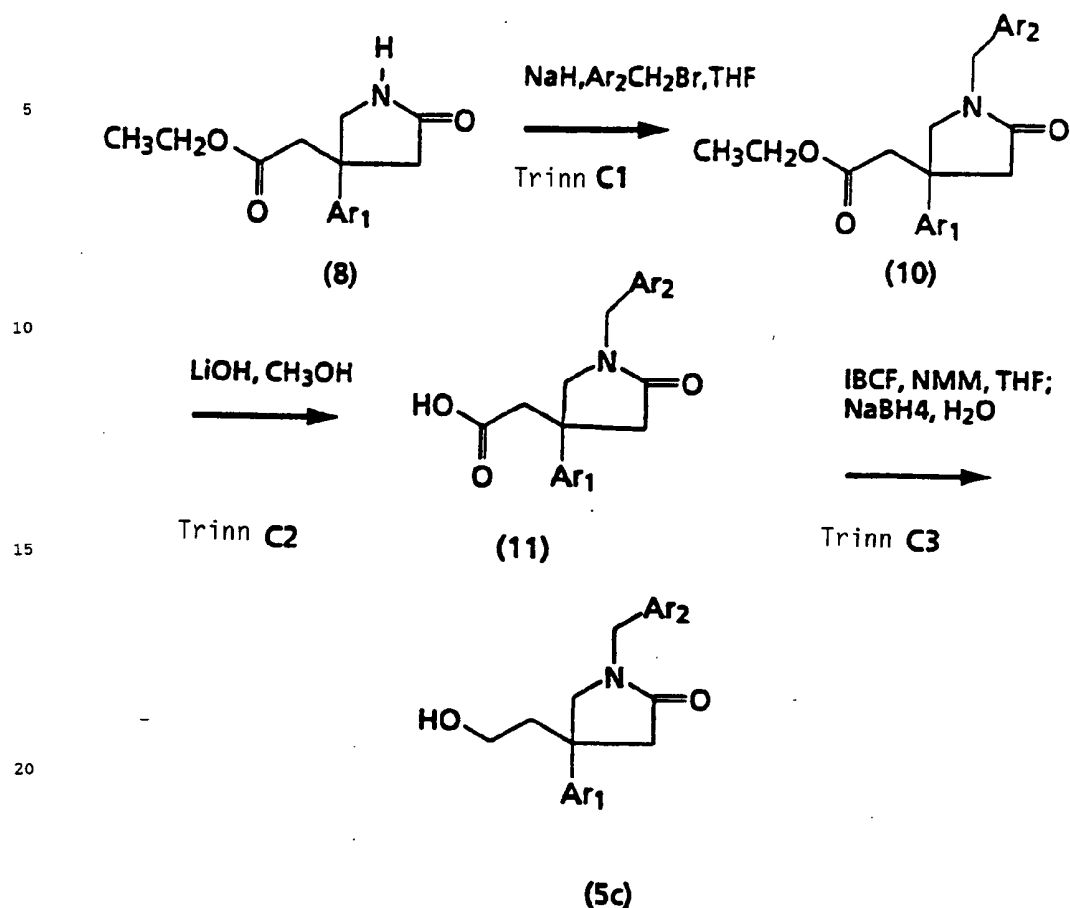
Reaksjonsskjema C

Reaksjonsskjema C er en alternativ rute som kan
anvendes for å syntetisere mellomproduktforbindelser hvori
20 strukturen er et substituert 1-aralkyl-3-aryl-3-(2-hydroksy-
etyl)-5-okso-pyrrolidin, som vist i formel 5a.

25

30

35

Reaksjonsskjema C

25 Substituentene av formel 5a, 1-aralkyl-3-aryl-3-(2-hydroksyetyl)-pyrrolidiner, er tidligere blitt definert hvori Ar_1 og Ar_2 er som ønsket i sluttproduktet.

Den valgte gruppe fra aryl kan tilsettes til pyrrolidinringen av (3-aryl-5-okso-pyrrolidin-3-yl)-eddiksyre-
 30 etylester (forbindelse 8) ved alkylering (trinn C1) av nitrogenet av pyrrolidin med et aralkylhalogenid, slik som f.eks. benzylbromid, for å gi den tilsvarende 1-aralkyl-3-aryl-5-okso-pyrrolidin-3-yl-eddiksyreetylester (forbindelse 10).

Omdannelsen av etylesteren av forbindelse 10 til den
 35 tilsvarende syre av forbindelse 11 kan utføres ved basehydrolyse, f.eks. litiumhydroksid i metanol, for å gi 1-aralkyl-3-aryl-5-okso-pyrrolidin-3-yl-eddiksyre (forbindelse 11).

Eddiksyren av forbindelse 11 er deretter i stand til

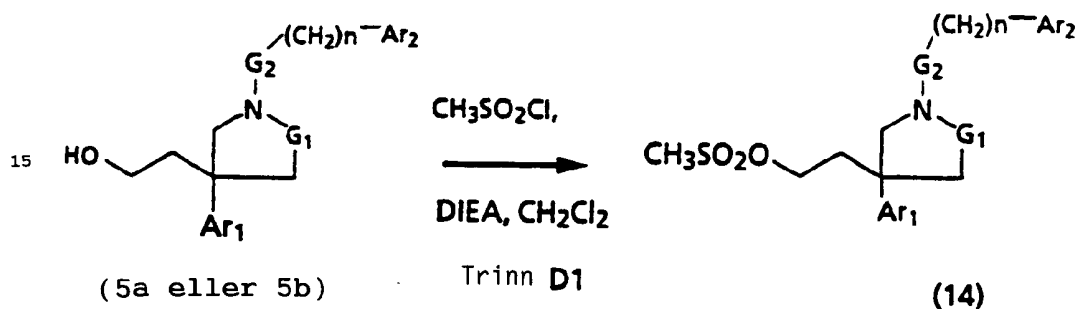
og reduseres, f.eks. via det tilsvarende blandede anhydrid i nærvær av natriumborhydrid for å gi de viste 1-aralkyl-4-aryl-4-(2-hydroksyetyl)-pyrrolidin-2-on (forbindelse 5c).

5 Reaksjonsskjema D

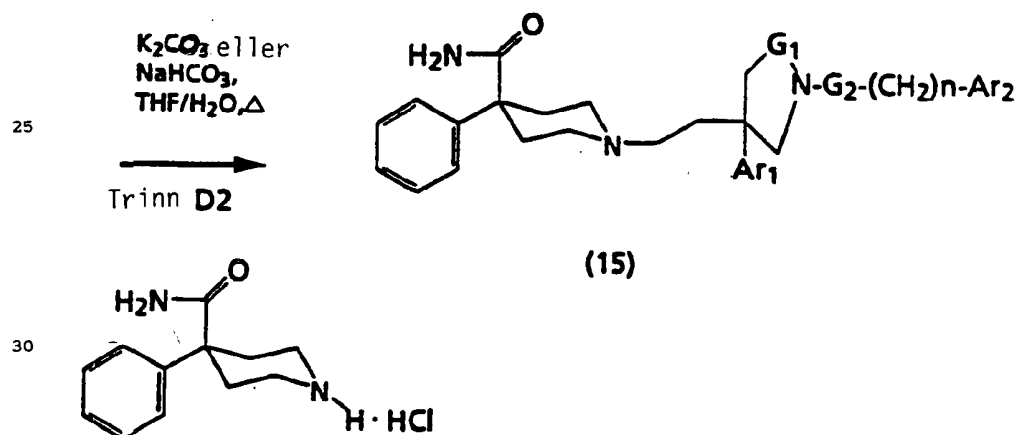
Reaksjonsskjema D kan anvendes for å syntetisere de arylsubstituerte 2-(pyrrolidin-3-yl)-etyl-piperidiner ifølge oppfinnelsen.

10

Reaksjonsskjema D



20 G_1 og G_2 kan være $-\text{CH}_2-$ og $-\text{CO}-$
 eller $-\text{CO}-$ og $-\text{CH}_2-$
 $n = 0$ eller 1



Reaksjonsskjema D er en generell prosedyretype for kondensasjon av substituerte piperidiner med substituerte 1-aralkyl-3-aryl-3-(2-hydroksyetyl)-pyrrolidiner, substituert 1-aroyl-3-arylacetyl-3-(2-hydroksyetyl)-pyrrolidin eller substituerte 1-aroyl-3-aryl-3-(hydroksyetyl)-pyrrolidiner, tidligere diskutert i reaksjonsskjema A (forbindelse 5a), B (forbindelse 5b) eller C (forbindelse 5c). Forbindelsene av

formel 15 er avledet fra utgangsforbindelsene beskrevet for forbindelser 5a, 5b og 5c, hvori Ar_1 og Ar_2 er som ønsket i sluttproduktet.

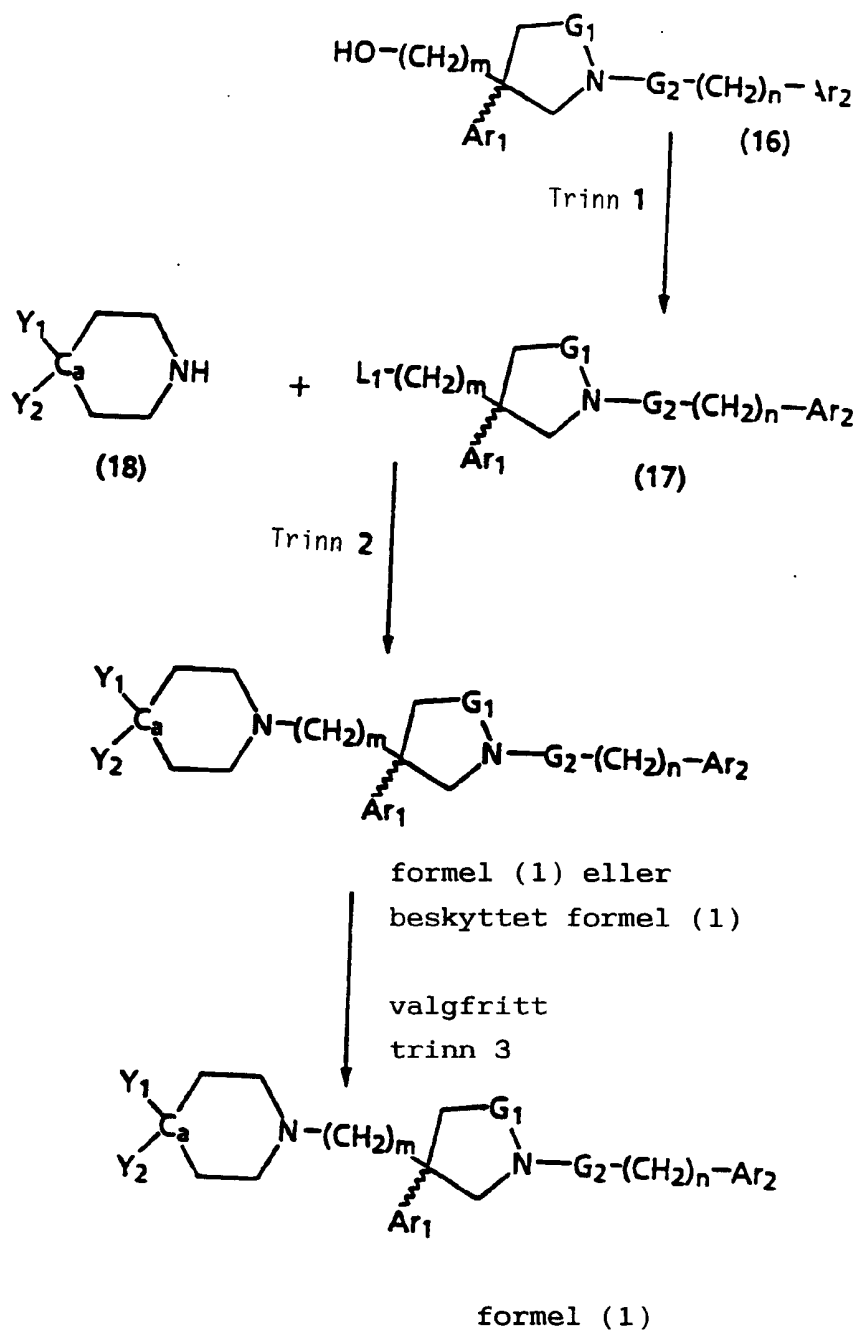
Omdannelse av 1-aralkyl-3-aryl-3-(2-hydroksyetyl)-pyrrolidiner, 1-arylacetyl-3-aryl-3-(2-hydroksyetyl)-pyrrolidiner eller 1-aroyl-3-aryl-3-(2-hydroksyetyl)-pyrrolidiner av mellomprodukter 5a, 5b eller 5c, kan utføres ved omdannelse av 2-hydroksyetylgruppen til det tilsvarende mesylat, ved at 5a eller 5b får reagere med metansulfonylchlorid (trinn D1) og deretter at mesylatderivatet får reagere med et piperidin-derivat for å danne de arylsubstituerte 2-(pyrrolidin-3-yl)-etyl-piperidin til forbindelser av formel 15. Det skal bemerkes at selv om 4-fenyl-piperidin-4-karboksytsyreamidet er vist som det substituerte piperidin, kan det erstattes av et utall andre piperidiner eller substituerte piperidiner. Eksempelvis kan piperidinderivatene kondenseres med 1-aroyl-3-aryl-3-(2-hydroksy-etyl)-pyrrolidin ved tilbakeløpskoking av forbindelsene i THF/vann med en svak base, slik som natriumbikarbonat eller kaliumkarbonat. Egnede piperidinderivater for kondensasjon innbefatter, men er ikke begrenset til, 4-fenyl-piperidin-4-karboksytsyreamid(4-fenylisonipekotamid), 1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-on og lignende.

Piperidinderivatet kan ytterligere omsettes etter kondensasjonen med mesylatet. Eksempelvis kan 4-fenyl-piperidin-4-karboksytsyremetylesteren anvendes i kondensasjonen med mesylatet avledet fra et 3-hydroksy-etyl-pyrrolidin. Etter kondensasjonen av piperidinderivatet med mesylatet kan 4-karboksytsyreester-beskyttelsesgruppen fjernes for å gi et intermediært syrederivat og ytterligere omsettes for å gi de egnede alkylamider.

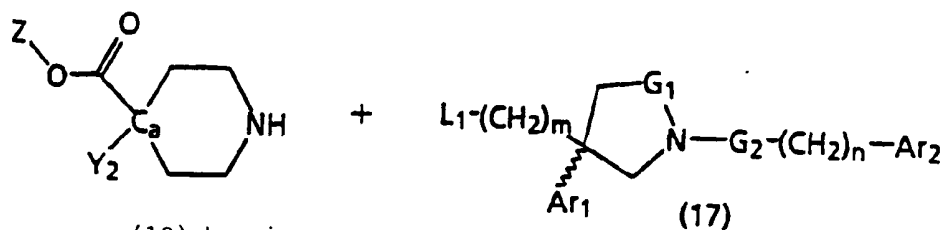
Reaksjonsskjema E

Reaksjonsskjema E er et generelt skjema for fremstilling av forbindelser av formel (1).

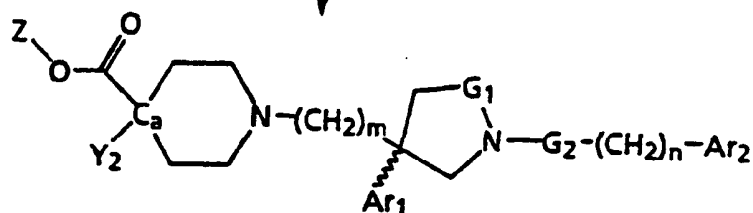
Reaksjonsskjema E



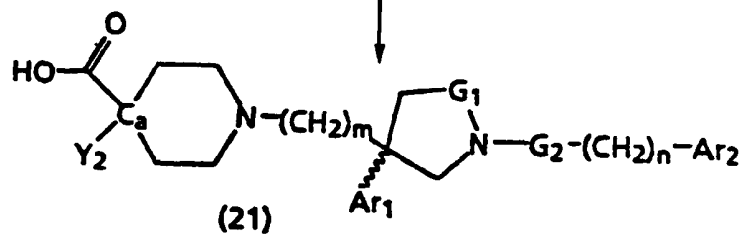
Reaksjonsskjema E (forts.)



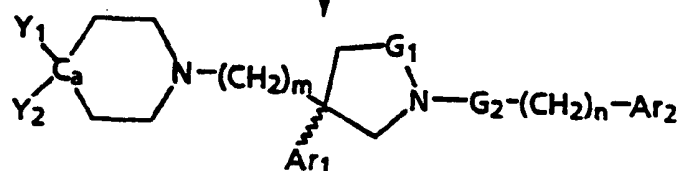
valgfritt trinn 4



Trinn 5



Trinn 6



formel (1) eller
beskyttet formel (1)

hvori

Y₁ er -C(O)NHR₅,-C(O)NR₆R₇ eller -C(O)NR₈R₉

I reaksjonsskjema E, trinn 1, omdannes hydroksygruppen av en egnet 3-(ω -hydroksyalkyl)pyrrolidinforbindelse av formel 16 til en egnet forlatende gruppe. En egnet 3-(ω -hydroksyalkyl)pyrrolidinforbindelse av formel 16 er én hvori
5 m, n, G₁, G₂, Ar₁ og Ar₂ er som ønsket i sluttproduktet av formel (1) eller kan være én hvori Ar₁ etter avbeskyttelse gir opphav til en gruppe Ar₁ som ønsket i sluttproduktet av formel (1). En egnet forlatende gruppe, L₁, er én som kan fortrenses av et piperidin av formel 18 for å gi en forbindelse av formel
10 (1). Egnede forlatende grupper, L₁, innbefatter, men er ikke begrenset til, klor, brom, jod, mesylat, tosylat, benzensulfonat, trifluormetansulfonat og lignende. Omdannelsen av hydroksygrupper til forlatende grupper, slik som klor, brom, jod, mesylat, tosylat, benzensulfonat og trifluormetan-
15 sulfonat, er vel kjent innen faget.

Eksempelvis dannes forbindelser hvori L₁ er brom, ved at en egnet 3-(ω -hydroksyalkyl)pyrrolidinforbindelse av formel 16 bringes i kontakt med 1,0 til 1,5 molare ekvivalenter karbontetrabromid og 1,0 til 1,75 molare ekvivalenter tri-
20 fenylfosfin. [P. J. Kocienski et al. JOC 42, 353-355 (1977).] Reaksjonen utføres ved å kombinere 3-(ω -hydroksyalkyl)pyrrolidinforbindelsen av formel 16 med karbontetrabromid i et egnet løsningsmiddel, slik som diklormetan eller kloroform, hvorefter en løsning av trifenylfosfin i et egnet løsnings-
25 middel, slik som diklormetan eller kloroform, tilsettes. Generelt utføres reaksjonen ved temperaturer på fra -10°C til omgivende temperatur. Generelt krever reaksjonene fra 5 min til 24 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturer-
30 ring, kromatografi og omkrystallisering.

Forbindelser hvori L₁ er brom, dannes også ved at en egnet 3-(ω -hydroksyalkyl)pyrrolidinforbindelse av formel 16 bringes i kontakt med et svakt molart overskudd av trifenylfosfindibromid. (R. F. Borch et al. JACS 99, 1612-1619
35 (1977).] Reaksjonen kan utføres ved å bringe en egnet 3-(ω -hydroksyalkyl)pyrrolidinforbindelse av formel 16 i kontakt med fordannet trifenylfosfindibromid. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran og dietyleter.

Reaksjonen utføres i nærvær av en egnet base, slik som pyridin. Generelt utføres reaksjonen ved temperaturer på fra 0°C til 50°C. Generelt krever reaksjonene fra 5 min til 24 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturerering, kromatografi og omkrystallisering.

Alternativt dannes f.eks. forbindelser, hvori L_1 er mesylat, ved at en egnet 3-(ω -hydroksyalkyl)pyrrolidinforbindelse av formel 16 bringes i kontakt med et molart overskudd av metansulfonylklorid. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som diklormetan, kloroform, toluen, benzen eller pyridin. Reaksjonen utføres i nærvær av en egnet base, slik som trietylamin, diisopropyletylamin eller pyridin. Generelt utføres reaksjonen ved temperaturer på fra -20°C til 50°C. Generelt krever reaksjonene fra 1 t til 24 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturerering, kromatografi og omkrystallisering.

Forbindelser av formel 17, hvori L_1 er jod, kan fremstilles fra forbindelser av formel 17, hvori L_1 er mesylat, klor eller brom, ved en ombyttingsreaksjon, slik som Finkelstein-reaksjonen.

Eksempelvis bringes en forbindelse av formel 17 hvori L_1 er mesylat, klor eller brom, i kontakt med fra 1,0 til 10,0 molare ekvivalenter av et jodsalt, slik som natriumjodid eller kaliumjodid. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som aceton eller butanon. Generelt utføres reaksjonen ved temperaturer på fra omgivende temperatur til løsningsmidlets tilbakeløpstemperatur. Generelt krever reaksjonene fra 1 t til 24 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturerering, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema E, trinn 2, omsettes en egnet 3-(ω - L_1 -alkyl)pyrrolidinforbindelse av formel 17 med en egnet piperidinforbindelse av formel 18 eller salt av et egnet piperidin av formel 18 for å gi en beskyttet forbindelse av formel (1) eller en forbindelse av formel (1). En egnet forbindelse av formel 17 er én hvori den forlatende gruppe, L_1 , er én som kan fortrenses av et piperidin av formel 18, hvori m,

n, G_1 , G_2 , Ar_1 og Ar_2 er som ønsket i sluttproduktet av formel (1); eller kan være én hvori Ar_1 etter avbeskyttelse gir opphav til en gruppe Ar_1 som ønsket i sluttproduktet av formel (1). Et egnet piperidin av formel 18 eller salt av et egnet piperidin
5 av formel 18 er ett hvori Y_1 og Y_2 er som ønsket i sluttproduktet av formel (1).

Eksempelvis bringes en egnet 3-(ω - L_1 -alkyl)pyrrolidinforbindelse av formel 17 i kontakt med en egnet piperidinforbindelse av formel 18 eller salt av et egnet piperidin
10 av formel 18 for å gi en beskyttet forbindelse av formel (1) eller en forbindelse av formel (1). Reaksjonene utføres i et egnet løsningsmiddel slik som tetrahydrofuran, tetrahydrofuran/vannblandinger, pyridin, acetonitril, toluen, toluen/vannblandinger eller dimetylformamid. Reaksjonen utføres i
15 nærvær av fra 1,0 til 6,0 molare ekvivalenter av en egnet base, slik som natriumkarbonat, natriumbikarbonat, kaliumkarbonat, kaliumbikarbonat, trietylamin, pyridin eller diisopropyletylamin. Når et salt av et egnet piperidin av formel 18 anvendes, anvendes et ytterligere molart overskudd av en egnet
20 base. Reaksjonen kan lettes ved tilsetning av en katalytisk mengde, 0,1 til 0,5 molare ekvivalenter av et jodidsalt, slik som natriumjodid eller kaliumjodid. Generelt utføres reaksjonen ved temperaturer fra omgivende temperatur til løsningsmidlets tilbakeløpstemperatur. Generelt krever reaksjonene 1
25 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturering, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema E, valgfritt trinn 3, avbeskyttes en beskyttet forbindelse av formel (1) for å gi en forbindelse
30 av formel (1). En avbeskyttelsesreaksjon, slik som fjerning av hydroksybeskyttende grupper under anvendelse av egnede beskyttende grupper, slik som de som er beskrevet i Protecting Groups in Organic Synthesis av T. Greene, er vel kjent innen faget.

35 Alternativt kan forbindelsene av formel (1) fremstilles ved dannelsen av amidgruppen etter dannelsen av et egnet karboksylsyrederivat som generelt angitt nedenfor.

I reaksjonsskjema E, valgfritt trinn 4, bringes en egnet forbindelse av formel 17, som definert ovenfor, i

kontakt med en egnet piperidinester av formel 19 eller et salt av en egnet piperidinester av formel 19. En egnet piperidinester av formel 19 eller et salt av en egnet piperidinester av formel 19, er én hvori Y_2 er som ønsket i sluttproduktet av formel (1) og Z er en C_1 - C_4 -alkylgruppe. Dette trinn utføres generelt som angitt i reaksjonsskjema E, trinn 2.

I reaksjonsskjema E, trinn 5, hydrolyseres en egnet ester av formel 20 for å gi en syre av formel 21.

Eksempelvis bringes en egnet ester av formel 20 i kontakt med et egnet hydrolysemiddel, slik som natriumhydroksid, kaliumhydroksid eller litiumhydroksid. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som vann, tetrahydrofuran/vannblandinger, metanol, metanol/vannblandinger eller etanol/vannblandinger. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra 0°C til løsningsmidlets tilbakeløpstemperatur. Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturering, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema E, trinn 6, gjennomgår en egnet syre av formel 21 en amideringsreaksjon med et egnet amin for å gi en forbindelse av formel (1). Et egnet amin, NH_2R_5 , NHR_6R_7 eller NHR_8R_9 , er ett hvori R_5 , R_6 og R_7 og R_8 og R_9 er som ønsket i sluttforbindelsen av formel (1).

En amideringsreaksjon kan forløpe gjennom syren av formel 21, eller syrefunksjonen av en forbindelse av formel 21 kan først omdannes til et aktivert mellomprodukt, slik som et anhydrid; et blandet anhydrid av substituert fosforsyre, slik som dialkylfosforsyre, difenylfosforsyre, halofosforsyre; av alifatisk karboksylsyre, slik som maursyre, eddiksyre, propionsyre, smørsyre, isosmørsyre, pivalinsyre, 2-etylsmørsyre, trikloreddiksyre, trifluoreddiksyre og lignende; av aromatisk karboksylsyre, slik som benzosyre og lignende; en aktivert ester, slik som fenolester, p-nitrofenolester, 2,4-dinitrofenolester, pentafluorfenolester, pentaklorfenolester, N-hydroksysuksinimidester, N-hydroksyftalimidester, 1-hydroksy-1H-benzotriazolester og lignende; aktivert amid, slik som imidazol, dimetylpyrazol, triazol eller tetrazol; eller mellomproduktet dannet i nærvær av koblingsmidler, slik som

disykloheksylkarbodiimid eller 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid. Aktiverte mellomprodukter kan fremstilles og anvendes direkte eller fremstilles og isoleres før tilsetning av et egnet amin, NH_2R_5 , NHR_6R_7 eller NHR_8R_9 . Alternativt kan
5 aktiverte mellomprodukter fremstilles isolert og renses før tilsetning av et egnet amin, NH_2R_5 , NHR_6R_7 eller NHR_8R_9 . Anvendelse og dannelsen av aktiverte mellomprodukter er vel kjent innen faget.

Eksempelvis bringes en syreforbindelse av formel 21 i
10 kontakt med et svakt molart overskudd av et egnet amin, NH_2R_5 , NHR_6R_7 eller NHR_8R_9 , eller et salt av et egnet amin og 1-hydroksybenzotriazolhydrat i nærvær av et svakt molart overskudd av et koblingsmiddel, slik som disykloheksylkarbodiimid eller 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid. Reaksjonen
15 utføres i nærvær av en egnet base, slik som diisopropyletylamin, N-metylmorfolin eller trietylamin. Hvis saltet av et amin anvendes, tilsettes en ytterligere ekvimolar av en egnet base. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som diklormetan eller kloroform. Produktet kan isoleres og renses
20 ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, kromatografi og omkrystallisering.

Alternativt bringes f.eks. en syre av formel 21 i kontakt med 1,2 til 1,7 ekvivalenter av en egnet base, slik som N-metylmorfolin, i et egnet løsningsmiddel, slik som
25 tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen avkjøles til en temperatur på mellom -50°C og 0°C , hvor -25°C til -20°C er foretrukket, før tilsetning av 1,2 til 1,7 ekvivalenter isobutylklorformiat. Reaksjonsblandingen tillates og omrøres i 30 min til 24 t for å muliggjøre dannelsen av det blandede anhydrid,
30 et aktivert mellomprodukt. Mens temperaturen opprettholdes ved mellom -50°C og 0°C , tilsettes et egnet amin, NH_2R_5 , NHR_6R_7 eller NHR_8R_9 , og hvis saltet av et egnet amin anvendes, tilsettes en ytterligere ekvimolar mengde av en egnet base. Reaksjonsblandingen kan etter at tilsetningen av aminet er
35 fullført, oppvarmes til romtemperatur. Generelt krever reaksjonen fra 2 til 48 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, kromatografi og omkrystallisering.

De beskyttede forbindelser av formel (1) fremstilt

som beskrevet i reaksjonsskjema E, valgfritt trinn 4, trinn 5 og trinn 6, kan avbeskyttes om nødvendig som beskrevet i reaksjonsskjema E, valgfritt trinn 3.

5 Reaksjonsskjema F

Reaksjonsskjema F er et generelt skjema for fremstilling av mellomprodukter av formel 16 som er anvendbare for fremstilling av forbindelser av formel (1).

10

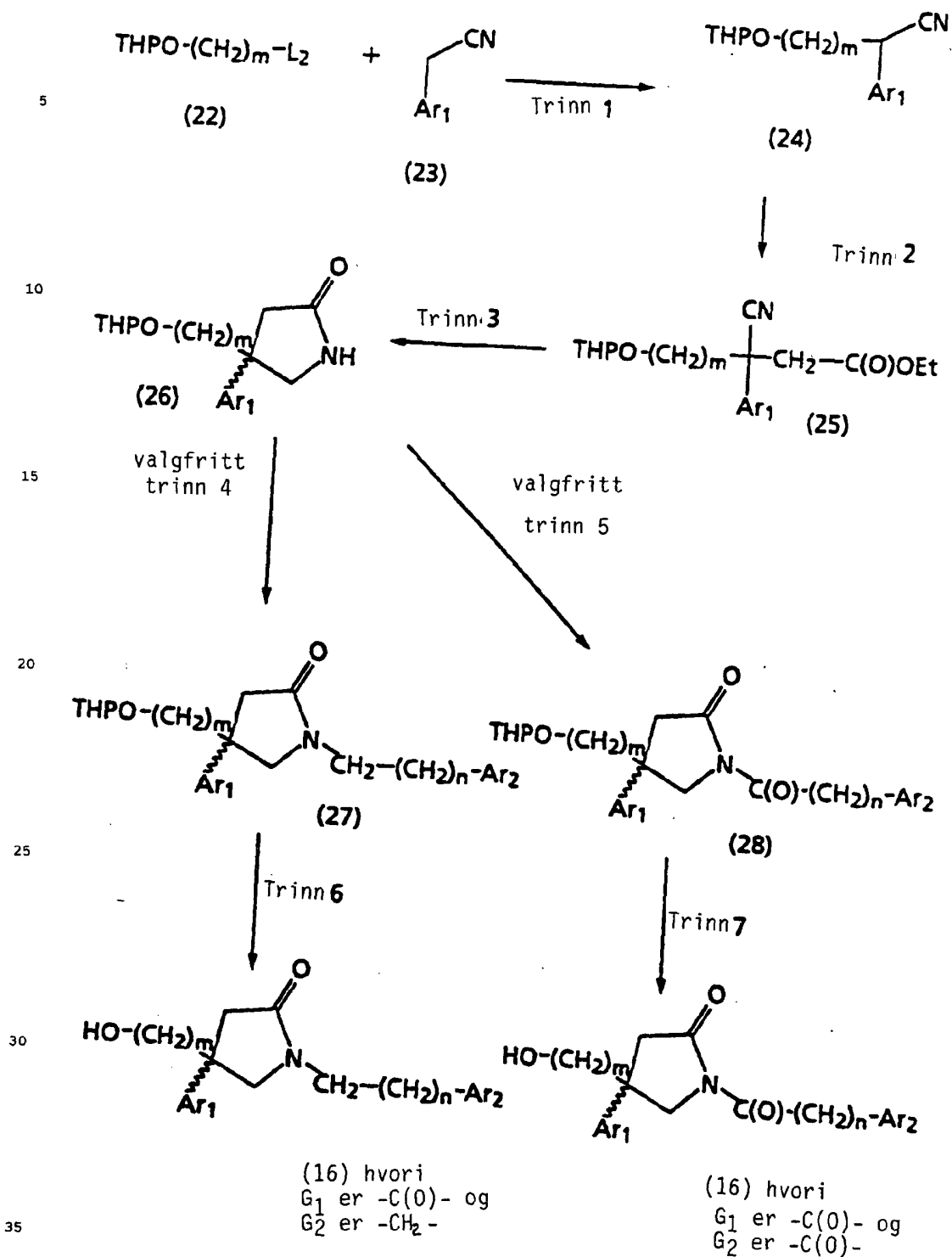
15

20

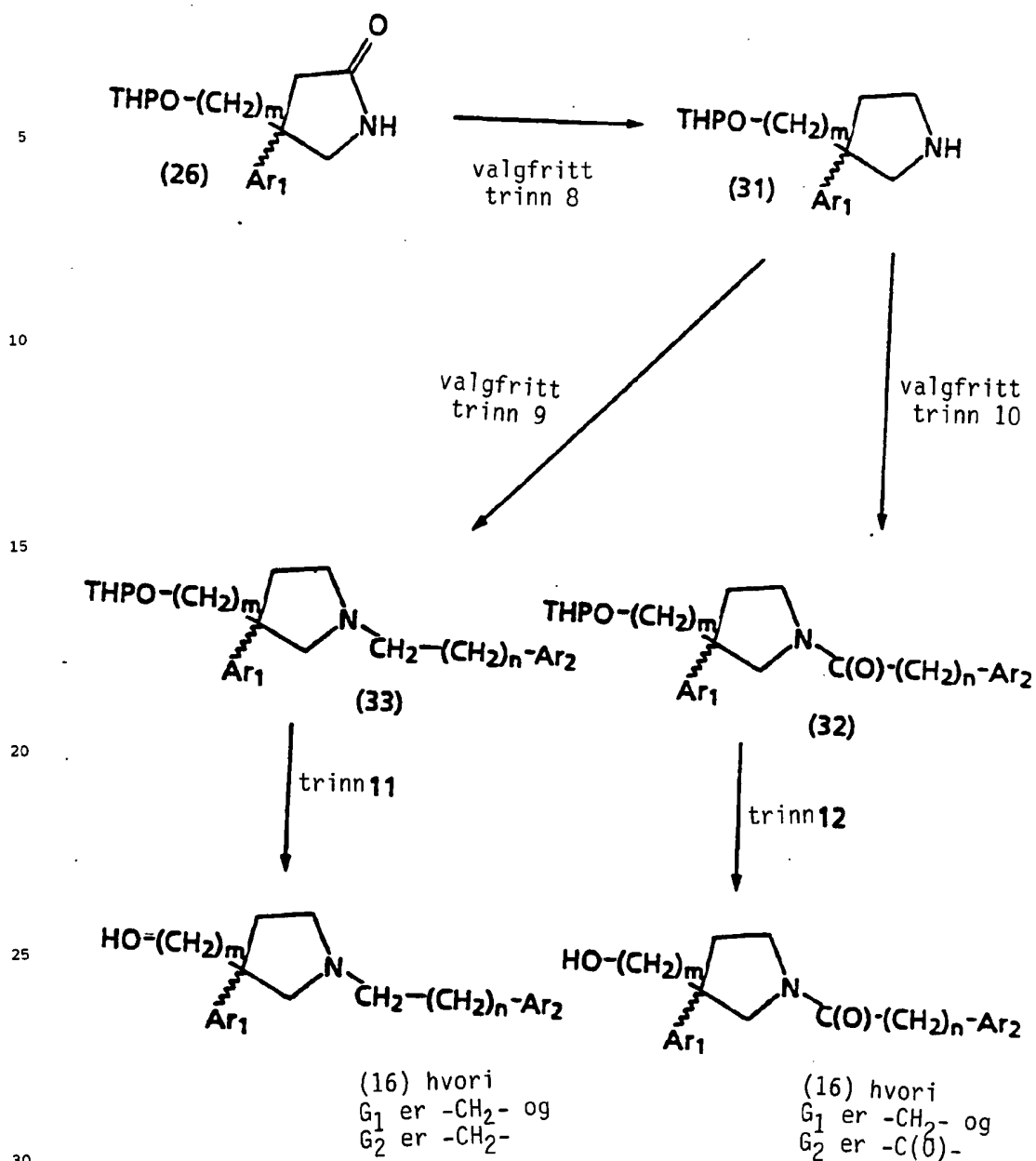
25

30

35

Reaksjonsskjema F

Reaksjonsskjema F (forts.)



I reaksjonsskjema F, trinn 1, alkyleres et egnet arylacetonitril av formel 23, med en egnet ω -forlatende gruppe-THP-beskyttet alkohol av formel 22 under dannelse av et ω -THP-beskyttet-hydroksyalkyl-aryl-acetonitril av formel 24.

Et egnet aryl-acetonitril av formel 23 er ett hvori Ar₁ er som ønsket i sluttproduktet av formel (1) eller som etter av-beskyttelse, gir opphav til en Ar₁ som ønsket i sluttproduktet av formel (1). En egnet ω -forlatende gruppe-THP-beskyttet

alkohol av formel 22 er én hvori m er 2 eller 3 som ønsket i sluttproduktet av formel (1), og den forlatende gruppe, L_2 , er en som kan fortrenses av et anion avledet fra et egnet aryl-acetonitril av formel 23. Egnede forlatende grupper inn-
5 befatter, men er ikke begrenset til, klor, brom, jod og mesylat, hvor brom er foretrukket.

Eksempelvis bringes et egnet aryl-acetonitril av formel 23 i kontakt med en ekvimolar mengde av en egnet ω -forlatende gruppe-THP-beskyttet alkohol av formel 22.

10 Reaksjonen utføres i nærvær av en base, slik som natriumhydrid, natriumheksametyldisilazid, kalium-t-butoksid og litiumdiisopropylamid, hvor natriumhydrid og natriumheksametyldisilazid er foretrukket. Reaksjonen utføres i et løsningsmiddel, slik som dimetylformamid eller tetrahydro-
15 furan. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra -78°C til 0°C . Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturerer, kromatografi og omkrystallisering.

20 I reaksjonsskjema F, trinn 2, alkyleres et egnet ω -THP-beskyttet-hydroksyalkyl-aryl-acetonitril av formel 24 med etylbromacetat for å gi en nitrilesterforbindelse av formel 25.

Eksempelvis bringes et egnet ω -THP-beskyttet-
25 hydroksyalkyl-aryl-acetonitril av formel 24 i kontakt med en egnet molar ekvivalent etylbromacetat. Reaksjonen utføres i nærvær av en egnet base, slik som natriumheksametyldisilazid eller litiumdiisopropylamid. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran. Reaksjonen utføres
30 generelt ved temperaturer på fra -78°C til 0°C . Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturerer, kromatografi og omkrystallisering.

35 I reaksjonsskjema F, trinn 3, reduseres og sykliseres en egnet nitrilesterforbindelse av formel 25 for å gi et 5-okso-3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyalkyl)pyrrolidin av formel 26.

Eksempelvis bringes en egnet nitrilesterforbindelse

av formel 25 i kontakt med et egnet reduksjonsmiddel, slik som natriumborhydrid, i nærvær av kobolt(II)-kloridheksahydrat eller hydrogen i nærvær av en egnet katalysator, slik som Raney-nikkel. For forbindelser av formel 25, hvori Ar_1 er tienyl, foretrekkes natriumborhydrid i nærvær av kobolt(II)-kloridheksahydrat.

Når natriumborhydrid i nærvær av koboltklorid anvendes, utføres reaksjonen i et egnet løsningsmiddel, slik som metanol eller etanol. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra 0°C til 50°C. Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon med vandig syre, fordampning, triturering, kromatografi og omkrystallisering.

Når Raney-nikkel anvendes, utføres reaksjonen i et egnet løsningsmiddel inneholdende ammoniakk, slik som etanol/-ammoniumhydroksid. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra omgivende temperatur til 50°C. Reaksjonen utføres ved trykk på fra 1,05 til 8,4 kg/cm² i en apparatur utformet for utførelse av reaksjoner under trykk, slik som en Parr-hydrogeneringsapparat. Produktet kan isoleres ved forsiktig fjerning av katalysatoren ved filtrering og fordampning. Produktet kan renses ved ekstraksjon, fordampning, triturering, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema F, valgfritt trinn 4, alkyleres et egnet 5-okso-3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyalkyl)pyrrolidin av formel 26 med et egnet alkylhalogenid, $X-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$, til et N-arylalkyl-5-okso-3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyalkyl)pyrrolidin av formel 27. Et egnet alkylhalogenid, $X-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$, er ett hvori X er klor, brom eller jod; n er som ønsket i sluttproduktet av formel (1) og Ar_2 er som ønsket i formel (1).

Eksempelvis bringes et egnet 5-okso-3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyalkyl)pyrrolidin av formel 26 i kontakt med fra 1 til 5 molare ekvivalenter av et egnet alkylhalogenid, $X-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran, dimetylsulfoksid eller dimetylformamid. Reaksjonen utføres i nærvær av en base, slik som natriumhydrid, kalium-t-butoksid eller litiumdiisopropylamid, hvor natriumhydrid er foretrukket. Reaksjonen utføres generelt

ved temperaturer på fra 0°C til 50°C. Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturerering, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema F, valgfritt trinn 5, aroyleres et egnet 5-okso-3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyalkyl)pyrrolidin av formel 26 med et egnet aroylhalogenid, arylanhydrid eller arylblandet anhydrid, $A-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$, til et N-aroyl-5-okso-3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyalkyl)pyrrolidin av formel 28. Et egnet aroylhalogenid, arylanhydrid eller arylblandet anhydrid, $A-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$, er ett hvori A er en aktivert forlatende gruppe, slik som klor eller brom, et anhydrid eller blandet anhydrid, n er som ønsket i sluttproduktet av formel (1) og Ar_2 er som ønsket i formel (1).

Eksempelvis bringes et egnet 5-okso-3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyalkyl)pyrrolidin av formel 26 i kontakt med 1 til 1,5 molare ekvivalenter av et egnet aroylhalogenid, arylanhydrid eller arylblandet anhydrid, $A-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran, N,N-dimetylanilin eller dietyleter. Reaksjonen utføres i nærvær av en base, slik som natriumhydrid, N,N-dimetylanilin, kalium-t-butoksid eller litiumdiisopropylamid, hvor natriumhydrid er foretrukket. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra -20°C til løsningsmidlets tilbakelempstemperatur. Generelt krever reaksjonene 1 til 24 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturerering, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema F, trinn 6, avbeskyttes et N-arylalkyl-5-okso-3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyalkyl)pyrrolidin av formel 27 for å gi et N-arylalkyl-5-okso-3-aryl-3-(ω -hydroksyalkyl)pyrrolidin av formel 16 som gir opphav til forbindelser av formel (1), hvori G_1 er $-C(O)-$ og G_2 er $-CH_2-$ og m, n, Ar_1 og Ar_2 er som ønsket i sluttproduktet av formel (1), eller som etter avbeskyttelse gir opphav til Ar_1 som ønsket i sluttproduktet av formel (1).

Eksempelvis behandles et N-arylalkyl-5-okso-3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyalkyl)pyrrolidin av formel 27 med en egnet syre slik som p-toluensulfonsyre. Reaksjonen utføres i

et egnet løsningsmiddel, slik som metanol eller etanol. Produktet isoleres ved fordampning og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturerer, kromatografi og omkrystallisering.

5 I reaksjonsskjema F, trinn 7, avbeskyttes et N-aroyl-5-okso-3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyalkyl)pyrrolidin av formel 28 som angitt ovenfor for reaksjonsskjema F, trinn 6, under dannelse av et N-aroyl-5-okso-3-aryl-3-(ω -hydroksyalkyl)pyrrolidin av formel 16 som gir opphav til forbindelser
10 av formel (1), hvori G_1 er $-C(O)-$ og G_2 er $-C(O)-$ og m, n, Ar_1 og Ar_2 er som ønsket i sluttproduktet av formel (1), eller som etter avbeskyttelse gir opphav til Ar_1 som ønsket i sluttproduktet av formel (1).

I reaksjonsskjema F, valgfritt trinn 8, reduseres et
15 egnet 5-okso-3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyalkyl)pyrrolidin av formel 26 for å gi et 3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyalkyl)pyrrolidin av formel 31.

Eksempelvis bringes et egnet 5-okso-3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyalkyl)pyrrolidin av formel 26 i kontakt med
20 et egnet reduksjonsmiddel, slik som litiumaluminiumhydrid, aluminiumhydrid eller borandimetylsulfidkompleks. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran. Reaksjonen utføres generelt ved en temperatur på fra 0°C til løsningsmidlets tilbakeløpstemperatur. Generelt krever reaksjonene
25 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som undertrykkelse av boran- eller aluminiumkompleksene, ekstraksjon, fordampning, triturerer, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema F, valgfritt trinn 9, alkyleres et
30 egnet 3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyalkyl)pyrrolidin av formel 31 med et egnet alkylhalogenid, $X-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$, til et N-arylalkyl-3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyalkyl)pyrrolidin av formel 33. Et egnet alkylhalogenid, $X-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$, er ett hvori X er klor eller brom, n er som ønsket i sluttproduktet
35 av formel (1) og Ar_2 er som ønsket i formel (1).

Eksempelvis bringes et egnet 3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyalkyl)pyrrolidin av formel 31 i kontakt med fra 1,0 til 1,2 molare ekvivalenter av et egnet alkylhalogenid, $X-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel,

slik som tetrahydrofuran, dimetylsulfoksid, acetonitril, tetrahydrofuran/vann, toluen, toluen/vann eller dimetylformamid. Reaksjonen utføres i nærvær av en base, slik som natriumkarbonat, natriumbikarbonat, kaliumkarbonat, trietylamin, diisopropyletylamin eller pyridin. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra 0°C til løsningsmidlets tilbakeløpstemperatur. Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturerering, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema F, valgfritt trinn 10, aroyleres et egnet 3-aryl-3-(ω-THP-beskyttet-hydroksyalkyl)pyrrolidin av formel 31 med et egnet aroylhalogenid, arylanhydrid eller arylblandet anhydrid, $A-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$, til et N-aroyl-3-aryl-3-(ω-THP-beskyttet-hydroksyalkyl)pyrrolidin av formel 32. Et egnet aroylhalogenid, arylanhydrid eller arylblandet anhydrid, $A-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$, er ett hvori A er en aktivert forlatende gruppe, slik som klor, brom, et anhydrid eller blandet anhydrid, n er som ønsket i sluttproduktet av formel (1) og Ar_2 er som ønsket i formel (1).

Eksempelvis bringes et egnet 3-aryl-3-(ω-THP-beskyttet-hydroksyalkyl)pyrrolidin av formel 31 i kontakt med 1 til 1,5 molare ekvivalenter av et egnet aroylhalogenid, arylanhydrid eller arylblandet anhydrid, $A-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran, acetonitril, dimetylformamid eller pyridin. Reaksjonen utføres i nærvær av en base, slik som natriumkarbonat, natriumbikarbonat, trietylamin, diisopropyletylamin eller pyridin. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra -20°C til 50°C. Generelt krever reaksjonene 1 til 24 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturerering, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema F, trinn 11, avbeskyttes et N-arylalkyl-3-aryl-3-(ω-THP-beskyttet-hydroksyalkyl)pyrrolidin av formel 33 for å gi et N-arylalkyl-3-aryl-3-(ω-hydroksyalkyl)pyrrolidin av formel 16 som gir opphav til forbindelser av formel (1), hvori G_1 er $-CH_2-$, G_2 er $-CH_2-$ og m, n, Ar_1 og Ar_2 er som ønsket i sluttproduktet av formel (1), eller som etter

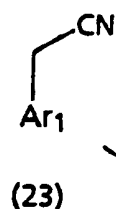
avbeskyttelse gir opphav til Ar_1 som ønsket i sluttproduktet av formel (1).

Eksempelvis behandles et N-arylalkyl-3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyalkyl)pyrrolidin av formel 33 med en egnet syre slik som p-toluensulfonsyre. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som metanol eller etanol. Produktet isoleres ved fordampning og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturerering, kromatografi og omkrystallisering.

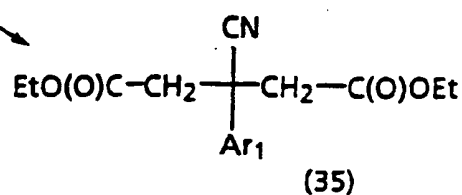
I reaksjonsskjema F, trinn 12, avbeskyttes et N-aroyl-3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyalkyl)pyrrolidin av formel 32 som angitt ovenfor for reaksjonsskjema F, trinn 11, for å gi et N-aroyl-3-aryl-3-(ω -hydroksyalkyl)pyrrolidin av formel 16 som gir opphav til forbindelser av formel (1), hvori G_1 er $-CH_2-$, G_2 er $-C(O)-$ og m, n, Ar_1 og Ar_2 er som ønsket i sluttproduktet av formel (1), eller som etter avbeskyttelse gir opphav til Ar_1 som ønsket i sluttproduktet av formel (1).

Reaksjonsskjema G

Reaksjonsskjema G er et generelt skjema for fremstilling av mellomprodukter som gir opphav til forbindelser av formel (1), hvori m er 2.

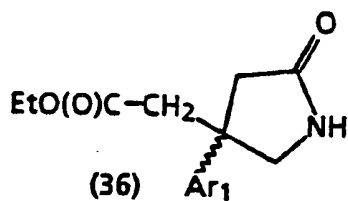
$$\text{EtO(O)C-CH}_2\text{-Br}$$


Trinn 1

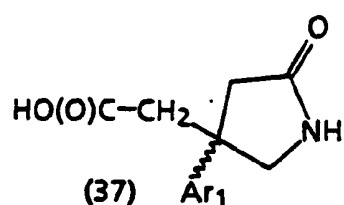


10

trinn 2



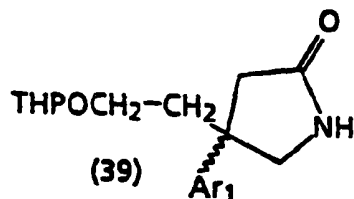
Trinn 3



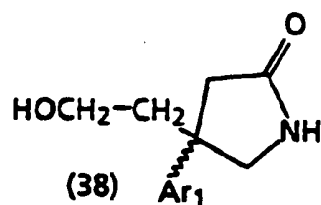
15

20

Trinn 4



valgfritt
trinn 5



30

35

I reaksjonsskjema G, trinn 1, alkyleres et egnet arylacetonitril av formel 23 to ganger med etylbromacetat for å gi en nitril-bis-esterforbindelse av formel 35. Et egnet arylacetonitril av formel 23 er ett hvori Ar_1 er som ønsket i sluttproduktet av formel (1), eller som etter avbeskyttelse

gir opphav til Ar_1 som ønsket i sluttproduktet av formel (1).

Eksempelvis bringes et egnet arylacetonitril av formel 23 i kontakt med 2,0 til 3,0 molare ekvivalenter av etylbromacetat. Reaksjonen utføres i nærvær av ca. 2,0 til 3,0 molare ekvivalenter av en egnet base, slik som natriumheksametyldisilazid eller litiumdiisopropylamid. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra -78°C til 0°C . Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturerering, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema G, trinn 2, reduseres en egnet nitril-bis-esterforbindelse av formel 35 og sykliseres under dannelse av et 5-okso-3-aryl-3-eddiksyreesterpyrrolidin av formel 36.

Eksempelvis bringes en egnet nitril-bis-esterforbindelse av formel 35 i kontakt med et egnet reduksjonsmiddel, slik som natriumborhydrid i nærvær av kobolt-II-kloridheksahydrat eller hydrogen i nærvær av en egnet katalysator, slik som Raney-nikkel. For forbindelser av formel 35, hvori Ar_1 er tienyl, er natriumborhydrid i nærvær av kobolt-II-kloridheksahydrat foretrukket.

Når natriumborhydrid i nærvær av koboltklorid anvendes, utføres reaksjonen i et egnet løsningsmiddel, slik som metanol eller etanol. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra 0°C til 50°C . Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon med vandig syre, fordampning, triturerering, kromatografi og omkrystallisering.

Når Raney-nikkel anvendes, utføres reaksjonen i et egnet løsningsmiddel inneholdende ammoniakk, slik som etanol/-ammoniumhydroksid. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra omgivende temperatur til 50°C . Reaksjonen utføres ved trykk på fra 1,05 til $8,4 \text{ kg/cm}^2$ i en apparatur utformet for utførelse av reaksjoner under trykk, slik som en Parrhydrogeneringsapparat. Produktet kan isoleres ved forsiktig fjerning av katalysatoren ved filtrering og fordampning. Produktet kan renses ved ekstraksjon, fordampning, triturer-

ing, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema G, trinn 3, hydrolyseres et egnet 5-okso-3-aryl-3-eddiksyreesterpyrrolidin av formel 36 for å gi et 5-okso-3-aryl-3-eddiksyrepyrrolidin av formel 37.

5 Eksempelvis bringes et egnet 5-okso-3-aryl-3-eddiksyreesterpyrrolidin av formel 36 i kontakt med et egnet hydrolysemiddel, slik som natriumhydroksid, kaliumhydroksid eller litiumhydroksid. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som vann, tetrahydrofuran/vannblandinger, metanol,
10 metanol/vannblandinger eller etanol/vannblandinger. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra 0°C til løsningsmidlets tilbakeløpstemperatur. Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker velkjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturering,
15 rering, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema G, trinn 4, reduseres et egnet 5-okso-3-aryl-3-eddiksyrepyrrolidin av formel 37 for å gi et 5-okso-3-aryl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin av formel 38.

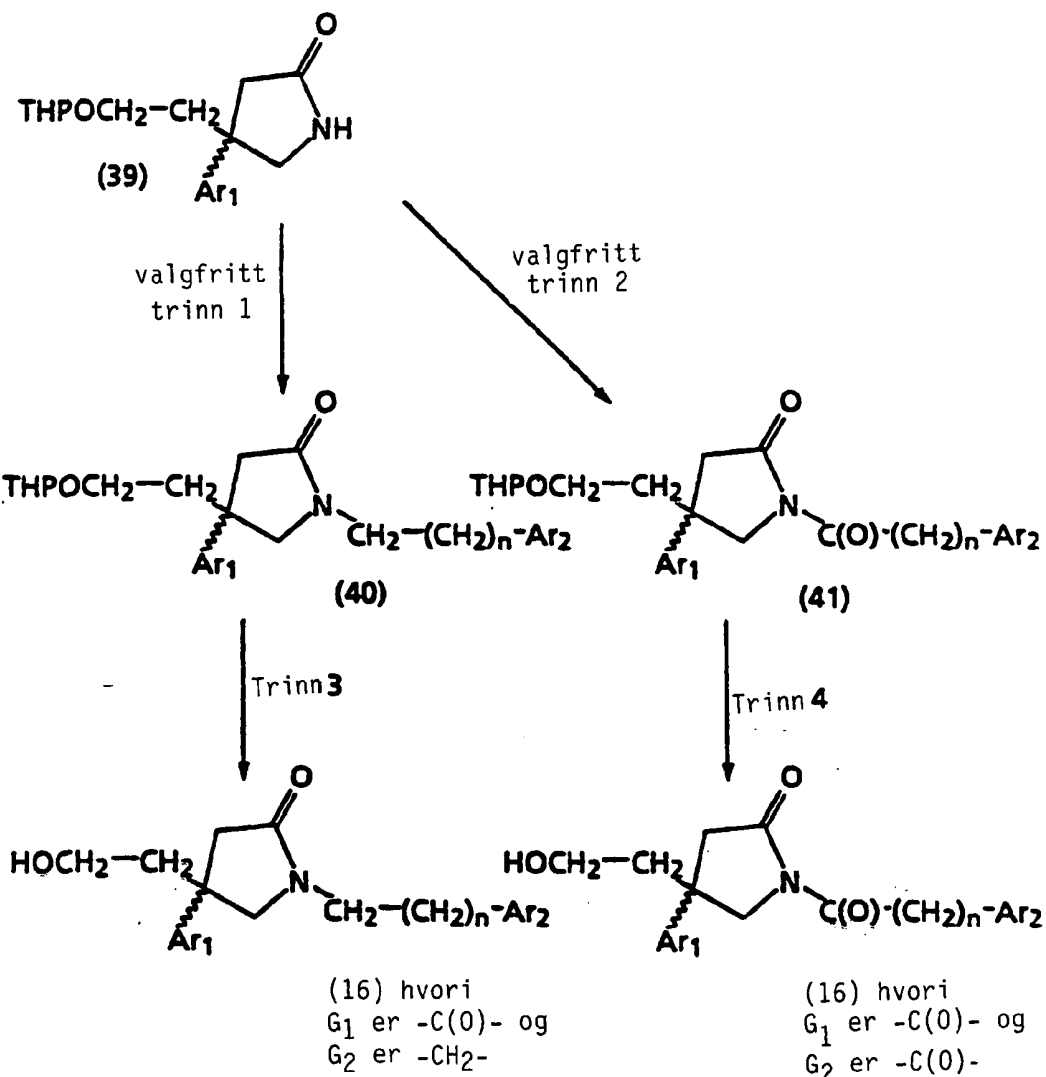
Eksempelvis bringes et egnet 5-okso-3-aryl-3-eddiksyrepyrrolidin av formel 37 i kontakt med et egnet boranreagens, slik som borandimetylsulfidkompleks, eller natriumborhydridreduksjon av et blandet anhydridmellomprodukt dannet ved metoder velkjent innen faget. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran. Reaksjonen ut-
25 føres generelt ved en temperatur på fra 0°C til løsningsmidlets tilbakeløpstemperatur. Når reaksjonen er fullført, stanses denne ved forsiktig tilsetning av en egnet vandig syreløsning, slik som 1 M saltsyreløsning. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker velkjent innen faget, slik
30 som ekstraksjon, fordampning, triturering, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema G, trinn 5, beskyttes et egnet 5-okso-3-aryl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin av formel 38 under anvendelse av dihydropyran for å gi et 5-okso-3-aryl-3-(2-THP-
35 beskyttet-hydroksyetyl)pyrrolidin av formel 39.

Eksempelvis bringes et egnet 5-okso-3-aryl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin av formel 38 i kontakt med dihydropyran. Reaksjonen utføres i nærvær av en katalytisk mengde av en egnet syre, slik som p-toluensulfonsyre, pyridinium-p-

Reaksjonsskjema H

Reaksjonsskjema H



I reaksjonsskjema H, valgfritt trinn 1, alkyleres et egnet 5-okso-3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyetyl)pyrrolidin av formel 39 med et egnet alkylhalogenid, $X-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$, til et N-arylalkyl-5-okso-3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksy-
 5 etyl)pyrrolidin av formel 40. Et egnet alkylhalogenid, $X-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$, er ett hvori X er klor, brom eller jod; n er som ønsket i sluttproduktet av formel (1) og Ar_2 er som beskrevet i formel (1).

Eksempelvis bringes et egnet 5-okso-3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyetyl)pyrrolidin av formel 39 i kontakt med
 10 fra 1 til 5 molare ekvivalenter av et egnet alkylhalogenid, $X-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran, dimetylsulfoksid eller dimetylformamid. Reaksjonen utføres i nærvær av en base, slik som
 15 natriumhydrid, natriumheksametyldisilazid, kalium-t-butoksid eller litiumdiisopropylamid, hvor natriumhydrid er foretrukket. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra 0°C til løsningsmidlets tilbaketilgangstemperatur. Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved
 20 teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturering, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema H, valgfritt trinn 2, aroyleres et egnet 5-okso-3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyetyl)pyrrolidin av formel 39 med et egnet aroylhalogenid, aroylanhydrid eller
 25 aroylblandet anhydrid, $A-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$, til et N-aroyl-5-okso-3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyetyl)pyrrolidin av formel 41. Et egnet aroylhalogenid, aroylanhydrid eller aroylblandet anhydrid, $A-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$, er ett hvori A er en aktivert forlatende gruppe, slik som klor eller brom, et anhydrid eller
 30 blandet anhydrid, n er som ønsket i sluttproduktet av formel (1) og Ar_2 er som ønsket i formel (1).

Eksempelvis bringes et egnet 5-okso-3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyetyl)pyrrolidin av formel 39 i kontakt med 1 til 1,5 molare ekvivalenter av et egnet aroylhalogenid, aroylanhydrid eller aroylblandet anhydrid, $A-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran, N,N-dimetylanilin eller dietyleter. Reaksjonen utføres i nærvær av en base, slik som natriumhydrid, N,N-dimetylanilin, kalium-t-butoksid eller litiumdiisopropylamid, hvor

natriumhydrid er foretrukket. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra -20°C til 50°C . Generelt krever reaksjonene 1 til 24 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturerer-
5 triturerer, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema H, trinn 3, avbeskyttes et N-arylalkyl-5-okso-3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyetyl)pyrrolidin av formel 40 for å gi et N-arylalkyl-5-okso-3-aryl-3-(ω -hydroksyetyl)pyrrolidin av formel 16 som gir opphav til for-
10 bindelser av formel (1), hvori G_1 er $-\text{C}(\text{O})-$, G_2 er $-\text{CH}_2-$, m er 2 og n, Ar_1 og Ar_2 er som ønsket i sluttproduktet av formel (1), eller som etter avbeskyttelse gir opphav til Ar_1 som ønsket i sluttproduktet av formel (1).

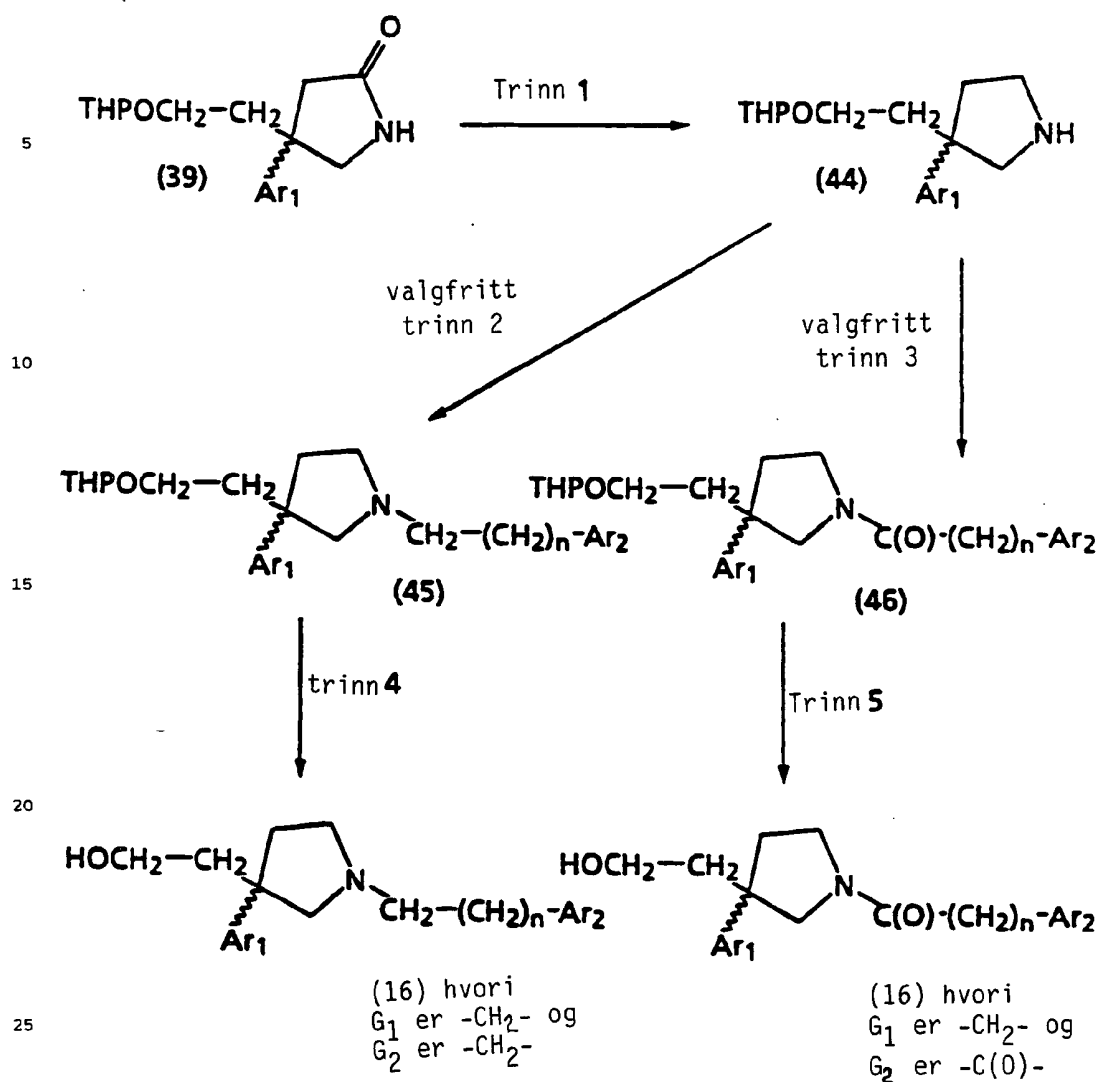
Eksempelvis behandles et N-arylalkyl-5-okso-3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyetyl)pyrrolidin av formel 40 med en
15 egnet syre slik som p-toluensulfonsyre. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som metanol eller etanol. Produktet isoleres ved fordampning og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturerer, kromatografi og omkrystallisering.
20

I reaksjonsskjema H, trinn 4, avbeskyttes et N-aro-yl-5-okso-3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyetyl)pyrrolidin av formel 41 som angitt ovenfor, under dannelsen av et N-aro-yl-5-okso-3-aryl-3-(ω -hydroksyalkyl)pyrrolidin av formel 16 som gir
25 opphav til forbindelser av formel (1), hvori G_1 er $-\text{C}(\text{O})-$, G_2 er $-\text{C}(\text{O})-$, m er 2 og n, Ar_1 og Ar_2 er som ønsket i sluttproduktet av formel (1), eller som etter avbeskyttelse gir opphav til Ar_1 som ønsket i sluttproduktet av formel (1).

30 Reaksjonsskjema I

Reaksjonsskjema I er et generelt skjema for fremstilling av mellomprodukter for fremstilling av forbindelser av formel (1), hvori m er 2 og G_1 er $-\text{CH}_2-$.

Reaksjonsskjema I



I reaksjonsskjema I, trinn 1, reduseres et egnet 5-okso-3-aryl-3-(ω-THP-beskyttet-hydroksyetyl)pyrrolidin av formel 39 for å gi et 3-aryl-3-(ω-THP-beskyttet-hydroksyetyl)-pyrrolidin av formel 44.

Eksempelvis bringes et egnet 5-okso-3-aryl-3-(ω-THP-beskyttet-hydroksyetyl)pyrrolidin av formel 39 i kontakt med et egnet reduksjonsmiddel, slik som litiumaluminiumhydrid, aluminiumhydrid eller borandimetylsulfidkompleks. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran. Reaksjonen utføres generelt ved en temperatur på fra 0°C til løsningsmidlets tilbakeløpstemperatur. Generelt krever reak-

sjonene 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som inaktivering av boran- eller aluminiumkompleksene, ekstraksjon, fordampning, triturerer, kromatografi og omkrystallisering.

5 I reaksjonsskjema I, valgfritt trinn 2, alkyleres et egnet 3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyetyl)pyrrolidin av formel 44 med et egnet alkylhalogenid, $X-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$, til et N-aryllalkyl-3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyetyl)pyrrolidin av formel 45. Et egnet alkylhalogenid, $X-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$, er ett
10 hvori X er klor, brom eller jod; n er som ønsket i sluttproduktet av formel (1) og Ar_2 er som ønsket i formel (1).

Eksempelvis bringes et egnet 3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyetyl)pyrrolidin av formel 45 i kontakt med fra 1,0 til 1,2 molare ekvivalenter av et egnet alkyl-
15 halogenid, $X-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran, dimetylsulfoksid, acetonitril, tetrahydrofuran, toluen, tetrahydrofuran/vannblandinger, toluen/vannblandinger eller dimetylformamid. Reaksjonen utføres i nærvær av en base, slik som natrium-
20 karbonat, kaliumkarbonat, natriumbikarbonat, trietylamin, diisopropyletylamin eller pyridin. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra 0°C til løsningsmidlets tilbakeførs-temperatur. Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget,
25 slik som ekstraksjon, fordampning, triturerer, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema I, valgfritt trinn 3, aroyleres et egnet 3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyetyl)pyrrolidin av formel 44 med et egnet aroylhalogenid, aroylanhydrid eller
30 aroylblandet anhydrid, $A-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$, til et N-aroyl-3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyetyl)pyrrolidin av formel 46. Et egnet aroylhalogenid, aroylanhydrid eller aroylblandet anhydrid, $A-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$, er ett hvori A er en aktivert forlatende gruppe, slik som klor eller brom, et anhydrid eller blandet
35 anhydrid, n er som ønsket i sluttproduktet av formel (1) og Ar_2 er som ønsket i formel (1).

Eksempelvis bringes et egnet 3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyetyl)pyrrolidin av formel 44 i kontakt med 1 til 1,5 molare ekvivalenter av et egnet aroylhalogenid,

arylanhydrid eller arylblandet anhydrid, $A-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran, diklormetan, acetonitril, dimetylformamid eller pyridin. Reaksjonen utføres i nærvær av en base, slik som
 5 natriumkarbonat, kaliumkarbonat, natriumbikarbonat, trietylamin, diisopropyletylamin eller pyridin. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra $-20^{\circ}C$ til $50^{\circ}C$. Generelt krever reaksjonene 1 til 24 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturering, kromatografi og omkrystallisering.
 10

I reaksjonsskjema I, trinn 4, avbeskyttes et N-arylalkyl-3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyetyl)pyrrolidin av formel 45 for å gi et N-arylalkyl-3-aryl-3-(ω -hydroksyetyl)-
 15 pyrrolidin av formel 16 som gir opphav til forbindelser av formel (1), hvori G_1 er $-CH_2-$, G_2 er $-CH_2-$; m er 2; n, Ar_1 og Ar_2 er som ønsket i sluttproduktet av formel (1), eller som etter avbeskyttelse gir opphav til Ar_1 som ønsket i sluttproduktet av formel (1).

20 Eksempelvis behandles et N-arylalkyl-3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyetyl)pyrrolidin av formel 16 med en egnet syre slik som p-toluensulfonsyre. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som metanol eller etanol. Produktet isoleres ved fordampning og renses ved teknikker vel kjent
 25 innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturering, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema I, trinn 4, avbeskyttes et N-aroyl-3-aryl-3-(ω -THP-beskyttet-hydroksyetyl)pyrrolidin av formel 46 som angitt ovenfor, under dannelsen av et N-aroyl-3-aryl-3-(ω -
 30 hydroksyetyl)pyrrolidin av formel 16 som gir opphav til forbindelser av formel (1), hvori G_1 er $-CH_2-$, G_2 er $-C(O)-$ og m er 2, n, Ar_1 og Ar_2 er som ønsket i sluttproduktet av formel (1), eller som etter avbeskyttelse gir opphav til Ar_1 som ønsket i sluttproduktet av formel (1).

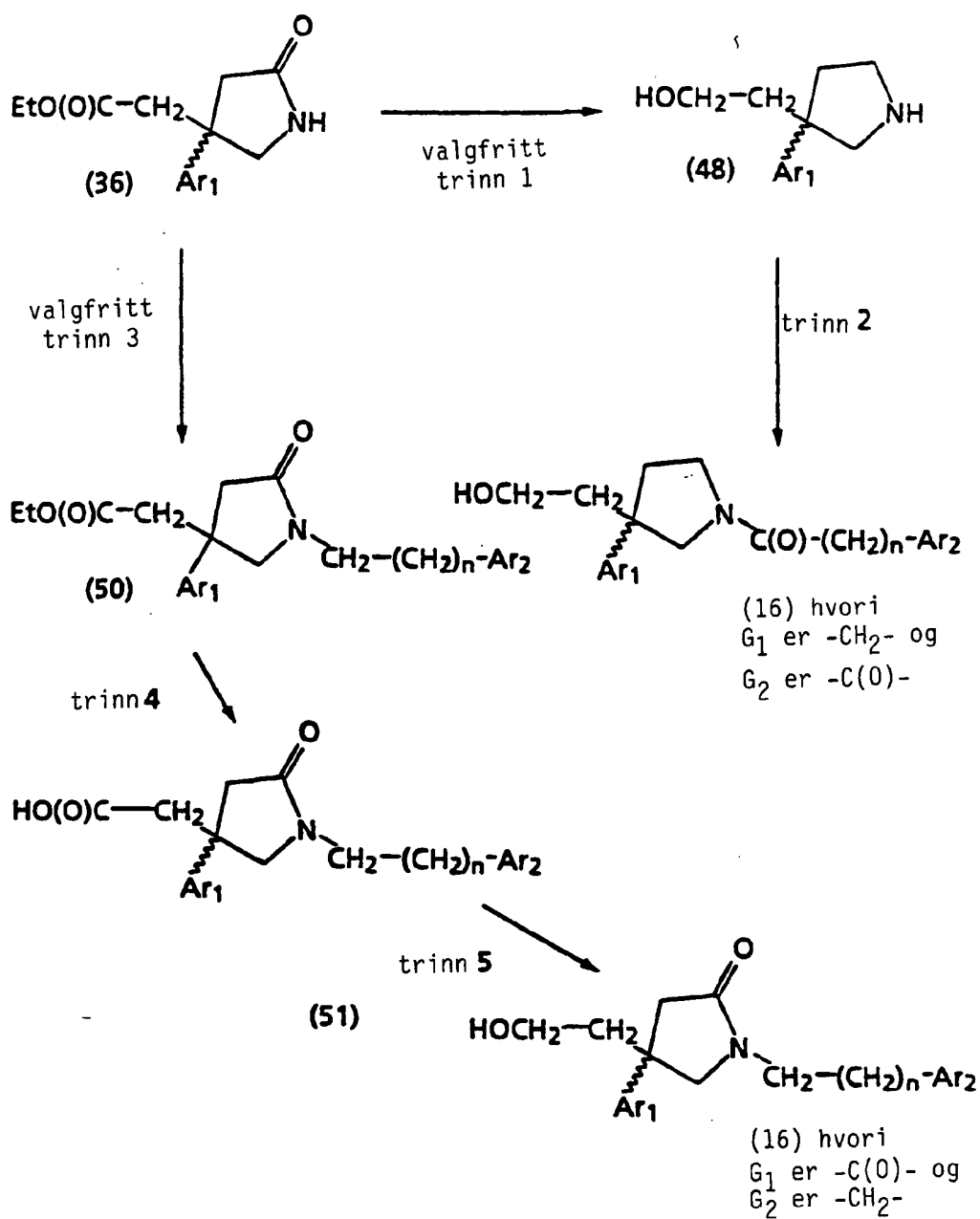
35

Reaksjonsskjema J

Reaksjonsskjema J er et alternativt skjema for fremstilling av enkelte mellomprodukter som gir opphav til forbindelser av formel (1), hvori m er 2 og G_1 er $-CH_2-$ og G_2 er

-C(O)- og for fremstilling av enkelte mellomprodukter som gir opphav til forbindelser av formel (1) hvori m er 2 og G_1 er -C(O)- og G_2 er -CH₂-.

Reaksjonsskjema J



I reaksjonsskjema J, valgfritt trinn 1, reduseres et egnet 5-okso-3-aryl-3-eddiksyreester-pyrrolidin av formel 36 for å gi et 3-aryl-3-(ω -hydroksyetyl)pyrrolidin av formel 48.

Eksempelvis bringes et egnet 5-okso-3-aryl-3-eddiksyreester-pyrrolidin av formel 36 i kontakt med et egnet reduksjonsmiddel, slik som litiumaluminiumhydrid, aluminiumhydrid eller borandimetylsulfidkompleks. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra 0°C til løsningsmidlets tilbakeløpstemperatur. Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturerer, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema J, trinn 2, aroyleres et egnet 3-aryl-3-(ω -hydroksyetyl)-pyrrolidin av formel 48 med et egnet aroylhalogenid, aroylanhydrid eller aroylblandet anhydrid, $A-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$, til et N-aroyl-3-aryl-3-(ω -hydroksyetyl)-pyrrolidin av formel 16. Et egnet aroylhalogenid, aroylanhydrid eller aroylblandet anhydrid, $A-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$, er ett hvori A er en aktivert forlatende gruppe, slik som klor, brom eller jod; et anhydrid eller blandet anhydrid, n er som ønsket i sluttproduktet av formel (1) og Ar_2 er som ønsket i formel (1).

Eksempelvis bringes et egnet 3-aryl-3-(ω -hydroksyetyl)pyrrolidin av formel 48 i kontakt med 1 til 1,1 molare ekvivalenter av et egnet aroylhalogenid, aroylanhydrid eller aroylblandet anhydrid, $A-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran, N,N-dimetylanilin eller dietyleter. Reaksjonen utføres i nærvær av en base, slik som N,N-dimetylanilin, natriumhydrid, kalium-t-butoksid eller litiumdiisopropylamid. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra -20°C til 50°C. Generelt krever reaksjonene 1 til 24 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturerer, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema J, valgfritt trinn 3, alkyleres et egnet 5-okso-3-aryl-3-eddiksyreester-pyrrolidin av formel 36 med et egnet alkylhalogenid, $X-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$, til et N-aryl-alkyl-5-okso-3-aryl-3-eddiksyreester-pyrrolidin av formel 50.

Et egnet alkylhalogenid, $X-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$, er ett hvori X er klor, brom eller jod; n er som ønsket i sluttproduktet av formel (1) og Ar_2 er som ønsket i formel (1).

Eksempelvis bringes et egnet 5-okso-3-aryl-3-eddik-syreester-pyrrolidin av formel 36 i kontakt med fra 1,0 til 1,2 molare ekvivalenter av et egnet alkylhalogenid, $X-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran, dimetylsulfoksid, acetonitril eller dimetylformamid. Reaksjonen utføres i nærvær av en base, slik som natriumhydrid, natriumheksametyldisilazid, kalium-t-butoksid. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra 0°C til 50°C. Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturerering, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema J, trinn 4, hydrolyseres et egnet N-arylalkyl-5-okso-3-aryl-3-eddiksyreesterpyrrolidin av formel 50 for å gi et N-arylalkyl-5-okso-3-aryl-3-eddiksyrepyrrolidin av formel 51.

Eksempelvis bringes et egnet N-arylalkyl-5-okso-3-aryl-3-eddiksyreesterpyrrolidin av formel 50 i kontakt med et egnet hydrolysemiddel, slik som natriumhydroksid, kaliumhydroksid eller litiumhydroksid. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som vann, tetrahydrofuran/vannblandinger, metanol, metanol/vannblandinger eller etanol/vannblandinger. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra 0°C til løsningsmidlets tilbaketilgangstemperatur. Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturerering, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema J, trinn 5, reduseres et egnet N-arylalkyl-5-okso-3-aryl-3-eddiksyrepyrrolidin av formel 51 for å gi et 5-okso-3-aryl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin av formel 16.

Eksempelvis bringes et egnet 5-okso-3-aryl-3-eddiksyrepyrrolidin av formel 51 i kontakt med et egnet boran-reagens, slik som borandimetylsulfidkompleks. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran. Reaksjonen utføres generelt ved en temperatur på fra 0°C til

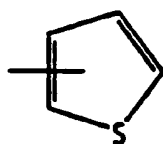
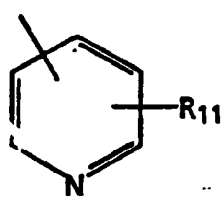
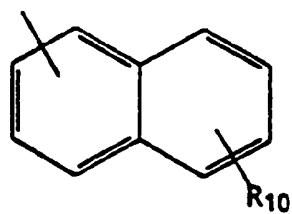
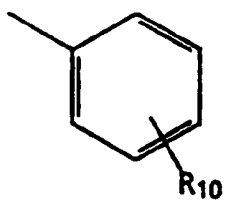
løsningsmidlets tilbakeløpstemperatur. Når reaksjonen er fullført, stanses denne ved forsiktig tilsetning av en egnet vandig syreløsning, slik som 1 M saltsyreløsning. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturerer, kromatografi og omkrystallisering.

Alternativt kan et egnet 5-okso-3-aryl-3-eddiksyre-pyrrolidin av formel 51 reduseres ved dannelsen av et blandet anhydridmellomprodukt og ved å bringe det blandede anhydridmellomprodukt i kontakt med et egnet mildt reduseringsmiddel, slik som natriumborhydrid, under dannelsen av 5-okso-3-aryl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin av formel 16.

Eksempelvis bringes et egnet 5-okso-3-aryl-3-eddiksyre-pyrrolidin av formel 51 i kontakt med 1,2 til 1,7 ekvivalenter av en egnet base, slik som N-metylmorfolin, i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran eller dietyleter. Reaksjonsblandingen avkjøles til en temperatur på mellom -50°C og 0°C, hvor -25°C til -20°C er foretrukket, før tilsetning av 1,2 til 1,7 ekvivalenter isobutylklorformiat. Reaksjonsblandingen tillates og omrøres i 30 min til 3 t for å muliggjøre dannelsen av det blandede anhydrid. Etter at dannelsen av det blandede anhydrid er fullført, tilsettes natriumborhydrid. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, kromatografi og omkrystallisering.

Reaksjonsskjema K

Reaksjonsskjema K er en generell rute for fremstilling av enkelte piperidinforbindelser av formel 18 som gir opphav til forbindelser av formel (1), hvori Y_1 er $-C(O)NHR_5$, $-C(O)NR_6R_7$ eller $-C(O)NR_8R_9$ og Y_2 er et radikal valgt fra gruppen



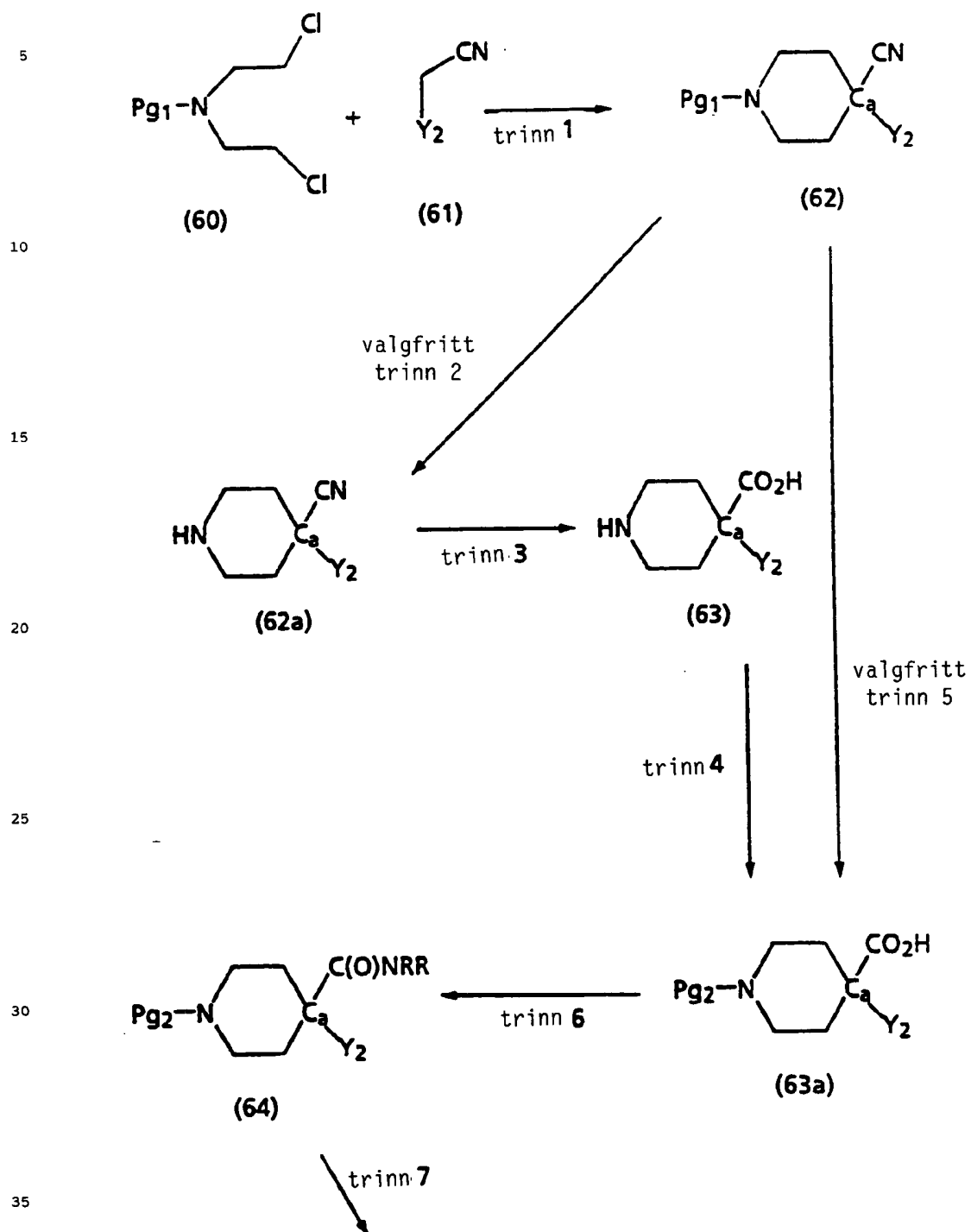
15

20

25

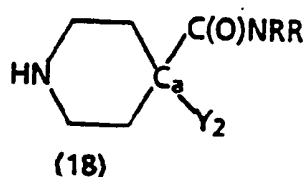
30

35

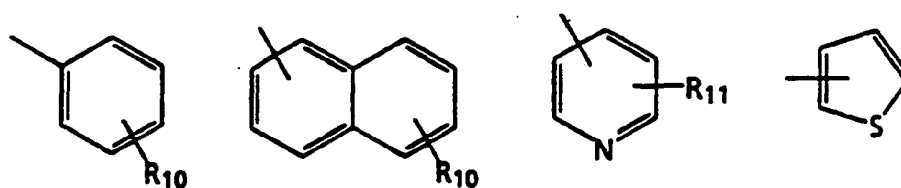
Reaksjonsskjema K

Reaksjonsskjema K (forts.)

trinn 7



hvor $-C(O)NRR$ betegner Y_1 som er $-C(O)NHR_5$, $-C(O)NR_6R_7$ eller $-C(O)NR_8R_9$, og Y_2 er et radikal valgt fra gruppen



I reaksjonsskjema K, trinn 1, alkyleres et egnet beskyttet bis-(2-kloretyl)amin av formel 60 med et egnet arylacetonitril av formel 61 for å gi et beskyttet 4-aryl-4-cyanopiperidin av formel 62. Et egnet beskyttet bis-(2-kloretyl)amin av formel 60 er ett hvori den beskyttende gruppe, Pg_1 , kan være C_1 - C_4 -alkyl, benzyl, substituert benzyl, tosyl, benzen-sulfonyl eller et karbamat, slik som t-butoksykarbonyl eller etoksykarbonyl. Et egnet arylacetonitril av formel 61 er ett hvori Y_2 er som definert i sluttproduktet av formel (1). Alkyleringer av denne type er vel kjent innen faget, T. Cammack og P. C. Reeves, J. Heterocyclic Chem. 23, 73-75 (1986) og C. V. Bercz og R. D. Ice, J. Pharmaceutical Sci., 61, 1316-1317 (1972).

Eksempelvis bringes et egnet beskyttet bis-(2-kloretyl)amin av formel 60 i kontakt med et egnet arylacetonitril av formel 61. Reaksjonen utføres i nærvær av en base, slik som natriumamid, natriumhydrid, natriumheksametyldisilazid, kalium-t-butoksid og litiumdiisopropylamid. Reaksjonen utføres

i et løsningsmiddel, slik som dimetylsulfoksid og tetrahydrofuran. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra 0°C til 80°C. Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturerering, kromatografi og omkrystallisering.

Alternativt bringes f.eks. et egnet beskyttet bis-(2-kloretyl)amin av formel 60 i kontakt med et egnet arylacetonitril av formel 61 under faseomvandlingsbetingelser.

Reaksjonen utføres i et løsningsmiddelsystem bestående av en organisk fase og en vandig fase. Reaksjonen utføres i nærvær av en hydroksidbase, slik som natriumhydroksid eller kaliumhydroksid. Reaksjonen utføres i nærvær av en egnet katalysator innbefattende kvaternære ammonium- og fosfoniumsalter, slik som tetrabutylammoniumbromid, tetrabutylammoniumhydrogensulfat, benzyltrimetylammoniumklorid, heksadecyltributylfosfoniumbromid og lignende. Reaksjonen omrøres kraftig og utføres generelt ved temperaturer på mellom 0°C og 50°C. Generelt krever reaksjonene 1 til 24 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturerering, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema K, valgfritt trinn 2, avbeskyttes et beskyttet 4-aryl-4-cyano-piperidin av formel 62 under dannelse av et 4-aryl-4-cyano-piperidin av formel 62a. Fjerning av aminbeskyttende grupper er vel kjent innen faget og er beskrevet i Protecting Groups in Organic Synthesis av T. Greene, Wiley-Interscience (1981). Fjerning av den aminbeskyttende gruppe, Pg₁, i dette trinn, kan være nødvendig når Pg₁ er benzyl for å muliggjøre hydrolyse av nitrilet til syren i trinn 3.

I reaksjonsskjema K, trinn 3, hydrolyseres et 4-aryl-4-cyanopiperidin av formel 62a til et 4-aryl-4-karboksylsyrepiperidin av formel 63. Hydrolysen av nitriler til syrer kan utføres under sure eller basiske betingelser, som kjent innen faget.

I reaksjonsskjema K, trinn 4, beskyttes et 4-aryl-4-karboksylsyre-piperidin av formel 63 for å gi et beskyttet 4-aryl-4-karboksylsyre-piperidin av formel 63a. Valg og anvend-

else av aminbeskyttende grupper, Pg_2 , er vel kjent innen faget og er beskrevet i *Protecting Groups in Organic Synthesis* av T. Greene, Wiley-Interscience (1981).

I reaksjonsskjema K, valgfritt trinn 5, hydrolyseres et beskyttet 4-aryl-4-cyano-piperidin av formel 62 til et beskyttet 4-aryl-4-karboksytsyre-piperidin av formel 63a. Hydrolysen av nitriler til syrer kan utføres under sure eller basiske betingelser, som vel kjent innen faget. Valg og anvendelse av hydrolysebetingelser som er forenlige med de beskyttende grupper, Pg_1 , er vel kjent innen faget. For beskyttet 4-aryl-4-karboksytsyre-piperidin av formel 63a, fremstilt ved reaksjonsskjema K, valgfritt trinn 5, er de beskyttende grupper Pg_1 og Pg_2 nødvendigvis den samme beskyttende gruppe.

I reaksjonsskjema K, trinn 6, gjennomgår et beskyttet 4-aryl-4-karboksytsyre-piperidin av formel 63a en amidierungsreaksjon med et egnet amin, $NHRR$, for å gi et beskyttet 4-aryl-4-karboksytsyre-amidpiperidin av formel 64. Et egnet amin, $NHRR$, innbefatter aminer av formlene NH_2R_5 , NHR_6R_7 eller NHR_8R_9 , hvori R_5 , R_6 og R_7 og R_8 og R_9 er som beskrevet i sluttforbindelsen av formel (1).

En amidierungsreaksjon kan forløpe via syren av formel 63a eller syrefunksjonen av en forbindelse av formel 63a kan først omdannes til et aktivert mellomprodukt; slik som et anhydrid; et blandet anhydrid av substituert fosforsyre, slik som dialkylfosforsyre, difenylfosforsyre, halofosforsyre; av alifatisk karboksytsyre, slik som maursyre, eddiksyre, propionsyre, smørsyre, isosmørsyre, pivalinsyre, 2-etylsmørsyre, trikloreddiksyre, trifluoreddiksyre og lignende; av aromatiske karboksylsyre, slik som benzosyre og lignende; en aktivert ester, slik som fenolester, p-nitrofenolester, 2,4-dinitrofenolester, pentafluorfenolester, pentaklorfenolester, N-hydroksysuksinimidester, N-hydroksyftalimidester, 1-hydroksy-1H-benzotriazolester og lignende; aktivert amid, slik som imidazol, dimetylpyrazol, triazol eller tetrazol; eller mellomproduktet dannet i nærvær av koblingsmidler, slik som disykloheksylkarbodiimid eller 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid. Aktiverte mellomprodukter kan fremstilles og anvendes direkte, eller fremstilles og isoleres før tilsetning

av et egnet amin, NHRR av formlene NH_2R_5 , NHR_6R_7 eller NHR_8R_9 . Alternativt kan aktiverte mellomprodukter fremstilles, isoleres og renses før tilsetning av et egnet amin, NHRR av formlene NH_2R_5 , NHR_6R_7 eller NHR_8R_9 . Anvendelse og dannelse av
5 aktiverte mellomprodukter er vel kjent innen faget.

Eksempelvis bringes en syreforbindelse av formel 63a i kontakt med et svakt molart overskudd av et egnet amin, NHRR av formlene NH_2R_5 , NHR_6R_7 eller NHR_8R_9 , eller et salt av et egnet amin og 1-hydroksybenzotriazolhydrat i nærvær av et svakt
10 molart overskudd av et koblingsmiddel, slik som disykloheksylkarbodiimid eller 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid. Reaksjonen utføres i nærvær av en egnet base, slik som diisopropyletylamin, og hvis saltet av et amin anvendes, tilsettes en ytterligere ekvimolar mengde av en egnet base. Reaksjonen
15 utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som diklormetan eller kloroform. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, kromatografi og omkrystallisering.

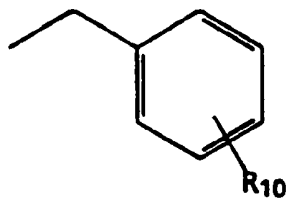
Alternativt bringes f.eks. en syre av formel 63a i
20 kontakt med 1,2 til 1,7 ekvivalenter av en egnet base, slik som N-metylmorfolin, i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen avkjøles til en temperatur på mellom -50°C og 0°C hvor -25°C til -20°C er foretrukket, før tilsetning av 1,2 til 1,7 ekvivalenter isobutyl-
25 klorformiat. Reaksjonsblandingen tillates og omrøres i 30 min til 3 t for å muliggjøre dannelse av det blandede anhydrid, et aktivert mellomprodukt. Mens temperaturen opprettholdes ved mellom -50°C og 0°C , tilsettes et egnet amin, NHRR av formlene NH_2R_5 , NHR_6R_7 eller NHR_8R_9 , og hvis saltet av et egnet amin
30 anvendes, tilsettes en ytterligere ekvimolar mengde av en egnet base. Reaksjonsblandingen kan oppvarmes til romtemperatur etter at tilsetningen av aminet er fullført. Generelt krever reaksjonen fra 2 til 48 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, kromatografi og omkrystallisering.
35

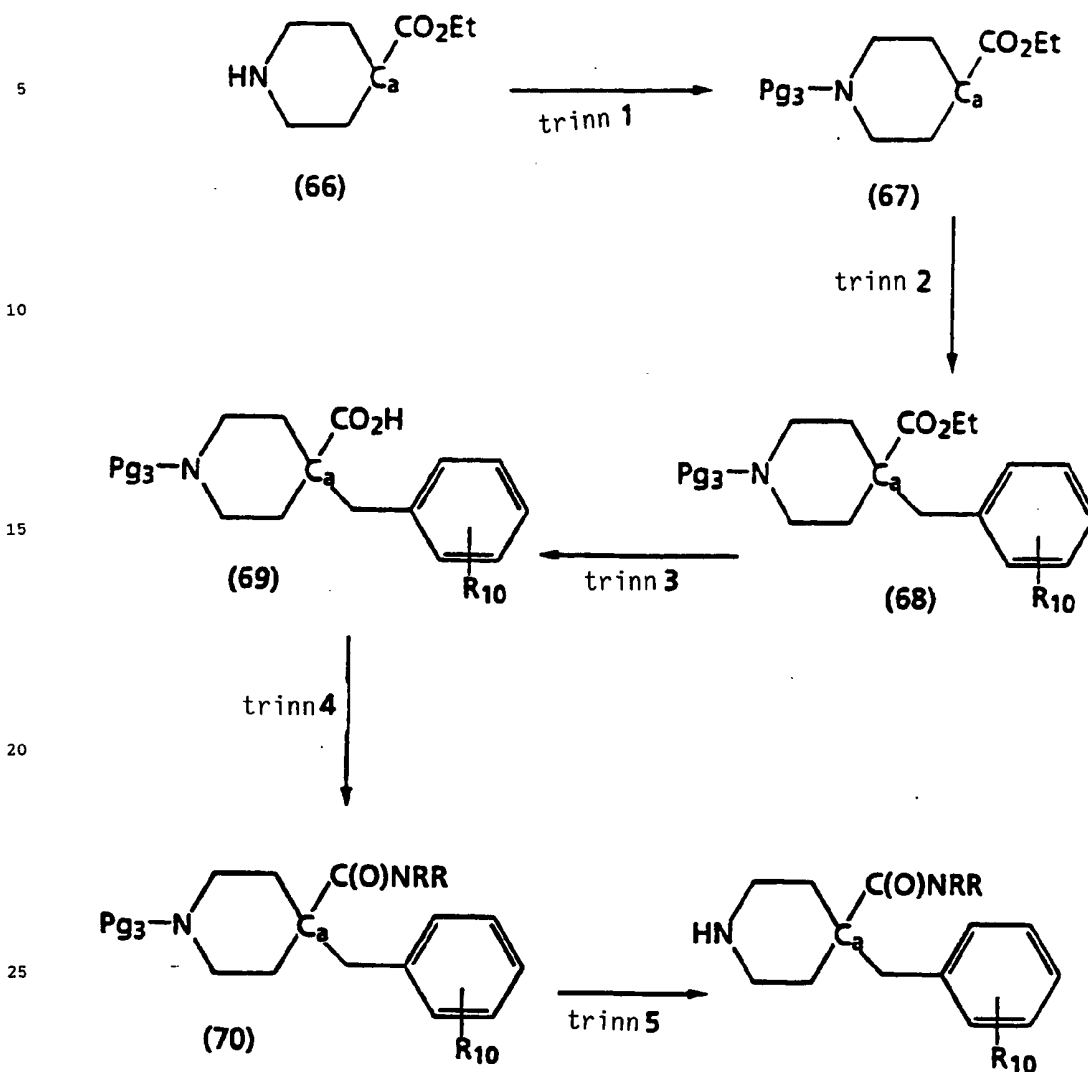
I reaksjonsskjema K, trinn 7, avbeskyttes et beskyttet 4-aryl-4-karboksytsyre-amidpiperidin av formel 64 for å gi et piperidin av formel 18. Fjerning av aminbeskyttende grupper er vel kjent innen faget og er beskrevet i Protecting Groups

in Organic Synthesis av T. Greene, Wiley-Interscience (1981).

Reaksjonsskjema L

Reaksjonsskjema L er en generell rute for frem-
stilling av enkelte piperidinforbindelser av formel 18 som gir
opphav til forbindelser av formel (1), hvori Y_1 er $-C(O)NHR_5$,
 $-C(O)NR_6R_7$ eller $-C(O)NR_8R_9$ og Y_2 er et radikal valgt fra
gruppen



Reaksjonsskjema L

I reaksjonsskjema L, trinn 1, beskyttes en piperidin-4-karboksylsyreetylester, forbindelse 66, under dannelsen av en beskyttet piperidin-4-karboksylsyreetylester av formel 67. Valg og anvendelse av aminbeskyttende grupper, Pg_3 , er vel

kjent innen faget og er beskrevet i Protecting Groups in Organic Synthesis av T. Greene, Wiley-Interscience (1981). Anvendelse av karbamatbeskyttende grupper, slik som benzyl-oksokarbonyl og t-butoksykarbonyl, er foretrukket.

5 I reaksjonsskjema L, trinn 2, omsettes en beskyttet piperidin-4-karboksylsyre-etylester av formel 67 med et egnet benzylerende middel for å gi en beskyttet 4-benzylert piperidin-4-karboksylsyre-etylester av formel 68. Et egnet benzyleringsmiddel er ett som overfører et benzyl eller sub-
10 stituert benzyl, hvori R_{10} er som ønsket i sluttproduktet av formel (1).

Eksempelvis bringes en beskyttet piperidin-4-karboksylsyre-etylester av formel 67 i kontakt med fra 1,0 til 3,0 molare ekvivalenter benzylohalogenid eller et substituert
15 benzylohalogenid. Reaksjonen utføres i nærvær av 1,0 til 1,5 molare ekvivalenter av en egnet base, slik som natriumheksametyldisilazid, natriumhydrid, kalium-t-butoksid eller litiumdiisopropylamid. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran, dimetylformamid eller dimetyl-
20 sulfoksid. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra -78°C til 0°C . Generelt krever reaksjonene 1 til 24 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturering, kromatografi og omkrystallisering.

25 I reaksjonsskjema L, trinn 3, hydrolyseres en beskyttet 4-benzylert-piperidin-4-karboksylsyre-etylester av formel 68 for å gi en beskyttet 4-benzylert-piperidin-4-karboksylsyre av formel 69.

Eksempelvis bringes en beskyttet 4-benzylert-
30 piperidin-4-karboksylsyre-etylester av formel 68 i kontakt med et egnet hydrolysemiddel, slik som natriumhydroksid, kaliumhydroksid eller litiumhydroksid. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som vann, tetrahydrofuran/vannblandinger, metanol, metanol/vannblandinger eller etanol/vannblandinger.
35 Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra 0°C til løsningsmidlets tilbakeløpstemperatur. Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturering, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema L, trinn 4, gjennomgår en beskyttet 4-benzylert-piperidin-4-karboksylsyre av formel 69 en amidierungsreaksjon, som generelt angitt i reaksjonsblandingen K, trinn 6, med et egnet amin, NHRR, under dannelse av et beskyttet 4-benzylert-piperidin-4-karboksylsyreamid av formel 70. Et egnet amin, NHRR, innbefatter aminer av formlene NH_2R_5 , NHR_6R_7 eller NHR_8R_9 , hvori R_5 , R_6 og R_7 og R_8 og R_9 er som ønsket i sluttforbindelsen av formel (1).

I reaksjonsskjema L, trinn 5, avbeskyttes et beskyttet et 4-benzylert-piperidin-4-karboksylsyreamid av formel 70 under dannelse av et 4-benzylert-piperidin-4-karboksylsyreamid av formel 18, hvori Y_1 er $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ eller $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ og Y_2 er benzyl eller substituert benzyl. Fjerning av aminbeskyttende grupper er vel kjent innen faget og er beskrevet i Protecting Groups in Organic Synthesis av T. Greene, Wiley-Interscience (1981).

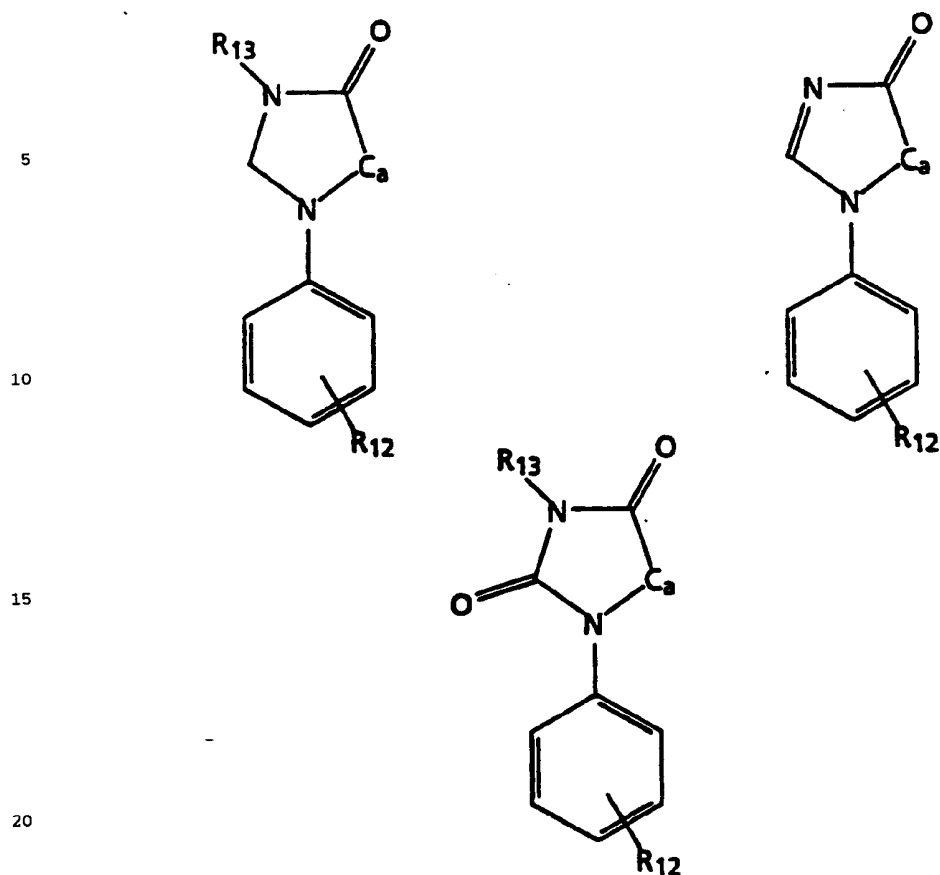
Reaksjonsskjema M

Reaksjonsskjema M er en generell rute for fremstilling av piperidinforbindelser av formel 18 som gir opphav til forbindelser av formel (1), hvori Y_1 og Y_2 sammen med deres bundne karbon, danner en spirosyklisk ring valgt fra gruppen

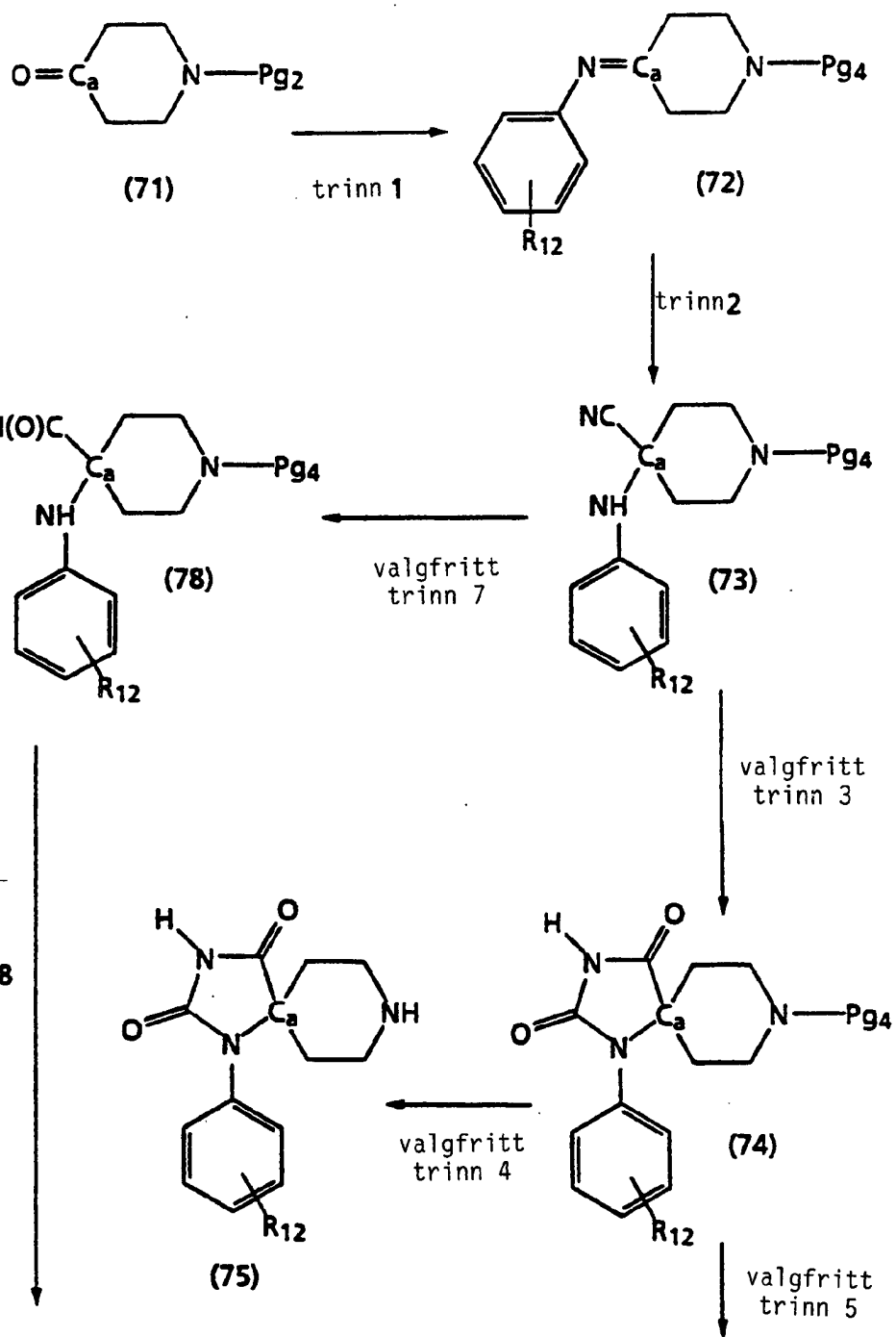
25

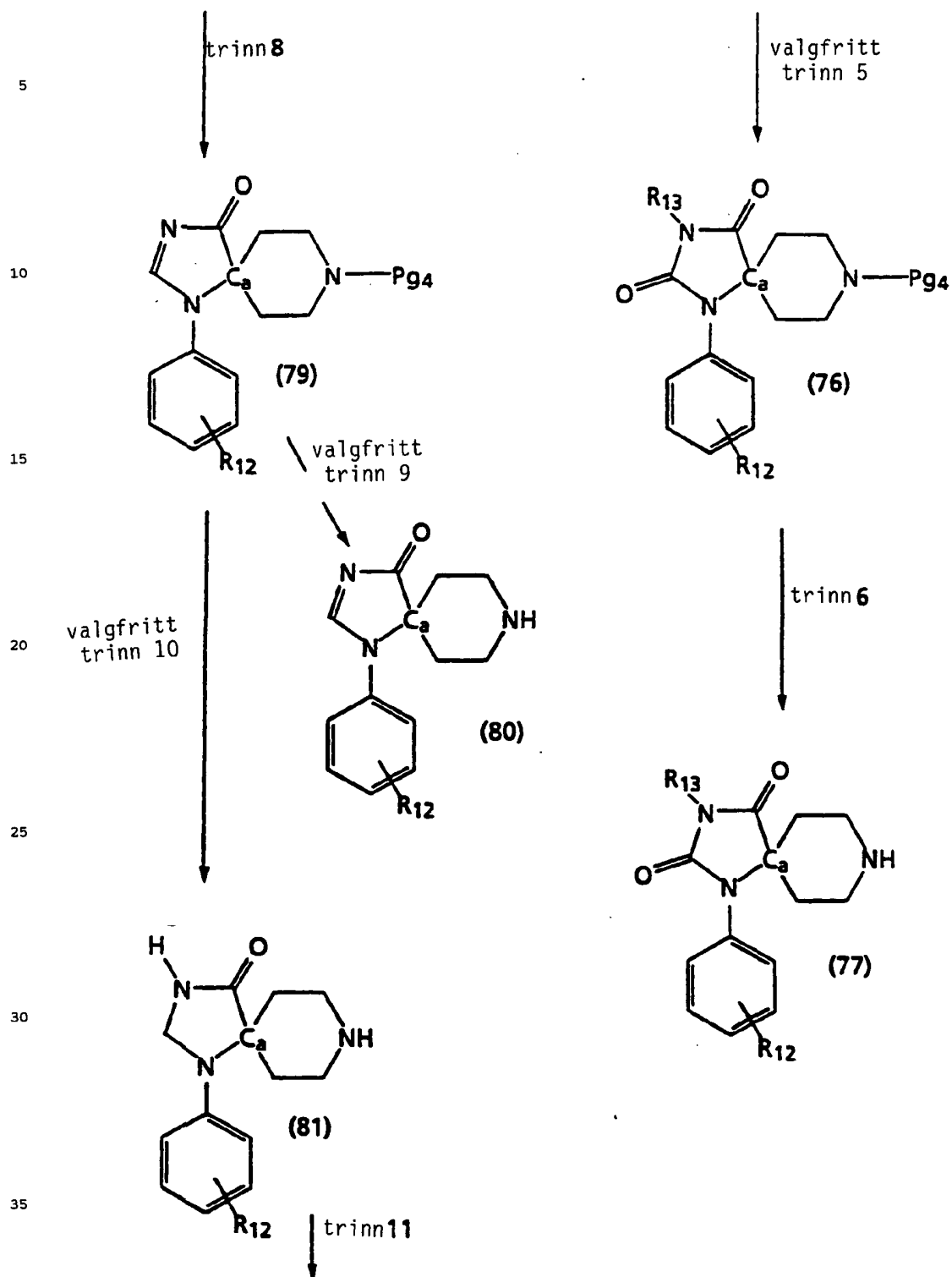
30

35

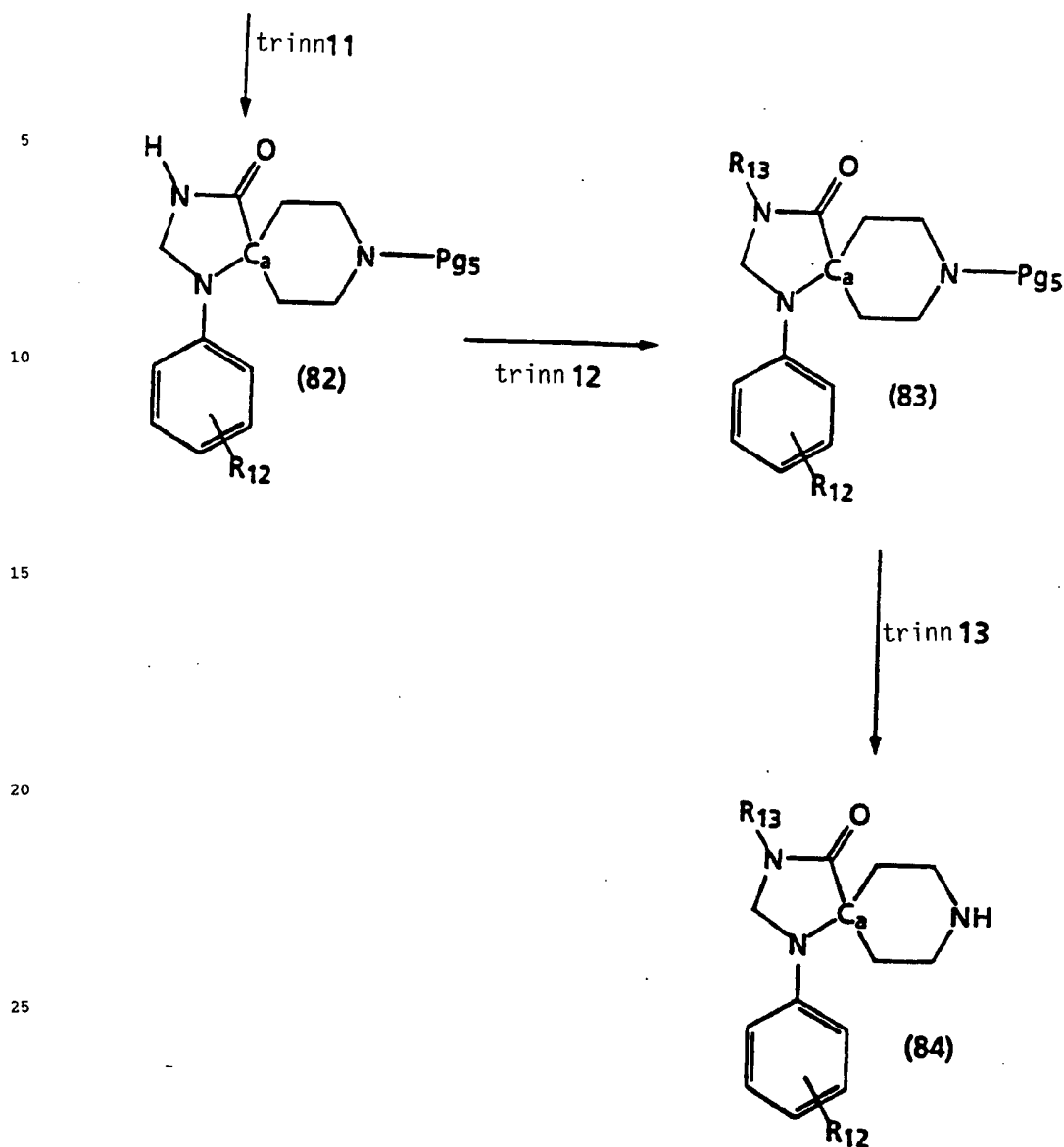


Enkelte av piperidinforbindelsene av formel 18 hvori
Y₁ og Y₂ sammen med deres bundne karbon, danner en spirosyklisk
ring, er kjent innen faget eller kan fremstilles ved metoder
analogt kjent innen faget. P. L. Feldman og M. F. Bracken JOC
55, 4207-4209 (1990); L. D. Wise et al., J. Med. Chem. 28,
1811-1817 (1985); og G. M. Carrera, Jr. og D. S. Garvey, J.
Heterocyclic Chem. 29, 847-850 (1992).

Reaksjonsskjema M

Reaksjonsskjema M (forts.)

Reaksjonsskjema M (forts.)



I reaksjonsskjema M, trinn 1, kondenseres et beskyttet piperidin-4-on av formel 71 med det egnede anilin for å gi et beskyttet imin av formel 72. Et egnet anilin er ett som gir opphav til et imin av formel 72, hvori R_{12} er som ønsket i sluttforbindelsen av formel (1). Generelt isoleres ikke det beskyttede imin av formel 72 før det omdannes til det beskyttede 4-cyanopiperidin av formel 73. Dannelsen av beskyttede iminer av formel 72 er vel kjent innen faget.

I reaksjonsskjema M, trinn 2, omdannes et beskyttet

imin av formel 72 til et beskyttet 4-cyanopiperidin av formel 73. Et beskyttet imin av formel 72 bringes i kontakt med et reagens som forårsaker at det gjennomgår en Strecker-reaksjon, slik som hydrogencyanid, kaliumcyanid, natriumcyanid, aceton-
5 cyanohydrin eller trimetylsilylcyanid. De anvendte betingelser avhenger av den valgte metode for utførelse av Strecker-reaksjonen. Strecker-reaksjonen og valg av betingelser for utførelse av Strecker-reaksjonen er vel kjent innen faget.

I reaksjonsskjema M, valgfritt trinn 3, omdannes et
10 beskyttet 4-cyanopiperidin av formel 73, til et beskyttet 1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-2,4-dion av formel 74.

Eksempelvis bringes et beskyttet 4-cyano-piperidin av formel 73 i kontakt med en ekvimolar mengde klorsulfonyliscyanat for å gi et urensset mellomprodukt. Reaksjonen utføres i
15 et egnet løsningsmiddel, slik som diklormetan. Generelt utføres reaksjonen ved temperaturer på fra 0°C til 50°C. Reaksjonen krever generelt fra 10 min til 3 t. Det urensede mellomprodukt gjenvinnes ved fordampning i vakuum. Det urensede mellomprodukt bringes i kontakt med en egnet vandig
20 syre, slik som 1 M saltsyre, og oppvarmes til fra 50°C til tilbakeløpstemperaturen av den egnede vandige syre. Reaksjonen krever generelt fra 30 min til 4 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som avkjøling, justering av pH, ekstraksjon, fordampning, kromatografi
25 og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema M, valgfritt trinn 4, avbeskyttes et beskyttet 1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-2,4-dion av formel 74 for å gi et 1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-2,4-dion av formel 75. Fjerning av aminbeskyttende grupper er vel
30 kjent innen faget og er beskrevet i Protecting Groups in Organic Synthesis av T. Greene, Wiley-Interscience (1981); R. A. Olofson, JOC 49, 2936-2938 (1991); og Y-K. Shue et al., JOC 56, 2936-2938 (1991).

I reaksjonsskjema M, valgfritt trinn 5, benzyleres
35 eller alkyleres et beskyttet 1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-2,4-dion av formel 74 med et egnet benzylerings- eller alkyleringsmiddel for å gi et beskyttet 3-substituert-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-2,4-dion av formel 76. Et egnet

benzylerings- eller alkyleringsmiddel er ett som omdanner benzyl, substituert benzyl eller C₁-C₆-alkyl, som krevd i R₁₃ i sluttproduktet av formel (1).

Eksempelvis bringes et beskyttet 1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-2,4-dion av formel 74 i kontakt med 1,0 til 3,0 molare ekvivalenter av et egnet benzylerings- eller alkyleringsmiddel, slik som benzylhalogenid, et substituert benzylhalogenid eller et C₁-C₆-alkylhalogenid. Reaksjonen utføres i nærvær av 1,0 til 1,5 molare ekvivalenter av en egnet base, slik som natriumhydroksid, kaliumhydroksid, natriumheksametyldisilazid, natriumhydrid, kalium-t-butoksid eller litiumdiisopropylamid. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran, etanol, dimetylformamid eller dimetylsulfoksid. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra 0°C til løsningsmidlets tilbakeførs-temperatur. Generelt krever reaksjonene 1 til 24 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturering, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema M, trinn 6, avbeskyttes et beskyttet 3-substituert-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-2,4-dion av formel 76 for å gi et 3-substituert-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-2,4-dion av formel 77. Fjerning av aminbeskyttende grupper er vel kjent innen faget og er beskrevet i Protecting Groups in Organic Synthesis av T. Greene, Wiley-Interscience (1981); R. A. Olofson, JOC 49, 2936-2938 (1991); og Y-K. Shue et al., JOC 56, 2936-2938 (1991).

I reaksjonsskjema M, valgfritt trinn 7, hydrolyseres et beskyttet 4-cyanopiperidin av formel 73 for å gi et beskyttet piperidin-4-karboksylysyreamid av formel 78. Hydrolysen av nitriler til karboksylysyreamider under sure betingelser, er vel kjent innen faget.

I reaksjonsskjema M, trinn 8, omdannes et beskyttet piperidin-4-karboksylysyreamid av formel 78 til et beskyttet 1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-2-en-4-on av formel 79.

Eksempelvis bringes et beskyttet piperidin-4-karboksylysyreamid av formel 78 i kontakt med et overskudd av dimetoksy-N,N-dimetylmetanamin. Reaksjonen utføres i et egnet

løsningsmiddel, slik som toluen. Generelt utføres reaksjonen ved temperaturer på fra omgivende temperatur til løsningsmidlets tilbakelempstemperatur. Reaksjonene krever generelt fra 12 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturering, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema M, valgfritt trinn 9, avbeskyttes et beskyttet 1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-2-en-4-on av formel 79 for å gi et 1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-2-en-4-on av formel 80. Fjerning av aminbeskyttende grupper er vel kjent innen faget og er beskrevet i Protecting Groups in Organic Synthesis av T. Greene, Wiley-Interscience (1981); R. A. Olofson, JOC 49, 2936-2938 (1991); og Y-K. Shue et al., JOC 56, 2936-2938 (1991).

I reaksjonsskjema M, valgfritt trinn 10, reduseres et beskyttet 1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-2-en-4-on av formel 79 til et 1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-on av formel 81 eller et beskyttet 1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-on av formel 82. Et 1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-on av formel 81 er produktet av reaksjonsskjema M, valgfritt trinn 10, når Pg₄ er en beskyttende gruppe som fjernes ved hydrogenering, slik som benzyl eller substituert benzyl. Et beskyttet 1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-on av formel 82 er produktet av reaksjonsskjema M, valgfritt trinn 10, når en hydrogeneringsstabil beskyttende gruppe, slik som metyl, anvendes. For beskyttet 1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-on av formel 82 fremstilt ved reaksjonsskjema M, valgfritt trinn 10, er de beskyttende grupper Pg₄ og Pg₅ nødvendigvis den samme beskyttende gruppe.

Eksempelvis bringes et beskyttet 1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-2-en-4-on av formel 79 i kontakt med hydrogen i nærvær av en egnet katalysator, slik som 5 % platina-på-karbon, 10 % platina-på-karbon, 5 % palladium-på-karbon, 10 % palladium-på-karbon, Pearlman's katalysator, platinaoksid og palladiumoksid. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som etanol, metanol, etylacetat og vann. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra omgivende temperatur til 50°C. Reaksjonen utføres ved trykk på fra 1,05

til 8,4 kg/cm² i en apparatur utformet for utførelse av reaksjoner under trykk, slik som en Parr-hydrogenerings-apparatur. Produktet kan isoleres ved forsiktig fjerning av katalysatoren ved filtrering og fordampning. Produktet kan
5 renses ved ekstraksjon, fordampning, triturerer, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema M, trinn 11, beskyttes et 1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-on av formel 81 for å gi et beskyttet 1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-on av formel
10 82. Valg og anvendelse av egnede aminbeskyttende grupper er vel kjent innen faget og er beskrevet i Protecting Groups in Organic Synthesis av T. Greene, Wiley-Interscience (1981).

I reaksjonsskjema M, trinn 12, benzyleres eller alkyleres et beskyttet 1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-
15 on av formel 82 med et egnet benzylerings- eller alkylerings-middel for å gi et beskyttet 3-substituert-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-on av formel 83. Et egnet benzylerings- eller alkyleringsmiddel er ett som overfører benzyl, substituert benzyl eller C₁-C₆-alkyl, som krevd i R₁₃ i
20 sluttproduktet av formel (1).

Eksempelvis bringes et beskyttet 1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-on av formel 82 i kontakt med 1,0 til 3,0 molare ekvivalenter av et egnet benzylerings- eller alkyleringsmiddel, slik som benzyhalogenid, et substituert
25 benzyhalogenid eller et C₁-C₆-alkylhalogenid. Reaksjonen utføres i nærvær av 1,0 til 1,5 molare ekvivalenter av en egnet base, slik som natriumheksametyldisilazid, natriumhydrid, kalium-t-butoksid eller litiumdiisopropylamid. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran,
30 dimetylformamid eller dimetylsulfoksid. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra -10°C til løsningsmidlets tilbakeløpstemperatur. Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturerer,
35 kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema M, trinn 13, avbeskyttes et beskyttet 3-substituert-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-on av formel 83 for å gi et 3-substituert-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-on av formel 84. Fjerning av amin-

beskyttende grupper er vel kjent innen faget og er beskrevet i Protecting Groups in Organic Synthesis av T. Greene, Wiley-Interscience (1981).

5 Eksempel 1

Syntese av 1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-benzoylpyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksytsyreamid

1.1 Syntese av 3-cyano-3-(3,4-diklor-fenyl)-pentandi-dietyleter (nr. 027F126)

10 3,4-diklorfenylacetonitril (10 g, 53,75 mmol) ble omrørt mekanisk i 50 ml THF ved -78°C og ble dråpevis behandlet med natrium-bis-(trimetylsilyl)amid (108 ml, 1 M; 2 ekv.). Reaksjonsoppslemmingen fikk oppvarmes til 20°C og ble omrørt i 3 t. Løsningen ble avkjølt til -78°C og oppslemmingen
15 ble behandlet med etylbromacetat (12 ml, 107 mmol, 2 ekv.). Oppslemmingen ble igjen oppvarmet til 20°C og ble omrørt i 18 t. Oppslemmingen ble oppløst i etyleter og ble vasket med vann og saltvann. Den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum. Residu-
20 et ble kromatografert på 400 g silikagel med 20 % etylacetat under dannelse av 15,85 g (82 %) av tittelforbindelsen.

1.1.2 Syntese av 3-cyano-3-(3,4-diklor-fenyl)-pentandisyre-dietyleter

25 3,4-diklorfenylacetonitril (30,0 g, 0,161 mol) og 100 ml THF ble kombinert og avkjølt i et tørris/acetonbad. Natrium-bis-(trimetylsilyl)amid (324 ml, 1,0 M i THF, 0,324 mol, 2 ekv.) ble dråpevis tilsatt. Etter at tilsetningen var fullført, fikk blandingen oppvarmes til omgivende tempera-
30 tur. Etter 4 t ble blandingen avkjølt i et tørris/acetonbad. Etylbromacetat (36 ml, 0,325 mol) ble dråpevis tilsatt. Etter at tilsetningen var fullført, fikk blandingen oppvarmes til omgivende temperatur. Reaksjonsblanding ble fordelt mellom dietyleter og vann. Det organiske lag ble ekstrahert med 3 x
35 150 ml H₂O, 2 x 100 ml 1 N HCl, 2 x 100 ml 5 % NaHCO₃ og 1 x 150 ml saltvann. Det organiske lag ble tørket over MgSO₄, ble filtrert og konsentrert i vakuum under dannelse av et residu. Residuet ble omkrystallisert fra dietyleter under dannelse av tittelforbindelsen:

$R_f = 0,28$ (silikagel, 20 % etylacetat i heksan), smp.
= 68-69°C.

Analyse: beregnet for $C_{16}H_{17}Cl_2NO_4$

C 53,65, H 4,78, N 3,91

5 Funnet: C 53,69, H 4,79, N 3,93.

1.2 Syntese av [3-(3,4-diklor-fenyl)-5-okso-pyrrolidin-3-yl]-eddiksyreetylester (nr. 027F128)

3-cyano-3-(3,4-diklor-fenyl)pentandisyre-dietyler

10 (10 g, 27,94 mmol) ble oppløst i 100 ml metanol og kobolt-(II)klorid-heksahydrat (13,2 g, 55,48 mmol) ble tilsatt. Løsningen ble deretter forsiktig behandlet med ett grams porsjoner av natriumborhydrid (11 g, 290 mmol) i løpet av 45 min ved 20-30°C. Løsningen ble omrørt i ytterligere 1,5 t
15 og løsningen ble konsentrert i vakuum. Residuet ble fordelt mellom diklormetan og 1 N HCl og den organiske fase ble vasket med 700 ml 1 N HCl. Den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på 600 g silikagel med en gradient av
20 3 % til 6 % metanol i diklormetan under dannelsen av 7,514 g (85 %) av tittelforbindelsen.

1.2.2 Syntese av [3-(3,4-diklor-fenyl)-5-okso-pyrrolidin-3-yl]-eddiksyreetylester

25 3-cyano-3-(3,4-diklor-fenyl)pentandisyre-dietyler (32 g, 89,4 mmol) og 150 ml etanol ble kombinert. Blandingen ble tilsatt til 100 g Raney-nikkel i en Parr-flaske og 40 ml NH_4OH ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble hydrogenert i en Parr-rister ved 3,5 kg/cm² i 24 t. Oppslemmingen ble filtrert
30 gjennom en celittpute og de faste bestanddeler ble skylt med etanol. Filtratet ble konsentrert i vakuum under dannelsen av et residu. Residuet ble kromatografert på 400 g silikagel og ble eluert med 6 % metanol i diklormetan under dannelsen av tittelforbindelsen:

35 $R_f = 0,34$ (silikagel, 6 % metanol i diklormetan), smp. = 87-90°C.

Analyse: beregnet for $C_{14}H_{15}Cl_2NO_3$

C 53,18, H 4,78, N 4,43

Funnet: C 53,34, H 4,71, N 4,51.

1.3 Syntese av [3-(3,4-diklor-fenyl)-3-(2-hydroksyetyl)-pyrrolidin (nr. 027F129)

 Litiumaluminiumhydrid (4,0 g, 105 mmol) ble omrørt i 20 ml THF og [3-(3,4-diklor-fenyl)-5-okso-pyrrolidin-3-yl]-
5 eddiksyreetyler (7,51 g, 23,79 mmol) ble dråpevis tilsatt i 50 ml THF. Oppslemmingen ble oppvarmet til tilbakeløpskoking og fikk omrøres i 21 t. Oppslemmingen ble avkjølt i et isbad og ble sekvensvis behandlet dråpevis med 4 ml vann, 4 ml 15 % NaOH og 12 ml vann. Oppslemmingen fikk omrøres i 3 t ved 20°C.
10 Den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum under dannelsen av 6,37 g av tittelforbindelsen.

1.3.2 Syntese av 2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-pyrrolidin-3-yl]-etanol

15 En løsning av LiAlH_4 (450 ml, 1 M i THF, 450 mmol) ble avkjølt i et is/acetonbad (-10°C). En løsning av H_2SO_4 (99,999 %) (12 ml, 225,3 mmol) i 35 ml THF ble dråpevis tilsatt. (Utvis forsiktighet ved tilsetning av H_2SO_4 til THF og
20 også ved tilsetning av H_2SO_4 /THF-løsningen til LiAlH_4 .) Etter at tilsetningen var fullført, ble oppslemmingen omrørt i 1 t i et isbad. Oppslemmingen fikk oppvarmes til omgivende temperatur og ble omrørt i 2 t. En løsning av [3-(3,4-diklor-fenyl)-5-okso-pyrrolidin-3-yl]-ediksyreetyler (23,2 g, 73,4 mmol)
25 i 70 ml THF ble dråpevis tilsatt. Oppslemmingen ble oppvarmet til 45-50°C i 36 t. Oppslemmingen ble avkjølt i et isbad og en løsning av THF: H_2O (1:1, 70 ml) ble dråpevis tilsatt. Oppslemmingen ble filtrert og det faste materialet ble skylt med THF og diklormetan. Saltene ble omrørt med THF: H_2O :15 % NaOH
30 (1 l:70 ml:20 ml) i 2 t. Oppslemmingen ble filtrert og de kombinerte filtrater ble konsentrert i vakuum under dannelsen av et residu. Residuet ble oppløst i diklormetan og løsningen ble tørket over MgSO_4 , ble filtrert og konsentrert i vakuum under dannelsen av et residu. Residuet ble omkrystallisert fra
35 dietyleter under dannelsen av tittelforbindelsen:

$R_f = 0,27$ (silikagel, 9:1:0,2;
diklormetan:metanol:ammoniumhydroksid), smp. = 91-94°C.

 Analyse: beregnet for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}$

 C 55,40, H 5,81, N 5,38

Funnet: C 55,64, H 5,88, N 5,20.

1.4 Syntese av [3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(benzoyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (nr. 027F114)

5 3-(3,4-diklor-fenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (6,37 g, 24,5 mmol) ble oppløst i 100 ml diklormetan ved -78°C og ble behandlet med 4-metylmorfolin (5,5 ml, 50 mmol, 2,0 ekv.) og benzoylchlorid (3,0 ml, 25,8 mmol, 1,05 ekv.). Løsningen fikk oppvarmes til 0°C og ble omrørt i 2 t.
10 Reaksjonsblandingen ble vasket med 1 N HCl og 5 % NaHCO₃ og den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på 300 g silikagel med en gradient fra etylacetat til 10 % metanol i diklormetan under dannelsen av 6,32 g (71 %) av tittel-
15 forbindelsen.

1.5 Syntese av 2-[1-benzoyl-3-(3,4-diklor-fenyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl-metansulfonat (nr. 027F42)
3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(benzoyl)-3-(2-hydroksyetyl)-

20 pyrrolidin (220 mg, 0,6 mmol) ble oppløst i 4 ml diklormetan og N,N-diisopropyletylamin (0,13 ml, 0,75 mmol, 1,24 ekv.) og metansulfonylchlorid (0,055 ml, 0,71 mmol, 1,18 ekv.) ble tilsatt ved 0°C. Løsningen fikk omrøres ved 0°C i 3 t. Løsningen ble fortynnet med diklormetan og ble vasket med 1 N
25 HCl, 5 % natriumbikarbonat og vann. Den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på 30 g silikagel med en gradient av 50 % etylacetat i heksan til 75 % etylacetat i heksan, under dannelsen av 191 mg (72 %) av tittelforbindelsen.

30

1.6 Syntese av 1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid (nr. 027F42)

2-[1-benzoyl-3-(3,4-diklor-fenyl)-pyrrolidin-3-yl]-
35 etylmetansulfonat (191 mg, 0,43 mmol) ble behandlet med 4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid-hydroklorid (144 mg, 0,599 mmol) og NaHCO₃ (90 mg, 1,07 mmol, 2,5 ekv.) i THF/H₂O (5 ml/1 ml) ved tilbaketilbakestemperaturen i 21 t. Løsningen ble konsentrert i vakuum og den vandige fase ble ekstrahert med

diklormetan. Den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på 30 g silikagel med 6 % metanol i diklormetan under dannelse av 146 mg (44 %).

- 5 Eksakt masse (Cl): beregnet for $C_{31}H_{33}Cl_2N_3O_2$ (M⁺): 549,1950.
Funnet 549,1920.

Eksempel 2

Syntese av 1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(2,4-dimetoksy-
10 benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenylpiperidin-4-karboksyl-
syreamid

- 2.1 Syntese av [3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(2,4-dimetoksy-
benzoyl)-3-(2-hydroksy-etyl)-pyrrolidin (nr. 027F108)
3-(3,4-diklor-fenyl)-3-(2-hydroksy-etyl)-pyrrolidin
15 (288 mg, 1,1 mmol) ble oppløst i 3 ml diklormetan ved -78°C og ble behandlet med 4-metylmorfolin (0,25 ml, 2,27 mmol, 2 ekv.) og 2,4-dimetoksy-benzoylchlorid (220 mg, 1,1 mmol, 1 ekv.) oppløst i 3 ml diklormetan. Løsningen fikk oppvarmes til 0°C og ble omrørt i 1 t. Løsningen ble vasket med 1 N HCl og 5 %
20 natriumbikarbonat. Den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på 30 g silikagel med en gradient av 50 % etylacetat i heksan til 6 % metanol i diklormetan, under dannelse av 324 mg (69 %) av tittelforbindelsen.

25

- 2.2 Syntese av 2-[1-(2,4-dimetoksy-benzoyl)-3-(3,4-
diklor-fenyl)-pyrrolidin-3-yl]etylmetsulfonat
(nr. 027F117)
3-(3,4-diklorfenyl)-1-(2,4-dimetoksybenzoyl)-3-(2-
30 hydroksyetyl)-pyrrolidin (320 mg, 0,75 mmol) ble oppløst i 5 ml diklormetan og N,N-diisopropyletylamin (0,35 ml, 2,0 mmol, 2,7 ekv.) og metansulfonylchlorid (0,080 ml, 1,0 mmol, 1,4 ekv.) ble dråpevis tilsatt ved 0°C og blandingen ble omrørt i 3 t. Løsningen ble fortynnet med diklormetan og
35 ble vasket med 1 N HCl og 5 % natriumbikarbonat. Den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på 30 g silikagel med 6 % metanol i diklormetan, under dannelse av 343 mg (91 %) av tittelforbindelsen.

2.3 Syntese av 1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(2,4-dimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksytsyreamid (nr. 027F117)

2-[1-(2,4-dimetoksy-benzoyl)-3-(3,4-diklor-fenyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl-metansulfonat (343 mg, 0,68 mmol) ble oppløst i 8 ml THF og 4-fenyl-piperidin-4-karboksytsyreamid-hydroklorid (170 mg, 0,71 mmol, 1,04 ekv.), kaliumkarbonat (200 mg, 1,45 mmol, 2,1 ekv.) og 2 ml vann ble tilsatt og løsningen ble oppvarmet til tilbakeløpskoking i 16 t. Løsningen ble konsentrert i vakuum og den vandige fase ble ekstrahert med diklormetan, ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på 40 g silikagel med en gradient av etylacetat til 6 % metanol i diklormetan, under dannelsen av 151 mg (36 %) av tittel-forbindelsen.

Analyse: beregnet for $C_{33}H_{37}Cl_2N_3O_4 \cdot 0,6 H_2O$

C 63,86, H 6,20, N 6,76.

Funnet: C 63,61, H 6,13, N 6,67.

20 Eksempel 3

Syntese av 1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenylpiperidin-4-karboksytsyreamid

3.1 Syntese av [3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-3-(2-hydroksy-etyl)-pyrrolidin] (nr. 027F109)

3-(3,4-diklor-fenyl)-3-(2-hydroksy-etyl)-pyrrolidin (288 mg, 1,1 mmol) ble oppløst i diklormetan ved $-78^{\circ}C$ og ble behandlet med 4-metylmorfolin (0,25 ml, 2,27 mmol, 2 ekv.) og 3,4,5-trimetoksybenzoylchlorid (250 mg, 1,1 mmol, 1 ekv.) i 3 ml diklormetan. Løsningen fikk oppvarmes til $0^{\circ}C$ og ble omrørt i 1 t. Løsningen ble vasket med 1 N HCl og 5 % natriumbikarbonat, og den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på 30 g silikagel med en gradient av 50 % etylacetat i heksan til 6 % metanol i diklormetan, under dannelsen av 353 mg (71 %) av tittelforbindelsen.

3.1.1 Syntese av 2-[3-(3,4-diklor-fenyl-3-yl)-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etanol

2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-pyrrolidin-3-yl]-etanol (5,885 g, 22,64 mmol) og 135 ml diklormetan ble kombinert. 4-metylmorfolin (5,0 ml, 45,48 mmol, 2 ekv.) ble tilsatt. Blandingen ble avkjølt i et tørris/acetonbad og en løsning av 3,4,5-trimetoksy-benzoylchlorid (5,22 g, 22,63 mmol) i 100 ml diklormetan ble dråpevis tilsatt. Etter at tilsetningen var fullført, ble tørris/acetonbadet forandret til et isbad og blandingen ble omrørt i 1 t. Løsningen ble ekstrahert med 50 ml 1 N HCl, 50 ml 5 % NaHCO₃ og 50 ml H₂O. Den organiske fase ble tørket over MgSO₄, ble filtrert og konsentrert i vakuum under dannelsen av et residu. Residuet ble renset ved kromatografi på 400 g silikagel og ble eluert med etylacetat og deretter 6 % metanol i diklormetan, under dannelsen av tittelforbindelsen:

$R_f = 0,38$ (silikagel, 6 % metanol i diklormetan).

3.2 Syntese av 2-[3,4-(diklor-fenyl)-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]etylmetsulfonat
(nr. 027F116)

3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-3-(2-hydroksyetyl)-pyrrolidin (350 mg, 0,77 mmol) ble oppløst i 5 ml diklormetan og N,N-diisopropyletylamin (0,35 ml, 2,0 mmol, 2,6 ekv.) og metsulfonylchlorid (0,080 ml, 1,03 mmol, 1,34 ekv.) ble dråpevis tilsatt ved 0°C. Løsningen fikk omrøres i 1 t ved 0°C. Løsningen ble fortynnet med diklormetan og ble vasket med 1 N HCl og 5 % natriumbikarbonat. Den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på 30 g silikagel med en gradient av etylacetat til 6 % metanol i diklormetan, under dannelsen av 376 mg (92 %) av tittelforbindelsen.

3.2.1 Syntese av 2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etylmetsulfonat

2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etanol (3,5 g, 7,87 mmol) og 100 ml diklormetan ble kombinert. N,N-diisopropyletylamin (3,0 ml, 17,22 mmol, 2,2 ekv.) ble tilsatt og blandingen ble avkjølt på

et isbad. Metansulfonylchlorid (0,82 ml, 10,59 mmol, 1,35 ekv.) ble dråpevis tilsatt. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt i 1,5 t. metansulfonylchlorid (0,05 ml, 0,65 mmol, 0,08 ekv.) ble dråpevis tilsatt. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt i 0,5 t. Løsningen ble ekstrahert med 2 x 100 ml 1 N HCl og 100 ml 5 % NaHCO₃. Den organiske fase ble tørket over MgSO₄, ble filtrert og konsentrert under vakuum under dannelsen av et residu. Residuet ble tørket under høyvakuum ved omgivende temperatur i 18 t under dannelsen av tittelforbindelsen:

$R_f = 0,27$ (silikagel, etylacetat).

3.3 Syntese av 1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylysyreamid (nr. 027F116)

2-[3,4-(diklor-fenyl)-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl-metansulfonat (376 mg, 0,707 mmol) ble oppløst i 8 ml THF og 4-fenyl-piperidin-4-karboksylysyreamid-hydroklorid (170 mg, 0,707 mmol, 1 ekv.), kaliumkarbonat (200 mg, 1,45 mmol, 2 ekv.) og 2 ml vann ble tilsatt og løsningen ble oppvarmet til tilbakeløpskoking i 16 t. Løsningen ble konsentrert i vakuum og den vandige fase ble ekstrahert med diklormetan. Den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på 40 g silikagel med en gradient av etylacetat til 6 % metanol i diklormetan for å isolere tittelforbindelsen. Residuet ble oppløst i diklormetan og ble dråpevis tilsatt til en mettet eter/HCl-løsning. Oppslemmingen ble konsentrert i vakuum og residuet ble tørket under høyvakuum ved 50°C under dannelsen av hydrokloridsaltet av tittelforbindelsen, 321 mg (71 %).

Analyse: beregnet for C₃₄H₃₉Cl₂N₃O₅·HCl·0,5 H₂O:

C 62,93, H 6,21, N 6,48.

Funnet: C 62,86, H 6,19, N 6,30.

3.3.1 Syntese av 1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl-3-yl)-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylysyreamid

2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl-metansulfonat (7,87 mmol) og THF/H₂O

(3/1, 80 ml) ble kombinert. 4-fenyl-piperidin-4-karboksylysyr-
amid-hydroklorid (2,8 g, 11,64 mmol, 1,5 ekv.) og kalium-
karbonat (3,3 g, 23,88 mmol, 3 ekv.) ble tilsatt. Blandingen
ble oppvarmet til tilbakeløpskoking i 72 t. Blandingen ble
5 konsentrert i vakuum. Det vandige residu ble ekstrahert med
diklormetan. Den organiske fase ble ekstrahert med 50 ml H₂O.
Den organiske fase ble tørket over MgSO₄, ble filtrert og
konsentrert i vakuum under dannelsen av et residu. Residuet ble
10 renses ved kromatografi på 350 g silikagel og eluering
sekvensvis med etylacetat, 6 % metanol i diklormetan og der-
etter 10 % metanol i diklormetan under dannelsen av tittel-
forbindelsen:

$R_f = 0,12$ (silikagel, 6 % metanol i diklormetan).

Analyse: beregnet for C₃₄H₃₉Cl₂N₃O₅ · 0,5 H₂O

15 C 62,93, H 6,21, N 6,48

Funnet: C 62,86, H 6,19, N 6,30.

Eksempel 3A

3.3A.1 Syntese av 1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl-3-yl)-1-(3,4,5-
20 trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-
piperidin-4-karboksylysyr-amid-hydroklorid
1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl-3-yl)-1-(3,4,5-trimetoksy-
benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksy-
syr-amid (4,13 g, 6,45 mmol) ble oppløst i 20 ml diklormetan
25 og ble behandlet med en løsning av 20 ml diklormetan mettet
med gassformig HCl. Løsningen fikk omrøres i 1 t. Løsningen
ble konsentrert i vakuum under dannelsen av et residu. Residuet
ble tørket under høyvakuum ved 56°C i 18 t under dannelsen av
tittelforbindelsen:

30 smp. = 175-185°C (langsom dekomponering til et glass)

Analyse: beregnet for C₃₄H₄₀Cl₃N₃O₅

C 60,32, H 5,95, N 6,21

Funnet: C 60,09, H 6,32, N 6,11.

35 Eksempel 4

Syntese av 1-(2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-[2-(2-metoksyfenyl)-
acetyl]-pyrrolidin-3-yl]-etyl)-4-fenylpiperidin-4-karboksy-
syr-amid

4.1 Syntese av [3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(2-metoksy-

benzoyl)-3-(2-hydroksy-etyl)-pyrrolidin (nr. 027F103)

3-(3,4-diklor-fenyl)-3-(2-hydroksy-etyl)-pyrrolidin (218 mg, 0,83 mmol) ble oppløst i diklormetan ved -78°C og ble behandlet med 4-metylmorfolin (0,19 ml, 1,73 mmol, 2 ekv.) og 2-metoksybenzoylklorid (155 mg, 0,84 mmol, 1 ekv.) i 3 x 1 ml diklormetan. Løsningen fikk oppvarmes til 0°C og ble omrørt i 4,5 t. Løsningen ble vasket med 1 N HCl og 5 % natriumbi-karbonat, og den organiske fase ble tørket over magnesium-sulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på 30 g silikagel med en gradient av 50 % etylacetat i heksan til 6 % metanol i diklormetan, under dannelse av 202 mg (60 %) av tittelforbindelsen.

4.2 Syntese av 2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-[2-(2-metoksy-fenyl)-acetyl]-pyrrolidin-3-yl]-etylmetansulfonat (nr. 027F104)

3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(2-metoksy-benzoyl)-3-(2-hydroksyetyl)-pyrrolidin (nr. 027F103) (200 mg, 0,49 mmol) ble oppløst i 5 ml diklormetan og diisopropyletylamin (0,17 ml, 0,976 mmol, 2 ekv.) og metansulfonylklorid (0,050 ml, 0,646 mmol, 1,3 ekv.) ble dråpevis tilsatt ved 0°C. Løsningen fikk omrøres i 30 min ved 0°C. Løsningen ble fortynnet med diklormetan og ble vasket med 1 N HCl og 5 % natriumbi-karbonat. Den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på 25 g silikagel med en gradient fra 50 % etylacetat i heksan til 6 % metanol i diklormetan, under dannelse av 210 mg (88 %) av tittelforbindelsen.

4.3 Syntese av 1-(2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-[2-(2-metoksy-fenyl)-acetyl]-pyrrolidin-3-yl]-etyl)-4-fenyl-piperidin-4-karboksytsyreamid (nr. 027F104)

2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(2-metoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl-metansulfonat (nr. 027F104) (210 mg, 0,43 mmol) ble oppløst i 4 ml THF og 4-fenyl-piperidin-4-karboksytsyreamid-hydroklorid (105 mg, 0,44 mmol), natrium-bikarbonat (75 mg, 0,89 mmol) og 1 ml vann ble tilsatt og løsningen ble oppvarmet til tilbakeløpskoking i 22 t. Løsningen ble konsentrert i vakuum og den vandige fase ble ekstrahert

med diklormetan. Den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på 30 g silikagel med en gradient fra etylacetat til 10 % metanol i diklormetan, under dannelsen av

5 205 mg (80 %) av tittelforbindelsen.

Analyse: beregnet for $C_{33}H_{37}Cl_2N_3O_3 \cdot 0,5 H_2O$:

C 65,47, H 6,16, N 6,94.

Funnet: C 65,86, H 6,43, N 7,02.

10 Eksempel 5

Syntese av 1-(2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(2,6-dimetoksy-benzoyl-pyrrolidin-3-yl]-etyl)-4-fenylpiperidin-4-karboksylsyreamid

5.1 Syntese av [3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(2,6-dimetoksy-

15 benzoyl)-3-(2-hydroksy-etyl)-pyrrolidin (nr. 027F130)

3-(3,4-diklor-fenyl)-3-(2-hydroksy-etyl)-pyrrolidin

(2 g, 7,695 mmol) ble oppløst i diklormetan ved -78°C og ble behandlet med 4-metylmorfolin (1,8 ml, 16,4 mmol, 2,1 ekv.) og 2,6-dimetoksybenzoylchlorid (1,55 g, 7,73 mmol) i 20 ml diklor-
20 metan. Løsningen fikk oppvarmes til 0°C og ble omrørt i 1,5 t. Løsningen ble vasket med 1 N HCl og 5 % natriumbikarbonat, og den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på 200 g silikagel med en gradient av 50 % etylacetat i heksan
25 til 6 % metanol i diklormetan, under dannelsen av 2,434 g (75 %) av tittelforbindelsen.

5.2 Syntese av 2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(2,6-dimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etylmetansulfonat

30 (nr. 027F130)

3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(2,6-dimetoksy-benzoyl)-3-(2-hydroksyetyl)-pyrrolidin (2,434 g, 5,74 mmol) ble oppløst i 30 ml diklormetan og ble behandlet med N,N-diisopropyletylamin (2,1 ml, 12,06 mmol, 2,1 ekv.) og metansulfonylchlorid
35 (0,53 ml, 6,85 mmol, 1,2 ekv.) ved 0°C i 1 t. Løsningen ble vasket med 1 N HCl og 5 % natriumbikarbonat. Den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på 150 g silikagel med en gradient av 50 % etylacetat i heksan til 6 %

metanol i diklormetan, under dannelselse av 2,8041 g (97 %) av tittelforbindelsen.

5.3 Syntese av 1-(2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(2,6-dimetoksy-benzoyl-pyrrolidin-3-yl]-etyl)-4-fenyl-piperidin-4-karboksylysyreamid (nr. 027F131)

2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(2,6-dimetoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl-metansulfonat (2,0 g, 3,98 mmol) ble oppløst i 40 ml THF og 4-fenyl-piperidin-4-karboksylysyreamid-hydroklorid (1 g, 4,16 mmol), 10 ml vann og kaliumkarbonat (1,2 g, 8,68 mmol) ble tilsatt og løsningen ble oppvarmet til tilbakeløpskoking i 18 t. Løsningen ble konsentrert i vakuum. Den vandige fase ble ekstrahert med diklormetan tre ganger og den organiske fase ble vasket med vann, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på 150 g silikagel med en gradient fra etylacetat til 10 % metanol i diklormetan, under dannelselse av 1,2515 g (52 %) av et residu. CI/MS (m/e) 610 (M + H) for $C_{33}H_{37}Cl_2N_3O_4$.

Residuet ble oppløst i 5 ml diklormetan og ble filtrert dråpevis inn i en mettet eter/HCl-løsning. Oppslemmingen ble konsentrert i vakuum og residuet ble tørket under høyvakuum ved 55°C under dannelselse av 1,04 g (78 %) av tittelforbindelsen.

Analyse: beregnet for $C_{33}H_{37}Cl_2N_3O_4 \cdot HCl$

C 61,26, H 5,92, N 6,49.

Funnet: C 61,19, H 6,22, N 6,57.

Eksempel 5A

30 Syntese av 1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl-3-yl)-1-(2,6-dimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylysyreamid-hydroklorid

5A.1 Syntese av 1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl-3-yl)-1-(2,6-dimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylysyreamid-hydroklorid

35 1,8 mmol 1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl-3-yl)-1-(2,6-dimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylysyreamid ble oppløst i 20 ml diklormetan og ble behandlet med en løsning av 20 ml diklormetan mettet med HCl-gass. Løsningen fikk omrøres i 1 t. Løsningen ble konsentrert

i vakuum under dannelsen av et residu. Residuet ble tørket under høyvakuum ved 56°C i 18 t under dannelsen av tittel-forbindelsen.

Analyse: beregnet for $C_{33}H_{38}Cl_3N_3O_4$

5 C 61,26, H 5,92, N 6,49

Funnet: C 61,18, H 6,22, N 6,57.

Eksempel 6

Syntese av 2-[(2-[1-benzoyl-3-(3,4-diklor-fenyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karbonyl)-amino]-pentandisyre-
10 dimetylester

6.1 Syntese av 1-tert.-butyloksykarbonyl-4-fenyl-
piperidin-4-karboksylysyremetylester (nr. 03F169)

1-tert.-butyloksykarbonyl-4-fenyl-piperidin-4-
15 karboksylsyre (0,9162 g, 3 mmol) fikk reagere med metyljodid (1,87 ml, 30 mmol, 10 ekv.) i nærvær av N,N-diisopropyletylamin (2,61 ml, 15 mmol, 5 ekv.) i 30 ml acetonitril ved 20°C i 16 t. Løsningen ble fortynnet med etylacetat og ble vasket med 1 N HCl, mettet natriumbikarbonat og mettet natriumklorid. Den
20 organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat og løsningsmidlet ble konsentrert i vakuum under dannelsen av 0,935 g (98 %) av tittelforbindelsen.

6.2 Syntese av 4-fenyl-piperidin-4-syre-metylester-
25 hydroklorid (nr. 03F170)

1-tert.-butyloksykarbonyl-4-fenyl-piperidin-4-syre-metylester (0,9345 g, 2,93 mmol) fikk omrøres i 4 N HCl i 10 ml dioksan ved 20°C i 45 min. Løsningen ble konsentrert i vakuum og residuet ble tørket i vakuum under dannelsen av
30 0,7143 g (95 %) av tittelforbindelsen.

6.3. Syntese av 1-[2-[1-benzoyl-3-(3,4-diklor-fenyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylysyremetylester (003F171)

4-fenyl-piperidin-4-karboksylysyre-metylester-
35 hydroklorid (0,4143 g, 1,62 mmol) og 2-[1-benzoyl-3-(3,4-diklor-fenyl)-pyrrolidin-3-yl]-etylmetansulfonat (0,7165 g, 1,62 mmol) ble oppløst i THF/H₂O (20 ml/4 ml) og ble behandlet med natriumbikarbonat (0,2592 g, 3,24 mmol) ved tilbakeførs-

temperaturen i 16 t. Løsningen ble fortynnet med etylacetat og den vandige fase ble ekstrahert med diklormetan. De kombinerte organiske faser ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på
 5 silikagel med 1 % metanol i diklormetan under dannelsen av 0,2850 g (31 %) av tittelforbindelsen.

6.4 Syntese av 1-[2-[1-benzoyl-3-(3,4-diklor-fenyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyre (003F172)

10 1-[2-[1-benzoyl-3-(3,4-diklor-fenyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyre-metylester (0,2850 g, 0,5 mmol) ble oppløst i 10 ml etanol og ble behandlet med 1 M natriumhydroksid (5 ml, 5 mmol) ved 20°C i
 15 2 t. Den vandige fase ble vasket med etylacetat. Den vandige fase ble surgjort 1 N saltsyre og ble deretter ekstrahert med etylacetat. Den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum under dannelsen av 0,117 g (43 %) av tittelforbindelsen.

20 6.5 Syntese av 1-[2-[1-benzoyl-3-(3,4-diklor-fenyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karbonyl)-aminol-pentandisyredimetylester (003F175)

En blanding av 1-[2-[1-benzoyl-3-(3,4-diklor-fenyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyre
 25 (49 mg, 0,11 mmol, 1,1 ekv.), L-glutaminsyredimetylesterhydroklorid (0,0260 g, 0,1 mmol), EDC (0,0236 g, 0,12 mmol, 1,2 ekv.), HOBT (0,0180 g, 0,12 mmol, 1,2 ekv.) og N,N-diisopropyletylamin (0,03 ml, 0,12 mmol, 1,2 ekv.) ble oppløst
 30 i 2 ml diklormetan og ble omrørt i 16 t ved 20°C. Løsningen ble fortynnet med etylacetat og ble vasket med 1 N saltsyre, mettet natriumbikarbonat og mettet natriumklorid. Den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på silikagel
 35 med 5 % metanol i diklormetan under dannelsen av 63 mg (81 %) av tittelforbindelsen.

Analyse: beregnet for $C_{38}H_{43}Cl_2N_3O_6$

C 64,40, H 6,11, N 5,93

Funnet: C 64,07, H 6,28, N 5,87.

Eksempel 7

Syntese av 2-[(1-(2-[1-benzoyl-3-(3,4-diklor-fenyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl)-4-fenyl-piperidin-4-karbonyl)amino]-3-hydroksysmørsyre-metylester (003F176)

- 5 7.1 Syntese av 2-[(1-(2-[1-benzoyl-3-(3,4-diklor-fenyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl)-4-fenyl-piperidin-4-karbonyl)-amino]-3-hydroksysmørsyre-metylester (003F176)
 1-[2-[1-benzoyl-3-(3,4-diklor-fenyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyre (61 mg, 0,1 mmol),
 10 L-treoninmetylester-hydroklorid (0,0187 g, 0,11 mmol, 1,1 ekv.), EDC (0,0216 g, 0,11 mmol, 1,1 ekv.), HOBT (0,0165 g, 0,11 mmol, 1,1 ekv.) og N,N-diisopropyletylamin (0,0257 ml, 0,11 mmol, 1,1 ekv.) ble oppløst i 2 ml diklor-metan og ble omrørt i 16 t ved 20°C. Løsningen ble fortynnet
 15 med etylacetat og ble vasket med 1 N saltsyre, mettet natrium-bikarbonat og mettet natriumklorid. Den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på silikagel med 5 % metanol i diklormetan under dannelse av 34,2 mg (51 %) av
 20 tittelforbindelsen.

Analyse: beregnet for $C_{36}H_{41}Cl_2N_3O_5$

C 64,86, H 6,20, N 6,30

Funnet: C 64,62, H 6,49, N 6,42.

25 Eksempel 8

Syntese av 1-[2-[1-benzoyl-3-naftylen-2-yl-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid

8.1 Syntese av 3-cyano-3-(2-naftyl)-pentandisyredietyl-ester (03F106)

- 30 2-naftylacetonitril (1,6721 g, 10 mmol) i 80 ml THF ved -78°C ble behandlet med natrium-bis-(trimetylsilyl)amid (20 ml, 1 M i THF; 20 mmol, 2 ekv.). Løsningen fikk oppvarmes til 20°C og ble omrørt i 2 t. Løsningen ble avkjølt til -78°C og etylbromacetat (2,2 ml, 20 mmol, 2 ekv.) ble tilsatt.
 35 Løsningen fikk oppvarmes til 20°C og ble omrørt i 16 t. Løsningen ble fortynnet med diklormetan og ble vasket med vann. Den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på silikagel med en gradient fra 5 % etylacetat i heksan til

20 % etylacetat i heksan, under dannelsen av 3,2124 g (95 %) av tittelforbindelsen.

8.2 Syntese av [3-naftalen-2-yl-5-okso-pyrrolidin-3-yl]-
5 eddiksyre-etylester (003F115)

3-cyano-3-(2-naftyl-pentandisyredietylester
(3,2124 g, 9,47 mmol) ble hydrogenert ved 2,8 kg/cm² over 10 g
Raney-nikkel i 60 ml etanol og 25 ml ammoniumhydroksid i 8 t.
Oppslemmingen ble filtrert og filtratet ble konsentrert i
10 vakuum. Residuet ble kromatografert på silikagel med en
gradient fra 30 % etylacetat i heksan til 2 % metanol i
diklormetan under dannelsen av 1,0337 g (68 %) av tittel-
forbindelsen.

15 8.3 Syntese av 3-(2-naftalen-2-yl-pyrrolidin-3-yl-etanol
 (003F122)

3-(2-naftalen-2-yl-5-okso-pyrrolidin-3-yl)-eddiksyre-
etylester (1,2636 g, 4,25 mmol) i 20 ml THF ble tilsatt lang-
samt til en løsning av LAH (0,6451 g, 17 mmol) i 20 ml THF ved
20 romtemperatur. Oppslemmingen ble oppvarmet til tilbakeløps-
koking i 12 t og ytterligere LAH (0,3225 g, 8,5 mmol) ble til-
satt og blandingen ble deretter oppvarmet til tilbakeløps-
koking i ytterligere 8 t. Oppslemmingen ble behandlet dråpevis
med 0,98 ml H₂O, 0,98 ml 15 % natriumhydroksid og 2,94 ml H₂O.
25 Oppslemmingen ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og
konsentrert i vakuum under dannelsen av 0,9145 g (89 %) av
tittelforbindelsen.

8.4 Syntese av 1-benzoyl-3-(2-hydroksyetyl)-3-(2-naftyl)-
30 pyrrolidin (003F129)

3-(2-naftyl-2-yl-pyrrolidin-3-yl)-etanol (003F122)
(0,1207 g, 0,5 mmol urent) ble oppløst i diklormetan og ble
avkjølt til 0°C. Benzoylklorid (0,06 ml, 0,5 mmol, 1 ekv.) og
N,N-diisopropyletylamin (0,09 ml, 0,5 mmol, 1 ekv.) ble til-
35 satt ved 0°C. Løsningen ble omrørt ved 0°C i 4 t og ble der-
etter fortynnet med etylacetat og ble vasket med 1 N HCl,
mettet natriumbikarbonat og mettet natriumklorid. Den organ-
iske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og
konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på silikagel

med en gradient fra 35 % etylacetat i heksan til 4 % metanol i CHCl_3 , under dannelsen av 0,1061 g (61 %) av tittelforbindelsen.

8.5 Syntese av 2-[1-benzoyl-3-naftylen-2-yl-pyrrolidin-3-yl]-etyl-metansulfonat (003F134)

1-benzoyl-3-(2-hydroksyetyl)-3-(2-naftyl)pyrrolidin (003F129) (1,0501 g, 3,04 mmol) i 30 ml diklormetan ble avkjølt til 0°C og ble behandlet med N,N-diisopropyletylamin (0,93 ml, 3,95 mmol, 1,3 ekv.) og metansulfonylchlorid (0,28 ml, 3,65 mmol, 1,2 ekv.). Løsningen fikk omrøres ved 0°C i 2 t og ytterligere N,N-diisopropyletylamin (0,93 ml, 3,95 mmol, 1,3 ekv.) og metansulfonylchlorid (0,28 ml, 3,65 mmol, 1,3 ekv.) ble tilsatt og løsningen fikk omrøres i ytterligere 2 t ved 0°C. Løsningen ble konsentrert i vakuum og residuet ble kromatografert på silikagel med 1 % metanol i diklormetan under dannelsen av 1,297 g (97 %) av tittel-forbindelsen.

8.6 Syntese av 1-[2-[1-benzoyl-3-naftylen-2-yl-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylysreamid (003F136)

2-[1-benzoyl-3-naftylen-2-yl-pyrrolidin-3-yl]-etyl-metansulfonat (003F134) (1,1363 g, 2,58 mmol), 4-fenyl-piperidin-4-karboksylysreamid-hydroklorid (0,6846 g, 2,84 mmol, 1,1 ekv.), natriumbikarbonat (0,4335 g, 5,16 mmol, 2 ekv.) i THF/ H_2O (25 ml/5 ml) ble oppvarmet til tilbake-løps-koking i 16 t. Løsningen ble konsentrert i vakuum og den vandige fase ble ekstrahert med diklormetan. Den organiske fase ble vasket med vann, ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på silikagel med en gradient fra 3 % metanol i diklormetan til 5 % metanol i diklormetan under dannelsen av 0,8325 g (61 %) av tittelforbindelsen.

Analyse: beregnet for $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

C 76,48, H 7,15, N 7,64

Funnet: C 76,10, H 7,13, N 7,71.

Eksempel 9

Syntese av 8-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(2,6-dimetoksy-

benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-1-fenyl-1,3,8-triaza-spiro-[4,5]dekan-4-on (027F145)

9.1 Syntese av 8-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(2,6-di-
metoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-1-fenyl-
5 1,3,8-triaza-spiro[4,5]dekan-4-on (027F145)

2-[1-(2,6-dimetoksy-benzoyl)-3-(3,4-diklor-fenyl)-
pyrrolidin-3-yl]-etylmetansulfonat (200 mg, 0,398 mmol) og 1-
fenyl-1,3,8-triaza-spiro[4,5]dekan-4-on (100 mg, 0,432 mmol)
ble oppløst i THF/H₂O (4 ml/1 ml) og ble behandlet med kalium-
10 karbonat (110 mg, 0,796 mmol, 2 ekv.) ved tilbakeløpstempera-
turen i 22 t. Løsningen ble konsentrert i vakuum og den
vandige fase ble ekstrahert 3 ganger med diklormetan. Den
organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert
og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på 40 g
15 silikagel med en gradient fra etylacetat til 10 % metanol i
diklormetan under dannelsen av 130 mg (51 %) av tittel-
forbindelsen.

Eksakt masse (Cl): beregnet for C₃₄H₃₉Cl₂N₄O₄ (M+H): 637,2348.
Funnet 637,2322.

Eksempel 10

Syntese av 8-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-benzoylpyrrolidin-3-
yl]-etyl]-1-fenyl-1,3,8-triaza-spiro[4,5]dekan-4-on (027F60)

10.1 Syntese av 2-[1-benzoyl-3-(3,4-diklor-fenyl)-pyrro-
25 lidin-3-yl]-etyl-metansulfonat (027F60a)

1-benzoyl-3-(2-hydroksyetyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-
pyrrolidin (350 mg, 0,962 mmol) ble oppløst i 6 ml diklormetan
ved 0°C og N,N-diisopropyletylamin (0,25 ml, 1,44 mmol,
1,5 ekv.) og metansulfonylchlorid (0,090 ml, 1,16 mmol,
30 1,2 ekv.) ble tilsatt. Løsningen fikk omrøres i 2 t. Metan-
sulfonylchlorid (0,015 ml, 0,19 mmol, 0,2 ekv.) ble tilsatt og
løsningen fikk omrøres i ytterligere 30 min. Løsningen ble
fortynnet med diklormetan og ble vasket med 1 N HCl og 5 %
natriumbikarbonat. Den organiske fase ble tørket over
35 magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum.
Residuet ble kromatografert på 40 g silikagel med 2 % metanol
i diklormetan under dannelsen av 427 mg (99 %) av tittel-
forbindelsen.

10.2 Syntese av 8-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-1-fenyl-1,3,8-triaza-spiro-[4,5]-dekan-4-on (027F60b)

2-[1-benzoyl-3-(3,4-diklor-fenyl)-pyrrolidin-3-yl]-etylmetansulfonat (427 mg, 0,962 mmol) (027F60a) ble oppløst i 6 ml THF og 1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-on (270 mg, 1,167 mmol, 1,2 ekv.), 1,5 ml vann og natriumbikarbonat (150 mg, 1,79 mmol, 1,86 ekv.) ble tilsatt. Oppslemmingen ble oppvarmet til tilbakeløpskoking i 21 t og ble deretter konsentrert i vakuum. Den vandige fase ble ekstrahert med diklormetan. Den organiske fase ble vasket med vann, ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på 50 g silikagel med en gradient fra etylacetat til 10 % metanol i diklormetan under dannelse av 354 mg (64 %).

Analyse: beregnet for $C_{32}H_{34}Cl_2N_4O_2 \cdot H_2O$

C 64,60, H 6,10, N 9,42

Funnet: C 64,79, H 6,04, N 9,27.

20 Eksempel 11

Syntese av 1-[2-[1-benzyl-3-(3,4-diklor-fenyl)-5-okso-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid

11.1 Syntese av 2-(3,4-diklor-fenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yl-oksy)-butyronitril

Natriumhydrid (1,42 g, 59,2 mmol) i 25 ml THF ble behandlet med 3,4-diklorfenylacetonitril (10 g, 53,75 mmol) i 60 ml THF ved $-78^{\circ}C$ og oppslemmingen fikk deretter oppvarmes til $20^{\circ}C$ og ble omrørt i 2,5 t. Løsningen ble avkjølt til $0^{\circ}C$ og 2-(2-brom-etoksy)tetrahydropyran i 25 ml THF ble dråpevis tilsatt. Løsningen fikk oppvarmes til $20^{\circ}C$ og ble omrørt i 16 t. Løsningen ble helt over i mettet ammoniumklorid og ble ekstrahert med dietyleter. Den organiske fase ble ekstrahert med vann og saltvann og den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på 500 g silikagel med en gradient fra 5 % etylacetat i heksan til 20 % etylacetat i heksan under dannelse av 12,134 g (72 %) av tittelforbindelsen.

11.2 Syntese av 3-cyano-3-(3,4-diklor-fenyl)-5-(tetra-

hydropyran-2-yloksy)-pentansyreetyler (027F32-33)

2-(3,4-diklor-fenyl)-4-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-butyronitril (10,8669 g, 34,62 mmol) ble oppløst i 20 ml THF ved -78°C og ble behandlet dråpevis med LDA (27,2 ml, 40,8 mmol, 1,18 ekv.) i 30 min. Løsningen fikk omrøres i 1,25 t. Etylbromacetat (4,2 ml, 37,87 mmol, 1,09 ekv.) ble dråpevis tilsatt ved -78°C og løsningen fikk oppvarmes til 20°C og ble omrørt i 4 t. Løsningen ble fordelt mellom ammoniumklorid og dietyleter. Den organiske løsning ble ekstrahert med vann og saltvann og den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på 400 g silikagel med en gradient fra 20 % etylacetat i heksan til 30 % etylacetat i heksan under dannelsen av 9,6243 g (69,5 %) av tittel-
forbindelsen.

11.3 Syntese av 4-(3,4-diklor-fenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloksy)etyl)-pyrrolidin-2-on (027F34)

3-cyano-3-(3,4-diklor-fenyl)-5-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)pentansyre-etyler (027F32a) (9,5 g, 23,76 mmol) ble oppløst i etanol/ammoniumhydroksid (190 ml/38 ml) og ble hydrogenert i en Parr-rister ved 2,85 kg/cm² i 7 t over 30 g Raney-nikkel. Oppslemmingen ble filtrert og filtratet ble konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på 30 g silikagel med en gradient fra 30 % etylacetat i heksan til 10 % metanol i diklormetan under dannelsen av 6,85 g (81 %) av tittelforbindelsen.

11.4 Syntese av 1-benzyl-4-(3,4-diklor-fenyl)-4-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)etyl]-pyrrolidin-2-on (027F43)

4-(3,4-diklor-fenyl)-4-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-etyl)-pyrrolidin-2-on (027F34) (1 g, 2,79 mmol) ble oppløst i 10 ml THF og ble behandlet med natriumhydrid (80 mg, 1,2 ekv.) og benzylbromid (0,7 ml, 5,89 mmol) ved 20°C. Løsningen fikk omrøres i 7,5 t. Oppslemmingen ble fordelt mellom dietyleter og ammoniumklorid og løsningen ble vasket med vann og saltvann. Den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble

filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på 100 g silikagel med 50 % etylacetat i heksan under dannelsen av 1,194 g (99 %) av tittelforbindelsen.

- 5 11.5 Syntese av 1-benzyl-4-(3,4-diklor-fenyl)-4-(2-hydroksy-etyl-pyrrolidin-2-on (027F44a)
1-benzyl-4-(3,4-diklor-fenyl)-4-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)etyl]-pyrrolidin-2-on (027F43) (1,0 g, 2,79 mmol) ble oppløst i 6 ml metanol og ble behandlet med 200 mg p-toluen-
10 sulfonsyre ved romtemperatur i 5 t. Løsningen ble konsentrert i vakuum og residuet ble oppløst i diklormetan og ble vasket med 5 % natriumbikarbonat og vann. Den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble renset på 100 g silikagel med en gradient
15 fra 50 % etylacetat i heksan til 10 % metanol i diklormetan, under dannelsen av 779 mg (77 %) av tittelforbindelsen.

- 11.6 Syntese av 2-[4-benzyl-3-(3,4-diklor-fenyl)-5-okso-pyrrolidin-3-yl]-etyl-metansulfonat (027F44b)
20 1-benzyl-4-(3,4-diklor-fenyl)-4-(2-hydroksy-etyl-pyrrolidin-2-on (027F44a) (779 mg, 2,14 mmol) ble oppløst i 10 ml diklormetan og ble behandlet med N,N-diisopropyletylamin (0,5 ml, 2,87 mmol, 1,34 ekv.) og metansulfonylchlorid (0,2 ml, 2,58 mmol, 1,2 ekv.) ved 0°C i 2 t. Løsningen ble vasket med
25 1 N HCl, 5 % natriumbikarbonat og vann, og den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på 100 g silikagel med en gradient fra 50 % etylacetat i heksan til etylacetat, under dannelsen av 815 mg (86 %) av tittelforbindelsen.

- 30 11.7 Syntese av 1-[2-[1-benzyl-3-(3,4-diklor-fenyl)-5-okso-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid (027F44c)
2-[4-benzyl-3-(3,4-diklor-fenyl)-5-okso-pyrrolidin-3-yl]-etyl-metansulfonat (027F44b) (815 mg, 1,84 mmol) ble oppløst i THF/vann (15 ml/4 ml) og 4-fenylpiperidin-4-karboksylsyreamid-hydroklorid (520 mg, 2,16 mmol, 1,17 ekv.) og natriumbikarbonat (320 mg, 3,8 mmol, 2,1 ekv.) ble tilsatt. Løsningen ble oppvarmet til tilbakeløpskoking i 16 t.

Løsningsmidlet ble konsentrert i vakuum. Den vandige fase ble ekstrahert med diklormetan og den organiske fase ble vasket med vann. Den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromato-
5 grafert på 100 g silikagel med 10 % metanol i diklormetan under dannelsen av 389 mg (38 %) av tittelforbindelsen.

Eksakt masse (Cl): beregnet for $C_{31}H_{34}Cl_2N_3O_2$ (M + H) 550,2028. Funnet 550,2018.

10 Eksempel 12

Syntese av 1-[1-benzyl-3-naftalen-2-yl-5-okso-pyrrolidin-3-yl)-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylysyreamid (003F112-113)

12.1 Syntese av 2-(2-naftyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloksy)butyronitril (003F112)

15 2-naftylacetonitril (3,3442 g, 20 mmol) i 50 ml THF ble tilsatt til natriumhydrid (0,528 g, 22 mmol, 1,1 ekv.) i 50 ml THF ved -78°C under nitrogen. Oppslemmingen fikk oppvarmes til 20°C og ble omrørt i 2 t. Oppslemmingen ble avkjølt til 0°C og 2-(2-brom-etoksy)-tetrahydro-pyran (4,1786 g,
20 20 mmol, 1 ekv.) ble tilsatt. Løsningen fikk omrøres ved 20°C i 16 t og ble deretter fortynnet med diklormetan og ble vasket med vann. Den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på silikagel med en gradient fra 5 % etylacetat i
25 heksan til etylacetat, under dannelsen av 1,9774 g (66 %) av tittelforbindelsen.

12.2 Syntese av 3-cyano-3-naftalen-2-yl-5-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-pentansyreetyler (003F143)

30 2-(2-naftyl)-4-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-butyronitril (003F112) (1,9 g, 6,45 mmol) i 60 ml THF ble avkjølt til -78°C og ble behandlet dråpevis med LDA (1,5 M, 5,2 ml, 7,75 mmol, 1,2 ekv.) og fikk omrøres i 1 t. Etylbromacetat (0,86 ml, 7,75 mmol, 1,2 ekv.) ble dråpevis tilsatt og
35 løsningen fikk oppvarmes til 20°C og ble omrørt i 18 t. Løsningen ble fordelt mellom mettet vandig ammoniumklorid-løsning og etylacetat. Den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på silikagel med en gradient fra 20 %

etylacetat i heksan til 50 % etylacetat i heksan, under dannelsen av 1,474 g (39 %) av tittelforbindelsen.

12.3 Syntese av 4-naftalen-2-yl-4-[2(tetrahydropyran-2-yloksy)etyl]-pyrrolidin-2-on (003F144)

3-cyano-3-naftalen-2-yl-5-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)pentansyreetyler (003F143) (1,6154 g, 4,23 mmol) ble hydrogenert ved 2,8 kg/cm² over 10 g Raney-nikkel i 16 t. Oppslemmingen ble filtrert og filtratet ble konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på silikagel med en gradient fra 50 % etylacetat i heksan til 5 % metanol i diklormetan, under dannelsen av 0,8305 g (83 %) av tittelforbindelsen.

12.4 Syntese av 1-benzyl-4-naftalen-2-yl-4-[2(tetrahydropyran-2-yloksy)etyl]-pyrrolidin-2-on (003F145)

Natriumhydrid (0,07 g, 2,94 mmol, 1,25 ekv.) ble tilsett langsamt til en løsning av 4-naftalen-2-yl-4-[2(tetrahydropyran-2-yloksy)etyl]-pyrrolidin-2-on (003F144) (0,81 g, 2,39 mmol). Løsningen ble behandlet med benzylbromid (0,6 ml, 4,9 mmol, 2 ekv.) ved 20°C i 7 t. Løsningen ble fordelt mellom mettett vandig ammoniumklorid og etylacetat. Den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på silikagel med 50 % etylacetat i heksan under dannelsen av 1,1620 g (92 %) av tittelforbindelsen.

12.5 Syntese av 1-benzyl-4-(2-hydroksy-etyl)-4-naftalen-2-yl-pyrrolidin-2-on (003F146)

1-benzyl-4-naftalen-2-yl-4-[2-(tetrahydropyran-2-yl-oksy)etyl]-pyrrolidin-2-on (003F145) (1,1620 g, 2,71 mmol) ble oppløst i 2,7 ml metanol og ble behandlet med p-toluensulfonsyre (0,0515 g, 0,27 mmol, 0,1 ekv.). Løsningen fikk omrøres ved 20°C i 4 t. Residuet ble kromatografert på silikagel med en gradient av 50 % etylacetat i heksan til 5 % metanol i diklormetan under dannelsen av 0,6161 g (66 %) av tittelforbindelsen.

12.6 Syntese av 2-[1-benzyl-3-naftalen-2-yl-5-okso-pyrrolidin-3-yl)etylmetsulfonat (003F147)

1-benzyl-4-(2-hydroksyetyl)-4-naftalen-2-yl-pyrrolidin-2-on (003F146) (0,6161 g, 1,78 mmol) i 17 ml diklormetan ved 0°C ble behandlet med N,N-diisopropyletylamin (0,84 ml, 3,56 mmol, 2 ekv.) og metansulfonylchlorid (0,27 ml, 3,56 mmol, 2 ekv.). Løsningen fikk omrøres ved 0°C i 2 t. Løsningen ble konsentrert og residuet ble kromatografert på silikagel med 1 % metanol i diklormetan under dannelse av 0,7219 g (95 %) av tittelforbindelsen.

12.7 Syntese av 1[2-(1-benzyl)-3-naftalen-2-yl-5-okso-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksytsyreamid (003F148)

2-[1-benzyl-3-naftalen-2-yl-5-okso-pyrrolidin-3-yl)ethylmetansulfonat (003F147) (0,5061 g, 1,19 mmol) ble oppløst i THF/H₂O (12 ml/2 ml) og ble behandlet med 4-fenyl-piperidin-4-karboksytsyreamid-hydroklorid (0,3155 g, 1,31 mmol, 1,1 ekv.) og natriumbikarbonat (0,1999 g, 2,38 mmol) ved tilbaketemperatur i 18 t. Den vandige fase ble ekstrahert med diklormetan og den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på silikagel med 5 % metanol i diklormetan under dannelse av 0,5060 g (80 %) av tittelforbindelsen.

Eksakt masse (CI): beregnet for C₃₅H₃₈N₃O₂ (M + H): 532,2964.

Funnet 532,2981

Eksempel 13

Syntese av 1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(2-metoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksytsyreamid

13.1 Syntese av [3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(2-metoksybenzoyl)-3-(2-hydroksy-etyl)-pyrrolidin (nr. 027F099)
3-(3,4-diklor-fenyl)-3-(2-hydroksy-etyl)pyrrolidin (200 mg, 0,76 mmol) ble oppløst i 5 ml diklormetan ved -78°C og ble behandlet med 4-metylmorfolin (0,17 ml, 1,55 mmol, 2 ekv.) og 2-metoksy-benzoylchlorid (0,11 ml, 0,74 mmol). Løsningen fikk oppvarmes til 0°C og ble omrørt i 1 t. Løsningen ble vasket med 1 N HCl og 5 % natriumbikarbonat og den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på 30 g

silikagel med en gradient av 50 % etylacetat i heksan til 3 % metanol i diklormetan, under dannelsen av 268 mg (90 %) av tittelforbindelsen.

5 13.2 Syntese av 2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(2-metoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etylmetansulfonat
(nr. 027F100)

[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(2-metoksybenzoyl)-3-(2-hydroksy-etyl)-pyrrolidin (268 mg, 0,68 mmol) ble oppløst i 10 5 ml diklormetan og ble behandlet med N,N-diisopropyletylamin (0,24 ml, 1,38 mmol, 2 ekv.) og metansulfonylchlorid (65 ml, 0,84 mmol, 1,2 ekv.) ved 0°C i 1 t. Løsningen ble vasket med 1 N HCl og 5 % natriumbikarbonat. Den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert og konsentrert i 15 vakuum. Residuet ble kromatografert på 30 g silikagel med etylacetat under dannelsen av 323 mg (99 %) av tittel-forbindelsen.

13.3 Syntese av 1-(2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(2-metoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl)-4-fenylpiperidin-4-karboksylsyreamid (nr. 027F131)

2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(2-metoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etylmetansulfonat (323 mg, 0,68 mmol) ble oppløst i 4 ml THF og 4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid-25 hydroklorid (165 mg, 0,69 mmol), 1 ml vann og natriumbikarbonat (105 mg, 1,25 mmol) ble tilsatt, og løsningen ble oppvarmet til tilbakeløpskoking i 21 t. Løsningen ble konsentrert i vakuum. Den vandige fase ble ekstrahert 3 ganger med diklormetan og den organiske fase ble vasket med vann, ble 30 tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på 30 g silikagel med en gradient fra etylacetat til 6 % metanol i diklormetan under dannelsen av 280 mg (73 %) av tittelforbindelsen.

Eksakt masse (Cl): beregnet for $C_{32}H_{36}Cl_2N_3O_3$ (M + H):

35 580,2134. Funnet 580,2143.

Eksempel 20

Syntese av (+)-1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenylpiperidin-4-karboksyl-

syreamid

20.2 Syntese av etyl-2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetat
2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-

5 pyrrolidin-3-yl]-etanol (4,5 g, 9,9 mmol) ble oppløst i diklormetan/pyridin (70 ml, 6/1). Løsningen ble behandlet med eddiksyreanhydrid (1,04 ml, 11,02 mmol, 1,1 ekv.) og 4-dimetylaminopyridin (50 mg, 0,41 mmol, 0,04 ekv.). Løsningen fikk omrøres i 2 t ved omgivende temperatur. De organiske
10 bestanddeler ble konsentrert i vakuum og residuet ble oppløst i etylacetat og ble vasket med 2 x 200 ml 1 N HCl, 100 ml 5 % NaHCO₃, 100 ml saltvann, ble tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert på 300 g silikagel med etylacetat under dannelse av tittelforbindelsen:
15 R_f = 0,38 (silikagel, etylacetat).

Analyse: beregnet for C₂₄H₂₇Cl₂NO₆

C 58,07, H 5,48, N 2,82

Funnet: C 57,67, H 5,46, N 2,84.

20 20.3. Syntese av (+)-etyl-2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetat

Etyl-2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetat (6,6 g, 13,31 mmol) ble oppløst i 100 ml diklormetan og ble behandlet med 32 g silikagel.
25 Oppslemmingen ble konsentrert i vakuum og residuet ble tilsatt til en 2 liters trehalset rundkolbe. Residuet ble suspendert i fosfatbuffer [800 ml, 0,1 M, pH = 7,5, bufferen var fremstilt med 11,5 g H₃PO₄ (85 %) fortynnet til 1 l med avionisert H₂O og deretter justering av pH med fast KOH-pellets til 7,5]. Oppslemmingen ble behandlet med Lipase (13 g, EC 3.1.1.3, type
30 VII, fra Candida cylindracea). Oppslemmingen fikk omrøres ved omgivende temperatur i 84 t. Reaksjonen ble overvåket ved HPLC på en CHIRALPAK AD 25 cm x 0,46 cm kolonne og ble eluert med pentan/etanol/metanol (80/15/5) med en strømningshastighet på
35 1,0 ml/min. En aliquot (50 ml) ble ekstrahert med 1 ml etylacetat i et sentrifugerør. Løsningen ble sentrifugert i 10 min ved 14 000 cm⁻¹. Supernatanten ble fjernet og konsentrert under en nitrogenstrøm. Residuet ble oppløst i ca. 1 ml diklormetan og 5 ml ble injisert i kolonnen for analyse. Når det enantio-

- mere overskudd (ee) var tilfredsstillende (>95 % ee) for (+)acetatet, ble reaksjonsblandingen filtrert. Filtratet ble ekstrahert med 8 x 500 ml diklormetan. De faste bestanddeler ble skylt med 8 x 500 ml diklormetan (samme porsjon ble deretter anvendt for å ekstrahere filtratet). De faste bestanddeler ble anbrakt i en kromatografikolonne og ble eluert med 6 % metanol i diklormetan inntil alt av alkoholen og acetatet var eluert. De kombinerte, organiske bestanddeler ble konsentrert i vakuum, ble oppløst i diklormetan, tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert i vakuum under dannelsen av et residu. Residuet ble kromatografert på 400 g silikagel og ble eluert med etylacetat, inntil acetatet var borte og ble deretter eluert med 6 % metanol i diklormetan, inntil alkoholen var borte, under dannelsen av tittelforbindelsen:
- $R_f = 0,38$ (silikagel, etylacetat).
- Analyse: beregnet for C₂₄H₂₇Cl₂NO₆·0,5 H₂O
- C 57,14, H 5,59, N 2,78
- Funnet: C 57,37, H 5,45, N 2,87.
- HPLC-bestemmelse av enantiomert overskudd var 99 %.
- $[\alpha]^{20} = +36,4^\circ$ (c = 0,894, CHCl₃).

20.4 Syntese av (+)-2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etanol

- (+)-etyl-2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetat (670 mg, 1,351 mmol, 99 % ee) ble oppløst i 15 ml metanol og ble behandlet med LiOH (4,2 ml, 1 N, 3,1 ekv.) ved omgivende temperatur i 3,5 t. De organiske bestanddeler ble konsentrert i vakuum. Residuet ble oppløst i diklormetan og ble vasket med 50 ml 1 N HCl, 50 ml 5 % NaHCO₃, ble tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert i vakuum under dannelsen av et residu. Residuet ble tørket under høyvakuum i 18 t under dannelsen av tittelforbindelsen:
- $R_f = 0,11$ (silikagel, etylacetat).

20.5 Syntese av (+)-2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etylmetan-sulfonat

Fremstilt ved metoden ifølge eksempel 3.2 under anvendelse av (+)-2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(3,4,5-trimetoksy-

benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etanol (1,351 mmol) og metan-sulfonylchlorid (0,14 ml, 1,81 mmol, 1,34 ekv.) under dannelse av et residu. Residuet ble tørket under høyvakuum i 18 t under dannelse av tittelforbindelsen:

5 $R_f = 0,27$ (silikagel, etylacetat).

Syntese av 4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid-hydroklorid

20.6 Syntese av 4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyre-hydroklorid

10 4-cyano-4-fenylpiperidinhydroklorid (20,0 g, 89,8 mmol) og KOH (1,2 l, 3 N, 3,6 mol, 40 ekv.) ble kombinert og oppvarmet til tilbakeløpskoking i 15 t. Løsningen ble avkjølt i et isbad og ble dråpevis behandlet med konsentrert HCl inntil pH = 2. Det hvite bunnfall ble oppsamlet og tørket
15 under høyvakuum ved 56°C i 15 t under dannelse av tittel-forbindelsen:

$R_f = 0,2$ (silikagel, 85:10:5, kloroform:metanol:eddiksyre).

Analyse: beregnet for $C_{12}H_{16}ClNO_2$

C 59,63, H 6,67, N 5,79

20 Funnet: C 58,19, H 6,52, N 5,72.

20.7 Syntese av 1-tert.-butoksykarbonyl-4-fenylpiperidin-4-karboksylsyre

4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyre-hydroklorid

25 (2,42 g, 10 mmol) ble kombinert med di-tert.-butyldikarbonat (2,4 g, 11 mmol) i 100 ml DMF. N,N-diisopropyletylamin (1,91 ml, 11 mmol) ble tilsatt til blanding og blandingen fikk omrøres ved omgivende temperatur i 30 t. Blandingen ble fortynnet med etylacetat og ble ekstrahert med 1 N HCl. Den
30 organiske fase ble ekstrahert med 2 x 200 ml 1 N NaOH. Den vandige fase ble avkjølt på et isbad og ble behandlet med 1 N HCl til pH = 2. Den vandige fase ble ekstrahert med etylacetat. Den organiske fase ble tørket over $MgSO_4$, ble filtrert og konsentrert i vakuum under dannelse av et residu. Residuet
35 ble tørket under høyvakuum under dannelse av tittel-forbindelsen:

$R_f = 0,48$ (silikagel, 6 % metanol i diklormetan, beiset brun med ninhydrin).

Analyse: beregnet for $C_{17}H_{23}NO_4$

C 66,86, H 7,59, N 4,59

Funnet: C 66,56, H 7,72, N 4,52.

20.8 Syntese av 1-tert.-butoksykarbonyl-4-fenylpiperidin-4-karboksylysyreamid

1-tert.-butoksykarbonyl-4-fenylpiperidin-4-karboksylysyre (1,22 g, 4 mmol) ble kombinert med 40 ml THF og ble avkjølt til -10°C. Trietylamin (0,61 ml, 4,4 mmol, 1,1 ekv.) og isobutylklorformiat (0,57 ml, 4,4 mmol, 1,1 ekv.) ble tilsatt og reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til omgivende temperatur og ble omrørt i 15 t. Oppslemmingen ble filtrert og det faste materialet ble skylt med THF. Filtratet ble avkjølt til -10°C og ble spylt med NH₃ (gass) i 0,5 t. Oppslemmingen fikk oppvarmes til 20°C og ble omrørt i 15 t. Oppslemmingen ble filtrert og filtratet ble fortynnet med etylacetat og ble vasket 3 ganger med mettet NaHCO₃. Den organiske fase ble tørket over MgSO₄, ble filtrert og konsentrert i vakuum under dannelse av et residu. Residuet ble omkrystallisert fra dietyleter under dannelse av tittelforbindelsen:

$R_f = 0,48$ (silikagel, 6 % metanol i diklormetan, beiset blå med ninhydrin).

Analyse: beregnet for C₁₇H₂₄N₂O₃

C 67,08, H 7,95, N 9,20

Funnet: C 66,99, H 8,00, N 9,14.

HPLC-analyse $R_t = 30,16$ min under anvendelse av en Vydac C-18-kolonne og eluering med en acetonitril:vann(0,1 % TFA)-gradient (eluering med CH₃CN/H₂O (0,1 % TFA), strømningshastighet = 1,0 ml/min, 10 % CH₃CN i 10 min, 30 % CH₃CN i 15 min, 40 % CH₃CN i 15 min, 50 % CH₃CN i 10 min og deretter 100 % CH₃CN).

20.9 Syntese av 1-tert.-butoksykarbonyl-4-fenylpiperidin-4-karboksylysyreamid

1-tert.-butoksykarbonyl-4-fenylpiperidin-4-karboksylysyre (1,22 g, 4 mmol) ble kombinert med 40 ml diklormetan. N,N-diisopropyletylamin (0,77 ml, 4,4 mmol, 1,1 ekv.), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimidhydroklorid (EDC) (0,8435 g, 4,4 mmol, 1,1 ekv.) og 1-hydroksybenzotriazolhydrat (HOBT) (0,5946 g, 4,4 mmol, 1,1 ekv.) ble tilsatt. Blandingen

fikk omrøres ved omgivende temperatur i 15 t. Løsningen ble spylt med NH_3 (gass) i 0,5 t og fikk deretter omrøres ved omgivende temperatur i 15 t. Blandingen ble filtrert og filtratet ble konsentrert i vakuum under dannelsen av et

5 residu. Residuet ble oppløst i etylacetat og ble ekstrahert 6 ganger med mettet NaHCO_3 . Den organiske fase ble tørket over MgSO_4 , ble filtrert og konsentrert i vakuum under dannelsen av et residu. Residuet ble omkrystallisert fra dietyleter under dannelsen av tittelforbindelsen:

10 $R_f = 0,48$ (silikagel, 6 % metanol i diklormetan, beiset blå med ninhydrin).

20.10 Syntese av 4-fenyl-piperidin-4-karboksytsyreamid-hydroklorid

15 1-tert.-butoksykarbonyl-4-fenyl-piperidin-4-karboksytsyreamid (0,95 g, 3,12 mmol) ble kombinert med HCl i dioksan (10 ml, 4 N, 40 mmol, 13 ekv.) ved omgivende temperatur i 1 t. Løsningsmidlet ble konsentrert i vakuum og etylacetat ble tilsatt. Oppslemmingen ble filtrert og tørket

20 under høyvakuum i 48 t under dannelsen av tittelforbindelsen:

HPLC-analyse $R_t = 5,56$ min under anvendelse av en C-18-kolonne og eluering med en acetonitril:vann(0,1 % TFA)-gradient, strømningshastighet = 1,0 ml/min (eluering med $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1 % TFA), 10 % CH_3CN i 10 min, 30 % CH_3CN i 15 min,

25 40 % CH_3CN i 15 min, 50 % CH_3CN i 10 min og deretter 100 % CH_3CN).

Analyse: beregnet for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$

C 59,87, H 7,12, N 11,64

Funnet: C 59,82, H 7,00, N 11,52.

20.11 Syntese av (+)-1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksytsyreamid

Fremstilt ved metoden ifølge eksempel 3.3 under

35 anvendelse av (+)-2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl-metansulfonat (1,351 mmol) og 4-fenyl-piperidin-4-karboksytsyreamid-hydroklorid (480 mg, 1,99 mmol, 1,5 ekv.) under dannelsen av et residu. Residuet ble kromatografert på 70 g silikagel pakket med etylacetat, fylt

med etylacetat og eluert med etylacetat, 6 % metanol i diklor-
metan og deretter 10 % metanol i diklormetan, under dannelse
av tittelforbindelsen:

HPLC-bestemmelse av enantiomert overskudd var 96,8 %.

5 R_t = 13 min (med analytisk kolonne under anvendelse av en
CHIRALPAK AD chiral-HPLC-kolonne (25 cm x 0,46 cm) med 15 %
metanol i pentan og en strømningshastighet på 1,0 ml/min.

20A.1 Syntese av (+)-1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(3,4,5-
10 trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-
piperidin-4-karboksytsyreamid-hydroklorid

(+)-1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(3,4,5-trimetoksy-
benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksy-
15 syreamid (1,17 g, 96,8 % ee, 1,828 mmol) ble oppløst i 20 ml
diklormetan og ble behandlet med en løsning av diklormetan
mettet med 20 ml HCl (gass). Løsningen fikk omrøres i 1 t.
Løsningen ble konsentrert o vakuum under dannelse av et
residu. Residuet ble tørket under høyvakuum ved 56°C i 18 t
under dannelse av tittelforbindelsen:

20 Smp. = 173-185°C (langsom dek. til is)

HPLC-bestemmelse av enantiomert overskudd var 96,8 %.

R_t = 13 min (med analytisk kolonne under anvendelse av en
CHIRALPAK AD chiral-HPLC-kolonne (25 cm x 0,46 cm) med 15 %
metanol i pentan og en strømningshastighet på 1,0 ml/min.

25 Analyse: beregnet for $C_{34}H_{39}Cl_2N_3O_5 \cdot 0,77 H_2O$

C 59,11, H 6,06, N 6,08

Funnet: C 59,50, H 6,11, N 6,07.

$[\alpha]^{20} = +13,2^\circ$ (c = 0,851, CH_3OH).

30 Eksempel 21

Kromatografisk oppløsning av (-)-1-[2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-
(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-
piperidin-4-karboksytsyreamid

35 Kromatografisk oppløsning av (+) og (-)-1-[2-[3-(3,4-diklor-
og fenyl)-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-
4-fenyl-piperidin-4-karboksytsyreamid

En racemisk blanding av 1-[2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-
(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-

piperidin-4-karboksylysyreamid-hydroklorid (120 mg, 0,18 mmol) ble oppløst i to enantiomerer på en CHIRALPAK AD chiral HPLC-kolonne (25 cm x 2 cm) under anvendelse av 15 % metanol i pentan under dannelse av tittelforbindelsen:

5 $R_t = 10$ min for (-)-1-[2-[3-(3,4-diklor- og fenyl)-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylysyreamid.

(+)-isomeren, (+)-1-[2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-10 4-karboksylysyreamid, ble også erholdt, $R_t = 13$ min for (+)-1-[2-[3-(3,4-diklor- og fenyl)-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylysyreamid. (Retensjonstider bestemt under anvendelse av en analytisk CHIRALPAK AD chiral HPLC-kolonne (25 cm x 0,46 cm) med 15 % 15 metanol i pentan og en strømningshastighet på 1,0 ml/min.

Eksempel 22

Syntese av 1-[2-[3-fenyl-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylysyreamid

20 22.1 Syntese av 3-cyano-3-fenyl-pentandisyredietyler

Fenylacetonitril (5,85 g, 50,0 mmol) og 30 ml THF ble kombinert. Blandingen ble avkjølt på et tørris/acetonbad. Natrium-bis-(trimetylsilyl)amid (100 ml, 1,0 M i THF, 100 mmol, 2 ekv.) ble tilsatt dråpevis. Etter at tilsetningen 25 var fullført, fikk blandingen oppvarmes til omgivende temperatur. Blandingen ble avkjølt i et tørris/acetonbad. Etylbromacetat (11 ml, 99 mmol) ble dråpevis tilsatt. Etter at tilsetningen var fullført ble blandingen oppvarmet til omgivende temperatur og ble omrørt i 3 t. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom 200 ml dietyler og 200 ml vann. Det organiske 30 lag ble ekstrahert med 3 x 150 ml H₂O, 2 x 100 ml 1 N HCl, 2 x 100 ml 5 % NaHCO₃ og 1 x 150 ml saltvann. Løsningen ble tørket over MgSO₄, ble filtrert og konsentrert i vakuum under dannelse av et residu. Residuet ble kromatografert på silikagel og ble 35 eluert med 20 % etylacetat i heksan under dannelse av tittelforbindelsen:

$R_f = 0,23$ (silikagel, 20 % etylacetat i heksan).

22.2 Syntese av [3-fenyl-5-okso-pyrrolidin-3-yl]-eddik-

syreetyler

Fremstilt ved metoden ifølge eksempel 1.2.2 under anvendelse av 3-cyano-3-fenyl-pentandisyredietyler (37 mmol) og 70 g Raney-nikkel under dannelse av tittel-

5 forbindelsen: $R_f = 0,60$ (silikagel, 6 % metanol i diklormetan).

22.3 Syntese av 2-(3-fenyl-5-yl-pyrrolidin-3-yl)-etanol(3-fenyl-5-okso-pyrrolidin-3-yl)-eddiksyreetyler

(8,71 g, 35 mmol) ble kombinert med LiAlH_4 (141 ml, 1 M løsning i THF, 141 mmol) i 20 ml THF. Blandingen ble oppvarmet til

10 tilbakeløpskoking i 19 t. Blandingen ble avkjølt på et isbad. 5 ml H_2O , NaOH (5 ml, 15 %) og 15 ml H_2O ble tilsatt. Oppslemmingen ble filtrert og filtratet ble konsentrert under dannelse av et residu. Residuet ble oppløst i diklormetan og ble tørket

15 over MgSO_4 , ble filtrert og konsentrert i vakuum under dannelse av et residu som ble tørket under høyvakuum i 24 t under dannelse av tittelforbindelsen:

$R_f = 0,03$ (silikagel, 6 % metanol i diklormetan).

22.4 Syntese av 2-[3-fenyl-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etanol

Fremstilt ved metoden ifølge eksempel 3.1 under anvendelse av 2-(3-fenyl-pyrrolidin-3-yl)etanol (10,47 mmol) og 3,4,5-trimetoksy-benzoylchlorid (10,49 mmol). Reaksjons-

25 blandingen ble kromatografert på 200 g silikagel og ble eluert med etylacetat og deretter 3 % metanol i diklormetan under dannelse av tittelforbindelsen:

$R_f = 0,38$ (silikagel, 6 % metanol i diklormetan).

22.5 Syntese av 2-[3-fenyl-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl-metansulfonat

Fremstilt ved metoden ifølge eksempel 3.2 under anvendelse av 2-[3-fenyl-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etanol (2,59 mmol) og metansulfonylchlorid

35 (3,62 mmol) under dannelse av tittelforbindelsen:

$R_f = 0,70$ (silikagel, 10 % metanol i diklormetan).

22.6 Syntese av 1-[2-[3-fenyl-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenylpiperidin-4-

karboksylsyreamid

Fremstilt ved metoden ifølge eksempel 3.3 under anvendelse av 2-[3-fenyl-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl-metansulfonat (2,59 mmol) og 4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid-hydroklorid (3,3 mmol). Kromatografi på 100 g silikagel og sekvensvis eluering med etylacetat, 6 % metanol i diklormetan og 10 % metanol i diklormetan, ga tittelforbindelsen:

$R_f = 0,41$ (silikagel, 10 % metanol i diklormetan).

22A.7 Syntese av 1-[2-[3-fenyl-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenylpiperidin-4-karboksylsyreamid-hydroklorid

Fremstilt ved metoden ifølge eksempel 3.3A under anvendelse av 1-[2-[3-fenyl-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid (710 mg, 1,24 mmol) og 20 ml diklormetan, mettet med HCl (gass). Løsningen ble konsentrert i vakuum under dannelse av et residu. Residuet ble tørket under høyvakuum ved 56°C i 18 t under dannelse av tittelforbindelsen:

Analyse: beregnet for $C_{34}H_{42}ClN_3O_5 \cdot 0,91 H_2O$

C 65,38, H 7,07, N 6,73

Funnet: C 65,00, H 6,97, N 6,49.

25 Eksempel 23

Syntese av 1-[2-[3-(3,4-dimetoksyfenyl)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenylpiperidin-4-karboksylsyreamid

23.1 Syntese av 3-cyano-3-(3,4-dimetoksyfenyl)-pentandisyre-dietylester

3,4-dimetoksy-fenyl-acetonitril (20,0 g, 113 mmol) og 100 ml THF ble kombinert. Blandingen ble avkjølt i et tørris/acetonbad. Natrium-bis-(trimetylsilyl)amid (226 ml, 1,0 M i THF, 226 mmol, 2 ekv.) ble tilsatt dråpevis. Etter at tilsetningen var fullført, fikk blandingen oppvarmes til 10°C. Blandingen ble avkjølt i et tørris/acetonbad. Etylbromacetat (37,7 ml, 226 mmol) ble dråpevis tilsatt. Etter at tilsetningen var fullført fikk reaksjonsblandingen oppvarmes til omgivende temperatur og ble opprettholdt over natten. Reak-

sjonsblandingen ble filtrert og konsentrert i vakuum under dannelsen av et residu. Residuet ble fordelt mellom 600 ml di-
etyleter og 200 ml vann. Det organiske lag ble ekstrahert med
200 ml vann, 2 x 100 ml mettet NH_4Cl , ble tørket over MgSO_4 ,
5 filtrert og konsentrert i vakuum under dannelsen av et residu.
Residuet ble kromatografert på silikagel og ble eluert med
etylacetat/heksan (1:2) under dannelsen av tittelforbindelsen:
 $R_f = 0,42$ (silikagel, 1:2 etylacetat/heksan).

Analyse: beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_6$

10 C 61,88, H 6,64, N 4,01

Funnet: C 61,79, H 6,62, N 3,91.

23.2 Syntese av [3-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-okso-pyrrolidin-3-yl]-eddiksyreetyler

15 3-cyano-3-(3,4-dimetoksyfenyl)-pentandisyredietyl-
ester (16,8 g, 48,0 mmol) ble kombinert med 300 ml metanol og
kobolt(II)kloridheksahydrat (22,8 g, 96,0 mmol). Blandingen
ble avkjølt inntil den indre temperatur nådde 10°C . Natrium-
borhydrid (44,2 g, 1,17 mol) ble porsjonsvis tilsatt slik at
20 reaksjonstemperaturen ble opprettholdt under 20°C . Etter at
tilsetningen var fullført, fikk reaksjonsblandingen oppvarmes
til omgivende temperatur og ble omrørt over helgen. Blandingen
ble konsentrert i vakuum under dannelsen av et residu. Residuet
ble fordelt mellom 800 ml 1 N HCl og 800 ml diklormetan. Det
25 organiske lag ble ekstrahert med 2 x 200 ml 1 N HCl. De kombi-
nerte vandige lag ble ekstrahert med 3 x 100 ml diklormetan.
De organiske lag ble kombinert, ble tørket over Na_2SO_4 ,
filtrert og konsentrert i vakuum under dannelsen av et residu.
Residuet ble kromatografert på silikagel og ble eluert med
30 etylacetat/metanol (20:1) under dannelsen av tittelforbind-
elsen:

$R_f = 0,27$ (silikagel, 20:1 etylacetat/metanol),
smp. = $116-118^\circ\text{C}$.

Analyse: beregnet for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_5$

35 C 62,53, H 6,89, N 4,56

Funnet: C 62,52, H 6,85, N 4,50.

23.3 Syntese av 2-[3-(3,4-dimetoksyfenyl)-pyrrolidin-3-yl]-etanol

LiAlH₄ (4,80 g, 127 mmol, 4 ekv.) og 200 ml vannfri THF ble kombinert. Porsjonsvis ble det tilsatt en oppslemming av [3-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-okso-pyrrolidin-3-yl]-eddiksyre-etylester (9,72 g, 31,6 mmol) i 100 ml THF. Etter at tilsetningen var fullført ble reaksjonsblandingen oppvarmet til tilbakeløpskoking over natten. Reaksjonsblandingen ble avkjølt i et is/NaCl-bad. 4,8 ml H₂O, 4,8 ml 15 % NaOH og 19,2 ml H₂O ble forsiktig tilsatt. Blandingen ble filtrert. Filtratet ble konsentrert under dannelsen av et residu. Residuet ble oppløst i diklormetan og ble tørket over MgSO₄, ble filtrert og filtratet ble konsentrert i vakuum under dannelsen av et residu som ble tørket ved 0,05 torr over natten under dannelsen av tittelforbindelsen. Dette materialet ble anvendt uten ytterligere rensing.

23.4 Syntese av 2-[3-(3,4-dimetoksyfenyl)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etanol

2-[3-(3,4-dimetoksyfenyl)-pyrrolidin-3-yl]-etanol (2,27 g, 9,03 mmol) og 100 ml diklormetan ble kombinert. 4-metylmorfolin (2,28 ml, 22,6 mmol, 2,5 ekv.) ble tilsatt. Blandingen ble avkjølt i et is/NaCl-bad og en løsning av 3,4,5-trimetoksybenzoylklorid (2,19 g, 9,48 mmol) i 30 ml diklormetan ble dråpevis tilsatt. Etter at tilsetningen var fullført, ble tørris/acetonbadet forandret til et isbad og blandingen fikk oppvarmes til omgivende temperatur og ble opprettholdt over natten. Løsningen ble ekstrahert med 3 x 100 ml 1 N HCl, 3 x 100 ml mettet K₂CO₃. Den organiske fase ble tørket over Na₂SO₄, ble filtrert og konsentrert i vakuum under dannelsen av et residu. Residuet ble renses ved kromatografi på silikagel og ble eluert med etylacetat/metanol (20:1) under dannelsen av et residu. Residuet ble oppløst i 50 ml diklormetan, ble ekstrahert med 2 x 50 ml vann, ble tørket over Na₂SO₄, ble filtrert og konsentrert i vakuum under dannelsen av et residu. Dette ble oppvarmet til 110°C/0,3 torr i 16 t under dannelsen av tittelforbindelsen:

R_f = 0,14 (silikagel, 20:1 etylacetat/metanol), smp. = 60-62°C.

Analyse: beregnet for C₂₄H₃₁NO₇

C 64,70, H 7,01, N 3,14

Funnet: C 64,40, H 7,21, N 2,85.

23.5 Syntese av 2-[3-(3,4-dimetoksyfenyl)-1-(3,4,5-tri-metoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl-metansulfonat

Fremstilt ved metoden ifølge eksempel 3.2 under anvendelse av 2-[3-(3,4-dimetoksyfenyl)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etanol (249 mg, 0,55 mmol) og metansulfonylchlorid (0,76 mmol) under dannelsen av tittelforbindelsen:

$R_f = 0,73$ (silikagel, 10 % metanol i diklormetan).

23.6 Syntese av 1-[2-[3-(3,4-dimetoksyfenyl)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylysyreamid

Fremstilt ved metoden ifølge eksempel 3.3 under anvendelse av 2-[3-(3,4-dimetoksyfenyl)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl-metansulfonat (0,55 mmol) og 4-fenyl-piperidin-4-karboksylysyreamid-hydroklorid (175 mg, 0,73 mmol). Residuet ble kromatografert på 30 g silikagel og ble sekvensvis eluert med etylacetat, 6 % metanol i diklormetan og 10 % metanol i diklormetan, som ga tittelforbindelsen:

$R_f = 0,39$ (silikagel, 10 % metanol i diklormetan).

Analyse: beregnet for $C_{36}H_{45}N_3O_7 \cdot 1,7 H_2O$

C 65,27, H 7,36, N 6,34

Funnet: C 65,26, H 7,02, N 6,32.

Eksempel 24

Syntese av 1-[2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3,5-bis-(trifluormetyl)-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylysyreamid

24.1 Syntese av 2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3,5-bis-(trifluormetyl)-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etanol

Metoden ifølge eksempel 3.1 ble anvendt med 2-[3-(3,4-diklorfenyl)-pyrrolidin-3-yl]-etanol (1 mmol) og 3,5-bis(trifluormetyl)benzoylchlorid (1 mmol) under dannelsen av et residu. Kromatografi av residuet på silikagel og sekvensvis eluering med 1 % metanol i diklormetan og deretter 6 % metanol i diklormetan, ga tittelforbindelsen:

$R_f = 0,53$ (silikagel, 10 % metanol i diklormetan).

24.2 Syntese av 2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3,5-bis-(tri-fluormetyl)-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl-metan-sulfonat

Metoden ifølge eksempel 3.2 ble anvendt med 2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3,5-bis-(trifluormetyl)-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etanol (0,924 mmol) og metansulfonylchlorid (1,01 mmol) under dannelsen av et residu. Tørking av residuet under høyvakuum ved omgivende temperatur i 18 t, ga tittel-forbindelsen.

10 $R_f = 0,68$ (silikagel, 10 % metanol i diklormetan).

24.3 Syntese av 1-[2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3,5-bis-(tri-fluormetyl)-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksytsyreamid

15 Metoden ifølge eksempel 3.3 ble anvendt med 2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3,5-bis-(trifluormetyl)-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl-metansulfonat (0,87 mmol) og 4-fenyl-piperidin-4-karboksytsyreamid-hydroklorid (1,04 mmol) under dannelsen av et residu. Kromatografi av residuet på silikagel og sekvensvis eluering med 30 % etylacetat i heksan, 50 % etylacetat i heksan, 1 % metanol i diklormetan, 3 % metanol i diklormetan og deretter 6 % metanol i diklormetan, ga tittel-forbindelsen:

$R_f = 0,41$ (silikagel, 10 % metanol i diklormetan).

25 Eksempel 25

Syntese av 1-[2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3,5-dimetoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksytsyreamid

25.1 Syntese av 2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3,5-dimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etanol

30 Metoden ifølge eksempel 3.1 ble anvendt med 2-[3-(3,4-diklorfenyl)-pyrrolidin-3-yl]-etanol (1 mmol) og 3,5-dimetoksy-benzoylchlorid (1 mmol) under dannelsen av tittel-forbindelsen. Kromatografi på silikagel og sekvensvis eluering med etylacetat og deretter 6 % metanol i diklormetan, ga tittel-forbindelsen.

$R_f = 0,72$ (silikagel, 10 % metanol i diklormetan).

25.2 Syntese av 2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3,5-dimetoksy-

benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl-metansulfonat

Metoden ifølge eksempel 3.2 ble anvendt med 2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3,5-dimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etanol (0,96 mmol) og metansulfonylchlorid (1,06 mmol) under dannelsen av et residu. Tørking av residuet under høyvakuum ved omgivende temperatur i 18 t, ga tittelforbindelsen.

25.3 Syntese av 1-[2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3,5-dimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid

Metoden ifølge eksempel 3.3 ble anvendt med 2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3,5-dimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl-metansulfonat (0,96 mmol) og 4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid-hydroklorid (1,06 mmol) under dannelsen av tittelforbindelsen. Kromatografi på silikagel og sekvensvis eluering med etylacetat, 6 % metanol i diklormetan og deretter 10 % metanol i diklormetan, ga tittelforbindelsen: $R_f = 0,55$ (silikagel, 10 % metanol i diklormetan).

20 Eksempel 26

Syntese av 1-[2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyre-(2-dimetylaminoetyl)amid

26.1 Syntese av 4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyre-metylester-hydroklorid

4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyre-hydroklorid (fra eksempel 20.6) (2,67 g, 11 mmol) og 35 ml metanol ble kombinert. SOCl_2 (0,9 ml, 12,34 mmol, 1,1 ekv.) ble dråpevis tilsatt. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakesløpskoking i 18 t. Reaksjonsblandingen ble konsentrert i vakuum under dannelsen av et residu. Residuet ble oppslemmet i dietyleter, ble filtrert og de faste materialer ble skylt med dietyleter under dannelsen av tittelforbindelsen.

35 26.2 Syntese av 1-[2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyre-metylester

Metoden ifølge eksempel 3.3 ble anvendt med 2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-

yl]-etylmetansulfonat (5 mmol) og 4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyremetyler-hydroklorid (6 mmol, 1,2 ekv.) under dannelse av et residu. Residuet ble kromatografert på silikagel og ble sekvensvis eluert med 1 % metanol i diklormetan og deretter 2 % metanol i diklormetan under dannelse av tittel-

forbindelsen:
 $R_f = 0,57$ (silikagel, 6 % metanol i diklormetan).

26.3 Syntese av 1-[2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyre

1-[2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenylpiperidin-4-karboksylsyremetyler (0,393 g, 0,60 mmol) og NaOH (6 ml, 1 N, 6 mmol) ble kombinert i 12 ml etanol. Blandingen ble omrørt i 48 t ved omgivende temperatur. 1 N HCl ble tilsatt for å justere pH til 1. Den vandige fase ble ekstrahert med etylacetat. Den organiske fase ble tørket over $MgSO_4$, ble filtrert og konsentrert i vakuum under dannelse av et residu. Residuet ble kromatografert på silikagel og ble sekvensvis eluert med 10 % metanol i diklormetan og deretter 20 % metanol i diklormetan. Fraksjonene som inneholdt tittelforbindelsen, ble vasket med H_2O , ble tørket over $MgSO_4$, ble filtrert og konsentrert i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen:
 $R_f = 0,59$ (silikagel, 85:10:5 $CHCl_3:CH_3OH:CH_3CO_2H$).

26FH.4 Syntese av 1-[2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyre-(2-dimetylaminoetyl)amid-bis-trifluoracetat

1-[2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3,4,5-trimetoksy-benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyre (0,2566 g, 0,4 mmol), N,N-dimetyletylendiamin (0,05 ml, 0,48 mmol), HOBt (65 mg, 0,48 mmol), EDC (92 mg, 0,48 mmol), DIEA (0,08 ml, 0,48 mmol) ble kombinert i 20 ml diklormetan. Blandingen ble omrørt i 72 t ved omgivende temperatur. Blandingen ble ekstrahert med H_2O . Den organiske fase ble tørket over $MgSO_4$, ble filtrert og konsentrert i vakuum under dannelse av et residu. Residuet ble kromato-

grafert under dannelse av en Vydac (25 x 250 mm) C-18 HPLC-kolonne under dannelse av tittelforbindelsen:

R_t = 28 min [gradienteluering med $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1 % TFA; strømningshastighet = 1,0 ml/min) 10 % CH_3CN i 10 min, 30 % CH_3CN i 15 min, 40 % CH_3CN i 15 min, 50 % CH_3CN i 10 min og deretter 100 % CH_3CN].

Eksempel 27

Syntese av 1-[2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3-metoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid

27.1 Syntese av 2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3-metoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etanol

Metoden ifølge eksempel 3.1 ble anvendt med 2-[3-(3,4-diklorfenyl)-pyrrolidin-3-yl]-etanol (2 mmol) og 3-metoksy-benzoylchlorid (2 mmol) under dannelse av et residu. Residuet ble kromatografert på silikagel og ble sekvensvis eluert med etylacetat og deretter 6 % metanol i diklormetan under dannelse av tittelforbindelsen.

R_f = 0,53 (silikagel, 10 % metanol i diklormetan).

27.2 Syntese av 2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3-metoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl-metansulfonat

Metoden ifølge eksempel 3.2 ble anvendt med 2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3-metoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etanol (0,6 mmol) og metansulfonylchlorid (0,66 mmol) under dannelse av et residu. Tørking av residuet under høyvakuum ved omgivende temperatur i 18 t, ga tittelforbindelsen.

R_f = 0,69 (silikagel, 10 % metanol i diklormetan).

27.3 Syntese av 1-[2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3-metoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid

Metoden ifølge eksempel 3.3 ble anvendt med 2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3-metoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl-metansulfonat (0,6 mmol) og 4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid-hydroklorid (0,72 mmol) under dannelse av tittelforbindelsen. Kromatografi på silikagel og sekvensvis eluering med etylacetat, 6 % metanol i diklormetan og deretter 10 % metanol i diklormetan, ga tittelforbindelsen:

$R_f = 0,41$ (silikagel, 10 % metanol i diklormetan).

Eksempel 28

Syntese av 1-[2-[3-(3,4-dimetoksyfenyl)-1-(3,4,5-tri-etoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenylpiperidin-4-karboksytsyreamid

Syntese av 2-[3-(3,4-dimetoksyfenyl)-1-(3,4,5-tri-etoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etanol

2-[3-(3,4-dimetoksyfenyl)-pyrrolidin-3-yl]-etanol (405 mg, 1,61 mmol) og 20 ml diklormetan ble kombinert. 4-metylmorfolin (350 l, 3,22 mmol, 2 ekv.) ble tilsatt. Blandingen ble avkjølt i et tørris/acetonbad og en løsning av 3,4,5-trietoksybenzoylklorid (461 mg, 1,69 mmol) i 10 ml diklormetan ble dråpevis tilsatt. Etter at tilsetningen var fullført, ble tørris/acetonbadet forandret til et isbad og blandingen ble omrørt i 1 t. Blandingen fikk oppvarmes til omgivende temperatur og ble opprettholdt over natten. Løsningen ble ekstrahert med 2 x 50 ml 1 N HCl, 50 ml mettet NaHCO_3 og 50 ml H_2O . Den organiske fase ble tørket over Na_2SO_4 , ble filtrert og konsentrert i vakuum under dannelsen av et residu. Residuet ble rensert ved kromatografi på silikagel og ble eluert med etylacetat/metanol (20:1) under dannelsen av et residu. Residuet ble oppløst i 50 ml diklormetan, ble ekstrahert med 2 x 50 ml vann, ble tørket over Na_2SO_4 , ble filtrert og konsentrert i vakuum under dannelsen av et residu. Dette ble oppvarmet til $70^\circ\text{C}/0,5$ torr i 16 t under dannelsen av tittelforbindelsen:

$R_f = 0,31$ (silikagel, 20:1 etylacetat/metanol), $\text{smpt.} = 139-141^\circ\text{C}$.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er anvendbare i deres farmakologiske aktiviteter, slik som tachykininantagonisme, spesielt substans P- og neurokinin A-antagonisme og lignende. Ett mål med foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe nye og anvendbare antagonister av tachykininer, spesielt substans P og neurokinin A. Et særlig mål ved foreliggende oppfinnelse er de forbindelser som utviser både NK_1 - og NK_2 -reseptorantagonisme. For enkelte forbindelser kan signifikant antagonisme av NK_3 -reseptorer i tillegg også

være anvendbare.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er antatt å utøve deres terapeutiske effekt via antagonisme av NK_1 - og NK_2 -reseptorer og derved tilveiebringe lindring av sykdommer og tilstander assosiert med inflammasjon, smerte og sentralnervesystemet.

Fordi forbindelsene ifølge oppfinnelsen er tachykinin-antagonister, er de potensielt anvendbare ved behandling av tilstander assosiert med inflammasjon, innbefattende astma, allergier, bronkitt, rinitt, Crohn's sykdom, ulcerativ kolitt, reumatoid artritt, osteoartritt, migrene, cystitt og hypertensive reaksjoner. Tachykininantagonisme kan også være en egnet terapi for behandling av hoste, emesis, smerte, perifer neuropati, post-herpetisk neuralgi, ugunstige immunologiske reaksjoner, blodstrømningsforstyrrelser pga. vasodilatering, oftalmiske sykdommer, slik som konjunktivitis og kutane sykdommer, slik som kontaktdermatitt, atopisk dermatitt, urticaria og lignende. Forskjellige sentralnervesystem-sykdommer innbefattende angst, depresjon, psykose, schizofreni og demens, kan også være påvirkbare overfor behandling med tachykininantagonister.

Forbindelsene av formel (1) er antatt å utøve deres inhiberende effekt via antagonisme av NK_1 - og NK_2 -reseptorer og derved tilveiebringe lindring av neurogeniske, inflammatoriske sykdommer innbefattende, men ikke begrenset til, astma og andre inflammatoriske sykdommer i lungene. I tillegg er forbindelsene ifølge oppfinnelsen også antatt å være anvendbare for tilstander assosiert med rinitt, hoste og smerte.

Forskjellige sykdommer og tilstander beskrevet å kunne behandles heri, er velkjente og fullt ut anerkjente av fagmannen. Det er også erkjent at fagmannen kan påvirke den assosierte sykdom og tilstand ved behandling av en pasient som er angrepet av sykdommene eller tilstandene eller ved profylaktisk behandling av en pasient angrepet av sykdommene eller tilstandene, med en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsene av formel (1).

Som anvendt her angir uttrykket "pasient" et varmblodig dyr, slik som et pattedyr som er angrepet av en bestemt inflammatorisk sykdomstilstand. Det skal forstås at marsvin,

hunder, katter, rotter, mus, hester, kveg, sauer og mennesker er eksempler på dyr innen rammen for betydningen av uttrykket.

Som anvendt her refererer uttrykket "terapeutisk effektiv mengde" av en forbindelse av formel (1) en mengde som er effektiv til å regulere sykdommer og tilstander assosiert med inflammasjon, smerte og sentralnervesystemet. Uttrykket "regulering" er beregnet på å angi alle prosesser hvor det kan være en nedsettelse, avbrytelse eller stans av forløpet for sykdommene og tilstandene som er beskrevet her, men de indikerer ikke nødvendigvis en total eliminering av alle sykdoms- og tilstandssymptomer, men innbefatter profylaktisk behandling av sykdommene og tilstandene assosiert med inflammasjon, smerte og sentralnervesystemet.

En terapeutisk effektiv mengde kan lett bestemmes av den behandelende lege som fagmannen innen faget ved anvendelse av konvensjonelle teknikker og ved observering av resultater erholdt under analoge omstendigheter. Ved bestemmelse av den terapeutisk effektive mengde, dosen, tas et utall av faktorer i betraktning av den behandelende lege, innbefattende, men ikke begrenset til: arten av pattedyr; dets størrelse, alder og generelle helse; den spesifikke sykdom som er involvert; graden av eller innbefattelsen eller strengheten av sykdommen; responsen av den individuelle pasient; den bestemte forbindelse som administreres; administreringsmåte; biotilgjengelighetskarakteristika for det administrerte preparat; det valgte doseregime; anvendelse av ledsagende medikamentering og andre relevante omstendigheter.

En terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse av formel (1) er forventet å variere fra ca. 0,1 mg pr. kg kroppsvekt pr. dag (mg/kg/dag) til ca. 100 mg/kg/dag. Foretrukne mengder kan administreres av fagmannen.

Ved behandling av en pasient angrepet av de ovenfor beskrevne sykdommer og tilstander, kan en forbindelse av formel (1) administreres i enhver form eller måte som gjør forbindelsen biotilgjengelig i en terapeutisk effektiv mengde, innbefattende oral, inhalering og parenterale ruter. Eksempelvis kan forbindelsene av formel (1) administreres oralt, ved inhalering av en aerosol eller et tørt pulver, subkutant, intramuskulært, intravenøst, transdermalt, intranasalt,

rektalt, topisk og lignende. Oral- eller inhaleringsadministrering er generelt foretrukket for behandling av respiratoriske sykdommer, f.eks. astma. Fagmannen vedrørende fremstilling av formuleringer kan lett velge den riktige form og administreringsmåte avhengig av de bestemte karakteristika av den valgte forbindelse, den sykdom eller tilstand som skal behandles, graden av sykdommen eller tilstanden og andre relevante omstendigheter. [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. utgave, Mack Publishing Co. (1990)].

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres alene eller i form av et farmasøytisk preparat i kombinasjon med farmasøytisk akseptable bærere eller eksipienser, hvis mengde og art bestemmes av løseligheten og de kjemiske egenskaper av den valgte forbindelse, valget av administreringsrute og standard farmasøytisk praksis. Selv om forbindelsene ifølge oppfinnelsen er effektive i seg selv, kan de formuleres og administreres i form av deres farmasøytisk akseptable salter, slik som syreaddisjonssalter eller baseaddisjonssalter, av stabilitetsformål, hensiktsmessig krystallisering, forøket løselighet og lignende.

I en annen utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse farmasøytiske preparater omfattende en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse av formel (1) i blanding eller på annen måte i assosiasjon med én eller flere farmasøytisk akseptable bærere eller eksipienser.

De farmasøytiske preparater fremstilles på velkjent måte innen det farmasøytiske fag. Bæreren eller eksipiensten kan være et fast, halvfast eller væskeformig materiale som kan tjene som en bærer eller medium for den aktive bestanddel. Egnede bærere eller eksipienser er velkjent innen faget. Det farmasøytiske preparat kan tilpasses for oral, inhalering, parenteral eller topisk bruk og kan administreres til pasienten i form av tabletter, kapsler, aerosoler, inhaleringsmidler, stikkpillere, løsninger, suspensjoner eller lignende.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan administreres oralt, f.eks. med et inert fortynningsmiddel eller med en spiselig bærer. De kan være innelukket i gelatinkapsler eller sammenpresset til tabletter. For oral terapeutisk administrer-

ing, kan forbindelsene inkorporeres med eksipienser og anvendes i form av tabletter, pastiller, kapsler, eliksirer, suspensjoner, siruper, kjeks, tyggegummi og lignende. Disse preparater skal inneholde minst 4 % av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, den aktive bestanddel, men kan varieres avhengig av den bestemte form og kan hensiktsmessig være mellom 4 % til ca. 70 vekt-% av enheten. Mengden av forbindelsen tilstedeværende i preparater er slik at en egnet dose vil bli erholdt. Foretrukne preparater ifølge oppfinnelsen kan bestemmes av fagmannen.

Tablettene, pillene, kapslene, pastillene og lignende kan også inneholde én eller flere av følgende adjuvanser: bindemidler, slik som mikrokrySTALLinsk cellulose, gummi-tragant eller gelatin; eksipienser slik som stivelse eller laktose, oppbrytende midler, slik som alginsyre, Primogel, maisstivelse og lignende; smøremidler, slik som magnesiumstearat eller Sterotex; glidemidler, slik som kolloidalt silisiumdioksid; og søtningsmidler, slik som sukrose eller sakkarin, kan tilsettes eller et smaksgivende middel, slik som peppermynte, metylsalisylat eller appelsinsmak. Når enhetsdoseringsformen er en kapsel, kan den i tillegg til materialer av den ovenfor angitte type, inneholde en væskeformig bærer slik som polyetylenglykol eller en fettolje. Andre doseringsenhetsformer kan inneholde andre forskjellige materialer som modifierer den fysikalske form av doseringsenheten, f.eks. som belegg. Således kan tabletter eller piller belegges med sukker, skjellakk eller andre enteriske beleggingsmidler. En sirup kan inneholde, i tillegg til forbindelsene ifølge oppfinnelsen, sukrose som et søtningsmiddel, og visse konserveringsmidler, fargestoffer og smaksgivende midler. Materialer anvendt ved fremstilling av disse forskjellige preparater, skal være farmasøytisk rene og ikke-toksiske i de anvendte mengder.

For parenteral terapeutisk administrering kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse inkorporeres i en løsning eller suspensjon. Disse preparater skal inneholde minst 0,1 % av en forbindelse ifølge oppfinnelsen, men kan varieres til å være mellom 0,1 og ca. 50 % av vekten derav. Mengden av forbindelsen av formel (1) tilstedeværende i slike

preparater, er slik at en egnet dose vil bli oppnådd. Foretrukne preparater er i stand til å bli bestemt av fagmannen.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også administreres ved inhalering, slik som ved aerosol eller som tørt pulver. Avleveringen kan skje med en forvasket eller sammenpresset gass eller med et egnet pumpesystem som avgir forbindelsene ifølge oppfinnelsen, eller en formulering derav. Formuleringer for administrering ved inhalering av forbindelsene av formel (1) kan avgis i et enkelt fase-, bifase- eller trifasesystem. Et utall av systemer er tilgjengelig for administrering av aerosoler av forbindelsene av formel (1). Tørrpulverformuleringer fremstilles ved enten pelletisering eller maling av forbindelsen av formel (1) til en egnet partikkelstørrelse, eller ved blanding av den pelettiserte eller malte forbindelse av formel (1) med et egnet bærer-materiale, slik som laktose og lignende. Utlevering ved inhalering innbefatter nødvendigvis beholder, aktivatorer, ventiler, subbeholdere og lignende. Foretrukne aerosoler og tørrpulverformuleringer for administrering ved inhalering kan bestemmes av fagmannen.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også administreres topisk og når dette gjøres kan bæreren hensiktsmessig omfatte en løsning, salve eller gelbase. Basen kan f.eks. omfatte én eller flere av følgende: parafinolje, lanolin, polyetylenglykoler, bivoks, mineralolje, fortynningsmidler, slik som vann og alkoholer, og emulgeringsmidler og stabilisatorer. Typiske formuleringer kan inneholde en konsentrasjon av forbindelsen av formel (1) eller dets farmasøytiske salt på fra ca. 0,1 til ca. 10 % w/v (vekt pr. enhetsvolum).

Løsningene eller suspensjonene kan også inneholde én eller flere av følgende adjuvanter: sterile fortynningsmidler, slik som vann for injeksjon, saltvannsløsning, fettoljer, polyetylenglykoler, glyserol, propylenglykol eller andre syntetiske løsningsmidler; antibakterielle midler, slik som benzylalkohol eller metylparaben; antioksidanter, slik som askorbinsyre eller natriumbisulfitt; chelaterende midler, slik som etylendiamintetraeddiksyre; buffere, slik som acetater, sitrater eller fosfater, og midler for justering av tonisitet-

en, slik som natriumklorid eller dekstrose. Det parenterale preparat kan være innelukket i ampuller, engangssprøyter eller multiple doseampuller fremstilt av glass eller plast.

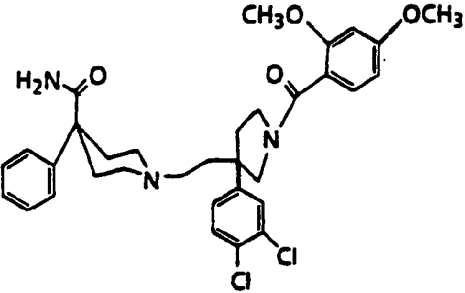
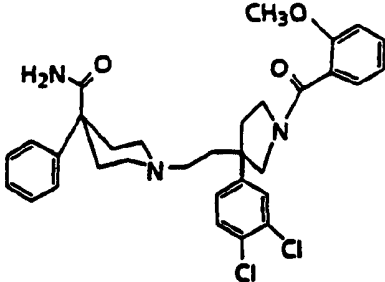
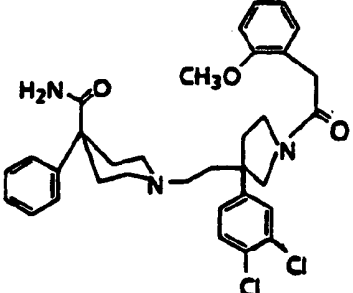
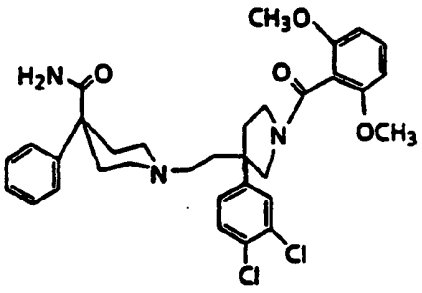
Antagonisme av jodert tachykininbinding til NK₁- og NK₂-reseptorer med antatte antagonist

NK₁-reseptoraffiniteten av foreslåtte tachykininantagonister ble evaluert i marsvinlunger (Keystone Biologicals, Cleveland, OH), affinitet for NK₂-reseptoren ble evaluert i HSKR-1-celler (som er mus-3T3-fibroblastere som uttrykker den humane fastetarm-NK₂-reseptor) og NK₃-reseptoraffinitet ble evaluert i friskt oppsamlet marsvin cerebralbark. Vevene eller cellene ble homogenisert med en Polytron i 15 volumer 50 mM Tris-HCl-buffer (pH 7,4, 4°C) og ble sentrifugert. Pelleten ble resuspendert i Tris-HCl-buffer og ble sentrifugert og pelleten ble vasket to ganger ved resuspending. Den sluttelige pellet ble resuspendert til en konsentrasjon på 40 mg/ml vev (marsvinlunge og cerebralbark) og 20 mg/ml celler i inkuberingsbuffer og ble opprettholdt ved romtemperatur i minst 15 min før bruk. Reseptorbinding ble startet ved tilsetning av 250 µl membranpreparat in duplo til 0,1 nM av følgende radioligander; ¹²⁵I-Bolton Hunter Lys-3-merket substans P; ¹²⁵jodhistidyl-1-neurokinin A og ¹²⁵I-Bolton Hunter-merket Lys-4 eledoisin i et sluttvolum på 500 µl buffer inneholdende 50 mM Tris-HCl (pH 7,4 ved romtemperatur), 0,1 % kvegserumalbumin, 2 mM MnCl₂, 40 µg/ml bacitracin, 4 µg/ml leupeptin og chymostatin, 1 µM tiorfan og forskjellige doser av de antatte tachykininantagonister. Inkuberingene ble utført ved romtemperatur i 90 min (NK₁-reseptorbestemmelser) eller 2 t (NK₂- og NK₃-reseptorbestemmelser) og bindingene ble avsluttet ved tilsetning av 50 nM Tris-HCl-buffer (pH 7,4, 4°C) og filtrering under vakuum gjennom GF/B-filtre på forhånd bløtgjort med 0,1 % polyetylenimin (NK₁-reseptorbestemmelser) eller 0,5 % kvegserumalbumin (NK₂- og NK₃-reseptorbestemmelser). Filterbundet radioaktivitet ble kvantifisert i en gammateller. Ikke-spesifikk binding ble definert som en binding i nærvær av 1 µM-substans P, neurokinin A eller eledoisin. Spesifikk binding ble betegnet ved subtrahering av ikke-spesifikk binding fra total binding. Konkurrering av jodert SP, NKA

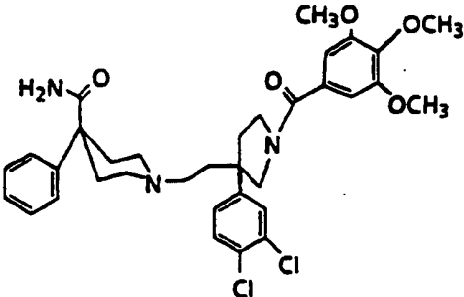
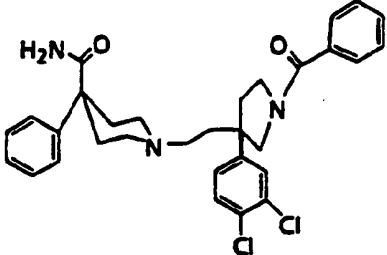
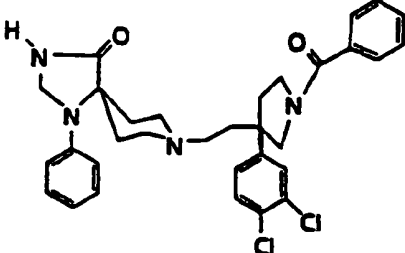
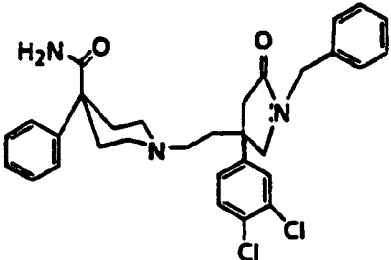
eller eledoisinbinding av testforbindelsene eller standarder ble uttrykt som en prosent av denne maksimale konkurrering. IC_{50} -verdier (nødvendig konsentrasjon for å inhibere 50 % av reseptorbinding) ble utviklet for hver av testforbindelsene ved ikke-lineær regresjon under anvendelse av et gjentatt kurvetilpasningsprogram (GraphPAD Inplot, San Diego, CA).

IC_{50} -verdier for de angjeldende forbindelser er angitt i tabell 2 og representerer middelveiden av flere forsøk. Flere av de angitte forbindelser, f.eks. eksempel 3, utviser høy affinitet for både NK_1 - og NK_2 -reseptorer så vel som for NK_3 -reseptorer.

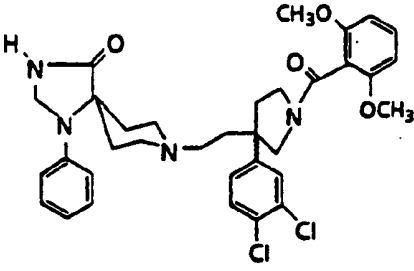
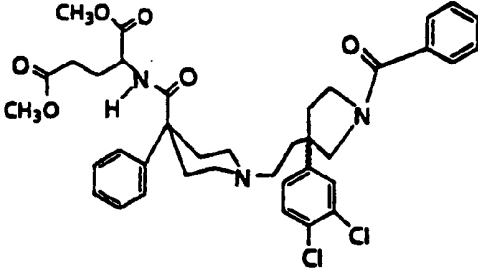
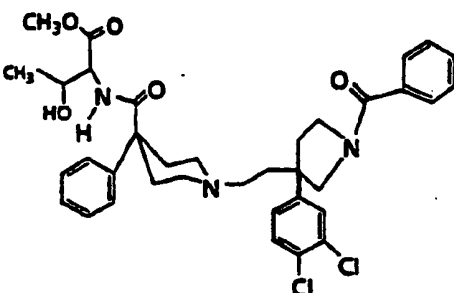
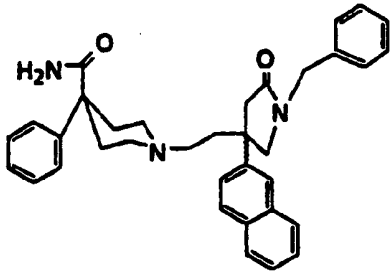
Tabell 2

EKSEMPEL	STRUKTUR	NK-2 IC ₅₀ (nM)	NK-1 IC ₅₀ (nM)	NK-3 IC ₅₀ (nM)
2		34	131	65
13		14	74	
4		74	48	41
5		41	20	65

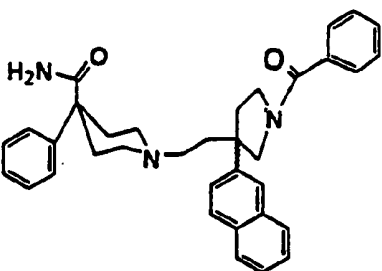
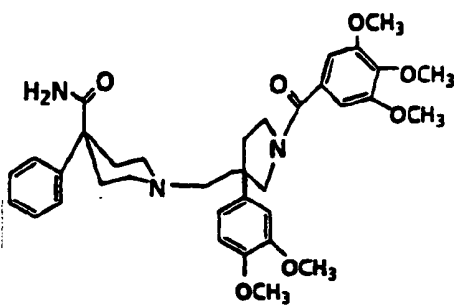
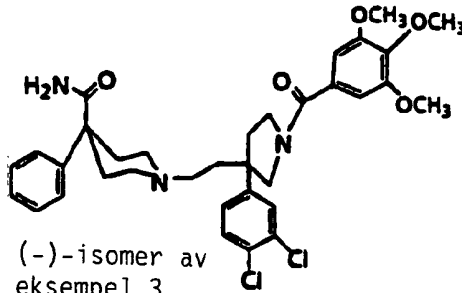
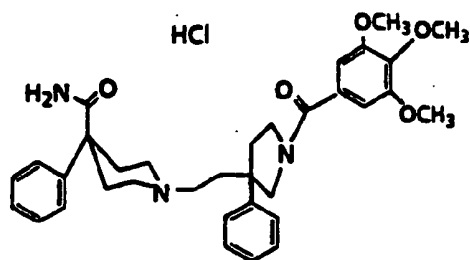
Tabell 2 (forts.)

EKSEMPEL	STRUKTUR	NK-2 IC ₅₀ (nM)	NK-1 IC ₅₀ (nM)	NK-3 IC ₅₀ (nM)
3		15	5	—
1		7	270	162
10		11	255	1191
11		127	196	203

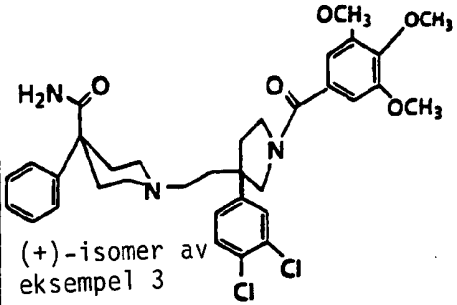
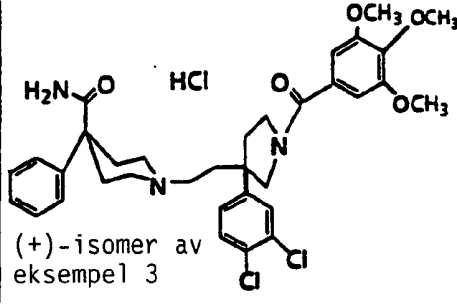
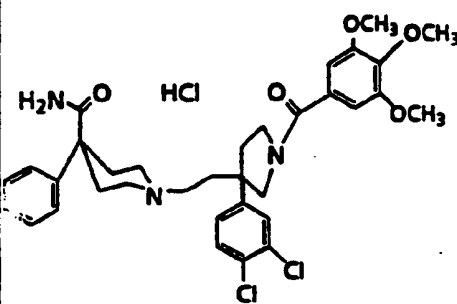
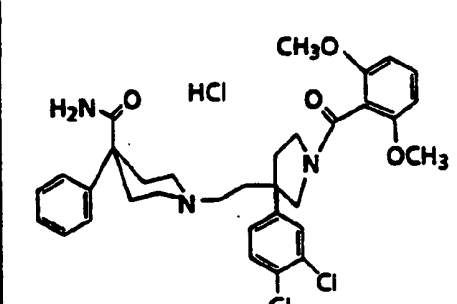
Tabell 2 (forts.)

EKSEMPEL	STRUKTUR	NK-2 IC ₅₀ (nM)	NK-1 IC ₅₀ (nM)	NK-3 IC ₅₀ (nM)
9		118	49	183
6		15	182	—
7		10	240	202
12		179	810	—

Tabell 2 (forts.)

EKSEMPEL	STRUKTUR	NK-2 IC ₅₀ (nM)	NK-1 IC ₅₀ (nM)	NK-3 IC ₅₀ (nM)
8		94	1480	—
23		2683	20,0	—
21	 (-)-isomer av eksempel 3	760	183	2304
22A	 HCl	1187	17,4	—

Tabell 2 (forts.)

EKSEMPEL	STRUKTUR	NK-2 IC ₅₀ (nM)	NK-1 IC ₅₀ (nM)	NK-3 IC ₅₀ (nM)
20	 (+)-isomer av eksempel 3	8,40	4,65	21
20A	 (+)-isomer av eksempel 3	7,93	2,99	—
3A	 (+)-isomer av eksempel 3	21	5,97	54,2
5A	 (+)-isomer av eksempel 3	40	20	—

Antagonisme av NK₁- og NK₂-reseptorformidlet fosfatidyl-
inositolomslag

Tachykininformidlet inositolfosfatakkumulering ble målt i UC11- eller SKLKB82#3-celler i nærvær og fravær av NK₁- eller NK₂-reseptorantagonister. Vevene ble inkubert i Krebs-Henseleit-buffer ved 37°C med 95 % O₂-5 % CO₂-gassing. Vevene ble deretter inkubert med frisk buffer inneholdende 100 µCi av myo-[2-³H(N)]inositol ved 37°C i 60 min med forsiktig gassing. Etter vasking to ganger i 5 ml romtemperaturs buffer inneholdende 10 mM LiCl, ble vevene inkubert i 30 min ved romtemperatur med en bufferforandring hvert 15. min. Buffer ble fjernet og Krebs-Henseleit-buffer (inneholdende 40 µg/ml bacitracin, 4 µg/ml hver av leupeptin og chymostatin, 0,1 % kvegserumalbumin og 10 mM hver av tiorfan og LiCl) ble tilsatt. Etter 15 min ble SP tilsatt til UC11-celler eller NKA til SKLKB82#3-celler til forskjellige konsentrasjoner for å starte reaksjonen. Etter inkubering i 60 min ved romtemperatur ble reaksjonen avsluttet ved tilsetning av 930 µl kloroform:metanol (1:2 på volumbasis) til hvert rør, etterfulgt av 310 µl kloroform og 310 µl dobbeltdestillert vann. Prøvene ble ristet, sentrifugert og 0,9 ml av den vandige (topp)fase ble fjernet og tilsatt til 2 ml ddH₂O. Blandingen ble ristet og fylt på en 50 % Bio-Rad AG 1-X8 (formiatform, 100-200 mesh) utbyttingskolonne (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA). Kolonnene ble vasket i rekkefølge med: 1) 10 ml dobbeltdestillert vann, 2) 5 ml 5 mM dinatriumtetraborat/60 mM natriumformiat og 3) 5 ml 1 M ammoniumformiat/0,1 M maursyre. Den tredje eluering ble oppsamlet og 1 ml ble telt i 7 ml scintillasjonsvæske. En 50 µl aliquot av den organiske (bunn)fase ble fjernet, ble tørket i en scintillasjonsampulle og telt i 7 ml scintillasjonsvæske.

Forholdet av DPM i den vandige fasealiquot (totalt inositolfosfater) til DPM i 50 µl organisk fasealiquot (totalt inkorporert [³H]inositol) ble beregnet for hver prøve. Data ble uttrykt som en prosent av den agonistfremkalte akkumulering av [³H]-inositolfosfater over basalnivåer. Forholdene i nærvær av testforbindelse og/eller standarder ble sammenlignet med forholdene for kontrollprøver (dvs. ingen stimulerende agonist). Doserresponskurver ble konstruert og testforbindelsenes evne

til å inhibere tachykininfremkalt fosfatidylinositolomslag ble bestemt ved hjelp av et dataprogram. Fig. 1 illustrerer eksempel 3 evne til å fremkalle doserelatert antagonisme av reseptorformidlet SP eller NKA-fremkalt PI-omslag i UC11- (fig. 1a) eller SKLKB82#3-celler (fig. 1b). Data er uttrykt som prosentvis stimulering av total inositolfosfatakkumulering over basalnivåer og normalisert til den maksimale respons fremkalt av SP. Disse data antyder at eksempel 3 ikke har noen agonistaktivitet og antagoniserer både NK_1 - (på UC11-celler) og NK_2 -reseptorer (på SKLKB82#3) i en doseavhengig måte. Schild-analyse ble utført under anvendelse av doseresponskurver (slik som de som er vist i fig 1a og 1b) under dannelsen av en verdi som er indikativ for styrken av en konkurrerende antagonist og er uttrykt som pA_2 , som er den negative logaritme av den molare konsentrasjon av antagonisten som reduserer effekten av en dose av agonist til halvparten av den som forventes ved dosen av agonisten. Tabell 3 inneholder data som viser evnen til forbindelsene ifølge eksempel 3A, eksempel 5A og eksempel 20 til å funksjonelt antagonisere effekten av SP eller NKA in vitro. Disse forbindelser antagoniserte både NK_1 - og NK_2 -reseptorer med nærmest ekvivalente mengder. Det er videre viktig å observere at ingen av forbindelsene alene stimulerte PI-omslag, hvilket antyder et fravær av agonistaktivitet.

Tabell 3

Tilsynelatende affiniteter av forbindelser
for tachykininreseptorer

FORBINDELSE	NK-1-reseptor		NK-2-reseptor	
	pA ₂	-FALL	pA ₂	-FALL
EKSEMPEL 3A	7,91 (7,71-8,23)	0,90 (0,65-1,15)	8,75 (7,78-9,72)	0,73 (0,49-0,97)
EKSEMPEL 5A	7,32 (4,84-9,80)	1,17 (0,41-1,93)	7,35 (6,93-7,77)	1,11 (0,99-1,23)
EKSEMPEL 20	8,19 (7,37-9,00)	1,03 (0,78-1,28)	8,67 (8,20-9,14)	1,00 (0,63-1,37)

Verdiene er middelveidier (95 % sikkerhetsgrenser) avledet fra Schild-analyse av 2-3 forsøk pr. forbindelse pr. reseptor.

Antagonisme av SP-fremkalt plasmaproteinutskillelse i marsvintrakea

SP-fremkalt proteinlekkasje via postkapillære venuler ble bestemt ved måling av Evans Blue-fargeakkumulering i marsvintrakea. Dyrene ble bedøvd med pentobarbital og deretter injisert med Evans Blue-farge (20 mg/kg, i.v., fremstilt i 0,9 % NaCl-løsning). Ett min etter fargeadministrering ble antagonist administrert (i.v.), etterfulgt av SP (0,3 nmol/kg, i.v.) og etter 5 min ble overskudd av fargestoff fjernet fra sirkulasjonen ved transkardiakperfusjon med 50 ml 0,9 % NaCl-løsning. Trakea og primær bronki ble fjernet, blottlagt tørt og veid. Fargestoffkvantifisering ble utført spektrofotometrisk (620 nm) etter ekstraksjon av vevene i formamid i 24 t ved 50°C. Verdiene ble subtrahert fra bakgrunn (bare fargestoff, ingen agonist). ED₅₀ (dose av forbindelse som inhiberer SP-fremkalt plasmaproteinutskillelse med 50 %) ble beregnet fra lineær regresjonsanalyse.

Fig. 2 illustrerer eksempel 3's evne til å produsere en doserelatert antagonisme av SP-fremkalt plasmaproteinutskillelse i marsvintrakea. Disse data antyder at eksempel 3 virker som en antagonist av NK₁-reseptorer *in vivo*.

Tabell 4, "antagonisme av SP-fremkalt plasmaproteinutskillelse i marsvinluftveier", inneholder data for forbindelsen ifølge eksempel 3 og dens (+)-enantiomer, forbindelsen ifølge eksempel 20A. Disse forbindelser er like kraftige NK-1-reseptorantagonister i dette system.

Tabell 4

Antagonisme av SP-fremkalt plasmaproteinutskillelse i marsvintrakea

FORBINDELSE	ED ₅₀ (mg/kg)
Eksempel 3A	0,17 (0,004-0,274)
Eksempel 20A	0,20 (0,004-0,31)

Verdiene er middelveier (95 % sikkerhetsgrenser). Forbind-

elsene ble injisert intravenøst 2 min før SP-administrering. ED₅₀-verdier er basert på minst 3 doser; minst 4 dyr ble anvendt pr. dose.

Antagonisme av NKA og kapsaicinfremkalt respiratoriske effekter i bevisste marsvin

In vivo-forsøk ble utført under anvendelse av Duncan Hartley hannmarsvin (250-350 g). Forandringer i bevisste pustemønstre ble overvåket i fire dyr samtidig under anvendelse av modifisert fullkroppspletysmografi bestående av fire små pleksiglassbokser, hver koblet til en referansebokse via Validyne DP 45-16 differensialtrykktransdusere. De fire bokser var utstyrt med et lufttilførselsrør (også anvendt for aerosolutlevering) og et luftutstrømningsrør. Tilførsels- og utstrømningsrørene var av samme lengde og snever diameter og gikk ut fra et felles tilførselskammer og ble utventilert til et felles utløpskammer. Dette system ble anvendt for å sikre at fluktuasjoner i tilførselsluft og atmosfæretrykk ville forbli i fase og bli eliminert fra nettosignalet av differensialtrykktransduserne. De analoge trykksignaler ble digitalisert via et Data Translation DT2821 A- til D-bord. Data ble oppsamlet i en hastighet på 100 prøver/sekund/dyr. Hver syklus av trykkforandring ble analysert under anvendelse av følgende parametere: stigende og fallende kurve bestemt mellom minimums- og maksimumstrykk, forholdet mellom stigende og fallende kurve og størrelsesorden av forandringen mellom begynnelsesbunntrykk og toppsyklustrykk. Under anvendelse av disse verdier (og observasjon av dyrene) ble trykksyklusene karakterisert i normale pustinger, tvungne utpustninger (tydelig ved abdominal heving), signifikante, respiratoriske hendelser (SRE; vanligvis hoste, mindre ofte nysing eller gisp som var karakterisert ved forbigående, ekstremt store trykkøkninger som var skillbare fra støy) og bevegelse/støy med en PCAT 286 kjørt med et System V UNIX-operasjonssystem. Dyspnea ble definert som en signifikant, forlenget økning i pletysmograftrykk, som var assosiert med en observerbar skiftning til åndenød i dyret.

Under forløpet av et typisk forsøk hvori luftveisreaksjonsevne på forskjellige bronkosammentrekkende midler ble

undersøkt, ble aerosoler avgitt i 19 min (0,33 ml/min) under en DeVilbiss Ultraneb 99 ultrasonisk forstøver og dyrene ble overvåket under dette tidsrom. Før forstøvning ble et 1 minutts hvilepusting nedtegnet for å etablere et grunnlinjetrykk. I preliminare forsøk ble forskjellige konsentrasjoner av de bronkokonstriktive midler evaluert og den konsentrasjon ble valgt som maksimerte antallet av dyr som utviste dyspnea, men minimerte strengtheten av responsen. Neurokinin A ble således utlevert ved en sluttkonsentrasjon på 0,05 % og kapsaicin 0,001 %. Bæreren for forstøvning av alle bronkokonstriktive midler var fosfatbuffret saltvann (pH 7,4) som ikke fremkalte noen respiratorisk effekt i seg selv. Antatte tachykininantagonister ble administrert enten (i.v.) 20 min før starten av aerosoleksponering eller oralt 1 t før starten (til marsvin etter fasting over natten).

"Antagonisme av NKA-fremkalte, respiratoriske effekter i bevisste marsvin", tabell 6, illustrerer effekten av forbindelsene ifølge eksempel 3, eksempel 20A og eksempel 5A på de respiratoriske effekter fremkalt av NKA-aerosol. Alle forbindelser reduserte effekten av NKA-aerosol som antydte ved en reduksjon i antall dyr som utviste dyspnea i respons på tachykinin eller en økning i tidsperioden (eller mengden av aerosol) som var nødvendig for å fremkalle dyspnearesponsen. Disse effekter var doseavhengige, dvs. jo høyere dosen av forbindelsen var, jo større svekkelse av NKA-formidlet effekt. Disse data indikerer at disse forbindelser er i stand til å fremkalle NK₂-reseptorantagonisme i marsvin in vivo.

Tabell 6

Modulering av respiratoriske effekter fremkalt av
NKA-aerosol i bevisste marsvin

BEHANDLING	DYSPNEA-FOREKOMST	DYSPNEA-START (sek)
BÆRER	100 % (37/37)	397 ± 29,5
Eksempel 3		
5 mg/kg	86 % (6/7)	394 ± 32
10 mg/kg	60 % (6/10)	801 ± 104
Eksempel 20A		
1 mg/kg	100 % (10/10)	451 ± 30
5 mg/kg	90 % (9/10)	706 ± 82
10 mg/kg	70 % (7/10)	829 ± 105
Eksempel 5A		
5 mg/kg	60 % (3/5)	654 ± 37
10 mg/kg	54 % (7/13)	608 ± 65

Forbindelser ble administrert 20 min før initiering av NKA-aerosol (0,05 %). Verdiene for hver behandling representerer middelerverdien og SEM av data fra 5-37 dyr pr. dose.

Kapsaicinaerosol er kjent for å aktivere frigivelse av tachykininene SP og NKA fra sensoriske nerver i luftveiene i marsvin, som deretter kan virke på NK₁- og NK₂-reseptorene for å fremkalle respiratoriske effekter. Evnen til forbindelsene ifølge eksempel 3A og eksempel 20A til å svekke kapsaicinfremkalte, respiratoriske effekter, vist i tabell 7a, er utledet fra deres evne til å redusere forekomst av dyspnea,

forlenge starten av responsen og redusere antallet av hostinger/gisp som finner sted under aerosoleksponering. Forbindelsen ifølge eksempel 3A så vel som forbindelsen ifølge eksempel 5, antagoniserer også effekten av kapsaicinaaerosol når de administreres oralt som vist i tabell 7b. Disse data antyder at forbindelsene ifølge eksempel 3A, eksempel 20A og eksempel 5 inhiberer de endogene tachykininer frigitt av kapsaicinaaerosol som fremkaller respiratoriske forandringer i bevisste marsvin in vivo.

Tabell 7a

Modulering av respiratoriske effekter fremkalt av kapsaicinaerosol i bevisste marsvin:
intravenøs administrering av antatte tachykininantagonister

BEHANDLING	DYSPNEA-FOREKOMST	DYSPNEA-START (sek)	MAKSIMAL TRYKKØKNING (mm H ₂ O)	SRE-tall*
Bærer	100 % (60/60)	286 ± 14,3	1,09 ± 0,05	10,4 ± 0,88
Eksempel 3A				
10 mg/kg	89 % (7/8)	480 ± 80	0,83 ± 0,18	8,50 ± 1,9
Eksempel 20A				
1 mg/kg	77,8 % (7/9)	331 ± 22	1,0 ± 0,1	9,9 ± 2,7
2,5 mg/kg	100 % (10/10)	426 ± 57	0,6 ± 0,1	8,3 ± 1,6
5 mg/kg	44,4 % (4/9)	597 ± 186	0,8 ± 0,06	4,4 ± 1,9
10 mg/kg	55,6 % (5/9)	592 ± 71	0,8 ± 0,1	3,3 ± 1,1

Verdiene er middelveidien og SEM av data avledet fra antall dyr angitt i parentes. Antatte tachykininantagonister ble administrert intravenøst 20 min før initiering av kapsaicinaerosol (0,001 %). *SRE-tall indikerer antall hostinger/gisp som fant sted under den 19 minutters lange kapsaicineksponeringsperiode.

Tabell 7b

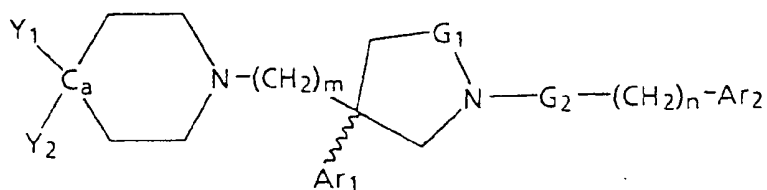
Modulering av respiratoriske effekter fremkalt av kapsaicinaerosol i bevisste marsvin:
oral administrering av antatte tachykininantagonister

BEHANDLING	DYSPNEA-FOREKOMST	DYSPNEA-START (sek)	MAKSIMAL TRYKKØKNING (mm H ₂ O)	SRE-tall*
Bærer	100 % (28/28)	335 ± 32	0,8 ± 0,0	7,9 ± 1,1
Eksempel 3A				
25 mg/kg	80 % (8/10)	424 ± 120	0,7 ± 0,2	4,6 ± 1,0
50 mg/kg	70 % (7/10)	434 ± 152	0,4 ± 0,1	2,8 ± 0,8
100 mg/kg	50 % (5/10)	360 ± 120	0,4 ± 0,1	2,1 ± 0,5
Eksempel 5				
25 mg/kg	66,7 % (6/9)	253 ± 47	0,7 ± 0,1	4,4 ± 1,2
50 mg/kg	85,7 % (6/7)	384 ± 85	0,5 ± 0,1	4,9 ± 1,9

Verdiene er middelveidien og SEM av data avledet fra antall dyr angitt i parentes. Antatte tachykininantagonister ble administrert oralt 1 t før initiering av kapsaicinaerosol (0,001 %). *SRE-tall indikerer antall hostinger/gisp som fant sted under den 19 minutters lange kapsaicin-eksponeringsperiode.

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse,
karakterisert ved formelen



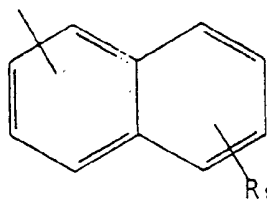
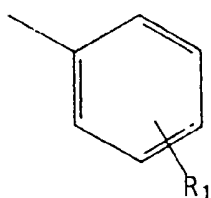
hvor

G_1 er $-\text{CH}_2-$ og G_2 er $-\text{C}(\text{O})-$ eller G_1 er $-\text{C}(\text{O})-$ og G_2 er $-\text{CH}_2-$;

m er 2 eller 3;

n er 0 eller 1;

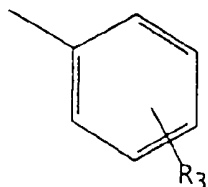
Ar_1 er et radikal valgt fra gruppen:



hvor

R_1 er fra 1 til 3 substituenten hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, hydroksy, CF_3 , C_1 - C_6 -alkyl og C_1 - C_6 -alkoksy;

Ar_2 er et radikal:



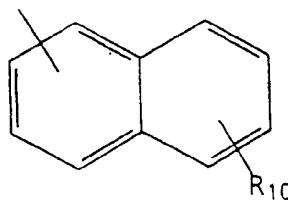
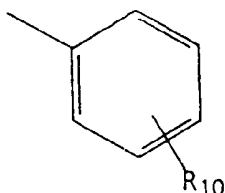
hvor

R_3 er fra 1 til 3 substituenten hver uafhængig valgt fra gruppen bestående af hydrogen, halogen, C_1 - C_6 -alkyl og C_1 - C_6 -alkoxy;

Y_1 er, når den er valgt individuelt, $-C(O)NHR_5$,
hvor

R_5 er valgt fra gruppen bestående af hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, 3-hydroxy-2-butyryl- C_1 - C_6 -alkylester, 2-glutaryl- C_1 - C_6 -alkylester og $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$;

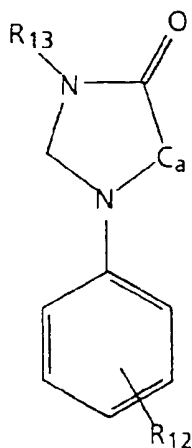
Y_2 er, når den er valgt individuelt, et radikal valgt fra gruppen



hvor

R_{10} er fra 1 til 3 substituenten hver uafhængig valgt fra gruppen bestående af hydrogen; eller

Y_1 og Y_2 sammen med deres bundne karbon, danner en spiro-syklisk ring



hvor

det bundne karbon er C_a ;

R_{12} er fra 1 til 3 substituenten hver uafhængig
valgt fra gruppen bestående af hydrogen;

R_{13} er hydrogen;

eller stereoisomerer eller farmasøytisk akseptabelt salt
derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1,
karakteriseret ved at m er 2.

3. Forbindelse ifølge krav 1,
karakteriseret ved at G_1 er $-CH_2-$ og G_2 er
 $-C(O)-$.

4. Forbindelse ifølge krav 1,
karakteriseret ved at G_1 er $-C(O)-$ og G_2 er
 $-CH_2-$.

5. Forbindelse ifølge krav 1,
karakteriseret ved at forbindelsen er (+)-
eller (-)-8-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(2,6-dimetoksybenzoyl)-
pyrrolidin-3-yl]-etyl]-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-
on,

(+)- eller (-)-1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(3,4,5-
trimetoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-
karboksylsyreamid,

(+)- eller (-)-1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(2,6-di-
metoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-
karboksylsyreamid,

(+)- eller (-)-1-(2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-[2-(2-
metoksyfenyl)-acetyl]-pyrrolidin-3-yl]-etyl)-4-fenyl-piperi-
din-4-karboksylsyreamid,

(+)- eller (-)-1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(2-
metoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-
karboksylsyreamid,

(+)- eller (-)-1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(2,4-di-
metoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-
karboksylsyreamid,

(+)- eller (-)-2-[(2-[1-benzoyl-3-(3,4-diklor-fenyl)-

pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karbonyl)-amino]-pentandisyredimetyler,

(+)- eller (-)-1-[2-[1-benzyl-3-(3,4-diklor-fenyl)-5-okso-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid,

(+)- eller (-)-1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(benzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid,

(+)- eller (-)-8-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-benzoyl-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-1-fenyl-1,3,8-triaza-spiro[4,5]-dekan-4-on,

(+)- eller (-)-2-[(1-(2-[1-benzoyl-3-(3,4-diklor-fenyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl)-4-fenyl-piperidin-4-karbonyl)-amino]-3-hydroksysmørsyremetyler,

(+)- eller (-)-1-[1-benzyl-3-naftalen-2-yl-5-okso-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid,

(+)- eller (-)-1-[2-(1-benzoyl-3-naftalen-2-yl-pyrrolidin-3-yl)-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid,

(+)- 1-[2-[3-(3,4-diklor-fenyl)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenylpiperidin-4-karboksylsyreamid,

(-)-1-[2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenylpiperidin-4-karboksylsyreamid,

(+)- eller (-)-1-[2-[3-fenyl-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid,

(+)- eller (-)-1-[2-[3-(3,4-dimetoksyfenyl)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenylpiperidin-4-karboksylsyreamid,

(+)- eller (-)-1-[2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3,5-bis-(trifluormetyl)-benzoyl)pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyreamid,

(+)- eller (-)-1-[2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3,5-dimetoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenylpiperidin-4-karboksylsyreamid,

(+)- eller (-)-1-[2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenyl-piperidin-4-karboksylsyre-(2-dimetyl-aminoetyl)-amid,

(+)- eller (-)-1-[2-[3-(3,4-diklorfenyl)-1-(3-metoksybenzoyl)-pyrrolidin-3-yl]-etyl]-4-fenylpiperidin-4-karboksytsyreamid eller en blanding derav.

6. Farmasøytisk preparat, karakterisert ved at det omfatter en forbindelse ifølge krav 1 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

7. Farmasøytisk preparat, karakterisert ved at det omfatter en forbindelse ifølge ett av kravene 2-5 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

8. Anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1-5 og en farmasøytisk akseptabel bærer for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av neurogene, inflammatoriske sykdommer og tilstander.

9. Anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1-5 og en farmasøytisk akseptabel bærer for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av astma.

10. Anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1-5 og en farmasøytisk akseptabel bærer for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av smerte.

11. Anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1-5 og en farmasøytisk akseptabel bærer for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av respiratorisk sykdom.

12. Anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge ett av kravene 1-5 og en farmasøytisk akseptabel bærer for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av hoste.