



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 313143

(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 D 471/06, 498/06, A 61 K 31/47

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19994268	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1998.03.03, PCT/EP98/01296
(22) Inng. dag	1999.09.02	(85) Videreføringsdag	1999.09.02
(24) Løpedag	1998.03.03	(30) Prioritet	1997.03.10, EP, 97200708
(41) Alm. tilgj.	1999.11.08		1997.03.10, EP, 97200709
(45) Meddelt dato	2002.08.19		

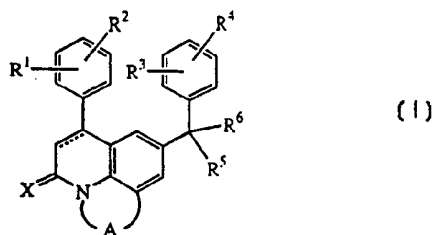
(71) Patenthaver	Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, BE
(72) Oppfinner	Marc Gaston Venet, F-92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9, FR Patrick René Angibaud, F-92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9, FR Yannick Aimé Eddy Ligny, Issy-les-Moulineaux, FR Virginie Sophie Poncelet, Issy-les-Moulineaux, FR Gérard Charles Sanz, F-92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9, FR
(74) Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, 0306 Oslo

(54) Benevnelse **Farnesyltransferase-inhiberende 1,8-annelerte kinolinonderivater substituert med N- eller C-bundede imidazoler**

(56) Anførte publikasjoner GB 1394373

(57) Sammendrag

Denne oppfinnelse vedrører forbindelser med formel (I)



de farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter og de stereokjemisk isomere former derav, hvor den stiplede linje representerer en valgfri binding; X er oksygen eller svovel; -A- er et bivalent radikal med formel; R¹ og R² er hver uavhengig hydrogen, hydroksy, halo, cyan, C₁₋₆-alkyl, trihalometyl, trihalometoksy, C₂₋₆-alkenyl, C₁₋₆-alkyl-oksy, hydroksy-C₁₋₆-alkyloksy, C₁₋₆-alkyloksy-C₁₋₆-alkyl-oksy, C₁₋₆-alkyloksykarbonyl, amino-C₁₋₆-alkyloksy, mono- eller di(C₁₋₆-alkyl)amino-C₁₋₆-alkyloksy, Ar, Ar-C₁₋₆-alkyl, Ar-oksy, Ar-C₁₋₆-alkyloksy; eller når R¹ og R² i nærliggende stillinger tas sammen, kan danne et bivalent radikal; R³ og R⁴ er hver uavhengig hydrogen, halo, cyan, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyloksy, Ar-oksy, C₁₋₆-alkyltio, di-(C₁₋₆-alkyl)amino, trihalometyl, trihalometoksy; eller når R³ og R⁴ i nærliggende stillinger tas sammen, kan danne et

bivalent radikal; R^5 er en imidazol substituert med hydrogen eller C_{1-6} -alkyl; R^6 er hydrogen, hydroksy, halo, cyan, valgfritt substituert C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyloksykarbonyl eller Ar; eller et radikal med formel $-O-R^7$, $-S-R^8$, $-N-R^8R^9$; og Ar er valgfritt substituert fenyl; som har farnesyltransferaseinhiberende aktivitet; deres fremstilling, sammensetninger inneholdende dem og deres anvendelse som en medisin.

Foreliggende oppfinnelse vedrører 1,8-annelerte 2-kinolin-
onderivater, fremstilling derav, farmasøytiske sammenset-
ninger omfattende de nye forbindelser og deres fremstil-
ling, anvendelse av disse forbindelser for fremstilling av
5 en medisin, samt intermediater for fremstilling av forbin-
delsene og deres fremstilling.

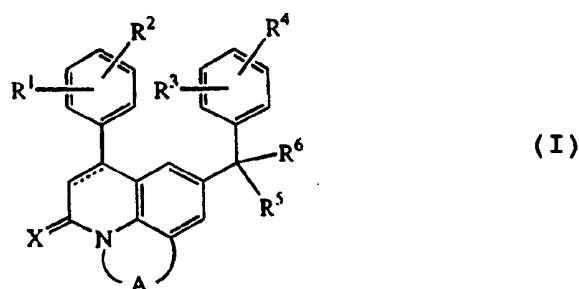
Onkogener koder ofte for proteinkomponenter i signaltrans-
duksjonsveiene som fører til stimulering av cellevekst og
10 mitogenese. Onkogen ekspresjon i dyrkede celler fører til
cellulær transformasjon, karakterisert ved cellenes evne
til å vokse i myk agar, og veksten av celler som tette sen-
tre som mangler kontaktinhiberingen utvist av ikke-trans-
formerte celler. Mutasjon og/eller overekspresjon av visse
15 onkogener er ofte forbundet med human cancer. En spesiell
gruppe onkogener er kjent som *ras*, hvilke er blitt identi-
fisert i pattedyr, fugler, insekter, bløtdyr, planter, sopp
og gjær. Familien av pattedyr-*ras*-onkogener består av tre
hovedmedlemmer ("isoformer"): H-*ras*-, K-*ras*- og N-*ras*-
20 onkogener. Disse *ras*-onkogener koder for svært beslektede
proteiner generisk kjent som p21^{ras}. Med en gang de er knyt-
tet til plasmamembraner, vil de mutante eller onkogene
former av p21^{ras} gi et signal til transformasjonen og ukon-
trollert vekst av maligne tumorceller. For å oppnå dette
25 transformasjonspotensialet må forløperen av p21^{ras}-onko-
proteinet undergå en enzymatisk katalysert farnesylering av
cysteinresten lokalisert i et karboksylterminalt tetra-
peptid. Derfor vil inhibitorer av enzymet som katalyserer
denne modifikasjon, farnesylproteintransferase, forhindre
30 membranbindingen av p21^{ras} og blokkere den avvikende vekst
av *ras*-transformerte tumorer. Således er det generelt ak-
septert i faget at farnesyltransferaseinhibitorer kan være
nyttige som anticancermidler for tumorer hvor *ras* bidrar
til transformasjon.

Fordi muterte onkogene former av *ras* ofte finnes i mange humane cancertyper, mest merkbart i mer enn 50 % av colon- og pankreaskarsinomer (Kohl et al., Science, vol. 260, 1834-1837, 1993), er det blitt foreslått at farnesyltransferaseinhibitorer kan være svært nyttige mot disse typer cancer.

I EP-0 371 564 er det beskrevet (1*H*-azol-1-ylmetyl)substituerte kinolin- og kinolinonderivater, hvilke undertrykker plasmaelimineringen av retinosyrer. Noen av disse forbindelser har også evnen til å inhibere dannelsen av androgener fra progestiner og/eller inhibere virkningen av aromataseenzymkomplekset.

Det er uventet blitt funnet at de foreliggende nye forbindelser, som alle har en fenylsubstituent i 4-stillingen i den 1,8-annelerte 2-kinolinonenhet som bærer en nitrogen- eller karbonbundet imidazol, viser farnesylproteintransferaseinhiberende aktivitet.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser med formel:



et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt eller en stereokjemisk isomer form derav, hvor:
den stiplede linje representerer en valgfri binding;
X er oksygen eller svovel;
-A- er et bivalent radikal med formel:

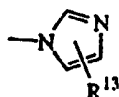
-CH=CH- (a-1),
 -CH₂-CH₂- (a-2),
 -CH₂-CH₂-CH₂- (a-3), -CH=N- (a-8),
 -CH₂-O- (a-4), -N=N- (a-9) eller
 5 -CH₂-CH₂-O- (a-5), -CO-NH- (a-10);

hvor et hydrogenatom valgfritt kan være erstattet av C₁₋₄-alkyl eller Ar¹;

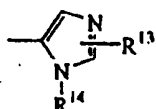
R¹ og R² er hver uavhengig hydrogen, halo, C₁₋₆-alkyl;

10 R³ og R⁴ er hver uavhengig hydrogen, halo, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyloksy;

R⁵ er et radikal med formlene:



(d-1).



(d-2).

15 hvor R¹³ er hydrogen eller C₁₋₆-alkyl;

R¹⁴ er hydrogen eller C₁₋₆-alkyl;

R⁶ er hydrogen, hydroksy, halo, eller et radikal med formel:



20 hvor

R⁸ er hydrogen;

R⁹ er hydrogen;

og Ar¹ er fenyl.

25 R¹³ kan også være bundet til ett av nitrogenatomene i imidazolringen med formel (d-1).

Som anvendt i de foregående definisjoner og heretter, er halo generisk for fluor, klor, brom og jod; C₁₋₄-alkyl definerer rettkjedede og forgrenede, mettede hydrokarbonradikaler som har fra 1 til 4 karbonatomer, slik som f.eks.
 30 metyl, etyl, propyl, butyl, 1-metyletyl, 2-metylpropyl og lignende; C₁₋₆-alkyl inkluderer C₁₋₄-alkyl og de høyere homo-

loger derav som har 5-6 karbonatomer, slik som f.eks. pentyl, 2-metylbutyl, heksyl, 2-metylphenyl og lignende.

De farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter som nevnt
5 ovenfor er ment å omfatte de terapeutisk aktive, ikke-toksiske syreaddisjonssaltformer som forbindelsene med formel (I) er i stand til å danne. Forbindelsene med formel (I), hvilke har basiske egenskaper, kan konverteres til sine farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter ved å behandle
10 baseformen med en passende syre. Passende syrer omfatter f.eks. uorganiske syrer, slik som hydrohalosyrer, f.eks. saltsyre eller hydrobromsyre; svovelsyre; salpetersyre; fosforsyre og lignende syrer; eller organiske syrer, slik som f.eks. eddiksyre, propansyre, hydroksyeddiksyre, melkesyre, pyrodruesyre, oksalsyre, malonsyre, ravsyre (det vil
15 si butandisyre), maleinsyre, fumarsyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre, cyklamasyre, salisylsyre, p-amino-salisylsyre, pamoinsyre og lignende syrer.

20 Begrepet syreaddisjonssalter omfatter også hydratene og løsemiddeladdisjonsformene som forbindelsene med formel (I) er i stand til å danne. Eksempler på slike former er f.eks. hydrater, alkoholater og lignende.

25 Begrepet stereokjemisk isomere former av forbindelser med formel (I), som anvendt her, definerer alle mulige forbindelser laget av de samme atomer bundet med den samme sekvens av bindinger, men som har forskjellige tredimensjonale strukturer som ikke er ombyttbare, som forbindelsene
30 med formel (I) kan besitte. Med mindre annet er nevnt eller indikert, omfatter den kjemiske betegnelse av en forbindelse blandingen av alle mulige stereokjemisk isomere former som forbindelsen kan ha. Blanding kan inneholde alle diastereomerer og/eller enantiomerer av basismolekylstrukturen av forbindelsen. Alle stereokjemisk isomere former av
35

forbindelsene med formel (I) både i ren form og i tette blandinger med hverandre er ment å bli omfattet innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse.

5 Noen av forbindelsene med formel (I) kan også eksistere i sine tautomere former. Slike former, selv om de ikke er eksplisitt indikert i formelen ovenfor, er ment å være inkludert innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse.

10 Når -A- er et bivalent radikal med formel (a-4), (a-5) eller (a-8), er CH₂- eller CH-enheten i det bivalente radikal fortrinnsvis bundet til nitrogenatomet i 2-kinolinonenheten av forbindelsene med formel (I) eller intermediatene av formlene (II), (IV), (VI) og (VII).

15 Når begrepet "forbindelser med formel (I)" anvendes heretter, er det ment også å inkludere de farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter og alle stereoisomere former. En gruppe interessante forbindelser består av de forbindelser med formel (I) hvor én eller flere av de følgende restriksjoner gjelder:

- a) den stiplede linje representerer en valgfri binding;
- b) X er O eller S;
- c) R¹ og R² er hver uavhengig valgt fra hydrogen, halo, C₁₋₆-alkyl;
- 25 d) R³ og R⁴ er hver uavhengig valgt fra hydrogen, halo, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyloksy;
- e) R⁵ er et radikal med formel (d-1), hvor R¹³ er hydrogen eller C₁₋₆-alkyl; eller R⁵ er et radikal med formel (d-2), hvor R¹³ er hydrogen eller C₁₋₆-alkyl, og R¹⁴ er
- 30 hydrogen eller C₁₋₆-alkyl;
- f) R⁶ er hydrogen, hydroksy, halo eller amino;
- g) -A- er (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-8), (a-9) eller (a-10).

En spesiell gruppe av forbindelser består av de forbindelser med formel (I) hvor den stiplede linje representerer en binding; X er O eller S; R^2 er hydrogen, og R^1 er halo, fortrinnsvis klor, spesielt 3-klor; R^4 er hydrogen, og R^3 er halo, fortrinnsvis klor, spesielt 4-klor; R^5 er et radikal med formel (d-1), hvor R^{13} er hydrogen eller C_{1-4} -alkyl; og R^6 er hydrogen.

En annen spesiell gruppe av forbindelser består av de forbindelser med formel (I) hvor den stiplede linje representerer en binding; X er O eller S; R^2 er hydrogen, og R^1 er halo, fortrinnsvis klor, spesielt 3-klor; og R^4 er hydrogen, og R^3 er halo, fortrinnsvis klor, spesielt 4-klor; R^5 er et radikal med formel (d-2), hvor R^{13} er hydrogen eller C_{1-4} -alkyl, og R^{14} er hydrogen eller C_{1-4} -alkyl; R^6 er hydrogen, hydroksy, halo eller amino.

Foretrukne forbindelser er de forbindelser med formel (I) hvor den stiplede linje representerer en binding; X er oksygen; R^1 er 3-klor; R^2 er hydrogen; R^3 er 4-klor; R^4 er hydrogen; R^5 er et radikal med formel (d-1), hvor R^{13} er hydrogen eller C_{1-4} -alkyl; R^6 er hydrogen; og -A- er (a-1), (a-2) eller (a-3).

Andre foretrukne forbindelser er de forbindelser med formel (I) hvor den stiplede linje representerer en binding; X er oksygen; R^1 er 3-klor; R^2 er hydrogen; R^3 er 4-klor; R^4 er hydrogen; R^5 er et radikal med formel (d-2), hvor R^{13} er hydrogen, og R^{14} er C_{1-4} -alkyl; R^6 er amino; og -A- er (a-1), (a-2) eller (a-3).

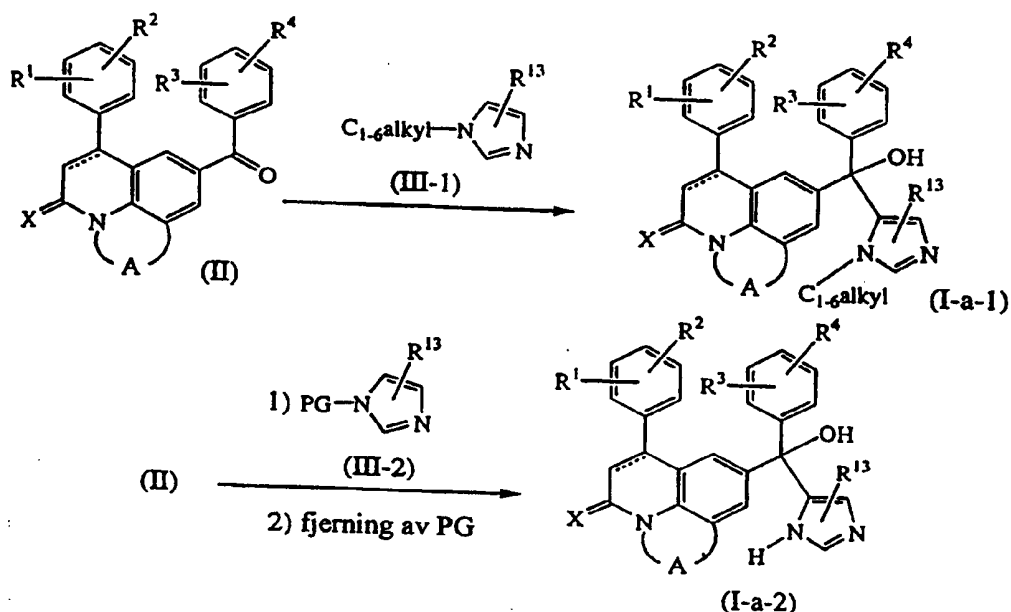
De mest foretrukne forbindelser med formel (I) er:

7-(3-klorfenyl)-9-[(4-klorfenyl)-1H-imidazol-1-ylmetyl]-2,3-dihydro-1H,5H-benzo[ij]kinolizin-5-on,
7-(3-klorfenyl)-9-[(4-klorfenyl)-1H-imidazol-1-ylmetyl]-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]kinolin-4-on,

8-[amino-(4-klorfenyl)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-6-(3-klorfenyl)-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]kinolin-4-on
og

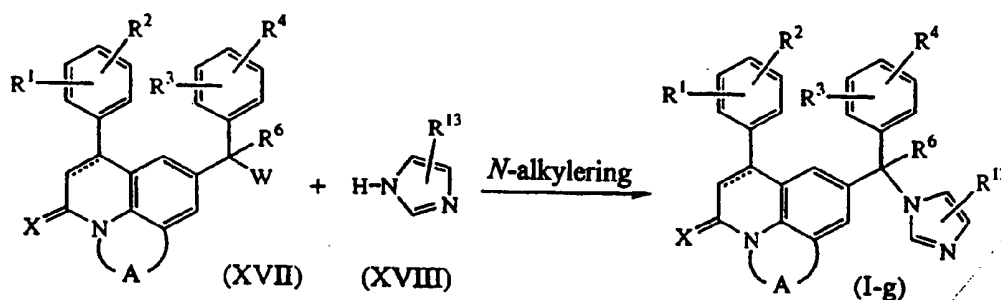
8-[amino-(4-klorfenyl)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-6-(3-klorfenyl)-2,3-dihydro-1H,5H-benzo[ij]kinolizin-5-on,
de stereoisomere former og de farmasøytisk akseptable syre-
addisjonssalter derav.

Forbindelsene med formel (I), hvor R^6 er hydroksy og R^5 er
et radikal med formel (d-2), hvor R^{14} er C_{1-6} -alkyl, refe-
reres til som forbindelser med formel (I-a-1) og kan frem-
stilles ved å reagere et intermediatketon med formel (II)
med et intermediat med formel (III-1). Reaksjonen krever
nærværet av en egnet sterk base, slik som f.eks. butyl-
litium, i et passende løsemiddel, slik som f.eks. tetra-
hydrofuran, og nærværet av et hensiktsmessig silanderivat,
slik som f.eks. trietylklorsilan. Under opparbeidings-
prosedyren hydrolyseres et intermediatsilanderivat. Andre
prosedyrer med beskyttelsesgrupper analoge med silanderi-
vater kan også anvendes.



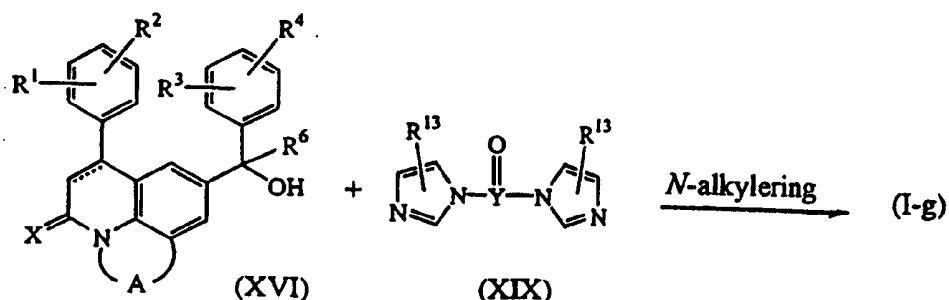
Forbindelsene med formel (I), hvor R^6 er hydroksy og R^5 er et radikal med formel (d-2), hvor R^{14} er hydrogen, refereres til som forbindelser med formel (I-a-2) og kan fremstilles ved å reagere et intermediatketon med formel (II) med et intermediat med formel (III-2), hvor PG er en beskyttelsesgruppe, slik som f.eks. en sulfonylgruppe, f.eks. en dimetylaminosulfonylgruppe, hvilken kan fjernes etter addisjonsreaksjonen. Reaksjonen utføres analogt med fremstillingen av forbindelser med formel (I-a-1), etterfulgt av fjerning av beskyttelsesgruppen PG, og gir forbindelser med formel (I-a-2).

Forbindelser med formel (I-g), definert som forbindelser med formel (I) hvor R^5 representerer et radikal med formel (d-1), kan fremstilles ved å N-alkylere et intermediat med formel (XVIII) med et intermediat med formel (XVII), hvor W er en passende utgående gruppe, slik som f.eks. klor, brom, metansulfonyloksy eller benzensulfonyloksy. Reaksjonen kan utføres i et reaksjonsinert løsemiddel, slik som f.eks. acetonitril, og valgfritt i nærvær av en egnet base, slik som f.eks. natriumkarbonat, kaliumkarbonat eller trietylamin. Omrøring kan øke reaksjonshastigheten. Reaksjonen kan hensiktsmessig utføres ved en temperatur som strekker seg mellom romtemperatur og reaksjonsblandingens refluksstemperatur.



Forbindelser med formel (I-g) kan også fremstilles ved å N-alkylere et intermediat med formel (XIX), hvor Y er karbon eller svovel, slik som f.eks. et 1,1'-karbonyldiimidazol, med et intermediat med formel (XVI).

5

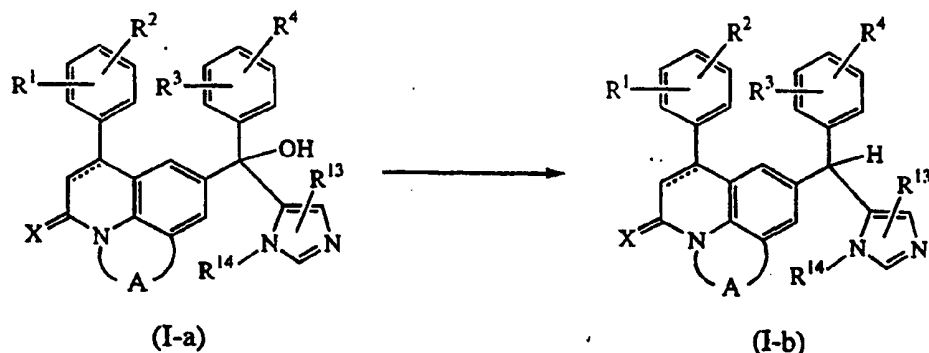


Reaksjonen kan hensiktsmessig utføres i et reaksjonsinert løsemiddel, slik som f.eks. tetrahydrofuran, valgfritt i nærvær av en base, slik som natriumhydrid, og ved en temperatur som strekker seg mellom romtemperatur og reaksjonsblandingens refluksstemperatur.

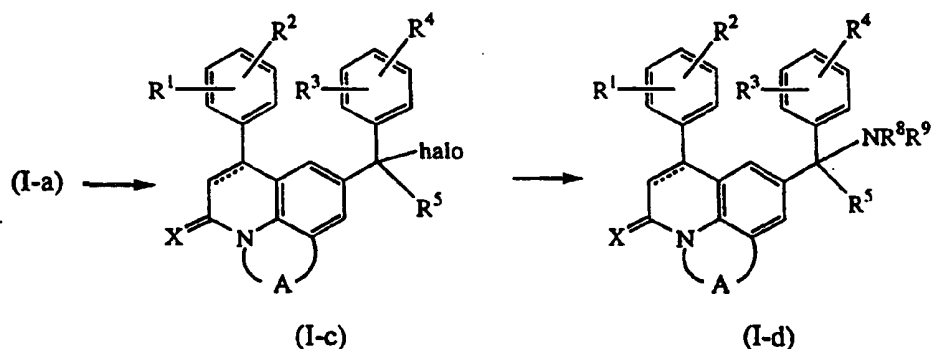
Forbindelser med formel (I-g) kan også fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (XVII) med ammoniakk og etterfølgende behandling med isotiocyanat, som beskrevet i EP-0 293 978, side 12, linje 33, til side 13, linje 20.

Forbindelsene med formel (I-a) kan konverteres til forbindelser med formel (I-b), definert som en forbindelse med formel (I) hvor R⁶ er hydrogen, ved å underkaste forbindelsene med formel (I-a) passende reduksjonsbetingelser, slik som f.eks. omrøring i eddiksyre i nærvær av formamid.

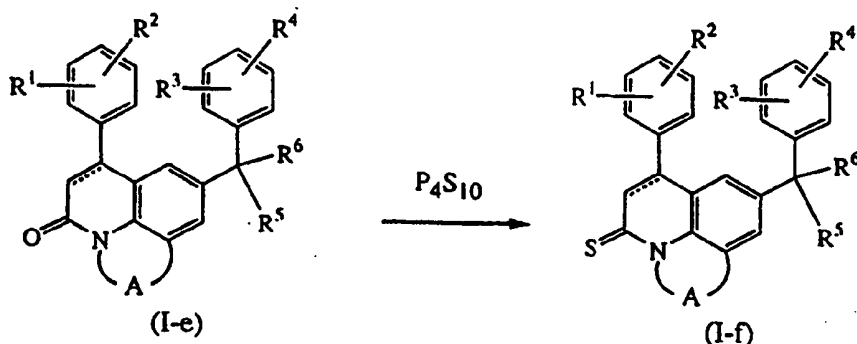
25



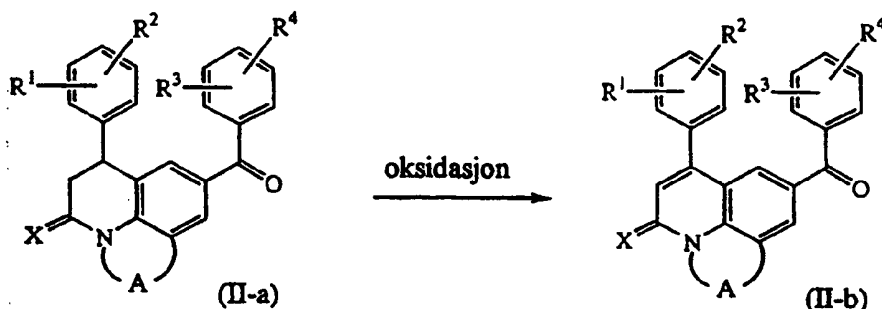
Videre kan forbindelser med formel (I-a) konverteres til forbindelser med formel (I-c) hvor R^6 er halo, ved å reagere forbindelsene med formel (I-a) med et egnet halogeneringsmiddel, slik som f.eks. tionylklorid eller fosfortribromid. Suksessivt kan forbindelsene med formel (I-c) behandles med et reagens med formel $H-NR^8R^9$ i et reaksjonsinert løsemiddel, for derved å oppnå forbindelser med formel (I-d).



En forbindelse med formel (I-f), definert som en forbindelse med formel (I) hvor X er svovel, kan fremstilles ved å reagere den tilsvarende forbindelse med formel (I-e), definert som en forbindelse med formel (I) hvor X er oksygen, med et reagens som fosforpentasulfid eller Lawessons reagens, i et egnet løsemiddel, slik som f.eks. pyridin.



Et intermediat med formel (II-b), definert som et inter-
 mediat med formel (II) hvor den stiplede linje represen-
 5 terer en binding, kan fremstilles ved å oksidere et inter-
 mediat med formel (II-a), definert som intermediater med
 formel (II) hvor den stiplede linje ikke representerer en
 binding, ved å følge kjente oksidasjonsmetoder kjent i
 faget, f.eks. behandling med brom i et passende løsemiddel,
 10 slik som brombenzen, eller behandling med jod i nærvær av
 eddiksyre og kaliumacetat.

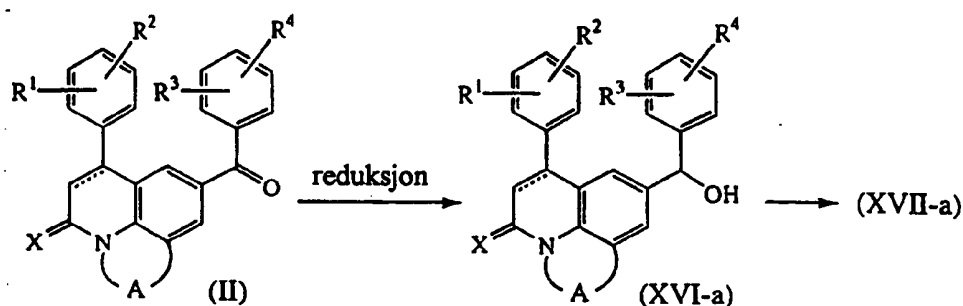


15 Oksidasjonsreaksjonen kan gi opphav til biprodukter hvor
 det bivalente radikal -A- er oksidert. For eksempel kan
 oksidasjon av intermediatene med formel (II-a) hvor -A-
 er (a-2), gi intermediater med formel (II-b) hvor -A- er
 (a-1).

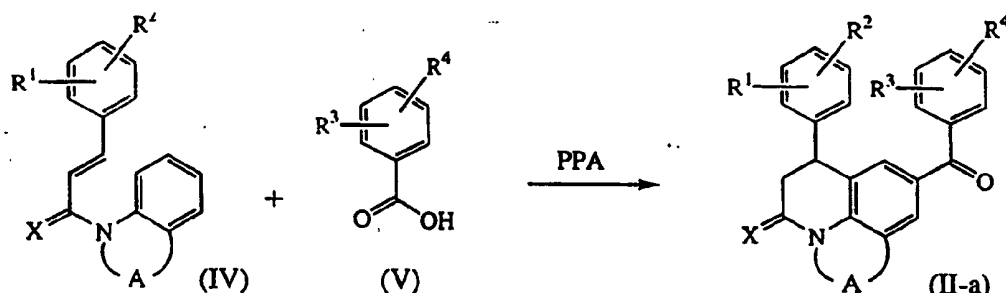
20

Intermediater med formel (XVI) hvor R⁶ er hydrogen, der
 forbindelsene er representert ved formel (XVI-a), kan frem-
 stilles ved å reagere intermediater med formel (II) med et

passende reduksjonsmiddel, slik som f.eks. natriumborhydrid, i et egnet løsemiddel, slik som f.eks. metanol. Valgfritt kan intermediater med formel (XVI) konverteres til intermediater med formel (XVII) hvor R^6 er hydrogen, der forbindelsene er representert ved formel (XVII-a), ved å behandle (XVI-a) med et egnet reagens, slik som f.eks. metansulfonyloksyklorid, eller et halogeneringsmiddel, slik som f.eks. $POCl_3$ eller $SOCl_2$.

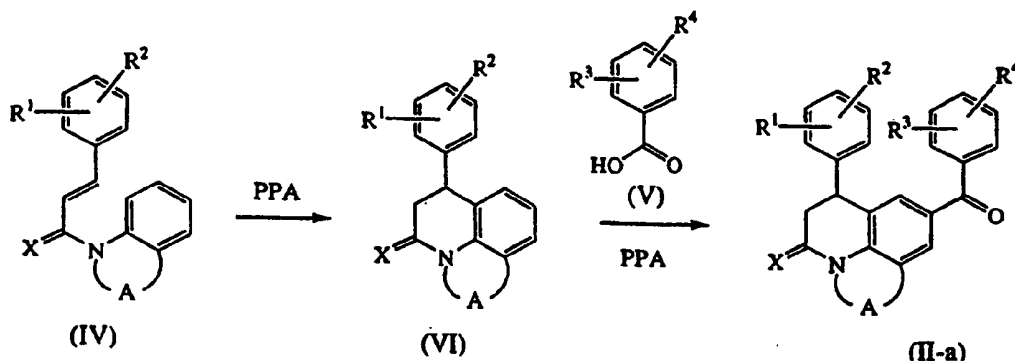


Intermediater med formel (II-a) kan fremstilles ved å reagere intermediater med formel (IV) med intermediater med formel (V) i nærvær av polyfosforsyre (PPA), ved en temperatur som strekker seg mellom romtemperatur og reaksjonsblandingens refluksstemperatur. Valgfritt kan reaksjonen utføres i et reaksjonsinert løsemiddel.

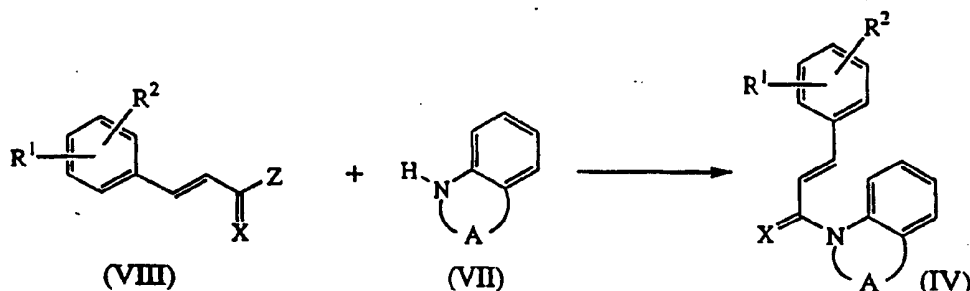


Alternativt kan et intermediat med formel (II-a) lages i en tottrinnssyntese ved å syklisere et intermediat med formel (IV) i nærvær av polyfosforsyre (PPA) og deretter behandle det således oppnådde intermediat (VI) med et intermediat med formel (VIII) i nærvær av PPA. Tottrinnssyntesen kan ut-

føres i en "one-pot"-syntese, eller hvis ønsket, kan inter-
mediater med formel (VI) isoleres og renses før reaksjon
med intermediater med formel (V).

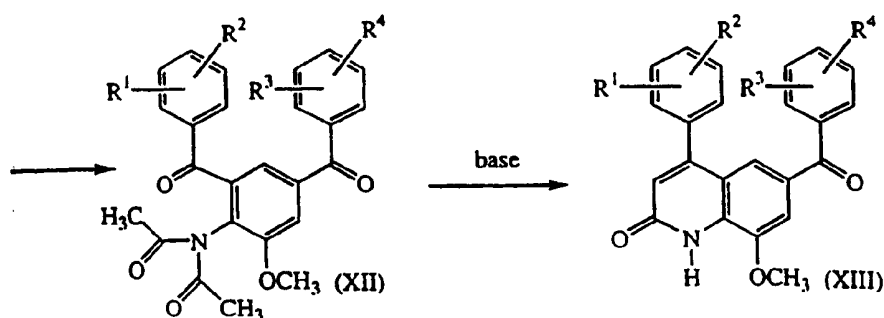
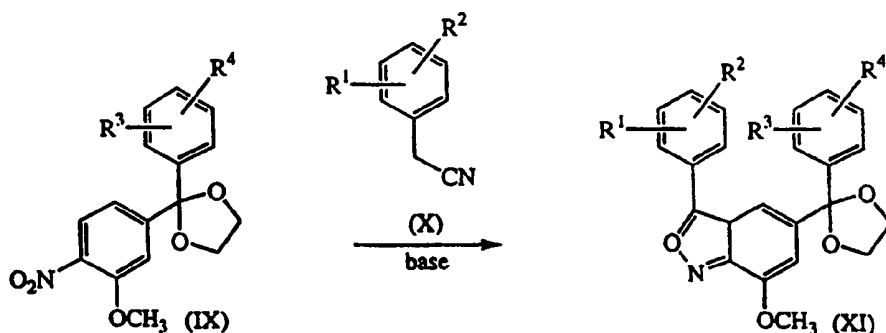


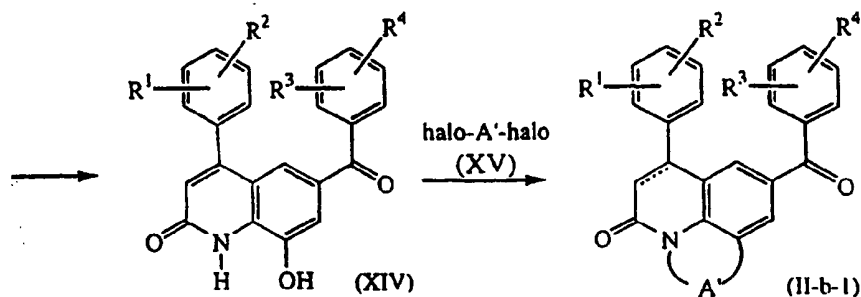
Intermediater med formel (IV) kan fremstilles ved å be-
handle intermediater med formel (VIII), hvor X er oksygen
eller svovel og Z er hydroksy eller halo, med et inter-
mediat med formel (VII) i et reaksjonsinert løsemiddel,
10 slik som f.eks. diklormetan, og i nærvær av en base, slik
som f.eks. trietylamin, for å plukke opp syren frigjort
under reaksjonen.



Intermediater med formel (II-b-1), som er intermediater med
15 formel (II-b) hvor X er oksygen og -A'- er et bivalent ra-
dikar med formel (a-4) eller (a-5), kan fremstilles ved å
starte fra et intermediat med formel (IX). Intermediatene
(IX) fremstilles hensiktsmessig ved å beskytte de tilsvarende
ketoner kjent i faget. Intermediater med formel (IX)
20 omrøres med intermediater med formel (X) i nærvær av en
base, slik som natriumhydroksid, i et passende løsemiddel,

slik som en alkohol, f.eks. metanol. De således oppnådde intermediater med formel (XI) konverteres til intermediater med formel (XII) i nærvær av et egnet reagens, slik som en syre, f.eks. TiCl_3 , i nærvær av vann; eller ved hydrogenering under sure betingelser i nærvær av en egnet katalysator, f.eks. platina-på-karbon; og ved etterfølgende behandling med eddiksyreanhydrid. Intermediater med formel (XII) undergår ringlukning i nærvær av en base, slik som f.eks. kalium-tert.-butoksid, og etterfølgende hydrolyse som gir intermediater med formel (XIII). Etter konversjon av metoksygruppen til intermediater med formel (XVIII) til hydroksy ved behandling med et egnet middel, slik som f.eks. borttribromid, behandles intermediatene med formel (XIV) med et intermediat med formel (XV), hvor A' er et bivalent radikal med formel (a-4) eller (a-5), og gir derved intermediater med formel (II-b-1).





Forbindelsene med formel (I) og noen av intermediatene har minst ett stereogent senter i sin struktur. Dette stereogene senter kan være til stede i en R- eller S-konfigurasjon.

Forbindelsene med formel (I), som fremstilt i de beskrevne prosesser ovenfor, er generelt racemiske blandinger av isomerer, hvilke kan separeres fra hverandre ved å følge kjente oppløsningsprosedyrer i faget. De racemiske forbindelser med formel (I) kan konverteres til de tilsvarende diastereomere saltformer ved reaksjon med en egnet kiral syre. De diastereomere saltformer separeres deretter f.eks. ved selektiv eller fraksjonell krystallisering, og enantiomerene frigjøres derfra med alkali. En alternativ måte å separere de enantiomere former av forbindelsene med formel (I) på, involverer væskechromatografi ved å bruke en kiral, stasjonær fase. De rene, stereokjemisk isomere former kan også avledes fra de tilsvarende rene, stereokjemisk isomere former av de hensiktsmessige startmaterialer, forutsatt at reaksjonen skjer stereospesifikt. Hvis en spesifikk stereoisomer er ønsket, vil fortrinnsvis forbindelsen bli syntetisert ved stereospesifikke fremgangsmåter ved fremstilling. Disse fremgangsmåter vil fordelaktig anvende enantiomert rene startmaterialer.

Forbindelsene med formel (I), de farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter og stereoisomere former derav har verdifulle farmakologiske egenskaper ved at de inhiberer

farnesylproteintransferase (FPTase), hvilket kan utledes fra resultatene oppnådd i de farmakologiske eksempler C-1 og C-2.

- 5 Ytterligere er det antatt at forbindelsene med formel (I) hvor R^5 er et radikal med formel (d-2), også kan inhibere geranylgeranyltransferase (GGTase).

Forbindelsene av oppfinnelsen kan inhibere den abnorme
10 cellevekst, inklusive transformerte celler, når en effektiv mengde av en forbindelse av oppfinnelsen administreres. Abnorm cellevekst refererer til cellevekst uavhengig av normale regulatoriske mekanismer (f.eks. tap av kontakt-inhibering). Dette inkluderer den abnorme vekst av: (1)
15 tumorceller (tumorer) som uttrykker et aktivert ras-onkogen; (2) tumorceller hvor ras-proteinet er aktivert som et resultat av onkogen mutasjon av et annet gen; (3) benigne og maligne celler av andre celledelingssykdommer hvor avvikende ras-aktivering skjer. Videre er det blitt fore-
20 slått i litteraturen at ras-onkogener ikke bare bidrar til veksten av tumorer *in vivo* ved en direkte effekt på tumorcellevekst, men også indirekte, det vil si ved å fremme tumorindusert angiogenese (Rak, J. et al., Cancer Research, 55, 4575-4580, 1995). Således kunne farmakologisk målsøking
25 av mutante ras-onkogener muligens undertrykke fast tumorvekst *in vivo*, delvis ved å inhibere tumorindusert angiogenese.

Forbindelsene av oppfinnelsen kan også inhibere tumorvekst
30 når en effektiv mengde av en forbindelse av den foreliggende oppfinnelse administreres til et individ, f.eks. et pattedyr (mer spesielt et menneske) som trenger slik behandling. Spesielt kan forbindelsene inhibere veksten av tumorer som uttrykker et aktivert ras-onkogen ved ad-
35 ministrasjonen av en effektiv mengde av forbindelsene av den foreliggende oppfinnelse. Eksempler på tumorer som kan

inhiberes, men ikke begrenses til, er lungecancer (f.eks. adenokarsinom), pankreatiske cancere (f.eks. pankreatisk karsinom, slik som f.eks. eksokrint, pankreatisk karsinom), coloncancer (f.eks. colorektale karsinomer, slik som
5 f.eks. colonadenokarsinom og colonadenom), hematopoietiske tumorer av lymfoid tilknytning (f.eks. akutt lymfocytisk leukemi, B-cellelymfom, Burkitts lymfom), myeloide leukemier (f.eks. akutt myelogen leukemi (AML)), tyreoid follikulær cancer, myelodysplastisk syndrom (MDS), tumorer av
10 mesenkymal opprinnelse (f.eks. fibrosarkom og rhabdomyosarkom), melanomer, teratokarsinomer, neuroblastomer, gliomer, benigne hudtumorer (f.eks. keratoakantomer), brystkarsinom, nyrekarsinom, ovariekarsinom, blærekarsinom og epidermalt karsinom.

15 Forbindelsene kan også inhibere celledelingssykdommer, både benigne og maligne, hvor ras-proteiner er avvikende aktivert som et resultat av onkogen mutasjon i gener, det vil si ras-genet selv er ikke aktivert ved mutasjon til en
20 onkogen form, der inhiberingen oppnås ved administrasjon av en effektiv mengde av forbindelsene beskrevet her, til et individ som trenger en slik behandling. For eksempel kan den benigne celledelingsforstyrrelsen neurofibromatose eller tumorer hvor ras er aktivert på grunn av mutasjon
25 eller overekspresjon av tyrosinkinaseonkogener, inhiberes av forbindelsene av denne oppfinnelse.

Således bringer den foreliggende oppfinnelse for dagen anvendelsen av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) for fremstilling av en medisin for å
30 behandle én eller flere av de ovenfor nevnte tilstander. I lys av deres nyttige farmakologiske egenskaper kan de foreliggende forbindelser formuleres i forskjellige farmasøytiske former for administrasjonshensikter.

For å fremstille de farmasøytiske sammensetninger av denne oppfinnelse kombineres en effektiv mengde av en spesiell forbindelse i base- eller syreaddisjonssaltform som den aktive ingrediens i tett blanding med en farmasøytisk akseptabel bærer, hvilken bærer kan ha en vid variasjon av former avhengig av den ønskede preparatform for administrasjon. Disse farmasøytiske sammensetninger er ønsket i enhetsdoseringsform egnet fortrinnsvis for administrasjon oralt, rektalt, perkutant eller ved parenteral injeksjon.

Ved fremstilling av sammensetningene i oral doseringsform kan f.eks. hvilke som helst av de vanlige farmasøytiske medier anvendes, slik som f.eks. vann, glykoler, oljer, alkoholer og lignende i tilfellet med orale, flytende preparater, slik som suspensjoner, siruper, eliksirer og løsninger; eller faste bærere, slik som stivelser, sukkere, kaolin, lubrikanter, bindemidler, desintegrasjonsmidler og lignende i tilfellet med pulvere, piller, kapsler og tabletter. På grunn av deres enkle administrasjon representerer tabletter og kapsler den mest fordelaktige orale doseringsenhetsform, i hvilket tilfelle faste farmasøytiske bærere åpenbart anvendes. For parenterale sammensetninger vil bæreren vanligvis omfatte sterilt vann, i det minste for en stor del, selv om andre ingredienser for å på hjelpe f.eks. løselighet kan inkluderes. Injiserbare løsninger kan f.eks. fremstilles der bæreren omfatter saltløsning, glukoseløsning eller en blanding av salt- og glukoseløsning. Injiserbare suspensjoner kan også fremstilles, i hvilket tilfelle passende flytende bærere, suspensjonsmidler og lignende kan anvendes. I sammensetningene egnet for perkutan administrasjon omfatter bæreren valgfritt et penetrasjonsøkende middel og/eller et egnet fuktemiddel, valgfritt kombinert med egnede tilsetningsstoffer av enhver natur i mindre deler, hvilke tilsetningsstoffer ikke forårsaker en signifikant skadelig effekt på huden. Tilsetningsstoffene kan fremme administrasjonen til huden og/eller kan være til nytte ved fremstilling av de ønskede sammensetninger. Disse

sammensetninger kan administreres på forskjellige måter, f.eks. som et transdermalt plaster, som en "spot-on", som en salve. Det er spesielt fordelaktig å formulere de tidligere nevnte farmasøytiske sammensetninger i enhetsdoseringsform for å lette administrasjonen og uniformiteten av doseringen. Enhetsdoseringsformer som anvendt i beskrivelsen og kravene heretter, refererer til fysisk diskrete enheter som enhetsdoseringer, hver enhet inneholder en forhåndsbestemt mengde aktiv ingrediens beregnet for å gi den ønskede terapeutiske virkning sammen med den krevde farmasøytiske bærer. Eksempler på slike enhetsdoseringsformer er tabletter (inklusive skårne eller belagte tabletter), kapsler, piller, pulverpakker, kjeks, injiserbare løsninger eller suspensjoner, teskje, spiseskje og lignende, og segregerte multipler derav.

Fagmannen kan enkelt bestemme den effektive mengde fra testresultatene presentert heretter. Generelt er det påtenkt at en effektiv mengde vil være fra 0,01 mg/kg til 100 mg/kg kroppsvekt, og spesielt fra 0,05 mg/kg til 10 mg/kg kroppsvekt. Det kan være hensiktsmessig å administrere den krevde dose som to, tre, fire eller flere underdoser ved passende intervaller gjennom dagen. Underdosene kan formuleres som enhetsdoseringsformer, f.eks. inneholdende 0,5-500 mg, og spesielt 1 mg til 200 mg aktiv ingrediens pr. enhetsdoseringsform.

De følgende eksempler er gitt i den hensikt å illustrere.

Ekspérimentell del

Heretter betyr "ACN" acetonitril, "THF" betyr tetrahydrofuran, "DIPE" betyr diisopropyleter, "DCM" betyr diklorometan, og "DMF" betyr N,N-dimetylformamid.

For noen forbindelser med formel (I) ble ikke den absolutte stereokjemiske konfigurasjon bestemt eksperimentelt. I

disse tilfeller ble den stereokjemisk isomere form som først ble isolert, betegnet som "A" og den andre som "B", uten ytterligere referanse til den faktiske stereokjemiske konfigurasjon.

5

A. Fremstilling av intermediatene

Eksempel A.1

Trietylamin (9,2 ml) ble tilsatt ved romtemperatur til en
10 løsning av indolin (20 g) i DCM (200 ml), og blandingen ble
avkjølt til 5 °C. En løsning av m-klorcinnamoylchlorid
(40 g) i DCM (100 ml) ble tilsatt dråpevis, og blandingen
ble omrørt ved romtemperatur i 48 timer. Vann ble tilsatt,
den organiske fase ble dekantert, vasket med vann, tørket,
15 filtrert fra og dampet inn. Residuet ble renset ved kolon-
nekromatografi på silikagel (eluent: sykloheksan/etyl-
acetat, 90/10), og ga 41 g (73 %) 1-[3-(3-klorfenyl)-1-
okso-2-propenyl]-2,3-dihydro-1H-indol (interm. 37).
På tilsvarende måte ble 1-[3-(3-klorfenyl)-1-okso-2-propen-
20 yl]-1,2,3,4-tetrahydrokinolin (interm. 38) syntetisert.

Eksempel A.2

Intermediat 37 (40 g) og polyfosforsyre (350 g) ble omrørt
og varmet ved 140 °C i 16 timer. 4-klorbenzosyre (44 g) ble
25 tilsatt, og løsningen ble omrørt og varmet ved 140 °C i
2 timer 30 minutter. Blandingens ble avkjølt til 80 °C, is
ble forsiktig tilsatt, og blandingen ble brakt til rom-
temperatur. Presipitatet ble filtrert fra, vasket med vann
og gjort basisk med en vandig ammoniakkløsning. Presipi-
30 tatet ble tatt opp i DCM og filtrert fra. Den organiske
fase ble tørket, filtrert og dampet inn. Residuet ble
renset ved kolonnekromatografi på silikagel (eluent:
CH₂Cl₂/CH₃OH, 99,5/0,5 til 99/1), og ga 12 g (20 %) (±)-8-
(4-klorbenzoyl)-6-(3-klorfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-4H-
35 pyrrolo[3,2,1-ij]kinolin-4-on (interm. 11).

På en tilsvarende ble ($\pm$)-9-(4-klorbenzoyl)-7-(3-klorfenyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-benzo[*ij*]kinolizin-5-on (interm. 8) syntetisert.

5 Eksempel A.3

En blanding av brom (4,2 ml) i brombenzen (80 ml) ble til-
satt dråpevis ved romtemperatur til en løsning av inter-
mediat 11 (34,2 g) i brombenzen (300 ml). Blandingen ble
omrørt og refluksert over natten. Blandingen ble avkjølt
10 til romtemperatur og gjort basisk med en vandig ammoniakk-
løsning. Løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble for-
delt mellom DCM og vann. Den organiske fase ble separert,
tørket, filtrert, og løsemidlet ble dampet inn. Residuet
ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel (eluent:
15 DCM). To fraksjoner ble samlet, og ga 16 g 8-(4-klorbenzo-
yl)-6-(3-klorfenyl)-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]kino-
lin-4-on (interm. 24) og 2,1 g (6,2 %) 8-(4-klorbenzoyl)-6-
(3-klorfenyl)-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]kinolin-4-on (interm.
25).

20

Eksempel A.4

En blanding av intermediat (9) (20,9 g), jod (32,8 g) og
kaliumacetat (19 g) i eddiksyre (150 ml) ble omrørt ved
130 °C i 3 dager. Blandingen ble helt ut varm på is og Na-
25 HSO₃ og ekstrahert med DCM. Den organiske fase ble sepa-
rert, tørket, filtrert, og løsemidlet ble dampet inn til
tørighet. Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på
silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH, 99/1 til 97/3). De rene
fraksjoner ble samlet, og løsemidlet ble dampet inn. Resi-
30 duet ble tatt opp i dietyleter, filtrert fra og tørket, og
ga 16,9 g (81 %) 8-(4-klorbenzoyl)-1,2-dihydro-6-fenyl-4*H*-
pyrrolo[3,2,1-*ij*]kinolin-4-on (interm. 21).

Eksempel A.5

35 a) En blanding av (4-klorfenyl)(3-metoksy-4-nitrofenyl)

metanon (40,7 g), 1,2-etandiol (31,2 ml) og 4-metylbenzen-sulfonsyre (5,31 g) i metylbenzen (320 ml) ble omrørt og refluksert ved å bruke et Dean-Stark-apparat. Blandingen ble vasket med K_2CO_3 (10 %) og ekstrahert med DCM. Den
5 organiske fase ble separert, tørket, filtrert, og løse-
midlet ble dampet inn. Residuet ble krystallisert fra DIPE. Presipitatet ble filtrert fra og tørket, og ga 22,48 g
(50,4 %) 2-(4-klorfenyl)-2-(3-metoksy-4-nitrofenyl)-1,3-
dioksolan (interm. 39).

10

b) Intermediat (39) (22,48 g) og 3-klorbenzenacetonitril
(15 ml) ble tilsatt til en løsning av natriumhydroksid
(11,25 g) i metanol (91 ml). Blandingen ble omrørt og re-
fluksert i 24 timer. Isvann ble tilsatt. Presipitatet ble
15 filtrert fra, vasket med vann og med etanol og tørket.
Residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel
(eluent: CH_2Cl_2 /sykloheksan, 60/40). De rene fraksjoner ble
samlet, og løsemidlet ble dampet inn, og ga 8,5 g (27,3 %)
3-(3-klorfenyl)-5-[2-(4-klorfenyl)-1,3-dioksolan-2-yl]-7-
20 metoksy-2,1-benzisoksazol (interm. 40).

25

c) En blanding av intermediat (40) (14 g) i konsentrert HCl
(3,5 ml) og THF (140 ml) ble hydrogenert under et $2,4 \times 10^5$
Pa (2,4 bar) trykk i 6 timer med platina-på-karbon (5 %;
1,4 g) som en katalysator i nærvær av en 10 % løsning av
tiofen i metanol (0,35 ml). Etter tilstrekkelig opptak av
 H_2 ble katalysatoren filtrert gjennom celitt, og filtratet
ble dampet inn til tørrhet. Residuet ble tatt opp i 2-pro-
panon og DIPE. Presipitatet ble filtrert fra og tørket, og
30 ga 11,8 g (84,3 %) [2-amino-5-(4-klorbenzoyl)-3-metoksy-
fenyl](3-klorfenyl)metanon (interm. 41).

35

d) En blanding av intermediat (41) (11,7 g) og eddiksyre-
anhydrid (28 ml) i toluen (150 ml) ble omrørt og refluksert
i 24 timer. Løsemidlet ble dampet inn til tørrhet. Produk-

tet ble brukt uten ytterligere rensing, og ga 14,5 g *N*-acetyl-*N*-[2-(3-klorbenzoyl)-4-(4-klorbenzoyl)-6-metoksy-fenyl]acetamid (interm. 42).

5 e) Kalium-tert.-butoksid (13,5 g) ble tilsatt porsjonsvis til en blanding av intermediat (42) (14,5 g) i dimetyleter (150 ml). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer og deretter hydrolysert. Løsemidlet ble dampet inn. Vann ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med DCM og dekan-
10 tert. Den organiske fase ble tørket, filtrert, og løsemidlet ble dampet inn til tørrhet, og ga 11 g (86,6 %) 6-(4-klorfenyl)-4-(3-klorfenyl)-8-metoksy-2(1*H*)kinolinon (interm. 43).

15 f) En borttribromidløsning i DCM (1 M; 95 ml) ble tilsatt dråpevis ved 0 °C til en blanding av intermediat (43) (10 g) i DCM (100 ml). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten, deretter hydrolysert, alkalisert med K₂CO₃ (10 %) og ekstrahert med CH₂Cl₂/CH₃OH, 90/10. Den or-
20 ganiske fase ble separert, tørket, filtrert, og løsemidlet ble dampet inn til tørrhet. Produktet ble brukt uten ytterligere rensing, og ga 9,6 g 6-(4-klorfenyl)-4-(3-klorfenyl)-8-hydroksy-2(1*H*)kinolinon (interm. 44).

25 g) En blanding av intermediat (44) (15 g), 1,2-dibrometan (12,6 ml), kaliumkarbonat (20,2 g) og trikaprylylmetyl-ammoniumklorid (Aliquat 336) (1,6 ml) i ACN (120 ml) og DCM (180 ml) ble omrørt ved 50 °C i 24 timer og deretter av-
kjølt til romtemperatur. Vann ble tilsatt. Blandingen ble
30 dekantert og ekstrahert med DCM. Den organiske fase ble separert, tørket, filtrert, og løsemidlet ble dampet inn til tørrhet. Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel (eluent: CH₂Cl₂/EtOAc, 95/5). To rene fraksjoner ble samlet, og deres løsemidler ble dampet inn, og ga 4,5 g
35 (28,6 %) 9-(4-klorfenyl)-7-(3-klorfenyl)-2,3-dihydro-5*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoksazin-5-on (interm. 45).

h) Natriumborhydrid (NaBH_4) (0,21 g) ble tilsatt ved 5 °C til en blanding av intermediat (45) (2,5 g) i metanol (30 ml) og THF (30 ml). Blandingen ble omrørt ved 5 °C i 30 minutter, deretter hydrolysert, ekstrahert med DCM og dekantert. Den organiske fase ble tørket, filtrert, og løsemidlet ble dampet inn til tørrhet, og ga 2,3 g ($\pm$)-7-(3-klorfenyl)-9-[(4-klorfenyl)hydroksymetyl]-2,3-dihydro-5H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoksazin-5-on (interm. 46).

i) En blanding av intermediat (46) (2,3 g) i tionylklorid (30 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Løsemidlet ble dampet inn til tørrhet. Produktet ble brukt uten ytterligere rensing, og ga 2,6 g ($\pm$)-9-[klor(4-klorfenyl)metyl]-7-(3-klorfenyl)-2,3-dihydro-5H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoksazin-5-on (interm. 47).

På en tilsvarende måte ble også ($\pm$)-8-[klor(4-klorfenyl)metyl]-6-(3-klorfenyl)-2H,4H-oksazolo[5,4,3-ij]kinolin-4-on (interm. 48) fremstilt.

Eksempel A.6

Intermediat (37) (23 g) og polyfosforsyre (PPA) (120 g) ble omrørt ved 140 °C i 24 timer. Blandingen ble helt ut i isvann, filtrert, vasket med vann, omrørt i NH_3 (vandig), vasket med vann og ekstrahert med DCM. Den organiske fase ble separert, tørket, filtrert, og løsemidlet ble dampet inn. Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel (eluent: DCM). De rene fraksjoner ble samlet, og løsemidlet ble dampet inn. En del av denne fraksjonen ble krystallisert fra dietyleter/2-propanon. Presipitatet ble filtrert fra og tørket, og ga 0,6 g ($\pm$)-6-(3-klorfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]kinolin-4-on (interm. 3).

Eksempel A.7

a) Pyridin (25 ml) ble tilsatt til en blanding av 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin (17,8 g) i DCM (200 ml).

Blandingen ble avkjølt på et isbad og helt ut i en blanding av m-klorcinnamoylchlorid (33 g) i DCM (100 ml). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Vann ble tilsatt, og blandingen ble dekantert. Den organiske fase ble tørket, filtrert, og løsemidlet ble dampet inn til tørrhet for å gi et residuum, hvilket ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel (eluent: sykloheksan/etylacetat, 80/20) og omkrystallisert fra ACN/dietyleter, og ga 26 g (65,8 %) 4-[3-(3-klorfenyl)-1-okso-2-propen-1-yl]-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoksazin (interm. 51).

b) AlCl_3 (7,2 g) ble tilsatt til en blanding av intermediat (51) (5 g) i klorbenzen (50 ml). Blandingen ble omrørt og refluksert ved 80 °C i 2 timer, deretter helt ut på is og ekstrahert med DCM. Den organiske fase ble separert, tørket, filtrert, og løsemidlet ble dampet inn. Residuet ble tatt opp i DCM, filtrert fra, vasket med CH_2Cl_2 /dietyleter og tørket for å gi et residuum, hvilket ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{-OH}$, 99/1), og ga 3,4 g (62 %) ($\pm$)-7-(3-klorfenyl)-2,3,6,7-tetrahydro-5H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoksazin-5-on (interm. 7).

Eksempel A.8

a) Butyllitium (1,6 M i heksan, 22,4 ml) ble tilsatt ved -70 °C under nitrogenstrøm til en blanding av 1-metylimidazol (2,94 g) i THF (50 ml). Blandingen ble omrørt ved -70 °C i 30 minutter. Trietylsilylchlorid (6 ml) ble tilsatt. Blandingen ble brakt til romtemperatur og avkjølt til -70 °C. Butyllitium (1,6 M i heksan, 22,4 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -70 °C i 1 time, deretter brakt til -15 °C og avkjølt til -70 °C. Intermediat 12 (3,8 g) ble tilsatt porsjonsvis. Blandingen ble brakt til -10 °C. Vann ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat og en liten mengde metanol. Den organiske fase ble separert, tørket, filtrert, og løsemidlet ble dampet inn.

Residuet ble rensert ved kolonnekromatografi på silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 95/5/0,2). De rene fraksjoner ble samlet, og løsemidlet ble dampet inn, og ga 4 g (88 %) ($\pm$)-4-(3-klorfenyl)-6-[(4-klorfenyl)hydroksy(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-8-metoksy-2(1H)kinolinon (interm. 49).

b) En borttribromidløsning i DCM (1 M; 27,6 ml) ble tilsatt dråpevis ved 10 °C til en løsning av intermediat (49) (2,8 g) i DCM (30 ml). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer. Vann ble tilsatt langsomt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Presipitatet ble filtrert fra, vasket med vann og tørket, og ga 2,9 g (100 %) ($\pm$)-4-(3-klorfenyl)-6-[(4-klorfenyl)hydroksy(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-8-hydroksy-2(1H)kinolinon (interm. 50).

Eksempel A.9

Natriumborhydrid (0,51 g) ble tilsatt porsjonsvis ved romtemperatur til en løsning av intermediat (23) (2,9 g) i metanol (20 ml) og THF (10 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Blandingen ble helt i vann og dampet inn. Metanol ble tilsatt, blandingen ble ekstrahert med DCM og dekantert. Den organiske fase ble tørket, filtrert og dampet inn, og ga 2,9 g (100 %) ($\pm$)-7-(3-klorfenyl)-9-[hydroksy(4-klorfenyl)metyl]-2,3-dihydro-1H,5H-benzo[*ij*]kinolizin-5-on (interm. 52).

På en tilsvarende måte ble ($\pm$)-7-(3-klorfenyl)-9-[hydroksy(4-klorfenyl)metyl]-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo[*ij*]kinolizin-5-on (interm. 53) syntetisert.

Eksempel A.10

Metansulfonylchlorid (1,6 ml) ble tilsatt dråpevis ved romtemperatur til en løsning av intermediat (52) (2,6 g) og trietylamin (4,1 ml) i DCM (30 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Blandingen ble helt i

vann og dekantert. Den organiske fase ble tørket, filtrert og dampet inn, og ga 3,4 g ($\pm$)-7-(3-klorfenyl)-9-[hydroksy-(4-klorfenyl)metyl]-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-benzo[*ij*]kino-
lizin-5-on (interm. 54).

5

Eksempel A.11

a) 1,1'-karbonyldiimidazol (41 g) ble tilsatt porsjonsvis ved romtemperatur til en blanding av 2-amino-5-brom-3-nitrobenzosyre (55 g) i DCM (700 ml). Blandingen ble omrørt
10 ved romtemperatur i 1 time. *N*-metoksymetanaminhydroklorid (24,6 g) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten og hydrolysert med vann. Presipitatet ble filtrert fra, og filtratet ble dekantert. Den organiske fase ble tørket, filtrert, og løsemidlet ble dampet inn til
15 tørrhet. Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel (eluent: CH₂Cl₂/etylacetat, 98/2). De rene fraksjoner ble samlet, og løsemidlet ble dampet inn. Presipitatet ble tatt opp i 3 N HCl (250 ml). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer. Presipitatet ble filtrert
20 fra, vasket med vann og tørket, og ga 23 g 2-amino-5-brom-*N*-metoksy-*N*-metyl-3-nitrobenzamid (interm. 55, smp. 129 °C).

b) En blanding av 1-brom-3-klorfenyl (37,3 ml) i THF
25 (300 ml) ble tilsatt dråpevis til en blanding av magnesium (7,7 g) i en liten mengde THF, mens temperaturen ble holdt ved 50-60 °C. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og avkjølt til 5 °C. En blanding av intermediat (55) (30,7 g) i THF (300 ml) ble tilsatt dråpevis. Blandingen
30 ble omrørt ved 5 °C i 15 minutter, hydrolysert, ekstrahert med etylacetat, filtrert over celitt og dekantert. Den organiske fase ble tørket, filtrert, og løsemidlet ble dampet inn til tørrhet. Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel (eluent: CH₂Cl₂/sykloheksan,
35 50/50). De rene fraksjoner ble samlet, og løsemidlet ble

dampet inn, og ga 17,5 g (46,4 %) (2-amino-5-brom-3-nitro-fenyl)(3-klorfenyl)metanon (interm. 56, smp. 134 °C).

c) TiCl_3 (15 % i H_2O , 400 ml) ble tilsatt ved romtemperatur
5 til en løsning av intermediat (56) (16 g) i THF (230 ml).
Blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Vann
ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert to ganger med
DCM. Den kombinerte organiske fase ble vasket med 10 %
 K_2CO_3 , tørket, filtrert, og løsemidlet ble dampet inn, og
10 ga 18 g (2,3-diamino-5-bromfenyl)(3-klorfenyl)metanon
(interm. 57).

d) En blanding av intermediat (57) (18 g) og eddiksyre-
anhydrid (19 ml) i toluen (400 ml) ble omrørt og refluksert
15 i 4 timer og deretter avkjølt til romtemperatur. Presipi-
tatet ble filtrert fra, vasket med DIPE og tørket, og ga
13,2 g (90 %) *N,N'*-[5-brom-3-(3-klorbenzoyl)-1,2-fenylene]-
diacetamid (interm. 58).

20 e) Kalium-tert.-butoksid (18 g) ble tilsatt ved romtempera-
tur til en blanding av intermediat (58) (13,2 g) i DME
(140 ml). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur over
natten. Vann ble tilsatt, og blandingen ble nøytralisert
med 3 N HCl. Presipitatet ble filtrert fra, vasket med vann
25 og med DIPE og tørket, og ga 10,75 g (86 %) *N*-[6-brom-4-(3-
klorfenyl)-1,2-dihydro-2-okso-8-kinolinyl]acetamid (interm.
59).

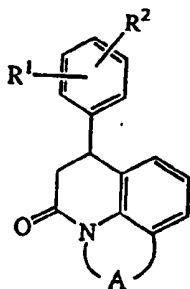
f) En blanding av intermediat (59) (10,75 g), metyljodid
30 (3,57 ml) og Ag_2CO_3 (16,93 g) i DMF (150 ml) ble omrørt ved
80 °C under N_2 -strøm i 90 minutter. Blandingen ble tillatt
å avkjøles til romtemperatur. Vann ble tilsatt. Blandingen
ble filtrert over celitt, vasket med vann og ekstrahert med
DCM. Den organiske fase ble separert, tørket, filtrert, og
35 løsemidlet ble dampet inn, og ga 10,9 g (98 %) *N*-[6-brom-4-
(3-klorfenyl)-2-metoksy-8-kinolinyl]acetamid (interm. 60).

g) Butyllitium (1,6 M i heksan, 18,5 ml) ble tilsatt dråpevis ved -70 °C under N₂-strøm til en blanding av intermediat (60) (5 g) i THF (70 ml). Blandingen ble omrørt ved -70 °C i 30 minutter, brakt til -40 °C og avkjølt igjen til -70 °C. (4-klorfenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon (6,5 g) ble tilsatt. Blandingen ble tillatt å varmes til romtemperatur og deretter hydrolysert. Etylacetat ble tilsatt. Den organiske fase ble separert, tørket, filtrert, og løsemidlet ble dampet inn til tørrhet. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃-OH/NH₄OH, 95/5/0,1). Den rene fraksjon ble samlet, dampet inn, omkrystallisert fra 2-propanon, ACN og DIPE, og ga 1,3 g (32,5 %) (±)-*N*-[4-(3-klorfenyl)-6-[(4-klorfenyl)-hydroksy(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl]-2-metoksy-8-kinolinyll]acetamid (interm. 61, smp. 143 °C).

h) En blanding av intermediat (61) (3 g) i HBr (48 % i H₂O, 45 ml) og 1,4-dioksan (40 ml) ble omrørt ved 80 °C i 3 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, helt ut i is, mettet med fast K₂CO₃ og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fase ble separert, tørket, filtrert, dampet inn og renset ved kolonnekromatografi på silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH, 95/5/0,5). De rene fraksjoner ble samlet, og løsemidlet ble dampet inn. Residuet ble tatt opp i CH₃OH og DIPE. Presipitatet ble filtrert fra og tørket, og ga 0,4 g (55 %) (±)8-amino-4-(3-klorfenyl)-6-[(4-klorfenyl)hydroksy(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl]-2(1*H*)kinolinon (interm. 62).

Tabellene I-1 til I-2 lister intermediater fremstilt i henhold til ett av eksemplene ovenfor.

Tabell I-1

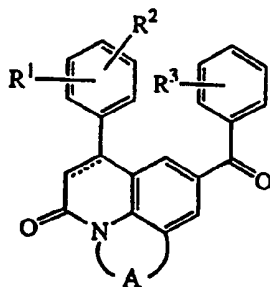


Intm. nr.	Eks. nr.	-A-	R ¹	R ²	Fysikalske data
1	A.6	-(CH ₂) ₃ -	3-Cl	H	-
2	A.6	-(CH ₂) ₂ -	3-Br	H	-
3	A.6	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	Smp. 138 °C
4	A.6	-(CH ₂) ₂ -	4-Cl	H	
5	A.6	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	4-Cl	
6	A.6	-(CH ₂) ₂ -	3-CH ₃	H	
7	A.7	-(CH ₂ *) ₂ -O	3-Cl	H	

5

*: CH₂-enheden er bundet til nitrogenatomet på 2-kinolinon-enheden

Tabell I-2



Intm. nr.	Eks. nr.	----	-A-	R ¹	R ²	R ³	Fysik. data
8	A.2	Enkel	-(CH ₂) ₃ -	3-Cl	H	4-Cl	Smp. 176 °C
9	A.2	Enkel	-(CH ₂) ₂ -	H	H	4-Cl	-
10	A.2	Enkel	-(CH ₂) ₂ -	3-Br	H	4-Cl	-
11	A.2	Enkel	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-Cl	Smp. 140 °C
12	A.2	Enkel	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-F	-
13	A.2	Enkel	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	3-Cl	-
14	A.2	Enkel	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	4-Cl	4-Cl	-
15	A.2	Enkel	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	H	-
16	A.2	Enkel	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-CH ₃	-
17	A.2	Enkel	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	2-Cl	-
18	A.2	Enkel	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-OCH ₃	-
19	A.2	Enkel	-(CH ₂) ₂ -	4-Cl	H	4-Cl	-
20	A.2	Enkel	-(CH ₂) ₂ -	3-CH ₃	H	4-Cl	-
21	A.4	Dobbel	-(CH ₂) ₂ -	H	H	4-Cl	-
22	A.4	Dobbel	-(CH ₂) ₂ -	3-Br	H	4-Cl	-
23	A.4	Dobbel	-(CH ₂) ₃ -	3-Cl	H	4-Cl	Smp. 194 °C
24	A.3	Dobbel	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-Cl	Smp. 191 °C
25	A.3	Dobbel	-CH=CH-	3-Cl	H	4-Cl	-
26	A.5	Dobbel	-(CH ₂ *)-O-	3-Cl	H	4-Cl	Smp. 135 °C

Intm. nr.	Eks. nr.	----	-A-	R ¹	R ²	R ³	Fysik. data
27	A.5	Dobbel	-CH ₂ *-O	3-Cl	H	4-Cl	Smp. 154 °C
28	A.5	Dobbel	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-F	-
29	A.4	Dobbel	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	3-Cl	-
30	A.4	Dobbel	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	4-Cl	4-Cl	-
31	A.4	Dobbel	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	H	-
32	A.4	Dobbel	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-CH ₃	-
33	A.4	Dobbel	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	2-Cl	-
34	A.4	Dobbel	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-OCH ₃	-
35	A.4	Dobbel	-(CH ₂) ₂ -	4-Cl	H	4-Cl	-
36	A.4	Dobbel	-(CH ₂) ₂ -	3-CH ₃	H	4-Cl	-

*: CH₂-enheden er bundet til nitrogenatomet på 2-kinolinon-enheden

B. Fremstilling av sluttforbindelser

5

Eksempel B.1

En løsning av 1-metylimidazol (4,55 ml) i THF (200 ml) ble avkjølt til -70 °C. Butyllitium (1,6 M i heksan, 35,9 ml) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved -70 °C i 30 minutter. Trietylsilylklorid (10,4 ml) ble tilsatt, og blandingen ble tillatt å varmes langsomt til romtemperatur. Blanding ble avkjølt til -70 °C, og butyllitium (1,6 M i heksan, 35,9 ml) ble tilsatt dråpevis. Blanding ble omrørt ved -70 °C i 1 time og ble deretter tillatt å varmes til -15 °C. Badet ble fjernet, og blandingen ble avkjølt til -70 °C. Intermediat (24) (20 g) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved -70 °C i 30 minutter. Blanding ble hydrolysert og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fase ble separert, tørket, filtrert, og løsemidlet ble dampet inn. Residuet ble rensert ved kolonnekromatografi (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH, 97/3/0,1), og ga 24 g (±)-6-(3-

klorfenyl)-8-[(4-klorfenyl)hydroksy(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]kinolin-4-on (forb. 5, smp. 213,6 °C).

5 Eksempel B.2

En blanding av forbindelse 1 (2,5 g) i formamid (10 ml) og eddiksyre (20 ml) ble omrørt ved 160 °C i 4 timer. Blandingen ble helt ut i is, gjort basisk med en vandig ammoniakk-løsning og ekstrahert med DCM. Den organiske fase ble se-
10 parert, tørket, filtrert, og løsemidlet ble dampet inn. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH, 97/3/0,1). De rene fraksjoner ble samlet, og løsemidlet ble dampet inn. Residuet ble tatt opp i 2-propanon/DIPE. Presipitatet ble filtrert fra og
15 tørket, og ga 1 g (41 %) (±)-6-(3-klorfenyl)-8-[(4-klorfenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*ij*]kinolin-4-on-monohydrat (forb. 6, smp. 147,0 °C).

20 Eksempel B.3

En blanding av forbindelse 5 (2 g) i tionylklorid (8 ml) ble omrørt ved romtemperatur over natten. Løsemidlet ble dampet inn til tørrhet. Produktet ble brukt uten ytterligere rensing, og ga 2,07 g (100 %) (±)-8-[klor(4-klor-
25 fenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl]-6-(3-klorfenyl)-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*ij*]kinolin-4-on-monohydroklorid (forb. 7).

Eksempel B.4

30 En blanding av forbindelse 7 (2,07 g) i THF (15 ml) ble helt ut i en vandig ammoniakkløsning (40 ml) ved romtemperatur. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer, deretter ekstrahert med DCM og dekantert. Den organiske fase ble tørket, filtrert, og løsemidlet ble dampet inn.
35 Residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel (eluent: toluen/2-propanol/NH₄OH, 50/50/1). De rene frak-

sjoner ble samlet, og løsemidlet ble dampet inn. Residuet ble omkrystallisert fra CH_2Cl_2 /dietyleter. Presipitatet ble filtrert fra og tørket, og ga 0,65 g ($\pm$)-8-[amino(4-klorfenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl]-6-(3-klorfenyl)-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*ij*]kinolin-4-on (forb. 8).

Eksempel B.5

Forbindelse 8 (12,4 g) ble separert og renset ved kiral kolonnekromatografi over Chiracel OD (eluent: 100 % CH_3OH).

To rene fraksjonsgrupper ble samlet. Løsemidlet i den første fraksjonsgruppe ble dampet inn. Residuet ble krystallisert fra 2-propanol (200 ml) og DIPE (200 ml). Presipitatet ble filtrert fra og tørket, og ga 4,4 g (A)-8-[amino(4-klorfenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl]-6-(3-klorfenyl)-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*ij*]kinolin-4-on (forb. 9); $[\alpha]_D^{20} = -27,94^\circ$ ($c = 9,1$ mg/ml i metanol)). Løsemidlet i den andre fraksjonsgruppen ble dampet inn. Residuet ble krystallisert fra 2-propanol (250 ml) og DIPE (350 ml). Presipitatet ble filtrert fra og tørket, og ga 4,1 g (B)-8-[amino(4-klorfenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl]-6-(3-klorfenyl)-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*ij*]kinolin-4-on (forb. 10); $[\alpha]_D^{20} = +28,21^\circ$ ($c = 9,1$ mg/ml i metanol)).

Eksempel B.6

En blanding av intermediat (50) (2,7 g), dibrommetan (3 ml) og kaliumkarbonat (2,8 g) i DMF (90 ml) ble omrørt ved 80 °C i 3 timer. Vann ble tilsatt. Blandingen ble filtrert over celitt, vasket med vann og ekstrahert med DCM. Den organiske fase ble separert, tørket, filtrert, og løsemidlet ble dampet inn. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 96/4/0,2). De rene fraksjoner ble samlet, og løsemidlet ble dampet inn. Residuet ble krystallisert fra 2-propanon og dietyleter. Presipitatet ble filtrert fra og tørket, og ga 0,86 g (31 %) ($\pm$)-6-(3-klorfenyl)-8-[(4-klorfenyl)hydroksy-

(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl]-2*H*,4*H*-oksazolo[5,4,3-*ij*]-kinolin-4-on (forb. 15).

Eksempel B.7

- 5 En blanding av forbindelse 6 (1,2 g) og fosforsulfid (2,4 g) i pyridin (30 ml) ble omrørt og refluksert i 6 timer og deretter helt ut i vann. Presipitatet ble filtrert fra, vasket rikelig med vann, tatt opp i DCM, tørket, filtrert, og løsemidlet ble dampet inn til tørrhet.
- 10 Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH, 98/2/0,1). De rene fraksjoner ble samlet, og løsemidlet ble dampet inn. Residuet ble krystallisert fra ACN og DIPE. Presipitatet ble filtrert fra og tørket, og ga 0,36 g (29,2 %) (±)-6-(3-klorfenyl)-8-
15 [(4-klorfenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]kinolin-4-tion (forb. 27).

Eksempel B.8

- En blanding av intermediat (62) (1,8 g) og etylacetimidat
20 (0,9 g) i metanol (40 ml) ble omrørt og refluksert i 4 timer. Løsemidlet ble dampet inn til tørrhet. Residuet ble tatt opp i DCM og K₂CO₃ (10 % i H₂O). Den organiske fase ble separert, tørket, filtrert, og løsemidlet ble dampet inn. Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på sili-
25 kagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH, 95/5/0,5). De rene fraksjoner ble samlet, og løsemidlet ble dampet inn. Residuet ble krystallisert fra DIPE. Presipitatet ble filtrert fra og tørket, og ga 0,4 g (21,2 %) (±)-6-(3-klorfenyl)-8-[(4-klorfenyl)hydroksy(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl]-2-metyl-
30 4*H*-imidazol[4,5,1-*ij*]kinolin-4-on (forb. 30, smp. 170 °C). På en tilsvarende måte ble også (±)-6-(3-klorfenyl)-8-[(4-klorfenyl)hydroksy(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl]-2-fenyl-4*H*-imidazol[4,5,1-*ij*]kinolin-4-on (forb. 31) fremstilt.

Eksempel B.9

En blanding av intermediat (62) (2,1 g) og 1,1'-karbonyl-

diimidazol (4,1 g) i THF (60 ml) ble omrørt og refluksert i 3 timer. Blandingen ble helt ut i vann og ekstrahert med DCM. Den organiske fase ble separert, vasket med vann, tørket, filtrert, og løsemidlet ble dampet inn til tørrhet. 5 Residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH, 90/10/0,5). De rene fraksjoner ble samlet, og løsemidlet ble dampet inn. Residuet ble krystallisert fra CH₃OH og DIPE. Presipitatet ble filtrert fra og tørket, og ga 0,7 g (31,8 %) (±)-6-(3-klorfenyl)-8- 10 [(4-klorfenyl)hydroksy(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4H-imidazol[4,5,1-ij]kinolin-2,4(1H)-dion (forb. 34, smp. 256 °C).

Eksempel B.10

15 En blanding av intermediat (62) (2,1 g) i vann (21 ml) og svovelsyre (36 N, 42 ml) ble avkjølt til 5 °C på et isbad. NaNO₂ (3,6 ml; løsning 80 g/100 ml) ble tilsatt dråpevis mens temperaturen ble holdt ved 5 °C. Blandingen ble omrørt i 1 time på et isbad, helt ut i isvann og alkalisert med en 20 konsentrert NH₄OH-løsning og ekstrahert med DCM. Den organiske fase ble separert, tørket, filtrert, og løsemidlet ble dampet inn. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH, 97,5/2,5/0,1). De rene fraksjoner ble samlet, og løsemidlet ble dampet inn. 25 Residuet ble krystallisert fra 2-propanon og DIPE. Presipitatet ble filtrert fra og tørket, og ga 0,35 g (16,3 %) (±)-6-(3-klorfenyl)-8-[(4-klorfenyl)hydroksy(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4H-1,2,3-triazol[4,5,1-ij]kinolin-4-on (forb. 35, smp. 226 °C).

30

Eksempel B.11

En blanding av intermediat (54) (3,4 g) og imidazol (2,01 g) i ACN (40 ml) ble omrørt og refluksert i 3 timer. Blandingen ble dampet inn, og residuet ble tatt opp i DCM. 35 Den organiske fase ble vasket med vann, tørket, filtrert fra og dampet inn. Residuet ble renset ved kolonnekromato-

grafi på silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 97/3/0,1). De rene fraksjoner ble samlet og dampet inn. Krystallisering fra etylacetat og DIPE ga 1,9 g (65 %) ($\pm$)-7-(3-klorfenyl)-9-[(4-klorfenyl)-1*H*-imidazol-1-ylmetyl]-2,3-dihydro-1*H*5*H*-benzo[*ij*]kinolin-5-on (forb. 36, smp. 195,2 °C).

Eksempel B.12

1,1'-karbonyldiimidazol (4 g) ble tilsatt ved romtemperatur til en løsning av intermediat (53) (5,4 g) i THF (70 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Vann ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med DCM. Den organiske fase ble tørket, filtrert og dampet inn. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 97,5/2,5/0,1). De rene fraksjoner ble samlet og dampet inn. Residuet ble renset ytterligere ved kolonnekromatografi på silikagel (eluent: sykloheksan/2-propanol/ NH_4OH , 80/20/0,1). De rene fraksjoner ble samlet og dampet inn. Residuet ble tatt opp i dietyleter og filtrert fra, og ga 1,3 g (22 %) ($\pm$)-7-(3-klorfenyl)-9-[(4-klorfenyl)-1*H*-imidazol-1-ylmetyl]-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*5*H*-benzo[*ij*]kinolizin-5-on (forb. 37, smp. 93,6 °C).

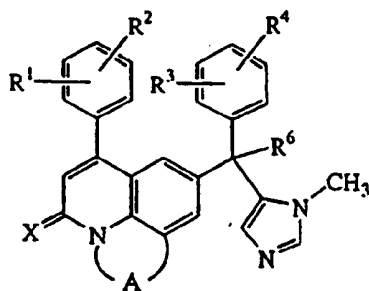
Eksempel B.13

En blanding av intermediat (48) (2,3 g) og imidazol (1,8 g) i ACN (50 ml) ble omrørt og refluksert i 4 timer. Løsemidlet ble dampet inn til tørrhet. Residuet ble tatt opp i DCM, vasket med vann og dekantert. Den organiske fase ble tørket, filtrert, og løsemidlet ble dampet inn til tørrhet. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 98/2/0,1). De rene fraksjoner ble samlet, og løsemidlet ble dampet inn. Residuet ble krystallisert fra ACN og DIPE. Presipitatet ble filtrert fra og tørket, og ga 1,3 g ($\pm$)-6-(3-klorfenyl)-8-[(4-klorfenyl)-1*H*-imidazol-1-ylmetyl]-2*H*4*H*-oksazolo[5,4,3-*ij*]kinolin-4-on (forb. 52).

Eksempel B.14

Fosforsulfid (6 g) ble tilsatt til en blanding av forbindelse 38 (3 g) i pyridin (40 ml). Blandingen ble omrørt og refluksert i 6 timer. Isvann ble tilsatt. Presipitatet ble filtrert fra, vasket med vann og tatt opp i DCM. Den organiske fase ble separert, tørket, filtrert, og løsemidlet ble dampet inn til tørrhet. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH, 98,5/1,5). De rene fraksjoner ble samlet, og løsemidlet ble dampet inn. Residuet ble krystallisert fra ACN og DIPE. Presipitatet ble filtrert fra og tørket, og ga 1,1 g (±)-6-(3-klorfenyl)-8-[(4-klorfenyl)-1*H*-imidazol-1-ylmetyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]kinolin-4-tion (forb. 50).

Tabellene F-1 og F-3 lister forbindelsene som ble fremstilt i overensstemmelse med ett av eksemplene ovenfor.

Tabell F-1

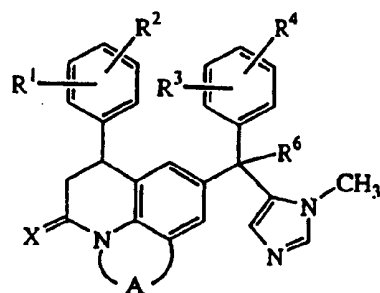
Fb. nr.	Eks. nr.	X	-A-	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	Fysikalske data
1	B.1	O	-(CH ₂) ₂ -	H	H	4-Cl	H	OH	Smp. 240°C
2	B.3	O	-(CH ₂) ₂ -	H	H	4-Cl	H	Cl	(2)
3	B.4	O	-(CH ₂) ₂ -	H	H	4-Cl	H	NH ₂	Smp. 218°C
4	B.1	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Br	H	4-Cl	H	OH	Smp. 210°C
5	B.1	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	Smp. 213,6°C
6	B.2	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-Cl	H	H	Smp. 147,0°C; (1)
7	B.3	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-Cl	H	Cl	(2)

Fb. nr.	Eks. nr.	X	-A-	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	Fysikalske data
8	B.4	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-Cl	H	NH ₂	Smp. 165°C
9	B.5	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-Cl	H	NH ₂	(A);
10	B.5	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-Cl	H	NH ₂	[α] _D ²⁰ = -27,94°
									(B);
									[α] _D ²⁰ = +28,21°
11	B.1	O	-(CH ₂) ₃ -	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	Smp. 210°C(dec.)
12	B.1	O	-(CH ₂) ₃ -	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	Smp. 232°C; (2)
13	B.3	O	-(CH ₂) ₃ -	3-Cl	H	4-Cl	H	Cl	(2)
14	B.4	O	-(CH ₂) ₃ -	3-Cl	H	4-Cl	H	NH ₂	Smp. 190°C
15	B.6	O	-CH ₂ *-O-	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	Smp. 196°C
16	B.3	O	-(CH ₂) ₂ -O-	4-Cl	H	4-Cl	H	Cl	(2)
17	B.1	O	-(CH ₂ *) ₂ -O-	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	Smp. 252°C
18	B.4	O	-(CH ₂ *) ₂ -O-	3-Cl	H	4-Cl	H	NH ₂	Smp. 210°C
19	B.1	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-F	H	OH	Smp. 224°C
20	B.3	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-F	H	Cl	(2)
21	B.4	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-F	H	NH ₂	Smp. 235°C
22	B.1	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	3-Cl	H	OH	Smp. 220°C
23	B.1	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	H	H	OH	Smp. 260°C
24	B.1	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-CH ₃	H	OH	Smp. 245°C
25	B.1	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	2-Cl	H	OH	Smp. 210°C; (1)
26	B.1	O	-(CH ₂) ₂ -	3-CH ₃	H	4-Cl	H	OH	Smp. 242°C
27	B.7	S	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-Cl	H	H	Smp. 138°C
30	B.8	O	-CH(CH ₃)=N-	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	Smp. 170°C
31	B.6	O	-CH(C ₆ H ₅)=N-	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	Smp. 176°C
32	B.3	O	-CH(C ₆ H ₅)=N-	3-Cl	H	4-Cl	H	Cl	(1)
33	B.4	O	-CH(C ₆ H ₅)=N-	3-Cl	H	4-Cl	H	NH ₂	Smp. 215°C
34	B.9	O	-CO-NH-	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	Smp. 256°C
35	B.10	O	-N=N-	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	Smp. 226°C

*: CH₂-enheden er bundet til nitrogenatomet på 2-kinolinon-enheden

(1): hydrat (1:1)

5 (2): hydroklorid (1:1)

Tabell F-2

5

Fb. nr.	Eks. nr.	X	-A-	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	Fysikalske data
28	B.1	O	-(CH ₂) ₂	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	Smp. 248 °C
29	B.1	O	-(CH ₂) ₃	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	(3); smp. 154 °C

(3): etandioat (1:1) hydrat (1:1)

Fb. nr.	Eks. nr.	—	-A-	X	R ¹	R ²	R ³	Fysikalske data
36	B.11	Dobbel	-(CH ₂) ₃ -	O	3-Cl	H	4-Cl	Smp. 195,2°C
37	B.12	Enkel	-(CH ₂) ₃ -	O	3-Cl	H	4-Cl	Smp. 93,6°C
38	B.11	Dobbel	-(CH ₂) ₂ -	O	3-Cl	H	4-Cl	Smp. 204,1°C
39	B.13	Dobbel	-(CH ₂) ₂ -	O	3-Cl	H	H	Smp. 200°C
40	B.13	Dobbel	-(CH ₂) ₂ -	O	3-Cl	H	2-Cl	Smp. 216°C
41	B.13	Dobbel	-(CH ₂) ₂ -	O	3-Cl	H	3-Cl	Smp. 180°C
42	B.13	Dobbel	-(CH ₂) ₂ -	O	3-Cl	H	4-F	Smp. 210°C
43	B.13	Dobbel	-(CH ₂) ₂ -	O	3-Cl	H	4-CH ₃	Smp. 210°C
44	B.13	Dobbel	-(CH ₂) ₂ -	O	3-Cl	H	4-OCH ₃	Smp. 120°C
45	B.13	Dobbel	-(CH ₂) ₂ -	O	3-Cl	4-Cl	4-Cl	Smp. 210°C

Co. No.	Ex. No.	==	-A-	X	R ¹	R ²	R ³	Physical data
46	B.13	Dobbel	-(CH ₂) ₂ -	O	4-Cl	H	4-Cl	Smp. 190°C; (1)
47	B.13	Dobbel	-(CH ₂) ₂ -	O	3-CH ₃	H	4-Cl	Smp. 200°C
48	B.13	Dobbel	-(CH ₂) ₂ -	O	3-Br	H	4-Cl	Smp. 196°C
49	B.13	Dobbel	-(CH ₂) ₂ -	O	H	H	4-Cl	Smp. 184°C; (1)
50	B.14	Dobbel	-(CH ₂) ₂ -	S	3-Cl	H	4-Cl	Smp. 253°C
51	B.11	Dobbel	-CH=CH-	O	3-Cl	H	4-Cl	Smp. 104°C
52	B.13	Dobbel	-(CH ₂ [*])-O-	O	3-Cl	H	4-Cl	Smp. 208°C
53	B.13	Dobbel	-(CH ₂ [*]) ₂ -O-	O	3-Cl	H	4-Cl	Smp. 180°C

*: CH₂-enheten er bundet til nitrogenatomet på 2-kinolinon-enheten

(1): etandioat(2:3) salt

5

C. Farmakologisk eksempel

Eksempel C.1

"In vitro-test for inhibering av farnesylproteintransferase"

10

Human farnesylproteintransferase ble fremstilt hovedsakelig som beskrevet (Y. Reiss et al., Methods: A Companion to Methods in Enzymology, vol. 1, 241-245, 1990). Kirsten-virustransformerte humanosteosarkom (KHOS) celler (American Type Culture Collection, Rockville, MD, USA), dyrket som faste tumorer i nakne mus eller dyrket som monolagcellekulturer, ble anvendt som en kilde til humant enzym. Kort fortalt ble celler eller tumorer homogenisert i buffer inneholdende 50 mM Tris, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA og 0,2 mM fenylmetylsulfonylfluorid (pH 7,5). Homogenatene ble sentrifugert 28 000 x g i 60 minutter, og supernatanten ble samlet. En 30-50 % ammoniumsulfatfraksjon ble fremstilt, og det resulterende presipitat ble resuspendert i et lite (10-20 ml) volum av dialysebuffer inneholdende 20 mM Tris, 1 mM ditiotreitol og 20 µM ZnCl₂. Ammoniumsulfatfraksjonen ble

20

25

dialysert over natten mot to skift av den samme buffer. Det dialyserte materialet ble applisert på 10 x 1 cm Q Fast Flow Sepharose (Pharmacia LKB Biotechnology Inc., Piscataway, NJ, USA), som var blitt preekvilibrert med 100 ml dialysebuffer supplert med 0,05 M NaCl. Kolonnen ble vasket med ytterligere 50 ml dialysebuffer pluss 0,05 M NaCl, etterfulgt av en gradient fra 0,05 M til 0,25 M NaCl fremstilt i dialysebuffer. Enzymaktiviteten ble eluert med en lineær gradient av 0,25-1,0 M NaCl fremstilt i dialysebufferen.

Fraksjoner inneholdende 4-5 ml volumer med kolonneeluat ble samlet og analysert for farnesylproteintransferaseaktivitet. Fraksjoner med enzymaktivitet ble slått sammen og supplert med 100 μ M ZnCl₂. Enzymprøver ble lagret frosne ved -70 °C.

Aktiviteten til farnesylproteintransferase ble målt ved å anvende "Farnesyl Transferase [³H] Scintillation Proximity Assay" (Amersham International plc, England) under betingelser spesifisert av produsenten. For å teste for inhibering av enzymet ble 0,20 μ Ci [³H]-farnesylpyrofosfatsubstratet og det biotinylerte lamin-B-peptidsubstrat (biotin-YRASNRSICAM) blandet med testforbindelser i en reaksjonsbuffer bestående av 50 mM HEPES, 30 mM MgCl₂, 20 mM KCl, 5 mM ditiotreitol og 0,01 % Triton X-100. Testforbindelsene ble levert i et 10 μ l volum av dimetylsulfoksid (DMSO) for å oppnå konsentrasjoner på 1 og 10 μ g/ml i et endelig volum på 100 μ l. Reaksjonsblandingen ble varmet til 37 °C. Enzymreaksjonen ble startet ved å tilsette 20 μ l fortynnet human farnesylproteintransferase. Tilstrekkelig enzympreparat ble tilsatt for å frembringe mellom 4000 og 15000 cpm av reaksjonsproduktet i løpet av en 60 minutters reaksjonsinkubering ved 37 °C. Reaksjoner ble terminert ved tilsetningen av "STOP/scintillation proximity bead reagent" (Amersham). Reaksjonsproduktet [³H]-farnesyl-(Cys)-biotin-lamin-B-peptid ble fanget på det streptavidinbundne "scintillation proximity bead". Mengden av [³H]-farnesyl-

(Cys)-biotin-lamin-B-peptid syntetisert i nærvær eller fravær av testforbindelser ble kvantifisert som cpm ved telling på en "Wallac Model 1480 Microbeta Liquid"-scintillasjonsteller. Produktets cpm ble vurdert å være farnesylproteintransferaseaktivitet. Proteinfarnesyltransferaseaktiviteten observert i nærvær av testforbindelse ble normalisert til farnesyltransferaseaktivitet i nærvær av 10 % DMSO og uttrykt som prosent inhibering. I separate studier ble noen testforbindelser som utøver 50 % eller høyere inhibering av farnesylproteintransferaseaktivitet, evaluert for konsentrasjonsavhengig inhibering av enzymaktivitet. Effektene av disse forbindelser i disse studier ble beregnet som IC_{50} (konsentrasjon av testforbindelse som frembringer 50 % inhibering av enzymaktivitet) ved å bruke LGIC50-dataprogram skrevet av Science Information Division of R.W. Johnson Pharmaceutical Research Institute (Spring House, PA, USA) på en VAX-maskin. Forbindelse 36 ble funnet å ha en IC_{50} på 21 nM, og forbindelse 38 å ha en IC_{50} på 15 nM.

Eksempel C.2

"Ras-transformert cellefenotypereversjonstest"

Innsetting av aktive onkogener, slik som det mutante *ras*-gen, i muse-NIH3T3-celler konverterer cellen til en transformert fenotype. Cellene blir tumorigene, viser forankret uavhengig vekst i semifast medium og mister kontaktinhibering. Tap av kontaktinhibering frembringer cellekulturer som ikke lenger danner uniforme monolag. Cellene stables heller opp i multicellulære noduler og gror til svært høye tettheter i vevskulturskåler av plast. Midler, slik som proteinfarnesyltransferaseinhibitorer, hvilke snur den *ras*-transformerte fenotype, gjenoppretter det uniforme monolags vekstmønster hos celler i kultur. Denne reversjon er enkelt monitorert ved å telle antall celler i vevskulturplater. Transformerte celler vil oppnå høyere celletall enn celler som har snudd til en utransfor-

mert fenotype. Forbindelser som snur den transformerte fenotype, bør frembringe antitumoreffekter i tumorer som bærer ras-genmutasjoner.

5 Metode

Forbindelser screenes i vevskulturer i NIH3T3-celler transformert av det T24-aktiverte humane H-ras-gen. Celler sås med en initiell tetthet på 200 000 celle pr. brønn (9,6 cm² overflateareal) i seksbunnede klasevevskulturplater. Testforbindelser tilsettes øyeblikkelig til 3,0 ml cellevekstmedium i et 3,0 µl volum DMSO, med en endelig konsentrasjon av DMSO i cellevekstmediet på 0,1 %. Testforbindelsene kjøres ved konsentrasjoner på 5, 10, 50, 100 og 500 nM sammen med en DMSO-behandlet vehikkelkontroll. (I tilfelle høy aktivitet observert ved 5 nM, testes testforbindelsen ved enda lavere konsentrasjoner.) Cellene tillates å celledele i 72 timer. Deretter løsnes cellene i 1,0 ml trypsin-EDTA-celledissosiasjonsmedium og telles i en Coulter-partikkelteller.

20

Målinger

Celletall uttrykt som celler pr. brønn ble målt ved å bruke en Coulter-partikkelteller.

25 Alle celletellinger ble korrigert for den initielle celledetthet ved å trekke fra 200 000.

Kontrollcelletellinger = [celletellinger fra celler inkubert med DMSO-vehikkel - 200 000].

30

Testforbindelsescelletellinger = [celletellinger fra celler inkubert med testforbindelse - 200 000].

Testforbindelse % inhibering =

35

$$\left[1 - \frac{\text{testforbindelsescelletellinger}}{\text{kontrollcelletellinger}}\right] \times 100 \%$$

IC₅₀ (det vil si testforbindelseskonsentrasjon krevd for å inhibere enzymaktivitet med 50 %) beregnes dersom tilstrekkelige data er tilgjengelige, summert i tabell C.2.

5

Tabell C.2

Forb. nr.	IC ₅₀ (nM)
1	142
3	51
4	50
5	7,8
6	32
8	6,4
10	3,2
12	66
14	7,3
15	48
17	63
18	> 500
19	240
21	18
22	352
23	442
24	12
25	37
26	21
27	37,1
28	100
29	184
30	373
31	> 500
33	73,1
34	> 500
35	> 500
40	> 500
41	> 500

44	353
45	> 500
48	> 500
49	> 500
51	> 500
53	> 500

Eksempel C.3

"Farnesylproteintransferaseinhibitor - sekundær tumor-modell"

5 Enzymet farnesylproteintransferase katalyserer den kovalente binding av en farnesylenhet avledet fra farnesylpyrofosfat til det onkogene produkt $p21^{ras}$. Dette leder $p21^{ras}$ til å binde til plasmamembraner. Mutante eller onkogene former av $p21^{ras}$ vil med en gang de er bundet til plasmamembraner frembringe et signal for transformasjonen og
 10 ukontrollert vekst av maligne tumorceller. Derfor vil inhibitorer av proteinfarnesyltransferase forhindre membranbindingen av $p21^{ras}$ og inhibere vekst av ras-transformerte tumorer.

15

Nakne mus inokuleres med 1×10^6 T24-aktiverte humane H-ras-gentransformerte NIH3T3-fibroblastceller (T24-celler) subkutan i det ingvinale området. Etter 3 dager for å tillate tumorer å bli etablert begynner behandling med
 20 testforbindelser via den orale rute. Testforbindelsene løses i 20 % β -syklodekstrin i 0,1 N HCl-løsning og administreres oralt som 0,1 ml forbindelsesløsning pr. 10 g musekroppsvekt. Rutinemessig anvendte doser er 6,25, 12,5 og 25 mg/kg. Kroppsvekter og tumorstørrelser monitoreres i
 25 løpet av de følgende 15 dager med behandling. Ved slutten av behandlingen avlives dyrene, og tumorene veies.

Den "gjennomsnittlige vehikkelbehandlede tumorvekt" defineres som den gjennomsnittlige tumorvekt fra 10-15 mus
 30 behandlet med testforbindelsen.

"Den gjennomsnittlige tumorvekt" defineres som den gjennomsnittlige tumorvekt fra 10-15 mus som ikke behandles med testforbindelsen.

5 % reduksjon i endelig tumorvekt =

$$\left[1 - \frac{\text{gjennomsnittlig tumorvekt}}{\text{gjennomsnittlig vehikkelbehandlet tumorvekt}} \right] \times 100 \%$$

Tabell C.3

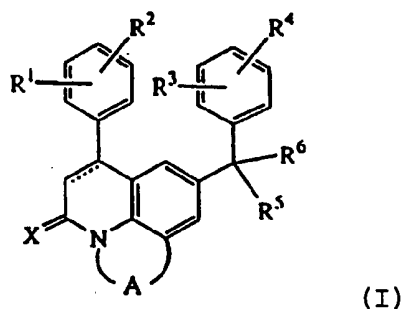
10

Forb. nr.	Dose	% reduksjon endelig tumorvekt
8	6,25 mg/kg bid, po	41 %
	12,25 mg/kg bid, po	44 %
	25 mg/kg bid, po	49 %

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse

k a r a k t e r i s e r t v e d f o r m e l (I):



- et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt eller en stereokjemisk isomer form derav, hvor:
den stiplede linje representerer en valgfri binding;
X er oksygen eller svovel;

-A- er et bivalent radikal med formel:

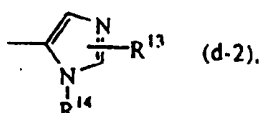
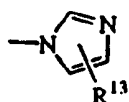
- 10 -CH=CH- (a-1),
 -CH₂-CH₂- (a-2),
 -CH₂-CH₂-CH₂- (a-3), -CH=N- (a-8),
 -CH₂-O- (a-4), -N=N- (a-9) eller
 -CH₂-CH₂-O- (a-5), -CO-NH- (a-10);

- 15 hvor et hydrogenatom valgfritt kan være erstattet av C₁₋₄-alkyl eller Ar¹;

R¹ og R² er hver uavhengig hydrogen, halo, C₁₋₆-alkyl;

R³ og R⁴ er hver uavhengig hydrogen, halo, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyloksy;

- 20 R⁵ er et radikal med formlene:



hvor R¹³ er hydrogen eller C₁₋₆-alkyl;

R¹⁴ er hydrogen eller C₁₋₆-alkyl;

R⁶ er hydrogen, hydroksy, halo, eller et radikal med formel:



hvor

5 R⁸ er hydrogen;

R⁹ er hydrogen;

og Ar¹ er fenyl.

2. Forbindelse ifølge krav 1,

10 k a r a k t e r i s e r t v e d at den stiplede linje repræsenterer en valgfri binding; X er O eller S; R¹ og R² er hver uafhængig valgt fra hydrogen, halo, C₁₋₆-alkyl; R³ og R⁴ er hver uafhængig valgt fra hydrogen, halo, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyloksy; R⁵ er et radikal med formel (d-1), hvor R¹³ er hydrogen, eller R⁵ er et radikal med formel (d-2),
 15 hvor R¹³ er hydrogen eller C₁₋₆-alkyl, og R¹⁴ er hydrogen eller C₁₋₆-alkyl; R⁶ er hydrogen, hydroksy, eller et radikal med formel -NR⁸R⁹, hvor R⁸ er hydrogen, og R⁹ er hydrogen.

3. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-2,

20 k a r a k t e r i s e r t v e d at X er oksygen; den stiplede linje repræsenterer en binding; R¹ er 3-halo; R² er hydrogen; R³ er 4-halo; R⁴ er hydrogen; R⁵ er et radikal med formel (d-1), hvor R¹³ er hydrogen; eller R⁵ er et radikal med formel (d-2), hvor R¹³ er hydrogen og R¹⁴ er C₁₋₄-alkyl; R⁶ er hydrogen, halo, hydroksy eller amino; og -A-
 25 er (a-1), (a-2) eller (a-3).

4. Forbindelse ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den er:

7-(3-klorfenyl)-9-[(4-klorfenyl)-1H-imidazol-1-ylmetyl]-
 2,3-dihydro-1H,5H-benzo[ij]kinolizin-5-on,

30 7-(3-klorfenyl)-9-[(4-klorfenyl)-1H-imidazol-1-ylmetyl]-
 1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]kinolin-4-on,

8-[amino-(4-klorfenyl)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-6-(3-klorfenyl)-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]kinolin-4-on eller

8-[amino-(4-klorfenyl)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-6-(3-klorfenyl)-2,3-dihydro-1H,5H-benzo[ij]kinolizin-5-on,

en stereoisomer form eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav.

5. Farmasøytisk sammensetning,

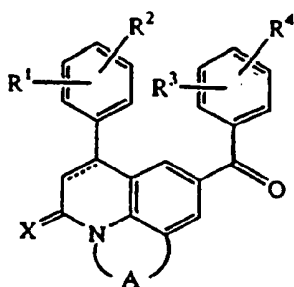
k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter en farmasøytisk akseptabel bærer, og som aktiv ingrediens en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse som beskrevet i ethvert av kravene 1-4.

6. Fremgangsmåte ved fremstilling av en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 5, hvor en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4 blandes tett med en farmasøytisk akseptabel bærer.

7. Anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1 til 4, for fremstilling av en medisin.

8. Forbindelse

k a r a k t e r i s e r t v e d formel (II):

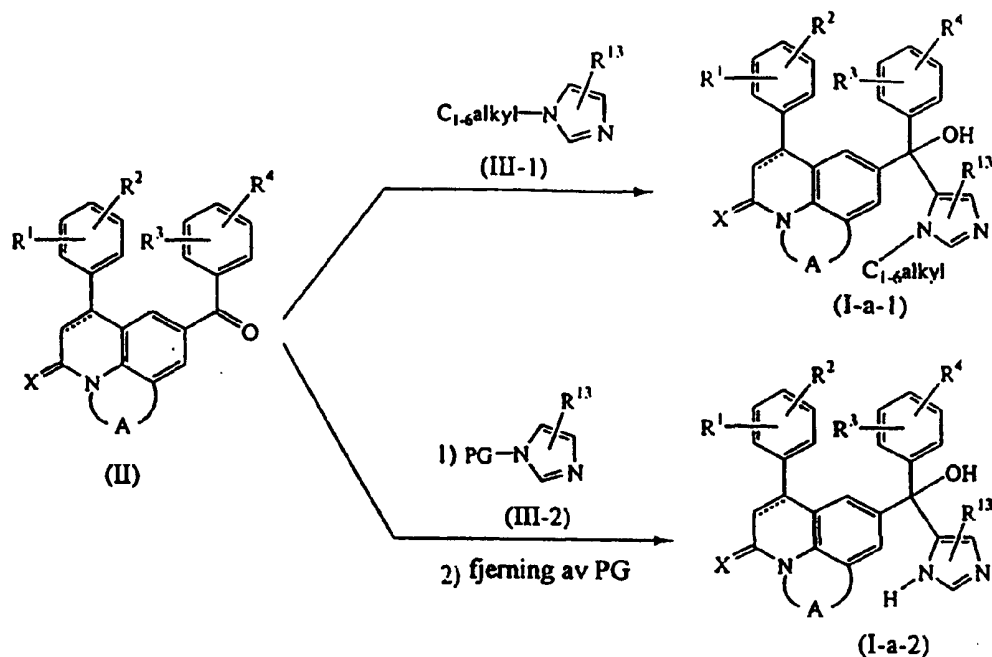


(II)

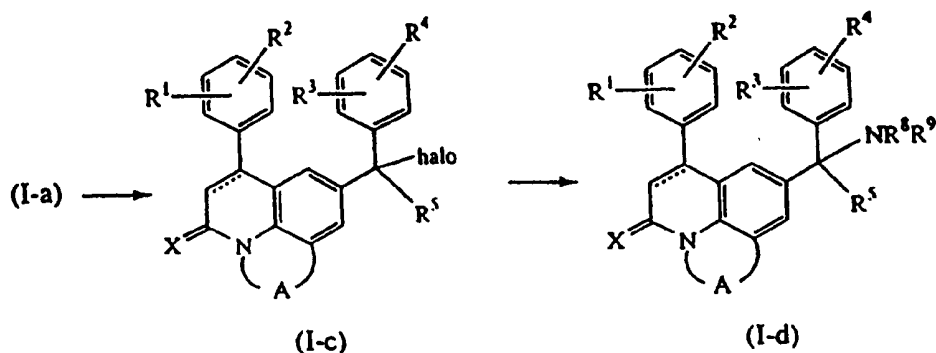
et syreaddisjonssalt eller en stereokjemisk isomer form
derav, hvor den stiplede linje representerer en valgfri
binding; X, R¹, R², R³, R⁴ og -A- er som definert i krav 1.

9. Fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse
ifølge krav 1, hvor:

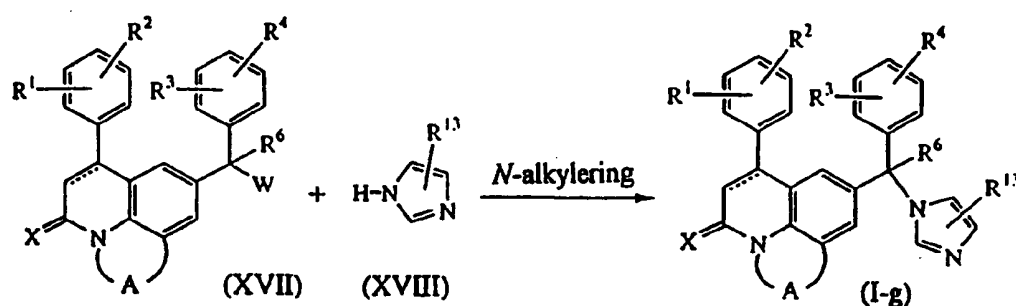
a) et intermediatketon med formel (II) reageres med et
intermediat med formel (III-1) eller (III-2) i nærvær av en
egnet sterk base, og i nærvær av et passende silanderivat,
valgfritt etterfulgt av fjerning av en beskyttelsesgruppe
PG;



b) forbindelse med formel (I-a), definert som forbindel-
ser med formel (I) hvor R⁶ er hydroksoy, konverteres til
forbindelser med formel (I-c) hvor R⁶ er halo, valgfritt
detterfulgt av behandling med et intermediat med formel H-
NR⁸R⁹, som gir forbindelser med formel (I-d);

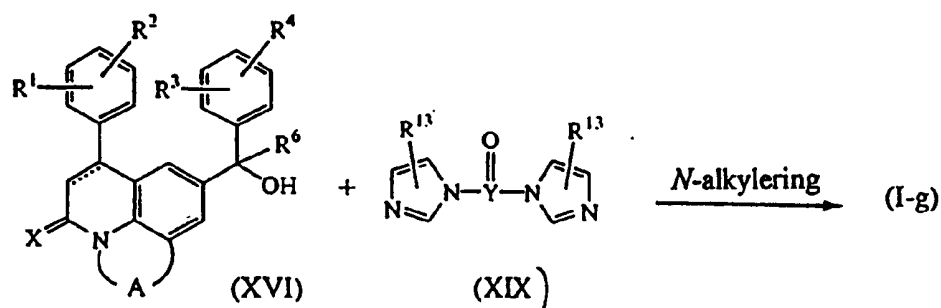


c) et intermediat med formel (XVIII) *N*-alkyleres med et intermediat med formel (XVII) i et reaksjonsinert løse-middel, og valgfritt i nærvær av en egnet base;



5

d) et intermediat med formel (XIX) *N*-alkyleres med en forbindelse med formel (XVI);



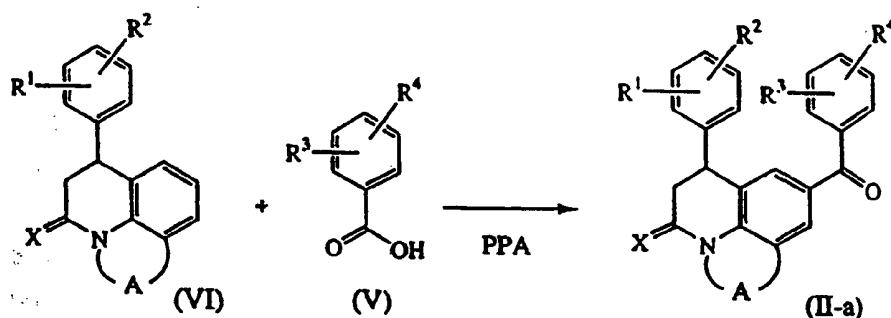
hvor den stiplede linje og radikalene X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, R⁹ og R¹³ og -A- er som definert i krav 1, W er en

passende utgående gruppe, og Y er karbon eller svovel i reaksjonsskjemaene ovenfor;

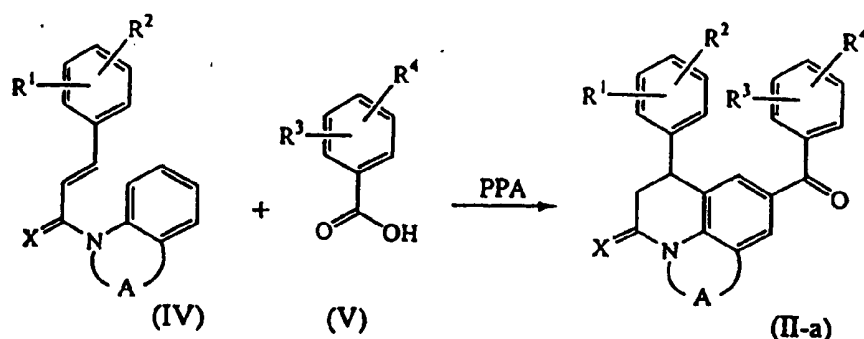
e) eller forbindelser med formel (I) konverteres til hverandre ved å følge kjente transformasjonsreaksjoner i faget; eller, hvis ønsket, en forbindelse med formel (I) konverteres til et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjons-salt, eller omvendt - et syreaddisjonssalt av en forbindelse med formel (I) konverteres til en fri baseform med alkali; og, hvis ønsket, fremstilling av stereokjemisk isomere former derav.

10. Fremgangsmåte ved fremstilling av en intermediatforbindelse med formel (II) som krevd i krav 8, hvor:

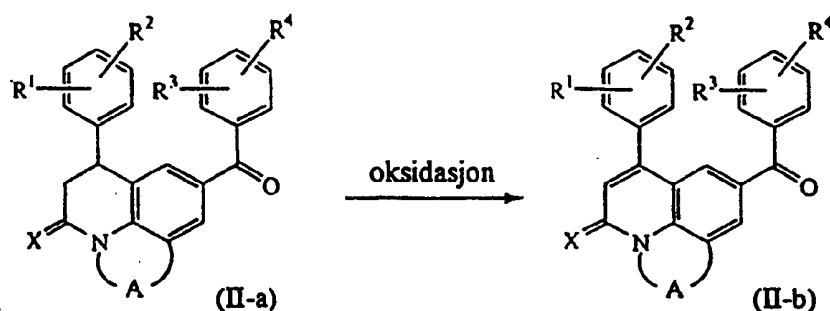
a) et intermediat med formel (VI) behandles med et intermediat med formel (V) i nærvær av polyfosforsyre (PPA);



b) eller et intermediat med formel (IV) behandles med et intermediat med formel (V) i nærvær av polyfosforsyre (PPA);



c) intermediater med formel (II-a), definert som inter-
mediater med formel (II), hvor den stiplede linje ikke re-
presenterer en binding, kan konverteres til intermediater
5 med formel (II-b), definert som et intermediat med formel
(II) hvor den stiplede linje representerer en binding, ved
oksidasjon



10 hvor radikalene X, R¹, R², R³, R⁴ og -A- i reaksjonsskje-
maene ovenfor er som definert i krav 1;

d) eller forbindelser med formel (II-a) konverteres til
hverandre ved å følge kjente transformasjonsreaksjoner i
faget; eller, hvis ønsket, en forbindelse med formel (II-a)
konverteres til et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjons-
15 salt, eller omvendt - et syreaddisjonssalt av en forbindel-
se med formel (II-a) konverteres til en fri baseform med
alkali; og, hvis ønsket, fremstilling av stereokjemisk iso-
mere former derav.