



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **310357**

(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 D 241/04, 241/08, 403/04, 403/06,
A 61 K 31/50

Patentstyret

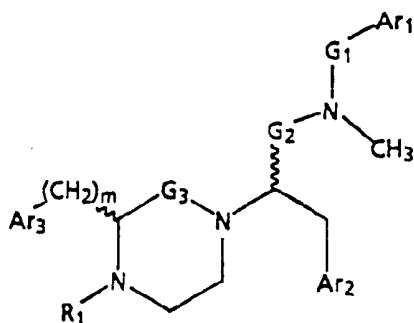
(21) Søknadsnr	19974686	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1996.03.11, PCT/US96/02568
(22) Inng. dag	1997.10.10	(85) Videreføringssdag	1997.10.10
(24) Løpedag	1996.03.11	(30) Prioritet	1995.04.13, US, 421719
(41) Alm. tilgj.	1997.12.10		
(45) Meddelt dato	2001.06.25		
(71) Patenthaver	Aventis Pharmaceuticals Inc, P.O. Box 6800, Bridgewater, NJ 08807-0800, US		
(72) Oppfinner	Timothy Paul Burkholder, Fairfield, OH, US Tieu-Binh Le, Cincinnati, OH, US Elizabeth Mary Kudlacz, Cincinnati, OH, US		
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, 0306 Oslo		

(54) **Benevnelse** **Nye substituerte piperazinderivater med tachykininreseptorantagonistisk aktivitet**

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag**

Foreliggende oppfinnelse angår substituerte piperazinderivater (heretter angitt som forbindelser eller forbindelser av formel (1))



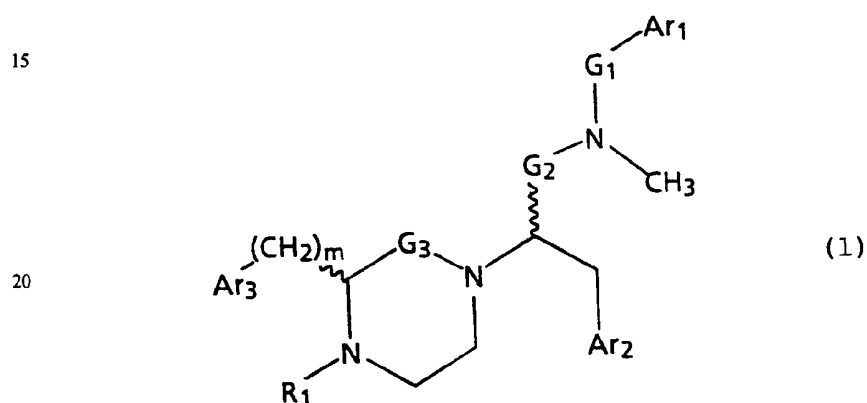
(1)

eller stereoisomerer, eller farmasøytisk akseptable salter derav, og deres anvendelse som tachykinin-reseptorantagonister. Slike antagonister er anvendbare ved behandling av tachykinin-formidlede sykdommer og tilstander beskrevet her, innbefattende: astma, hoste og bronkitt.

Foreliggende oppfinnelse angår substituerte piperazin-derivater (her angitt som forbindelser av formel (1)) eller stereoisomerer, eller farmasøytisk akseptable salter derav, og deres anvendelse til fremstilling av tachykininreseptorantagonister. Slike antagonister er anvendbare ved behandling av tachykininformidlede sykdommer og tilstander beskrevet her, innbefattende: astma, hoste og bronkitt.

10 Sammendrag av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse angår forbindelser som er kjennetegnet ved formelen



25

hvor

G₁ er -CH₂-;

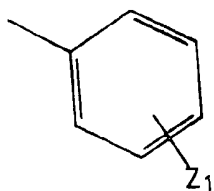
G₂ er -C(O)-;

G₃ er -C(O)-;

30 m er 0 eller 1;

Ar₁ er et radikal valgt fra gruppen:

35

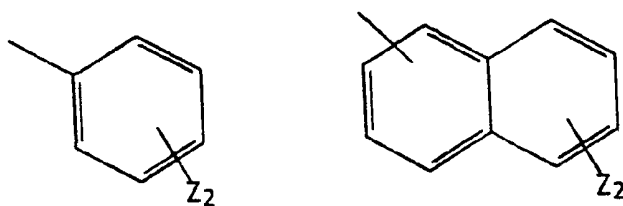


hvor

Z_1 er fra 1 til 5 substituer hver uafhængig valgt fra gruppen bestående af hydrogen, halogen og C_1 - C_4 -alkoxy;

Ar_2 er et radikal valgt fra gruppen

5



10

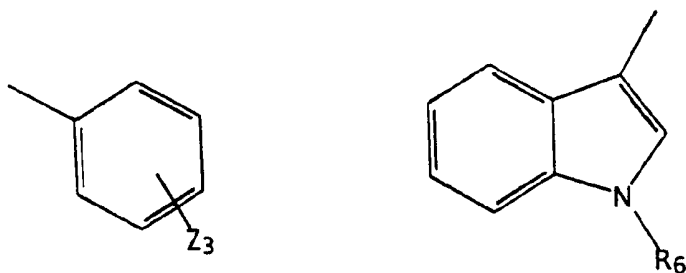
15

hvor

Z_2 er hydrogen;

Ar_3 er et radikal valgt fra gruppen

20



25

hvor

Z_3 er hydrogen; R_6 er hydrogen eller C_1 - C_4 -alkyl;

R_1 er hydrogen;

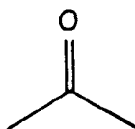
eller stereoisomerer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.


35

Som det vil forstås av fagmannen eksisterer forbindelsene av formel (1) som stereoisomerer. Cahn-Ingold-Prelog-betegnelsen av (R)- og (S)- for stereokjemien av forbindelser representert ved formel (1) avhenger av arten av de tilstedeværende substituenten. Enhver henvisning i foreliggende beskrivelse til en av forbindelsene av formel (1) er ment å omfatte hver spesifikk stereoisomer eller en blanding av stereoisomerer. De spesifikke stereoisomerer kan fremstilles ved stereospesifikk syntese, eller kan separeres og gjenvinnes ved teknikker vel kjent innen faget, slik som kromatografi på chirale stasjonære faser, amiddannelse med en chiral syre, etterfulgt av separering av de resulterende diastereomere amider og hydrolyse til den ønskede stereoisomer, eller fraksjonert krystallisering av addisjonssalter dannet ved reagenser anvendt for dette formål, som beskrevet i "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", J. Jacques, A. Collet, og S.H. Wilen, Wiley (1981).

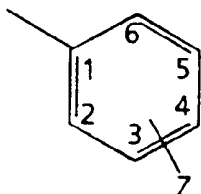
Som anvendt i foreliggende beskrivelse betegner:

- a) uttrykket "halogen" et fluoratom, kloratom, bromatom eller jodatom;
- b) uttrykket " C_1-C_4 -alkyl" angir et forgrenet eller rettkjedet alkylradikal inneholdende fra 1 til 4 carbonatomer slik som methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, t-butyl etc;
- c) uttrykket " C_1-C_4 -alkoxy" angir en rettkjedet eller forgrenet alkoxygruppe inneholdende fra 1 til 4 carbonatomer slik som methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, t-butoxy etc;
- d) betegnelsen $-C(O)-$ eller $C(O)$ angir en carbonylgruppe av formelen:



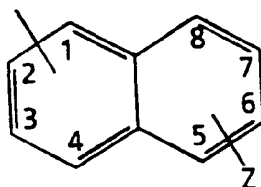
- e) betegnelsen " " angir en binding for hvilken stereokjemien ikke er angitt;
- f) som anvendt i fremstillingene og eksemplene, angir uttrykket "mg" milligram; uttrykket "g" angir gram;
- 5 uttrykket "kg" angir kilogram; uttrykket "mmol" angir millimol; uttrykket "ml" angir milliliter; uttrykket "°C" angir grader Celsius og uttrykket "R_f" angir retensjonsfaktor; uttrykket "smp" angir smeltepunkt; uttrykket "dek" angir dekomponering; uttrykket "THF" angir tetrahydrofuran;
- 10 uttrykket "DMF" angir dimethylformamid; uttrykket " $[\alpha]_D^{20}$ " angir spesifikk rotasjon av D-linjen av natrium ved 20° C erholdt i en 1 desimeters celle; uttrykket "c" angir konsentrasjonen i g/ml; uttrykket "DMSO" angir dimethylsulfoxyd; uttrykket "M" angir molar; uttrykket "HPLC" angir væskechromatografi med høy ytelse; uttrykket "HRMS" angir masse-
- 15 spektrum med høy oppløsning;
- g) med betegnelsen

20



- skal forstås at radikalet er bundet til 1-stillingen, og
- 25 substituenten eller substituentene representert ved Z kan være bundet i enhver av 2, 3, 4, 5 eller 6-stillingene;
- h) med betegnelsen

30



- 35 skal forstås at radikalet kan være bundet ved enten 1-stillingen eller 2-stillingen, og det skal enn videre forstås at når radikalet er bundet ved 1-stillingen, kan substituenten eller substituentene representert ved Z være

. bundet i enhver av 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8-stilling, og at når radikalet er bundet ved 2-stillingen kan substituenten eller substituentene representert ved Z være bundet i enhver av 1, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8-stillingene;

5 i) uttrykket "farmasøytisk akseptable salter derav" refererer til enten et syreaddisjonssalt eller et basisk addisjonssalt.

Uttrykket "farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter" er beregnet å gjelde ethvert ikke-toksisk og organisk eller uorganisk syreaddisjonssalt av baseforbindelsene representert ved formel (1) eller ethvert av dets mellomprodukter. Illustrative uorganiske syrer som danner egnede salter innbefatter saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre og fosforsyre, og sure metallsalter slik som natrium-monohydrogenorthofosfat og kaliumhydrogensulfat.

Illustrative organiske syrer som danner egnede salter innbefatter mono-, di- og tricarboxylsyrene. Eksempler på slike syrer er for eksempel eddiksyre, glykolsyre, melkesyre, pyruvsyre, malonsyre, ravsyre, glutarsyre, fumarsyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, ascorbinsyre, maleinsyre, hydroxymaleinsyre, benzosyre, hydroxybenzosyre, fenyleddiksyre, kanelsyre, salicylsyre, 2-fenoxybenzosyre, p-toluen-sulfonsyre, og sulfonsyrer slik som methansulfonsyre og 2-hydroxyethansulfonsyre. Slike salter kan eksistere i enten en hydratisert eller hovedsakelig vannfri form. Generelt er syreaddisjonssaltene av disse forbindelser løselige i vann og forskjellige hydrofile organiske løsningsmidler, og som sammenlignet med deres fri baseformer generelt utviser høyere smeltepunkter.

30 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 jordalkalimetallhydroxyder slik som natrium, kalium, calcium, magnesium eller bariumhydroxyder; ammoniakk, og alifatiske, alicykliske eller aromatiske organiske aminer slik som metylamin, dimethylamin, trimethyl-

amin og picolin. Enten de mono- eller di-basiske salter kan dannes med disse forbindelser.

Som med enhver gruppe av strukturelt beslektede forbindelser som utviser en bestemt generisk anvendelighet er visse grupper og konfigurasjoner foretrukne for forbindelsene av formel (1) i deres sluttelige anvendelse.

Den foretrukne forbindelse av formel (1) er (S eller R)-2-[(S eller R)-3-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(fenyl)-propionamid] eller blandinger derav.

Forbindelsene av formel (1) kan syntetiseres ved anvendelse av de etterfølgende synteseprosedyrer for å gi mellomprodukter eller sluttprodukter ifølge oppfinnelsen:

- 15 • Reaksjonsskjema A.1 angår syntesen av forbindelser av formel (1) hvori G_3 er $-C(O)-$.

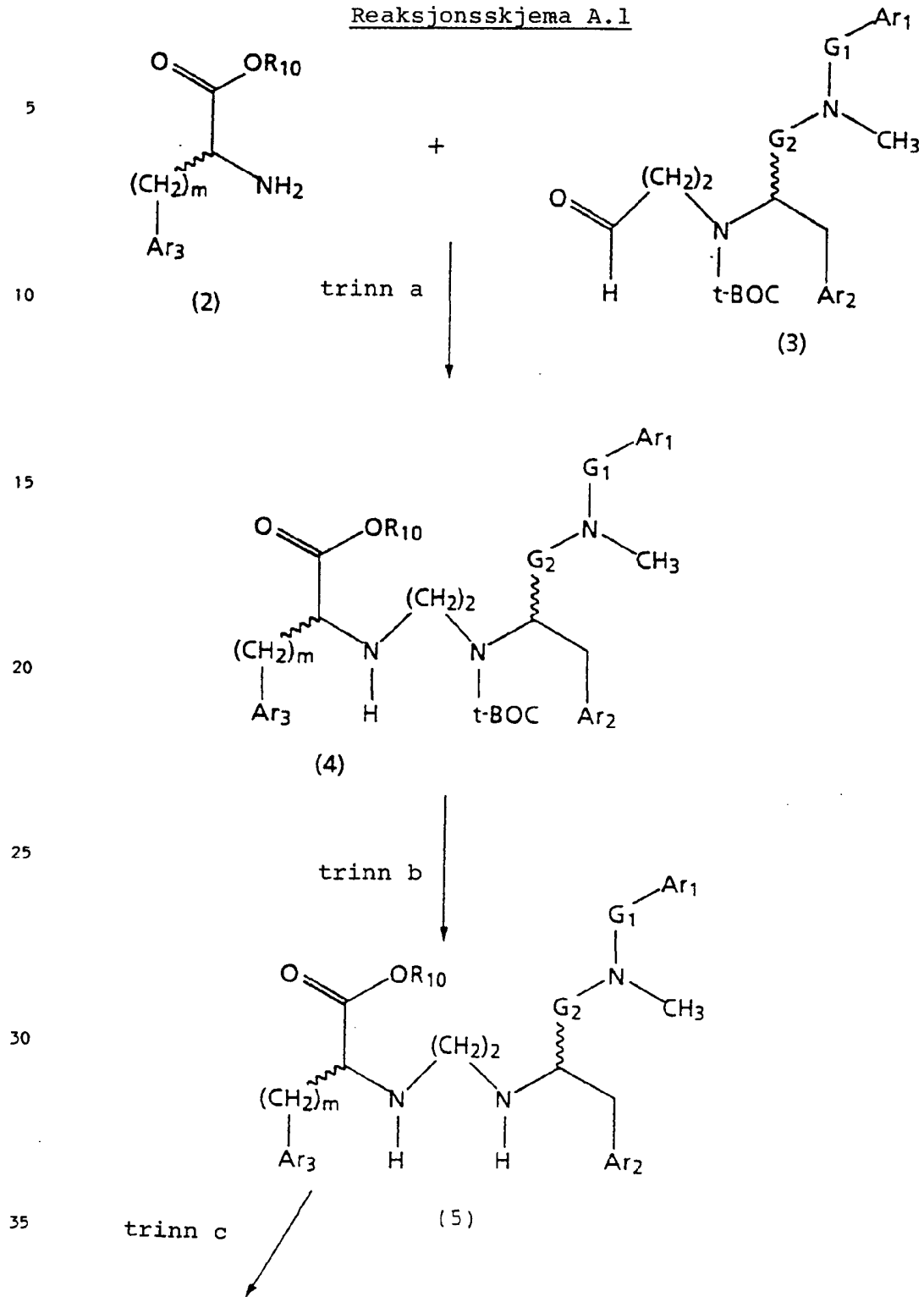
- 20 • Reaksjonsskjema B angår syntesen av aldehydet av struktur (3) hvori G_1 er $-CH_2-$ og G_2 er $-C(O)-$ anvendt som et utgangsmateriale i Reaksjonsskjema A.1.

- 25 • Reaksjonsskjema C angår syntesen av aldehydet av struktur (3) hvori G_1 er $-C(O)-$ og G_2 er $-CH_2-$, anvendt som utgangsmateriale i Reaksjonsskjema A.1.

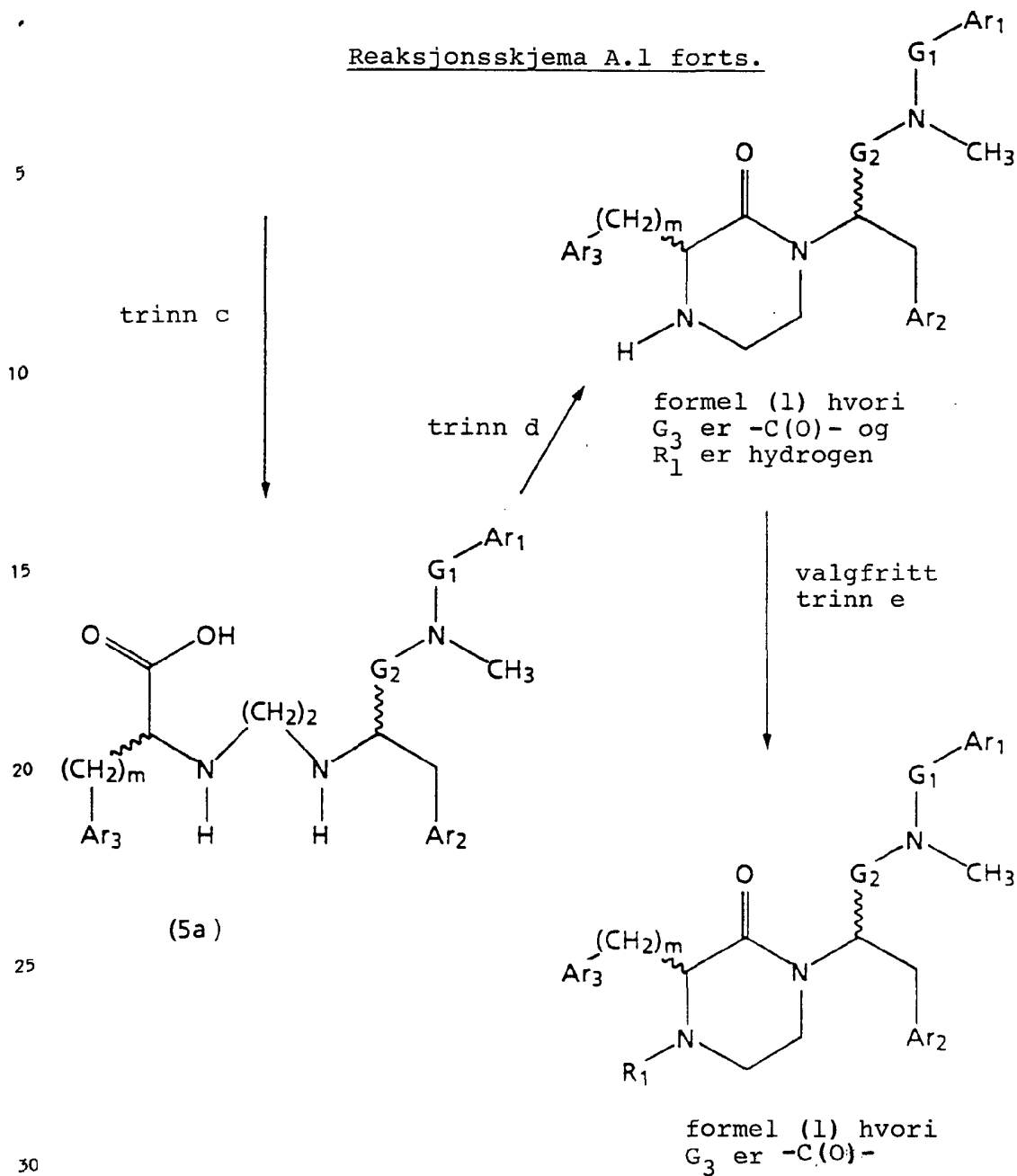
- 30 • Reaksjonsskjema D angår syntesen av aldehydet av struktur (3) hvori G_1 er $-CH_2-$ og G_2 er $-CH_2-$, anvendt som utgangsmateriale i Reaksjonsskjema A.1.

En generell synteseprosedyre for fremstilling av disse forbindelser av formel (1) hvori G_3 er $-C(O)-$ er angitt i Reaksjonsskjema A.1. Reagensene og utgangsmaterialene er lett tilgjengelige for fagmannen. I Reaksjonsskjema A.1 er alle substituentene som tidligere definert med mindre annet er angitt.

Reaksjonsskjema A.1



Reaksjonsskjema A.1 forts.



I Reaksjonsskjema A.1, trinn a, bringes et egnet
35 aldehyd av struktur (3) i kontakt med et egnet amin av
struktur (2) eller et salt derav i en reduktiv aminering
for å gi en forbindelse av struktur (4).

Et egnet aldehyd av struktur (3) er ett hvori stereokjemien, G_1 , G_2 , Ar_1 og Ar_2 er som beskrevet i produktet av formel (1), eller kan også være ett hvori stereokjemien, Ar_1 og Ar_2 etter oppløsning, avbeskyttelse eller modifisering
 5 gir opphav til stereokjemien Ar_1 og Ar_2 som ønsket i sluttproduktet av formel (1).

Et egnet amin av struktur (2) er ett hvori R_{10} er C_1 - C_4 -alkyl, og hvor forbindelser av struktur (2) hvori R_{10} er methyl er foretrukket, og hvor stereokjemien, m og Ar_3 er som
 10 ønsket i sluttproduktet av formel (1), eller kan også være ett hvori stereokjemien og Ar_3 etter oppløsning, avbeskyttelse eller modifisering gir opphav til stereokjemien og Ar_3 som ønsket i sluttproduktet av formel (1).

Eksempelvis bringes et egnet aldehyd av struktur (3)
 15 i kontakt med et egnet amin av struktur (2) eller et salt av et egnet amin av struktur (2) i en reduktiv aminering. Reaksjonen utføres under anvendelse av et molart overskudd av et egnet reduksjonsmiddel slik som natriumborhydrid eller natriumcyan-borhydrid, hvor natriumcyan-borhydrid er fore-
 20 trukket. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel slik som methanol. Reaksjonen utføres ved temperaturer på fra 0° C til 50° C. Reaksjonen krever generelt 1 til 72 timer. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget slik som ekstraksjon, fordampning, kromatografi
 25 og omkrystallisering.

I Reaksjonsskjema A.1, trinn b, avbeskyttes forbindelsen av struktur (4) for å gi en diaminoester av struktur (5).

Eksempelvis omsettes en forbindelse av struktur (4)
 30 med en protisk syre slik som saltsyre eller trifluoreddiksyre. Reaksjonen utføres i et løsningsmiddel slik som ethylacetat, dioxan, methanol eller ethanol. Reaksjonen krever generelt fra 1 til 48 timer og utføres ved omgivende temperatur. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent
 35 innen faget slik som ekstraksjon, fordampning, kromatografi og omkrystallisering.

I Reaksjonsskjema A.1, trinn c, hydrolyseres en diaminoester av struktur (5) hvori R_{10} er C_1 - C_4 -alkyl for

å gi en diaminosyre av struktur (5a). Hydrolysen av estere, slik som de som er beskrevet i Protecting Groups in Organic Synthesis av T. Greene, er vel kjent innen faget. Som det vil forstås av fagmannen kan trinn b og c utføres i enhver rekkefølge.

Eksempelvis omsettes en diaminoester av struktur (5) hvori R_{10} er C_1 - C_4 -alkyl med et egnet hydrolysemiddel slik som natriumhydroxyd, kaliumhydroxyd, lithiumhydroxyd eller natriumcarbonat. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel slik som vann eller vann/methanolblandinger, vann/ethanolblandinger, vann/tetrahydrofuranblandinger. Reaksjonene utføres ved temperaturer på fra 0° C til løsningsmidlets tilbakeløpstemperatur, og krever generelt fra 30 minutter til 48 timer. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget slik som surgjøring, ekstraksjon, fordampning, kromatografi og omkrystallisering.

I Reaksjonsskjema A.1, trinn d, gjennomgår en diaminosyre av struktur (5a) eller et salt derav en krystalliseringsreaksjon for å gi en forbindelse av formel (1) hvori G_3 er $-C(O)-$ og R_1 er hydrogen. Denne sykliseringsreaksjon kan utføres i nærvær av koplingsreagenser slik som 2-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrokinolin eller 1,3-dicyklohexylcarbodiimid, eller kan forløpe gjennom et aktivert mellomprodukt slik som (O)-hydroxybenzotriazol, som kan fremstilles men ikke nødvendigvis isoleres før sykliseringen.

Eksempelvis bringes en diaminosyre av struktur (5a) eller et salt derav i kontakt med 1-hydroxybenzotriazolhydrat i nærvær av et svakt molart overskudd av et koplingsmiddel, slik som dicyklohexylcarbodiimid eller 1-(3-dimethylamino-propyl)-3-ethylcarbodiimid. Reaksjonen utføres i nærvær av en egnet base slik som diisopropylethylamin. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel slik som diklormethan eller kloroform. Reaksjonen utføres ved temperaturer på fra -50° C til løsningsmidlets tilbakeløpstemperatur. Reaksjonen krever generelt fra 1 til til 48 timer. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget slik som ekstraksjon, fordampning, kromatografi og omkrystallisering.

I Reaksjonsskjema A.1, valgfritt trinn e, kan en beskyttet forbindelse av formel (1) avbeskyttes eller modifiseres i en forbindelse av formel (1).

En avbeskyttelsesreaksjon omfatter fjerning av en hydroxybeskyttende gruppe. Valg, anvendelse og fjerning av beskyttende 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.

En modifiseringsreaksjon omfatter alkylering av et amin, en addisjonsreaksjon til et indolnitrogen, eller dannelse av et amidat. En forbindelse av formel (1) hvori G_3 er $-C(O)-$ og R_1 er hydrogen, alkyleres med et egnet alkyleringsmiddel for å gi en forbindelse av formel (1) hvori R_1 er C_1-C_4 -alkyl, $-(CH_2)_q Ar_4$ eller $-CH_2C(O)Ar_4$. Et egnet alkyleringsmiddel er ett som gir et C_1-C_4 -alkyl, $-(CH_2)_q Ar_4$ eller $-CH_2C(O)Ar_4$, slik som jodmethan, brommethan, bromethan, brompropan, brombutan, benzylbromid, benzylklorid, fenethylbromid, 3-klor-1-1-fenylpropan, 4-klor-1-fenylbutan, α -kloracetofenon, α -bromacetofenon, 3-[(klor)acetyl]-indol etc. Modifiseringsreaksjoner innbefattende alkylering av et indolnitrogen utført på forbindelser av formel (1) hvori R_1 er hydrogen, kan kreve anvendelse av en beskyttende gruppe. Når dette er tilfellet, kan en t-BOC-beskyttende gruppe anvendes. Anvendelsen og fjerning av t-BOC-beskyttelsesgruppen som beskrevet i Protecting Groups in Organic Synthesis av T. Greene, er vel kjent innen faget.

Eksempelvis kan en modifisering innbefatte en forbindelse av formel (1) hvori R_1 er hydrogen, som bringes i kontakt med et svakt molart overskudd av et egnet alkyleringsmiddel. Reaksjonen utføres i nærvær av et svakt molart overskudd av en egnet base slik som natriumbicarbonat, kaliumbicarbonat, diisopropylethylamin eller triethylamin. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel slik som acetonitril, dimethylformamid, ethanol eller dimethylsulfoxyd. Reaksjonen kan utføres i nærvær av en egnet katalysator slik som kaliumjodid, natriumjodid, tetrabutylammoniumjodid, trimethylbenzylammoniumjodid, tetraethylammoniumjodid, tetrabutylammoniumbromid, trimethylbenzylammoniumbromid, tetraethylammoniumbromid, tetrabutylammoniumhydrogensulfat, trimethylbenzyl-

ammoniumhydrogensulfat, tetraethylammoniumhydrogensulfat etc. Reaksjonen utføres ved temperaturer på fra 50° C til løsningsmidlets tilbakeløpstemperatur. Reaksjonen krever generelt fra 1 til 48 timer. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget slik som ekstraksjon, fordampning, kromatografi og omkrystallisering.

Som vel kjent innen faget kan et utall av beskyttelses-, avbeskyttelses- og modifiseringstrinn omfattet av Reaksjonsskjema A.1, valgfritt trinn e, være nødvendig, og kan utføres i enhver rekkefølge som muliggjør den riktige kombiner-
10 ring av grupper som beskrevet i sluttproduktet av formel (1).

De etterfølgende eksempler representerer typiske synteser som beskrevet i Reaksjonsskjema A.1.

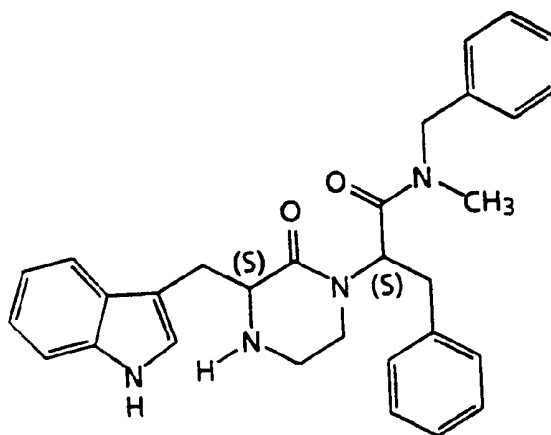
15

Eksempel 1

(S)-2-[(S)-3-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxo-piperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(fenyl)-propionamid]

20

25



30

Reaksjonsskjema A.1, trinn a: (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-[(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethyl]-ethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)-ethylamino]-3-fenyl-propionamid

35

Kombiner (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxo-ethylamino]-3-fenyl-propionamid (4,87 g, 11,87 mmol) og (S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethyl-ethylamin-hydrokloridsalt-((S)-tryptofan-methylester-

hydrokloridsalt) (3,02 g, 11,86 mmol) i 120 ml methanol. Tilsett natriumcyanborhydrid i oppløsning (9,5 ml, 1M i THF, 9,5 mmol) og omrør under i en inert atmosfære i 48 timer. Konsentrer i vakuum under dannelse av et residuum. Fortynn residuet med ethylacetat og ekstraher med vann. Separer lagene, tørk det organiske lag over $MgSO_4$, filtrer og fordamp i vakuum. Kromatografer på silicagel og eluer med 3 % methanol/diklormethan under dannelse av tittel forbindelsen: TLC $R_f=0,57$ (silicagel, 10 % methanol/diklormethan).

10

Reaksjonsskjema A.1, trinn b: (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethyl-ethylamino]-ethylamino]-3-fenyl-propionamid

Kombiner (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethyl-ethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)-ethylamino]-3-fenyl-propionamid (0,28 g, 0,58 mmol) og 10 ml 4M dioxan og omrør i 1 time. Fordamp i vakuum. Rens ved kromatografi på silicagel og eluer sekvensvis med diklormethan og deretter 3 % methanol/diklormethan under dannelse av tittel forbindelsen: TLC $R_f=0,51$ (silicagel, 10 % methanol/diklormethan). HRMS beregnet for $C_{29}H_{36}N_3O_3$ 474,2757. Funnet 474,2755.

20

Reaksjonsskjema A.1, trinn c: (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxy-ethylamino]-ethylamino]-3-fenyl-propionamid

Kombiner (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethyl-ethylamino]ethylamino]-3-fenyl-propionamid (0,48 g, 0,93 mmol) og 1M natriumhydroxyd (10 ml, 10 mmol) i 20 ml ethanol og omrør under en inert atmosfære i 18 timer. Fortynn med vann og ekstraher med ethylacetat. Surgjør det vandige lag med 1N saltsyre og ekstraher med ethylacetat. Tørk det organiske lag over $MgSO_4$, filtrer og inndamp i vakuum under dannelse av tittel forbindelsen som et fast materiale: TLC $R_f=0,43$ (silicagel, 85 % kloroform, 10 % methanol, 5 % eddiksyre). HRMS beregnet for $C_{30}H_{35}N_4O_3$ 499,2709. Funnet 499,2696.

30

35

Reaksjonsskjema A.1, trinn d: (S)-2-[(S)-3-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxo-piperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(fenyl)propionamid]

5 Kombiner (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxy-ethylamino]-ethylamino]-3-fenyl-propionamid (0,10 g, 0,20 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbo-
10 diimid-hydroklorid (0,043 g, 0,22 mmol), 1-hydroxybenzo-triazolhydrat (0,033 g, 0,22 mmol), diisopropylethylamin (0,053 ml, 0,22 mmol) og 2 ml dimethylformamid. Omrør under
15 en inert atmosfære i 18 timer. Fortynn med ethylacetat og ekstraher med vann. Tørk det organiske lag over MgSO_4 , filtrer og fordamp i vakuum. Kromatografer og eluer sekvensvis med 50 % ethylacetat/hexan, ethylacetat, og 5 % metanol/diklormethan under dannelse av tittelforbindelsen: TLC $R_f =$
 0,51 (silicagel, 10 % metanol/diklormethan). HRMS beregnet for $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2$ 481,2604. Funnet 481,2582.

20

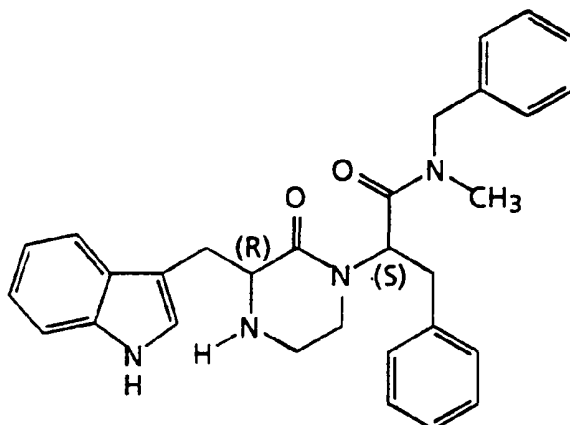
25

30

35

Eksempel 2

(S)-2-[(R)-3-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxo-piperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(fenyl)-propionamid]



Reaksjonsskjema A.1, trinn a: (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[[(R)-2-[(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethyl]-ethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)-ethylamino]-3-fenyl-propionamid

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1,

20 Reaksjonsskjema A.1, trinn a, under anvendelse av (R)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethyl-ethylamin-hydrokloridsalt ((R)-tryptofan-methylester-hydrokloridsalt) (0,25 g, 1,0 mmol) og (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxo-ethylamino]-3-fenyl-propionamid (0,41 g, 1,0 mmol) under dannelse
25 av tittelforbindelsen: TLC $R_f=0,54$ (silicagel, 10 % methanol/diklormethan).

Reaksjonsskjema A.1, trinn b: (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[[(R)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethyl-ethylamino]-ethylamino]-3-fenyl-propionamid

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1,

Reaksjonsskjema A.1, trinn b, under anvendelse av (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[[(R)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethyl-ethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)-ethylamino]-3-fenyl-
35 propionamid (0,31 g, 0,5 mmol) under dannelse av tittelforbindelsen: TLC $R_f=0,50$ (silicagel, 10 % methanol/diklormethan). HRMS beregnet for $C_{31}H_{37}N_4O_3$ 513,2865. Funnet 513,2839.

Reaksjonsskjema A.1, trinn c: (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[[(R)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxy-ethylamino]-ethylamino]-3-fenyl-propionamid

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1,

Reaksjonsskjema A.1, trinn c, under anvendelse av (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[[(R)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethyl-ethylamino]-ethylamino]-3-fenyl-propionamid under dannelse av tittelforbindelsen.

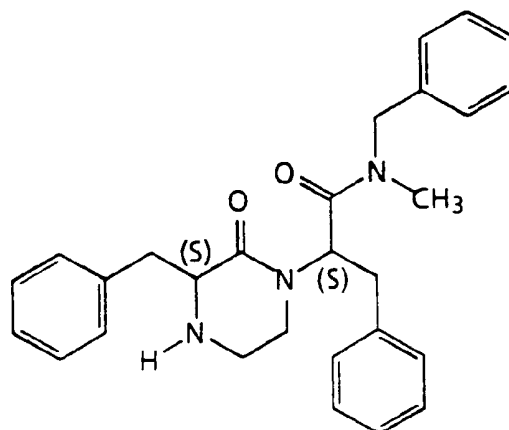
Reaksjonsskjema A.1, trinn d: (S)-2-[(R)-3-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxo-piperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(fenyl)-propionamid]

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1,

Reaksjonsskjema A.1, trinn d, under anvendelse av (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[[(R)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxy-ethylamino]-ethylamino]-3-fenyl-propionamid under dannelse av tittelforbindelsen.

Eksempel 3

(S)-2-[(S)-3-fenylmethyl-2-oxo-piperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(fenyl)propionamid]



Reaksjonsskjema A.1, trinn a: (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-fenyl-1-carboxymethyl]-ethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)-ethylamino-3-fenyl-propionamid

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1 under anvendelse av (S)-2-amino-3-fenyl-propionsyremethylester-hydrokloridsalt ((S)-fenylalaninmethylester-hydrokloridsalt) (0,26 g, 1,0 mmol) og (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxoethylamino]-3-fenyl-propionamid (0,41 g, 1,0 mmol) under dannelselse av tittelforbindelsen: TLC $R_f=0,51$ (silicagel, 10 % methanol/diklormethan).

Reaksjonsskjema A.1, trinn b: (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[[S)-2-fenyl-1-carboxymethyl]-ethylamino]-ethylamino-3-fenyl-propionamid

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1, Reaksjonsskjema A.1, trinn b, under anvendelse av (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[[S)-2-fenyl-1-carboxymethyl]-ethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)-ethylamino-3-fenyl-propionamid under dannelselse av tittelforbindelsen: TLC $R_f=0,51$ (silicagel, 10 % methanol/diklormethan).

Reaksjonsskjema A.1, trinn c: (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[[S)-2-fenyl-1-carboxy]-ethylamino]-ethylamino-3-fenylpropionamid

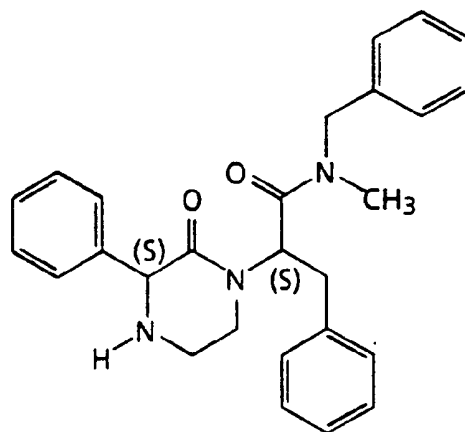
Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1, Reaksjonsskjema A.1, trinn c, under anvendelse av (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[[S)-2-fenyl-1-carboxymethyl]-ethylamino]-ethylamino-3-fenyl-propionamid under dannelselse av tittelforbindelsen.

Reaksjonsskjema A.1, trinn d: (S)-2-[(S)-3-fenylmethyl-2-oxo-piperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(fenyl)-propionamid]

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1, Reaksjonsskjema A.1, trinn d, under anvendelse av (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[[S)-2-fenyl-1-carboxy]-ethylamino]-ethylamino-3-fenyl-propionamid under dannelselse av tittelforbindelsen.

Eksempel 4

(S)-2-[(S)-3-fenyl-2-oxo-piperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(fenyl)-propionamid]



Reaksjonsskjema A.1, trinn a: (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[[(S)-1-fenyl-1-carboxymethyl-methylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)-ethylamino]-3-fenyl-propionamid

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1,

Reaksjonsskjema A.1, trinn a, under anvendelse av (S)-1-amino-1-fenyl-eddiksoremethylester-hydrokloridsalt ((S)-fenylglycin-methylester-hydrokloridsalt) (1,0 g, 4,96 mmol) og (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxo-ethylamino]-3-fenyl-propionamid (2,04 g, 4,96 mmol) under dannelse av tittelforbindelsen: TLC $R_f=0,80$ (silicagel, 10 % metanol/diklormethan).

Reaksjonsskjema A.1, trinn b: (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[[(S)-1-fenyl-1-carboxymethyl-methylamino]-ethylamino]-3-fenyl-propionamid

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1,

Reaksjonsskjema A.1, trinn b, under anvendelse av (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[[(S)-1-fenyl-1-carboxymethylamino]-ethylamino]-3-fenyl-propionamid og rens ved kromatografi og eluer med 5 % metanol/diklormethan for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje: TLC $R_f=0,76$ (silicagel, 10 % metanol/diklormethan).

Elementæranalyse beregnet for $C_{28}H_{33}N_3O_3 \cdot 0,25H_2O$:

C 72,47 H 7,23 N 9,05

Funnet: C 72,47 H 7,53 N 9,10

5 Reaksjonsskjema A.1, trinn c: (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[[(S)-1-fenyl-1-carboxy-methylamino]-ethylamino]-3-fenyl-propionamid

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1,

Reaksjonsskjema A.1, trinn c, under anvendelse av (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[[(S)-1-fenyl-1-carboxymethyl-methylamino]-ethyl-

10 amino]-3-fenyl-propionamid under dannelse av tittelforbindelsen.

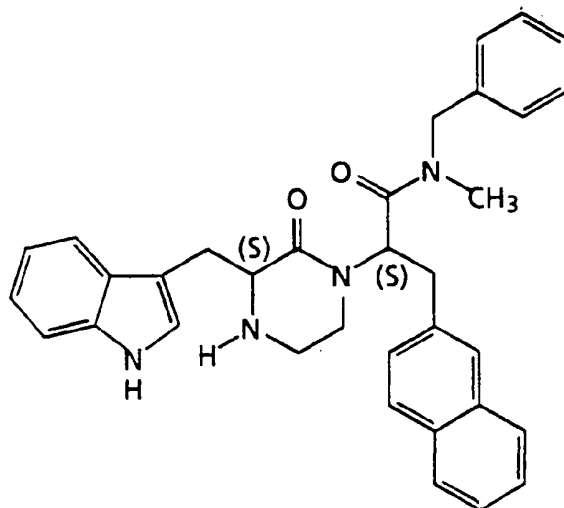
Reaksjonsskjema A.1, trinn d: (S)-2-[(S)-3-fenyl-2-oxo-piperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(fenyl)-propionamid]

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1,

15 Reaksjonsskjema A.1, trinn d, under anvendelse av (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[[(S)-1-fenyl-1-carboxymethylamino]-ethylamino]-3-fenyl-propionamid under dannelse av tittelforbindelsen.

Eksempel 5

20 (S)-2-[(S)-3-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxo-piperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(nafth-2-yl)-propionamid]



35 Reaksjonsskjema A.1, trinn a: (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethyl-ethylamino]-N'-(t-butoxy-carbonyl)ethylamino]-3-(nafth-2-yl)-propionamid

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1,

Reaksjonsskjema A.1, trinn a, under anvendelse av (S)-N-

benzyl-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxo-ethylamino]-3-(2-naftyl)-propionamid (0,46 g, 1,0 mmol) og (S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethyl-ethylaminhydrokloridsalt ((S)-tryptofan-methylesterhydrokloridsalt) (0,26 g, 1,0 mmol). Rens ved kromatografi og eluer med 5 % methanol/diklormethan under dannelse av tittelforbindelsen: TLC $R_f=0,34$ (silicagel, 50 % ethylacetat/hexan).

Reaksjonsskjema A.1, trinn b: (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethyl-ethylamino]-ethylamino]-3-(naft-2-yl)-propionamid

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1, Reaksjonsskjema A.1, trinn c, under anvendelse av (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethyl-ethylamino]-ethylamino]-3-(naft-2-yl)-propionamid under dannelse av tittelforbindelsen: TLC $R_f=0,75$ (silicagel, 85 % kloroform, 10 % methanol, 5 % eddiksyre). HRMS beregnet for $C_{35}H_{39}N_4O_3$ 563,3022. Funnet 563,2996.

Reaksjonsskjema A.1, trinn c: (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxyethylamino]-ethylamino]-3-(naft-2-yl)-propionamid

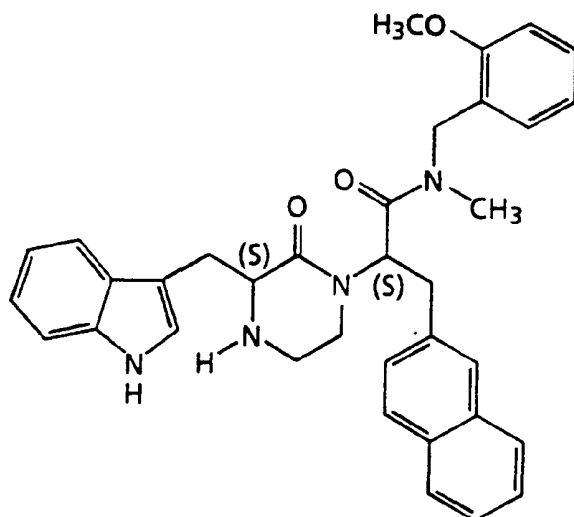
Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1, Reaksjonsskjema A.1, trinn c, under anvendelse av (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethyl-ethylamino]-ethylamino]-3-(naft-2-yl)-propionamid, og rens ved kromatografi og eluer med 5 % methanol/diklormethan under dannelse av tittelforbindelsen.

Reaksjonsskjema A.1, trinn d: (S)-2-[(S)-3-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxo-piperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(naft-2-yl)-propionamid]

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1, Reaksjonsskjema A.1, trinn d, under anvendelse av (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxyethylamino]-ethylamino]-3-(naft-2-yl)-propionamid under dannelse av tittelforbindelsen.

Eksempel 6

(S)-2-[(S)-3-(1H-indol-3-ylmetyl)-2-oxo-piperazin-1-yl]-1-[N-metyl-N-(2-metoksybenzyl)-3-(nafth-2-yl)-propionamid]



Reaksjonsskjema A.1, trinn a: (S)-N-(2-metoksybenzyl)-N-metyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymetyl-ethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)ethylamino]-3-(nafth-2-yl)-propionamid

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1,

Reaksjonsskjema A.1, trinn a, under anvendelse av (S)-N-(2-metoksybenzyl)-N-metyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxo-ethylamino]-3-(nafth-2-yl)-propionamid (0,47 g, 0,96 mmol) og (S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymetyl-ethylaminhydrokloridsalt ((S)-tryptofanmethylester-hydrokloridsalt) (0,28 g, 1,1 mmol). Rens ved kromatografi under dannelse av tittelforbindelsen.

Reaksjonsskjema A.1, trinn b: (S)-N-(2-metoksybenzyl)-N-metyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymetyl-ethylamino]-ethylamino]-3-(nafth-2-yl)-propionamid

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1,

Reaksjonsskjema A.1, trinn b, under anvendelse av (S)-N-(2-metoksybenzyl)-N-metyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymetyl-ethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)ethylamino]-3-(nafth-2-yl)-propionamid under dannelse av tittelforbindelsen. NMRS beregnet for $C_{32}H_{39}N_4O_4$ 543,2971. Funnet 543,2980.

Reaksjonsskjema A.1, trinn c: (S)-N-(2-methoxybenzyl)-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxyethylamino]-ethylamino]-3-(nafth-2-yl)-propionamid

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1,

5 Reaksjonsskjema A. 1, trinn c, under anvendelse av (S)-N-(2-methoxybenzyl)-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxy-methyl-ethylamino]-ethylamino]-3-(nafth-2-yl)-propionamid under dannelse av tittelforbindelsen.

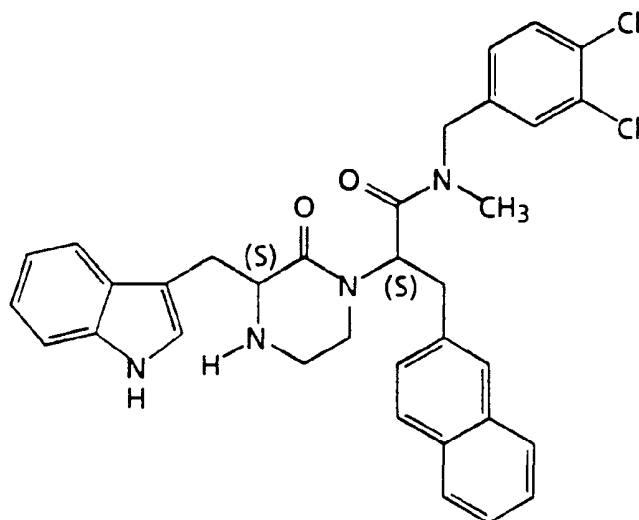
10 Reaksjonsskjema A.1, trinn d: (S)-2-[(S)-3-(1H-indol-3-yl-methyl)-2-oxo-piperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-(2-methoxybenzyl)-3-(nafth-2-yl)-propionamid]

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1,

Reaksjonsskjema A.,1, trinn d, under anvendelse av (S)-N-
15 (2-methoxybenzyl)-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxy-ethylamino]-ethylamino]-3-(nafth-2-yl)-propionamid under dannelse av tittelforbindelsen.

Eksempel 7

20 (S)-2-[(S)-3-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxo-piperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-(3,4-diklorbenzyl)-3-(nafth-2-yl)-propionamid]



Reaksjonsskjema A.1, trinn a: (S)-N-(3,4-diklorbenzyl)-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethyl-ethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)ethylamino]-3-(nafth-2-yl)-propionamid

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1,

5 Reaksjonsskjema A.1, trinn a, under anvendelse av (S)-N-(3,4-diklorbenzyl)-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxo-ethylamino]-3-(nafth-2-yl)-propionamid (0,29 g, 0,55 mmol) og (S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethyl-ethylaminhydrokloridsalt ((S)-tryptofanmethylester-hydrokloridsalt) (0,14 g, 0,55 mmol).
10 Rens ved kromatografi og eluer med 5 % methanol/diklormethan under dannelselse av tittelforbindelsen: TLC $R_f=0,58$ (silicagel, 50 % ethylacetat/hexan).

Reaksjonsskjema A. 1, trinn b: (S)-N-(3,4-diklorbenzyl)-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-3-yl)-1-carboxymethyl-ethylamino]-ethylamino]-3-(nafth-2-yl)-propionamid

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1,

Reaksjonsskjema A.1, trinn b, under anvendelse av (S)-N-(3,4-diklorbenzyl)-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethyl-ethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)ethylamino]-3-(nafth-2-yl)-propionamid under dannelselse av tittelforbindelsen: TLC $R_f=0,57$ (silicagel, 10 % methanol/diklormethan).

Reaksjonsskjema A.1, trinn c: (S)-N-(3,4-diklorbenzyl)-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxyethylamino]-ethylamino]-3-(nafth-2-yl)-propionamid

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1,

Reaksjonsskjema A.1, trinn c, under anvendelse av (S)-N-(3,4-diklorbenzyl)-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethyl-ethylamino]-ethylamino]-3-(nafth-2-yl)-propionamid
30 under dannelselse av tittelforbindelsen.

Reaksjonsskjema A.1, trinn d: (S)-2-[(S)-3-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxo-piperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-(3,4-diklorbenzyl)-3-(nafth-2-yl)-propionamid]

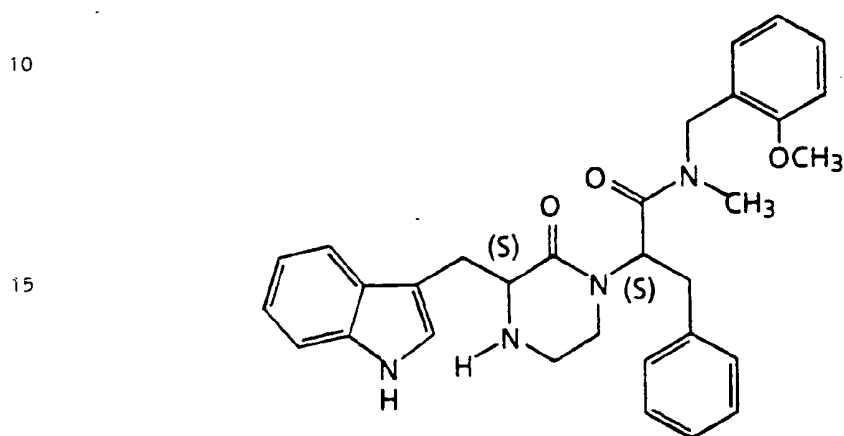
Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1,

Reaksjonsskjema A.1, trinn d, under anvendelse av (S)-N-(3,4-diklorbenzyl)-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxy-

ethylamino]-ethylamino]-3-(naphth-2-yl)-propionamid under dannelse av tittelforbindelsen.

Eksempel 8

5 (S)-2-[(S)-3-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-piperazin-yl]-1-[N-methyl-N-(2-methoxybenzyl)-3-(fenyl)-propionamid]



20

Reaksjonsskjema A, trinn a: (S)-N-(2-methoxybenzyl)-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethyl-ethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)-ethylamino]-3-fenyl-propionamid

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1,

25 Reaksjonsskjema A.1, trinn a, under anvendelse av (S)-N-(2-methoxybenzyl)-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxo-ethylamino]-3-fenyl-propionamid (0,71 g, 1,6 mmol) og (S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethyl-ethylaminhydrokloridsalt ((S)-tryptofanmethylester-hydrokloridsalt) (0,45 g, 1,76 mmol).
30 Rens ved kromatografi og eluer med 50 % ethylacetat/hexan under dannelse av tittelforbindelsen: TLC $R_f=0,56$ (silicagel, 50 % ethylacetat/hexan).

Reaksjonsskjema A.1, trinn b: (S)-N-(2-methoxybenzyl)-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethyl-ethylamino]-ethylamino]-3-fenyl-propionamid

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1,

Reaksjonsskjema A.1, trinn b, under anvendelse av (S)-N-(2-

methoxybenzyl)-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethyl-ethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)-ethylamino]-3-fenyl-propionamid under dannelse av tittelforbindelsen.

5 Reaksjonsskjema A.1, trinn c: (S)-N-(2-methoxybenzyl)-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxyethylamino]-ethylamino]-3-fenyl-propionamid

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1, Reaksjonsskjema A.1, trinn c, under anvendelse av (S)-N-(2-methoxybenzyl)-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxy-
10 methyl-ethylamino]-ethylamino]-3-fenyl-propionamid under dannelse av tittelforbindelsen.

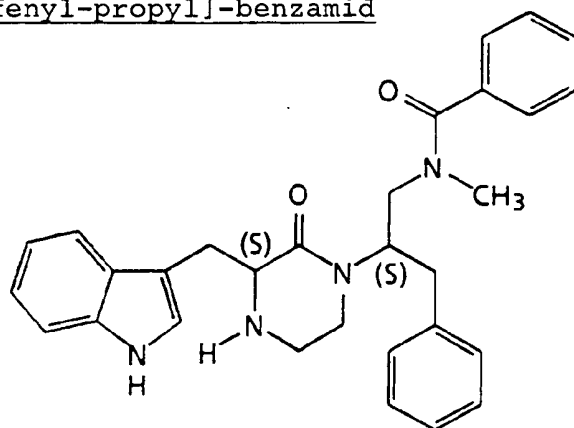
Reaksjonsskjema A.1, trinn d: (S)-2-[(S)-3-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-piperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-(2-methoxybenzyl)-3-(fenyl)-propionamid]

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1, Reaksjonsskjema A.1, trinn d, under anvendelse av (S)-N-(2-methoxybenzyl)-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxy-
20 ethylamino]-ethylamino]-3-fenyl-propionamid under dannelse av tittelforbindelsen.

Eksempel 9

(S)-2-[3-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxo-piperazin-1-yl]-2-[[(S)-N-methyl-N-(3-fenyl-propyl)]-benzamid]

Reaksjonsskjema A.1, trinn a: N-methyl-N-[(S)-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethyl-ethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)-ethylamino]-3-fenyl-propyl]-benzamid



Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1, Reaksjonsskjema A.1, trinn a, under anvendelse av (S)-N-methyl-N-[[2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxo-ethylamino]-3-fenylpropyl]-benzamid (0,11 g, 0,27 mmol) og (S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxy-
5 methyl-ethylamin-hydrokloridsalt ((S)-tryptofanmethylester-hydrokloridsalt) (0,076 g, 0,3 mmol). Rens ved kromatografi og eluer med 30 % ethylacetat/hexan under dannelsen av tittelforbindelsen.

10 Reaksjonsskjema A.1, trinn b: N-methyl-N-[(S)-2-[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethyl-ethylamino]-ethylamino]-3-fenylpropyl]-benzamid

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1, Reaksjonsskjema A.1, trinn b, under anvendelse av N-methyl-N-
15 [(S)-2-[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethyl-ethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)-ethylamino]-3-fenylpropyl]-benzamid under dannelse av tittelforbindelsen. HRMS beregnet for $C_{31}H_{37}N_4O_3$ 513,2865. Funnet 513,2872.

20 Reaksjonsskjema A.1, trinn c: N-methyl-N-[(S)-2-[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxyethylamino]-ethylamino]-3-fenylpropyl]-benzamid

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1, Reaksjonsskjema A.1, trinn c, under anvendelse av N-methyl-N-
25 [(S)-2-[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethyl-ethylamino]-ethylamino]-3-fenylpropyl]-benzamid under dannelse av tittelforbindelsen.

30 Reaksjonsskjema A.1, trinn d: (S)-2-[3-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxo-piperazin-1-yl]-2-[(S)-N-methyl-N-(3-fenylpropyl)]-benzamid]

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1, Reaksjonsskjema A.1, trinn d, under anvendelse av N-methyl-N-
35 [(S)-2-[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxyethylamino]-ethylamino]-3-fenylpropyl]-benzaldehyd under dannelse av tittelforbindelsen.

En generell synteseprosedyre er angitt i Reaksjonsskjema B for fremstilling av aldehydet av struktur (3) hvori G_1 er $-CH_2-$ og G_2 er $-C(O)-$, anvendt som utgangsmateriale i Reaksjonsskjema A.1. Reagensene og utgangsmaterialene er
5 lett tilgjengelige for fagmannen. I Reaksjonsskjema B er alle substituenten som tidligere definert med mindre annet er angitt.

10

15

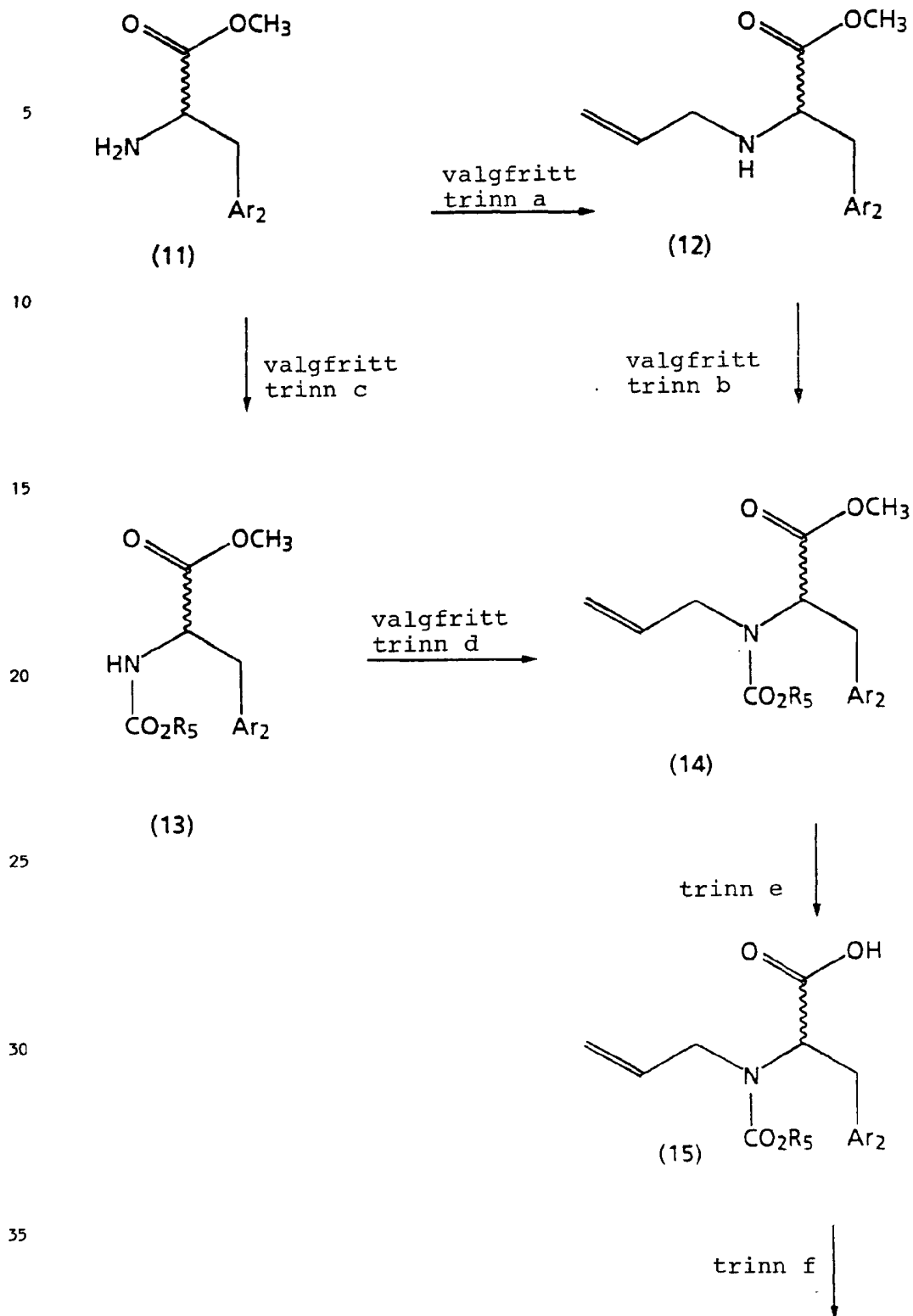
20

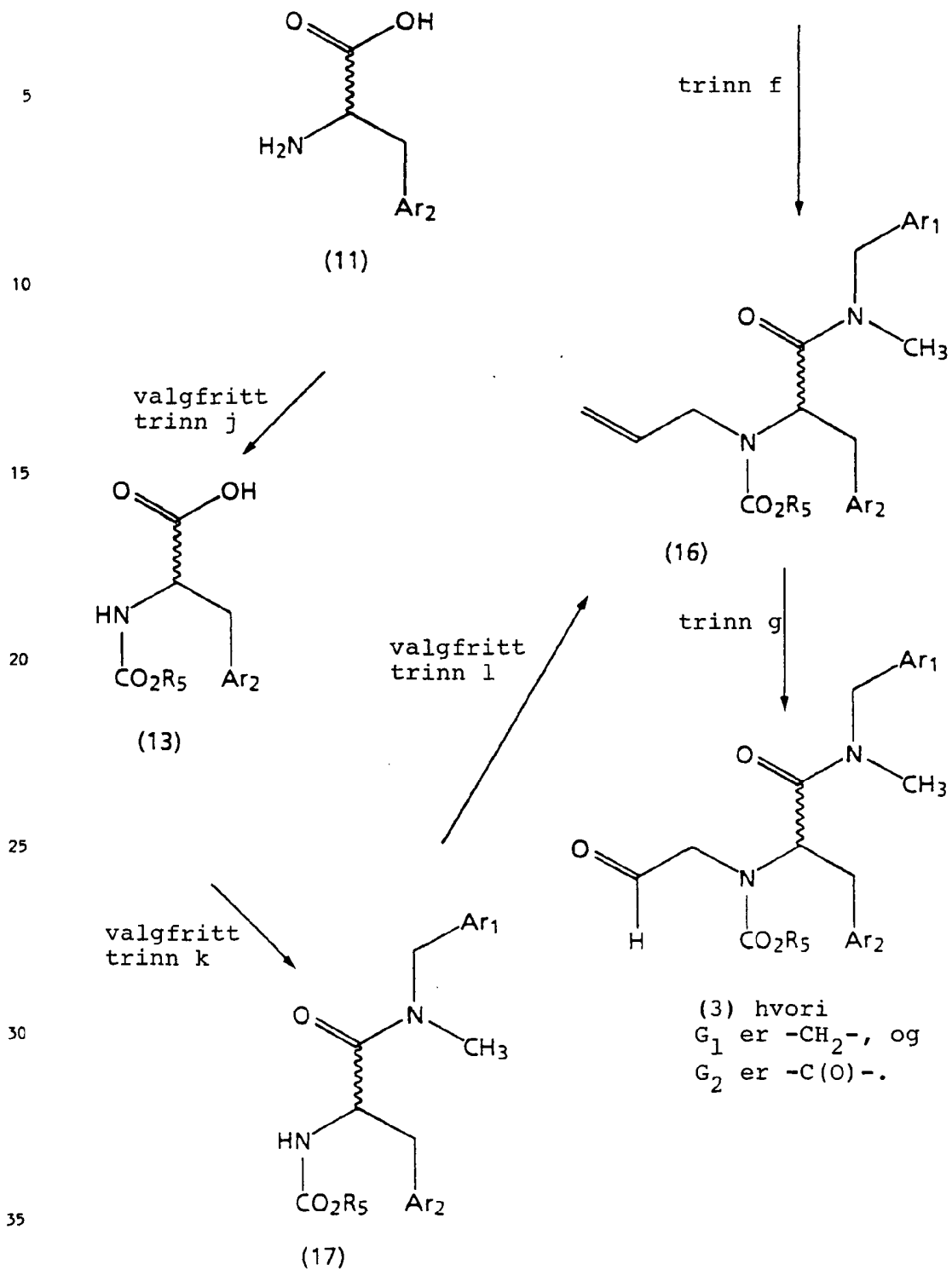
25

30

35

Reaksjonsskjema B



Reaksjonsskjema B forts.

I Reaksjonsskjema B, valgfritt trinn a, allyleres en egnet aminoester av struktur (11) eller et salt derav, for å gi en allylaminoester av struktur (12).

En egnet aminoester av struktur (11) eller et salt
5 derav er én hvori stereokjemien og Ar_2 er som ønsket i produktet av formel (1), eller kan være ett som etter oppløsning eller avbeskyttelse gir opphav til stereokjemien eller Ar_2 som ønsket i sluttproduktet av formel (1).

Eksempelvis bringes en egnet aminoester av struktur
10 (11) eller et salt av en egnet aminoester av struktur (11) i kontakt med fra 1 til 3 molar ekvivalenter av allylbromid eller allylklorid. Allylbromidet eller allylkloridet tilsettes fortrinnsvis porsjonsvis i løpet av reaksjonsforløpet. Når et salt av en egnet aminoester av struktur (11) anvendes, utføres reaksjonen i nærvær av en ekvimolar mengde av en egnet base slik
15 som triethylamin eller diisopropylethylamin. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel slik som tetrahydrofuran. Generelt utføres reaksjonen ved temperaturer på fra 0° C til 60° C. Generelt krever reaksjonen fra 1 til 72 timer. Produktet kan
20 isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget slik som ekstraksjon, fordampning, kromatografi og omkrystallisering.

I Reaksjonsskjema B, valgfritt trinn b, omdannes allylaminogruppen av en allylaminoester av struktur (12) eller et salt derav til et carbamat med et egnet carbamat som reagens,
25 for å gi en forbindelse av struktur (14).

Et egnet carbamat-dannende reagens er ett som omdanner gruppen $-CO_2R_5$ til et amin, slik som metylklorformiat, ethylklorformiat, propylklorformiat, isobutylklorformiat og di-t-butylldicarbonat etc.

Eksempelvis bringes en allylaminoester av struktur
30 (12) eller et salt derav i kontakt med et reagens som omdanner gruppen $-CO_2R_5$ til et amin. Når et salt av en allylaminoester av struktur (12) anvendes, utføres reaksjonen i nærvær av en ekvimolar mengde av en egnet base slik som triethylamin eller
35 diisopropylethylamin. Når reaksjoneen utføres under anvendelse av et carbamat-dannende reagens som frigjør syre ettersom carbamatet dannes, slik som metylklorformiat, ethylklorformiat, propylklorformiat, isobutylklorformiat etc., anvendes en

ekvimolar mengde av en egnet base slik som triethylamin eller diisopropylethylamin for å nøytralisere syren som frigis. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel slik som tetrahydrofuran, dimethylformamid, ethylacetat, eller dimethylformamid/ethylacetatblandinger. Generelt utføres reaksjonen ved omgivende temperatur. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget slik som ekstraksjon, fordampning, kromatografi og omkrystallisering.

Alternativt kan et carbamat av struktur (14) hvori R_5 er t-butyl, fremstilles ved Reaksjonsskjema B, valgfritt trinn c og d.

I Reaksjonsskjema B, valgfritt trinn c, bringes en egnet aminoester av struktur (11) eller et salt derav i kontakt med et egnet carbamat-dannende reagens for å gi en forbindelse av struktur (13).

Et egnet carbamat-dannende reagens for anvendelse i den alternative rute for fremstilling av forbindelser av struktur (14) er ett som overfører et t-butylcarbamat, slik som di-t-butyl dicarbonat.

En egnet aminoester av struktur (11) eller et salt derav er én hvori stereokjemien og Ar_2 er som ønsket i produktet av formel (1), eller kan være én som etter oppløsning eller avbeskyttelse gir opphav til stereokjemien eller Ar_2 som ønsket i sluttproduktet av formel (1).

Eksempelvis bringes en aminoester av struktur (11) eller salt derav i kontakt med et reagens som overfører en t-butoxycarbonylgruppe, slik som di-t-butyl dicarbonat. Når et salt av en aminoester av struktur (11) anvendes, utføres reaksjonen i nærvær av en ekvimolar mengde av en egnet base slik som triethylamin eller diisopropylethylamin. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel slik som dimethylformamid, ethylacetat eller dimethylformamid/ethylacetatblandinger. Generelt utføres reaksjonene ved omgivende temperatur. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget slik som ekstraksjon, fordampning, kromatografi og omkrystallisering.

I Reaksjonsskjema B, valgfritt trinn d, allyleres en carbamatester av struktur (13) hvori R_5 er t-butyl for å gi

en allyl-carbamatester av struktur (14) hvori R_5 er t-butyl.

Eksempelvis bringes en carbamatester av struktur (13) i kontakt med allylbromid eller allylchlorid. Reaksjonen utføres i nærvær av en egnet base slik som natriumhydrid.

5 Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel slik som tetrahydrofuran, dimethylformamid, eller tetrahydrofuran/dimethylformamidblandinger. Reaksjonen utføres ved en temeperatur på fra 0° C til løsningsmidlets tilbakeløpstemperatur. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget slik
10 som ekstraksjon, fordampning, kromatografi og omkrystallisering.

I Reaksjonsskjema B, trinn e, hydrolyseres en allyl-carbamatester av struktur (14) for å gi en allyl-carbamatsyre av struktur (15).

15 Eksempelvis bringes en allyl-carbamatester av struktur (14) i kontakt med en egnet base slik som natriumhydroxyd, lithiumhydroxyd eller kaliumhydroxyd. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel slik som methanol, ethanol, vann, methanol/vannblandinger, ethanol/vannblandinger, eller tetra-
20 hydrofuran/vannblandinger. Generelt utføres reaksjonen ved omgivende temperatur. Generelt krever reaksjonen fra 2 til 72 timer. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget slik som surgjøring, filtrering, ekstraksjon, fordampning og omkrystallisering.

25 I Reaksjonsskjema B, trinn f, gjennomgår en allyl-carbamatsyre av struktur (15) en amidierungsreaksjon med et egnet amin for å gi et allyl-carbamamatamid av struktur (16).

Et egnet amin av struktur $\text{HN}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ar}_1$ er ett hvori gruppen Ar_1 er som ønsket i produktet av formel (1), eller som
30 etter avbeskyttelse gir opphav til Ar_1 som ønsket i sluttproduktet av formel (1).

En amidierungsreaksjon kan forløpe via et aktivert mellomprodukt, slik som et blandet anhydrid eller en (O)-hydroxybenzotriazol, som kan fremstilles, men ikke nødvendigvis
35 isoleres, før tilsetning av et egnet amin, $\text{HN}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ar}_1$.

Eksempelvis bringes en allyl-carbamatsyre av struktur (15) i kontakt med 1,2 til 1,7 ekvivalenter av en egnet base slik som N-methylmorfolin, i et egnet løsningsmiddel slik som

tetrahydrofuran. Generelt avkjøles reaksjonsblandingen 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 å omrøres i ca. 5 30 minutter til 3 timer for å muliggjøre dannelsen av det blandede anhydrid, et aktivert mellomprodukt. Mens temperaturen opprettholdes ved mellom -50°C og 0°C tilsettes et egnet amin av struktur $\text{HN}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ar}_1$. Reaksjonsblandingen kan, etter at tilsetningen av amin er fullført, oppvarmes til romtemperatur. 10 Reaksjonen krever fra 2 til 48 timer. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget slik som ekstraksjon, fordampning, kromatografi og omkrystallisering.

Alternativt bringes for eksempel en allyl-carbamatsyre av struktur (15) i kontakt med et svakt molart overskudd 15 av et egnet amin, $\text{HN}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ar}_1$, og 1-hydroxybenzotriazolhydrat i nærvær av et svakt molart overskudd av et koplingsmiddel slik som dicyklohexylcarbodiimid eller 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid. Reaksjonen utføres i nærvær av en egnet base slik som diisopropylethylamin. Reaksjonen 20 utføres i et egnet løsningsmiddel slik som dimethylformamid, diklormethan eller kloroform. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget slik som ekstraksjon, fordampning, kromatografi og omkrystallisering.

Alternativt kan et allyl-carbamamid av struktur (16) 25 fremstilles fra en aminosyre i henhold til Reaksjonsskjema B, valgfrie trinn j, k og l.

I Reaksjonsskjema B, valgfritt trinn j, bringes en egnet aminosyre av struktur (11) eller et salt derav, i kontakt med et egnet carbamat-dannende reagens for å gi en forbindelse 30 av struktur (17).

Et egnet carbamat-dannende reagens for anvendelse i den alternative rute for fremstilling av forbindelser av struktur (13), er ett som overfører et t-butylcarbammat, slik som di-t-butylldicarbonat.

35 En egnet aminosyre av struktur (11) eller et salt derav, er én hvori stereokjemien og Ar_2 er som ønsket i produktet av formel (1), eller er én som etter oppløsning eller avbeskyttelse gir opphav til stereokjemien eller Ar_2 som ønsket

i sluttproduktet av formel (1).

Eksempelvis bringes en egnet aminosyre av struktur (11) eller et salt derav, i kontakt med et reagens som overfører en t-butoxycarbonylgruppe, slik som di-t-butyldicarbonat.

5 Reaksjonen utføres i nærvær av en ekvimolar mengde av en egnet base slik som triethylamin eller diisopropylethylamin. Når et salt av en egnet aminosyre av struktur (11) anvendes, anvendes en ytterligere ekvimolar mengde av en egnet base. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel slik som dimethylformamid, 10 ethylacetat, eller dimethylformamid/ethylacetatblandinger.

Generelt utføres reaksjonen ved omgivende temperatur. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget slik som ekstraksjon, fordampning, kromatografi og omkrystallisering.

15 I Reaksjonsskjema B, trinn k, gjennomgår en t-BOC-beskyttet aminosyre av struktur (13) en amidierungsreaksjon med et egnet amin, som generelt angitt i Reaksjonsskjema B, trinn f, for å gi et t-BOC-beskyttet aminoamid av struktur (17).

Et egnet amin av struktur $\text{HN}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ar}_1$ er ett hvori 20 Ar_1 er som ønsket i produktet av formel (1), eller som etter avbeskyttelse gir opphav til Ar_1 som ønsket i sluttproduktet av formel (1).

I Reaksjonsskjema B, valgfritt trinn l, allyleres et t-BOC-beskyttet aminoamid av struktur (17) som generelt angitt 25 i Reaksjonsskjema B, valgfritt trinn d, for å gi et allyl-carbamamatamid av struktur (16) hvori R_5 er t-butyl.

I Reaksjonsskjema B, trinn g, omdannes et allyl-carbamamatamid av struktur (16) til et aldehyd av struktur (3). Et allyl-carbamamatamid av struktur (16) kan omdannes til et 30 aldehyd av struktur (3) ved enten: ozonolyse i nærvær av methanol, etterfulgt av en reduktiv opparbeidelse, eller en osmiumtetraoxyd-formidlet dannelse av en intermediær diol, etterfulgt av oxidativ spaltning med blytetraacetat eller natriummetaperjodat.

35 De etterfølgende eksempler representerer typiske synteser som beskrevet i Reaksjonsskjema B. Disse eksempler og fremstillinger skal forstås bare å være illustrative og er ikke beregnet på å begrense oppfinnelsens ramme på noen måte.

Eksempel 102-(methoxy)benzylmethylaminUtgangsmateriale for eksempel 14;

Kombiner o-anisoylchlorid (2-methoxybenzoylchlorid) (2,9 g, 17,0 mmol) og 170 ml tetrahydrofuran og avkjøl til 0° C. Tilsett diisopropylethylamin (5,92 ml, 34 mmol). Tilsett methylaminhydroklorid (1,26 g, 18,7 mmol). Tillat blandingen å omrøres i 1 time og konsentrer i vakuum. Kromatografer på silicagel og eluer sekvensvis med 50 % ethylacetat/hexan under dannelse av N-methyl-2-methoxybenzamid: TLC $R_f=0,45$ (silicagel, 50 % ethylacetat/hexan).

Kombiner N-methyl-2-methoxybenzamid (1,55 g, 9,36 mmol) og 100 ml tetrahydrofuran og oppvarm til tilbakeløpskokning. Tilsett langsomt og dråpevis en løsning av borandimethylsulfidkompleks (28,1 ml, 2,0M i tetrahydrofuran, 56,2 mmol). Oppvarm til tilbakeløpskokning i 1 time etter at tilsetningen er fullført. Avkjøl til omgivende temperatur og konsentrer i vakuum under dannelse av et residuum. Avkjøl residuet til 0° C. Tilsett langsomt 6M saltsyreløsning. Oppvarm blandingen etter at tilsetningen er fullført til tilbakeløpskokning i 1 time. Avkjøl til 0° C, tilsett 6M natriumhydroxydløsning inntil pH er 7. Ekstraher reaksjonsblandingen med ethylacetat. Tørk det organiske lag over $MgSO_4$, filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen.

Eksempel 112,4,5-(trimethoxy)benzylmethylaminUtgangsmateriale for eksempel 15;

Kombiner 3,4,5-trimethoxybenzoylchlorid (2,9 g, 17,0 mmol) og 170 ml tetrahydrofuran og avkjøl til 0° C. Tilsett diisopropylethylamin (5,92 ml, 34 mmol). Tilsett methylaminhydroklorid (1,26 g, 18,7 mmol). Tillat blandingen å omrøres i 1 time og konsentrer i vakuum. Kromatografer på silicagel og eluer sekvensvis med 50 % ethylacetat/hexan under dannelse av N-methyl-3,4,5-trimethoxybenzamid: TLC $R_f=0,45$ (silicagel, 50 % ethylacetat/hexan).

Kombiner N-methyl-3,4,5-trimethoxybenzamid (1,55 g, 9,36 mmol) og 100 ml tetrahydrofuran og oppvarm til tilbake-

løpskokning. Tilsett langsomt og dråpevis en løsning av boran-
dimethylsulfidkompleks (28,1 ml, 2,0M i tetrahydrofuran, 56,2
mmol). Oppvarm til tilbakeløpskokning i 1 time etter at til-
setningen er fullført. Avkjøl til omgivende temperatur og
5 konsentrer i vakuum under dannelse av et residuum. Avkjøl
residuet til 0° C. Tilsett langsomt 6M saltsyreløsning.
Oppvarm blandingen til tilbakeløpskokning i 1 time etter at
tilsetningen er fullført. Avkjøl til 0° C, tilsett 6M natrium-
hydroxydløsning inntil pH er 7. Ekstraher reaksjonsblandingen
10 med ethylacetat. Tørk det organiske lag over MgSO₄, filtrer og
fordamp i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen

Eksempel 12

(S)-2-allylamino-3-fenyl-propionsyremethylester

15 Reaksjonsskjema B, valgfritt trinn a:

Kombiner (S)-2-amino-3-fenyl-propionsyremethylester-
hydrokloridsalt ((S)-fenylalaninmethylesterhydrokloridsalt)
(8,63 g, 40,0 mmol), diisopropylethylamin (6,8 ml, 40,0 mmol),
og allylbromid (1,8 ml, 20,0 mmol) i 200 ml THF. Omrør under
20 en inert atmosfære i 16 timer. Tilsett allylbromid (1,8 ml,
20,0 mmol) og omrør i ytterligere 24 timer. Konsentrer i vakuum
under dannelse av et residuum. Fortynn residuet med ethylacetat
og ekstraher med vann. Separer lagene, tørk det organiske lag
over MgSO₄, filtrer og fordamp i vakuum. Kromatografer på
25 silicagel og eluer med 30 % ethylacetat/hexan under dannelse av
tittelforbindelsen: TLC R_f=0,43 (silicagel, 30 % ethylacetat/
hexan).

Eksempel 13

30 (S)-2-[N-(t-butoxycarbonyl)-allylamino]-3-fenylpropionsyre

Reaksjonsskjema B, trinn e:

Kombiner (S)-2-[N-(t-butoxycarbonyl)-allylamino]-3-
fenylpropionsyremethylester (0,32 g, 1,0 mmol) og 1M natrium-
hydroxyd (10 ml, 10 mmol) i 10 ml ethanol. Omrør i 4 timer.
35 Surgjør reaksjonsblandingen med 1M saltsyre og ekstraher med
ethylacetat. Separer lagene, tørk det organiske lag over MgSO₄,

filtrer og fordamp i vakuum. Kromatografer på silicagel og eluer med 3 % methanol/diklormethan under dannelse av tittelforbindelsen: TLC $R_f=0,40$ (silicagel, 5 % methanol/diklormethan).

Eksempel 14

(S)-N-(2-methoxybenzyl)-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-allylamino]-3-fenylpropionamid

Reaksjonsskjema B, trinn g:

Kombiner (S)-2-[N-(t-butoxycarbonyl)-allylamino]-3-fenylpropionsyre (1,59 g, 5,20 mmol), (2-methoxybenzyl)methylamin (0,79 g, 5,20 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydroklorid (1,12 g, 5,72 mmol), 1-hydroxybenzotriazol (0,38 g, 2,52 mmol) og diisopropylethylamin (1,34 ml, 6,5 mmol) i 50 ml diklormethan og omrør i 18 timer. Fortynn med ethylacetat og ekstraher med 1M saltsyre, en mettett vandig løsning av natriumbicarbonat og en mettett vandig løsning av natriumklorid. Tørk det separerte organiske lag over $MgSO_4$, filtrer og fordamp i vakuum. Kromatografer på silicagel og eluer sekvensvis med 5 % ethylacetat/hexan og 10 % ethylacetat/hexan under dannelse av tittelforbindelsen: TLC $R_f=0,55$ (silicagel, 30 % ethylacetat/hexan).

Eksempel 15

(S)-N-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-allylamino]-3-fenylpropionamid

Reaksjonsskjema B, trinn g:

Kombiner (S)-2-[N-(t-butoxycarbonyl)-allylamino]-3-fenylpropionsyre (0,91 g, 2,97 mmol), (3,4,5-trimethoxy)benzylmethylamin (0,63 g, 2,97 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydroklorid (0,63 g, 3,27 mmol), 1-hydroxybenzotriazol (0,349 g, 3,27 mmol) og diisopropylethylamin (0,77 ml, 6,27 mmol) i 30 ml diklormethan og omrør i 18 timer. Fortynn med ethylacetat og ekstraher med 1M saltsyre, en mettett vandig løsning av natriumbicarbonat og en mettett vandig løsning av natriumklorid. Tørk det separerte organiske lag over $MgSO_4$,

filtrer og fordamp i vakuum. Kromatografer på silicagel og eluer sekvensvis med 10 % metanol/diklormethan og 30 % metanol/diklormethan under dannelse av tittelforbindelsen: TLC $R_f=0,30$ (silicagel, 30 % ethylacetat/hexan).

5

Eksempel 16

(S)-2-[N-(t-butoxycarbonyl)amino]-3-(nafth-2-yl)-propionsyre
Reaksjonsskjema B, valgfritt trinn j:

Kombiner (S)-2-amino-3-(nafth-2-yl)-propionsyre-
10 ((S)-(2-nafthyl)-alanin) (2,0 g, 9,29 mmol) og di-t-butyl-
dicarbonat (2,23 g, 10,22 mmol) i 200 ml 1/1 DMF/ethylacetat.
Tilsett 2,0 ml diisopropylethylamin for å oppløse (S)-2-amino-
3-(2-nafthyl)-propionsyre og omrør i 18 timer. Fortynn med
ethylacetat og ekstraher med 1M saltsyreløsning. Tørk det
15 separerte organiske lag over $MgSO_4$, filtrer og fordamp i vakuum
under dannelse av tittelforbindelsen: TLC $R_f=0,47$ (silicagel,
10 % metanol/diklormethan).

Eksempel 17

20 (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)amino]-3-(nafth-
2-yl)-propionamid

Reaksjonsskjema B, valgfritt trinn k:

Kombiner (S)-2-[N-(t-butoxycarbonyl)amino]-3-(nafth-
2-yl)-propionsyre (2,92 g, 9,3 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-
25 3-ethylcarbodiimidhydroklorid (1,96 g, 10,22 mmol), 1-hydroxy-
benzotriazol (1,38 g, 10,22 mmol), 9,3 mmol N-methyl-N-benzyl-
amin og diisopropylethylamin (1,78 ml, 10,22 mmol) i 100 ml
diklormethan og omrør i 18 timer. Fortynn med ethylacetat og
ekstraher med 1M saltsyre, en mettet vandig løsning av natrium-
30 bicarbonat og en mettet vandig løsning av natriumklorid.
Tørk det separerte organiske lag over $MgSO_4$, filtrer og fordamp
i vakuum. Kromatografer på silicagel og eluer med 20 % ethyl-
acetat/hexan under dannelse av tittelforbindelsen: TLC $R_f=0,29$
(silicagel, 20 % ethylacetat/hexan).

35

Eksempel 18

(S)-N-benzyl-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-allylamino]-3-(nafth-2-yl)-propionamid

Reaksjonsskjema B, valgfritt trinn 1:

5 Kombiner (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)amino]-3-(nafth-2-yl)-propionamid (3,3 g, 7,9 mmol) og 70 ml/7 ml THF/DMF og avkjøl i et isbad til 0° C. Tilsett natriumhydrid (0,7 g, 60 % i olje, 17,38 mmol) og allylbromid (4,1 ml, 47,4 mmol). Tillat reaksjonsblandingen å oppvarmes
10 til romtemperatur og oppvarm deretter til tilbakeløpskokning i 18 timer. Hell reaksjonsblandingen over i en mettend vandig løsning av ammoniumklorid. Separer lagene og ekstraher det vandige lag med diklormethan. Kombiner de organiske lag. Tørk over MgSO₄, filtrer og fordamp i vakuum. Kromatografer
15 på silicagel og eluer sekvensvis med 10 % ethylacetat/hexan og 20 % ethylacetat/hexan under dannelse av tittelforbindelsen: TLC R_f=0,59 (silicagel, 20 % ethylacetat/hexan).

Eksempel 19

20 (S)-N-(2-methoxybenzyl)-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-allylamino]-3-(nafth-2-yl)-propionamid

Reaksjonsskjema B, valgfritt trinn 1:

25 Kombiner (S)-N-(2-methoxybenzyl)-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)amino]-3-(nafth-2-yl)-propionamid (0,63 g, 1,41 mmol) og 15 ml/5 ml THF/DMF og avkjøl i et isbad til 0° C. Tilsett natriumhydrid (0,067 g, 60 % i olje, 2,82 mmol) og allylbromid (0,73 ml, 8,46 mmol). Tillat reaksjonsblandingen å oppvarmes til omgivende temperatur og oppvarm deretter til
30 tilbakeløpskokning i 18 timer. Hell reaksjonsblandingen over i en mettend vandig løsning av ammoniumklorid. Separer lagene og ekstraher det vandige lag med diklormethan. Kombiner de organiske lag. Tørk over MgSO₄, filtrer og fordamp i vakuum. Kromatografer på silicagel og eluer med 10 % ethylacetat/hexan under dannelse av tittelforbindelsen: TLC R_f=0,55 (silicagel,
35 20 % ethylacetat/hexan).

Eksempel 20(S)-N-benzyl-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxo-ethyl-amino]-3-fenyl-propionamidReaksjonsskjema B, trinn g:

5 Kombiner (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-allylamino]-3-fenyl-propionamid (10,04 g, 24,5 mmol) og 0,13 ml pyridin i 300 ml/30 ml diklormethan/methanol. Avkjøl til -78° C. Før ozonisert oxygen gjennom løsningen inntil en vedvarende lyseblå farve erholdes. Før nitrogen gjennom løsningen inntil den blå farve forsvinner. Tilsett 55 ml dimethylsulfid. Tillat reaksjonsblandingen å oppvarmes til romtemperatur og omrør i 16 timer. Konsentrer i vakuum under dannelse av et residuum. Fortynn residuet med ethylacetat og ekstraher med vann. Separer lagene, tørk det organiske lag over MgSO₄,
10 filtrer og fordamp i vakuum. Kromatografer på silicagel og eluer med 10 % ethylacetat/hexan under dannelse av tittelforbindelsen: TLC R_f=0,53 (silicagel, 10 % ethylacetat/hexan).

20 Eksempel 21(S)-N-benzyl-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxo-ethyl-amino]-3-(nafth-2-yl)-propionamidReaksjonsskjema B, trinn g:

25 Kombiner (S)-N-benzyl-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-allylamino]-3-(nafth-2-yl)-propionamid (3,34 g, 7,29 mmol) og 0,03 ml pyridin i 66 ml/7 ml diklormethan/methanol. Avkjøl til -78° C. Før ozonisert oxygen gjennom løsningen til en vedvarende lys blå farve erholdes. Før nitrogen gjennom løsningen inntil den blå farve forsvinner.
30 Tilsett 12 ml dimethylsulfid. Tillat reaksjonsblandingen å oppvarmes til omgivende temperatur og omrør i 16 timer. Konsentrer i vakuum under dannelse av et residuum. Fortynn residuet med ethylacetat og ekstraher med vann. Separer

lagene, tørk det organiske lag over $MgSO_4$, filtrer og fordamp i vakuum. Kromatografer på silicagel og eluer med 20 % ethylacetat/hexan under dannelse av tittelforbindelsen: TLC $R_f = 0,70$ (silicagel, 50 % ethylacetat/hexan).

5 En generell syntese-prosedyre er angitt i Reaksjonsskjema C for fremstilling av aldehydet av struktur (3), hvori G_1 er $-C(O)-$ og G_2 er $-CH_2-$, anvendt som et utgangsmateriale i Reaksjonsskjema A.1. Reagensene og utgangsmaterialene er lett tilgjengelige for fagmannen.

10 I Reaksjonsskjema C er alle substituenten som tidligere definert med mindre annet er angitt.

15

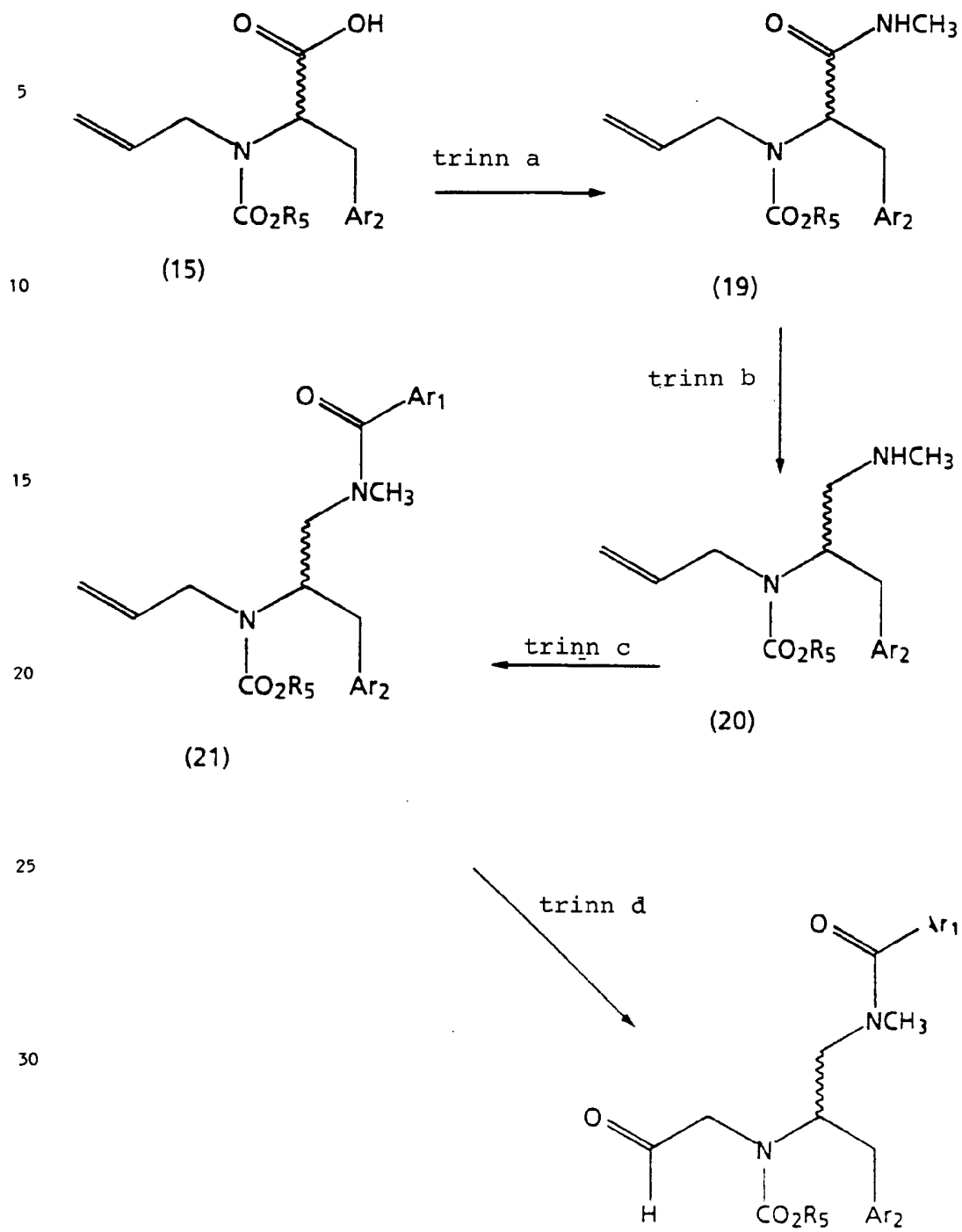
20

25

30

35

Reaksjonsskjema C



I Reaksjonsskjema C, trinn a, gjennomgår en egnet allyl-carbamatsyre av struktur (15), fremstilt under anvendelse av metoden ifølge Reaksjonsskjema B, en amideringereaksjon med methylamin eller et salt av methylamin for å gi et allyl-carbamatsyre-N-methylamid av struktur (19).

En egnet allyl-carbamatsyre av struktur (15) er én hvori stereokjemien, R_5 , og Ar_2 er som ønsket i produktet av formel (1), eller er én som etter oppløsning eller avbeskyttelse gir opphav til stereokjemien eller Ar_2 og R_3 som ønsket i sluttproduktet av formel (1).

En amideringsreaksjon kan forløpe via et aktivert mellomprodukt, slik som et blandet anhydrid eller en (O)-hydroxybenzotriazol som kan fremstilles men ikke nødvendigvis før tilsetning av methylamin eller salt av methylamin.

Eksempelvis bringes en egnet allyl-carbamatsyre av struktur (15) i kontakt med 1,2 til 1,7 ekvivalenter av en egnet base slik som N-methylmorfolin, i et egnet løsningsmiddel slik som tetrahydrofuran. Generelt avkjøles reaksjonsblandingen til en temperatur mellom -50°C og 0°C , hvor -25°C til -20°C er foretrukket, før tilsetning av 1,2 til 1,7 ekvivalenter av isobutylklorformiat. Generelt tillates reaksjonsblandingen å omrøres i 30 minutter til 3 timer for å muliggjøre dannelse av det blandede anhydrid, et aktivert mellomprodukt. Mens temperaturen opprettholdes ved mellom -50°C og 0°C tilsettes methylamin eller et salt av methylamin. Reaksjonsblandingen kan etter at tilsetningen av aminet er fullført, oppvarmes til romtemperatur. Reaksjonen krever fra 2 til 48 timer. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget slik som ekstraksjon, fordampning, kromatografi og omkrystallisering.

Alternativt bringes for eksempel en egnet allyl-carbamatsyre av struktur (15) i kontakt med et svakt molart overskudd av methylamin eller et salt av methylamin og 1-hydroxybenzotriazolhydrat i nærvær av et svakt molart overskudd av et koplingsmiddel, slik som dicyklohexylcarbodiimid eller 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid. Reaksjonen utføres i nærvær av en egnet base slik som diisopropylethylamin. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel slik som

diklormethan eller kloroform. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget slik som ekstraksjon, fordampning, kromatografi og omkrystallisering.

I Reaksjonsskjema C, trinn b, reduseres et allyl-carbamatsyre-N-methylamid av struktur (19) for å gi en N-methylaminforbindelse av struktur (20).

Eksempelvis bringes et allyl-carbamatsyre-N-methylamid av struktur (19) i kontakt med et egnet reduksjonsmiddel slik som diisobutylaluminiumhydrid eller lithiualuminiumhydrid, hvor diisobutylaluminiumhydrid er foretrukket. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel slik som tetrahydrofuran eller toluen. Generelt utføres reaksjonen ved temperaturer på fra -20° C til løsningsmidlets tilbakeløpstemperatur. Etter en egnet opparbeidelse som vel kjent innen faget, og hvor opparbeidelsen avhenger av de fremstilte produkter og det anvendte reduksjonsmiddel, kan produktet isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget slik som ekstraksjon, fordampning, kromatografi og omkrystallisering.

I Reaksjonsskjema C, trinn c, aroyleres en N-methylaminforbindelse av struktur (20) med et egnet aroylsyreklorid for å gi et N-methylaroylamid av struktur (21).

Et egnet aroylsyreklorid, $Ar_1C(O)Cl$, er ett hvori Ar_1 er som ønsket i produktet av formel (1), eller som etter avbeskyttelse gir opphav til Ar_1 som ønsket i sluttproduktet av formel (1).

Eksempelvis bringes en N-methylaminforbindelse av struktur (20) i kontakt med et egnet aroylsyreklorid, $Ar_1C(O)Cl$. Reaksjonen utføres i nærvær av en egnet base slik som triethylamin, diisopropylethylamin eller pyridin. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel slik som diklormethan, kloroform, pyridin, dioxan, tetrahydrofuran eller vann. Generelt utføres reaksjonen ved temperaturer på fra -20° C til løsningsmidlets tilbakeløpstemperatur. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget slik som ekstraksjon, fordampning, kromatografi og omkrystallisering.

I Reaksjonsskjema C, trinn d, omdannes et N-methylaroylamid av struktur (21) til et aldehyd av struktur (3) hvori G_1 er $-C(O)-$ og G_2 er $-CH_2-$. Et N-methylaroylamid av struktur

(21) kan omdannes til et aldehyd av struktur (3) hvori G_1 er $-C(O)-$ og G_2 er $-CH_2-$ ved enten:
ozonolyse i nærvær av methanol, etterfulgt av en reduktiv opparbeidelse, eller en osmiumtetraoxyd-formidlet dannelse av
5 en intermediær diol, etterfulgt av oxidativ spaltning med blytetraacetat eller natriummetaperjodat.

Eksempelvis bringes et N-methylaroylamid av struktur (21) i kontakt med ozon i nærvær av methanol. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel slik som diklormethan.
10 Generelt utføres reaksjonen ved en temperatur på fra $-100^{\circ} C$ til $-60^{\circ} C$, hvor $-70^{\circ} C$ er foretrukket. Reaksjonsblandingen opparbeides reduktivt ved tilsetning av et egnet reduksjonsmiddel slik som trimethylfosfin eller dimethylsulfid. Produktet kan isoleres fra reaksjonssonen ved fordampning og kan
15 anvendes uten ytterligere rensing. Produktet kan renses ved teknikker vel kjent innen faget slik som kromatografi og omkrystallisering.

Alternativt bringes for eksempel et N-methylaroylamid av struktur (21) i kontakt med osmiumtetraoxyd for å gi
20 en intermediær diol. Reaksjonen kan utføres under anvendelse av 0,01 til 0,05 molar ekvivalenter av osmiumtetraoxyd og et svakt molart overskudd av en oxidant slik som N-methylmorpholin-N-oxyd. Reaksjonen utføres i et løsningsmiddel slik som aceton/vannblandinger. Reaksjonen utføres ved omgivende
25 temperatur og krever fra 12 til 48 timer. Reaksjonsblandingen tilsettes til en mettet løsning av natriumbisulfitt, og den intermediære diol isoleres ved ekstraksjon og fordampning og anvendes uten ytterligere rensing. Den intermediære diol bringes i kontakt med et svakt molart overskudd av blytetra-
30 acetat eller natriummetaperjodat. Generelt utføres reaksjonen i et løsningsmiddel slik som kloroform. Reaksjonen utføres ved omgivende temperatur og krever fra 30 minutter til 8 timer. Produktet kan isoleres fra reaksjonssonen ved ekstraksjon og fordampning og kan anvendes uten ytterligere rensing.
35 Produktet kan renses ved teknikker vel kjent innen faget slik som kromatografi og omkrystallisering.

Eksempel 22(S)-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-allylamino]-3-fenyl-propionamidReaksjonsskjema C, trinn a:

5 Kombiner (S)-2-[N-(t-butoxycarbonyl)-allylamino]-3-fenyl-propionsyre (0,7 g, 2,29 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydroklorid (0,50 g, 2,52 mmol), 1-hydroxybenzotriazol (0,38 g, 2,52 mmol), methylaminhydroklorid (0,17 g, 2,52 mmol) og diisopropylethylamin (0,59 ml, 2,52 mmol) i 23 ml
10 diklormethan og omrør i 18 timer. Fortynn med ethylacetat og ekstraher med 1M saltsyre, en mettet vandig løsning av natriumbicarbonat og en mettet vandig løsning av natriumklorid. Tørk det separerte organiske lag over $MgSO_4$, filtrer og fordamp i
15 vakuum. Kromatografer på silicagel og eluer sekvensvis med 5 % methanol/diklormethan og 10 % methanol/diklormethan under dannelsen av tittelforbindelsen: TLC $R_f=0,44$ (silicagel, 30 % ethylacetat/hexan).

Eksempel 2320 (S)-N-methyl-N-[[2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-allylamino]-3-fenyl-propyl]-benzamidReaksjonsskjema C, trinn c:

 Kombiner (S)-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-allylamino]-3-fenyl-propylamin (1,23 g, 4,25 mmol) og diisopropylethylamin (0,36 ml, 2,0 mmol) i 20 ml diklormethan. Avkjøl til
25 0° C i et isbad. Tilsett benzoylchlorid (0,24 ml, 2,0 mmol) og omrør reaksjonsblandingen ved 0° C i 2 timer. Ekstraher reaksjonsblandingen med vann, tørk det organiske lag over $MgSO_4$, filtrer og fordamp i vakuum. Kromatografer på silicagel og
30 eluer med 20 % ethylacetat/hexan under dannelsen av tittelforbindelsen: TLC $R_f=0,59$ (silicagel, 20 % ethylacetat/hexan).

Eksempel 24

(S)-N-methyl-N-[[2-N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxo-ethylamino]-3-fenylpropyl]- (3,4,5-trimethoxy)benzamid

Reaksjonsskjema C, valgfritt trinn d:

- 5 Kombiner (S)-N-methyl-N-[[2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-allylamino]-3-fenylpropyl]- (3,4,5-trimethoxy)benzamid (0,145 g, 0,29 mmol), N-methylmorfolin-N-oxyd (0,037 g, 0,32 mmol), 5 ml aceton og 5 ml vann. Tilsett osmiumtetraoxyd (0,15 ml, 0,04M i THF, 0,006 mmol) og omrør under en inert atmosfære i 18 timer.
- 10 Hell reaksjonsblandingen over i en mettet løsning av natriumbisulfitt og ekstraher den intermediære diol i ethylacetat. Tørk det separerte organiske lag over MgSO₄, filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av den urene diol som bringes til det neste trinn uten ytterligere rensing. Oppløs den urene
- 15 diol i 10 ml kloroform. Tilsett blytetraacetat (0,32 g, 0,32 mmol) som en løsning i 10 ml kloroform. Omrør i 30 minutter. Hell reaksjonsblandingen over i en mettet vandig løsning av natriumbicarbonat og ekstraher med diklormethan. Tørk det separerte organiske lag over MgSO₄, filtrer og fordamp i vakuum
- 20 under dannelse av tittelforbindelsen: TLC R_F=0,79 (silicagel, 10 % metanol/diklormethan). Tittelforbindelsen kan anvendes uten ytterligere rensing.

Eksempel 25

25 (S)-N-methyl-N-[[2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxo-ethylamino]-3-fenylpropyl]-benzamid

Reaksjonsskjema C, valgfritt trinn d:

- 30 Kombiner (S)-N-methyl-N-[[2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-allylamino]-3-fenylpropyl]-benzamid (0,14 g, 0,35 mmol), N-methylmorfolin-N-oxyd (0,044 g, 0,38 mmol), 5 ml aceton og 5 ml vann. Tilsett osmiumtetraoxyd (0,18 ml, 0,04M i THF, 0,0074 mmol) og omrør under en inert atmosfære i 18 timer. Hell reaksjonsblandingen over i en mettet løsning av natriumbisulfitt og ekstraher den intermediære diol i ethylacetat. Tørk det
- 35 separerte organiske lag over MgSO₄, filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av den urene diol som bringes til det neste trinn uten ytterligere rensing. Oppløs den urene diol i 5 ml kloro-

form. Tilsett blytetraacetat (0,16 g, 0,38 mmol) som en løsning i 5 ml kloroform. Omrør i 30 minutter. Hell reaksjonsblandingen over i en mettet vandig løsning av natriumbicarbonat og ekstraher med diklormethan. Tørk det separerte organiske lag over $MgSO_4$,
5 filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen: TLC $R_f=0,76$ (silicagel, 50 % ethylacetat/hexan. Tittelforbindelsen kan anvendes uten ytterligere rensing.

En generell synteseprosedyre er angitt i Reaksjonsskjema D for fremstilling av aldehydet av struktur (3)
10 hvori G_1 er $-CH_2-$ og G_2 er $-CH_2-$, anvendt som et utgangsmateriale i Reaksjonsskjema A.1. Reagensene og utgangsmaterialene er lett tilgjengelige innen faget. I Reaksjonsskjema D er alle substituenten som tidligere definert med mindre annet er angitt.

15

20

25

30

35

I Reaksjonsskjema D, valgfritt trinn a, reduseres et egnet aldehyd av struktur (3) under anvendelse av et egnet reduksjonsmiddel, for å gi et alkoholamid av struktur (25).

Et egnet aldehyd av struktur (3) er ett hvori G_1 er $-CH_2-$, G_2 er $-C(O)-$, stereokjemien, R_5 , Ar_1 , Ar_2 er som ønsket i produktet av formel (1), eller kan også være ett hvori stereokjemien og gruppene Ar_1 og Ar_2 , og R_5 etter oppløsning og avbeskyttelse eller modifisering gir opphav til stereokjemien og gruppene Ar_1 , Ar_2 og R_3 som ønsket i sluttproduktet av formel (1). For fremstilling av aldehyder av struktur (3) hvori G_1 er $-CH_2-$ og G_2 er $-CH_2-$, er anvendelsen av aldehyder (3) hvori G_1 er $-CH_2-$, G_2 er $-C(O)-$ og R_5 er t-butyl, foretrukne.

Eksempelvis bringes et egnet aldehyd av struktur (3) i kontakt med fra 1 til 4 ekvivalanter av et egnet reduksjonsmiddel slik som natriumborhydrid. Et egnet reduksjonsmiddel i valgfritt trinn a reduserer et aldehyd og påvirker ikke et amid av enhver beskyttet gruppe som kan være til stede. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel slik som methanol eller ethanol. Generelt utføres reaksjonen ved temperaturer på fra $0^{\circ}C$ til løsningsmidlets tilbakeløpstemperatur. Generelt krever reaksjonen fra 1 til 72 timer. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget slik som stansing av reaksjonen, ekstraksjon, fordampning, kromatografi og omkrystallisering.

I Reaksjonsskjema D, valgfritt trinn b, beskyttes et alkoholamid av struktur (25) under anvendelse av en egnet hydroxy-beskyttende gruppe, Pg_1 , for å gi en beskyttet hydroxyamidforbindelse av struktur (26). Et alkoholamid av struktur (25) kan fremstilles som vist i Reaksjonsskjema D, valgfritt trinn a.

En egnet hydroxy-beskyttende gruppe er én som muliggjør reduksjon av et amid, og slike beskyttende grupper innbefatter, men er ikke begrenset til, tetrahydropyran-2-yl, t-butyl-dimethylsilyl eller t-butyl-difenylsilyl. Valg og anvendelse av egnede hydroxy-beskyttende grupper er vel kjent innen faget og er beskrevet i *Protecting Groups in Organic Synthesis* av T. Greene, Wiley-Interscience (1981).

I Reaksjonsskjema D, valgfritt trinn c, reduseres en hydroxyamidforbindelse av struktur (26) under anvendelse av et egnet amidredukeringsmiddel, for å gi en beskyttet hydroxyaminforbindelse av struktur (27).

5 Eksempelvis bringes en beskyttet hydroxyamidforbindelse av struktur (26) i kontakt med fra 1 til 5 ekvivalenter av et egnet amidreduksjonsmiddel slik som lithiumaluminiumhydrid, diisobutylaluminiumhydrid eller borandimethylsulfidkompleks. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel slik som tetra-
10 hydrofuran, toluen eller diethylether. Generelt utføres reaksjonen ved temperaturer på fra 0° C til løsningsmidlets tilbake- løpstemperatur. Generelt krever reaksjonen fra 1 til 72 timer. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget slik som stansing av reaksjonen, ekstraksjon, fordampning,
15 kromatografi og omkrystallisering.

I Reaksjonsskjema D, valgfritt trinn d, avbeskyttes en beskyttet hydroxyaminforbindelse av struktur (27) for å gi en hydroxyaminforbindelse av struktur (28).

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

Som vel kjent innen faget kan enten et aldehyd av struktur (3) hvori G_1 er $-CH_2-$ og G_2 er $-C(O)-$, eller en alkohol
25 av struktur (25) direkte reduseres til en hydroxyaminforbindelse av struktur (28) under anvendelse av et egnet amidredukerings- middel slik som lithiumaluminiumhydrid, diisobutylaluminium- hydrid eller borandimethylsulfidkompleks som angitt i Reaksjonsskjema D, valgfritt trinn d.

30 I Reaksjonsskjema D, trinn e, oxyderes en hydroxyaminforbindelse av struktur (28) for å gi et aldehyd av struktur (3) hvori G_1 er $-CH_2-$, G_2 er $-CH_2-$.

Oxydasjoner av alkoholer i forbindelser inneholdende tertiære aminer er vel kjent innen faget og er beskrevet i
35 T.P. Burkholder and P.L. Fuchs, J.Am.Chem. Soc. 112, 9601 (1990) og M.P. Kotick et al., J.Med.Chem. 26, 1050 (1983).

Eksempelvis tilsettes dråpevis to molar ekvivalenter dimethylsulfidyd til en løsning av trifluoreddiksyreanhydrid i

diklormethan ved ca. -60° C. Etter at tilsetningen er fullført omrøres reaksjonsblandingen i ca. 2 minutter. En molar ekvivalent av en hydroxyaminforbindelse av struktur (28) tilsettes dråpevis som en løsning i diklormethan. Etter at tilsetningen er fullført omrøres reaksjonsblandingen i ca. 40 minutter, hvorpå et 3-dobbelt til 5-dobbelt overskudd av triethylamin tilsettes. Reaksjonsblandingen tillates å omrøres under oppvarming til omgivende temperatur i løpet av 1 time til 5 timer. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker vel kjent innen faget slik som ekstraksjon, fordampning, kromatografi og omkrystallisering.

Tachykininene er en klasse av neuropeptider som deler en felles C-terminal sekvens, Phe-Xaa-Gly-Leu-Met-NH₂. Tachykininene er vidt fordelt i det perifere og sentrale nervesystem hvor de binder til minst tre reseptortyper. NK₁, NK₂ og NK₃-reseptorene er definert ved den foretrukne bindingsaffinitet av substans P, neurokinin A (NKA) og neurokinin B (NKB).

Antagonismen av effekten av substans P på dens foretrukne reseptor, dvs. NK₁, vil ikke forhindre effektene av NKA på dens foretrukne reseptor, dvs. NK₂. De potensielle fordeler av en antagonist med affinitet til både NK₁ og NK₂-reseptorene vil derfor være å redusere eller forhindre kliniske manifestasjoner av sykdommer og tilstander som formidles via begge reseptorer.

Anvendelse av tachykininantagonister er indikert som behandling for et utall av tachykinin-formidlede sykdommer og tilstander, innbefattende: cystitt; bronchokonstriksjon; hypersensibilitetsreaksjoner; behandling av hud; perifer neuropati; post-herpetisk neuralgi; ugunstige immunologiske reaksjoner; respirasjonssykdommer, slik som astma, bronkitt, hoste, rhinitt og allergier og lignende; oftalmiske sykdommer slik som konjunktivitt og vernal konjunktivitt; cutane sykdommer slik som kontakt-dermatitt, atopisk dermatitt og urticaria; inflammatoriske sykdommer slik som rheumatoid artritt og osteoartritt, og lignende; gastrointestinale tilstander slik som Crohns sykdom, emesis og ulcerøs kolitt; tilstander på grunn av vasodilatering, slik som angina og

migrene; og sentralnervesystemsykdommer og tilstander slik -
som angst, depresjon, psykose, schizofreni, demens.

Det skal forstås at tachykinin-formidlede sykdommer
og tilstander er de sykdommer og tilstander hvori tachykininene
5 er involvert, enten fullt ut eller delvis, i deres kliniske
manifestasjoner. Enn videre er tachykininenes innbefattelse
ikke nødvendigvis den forårsakende grunn til en bestemt
tachykinin-formidlet sykdom og tilstand. Tachykinin-
antagonister er anvendbare ved å regulere eller tilveiebringe
10 terapeutisk lindring av disse tachykinin-formidlede sykdommer
og tilstander.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer nye og anvend-
bare tachykininantagonister av formel (1) eller stereoisomerer
eller farmasøytisk akseptable salter derav. Nærmere bestemt
15 tilveiebringer foreliggende oppfinnelse forbindelse av formel
(1) som er NK_1 -reseptorantagonister, NK_2 -reseptorantagonister,
og både NK_1 - og NK_2 -reseptorantagonister.

Som anvendt her angir uttrykket "pasient" et varm-
blodig dyr slik et pattedyr som er angrepet av en bestemt
20 tachykinin-formidlet sykdom eller tilstand. 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 angir uttrykket "terapeutisk effektiv
25 mengde" av en forbindelse av formel (1) en mengde som er
effektiv til å regulere tachykinin-formidlede sykdommer og
tilstander. Uttrykket "regulere" er beregnet på å referere
til alle prosesser hvori det kan være en nedsettelse, avbry-
telse eller stans av forløpet av sykdommen og tilstanden
30 beskrevet her, men indikerer ikke nødvendigvis en total elimi-
nering av alle sykdoms- og tilstandssymptomer, og er beregnet
på å innbefatte profylaktisk behandling av de tachykinin-
formidlede sykdommer og tilstander.

En terapeutisk effektiv mengde kan lett bestemmes av
35 den behandelende lege som fagmann, ved anvendelse av konvensjo-
nelle teknikker og ved observering av resultater erholdt under
analoge omstendigheter. Ved bestemmelse av den terapeutisk

effektive mengde, dosen, taes et utall av faktorer i betraktning av den behandelnde lege, innbefattende men ikke begrenset til: arten av pattedyr; dets størrelse, alder og generelle helse; den spesifikke sykdom som er involvert; graden av eller
5 innbefattelsen i eller strengheten av sykdommen; responsen av den individuelle pasient; den bestemte forbindelse som administreres; administreringsmåte; biotilgjengelighetskarakteristika for det administrerte preparat; det valgte dose-regime; anvendelse av ledsagende medikamentering; og andre
10 relevante omstendigheter.

En terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse av formel (1) er forventet å variere fra ca. 0,1 milligram pr. kilo kroppsvekt pr. dag (mg/kg/dag) til ca. 100 mg/kg/dag. Foretrukne mengder er i stand til å kunne bestemmes av fagmannen.

15 Ved utførelse av behandling av en pasient angrepet av tachykinin-formidlede sykdommer og tilstander som er beskrevet ovenfor, kan en forbindelse av formel (1) administreres i enhver form eller måte som gjør forbindelsen biotilgjengelig i en effektiv mengde, innbefattende orale, inhalerings- og
20 parenterale ruter. Eksempelvis kan forbindelser av formel (1) administreres oralt, ved inhalering av en aerosol eller tørt pulver, subkutant, intramuskulært, intravenøst, transdermalt, intranasalt, rektalt, topisk og lignende. Oral administrering eller inhalering er generelt foretrukket for behandling av
25 respirasjonssykdommer og tilstander, 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, 18nde utgave, Mack Publishing Co. (1990)).
30

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres alene eller i form av et farmasøytisk preparat i kombinasjon med farmasøytisk akseptable bærere eller eksipienser,
35 hvis mengde og art bestemmes av uløseligheten og de kjemiske egenskaper av den valgte forbindelse, den valgte administreringsrute og standard farmasøytisk praksis. Selv om forbindelsene

ifølge foreliggende oppfinnelse 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 kjent måte innen det farmasøytiske fag. Bæreren eller eksipiensen 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 vel kjent innen faget. Det farmasøytiske preparat kan være tilpasset for oral, inhalerings-, parenteral eller topisk bruk, og kan administreres til pasienten i form av tabletter, kapsler, aerosoler, inhaleringsmidler, stikkpiller, løsninger, suspensjoner eller lignende.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres oralt, for eksempel med et inert fortynningsmiddel eller med en spiselig bærer. De kan være innelukket i gelatinkapsler eller sammenpresset til tabletter. For oral terapeutisk administrering 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 forbindelsen ifølge oppfinnelsen, den aktive bestanddel, men kan varieres avhengig av den bestemte form, og kan hensiktsmessig være mellom 4 % til ca. 70 % av vekten av enheten. Mengden av forbindelsen tilstedeværende i preparatene er slik at en egnet dose vil bli erholdt. Foretrukne preparater ifølge foreliggende oppfinnelse kan bestemmes av fagmannen.

Tablettene, pillene, kapslene, pastillene og lignende kan også inneholde én eller flere av følgende adjuvanter: bindemidler slik som mikrokrySTALLinsk cellulose, gummitragant 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 siliciumdioxid, og søtningsmidler slik som sukrose eller sakkarin kan tilsettes, eller et smaksgivende middel slik som peppermynte, methyl-
5 salicylat eller appelsinsmak. Når enhetsdoseringsformen er en kapsel kan den i tillegg til materialer av den ovenfor angitte type inneholde en væskeformig bærer slik som polyethylenglykol eller en fettolje. Andre doseringsenhetsformer kan inneholde andre forskjellige materialer som modifierer den fysikalske
10 form av doseringsenheten, f.eks. som belegg. Således kan tabletter eller piller belegges med sukker, skjellakk eller andre enteriske belegningsmidler. En sirup kan i tillegg til foreliggende forbindelser inneholde sukrose som et søtningsmiddel og visse konserveringsmidler, farvestoffer og smaks-
15 givende 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 lø-
20 ning 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 erholdt. Foretrukne preparater
25 kan bestemmes av fagmannen.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også administreres ved inhalering, slik som ved aerosol eller tørt pulver. Utleveringen kan være med en forvasket eller sammenpresset gass eller med et egnet pumpesystem som utleverer
30 forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse eller en formulering derav. Formuleringer for administrering ved inhalering av forbindelsene av formel (1) kan avgis i en enkel fase, et to-fase eller tri-fasesystem. Et utall av systemer er tilgjengelige for administrering av forbindelsene av formel (1)
35 med aerosol. Tørre pulverformuleringer fremstilles ved enten pelletisering eller maling av forbindelsen av formel (1) til en egnet partikkelstørrelse, eller ved blanding av den pelleti-

serte eller malte forbindelse av formel (1) med et egnet bærer-
materiale slik som laktose og lignende. Utlevering ved
inhalering innbefatter den nødvendige beholder, aktivatorer,
ventiler, underbeholdere og lignende. Foretrukne aerosoler
5 og tørrpulverformuleringer for administrering ved inhalering
kan bestemmes av fagmannen.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan
også administreres topisk, og når dette foretas, kan bæreren
hensiktsmessig omfatte en løsning, salve eller gelbase. Basen
10 kan for eksempel omfatte én eller flere av følgende: petro-
latum, lanolin, polyethylenglykoler, bivoks, mineralolje og
lignende; fortynningsmidler slik som vann og alkoholer;
emulgeringsmidler; og stabilisatorer. Topiske formuleringer
kan inneholde en konsentrasjon av forbindelsen av formel (1)
15 eller dets farmasøytiske salt på fra ca. 0,1 til ca. 10 % w/v
(vekt pr. enhet volum).

Løsningene eller suspensjonene kan også innbefatte én
eller flere av følgende adjuvanter: sterile fortynningsmidler
slik som vann for injeksjon, saltvannsløsning, fettoljer,
20 polyethylenglykoler, glycerol, propylenglykol eller andre
syntetiske løsningsmidler; antibakterielle midler slik som
benzylalkohol eller metylparaben; antioxidant slik som
ascorbinsyre eller natriumbisulfitt; chelaterende midler
slik som ethylendiamintetraeddiksyre; buffere slik som
25 acetater, citrater eller fosfater, og midler for justering av
tonisiteten slik som natriumklorid eller dextrose. Det paren-
terale preparat kan være innelukket i ampuller, éngangs-
sprøyter eller multiple doseampuller fremstilt av glass eller
plast.

30 Fagmannen kan bestemme NK_1 -reseptor- og NK_2 -reseptor-
affiniteten in vitro som følger. NK_1 -reseptoraffiniteten av
tachykinin-antagonister evalueres i marsvinlunger (Keystone
Biologicals, Cleveland, OH) og affiniteten for NK_2 -reseptoren
evalueres i HSKR-1-celler (som er muse-3T3-fibroblaster som
35 uttrykker den humane jejunale NK_2 -reseptor). Vev eller celler
homogeniseres med en Polytron i 15 volumer 50 mM tris-HCl-
buffer (pH 7,4, 4° C) og sentrifugeres. Pelleten resuspenderes
i Tris-HCl-buffer og sentrifugeres; pelleten vaskes to ganger

ved resuspending. Den sluttelige pellet resuspenderes til en konsentrasjon på 40 mg/ml for vev og 20 mg/ml for celler i inkuberingsbuffer, og forblir ved romtemperatur i minst 15 minutter før bruk. Reseptorbinding startes ved tilsetning av 250 µl membranpreparat in duplo til 0,1 nM av følgende radio-
 5 ligander: ^{125}I -Bolton Hunter Lys-3-merket substans P og ^{125}I jodhistidyl-1-neurokinin A; i et sluttvolum på 500 µl buffer inneholdende 50 mM Tris-HCl (pH 7,4 ved romtemperatur), 0,1 % kvegserumalbumin, 2 mM MnCl_2 , 40 µg/ml bacitracin,
 10 4 µg/ml leupeptin og chymostatin, 10 µM thiorfan og forskjellige doser av mulige tachykininantagonister. Inkuberingene utføres ved romtemperatur i 90 minutter (NK_1 -reseptorbestemmelser) eller 2 timer (NK_2 -reseptorbestemmelse); bindingen avsluttes ved tilsetning av 50 mM Tris-HCl-buffer
 15 (pH 7,4, 4°C) og filtrering under vakuum gjennom GF/B-filtre på forhånd utbløtt med 0,1 % polyethylenimin (NK_1 -reseptorbestemmelser) eller 0,5 % kvegserumalbumin (NK_2 -reseptorbestemmelse). Filterbundet radioaktivitet kvantifiseres i en gammateller. Ikke-spesifikk binding defineres som binding
 20 i nærvær av 1 µM substans P eller neurokinin A. Spesifikk binding beregnes ved subtraksjon av ikke-spesifikk binding fra totalbinding. Konkurrering av jodert SP eller NKA-binding ved testforbindelsene eller standarder uttrykkes som en prosent av den maksimale konkurrering. IC_{50} -verdier (konsentrasjon som er nødvendig for å inhibere 50 % av reseptorbinding) utvikles
 25 for hver av testforbindelsene ved ikke-lineær regresjon under anvendelse av et iterativt kurvetilpasningsprogram (GraphPAD Inplot, San Diego, CA).

Følgende resultater ble erholdt:

Eksempel nr.	IC_{50} (µM)	
	NK_1	NK_2
1	$9,679 \times 10^{-7}$	$7,841 \times 10^{-7}$

Fagmannen kan også bestemme NK_1 -reseptor og NK_2 -reseptorantagonismen in vitro som følger. Tachykininformidlet fosfatidylinositol (PI, inositol-fosfat) -akkumulering måles i UC11 eller SKLKB82#3-celler i nærvær og fravær av NK_1 eller NK_2 -reseptorantagonister. Cellene såes på 24 brønnsplater til 125 000 celler/brønn, to eller tre dager før bestemmelsen. Cellene påføres 0,5 ml 0,2 μ M myo[2- 3 H(N)]inositol 20-24 timer før bestemmelsen. Dyrkede celler opprettholdes ved 37 $^{\circ}$ C i en 95 % O $_2$ - 5 % CO $_2$ -atmosfære. På dagen for bestemmelsen suges mediene ut og cellene inkuberes i RPMI-1640-medium (for UC11-celler) eller D-MEM/F12-medium (for SKLKB82#3-celler) (inneholdende 40 μ g/ml bacitracin, 4 μ g/ml hver av leupeptin og chymostatin, 0,1 % kvegserumalbumin og 10 μ M thiorfan og 10 mM LiCl) innbefattende testforbindelsen. Etter 15 minutter tilsettes SP til UC11-celler eller NKA til SKLKB82#3-celle 15 til forskjellige konsentrasjoner for å starte reaksjonen. Etter inkubering i 60 minutter ved romtemperatur avsluttes reaksjonen ved fjerning av mediet og tilsetning av 0,1 ml methanol til alle brønner. To aliquoter av methanol (0,5 ml) 20 tilsettes til brønnene for å høste cellene, etterfulgt av 1 ml kloroform og deretter 0,5 ml dobbeltdestillert vann. Prøvene ristes, sentrifugeres, og 0,9 ml av den vandige (topp) fase fjernes og tilsettes til 2 ml dobbeltdestillert H $_2$ O. Blandingen ristes og fylles i en 50 % "Bio-Rad AG 1-X8" (formiat- 25 form, 100-200 mesh) ionebytterkolonne (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA). Kolonnene vaskes i rekkefølge med:

- 1) 10 ml dobbeltdestillert vann, 2) 5 ml 5 mM dinatrium-tetraborat / 60 mM natriumformiat, og 3) 5 ml 1 M ammoniumformiat / 0,1 M maursyre. Den tredje eluering oppsamles og 1 ml 30 telles i 7 ml scintillasjonsvæske. En 50 μ l aliquot av den organiske (bunn) fase fjernes, tørkes i en scintillasjonsampulle og telles i 7 ml scintillasjonsvæske.

Forholdet mellom DPM i vannfasealiquoten (totale inositolfosfater) og DPM i den 50 μ l store organiske fase- 35 aliquot (totalt [3 H]-inositol inkorporert) beregnes for hver prøve. Data uttrykkes som en prosent av agonist-fremkalt akkumulering av [3 H]-inositolfosfater over basalnivåene. Forholdene i nærvær av

testforbindelsen og/eller standarder sammenlignes med forholdene for kontrollprøver (dvs. ingen stimulerende agonist). Dose-responskurver konstrueres, og testforbindelsenes evne til å inhibere tachykinin-fremkalt fosfatidylinositolomslag bestemmes ved hjelp av et dataprogram. Data uttrykkes som prosent stimulering av total inositolfosfatakkumulering over basalnivåene, og normaliseres til den maksimale respons fremkalt av SP. Schild-analyser utføres under anvendelse av doseresponskurver under dannelse av en verdi som er indikativ for styrken av en konkurrerende antagonist, og uttrykkes som pA_2 , som er den negative logaritmen av den molare konsentrasjon av antagonist som reduserer effekten av en dose av agonist til halvparten av det som forventes med dosen av agonisten.

Fagmannen kan bestemme at forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er NK_1 -reseptorantagonister in vivo ved evaluering av forbindelsens evne til å inhibere SP-fremkalt plasmaprotein-ekstravasasjon i marsvin-trachea. SP-fremkalt proteinlekkasje gjennom postkapillære venuler fastslås ved måling av agonist-fremkalt Evans Blue fargeakkumulering i marsvin-trachea. Dyrene bedøves med pentobarbital og injiseres deretter med Evans Blue farge (20 mg/kg, i.v., fremstilt i 0,9 % NaCl-løsning). Ett minutt etter fargeadministrering administreres antagonisten (i.v.) etterfulgt av SP (0,3 nmol/kg, i.v.), og etter 5 minutter fjernes overskudd av farge fra sirkulasjonen ved transcadiac-perfusjon med 50 ml 0,9 % NaCl-løsning. Trachea og primære bronkier fjernes, blottlegges tørre og veies. Fargekvantifiseringer utføres spektrofotometrisk (620 nm) etter ekstraksjon av vev i formamid i 24 timer ved 50° C. Verdiene subtraheres fra bakgrunnen (bare farge, ingen agonist). ED_{50} -verdien (dose av forbindelse som inhiberer SP-fremkalt plasmaproteinekkstravasasjon ved 50 %) beregnes fra lineær regresjonsanalyse.

Fagmannen kan bestemme at forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er NK_2 -reseptorantagonister in vivo ved evaluering av forbindelsenes evne til å inhibere NKA-fremkalt respiratoriske effekter. I tillegg kan både NK_1 og NK_2 -antagonisme evalueres etter administrering av capsaicin, som er kjent for å

frigi både SP og NKA fra luftveissensoriske nerver. Antagonisme av NKA- og capsaicin-fremkalte respiratoriske effekter i bevisste marsvin utføres som følger. In vivo forsøk utføres under anvendelse av Duncan Hartley hannmarsvin (250 - 350 g). Forandringene i bevisste pustemønstere overvåkes i fire dyr samtidig under anvendelse av modifisert hel-kropps-plethysmografi, bestående av fire små plexiglassbokser hver forbundet til en referanseboks via "Validyne DP" 45-16 differensielle trykktransduktorer. De 4 bokser er utstyrt med et lufttilførselsrør (også anvendt for aerosolutlevering) og et luftutpustningsrør. Tilførsels- og utpustningsrørene er av samme lengde og snevre diameter, og kommer fra et felles tilførselskammer og ventileres til et felles utpustningskammer. Dette system anvendes for å sikre at fluktuasjoner i tilførselsluft og atmosfæretrykk forblir i fase og kan elimineres fra nettosignalet av den differensielle trykktransduktor. De analoge trykksignaler digitaliseres via Data Translation DT2821 A til D "board". Datane oppsamles i en hastighet på 100 prøver/sekund/dyr. Hver syklus av trykkforandring analyseres under anvendelse av følgende parametre: stigende og fallende kurve bestemmes mellom de minimale og maksimale trykk, forholdet mellom stigende og fallende kurve, og størrelsesorden av forandringen mellom begynnelsesbunntrykk og toppsyklustrykk. Under anvendelse av disse verdier (og ved observering av dyrene) karakteriseres trykksyklusene i normale pustninger, tvungne utpustninger (tydelig ved abdominal heving), signifikante respiratoriske hendelser (SRE; vanligvis hoste, mindre ofte nysing eller gispning som er karakterisert ved forbigående, uhyre store trykkøkninger som kan skilles fra støy) og bevegelse/støy med en PCAT 286 som driver et avskriftoperasjonssystem. Dyspné defineres som en signifikant, forlenget økning i plethysmograftrykk som er assosiert med en observerbar skiftning til tvungen pusting i dyret.

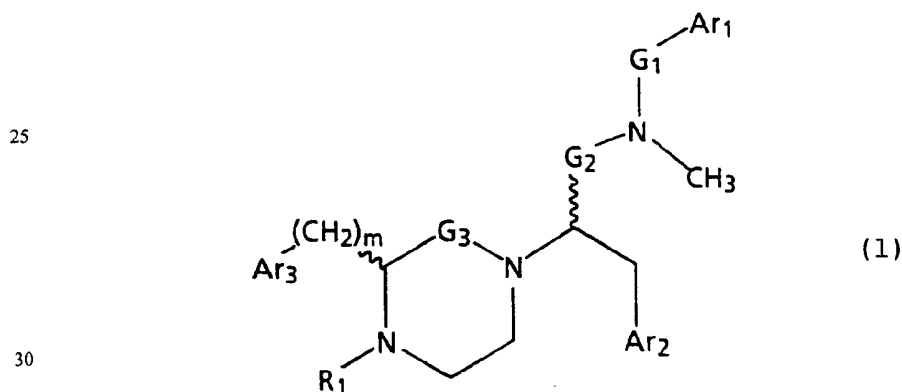
Under forløpet for et typisk forsøk hvori luftveisreaksjonsevne overfor forskjellige bronchosammentrekkende midler undersøkes, avleveres aerosoler i 19 minutter (0,33 ml/min) under anvendelse av en "DeVilbiss Ultraneb 99" ultralyd-forstøver,

og plethysmograftrykk overvåkes under dette tidsrom. Før
 forstøvning oppsamles 1 minutt hvilepusttrykkdata for å
 etablere et grunnlinjetrykk. I preliminare forsøk evalueres
 forskjellige konsentrasjoner av de bronchosammentrekkende
 5 midler, og den konsentrasjon velges som maksimerer antallet av
 dyr som utviser dyspné, men minimerer strengheten av responsen.
 Neurokinin A avleveres til en sluttkonsentrasjon på 0,05 %, og
 capsaicin, 0,001 %. Bæreren for forstøvning av alle broncho-
 sammentrekkende midler er fosfatbuffret saltvann (pH 7,4) som
 10 ikke fremkaller noen respiratorisk effekt i seg selv. Mulige
 tachykinin-reseptorantagonister administreres (i.v.) 20 minuter
 før starten av aerosoleksponeringen, eller oralt i 1 time
 før starten av aerosoleksponeringen.

15

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse,
 20 k a r a k t e r i s e r t v e d f o r m e l e n



hvor

35 G_1 er $-\text{CH}_2-$;

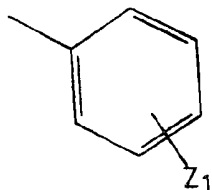
G_2 er $-\text{C}(\text{O})-$;

G_3 er $-\text{C}(\text{O})-$;

m er 0 eller 1;

Ar_1 er et radikal valgt fra gruppen:

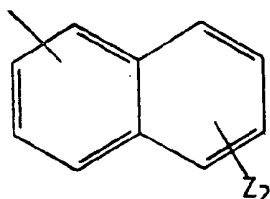
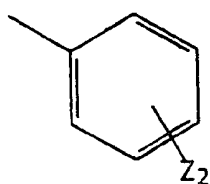
5



hvor

Z_1 er fra 1 til 5 substituentter hver uafhængig valgt fra gruppen bestående af hydrogen, halogen og C_1 - C_4 -alkoxy;
Ar₂ er et radikal valgt fra gruppen

15



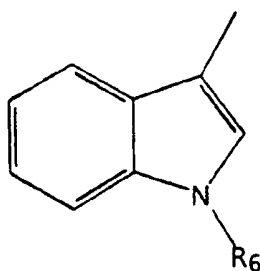
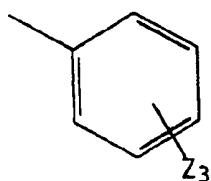
20

hvor

Z_2 er hydrogen;

Ar₃ er et radikal valgt fra gruppen

25



30

hvor

Z_3 er hydrogen; R_6 er hydrogen eller C_1 - C_4 -alkyl;

R_1 er hydrogen;

eller stereoisomerer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at forbindelsen er
(S eller R)-2-[(S eller R)-3-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxo-
piperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(fenyl)-propionamid]
5 eller blandinger derav.

3. Farmasøytisk preparat,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en for-
bindelse ifølge krav 1 og en farmasøytisk akseptabel bærer.
10

4. Farmasøytisk preparat,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en for-
bindelse ifølge krav 1, i blanding eller på annen måte i
assosiasjon med én eller flere inerte bærere.
15

5. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1, for
fremstilling av et farmasøytisk preparat.
20

20

25

30

35