



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(51) Int Cl⁷

(11) **320396**

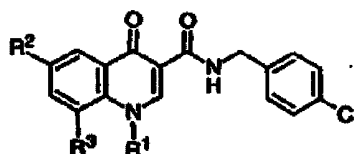
C 07 D 215/56, 417/06, A 61 K 31/22

(13) **B1**

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20013379	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.12.22 PCT/US99/27959
(22)	Inng.dag	2001.07.06	(85)	Videreføringsdag	2001.07.06
(24)	Løpedag	1999.12.22	(30)	Prioritet	1999.01.08, US, 115113 1999.06.09, US, 138390 1999.06.23, US, 140614
(41)	Alm.tilgj	2001.07.06			
(45)	Meddelt	2005.11.28			
(73)	Innehaver	Pharmacia & Upjohn Company LLC, 301 Henrietta Street, MI49007 KALAMAZOO, US Joseph Walter Strohbach, 54490 M-66, Mendon, MI 49072, US Steven Ronald Turner, 1713 Banbury Road, Kalamazoo, MI 49001, US Suvit Thaisrivongs, 5695 Swallow, Kalamazoo, MI 49002, US Mark E Schnute, Kalamazoo, MI, US Valerie A Vaillancourt, 4342 Bronson Boulevard, Kalamazoo, MI 49008, US John Alan Tucker, Kalamazoo, MI, US			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 7085 Majorstua, 0306 OSLO, NO			
(54)	Benevnelse	4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamider, farmasøytiske preparater som omfatter forbindelsene og anvendelse av forbindelsene til fremstilling av medikamenter for behandling av herpesvirusinfeksjon, samt mellomproduktforbindelser ved og fremgangsmåte for fremstilling av ett av karboksamidene.			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en forbindelse med formel (I) hvor R¹ er C₁₋₇-alkyl eventuelt substituert med hydroksy eller NR⁴R⁵, R² er C₁₋₇-alkyl substituert med hydroksy eller NR⁴R⁵, R³ er H, F eller C₁₋₇-alkoksy, R⁴ og R⁵ er sammen med N en heterosyklisk rest med 5 eller 6 medlemmer som har 1-3 hetero-atomer valgt fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel, hvor svovel kan være substituert med ett eller to oksygenatomer, og farmasøytisk akseptable salter derav. Forbindelser med formel (I) ifølge foreliggende oppfinnelse kan anvendes som antivirumidler.



(I)

Oppfinnelsens område

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer 4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamidderivater, nærmere bestemt tilveiebringer den (4-klorbenzyl)-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid med formel I. Disse forbindelsene kan anvendes som anti-virusmidler mot virus av herpes-familien. Videre tilveiebringer oppfinnelsen farmasøytiske preparater og anvendelse av forbindelsene til fremstilling av medikamenter, samt mellomprodukter ved og fremgangsmåte for fremstilling av én av forbindelsene.

Oppfinnelsens bakgrunn

Herpesvirusene omfatter en stor familie av dobbelttrådede DNA-virus. De er kilde for de fleste vanlige virussykdommer hos mennesker. Åtte av herpesvirusene, herpes simplex virus-typene 1 og 2 (HSV-1 og HSV-2), varicella zoster-virus (VZV), humant cytomegalovirus (HCMV), Epstein-Barr-virus (EBV) og humant herpes-virus 6, 7 og 8 (HHV-6, HHV-7 og HHV-8) er blitt påvist å infisere mennesker.

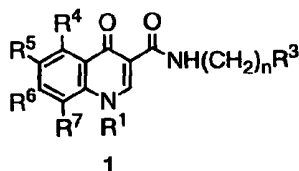
HSV-1 og HSV-2 forårsaker herpesskader på henholdsvis leppene og kjønnsorganene. De forårsaker av og til også infeksjoner i øyet og encefalitt. HCMV forårsaker fødselsskader hos spedbarn og mange forskjellige sykdommer hos immunkompromitterte pasienter, slik som retinitt, lungebetennelse og mage- og tarm-sykdom. VZV er den forårsakende agens for vannkopper og helvetesild. EBV forårsaker infeksiøs mononukleose. Det kan også forårsake lymfomer hos immunkompromitterte pasienter og er blitt forbundet med Burkitts lymfom, nasofaryngealt karsinom og Hodgkins sykdom. HHV-6 er den utløsende agens for røde hunder og kan være forbundet med multippel sklerose og kronisk tretthetssyndrom. HHV-7-sykdomsforbindelse er uklar, men det kan være involvert i noen tilfeller av røde hunder. HHV-8 er blitt forbundet med Kaposi sarkom, kroppshulebaserte lymfomer og multippelmyelom.

Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er forskjellige fra alle andre farmasøytiske hydroksykinolinmidler ved at den unike stilling til klorsubstituenten på N-fenylmetylet med formel I er av avgjørende betydning for at de har nyttige antivirale aktiviteter. Disse forbindelsene kan anvendes til å

behandle eller forhindre de ovenfor nevnte herpesvirusinfeksjoner, særlig cytomegalovirusinfeksjon hos menneske.

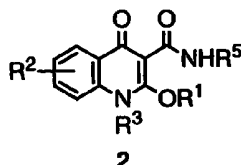
Informasjonsbeskrivelse

I US patentskrift nr. 5 891 878 beskrives anvendelsen av forbindelser med formel 1 til behandling av en sykdomstilstand som er i stand til å bli modulert ved inhibering av fremstilling av fosfodiesterase IV eller tumornekrosefaktor,



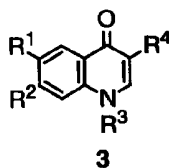
hvor R^1 kan være alkyl(1-6), alkyl(1-6)sykloalkyl, alkyl(1-6)heterosyklus, alkyl(1-6)aryl eller alkyl(1-6)heteroaryl som hver eventuelt er substituert med halogen, alkoksy, hydroksy, CN, CO_2H eller tilsvarende ester eller amid, alkyl(1-6), NR^9R^{10} , SO_2NR_2 ; R^3 kan være fenyl, pyridyl, furyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl eller sykloalkyl(3-10) som eventuelt kan være substituert med halogen, alkoksy(1-6), OH, CN, CO_2H og tilsvarende estere eller amider, alkyl(1-6), haloalkyl(1-6), NR^9R^{10} , SO_2NR_2 , aryl, heteroaryl, sykloalkyl, heterosyklo eller kan være kondensert til en andre karbosyklisk eller heterosyklisk ring; R^{4-7} kan være hydrogen, halogen, alkoksy(1-6), hydroksy, CN, CO_2H , $\text{CO}_2\text{alkyl}(1-6)$, $\text{CONHalkyl}(1-6)$, $\text{CONDialkyl}(1-6)$, NR^9R^{10} eller alkyl(1-6) hvor alkyl kan være substituert med halogen, alkoksy(1-6), hydroksy, CN, $\text{CO}_2\text{alkyl}(1-6)$, $\text{CONHalkyl}(1-6)$, $\text{CONDialkyl}(1-6)$, NR_9R_{10} , SO_2NR_2 ; hvilke som helst to tilgrensende substituenten R^{4-7} kan danne en 5-7-ring som inneholder 0, 1 eller 2 heteroatomer; $R^9\text{R}^{10}$ kan være hydrogen, alkyl(1-6), aryl, heteroaryl, COCF_3 , SO_2CF_3 , sykloalkyl, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, alkoksykarbonyl, arylsulfonyl, alkylsulfonyl; eller NR^9R^{10} kan danne en 5- eller 6-ring, slik som en pyrrolidin-, piperidin-, morfolin- eller piperazinring; n kan være 0-3.

I US patentskrift nr. 5 175 151 beskrives forbindelser med formel 2 som antivirale og antihypertensive midler,



hvor R^1 kan være alkyl, alkenylhalogenid, $(CH_2)_nCO_2R$ eller $(CH_2)_nNR^6R^7$, hvor R^6 og R^7 kan være hydrogen eller alkyl; R^2 kan omfatte alkyl, alkoksy, aryloksy, aryl, aralkyl, halogen, acyl-
 oksy, amino som eventuelt er substituert, hydroksy, CH_2OH , CO_2H ,
 15 alkylestere og CF_3 ; R^3 kan være alkyl, aralkyl, eventuelt sub-
 stituert aryl, alkylheteroaryl, $(CH_2)_nCO_2R$ eller $(CH_2)_nOH$; R^5 kan
 være hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroalkyl
 eller alkoksy. Patentet krever faktisk et signifikant snevrere
 omfang som ikke omfatter 3-karboksamider.

20 PCT-publikasjon WO 97/14682 beskriver forbindelser som
 kan anvendes som gonadotropinfrigjørende hormonantagonister
 ifølge den generiske formel 3

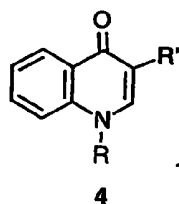


30 hvor R^1 er en substituent ifølge formel XNR^5R^6 hvor X er en
 alkylen- eller alkylgruppe som eventuelt er substituert med
 halogen, R^5 er en aralkylsubstituent, og R^6 er en alkylsub-
 stituent; R^2 er en acylaminoarylsubstituent; R^3 er en halo-
 35 genaralkylsubstituent; og R^4 er en karbonylgruppe som eventuelt
 er forestret eller amidert, for hvilken $NHCH_2Ph$ er spesifisert i
 beskrivelsen.

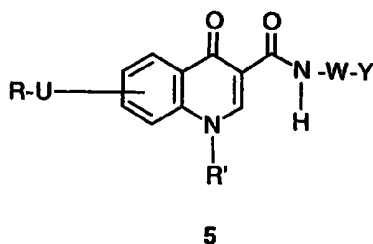
I US patentskrift nr. 5 328 887 beskrives forbindelser
 for anvendelse i en varmeoverføringsprosess som vil omfatte

4

underformel 4 hvor R kan være en eventuelt substituert hydro-
 karbongruppe; R' kan være et eventuelt substituert karboksamid;
 og kinolinringen kan eventuelt være substituert.

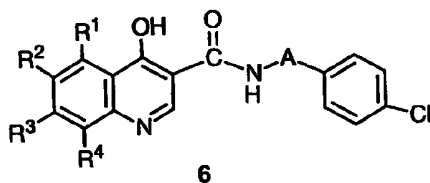


PCT-publikasjon WO 98/23608 beskriver forbindelser med
 formel 5



hvor blant annet U kan omfatte $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-[O,S,N]-(CH_2)_n-$
 eller linkergrupper bundet gjennom nitrogen; R kan være en
 nitrogenholdig heteroarylsubstituent eller guanidinsubstituent;
 R' kan være hydrogen, alkyl(1-4) eller fenylalkyl(1-4); W er
 C_{1-3} -alkyl hvor alkylgruppen er substituert med enten én eller to
 ikke-hydrogensubstituenten som kan omfatte halogensubstituert
 fenyl; og Y kan være forskjellige karboksylatderivater, sul-
 fonatderivater, fosfatderivater og heterosykliske ringer, den
 kan imidlertid ikke være hydrogen.

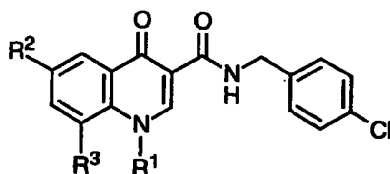
PCT-publikasjon WO 99/32450 beskriver forbindelser med
 formel 6



som er anvendbare som antivirussydler.

Oppsummering av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en forbindelse
5 med formel I



I

15 hvor R¹ er C₁₋₇-alkyl som eventuelt er substituert med hydroksy eller NR⁴R⁵; R² er C₁₋₇-alkyl substituert med hydroksy eller NR⁴R⁵; R³ er H eller F; R⁴ og R⁵ er sammen med N en heterosyklisk rest valgt fra morfolinyl og tiomorfolinyl, hvor svovel kan være substituert med ett eller to oksygenatomer; og farmasøytisk
20 akseptable salter derav.

Ved et annet aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse også:

Et farmasøytisk preparat som omfatter en farmasøytisk akseptabel bærer og en effektiv mengde av en forbindelse med
25 formel I, og

en anvendelse av en forbindelse med formel I for å fremstille et medikament for behandling av herpesvirusinfeksjoner.

Dessuten tilveiebringer oppfinnelsen mellomproduktforbindelsene ifølge krav 13 og fremgangsmåter ifølge krav 14 for fremstilling av disse forbindelsene.

Nærmere beskrivelse av oppfinnelsen

For foreliggende oppfinnelses formål er karbonatominnholdet i forskjellige hydrokarbonholdige rester angitt ved
35 hjelp av et prefiks som betegner det minimale og maksimale antall karbonatomer i resten, dvs. prefikset C₁₋₇ angir en rest fra og med det hele tall "1" til og med det hele tall "7" karbonatomer. For eksempel henviser (C₁₋₇)alkyl til alkyl som har

fra og med ett til og med tre karbonatomer, eller metyl, etyl, propyl og isopropyl, rettkjedede og forgrenede former derav.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er navngitt i henhold til IUPAC- eller CAS-nomenklatursystemet.

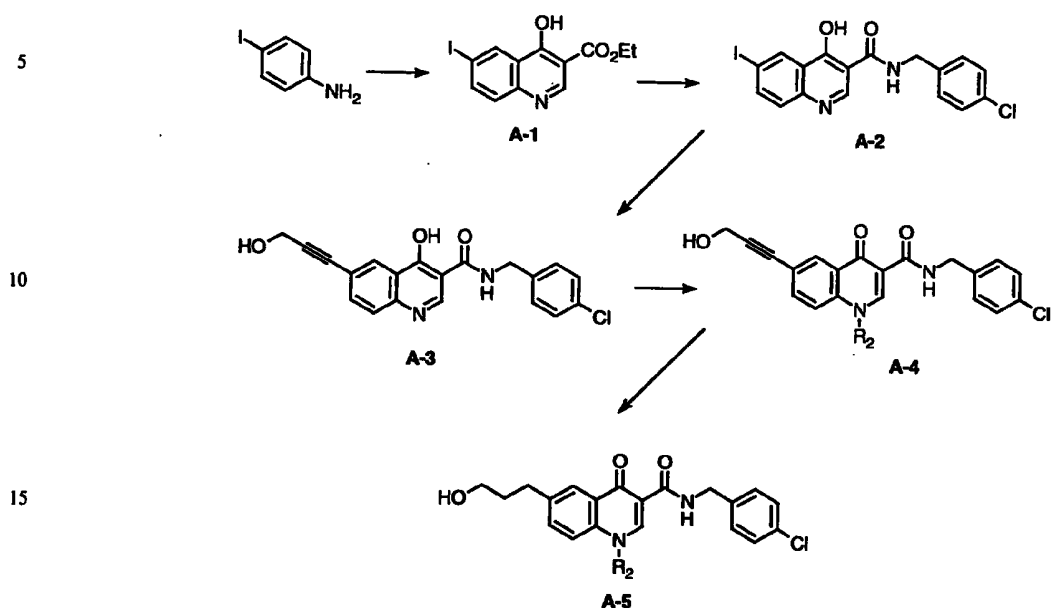
5 Uttrykket "C₁₋₇"-, "C₁₋₅"- og "C₁₋₄"-alkyl henviser til en alkylgruppe som har henholdsvis ett til syv, ett til fem og ett til fire karbonatomer, slik som f.eks. metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, heksyl, heptyl og deres isomerformer derav.

10 Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan være i en form av farmasøytisk akseptable salter.

"Farmasøytisk akseptable salter" henviser til de saltene som har den biologiske effektiviteten og egenskapene til opphavsforbindelsen, og som ikke er biologisk eller på annen måte uønsket. Pattedyr henviser til menneske og dyr.

15 De etterfølgende reaksjonsskjemaer A-D beskriver fremstillingen av forbindelsene med formel I ifølge foreliggende oppfinnelse. Alle utgangsmaterialene fremstilles ved hjelp av fremgangsmåter som er beskrevet i disse skjemaene, ved hjelp av fremgangsmåter som er velkjent for fagfolk innen organisk kjemi, og kan erholdes kommersielt. Alle sluttforbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles ved hjelp av fremgangsmåter som er beskrevet i disse reaksjonsskjemaene eller ved hjelp av fremgangsmåter som er analoge med dem, og som vil være velkjent for fagfolk innen organisk kjemi. Alle variable størrelser som
20 er anvendt i skjemaene, er som definert nedenunder, eller som i kravene.

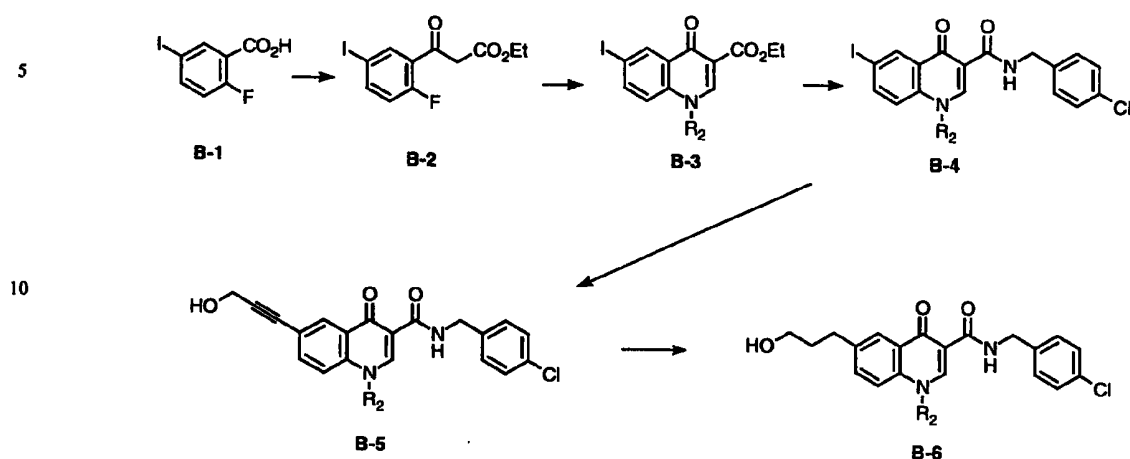
I reaksjonsskjema A fremstilles forbindelsen med formel A-1, etyl-4-hydroksy-6-jod-3-kinolinkarboksylat, ved å varme opp 4-jodanilin med dietyletoksymetylenmalonat, først ved ca. 150 °C, så i difenyleter under reflux. Aminosyre av forbindelse A-1 med
30 4-klorbenzylamin ved ca. 160 °C gir amid A-2. Palladium- og kobber-mediert kobling av A-2 med propargylalkohol fører til forbindelse A-3. Alkylering av pyridonnitrogenet utføres med kaliumkarbonat og et eventuelt substituert alkylhalogenid, hvorved man får forbindelsen med formel A-4. Hydrogenering av alkynet med hydrogengass under anvendelse av platinakatalysator gir forbindelsen med formel A-5.

Reaksjonsskjema A

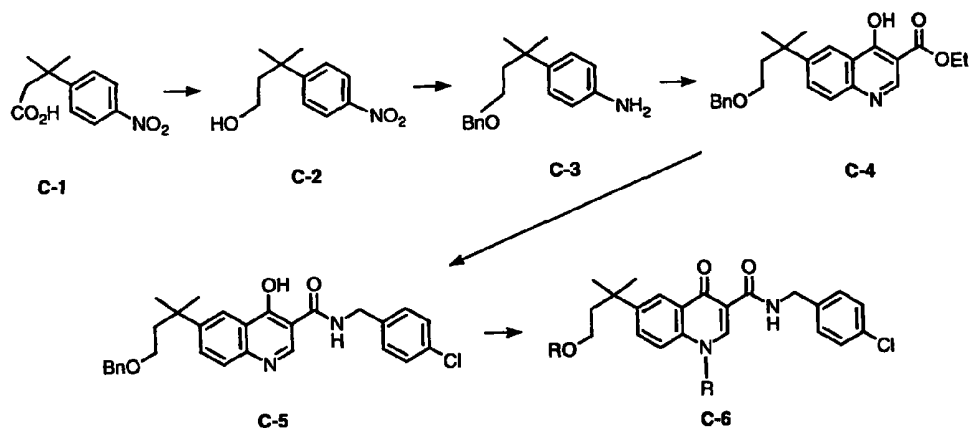
20 I reaksjonsskjema B fremstilles forbindelsen med formel B-1, 2-fluor-5-jodbenzoesyre, ved karbonering av anionet av 4-fluorjodbenzen. Omsetning av B-1 med karbonyldiimidazol, etterfulgt av behandling av det resulterende acylimidazolid med etyltrimetylsilylmalonat og etterfølgende dekarboksylering, gir

25 β -ketoester B-2. Ketoesteren omdannes til kinolinonene B-3 ved sekvensvis behandling med trietylortoformiat, et amin og kaliumtert.-butoksid. Aminolyse av esteren utføres med 4-klorbenzylamin, hvorved man får forbindelsen med formel B-4. Kobling av propargylalkohol utføres ved å anvende palladium- og kobber-

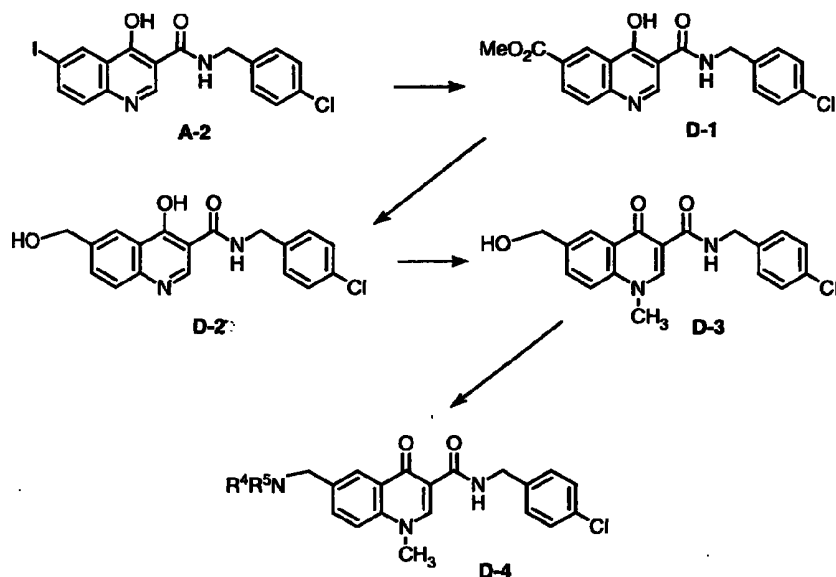
30 katalyse, noe som fører til forbindelsen med formel B-5. Hydrogenering av trippelbindingen under anvendelse av hydrogengass og platinakatalysator gir hydroksypropylderivatene B-6.

Reaksjonsskjema B

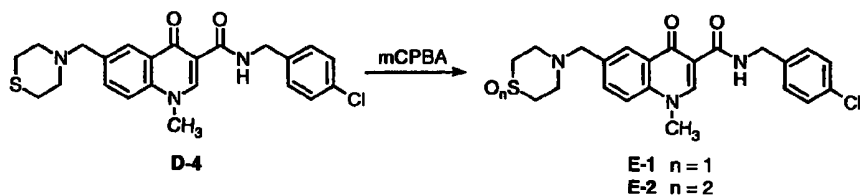
I reaksjonsskjema C reduseres karboksylsyren C-1, 3-metyl-3-(4-nitrofenyl)butansyre fremstilt ved karbonylering av den tilsvarende Grignard-forbindelse, til den tilsvarende alkohol med boran. Den resulterende alkohol C-2 beskyttes som benzyleteren, og den tilsvarende nitrogruppe reduseres til anilin C-3. Oppvarming av C-3 med dietyletoksymetylenmalonat etterfulgt av termolyse i difenyleter under reflux gir 4-hydroksykinolinet C-4. Aminolyse av forbindelse C-4 med 4-klorbenzylamin ved ca. 190 °C gir amid C-5 som så alkyleres i pyridonnitrogenet med et alkylhalogenid og kaliumkarbonat, hvorved man får forbindelse C-6. Avbeskyttelse av benzyleteren under hydrogenolysebetingelser gir det ønskede hydroksyalkyl-4-kinolonkarboksamid med formel I ifølge foreliggende oppfinnelse.

Reaksjonsskjema C

I reaksjonsskjema D gir palladiumkatalysert karbonyl-
 ering av 6-jod-4-hydroksykinolin-3-karboksamidet A-2 (se reak-
 sjonsskjema A) den tilsvarende ester D-1 som så reduseres med
 20 LAH, hvorved man får alkoholen D-2. Alkylering av pyridon-
 nitrogenet med alkylhalogenid og kaliumkarbonat gir forbindelse
 med formel D-3. Behandling av D-3 med metansulfonylchlorid
 etterfulgt av fortrenkning med et tilsvarende primært eller
 sekundært amin gir forbindelser med formel D-4 hvor R_4 og R_5 er
 25 som definert ovenfor.

Reaksjonsskjema D

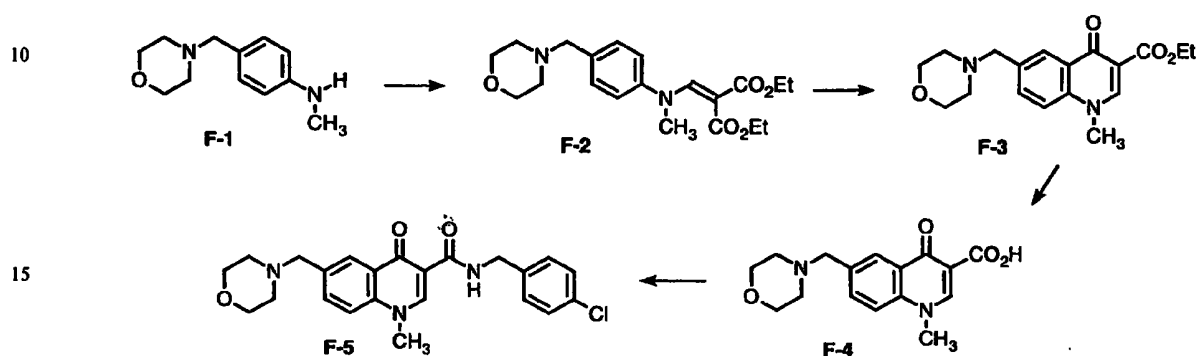
20 I reaksjonsskjema E omsettes den tilsvarende forbindelse med formel D-4 (se reaksjonsskjema D) hvor NR₂ er tiomorfolin, med meta-klorperbenzosyre, hvorved man får sulfoksidet (E-1) og sulfonet (E-2).

Reaksjonsskjema E

35 Reaksjonsskjema F illustrerer en bestemt fremgangsmåte for fremstillingen av forbindelsen med formel I ifølge foreliggende oppfinnelse. I reaksjonsskjema F fremstilles N-metylanilin F-1 i henhold til en publisert fremgangsmåte (Miocque, M; Vierfond, J.M., Bull. Soc. Chim. Fr. 1970, 1901-1907). Forbindelse F-1 omsettes så med etyletoksymetylenmalonat, hvorved man får F-2 som varmes opp i en blanding av Eatons

reagens, hvorved man får kinolon F-3. Forsåpning av F-3 under alkaliske betingelser gir karboksylsyre F-4. Etterfølgende sammenkobling av F-4 og 4-klorbenzylamin formidlet ved hjelp av CDI, gir F-5. Fremgangsmåten er ytterligere beskrevet i eksempel 3b i foreliggende beskrivelse.

Reaksjonsskjema F



Det vil være åpenbart for fagfolk innen teknikken at de beskrevne syntesefremgangsmåter kun er representative av natur og at alternative syntesefremgangsmåter er kjent for fagfolk innen organisk kjemi.

Eksempelene ifølge foreliggende oppfinnelse er:

(a) N-(4-klorbenzyl)-6-(3-hydroksy-1,1-dimetylpropyl)-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid,

(b) N-(4-klorbenzyl)-1-metyl-6-(4-morfolinylmetyl)-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid,

(c) N-(4-klorbenzyl)-1-(2-hydroksyetyl)-6-(3-hydroksypropyl)-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid,

(d) N-(4-klorbenzyl)-6-(3-hydroksypropyl)-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid,

(e) 1-(tert.-butyl)-N-(4-klorbenzyl)-6-(3-hydroksypropyl)-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid,

(f) N-(4-klorbenzyl)-6-[(1,1-diokso-1',4-tiazinan-4-yl)metyl]-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid,

(g) N-(4-klorbenzyl)-1-metyl-4-okso-6-[(1-okso-1',4-tiazinan-4-yl)metyl]-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid,

(h) N-(4-klorbenzyl)-8-fluor-1-metyl-6-(4-morfolinyl-metyl)-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

De foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er:

(a) N-(4-klorbenzyl)-6-(3-hydroksy-1,1-dimetylpropyl)-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid,

(b) N-(4-klorbenzyl)-1-metyl-6-(4-morfolinylmetyl)-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid,

(c) N-(4-klorbenzyl)-1-(2-hydroksyetyl)-6-(3-hydroksypropyl)-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid,

(d) N-(4-klorbenzyl)-6-(3-hydroksypropyl)-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid,

(e) N-(4-klorbenzyl)-6-[(1,1-diokso-1',4-tiazinan-4-yl)metyl]-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid,

(f) N-(4-klorbenzyl)-1-metyl-4-okso-6-[(1-okso-1',4-tiazinan-4-yl)metyl]-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid og

(g) N-(4-klorbenzyl)-8-fluor-1-metyl-6-(4-morfolinyl-metyl)-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

De mer foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er:

(a) N-(4-klorbenzyl)-1-metyl-6-(4-morfolinylmetyl)-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid,

(b) N-(4-klorbenzyl)-6-(3-hydroksypropyl)-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid,

(c) N-(4-klorbenzyl)-6-[(1,1-diokso-1',4-tiazinan-4-yl)metyl]-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid,

(d) N-(4-klorbenzyl)-1-metyl-4-okso-6-[(1-okso-1',4-tiazinan-4-yl)metyl]-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid og

(e) N-(4-klorbenzyl)-8-fluor-1-metyl-6-(4-morfolinylmetyl)-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

De mest foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er N-(4-klorbenzyl)-1-metyl-6-(4-morfolinylmetyl)-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Dessuten er det en bestemt verdi for de etterfølgende forbindelser som syntesemellomprodukter ved fremstillingen av den foretrukne forbindelse med formel I:

- (a) dietyl-2-{[metyl-4-(4-morfolinylmetyl)anilino]-metylen}malonat,
- (b) etyl-1-metyl-6-(4-morfolinylmetyl)-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksylat og
- (c) 1-metyl-6-(4-morfolinylmetyl)-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksylsyre.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse og farmasøytisk akseptable salter derav kan anvendes som antivirumidler. Disse forbindelsene er således anvendbare til å bekjempe virusinfeksjoner hos dyr, inkludert menneske. Nærmere bestemt har disse forbindelsene antiviral aktivitet mot herpesviruset, cytomegalovirus (CMV). Disse forbindelsene er også aktive mot andre herpesvirus, slik som varicella zoster-viruset, Epstein-Barr-viruset, herpes simplex-viruset og humant herpesvirus type 8 (HHV-8).

Selv om mange av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse også har oppvist aktivitet mot CMV-polymerasen, kan disse forbindelsene være aktive mot cytomegaloviruset ved hjelp av denne eller andre virkningsmekanismer. Beskrivelsen nedenunder av disse forbindelsenes aktivitet mot CMV-polymerasen er således ikke ment å begrense foreliggende oppfinnelse til en bestemt virkningsmekanisme.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse har oppvist aktivitet i én eller flere av analysene beskrevet nedenunder. Alle disse analysene gir indikasjon på en forbindelses aktivitet og således av dens anvendelse som et antiviralt middel.

HCMV-polymeraseanalysen utføres ved å anvende en scintillasjons-nærhetsanalyse (SPA) som beskrevet i flere litteraturhenvisninger, slik som N.D. Cook et al., Pharmaceutical Manufacturing International, s. 49-53 (1992); K. Takeuchi, Laboratory Practice, September issue (1992); US patentskrift nr. 4 568 649 (1986). Reaksjonene utføres i 96-brønners plater. Analysen utføres i 100 µl volum med 5,4 mM HEPES (pH 7,5), 11,7 mM KCl, 4,5 mM MgCl₂, 0,36 mg/ml BSA og 90 nM ³H-dTTP. Analyser kjøres med og uten CHAPS, (3-[(3-

cholamidopropyl)-dimetylammonio]-1-propansulfonat) ved en sluttkonsentrasjon på 2 mM. HCMV-polymerase fortynnes i enzymfortynningsbuffer inneholdende 50% glyserol, 250 mM NaCl, 10 mM HEPES (pH 7,5), 100 µg/ml BSA og 0,01% natriumazid. HCMV-polymerasen som uttrykkes i rekombinante bakulovirusinfiserte SF-9-celler og renses i henhold til litteraturfremgangsmåter, tilsettes ved 10% (eller 10 µl) av sluttreaksjonsvolumet, dvs. 100 µl. Forbindelser fortynnes i 50% DMSO, og 10 µl tilsettes til hver brønn. Kontrollbrønner inneholder en ekvivalent konsentrasjon av DMSO. Med mindre annet er angitt, initieres reaksjoner via tilsetningen av 6 nM biotinylert poly(dA)-oligo(dT) templat/primer til reaksjonsblandinger som inneholder enzymet, substratet og forbindelsene av interesse. Plater inkuberes i et 25 °C eller 37 °C H₂O-bad, og reaksjonen avsluttes via tilsetningen av 40 µl/reaksjonsblanding av 0,5 M EDTA (pH 8) pr. brønn. Reaksjonen avsluttes innenfor tidsrammen hvorunder substratinkorporering er lineær og varierer avhengig av enzymet og betingelsene som anvendes, dvs. 30 minutter for HCMV-polymerase. 10 µl streptavidin-SPA-kuler (20 mg/ml i PBS/10% glyserol) tilsettes etter avslutning av reaksjonen. Platene inkuberes i 10 minutter ved 37 °C, ekvilibrerer så til romtemperatur og telles på en Packard Topcount. Lineære regresjoner utføres, og IC₅₀-verdier beregnes ved å anvende datamaskinprogramvare.

En modifisert versjon av den ovenfor nevnte HCMV-polymeraseanalyse utføres som beskrevet ovenfor, men med de følgende endringer: Forbindelser fortynnes i 100% DMSO inntil sluttfortynning i analysebuffer. I den tidligere analyse fortynnes forbindelser i 50% DMSO. 4,5 mM ditioterotol (DTT) tilsettes til polymerasebufferen. Også et annet parti av CMV-polymerase anvendes, som synes å være mer aktivt ettersom det resulterer i en hurtigere polymerasereaksjon. Resultater av testingen av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse i denne analysen er vist i tabell 1 nedenunder. Andre virus-polymeraseanalyser utføres ved å anvende lignende fremgangsmåter som de som er beskrevet ovenfor.

Disse forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse administreres i et farmasøytisk preparat som inneholder forbindelsen i kombinasjon med en egnet eksipiens, idet preparatet kan anvendes ved bekjempelse av virusinfeksjoner. Farmasøytiske

preparater som inneholder en forbindelse som er passende for antiviral bruk, fremstilles ved hjelp av metoder og inneholder eksipienser som er velkjent innenfor teknikken. Et generelt anerkjent kompendium med slike metoder og ingredienser er
5 Remington's Pharmaceutical Sciences av E.W. Martin (Mark Publ. Co., 15. utg., 1975).

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse administreres parenteralt (f.eks. ved intravenøs, intraperitoneal eller intramuskulær injeksjon), topisk, oralt eller rektalt,
10 avhengig av hvorvidt preparatet anvendes til å behandle indre eller utvendige virusinfeksjoner.

For indre infeksjoner administreres preparatene oralt eller parenteralt ved dosenivåer beregnet som den frie base, på ca. 0,1-300 mg/kg, fortrinnsvis 1,0-30 mg/kg pattedyrkroppsvekt,
15 og anvendes hos mennesket i en enhetsdoseringsform administrert én til fire ganger daglig i en mengde på 1-1 000 mg pr. enhetsdose.

For parenteral administrering eller for administrering som dråper, som for øyeinfeksjoner, presenteres forbindelsene i
20 vandig oppløsning ved en konsentrasjon fra ca. 0,1 til 10%, mer foretrukket ca. 0,1 til 7%. Oppløsningen kan inneholde andre bestanddeler, slik som emulgeringsmidler, antioksidanter eller bufferstoffer.

Det nøyaktige regime for administrering av forbind-
25 elsene og preparatene som er beskrevet her, vil nødvendigvis være avhengig av behovene til det enkelte individ som behandles, typen av behandling og selvsagt bedømmelsen til den behandlende lege.

Tabell 1

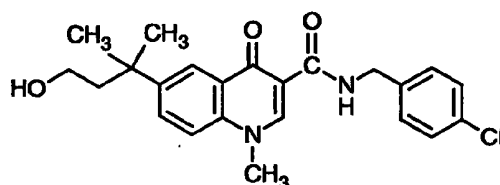
Polymerase IC ₅₀ (µM)			
Eksempel nr.	HCMV	HSV	VZV
1	0,5	1,8	2,0
2	7,8	--	--
3	0,4	0,74	0,44
4	0,37	--	--
5	0,48	0,32	0,41
6	2,8	--	--
7	2,5	--	--
8	2,6	--	--
9	4,7	--	--
10	1,0	--	--

Uttrykket "--" henviser til at dataene ikke er bestemt.

Forbindelsene og deres fremstilling ifølge foreliggende oppfinnelse vil bli bedre forstått i forbindelse med de etterfølgende eksempler som er ment som en illustrasjon av, og ikke en begrensning av oppfinnelsens omfang.

Eksempel 1

N-(4-klorbenzyl)-6-(3-hydroksy-1,1-dimetylpropyl)-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid



Til en suspensjon av 3-metyl-3-(4-nitrofenyl)butansyre (16,2 g) (J. Amer. Chem. Soc. 1981, 103, 7768-7773, og J. Amer. Chem. Soc. 1948, 370-371) i THF (70 ml) tilsettes 103 ml av en 1,0 M oppløsning av boran og THF. Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen helles over i H₂O (500 ml). Vannlaget mettes med kaliumkarbonat og ekstraheres med diklormetan (3 x 500 ml). De kombinerte, organiske lag tørkes med MgSO₄, filtreres og konsentreres under vakuum, hvorved man får 16,16 g av alkoholen som et gult, fast stoff. Alkoholen (9,41 g) oppløses i THF (100 ml). Natriumhydrid (60% oljedispersjon, 5,40 g) tilsettes, etterfulgt av tilsetning av benzylbromid (16,0 ml). Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen fordeles mellom H₂O (400 ml) og diklormetan (400 ml). Vannlaget ekstraheres med diklormetan (2 x 400 ml). De kombinerte, organiske lag vaskes med saltoppløsning (400 ml), tørkes med MgSO₄, filtreres og konsentreres under vakuum. Den resulterende gule olje renses ved hjelp av kolonnekromatografi, hvorved man får 8,86 g (64%) av den benzylbeskyttede forbindelse som en gul olje. Dette materiale (8,51 g) oppløses i 1/1 kons. HCl/etanol (200 ml) og SnCl₂·2 H₂O (19,22 g) tilsettes. Reaksjonsblandingen varmes opp til 70 °C og omrøres i 2 timer. Reaksjonsblandingen avkjøles til romtemperatur, og H₂O (400 ml) tilsettes. Vannlaget reguleres til pH 12 med ammoniumhydroksid og ekstraheres så med diklormetan (2 x 400 ml). De kombinerte, organiske lag tørkes med MgSO₄, filtreres og konsentreres under vakuum. Den resulterende brune olje renses ved hjelp av kolonnekromatografi (diklormetan; diklormetan/metanol, 98/2), hvorved man får 1,306 g (17%) av aminet som en gul olje. Dette materiale (1,306 g) slås sammen med dietyletoksylmetylenmalonat (0,98 ml), og det varmes opp til 120 °C i 2 timer. Reaksjonsblandingen renses ved hjelp av kolonnekromatografi (diklormetan; diklormetan/metanol, 98/2), hvorved man får 2,044 g (96%) av malonatmellomproduktet som en gul olje. Dette materiale (2,007 g) oppløses i difenyleter (10 ml) og varmes opp til reflux med fjerning av etanol via en Dean-Stark-felle i 30 minutter. Reaksjonsblandingen avkjøles til romtemperatur, og heptan og etylacetat tilsettes. Reaksjonsblandingen får stå ved romtemperatur over natten. Den resulterende utfelling frafiltreres og tritureres med etylacetat, hvorved man får 0,572 g (32%) av

esteren som et gråhvitt, fast stoff. Esteren (0,517 g) og 4-
 klorbenzylamin (1,60 ml) kombineres og varmes opp til 190 °C i
 1 time. Reaksjonsblandingen avkjøles til romtemperatur, og etyl-
 acetat og heptan tilsettes. Blandingen får stå i fryseren i
 5 3 dager. Den resulterende utfelling frafiltreres og rekrystallis-
 eres fra etylacetat/heptan, hvorved man får 0,479 g (75%) av
 amidet som et gråhvitt, fast stoff. Til en oppløsning av amidet
 (0,565 g) i DMF (5 ml) tilsettes kaliumkarbonat (0,473 g)
 etterfulgt av jodmetan (0,21 ml). Reaksjonsblandingen varmes opp
 10 til 90 °C og omrøres i 18 timer. Reaksjonsblandingen avkjøles til
 romtemperatur og konsentreres under vakuum. Den resulterende rest
 renses ved hjelp av kolonnekromatografi (diklormetan; diklor-
 metan/metanol 98/2). Fraksjoner som er homogene ved TLC, slås
 sammen og konsentreres under vakuum, hvorved man får et lysegult,
 15 fast stoff som rekrystalliseres fra etylacetat/heptan, hvorved man
 får 0,471 g (81%) av N-metylpyridonet som et hvitt, fast stoff. En
 oppløsning av pyridonet (0,350 g) i etanol (50 ml) hydrogeneres
 over Pd-sort (35 mg) i 45 minutter. Reaksjonsblandingen filtreres
 gjennom en "Celite"-pute og konsentreres under vakuum. Det resul-
 20 terende gule, faste stoff rekrystalliseres fra etylacetat, hvorved
 man får 0,225 g (78%) av tittelforbindelsen som et lysegult, fast
 stoff.

Fysikalske kjennetegn er som følger:

Smp. 135-138 °C;

25 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,47, 8,85, 8,26, 7,92,
 7,79, 7,42-7,35, 4,57, 4,27, 4,04, 3,20, 1,90, 1,35;

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 176,0, 165,0, 149,0, 146,7,
 139,1, 138,5, 131,9, 131,7, 129,6, 128,9, 128,8, 127,8, 126,9,
 122,3, 118,0, 110,8, 58,2, 46,6, 41,9, 41,6, 37,0, 29,5;

30 MS (ESI+) for m/z 413 ($M+H$) $^+$;

IR ("drift") 2919, 1916, 1659, 1612, 1555, 1533, 1494,
 1431, 1360, 1352, 1085, 813, 806, 797, 682 cm^{-1} .

Anal. Funnet (korrigert for 0,17% H_2O): C 66,39; H 6,16;
 N 6,65; Cl 8,39.

35

Fremstilling 1

N-[(4-klorfenyl)metyl]-4-hydroksy-6-jod-3-kinolinkarboksamid

4-jodanilin (8,60 g) og dietyletoksymetylenmalonat
 (7,90 ml) varmes opp ved 130 °C i 1 time. Reaksjonsblandingen

avkjøles til romtemperatur, og 60 ml difenyleter tilsettes. Oppløsningen varmes opp ved 250 °C i 1,5 time med fjerning av etanol ved hjelp av en Dean-Stark-felle. Reaksjonsblandingen avkjøles til romtemperatur, og det resulterende, faste stoff
 5 filtreres, vaskes med heksaner og tørkes, hvorved man får 11,20 g etyl-4-hydroksy-6-jodkinolin-3-karboksylat. En blanding av denne esteren (0,58 g) og 4-klorbenzylamin (4,0 ml) varmes opp ved 180 °C i 1,5 time. Reaksjonsblandingen avkjøles og helles over i 50 ml dietyleter. Det resulterende faste stoff filtreres,
 10 tritureres i etylacetat og filtreres igjen, hvorved man får det ønskede produkt (0,50 g).

Fysikalske karakteristika er som følger:

Smp. 297-299 °C;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12,71, 10,27, 8,76, 8,50,
 15 8,02, 7,50, 7,38, 7,33, 4,52;

IR ("mull") 3151, 3078, 3039, 1631, 1610, 1572, 1563, 1545, 1527, 1512, 1491, 1433, 1351, 1303, 799 cm⁻¹;

MS (ES) 438,9 (M+H), 460,9 (M+Na), 436,9 (M-H). Anal. Funnet: C 46,61, H 2,81; N 6,34; Cl 8,19.

20

Fremstilling 2

Metyl-3-[[(4-klorbenzyl)aminokarbonyl]-4-hydroksy-6-kinolinkarboksylat

En oppløsning av N-(4-klorbenzyl)-4-hydroksy-6-jod-3-
 25 kinolinkarboksamid fra fremstilling nr. 1 (30,0 g), Et₃N (19,1 ml), MeOH (110,6 ml), Pd(OAc)₂ (431 mg) og 1,3-bis-(difenylfosfino)propan (791,9 mg) i 375 ml vannfritt DMF omrøres ved romtemperatur inntil alt oppløses. CO (g) bobles sakte gjennom i 2 dager, og reaksjonsblandingen holdes ved 70 °C.
 30 Reaksjonsblandingen avkjøles til romtemperatur. Produktet utfelles ved å tilsette 160 ml 1 N HCl til reaksjonsblandingen. Et orange, fast stoff utfelles og samles opp. Det faste stoff tritureres med EtOAc, filtreres og vaskes med CH₂Cl₂, hvorved man får 23,8 g (93%) av tittelforbindelsen som et gråhvitt, fast
 35 stoff.

Fysikalske kjennetegn er som følger:

Smp. 290-292 °C;

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,96, 10,26, 8,83, 8,25, 7,80, 7,39, 4,57, 3,9;

IR ("drift") 3222, 1724, 1646, 1619, 1574, 1544, 1512, 1489, 1404, 1359, 1288, 1277, 1242, 1210, 738 cm^{-1} ;

HRMS (FAB) Funnet 371,0794. Anal. Funnet: C 61,54; H 3,88; N 7,51.

5

Fremstilling 3

N-(4-klorbenzyl)-4-hydroksy-6-(hydroksymetyl)-3-kinolinkarboksamid

I en flammetørket 1-liters, tre-halset, rundbunnet kolbe oppløses metyl-3-{[(4-klorbenzyl)amino]karbonyl}-4-hydroksy-6-kinolinkarboksylat fra fremstilling nr. 2 (3,0 g) i 700 ml destillert THF. Suspensjonen varmes opp til 67 °C for å oppløseliggjøre utgangsmaterialet. Reaksjonsblandingen får avkjøles til romtemperatur og avkjøles så i et isbad til 10 °C. Litiumaluminiumhydrid (552,2 mg) tilsettes i én porsjon. Reaksjonsblandingen omrøres ved 25 °C og overvåkes ved hjelp av massespektroskopi for omdannelse til ønsket produkt. Reaksjonen stanses ved tilsetning av 2 ml H_2O , 2 ml 15% NaOH og 2 ml H_2O til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen filtreres for å fjerne aluminiumsaltet som var utfelt. Filtratet kondenseres, hvorved man får en gulgrønn rest. Resten adsorberes på silika og kromatograferes under eluering med 2% MeOH i CH_2Cl_2 (1 l), 3% MeOH i CH_2Cl_2 (2 l), 4% MeOH i CH_2Cl_2 (2 l), 5% MeOH i CH_2Cl_2 (1 l), 6% MeOH i CH_2Cl_2 (1 l) og 7% MeOH i CH_2Cl_2 (2 l). Det ønskede produkt eluerer med 4-7% MeOH i CH_2Cl_2 . Fraksjonene som er homogene ved TLC, kondenseres, hvorved man får 1,85 g (67%) av tittelforbindelsen som gule krystaller.

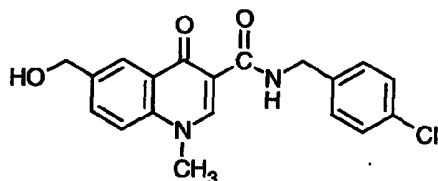
Fysikalske karakteristika er som følger:

Smp. 288-289 °C;

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,71, 10,48, 8,74, 8,21, 7,71, 7,66, 7,39, 5,38, 4,63, 4,56;

MS (ESI) 343,3 $(\text{M}+\text{H})^+$, 341,3 $(\text{M}-\text{H})^-$.

30

Eksempel 2N-(4-klorbenzyl)-6-(hydroksymetyl)-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid

10

En oppløsning av N-(4-klorbenzyl)-4-hydroksy-6-(hydroksymetyl)-3-kinolinkarboksamid fra fremstilling nr. 3 (300 mg), K_2CO_3 (485,1 mg) og CH_3I (0,11 ml) i 4 ml vannfritt DMF varmes opp ved 90 °C i 3 timer. Reaksjonsblandingen avkjøles til romtemperatur og fortynnes med H_2O for å oppløse eventuelle salter og utfelle produktet. Råproduktet adsorberes på silika og kromatograferes under eluering med 3% MeOH i CH_2Cl_2 . Fraksjoner som er homogene ved TLC, slås sammen og kondenseres, hvorved man får 154,2 mg (49%) av tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff.

Fysikalske kjennetegn er som følger:

Smp. 168-170 °C;

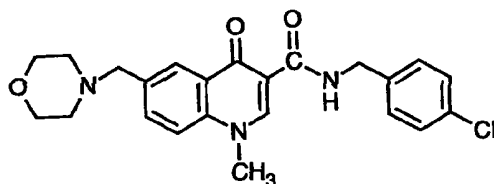
1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,45, 8,87, 8,30, 7,80, 7,38, 5,42, 4,66, 4,57, 4,02;

MS (ESI) 357,2 ($M+H$)⁺, 355,3 ($M-H$)⁻.

Anal. Funnet: C 63,73; H 4,62; N 7,70.

Eksempel 3a

N-(4-klorbenzyl)-1-metyl-6-(4-morfolinylmetyl)-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid



35

En oppløsning av N-(4-klorbenzyl)-6-(hydroksymetyl)-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid fra produktet fra eksempel 2 (140 mg), kollidin (0,061 ml) og DMAP (8,1 mg) i 6,7 ml vannfritt DMF avkjøles til 0 °C. Metansulfonylchlorid (0,12 ml) tilsettes dråpevis. Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur i ca. 2-3 timer. Det tilsettes morfolin (0,34 ml). Produktet utfelles ved tilsetning av H₂O. Råproduktet adsorberes på silika og kromatograferes under eluering med 2% MeOH i CH₂Cl₂. Fraksjoner som er homogene ved TLC, slås sammen og kondenseres, hvorved man får 70,1 mg (42%) av tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff.

Fysikalske karakteristika er som følger:

Smp. 188-190 °C;

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,43, 8,87, 8,25, 7,81, 7,38, 4,56, 4,02, 3,63, 3,58, 2,38;

IR ("drift") 1654, 1606, 1568, 1554, 1501, 1364, 1348, 1342, 1316, 1134, 1111, 1005, 825, 808, 800 cm⁻¹;

MS (ESI) 426,3 (M+H)⁺, 424,2 (M-H)⁻. Anal. Funnet: C 64,61; H 5,54; N 9,73.

Fremstilling 4

N-(4-klorbenzyl)-4-hydroksy-6-(3-hydroksy-1-propynyl)-3-kinolinkarboksamid

Til en blanding av N-(4-klorbenzyl)-4-hydroksy-6-jod-3-kinolinkarboksamid fra fremstilling nr. 1 (0,494 g) i Et₂NH (12,9 ml) tilsettes CuI (10,8 mg) og (Ph₃P)₂PdCl₂ (39,7 mg). DMF (2 ml) tilsettes for å oppløseliggjøre reaktantene. Til denne oppløsningen tilsettes propargylalkohol (0,066 ml), og reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur i 2 dager. Reaksjonsblandingen konsentreres for å fjerne Et₂NH. Den resulterende rest fordeles mellom CH₂Cl₂ (3X) og H₂O. Et brunt, fast stoff utfelt fra CH₂Cl₂-laget, filtreres og samles opp, hvorved man får rent produkt som indikert ved hjelp av NMR. De organiske lagene slås sammen, tørkes over Na₂SO₄ og konsentreres, hvorved man får en brun rest. Resten plasseres under høyvakuum for å fjerne rest-DMF. Resten adsorberes på silika og kromatograferes under eluering med 2% MeOH i CH₂Cl₂ og 3% MeOH i CH₂Cl₂. Fraksjoner som er homogene ved TLC, slås sammen, kondenseres og rekrystalliseres med EtOAc/heksaner, hvorved man får et kremfarget, fast stoff.

De to porsjonene ga 325,4 mg (79%) av det ønskede produkt som et gyllenbrunt, fast stoff.

Fysikalske karakteristika er som følger:

Smp. 248-250 °C;

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 12,85, 10,31, 8,78, 8,22, 7,78, 7,70, 7,38, 5,39, 4,55, 4,33;

IR ("drift") 3161, 3073, 3003, 2960, 2914, 1656, 1614, 1557, 1517, 1487, 1299, 1014, 1006, 826, 805 cm⁻¹;

MS (ESI) 367,0 (M+H)⁺, 365,1 (M-H)⁻. Anal. Funnet:

C 65,23; H 4,24; N 7,60.

Fremstilling 5

N-(4-klorbenzyl)-1-(2-hydroksyetyl)-6-(3-hydroksy-1-propynyl)-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid

Til en kolbe som inneholder N-(4-klorbenzyl)-4-hydroksy-6-(3-hydroksy-1-propynyl)-3-kinolinkarboksamid fra fremstilling nr. 4 (0,37 g), tilsettes kaliumkarbonat (2,75 g) og brometanol (0,71 ml). Kolben lukkes tett og varmes opp til 100 °C. Etter 4 timer avkjøles reaksjonsblandingen til romtemperatur og fordeles mellom diklormetan som inneholder metanol og vann. Det organiske lag vaskes med to ytterligere porsjoner vann, saltoppløsning, tørkes og konsentreres under redusert trykk. Resten adsorberes på silika og kromatograferes på silika under eluering med 2% til 10% metanol i diklormetan, hvorved man får 0,09 g av tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff.

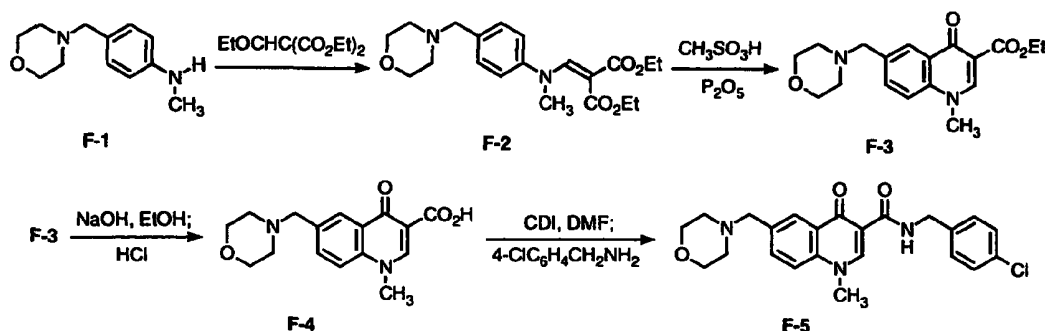
Fysikalske karakteristika er som følger:

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 10,2, 8,8, 8,3, 7,9, 7,8, 7,4, 5,4, 5,0, 4,5, 4,3, 3,7 ppm;

MS (ESI) m/z 433 (M+Na⁺).

Eksempel 3b

Alternativt kan forbindelsene ifølge eksempel 3a fremstilles på følgende måte:



10 Fremstilling av F-2

Diethyl-2-([metyl-4-(4-morfolinylmetyl)anilinolmetylen]malonat

En 3-liters, tre-halset kolbe fylles med F-1 (Miocque, M; Vierfond, J.M., Bull. Soc. Chim. Fr. 1970, 1901-1907), N-(4-metylaminobenzyl)morfolin (957 g) og dietyletoksymetylenmalonat
 15 (938 ml), idet det skylles med etanol etter behov. Oppløsningen varmes sakte opp til ca. 108 °C med atmosfæredestillasjon av etanol-biprodukt. Destillasjonen fortsettes inntil <5% morfolin-utgangsmateriale er tilbake som bestemt ved hjelp av TLC (sili-
 20 kagel GF; 5% metanol/metylenklorid). Oppløsningen avkjøles til romtemperatur, og restetanolen fjernes ved vakuumdestillasjon og toluenazeotrop. Høyvakuumdørking ga 1 778 g (102% utbytte) av tittelforbindelsen F-2 som gul olje.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7,76 (s, 1H), 7,20 (m, 4H), 4,15 (m, 4H), 3,70 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,45 (m,
 25 4H) og 1,30 (m, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) ppm 167,19, 167,03, 148,72, 145,90, 135,63, 130,12, 121,69, 98,23, 67,00, 62,66, 60,89, 60,27, 53,60, 40,26, 14,41 og 14,15.

30 Fremstilling av F-3

Etyl-1-metyl-6-(4-morfolinylmetyl)-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolin-karboksylat

En 12-liters, tre-halset kolbe fylles med fosfor-pentoksid (294 g) og metansulfonsyre (1 792 ml). Blandingen
 35 varmes opp til 50 °C med omrøring for å oppløse fosforpentoksidet. Syreoppløsningen avkjøles til romtemperatur, og en oppløsning av F-2 (780,5 g) i toluen (780,5 ml) tilsettes over 2 timer idet temperaturen holdes ved <60 °C. Etter 1 time ved 48-
 59 °C er reaksjonen fullstendig, som bestemt ved hjelp av TLC

(silikagel GF; 5% metanol/metylenklorid). Oppløsningen avkjøles til 0-5 °C, og vann (780 ml) tilsettes sakte ved <36 °C. pH-verdien i oppslemningen reguleres til 9,5 til 10,5 ved tilsetning av 10 M vandig natriumhydroksid (3 365 ml) ved <36 °C. Vann (9 330 ml) og metylenklorid (6 900 ml) tilsettes så, og produktet ekstraheres i det organiske laget. Vannlaget ekstraheres med metylenklorid (3 500 ml). De kombinerte, organiske lag vaskes med vann (4 000 ml). Fjerning av oppløsningsmidlet ved destillasjon ga 665 g (97% utbytte) av tittelforbindelsen F-3 som lysegule krystaller.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8,42 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 4,38 (q, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,68 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 2,47 (m, 4H) og 1,42 (t, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) ppm 174,36, 165,85, 149,47, 138,98, 135,38, 133,58, 128,70, 127,96, 115,80, 111,01, 66,97, 62,53, 60,84, 53,54, 41,35 og 14,44.

Fremstilling av F-4

1-metyl-6-(4-morfolinylmetyl)-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksylsyre

En 22-liters, tre-halset kolbe fylles med F-3 (755 g), etanol (3 776 ml), vann (3 776 ml) og 50% natriumhydroksid (831 ml). Under omrøring med nitrogen varmes blandingen opp til reflux og holdes inntil F-3 er forbrukt, som bestemt ved hjelp av TLC (silikagel GF; 15% metanol i metylenklorid, uv). Etter 1 time ved reflux er reaksjonen fullstendig. Etanolen fjernes ved hjelp av vakuumdestillasjon, og vannlaget ekstraheres med metyl-t-butyleter (7 550 ml). pH-verdien i vannlaget senkes så til 3,8-4,2 under anvendelse av 6 M saltsyre (2 700 ml). Den resulterende fargeløse oppslemning avkjøles til 0-3 °C med omrøring. Tittelforbindelsen F-4 filtreres på en grov sinterglass-trakt og vaskes med 0-3 °C vann (375 ml). Produktet tørkes ved 40 °C i vakuumovnen med nitrogenspyling inntil <0,3% vann var tilbake. Utbyttet av F-4 som fargeløse krystaller er 599 g (86,6% utbytte). Restvannet er 0,245 vekt%.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) ppm 8,70 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 4,83 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 4,05 (m, 4H) og 3,49 (m, 4H).

^{13}C NMR (100 MHz, D_2O) ppm 178,06, 168,84, 150,95, 141,26, 137,44, 129,16, 127,42, 125,39, 119,65, 107,47, 64,09, 59,89, 51,85 og 42,64.

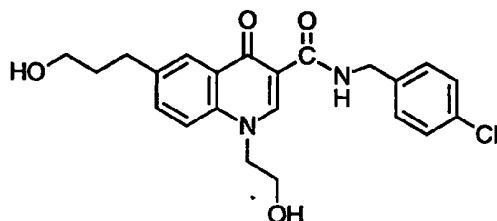
5 Fremstilling av F-5

N-(4-klorbenzyl)-1-metyl-6-(4-morfolinylmetyl)-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid

En 22-liters, tre-halset kolbe fylles med forbindelse F-4, (827 g), 1,1'-karbonyldiimidazol (CDI) (443 g) og dimetylformamid (4 960 ml). Med omrøring under nitrogen varmes blandingen sakte opp til 60-70 °C. De faste stoffene oppløses gradvis etter hvert som karbondioksid stadig utvikles. Etter tilsetning av to ytterligere 22 g porsjoner av CDI over ca. 4 timer er utgangsmaterialet forbrukt, som bestemt ved hjelp av TLC (silikagel GF; 6% metanol i metylenklorid; uv). Etter hvert som produktet fra fremstilling av F-4 omsettes, fremstilles en gyllenbrun oppløsning som til sist blir en oppslemning etter hvert som acylimidazolidet krystalliserer. Til oppslemningen tilsettes 4-klorbenzylamin (333 ml) over 11 minutter med varmeutvikling (64-75 °C). Oppløsning av imidazolidet etterfølges av krystallisering av produktet. Omrøring fortsettes ved 64-80 °C inntil fullføring, som bestemt ved hjelp av TLC (silikagel GF; 6% metanol i metylenklorid; uv). Ytterligere 16,7 ml 4-klorbenzylamin tilsettes for å fullføre reaksjonen. Etter fullføring else avkjøles oppslemningen til 25 °C, og 0-5 °C vann tilsettes (4 600 ml). Blandingen avkjøles til 0-3 °C og filtreres på en grov sinterglasstrakt. Kaken vaskes med 0-3 °C vann (2 550 ml) og tørkes i vakuumovnen ved 40 °C med en nitrogenspyling. Utbyttet av urensset tittelforbindelse som lysegule krystaller er 947 g (81,3% utbytte). Renheten ved hjelp av HPLC-analyse er 97,4 område%. Den urensede tittelforbindelse rekrystalliseres fra varm etanol etter behov.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 10,46 (br s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,30 (m, 4H), 4,64 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,70 (m, 4H), 3,64 (s, 2H) og 2,45 (m, 4H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) ppm 176,62, 165,07, 148,20, 139,08, 137,40, 135,64, 133,94, 132,74, 128,92, 128,60, 127,44, 127,15, 115,99, 111,71, 66,90, 62,50, 53,51, 42,52 og 41,47.

Eksempel 4N-(4-klorbenzyl)-1-(2-hydroksyetyl)-6-(3-hydroksypropyl)-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid

Til en oppløsning av N-(4-klorbenzyl)-1-(2-hydroksyetyl)-6-(3-hydroksy-1-propynyl)-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid fra fremstilling nr. 5 (0,20 g) i en liten mengde THF:metanol tilsettes platinaoksid (0,01 g). Blandingen plasseres under en hydrogenatmosfære. Etter 2 timer filtreres blandingen gjennom "Celite" med THF:metanol-vaskinger. Filtratet konsentreres under redusert trykk. Resten adsorberes på silika og kromatograferes på silika under eluering med 4% til 16% metanol i diklormetan. De produktholdige fraksjoner konsentreres under redusert trykk, hvorved man får 0,14 g av tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff.

Fysikalske karakteristika er som følger:

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 10,5, 8,7, 8,1, 7,8, 7,7, 7,4, 5,0, 4,5, 3,7, 3,4, 2,7, 1,7;

MS (ESI) m/z 415 ($M+H^+$).

Fremstilling 6N-(4-klorbenzyl)-6-(3-hydroksy-1-propynyl)-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid

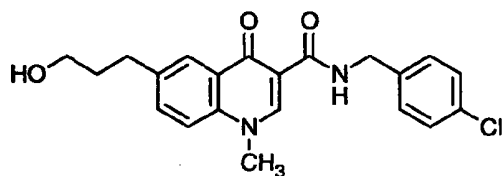
En suspensjon av 6,90 g N-(4-klorbenzyl)-4-hydroksy-6-(3-hydroksy-1-propynyl)-3-kinolinkarboksamid fra fremstilling nr. 4, 10,4 g kaliumkarbonat og 2,3 ml metyljodid i 40 ml DMF omrøres ved 90 °C i 4 timer, avkjøles så og fortynnes med 350 ml vann. Det resulterende, faste stoff filtreres, vaskes godt med vann og tørkes under vakuum. Hurtigkromatografi av det faste stoff på silika under anvendelse av 3-5% metanol i diklormetan gir 6,02 g av tittelforbindelsen som et fast stoff.

Fysikalske egenskaper er som følger:

^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ 4,03, 4,45, 4,6, 7,3, 7,6, 7,8, 8,5, 8,8 ppm;
HRMS 381,1006.

Eksempel 5

N-(4-klorbenzyl)-6-(3-hydroksypropyl)-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid



En blanding av 0,50 g N-(4-klorbenzyl)-6-(3-hydroksy-1-propynyl)-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid fra fremstilling nr. 6 og 50 mg 5% platina-på-karbon-katalysator i 20 ml 1:1 THF:metanol omrøres under 1 atmosfære hydrogen i 3 timer og filtreres så gjennom diatoméjord. Filtratet konsentreres under redusert trykk, og det gjenværende, faste stoff hurtigkromatograferes på silikagel under anvendelse av 4-5% metanol i diklormetan, hvorved man får 0,45 g av tittelforbindelsen som et gult, fast stoff. Ytterligere rensing oppnås ved rekrySTALLISASJON av det faste stoff fra 15 ml acetonitril.

Fysikalske egenskaper er som følger:

^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ 1,9, 2,9, 3,6, 4,0, 4,6, 7,3, 7,5, 7,7, 8,3, 8,8 ppm;
HRMS 385,1310.

Fremstilling 7

2-fluor-5-jodbenzoesyre

Til en argontildekket, omrørt oppløsning av 16,8 ml diisopropyletylamin i 200 ml THF avkjølt til -78°C , tilsettes dråpevis 67 ml av en 1,6 M oppløsning av butyllitium i heksan. Oppløsningen får varmes opp til 0°C og avkjøles så på nytt til -78°C . Til denne oppløsningen tilsettes dråpevis 11,5 ml 4-fluorjodbenzen i 10 ml THF. Oppløsningen omrøres i 90 minutter

ved -78 °C og kanyleres så hurtig på en oppslemning av tørris og eter. Blandingen får varmes opp til romtemperatur og ekstraheres så med 300 ml 0,3 M NaOH. Vannfasen avkjøles i is og surgjøres med 40 ml 6 N HCl. Utfellingen ekstraheres med to porsjoner eter, og den organiske fase tørkes (MgSO₄) og konsentreres under redusert trykk. Rekrystallisasjon av resten med etylacetat-heksan gir 19,57 g av tittelforbindelsen som hvite nåler. En andre, 3,78 g stor porsjon fås ved rekrystallisasjon av moder-væskeresten.

Fysikalske egenskaper er som følger:

¹H NMR (CDCl₃) δ 6,97, 7,88, 8,33 ppm. Anal. Funnet: C 31,57; H 1,59.

Fremstilling 8

Etyl-3-(2-fluor-5-jodfenyl)-3-oksopropanoat

Til en omrørt oppløsning av 5,32 g 2-fluor-5-jodbenzoesyre fra fremstilling nr. 7 i 20 ml THF under argon tilsettes 3,9 g karbonyldiimidazol. I en separat kolbe tilsettes 2,8 ml klortrimetylsilan til en blanding av 3,74 g kaliumetylmalonat i 20 ml acetonitril. Blandingen omrøres under argon i 18 timer og avkjøles så til 0 °C for dråpevis tilsetning av 6,6 ml DBU. Blandingen omrøres i 3 timer ved 0 °C, og så tilsettes oppløsningen av acylimidazolid fremstilt ovenfor via kanyle. Etter 2 timer fordeles blandingen mellom eter og over-skudd av fortynnet HCl, og den organiske fase vaskes med fortynnet HCl og saltoppløsning og tørkes (MgSO₄). Fjerning av oppløsningsmidlet under redusert trykk etterlot en fargeløs olje som hurtigkromatograferes på silika under anvendelse av 10% etylacetat i heksan, hvorved man får 5,07 g av tittelforbindelsen som tette, rosa prizmer.

Fysikalske egenskaper er som følger:

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,34, 4,27, 5,82, 6,89, 7,7, 8,2 ppm; IR 1624, 1485, 1419, 1245, 1193, 1070, 1028, 813 cm⁻¹.

Fremstilling 9

Etyl-1-(tert.-butyl)-6-jod-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksy-lat

En oppløsning av 2,36 g etyl-3-(2-fluor-5-jodfenyl)-3-oksopropanoat fra fremstilling nr. 8, 2,0 ml trietylortoformiat

og 15 ml eddiksyreanhydrid kokes under tilbakeløpskjøling under argon i 2 timer, og så avdestilleres oppløsningsmidlene under redusert trykk. Til den gjenværende olje tilsettes 10 ml tørr tert.-butanol og 0,74 ml tert.-butylamin, og oppløsningen
 5 omrøres ved 80 °C i 2 timer. Kalium-tert.-butoksid (0,87 g) tilsettes så, og omrøring fortsettes ved 80 °C under argon i 18 timer. Blandingen avkjøles og fordeles mellom fortynnet HCl og kloroform-metanol. Den organiske fase tørkes (MgSO₄) og konsentreres under redusert trykk. Hurtigkromatografi av resten
 10 på silika under anvendelse av 2-4% metanol i diklormetan gir 1,32 g av tittelforbindelsen som et gråhvitt, fast stoff.

Fysikalske egenskaper er som følger:

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,42, 1,87, 4,4, 7,7, 7,9, 8,9 ppm;

HRMS 400,0414. Anal. Funnet: C 48,05; H 4,50; N 3,52.

15

Fremstilling 10

1-(tert.-butyl)-N-(4-klorbenzyl)-6-jod-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid

En oppslemning av 1,11 g etyl-1-(tert.-butyl)-6-jod-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksylat fra fremstilling nr. 9 i
 20 2,0 g 4-klorbenzylamin varmes opp under argon ved 160 °C i 18 timer, avkjøles så til romtemperatur og tritureres med 1 N HCl. Det faste stoff filtreres, vaskes godt med vann og tørkes under vakuum. Hurtigkromatografi under anvendelse av 20% etyl-
 25 acetat i diklormetan gir 1,22 g av tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff.

Fysikalske egenskaper er som følger:

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,89, 4,6, 7,3, 7,7, 7,9, 8,9, 9,22, 10,4 ppm;

30

IR 1664, 1536, 1468, 1342, 1180 cm⁻¹.

Anal. Funnet: C 51,27; H 4,19; N 5,62.

Fremstilling 11

1-(tert.-butyl)-N-(4-klorbenzyl)-6-(3-hydroksy-1-propynyl)-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid

35

Til en omrørt oppslemning av 1,15 g 1-(tert.-butyl)-N-(4-klorbenzyl)-6-jod-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid fra fremstilling nr. 10, 156 mg kobber(I)jodid og 66 mg diklor-bis(trifenylfosfin)palladium(II) i 23 ml dietylammin under argon

tilsettes 0,16 ml propargylalkohol. Blandingen omrøres i 18 timer ved romtemperatur og konsentreres så under redusert trykk. Resten fordeles mellom vann og kloroform-metanol, og den organiske fase tørkes (MgSO_4) og konsentreres under redusert trykk. Hurtigkromatografi av resten på silika under anvendelse av 2-4% metanol i diklormetan gir 977 mg av et gyllenbrunt, fast stoff. RekrySTALLISASJON fra etanol gir 850 mg av tittelforbindelsen som et beige, fast stoff.

Fysikalske egenskaper er som følger:

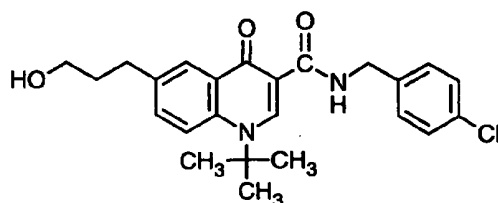
^1H NMR (CDCl_3) δ 1,92, 4,47, 4,6, 7,3, 7,7, 8,0, 8,5, 9,19, 10,5 ppm;

HRMS 423,1466.

Anal. Funnet: C 67,74; H 5,53; N 6,61.

Eksempel 6

1-(tert.-butyl)-N-(4-klorbenzyl)-6-(3-hydroksypropyl)-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid



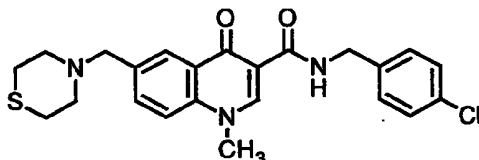
En blanding av 303 mg 1-(tert.-butyl)-N-(4-klorbenzyl)-6-(3-hydroksy-1-propynyl)-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid fra fremstilling nr. 11 og 15 mg platinaoksid i 10 ml 1:1 THF:metanol omrøres under 1 atmosfære hydrogengass i 3 timer, filtreres så gjennom diatoméjord og konsentreres under redusert trykk. Blandingen renses ved hjelp av hurtigkromatografi på silika under anvendelse av 2-3% metanol i diklormetan, hvorved man får 294 mg av tittelforbindelsen.

Fysikalske egenskaper er som følger:

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,89, 1,9, 2,9, 3,7, 4,6, 7,3, 7,5, 7,9, 8,4, 9,21, 10,6 ppm;

IR 1658, 1596, 1548, 1484, 1349, 1184, 810, 731 cm^{-1} ;

HRMS 427,1762.

Eksempel 7N-(4-klorbenzyl)-1-metyl-4-okso-6-(4-tiomorfolinylmetyl)-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid

Metansulfonylklorid (0,193 ml) tilsettes til en oppløsning av N-(4-klorbenzyl)-6-(hydroksymetyl)-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid (357 mg) fra eksempel nr. 2, DMAP (20 mg) og 2,4,6-kollidin (0,33 ml) i vannfritt DMF (20 ml).

Blandingen omrøres ved romtemperatur i 2 timer og helles i vann (60 ml). Den resulterende utfelling filtreres, vaskes med vann (20 ml) og rekrystalliseres fra acetonitril, hvorved man får 0,328 g (74%) av tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff.

Fysikalske egenskaper er som følger:

Smp. 215-219 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,42, 8,87, 8,23, 7,80, 7,42-7,34, 4,56, 4,02, 3,66, 2,62; ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 175,4, 164,4, 148,7, 139,0, 138,7, 135,3, 133,7, 131,3, 129,1, 128,3, 126,7, 125,6, 117,6, 110,5, 61,8, 54,3, 41,4, 41,2, 27,2; IR ("drift") 2915, 1655, 1605, 1574, 1551, 1502, 1364, 1339, 1316, 1132, 826, 808, 801, 726, 661 cm^{-1} ; MS (ESI+) m/z 442 (M+H) $^+$. Anal. Funnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$: C 62,18; H 5,46; N 9,47; Cl 8,40; S 7,02.

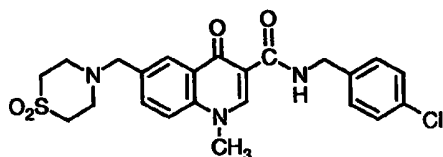
Eksempler 8-9

N-(4-klorbenzyl)-1-metyl-4-okso-6-(4-tiomorfolinylmetyl)-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid (221 mg) fra eksempel nr. 7 oppløses i tørt CH_2Cl_2 (15 ml), og oppløsningen avkjøles til 0 °C. En oppløsning av mCPBA (258 mg) i tørt CH_2Cl_2 (5 ml) tilsettes dråpevis idet temperaturen i oppløsningen holdes mellom 0 og 2 °C. Reaksjonsblandingen omrøres ved 0 °C i 2 timer og får så varmes opp til romtemperatur. Reaksjonen stanses med mettet NaHSO_3 (2 ml), og reaksjonsblandingen omrøres i ytterligere 1 time. Fortynning med vann (10 ml) danner en hvit utfelling som filtreres. Det urensede, faste stoff er en blanding

av de to produktene som renses ved hjelp av kolonnekromatografi (MeOH/CH₂Cl₂, 1/49-3/97), hvorved man får 37 mg (16%) av eksempel nr. 8 og 54 mg (24%) av eksempel nr. 9 som hvite, faste stoffer.

5 Eksempel 8

N-(4-klorbenzyl)-6-[(1,1-diokso-1',4-tiazinan-4-yl)metyl]-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid

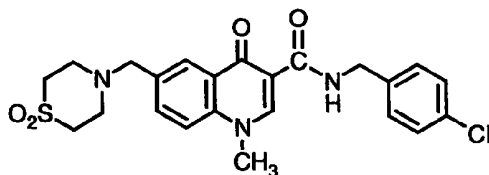


15 Fysikalske karakteristika er som følger:

Smp. 245-247 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,42, 8,88, 8,26, 7,83, 7,42-7,34, 4,56, 4,03, 3,85, 3,11, 2,90; IR ("drift") 1916, 1662, 1610, 1569, 1539, 1498, 1326, 1317, 1289, 1268, 1123, 1107, 805, 796, 661 cm⁻¹. Anal. Funnet for C₂₃H₂₄ClN₃O₄S: C 58,05; H 5,06; N 8,78; Cl 7,55.

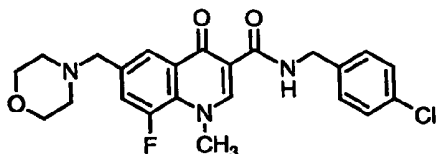
25 Eksempel 9

N-(4-klorbenzyl)-1-metyl-4-okso-6-[(1-okso-1',4-tiazinan-4-yl)metyl]-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid



30 Fysikalske karakteristika er som følger:

Smp. 249-251 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,42, 8,87, 8,26, 7,82, 7,42-7,34, 4,56, 4,02, 3,74, 2,91-2,83, 2,74-2,62; IR ("drift") 2818, 2351, 1974, 1932, 1656, 1604, 1574, 1551, 1500, 1363, 1336, 1054, 1027, 838, 809 cm⁻¹. Anal. Funnet for C₂₃H₂₄ClN₃O₃S: C 60,09; H 5,30; N 9,03; Cl 7,90.

Eksempel 10N-(4-klorbenzyl)-8-fluor-1-metyl-6-(4-morfolinylmetyl)-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid

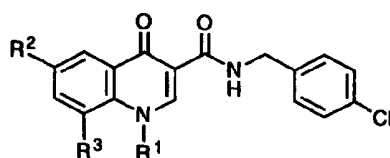
Til en oppløsning av N-(4-klorbenzyl)-8-fluor-4-hydroksy-6-(4-morfolinylmetyl)-3-kinolinkarboksamid, (kan fremstilles i henhold til fremgangsmåten beskrevet i PCT-patentsøknad WO 99/32450) (147 mg) i vannfritt DMF (3 ml) tilsettes K₂CO₃ (71,2 mg), etterfulgt av CH₃I (0,026 ml). Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur i 30 minutter og helles så over i H₂O (40 ml) for å utfelle produktet. Det faste stoff samles opp, adsorberes på silika og kromatograferes (1% MeOH i CH₂Cl₂ (2 l)). Fraksjoner som er homogene ved hjelp av TLC, kombineres og konsentreres, hvorved man får 55,3 mg av tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff.

Fysikalske karakteristika er som følger:

Smp. 187-189 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,28, 8,77, 8,09, 7,65, 7,38, 4,56, 4,17, 3,58, 2,38; IR ("drift") 1659, 1603, 1578, 1556, 1550, 1543, 1499, 1366, 1348, 1278, 1134, 1117, 865, 809, 797 cm⁻¹; HRMS (FAB) beregnet for C₂₃H₂₃ClFN₃O₃+H₁ 444,1490, funnet 444,1484.

P a t e n t k r a v

- 5 1. Forbindelse,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den har formel I



I

15 hvor

R^1 er C_{1-7} -alkyl, eventuelt substitueret med hydroksy eller NR^4R^5 ,

R^2 er C_{1-7} -alkyl substitueret med hydroksy eller NR^4R^5 ,

20 R^3 er H eller F, og

R^4 og R^5 er sammen med N en heterosyklisk rest valgt blandt morfolinyl og tiomorfolinyl, hvor svovel kan være substitueret med ett (1) eller to (2) oxygenatomer; og et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25 2. Forbindelse ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at R^1 er C_{1-4} -alkyl, eventuelt substitueret med hydroksy, og R^2 er C_{1-5} -alkyl substitueret med hydroksy eller morfolin.

30 3. Forbindelse ifølge krav 1,

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

(a) N-(4-klorbenzyl)-6-(3-hydroksy-1,1-dimetylpropyl)-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid,

35 (b) N-(4-klorbenzyl)-1-metyl-6-(4-morfolinylmetyl)-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid,

(c) N-(4-klorbenzyl)-1-(2-hydroksyetyl)-6-(3-hydroksypropyl)-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid,

(d) N-(4-klorbenzyl)-6-(3-hydroksypropyl)-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid,

(e) 1-(tert.-butyl)-N-(4-klorbenzyl)-6-(3-hydroksypropyl)-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid,

5 (f) N-(4-klorbenzyl)-6-[(1,1-diokso-1',4-tiazinan-4-yl)metyl]-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid,

(g) N-(4-klorbenzyl)-1-metyl-4-okso-6-[(1-okso-1',4-tiazinan-4-yl)metyl]-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid eller

10 (h) N-(4-klorbenzyl)-8-fluor-1-metyl-6-(4-morfolinylmetyl)-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

4. Forbindelse ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den er hvilken som helst
15 av forbindelsene (a), (b), (c), (d), (f) og (g) som definert i krav 3, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5. Forbindelse ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den er hvilken som helst
20 av forbindelsene (b), (d), (f) og (g) som definert i krav 3, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

6. Forbindelse ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den er N-(4-klorbenzyl)-
25 1-metyl-6-(4-morfolinylmetyl)-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

7. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2,

k a r a k t e r i s e r t v e d at R³ er H.

30

8. Forbindelse ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den er N-(4-klorbenzyl)-
8-fluor-1-metyl-6-(4-morfolinylmetyl)-4-okso-1,4-dihydro-3-
kinolinkarboksamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt
35 derav.

9. Farmasøytisk preparat,

k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en forbindelse ifølge hvilket som helst av de forutgående krav og en farmasøytisk akseptabel bærer.

5 10. Anvendelse av en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-8 til fremstilling av et medikament for behandling av en herpesvirusinfeksjon.

11. Anvendelse ifølge krav 10, hvor herpesviruset er herpes
10 simplex-virus type 1, herpes simplex-virus type 2, varicella zoster-virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr-virus, humant herpes-virus 6, humant herpes-virus 7 eller humant herpes-virus 8.

15 12. Anvendelse ifølge krav 10, hvor herpesviruset er humant cytomegalovirus.

13. Forbindelse som kan anvendes som et syntetisk mellomprodukt ved fremstillingen av forbindelsen ifølge krav 6,
20 k a r a k t e r i s e r t v e d at den er:

(a) dietylm-2-{[metyl-4-(4-morfolinylmetyl)anilino]-metylen}malonat,

(b) etyl-1-metyl-6-(4-morfolinylmetyl)-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksylat eller

25 (c) 1-metyl-6-(4-morfolinylmetyl)-4-okso-1,4-dihydro-3-kinolinkarboksylsyre.

14. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen ifølge krav 6,
30 k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter de følgende trinn:

a. oppvarming av en blanding av dietyletoksy-metylenmalonat og N-(4-metylaminobenzyl)morfolin, hvorved man får forbindelse (a) ifølge krav 13,

35 b. tilsetning av en oppløsning av produktet fra trinn a i toluen til en blanding av fosforpentoksid og metansulfonsyre, hvorved man får forbindelse (b) ifølge krav 13,

c. omdannelse av produktet fra trinn b til forbindelse (c) ifølge krav 13,

d. omrøring av produktet fra trinn c med karbonyl-diimidazol og dimetylformamid, og

e. omsetning av 4-klorbenzylamin med blandingen ifølge trinn d.