



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **330005**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07C 49/788 (2006.01)

C07D 215/12 (2006.01)

A61K 31/12 (2006.01)

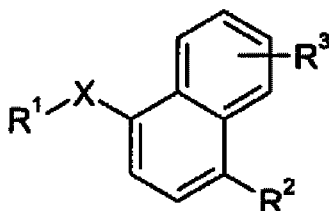
A61K 31/47 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20032327	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2001.11.22 PCT/EP2001/13605
(22)	Inng.dag	2003.05.22	(85)	Videreføringsdag	2003.05.22
(24)	Løpedag	2001.11.22	(30)	Prioritet	2000.11.24, GB, 0028702
(41)	Alm.tilgj	2003.07.18			
(45)	Meddelt	2011.02.07			
(73)	Innehaver	Novartis AG, Schwarzwaldallee 215, CH-4058 BASEL, Sveits Christopher Thomas Brain, c/o The Novartis Institute for Medical Sciences, 5 Gower Place, GB-WC1E6BN LONDON, Storbritannia Andrew James Culshaw, c/o The Novartis Institute for Medical Sciences, 5 Gower Place, London WC1E 6BN, England, GB-, Storbritannia Edward Karol Dziadulewicz, c/o The Novartis Institute for Medical Sciences, 5 Gower Place, GB-WC1E6BN LONDON, Storbritannia Ulrich Schopfer, Mauerstrasse 4, D-79539 Lörrach, DE-, Tyskland			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Naftalenderivater og farmasøytisk sammensetning inneholdende slike			
(56)	Anførte publikasjoner				
		US 5,939,429, T. Nakayama et al.: "Synthesis and structure-activity study of protease inhibitors. II. Amino- and guanidino-substituted naphthoates and tetrahydronaphthoates", CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 32, no. 10, october 1984, pages 3968-3980			
(57)	Sammendrag				

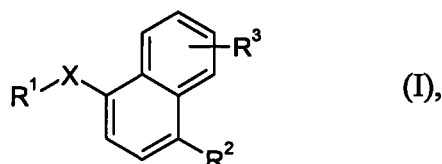
Den foreliggende oppfinnelsen vedrører nye naftalenderivater med formel I



der R¹ R², R³ og X er som definert i beskrivelsen, og fremstillingen derav. Forbindelsene med formel I er anvendelige som legemidler.

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører nye naftalenderivater og farmasøytiske sammensetninger som omfatter disse.

Mer spesielt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen ved et første aspekt en
5 forbindelse med formel I



der

10 X er -C(O)-;

R^1 er naftyl eventuelt substituert med $NR^{11}R^{12}$ eller C_1 - C_8 alkoksy, der R^{11} og R^{12} er valgt fra hydrogen eller C_1 - C_4 alkyl; eller

R^1 er en kinolylgruppe;

R^2 er valgt fra $-O(C_1$ - C_8 alkyl) og NR^5R^6 , der R^5 og R^6 er valgt fra hydrogen og

15 C_1 - C_8 alkyl; og

R^3 er valgt fra hydrogen, $-OC(O)C_1$ - C_4 alkyl eller OH;

på fri base- eller syreaddisjonssaltform.

Forbindelser ifølge oppfinnelsen foreligger på fri eller salt-, for eksempel syreaddisjons-
20 saltform. Oppfinnelsen skal forstås som å inkludere forbindelsene med formel I på fri så vel som på saltform, for eksempel som trifluoracetat eller hydrokloridsalt. Egnede farmasøytiske akseptable syreaddisjonssalter for farmasøytisk anvendelse ifølge oppfinnelsen inkluderer i særdeleshet hydrokloridsalter.

25 I formel I er de følgende betydningene foretrukne uavhengig av hverandre, samlet eller i en hvilken som helst kombinasjon eller underkombinasjon:

(a) X er -C(O)-;

(b) R^1 er naftyl, 3-amino-naft-1-yl, 4-amino-naft-1-yl, 4-dimetylamino-naft-1-yl, 4-metoksy-naft-1-yl, 3-(dimetylamino)naftyl, kinolin-4-yl eller kinolin-3-yl,

30 (c) R^2 er $-O-(CH_2)_2CH_3$, $-O-(CH_2)_3CH_3$, $-O-(CH_2)_5CH_3$, $-O-(CH_2)_6CH_3$, $-O-(CH_2)_3CH(CH_3)_2$, $-NH-(CH_2)_3CH_3$, $-NH-(CH_2)_4CH_3$, $-N(CH_3)(CH_2)_3CH_3$ eller $N(CH_3)(CH_2)_4CH_3$;

(d) R^3 er hydrogen, 7-OH, 8-OH, eller 7-OC(O)CH₃.

Det beskrives også en fremgangsmåte til fremstilling av en forbindelse med formel I der fremgangsmåten omfatter å koble en naftyl- eller kinolylenhet til en egnet substituert naftalen om nødvendig etterfulgt av videre derivatisering ifølge kjente metoder som er
 5 kjent for en fagmann på området.

Opparbeiding av reaksjonsblandingene og rensing av forbindelsene som således er oppnådd kan utføres i henhold til kjente prosedyrer.

- 10 Syreaddisjonssalter kan fremstilles fra de frie basene på kjent måte, og vise versa. Egnede syreaddisjonssalter for anvendelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen inkluderer for eksempel hydrokloridet.

Utgangsforbindelsene med formel II:

15



der R^1 er som definert over og R^{13} er $-OH$, $-SH$, $-I$, $-Cl$, 1,8-bis(dimetylamino)naftyl-, $-COOH$, $-NH_2$, $-H$, $-karbonitril$, $-O$ -trifluormetansulfonyl eller $C(O)Cl$; og formel III:

20



- der R^2 og R^3 er som definert over, Y er $-O-$, $-S(O)_2O-$, $-P(O)(OCH_3)-$, en enkel binding, $-C(O)O-$, $-C(O)-$ eller $B(OH)_2-$, og R^{14} er for eksempel hydrogen, $-I$, $-Cl$;
 25 kan fremstilles for eksempel som beskrevet i eksempel 2, 3, 5, 6, 12, 13 og 14; eller er kjente, eller kan fremstilles på analog måte med kjente prosedyrer.

- Forbindelsene ifølge oppfinnelsen og deres farmasøytiske akseptable salter, heretter
 30 referert til som midler ifølge oppfinnelsen, fremviser verdifulle farmakologiske egenskaper ved testing in vitro og på dyr, og er derfor anvendelige som legemidler.

I særdeleshet fremviser midlene ifølge oppfinnelsen kannabinoid (CB) reseptor-bindingsaktivitet. Mer spesielt er midlene ifølge oppfinnelsen aktive ved den humane

CB₁ reseptoren. Kannabinoid reseptorinteraksjon av midlene ifølge oppfinnelsen kan demonstreres ved deres evne til å fortrenge for eksempel [³H]CP55940 fra human kannabinoid reseptorer uttrykt i, for eksempel pEAK-celler, for eksempel som demonstrert i henhold til den følgende testmetoden.

5

Test I: CB₁ reseptor bindingsanalyse

Analyseblandingen omfatter 75 µl av membransuspensjon [membraner fra pEAK-celler transfektert med humane CB₁ reseptorer fra Receptor Biology, Beltsville, MD.; 133 µg/ml i analysebuffer (50 mM Tris-HCL, 2,5 mM EDTA, 5 mM MgCl₂ 5 mg/Yml BSA, pH 7,4), tilnærmet 10 µg/brønn)], 25 µl WGA-YS perler [Yttriumsilikatperler belagt med hvetekimagglutinin, Amersham (40 mg/ml, 1 mg/brønn)], 50 µl testforbindelse i 4% DMSO og 50 µl radioligand {[³H]CP55940 (180 Ci/mmol), New England Nuclear; sluttkonsentrasjon 0,135 nM, i analysebuffer}. Alle komponenter risteblendes ved romtemperatur i 2 timer, og telles deretter på en Topcount. Ikke-metningsbinding måles i nærvær av 10 µM (R)-(+)-[2,3-dihydro-5-metyl-3-[(4-morfolinyl)metyl]pyrrolo-[1,2,3-de]-1,4-bensoksasin-6-yl](1-naftalenyl)metanon (Tocris).

K₁-verdier er i området fra 1 nM til 100 µM, fortrinnsvis fra 10 nM til 2 µM for midlene ifølge oppfinnelsen. IC₅₀-verdiene beregnes i ORIGIN ved å benytte en logistikk-tilpasning. K₁-verdier beregnes fra IC₅₀-verdiene ved å benytte Cheng-Prusoff-ligningen ($K_1 = IC_{50} / (1 + ([L]/K_d))$) der [L] er ligandkonsentrasjon.

Midlene ifølge oppfinnelsen er særlig anvendelige ved behandling eller forebygging av kronisk smerte, særlig inflammatorisk, for eksempel kronisk inflammatorisk smerte, inflammatoriske sykdommer som for eksempel inflammatorisk luftveissykdom, for eksempel COPD, eller ved astma, rinitt, inflammatorisk tarmsykdom, systitt, for eksempel interstitial systitt, pankreatitt, uveitt, inflammatoriske hudforstyrrelser og reumatoid artritt.

Spesifikk aktivitet som smertestillende midler kan bekreftes ved standard testmetoder, for eksempel som beskrevet i den følgende testen.

Test II: Neuropatisk smertemodell

Hyperalgesi undersøkes i modellen for neuropatisk smerte induisert ved delvis ombinding av isjasnerven som beskrevet av Seltzer med flere (1990). Kort fortalt bedøves Wistar-rotter (120-140 g) den venstre isjasnerven avdekkes ved midtlårnivået ved et lite innsnitt og 1/3 til 1/2 av nervetykkelsen tett ombundet i en 7,0 silkesutur. Såret lukkes

med en enkel muskelsutur og hudklemmer og pudres med Aureomycin antibiotisk pulver. Dyrene får anledning til å komme seg og benytte 12-15 dager etter kirurgi.

Mekanisk hyperalgesi vurderes ved å måle potetiltrekningsterskler ved en økende trykkstimulus plassert på ryggoverflaten av poten ved å benytte et analgesimeter (Ugo-Basile, Milano) med en avskjæring ved 250 g. Tiltrekningsterskler måles både på den ipsilaterale (ombundede) og kontralaterale (ikke-ombundede) poten før (predose) og deretter opp til 6 timer etter legemiddel- eller bindemiddeladministrering. Data er uttrykt som tiltrekningsterskel (g) og prosentreversering av hyperalgesi beregnet i henhold til den følgende formelen:

NB: forandres

$$\% \text{ reversering} = \frac{\text{ipsilateral terskel postdose} - \text{ipsilateral terskel predose}}{\text{kontrallateral terskel predose} - \text{ipsilateral terskel predose}} \times 100$$

15

Potens uttrykkes som D₅₀-verdi, dvs. dosen av forbindelsen som er nødvendig for å gi 50% reversering av hyperalgesi.

D₅₀-verdier er i området fra 0,1 mg/kg til 100 mg/kg for midlene ifølge oppfinnelsen.

20

Midlene ifølge oppfinnelsen er således nyttige som kannabinoide reseptoragonister, for eksempel ved behandlingen av smerte av forskjellige geneser eller aetiologi og som anti-inflammatoriske og/eller anti-ødemiske midler for behandling av inflammatoriske reaksjoner, sykdommer eller tilstander, så vel for behandling av allergiske responser.

25

Med hensyn til deres smertestillende/antiinflammatoriske profil er de nyttige for behandling av inflammatorisk smerte, for behandling av hyperalgesi og i særdeles for behandling av alvorlig kronisk smerte. De er for eksempel nyttige ved behandling av smerte, inflammasjon og/eller ødem som en konsekvens av traumer, for eksempel forbundet med forbrenninger, forstuinger, brudd eller lignende, etter kirurgiske inngrep, for eksempel som postoperative smertestillende midler, så vel som ved behandlingen av inflammatorisk smerte av forskjellige geneser, for eksempel ved behandling av ben- og leddsmerte (osteoartritt), rheumatoid artritt, rheumatisk sykdom, teno-synovititt, urin-syregikt, cansersmerte, myofasial smerte (muskelskade, fibromyalgi), kronisk neuropatisk smerte, for eksempel diabetisk neuropati, fantomsmerte og periooperativ smerte (generell kirurgi, gynekologisk kirurgi). De er videre egnet som smertestillende midler ved behandling av smerte forbundet med for eksempel angina, menstruasjon eller kreft.

35

Som antiinflammatoriske/anti-ødemmidler er de videre nyttige, for eksempel for behandling av inflammatoriske hudforstyrrelser, for eksempel psoriasis og eksem. Midlene ifølge oppfinnelsen er også nyttige som avslappende midler for glattmuskel, for eksempel for behandling av spasmer ved mage-tarmkanalen eller uterus, for eksempel ved behandling av glaukom/intra-okulært trykk, for eksempel ved terapi av Crohns sykdom, ulserøs kolitt eller pankreatitt, og ved behandling av muskelspastisitet og skjelving ved for eksempel multippel sklerose.

For de ovenfor angitte indikasjoner vil den passende doseringen av midlene ifølge oppfinnelsen naturligvis variere avhengig av for eksempel pasienten, administreringsmåten og naturen og alvorligheten av tilstanden som skal behandles så vel som den relative innflytelsen av det aktuelle midlet ifølge oppfinnelsen som benyttes. For eksempel kan mengden av aktivt middel som er nødvendig bestemmes på basis av kjente *in vitro*- og *in vivo*-teknikker, ved å bestemme hvor lenge en bestemt aktiv middelkonsentrasjon i blodplasma foreligger på et akseptabelt nivå for å gi en terapeutisk effekt. Generelt er det angitt at tilfredsstillende resultater hos dyr oppnås ved daglige doseringer på fra omtrent 0,01 til omtrent 20,0 mg/kg p.o. Hos mennesker er en angitt daglig dosering i området på fra omtrent 0,7 til omtrent 1400 mg/dag p.o., for eksempel fra omtrent 50 til 200 mg (70 kg menneske), passende administrert en gang eller i oppdelte doser opp til 4 ganger pr. dag eller på vedvarende frigivelsesform. Orale doseringsformer omfatter følgelig passende fra omtrent 1,75 eller 2,0 til omtrent 700 eller 1400 mg av et middel ifølge oppfinnelsen blandet med et passende farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærer derav.

Midlene ifølge oppfinnelsen kan alternativt administreres for eksempel topisk på formen av en krem, gel eller lignende for eksempel for behandling av tilstander på huden som tidligere beskrevet eller ved inhalering, for eksempel på tørr pulverform, for eksempel ved behandling av astma.

Eksempler på sammensetninger som omfatter et middel ifølge oppfinnelsen inkluderer for eksempel en fast dispersjon, en vandig løsning, som for eksempel inneholder et oppløsningsmiddel, en mikroemulsjon og en suspensjon av for eksempel et hydroklorid-salt av en forbindelse med formel I i området fra 0,1 til 1%, for eksempel 0,5%. Sammensetningen kan være bufferet til en pH i området på for eksempel fra 3,5 til 9,5, for eksempel til pH 4,5 med en egnet buffer.

Midlene ifølge oppfinnelsen er også nyttige som forskningskjemikalier.

Midlene ifølge oppfinnelsen kan administreres *in vivo* enten alene eller i kombinasjon med andre farmasøytiske midler som er effektive ved behandling av sykdommer eller tilstander der CB₁-reseptoraktivering spiller en rolle eller er implisert inkludert syklo-
 oksygenase-2 (COX-2)-inhibitorer, slik som spesifikke COX-2-inhibitorer (for
 5 eksempel celekoksib og rofekoksib) og ikke-steroid anti-inflammatoriske legemidler (NSAID) (for eksempel acetylsalisylsyre, propionsyrederivater), vanilloid reseptor-
 antagonist, trisykliske antidepressive midler (for eksempel Anafranil®, Asendin®,
 Aventyl®, Elavil®, Endep®, Norfranil®, Norpramin®, Pamelor®, Sinequan®,
 Surmontil®, Tipramine®, Tofranil®, Vivactil®, Tofranil-PM®, krampestillende midler
 10 (for eksempel gabapentin), og GABA_B-agonister (for eksempel L-baklofen).

De farmasøytiske sammensetningene for separat administrering av kombinasjons-
 partnerne og for administreringen av en fiksert kombinasjon, for eksempel en enkel
 galenisk sammensetning som omfatter minst to kombinasjonspartnere, ifølge oppfinn-
 15 elsen, kan fremstilles på en måte som er kjent per se og er de som er egnet for enteral,
 slik som oral og rektal, og parenteral administrering til pattedyr, inkludert menneske,
 som omfatter terapeutisk effektiv mengde av minst en farmakologisk aktiv kombina-
 sjonspartner alene eller i kombinasjon med en eller flere farmasøytisk akseptable
 bærere, spesielt egnet for enteral eller parenteral applikasjon.

20 Nye farmasøytiske sammensetninger inneholder for eksempel fra omtrent 0,1% til
 omtrent 99,9%, fortrinnsvis fra omtrent 20% til omtrent 60%, av de aktive
 ingrediensene. Farmasøytiske preparater til kombinasjonsterapien for enteral eller
 parenteral administrering er for eksempel de i en enhetsdoseringsformer slik som
 25 sukkerbelagte tabletter, tabletter, kapsler eller stikkpiller, og videre ampuller. Hvis ikke
 annet er angitt, fremstilles de ved en måte som er kjent per se, for eksempel ved hjelp av
 blande-, granulerings-, sukkerbeleggings-, oppløsnings- eller lyofiliseringsprosesser.
 Det vil forstås at enhetsinnholdet av en kombinasjonspartner i en individuell dose i hver
 doseringsform ikke i seg selv behøver å utgjøre en effektiv mengde siden den
 30 nødvendige effektive mengden kan nås ved administrering av flere doseringsenheter.

I særdeleshet kan en terapeutisk effektiv mengde av hver av kombinasjonspartnerne
 administreres samtidig eller sekvensielt og en hvilken som helst rekkefølge, og
 komponentene kan administreres separat eller som en fiksert kombinasjon. For
 35 eksempel kan metoden for forsinkelse av progresjon eller behandling av en proliferativ
 sykdom ifølge oppfinnelsen omfatte

- (i) administrering av kombinasjonspartneren (a) på fri eller farmasøytisk akseptabel saltform og
- (ii) administrering av en kombinasjonspartner (b) på fri eller farmasøytisk akseptabel saltform, samtidig eller sekvensielt i en hvilken som helst rekkefølge, i felles terapeutisk effektive mengder, fortrinnsvis i synergistisk effektive mengder, for eksempel ved daglige doseringer som tilsvarer mengdene som her er beskrevet.

De individuelle kombinasjonspartnerne kan administreres separat ved forskjellige tidspunkter under terapiforløpet eller samtidig i oppdelte eller enkle kombinasjonsformer. Videre omfatter betegnelsen administrering anvendelsen av et prodrug av en kombinasjonspartner som *in vivo* omdannes til kombinasjonspartneren som sådan. Den foreliggende oppfinnelsen skal derfor forstås som å omfatte alle slike regimer av samtidig eller vekslende behandling og betegnelsen "administrering" skal fortolkes tilsvarende.

Den effektive doseringen av hver av kombinasjonspartnerne som benyttes kan variere avhengig av den aktuelle forbindelsen eller farmasøytiske sammensetningen som benyttes, administreringsmåten, tilstanden som skal behandles, alvorligheten av tilstanden som skal behandles. Således velges regimet i henhold til et mangfold av faktorer inkludert administreringsruten og nyre og leverfunksjonen hos pasienten. En lege, kliniker eller veterinær med fagkunnskap på området kan lett bestemme og foreskrive den effektive mengden av de enkelte aktive ingrediensene som er nødvendig for å forhindre, imøtegå eller stanse progresjon av tilstanden. Optimal presisjon for å oppnå konsentrasjon av de aktive ingrediensene innenfor området som gir aktivitet uten toksisitet krever et regime basert på kinetikken til de aktive ingrediensene tilgjengelighet til målstedet. Generelt er det indikert at det oppnås tilfredsstillende resultater hos dyr med daglige doseringer på fra omtrent 0,01 til omtrent 20,0 mg/kg p.o. Hos mennesker er en angitt daglig dosering i området på fra omtrent 0,7 til omtrent 1400 mg/dag p.o., fra omtrent 50 til 200 mg (70 kg menneske), som passende administreres en gang eller i oppdelte doser opp til 4 ganger pr. dag eller på vedvarende frigivelsesform. Orale doseringsformer omfatter følgelig passende fra omtrent 1,75 eller 2,0 til omtrent 700 eller 1400 mg.

I henhold til det foregående tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen også:

En farmasøytisk sammensetning som omfatter et middel ifølge oppfinnelsen som aktiv ingrediens sammen med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærer derav. En slik sammensetning kan fremstilles på konvensjonell måte.

- 5 Den foretrukne forbindelsen med formel I for anvendelse ifølge oppfinnelsen er den ifølge eksempel 1. Denne forbindelsen er en kraftig CB-agonist, i særdeleshet CB₁-agonist, *in vitro* ($K_1 = 0,015 \pm 0,004 \mu\text{M}$). D₅₀-verdien ved den neuropatiske smertemodellen ifølge test II for forbindelsen ifølge eksempel 1 er 0,18 mg/kg p.o.

10 *Forkortelser som er benyttet i eksemplene:*

BINAP	2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl
DCM	diklormetan
DIAD	diisopropylazodikarboksylat
DIEA	N,N-diisopropyletylamin
15 DMAP	4-dimetylamino-pyridin
DMF	dimetylformamid
DMSO	dimetylsulfoksid
DPEphos	bis[(2-difenylfosfino)fenyl]eter
DPPA	difenylforforylazid
20 MCPBA	m-klorperbensosyre
MS Å	molekylsikt 4 Å
PdCl ₂ dppf · CH ₂ Cl ₂	1,1'-bis(difenylfosfino)ferrosen diklor palladium (II) Diklormetankompleks
Pd ₂ dba ₂	tris(dibensylidenacetone)dipalladium (0)
25 Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0)
THF	tetrahydrofuran
t-BuOK	kalium tert-butoksid

De følgende eksemplene illustrerer oppfinnelsen,

30

Eksempel 1: Fremstilling av naftalen-1-yl-(4-pentoksy-naftalen-1-yl)-metanon

(a) 20 g 1-naftol, 21,2 ml Net₃ og 1,7 g 4-dimetylamino-pyridin oppløses i 300 ml metylenklorid ved romtemperatur. Løsningen avkjøles til 10°C. 20,9 ml naftolylklorid i 100 ml metylenklorid tilsettes dråpevis i løpet av 15 minutter.

35

Konvensjonell opparbeiding gir naftalen-1-yl-(naftalenoksy-1-yl)-metanon.

- (b) 29,0 g naftalen-1-yl-(naftalenoksy-1-yl)-metanon tilsettes i porsjoner til en suspensjon av 15,3 g aluminiumklorid i 100 ml toluen og røres i 2 timer ved 140°C. Konvensjonell opparbeiding gir naftalen-1-yl-(4-hydrokso-naftalen-1-yl)-metanon,
- (c) 11,0 g naftalen-1-yl-(4-hydrokso-naftalen-1-yl)-metanon og 6,1 g kaliumkarbonat i 130 ml aceton røres i 15 minutter ved tilbakesløp. Deretter, i løpet av 2 minutter, tilsettes en løsnings av 6,8 ml 1-brompentan i 20 ml aceton og suspensjonen røres i ytterligere 22 timer ved tilbakesløp. Konvensjonell opparbeiding og påfølgende kromatografi gir naftalen-1-yl-(4-pentylkso-naftalen-1-yl)-metanon.
- Smeltepunkt: 72-75°C (propan-2-ol); HPLC retensjonstid (min): 8,15 [HPLC metode: Kingsorb 3 mikron C18 kolonne (30 x 4,6 mm). Gradienteluering: 10-100% acetonitril i 0,1% trifluoreddiksyre i vann i løpet av 7 minutter, deretter 100% acetonitril i løpet av 3 minutter].
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,02 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,62-7,50 (m, 6H), 6,68 (d, 1H), 4,19 (t, 2H), 2,0-1,94 (m, 2H), 1,6-1,54 (m, 2H), 1,49-1,44 (m, 2H), 0,99 (t, 3H).
MS m/z (%): 369,1 (M+H), 100; IR (ν, cm⁻¹): 1633 (C=O)
- I de følgende referanseeksemplene fremstilles forbindelser med formel I der R² er -O-(CH₂)₄CH₃.

Eks.	X	R ¹	R ³
2	-S-	naftyl	H
3	-S(O)-	naftyl	H
5	-P(O)(OCH ₃)-	naftyl	H
6	-P(O)(OH)-	naftyl	H
12	-S-	4-acetamidofenyl	H
13	-S(O) ₂ NH-	5,7-dimetyl-2,1,3-bensotiadiasol-4-yl	H
14	-P(O)(OH)-	4-metoksyfenyl	H

De følgende eksemplene av forbindelser med formel I der X er C(O) er fremstilt:

25

Eks.	R ¹	R ²	R ³
48	naftyl	-O-(CH ₂) ₃ CH ₃	8-OH
54	naftyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OH

De følgende eksemplene av forbindelser med formel I der X er C(O) og R³ er hydrogen er fremstilt.

Eks.	R ¹	R ²
81	Naftyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
83	4-amino-naft-1-yl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
84	4-dimetylamino-naft-1-yl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
87	3-amino-naft-1-yl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
88	kinolin-4-yl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
89	kinolin-3-yl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
90	kinolin-2-yl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
91	3-(dimetylamino)naftyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
92	kinolin-8-yl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
110	Naftyl	-O-(CH ₂) ₃ CH ₃
111	Naftyl	-O-(CH ₂) ₂ CH ₃
120	Naftyl	-NH-(CH ₂) ₃ CH ₃
127	Naftyl	-NH-(CH ₂) ₄ CH ₃
133	Naftyl	-N-(CH ₃)(CH ₂) ₃ CH ₃
134	Naftyl	-N-(CH ₃)(CH ₂) ₃ CH ₃
140	Naftyl	-O-(CH ₂) ₃ CH(CH ₃) ₂

- 5 I særdeleshet fremstilles forbindelsene ifølge de etterfølgende fremgangsmåtene:

Fremgangsmåte 1: Syntese av ketoner

Fremstillingen utføres ifølge eksempel 1 og er videre anvendbare i eksempel: 81, 110, 111, 140.

10

Referanseeksempel 2: Syntese av sulfider, sulfoner og sulfoksider

Anvendelig ved eks: 2, 3, 12.

- 15 (a) 1-jod-4-pentyloksy-naftalen: En løsning av 1-pentyloksy-naftalen (6,41 g, 29,9 mol) i acetonitril (120 ml) behandles med N-jodsuksinimid (10,1 g, 44,9 mmol) og røres i 6n timer ved 82°C. Etter avkjøling til romtemperatur fordeles reaksjonsblandingen mellom 1M KHCO₃ (185 ml) og toluen (2 x 185 ml). Den organiske fasen vaskes med vann, tørkes over Na₂SO₄ og konsentreres. Flash kromatografi (sykloheksan) ga 9,0 g (89%) av svake rødaktige krystaller. EI-MS (m/z) 340 (M⁺).

- (b) 1-(1-naftalensulfonyl)-4-pentyloksy-naftalen: En blanding av 1-jod-4-pentyloksy-naftalen (0,68 g, 2,0 mmol), t-BuOK (0,40 g, 3,0 mmol), 1-naftyltiol (0,48 g, 3,0 mmol), DPEfos (120 mg) og Pd₂dba₃ (80 mg) i toluen (16 ml) varmes i 2 timer ved 90°C. Etter avkjøling til romtemperatur vaskes reaksjonsblandingen med vann (16 ml) og filtreres over Hyflo. Den organiske fasen tørkes over Na₂SO₄ og konsentreres. Flash kromatografi (sykloheksan/acetone) ga 0,62 g (80%) av fargeløse krystaller.
- (c) 1-(1-naftalensulfanyl)-4-pentyloksy-naftalen: En løsning av 1-(1-naftalensulfanyl)-4-pentyloksy-naftalen (112 mg, 0,3 mmol) i DCM (3 ml) røres med MCPBA (74 mg, 0,3 mmol) i 2 timer ved 0°C. Reaksjonsblandingen fordeles mellom DCM (3 ml) og 1M KHCO₃ (6 ml). Den organiske fasen vaskes med vann (3 ml), og tørkes over Na₂SO₄ og konsentreres. Flash kromatografi (sykloheksan/acetone) ga 94 mg (80%) av fargeløse krystaller.
- (d) 1-(1-naftylsulfonyl)-4-pentyloksy-naftalen: En løsning av 1-(1-naftalensulfanyl)-4-pentyloksy-naftalen (112 mg, 0,3 mmol) i DCM (3 ml) røres med MCPBA (148 mg, 0,9 mmol) i 2 timer ved 0°C og videre 2 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen fordeles mellom DCM (3 ml) og 1M KHCO₃ (6 ml). Den organiske fasen vaskes med vann (3 ml), tørkes over Na₂SO₄ og konsentreres. Flash kromatografi (sykloheksan/acetone) ga 91 mg (73%) av fargeløse krystaller.

Referanseeksempel 3: Syntese av fosfonsyreestere

Anvendelige ved eks.: 5, 6, 14.

- (a) (4-pentyloksy-naftalen-1-yl)-fosfinsyre metyl ester: En løsning av tørr, krystallinsk H₃PO₂ (1,46 g, 21,9 mmol) i toluen/THF (1:1, 11 ml) behandles med HC(OMe)₃ (9,6 ml, 87,7 mmol) og røres i 1 time ved 0°C og videre 2 timer ved romtemperatur. Blandingen tilsettes til en løsning av 1-jod-4-pentyloksy-naftalen (3,65 g, 10,7 mmol) og Net₃ (1,64 ml, 11,8 mmol) i acetonitril (27 ml). Etter tilsetning av (Ph₃P)₂PdCl₂ (376 mg, 0,54 mmol) varmes reaksjonsblandingen ved 90°C i 4 timer. Etter avkjøling til romtemperatur konsentreres reaksjonsblandingen. Flash kromatografi (DCM/metanol) gir 2,16 g (69%) av brunaktig olje. EI-MS (m/z) 292 (M⁺).
- (b) Naftalen-1-yl-(4-pentyloksy-naftalen-1-yl)-fosfinsyre metyl ester: En blanding av (4-pentyloksy-naftalen-1-yl)-fosfinsyre metyl ester (339 mg, 1,2 mmol), Net₃ (0,18 ml, 1,3 mmol), 1-naftyljodid (0,17 ml, 1,2 mmol), DPEfos (81 mg) og Pd₂dba₃ (60 mg) i acetonitril (3 ml) varmes ved 90°C i 3 timer. Etter avkjøling til romtemperatur fordeles reaksjonsblandingen mellom vann (6 ml) og toluen (2 x 6 ml). De forenede

organiske fasene vaskes med vann (6 ml), tørkes over Na_2SO_4 og konsentreres. Flash kromatografi (DCM/metanol) gir 246 mg (50%) av en svakt gul olje.

- (c) Naftalen-1-yl-(4-pentyloksi-naftalen-1-yl)-fosfinsyre: En løsning av naftalen-1-yl-(4-pentyloksi-naftalen-1-yl)-fosfinsyre metyl ester (156 mg, 0,38 mmol) i acetonitril (1,5 ml) behandles med trimetylsilyl jodid (0,1 ml, 0,75 mmol) og røres ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen fordeles mellom 1M Na_2CO_3 (4 ml) og toluen (4 ml). Vannfasen surgjøres med HCl-løsning (1,5 ml) og ekstraheres med toluen (2 x 4 ml). De forenede ekstraktene tørkes over Na_2SO_4 og konsentreres. Flash kromatografi (DCM/metanol(NH_3)) gir 127 mg (83%) som et fargeløst skum.

Referanseeksempel 5: Syntese av sulfonamider

Anvendelig for Eks.: 13.

- (a) 4-pentyloksi-naftalen-1-sulfonsyre, natriumsalt: En blanding av 4-hydroksy-naftalen-1-sulfonsyre (14,07 g, 40 mmol), NaOH (3,2 g, 80 mmol), n-pentylbromid (10 ml, 80 mmol) og DMSO (200 ml) røres ved 60°C i 2 timer. Etter avkjøling til romtemperatur behandles reaksjonsblandingen med vann (400 ml) og nøytraliseres med 6 N HCl (15 ml). Etter røring ved 0°C i 30 minutter samles produktet opp ved filtrering, vaskes med vann og tørkes under vakuum til å gi 12,6 g (100%) av fargeløse krystaller. Smp. 275-285°C.
- (b) 1-(4-pentyloksi-naftalen-1-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin: En blanding av 4-pentyloksi-naftalen-1-sulfonsyre, natriumsalt (147 mg, 0,5 mmol) og DCM (3 ml) behandles med tionylklorid (43 μl , 0,6 mmol) og røres ved romtemperatur i 30 minutter. Den oppnådde klare løsningen behandles med DIEA (86 μl , 0,5 mmol) og 1,2,3,4-tetrahydrokinolin (95 μl , 0,75 mmol) og røres ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen fordeles mellom vann (3 ml) og DCM (2 x 3 ml). Den organiske fasen vaskes med vann (3 ml), tørkes over Na_2SO_4 og konsentreres. Flash kromatografi (toluen) gir 79 mg (39%) av en fargeløs olje.

Eksempel 10: Friedel-Craft syntese av bis-arylketoner

Anvendelig for eks.: 48, 83, 84, 87, 88, 89, 90, 91.

- (4-fluornaftalen-1-yl)-(4-pentyloksynaftalen-1-yl)metanon: En rørt blanding av 4-fluor-1-naftonsyre (0,5 g, 2,63 mmol) i vannfri DCM (10 ml) behandles ved romtemperatur med oksalyklorid (0,52 g, 4,1 mmol) etterfulgt av noen få dråper av vannfri DMF. Med en gang bobling avtar avkjøles den klare løsningen til 4°C i et isbad, og aluminiumklorid (0,7 g, 5,25 mmol) tilsettes i en porsjon. Etter røring ved 4°C i 20 minutter tilsettes 1-pentyloksi-naftalen (0,563 g, 2,63 mmol), og reaksjonsblandingen

varmes gradvis til romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen fordeles mellom etylacetat (50 ml) og vann (250 ml) og ekstraheres. Den vandige fasen vaskes i tillegg med ny etylacetat (2 x 50 ml). De forenede organiske fasene ble tørket (vandig MgSO_4), filtrert og konsentrert under vakuum. Resten renses ved kromatografi på silikagel for å benytte et Biotage apparatur (Dyax Corp.) og sykloheksan:etylacetat (9:1) som eluent til å gi det ønskede produktet (0,996 g, 98%).

Eksempel 11: Syntese av alkylamino bis-arylketoner

Anvendbar for eks.: 120, 127, 133, 134.

- 10 (a) Trifluormetansulfonsyre 4-(naftalen-1-karbonyl)-naftalen-1-yl-ester: Trifluormetansulfonanhydrid (3,1 ml, 18,43 mmol) tilsettes langsomt til en løsning av (4-hydroksynaftalen-1-yl)-naftalen-1-yl metanon (5,0 g, 16,76 mmol) i pyridin (15 ml) ved 0°C under inert atmosfære. Reaksjonsblandingen røres ved 0°C i 30 minutter og blir deretter varmet til romtemperatur i løpet av 24 timer. Reaksjonsblandingen helles over i vann og ekstraheres tre ganger med DCM. De forenede organiske ekstraktene vaskes sekvensielt med vann, fortynnet vandig HCl -løsning, vann og saltoppløsning. Den organiske fasen tørkes over vannfri MgSO_4 og konsentreres under vakuum. Resten renses med flash kromatografi (10% eter/sykloheksan) til å gi det ønskede produktet (5,56 g, 77%).
- 15 (b) Naftalen-1-yl-(4-butylaminonaftalen-1-yl)metanon: En løsning av trifluormetansulfonsyre 4-(naftalen-1-karbonyl)-naftalen-1-yl ester (308 mg, 0,716 mmol) og n-butylamin (62,8 mg, 0,859 mmol) i vannfri toluen (3 ml) tilsettes til en blanding av palladium (II) acetat (3,2 mg, 0,014 mmol), BINAP (10 mg, 0,016 mmol) og natrium t-butoksid (96 mg, 1,002 mmol.) under inert atmosfære. Blandingen varmes ved 80°C i 4 timer. Under avkjøling fortynnes blandingen med etylacetat og filtreres gjennom Celite filterhjelpemiddel. Filtratet fordampes under vakuum til å gi en rødbrun fast rest. Dette renses ved flash kromatografi (10% eter/sykloheksan) til å gi det ønskede produktet (85 mg, 34%) og 30 mg av gjenvunnet utgangsmateriale.
- 20 (c) [4-{butyl-(2-morfolin-4-yletyl)amino}-naftalen-1-yl]-naftalen-1-yl metanon: En løsning av naftalen-1-yl-(4-butylaminonaftalen-1-yl) metanon (65 mg, 0,18 mmol) i vannfri DMF (4 ml) under inert atmosfære behandles med NaH (60%, 28,8 mg, 0,72 mmol). Etter 20 minutter tilsettes N-(2-kloretyl)morfolin hydroklorid (37 mg, 0,2 mmol) i en porsjon og reaksjonsblandingen røres ved 80°C i 2 timer. Etter avkjøling til romtemperatur fordeles reaksjonsblandingen mellom vann og etylacetat. De forenede organiske fasene tørkes over vannfri MgSO_4 og konsentreres under vakuum. Flash kromatografi (sykloheksan/etyl
- 25
- 30
- 35

acetat) gir 29 mg (34%) av det ønskede produktet og 26 mg av gjenvunnet utgangsmateriale.

(d) Trifluormetansulfonsyre 8-(naftalen-1-karbonyl)-5-pentyloksynaftalen-2-yl ester: En løsning av (7-hydroksy-4-pentyloksynaftalen-1-yl)naftalen-1-yl metanon (1,2 g, 3,13 mmol) i vannfri pyridin (12 ml) behandles ved romtemperatur med trifluormetansulfonanhydrid (0,88 g, 3,13 mmol) og blandingen røres under nitrogen i 48 timer. Løsningsmidlet fjernes under redusert trykk og resten fortynnes med natriumhydrogenkarbonatløsning og ekstraheres to ganger med etylacetat. De forenede organiske ekstraktene vaskes med vann, tørkes (MgSO_4) og løsningsmidlet fjernes under redusert trykk. Resten renses ved kromatografi på silika (sykloheksan:etylacetat 9:1) til å gi det ønskede produktet (1,0 g, 67%).

(e) [7-(4-metylpiperasin-1-yl)-4-pentyloksynaftalen-1-yl]naftalen-1-yl metanon: En rørt løsning av trifluormetansulfonsyre 8-(naftalen-1-karbonyl)-5-pentyloksynaftalen-1-yl ester (40 mg, 0,084 mmol), N-metylpiperasin (20 mg, 0,2 mmol) sesiumkarbonat (38 mg, 0,12 mmol), palladium (II) acetat (2 mg, 10 mol%) og BINAP (8 mg, 15 mol%) i vannfri dioksan (0,5 ml) varmes ved 80°C under en argon atmosfære i 30 timer. Blandingens avkjøles til romtemperatur, fortynnes med vann og ekstraheres med etylacetat tre ganger. De forenede organiske ekstraktene vaskes med vann, tørkes (MgSO_4) og løsningsmidlet fjernes under redusert trykk. Resten renses ved HPLC. Alle fraksjoner som inneholder produkt gjøres basisk med natriumhydrogenkarbonat og ekstraheres med etylacetat. De organiske ekstraktene forenes, tørkes (MgSO_4) og fordampes til å gi produktet som den frie basen (12 mg, 31%).

Eksempel 12: Syntese av substituert bis-arylketoner

Anvendbar for eks.: 54.

(a) 8-(naftalen-1-karbonyl)-5-pentyloksynaftalen-2-karbonitril: En rørt blanding av trifluormetansulfonsyre 8-(naftalen-1-karbonyl)-5-pentyloksynaftalen-2-yl ester (1,0 g, 2,09 mmol), sinksyamid (0,294 g, 2,52 mmol) og $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,121 mg, 0,1 mmol, 5 mol%) i vannfri DMF (10 ml) varmes under en argonatmosfære ved 90°C i 3 timer. Blandingens avkjøles til romtemperatur, fortynnes med vann og ekstraheres tre ganger med etylacetat, og uløselig materiale filtreres fra gjennom Celite filterhjelpemiddel. De forenede organiske ekstraktene vaskes med vann, tørkes (MgSO_4) og løsningsmidlet fjernes under redusert trykk. Resten renses ved kromatografi over silikagel (sykloheksan: etylacetat 9:1) til å gi det ønskede produktet (0,53 g, 65%).

- (b) Diallyl-(4-brom-3-fluorfenyl)amin: En rørt blanding av 4-brom-(3-fluoranilin (17,47 g, 91,9 mmol), allylbromid (23,72 g, 251,1 mmol) og kaliumkarbonat (26,7 g, 193,5 mmol) i aceton (200 ml) kjøres med tilbakeløp i 24 timer. Løsningsmidlet fjernes under redusert trykk og resten fortynnes med vann og ekstraheres to ganger over i etylacetat. De forenede organiske ekstraktene vaskes med vann, tørkes (MgSO₄) og fordampes under vakuum. Resten renses ved kromatografi over silikagel (sykloheksan) til å gi det ønskede produktet (15,27 g, 62%).
- (c) Diallyl-(11-oksatripsyklo[6.2.1.0_{2,7}]undeka-2,4,6,9-tetraen-4-yl)amin: En rørt løsning av diallyl-(4-brom-3-fluorfenyl)amin (15,55 g, 57,6 mmol) i vannfri eter (30 ml) og vannfri furan (30 ml) behandles med en løsning av n-butyllitium i heksaner (36 ml, 57,6 mmol; 1,6 M løsning) ved -70°C under en argonatmosfære. Etter en time varmes blandingen til romtemperatur og røres i ytterligere 4 timer. Blandingens avkjøles med vann og ekstraheres tre ganger over i etylacetat. De forenede organiske ekstraktene vaskes med saltoppløsning, tørkes (MgSO₄) og løsningsmidlet fjernes under redusert trykk. Resten renses ved kromatografi på silikagel (initiell eluent sykloheksan, slutteluent sykloheksan:etylacetat 19:1) til å gi det ønskede produktet (5,4 g, 39%).
- (d) 7-diallylaminonafalen-1-ol: En rørt løsning av diallyl-(11-oksatripsyklo[6.2.1.0_{2,7}]undeka-2,4,6,9-tetraen-4-yl)amin (4,48 g, 18,74 mmol) i metanol (45 ml) og konsentrert saltsyre (4,5 ml) kjøres med tilbakeløp i 5 timer. Løsningsmidlet fjernes under redusert trykk og resten fortynnes med vann, nøytraliseres med fast natriumhydrogenkarbonat og ekstraheres tre ganger med etylacetat. De forenede ekstraktene vaskes med saltoppløsning, tørkes (MgSO₄) og løsningsmidlet fjernes under redusert trykk. Resten renses ved kromatografi på silikagel (initiell eluent sykloheksan, slutteluent sykloheksan:etylacetat 19:1) til å gi det ønskede produktet (3,67 g, 82%).
- (e) Diallyl-(8-pentyloksynaftalen-2-yl)amin: Til en rørt løsning av n-pentanol (0,18 g, 2,1 mmol) og trifenylfosfin (0,55 g, 2,1 mmol) i vannfri THF (10 ml) tilsettes en løsning av 7-diallylaminonafalen-1-ol (0,5 g, 2,1 mmol) og DIAD (0,45 ml, 2,1 mmol) i vannfri THF (10 ml). Etter røring over natten fortynnes blandingen med saltoppløsning og ekstraheres tre ganger med etylacetat. De forenede organiske ekstraktene vaskes med saltoppløsning, tørkes (MgSO₄) og fordampes til tørrhet. Resten renses ved kromatografi på silikagel (initiell eluent sykloheksan, slutteluent sykloheksan:etylacetat 98:2) til å gi det ønskede produktet (0,28 g, 43%).
- (f) (6-diallylamino-4-pentyloksynaftalen-1-yl) naftalen-1-yl metanon: Til en rørt suspensjon av vannfri aluminiumklorid (0,24 g, 1,81 mmol) i vannfri DCM (30 ml) tilsettes naftoylklorid (0,205 ml, 1,36 mmol) ved 0°C under en nitrogen atmosfære.

Etter 15 minutter tilsettes en løsning av diallyl-(8-pentyloksynaftalen-2-yl)amin (0,28 g, 0,906 mmol) i vannfri DCM (5 ml) dråpevis og blandingen varmes til romtemperatur og røres under nitrogen over natten. Blandingens vaskes med mettet natriumhydrogenkarbontløsning (pH 8), og den vandige fasen ekstraheres ytterligere tre ganger med dietyleter. De organiske fasene forenes, vaskes med vann, tørkes (MgSO₄) og løsningsmidlet fjernes under redusert trykk. Resten renses ved kromatografi på silikagel (initieel eluent sykloheksan, slutteluent sykloheksan: etylacetat 98:2) til å gi det ønskede produktet (0,32 g, 75%).

- (g) 5-pentyloksynaftalen-2-ol: En rørt blanding av naftalen-1,6-diol (10,0 g, 62,5 mmol), 1-brompentan (7,75 ml, 62,5 mmol) og natriumhydroksid (2,5 g, 62,5 mmol) i DMSO (100 ml) varmes ved 100°C i 6 timer. Etter avkjøling til romtemperatur fortynnes blandingen med vann og ekstraheres tre ganger over i etylacetat. De forenede ekstraktene vaskes flere ganger med vann, tørkes (MgSO₄) og løsningsmidlet fjernes under redusert trykk. Resten renses ved kromatografi med silikagel (initieel eluent sykloheksan:etylacetat 97:3; slutteluent sykloheksan:etylacetat 90:10) til å gi en ikke-separerbar blanding av det ønskede produktet og den isomere 6-pentyloksynaftalen-1-ol (6,18 g, 43%) hvor først det dobbelt alkylerte produktet 1,6-bis(pentyloksy)naftalen er eluert fra.
- (h) Eddiksyre 5-pentyloksynaftalen-2-yl ester: En rørt løsning av 5-pentyloksynaftalen-2-ol/6-pentyloksynaftalen-1-ol (6,18 g, 26,8 mmol) i DCM (100 ml) i nærvær av Net₃ (4,4 ml, 31,6 mmol) behandles dråpevis ved 0°C med en løsning av acetylklorid (2,24 ml, 31,5 mmol) i DCM (30 ml). Etter oppvarming til romtemperatur og røring i 3 timer vaskes reaksjonsblandingen med saltoppløsning, tørkes (MgSO₄) og løsningsmidlet fjernes under redusert trykk. Resten renses ved kromatografi på silikagel (1,5% etylacetat i sykloheksan) til å gi det ønskede produktet (4,56 g, 56%) som den isomere eddiksyre 6-pentyloksynaftalen-1-yl esteren (1,0 g, 13%).
- (i) Eddiksyre 8-(naftalen-1-karbonyl)-5-pentyloksynaftalen-2-yl ester: Til en rørt suspensjon av vannfri aluminiumklorid (4,42 g, 33,09 mmol) i vannfri DCM (290 ml) ved 0°C under nitrogen tilsettes dråpevis en løsning av naftoylklorid (3,7 ml, 24,8 mmol) i vannfri DCM (35 ml). Etter 15 minutter tilsettes en løsning av eddiksyre 5-pentyloksynaftalen-2-yl ester (4,5 g, 16,54 mmol) i vannfri DCM (70 ml), og reaksjonsblandingen blir varmet til romtemperatur og røres i 20 timer. Blandingens vaskes med mettet natriumhydrogenkarbonatløsning, fasene separeres og DCM fjernes under redusert trykk. Resten tas opp i dietyleter og vaskes med vann, tørkes (MgSO₄) og løsningsmidlet fjernes under redusert trykk. Rensing ved kromatografi på silikagel (1-3% etylacetat i sykloheksan) gir det ønskede produktet

(4,8 g, 68%) og naftalen-1-karboksylysyre 8-(naftalen-1-karbonyl)-5-pentylloksynaftalen-2-yl ester (2,1 g), fremkommer fra naftoylutsifting av acetylgruppen.

- (j) (7-hydroksy-4-pentylloksynaftalen-1-yl) naftalen-1-yl metanon: En rørt løsning av eddiksyre 8-(naftalen-1-karbonyl)-5-pentylloksynaftalen-2-yl ester (4,8 g, 11,2 mmol) og naftalen-1-karboksylysyre 8-(naftalen-1-karbonyl)-5-pentylloksynaftalen-2-yl ester (2,1 g, 3,9 mmol) i metanol (70 ml) i nærvær av 5M NaOH løsning (20 ml) kjøres med tilbakeløp i 3 timer. Etter avkjøling til romtemperatur fortynnes blandingen med vann, surgjøres med eddiksyre og ekstraheres tre ganger over i etylacetat. De forenede ekstraktene vaskes med vann, tørkes (MgSO_4) og løsningsmidlet fjernes under redusert trykk. Resten omkrystalliseres fra etylacetat til å gi det ønskede produktet (3,7 g, 64%) som et lysgult fast stoff.

Eksempel 13: Syntese av aryl-heteroarylketoner

Anvendbar for eks.: 92.

- (a) Isokinolin-1-yl(4-pentylloksynaftalen-1-yl)metanon: Til en løsning av 1-jod-4-pentylloksynaftalen (419 mg, 1,232 mmol) i THF (8 ml) ved -78°C (acetone/tørr isbad) tilsettes n-BuLi (0,99 ml, 2,5 M i heksaner) dråpevis. Et gult bunnfall kommer til syne etter noen få minutter. Etter røring i 30 minutter tilsettes en løsning av isokinolin-1-karbonitril (210 mg, 1,364 mmol) i THF (2 ml) dråpevis med en sprøyte til å gi en dyp rød løsning. Reaksjonsblandingen trekkes ut fra det kalde badet og varmes til romtemperatur i løpet av 3 timer. En levende blå løsning oppnås. Fortynnet svovelsyre (2,5 ml, 10% v/v) ble deretter tilsatt og blandingen røres i 45 minutter ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen fortynnes deretter med etylacetat og løsningen vaskes med mettet vandig natriumhydrogenkarbonat inntil den blir basisk (indikatorpapir), vandig natriumtiosulfat (x2) og saltoppløsning; tørkes over vannfri Na_2SO_4 og konsentreres på en roterende fordampner. Råmaterialet kromatograferes på sillikagel (gradient eluering: sykloheksan/etylacetat 9/1 deretter 5/1 deretter 2/1) til å gi tittelforbindelsen som en lysgul, viskøs olje (270 mg, 59%).
- (b) 4-pentylloksy-1-naftalen borsyre: Til en avkjølt (tørris/acetonebad) løsning av 1-jod-4-pentylloksynaftalen (0,993 g, 2,92 mmol) i THF (10 ml) under tørr argon tilsettes n-BuLi (2,5 M i heksaner, 2,4 ml, 6,0 mmol), dråpevis i en sprøyte. Reaksjonsblandingen blir mørkgul og et bunnfall kommer til syne. Etter 0,5 timer ved en kjølebadtemperatur tilsettes trimetylborat (0,66 ml, 5,8 mmol) dråpevis via en sprøyte. Reaksjonskolben fjernes fra kjølebadet og den gule fargen blekner til fargeløs etter noen få minutter. Etter 1,5 timer tilsettes svovelsyre (20% v/v, 3 ml) og den oppnådde suspensjonen fordeles mellom etylacetat og vann. Det organiske

laget vaskes med vandig natriumtiosulfat (x 2) og saltoppløsning, tørkes (vannfri Na₂SO₄) og fordampes på en roterende fordamper. Resten tas opp i et minimum volum av DCM og påføres en silikagelkolonne, som elueres med sykloheksan/etylacetat (1/1) til å gi borsyren (267 mg, 35%).

- 5 (c) (4-pentyløksynaftalen-1-yl)kinolin-8-yl metanon: Til en trehalset, flammetørket kolbe utstyrt med gassinnløp og skillevegg tilsettes 8-hydroksykinolin trifluor-
metansulfonat (122,8 mg, 0,442 mmol), 4-pentyløksy-1-naftalenborsyre (124,5
mg, 0,482 mmol), vannfri kaliumkarbonat (199,7 mg, 1,447 mmol),
PdCl₂dppf·CH₂Cl₂ kompleks (10,5 mg, 0,0128 mmol, Avocado) og natriumjodid
10 (150 mg). Reaksjonskolben evakueres (vakuum boks) og spyles med karbonmon-
oksid fra en ballong (3 sykluser). Anisol 3 ml tilsettes ved sprøyte og den rørte
oransje reaksjonsblanding plasseres i et forhåndsvarmet oljebad ved 80°C. Etter
3 timer tilsettes ytterligere anisol (1 ml) og reaksjonsblandingens henettes til røring
ved 80°C over natten. Reaksjonsblandingens som blir sort, blir avkjølt til rom-
15 temperatur og fortynnet med etylacetat og vann. Det organiske laget vaskes med
saltoppløsning (x2), tørkes over vannfri Na₂SO₄, og konsentreres på en roterende
fordamper. Råmaterialet kromatograferes på silikagel (sykloheksan/etylacetat 5/1)
til å gi tittelforbindelsen som et grønn olje (52 mg, 32%).

20

KARAKTERISERENDE DATA

Forbindelser ifølge tabellene over er funnet å fremvise de følgende smeltepunktdata,
HPLC retensjonsdata [min] og/eller ionemasse:

Eks.	Smeltepunkt [°C]	Ionemasse (ion)
48	8,4, A	371,4 [M+H] ⁺
54	9,3, C	385,1 [M+H] ⁺
81	10,8, A	369,2 [M+H] ⁺
83	9,1, A	384,3 [M+H] ⁺
84	7,5, A	412 [M+H] ⁺
87	8,4, C	384,2 [M+H] ⁺
88	8,0, C	370,3 [M+H] ⁺
89	8,7, C	370,4 [M+H] ⁺
90	9,8, C	370,3 [M+H] ⁺
91	7,1, A	412,2 [M+H] ⁺
92	6,5, A	370,0 [M+H] ⁺

110	9,6, A	354 M+
111	9,1, B	341 [M+H]+
120	9,3, B	354,3 [M+H]+
127	9,7, B	368 [M+H]+
133	9,8, B	368,4 [M+H]+
134	8,0, A	382,3 [M+H]+
140	8,0, A; 10,8, C	383,2 [M+H]+

* HPLC-betingelser A: Kingsorb 3 mikron C18 kolonne, 30 x 4,6 mm, gradient eluering 10 til 100% acetonitril i vann (+ 0,1% trifluoreddiksyre) i løpet av 10 minutter.

HPLC-betingelser D: Kingsorb 3,5 mikron C18 kolonne, 50 x 4,6 mm, gradient

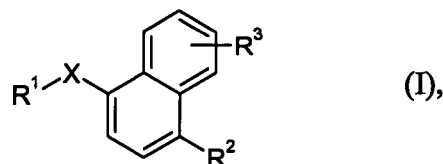
5 eluering 10 til 100% acetonitril i vann (+ 0,1% trifluoreddiksyre) i løpet av 10 minutter.

HPLC-betingelser C: Kingsorb 3 mikron C18 kolonne, 30 x 4,6 mm, gradient eluering 10 til 100% acetonitril i vann (+ 0,1% trifluoreddiksyre) i løpet av 12 minutter.

P a t e n t k r a v

1.

5 Forbindelse med formel I



der

10 X er -C(O)-;

R¹ er naftyl eventuelt substitueret med NR¹¹R¹² eller C₁-C₈alkoksy, der R¹¹ og R¹² er valgt fra hydrogen eller C₁-C₄alkyl; eller

R¹ er en kinolyldgruppe;

R² er valgt fra -O(C₁-C₈alkyl) og NR⁵R⁶, der R⁵ og R⁶ er valgt fra hydrogen og

15 C₁-C₈alkyl; og

R³ er valgt fra hydrogen, -OC(O)C₁-C₄alkyl eller OH;

på fri base- eller syreaddisjonssaltform.

2.

20 Forbindelse ifølge krav 1 med formel I, der X er -C(O)- og R¹, R² og R³ er som angitt i den påfølgende tabell

R ¹	R ²	R ³
naftyl	-O-(CH ₂) ₃ CH ₃	8-OH
naftyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OC(O)-metyl
naftyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OH
naftyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	H
4-amino-naft-1-yl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	H
4-dimetylamino-naft-1-yl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	H
4-metoksy-naft-1-yl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	H
3-amino-naft-1-yl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	H

R ¹	R ²	R ³
kinolin-4-yl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	H
kinolin-3-yl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	H
kinolin-2-yl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	H
3-(dimetylamino)naftyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	H
kinolin-8-yl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	H
naftyl	-O-(CH ₂) ₃ CH ₃	H
naftyl	-O-(CH ₂) ₂ CH ₃	H
naftyl	-NH-(CH ₂) ₃ CH ₃	H
naftyl	-NH-(CH ₂) ₄ CH ₃	H
naftyl	-N-(CH ₃)(CH ₂) ₃ CH ₃	H
naftyl	-N-(CH ₃)(CH ₂) ₄ CH ₃	H
naftyl	-O-(CH ₂) ₃ CH(CH ₃) ₂	H

på fri base- eller syreaddisjonssaltform.

3.

- 5 Forbindelse ifølge krav 1 med formel I, der X er -C(O)-, R¹ er naftyl, R² er -O(CH₂)₄CH₃, og R³ er hydrogen.

4.

- 10 Forbindelse ifølge krav 3 med formel I, der X er -C(O)-, R¹ er 1-naftyl, R² er -O(CH₂)₄CH₃, og R³ er hydrogen.

5.

- 15 Farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse som definert i krav 1 med formel I, på fri base- eller farmasøytisk akseptabel syreaddisjonssaltform, som aktiv ingrediens og minst en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel.