



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **328526**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07C 271/22 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61K 31/36 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/405 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/423 (2006.01)

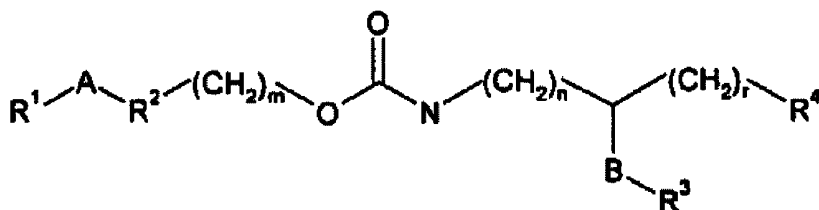
A61K 31/443 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01) m.flere

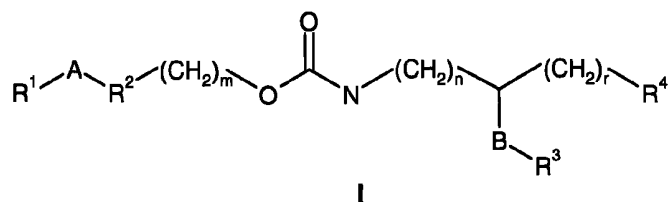
Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20024387	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2001.03.08 PCT/EP01/02597
(22)	Inng.dag	2002.09.13	(85)	Videreføringsdag	2002.09.13
(24)	Løpedag	2001.03.08	(30)	Prioritet	2000.03.16, US, 190129 2000.11.10, US, 247129
(41)	Alm.tilgj	2002.10.21			
(45)	Meddelt	2010.03.08			
(73)	Innehaver	F Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 BASEL, Sveits Richard Leo Courmoyer, 10 Coventry Court, San Francisco, CA 94127-1631, US-, USA Paul Francis Keitz, 750 Barbour Drive, Redwood City, CA 94062, US-, USA Dennis Mitsugu Yasuda, 56 Jim Elder Drive, US-CA95008 CAMPBELL, USA Alexander Victor Muehldorf, 756 Dona Avenue, Sunnyvale, CA 94087, US-, USA Lee Edwin Lowrie Jr, 3430 Warburton Avenue 18, Santa Clara, CA 95051, US-, USA Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig				
(54)	Benevnelse	Karboksytsyrederivater som IP-antagonister			
(56)	Anførte publikasjoner	EP A 902 018			
(57)	Sammendrag				

Foreliggende oppfinnelse angår forbindelser som generelt er IP-reseptorantagonister og som er representert ved Formel (I) hvor R^1 , R^2 og R^3 er hver uavhengig ved hver forekomst aryl eller heteroaryl, R^4 er -COOH eller tetrazolyl, A, B, m, n og r er som definert i beskrivelsen; eller individuelle isomerer, racemiske eller ikke-racemiske blandinger av isomerer eller farmasøytisk akseptable salter eller solvater derav. Oppfinnelsen angår videre farmasøytiske preparater inneholdende slike forbindelser, fremgangsmåter for deres fremstilling og anvendelse av dem som terapeutiske midler.



Foreliggende oppfinnelse angår forbindelser med den generelle formel



hvor

hvor

- 5 R^1 og R^3 er usubstituert fenyl eller fenyl substituert med én eller flere substituenten valgt fra C_1 - C_6 -alkyl, halogen, hydroksyl, C_1 - C_6 -alkoksy, C_1 - C_6 -alkylen-dioksy som danner en ring med 2 nabostående karbonatomer i fenylringen, aryl-sulfonylamino eller cyano;

R^2 er usubstituert eller substituert benzofuranyl;

- 10 R^4 er $-\text{COOH}$;

A er en enkeltbinding eller $-(\text{CH}_2)_p$;

m er 1;

p er 1, 2 eller 3;

n og r er 0; og

- 15 B er $-(\text{CH}_2)$;

eller en individuell isomer, en racemisk eller ikke-racemisk blanding av isomerer eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

- Det har overraskende blitt funnet at forbindelsene med formel I er spesielt anvendelige som prostaglandin IP (I_2 eller PGI_2) antagonister. Prostaglandiner eller prostanoider (PG'er) er en gruppe bioaktive forbindelser avledet fra membranfosfolipider og blir dannet fra 20-karboners essensielle fettsyrer inneholdende tre, fire eller fem dobbeltbindinger og en cyklopentanring. De faller i mange hovedklasser betegnet med bokstavene D, E, F, G, H eller I og de er skiller seg ut ved substituenten på cyklopentanringen. Hovedklassene er videre underdelt med indekser 1, 2 eller 3, som svarer til deres fettsyreforløpere. Således har PGI_2 en dobbelt ringstruktur og indeksen 2 indikerer at den er beslektet med arakidonsyre.
- 20
- 25

PGI₂ (også kjent som prostacyclin) virker på blodplater og blodkar ved å hemme aggregering og å forårsake vasodilatasjon og er antatt å være viktig for vaskulær homeostase. Det har vært foreslått at PGI₂ kan bidra til de antitrombogene egenskaper hos den intakte vaskulære vegg. PGI₂ er også tenkt å være en fysiologisk modulator for vaskulære tonus som motvirker virkningene til vasokonstriktorer. Betydningen av disse vaskulære virkninger blir fremhevet ved deltagelsen av PGI₂ i hypotensjon forbundet med septisk sjokk. Selv om prostaglandiner ikke synes å ha direkte effekter på vaskulær permeabilitet, øker PGI₂ markert ødemdannelse og leukocytinfiltrering ved å fremme blodstrømmen i den betente region. Derfor kan IP-reseptorantagonister forhindre tilstander forbundet med for sterk blødning så som, men ikke begrenset til, hemophili og blodstyrning, og kan lindre hypotensjon i forbindelse med septisk sjokk og kan redusere ødemdannelse.

Mange *in vivo* analgesi-undersøkelser på gnagere tyder på at PGI₂ spiller en vesentlig rolle i induksjon av hyperalgesi. Likeledes gir *in vitro* undersøkelser vesentlige tegn som tyder på at "PGI₂-preferring" (IP) reseptorer virker som viktige modulatorer for sensorisk neuronfunksjon (K. Bley *et al*, *Trends in Pharmacological Sciences* **1998**, 19(4), 141-147.). Siden IP-reseptorer i sensoriske neuroner blir koblet til aktivering av både adenylylcyclase og fosfolipase C og således cAMP-avhengig proteinkinase og proteinkinase C, kan disse reseptorer utøve kraftige virkninger på ionekanalaktivitet og således neurotransmitterfrigjøring. Bevis for en prominent rolle for IP-reseptorer ved inflammatorisk smerte er funnet ved nyere undersøkelser i transgene mus som mangler IP-reseptoren (T. Murata *et al.*, *Nature* **1997**, 388, 678-682).

I tillegg til å være mediatorer for hyperalgesi er prostaglandiner kjent for å dannes lokalt i blæren som respons på fysiologiske stimuli så som strekk av detrusor-glattmuskel, skader på vesikkelslimhinne og nervestimulering (K. Anderson, *Pharmacological Reviews* **1993**, 45(3), 253-308). PGI₂ er det viktigste prostaglandin frigjort fra menneskers blærer. Det er noe som tyder på at prostaglandiner kan være bindeleddet mellom detrusormuskelstrekk fremkalt av blærefylling, og aktivering av C-fiber-afferenter ved blæreoप्psvulming. Det har blitt foreslått at prostaglandiner kan medvirke i patofysiologien til blærelidelser. Derfor blir antagonister av prostaglandin IP-reseptorer forventet å være anvendelige ved behandling av slike tilstander.

Antagonister av IP-reseptorer er også forventet å finne anvendelse ved respiratoriske allergier hvor PGI₂ produksjon er til stede som respons på et allergen eller i respiratoriske tilstander så som astma.

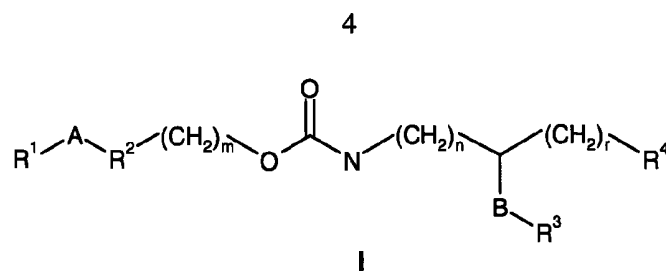
Ytterligere informasjon vedrørende til prostaglandiner og deres reseptorer er
 5 beskrevet i *Goodman & Gillman's, The Pharmacological Basis of Therapeutic Agents*, niende utgave, McGraw-Hill, New York, 1996, Kapittel 26, sidene 601-616.

Således er antagonist som selektivt kan behandle ovennevnte tilstander ved å virke på IP-reseptoren ønskelig.

I den følgende patentlitteratur er forbindelser beslektet med forbindelser med den
 10 generelle formel I eksemplifisert. US 5,250,517 tilhørende F. Hoffmann-La Roche AG beskriver visse N-hydroksyalkylaminosyreamid-derivater som inhibitorer av renin for behandling av hypertensjon. US 5,610,176 og US 5,981,755 tilhørende Warner-Lambert refererer til visse indolderivater anvendelige som tachykinin-reseptorantagonister. Visse 2-(arylfenyl)amino-imidazolinderivater er beskrevet som IP-antagonister i EP publisert
 15 søknad EP 902018 tilhørende F. Hoffmann-La Roche AG. PCT publisert søknad WO 97/19911 tilhørende Thomae beskriver visse aminosyrederivater som neuro-peptid Y-antagonister. Japanske patentsøknader JP 06184086 og JP 06072985 beskriver visse tetrazolylbifenylmetyllureaderivater som angiotensin II-antagonister. Tysk patentsøknad DE 1934783 tilhørende Farbenfabrik Bayer AG og Fransk patentsøknad FR 1554051
 20 tilhørende Ciba Ltd refererer til anvendelse av bifenylisopropoksykarbonyl-derivater som aminobeskyttelsesreagenser i syntesen av peptider.

Rollen til IP-prostanoidreseptorer ved inflammatorisk smerte er beskrevet i Bley *et al.*, *Trends in Pharmacological Sciences* **1998**, 19 (4), 141-147. Smith *et al.*, *British Journal of Pharmacology* **1998**, 124(3), 513-523 refererer til karakterisering av prostanoid
 25 reseptor-frembrakte responser i rotters sensoriske neuroner. Endret smertefølelse og inflammatorisk respons hos mus som mangler prostacyclin-reseptorer er beskrevet i Murata. *et al.*, *Nature* **1997**, 388 (6643), 678-682. Farmakologien til nedre urinveisglattmuskler og erektile penisvev er behandlet i Anderson *et al.*, *Pharmacological Reviews* **1993**, 45(3), 253-308. Coleman *et al.*, *Pharmacological Reviews* **1994**, 46(2), 205-229
 30 refererer til egenskaper, fordeling og struktur av prostanoidreseptorer og deres undertyper.

Gjenstander for foreliggende oppfinnelse er forbindelser omfattende den generelle formel



hvor

- R^1 og R^3 er usubstituert fenyl eller fenyl substituert med én eller flere substituenten
valgt fra C_1 - C_6 -alkyl, halogen, hydroksyl, C_1 - C_6 -alkoksy, C_1 - C_6 -alkylen-
dioksy som danner en ring med 2 nabostående karbonatomer i fenylringen,
aryl-sulfonylamino eller cyano;
- R^2 er usubstituert eller substituert benzofuranyl;
- R^4 er -COOH;
- A er en enkeltbinding eller $-(CH_2)_p$;
- m er 1;
- p er 1, 2 eller 3;
- n og r er 0; og
- B er $-(CH_2)_p$;

eller en individuell isomer, en racemisk eller ikke-racemisk blanding av isomerer eller et
farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

De følgende er eksempler på slike forbindelser:

- (R)-2-(5-fenyl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre
- (R)-3-(4-fluor-fenyl)-2-[5-(4-fluorfenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-
propionsyre
- (R)-3-(4-fluor-fenyl)-2-(5-fenylbenzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre
- (R)-2-[5-(4-metoksy-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre
- (R)-2-[5-(4-fluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre
- (R)-3-fenyl-2-(2-fenyl-benzofuran-5-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre
- 2-(5-fenyl-benzofuran-3-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre

- 3-(3-benzensulfonylamino-fenyl)-2-(5-fenyl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre
- (R)-2-[5-(4-klor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre
- (R)-2-[5-(3-fluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre
- 5 (R)-2-[5-(3-cyano-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre
- (R)-2-[5-(4-metyl-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre
- (R)-2-(2-benzyl-benzofuran-5-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre
- (R)-3-fenyl-2-(5-fenyl-2,3-dihydro-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre
- (R)-2-[5-(3-cyano-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-(4-fluor-fenyl)-
- 10 propionsyre
- (R)-2-(5-benzyl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre,
- (R)-2-[5-(3,5-difluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre
- (R)-2-[5-(2-fluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre
- (S)-3-(4-fluor-fenyl)-2-[5-(4-fluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-
- 15 propionsyre
- (R)-2-(5-benzyl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-3-(4-fluor-fenyl)-propionsyre
- (R)-2-[5-(2,3-difluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre
- (R)-3-(4-fluor-fenyl)-2-[5-(2-fluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-
- propionsyre
- 20 (R)-2-[5-(2-klor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-(4-fluor-fenyl)-
- propionsyre
- (R)-2-[5-(4-*tert*-butyl-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-(4-fluor-fenyl)-
- propionsyre
- (R)-3-(4-klor-fenyl)-2-[5-(4-fluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-
- 25 propionsyre
- (R)-3-(4-brom-fenyl)-2-[5-(4-fluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-
- propionsyre

- (R)-3-(4-fluor-fenyl)-2-[2-(4-fluor-fenyl)-benzofuran-5-ylmetoksykarbonylamino]-propionsyre
- (R)-3-(4-klor-fenyl)-2-(5-fenyl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre,
- (R)-3-(4-brom-fenyl)-2-(5-fenyl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre,
- 5 (R)-3-(3-fluor-fenyl)-2-[5-(4-fluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-propionsyre
- (R)-3-(3-fluor-fenyl)-2-(5-fenyl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre
- (R)-2-[5-(2,5-difluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre
- (R)-2-[5-(3,4-difluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre
- 10 (R)-2-[5-(2,5-difluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-(4-fluor-fenyl)-propionsyre
- (R)-2-[5-(3,4-difluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-(4-fluor-fenyl)-propionsyre
- (R)-2-[5-(3,5-difluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-(4-fluor-fenyl)-propionsyre eller
- 15 2-[5-(3,5-diklor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-(4-fluor-fenyl)-propionsyre.

- Et annet aspekt ved oppfinnelsen angår farmasøytiske preparater egnet for
- 20 administrering til et individ omfattende som en bestanddel en terapeutisk effektiv mengde av minst én forbindelse med formel I eller individuelle isomerer, racemiske eller ikke-racemiske blandinger av isomerer eller farmasøytisk akseptable salter eller solvater derav, i blanding med minst én farmasøytisk akseptabel bærer; mer foretrukket er den minst éne forbindelse egnet for administrering til et individ med en sykdomstilstand som blir hjulpet
- 25 ved behandling med en IP-reseptormodulator, og enda mer foretrukket er den minst éne forbindelse egnet for administrering til et individ som har en sykdomstilstand som blir hjulpet ved behandling med en IP-reseptorantagonist.

Et ytterligere aspekt angår anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av minst én forbindelse med den generelle formel I eller individuelle isomerer, racemiske eller ikke-

racemiske blandinger av isomerer eller farmasøytisk akseptable salter eller solvater derav for behandling eller forebygging av en sykdomstilstand.

Oppfinnelsen angår videre anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av minst én forbindelse med den generelle formel I eller individuelle isomerer, racemiske eller ikke-
 5 racemiske blandinger av isomerer eller farmasøytisk akseptable salter eller solvater derav til fremstilling av medikamenter for behandling eller forebygging av en sykdomstilstand som blir hjulpet ved behandling med en IP-reseptorantagonist.

I en foretrukket utførelsesform har denne sykdomstilstand tilknytning til urinrøret, respiratoriske tilstander, ødemdannelse eller hypotensive vaskulære sykdommer som kan
 10 hjelpes ved behandling med en IP-reseptorantagonist.

I en foretrukket utførelsesform er sykdomstilstanden forbundet med det nedre urinrør; mer foretrukket omfatter sykdomstilstanden blærelidelser forbundet med blære-
 utløpsobstruksjon og urininkontinens tilstander så som blæreutløpsobstruksjon,
 urininkontinens, redusert blærekapasitet, frekvens av sykkelig trang til vannlating,
 15 hastverksinkontinens, stressinkontinens, blærehyperreaktivitet, godartet prostatisk hypertrofi (BPH), prostatitis, detrusor hyperreflexia, urineringsfrekvens, nokturna, urineringshastverk, overaktiv blære, pelvisk hypersensitivitet, urethrit, pelvisk smertesyndrom, prostatodynia, cystitt eller idiopatisk blærehypersensitivitet.

I en annen foretrukket utførelsesform er sykdomstilstanden smerte, mer foretrukket
 20 omfatter sykdomstilstanden inflammatorisk smerte, nevropatisk smerte, kreftsmerte, akutt smerte, kronisk smerte, kirurgisk smerte, dental smerte, premenstruell smerte, vedvarende smerte, smerte på grunn av brannså, migrene eller clusterhodepiner, nevralgier, posttraumatiske skader, smerte forbundet med funksjonelle tarmlidelser så som irritert-tarmsyndrom, hyperalgesi eller komplekse regionale syndromer.

I en annen foretrukket utførelsesform er sykdomstilstanden inflammasjon; mer
 25 foretrukket omfatter sykdomstilstanden inflammasjon fra bakterielle, sopp- eller virale infeksjoner, revmatoid artritt, osteoartritt, kirurgi, blæreinfeksjon eller idiopatisk blære-inflammasjon, pelvisk hypersensitivitet, urethritt, prostatitt, prostatodynia eller konjunktivitt.

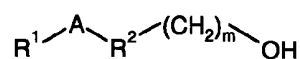
30 Ved en annen utførelsesform omfatter sykdomstilstanden respiratoriske tilstander fra allergier eller astma.

Ved en annen utførelsesform omfatter sykdomstilstanden ødemdannelse.

Ved en annen utførelsesform omfatter sykdomstilstanden tilstander forbundet med hypotensive vaskulære sykdommer, fortrinnsvis omfatter sykdomstilstanden tilbakegang av hypotensjon forbundet med septisk sjokk.

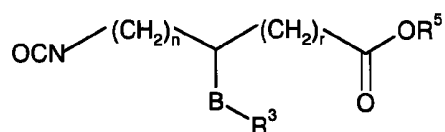
- Et annet aspekt ved oppfinnelsen angår en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med den generelle formel I eller individuelle isomerer, racemiske eller ikke-racemiske blandinger av isomerer eller farmasøytisk akseptable salter eller solvater derav som omfatter

a) omsetning av en forbindelse som har en generelle formel



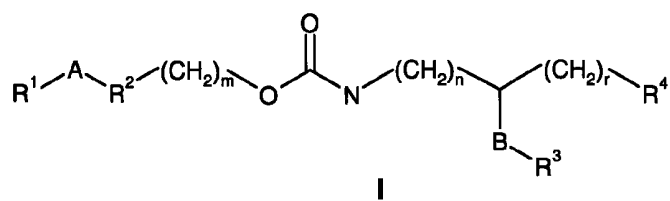
II

- med en forbindelse med den generelle formel



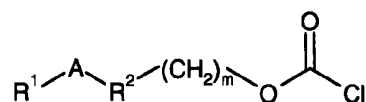
III

hvilket gir en forbindelse med den generelle formel



hvor R^5 er C_{1-4} -alkyl og R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, B, m, n og r er som definert her; eller

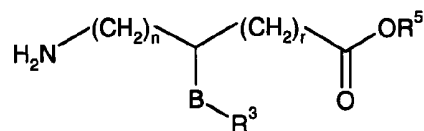
- b) omsetning av en forbindelse som har en generelle formel



IV

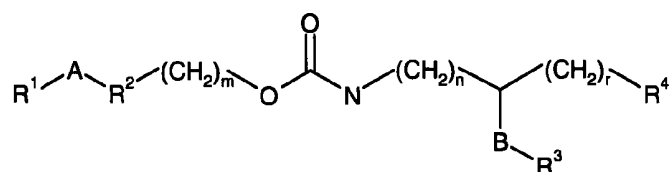
med en forbindelse med den generelle formel

9



V

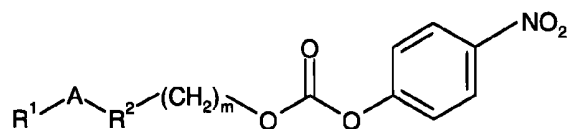
hvilket gir en forbindelse med den generelle formel



I

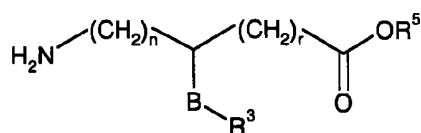
hvor R^5 er C_{1-4} alkyl og $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{A}, \text{B}, m, n$ og r er som definert her; eller

- 5 c) omsetning av en forbindelse som har en generelle formel



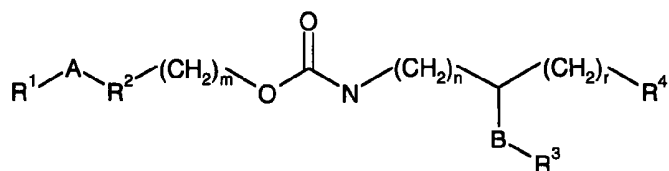
VI

med en forbindelse med den generelle formel



V

hvilket gir en forbindelse med den generelle formel



I

10

hvor R^5 er C_{1-4} alkyl og $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{A}, \text{B}, m, n$ og r er som definert her.

Hvis ikke annet er angitt i kravene har de følgende betegnelser anvendt i beskrivelsen definisjonene gitt nedenfor. Det må påpekes at som anvendt i beskrivelsen og

de medfølgende krav omfatter entallsformene "et" "en" og "-en" eller "-et" flere henvisninger hvis ikke sammenhengen klart tilsier noe annet.

"Alkyl" betyr den monovalente lineære eller forgrenete mettede hydrokarbonrest bestående utelukkende av karbon- og hydrogenatomer, som har fra ett til og med tolv karbonatomer hvis ikke annet er angitt. Eksempler på alkylrester omfatter metyl, etyl, propyl, isopropyl, isobutyl, *sek*-butyl, *tert*-butyl, pentyl, *n*-heksyl, oktyl, dodecyl og lignende.

"Lavere-alkyl" betyr den monovalente lineære eller forgrenete mettede hydrokarbonrest bestående utelukkende av karbon- og hydrogenatomer som har fra ett til og med seks karbonatomer hvis ikke annet er angitt. Eksempler på lavere-alkylrester omfatter metyl, etyl, propyl, isopropyl, *sek*-butyl, *tert*-butyl, *n*-butyl, *n*-pentyl, *n*-heksyl og lignende.

"Alkylen" betyr den divalente lineære eller forgrenete mettede hydrokarbonrest bestående utelukkende av karbon- og hydrogenatomer som har fra ett til og med seks karbonatomer hvis ikke annet er angitt. Eksempler på alkylenrester omfatter metylen, etylen, propylen, 2-metyl-propylen, butylen, 2-etylbutylen og lignende.

"Alkoksy" betyr resten -O-R, hvor R er en lavere-alkylrest som definert her. Eksempler på alkoksyrester omfatter metoksy, etoksy, isopropoksy og lignende.

"Alkoksykarbonyl" betyr resten R-O-C(O)-, hvor R er en lavere-alkylrest som definert her. Eksempler på alkoksykarbonylrester omfatter metoksykarbonyl, etoksykarbonyl, *sek*-butoksykarbonyl og lignende.

"Aryl" betyr den monovalente eller divalente aromatiske hydrokarbonrest bestående av én individuell ring eller én eller flere kondenserte ringer hvor minst én ring er aromatisk av natur, som eventuelt kan være substituert med én eller flere, fortrinnsvis én eller to substituenten uavhengig valgt fra lavere-alkyl, halogen, halogenalkyl, trifluormetyl, hydroksyl, hydroksyalkyl, lavere-alkoksy, lavere-alkoksykarbonyl, cyano, nitro, amino, mono- eller di-(lavere-alkyl)amino, lavere-alkyl-aminokarbonyl, aryl-aminokarbonyl, lavere-alkyl-karbonyl amino, aryl-karbonylamino, lavere-alkyl-sulfonylamino, aryl-sulfonylamino, lavere-alkyl-tio, lavere-alkyl-sulfonyl, aryl-sulfonyl, lavere-alkyl-aminosulfonyl og/eller aryl-amino-sulfonyl hvis ikke annet er angitt. Alternativt kan to atomer i nabostilling i arylringen være substituert med en alkylendioksygruppe som en metylendioksy eller etylendioksygruppe. Eksempler på monovalente arylrester omfatter

fenyl, naftyl, bifenyl, 1,3,-benzodioksolyl, 3-benzensulfonylamino- fenyl,1-fenyl-metanoyl-amino-fenyl; acetylaminofenyl, 3-nitrofenyl, *tert*-butyl fenyl, indanyl, 4-fluor-fenyl, antrakinolyl og lignende. Eksempler på bivalente arylrester omfatter fenylene, naftylene og lignende.

- 5 "Heteroaryl" betyr den mono- eller bivalente aromatiske karbocykliske rest som har én eller flere ringer som omfatter ett, to eller tre heteroatomer i ringen (valgt fra nitrogen, oksygen eller svovel) som eventuelt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra fortrinnsvis én eller to substituenten uavhengig valgt fra lavere-alkyl, halogen, halogenalkyl, trifluormetyl, hydroksyl, hydroksyalkyl, lavere-alkoksy, lavere-alkoksykarbonyl, cyano, nitro, amino, mono- eller di-(lavere-alkyl)amino, lavere-alkyl-aminokarbonyl, aryl-aminokarbonyl, lavere-alkyl-karbonylamino, aryl-karbonylamino, lavere-alkyl-sulfonylamino, aryl-sulfonylamino, lavere-alkyl-tio, lavere-alkyl-sulfonyl, aryl-sulfonyl, lavere-alkyl-aminosulfonyl eller aryl-aminosulfonyl hvis ikke annet er angitt. Eksempler på heteroarylrester omfatter imidazolyl, oksazolyl, tiazolyl, pyrazinyl, 10 pyridizanyl, tiofenyl, furanyl, pyrimidinyl, pyridinyl, kinolin-2,6-diyl, kinolinyl, isokinolinyl, 1,3-benzodioksol, benzofuranyl, benzofuran-2,5-diyl, benzofuran-3,5-diyl, 2,3-dihydrobenzofuran-2,5-diyl, benzotiofen-2,5-diyl, benzotiopyranyl, benzimidazol-2,5-diyl, benzoksazolyl-2,5-diyl, benzotiazolyl, benzopyranyl, indazolyl, indol-5-yl, indol-4-yl, indol-1-yl, indol-2,5-diyl, N-alkyl-indolyl, isoindolyl, kinolinyl, isokinolinyl, 20 naftyridinyl, så vel som bivalente rester derav og lignende.

"Halogen" betyr resten fluor, brom, klor og/eller jod.

"Amino" betyr resten $-NR'R''$, hvor R' og R'' er hydrogen eller en lavere-alkylrest som definert her. Eksempler på aminorester omfatter $-NH_2$, metylamino, dietylamino og lignende.

- 25 "Lavere-alkylsulfonyl" betyr resten $-SO_2R$, hvor R er en lavere-alkylrest som definert her. Eksempler på alkylsulfonylrester omfatter metylsulfonyl, etylsulfonyl og lignende.

"Arylsulfonyl" betyr resten $-SO_2R$, hvor R er en arylrest som definert her. Eksempler på arylsulfonylrester omfatter fenylsulfonyl, naftylsulfonyl og lignende.

- 30 "Lavere-alkylaminosulfonyl" betyr resten $-SO_2NHR$, hvor R er en lavere-alkylrest som definert her. Eksempler på alkylaminosulfonylrester omfatter metylaminosulfonyl, etylaminosulfonyl og lignende.

"Arylaminosulfonyl" betyr resten $-\text{SO}_2\text{NHR}$, hvor R er en arylrest som definert her. Eksempler på arylaminosulfonylrester omfatter fenylaminosulfonyl, naftylaminosulfonyl og lignende.

"Lavere-alkyl-sulfonylamino" betyr resten $-\text{NHSO}_2\text{R}$, hvor R er en lavere-alkylrest som definert her. Eksempler på alkylsulfonylaminorester omfatter metylsulfonylamino, propylsulfonylamino og lignende.

"Arylsulfonylamino" betyr resten $-\text{NHSO}_2\text{R}$, hvor R er en arylrest som definert her. Eksempler på arylsulfonylaminorester omfatter fenylsulfonylamino, naftylsulfonylamino og lignende.

"Mulig" eller "eventuelt" betyr at den deretter beskrevne hendelse eller omstendighet kan, men behøver ikke å forekomme og at beskrivelsen omfatter tilfeller hvor hendelsen eller omstendigheten forekommer og tilfeller hvor den ikke gjør det. For eksempel betyr "eventuell binding" at bindingen kan eller ikke kan være til stede og at beskrivelsen omfatter enkelt-, dobbelt- eller trippelbindinger.

"Utgående gruppe" betyr gruppen med betydningen som konvensjonelt blir forbundet med den i syntetisk organisk kjemi, dvs. et atom eller en gruppe som kan utskiftes under alkyleringsbetingelser. Eksempler på utgående grupper omfatter halogen, alkan- eller arylenesulfonyloksy, så som metansulfonyloksy, etansulfonyloksy, tiometyl, benzensulfonyloksy, tosyloksy og tienyloksy, dihalogenfosfinoyloksy, eventuelt substituert benzyloksy, isopropyloksy, acyloksy og lignende.

"Beskyttende gruppe" eller "beskyttelsesgruppe" betyr den gruppen som selektivt blokkerer et reaktivt sete i en multifunksjonell forbindelse slik at en kjemisk reaksjon kan utføres selektivt på et annet ubeskyttet reaktivt sete i betydningen som konvensjonelt forbindes med den i syntetisk kjemi. Visse prosesser ifølge foreliggende oppfinnelse avhenger av de beskyttende gruppene for å blokkere reaktive oksygenatomer til stede i reaktantene. Akseptable beskyttende grupper for alkoholiske eller fenoliske hydroksylgrupper som kan fjernes suksessivt og selektivt omfatter grupper beskyttet som acetater, halogenalkylkarbonater, benzyletere, alkylsilyleter, heterocyklyleter og metyl- eller alkyletere og lignende. Beskyttende eller blokkerende grupper for karboksylgrupper er lignende de som er beskrevet for hydroksylgrupper, fortrinnsvis *tert*-butyl-, benzyl- eller metylestere.

"Inert organisk løsningsmiddel" eller "inert løsningsmiddel" betyr løsningsmidler som er inerte under reaksjonsbetingelsene som er beskrevet i forbindelse dermed, omfattende for eksempel benzen, toluen, acetonitril, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamid, kloroform, metylenklorid eller diklormetan, dikloreten, dietyleter, 5 etylacetat, aceton, metyletylketon, metanol, etanol, propanol, isopropanol, *tert*-butanol, dioksan, pyridin og lignende. Hvis ikke det motsatte er spesifisert, er løsningsmidlene som blir anvendt i reaksjonene ifølge foreliggende oppfinnelse inerte løsningsmidler.

"Isomeri" betyr forbindelser som har identiske molekylærformler, men som avviker i naturen eller sekvensen av binding av deres atomer eller i anordningen av deres atomer i 10 rommet. Isomere som avviker i anordningen av deres atomer i rommet blir betegnet som "stereoisomere". Stereoisomerer som ikke er speilbilder av hverandre blir betegnet "diastereoisomere" og stereoisomere som er ikke-overleggbare speilbilder blir betegnet "enantiomere" eller noen ganger optiske isomere. Et karbonatom bundet til fire ikke-identiske substituenten blir betegnet er "chiralt senter".

15 "Chiral isomer" betyr en forbindelse med et chiralt senter. Den har to enantiomere former med motsatt chiralitet og kan foreligge enten som en individuell enantiomer eller som en blanding av enantiomere. En blanding inneholdende like mengder av individuelle enantiomere former med motsatt chiralitet blir betegnet som en "racemisk blanding". En forbindelse som har mer enn ett chiralt senter, har 2^{n-1} enantiomere par hvor n er antallet 20 chirale sentere. Forbindelser med mer enn ett chiralt senter kan foreligge som enten en individuell diastereomer eller som en blanding av diastereomerene, betegnet som en "diastereomer blanding". Når ett chiralt senter er til stede, kan en stereoisomer karakteriseres ved den absolutte konfigurasjon (R eller S) for dette chirale senter. Absolutt konfigurasjon angir anordningen i rommet for substituentene som er bundet til det chirale 25 senter. Substituentene bundet til det chirale center under betraktning rangeres i henhold til *Sekvensregelen* til Cahn, Ingold og Prelog. (Cahn et al. *Angew. Chem. Inter. Edit.* **1966**, 5, 385; errata 511; Cahn et al. *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn og Ingold *J. Chem. Soc.* (London) **1951**, 612; Cahn et al. *Experientia* **1956**, 12, 81; Cahn, J. *Chem. Educ.* **1964**, 41, 116).

30 "Geometriske isomere" betyr diastereomerene som på grunn av sin eksistens hindrer rotasjon rundt dobbeltbindinger. Disse konfigurasjoner blir differensiert i sine navn ved forstavelsene cis og trans eller Z og E, som indikerer at gruppene er på samme eller motsatt side av dobbeltbindingen i molekylet i henhold til Cahn-Ingold-Prelog reglene.

"Atrope isomerer" betyr isomere som foreligger på grunn av begrenset rotasjon forårsaket ved hindring av rotasjon av store grupper rundt en sentral binding.

"Hovedsakelig ren" betyr at minst ca. 90 molprosent, mer foretrukket minst ca. 95 molprosent og mest foretrukket minst ca. 98 molprosent av den ønskede enantiomer eller
5 stereoisomer foreligger sammenlignet med andre mulige konfigurasjoner.

"Farmasøytisk akseptable" betyr de som er anvendelige ved fremstilling av et farmasøytisk preparat som generelt er sikkert, ikke-toksisk og hverken biologisk eller på annen måte uønsket og omfatter det som er akseptabelt for veterinær- så vel som human-farmasøytisk anvendelse.

10 "Farmasøytisk akseptable salter" av en forbindelse betyr salter som er farmasøytisk akseptable, som definert her og som har den ønskede farmakologiske aktiviteten til stamforbindelsen. Slike salter omfatter: syreaddisjonssalter dannet med uorganiske syrer så som saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre og lignende; eller dannet med organiske syrer så som eddiksyre, benzensulfonsyre, benzosyre, (4-
15 hydroksybenzoyl)benzosyre, kamfersulfonsyre, p-klorbenzensulfonsyre, kannelsyre, sitronsyre, cyclopentanepropionsyre, etansulfonsyre, 1,2-etandisulfonsyre, fumarsyre, glucoheptonsyre, glukonsyre, glutaminsyre, glykolsyre, heksansyre, heptansyre, hydroksynatosyre, 2-hydroksyetansulfonsyre, melkesyre, laurylsvovelsyre, maleinsyre, eplesyre, malonsyre, mandelsyre, metansulfonsyre, 4-metylbicyklo[2.2.2]okt-2-en-1-
20 karboksylsyre, 4,4'-metylenbis(3-hydroksy-2-en-1-karboksylsyre), muconsyre, 2-naftalensulfonsyre, oksalsyre, 3-fenyl-propionsyre, propionsyre, pyrodruesyre, salicylsyre, stearinsyre, ravsyre, vinsyre, tertiær-butyleddiksyre, p-toluensulfonsyre, trimetyleddiksyre og lignende; eller salter dannet når et surt proton som er til stede i stamforbindelsen enten er erstattet med et metallion, f.eks. et alkalimetallion, et jordalkali-ion eller en aluminium-
25 ion; eller koordinerer med en organisk eller uorganisk base. Akseptable organiske baser omfatter dietanolamin, dicykloheksylamin, etanolamin, N-metylglucamin, trietanolamin, tromethamin, t-butylamin og lignende. Akseptable uorganiske baser omfatter aluminiumhydroksyd, kalsiumhydroksyd, kaliumhydroksyd, natriumkarbonat og natriumhydroksyd.

30 De foretrukne farmasøytisk akseptable salter er saltene dannet med natrium, kalium, litium, *t*-butylamin eller dicykloheksylamin.

Det skal forstås at alle referanser til farmasøytisk akseptable salter omfatter løsningsmiddeladdisjonsformer (solvater) eller krystallformer (polymorfe) som definert her av samme syreaddisjonssalt.

"Krystallformer" (eller polymorfer) betyr krystallstrukturer hvor en forbindelse kan
5 krystallisere i forskjellige krystallpakkingsanordninger, som alle har samme element-sammensetning. Forskjellige krystallformer har vanligvis forskjellige røntgendiffraksjonsmønstre, infrarøde spektra, smeltepunkter, densitet, hardhet, krystallform, optiske og elektriske egenskaper, stabilitet og oppløselighet. Omkrystalliseringsløsningsmiddel, krystalliseringshastighet, lagringstemperatur og andre faktorer kan forårsake at én
10 krystallform dominerer.

"Solvater" betyr løsningsmiddeladdisjonsformer som inneholder enten støkiometriske eller ikke-støkiometriske mengder av løsningsmiddel. Noen forbindelser har en tendens til å fastholde et fastlagt molart forhold av løsningsmiddelmolekyler i den krystallinske faste tilstand og danner således et solvat. Hvis løsningsmidlet er vann, er
15 solvatet som dannes et hydrat, når løsningsmidlet er en alkohol, er solvatet som dannes et alkoholat. Hydrater blir dannet ved kombinasjonen av ett eller flere molekyler vann med én av substansene hvor vannet beholder sin molekyllære tilstand som H_2O , idet en slik kombinasjon kan danne ett eller flere hydrater.

"Prodrug" betyr en farmakologisk inaktiv form av en forbindelse som må
20 metaboliseres in vivo, f.eks. med biologiske fluider eller enzymer av et individ etter administrering til en farmakologisk aktiv form av forbindelsen for å gi den ønskede farmakologiske effekt. Prodrugen kan metaboliseres før absorpsjon, i løpet av absorpsjon, etter absorpsjon eller på et spesifikt sete. Selv om metabolisme forekommer for mange forbindelser primært i leveren, kan nesten alle andre vev og organer, spesielt lungene,
25 utføre varierende grader av metabolisme. Prodrug-former av forbindelser kan anvendes for eksempel for å forbedre biotilgjengelighet, forbedre individets mottakelighet, så som ved maskering eller reduksjon av ubehagelige karakteristika så som bitter smak eller gastrointestinal irritabilitet, endre løseligheten så som for intravenøs anvendelse, gi forlenget eller forsinket frigjøring eller levering, forbedre lett formulering eller gi
30 setespesifikk levering av forbindelsen. Referanse til en forbindelse her omfatter prodrug-former av en forbindelse.

"Individ" betyr pattedyr og ikke-pattedyr. Pattedyr betyr hvilket som helst medlem av pattedyrklassen omfattende, men ikke begrenset til mennesker, ikke-humane primater

så som chimpanser og andre aper og halvaper; gårdsdyr så som kveg, hester, sauer, geiter og svin; husdyr så som kaniner, hunder og katter; laboratoriedyr omfattende gnagere, så som rotter, mus og marsvin; og lignende. Eksempler på ikke-pattedyr omfatter, men er ikke begrenset til, fugler og lignende. Betegnelsen "individ" betyr ikke en spesiell alder eller kjønn.

"Terapeutisk effektiv mengde" betyr en mengde av en forbindelse som, når den blir administrert til et individ for behandling av en sykdomstilstand, er tilstrekkelig til å bevirke slik behandling av sykdomstilstanden. Den "terapeutisk effektive mengde" vil variere avhengig av forbindelsen og sykdomstilstanden som behandles, alvorlighetsgraden av sykdommen som behandles, alderen og den relative helsen til individet, veien og administreringsformen, vurderingen til den behandlende lege eller veterinær og andre faktorer. "Farmakologisk effekt" som anvendes her omfatter effekter frembrakt i individet som git den tilsiktete virkning av en terapi. En farmakologisk effekt betyr at indikasjonene til individet som behandles forhindres, lindres eller reduseres.

"Sykdomstilstand" betyr hvilken som helst sykdom, tilstand, symptom eller indikasjon.

"Behandling av" eller "behandling" av en sykdomstilstand omfatter:

- (1) forhindring av sykdomstilstanden, dvs. som forårsaker at de kliniske symptomer på sykdomstilstanden ikke utvikles i et individ som kan utsettes for eller disponeres for sykdomstilstanden, men ennå ikke har opplevd eller viser symptomer på sykdomstilstanden.
- (2) hemning av sykdomstilstanden, dvs. stopper utviklingen av sykdomstilstanden eller dens kliniske symptomer, eller
- (3) lindring av sykdomstilstanden, dvs. som forårsaker temporær eller permanent regresjon av sykdomstilstanden eller dens kliniske symptomer.

"Modulator" betyr et molekyl, så som en forbindelse, som reagerer med et mål. Interaksjoner omfatter, men er ikke begrenset til, agonist, antagonist og lignende, som definert her.

"Antagonist" betyr et molekyl så som en forbindelse, et medikament, et enzyminhibitor eller et hormon, som reduserer eller forhindrer virkningen av et annet molekyl eller reseptorsete.

"Traume" betyr hvilket som helst sår eller skade. Traume kan gi for eksempel akutt og/eller kronisk smerte, inflammatorisk smerte og nevropatisk smerte.

"Smerte" betyr den mer eller mindre lokaliserte følelse av ubehag, lidelse eller pine som er et resultat av stimuleringen av spesialiserte nerve-ender. Det er mange typer av
 5 smerte, omfattende, men ikke begrenset til, lynsmerter, fantomsmerter, smertesting, akutt smerte, inflammatorisk smerte, nevropatisk smerte, kompleks regional smerte, nevralgi, nevropati og lignende (*Dorland's Illustrated Medical Dictionary*, 28nd utgave, W. B. Saunders Company, Philadelphia, Pa.). Målet for behandling av smerte er å redusere graden av smerte som et behandlet individ opplever.

10 "Nevropatisk smerte" betyr smerten som er et resultat av funksjonelle forstyrrelser og /eller patologiske endringer så vel som ikke-inflammatoriske lesjoner i det perifere nervesystem. Eksempler på nevropatisk smerte omfatter termisk eller mekanisk hyperalgesi, termisk eller mekanisk allodyni, diabetisk smerte, innekapslet smerte og lignende.

15 "Hyperalgesi" betyr smerten som er et resultat av en for høy følsomhet eller omfiendlighet.

"Allodyni" betyr smerten som er et resultat av en ikke-skadelig stimulus på huden. Eksempler på allodyni omfatter kald allodyni, tactil allodyni og lignende.

"Komplekse regionale smertesyndromer" betyr smerten som omfatter sympatisk
 20 refleksdystrofi, kausalgi, sympatetisk vedvarende smerte og lignende.

"Kausalgi" betyr den brennende smerte, ofte ledsaget av trofiske hudendringer, på grunn av skade i en perifer nerve.

"Nocicepsjon" betyr smerten sense. "Nociceptor" betyr at strukturen medierer nocicepsjon. Nocicepsjon kan være resultatet av en fysisk stimulus, så som, mekanisk,
 25 elektrisk, termisk eller en kjemisk stimulus. De fleste nociceptorer er enten i huden eller innvollsveggene.

"Analgesi" betyr lindring av smerte uten tap av bevissthet. Et "analgeticum" er et middel eller medikament anvendelig for lindring av smerte, igjen uten tap av bevissthet.

"Lidelser i urinrørret" eller "uropati" anvendt om hverandre med "symptomer i
 30 urinrørret" betyr de patologiske endringer i urinrørret. Eksempler på urinrørsforstyrrelser omfatter blæreutløpstilopping, urininkontinens, redusert blære-kapasitet, frekvens av

sykelig vannlating, vannlatingshastverk, stressinkontinens, blærehyperreaktivitet, godartet
 prostatisk hypertrofi (BPH), prostatita, detrusor hyperreflexia, urinhyp-pighet, nokturia,
 vannlatingstrang, overaktiv blære, pelvisk hypersensitivitet, inkontinenstvang, urethrit,
 prostatita, pelvisk smertesyndrom, prostatodyn, cystit og idiofaatisk blærehypersensitivitet
 5 og lignende.

"Overaktiv blære" eller "Detrusorhyperaktivitet" omfatter endringene symptomatisk
 manifestert som trang, hyppighet, redusert blærekapasitet, inkontinensepisoder og
 lignende; endringene som urodynamisk manifesteres som endringer i blærekapasitet,
 sykelig trang til vannlatingsterskel, ustabile blæresammentrekninger, sphincterisk
 10 spastisitet og lignende; og symptomene som vanligvis manifesteres i detrusor
 hyperreflexia (neurogen blære), ved tilstander så som utløp- obstruksjon, utløpsmangel,
 pelvisk hypersensitivitet eller i idiopatiske tilstander så som detrusorustabilitet og
 lignende.

"Utløpsobstruksjon" omfatter godartet prostatisk hypertrofi (BPH), "urethral
 15 stricture" sykdom, tumorer og lignende. Det blir vanligvis symptomatisk manifestert som
 obstruktiv (lave strømningshastigheter, vanskelighet med begynnelse av uriner og
 lignende) og irritative (hastverk, suprapub smerte og lignende).

"Utløpssvikt " omfatter urethral hypermobilitet, iboende sphincterisk mangel eller
 blandet inkontinens. Det er vanligvis symptomatisk manifestert som stressinkontinens.

20 "Pelvisk hypersensitivitet" omfatter pelvisk smerte, interstitiell (celle) cystitis,
 prostadynia, prostata, vulvadyni, urethrit, orchidalgi og lignende. Det blir symptomatisk
 manifestert som smerte, inflammasjon eller ubehag referert til pelvisk region og omfatter
 vanligvis symptomer på overaktiv blære.

Gjennom hele søknaden blir de følgende forkortelser anvendt med de følgende
 25 betydnings:

AcOH	Eddiksyre
AIBN	Azodiisobutyronitril
Alk	Alkyl
9-BBN	9-Borabicyklo[3.3.1]nonan
30 DMAP	4-dimetylaminopyridin
DMF	N,N-dimetylformamid

	DMSO	Dimetylsulfoksyd
	EtOAc	Etylacetat
	Hal	Halogen
	MeOH	Metanol
5	NBS	N-bromsuccinimid
	TBS	<i>tert</i> -butyldimetylsilyl
	TFA	Trifluoreddiksyre
	THF	Tetrahydrofuran

Generelt er nomenklaturen anvendt i denne søknad basert på AUTONOMTM v,4,0,
 10 et Beilstein Institute computerisert system for dannelsen av IUPAC systematisk
 nomenklatur.

For eksempel blir en forbindelse med formel I hvor R^1 , R^2 og R^3 er fenyl, R^4 er
 -COOH, A er -OCH₂-, B er -CH₂-, m og n er 1 og r er 0 betegnet
 2-(4-fenoksymetyl-benzylloksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre.

15 Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved metodene vist i de
 illustrative syntesereaksjonsskjemaer vist og beskrevet nedenfor.

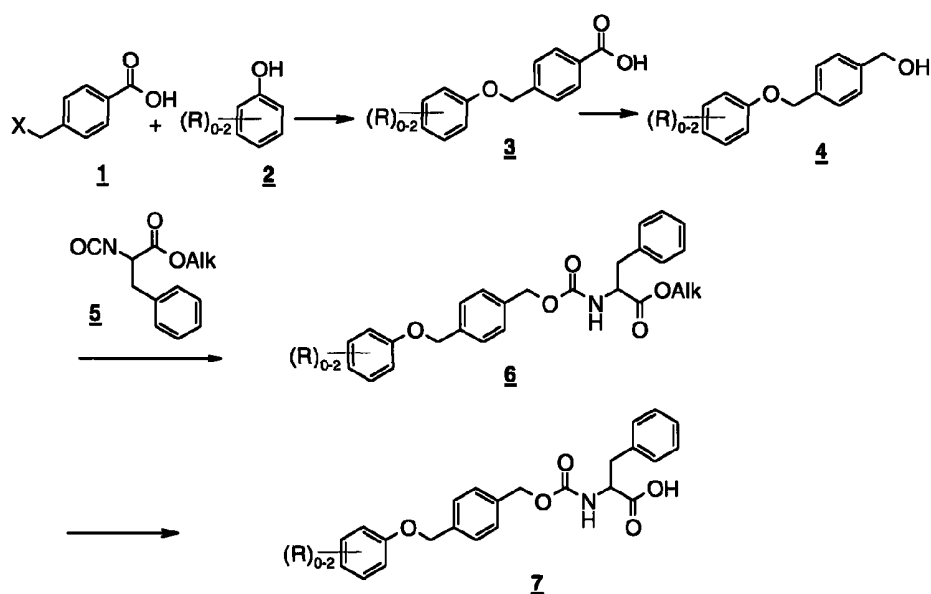
Utgangsmaterialene og reagensene som blir anvendt for fremstilling av disse
 forbindelser er generelt enten tilgjengelige fra kommersielle leverandører, så som Aldrich
 Chemical Co. eller blir fremstilt etter prosedyrer angitt i referanser så som *Fieser and*
 20 *Fieser's Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, **1991**, bind 1-15;
Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, **1989**, bind 1-5 og
 Supplementals; og *Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, **1991**, bind 1-40. De
 følgende syntesereaksjonsskjemaer er illustrerende for noen metoder hvorved
 forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan syntetiseres.

25 Utgangsmaterialene og mellomproduktene i syntesereaksjonsskjemaene kan
 isoleres og renses om ønsket ved anvendelse av konvensjonelle teknikker, omfattende
 filtrering, destillering, krystallisering, kromatografi og lignende. Slike materialer kan
 karakteriseres ved anvendelse av konvensjonelle metoder, omfattende fysikalske
 konstanter og spektraldata.

Hvis ikke det motsatte er angitt, finner reaksjonene beskrevet her fortrinnsvis sted ved atmosfærisk trykk over et temperaturområde fra ca. -78°C til ca. 150°C , mer foretrukket fra ca. 0°C til ca. 125°C .

Generelt kan forbindelsene med formel I fremstilles ved prosesser beskrevet i de følgende Reaksjonsskjemaer.

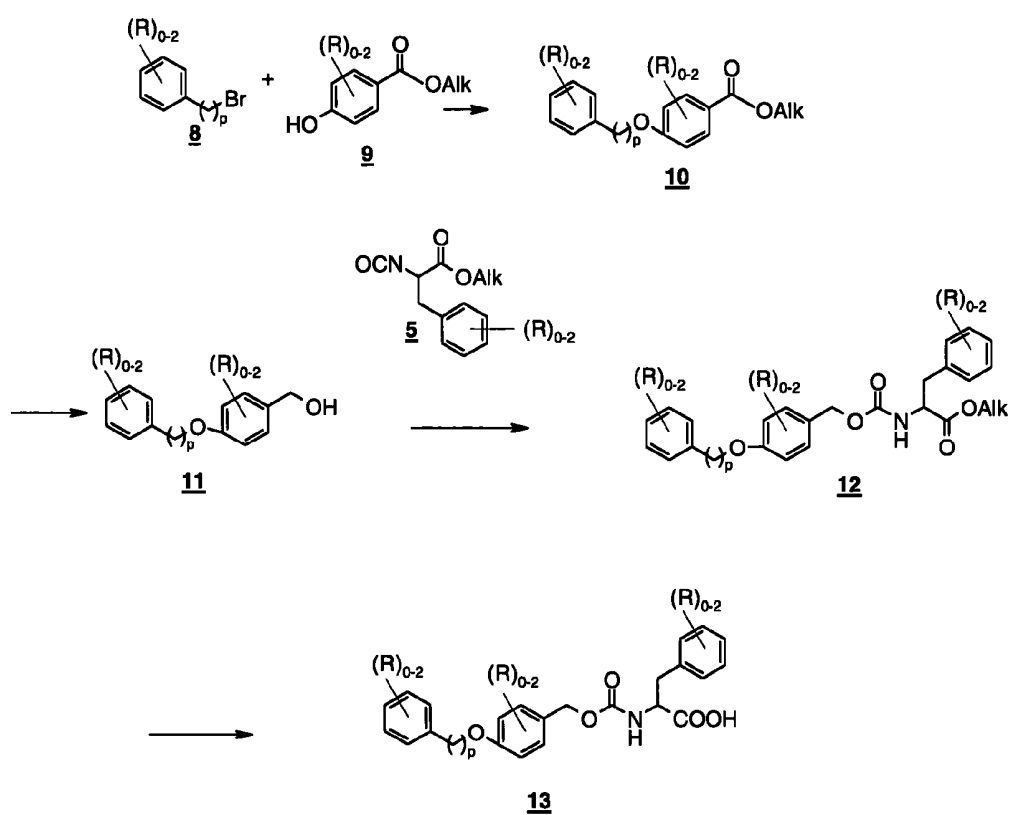
Skjema 1

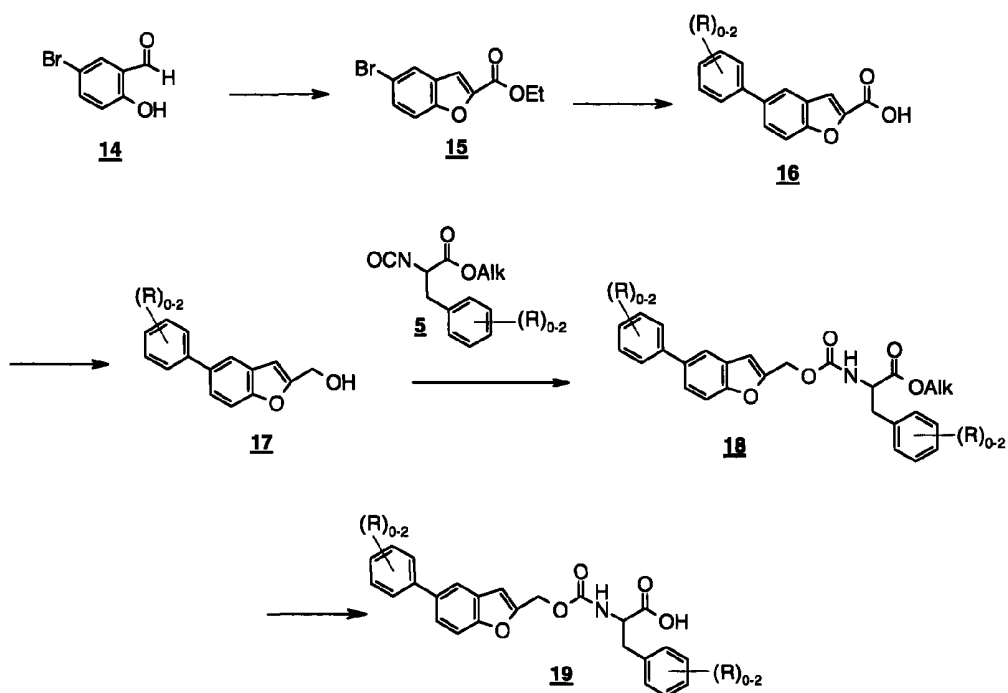


Skjema 1 beskriver en metode for fremstilling av en forbindelse med formel I, hvor A er $-\text{O}(\text{CH}_2)-$, m er 1, n og r er 0, B er $-\text{CH}_2-$ og R^1 , R^2 , og R^3 er aryl, fortrinnsvis henholdsvis fenyl eller fenylen, X er halogen, Alk er alkyl og R er en arylringssubstituent som definert før.

Skjema 2

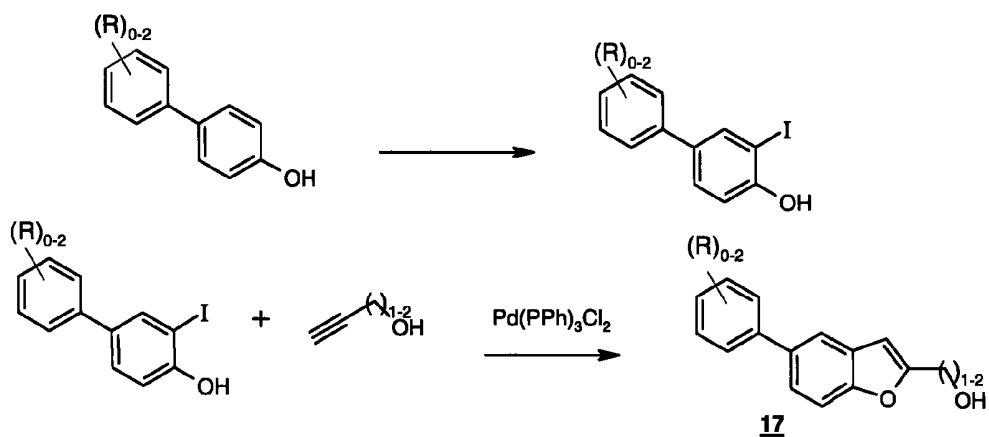
Skjema 2 beskriver en metode for fremstilling av en forbindelse med formel I, hvor A er $-(CH_2)_pO-$, m er 1, n og r er 0, B er $-CH_2-$, R^1 , R^2 and R^3 er aryl, fortrinnsvis henholdsvis fenyl eller fenylen, Alk er alkyl og R er en arylringsubstituent som definert før.



Skjema 3

Skjema 3 beskriver en metode for fremstilling av en forbindelse med formel I, hvor A er en enkeltbinding, m er 1, n og r er 0, B er -CH₂-, R¹ og R³ er aryl, fortrinnsvis fenyl, R² er heteroaryl, Alk er alkyl, og R er en arylringsubstituent som definert før.

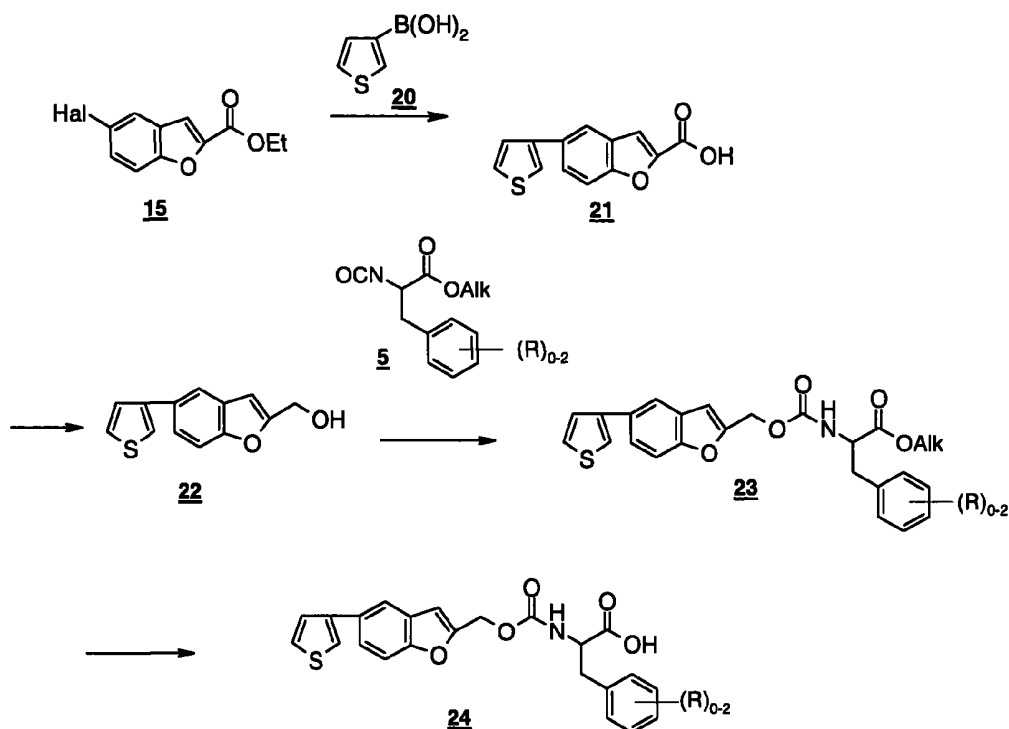
Alternativt kan forbindelse **17** syntetiseres som vist i det følgende skjema 3a:

Skjema 3a

Skjema 4

Skjema 4 beskriver en metode for fremstilling av en forbindelse med formel I, hvor A er en enkeltbinding, m er 1, n og r er 0, B er $-\text{CH}_2-$, R^1 og R^2 er heteroaryl, R^3 er aryl, fortrinnsvis fenyl, Alk er alkyl og R er en arylringsubstituent som definert i

5 Sammenfatningen av oppfinnelsen.



Generelt kan som angitt i reaksjonsskjemaene 1, 2, 3 og 4, alkoholene med formlene **4**, **11**, **17** og **22** omsettes med 2-isocyanato-3-fenyl-propionat **5** (fremstilt i henhold til metoden beskrevet av Nowick *et al*, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3929) i nærvær av en base, for eksempel trietylamin eller 4-dimetylaminopyridin (DMAP), hvilket gir estere med formlene **6**, **12**, **18** og **23** som kan hydrolyseres med et alkalihydroksyd så som av natrium, litium eller kalium i en lavere-alkanolløsning for å fremstille syrer med formlene henholdsvis **7**, **13**, **19** og **24**.

Forbindelser med formlene **4** og **11** i skjemaer 1 og 2 kan fremstilles ved alkylering av fenoler med formlene **2** og **9** med halogenalkylbenzoesyre, fortrinnsvis kloralkylbenzoesyre eller bromalkylbenzoesyre, i nærvær av en overskuddsmengde av en egnet base, for eksempel kaliumhydroksyd, kaliumkarbonat, natriumkarbonat, fortrinnsvis kaliumhydroksyd i et egnet løsningsmiddel, fortrinnsvis dimetylsulfoksyd (DMSO) og

videre reduksjon med for eksempel litiumaluminiumhydrid eller borhydrid i et egnet inert eterløsningsmiddel så som tetrahydrofuran (THF), dietyleter eller dimetoksyetan.

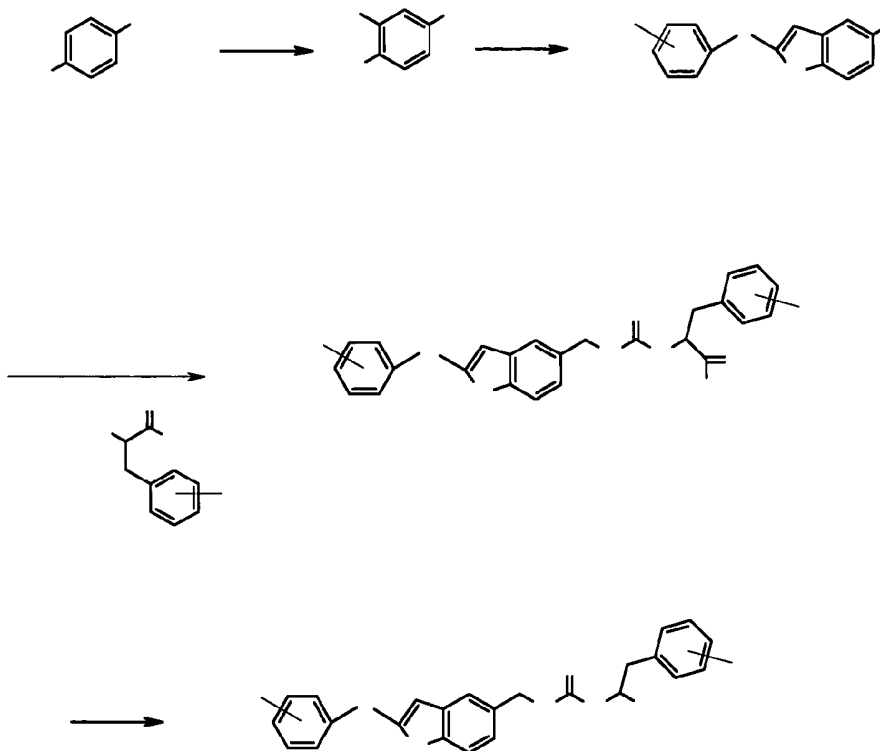
Forbindelser med formlene **17** og **22** i skjemaer 3 og 4 kan fremstilles fra et halogenbenzofurankarboksylat, fortrinnsvis brombenzofurankarboksylat **15** med
 5 henholdsvis benzenboronsyre og tiofenboronsyre i nærvær av en katalysator, fortrinnsvis tetrakis-trifenylfosfin-palladium og en base så som natriumkarbonat eller kaliumkarbonat og videre reduksjon av syrene med for eksempel litiumaluminiumhydrid eller borhydrid i et egnet løsningsmiddel så som THF, dietyleter eller 1,2-dimetoksyetan. Arylhalogenider som kobler til boronsyrer er beskrevet i den kjemiske litteratur, for eksempel *Synth.*
 10 *Commun.*, **1981**, 11, 513 og *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 257.

Alternativt kan forbindelsen **17** fremstilles fra en bestemt 4-bifenol, som etter jodering til 3-jodsubstituenten ved å følge metoden beskrevet i *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 5287 og fulgt av en kondensering med det terminale acetylen i en acetylenalkohol så som prop-2-yn-1-ol eller but-3-yn-1-ol i nærvær av bis-(trifenylfosfin)palladium (II)klorid,
 15 kobberjodid og en base så som tetrametylguanidin i et egnet løsningsmiddel så som DMF ved å følge metoden i *Tetrahedron Letters*, **1997**, 38, 2311.

Eksempler på fremstillinger i skjemaer 1, 2, 3 og 4 er gitt i henholdsvis Eksempler 1, 2, 3 og 4. Alternative fremstillinger av forbindelsen **17** kan finnes i Eksempel 3.

Skjema 5

20 Skjema 5 beskriver en metode for fremstilling av en forbindelse med formel I, hvor A er en enkeltbinding eller $-(CH_2)_p-$, m er 1, n og r er 0, B er $-CH_2-$, R^1 og R^3 er aryl, fortrinnsvis fenyl, R^2 er en heteroaryl, så som benzofuranyl, Alk er alkyl og R er en arylringssubstituent som definert forut.



Generelt kan som angitt i reaksjonsskjema 5, 3-jod-4-hydrobenzoat med formel **26** fremstilles i henhold til metoden beskrevet i C.W.Holzapfel et al. *Tetrahedron* **1995**, 51, 8555. En ester med formel **27** kan fremstilles i henhold til metoden til D. Francelli *et al.*, *Tetrahedron Letters*, **1997**, 38, 237 ved kondensering av jodhydrobenzoatet med formel **26** med fenylacetylen eller fenylalkylacetylen i nærvær av bis-(trifenyfosfin)-palladium(II)klorid i et egnet løsningsmiddel. En propionsyre med formel **29** kan fremstilles ved reduksjon av en metylester med formel **27** med litiumaluminiumhydrid eller borhydrid, fulgt av acylering med 2-isocyanato-3-fenyl-propionat **5** og hydrolyse i

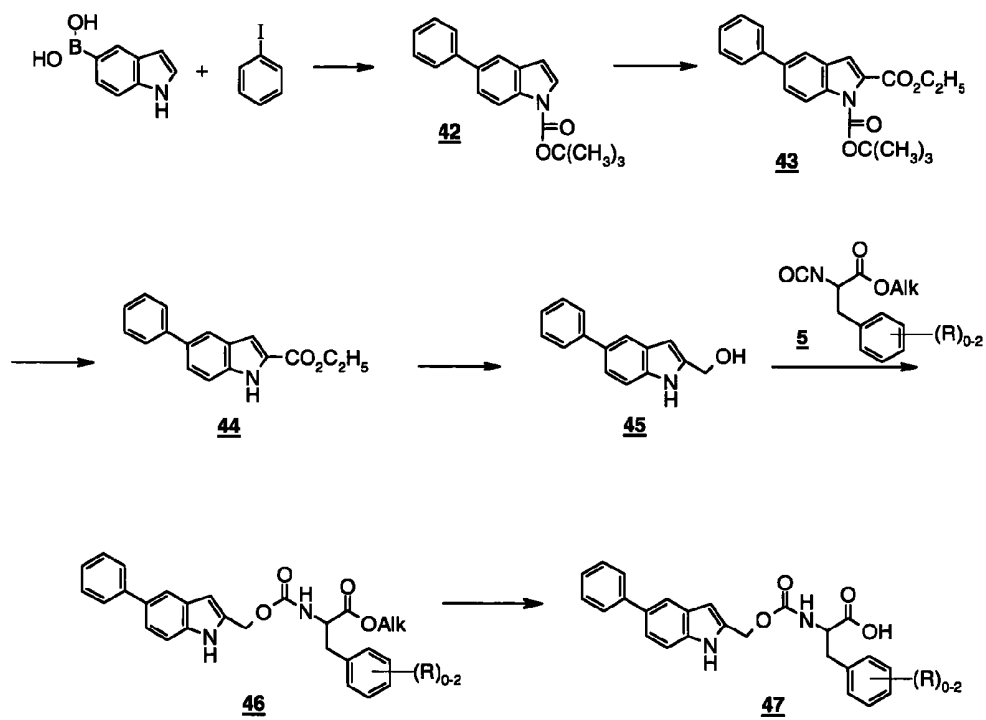
10 henhold til metodene i ovennevnte skjemaer.

Eksempler på fremstillinger i skjema 5 er gitt i Eksempel 5.

Skjema 9

Skjema 9 beskriver en metode for fremstilling av en forbindelse med formel I, hvor A er en enkeltbinding, m er 1, n og r er 0, B er $-\text{CH}_2-$, R^1 og R^3 er aryl, fortrinnsvis fenyl,

R^2 er en heteroaryl så som indolyl, Alk er alkyl og R er en arylringsubstituent som definert før.

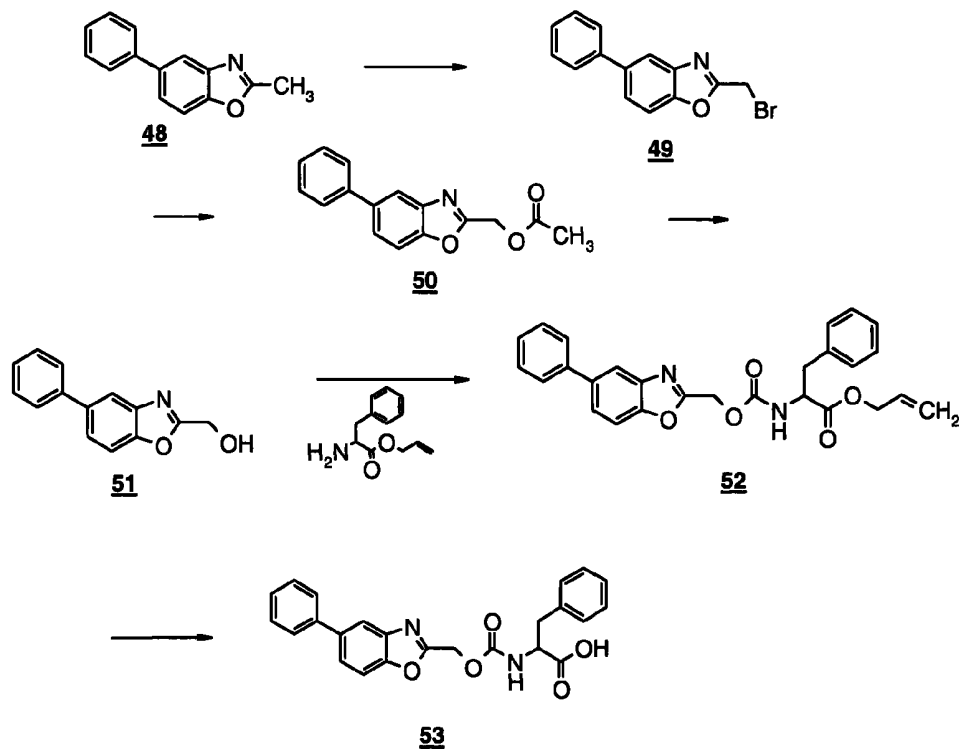


- Generelt kan som angitt i skjema 9, 5-fenyl-1*H*-indol **42** fremstilles ved å følge metoden beskrevet av Y. Yang et al, *Heterocyclic Groups*, **1992**, 34, 1169, fra indolboronsyre i nærvær av en katalysator så som tetrakis-(trifenylfosfin)-palladium og en base så som natrium- eller kaliumkarbonat i et egnet løsningsmiddel så som dioksan.
- 5 Fenylindolkarboksylysreesteren **44** kan fremstilles etter beskyttelse av aminogruppen med en egnet beskyttelsesgruppe som beskrevet her, fortrinnsvis *t*-butoksykarbonyl, deprotonering med en sterk base så som *t*-butyllitium, karboksylering og fjerning av den nitrogenbeskyttende gruppe. Fjerning av den nitrogenbeskyttende gruppe kan utføres med midler som beskrevet her. En detaljert beskrivelse av teknikkene som kan anvendes for
- 10 beskyttende grupper og deres fjerning kan finnes i T.W.Green, *Protective groups in organic synthesis*, Wiley and Sons, New York, **1991**. For eksempel kan en metode for avbeskyttelse når den beskyttende gruppen er *N-t*-butoksykarbonyl utføres med trifluoreddiksyre eller saltsyre i et egnet løsningsmiddel eller en blanding av egnete inerte organiske løsningsmidler. 2-(5-fenyl-indol-2-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenyl-
- 15 propionsyre **47** kan fremstilles etter reduksjon, acylering og hydrolyse av forbindelsen med formel **44** ved å følge metodene i de forutgående skjemaer.

Eksempler på fremstillinger i skjema 9 er gitt i Eksempel 8.

Skjema 10

- Skjema 10 beskriver en metode for fremstilling av en forbindelse med formel I, hvor
- 20 A er en enkeltbinding, m er 1, n og r er 0, B er -CH₂-, R¹ og R³ er aryl, fortrinnsvis fenyl og R² er en heteroaryl, så som benzoksazol-2-yl, som definert forut.



Generelt kan som angitt i skjema 10 2-metyl-5-fenylbenzoksazol **48** gjennomgå en radikalbromering i nærvær av for eksempel azodiisobutyronitril (AIBN) eller benzoylperoksyd, fortrinnsvis AIBN og N-bromsuccinimid i et egnet løsningsmiddel så som

5 karbontetraklorid, hvilket gir et tilsvarende brommetyl-derivat med formel **49**. Erstatning av bromidet med et acetat kan utføres med et acetat så som cesiumacetat i et inert løsningsmiddel så som dimetylformamid. Fjerning av acetatet i en forbindelse med formelen **50** kan utføres med en base så som natrium- eller kaliumkarbonat, fortrinnsvis kaliumkarbonat i et egnet løsningsmiddel så som metanol, hvilket gir en alkohol med

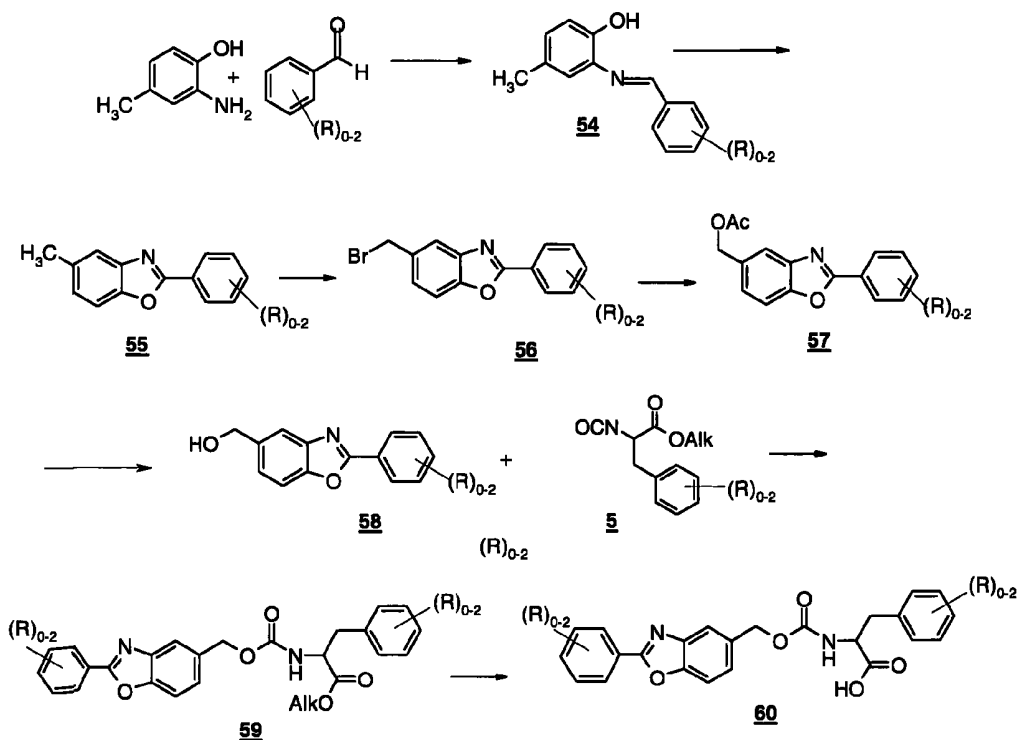
10 formel **51**. En allylester med formel **52** kan fremstilles ved omsetning med karbonyldiimidazol i et egnet løsningsmiddel så som metylenklorid og ytterligere tilsetning av tosinsaltet av fenylalaninallylester (fremstilt i henhold til metoden til Waldman og Kunz, *Liebigs Ann. Chem.*, **1983**, 1712) i nærvær av en base så som trietylamin i et egnet løsningsmiddel så som metylenklorid. En syre med formel **53** kan

15 fremstilles ved avbeskyttelse i etanol i nærvær av en egnet katalysator så som tris(trifenylfosfin)-rhodiumklorid ved omtrent 80 °C .

Eksempler på fremstillinger i skjema 10 er gitt i Eksempel 9.

Skjema 11

Skjema 11 beskriver en metode for fremstilling av en forbindelse med formel I hvor A er en enkeltbinding, m er 1, n og r er 0, B er $-\text{CH}_2-$, R^1 og R^3 er aryl, fortrinnsvis fenyl, R^2 er en heteroaryl, så som benzoksazol-5-yl, Alk er alkyl og R er en arylringsubstituent som definert forut.



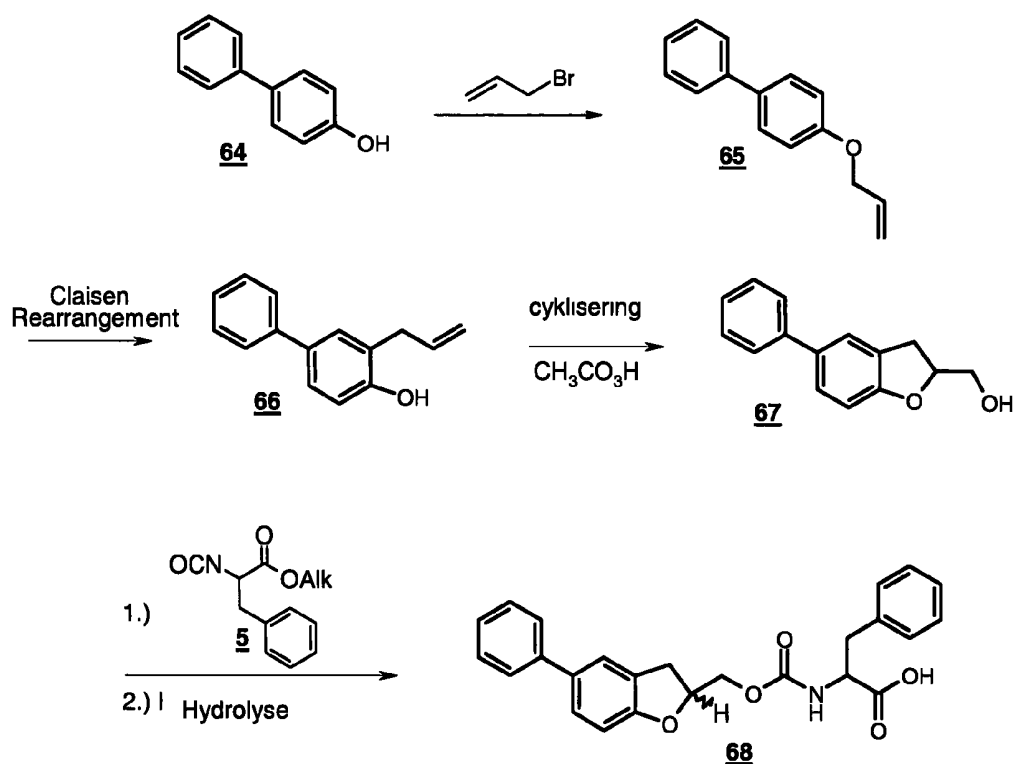
Generelt kan som angitt i skjema 11 2-benzylidenamino-4-metylfenol 54 fremstilles ved å følge metoden beskrevet av A. W. Baker, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 1524, fra 2-amino-p-cresol og et benzaldehyd i et egnet løsningsmiddel så som metanol. 5-metyl-2-fenylbenzoksazol 55 kan fremstilles ved å følge metoden beskrevet av R. Varma et al., *J. Heterocyclic Chem.*, **1998**, 35, 1539 ved cyclisering av 2-benzylidenamino-4-metylfenol 54 med mangan(III)acetat-dihydrat i et egnet inert løsningsmiddel så som benzen eller toluen, fortrinnsvis toluen. Radikalbromering av metylgruppen kan utføres med midler beskrevet i skjema 10 i nærvær av azodiisobutyronitril (AIBN) eller benzoylperoksyd, fortrinnsvis AIBN og N-bromsuccinimid i et egnet løsningsmiddel så som karbontetraklorid, hvilket gir 5-brommetyl-2-fenylbenzoksazol 56. Erstatning av bromid-derivatet med formel 56 kan utføres med et acetat så som kalium- eller cesiumacetat, fortrinnsvis cesiumacetat i et inert løsningsmiddel så som dimetylformamid, fulgt av

hydrolyse, hvilket gir alkoholen med formel **58**. Acylering av alkoholen med den generelle formel **58** med 2-isocyanato-3-fenyl-propionat **5**, fulgt av hydrolyse i henhold til metodene i ovennevnte skjemaer kan gi (R)- 2-(2-fenylbenzoksazol-5-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenylpropionsyre **60**.

5 Eksempler på fremstillinger i skjema 11 er gitt i Eksempel 10.

Skjema 13

Skjema 13 beskriver en metode for fremstilling av en forbindelse med formel I, hvor A er en enkeltbinding, m er 1, n og r er 0, B er $-CH_2-$, R^1 og R^3 er aryl, fortrinnsvis fenyl, Alk er alkyl og R^2 er 2,3-dihydro-benzofuranol-5-yl som definert forut.



Generelt kan som angitt i skjema 13 allylbromid reagere med 4-fenylfenol **64**, hvilket gir allyleteren **65** som under basiske betingelser kan gjennomgå Claisen-omleiring for å fremstille en allylalkohol **66**. Behandling med pereddiksyre kan bevirke cyclisering til 2,3-dihydro-benzofuran-2-ylalkoholen **67**. Ved å følge metoden ifølge skjemaer 1 til 5 kan behandling med 2-isocyanato-3-fenyl-propionat **5** og hydrolyse gi syren med formel **68**.

15

Eksempler på fremstillinger i skjema 13 er gitt i Eksempel 12.

IP-reseptorantagonistene, så som de beskrevet her, har fortrinnsvis anti-inflammatoriske og/eller analgetiske egenskaper *in vivo*. Følgelig er forbindelsene med formel I som beskrevet her anvendelige som anti-inflammatoriske og/eller analgetiske midler på pattedyr, spesielt mennesker. De finner anvendelse ved smertetilstander med en rekke forårsaker, omfattende inflammatorisk smerte, kirurgisk smerte, visceral smerte, dental smerte, premenstruell smerte, sentral smerte, smerte på grunn av brannså, migrene eller cluster-hodepiner, nerveskade, neurit, nevralgi, forgiftning, ischemisk skade, interstitiell cystitis, kreftsmerte, viral, parasitt- eller bakterieinfeksjon, post-traumatiske skader (omfattende brudd og sportsskader) og smerte forbundet med funksjonelle tarmlidelser så som irritert tarm- syndrom.

Forbindelsene finner også anvendelse ved inflammatoriske tilstander med en rekke forårsaker, omfattende bakterielle, sopp- eller virale infeksjoner, revmatoid artritt, osteoartritt, kirurgi, blæreinfeksjon eller idiopatisk blæreinflammasjon, overdreven anvendelse, høy alder eller næringsmangler, prostata og konjunktivitt.

Forbindelsene finner også anvendelse ved blære- forstyrrelser forbundet med blæreutløpstilstopning og urininkontinenstilstander så som blæreutløpstilstopning, urininkontinens, redusert blærekapasitet, frekvens med sykkelig trang til vannlating, hastverksinkontinens, stressinkontinens, blærehyperreaktivitet, godartet prostatisk hypertrofi (BPH), prostata, detrusorhyperreflexia, urineringsfrekvens, nokturni, vannlatingshastverk, overaktiv blære, pelvisk hypersensitivitet, hastverksinkontinens, urethrit, prostata, pelvisk smertesyndrom, prostatodyn, cystit og idiopatisk blærehypersensitivitet.

Forbindelser finner også anvendelse ved behandling av hypotensive vaskulære sykdommer så som hypotensjon forbundet med septisk sjokk.

I tillegg finner forbindelsene også anvendelse ved behandling av respiratoriske sykdommer så som allergier og astma.

Disse og andre terapeutiske anvendelser er beskrevet, for eksempel i *Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutic Agents*, niende utgave, McGraw-Hill, New York, 1996, Chapter 26:601-616; og Coleman, R.A., *Pharmacological Reviews*, 1994, 46, 205-229.

Bindingsaffiniteten av disse forbindelser til det tilsiktede mål ble målt med *in vitro* Human Blodplate IP-reseptorbindingsmålingen som er beskrevet mer detaljert i Eksempel 23. Foretrukne forbindelser har en pK_i i området 6,0 til 8,7 i denne målingen.

I følgende tabell er gitt eksempler på *in vitro* Human Blodplate IP Reseptor-
5 bindingsdata for noen spesifikke forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse:

Forbindelse	Affinitet til human blodplate IP-reseptor (pK_i)
91	7,4
113	6,72
116	7,9

Den anti-inflammatoriske/analgetiske aktivitet av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse ble målt ved *in vivo* måling så som rotte-carrageenan potensmåling, fullstendig Freund's additiv-fremkalt måling og karbaprostacyclin-fremkalt vridningstest som
10 beskrevet mer detaljert i Eksempler 24, 25 og 29 henholdsvis på rotter. Hemning av blærekontraksjoner i foreliggende oppfinnelse kan måles ved *in vivo* målinger så som hemning av blærekontraksjoner fremkalt av isovolumtriske blæreutvidelse hos rotter og hemning av volum-fremkalte kontraksjoner hos rotter, som beskrevet mer detaljert i Eksempler 26 og 27 henholdsvis. Aktivitet ved hemning av septisk sjokk kan måles ved *in vivo* måling så
15 som reversering av endotoksin-fremkalt hypotensjonsmåling med rotter som beskrevet mer detaljert i Eksempel 28.

Foreliggende oppfinnelse omfatter farmasøytiske preparater omfattende minst én forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller en enkelt isomer, racemisk eller ikke-racemisk blanding av isomerer eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav
20 sammen med minst én farmasøytisk akseptabel bærer og eventuelt andre terapeutiske og/eller profylaktiske bestanddeler.

Generelt vil forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse administreres i en terapeutisk effektiv mengde ved hvilken som helst av de aksepterte administreringsmetoder for midler som tjener til lignende bruk. Egnete doseområder er
25 typisk 1-500 mg daglig, fortrinnsvis 1-100 mg daglig og mest foretrukket 1-30 mg daglig, avhengig av en rekke faktorer så som alvorlighetsgraden av sykdommen som skal behandles, alderen og den relative helsen til individet, styrken av forbindelsen som anvendes, veien og administreringsformen, indikasjonen som administreringen er rettet

mot og preferansene og erfaringen til den behandlende lege. En fagmann på området behandling av slike sykdommer vil være i stand til uten unødvendig eksperimentering og avhengig av personlig kunnskap og beskrivelsen i denne søknaden å bestemme en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse for en aktuell

5 sykdom. Generelt vil forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse administreres som farmasøytiske preparater omfattende de som er egnet for oral (omfattende munnhule og sub-lingual), rektal, nasal, topisk, pulmonal, vaginal eller parenteral (omfattende intramuskulær, intraarteriell, intratekal, subkutan og intravenøs) administrering eller i en form egnet for administrering ved inhalering eller insufflasjon. Den foretrukne

10 administreringsmetode er generelt oral ved anvendelse av et hensiktsmessig daglig doseskjema som kan reguleres i henhold til graden av plagen.

En forbindelse eller forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse, sammen med ett eller flere konvensjonelle tilsetningsmidler, bærere eller fortynningsmidler, kan foreligge i form av farmasøytiske preparater og enhetsdoser. De farmasøytiske preparater og

15 enhetsdoseformer kan omfatte konvensjonelle bestanddeler i konvensjonelle andeler med eller uten ytterligere aktive forbindelser eller prinsipper, og enhetsdoseformene kan inneholde hvilken som helst egnet effektiv mengde av den aktive bestanddel som er i samsvar med det tilsiktede daglige doseområde som kan anvendes. De farmasøytiske preparater kan anvendes som faste stoffer, så som tabletter eller fylte kapsler, halvt faste

20 stoffer, pulvere, forsinket-frigjøringspreparater eller væsker så som løsninger, suspensjoner, emulsjoner, eliksirer eller fylte kapsler for oral anvendelse; eller i form av suppositorier for rektal eller vaginal administrering; eller i form av sterile injiserbare løsninger for parenteral anvendelse. Preparater inneholdende ca. ett (1) milligram aktiv bestanddel eller, bredere, ca. 0,01 til ca. ett hundre (100) milligram, pr. tablett, er følgelig

25 egnede representative enhetsdoseformer.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan formuleres i en rekke orale administreringsdoseformer. De farmasøytiske preparater og doseformer kan omfatte en forbindelse eller forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse eller farmasøytisk akseptable salter derav som den aktive komponent. De farmasøytisk akseptable bærere kan være

30 enten faste eller flytende. Preparater i fast stoff form omfatter pulvere, tabletter, piller, kapsler, pulverkapsler, suppositorier og dispergerbare granuler. En fast bærer kan være én eller flere substanser som også kan virke som fortynningsmidler, smaksgivende midler, solubiliseringmidler, smøremidler, suspenderingsmidler, bindemidler,

konserveringsmidler, tablett-sprengningsmidler eller et innkapslende materiale. I pulvere er bæreren generelt et findelt fast stoff som er en blanding med den findelte, aktive komponent. I tabletter blir den aktive komponent generelt blandet med bæreren som har den nødvendige bindingskapasitet i egnete forhold og sammenpresset til den ønskede form og størrelse. Pulvere og tabletter inneholder fortrinnsvis fra ca. én (1) til ca. sytti (70) prosent av den aktive forbindelse. Egnede bærere omfatter, men er ikke begrenset til magnesiumkarbonat, magnesiumstearat, talkum, sukker, laktose, pektin, dekstrin, stivelse, gelatin, tragant, metylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose, en lavt smeltende voks, kakaosmør og lignende. Betegnelsen "preparat" skal omfatte preparatet av den aktive forbindelse med innkapslende materiale som bærer, som gir en kapsel hvor den aktive komponent, med eller uten bærere, er omgitt av en bærer, som er sammen med den. Tilsvarende er pulverkapsler og pastiller omfattet. Tabletter, pulvere, kapsler, piller, pulverkapsler og pastiller kan foreligge som faste former egnet for oral administrering.

Andre former egnet for oral administrering omfatter preparater i væskeform omfattende emulsjoner, siruper, eliksirer, vandige løsninger, vandige suspensjoner eller preparater i fast stoff form som skal omdannes kort før anvendelse til preparater i væskeform. Emulsjoner kan fremstilles i løsninger, for eksempel i vandige propylenglykolløsninger eller kan inneholde emulgeringsmidler, for eksempel så som lecitin, sorbitan-monooleat eller akasie. Vandige løsninger kan fremstilles ved oppløsning av den aktive komponent i vann og tilsetning av egnete fargemidler, smaksmidler, stabiliserings- og fortykningsmidler. Vandige suspensjoner kan fremstilles ved dispergering av den findelte, aktive komponent i vann med viskøst materiale, så som naturlige eller syntetiske gummier, harpikser, metylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose og andre velkjente suspenderingsmidler. Preparater i fast form omfatter løsninger, suspensjoner og emulsjoner og kan inneholde, i tillegg til den aktive komponent, fargemidler, smaksmidler, stabiliseringsmidler, buffere, kunstige og naturlige søtningsmidler, dispergeringsmidler, fortykningsmidler, solubiliseringssmidler og lignende.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan formuleres for parenteral administrering (f.eks. ved injeksjon, for eksempel bolusinjeksjon eller kontinuerlig infusjon) og kan presenteres i enhetsdoseform i ampuller, forut fylte sprøyter, småvolum-infusjon- eller i multidosebeholdere med et tilsatt konserveringsmiddel. Preparatene kan foreligge i form av suspensjoner, løsninger eller emulsjoner i oljeaktige eller vandige konstituent, for eksempel løsninger i vandig polyetylglykol. Eksempler på oljeaktige

eller ikke-vandige bærere, fortynningsmidler, løsningsmidler eller konstituenten omfatter propylenglykol, polyetylen glykol, vegetabiliske oljer (*f.eks.* olivenolje) og injiserbare organiske estere (*f.eks.* etyloleat) og kan inneholde formuleringsmidler så som konserverings-, fukte-, emulgerings- eller suspenderings-, stabiliserende og/eller
 5 dispergeringsmidler. Alternativt kan den aktive bestanddel foreligge i pulverform, oppnådd ved aseptisk isolering av sterilt fast stoff eller ved frysetørking fra løsning for konstitusjon før anvendelse med en egnet konstituent, *f.eks.* sterilt, pyrogenfritt vann.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan formuleres for topisk administrering til epidermis som salver, kremer eller losjoner eller som et transdermalt
 10 plaster. Salver og kremer kan for eksempel formuleres med en vandig eller oljeaktig base med tilsetning av egnede fortyknings- og/eller gelingsmidler. Losjoner kan formuleres med en vandig eller oljeaktig base og vil generelt også inneholde ett eller flere emulgeringsmidler, stabiliserende midler, dispergeringsmidler, suspenderingsmidler, fortykningsmidler eller fargemidler. Preparater egnet for topisk administrering i munnen
 15 omfatter pastiller omfattende aktive midler i en smakstilsatt base, vanligvis sukrose og akasie eller tragant; pastiller som omfatter den aktive bestanddel i en inert base så som gelatin og glyserol eller sukrose og akasie; og munnvann omfattende den aktive bestanddel i en egnet flytende bærer.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan formuleres for administrering
 20 som suppositorier. En lavtsmeltende voks så som en blanding av fettsyreglycerider eller kakaosmør blir først smeltet, og den aktive komponent dispergeres homogent, for eksempel under røring. Den smeltede homogene blanding blir deretter hellet i hensiktsmessig store former, får avkjøles og stivne.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan formuleres for vaginal
 25 administrering. Pessarier, tamponger, kremer, geler, pastaer, skum eller spray-preparater inneholder i tillegg til den aktive bestanddel slike bærere som er kjent på området for å være egnet.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan formuleres for nasal administrering. Løsningene eller suspensjonene appliseres direkte til neserommet ved
 30 konvensjonelle metoder, for eksempel med en drypper, pipette eller spray. Preparatene kan gis i en enkel eller multidoseform. I det sistnevnte tilfelle med en drypper eller pipette kan dette oppnås ved at pasienten får et passende, forutbestemt volum av løsningen eller

suspensjonen. I tilfellet av en spray kan dette oppnås for eksempel ved hjelp av en utmålede forstøvende spraypumpe.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan formuleres for aerosol-administrering, spesielt til luftveiene og omfattende intranasal administrering.

- 5 Forbindelsen vil generelt ha en liten partikkelstørrelse, for eksempel av størrelsesorden fem (5) mikron eller mindre. En slik partikkelstørrelse kan oppnås med midler som er kjent på området, for eksempel ved mikronisering. Den aktive bestanddel blir gitt i en trykksatt forpakning med et egnet drivmiddel så som en klorfluorkarbon (CFC), for eksempel diklordifluormetan, triklorfluormetan eller diklortetrafluoretan eller
- 10 karbondioksyd eller annen egnet gass. Aerosolen kan hensiktsmessig også inneholde et overflateaktivt middel så som lecitin. Dosen av medikament kan kontrolleres med en måleventil. Alternativt kan de aktive bestanddelene gis i en form av et tørt pulver, for eksempel en pulverblanding av forbindelsen i en egnet pulverbasis så som laktose, stivelse, stivelsederivater så som hydroksypropylmetylcellulose og polyvinylpyrrolidin (PVP).
- 15 Pulverbæreren vil danne en gel i neserommet. Pulverpreparatet kan presenteres i enhetsdoseform, for eksempel i kapsler eller patroner av f.eks. gelatin eller blærepakninger hvorfra pulveret kan administreres ved hjelp av en inhalator.

- Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan formuleres i transdermale eller subkutane medikamentavgivelsesanordninger. Disse avgivelsessystemer er fordelaktige
- 20 når forsinket frigjøring av forbindelsen er nødvendig og når pasientens overholdelse av et behandlingsopplegg er viktig. Forbindelser i transdermale avgivelsessystemer er ofte bundet til en hudklebende fast bærer. Forbindelsen som er av interesse kan også kombineres med en penetreringsforsterker, f.eks. Azon (1-dodecylazacykloheptan-2-on). Forsinket-frigjøringsavgivelsessystemer blir innsatt subkutan i det subdermale sjikt med
 - 25 kirurgi eller injeksjon. De subdermale implantater innkapsler forbindelsen i en lipid-løselig membran, f.eks. silikongummi eller en bionedbrytbar polymer, f.eks. polyactin-syre.

- De farmasøytiske preparater foreligger fortrinnsvis i enhetsdoseformer. I en slik form er preparatet underoppløst i enhetsdoser inneholdende passende mengder av den
- 30 aktive komponent. Enhetsdoseformen kan være et pakket preparat, idet pakningen inneholder adskilte mengder av preparat, så som pakkede tabletter, kapsler og pulvere i medisinglass eller ampuller. Enhetsdoseformen kan også være en kapsel, tablett,

pulverkapsel eller pastill selv, eller den kan være det passende antall av hvilken som helst av disse i pakket form.

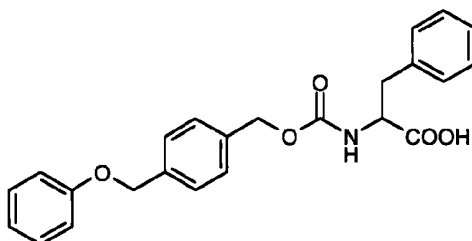
Andre egnete farmasøytiske bærere og deres fremstilling er beskrevet i *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* **1995**, utgitt av E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pennsylvania. Representative farmasøytiske preparater inneholdende en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse er beskrevet i Eksempler 8-15.

EKSEMPLER

De følgende preparater og eksempler er gitt for å sette fagfolk på området i stand til klarere å forstå og utøve foreliggende oppfinnelse. Anstrengelser er gjort for å sikre nøyaktighet med hensyn til tall som er brukt (f.eks. mengder, temperaturer, etc.), men en eksperimentel feil og avvik bør selvfølgelig være tillatt for så vel som på grunn av forskjeller så som for eksempel i kalibrering, avrunding av tall og lignende.

EKSEMPEL 1

(R)-2-(4-fenoksymetyl-benzyloksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre 7.



I henhold til det generelle skjema 1 er den følgende fremstilling av en forbindelse med formel I, hvor hver av R^1 , R^2 og R^3 er fenyl, A er $-OCH_2-$, B er $-CH_2-$, m er 1 og n og r er 0.

Trinn 1:

4-fenoksymetylbenzosyre 3

Fenol **2** (4,706 g, 50,0 mmol) og KOH (6,172 g, 110 mmol) ble samlet i dimetylsulfoksyd (DMSO) (250 ml). 4-klormetylbenzosyre **1** (8,530 g, 50,0 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble rørt ved romtemperatur natten over. Blandingen ble deretter hellet i H_2O og surgjort med konsentrert HCl. Løsningen ble så ekstrahert og inndampet, hvilket ga et fast stoff.

Det faste stoffet ble oppløst i en vandig natriumbikarbonatløsning og deretter vasket med etylacetat. Den vandige blanding ble deretter surgjort med fortynnet HCl, hvilket ga et presipitat som ble filtrert og tørket, hvilket ga ca. 3,7 g 4-fenoksymetylbenzosyre 3.

Trinn 2:

5 4-fenoksymetylfenylmetanol 4

4-fenoksymetylbenzosyre 3 (3,424 g, 15,0 mmol) ble oppløst i tetrahydrofuran (THF) (50 ml) og avkjølt til 0 °C. En løsning av boran i THF (33 ml, 33,0 mmol) ble tilsatt dråpevis ved 0 °C. Løsningen fikk deretter oppvarmes til romtemperatur og røres natten over.

Blandingen ble deretter behandlet med vann, vandig NaOH ble tilsatt og rørt i 30 min.

- 10 Løsningen ble deretter surgjort med fortynnet HCl og ekstrahert. Ekstraktene ble tørket, inndampet og rensset ved kromatografi, hvilket ga ca. 2,9 g krystallinsk 4-fenoksymetylfenylmetanol 4.

Trinn 3:

(R)-2-(4-fenoksymetyl-benzyloksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre-metylester 6

- 15 (R)-fenylalanin-metylester-hydroklorid (6,5 g, 30 mmol) ble oppløst i metylenklorid og avkjølt til 0 °C. Fosgen (2M i toluen, 21,0 ml, 42,0 mmol) ble tilsatt fulgt av pyridin (9,0 ml, 111 mmol). Blandingen fikk oppvarmes til romtemperatur og ble rørt i tre timer.

Blandingen ble deretter hellet i fortynnet HCl. Sjiktene ble separert. De organiske ekstrakter ble vasket, tørket og inndampet, hvilket ga ca. 5,8 g av en klar olje av (R)-2-

- 20 isocyanato-3-fenyl-propionsyre-metylester 5.

4-fenoksymetylfenylmetanol 4 (0,857 g, 4,0 mmol), (R)-2-isocyanato-3-fenyl-propionsyre-metylester 5 (1,026 g, 5,0 mmol) og 4-dimetylaminopyridin (DMAP) (10 mg) ble samlet, oppvarmet inntil de var smeltet og rørt i 20 min. Etter avkjøling ble residuet rensset ved kromatografi, hvilket ga ca. 1,6 g (R)-2-(4-fenoksymetyl-benzyloksykarbonylamino)-3-

- 25 fenyl-propionsyre-metylester 6.

Trinn 4:

(R)-2-(4-fenoksymetyl-benzyloksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre 7

(R)-2-(4-fenoksymetyl-benzyloksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre-metylester 6 (1,605 g, 3,83 mmol) ble oppløst i metanol (40 ml) ved romtemperatur. En løsning av

- 30 LiOH (177 mg, 4,21 mmol) i 15 ml H₂O ble deretter tilsatt, og blandingen ble rørt natten over. Blandingen ble fortynnet med H₂O (50 ml). Metanolen ble deretter fjernet i vakuum.

Det vandige residuet ble surgjort med 4,5 N HCl, hvilket ga et presipitat som ble filtrert og tørket. Omkrystallisering ga ca. 1,2 g (R)-2-(4-fenoksymetyl-benzyloksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre 7, sm.p. 115,9-116,7 °C.

Tilsvarende erstatning av fenol 2 med de tilsvarende substituerte fenoler i Trinn 1 ga
5 de følgende forbindelser:

2-[4-(2-metoksy-fenoksymetyl)-benzyloksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre, 74, sm.p. 92,6-93,5 °C;

2-[4-(2-fluor-fenoksymetyl)-benzyloksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre, 75, sm.p. 114,0-117,0 °C;

10 2-[4-(3-fluor-fenoksymetyl)-benzyloksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre, 76, sm.p. 107,9-110,0 °C;

(R)-2-[4-(3-metansulfonylamino-fenoksymetyl)-benzyloksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre, 77, sm.p. 161,9-164,9 °C;

(R)-2-[4-(3-benzensulfonylamino-fenoksymetyl)-benzyloksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre, 78, sm.p. 96,6-98,6 °C;

(R)-2-[4-(3-acetylamino-fenoksymetyl)-benzyloksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre, 79, sm.p. 190,3-193,5 °C;

(R)-2-[4-(3-nitro-fenoksymetyl)-benzyloksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre, 80, sm.p. 160,8-161,7 °C; og

20 (R)-3-fenyl-2-(4-{3-[(1-fenyl-metanoyl)-amino]-fenoksymetyl}-benzyloksykarbonylamino)-propionsyre, 81, sm.p. 161,9-163,7 °C.

Tilsvarende erstatning av fenol 2 i Trinn 1 med tiofenol ga 3-fenyl-2-(4-fenylsulfanylmetyl-benzyloksykarbonylamino)-propionsyre, 82a, sm.p. 113,3-114,1 °C.

Tilsvarende erstatning av 4-klormetylbenzosyre 1 i Trinn 1 med 3-fluor-4-brommetylbenzosyre (fremstilt fra 3-fluor-4-metyl-benzosyre ved bromering med AIBN
25 og N-bromsuccinimid i karbontetraklorid som beskrevet i metoden i *J.Med.Chem.*, **1992**, 35, 877-885, ga 2-(3-fluor-4-fenoksymetyl-benzyloksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre, 82b, sm.p. 104,2-104,7 °C.

Ved tilsvarende erstatning av (R)-2-isocyanato-3-fenyl-propionsyre-metylester 5 i Trinn 3 med tilsvarende isocyanatopropionsyrederivater kan de følgende forbindelser fremstilles:

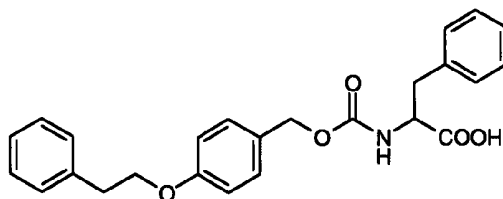
(R)-2-isocyanato-3-(3-benzensulfonylamino-fenyl)-propionsyre-metylester ga 3-(3-benzensulfonylamino-fenyl)-2-(4-fenoksymetyl-benzylloksykarbonylamino)-propionsyre, **83**, sm.p. 129,7-130,3 °C; og

(R)-2-isocyanato-3-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-propionsyre-metylester ga (R)-3-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-(4-fenoksymetyl-benzylloksykarbonylamino)-propionsyre, **170**, sm.p. 79,9-82,6 °C.

10

EKSEMPEL 2

(R)-2-(4-fenetyloksybenzylloksy-karbonylamino)-3-fenyl-propionsyre 13.



I henhold til det generelle skjema 2 er den følgende fremstilling av en forbindelse med formel I, hvor hver av R¹, R² og R³ er fenyl, A er -(CH₂)₂O-, B er -CH₂-, m er 1 og n og r er 0.

Trinn 1:

4-fenetyloksybenzosyre-metylester 10.

NaH (60%) (4,400 g, 120,0 mmol) ble satt til nydestillert THF avkjølt til 0 °C, fulgt av 4-hydroksybenzosyre-metylester 9 (15,215 g, 100,0 mmol). Etter at H₂-utvikling opphørte, ble dimetylformamid (DMF) (20 ml) tilsatt, hvilket gjorde den uklare løsningen klar, fulgt av fenetylbromid 8 (16,39 ml, 120,0 mmol), og blandingen ble rørt ved 80 °C i 24 timer. Etter avkjøling ble blandingen helle i H₂O og ekstrahert. De organiske ekstrakter ble samlet, vasket, tørket og inndampet. Residuet ble rensert ved kromatografi, hvilket ga ca. 7,6 g 4-fenetyloksybenzosyre-metylester 10.

Trinn 2:

(4-fenetyloksyfenyl)metanol **11**.

- 4-fenetyloksybenzosyre-metylester **10** (7,66 g, 29,89 mmol) ble oppløst i dietyleter og avkjølt til 0°C. LiAlH₄ ble langsomt tilsatt, og det ble rørt ved 0 °C i 3 timer. Blandingen
 5 ble behandlet med H₂O. Etter tilsetning av 3 N NaOH ble blandingen rørt i 30 min. Blandingen ble deretter surgjort med 4,5 N HCl, ekstrahert, tørket og inndampet i vakuum, hvilket ga ca. 6,7 g krystallinsk (4-fenetyloksyfenyl)metanol **11**.

Trinn 3:

(R)-2-(4-fenetyloksybenzyloksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre-metylester **12**.

- 10 (4-fenetyloksyfenyl)metanol **11** (1,141 g, 5,0 mmol), (R)-2-isocyanato-3-fenyl-propionsyre-metylester **5** (1,036 g, 5,0 mmol) og DMAP (10 mg) ble samlet og oppvarmet inntil de var smeltet og rørt i 20 min. Etter avkjøling residuet ble rensset ved kromatografi, hvilket ga ca. 2,1 g (R)-2-(4-fenetyloksybenzyloksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre-metylester **12**.

- 15 Trinn 4:

(R)-2-(4-fenetyloksybenzyloksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre **13**.

- (R)-2-(4-fenetyloksybenzyloksy-karbonylamino)-3-fenyl-propionsyre-metylester **12** (2,106 g, 4,85 mmol) ble oppløst i metanol (75 ml) ved romtemperatur. En løsning av LiOH (244 mg, 5,83 mmol) i 20 ml H₂O ble deretter tilsatt, og blandingen ble rørt natten
 20 over. Blandingen ble fortynnet med H₂O (100 ml). Metanolen ble deretter fjernet i vakuum. Det vandige residuet ble vasket med dietyleter og surgjort med 4,5 N HCl. Den vandige blanding ble deretter ekstrahert med diklormetan, tørket og inndampet i vakuum. Residuet ble oppløst i varm dietyleter. Et lite overskudd av *t*-butylamin ble tilsatt. Blandingen ble igjen oppvarmet til koking og fikk deretter stå under dannelse av krystaller.
 25 Etter avkjøling ble krystallene filtrert og tørket, hvilket ga ca. 1,9 g av *t*-butylaminsaltet av (R)-2-(4-fenetyloksybenzyloksy-karbonylamino)-3-fenyl-propionsyre **13**, sm.p. 155,6-157,0°C.

Tilsvarende å følge Trinn 3 og 4 og erstatte (4-fenetyloksyfenyl)metanol **11** med en annen tilsvarende arylalkoksyfenylmetanol, ga de følgende forbindelser:

- 30 2-(4-benzyloksybenzyloksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre, **84**, sm.p. 118,3-119,9 °C;

2-[4-(4-fluor-benzyloksy)-benzyloksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre, **85**, sm.p. 134,0-138,0 °C;

2-(4-fenetyloksy-benzyloksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre **86**, sm.p. 96,9-97,4 °C; og

5 (R)-3-fenyl-2-[4-(3-fenyl-propoksy)-benzyloksykarbonylamino]-propionsyre **87**, sm.p. 105,6-106,5 °C.

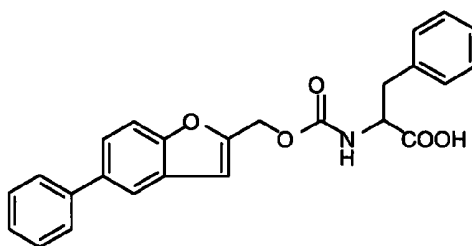
Erstatning av fenetyl bromid **8** i Trinn 1 med de tilsvarende bromider ga de følgende forbindelser:

6-brommetyl-1*H*-indol ga 2-{2-hydroksy-2-[4-(1*H*-indol-4-ylmetoksy)-fenyl]-
10 etanoylamino}-3-fenyl-propionsyre **88**, sm.p. 178-181 °C;

(2-brometoksy)-benzen ga (R)-2-[4-(2-fenoksy-etoksy)-benzyloksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre **89**, sm.p. 130,0-131,3 °C.

Tilsvarende erstatning av fenetyl bromid **8** i Trinn 1 med benzylbromid og erstatning av 4-hydroksybenzosyre-metylester **9** i Trinn 1 med 4-hydroksymetylbenzosyre-metylester
15 ga 2-(4-benzyloksymetyl-benzyloksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre **90**, sm.p. 78,3-79,9 °C.

Tilsvarende å følge trinn 3 og 4 og erstatte (4-fenetyloksyfenyl)metanol **11** med *N*-(4-hydroksymetyl-fenyl)-benzamid (fremstilt ved tilsetning av benzoylchlorid til 4-aminobenzylalkohol i pyridin og røring i 4 timer ved romtemperatur) ga 2-(4-
20 benzoylamino-benzyloksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre **181**,
Sm.p. 196,9-198,1 °C.

EKSEMPEL 3(R)-2-(5-fenyl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre 19

- I henhold til det generelle skjema 3 er den følgende fremstilling av en forbindelse
 5 med formel I, hvor hver av R^1 er fenyl, R^2 er benzofuranyl og R^3 er fenyl, A er en enkeltbinding, B er $-CH_2-$, m er 1 og n og r er 0.

Trinn 1:

Etyl-5-brom-benzofuran-2-karboksylat 15

- En blanding av 5-bromsalicylaldehyd **14** (10 g, 50 mmol), diethylbrommalonat (13,1 g, 55
 10 mmol), kaliumkarbonat (6,9 g, 50 mmol) og 2-butanon (80 ml) ble rørt ved 90°C i 16 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk ved 45° C og residuet ble surgjort med 1M HCl, ekstrahert, vasket, tørket og inndampet. Residuet ble renset ved kromatografi, hvilket ga ca. 3,6 g etyl-5-brom-benzofuran-2-karboksylat **15**, sm.p. 59-60°C.

- 15 Trinn 2:

5-fenyl-benzofuran-2-karboksylsyre 16

- En blanding av etyl-5-brom-benzofuran-2-karboksylat **15** (2,5 g, 9,3 mmol), benzenboronsyre (1,25 g, 10,2 mmol), tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0) (118 mg), natriumkarbonat (3,25 g, 30,6 mmol) i vann (25 ml) og dioksan (25 ml) ble rørt under en
 20 argonatmosfære og oppvarmet til 100 °C i 16 timer. Den hvite heterogene masse ble surgjort med 1 M HCl, ekstrahert, vasket, tørket og inndampet, hvilket ga ca. 2,2 g 5-fenyl-benzofuran-2-karboksylsyre **16**, sm.p. 218-220 °C.

Trinn 3:

2-hydroksymetyl-5-fenyl-benzofuran **17**

En løsning av 5-fenyl-benzofuran-2-karboksytsyre **16** (2,1 g, 8,8 mmol) oppløst i THF (50 ml) ble avkjølt til 5 °C i et isbad og LiAlH₄ (0,67 g, 17,6 mmol) ble tilsatt porsjonsvis og
 5 rørt ved romtemperatur i 1,5 timer. Overskudd av reagens ble spaltet ved en tilsetning av 1 M HCl, og den surgjorte blanding ble ekstrahert med etylacetat, vasket, tørket og inndampet. Residuet ble rensert ved kromatografi, hvilket ga ca. 1,22 g 2-hydroksymetyl-5-fenyl-benzofuran **17**, sm.p. 134-135 °C.

Trinn 4:

10 (R)-2-(5-fenyl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenylpropionsyre-metylester **18**

En blanding av 2-hydroksymetyl-5-fenyl-benzofuran **17** (1,20 g, 5,85 mmol), (R)-2-isocyanato-3-fenyl-propionsyre-metylester **5** (1,2 g, 5,9 mmol), trietylamin (1,7 ml) og THF (30 ml) ble oppvarmet til 50°C under en nitrogen-atmosfære i 6 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk og residuet ble rensert ved kromatografi,
 15 hvilket ga ca. 1,6 g (R)-2-(5-fenyl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre-metylester, **18**, sm.p. 85-86°C.

Trinn 5:

(R)-2-(5-fenyl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre **19**.

En løsning av (R)-2-(5-fenyl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre-metylester **18** (1,39 g, 3,24 mmol) i metanol (30 ml) ble behandlet med en
 20 løsning av litiumhydroksyd-monohydrat (149 mg, 3,56 mmol) i vann (2 ml) og oppvarmet til 50 °C i 3 timer. Den ble deretter avkjølt til romtemperatur, surgjort med 1 M HCl, ekstrahert med etylacetat, separert, vasket, tørket og inndampet. Residuet ble krystallisert, hvilket ga ca. 1,13 g (R)-2-(5-fenyl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre, **19**, sm.p. 154-156 °C.
 25

Erstatning av benzenboronsyre i Trinn 2 med de tilsvarende substituerte benzenboronsyrer ga de følgende forbindelser:

(R)-2-[5-(4-fluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre, **91**, sm.p. (for 0,5 H₂O) 129,5-131,5 °C;

30 (R)-2-[5-(4-metoksy-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre,

- 92**, sm.p. (for 1 H₂O) 132-156,1 °C;
- (R)-2-[5-(3-fluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre, **93**,
sm.p. (for 0,5 H₂O) 110,4-119 °C;
- (R)-2-[5-(4-klor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre, **94**,
5 sm.p. (for 0,2 H₂O) 129,5-144 °C;
- (R)-2-[5-(4-metyl-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre, **95**,
sm.p. (for 0,2 H₂O) 151-154 °C;
- (R)-2-[5-(3-cyano-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre,
96, sm.p. (for 0,2 H₂O) 64-68,5 °C;
- 10 (R)-2-(5-benzo[1,3]dioksol-5-yl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenyl-
propionsyre, **97**, sm.p. (for 0,66 H₂O) 125-131 °C;
- (R)-2-[5-(2-fluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre, **98**,
sm.p. (0,5 H₂O) 97,1-100,8 °C;
- (R)-2-[5-(3,5-difluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre,
15 **99**, sm.p. 163-167 °C;
- (R)-2-[5-(2,3-difluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre,
100, sm.p. 159-160 °C;
- (R)-2-(5-benzo[1,3]dioksol-4-yl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenyl-
propionsyre, **102**, sm.p. 191-192 °C;
- 20 (R)-2-[5-(2,5-difluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre,
103, sm.p. 89,4-92,6 °C; og
- (R)-2-[5-(3,4-difluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre,
104, sm.p. 98,9-101,7 °C.

Erstatning av (R)-2-isocyanato-3-fenyl-propionsyre-metylester **5** i Trinn 4 med de
25 tilsvarende isocyanatoderivater ga de følgende forbindelser:

(R)-3-(4-fluor-fenyl)-2-(5-fenylbenzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre, **105**,
sm.p. (for 0,3 H₂O) 131,5-135 °C;

(R)-3-(4-klor-fenyl)-2-(5-fenyl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre, **106**, sm.p. 151-157 °C;

(R)-3-(4-brom-fenyl)-2-(5-fenyl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre, **107**, sm.p. 136-140 °C;

- 5 3-(3-benzensulfonylamino-fenyl)-2-(5-fenyl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre, **171**, sm.p. 105-108° C; og

(R)-3-(3-fluor-fenyl)-2-(5-fenyl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre, **108**, sm.p. 141,4-142,3° C.

- (Isocyanatderivatet anvendt i denne fremstilling kan fremstilles fra aminoesteren
10 syntetisert i henhold til metoden i *J. Med. Chem.* **1994**, 37 (20), 3247 ved å starte fra benzyl-3-keto-4-fenylbutyrat).

Tilsvarende ertatning av benzenboronsyre i Trinn 2 med andre substituerte benzenboronsyrer og erstatning av (R)-2-isocyanato-3-fenyl-propionsyre-metylester **5** i Trinn 4 med de tilsvarende isocyanatoderivater ga de følgende forbindelser:

- 15 (R)-3-(4-fluor-fenyl)-2-[5-(4-fluorfenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-propionsyre, **111**, sm.p. (for 1 H₂O) 158-162 °C;

(R)-2-[5-(3-cyano-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-(4-fluor-fenyl)-propionsyre, **112**, sm.p. (0,2 H₂O) 84-87,5 °C;

- (S)-3-(4-fluor-fenyl)-2-[5-(4-fluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-
20 propionsyre, **113**, sm.p. 148,3-157,0 °C;

(R)-3-(4-fluor-fenyl)-2-[5-(2-fluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-propionsyre, **114**, sm.p. 105,2-110,2 °C;

(R)-2-[5-(2-klor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-(4-fluor-fenyl)-propionsyre, **115**, sm.p. 86,7-100,1 °C;

- 25 (R)-2-(5-benzo[1,3]dioksol-5-yl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-3-(4-fluor-fenyl)-propionsyre, **116**, sm.p. 132-134,5 °C;

(R)-2-[5-(4-*tert*-butyl-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-(4-fluor-fenyl)-propionsyre **117**, sm.p. 114,3-124,6 °C;

(R)-3-(4-klor-fenyl)-2-[5-(4-fluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-propionsyre, **118**, sm.p. 130-154,5 °C;

(R)-3-(4-brom-fenyl)-2-[5-(4-fluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-propionsyre, **119**, sm.p. 150,6-160 °C;

5 (R)-3-(3-fluor-fenyl)-2-[5-(4-fluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-propionsyre, **120**, sm.p. 81,7-82,9 °C;

(R)-2-[5-(2,5-difluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-(4-fluor-fenyl)-propionsyre, **121**, sm.p. 98-101 °C;

(R)-2-[5-(3,4-difluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-(4-fluor-fenyl)-
10 propionsyre **122**, sm.p. 97-99,1 °C;

2-[5-(3,5-diklor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-(4-fluor-fenyl)-propionsyre **177**, sm.p. 101,1-103,2 °C; og

(R)-2-[5-(3,5-difluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-(4-fluor-fenyl)-propionsyre **123**, sm.p. 174-175 °C.

15 Erstatning av 2-hydroxymetyl-5-fenyl-benzofuran **17** i Trinn 4 med de tilsvarende metanoler ga de følgende forbindelser:

[5-(4-metoksy-fenyl)-furan-3-yl]-metanol ga 2-[5-(4-metoksy-fenyl)-furan-3-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre, **126**, beregnet for C₂₂H₂₁NO₆:
C 66,83; H 5,35; N 3,54. Funnet: C 66,69; H 5,33; N 3,73;

20 (5-*p*-tolyl-furan-3-yl)-metanol ga 3-fenyl-2-(5-*p*-tolyl-furan-3-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre, **127**, sm.p. 67,7-68,2 °C;

2-hydroxetyl-5-fenyl-benzofuran (fremstilt som beskrevet nedenfor) ga (S)-3-fenyl-2-[2-(5-fenyl-benzofuran-2-yl)-etoksykarbonylamino]-propionsyre, **128**, sm.p. 170,9-171,9 °C;

2-fenyl-1*H*-benzoimidazol-5-ylmetanol, (som beskrevet i EP 260744) ga (R)-3-fenyl-2-(2-fenyl-1*H*-benzoimidazol-5-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre, **129**, sm.p. 165-215 °C;

1-metyl-1*H*-benzoimidazol-5-yl-metanol (fremstilt ved reduksjon av den tilsvarende syre som beskrevet i DE 26 41 060) ga (R)-2-(1-metyl-2-fenyl-1*H*-benzoimidazol-5-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre, **130**, sm.p. 176-177 °C;

(2-fenyl-kinolin-7-yl)-metanol (fremstilt fra bromidet som beskrevet i *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, 8, 1243, etter omdannelse til acetatet med cesiumacetat fulgt av hydrolisering med natriumhydroksyd), ga (R)-3-fenyl-2-(2-fenyl-kinolin-6-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre, **131**, sm.p. 190-191 °C;

- 5 (2-fenyl-3H-indol-6-yl)-metanol fremstilt ved reduksjon av syren som beskrevet i Tetrahedron Letters, **1997**, 38, 2707 ga (R)-3-fenyl-2-(2-fenyl-1H-indol-5-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre, **132**, sm.p. 176-177 °C;

[4-((E)-styryl)-fenyl]-metanol ga 3-fenyl-2-[4-((E)-styryl)-benzyloksykarbonylamino]-propionsyre, **133**, sm.p. 165,0-168,5 °C;

- 10 5-benzyl-2-hydroksymetylbenzofuran ga (R)-2-(5-benzyl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre, **134**, sm.p. 159,4-160,1 °C; og (R)-2-(5-benzyl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-3-(4-fluor-fenyl)-propionsyre, **135**, sm.p. 177,3-133,9 °C;

- 3-hydroksymetyl-6-fenyl-benzofuran (fremstilt som beskrevet nedenfor) ga 2-(5-fenyl-benzofuran-3-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre, **172**,
15 Sm.p. 177,6-178,6 °C; og

5-benzoyl-2-hydroksymetylbenzofuran ga (R)-3-fenyl-2-[5-(1-fenyl-metanoyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-propionsyre, **136**, sm.p. 136,3-138,6 °C.

Alternativ syntese av forbindelser med formel 17

- 20 Fremstilling av 2-hydroksyetyl-5-fenyl-benzofuran

- En blanding av 2,00 g (6,75 mmol) 4-hydroksy-3-jodbifenyl, 2,36 g (33,7 mmol) 3-buty-1-ol, 64 mg (0,34 mmol), 237 mg (0,34 mmol) diklorbis-(trifenylphosphin) palladium(II) og 7,78 g (67,5 mmol) tetrametylguanidin i 40 ml DMF ble rørt under en
25 atmosfære av nitrogen ved omgivelsestemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet under høyvakuum for å fjerne DMF. Residuet ble kromatografert på silika ved anvendelse av 4% EtOAc i heksan som elueringsmiddel. Dette ga 1,15 g 2-hydroksyetyl-5-fenyl-benzofuran.

- Tilsvarende ga 3-jod-4-hydroksy-difenylmetan, fremstilt fra 4-benzyl-fenol i henhold
30 til metoden i J.Org.Chem. **1981**, 46 (22), 4535 og propargylalkohol ga 5-benzyl-2-hydroksymetylbenzofuran og 4-hydroksy-3-jodbenzofenon, fremstilt fra 4-hydroksy-

benzofenon i henhold til metoden i J. Org. Chem. **1999**, 64 (20), 7312 og propargylalkohol 5-benzoyl-2-hydroksymetylbenzofuran.

Fremstilling av 3-hydroksymetyl-6-fenyl-benzofuran

En løsning av 3-fenylfenol (5,0 g, 29,4 mmol), natriumjodid (4,40 g, 29,4 mmol) og
5 natriumhydroksyd (1,17 g, 29,4 mmol) under en atmosfære av nitrogen ble avkjølt til
0-5 °C. En løsning av natriumhypokloritt (42 g av en 5,25% løsning, ~29,4 mmol) ble
tilsatt dråpevis i løpet av 1¼ timer. Etter tilsetning ble blandingen rørt kaldt i ytterligere 1
time. Reaksjonen ble stanset ved tilsetning av 32 ml 10% Na₂S₂O₃-løsning og deretter
surgjort med 2N HCl-løsning.

10 Oljen som skiltes ut, ble tatt opp i metylenklorid (~50 ml), vasket med saltvann og tørket
over MgSO₄. Avdampning av løsningsmidlet ga 7,98 g rått materiale som ble
kromatografert på silika og eluert med CH₂Cl₂:heksan (1:2). Dette ga 1,91 g (22%) 3-
hydroksy-4-jodbifenyl som et hvitt, fast stoff.

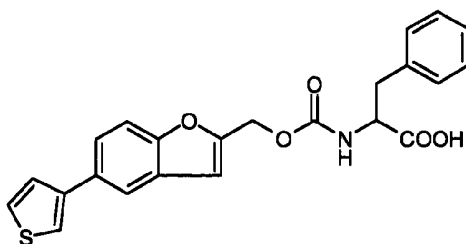
En løsning av 3-hydroksy-4-jodbifenyl (1,91 g, 6,45 mmol), 3-O-bis(TBS)propynol (2,20
15 g, 7,75 mmol), LiCl (273 mg, 6,45 mmol), natriumkarbonat (3,41 g,
32,25 mmol) og Pd(OAc)₂ (73 mg, 0,32 mmol) i 20 ml DMF ble evakuert og spylt med
argon 3 ganger og deretter oppvarmet i et oljebad ved 100 °C i 5½ timer.

Reaksjonsblanding ble avkjølt til romtemperatur, hellet i vann (50 ml) og heksaner (50
ml). Blanding ble filtrert for å fjerne de uoppløselige deler. Heksansjiktet ble skilt fra,
20 vasket med saltvann og tørket over MgSO₄. Løsningsmidlet ble avdampet og residuet
kromatografert på silika og eluert med 10% CH₂Cl₂ i heksan. Dette ga 1,39 g (47%) 2-
TBS-3-(TBSoksymetyl)-6-fenylbenzofuran som en blekgul olje.

Det bis-beskyttete benzofuran ovenfor (1,38 g, 3,0 mmol), kaliumfluorid-dihydrat
(602 mg, 6,4 mmol) og benzyltrimetylammoniumklorid (764 mg, 3,3 mmol) ble samlet i
25 acetonitril (25 ml) og oppvarmet ved tilbakesløp under en atmosfære av nitrogen i 4 timer.
Reaksjonsblanding ble inndampet og residuet kromatografert på silika og eluert med
EtOAc:heksan (1:2). Dette ga 402 mg (58%) 3-hydroksymetyl-6-fenylbenzofuran som et
hvitt, fast stoff.

EKSEMPEL 4

(R)-2-(5-tiofen-3-yl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre 24.



- I henhold til det generelle skjema 4 er den følgende fremstilling av en forbindelse
 5 med formel I, hvor hver av R^1 er tiofenyl, R^2 er benzofuranyl og R^3 er fenyl, A er en enkeltbinding, B er $-CH_2-$, m er 1 og n og r er 0.

Trinn 1:

5-tiofen-3-yl-benzofuran-2-karboksylsyre 21

- En blanding av etyl-5-brombenzofuran-2-karboksylat **15** (1,0 g, 3,7 mmol), 3-
 10 tiofenboronsyre (0,52 g, 4,1 mmol), tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0) (47 mg), natriumkarbonat (1,30 g, 12,3 mmol) i vann (10 ml) og dioksan (10 ml) ble rørt under en atmosfære av argon og oppvarmet til 100 °C i 24 timer. Blandingen ble avkjølt, surgjort med 1 M HCl, ekstrahert med etylacetat, vasket med vann, tørket og inndampet, hvilket ga ca. 0,88 g 5-tiofen-3-yl-benzofuran-2-karboksylsyre **21**,
 15 Sm.p.. 215-220 °C.

Trinn 2:

2-hydroksymetyl-5-tiofen-3-yl-benzofuran 22

- En løsning av 5-tiofen-3-yl-benzofuran-2-karboksylsyre **21** (0,84 g, 3,4 mmol) oppløst i THF (30 ml) ble avkjølt til 5 °C, $LiAlH_4$ (0,26 g, 6,9 mmol) ble tilsatt porsjonsvis.
 20 Løsningen ble deretter rørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer. Etter tilsetning av 1 M HCl ble blandingen ekstrahert, vasket, tørket, inndampet, og residuet ble rensed ved kromatografi, hvilket ga ca. 0,368 g 2-hydroksymetyl-5-tiofen-3-yl-benzofuran **22**, sm.p. 122-124 °C.

Trinn 3:

(R)-2-(5-tiofen-3-yl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre-metylester **23**

En blanding av 2-hydroksymetyl-5-tiofen-3-yl-benzofuran **22** (0,31 g, 1,35 mmol), (R)-2-
 5 isocyanato-3-fenyl-propionsyre-metylester **5** (0,33 g, 1,6 mmol), trietylamin
 (0,43 ml) og THF (25 ml) ble oppvarmet til 50°C under en nitrogen-atmosfære i 14 timer.
 Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk og residuet ble rensed ved kromatografi,
 hvilket ga ca. 0,28 g (R)-2-(5-tiofen-3-yl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-3-
 fenylpropionsyre-metylester **23**, sm.p. 105-106 °C.

10 Trinn 4:

(R)-2-(5-tiofen-3-yl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre **24**

En løsning av (R)-2-(5-tiofen-3-yl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenyl-
 propionsyre-metylester **23** (0,23 g, 0,54 mmol) i metanol (10 ml) ble behandlet med en
 løsning av litiumhydroksyd-monohydrat (25 mg, 0,59 mmol) i vann (1 ml) og oppvarmet
 15 til 50 °C i 4 timer, avkjølt, surgjort med 1 M HCl, inndampet, fordelt mellom etylacetat og
 1 M HCl, separert, vasket, tørket og inndampet. Residuet ble krystallisert, hvilket ga ca.
 0,15 g (R)-2-(5-tiofen-3-yl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenylpropionsyre
24, sm.p. 169-170 °C.

Ved tilsvarende erstatning av tiofenboronsyre i Trinn 1 med tilsvarende
 20 heteroarylboronsyrer ble de følgende forbindelser fremstilt:

Indol-4-boronsyre ga (R)-2-[5-(1*H*-indol-4-yl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-
 fenyl-propionsyre, **137**, sm.p. (som dicykloheksylaminsalt) 100-106 °C;

Indol-5-boronsyre ga (R)-2-[5-(1*H*-indol-5-yl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-
 fenyl-propionsyre, **138**, sm.p. 90-95 °C;

25 Pyridin-4-boronsyre ga 3-fenyl-2-(5-pyridin-4-yl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-
 propionsyre, **174**, sm.p. 119-121 °C;

Pyrimidin-5-boronsyre (fremstilt ved å følge metoden i *Chem. Scripia*, **1986**, 26, 305) ga
 3-fenyl-2-(5-pyrimidin-5-yl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre, **175**,
 sm.p. 192-192,5 °C;

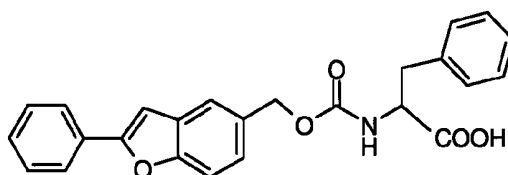
Tilsvarende erstatning av tiofeneboronsyre i Trinn 1 med dietyl-3-pyridinylboran ga de følgende forbindelser:

(R)-3-fenyl-2-(5-pyridin-3-yl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre, **124**, sm.p. 143-145,7 °C; og

- 5 (R)-3-(4-fluor-fenyl)-2-(5-pyridin-3-yl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre, **125**, sm.p. (0,6 H₂O) 176,9-178,4 °C.

EKSEMPEL 5

(R)-3-fenyl-2-(2-fenyl-benzofuran-5-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre 29



- 10 I henhold til det generelle skjema 5 er den følgende fremstilling av en forbindelse med formel I, hvor hver av R¹ og R³ er fenyl, R² er benzofuranyl, A er en enkeltbinding eller -(CH₂)_p-, B er -CH₂-, m er 1 og n og r er 0.

Trinn 1:

2-fenyl-benzofuran-5-karboksylysyre-metylester 27

- 15 En blanding av metyl-3-jod-4-hydroksybenzoat **26** (1 g, 3,6 mmol), fenylacetylen (2 ml, 18 mmol), tetrametylguanidin (4,5 ml, 36 mmol), kobber(I)jodid (34 mg, 1,8 mmol), bis(trifenylfosfin)palladium(II)klorid (130 mg, 1,8 mmol) og DMF (20 ml) ble rørt ved romtemperatur natten over. Reaksjonsblandingen ble hellet i vann, ekstrahert, vasket og tørket. Etter avdampning av løsningsmidlet ble residuet rensset ved kromatografi, hvilket ga
- 20 ca. 0,9 g 2-fenyl-benzofuran-5-karboksylysyre-metylester **27**.

Trinn 2:

(R)-3-fenyl-2-(2-fenyl-benzofuran-5-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre-metylester 28.

- Til en løsning av 2-fenyl-benzofuran-5-karboksylysyre-metylester **27** (0,7 g, 2,8 mmol) i
- 25 THF (15 ml) sattes dråpevis en løsning av litiumaluminiumhydrid (1M i THF) (3,6 ml, 3,6 mmol) ved 0 °C. Etter tilsetningen fikk reaksjonsblandingen oppvarmes til romtemperatur

og ble rørt i 2 timer. Blandingen ble avkjølt til 0 °C, fortynnet med eter, og natriumsulfat-dekahydrat ble tilsatt. Etter filtrering ble de faste stoffene vasket med eter, og det organiske sjiktet ble vasket og tørket. Avdampning av løsningsmidlet og rensning ved kromatografi ga (2-fenyl-benzofuran-5-yl)-metanol (0,55 g). En blanding av (2-fenyl-benzofuran-5-yl)-metanol (0,5 g, 2,23 mmol), (R)-2-isocyanato-3-fenyl-propionsyre-metylester **5** (0,55 g, 2,68 mmol), trietylamin (0,74 ml, 5,35 mmol) og THF (15 ml) ble oppvarmet ved 50 °C i 6 timer. Ytterligere (R)-2-isocyanato-3-fenyl-propionsyre-metylester **5** (0,15 g) ble tilsatt og blandingen ble rørt ved 50 °C natten over. Løsningsmidlet ble avdampet og residuet ble fordelt mellom etylacetat og vann. Etter ekstraksjon og avdampning av løsningsmidlet ble residuet rensset ved kromatografi, hvilket ga ca. 0,76 g (R)-3-fenyl-2-(2-fenyl-benzofuran-5-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre-metylester **28**.

Trinn 3:

(R)-3-fenyl-2-(2-fenyl-benzofuran-5-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre **29**

Til en løsning av (R)-3-fenyl-2-(2-fenyl-benzofuran-5-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre-metylester **28** (0,7 g, 1,63 mmol) i THF (15 ml) og metanol (15 ml) sattes en løsning av litiumhydroksyd (1 N) i vann (2 ml, 2 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 50 °C i 6 timer og fikk deretter stå ved romtemperatur natten over. Løsningsmidlet ble avdampet og vann (20 ml) ble tilsatt. Blandingen ble surgjort med 1 N HCl og etylacetat ble tilsatt. Det faste stoffet oppnådd etter utfelling og avdampning av løsningsmidlet ble rensset ved omkrystallisering, hvilket ga ca. 0,35 g (R)-3-fenyl-2-(2-fenyl-benzofuran-5-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre **29**, sm.p. 172,8-173,5 °C.

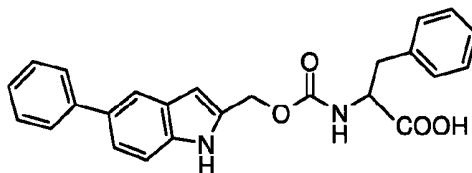
Tilsvarende erstatning av fenylacetylen i Trinn 1 med 3-fenyl-1-propyn og ved å følge metoden ifølge Trinn 1, 2 og 3, ble de følgende forbindelser fremstilt:

(R)-2-(2-benzyl-benzofuran-5-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre, **139**, sm.p. 108,8-110,5 °C; og

(R)-3-(4-fluor-fenyl)-2-[2-(4-fluor-fenyl)-benzofuran-5-ylmetoksykarbonylamino]-propionsyre, **140**, sm.p. 201,0-204,0 °C.

EKSEMPEL 8

(R)-2-(5-fenyl-indol-2-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre **47**:



I henhold til det generelle skjema 9 er den følgende fremstilling av en forbindelse med formel I, hvor hver av R^1 og R^3 er fenyl, R^2 er indolyl, A er en enkeltbinding, B er $-CH_2-$, m er 1 og n og r er 0.

5 Trinn 1:

5-fenyl-1H-indol-1-karboksylsyre-tert-butylester 42

En blanding av indol-5-boronsyre (2,0 g, 12,4 mmol); jodbenzen (2,48 g, 12,2 mmol), tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0) (288 mg, 0,25 mmol), natriumkarbonat (4,34 g, 40,9 mmol) i vann (20 ml) og dioksan (20 ml) ble rørt under en argonatmosfære og oppvarmet til 100 °C i 5 timer, avkjølt til romtemperatur, surgjort med 1 M HCl, ekstrahert, vasket, tørket og inndampet. Residuet ble rensset ved kromatografi, hvilket ga ca. 1,6 g 5-fenyl-1H-indol, sm.p. 72-74 °C.

En blanding av 5-fenyl-1H-indol (1,56 g, 8,1 mmol), di-tert-butyl dikarbonat (2,12 g, 9,73 mmol) og 4-dimetylaminopyridin (0,10 g, 0,81 mmol) i acetonitril (15 ml) ble rørt i 2 timer ved romtemperatur under en atmosfære av nitrogen. Løsningen ble hellet i etylacetat, vasket, tørket og inndampet. Residuet ble rensset ved kromatografi, hvilket ga ca. 1,8 g 5-fenyl-1H-indol-1-karboksylsyre tert-butylester, 42, sm.p. 105-106 °C.

Trinn 2:

5-fenyl-1H-indol-1-karboksylsyre tert-butylester-2-karboksylsyre-etylester 43.

En løsning av 5-fenyl-1H-indol-1-karboksylsyre-tert-butylester (1,56 g, 5,32 mmol) i tørt THF (18 ml) ble plassert under en nitrogen-atmosfære og avkjølt til -78 °C, behandlet dråpevis med 1,6 M tert-butyllitium i pentan (4,0 ml, 6,38 mmol) og rørt i 2,5 timer. Etylchlorformiat (0,69 g, 6,38 mmol) ble tilsatt og rørt i 40 minutter. Reaksjonsblandingen ble deretter tømmt i et isbad, rørt i ytterligere 45 minutter og behandlet med mettet NH_4Cl løsning. Løsningen ble så ekstrahert med etylacetat, vasket, tørket og inndampet. Residuet ble rensset ved kromatografi, hvilket ga ca. 1,04 g 5-fenyl-1H-indol-1-karboksylsyre-tert-butylester-2-karboksylsyre-etylester 43.

Trinn 3:

5-fenyl-1H-indol-2-karboksylysyre-etyler 44

En løsning av 5-fenyl-1H-indol-1-karboksylysyre-tert-butylester-2-karboksylysyre-etyler **43** (1,0 g, 2,74 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med trifluoreddiksyre (10 ml) og rørt ved romtemperatur i 1 time. Avdampning av løsningsmidlet ga ca. 0,72 g 5-fenyl-
 5 1H-indol-2-karboksylysyre-etyler **44**, sm.p. 173–174 °C.

Trinn 4:

(5-fenyl-indol-2-yl)-metanol 45.

1 M Litiumaluminiumhydrid i THF ble satt til en avkjølt løsning av 5-fenyl-1H-indol-2-karboksylysyre-etyler **44** (0,375 g, 1,41 mmol) i tørt THF (5 ml). Etter 2 timer
 10 ved romtemperatur ble overskudd av reagens spaltet med vann, surgjort med 1 M HCl, ekstrahert, vasket, tørket og inndampet, hvilket ga ca. 0,285 g (5-fenyl-indol-2-yl)-metanol **45**, sm.p. 115–116 °C.

Trinn 5:

(R)-2-(5-fenyl-indol-2-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre-metyler 46.

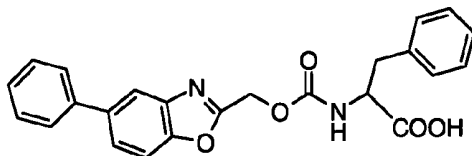
15 En blanding av (5-fenyl-indol-2-yl)-metanol **45** (0,259 g, 1,16 mmol), (R)-2-isocyanato-3-fenyl-propionsyre-metyler **5** (0,286 g, 1,39 mmol), i trietylamin (0,37 ml) og THF (10 ml) ble oppvarmet til 50 °C under en nitrogen-atmosfære i 22 timer. Løsningsmidlet ble avdampet og residuet ble rensset ved kromatografi, hvilket ga ca. 0,220 g (R)-2-(5-fenyl-indol-2-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre-metyler, **46**, sm.p. 142–143 °C.

20 Trinn 6:

(R)-2-(5-fenyl-indol-2-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre 47

En løsning av (R)-2-(5-fenyl-indol-2-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre-metyler **46** (0,195 g, 0,455 mmol) i metanol (20 ml) ble behandlet med en løsning av litiumhydroksyd-monohydrat (23 mg, 0,55 mmol) i vann (1 ml) og oppvarmet til 50 °C i 7
 25 timer, avkjølt til romtemperatur, surgjort, inndampet, ekstrahert med EtOAc, vasket, tørket og inndampet. Residuet ble rensset ved kromatografi, hvilket ga ca. 46 mg (R)-2-(5-fenyl-indol-2-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre **47**, sm.p. 168–174 °C.

EKSEMPEL 9(R)-3-fenyl-2-(5-fenyl-benzoksazol-2-ylmetoksykarbonylamino) propionsyre 53



I henhold til det generelle skjema 10 er den følgende fremstilling av en forbindelse med formel I, hvor hver av R^1 og R^3 er fenyl, R^2 er benzoksazolyl; A er en enkeltbinding; B er $-CH_2-$; m er 1 og n og r er 0.

5 Trinn 1:

2-brommetyl-5-fenyl-benzoksazol 49

2-metyl-5-fenyl-benzoksazol **48** (1,05 g, 5,0 mmol), N-bromsuccinimid (89 mg, 5,0 mmol) og azodiisobutyronitril (AIBN) (41 mg, 0,25 mmol) i 10 ml CCl_4 ble oppvarmet til tilbakesløp. Etter 5 timer ble ytterligere 50 mg AIBN tilsatt og blandingen ble
 10 tilbakesløpskokt natten over. Blandingen ble fortynnet, vasket med vann, tørket og inndampet. Råproduktet ble kromatografert, hvilket ga ca. 465 mg 2-brommetyl-5-fenyl-benzoksazol **49**.

Trinn 2:

Eddiksyre 5-fenyl-benzoksazol-2-ylmetylester 50

15 En blanding av 2-brommetyl-5-fenyl-benzoksazol **49** (440 mg, 1,53 mmol) og cesiumacetat (585 mg, 3,06 mmol) i 5 ml DMF ble rørt natten over ved romtemperatur. Reaksjonsblanding ble fortynnet med etylacetat, vasket med saltvann, tørket, filtrert og inndampet, hvilket ga eddiksyre 5-fenyl-benzoksazol-2-ylmetylester **50**.

Trinn 3:

20 (5-fenyl-benzoksazol-2-yl)metanol 51

Eddiksyre-(5-fenyl-benzoksazol-2-yl)metylester **50** (409 mg, 1,53 mmol) ble oppløst i 10 ml metanol. Finmalt K_2CO_3 (53 mg, 0,38 mmol) ble tilsatt. Etter 3 timer ble blandingen inndampet og deretter fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktene ble vasket med saltvann, tørket, filtrert og inndampet, hvilket ga ca. 251 mg (5-fenyl-
 25 benzoksazol-2-yl)metanol **51**.

Trinn 4:

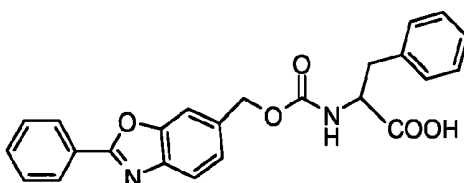
(R)-3-fenyl-2-(5-fenyl-benzoksazol-2-ylmetoksykarbonylamino)propionsyre-allylester 52.

(5-fenyl-benzoksazol-2-yl)metanol **51** (437 mg, 1,94 mmol) og karbonyldiimidazol (393 mg, 2,43 mmol) i 7 ml tørt CH₂Cl₂ ble rørt ved romtemperatur i 3 timer. p-Toluensulfonsyre-monohydrat-salt av (R)-fenylalanin-allylester (767 mg, 1,94 mmol) ble
 5 tilsatt fulgt av 0,42 ml trietylamin (301 mg, 2,98 mmol). Blandingen ble rørt natten over. Blandingen ble fortynnet og vasket med 1 M HCl løsning og deretter med saltvann. Etter tørking ble den organiske fasen filtrert og inndampet. Råproduktet ble kromatografert, hvilket ga ca. 711 mg (R)-3-fenyl-2-(5-fenyl-benzoksazol-2-ylmetoksykarbonylamino)propionsyre-allylester **52**.

10 Trinn 5:

(R)-3-fenyl-2-(5-fenyl-benzoksazol-2-ylmetoksykarbonylamino)-propionat 53.

(R)-3-fenyl-2-(5-fenyl-benzoksazol-2-ylmetoksykarbonylamino)propionsyre-allylester **52** og (Ph₃P)₃RhCl i 10 ml 9:1 etanol/vann ble oppvarmet til 80 °C i 3 timer. Blandingen ble avkjølt og filtrert. Filtratet ble inndampet, fortynnet med etylacetat, vasket, tørket, filtrert
 15 og inndampet. Råproduktet ble kromatografert, hvilket ga 365 mg fortsatt urent produkt som ble rekromatografert, hvilket ga 241 mg produkt. Dette ble oppløst i 2 ml *tert*-butyl-metyleter, hvortil 1 ml dicykloheksylamin ble tilsatt. Det resulterende salt ble omkrystallisert fra etylacetat, hvilket ga ca. 208 mg (R)-3-fenyl-2-(5-fenyl-benzoksazol-2-ylmetoksykarbonylamino)propionsyre **53**, sm.p.. 150,9-152,7 °C, som
 20 dicykloheksylammoniumsalt.

EKSEMPEL 10(R)- 2-(2-fenylbenzoksazol-5-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenyl propionsyre 60

Trinn 1:

25 2-benzylidenamino-4-metylphenol 54

En løsning av 2-amino-p-cresol (1,23 g, 10 mmol) og benzaldehyd (1,06 g, 10 mmol) i metanol (10 ml) ble oppvarmet ved tilbakesløp i 2 timer og deretter avkjølt i et isbad. Produktet ble filtrert fra, vasket med litt kald metanol og tørket, hvilket ga 1,35 g 2-benzylidenamino-4-metylphenol **54**.

5 Trinn 2:

5-metyl-2-fenylbenzoksazol **55**

En blanding av 2-benzylidenamino-4-metylphenol **54** (1,34 g, 6,3 mmol) og mangan(III)-acetat-dihydrat (3,4 g, 12,7 mmol) i toluen (65 ml) ble oppvarmet ved tilbakesløp under en atmosfære av N₂ i 1 time og avkjølt til romtemperatur. Blandingen ble filtrert for å fjerne
10 de uløselige mangansalter. Filtratet ble inndampet under redusert trykk. Residuet ble tatt opp i metylenklorid og rensset ved filtrering, hvilket ga 1,23 g 5-metyl-2-fenylbenzoksazol **55**.

Trinn 3:

5-brommetyl-2-fenylbenzoksazol **56**

15 5-metyl-2-fenylbenzoksazol **55** (1,23 g, 5,8 mmol) og NBS (1,17 g, 6,5 mmol) ble oppløst i karbontetraklorid (20 ml). Blandingen ble satt under vakuum og spylt med argon. AIBN (ca. 5 mg) ble tilsatt og blandingen oppvarmet ved tilbakesløp og bestrålet med en sol-lampe i 3 timer. Løsningsmidlet ble avdampet under redusert trykk og residuet rensset ved kromatografi, hvilket ga 1,18 g 5-brommetyl-2-fenylbenzoksazol **56**.

20 Trinn 4:

Eddiksyre-2-fenylbenzoksazol-5-ylmetylester **57**

5-brommetyl-2-fenylbenzoksazol **56** (1,0 g, 3,4 mmol) og cesiumacetat (1,33 g, 6,94 mmol) ble rørt sammen i DMF (25 ml) under en atmosfære av N₂ natten over. DMF ble inndampet under høyvakuum og residuet fordelt mellom etylacetat (100 ml) og vann
25 (100 ml). Etylacetatsjiktet ble skilt fra og deretter vasket og tørket. Avdampning av løsningsmidlet ga 920 mg eddiksyre-2-fenylbenzoksazol-5-ylmetylester **57**.

Trinn 5:

2-(fenylbenzoksazol-5-yl)metanol **58**

Eddiksyre 2-fenylbenzoksazol-5-ylmetylester **57** (920 mg, 3,4 mmol) og kaliumkarbonat
30 (100 mg) ble rørt i metanol (50 ml) og vann (5 ml) under en atmosfære av N₂ i 3 timer.

Løsningsmidlet ble avdampet under redusert trykk, hvilket ga en rest som ble omkrystallisert, hvilket ga 619 mg 2-(fenylbenzoksazol-5-yl)metanol **58**.

Trinn 6:

(R)-2-(2-fenylbenzoksazol-5-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenylpropionsyre-metylester **59**

- 5 En blanding av 2-(fenylbenzoksazol-5-yl)metanol **58** (215 mg, 0,95 mmol) , (R)-2-isocyanato-3-fenylpropionsyre-metylester **5** (196 mg, 0,95 mmol), DMAP (12 mg, 0,095 mmol) og toluen (12 ml) ble oppvarmet ved tilbakeløp under en atmosfære av N₂ i 3 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk og residuet renses ved kromatografi, hvilket ga 381 mg (R)-2-(2-fenylbenzoksazol-5-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenylpropionsyre-metylester **59**.

Trinn 7:

(R)- 2-(2-fenylbenzoksazol-5-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenylpropionsyre **60**

- En løsning av (R)-2-(2-fenylbenzoksazol-5-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenylpropionsyre-metylester **59** (374 mg, 0,8 mmol) i dioksan (8 ml) ble behandlet med en løsning av litiumhydroksyd-hydrat (55 mg, 1,3 mmol) i vann (4 ml) under en atmosfære av N₂ og rørt i 3 timer ved romtemperatur. Blandingen ble surgjort med 1 N HCl og deretter ekstrahert med etylacetat (25 ml). Etylacetat-ekstraktet ble vasket og tørket. Avdampning av løsningsmidlet ga produktet som ble omkrystallisert, hvilket ga 220 mg (60%) (R)-2-(2-fenylbenzoksazol-5-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenylpropionsyre **60**, sm.p. 220,0-221,4 °C.

Tilsvarende ble de følgende forbindelser med formel I, hvor R² er benzoksazol-5-yl, fremstilt:

- (R)-3-(4-fluor-fenyl)-2-[2-(4-fluor-fenyl)-benzoksazol-5-ylmetoksykarbonylamino]-propionsyre, **157**, sm.p. 197,1-198,7 °C;
- 25 (R)-2-[2-(4-fluor-fenyl)-benzoksazol-5-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre, **158**, sm.p. 208,2-208,5 °C;
- (R)-2-[2-(3-cyano-fenyl)-benzoksazol-5-ylmetoksykarbonylamino]-3-(4-fluor-fenyl)-propionsyre, **159**, sm.p. 208,5-209,2 °C;
- (R)-2-[2-(3,5-difluor-fenyl)-benzoksazol-5-ylmetoksykarbonylamino]-3-(4-fluor-fenyl)-propionsyre, **160**, sm.p. 196,2-197,7 °C;

(R)-2-[2-(1*H*-indol-4-yl)-benzoksazol-5-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre, **161**, sm.p. 187,0-189,0 °C; og

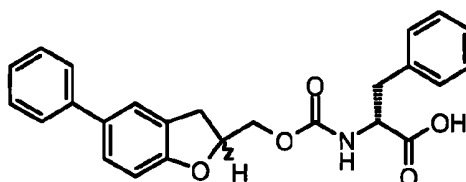
(R)-2-[2-(3,5-difluor-fenyl)-benzoksazol-5-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre, **162**, sm.p. 193,8-195,0 °C.

5

EKSEMPEL 12

(R)-3-fenyl-2-(5-fenyl-2,3-dihydro-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre

68



Trinn 1:

10 4-allyloksy-bifenyl 65

4-fenylfenol **64** (25,5 g, 0,15 mol), allylbromid (20,0 g, 0,165 mol) og K₂CO₃ (41,5 g, 0,15 mol) i 75 ml tørr DMF ble rørt ved romtemperatur natten over. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 500 ml dietyleter og vasket med vann. Etersjiktet ble vasket med saltvann, tørket og inndampet, hvilket ga et svakt brunt fast stoff som ble omkrystallisert fra heksan, 15 hvilket ga 24,9 g 4-allyloksy-bifenyl **65**.

Trinn 2:

3-allyl-bifenyl-4-ol 66

En løsning av 4-allyloksy-bifenyl **65** (5,03 g, 23,9 mmol) i 20 ml dimetylanilin ble oppvarmet ved 170 °C i 5 timer. Blandingen ble fortynnet med 250 ml dietyleter og vasket 20 med 1 M HCl løsning. Eterfasen ble vasket med saltvann, tørket og inndampet, hvilket ga et brunt, fast stoff. Råproduktet ble omkrystallisert fra cykloheksan, hvilket ga 2,69 g 3-allyl-bifenyl-4-ol **66**. Moderluten ble inndampet og kromatografert (7% etylacetat/heksan), hvilket ga en ytterligere 2,13 g 2-allyl-4-fenyl-fenol **66**.

Trinn 3:

25 (5-fenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-metanol 67

En løsning av 2-allyl-4-fenyl-fenol **66** (1,05 g, 5,0 mmol) i 10 ml CH₂Cl₂ ble behandlet med en pereddiksyreløsning (32% i eddiksyre, 2,10 ml). Reaksjonsblandingen ble rørt ved

romtemperatur natten over. Blandingen ble fortynnet med dietyler og vasket med en mettet løsning av NaHCO_3 . Den vandige fasen ble ekstrahert med eter, og de samlede eter-ekstrakter ble vasket med saltvann, tørket og inndampet, hvilket ga 0,78 g av en krem-farget fast (5-fenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-metanol **67**.

5 Trinn 4:

(R)-3-fenyl-2-(5-fenyl-2,3-dihydro-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre
68

LiOH-løsning (1 M, 0,85 ml) ble satt til en løsning av (5-fenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-metanol **67** (183 mg, 0,424 mmol) i 2 ml THF. Etter 3 timer ble blandingen ble avkjølt i
10 et isbad og surgjort med 1 M HCl. Produktet ble ekstrahert over i eter. Ekstraktene ble vasket med saltvann, tørket og inndampet, hvilket ga (R)-3-fenyl-2-(5-fenyl-2,3-dihydro-benzofuran-2-ylmetoksy-karbonylamino)-propionsyre. Råproduktet ble oppløst i 1 ml etylacetat og behandlet med 0,15 ml dicykloheksylamin. Produktet ble utfelt ved tilsetning av heksan. Løsningsmidlene ble fjernet ved pipette og krystallene ble vasket med kald eter
15 og deretter tørket i en vakuumovn ved 60 °C natten over, hvilket ga 211 mg av dicykloheksylaminsaltet av (R)-3-fenyl-2-(5-fenyl-2,3-dihydro-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre **68**, sm.p. 176,3-182 °C.

EKSEMPEL 16

Preparat for oral administrering

Bestanddel	vekt %
Aktiv bestanddel	20,0%
Laktose	79,5%
Magnesiumstearat	0,5%

20

Bestanddelene blir blandet og fylt i kapsler inneholdende ca. 100 mg hver; én kapsel ville tilsvare en total daglig dose.

EKSEMPEL 17

Preparat for oral administrering

Bestanddel	Vekt- %
Aktiv bestanddel	20,0%
Magnesiumstearat	0,5%
Croscarmellose-natrium	2,0%
Laktose	76,5%
PVP (polyvinylpyrrolidin)	1,0%

- Bestanddelene samles og granuleres ved anvendelse av et løsningsmiddel så som metanol. Preparatet blir deretter tørket og formet til tabletter (inneholdende ca. 20 mg aktiv forbindelse) med en passende tablettmaskin.

EKSEMPEL 18

Preparat for oral administrering

Bestanddel	Mengde
Aktiv forbindelse	1,0 g
Fumarsyre	0,5 g
Natriumklorid	2,0 g
Metylparaben	0,15 g
Propylparaben	0,05 g
Granulert sukker	25,5 g
Sorbitol (70% løsning)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Smaksmidler	0,035 ml
Fargemidler	0,5 mg
Destillert vann	q.s. til 100 ml

Bestanddelene blir blandet for å danne en suspensjon for oral administrering.

EKSEMPEL 19

Parenteralt preparat (IV)

Bestanddel	vekt %
Aktiv bestanddel	0,25 g
Natriumklorid	qs til å gjøre isotonisk
Vann for injeksjon opp til	100 ml

- 5 Den aktive bestanddel blir oppløst i en porsjon av vannet for injeksjon. En tilstrekkelig mengde av natriumklorid blir deretter tilsatt under røring for å gjøre løsningen isotonisk. Løsningen fylles opp til riktig vekt med resten av vannet for injeksjon, filtreres gjennom et 0,2 mikron membranfilter og pakkes under sterile betingelser.

EKSEMPEL 20

10 Suppositoriumspreparat

Bestanddel	vekt %
Aktiv bestanddel	1,0%
Polyetylenglykol 1000	74,5%
Polyetylenglykol 4000	24,5%

Bestanddelene blir smeltet sammen og blandet på et dampbad og hellet i former inneholdende 2,5 g totalvekt.

EKSEMPEL 21

Topisk preparat

Bestanddeler	gram
Aktiv forbindelse	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Mineralolje	5
Petrolatum	10
Metylparaben	0,15
Propylparaben	0,05
BHA (butylert hydroksyanisol)	0,01
Vann	q.s. 100

- Alle bestanddelene, bortsett fra vann, samles og oppvarmes til ca. 60 °C under
5 røring. En tilstrekkelig mengde av vann ved ca. 60 °C blir deretter tilsatt under kraftig
røring for å emulgere bestanddelene, og vann blir deretter tilsatt q.s. ca. 100 g.

EKSEMPEL 22

Nesespraypreparater

- Flere vandige suspensjoner inneholdende fra ca. 0,025 - 0,5 prosent aktiv forbindelse
10 blir fremstilt som nesespraypreparater. Preparatene inneholder eventuelt inaktive
bestanddeler så som for eksempel mikrokrySTALLINSK cellulose, natriumkarboksy-
metylcellulose, dekstrose og lignende. Saltsyre kan tilsettes for å regulere pH. Nese-
spraypreparater kan avgis gjennom en nesesprayutmålingspumpe som typisk avgir ca. 50-
100 mikroliter preparat pr. aktivering. Et typisk doseringskjema er 2-4 spray-preparater
15 hver 4-12 timer.

EKSEMPEL 23*In vitro* human-blodplate-IP-reseptor-radioligandbindingsforsøk

In vitro human-blodplate-IP-reseptorbindingsforsøk måler styrken til et potensielt medikaments bindingsaffinitet til dets tilsiktete mål.

For hvert medikament som ble testet ble konsentrasjonen som ga 50% hemning av binding (IC_{50}) og kurvehelning bestemt ved anvendelse av gjentakende kurvetilpasningsteknikker. Hvis en radioligand K_d var kjent ble hemningsdissosiasjonskonstanten (K_i) for hvert medikament bestemt i henhold til metoden til Cheng & Prusoff (1973). For denne reseptor var en typisk K_d ved anvendelse av de foregående forsøksbetingelser $1 \text{ E-}8 \text{ M}$. Vanligvis ble den negative logaritmen til K_i (pK_i) presentert.

EKSPERIMENTELL UTFORMING

10 De følgende buffere ble fremstilt ved anvendelse av det renest tilgjengelige vann.

Lysebuffer: 10mM Tris-HCl, 1,0 mM EDTA (di-Na) pH 7,5 ved 4 °C

Forsøksbuffer: 20mM Tris-HCl, 5,0 mM $MgCl_2$ pH 7,4 ved 25 °C

Vaskebuffer: 20mM Tris-HCl, 5,0 mM $MgCl_2$ pH 7,4 ved 4 °C

1. Membranpreparat

250 ml blodplaterikt plasma ble overført i 250 ml sentrifugerør og sentrifugert ved 6000 g i 10 min ved 20 °C. Pellets ble deretter gjenoppslemmet i IP lysebuffer og homogenisert ved anvendelse av en polytron (innstilling 7, 1x20 sek. utbrudd), brakt til et
15 sluttvolum på 180 ml og sentrifugert ved 40000 g i 15 min ved 4 °C. Pelletene ble deretter gjenoppslemmet i IP forsøksbuffer, proteindensitet bestemt ved BCA-metoden (Pierce) og lagret i 2,0 ml medisinglass ved -80 °C for påfølgende forsøksbruk.

For å oppnå minst 80 % spesifikk binding ble 50 µg protein/forsøk rør anvendt i et konkurranseforsøk. Radioligandsluttkonsentrasjonen var 1 for $3\text{E-}8 \text{ M}$.

20 2. Konkurransemåling

Membranene ble tint ved romtemperatur og deretter fortynnet i forsøksbuffer til den riktige konsentrasjon. Først buffer, medikament, radioligand og til slutt membraner ble satt til målerøret. Målerøret ble inkubert ved 25 °C i 60 min. Målerøret ble filtrert på 0,3% PEI-forbehandlede glassfiberfiltermatter (GF/B) ved anvendelse av Packard Top Count 96
25 cellebrønnhøster. Rørene ble skyllet tre ganger med iskald 20mM Tris-HCl, 5mM $MgCl_2$, pH=7,4 (3 x 0,5 ml/prøve). Bundet radioaktivitet ble bestemt ved anvendelse av væskescintillasjonstelling.

I henhold til denne prosedyren ble forbindelser med formel I testet og funnet å være IP-reseptorantagonister.

EKSEMPEL 24

Carrageenan-fremkalt mekanisk hyperalgesimåling

5 Den anti-inflammatoriske/analgetiske aktivitet av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse ble bestemt ved Carrageenan-fremkalt mekanisk hyperalgesimåling ved å måle hemning av carrageenan-fremkalt potehyperalgesi hos rotte ved anvendelse av en modifikasjon av metoden beskrevet i L.O. Randall og J.J. Selitto, *Archives of International Pharmacodynamics*, **1957**, 11, 409-419 og Vinegar *et al.*, *Journal of Pharmacology and*
 10 *Experimental Therapeutic Agents*, **1969**, 166, 96-103.

Sprague-Dawley hannrotter (130-150 g) ble veiet og tilfeldig plassert i behandlingsgrupper (n=10). For å fremkalle mekanisk hyperalgesi ble rotter svakt bedøvet med halotan og gitt 1% carrageenan eller konstituent 1 (100 µl) i den plantare overflate av venstre bakpote. Rotter ble administrert konstituent (10 ml/kg, p.o. eller 1 ml/kg, i.v.) eller
 15 forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse (at 1, 3, 10, 30 og 100 mg/kg, p.o.) eller (0,3, 1,0, 3,0 og 10 mg/kg, i.v.) én time før testing. Mekanisk hyperalgesi ble målt ved anvendelse av et Analgesy-meter (UGO BASILE, Biological Research Apparatus, Comerio, Italy). Den konstituent- eller carrageenan-behandlede bakpote ble plassert på kuppelen av apparatet med plantar overflate vendt nedover. En konstant økende kraft ble
 20 deretter lagt på den bakre overflate av poten. Kraften ved hvilken rotten dro sin pote tilbake, strevde eller skrek, ble betraktet som sluttpunktet.

Behandlingsgrupper ble sammenlignet ved anvendelse av en enveis variansanalyse på pote-tilbaketrekningskraften (RESP). Parvise sammenligninger for de medikament-behandlede grupper med konstituentgruppen ble utført ved anvendelse av Fisher's LSD
 25 strategi og Dunn's prosedyre. Prosent hemning av mekanisk hyperalgesi ble beregnet for hvert dyr og den gjennomsnittlige ID₅₀ verdi ble beregnet ved anvendelse av den følgende sigmoidale modell:

$$\% \text{ hemning} = 100 / (1 + \text{eksp} ((\text{ID}_{50}\text{-dose}) / N))$$

hvor ID₅₀ er dosen av forbindelsen som er nødvendig for å å hemme halvparten av
 30 maksimal respons (dvs. 100% i denne modellen) og N er en kurvaturparameter.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse var aktive i dette forsøket.

EKSEMPEL 25**Fullstendig Freund's Additiv-fremkalt mekanisk hyperalgesimåling**

Den anti-inflammatoriske/analgetiske aktivitet av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan også bestemmes ved anvendelse av en additiv-fremkalt artrittsmerte-
 5 modell hos rotter, hvor smerten blir bedømt ved dyrets respons på klemming av den betente fot ved anvendelse av en modifikasjon av metoden beskrevet i J. Hylden *et al.*, *Pain* **1989**, 37, 229-243. Modifikasjonen omfatter bedømmelse av hyperalgesi istedenfor endringer i aktivitet på ryggmargsneuroner.

I korthet ble rotter veiet og tilfeldig plassert i behandlingsgrupper. For å fremkalle
 10 mekanisk hyperalgesi ble rotter svakt bedøvet med halotan, og 100 µl av Complete Freund's Adjuvans eller saltvann ble administrert på den plantare overflate av den venstre bakpote. 24 timer senere ble vann (konstituent) eller forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse oralt administrert til rottene 1 time før testing. Mekanisk hyperalgesi ble målt ved anvendelse av et Analgesy-meter (UGO BASILE, Biological Research Apparatus,
 15 Comerio, Italy). Den saltvanns- eller carrageenan-behandlede bakpote ble plassert på kuppelen av apparatet med plantar overflate vendt ned. En konstant økende kraft ble deretter påført den bakre overflate av poten, og kraften med hvilken rotten trakk poten sin tilbake, strevet eller skrek ble betraktet som slutt punktet. Behandlingsgruppene ble sammenlignet ved anvendelse av en enveis variansanalyse av potetilbaketrekningskraften.
 20 Prosent hemning ble beregnet for hvert dyr i formelen:

$$100 \times ((c/d - c/v) \div (s/v - c/v))$$

hvor c/d er potetilbaketrekningskraften for den carrageenan-behandlede pote hos et dyr som får medikament; c/v er potetilbaketrekningskraften for den carrageenan-behandlede pote hos et dyr som får konstituent; og s/v er potetilbaketrekningskraften for
 25 densaltvannsbehandlede pote hos et dyr som får konstituent. Signifikans ble bestemt ved anvendelse av Student's t-test.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse var aktive i denne målingen.

EKSEMPEL 26**Hemning av blærekontraksjoner fremkalt ved isovolumtrisk blæredistension hos rotter**

30 Hemning av blærekontraksjoner ble bestemt ved en måling ved anvendelse av en modifikasjon av metoden beskrevet i C.A. Maggi *et al.*, *J. Pharm. og Exper. Therapeutic Agents*, **1984**, 230, 500-513.

I korthet ble Sprague-Dawley hannrotter (200-250 g) veiet og tilfeldig plassert i behandlingsgrupper. Et kateter ble innsatt gjennom urinrøret i blæren for å fremkalle blærekontraksjoner og en varm saltvannsløsning (5 ml) ble infusert. Rytmiske kontraksjoner ble fremkalt hos ca. 30% av dyrene. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse (0,1, 0,3 eller 1 mg/kg) ble administrert intravenøst ved begynnelsen av regelmessige rytmiske kontraksjoner. Effektene på rytmiske kontraksjoner ble deretter målt.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse var aktive i dette forsøket.

EKSEMPEL 27

10 Hemning av volum-fremkalte kontraksjoner hos rotter

Hemning av blærekontraksjoner ble bestemt ved en måling ved anvendelse av en modifikasjon av metoden beskrevet i S.S. Hegde *et al.*, *Proceedings of the 26th Annual Meeting of the International Continence Society* (August 27th-30th) **1996**, sammendrag 126.

15 Sprague-Dawley hunnrotter ble bedøvet med uretan og instrumentert for intravenøs administrering av medikamenter og i noen tilfeller måling av arterielt trykk, hjertetakt og innvendig blæretrykk. Effekten av testforbindelser på volum-fremkalte blærekontraksjoner ble bestemt i separate grupper av dyr. Volum-fremkalte refleksblærekontraksjoner ble fremkalt ved fylling av blæren med saltvann. Testforbindelsene ble 20 administrert intravenøst på en kumulativ måte ved 10-minutters intervaller. Atropin (0,3 mg/kg, iv) ble administrert ved slutten av undersøkelsen som en positiv kontroll.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse var aktive i denne målingen.

EKSEMPEL 28

Reversering av endotoksin-fremkalt hypotensjon hos rotter

25 Septisk sjokk, noen ganger referert til som endotoksisk sjokk, blir forårsaket av tilstedeværelsen av infeksiose midler, spesielt bakterielle endotoksiner, i blodstrømmen og er karakterisert ved hypotensjon og organ-dysfunksjon. Mange symptomer på septisk sjokk, spesielt hypotensjon, blir fremkalt hos rotter ved administrering av bakterielle endotoksiner. Evnen av en forbindelse til å hemme endotoksin-fremkalt hypotensjon kan 30 derfor fortusi nytten av forbindelsen ved behandling av septisk eller endotoksisk sjokk.

Aktiviteten til forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse ved behandling av septisk eller endotoksisk sjokk ble bestemt ved å måle reverseringen av endotoksin-fremkalt hypotensjon hos rotter ved anvendelse av en modifikasjon av metoden beskrevet i M. Giral *et al.*, *British Journal of Pharmacology*, **1969**, 118, 1223-1231.

- 5 I korthet ble voksne rotter (>200 g) bedøvet med en anesthetisk inhalering og femorale arterier og vener ble kanylert for innsetting av henholdsvis blodtrykktransducere og medikament-administreringsrør. De ble plassert i Mayo restrainers mens de fortsatt var under påvirkning av anesthetikumet. Etter rehabilitering fra anestesi og stabilisering av hjertetakt og blodtrykk (typisk nødvendig ca. 30 minutter), ble endotoksin
- 10 (50 mg/kg E. coli og 25 mg/kg Salmonella) administrert intravenøst. Endringer i blodtrykk og hjertetakt ble overvåket. Etter én time ble forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse eller konstituent også administrert intravenøst, og kardiiovaskulære parametere ble kontinuerlig overvåket i de neste tre timer. Responser blir angitt som prosentdel tilbakevending til innledende diastolisk blodtrykk. Signifikans ble bestemt ved anvendelse
- 15 av Student's t-test.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse var aktive i denne målingen.

EKSEMPEL 29

Karbaprostacyclin-fremkalt vridningstest

- De analgetiske egenskapene til disse forbindelser ble undersøkt med
- 20 karbaprostacyclin-fremkalt vridningstest. Rottene (100-130 g) blir veiet og tilfeldig plassert i behandlingsgrupper (n = 8). Hvert dyr blir administrert konstituent, referanse-substans eller testsubstans i en dose og dosevolum bestemt av undersøkelseslederen. På den tilsvarende tid etter medikamentdosering (topptid av virkning for testforbindelse), blir karbaprostacyclin (30 µg/kg, 2 ml/kg, i.p.) administrert. Etter karbaprostacyclin-
- 25 administrering blir rottene plassert i individuelle plexiglassbur. Vridninger telles i 15 minutter med begynnelse 5 minutter etter karbaprostacyclin-administrering. En vridning består av en ryggbøyning eller sterk kontraksjon av den abdominale muskulatur med samtidig strekning.

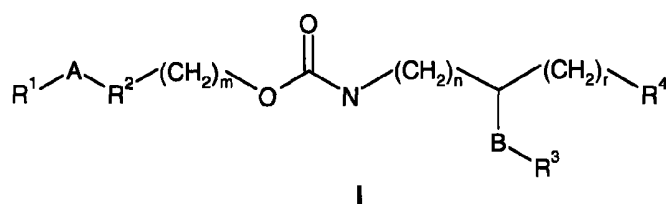
- Gruppe-sammenligninger: Behandlingsgruppene og den negative kontrollen
- 30 (konstituent + det fremkallende middel) blir sammenlignet ved anvendelse av en enveis-variansanalyse. Parvise sammenligninger mellom den negative kontrollen og hver behandlingsgruppe blir gjort ved anvendelse av Fisher's LSD test med Bonferroni's

justering hvis den totale forskjell ikke er betydelig. De rangerte data anvendes i analysen. Den positive kontrollgruppen blir sammenlignet med den negative kontrollgruppen ved anvendelse av Wilcoxon rank-sum test for forsøksverifisering.

- Estimering av ID_{50} : % hemning blir beregnet for hvert dyr i form av $100 * (1 -$
5 $(\text{antall vridninger} / \text{middels vridninger for konstituentgruppen}))$. ID_{50} blir beregnet ved anvendelse av den følgende sigmoidale modell: $\% \text{ hemning} = 100 / (1 + (ID_{50}/\text{dose})^N)$, hvor ID_{50} er dosen av forbindelsen for å oppnå halvparten av maksimal respons (50%) i doseresponskurven, N er kurvaturparameteren. Maksimum respons er antatt som 100% i modellen.

PATENTKRAV

1. Forbindelse med den generelle formel



5 hvor

R^1 og R^3 er usubstituert fenyl eller fenyl substituert med én eller flere substituenten valgt fra C_1 - C_6 -alkyl, halogen, hydroksyl, C_1 - C_6 -alkoksy, C_1 - C_6 -alkylen-dioksy som danner en ring med 2 nabostående karbonatomer i fenylringen, aryl-sulfonylamino eller cyano;

10 R^2 er usubstituert eller substituert benzofuranyl;

R^4 er -COOH;

A er en enkeltbinding eller $-(CH_2)_p$;

m er 1;

p er 1, 2 eller 3;

15 n og r er 0; og

B er $-(CH_2)-$;

eller en individuell isomer, en racemisk eller ikke-racemisk blanding av isomerer eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1 som er

20 (R)-2-(5-fenyl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre

(R)-3-(4-fluor-fenyl)-2-[5-(4-fluorfenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-propionsyre

(R)-3-(4-fluor-fenyl)-2-(5-fenylbenzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre

(R)-2-[5-(4-metoksy-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre

- (R)-2-[5-(4-fluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre
- (R)-3-fenyl-2-(2-fenyl-benzofuran-5-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre
- 2-(5-fenyl-benzofuran-3-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre
- 3-(3-benzensulfonylamino-fenyl)-2-(5-fenyl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-
 5 propionsyre
- (R)-2-[5-(4-klor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre
- (R)-2-[5-(3-fluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre
- (R)-2-[5-(3-cyano-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre
- (R)-2-[5-(4-metyl-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre
- 10 (R)-2-(2-benzyl-benzofuran-5-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre
- (R)-3-fenyl-2-(5-fenyl-2,3-dihydro-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre
- (R)-2-[5-(3-cyano-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-(4-fluor-fenyl)-
 propionsyre
- (R)-2-(5-benzyl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-3-fenyl-propionsyre,
- 15 (R)-2-[5-(3,5-difluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre
- (R)-2-[5-(2-fluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre
- (S)-3-(4-fluor-fenyl)-2-[5-(4-fluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-
 propionsyre
- (R)-2-(5-benzyl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-3-(4-fluor-fenyl)-propionsyre
- 20 (R)-2-[5-(2,3-difluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre
- (R)-3-(4-fluor-fenyl)-2-[5-(2-fluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-
 propionsyre
- (R)-2-[5-(2-klor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-(4-fluor-fenyl)-
 propionsyre
- 25 (R)-2-[5-(4-*tert*-butyl-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-(4-fluor-fenyl)-
 propionsyre
- (R)-3-(4-klor-fenyl)-2-[5-(4-fluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-
 propionsyre

(R)-3-(4-brom-fenyl)-2-[5-(4-fluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-propionsyre

(R)-3-(4-fluor-fenyl)-2-[2-(4-fluor-fenyl)-benzofuran-5-ylmetoksykarbonylamino]-propionsyre

- 5 (R)-3-(4-klor-fenyl)-2-(5-fenyl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre,
(R)-3-(4-brom-fenyl)-2-(5-fenyl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre,
(R)-3-(3-fluor-fenyl)-2-[5-(4-fluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-propionsyre

(R)-3-(3-fluor-fenyl)-2-(5-fenyl-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino)-propionsyre

- 10 (R)-2-[5-(2,5-difluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre

(R)-2-[5-(3,4-difluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-fenyl-propionsyre

(R)-2-[5-(2,5-difluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-(4-fluor-fenyl)-propionsyre

- 15 (R)-2-[5-(3,4-difluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-(4-fluor-fenyl)-propionsyre

(R)-2-[5-(3,5-difluor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-(4-fluor-fenyl)-propionsyre eller

2-[5-(3,5-diklor-fenyl)-benzofuran-2-ylmetoksykarbonylamino]-3-(4-fluor-fenyl)-propionsyre.

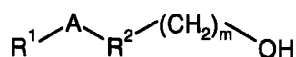
- 20 3. Farmasøytisk preparat omfattende en terapeutisk effektiv mengde av én eller flere forbindelser ifølge krav 1 eller 2 i blanding med én eller flere farmasøytisk akseptable bærere.

4. Farmasøytisk preparatet ifølge krav 3, hvor forbindelsen er egnet for administrering til et individ som har en sykdomstilstand som blir hjulpet ved behandling
25 med en IP-reseptor-modulator.

5. Farmasøytisk preparat ifølge krav 3, hvor forbindelsen er egnet for administrering til et individ som har en sykdomstilstand som blir hjulpet ved behandling med en IP-reseptorantagonist.

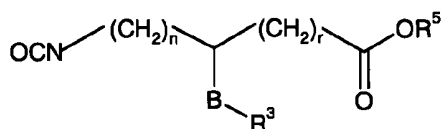
6. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse ifølge krav 1, hvilken fremgangsmåte omfatter

a) omsetning av en forbindelse med en generell formel



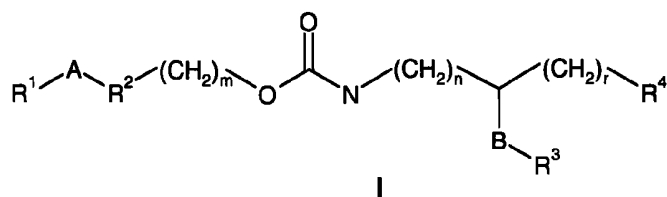
II

5 med en forbindelse med den generelle formel



III

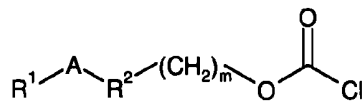
hvilket gir en forbindelse med den generelle formel



hvor R^5 er C_{1-4} -alkyl og $R^1, R^2, R^3, R^4, A, B, m, n$ og r er som definert i

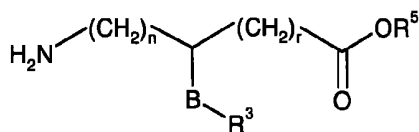
10 krav 1; eller

b) omsetning av en forbindelse med en generell formel



IV

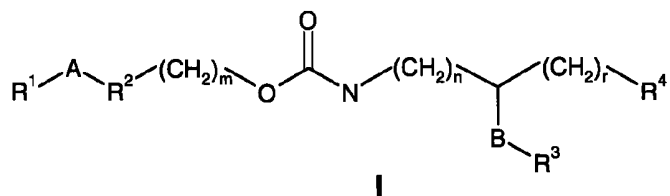
med en forbindelse med den generelle formel



V

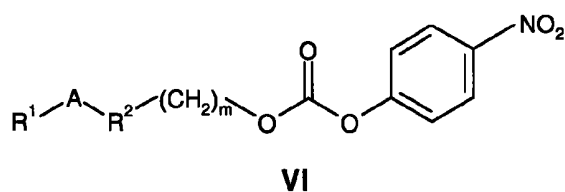
15 hvilket gir en forbindelse med den generelle formel

75



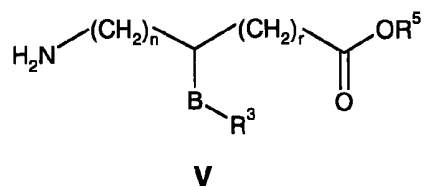
hvor R^5 er C_{1-4} alkyl og R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, B, m, n og r er som defineret i krav 1; eller

c) omsetning av en forbindelse som har en generell formel

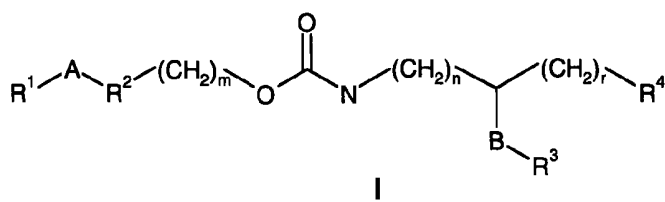


5

med en forbindelse med den generelle formel



hvilket gir en forbindelse med den generelle formel



10

hvor R^5 er C_{1-4} alkyl og R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, B, m, n og r er som defineret i krav 1.

7. Anvendelse av én eller flere forbindelser ifølge krav 1 eller 2 for fremstilling av medikamenter for behandling eller forebygging av en sykdomstilstand som blir hjulpet ved behandling med en IP-reseptorantagonist.