

Foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelsen av kinolinderivater som angitt i krav 1 for fremstilling av et medikament for behandling av en bakteriell infeksjon.

Resistens mot førstegenerasjons antibiotiske midler er et oppdukkende problem. Noen viktige eksempler omfatter penicillin-resistente *Streptococcus pneumoniae*, vancomycin-resistente enterokokker, meticillin-resistente *Staphylococcus aureus*, multi-resistente salmonellabakterier.

Følgene av resistens mot antibiotiske midler er alvorlige. Infeksjoner forårsaket av resistente mikrober mislykkes i å reagere på behandling og resulterer i forlenget sykdom og større dødsrisiko. Behandlingssvikt fører også til lengre infeksjonsperioder, hvilket øker antallet av infiserte mennesker som ferdes i samfunnet, og utsetter således den generelle befolkning for risikoen å bli smittet av en resistent infektøs stamme.

Sykehus er en kritisk komponent i det antimikrobielle resistensproblem over hele verden. Kombinasjonen av høyt mottagelige pasienter, intensiv og forlenget antimikrobiell anvendelse, og kryssinfeksjon har resultert i infeksjoner med høyt resistente bakterielle patogener.

Selvmedisinering med antimikrobielle midler er en annen vesentlig faktor som bidrar til resistens. Selvmedisinerte antimikrobielle midler kan være unødvendige, er ofte utilfredsstillende dosert, eller de inneholder ikke passende mengder av aktiv medisin.

Pasientenes føyelse til den anbefalte behandling er et ytterligere hovedproblem. Pasientene glemmer å ta medisinen, avbryter behandlingen når de begynner å føle seg bedre, eller har kanskje ikke råd til å gjennomføre en fullstendig kur, hvorved det dannes et ideelt miljø for mikrobene til å tilpasse seg fremfor å bli drept.

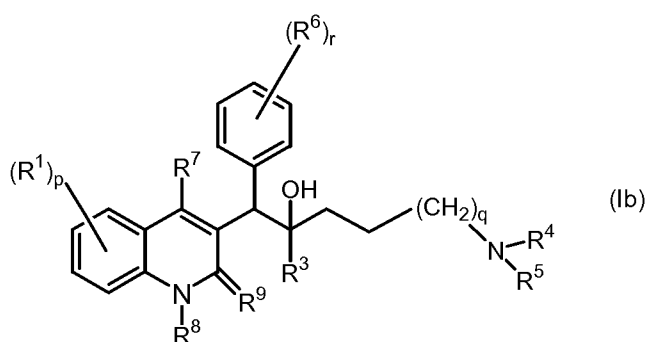
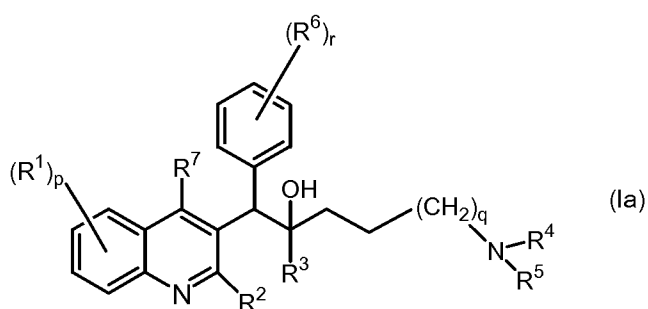
På grunn av den opptredende resistens mot flere antibiotika, konfronteres leger med infeksjoner som det ikke finnes noen virksom terapi mot. Morbiditeten, mortaliteten og kostnadene av slike infeksjoner utgjør en økende belastning av helsesystemene verden over.

Det finnes derfor et stort behov for nye forbindelser for å behandle bakterielle infeksjoner, spesielt for å behandle infeksjoner forårsaket av resistente stammer.

WO 2004/011436 beskriver substituerte kinolinderivater som har aktivitet mot mykobakterier, spesielt mot *Mycobacterium tuberculosis*. En spesiell forbindelse blant disse substituerte kinolinderivater beskrives i Science (2005), 307, 223-227.

Det er nå blitt funnet at kinolinderivater beskrevet i WO 2004/011436 også viser aktivitet mot andre bakterier enn mykobakterier.

Derfor vedrører foreliggende oppfinnelse anvendelsen av en forbindelse for fremstilling av et medikament for behandling av en bakteriell infeksjon, hvor nevnte forbindelse er en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib)



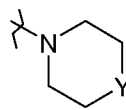
et farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt derav, en stereokjemisk isomer form derav, en tautomer form derav eller en N-oksidform derav, hvori

R^1 er hydrogen, halogen, haloalkyl, cyano, hydroksy, Ar, Het, alkyl, alkyloksy, alkyltio, alkyloksyalkyl, alkyltioalkyl, Ar-alkyl eller di(Ar)alkyl;

p er et helt tall lik 1, 2, 3 eller 4;

R^2 er hydrogen, hydroksy, merkaptio, alkyløksy, alkyløksyalkyløksy, alkyltio, mono-

eller di(alkyl)amino eller et radikal med formel



, hvori Y er CH_2 , O, S,

NH eller *N*-alkyl;

R^3 er alkyl, Ar, Ar-alkyl, Het eller Het-alkyl;

5 q er et helt tall lik 1, 2 eller 3;

R^4 og R^5 hver uavhengig er hydrogen, alkyl eller benzyl; eller

10 R^4 og R^5 sammen og iberegnet N-atomet som de er bundet til, kan danne et radikal valgt fra gruppen bestående av pyrrolidinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, pyrrolyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, 2-imidazolinyl, 2-pyrazolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, piperidinyl, pyridinyl, piperazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, morfolinyl og tiomorfolinyl, valgfritt substituert med alkyl, halogen, haloalkyl, hydroksy, alkyløksy, amino, mono- eller dialkylamino, alkyltio, alkyløksyalkyl, alkyltioalkyl eller pyrimidinyl;

15 R^6 er hydrogen, halogen, haloalkyl, hydroksy, Ar, alkyl, alkyløksy, alkyltio, alkyløksyalkyl, alkyltioalkyl, Ar-alkyl eller di(Ar)alkyl; eller

to nærliggende R^6 -radikaler kan være tatt sammen og danner et toverdig radikal med formel $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;

r er et helt tall lik 1, 2, 3, 4 eller 5;

R^7 er hydrogen, alkyl, Ar eller Het;

20 R^8 er hydrogen eller alkyl;

R^9 er okso; eller

R^8 og R^9 sammen danner radikalet $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$;

- alkyl er et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal med fra 1 til 6 karbonatomer; eller er et cyklisk mettet hydrokarbonradikal med fra 3 til 6 karbonatomer; eller er et cyklisk mettet hydrokarbonradikal med fra 3 til 6 karbonatomer bundet til et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal med fra 1 til 6 karbonatomer; hvori hvert karbonatom kan være valgfritt substituert med hydroksy, alkyloksy eller okso;
- Ar er en homosyklus valgt fra gruppen bestående av fenyl, naftyl, acenaftyl, tetrahydronaftyl, hver homosyklus valgfritt substituert med 1, 2 eller 3 substituent, hver substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydroksy, halogen, cyano, nitro, amino, mono- eller dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkyloksy, haloalkyloksy, karboksyl, alkyloksykarbonyl, amino-karbonyl, morfolinyl og mono- eller dialkylaminokarbonyl;
- Het er en monocyklisk heterosyklus valgt fra gruppen bestående av *N*-fenoksy-piperidinyl, piperidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, tienyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl og pyridazinyl; eller en bicyklisk heterosyklus valgt fra gruppen bestående av kinolinyl, kinoksalinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzoksazolyl, benzisoksazolyl, benzo-tiazolyl, benzisotiazolyl, benzofuranyl, benzotienyl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]-dioksinyll og benzo[1,3]dioksolyl; hver monocykliske og bicykliske heterosyklus kan valgfritt være substituert med 1, 2 eller 3 substituent, hver substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, hydroksy, alkyl, alkyloksy og Ar-karbonyl;
- halogen er en substituent valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom og jod; og
- halogenalkyl er et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal med fra 1 til 6 karbonatomer eller et cyklisk mettet hydrokarbonradikal med fra 3 til 6 karbonatomer eller et cyklisk mettet hydrokarbonradikal med fra 3 til 6 karbonatomer bundet til et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal med fra 1 til 6 karbonatomer; hvori et eller flere karbonatomer er substituert med et eller flere halogenatomer;
- hvor nevnte bakterielle infeksjon er forårsaket av Staphylococci, Enterococci eller Streptococci.

Forbindelsene i henhold til Formel (Ia) og (Ib) er innbyrdes beslektet ved det at f.eks. en forbindelse i henhold til Formel (Ib), hvor R^9 er lik okso, er den tautomere ekvivalent av en forbindelse i henhold til Formel (Ia) hvor R^2 er lik hydroksy (keto-enol-tautomerisme).

- 5 Innenfor rammen av denne søknad er alkyl et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal med fra 1 til 6 karbonatomer; eller er et cyklisk mettet hydrokarbonradikal med fra 3 til 6 karbonatomer; eller er et cyklisk mettet hydrokarbonradikal med fra 3 til 6 karbonatomer bundet til et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal med fra 1 til 6 karbonatomer; hvori hvert karbonatom kan være valgfritt substituert med
10 hydroksy, alkyloksy eller okso.

Fortrinnsvis er alkyl metyl, etyl eller cykloheksylmetyl, mer foretrukket metyl eller etyl.

- En interessant utførelsesform av alkyl i alle definisjoner anvendt ovenfor eller i det følgende er C_{1-6} alkyl som representerer et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal med fra 1 til 6 karbonatomer så som for eksempel metyl, etyl, propyl, 2-metyl-
15 etyl, pentyl, heksyl og lignende. En foretrukken undergruppe av C_{1-6} alkyl er C_{1-4} alkyl som representerer et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal med fra 1 til 4 karbonatomer så som for eksempel metyl, etyl, propyl, 2-metyl-etyl og lignende.

- Innenfor rammen av denne søknad er Ar en homosyklus valgt fra gruppen bestående av fenyl, naftyl, acenaftyl, tetrahydronaftyl, hver valgfritt substituert med 1, 2 eller 3
20 substituent, hver substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydroksy, halogen, cyano, nitro, amino, mono- eller dialkylamino, alkyl, halogenalkyl, alkyloksy, haloalkyloksy, karboksyl, alkyloksykarbonyl, aminokarbonyl, morfolinyl og mono- eller dialkylaminokarbonyl. Fortrinnsvis er Ar naftyl eller fenyl, hver valgfritt substituert med 1 eller 2 substituent uavhengig valgt fra halogen eller alkyloksy.

- 25 Innenfor rammen av denne søknad er Het en monocyklisk heterosyklus valgt fra gruppen bestående av *N*-fenoksypiperidiny, piperidiny, pyrroly, pyrazoly, imidazoly, furany, tienyl, oksazoly, isoksazoly, tiazoly, isotiazoly, pyridiny, pyrimidiny, pyraziny og pyridaziny; eller en bicyklisk heterosyklus valgt fra gruppen bestående av kinolinyl, kinoksaliny, indoly, benzimidazoly, benzoksazoly, benzisoksazoly,
30 benzotiazoly, benzisotiazoly, benzofurany, benzotienyl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]-dioksiny og benzo[1,3]dioksoly; hver monocykliske og bicykliske heterosyklus kan valgfritt være substituert med 1, 2 eller 3 substituent, hver substituent uavhengig valgt

fra gruppen bestående av halogen, hydroksy, alkyl, alkyløksy og Ar-karbonyl. Fortrinnsvis er Het furanyl, piperidinyll, pyridinyll eller benzo[1,3]dioksolyll.

Innenfor rammen av denne søknad er halogen en substituent valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom og jod, og halogenalkyl er et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal med fra 1 til 6 karbonatomer eller et cyklisk mettet hydrokarbonradikal med fra 3 til 6 karbonatomer eller et cyklisk mettet hydrokarbonradikal med fra 3 til 6 karbonatomer bundet til et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal med fra 1 til 6 karbonatomer; hvori et eller flere karbonatomer er substituert med et eller flere halogenatomer. Fortrinnsvis er halogen brom, fluor eller klor, og
 10 fortrinnsvis er halogenalkyl polyhaloC₁₋₆alkyl som er definert som mono- eller polyhalosubstituert C₁₋₆alkyl, for eksempel metyl med et eller flere fluoratomer, for eksempel difluormetyl eller trifluormetyl, 1,1-difluor-etyl og lignende. I tilfelle flere enn ett halogenatom er bundet til en alkylgruppe innenfor definisjonen av halogenalkyl eller polyhaloC₁₋₆alkyl, kan de være like eller forskjellige.

15 I definisjonen av Het er det meningen at det skal omfatte alle mulige isomere former av heterosyklusene, for eksempel omfatter pyrrolyll 1*H*-pyrrolyll og 2*H*-pyrrolyll.

Ar eller Het oppført i definisjonene av substituentene av forbindelsene med formel (Ia) eller (Ib) (se for eksempel R³), som nevnt ovenfor eller i det følgende, kan være bundet til resten av molekylet med formel (Ia) eller (Ib) via et hvilket som helst ringkarbon
 20 eller heteroatom som er passende, hvis intet annet er sagt. Således, for eksempel når Het er imidazolyl, kan det være 1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl og lignende.

Linjer trukket fra substituentene inn i ringsystemer indikerer at bindingen kan være bundet til et hvilket som helst av de egnede ringatomer.

Når to nærliggende R⁶-radikaler er tatt sammen og danner et toverdig radikal med
 25 formel -CH=CH-CH=CH-, betyr dette at de to nærliggende R⁶-radikaler danner sammen med fenylingen som de er bundet til, et naftyl.

For terapeutisk anvendelse er salter av forbindelsene med formel (Ia) eller (Ib) de salter, hvori mot-ionet er farmasøytisk akseptabelt. Imidlertid kan salter av syrer og baser som er ikke-farmasøytisk akseptable, også finne anvendelse, for eksempel i fremstillingen
 30 eller rensingen av en farmasøytisk akseptabel forbindelse.

De farmasøytisk akseptable addisjonssalter som nevnt ovenfor eller i det følgende er ment å skulle omfatte de terapeutisk aktive ikke-toksiske syreaddisjonssaltformer som forbindelsene med formel (Ia) eller (Ib) er i stand til å danne. Sistnevnte kan med letthet oppnås ved å behandle baseformen med slike passende syrer som uorganiske syrer, for eksempel hydrohalogensyrer, f.eks. saltsyre, hydrobromsyre og lignende; svovelsyre; salpetersyre; fosforsyre og lignende; eller organiske syrer, for eksempel eddiksyre, propansyre, hydroksyeddiksyre, 2-hydroksypropansyre, 2-oksopropansyre, oksalsyre, malonsyre, ravsyre, maleinsyre, fumarsyre, epletsyre, vinsyre, 2-hydroksy-1,2,3-propan-trikarboksylysyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, benzensulfonsyre, 4-metylbenzen-sulfonsyre, cykloheksansulfamidysyre, 2-hydroksybenzosyre, 4-amino-2-hydroksybenzo-syre og lignende syrer. Omvendt kan saltformen omdannes ved behandling med alkali til den frie baseform.

Forbindelsene med formel (Ia) eller (Ib) inneholdende sure protoner kan omdannes til sine terapeutisk aktive ikke-toksiske metall- eller aminaddisjonssaltformer ved behandling med passende organiske og uorganiske baser. Passende basesaltformer omfatter for eksempel ammoniumsaltene, alkali- og jordalkalimetallsaltene, f.eks. litium-, natrium-, kalium-, magnesium-, kalsiumsaltene og lignende, salter med organiske baser, f.eks. primære, sekundære og tertiære alifatiske og aromatiske aminer så som metylamin, etylamin, propylamin, isopropylamin, de fire butylamin-isomerer, dimetylamin, dietylamin, dietanolamin, dipropylamin, diisopropylamin, di-*n*-butylamin, pyrrolidin, piperidin, morfolin, trimetylamin, trietylamin, tripropylamin, kinuklidin, pyridin, kinolin og isokinolin, benzatin, *N*-metyl-D-glukamin, 2-amino-2-(hydroksymetyl)-1,3-propandiol, hydrabaminsaltene, og salter med aminosyrer så som for eksempel arginin, lysin og lignende. Omvendt kan saltformen omdannes ved behandling med syre til den frie syreform.

Uttrykket addisjonssalt omfatter også hydratene og løsningsmiddeladdisjonsformene som forbindelsene med formel (Ia) eller (Ib) er i stand til å danne. Eksempler på slike former er f.eks. hydrater, alhoholater og lignende.

N-oksidformene av foreliggende forbindelser er ment å skulle omfatte forbindelsene med formel (Ia) eller (Ib), hvori et eller flere tertiære nitrogenatomer er oksidert til det såkalte *N*-oksid.

Forbindelsene med formel (Ia) og (Ib) kan omdannes til de tilsvarende *N*-oksidformer ifølge kjente prosedyrer for å omdanne et tre-verdig nitrogen til dets *N*-oksidform. Nevnte *N*-oksidasjonsreaksjon kan generelt utføres ved å omsette utgangsmaterialet

med formel (I) med et passende organisk eller uorganisk peroksid. Passende uorganiske peroksider omfatter for eksempel hydrogenperoksid, alkalimetall- eller jordalkalimetall-peroksider, f.eks. natriumperoksid, kaliumperoksid; passende organiske peroksider kan omfatte peroksysyrer så som for eksempel benzenkarboperoksyre eller halogen-

5 substituert benzenkarboperoksyre, f.eks. 3-klorbenzenkarboperoksyre, perokso-alkansyrer, f.eks. peroksoeddiksyre, alkylhydroperoksider, f.eks. t.butyl-hydro-peroksid. Passende løsningsmidler er for eksempel vann, lavere alkoholer, f.eks. etanol og lignende, hydrokarboner f.eks. toluen, ketoner, f.eks. 2-butanon, halogenerte hydrokarboner, f.eks. diklormetan, og blandinger av slike løsningsmidler.

- 10 Det vil kunne innses at noen av forbindelsene med formel (Ia) og (Ib) og deres *N*-oksider eller addisjonssalter kan inneholde et eller flere sentre av kiralitet og forekomme som stereokjemisk isomere former.

Forbindelsene med enten formel (Ia) og (Ib) og noen av de intermediære forbindelser har uten unntak minst to stereogene sentre i sin struktur, hvilket kan føre til minst 4

15 stereokjemisk forskjellige strukturer.

Uttrykket “stereokjemisk isomere former” som er anvendt ovenfor eller i det følgende, definerer alle mulige stereoisomere former som forbindelsene med formel (Ia) og (Ib), og deres *N*-oksider, addisjonssalter eller fysiologisk funksjonelle derivater kan ha. Hvis intet annet er nevnt eller antydnet, angir den kjemiske betegnelse av forbindelsene

20 blandingen av alle mulige stereokjemisk isomere former, idet nevnte blandinger inneholder alle diastereomerer og enantiomerer av den grunnleggende molekylstruktur.

Spesielt kan stereogene sentre ha *R*- eller *S*-konfigurasjon; substituenten på toverdige cycliske (delvis) mettede radikaler kan ha enten *cis*- eller *trans*-konfigurasjon. Forbindelsene som omfatter dobbeltbindinger, kan ha *E*- (entgegen) eller *Z*-(zusammen)

25 -stereochemistry ved nevnte dobbeltbinding. Uttrykkene *cis*, *trans*, *R*, *S*, *E* og *Z* er velkjent for en person med utdanning i faget.

Stereokjemisk isomere former av forbindelsene med formel (Ia) og (Ib) er åpenbart ment å være innbefattet innenfor omfanget av denne oppfinnelse.

Idet man følger CAS-nomenklaturkonvensjonene når det foreligger to stereogene sentre med kjent absolutt konfigurasjon i et molekyl, tildeles en *R*- eller *S*-deskriptor (basert på

30 Cahn-Ingold-Prelog-sekvensregelen) til det kirale senter med lavest tall, referanse-sentret. Konfigurasjonen av det andre stereogene senter angis ved bruk av relative

deskriptorer $[R^*, R^*]$ eller $[R^*, S^*]$, hvor R^* alltid er spesifisert som referansesenteret, og $[R^*, R^*]$ angir sentre med lik kiralitet, og $[R^*, S^*]$ angir sentre med forskjellig kiralitet. For eksempel hvis det kirale senter med lavest tall i molekylet har S -konfigurasjon, og det andre senter er R , vil stereodeskriptoren angis som $S-[R^*, S^*]$. Hvis " α " og " β "
 5 brukes, er posisjonen for den høyest prioriterte substituent på det asymmetriske karbonatom i ringsystemet som har lavest ringnummer, vilkårlig alltid i " α "-posisjon for det midlere plan som bestemmes av ringsystemet. Posisjonen for den høyest prioriterte substituent på det andre asymmetriske karbonatom i ringsystemet i forhold til posisjonen for den høyest prioriterte substituent på referanseatomet benevnes " α ", hvis den
 10 er på samme side av det midlere plan som bestemmes av ringsystemet, eller " β " hvis den er på andre siden av det midlere plan som bestemmes av ringsystemet.

Når en spesifikk stereoisomer form er antydnet, betyr dette at nevnte form er hovedsakelig fri, *dvs.* forbundet med mindre enn 50 %, fortrinnsvis mindre enn 20 %, mer foretrukket mindre enn 10 %, enda mer foretrukket mindre enn 5 %, ytterligere foretrukket mindre enn 2 % og mest foretrukket mindre enn 1 % av den(de) andre
 15 isomer(er). Således, når en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) er for eksempel spesifisert som (αS , βR), betyr dette at forbindelsen er hovedsakelig fri for (αR , βS)-isomeren.

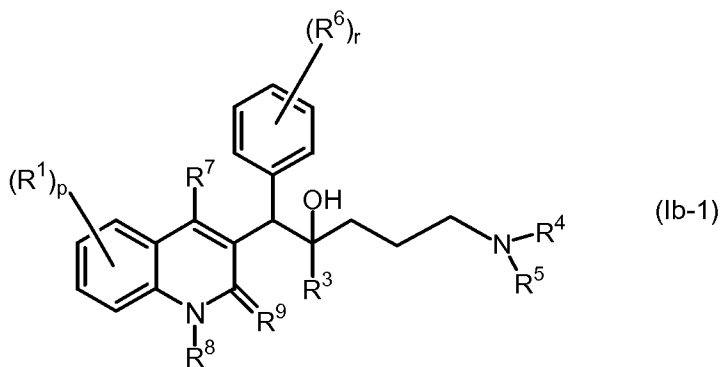
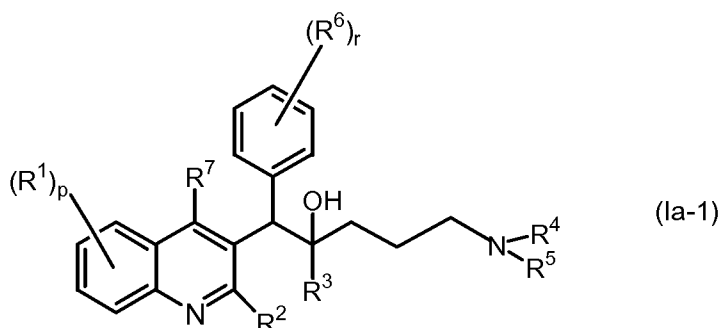
Forbindelsene med enten formel (Ia) og (Ib) kan syntetiseres i form av racemiske
 20 blandinger av enantiomerer som kan separeres fra hverandre ved å følge kjente resolusjonsprosedyrer. De racemiske forbindelser med enten formel (Ia) og (Ib) kan omdannes til de tilsvarende diastereomere saltformer ved omsetning med en passende kirale syre. Nevnte diastereomere saltformer separeres deretter, for eksempel ved selektiv eller fraksjonell krystallisasjon, og enantiomerene frigjøres derfra med alkali. En alternativ
 25 måte for å separere de enantiomere former av forbindelsene med enten formel (Ia) og (Ib) innebærer væskechromatografi under anvendelse av en kirale stasjonær fase. Nevnte rene stereokjemiske isomere former kan også avledes fra de tilsvarende rene stereokjemiske isomere former av de passende utgangsmaterialer, forutsatt at reaksjonen opptrer stereospesifikt. Fortrinnsvis, hvis en spesifikk stereoisomer er ønsket, vil nevnte
 30 forbindelse syntetiseres ved stereospesifikke fremstillingsmetoder. Disse metoder vil med fordel anvende enantiomert rene utgangsmaterialer.

De tautomere former av forbindelsene med enten formel (Ia) og (Ib) er ment å skulle omfatte de forbindelser med enten formel (Ia) og (Ib), hvori f.eks. en enolgruppe er omdannet til en ketogruppe (keto-enol-tautomerisme).

Forbindelsene i henhold til oppfinnelsen som har en aminogruppe, kan derivatiseres med et keton eller et aldehyd, så som formaldehyd, for å danne en Mannichs base. Denne base vil hydrolysere med første ordens kinetikk i vandig løsning.

Anvendt heri er uttrykket "forbindelser med formel (Ia) eller (Ib)" ment å skulle omfatte også deres farmasøytisk akseptable syre- eller baseaddisjonssalter, deres *N*-oksidformer, deres tautomere former eller deres stereokjemisk isomere former. Av spesiell interesse er de forbindelser med formel (Ia) eller (Ib) som er stereokjemisk rene.

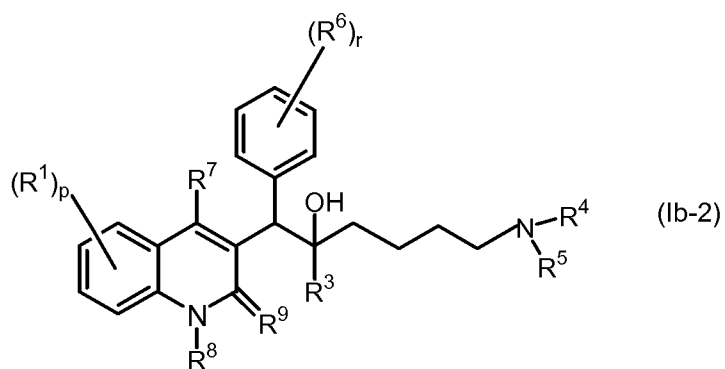
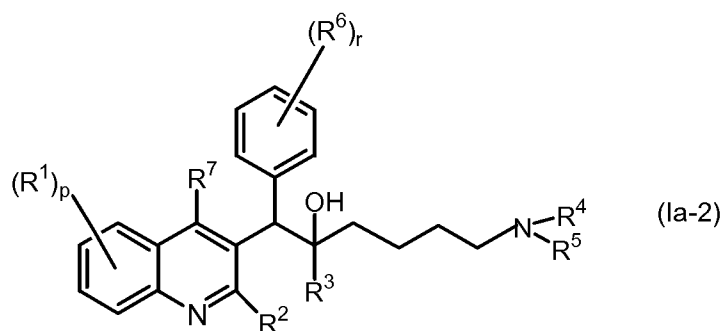
En første interessant utførelsesform av foreliggende oppfinnelse vedrører en forbindelse med formel (Ia-1) eller (Ib-1)



et farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt derav, en stereokjemisk isomer form derav, en tautomer form derav eller en *N*-oksidform derav.

En andre interessant utførelsesform av foreliggende oppfinnelse vedrører en forbindelse med formel (Ia-2) eller (Ib-2)

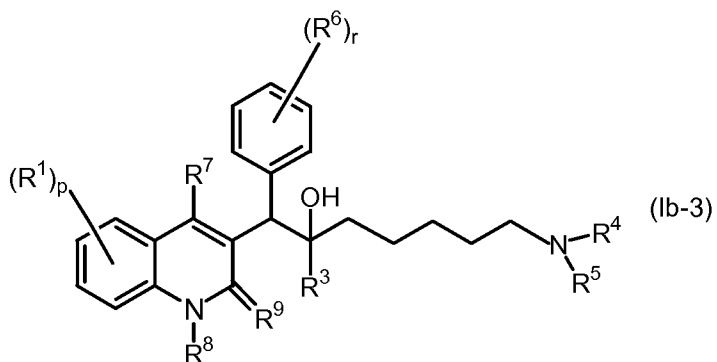
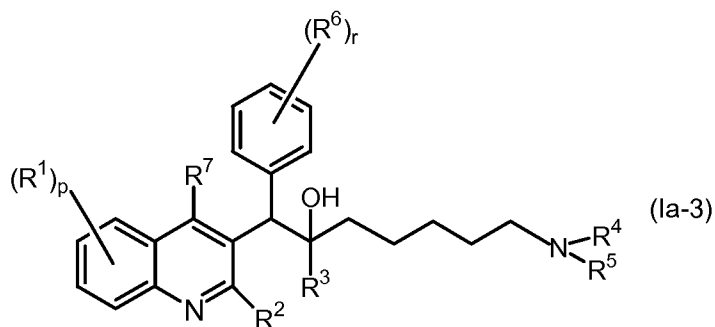
11



et farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt derav, en stereokjemisk isomer form derav, en tautomer form derav eller en N-oksidform derav.

En tredje interessant utførelsesform av foreliggende oppfinnelse vedrører en forbindelse med formel (Ia-3) eller (Ib-3)

12



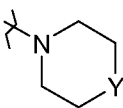
et farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt derav, en stereokjemisk isomer form derav, en tautomer form derav eller en N-oksidadform derav.

En fjerde interessant utførelsesform vedrører en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) eller en hvilken som helst undergruppe derav som nevnt ovenfor som interessant utførelsesform, hvori

R^1 er hydrogen, halogen, cyano, Ar, Het, alkyl, og alkyløksy;

p er et helt tall lik 1, 2, 3 eller 4; spesielt 1 eller 2;

R^2 er hydrogen, hydroksy, alkyløksy, alkyløksyalkyløksy, alkyltio eller et radikal

med formel , hvori Y er O;

R^3 er alkyl, Ar, Ar-alkyl eller Het;

q er et helt tall lik 1 eller 2;

R^4 og R^5 hver uavhengig er hydrogen, alkyl eller benzyl; eller

R^6 er hydrogen, halogen eller alkyl; eller

to nærliggende R^6 -radikaler kan være tatt sammen og danner et toverdige radikal med formel $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;

r er et helt tall lik 1;

5 R^7 er hydrogen;

R^8 er hydrogen eller alkyl;

R^9 er okso; eller

R^8 og R^9 sammen danner radikalet $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$;

10 alkyl er et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal med fra 1 til 6 karbonatomer; eller er et cyklisk mettet hydrokarbonradikal med fra 3 til 6 karbonatomer; eller er et cyklisk mettet hydrokarbonradikal med fra 3 til 6 karbonatomer bundet til et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal med fra 1 til 6 karbonatomer; hvori hvert karbonatom kan være valgfritt substituert med halogen eller hydroksy;

15 Ar er en homosyklus valgt fra gruppen bestående av fenyl, naftyl, acenaftyl, tetrahydronaftyl, hver homosyklus valgfritt substituert med 1, 2 eller 3 substituent, hver substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, halogenalkyl, cyano, alkyloksy og morfolinyl;

20 Het er en monocyklisk heterosyklus valgt fra gruppen bestående av *N*-fenoksy-piperidinyl, piperidinyl, furanyl, tienyl, pyridinyl, pyrimidinyl; eller en bicyklisk heterosyklus valgt fra gruppen bestående av benzotienyl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]-dioksinyll eller benzo[1,3]dioksolyll; hver monocykliske og bicykliske heterosyklus kan valgfritt være substituert med 1, 2 eller 3 alkyl- eller Ar-karbonyl-substituent; og

25 halogen er en substituent valgt fra gruppen bestående av fluor, klor og brom.

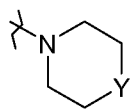
En femte interessant utførelsesform vedrører en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) eller en hvilken som helst undergruppe derav som nevnt ovenfor som interessant

utførelsesform, hvori R^1 er hydrogen, halogen, Ar, Het, alkyl eller alkyløksy; fortrinnsvis er R^1 hydrogen, halogen, Ar eller Het, spesielt er R^1 hydrogen, halogen, fenyl, furanyl eller piperidiny; mer foretrukket er R^1 halogen eller Het; mest foretrukket er R^1 halogen, spesielt brom.

- 5 En sjette interessant utførelsesform vedrører en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) eller en hvilken som helst undergruppe derav som nevnt ovenfor som interessant utførelsesform, hvori hvori p er lik 1; fortrinnsvis hvori p er lik 1, og R^1 er noe annet enn hydrogen.

- 10 En syvende interessant utførelsesform vedrører en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) eller en hvilken som helst undergruppe derav som nevnt ovenfor som interessant utførelsesform, hvori hvori p er lik 1, og nevnte R^1 -substituent er plassert i stilling 5, 6 eller 7 i kinolinringen; fortrinnsvis i stilling 6.

En åttende interessant utførelsesform vedrører en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) eller en hvilken som helst undergruppe derav som nevnt ovenfor som interessant utførelsesform, hvori R^2 er hydrogen, alkyløksy eller alkyltio eller et radikal med formel



; fortrinnsvis er R^2 hydrogen, alkyløksy eller alkyltio; mer foretrukket er R^2 alkyløksy eller alkyltio; enda mer foretrukket alkyløksy, spesielt C_{1-4} alkyløksy; mest foretrukket er R^2 metyløksy.

- 15 En niende interessant utførelsesform vedrører en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) eller en hvilken som helst undergruppe derav som nevnt ovenfor som interessant utførelsesform, hvori R^3 er Ar, Het, Ar-alkyl, Het-alkyl eller alkyl, hver valgfritt substituert med 1 eller 2 substituenten, hvor substituenten fortrinnsvis er et halogen, alkyl, halogenalkyl eller alkyløksy, særlig er R^3 C_{1-4} alkyl, naftyl, fenyl valgfritt substituert med alkyl eller alkyløksy, pyridinyl, benzo[1,3]dioksolyl, $-CH_2-(CH_2)_n-R^{3a}$, hvori R^{3a} er cykloheksyl, fenyl, naftyl eller furanyl, hvor R^{3a} er valgfritt substituert med
- 20 alkyl, og hvori n er 0 eller 1; fortrinnsvis er R^3 Ar, Het eller Ar-alkyl, hver valgfritt substituert med 1 eller 2 substituenten, hvor substituenten fortrinnsvis er et halogen, halogenalkyl eller alkyløksy, mer foretrukket et halogen eller alkyløksy, mest foretrukket et halogen; fortrinnsvis er R^3 Ar eller Het, hver valgfritt substituert med 1 eller 2 substituenten valgt fra halogen eller alkyløksy; mer foretrukket er R^3 naftyl, fenyl eller
- 25 Het; enda mer foretrukket er R^3 et naftyl, fenyl, pyridinyl eller benzo[1,3]dioksolyl;

mest foretrukket er R^3 naftyl, spesielt 1-naftyl eller 2-naftyl, eller fenyl. En annen foretrukken utførelsesform er R^3 representerende Ar-alkyl valgfritt substituert med halogen, alkyl, halogenalkyl eller alkyloksi.

En tiende interessant utførelsesform vedrører en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) eller en hvilken som helst undergruppe derav som nevnt ovenfor som interessant utførelsesform, hvori R^4 og R^5 hver uavhengig er hydrogen, alkyl eller benzyl; fortrinnsvis hydrogen eller alkyl, spesielt hydrogen eller C_{1-4} alkyl; mer foretrukket C_{1-4} alkyl; mest foretrukket metyl.

En ellefte interessant utførelsesform vedrører en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) eller en hvilken som helst undergruppe derav som nevnt ovenfor som interessant utførelsesform, hvori R^4 og R^5 sammen og iberegnet N-atomet som de er bundet til, kan danne et radikal valgt fra gruppen bestående av pyrrolidinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, pyrrolyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, 2-imidazoliny, 2-pyrazoliny, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, piperidinyl, pyridinyl, piperazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, morfolinyl og tiomorfolinyl, valgfritt substituert med alkyl, halogen, halogenalkyl, hydroksy, alkyloksi, amino, mono- eller dialkylamino, alkyltio, alkyloksialkyl, alkyltioalkyl eller pyrimidinyl; fortrinnsvis kan R^4 og R^5 sammen og iberegnet N-atomet som de er bundet til, danne et radikal valgt fra gruppen bestående av pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morfolinyl og tiomorfolinyl, valgfritt substituert med alkyl, halogen, halogenalkyl, hydroksy, alkyloksi, amino, mono- eller dialkylamino, alkyltio, alkyloksialkyl, alkyltioalkyl eller pyrimidinyl; mer foretrukket kan R^4 og R^5 sammen og iberegnet N-atomet som de er bundet til, danne et radikal valgt fra gruppen bestående av pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morfolinyl og tiomorfolinyl, valgfritt substituert med alkyl, halogen, halogenalkyl, hydroksy, alkyloksi, amino, mono- eller dialkylamino, alkyltio, alkyloksialkyl, alkyltioalkyl eller pyrimidinyl; enda mer foretrukket kan R^4 og R^5 sammen og iberegnet N-atomet som de er bundet til, danne et radikal valgt fra gruppen bestående av pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl eller morfolinyl, valgfritt substituert med alkyl, amino eller mono- eller di(alkyl)amino.

En tolvte interessant utførelsesform vedrører en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) eller en hvilken som helst undergruppe derav som nevnt ovenfor som interessant utførelsesform, hvori R^6 er hydrogen, alkyl, alkyloksi, halogen eller Ar, spesielt er R^6 hydrogen, halogen, alkyloksi, alkyl eller fenyl valgfritt substituert med alkyloksi; fortrinnsvis er R^6 hydrogen, alkyl, alkyloksi eller halogen; mer foretrukket er R^6 hydrogen eller halogen; mest foretrukket er R^6 hydrogen.

En trettende interessant utførelsesform vedrører en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) eller en hvilken som helst undergruppe derav som nevnt ovenfor som interessant utførelsesform, hvori r er 1 eller 2; fortrinnsvis er r lik 1.

5 En fjortende interessant utførelsesform vedrører en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) eller en hvilken som helst undergruppe derav som nevnt ovenfor som interessant utførelsesform, hvori R^7 er hydrogen eller metyl; fortrinnsvis er R^7 hydrogen.

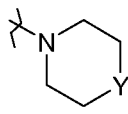
En femtende interessant utførelsesform vedrører en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) eller en hvilken som helst undergruppe derav som nevnt ovenfor som interessant utførelsesform, hvori, bare for forbindelser i henhold til Formel (Ib), R^8 er alkyl, 10 fortrinnsvis metyl, og R^9 er oksygen.

En sekstende interessant utførelsesform vedrører en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) eller en hvilken som helst undergruppe derav som nevnt ovenfor som interessant utførelsesform, hvori forbindelsen er en forbindelse i henhold til formel (Ia).

En syttende interessant utførelsesform vedrører en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) 15 eller en hvilken som helst undergruppe derav som nevnt ovenfor som interessant utførelsesform, hvori en eller flere, fortrinnsvis alle, følgende definisjoner gjelder:

R^1 er hydrogen, halogen, alkyl, Ar eller Het; spesielt hydrogen, halogen, C_{1-4} alkyl, fenyl, furanyl eller piperidinyll; fortrinnsvis er R^1 halogen eller Het, spesielt brom eller furanyl;

20 $p = 1$;

R^2 er alkyloksy, alkyltio eller et radikal med formel ; fortrinnsvis alkyloksy eller alkyltio, spesielt C_{1-4} alkyloksy eller C_{1-4} alkyltio;

R^3 er alkyl, Ar, Het, Ar-alkyl eller Het-alkyl; spesielt C_{1-4} alkyl, naftyl, fenyl valgfritt substituert med alkyl eller alkyloksy, pyridinyl, benzo[1,3]dioksolyl, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{3a}$, 25 hvori R^{3a} er cykloheksyl, fenyl, naftyl eller furanyl, hvor R^{3a} er valgfritt substituert med alkyl, og hvori n er 0 eller 1;

$q = 1, 2$ eller 3; spesielt 1 eller 2;

R^4 og R^5 hver uavhengig er hydrogen, alkyl eller benzyl, spesielt hydrogen eller C_{1-4} alkyl; eller

R^4 og R^5 sammen og iberegnet N-atomet som de er bundet til, danner et radikal valgt fra gruppen bestående av pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl eller morfolinyl, valgfritt
5 substituert med alkyl eller mono- eller di(alkyl)amino;

R^6 er hydrogen, halogen, alkyløksy, alkyl eller fenyl valgfritt substituert med alkyløksy; fortrinnsvis hydrogen eller halogen; mer foretrukket hydrogen;

r er lik 1 eller 2; spesielt 1;

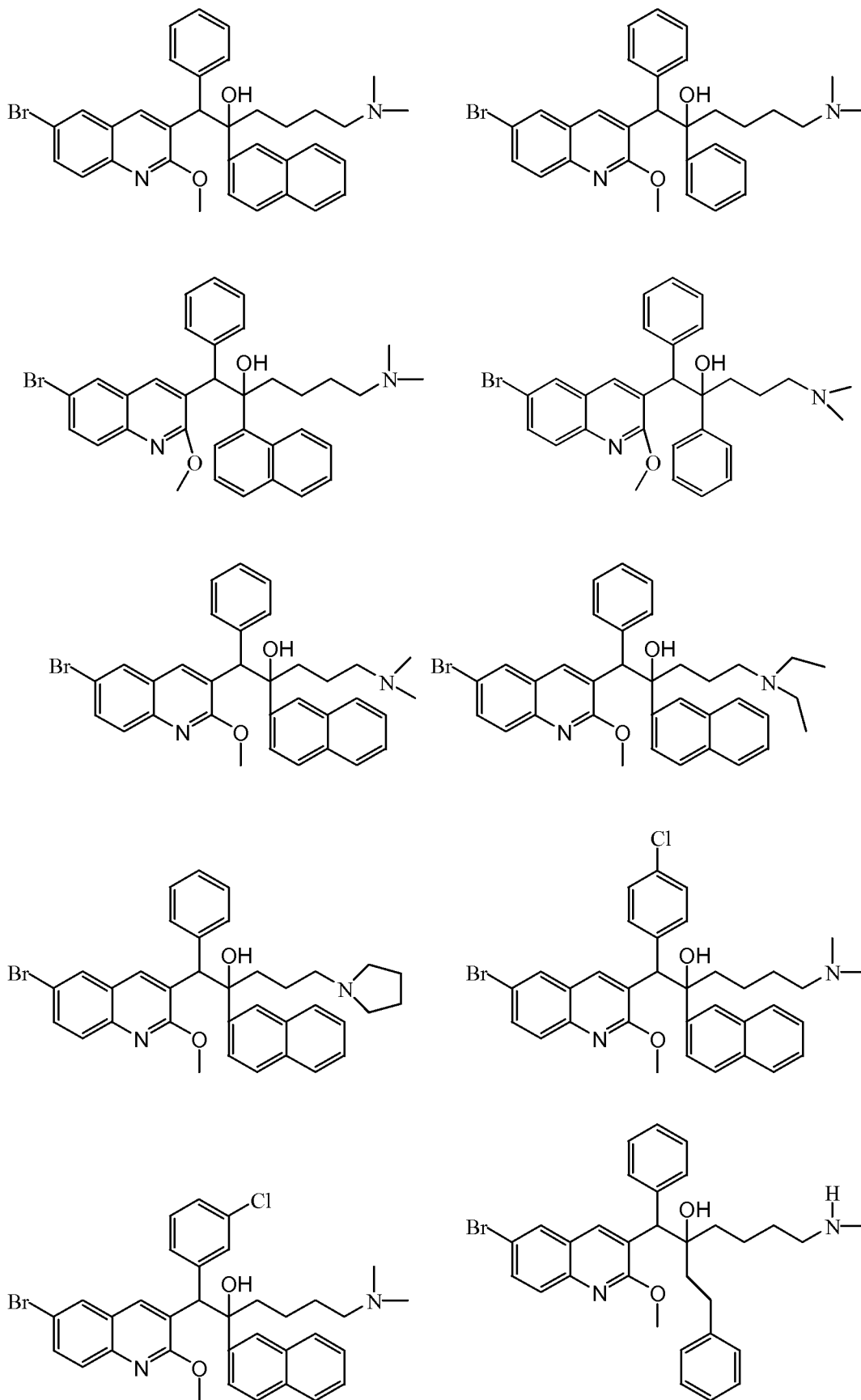
R^7 er hydrogen.

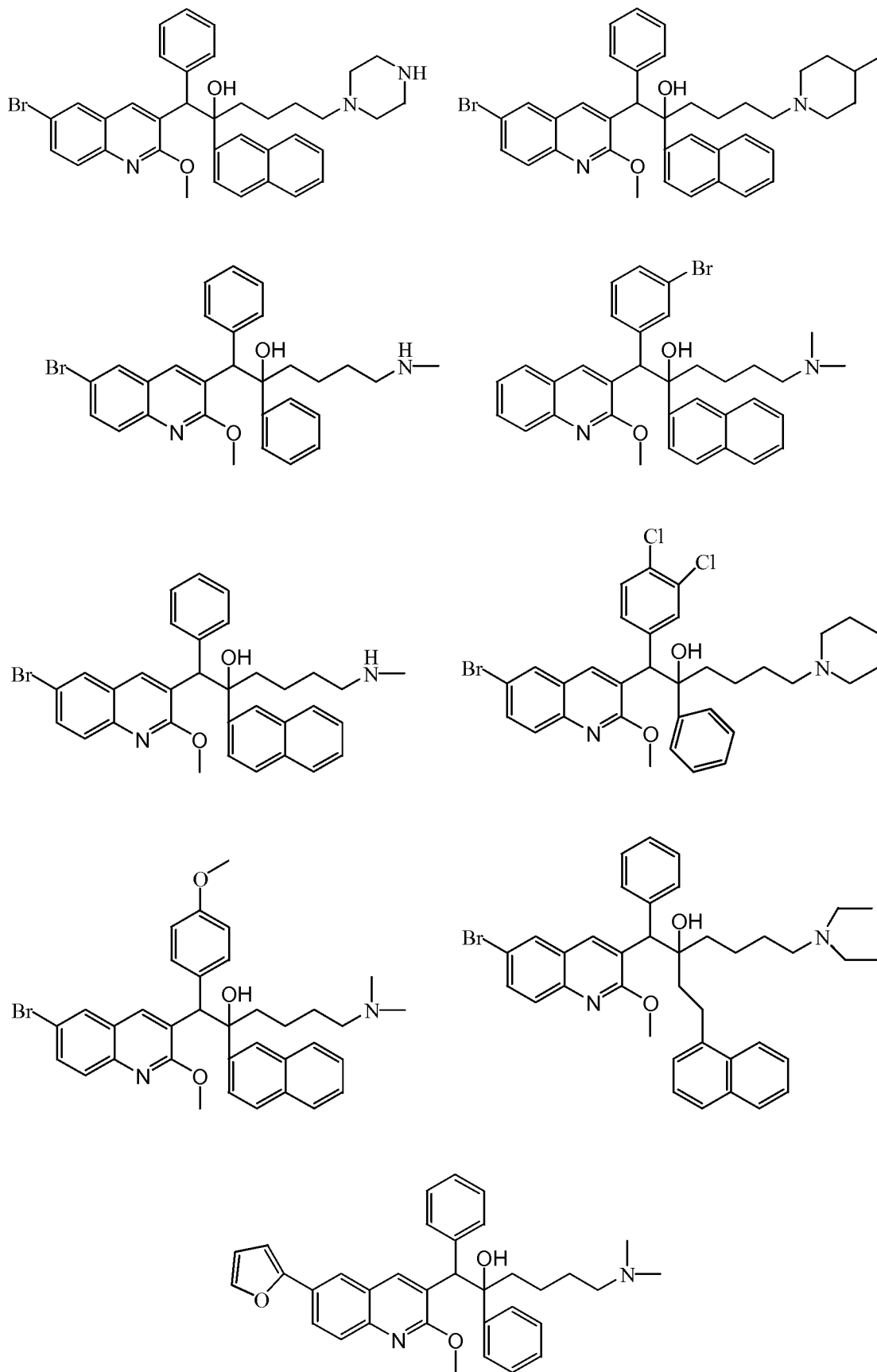
10 En attende interessant utførelsesform er anvendelsen av en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib), eller en hvilken som helst undergruppe derav som nevnt ovenfor som interessant utførelsesform, for fremstilling av et medikament for behandling av en infeksjon med en bakterie forårsaket av Staphylococci, Enterococci eller Streptococci.

En ytterligere interessant utførelsesform er anvendelsen av en forbindelse med formel
15 (Ia) eller (Ib), eller en hvilken som helst undergruppe derav som nevnt ovenfor som interessant utførelsesform, for fremstilling av et medikament for behandling av en bakteriell infeksjon av nevnt type, hvori forbindelsen med formel (Ia) eller (Ib) har en $IC_{90} < 15 \mu\text{l/ml}$ mot minst én bakterie, spesielt en grampositiv bakterie, fortrinnsvis en $IC_{90} < 10 \mu\text{l/ml}$, mer foretrukket en $IC_{90} < 5 \mu\text{l/ml}$; idet IC_{90} -verdien bestemmes som
20 beskrevet i det følgende.

Fortrinnsvis, i forbindelsene med formel (Ia) og (Ib) eller en hvilken som helst undergruppe derav som nevnt ovenfor som interessant utførelsesform, representerer uttrykket "alkyl" C_{1-6} alkyl, mer foretrukket C_{1-4} alkyl.

Foretrukne forbindelser er valgt fra de følgende:



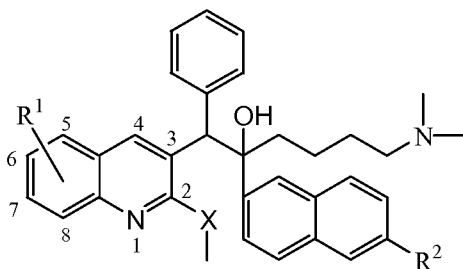


et farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt derav, en stereokjemisk isomer form derav, en tautomer form derav eller en N-oksidform derav.

- Spesielt foretrukne forbindelser er forbindelse 17, 24, 25, 23, 20, 22, 18, 21, 19, 44, 50, 48, 47, 51, 163, 164, 70, 107, 103, 53, 159, 75, 74, 173, 158, 72, 82 og 83, spesielt
- 5 forbindelsene 163, 164, 70, 107, 103, 53, 159, 75, 74, 173, 158, 72, 82 og 83, (se tabellene nedenfor), et farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt derav, en stereokjemisk isomer form derav, en tautomer form derav eller en N-oksidform derav.

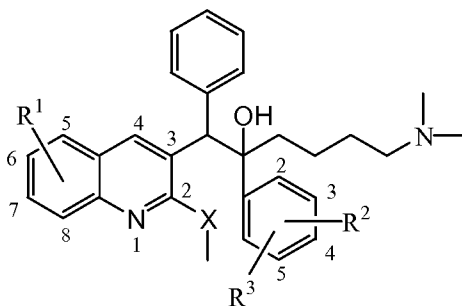
Foreliggende oppfinnelse vedrører også en hvilken som helst forbindelse fra tabellene 1 til 8 nedenfor.

- 10 Foreliggende oppfinnelse vedrører også en forbindelse valgt fra:



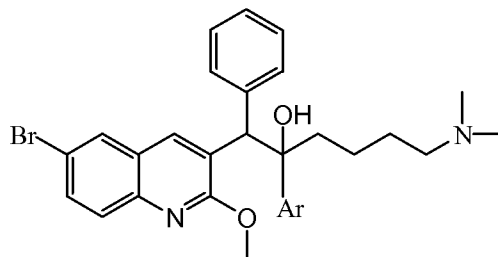
R ¹	R ²	X	Fysikalske data og stereokjemi
H	OCH ₃	O	(B)
6-Br	H	O	(A1)
6-Br	H	O	(A2)
6-Br	H	O	(B2)
6-Br	H	S	(B)
6-Br	OCH ₃	O	(A)
6-Br	OCH ₃	O	(B)
5-Br	OCH ₃	O	(B)
7-Br	OCH ₃	O	(B)
6-Br	Br	O	(A)
H	OCH ₃	O	(A)
6-[2-furanyl]	H	O	(A)
6-[2-furanyl]	H	O	(B)
6-Br	Br	O	(B)
6-Br	H	O	(B1)

R ¹	R ²	X	Fysikalske data og stereokjemi
6-fenyl	H	O	(A)
6-fenyl	H	O	(B)
5-Br	OCH ₃	O	(A)
6-Br	H	S	(A)
7-Br	OCH ₃	O	(A)
H	H	O	(A)
H	H	O	(B)
7-Br	H	O	(B)
7-Br	H	O	(A)
5-Br	H	O	(A)
5-Br	H	O	(B)



R ¹	R ²	R ³	X	Fysikalske data salt/smeltepunkt og stereokjemi
6-Br	H	H	S	(B)
6-Br	H	H	S	(A)
6-[3-pyridinyl]	H	H	O	(A)
6-[3-pyridinyl]	H	H	O	(B)
6-Br	3-F	5-F	O	(A)
6-Br	3-F	5-F	O	(B)
6-Br	2-F	5-F	O	(B)
6-Br	2-F	5-F	O	(A)

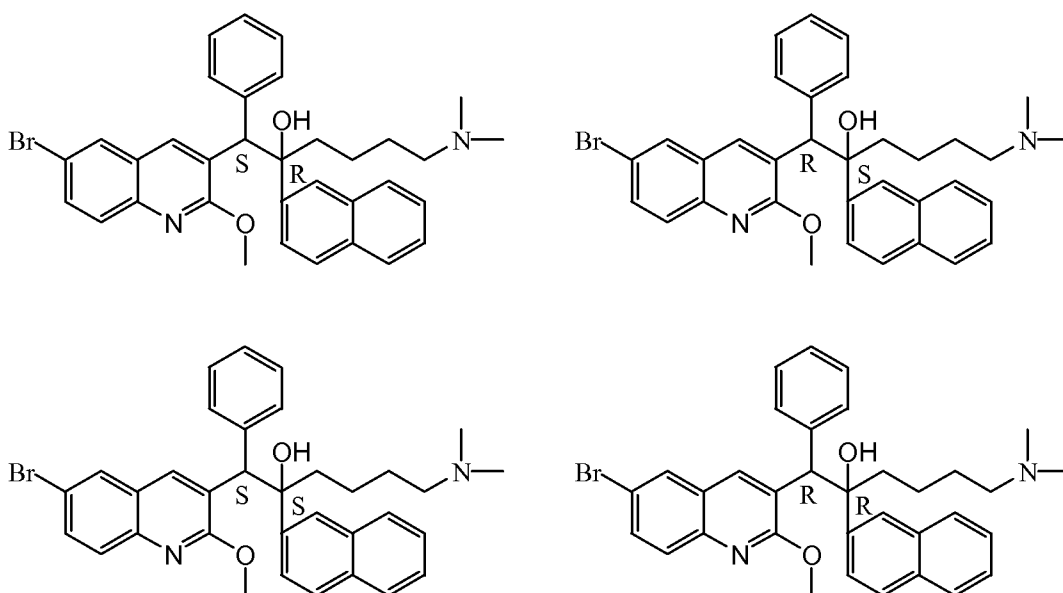
22



Ar	Fysikalske data salt/smeltepunkt og stereokjemi
	(A)
	(B)
3-pyridinyl	(A)
3-pyridinyl	(B)

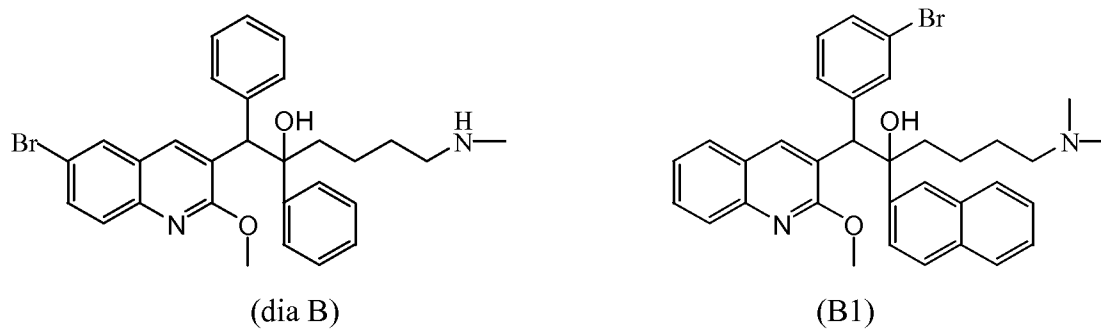
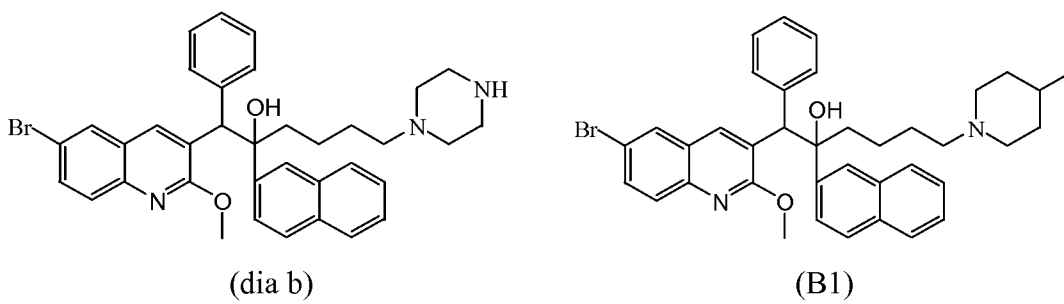
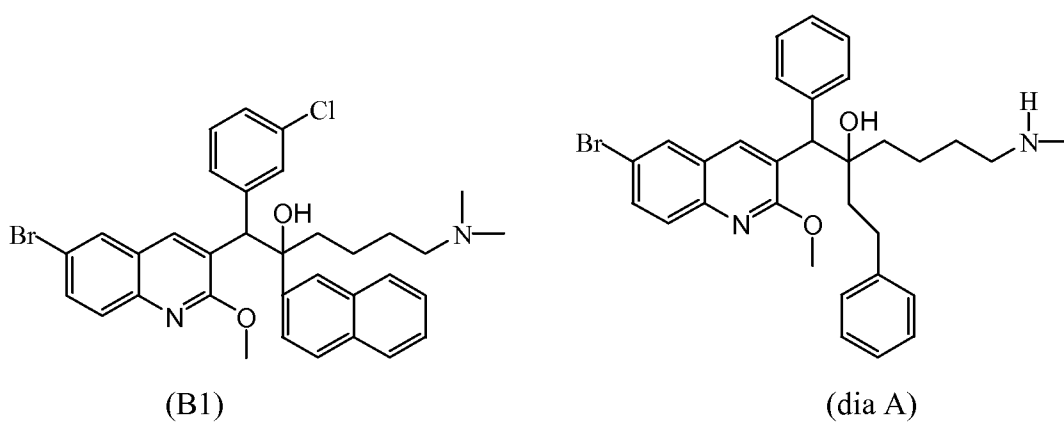
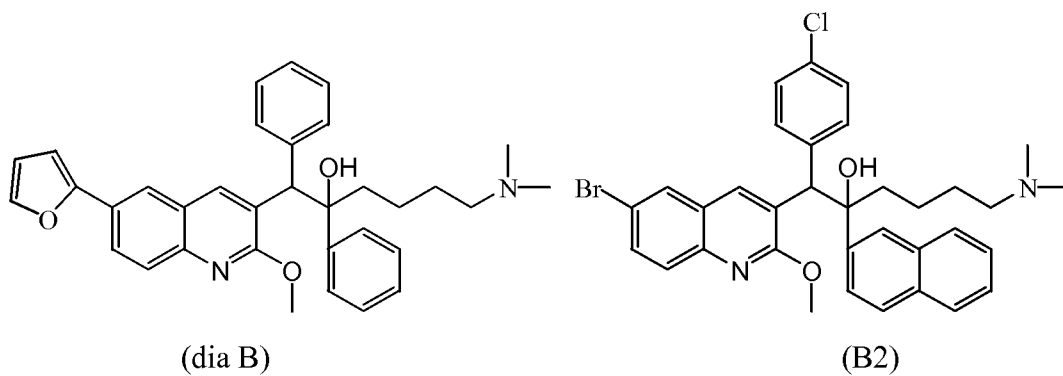
et farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt derav, en stereokjemisk isomer form derav, en tautomer form derav eller en N-oksidadform derav.

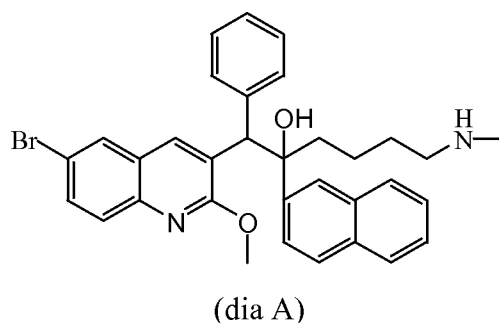
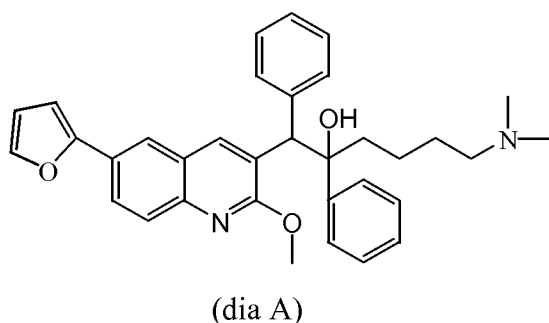
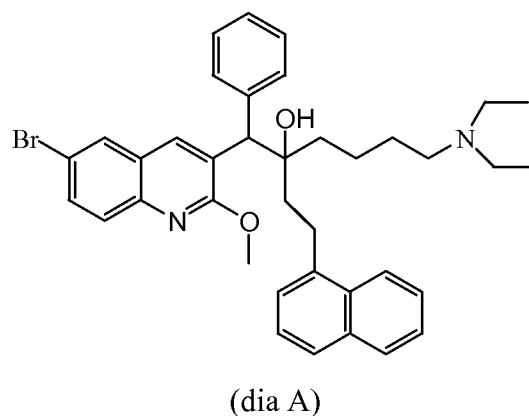
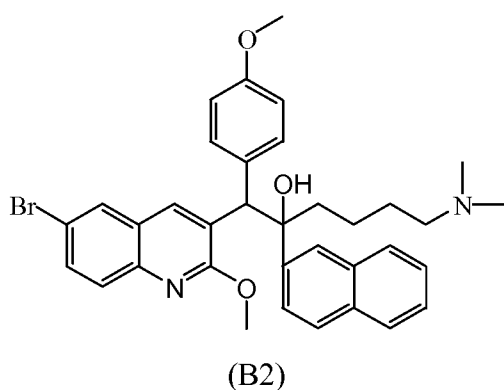
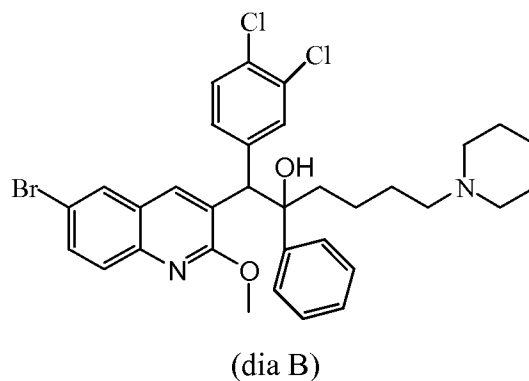
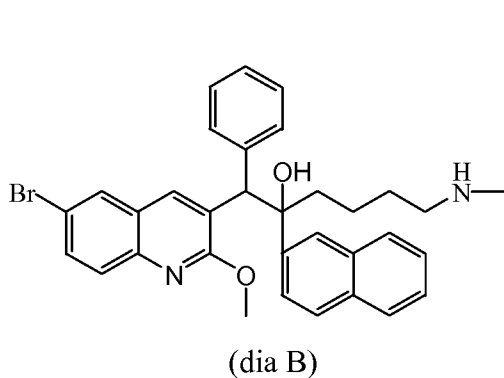
Spesielt vedrører foreliggende oppfinnelse også en forbindelse valgt fra



- 5 et farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt derav, en tautomer form derav eller en N-oksidadform derav.

Foreliggende oppfinnelse vedrører også en forbindelse valgt fra





et farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt derav, en tautomer form derav eller en N-oksidform derav.

Fortrinnsvis er forbindelsen med formel (Ia) eller (Ib) en spesiell diastereoisomer (hovedsakelig fri for den(de) andre diastereoisomer(er)). Hvis forbindelsen med formel (Ia) eller (Ib) har to kirale sentre, betyr dette at forbindelsen er en racemisk blanding av (R,S)- og (S,R)-enantiomerene eller en racemisk blanding av (R,R)- og (S,S)-enantiomerene. I det følgende er de racemiske blandinger av 2 enantiomerer antydnet som diastereoisomer A eller B. Hvorvidt den racemiske blanding er antydnet som A eller B avhenger av hvorvidt den som første isoleres i synteseprotokollen (dvs. A) eller som

nummer to (dvs. B). Mer foretrukket er forbindelsen med formel (Ia) eller (Ib) en spesiell enantiomer (hovedsakelig fri for de andre enantiomerer). Hvis forbindelsen med formel (Ia) eller (Ib) har to kirale sentre, betyr dette at forbindelsen er (R,S)-, (S,R)-, (R,R)- eller (S,S)-enantiomer. I det følgende er nevnte spesielle enantiomerer antyd-

5 som A1, A2, B1 eller B2. Hvorvidt enantiomerene er antydte som A1, A2, B1 eller B2 avhenger av hvorvidt den isoleres som første eller som nummer to i synteseprotokollen.

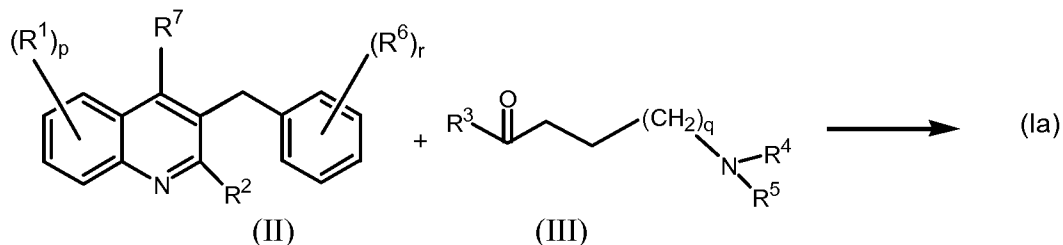
Forbindelsene med formel (Ia) eller (Ib) kan fremstilles i henhold til fremgangsmåtene beskrevet i WO 2004/011436.

Generelt kan forbindelsene i henhold til oppfinnelsen fremstilles ved flere påfølgende trinn, som alle er kjent av fagmannen.

10

Spesielt kan forbindelsene i henhold til formel (Ia) fremstilles ved å omsette en intermediær forbindelse med formel (II) med en intermediær forbindelse med formel (III) i henhold til følgende reaksjonsskjema (1a):

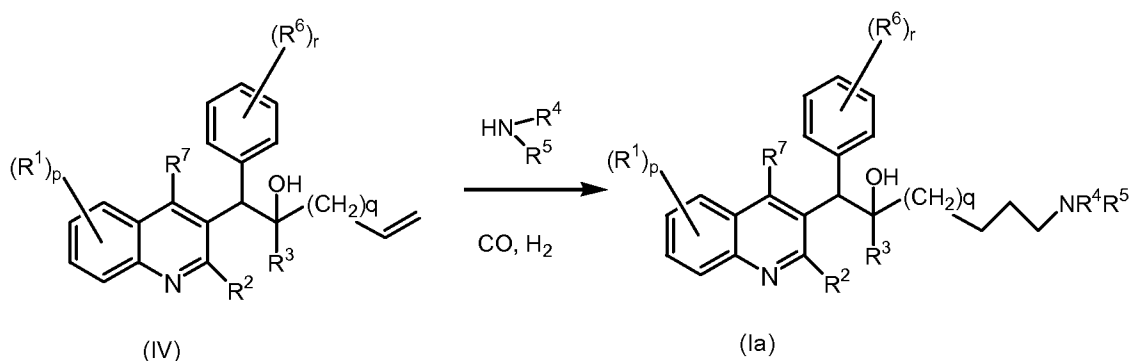
Skjema 1a



15 under anvendelse av n-BuLi i nærvær av et passende løsningsmiddel, så som for eksempel tetrahydrofuran, og en passende base, så som for eksempel diisopropylamin, hvori alle variabler er definert som i formel (Ia). Omrøring kan fremme reaksjonshastigheten. Reaksjonen kan med letthet utføres ved en temperatur i området mellom -20 og -70°C.

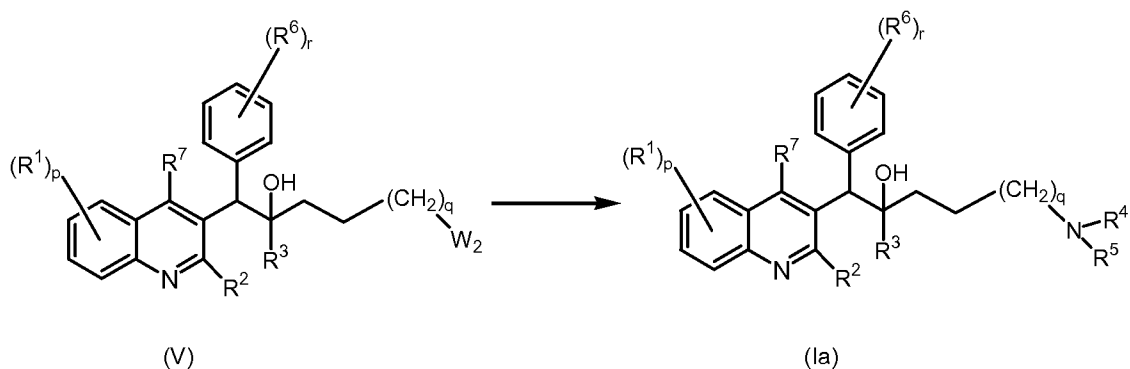
20 Den samme reaksjonsprosedyre kan anvendes for å syntetisere mellomprodukter med formel (I-b).

Forbindelsene med formel (Ia) kan også fremstilles i henhold til følgende reaksjonsskjema 1b:

Skjema 1b

hvori alle variabler er som definert ovenfor. I skjema 1b omsettes et mellomprodukt med formel (IV), hvori q er 0, 1 eller 2, med et primært eller sekundært amin HNR^4R^5 i nærvær av en passende katalysator, så som for eksempel $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4$, valgfritt i nærvær av en andre katalysator (for reduksjonen), så som for eksempel $\text{Ir}(\text{cod})_2\text{BF}_4$, i nærvær av en passende ligand, så som for eksempel Xantphos, i et passende løsningsmiddel, så som for eksempel tetrahydrofuran og en alkohol, f.eks. metanol, i nærvær av CO og H_2 (under trykk) ved forhøyet temperatur. Denne reaksjon utføres fortrinnsvis for mellomprodukter med formel (IV), hvori q er 1.

- 10 Forbindelsene med formel (Ia) kan også fremstilles i henhold til følgende reaksjonsskjema 1c:

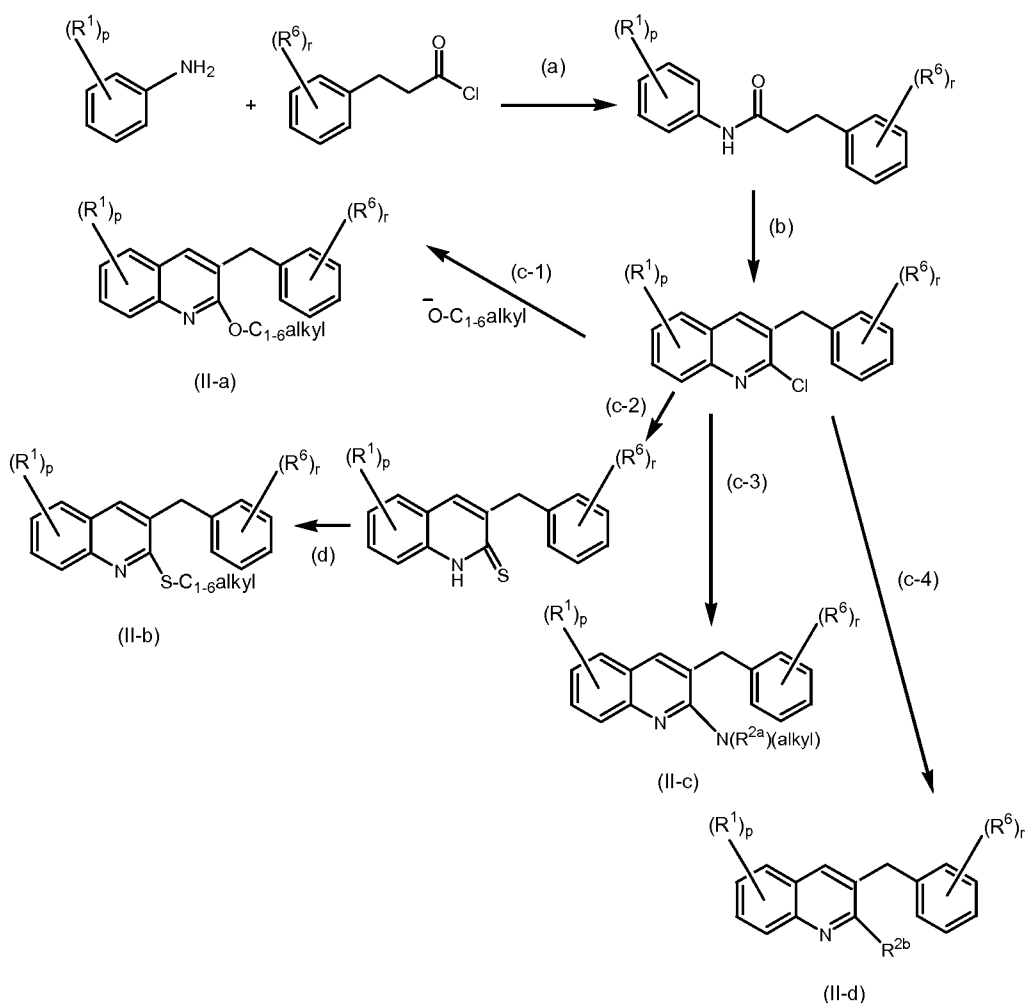
Skjema 1c

- 15 hvori alle variabler er som definert ovenfor. I skjema 1c omsettes et mellomprodukt med formel (V), hvori W_2 representerer en passende avgående gruppe, så som for eksempel halogen, f.eks. klor eller brom, med et passende primært eller sekundært amin HNR^4R^5 .

Den samme reaksjonsprosedyre kan anvendes for å syntetisere mellomprodukter med formel (I-b).

Utgangsmaterialene og de intermediære forbindelser med formel (II) og (III) er forbindelser som enten er kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles i henhold til konvensjonelle reaksjonsprosedyrer som er alment kjent innen faget. For eksempel kan 5
intermediære forbindelser med formel (II-a) til (II-d) fremstilles i henhold til følgende reaksjonsskjema (2):

Skjema 2



10 hvori alle variabler er definert som i formel (Ia). Reaksjonsskjema (2) omfatter trinn (a) hvor et passende substituert anilin omsettes med et passende acylklorid så som 3-fenylpropionylklorid, 3-fluorbenzenpropionylklorid eller *p*-klorbenzenpropionylklorid, i nærvær av en passende base, så som trietylamin og et passende reaksjons-inert løsningsmiddel, så som metylenklorid eller etylendiklorid. Reaksjonen kan med letthet utføres

ved en temperatur i området mellom romstemperatur og tilbakeløpstemperaturen. I et neste trinn (b) omsettes adduktet oppnådd i trinn (a) med fosforylklorid (POCl_3) i nærvær av *N,N*-dimetylformamid (Vilsmeier-Haack-formylering etterfulgt av cyclisering). Reaksjonen kan med letthet utføres ved en temperatur i området mellom romstemperat-

5 tur og tilbakeløpstemperaturen. I et neste trinn (c-1) innføres en spesifikk R^2 -gruppe, hvori R^2 er for eksempel et C_{1-6} alkyloksyradikal, ved å omsette den intermediære forbindelse oppnådd i trinn (b) med O-C_{1-6} alkyl i nærvær av et passende løsningsmiddel, så som for eksempel HO-C_{1-6} alkyl. Den intermediære forbindelse oppnådd i trinn (b) kan også omdannes til en intermediær forbindelse, hvori R^2 er for eksempel et

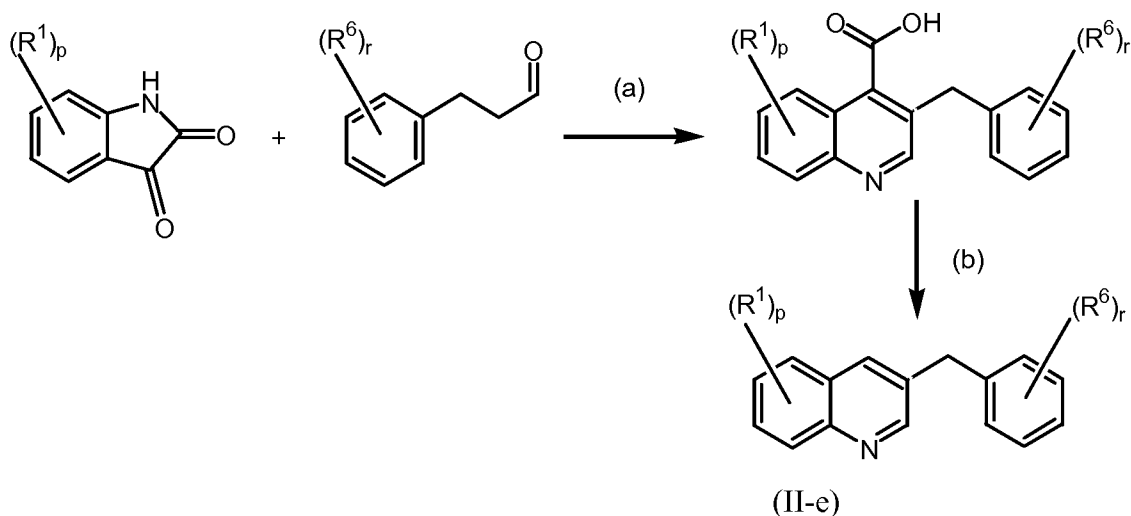
10 C_{1-6} alkyltioradikal ved omsetning med $\text{S}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ i nærvær av et passende løsningsmiddel, så som for eksempel en alkohol, f.eks. etanol (trinn (c-2)) etterfulgt av omsetning med C_{1-6} alkyl-I i nærvær av en passende base, så som for eksempel K_2CO_3 og et passende løsningsmiddel, så som for eksempel 2-propanon. Den intermediære forbindelse oppnådd i trinn (b) kan også omdannes til en intermediær forbindelse, hvori R^2 er

15 $\text{N}(\text{R}^{2a})(\text{alkyl})$, hvori R^{2a} er hydrogen eller alkyl, ved omsetning med et passende salt av $\text{NH}(\text{R}^{2a})(\text{alkyl})$ i nærvær av en passende base, så som for eksempel kaliumkarbonat, og et passende løsningsmiddel, så som for eksempel acetonitril (trinn (c-3)). Den intermediære forbindelse oppnådd i trinn (b) kan også omdannes til en intermediær forbindelse, hvori R^2 er alkyloksyalkyloksy valgfritt substituert med alkyloksy, hvor nevnte

20 R^2 er representert ved R^{2b} , ved omsetning med alkyloksyalkylOH valgfritt substituert med alkyloksy i nærvær av NaH og et passende løsningsmiddel, så som for eksempel tetrahydrofuran (trinn (c-4)).

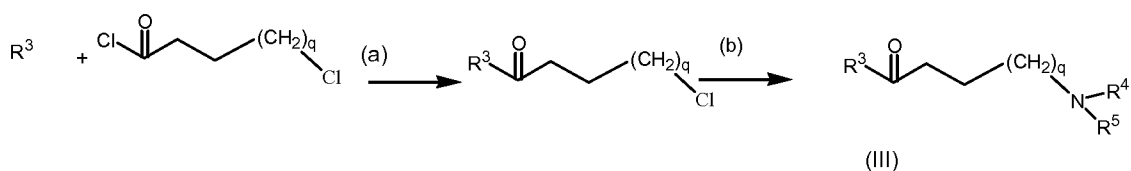
Intermediære forbindelser i henhold til formel (II-e) kan fremstilles i henhold til følgende reaksjonsskjema (3), hvori i et første trinn (a) et substituert indol-2,3-dion

25 omsettes med et substituert 3-fenylpropionaldehyd i nærvær av en passende base så som natriumhydroksid (Pfitzingers reaksjon), hvorefter karboksylsyreforbindelsen i et neste trinn (b) dekarboksyleres ved høy temperatur i nærvær av et passende reaksjons-inert løsningsmiddel så som difenyleter.

Skjema 3

Det er åpenbart at, i de ovenstående og i følgende reaksjoner, kan reaksjonsproduktene isoleres fra reaksjonsmediet og, hvis nødvendig, ytterligere renses i henhold til metodologier som er alment kjent innen faget, så som ekstraksjon, krystallisasjon og kromatografi. Det er videre åpenbart at reaksjonsprodukter som forekommer i mer enn én enantiomer form, kan isoleres fra sin blanding ved hjelp av kjente teknikker, spesielt preparativ kromatografi, så som preparativ HPLC, kiral kromatografi. Individuelle diastereoisomerer eller individuelle enantiomerer kan også oppnås ved hjelp av superkritisk væskerkromatografi (SFC).

De intermediære forbindelser med formel (III) er forbindelser som enten er kommersielt tilgjengelig eller kan fremstilles i henhold til konvensjonelle reaksjonsprosedyrer som er alment kjent innen faget. For eksempel kan intermediære forbindelser med formel (III) fremstilles i henhold til følgende reaksjonsskjema (4):

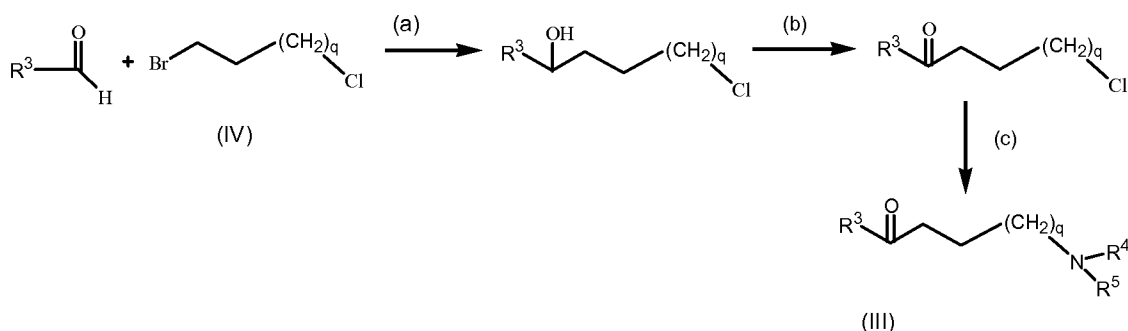
Skjema 4

Reaksjonsskjema (4) omfatter trinn (a) hvor R^3 , for eksempel et passende substituert Ar, spesielt et passende substituert fenyl eller naftyl, omsettes ved Friedel-Crafts reaksjon med et passende acylklorid så som 5-klorvalerylklorid eller 4-klorbutyrylklorid, i

nærvær av en passende Lewis-syre, så som for eksempel AlCl_3 , FeCl_3 , SnCl_4 , TiCl_4 eller ZnCl_2 og et passende reaksjons-inert løsningsmiddel, så som metylenklorid eller etylendiklorid. Reaksjonen kan med letthet utføres ved en temperatur i området mellom romstemperatur og tilbakeløpstemperaturen. I et neste trinn (b) innføres en aminogruppe
 5 (- NR_4R_5) ved å omsette den intermediære forbindelse oppnådd i trinn (a) med et primært eller sekundært amin HNR_4R_5 i nærvær av et passende løsningsmiddel, så som for eksempel acetonitril, og en passende base, så som for eksempel K_2CO_3 .

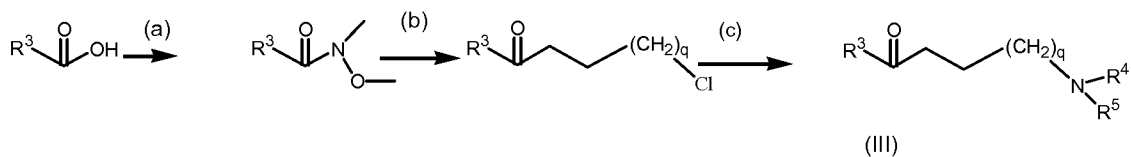
De intermediære forbindelser med formel (III) kan også fremstilles i henhold til følgende reaksjonsskjema (5):

10 Skjema 5



Reaksjonsskjema (5) omfatter trinn (a) hvor $\text{R}^3-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$, for eksempel et passende substituert Ar karboksaldehyd, nærmere bestemt et passende substituert fenyl eller naftylkarboksaldehyd, omsettes med et passende mellomproduktforbindelse med formel (IV) så som for eksempel 1-brom-4-klorbutan, i nærvær av Grignards reagens og et
 15 passende løsningsmiddel, så som for eksempel dietyleter, tetrahydrofuran. Reaksjonen kan med letthet utføres ved lav temperatur for eksempel 5°C . I et neste trinn (b) utføres en oksidasjon i nærvær av Jones' reagens i et passende løsningsmiddel, så som for eksempel aceton. I et neste trinn (c) innføres en aminogruppe (- NR_4R_5) ved å omsette den intermediære forbindelse oppnådd i trinn (b) med et primært eller sekundært amin
 20 HNR_4R_5 i nærvær av et passende løsningsmiddel, så som for eksempel acetonitril, og en passende base, så som for eksempel K_2CO_3 .

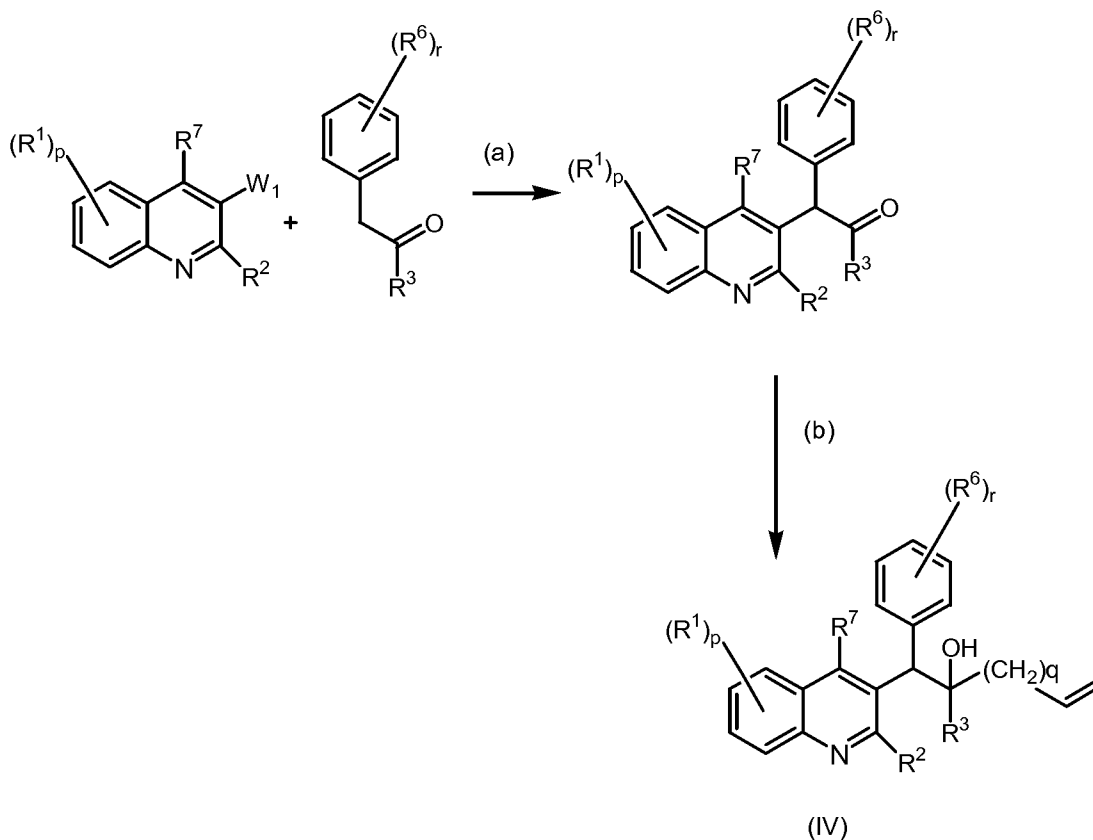
De intermediære forbindelser med formel (III) kan også fremstilles i henhold til følgende reaksjonsskjema (6):

Skjema 6

- Reaksjonsskjema (6) omfatter trinn (a) hvor for eksempel en passende syre omsettes med $\text{NH}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$ i nærvær av 1,1'-karbonyldiimidazol og et passende løsningsmiddel, så som for eksempel CH_2Cl_2 . I et neste trinn (b) omsettes produktet oppnådd i
- 5 trinn (a) med et passende Grignards reagens f.eks. 4-klorbutylmagnesiumbromid i nærvær av et passende løsningsmiddel, så som for eksempel tetrahydrofuran. I et neste trinn (c) innføres en aminogruppe ($-\text{NR}_4\text{R}_5$) ved å omsette den intermediære forbindelse oppnådd i trinn (b) med et primært eller sekundært amin HNR_4R_5 i nærvær av et passende løsningsmiddel, så som for eksempel acetonitril, og en passende base, så som
- 10 for eksempel K_2CO_3 .

Mellomprodukter med formel (IV) kan fremstilles i henhold til følgende reaksjonsskjema 7:

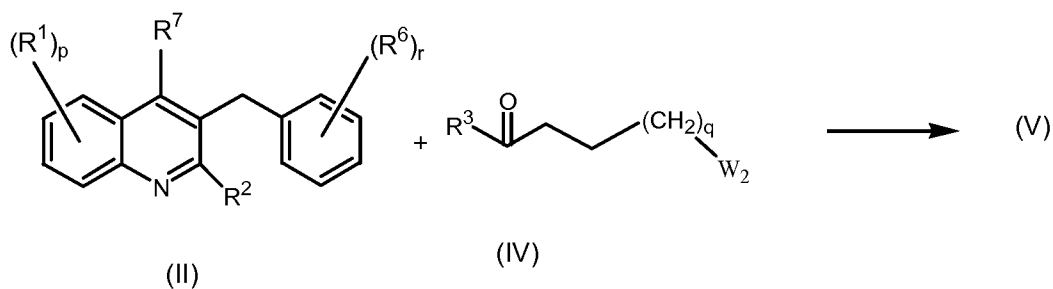
Skjema 7



Reaksjonsskjema 7 omfatter trinnet å omsette et passende substituert kinolin, hvori W_1 representerer en passende avgående gruppe, så som for eksempel halogen, f.eks. brom, med et passende substituert deoksybenzoin i nærvær av en passende katalysator, så som
 5 for eksempel palladiumdiacetat, en passende ligand, så som for eksempel X-PHOS, en passende base, så som for eksempel cesiumkarbonat, et passende løsningsmiddel, så som for eksempel xylene, under N_2 -gjennomstrømning. I et neste trinn (b) omsettes produktet oppnådd i trinn (a) med et passende Grignards reagens (f.eks. $CH_2=CH-(CH_2)_q-Mg-Br$, så som for eksempel allylmagnesiumbromid, i et passende løsnings-
 10 middel, så som for eksempel tetrahydrofuran.

Mellomprodukter med formel (V) kan fremstilles i henhold til følgende reaksjonsskjema 8:

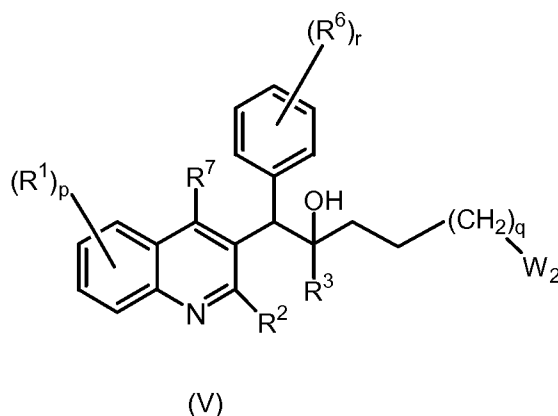
33



I reaksjonsskjema 8 omsettes et mellomprodukt med formel (II) med et mellomprodukt med formel (VI), for dets syntes henvises til skjemaene 4, 5 og 6, i nærvær av n-BuLi i et passende løsningsmiddel, så som for eksempel tetrahydrofuran, og en passende base, så som for eksempel diisopropylamin. Omrøring kan fremme reaksjonshastigheten.

- 5 Reaksjonen kan med letthet utføres ved en temperatur i området mellom -20 og -70°C.

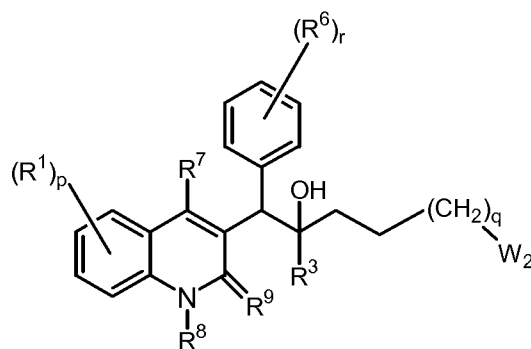
Foreliggende oppfinnelse vedrører også en forbindelse med formel (V)



hvor W_2 representerer halogen, f.eks. brom eller klor, og R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , q , p og r er som definert for forbindelsene med formel (Ia).

Alternativt vedrører foreliggende oppfinnelse også en forbindelse med formel (VII)

34



(VII)

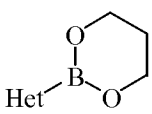
hvor W_2 representerer halogen, f.eks. brom eller klor, og R^1 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , q , p og r er som definert for forbindelsene med formel (Ib).

Forbindelsene med formel (Ia) eller (Ib) kan også omdannes til hverandre ved å følge kjente funksjonelle gruppetransformasjonsreaksjoner, omfattende reaksjonene som er beskrevet i det følgende.

For eksempel kan forbindelser med formel (Ia) eller (Ib), hvor R^1 er halogen, spesielt brom, omdannes til en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib), hvor R^1 er hydrogen, ved omsetning med $HCOONH_4$ i nærvær av en passende katalysator så som for eksempel palladium på trekull, og i nærvær av et passende løsningsmiddel, så som for eksempel en alkohol, f.eks. metanol.

Forbindelsene med formel (Ia) eller (Ib), hvor R^1 eller R^6 representerer halogen, spesielt brom, kan omdannes til en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib), hvor R^1 eller R^6 representerer Ar eller Het, ved omsetning med $Ar-B(OH)_2$ henholdsvis $Het-B(OH)_2$ i nærvær av $Pd(PPh_3)_4$ eller $Pd(PPh_3)_4Cl_2$, en passende base, så som for eksempel K_2CO_3 eller Na_2CO_3 , og et passende løsningsmiddel, så som for eksempel 1,2-dimetoksyetan eller en alkohol, f.eks. metanol.

Forbindelsene med formel (Ia) eller (Ib), hvor R^1 representerer halogen, spesielt brom, kan også omdannes til en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib), hvor R^1 representerer

Het, ved omsetning med  i nærvær av $Pd(PPh_3)_4$, en passende base, så som for eksempel K_2CO_3 , og et passende løsningsmiddel, så som for eksempel 1,2-dimetoksyetan eller en alkohol, f.eks. metanol.

Forbindelsene med formel (Ia) eller (Ib), hvori R^1 er halogen, spesielt brom, kan også omdannes til et mellomprodukt, hvori R^1 er formyl ved omsetning med *N,N*-dimetylformamid i nærvær av *n-BuLi* og et passende løsningsmiddel, så som for eksempel tetrahydrofuran. Disse mellomprodukter kan deretter omdannes til en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib), hvori R^1 er $-CH_2-OH$, ved omsetning med et passende reduksjonsmiddel, så som for eksempel $NaBH_4$ og i nærvær av et passende løsningsmiddel, så som for eksempel en alkohol, f.eks. metanol, og tetrahydrofuran.

Forbindelsene med formel (Ia) eller (Ib), hvori R^4 er benzyl, kan omdannes til en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib), hvori R^4 er hydrogen, ved omsetning med 1-kloretylklorformiat i et passende løsningsmiddel, så som for eksempel 1,2-dikloreten.

Generelt kan bakterielle patogener klassifiseres som enten gram-positive eller gram-negative patogener. Antibiotiske forbindelser med aktivitet mot både gram-positive og gram-negative patogener anses generelt som aktive i et bredt spekter.

Foreliggende forbindelser har baktericid eller bakteriostatisk aktivitet.

Eksempler på gram-positive og gram-negative aerobe og anaerobe bakterier, omfatter stafylokokker, for eksempel *S. aureus*; enterokokker, for eksempel *E. faecalis*; streptokokker, for eksempel *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; basiller, for eksempel *Bacillus subtilis*; Listeria, for eksempel *Listeria monocytogenes*; Haemophilus, for eksempel *H. influenza*; Moraxella, for eksempel *M. catarrhalis*; Pseudomonas, for eksempel *Pseudomonas aeruginosa*; og Escherichia, for eksempel *E. coli*.

Gram-positive patogener, for eksempel stafylokokker, enterokokker og streptokokker er spesielt viktige på grunn av utviklingen av resistente stammer som er både vanskelig å behandle og vanskelig å utrydde fra for eksempel et sykehusmiljø når de først har etablert seg. Eksempler på slike stammer er meticillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), meticillinresistente koagulase-negative stafylokokker (MRCNS), penicillinresistente *Streptococcus pneumoniae* og multiresistente *Enterococcus faecium*.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse viser også aktivitet mot resistente bakteriestammer.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er spesielt aktive mot *Streptococcus pneumoniae* og/eller *Staphylococcus aureus*, iberegnet resistente *Staphylococcus aureus*

så som for eksempel meticillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), spesielt mot *Staphylococcus aureus*, iberegnet resistente *Staphylococcus aureus*. Foreliggende forbindelser har spesielt god aktivitet mot SPN 6305 (*Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305)) og/eller STA 29213 (*Staphylococcus aureus* (ATCC29213)).

- 5 Spesielt er forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse aktive på slike bakterier hvis levedyktighet avhenger av en ordentlig fungerende F1F0 ATP-syntase. Uten at man ønsker å binde seg til noen bestemt teori, tror man at aktiviteten av foreliggende forbindelser ligger i å inhibere F1F0 ATP-syntase, spesielt inhibere F0-komplekset i F1F0 ATP-syntasen, mer spesielt inhibere delenhet c i F0-komplekset i F1F0 ATP-syntasen, hvilket fører til at bakteriene drepes ved utarming av de cellulære ATP-nivåer i bakteriene.

Når det ovenfor eller i det følgende sies at forbindelsene kan behandle en bakteriell infeksjon, menes det at forbindelsene kan behandle en infeksjon med én eller flere av de aktuelle bakterielle stammer.

- 15 Den nøyaktige dosering og administrasjonshyppighet av foreliggende forbindelser avhenger av den bestemte forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) som brukes, den bestemte tilstand som skal behandles, alvorhet av tilstanden som skal behandles, alderen, vekten, kjønn, kostholdet, administrasjonstidspunktet og den generelle fysiske tilstand hos den bestemte pasient, administrasjonsmåten samt annen medisiner som individet måtte innta, hvilket er velkjent for fagmannen. Videre er det åpenbart at den virksomme daglige mengde kan senkes eller heves avhengig av responsen hos individet som behandles, og/eller avhengig av bedømmelsen gjort av legen som foreskriver forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse.

- 25 Forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres i en farmasøytisk akseptabel form valgfritt i en farmasøytisk akseptabel bærer. Forbindelsene og sammensetningene omfattende forbindelsene kan administreres ved administrasjonsruter så som topisk, lokalt eller systemisk. Systemisk anvendelse omfatter en hvilken som helst metode å innføre forbindelsen i kroppens vev, f.eks. intratekal, epidural, intramuskulær, transdermal, intravenøs, intraperitoneal, subkutan, sublingual, rektal og oral administrasjon. Den spesifikke dosering av antibakterielt middel som skal doseres, samt 30 behandlingens varighet, kan reguleres etter behov.

Bakterielle infeksjoner som kan behandles med foreliggende forbindelser, omfatter for eksempel infeksjoner i det sentrale nervesystem, ytterøreinfeksjoner, midtøre-

infeksjoner, så som akutt otitis media, infeksjoner i kraniale sinuser, øyeninfeksjoner, infeksjoner i munnhulen, så som infeksjoner i tennene, tannkjøttet og slimhinnene, infeksjoner i de øvre luftveier, infeksjoner i de lavere luftveier, genitourinære infeksjoner, gastrointestinale infeksjoner, gynekologiske infeksjoner, septicemi, ben- og leddinfeksjoner, hud- og hudstrukturinfeksjoner, bakteriell endocarditis, forbrenninger, antibakteriell profylakse ved kirurgi, og antibakteriell profylakse i immunundertrykte pasienter, så som pasienter som mottar kreftkjemoterapi, eller organtransplantasjons-pasienter.

På bakgrunn av at forbindelsene med formel (Ia) eller (Ib) er aktive mot de angitte bakterieinfeksjoner, kan de foreliggende forbindelser kombineres med andre antibakterielle midler for virksomt å bekjempe bakterielle infeksjoner.

Den foreliggende farmasøytiske sammensetning kan ha forskjellige former for administrasjonsformål. Som passende sammensetninger kan nevnes alle sammensetninger som det er vanlig å bruke for å administrere legemidler systemisk. For å fremstille de farmasøytiske sammensetninger ifølge oppfinnelsen kombineres en virksom mengde av de bestemte forbindelser, valgfritt i addisjonssaltform, som aktiv ingrediens i nær blanding med en farmasøytisk akseptabel bærer, hvilken bærer kan ha et bredt utvalg av former avhengig av preparatformen som er ønsket for administrasjon. Disse farmasøytiske sammensetninger er ønskelig i enhetsdoseringsform som spesielt er egnet for administrasjon oralt eller ved parenteral injeksjon. For eksempel ved fremstilling av sammensetningene i oral doseringsform kan ethvert av de vanlige farmasøytiske medier brukes, så som for eksempel vann, glykol, oljer, alkoholer og lignende vedrørende orale flytende preparater så som suspensjoner, siruper, eliksirer, emulsjoner og løsninger; eller faste bærere så som stivelse, sukkere, kaolin, fortynningsmidler, smøremidler, bindemidler, desintegrasjonsmidler og lignende når det gjelder pulvere, piller, kapsler og tabletter. På grunn av sin enkle administrasjon representerer tabletter og kapsler de mest fordelaktige orale enhetsdoseringsformer, i hvilket tilfelle man naturligvis bruker faste farmasøytiske bærere. For parenterale sammensetninger vil bæreren vanligvis omfatte sterilt vann, i det minste til en stor del, selv om også andre ingredienser, for eksempel for å fremme løseligheten, kan innlemmes. Injiserbare løsninger kan for eksempel fremstilles, hvor bæreren utgjøres av en saltvannsløsning, glukoseløsning eller en blanding av saltvann- og glukoseløsning. Injiserbare suspensjoner kan også fremstilles, i hvilket tilfelle egnede flytende bærere, suspensjonsmidler og lignende kan brukes. Også omfattet er faste preparater som er tenkt å skulle omvandles, kort tid før bruk, til flytende preparater.

Avhengig av administrasjonsmåte vil den farmasøytiske sammensetning fortrinnsvis omfatte 0,05 til 99 vekt%, mer foretrukket fra 0,1 til 70 vekt% aktive ingredienser, og, fra 1 til 99,95 vekt%, mer foretrukket fra 30 til 99,9 vekt%, farmasøytisk akseptabel bærer, hvor alle prosentdelene er basert på den totale sammensetning.

- 5 Vekt-til-vekt-forholdene mellom forbindelsen med formel (Ia) eller (Ib) og (b) det eller de andre antibakterielle midler når de gis som kombinasjon, kan bestemmes av fagmannen. Forholdet og den nøyaktige dosering og administrasjonshyppighet avhenger av hvilken bestemt forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) og det eller de andre antibakterielle midler som brukes, den bestemte tilstand som behandles, alvoret av tilstanden som skal behandles, alderen, vekten, kjønn, kostholdet, administrasjonstidspunktet og den generelle fysiske tilstand hos den bestemte pasient, administrasjonsmåten samt annen medisiner som individet måtte innta, hvilket er velkjent for fagmannen. Videre er det åpenbart at den effektive daglige mengde kan reduseres eller økes avhengig av responsen hos det behandlede individ, og/eller avhengig av bedømmelsen gjort av legen som foreskriver forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse.
- 10
- 15

Forbindelsene med formel (Ia) eller (Ib) og det eller de andre antibakterielle midler kan kombineres i ett enkelt preparat, eller de kan formuleres i atskilte preparater slik at de kan administreres samtidig, atskilt eller sekvensielt.

- Den farmasøytiske sammensetning kan i tillegg inneholde diverse andre ingredienser som er kjent innen faget, for eksempel et smøremiddel, stabiliseringsmiddel, buffermiddel, emulgerende middel, viskositetsregulerende middel, overflatebehandlende middel, konserveringsmiddel, smakstoff eller fargestoff.
- 20

- Det er spesielt fordelaktig å formulere de ovennevnte farmasøytiske sammensetninger i enhetsdoseringsform for å oppnå enkel administrasjon og enhetlig dosering. Enhetsdoseringsformer som brukes heri, viser til fysisk atskilte enheter som er egnet som enhetsdoser, idet hver enhet inneholder en forutbestemt mengde aktiv ingrediens som er beregnet til å fremkalle den ønskede terapeutiske virkning, blandet med den nødvendige farmasøytiske bærer. Eksempler på slike enhetsdoseringsformer er tabletter (medregnet rilleforsynte eller belagte tabletter), kapsler, piller, pulverpakker, kjeks, suppositorier, injiserbare løsninger eller suspensjoner og lignende, og atskilte flertall derav. Den daglige dosering av forbindelsen ifølge oppfinnelsen vil naturligvis variere med forbindelsen som brukes, administrasjonsmåten, den ønskede behandling og den bakterielle sykdom som er indikert.
- 25
- 30

De andre antibakterielle midler som kan kombineres med forbindelsene med formel (I), er antibakterielle midler som er kjent innen faget. De andre antibakterielle midler omfatter antibiotika av β -laktamgruppen så som naturlige penicilliner, semisyntetiske penicilliner, naturlige cephalogensporiner, semisyntetiske cephalogensporiner, cephamyciner, 1-oksacephemer, clavulaniske syrer, penemer, karbapenemer, nocardiciner, 5 monobactamer; tetracykliner, anhydrotetracykliner, anthracykliner; aminoglykosider; nukleosider så som *N*-nukleosider, C-nukleosider, karbocykliske nukleosider, blastocidin S; makrolider så som 12-leddede ringmakrolider, 14-leddede ringmakrolider, 16-leddede ringmakrolider; ansamyciner; peptider så som bleomyciner, gramicidiner, 10 polymyksiner, bacitraciner, storringede peptidantibiotika som inneholder laktonbindinger, actinomyciner, amphomycin, capreomycin, distamycin, endursyreiner, mikamycin, neocarzinostatin, stendomycin, viomycin, virginiamycin; cykloheksimid; cykloserin; variotin; sarkomycin A; novobiocin; griseofulvin; kloramfenikol; mitomyciner; fumagillin; monensiner; pyrrolnitrin; fosfomycin; fusidinsyre; D-(*p*-hydroksy-15 fenyl)glycin; D-fenylglycin; enediyner.

Bestemte antibiotika som kan kombineres med de foreliggende forbindelser med formel (Ia) eller (Ib), er for eksempel benzylpenicillin (kalium, prokain, benzatin), fenoksymetylpenicillin(kalium), fenethicillinkalium, propicillin, karbenicillin (dinatrium, fenylnatrium, indanylnatrium), sulbenicillin, ticarcillindinatrium, meticillinnatrium, oksacillinnatrium, cloksacillinnatrium, dicloksacillin, flucloksacillin, ampicillin, mezlocillin, 20 piperacillinnatrium, amoksicillin, ciklacillin, hektacillin, sulbactamnatrium, talampicillinhydroklorid, bacampicillinhydroklorid, pivmecillinam, cefaleksin, cefaclor, cefalogenglycin, cefadroxsil, cefradin, cefroxadin, cefapirinnatrium, cefalogenthinnatrium, cephacetrilnatrium, cefsulodinnatrium, cefalogenridin, cefatrizin, cefoperazonnatrium, 25 cefamandol, vefotiamhydroklorid, cefazolinnatrium, ceftizoximnatrium, cefotaximnatrium, cefmenoximhydroklorid, cefuroxim, ceftriaksonnatrium, ceftazidim, cefoxitin, cefmetazol, cefotetan, latamoxef, klavulaninsyre, imipenem, aztreonam, tetracyklin, klortetracyklinhydroklorid, demetylklortetracyklin, oksytetracyklin, metacyklin, doksycyklin, rolitetracyklin, minocyklin, daunorubicinhydroklorid, doksorubicin, aklarubicin, 30 kanamycinsulfat, bekanamycin, tobramycin, gentamycinsulfat, dibekacin, amikacin, mikronomicin, ribostamycin, neomycinsulfat, paromomycinsulfat, streptomycinsulfat, dihydrostreptomycin, destomycin A, hygromycin B, apramycin, sisomicin, netilmicinsulfat, spektinomycinhydroklorid, astromicinsulfat, validamycin, kasugamycin, polyoksin, blasticidin S, erytromycin, erytromycinestolat, oleandomycinfosfat, 35 tracetyloleandomycin, kitasamycin, josamycin, spiramycin, tylosin, ivermektin, midekamycin, bleomycinsulfat, peplomycinsulfat, gramicidin S, polymyksen B, bacitracin, kolistinsulfat, kolistinmetansulfonatnatrium, enramycin, mikamycin, virginiamycin,

kapreomycinsulfat, viomycin, enviomycin, vankomycin, aktinomycin D, neokarzino-
 statin, bestatin, pepstatin, monensin, lasalocid, salinomycin, amphotericin B, nystatin,
 natamycin, trichomycin, mithramycin, lincomycin, clindamycin, clindamycinpalmitat-
 hydroklorid, flavofosfolipol, cykloserin, pecilocin, griseofulvin, kloramfenikol, klor-
 amfenikolpalmitat, mitomycin C, pyrrolnitrin, fosfomycin, fusidinsyre, bicozamycin,
 5 tiamulin, siccanin.

Eksperimentell del

For noen forbindelser ble den absolutte stereokjemiske konfigurasjon for det(de)
 stereogene karbonatom(er) deri ikke eksperimentelt bestemt. I disse tilfeller betegnes
 10 den stereokjemiske isomere form som ble først isolert som "A" og den andre som "B",
 uten ytterligere henvisning til den virkelige stereokjemiske konfigurasjon. Imidlertid
 kan nevnte "A" og "B" isomere former entydig karakteriseres av en person med kunn-
 skaper i faget, under anvendelse av metoder som er kjent i faget, så som for eksempel
 røntgendiffraksjon.

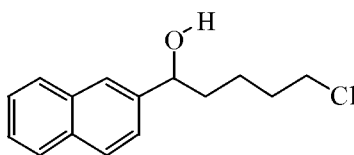
15 Hvis "A" og "B" er stereoisomere blandinger, kan de ytterligere separeres hvorved de
 respektive første fraksjoner som isoleres, betegnes "A1" henholdsvis "B1" og den andre
 som "A2" henholdsvis "B2", uten ytterligere henvisning til den virkelige stereokjemiske
 konfigurasjon. Imidlertid kan nevnte "A1"-, "A2"- og "B1"-, "B2"-isomere former en-
 tydig karakteriseres av en person med kunnskaper i faget, under anvendelse av metoder
 20 som er kjent i faget, så som for eksempel røntgendiffraksjon.

I det følgende er "THF" definert som tetrahydrofuran, "DIPE" er definert som
 diisopropyleter, "DME" er definert som 1,2-dimetoksyetan, "DMF" er definert som
N,N-dimetylformamid, "CDI" er definert som 1,1'-karbonylbis-*1H*-imidazol.

A. Fremstilling av de intermediære forbindelser

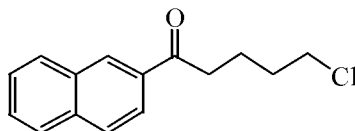
25 Eksempel A1A

a) Fremstilling av mellomprodukt 1



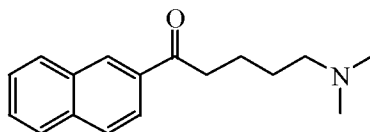
Til en omrørt løsning av Grignards reagens ved 5°C, fremstilt fra Mg-spon (0,14 mol) og 1-brom-4-klorbutan (0,14 mol) i dietyleter (150 ml), ble tilsatt dråpevis en løsning av 2-naftylkarboksaldehyd (0,0935 mol) i THF (150 ml). Etter at blandingen var omrørt i 4 timer ved 5°C, ble en løsning av ammoniumklorid (10% vandig) tilsatt langsomt. Det organiske lag ble separert, vasket med saltlake, tørket over magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet ble renset ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (eluent: cykloheksan/EtOAc: 90/10; 15-40 µm). De rene fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet. Utbytte: 8,2 g av mellomprodukt 1 (35%).

10 b) Fremstilling av mellomprodukt 2

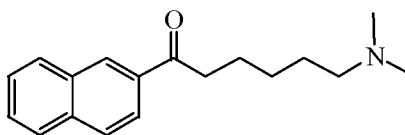


Jones' reagens (0,024 mol), fremstilt ved oppløsning av 40 g CrO₃ i 80 ml vann og 20 ml konsentrert svovelsyre, ble tilsatt dråpevis til en avkjølt løsning av mellomprodukt 1 (0,061 mol) i aceton (120 ml). Etter tilsetningen ble reaksjonsblandingen omrørt i 1 time ved 0°C. Vann ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med dietyleter. Det organiske lag ble separert, vasket med saltlake, tørket over magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Utbytte: 3,8 g av mellomprodukt 2 (96%).

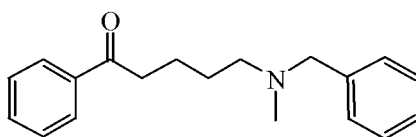
c) Fremstilling av mellomprodukt 3a



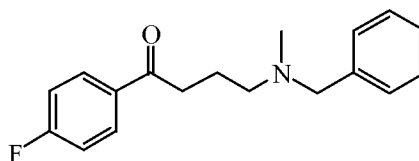
En blanding av mellomprodukt 2 (0,0308 mol), dimetylamin-hydroklorid (0,123 mol) og kaliumkarbonat (0,154 mol) i acetonitril (150 ml) ble omrørt under tilbakesløp over natten, deretter avkjølt til romtemperatur, helt ut i vann og ekstrahert med dietyleter. Det organiske lag ble ekstrahert med HCl 1N, gjort basisk med NaOH 3N og ekstrahert med dietyleter, vasket med saltlake, tørket over magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Utbytte: 4,2 g av mellomprodukt 3a (53%).

d) Fremstilling av mellomprodukt 3b

Mellomprodukt 3b ble fremstilt i 3 trinn i henhold til den samme protokoll som mellomprodukt 3a, men utgående fra 1-brom-5-klorpentan og 2-naftylkarboksaldehyde.

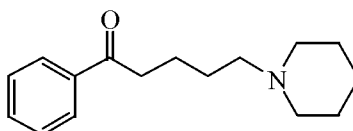
e) Fremstilling av mellomprodukt 3c

- 5 En blanding av mellomprodukt 2b (0,0153 mol) (se Eksempel A1B), *N*-metyl-benzylamin (0,0168 mol) og kaliumkarbonat (0,0229 mol) i acetonitril (30 ml) ble omrørt under tilbakeløp i 72 timer, deretter avkjølt til romtemperatur, helt ut i vann og ekstrahert med EtOAc. Det organiske lag ble ekstrahert med HCl 1N. Det resulterende vandige lag ble gjort basisk med NaOH 3N og ekstrahert med dietyler. Det organiske
- 10 lag ble separert, vasket med saltlake, tørket over magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Utbytte: 2,9 g av mellomprodukt 3c (68%).

f) Fremstilling av mellomprodukt 3d

Mellomprodukt 3d ble fremstilt i henhold til den samme protokoll som mellomprodukt 3c. Utbytte: 4,73 g (55%).

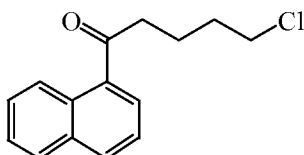
- 15 **g) Fremstilling av mellomprodukt 3e**



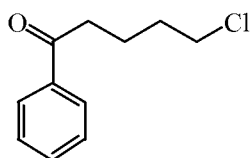
Mellomprodukt 3e ble fremstilt i henhold til den samme protokoll som mellomprodukt 3c. Utbytte: 1,2 g av mellomprodukt 3e (96%).

Eksempel A1B

Fremstilling av mellomprodukt 2a



- 5 En løsning av naftalen (0,156 mol) i CH_2Cl_2 (100 ml) ble tilsatt dråpevis til en blanding av 5-klorvalerylchlorid (0,156 mol) og aluminiumklorid (0,172 mol) i CH_2Cl_2 (100 ml) ved 0°C . Blandingen ble omrørt i 2 timer ved romtemperatur, deretter helt i is/vann og ekstrahert med CH_2Cl_2 . Det organiske lag ble separert, vasket med K_2CO_3 10%, tørket over magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet ble
- 10 rensed ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH_2Cl_2 /cykloheksan: 40/60; 20-45 μm). De rene fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet. Utbytte: 20 g av mellomprodukt 2a (52%).



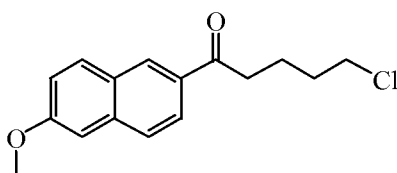
Mellomprodukt 2b
men utgående fra benzen.

ble fremstilt i henhold til den samme protokoll,

- 15 Mellomprodukt 2a og 2b kan omdannes til et aminoderivat ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) i henhold til protokollen beskrevet i A1c.

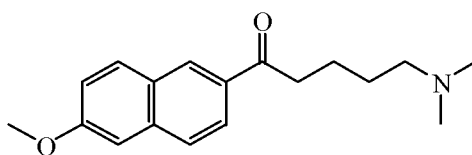
Eksempel A2

a) Fremstilling av mellomprodukt 4



En løsning av 2-metoksynaftalen (0,19 mol) i CH_2Cl_2 (100 ml) ble tilsatt dråpevis til en blanding av 5-klorvalerylchlorid (0,19 mol) og aluminiumklorid (0,208 mol) i CH_2Cl_2 (200 ml) ved 0°C . Blandingen ble omrørt i 2 timer ved 0°C deretter helt i is/vann og ekstrahert med CH_2Cl_2 . Det organiske lag ble separert, vasket med K_2CO_3 10%, tørket
 5 over magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet ble tatt opp i diisopropyleter, filtrert og tørket under vakuum. Utbytte: 27,9 g av mellomprodukt 4 (59%).

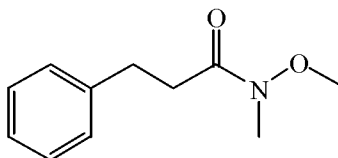
b) Fremstilling av mellomprodukt 5



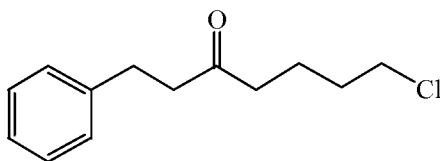
Mellomprodukt 5 ble fremstilt i henhold til den samme protokoll som mellomprodukt
 10 3a, men utgående fra mellomprodukt 4.

Eksempel A3

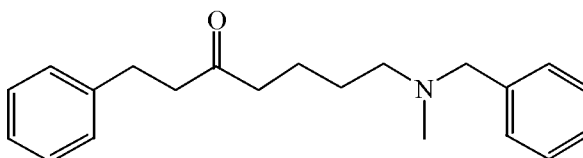
a) Fremstilling av mellomprodukt 6



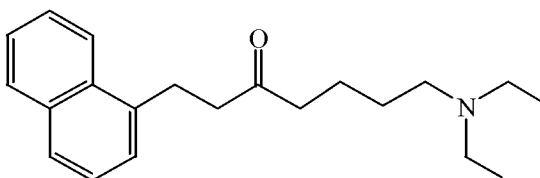
Til en løsning av benzenpropansyre (20 g, 0,13 mol) i CH_2Cl_2 (200 ml), CDI (32,4 g, 0,26 mol, 2 ekviv.) ble tilsatt ved 5°C . Blandingen ble omrørt ved 5°C i 1 time. *N,O*-dimetyl-hydroksylamin (hydroklorid) (19,6 g, 0,26 mol, 2 ekviv.) ble tilsatt, og
 15 blandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Reaksjonen ble undertrykket med en vanlig løsning av HCl (1 N). Blandingen ble ekstrahert med CH_2Cl_2 . Det separerte organiske lag ble tørket (MgSO_4) og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet ble renset ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (eluent:
 20 CH_2Cl_2 ; SiO_2 15-40 μm). Utbytte: 26 g av mellomprodukt 6.

b) Fremstilling av mellomprodukt 7

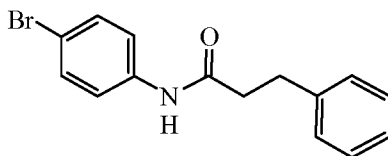
Mellomprodukt 6 ble tilsatt ved 0°C til en blanding av 4-klorbutylmagnesiumbromid (1,5 ekviv.) i THF (35 ml). Blandingen ble deretter oppvarmet under tilbaketilbake i 5 timer, og reaksjonen ble undertrykket med NH₄Cl. Blandingen ble ekstrahert med
5 EtOAc. Det separerte organiske lag ble tørket (MgSO₄) og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Utbytte: 20,5 g av mellomprodukt 7 (kvantitativt utbytte).

c) Fremstilling av mellomprodukt 8

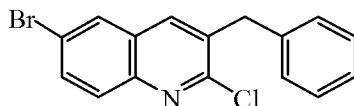
En blanding av mellomprodukt 7 (20,5 g, 0,09 mol), *N*-metylbenzylamin (11,7 ml, 0,09 mol, 1 ekviv.), K₂CO₃ (13,8 g, 0,1 mol, 1,1 ekviv.) i acetonitril (200 ml) ble oppvarmet
10 under tilbaketilbake over natten. Blandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur, og vann og Et₂O ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med Et₂O. Det separerte organiske lag ble vasket med en vandig HCl-løsning (1N) og deretter med en vandig NaOH-løsning (3N). Det organiske lag ble tørket, og løsningsmiddelet ble inndampet. Utbytte: 7,86 g av mellomprodukt 8 (29 %).

d) Fremstilling av mellomprodukt 9

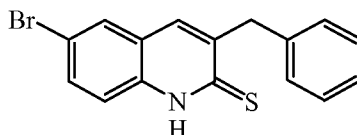
Mellomprodukt 9 ble fremstilt i henhold til den samme prosedyre som mellomprodukt 8. Utbytte: 10%.

Eksempel A4**a) Fremstilling av mellomprodukt 10**

Benzenpropanoylchlorid (0,488 mol) ble tilsatt dråpevis ved romtemperatur til en
 løsning av 4-brombenzenamin (0,407 mol) i Et₃N (70 ml) og CH₂Cl₂ (700 ml), og
 5 blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Blandingen ble helt ut i vann og
 konsentrert NH₄OH og ekstrahert med CH₂Cl₂. Det organiske lag ble tørket (MgSO₄) og
 filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet ble krystallisert fra dietyleter.
 Residuet (119,67 g) ble tatt opp i CH₂Cl₂ og vasket med HCl 1N. Det organiske lag ble
 tørket (MgSO₄) og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Utbytte: 107,67 g av
 10 mellomprodukt 10.

b) Fremstilling av mellomprodukt 11

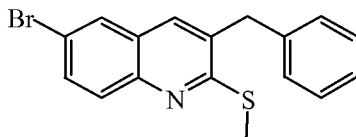
Reaksjonen ble utført to ganger. POCl₃ (1,225 mol) ble tilsatt dråpevis ved 10°C til
 DMF (0,525 mol). Deretter mellomprodukt 10 (0,175 mol) ble tilsatt ved romtempera-
 tur. Blandingen ble omrørt over natten ved 80°C, helt ut på is og ekstrahert med
 15 CH₂Cl₂. Det organiske lag ble tørket (MgSO₄) og filtrert, og løsningsmiddelet ble
 inndampet. Utbytte: 77,62 g av mellomprodukt 11 (67%).

c) Fremstilling av mellomprodukt 12

En blanding av mellomprodukt 11 (0,045 mol) og tiourea (0,05 mol) i etanol (150 ml)
 ble omrørt og oppvarmet under tilbakesløp i 8 timer og deretter bragt til romtemperatur.
 20 En løsning av KOH (0,068 mol) i vann (15 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt og

oppvarmet under tilbakeløp i 1 time og helt ut på is. Utfellingen ble avfiltrert, vasket med H₂O og tørket. Utbytte: 11 g av mellomprodukt 12 (74%).

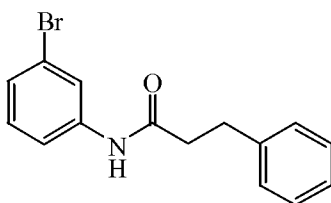
d) Fremstilling av mellomprodukt 13



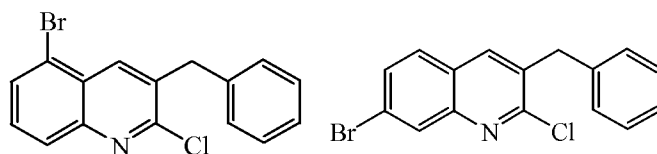
CH₃I (0,037 mol) ble tilsatt langsomt ved romtemperatur til en blanding av mellom-
5 produkt 12 (0,033 mol) og K₂CO₃ (0,037 mol) i 2-propanon (150 ml). Blandingen ble
omrørt ved romtemperatur i 8 timer, helt ut i H₂O og ekstrahert med CH₂Cl₂. Det
organiske lag ble separert, tørket (MgSO₄) og filtrert, og løsningsmiddelet ble inn-
dampet. Utbytte: 11,2 g. En del av denne fraksjon (2 g) ble krystallisert fra dietyleter.
Utfellingen ble avfiltrert og tørket. Utbytte: 1,45 g av mellomprodukt 13 (70%).

10 Eksempel A5

a) Fremstilling av mellomprodukt 14



Benzenpropanoylchlorid (0,67 mol) ble tilsatt dråpevis ved 5°C til en blanding av 3-
brombenzenamin (0,58 mol) og Et₃N (0,72 mol) i CH₂Cl₂ (1000 ml). Blandingen ble
omrørt ved romtemperatur i 4 timer, helt ut i isvann og NH₄OH. Det organiske lag ble
15 vasket med HCl 1N, deretter med K₂CO₃ 10%, tørket (MgSO₄) og filtrert, og løsnings-
middelet ble inndampet til tørrhet. Utbytte: 190 g av mellomprodukt 14.

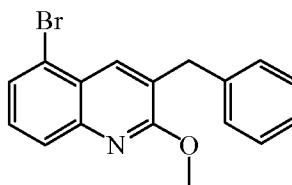
b) Fremstilling av mellomprodukt 15 og 16

Mellomprodukt 15 Mellomprodukt 16

POCl₃ (2,3 mol) ble tilsatt dråpevis ved 5°C til DMF (0,98 mol). Blandingen ble bragt til romstemperatur. Mellomprodukt 14 (0,33 mol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved 85°C i 6 timer, deretter avkjølt til romstemperatur og helt ut i isvann. CH₂Cl₂ ble tilsatt.

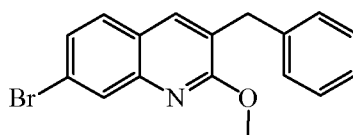
5 Begge lag ble omrørt i 2 timer. Blandingen ble ekstrahert med CH₂Cl₂. Det organiske lag ble vasket med K₂CO₃ 10%, tørket (MgSO₄) og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet (84 g) ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/cykloheksan 30/70; 20-45µm). De ønskede fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet. Utbytte: 34,1 g av mellomprodukt 15 (31%) og 9 g

10 av mellomprodukt 16 (8%).

c-1) Fremstilling av mellomprodukt 17

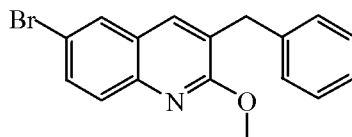
En blanding av mellomprodukt 15 (0,1 mol) og NaOCH₃ (0,53 mol) i metanol (340 ml) ble omrørt og oppvarmet under tilbakesløp i 20 timer, deretter avkjølt til romstemperatur, helt ut i isvann og ekstrahert med CH₂Cl₂. Det organiske lag ble separert, tørket

15 (MgSO₄) og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Utbytte: 79% av mellomprodukt 17. (smp. 100°C)

c-2) Fremstilling av mellomprodukt 18

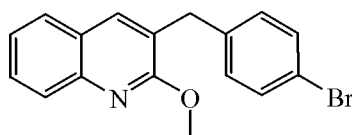
Mellomprodukt 18 ble fremstilt i henhold til den samme protokoll som mellomprodukt 17, men utgående fra mellomprodukt 16. Utbytte: 96% av mellomprodukt 18. (smp. 96°C)

c-3) Fremstilling av mellomprodukt 19



- 5 En blanding av mellomprodukt 11 (0,233 mol) i CH₃ONa (30%) i metanol (222,32 ml) og metanol (776 ml) ble omrørt og oppvarmet under tilbakesløp over natten, deretter helt ut på is og ekstrahert med CH₂Cl₂. Det organiske lag ble separert, tørket (MgSO₄) og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/cykloheksan 20/80 og deretter 100/0; 20-
10 45µm). De rene fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet. Utbytte: 25 g av mellomprodukt 19 (33%) (smeltepunkt: 84°C).

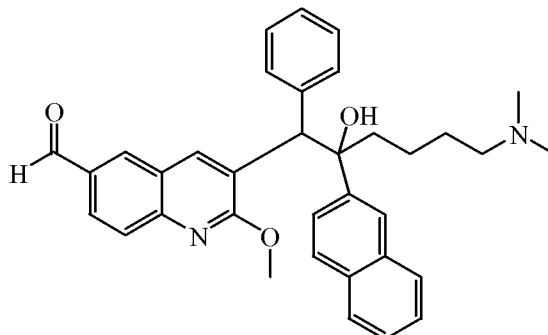
c-4) Fremstilling av mellomprodukt 20



Mellomprodukt 20 ble fremstilt i henhold til den samme protokoll som mellomprodukt 19. Utbytte: 90%.

Eksempel A6

Fremstilling av mellomprodukt 21

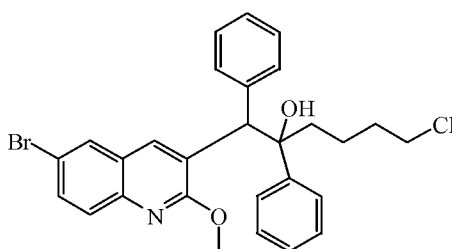


Mellomprodukt 21 (dia B)

n-BuLi (1,6M i heksan, 4,4 ml, 0,00283 mol) ble tilsatt dråpevis ved -70°C under nitrogen-gjennomstrømning til en løsning av sluttforbindelse 18 (0,00283 mol) i THF (17 ml). Blandingen ble omrørt i 1 time og 30 minutter ved -70°C, og deretter ble *N,N*-dimetyl-formamid (0,014 mol) tilsatt. Den resulterende blanding ble omrørt i 2 timer ved -70°C, og deretter ble vann tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Det organiske lag ble vasket med vann, deretter saltlake og ble tørket over MgSO₄, filtrert og inndampet til tørrhet. Residuet ble krystallisert fra DIPE. Utbytte: 0,82 g av mellomprodukt 21 (54%).

Eksempel A7

a) Fremstilling av mellomprodukt 22



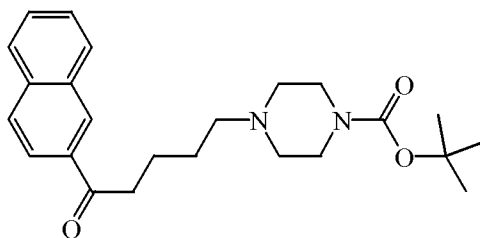
Mellomprodukt 22 (blanding av dia A og dia B)

n-BuLi (38 ml, 0,03 mol, 2 ekviv.) ble tilsatt dråpevis ved -20°C til en løsning av diisopropylamin (8,6 ml, 0,03 mol, 2 ekviv.) i THF (30 ml) under N₂-gjennomstrømning. Blandingen ble omrørt ved -20°C i 20 minutter og deretter avkjølt til -70°C. En

5

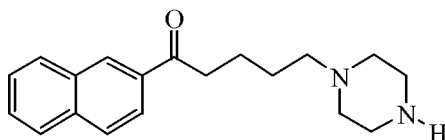
Eksempel A8

10



15

b) Fremstilling av mellomprodukt 24

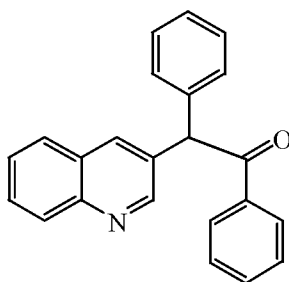


20

MgSO₄ og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Utbytte: 0,50 g av mellomprodukt 24 (88%).

Eksempel A9

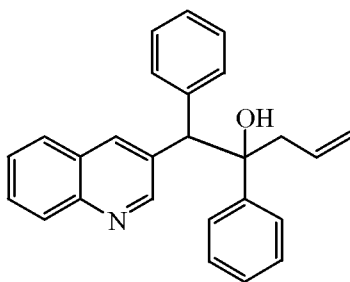
a) Fremstilling av mellomprodukt 25



Mellomprodukt 25

- 5 En blanding av deoksybenzoin (1 mmol), 3-bromkinolin (1 mmol), XPHOS (0,08 mmol), palladiumdiacetat (0,04 mmol), cesiumkarbonat (2 mmol) i xylen (4 ml) ble skylt med N₂ og oppvarmet ved 145°C i 20 timer. Reaksjonen ble avkjølt til romstemperatur, og 2 ml H₂O og 10 ml CH₂Cl₂ ble tilsatt. Det organiske lag ble separert, tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet ble renset
- 10 ved hjelp av HPLC på RP med NH₄HCO₃-buffer. Utbytte: 87 mg (27 %) av mellomprodukt 25.

b) Fremstilling av mellomprodukt 26



Mellomprodukt 26

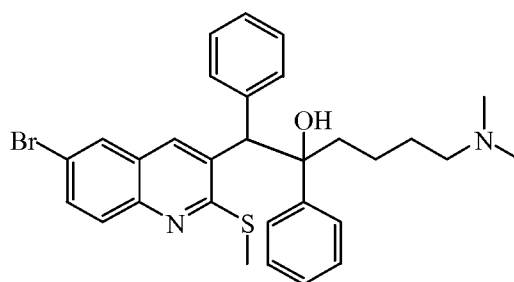
- Mellomprodukt 25 (0,269 mmol) ble oppløst i THF (3 ml), og en løsning av allylmagnesiumbromid (1M i Et₂O, 1 mmol) ble tilsatt ved romstemperatur. Etter omrøring i
- 15 2 timer ved romstemperatur ble 3 ml mettet NH₄Cl-løsning tilsatt, og omrøring fikk fortsette i 1 time. Blandingen ble ekstrahert med CH₂Cl₂, laget ble separert på extrelute,

og det organiske lag ble konsentrert in vacuo. Residuet ble rensset ved hjelp av HPLC på RP med NH_4HCO_3 -buffer. Utbytte: 25 mg (25 %) av mellomprodukt 26.

B. Fremstilling av sluttforbindelsene

Eksempel B1

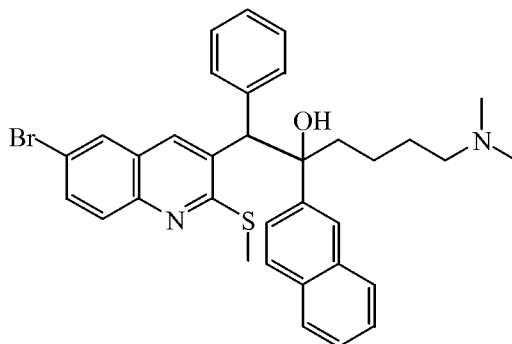
5 **Fremstilling av forbindelsene 1 og 2**



Forbindelse 1 (dia A)
Forbindelse 2 (dia B)

n-BuLi 1,6M i heksan (0,0035 mol) ble tilsatt dråpevis ved -20°C til en løsning av *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin (0,0035 mol) i THF (7 ml) under N_2 -gjennomstrømning. Blandingen ble omrørt ved -20°C i 20 minutter, deretter avkjølt til -70°C . En løsning av mellomprodukt 13 (0,003 mol) i THF (10 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 1 time. En løsning av 5-(dimetylamino)-1-fenyl-1-pentanon (fremstilt i henhold til A1Ac), (0,0035 mol) i THF (10 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 3 timer. H_2O ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Det organiske lag ble vasket med mettet NaCl, tørket (MgSO_4) og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet (2 g) ble rensset ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 94/6/0,3; 15-40 μm). To fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuum 1 ble krystallisert fra DIPE. Utfellingen ble avfiltrert og tørket. Utbytte: 2% av forbindelse 1 (diastereoisomer A). Residuum 2 ble krystallisert fra DIPE. Utfellingen ble avfiltrert og tørket. Utbytte: 0,174 g av forbindelse 2 (11%) (diastereoisomer B).

Fremstilling av forbindelsene 3 og 4



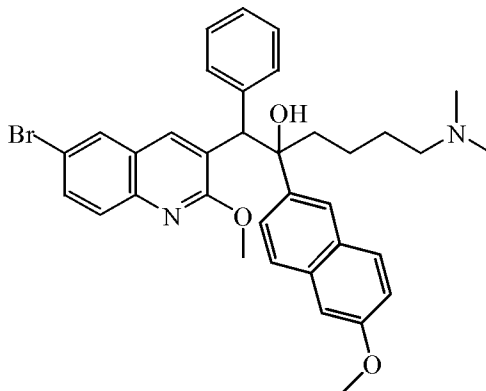
Forbindelse 3 (dia A)

Forbindelse 4 (dia B)

Disse forbindelser (forbindelse 3, diastereoisomer A og forbindelse 4, diastereoisomer B) ble fremstilt i henhold til B1, utgående fra mellomprodukt 3a og mellomprodukt 13.

Eksempel B2a

5 Fremstilling av forbindelsene 5 og 6



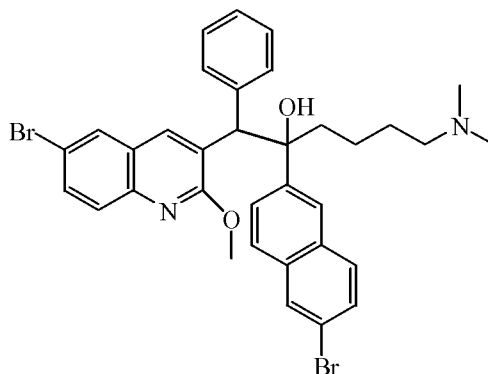
Forbindelse 5 (dia A)

Forbindelse 6 (dia B)

n-BuLi 1,6M i heksan (0,0073 mol) ble tilsatt dråpevis ved -20°C til en løsning av *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin (0,0073 mol) i THF (15 ml). Blandingen ble omrørt ved -20°C i 20 minutter, deretter avkjølt til -70°C. En løsning av mellomprodukt 19 (0,0061 mol) i THF (20 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 1 time. En løsning av mellomprodukt 5 (0,0073 mol) i THF (20 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 3 timer, deretter helt ut på is ved -20°C og ekstrahert med EtOAc. Det organiske lag ble vasket med mettet NaCl, tørket (MgSO₄) og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet (4,6 g) ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel

(eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0,3; 15-40µm). To fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet. Utbytte av residuum 1: 0,95 g av forbindelse 5 (25%) (diastereoisomer A); (smp. 96°C). Residuum 2 ble krystallisert fra DIPE. Utfellingen ble avfiltrert og tørket. Utbytte: 0,44 g av forbindelse 6 (12%). (diastereoisomer B; smp. 164°C)

Fremstilling av forbindelsene 7 og 8



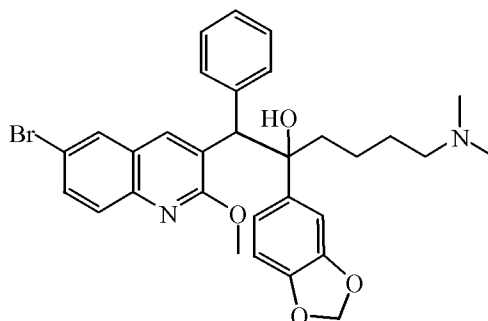
Forbindelse 7 (dia A)

Forbindelse 8 (dia B)

Disse forbindelser (forbindelse 7, diastereoisomer A og forbindelse 8, diastereoisomer B) ble fremstilt i henhold til den samme protokoll, men utgående fra 6-brom-2-metoksy-3-(fenylmetyl)kinolin og 1-(6-brom-naftalen-2-yl)-5-dimetylamino-pentan-1-on (fremstilt i henhold til A1Ac).

Eksempel B2b

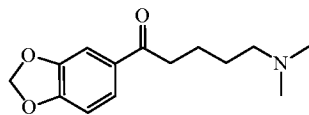
Fremstilling av forbindelsene 9 og 10



Forbindelse 9 (dia A)

Forbindelse 19 (dia B)

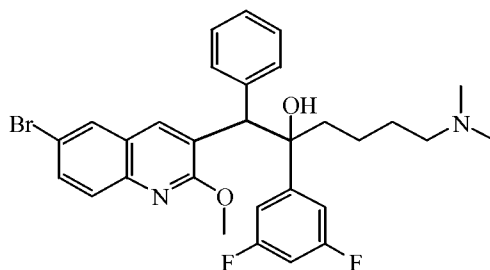
En løsning av mellomprodukt 19 (0,0031 mol) i THF (10 ml) ble tilsatt dråpevis ved -70°C til en løsning av *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin, litium (0,0035 mol) i THF (10 ml). Blandingen ble omrørt ved -70°C i 1 time og 30 minutter. En løsning av



- (0,0041 mol), (fremstilt i henhold til A1Ac) i THF (12 ml) ble
- 5 tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 3 timer, helt ut i -30°C og ekstrahert med CH₂Cl₂. Det organiske lag ble separert, tørket (MgSO₄) og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet (5 g) ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi over silika-gel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 93/7/0,5; 15-40μm). To fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuum 1 ble krystallisert fra DIPE. Utfellingen
- 10 ble avfiltrert og tørket. Utbytte: 0,084 g av forbindelse 9 (9%); (diastereoisomer A; smp. 98°C). Residuum 2 ble krystallisert fra DIPE. Utfellingen ble avfiltrert og tørket. Utbytte: 0,126 g av forbindelse 10 (14%). (diastereoisomer B; smp. 110°C)

Eksempel B2c

Fremstilling av forbindelsene 11 og 12



Forbindelse 11 (dia A)

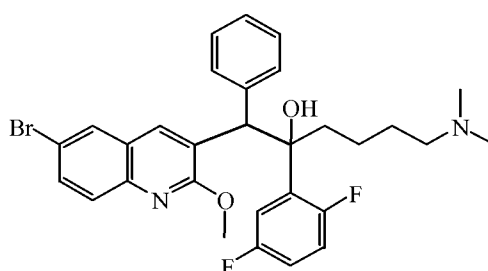
Forbindelse 12 (dia B)

- 15 *n*-BuLi 1,6M i heksan (0,0041 mol) ble tilsatt dråpevis ved -20°C til en løsning av *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin (0,0041 mol) i THF (8 ml) under N₂-gjennomstrømning. Blandingen ble omrørt ved -20°C i 20 minutter, deretter avkjølt til -70°C. En løsning av mellomprodukt 19 (0,0034 mol) i THF (12 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 1 time. En løsning av 1-(3,5-difluor-fenyl)-5-dimetylamino-pentan-1-on (0,0041
- 20 mol), (fremstilt i henhold til A1Ac) i THF (10 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 4 timer. H₂O ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Det organiske lag ble vasket med mettet NaCl, tørket (MgSO₄) og filtrert, og løsningsmiddelet ble

inndampet. Residuet (2,1 g) ble renset ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 94/6/0,5; 15-40µm). To fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuum 1 ble krystallisert fra DIPE. Utfellingen ble avfiltrert og tørket. Utbytte: 0,17 g av forbindelse 11 (9%); (diastereoisomer A; smp. 157°C). Residuum 2 ble krystallisert fra DIPE. Utfellingen ble avfiltrert og tørket. Utbytte: 0,21 g av forbindelse 12 (11%). (diastereoisomer B; smp. 175°C)

Eksempel B2d

Fremstilling av forbindelsene 13 og 14



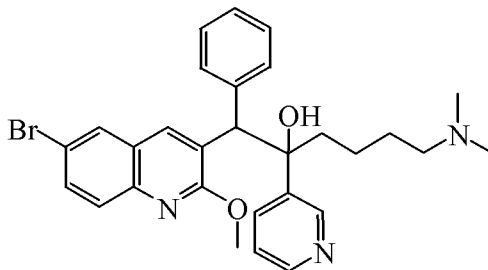
Forbindelse 13 (dia A)

Forbindelse 14 (dia B)

n-BuLi 1,6M i heksan (0,0041 mol) ble tilsatt dråpevis ved -20°C til en løsning av *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin (0,0041 mol) i THF (8 ml) under N₂-gjennomstrømning. Blandingen ble omrørt ved -20°C i 20 minutter, deretter avkjølt til -70°C. En løsning av mellomprodukt 19 (0,0034 mol) i THF (12 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 1 time. En løsning av 1-(2,5-difluorfenyl)-5-dimetylamino-pentan-1-on (0,0041 mol), (fremstilt i henhold til A1Ac) i THF (10 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 4 timer. H₂O ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Det organiske lag ble vasket med mettet NaCl, tørket (MgSO₄) og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet (2,2 g) ble renset ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,5; 15-40µm). To fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuum 1 ble krystallisert fra DIPE. Utfellingen ble avfiltrert og tørket. Utbytte: 0,13 g av forbindelse 13 (7%); (diastereoisomer A; smp. 166°C). Residuum 2 ble krystallisert fra DIPE. Utfellingen ble avfiltrert og tørket. Utbytte: 0,15 g av forbindelse 14 (8%). (diastereoisomer B; smp. 157°C)

Eksempel B2e

Fremstilling av forbindelsene 15 og 16



Forbindelse 15 (dia A)

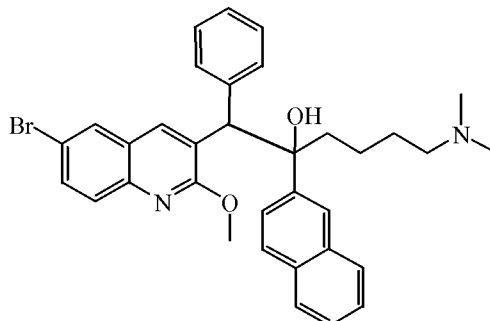
Forbindelse 16 (dia B)

n-BuLi 1,6M i heksan (0,0072 mol) ble tilsatt dråpevis ved -20°C til en løsning av *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin (0,0072 mol) i THF (20 ml) under N₂-gjennomstrømning.

- 5 Blandingen ble omrørt ved -20°C i 20 minutter, deretter avkjølt til -70°C. En løsning av mellomprodukt 19 (0,0066 mol) i THF (21 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 1 time og 30 minutter. En løsning av 5-dimetylamino-1-pyridin-3-yl-pentan-1-on, (fremstilt i henhold til A1Ac) (0,0092 mol) i THF (20 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 3 timer. H₂O ble tilsatt ved -30°C. Blandingen ble ekstrahert med
- 10 dietyleter. Det organiske lag ble separert, tørket (MgSO₄) og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet (3,4 g) ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 92/8/0,5; 15-40μm). To fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet. Fraksjon 1 ble krystallisert fra DIPE. Utfellingen ble avfiltrert og tørket. Utbytte: 0,065 g av forbindelse 15 (3%); (diastereo-
- 15 isomer A; smp. 150°C). Fraksjon 2 ble krystallisert fra DIPE. Utfellingen ble avfiltrert og tørket. Utbytte: 0,062 g av forbindelse 16 (3%). (diastereoisomer B; smp. 98°C)

Eksempel B2f

Fremstilling av forbindelsene 17 og 18



Forbindelse 17 (dia A)

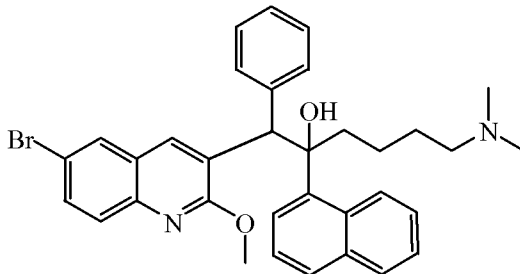
Forbindelse 18 (dia B)

n-BuLi 1,6M i heksan (0,0073 mol) ble tilsatt ved -20°C til en blanding av *N*-(1-metyl-etyl)-2-propanamin (0,0073 mol) i THF (10 ml) under N₂-gjennomstrømning.

- 5 Blandingen ble omrørt i 20 minutter, deretter avkjølt til -70°C. En løsning av mellomprodukt 19 (0,006 mol) i THF (10 ml) ble tilsatt langsomt. Blandingen ble omrørt i 1 time og 30 minutter. En løsning av mellomprodukt 3a (0,0091 mol) i THF (10 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 1 time og 30 minutter. H₂O ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Det organiske lag ble separert, tørket (MgSO₄) og filtrert, og
- 10 løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet (4,1 g) ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/iPrOH/NH₄OH 90/10/0,5; 15-40µm). De ønskede fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet. Fraksjon 1 ble krystallisert fra iPrOH/DIPE. Utfellingen ble avfiltrert og tørket. Utbytte: 0,214 g av forbindelse 17 (diastereoisomer A; smp. 170°C). Fraksjon 2 ble krystallisert fra
- 15 iPrOH/DIPE. Utfellingen ble avfiltrert og tørket. Utbytte: 0,039 g av forbindelse 18 (diastereoisomer B; smp. 145°C).

Eksempel B2g

Fremstilling av forbindelse 19

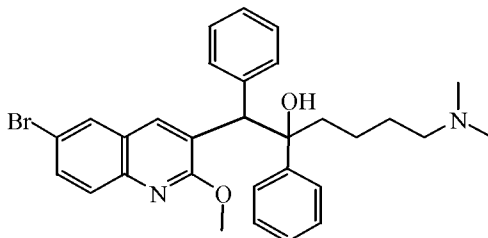


Forbindelse 19 (dia A)

- n*-BuLi 1,6M i heksan (0,002 mol) ble tilsatt ved -20°C til en løsning av *N*-(1-metyl-etyl)-2-propanamin (0,002 mol) i THF (6 ml) under N₂-gjennomstrømning. Blandingen ble omrørt i 20 minutter, deretter avkjølt til -70°C. En løsning av mellomprodukt 19 (0,002 mol) i THF (2 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 1 time og 30 minutter. En løsning av 5-dimetylamino-1-naftalen-1-yl-pentan-1-on (0,0024 mol) (fremstilt i henhold til prosedyren av A1Ac) i THF (2 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 1 time og 30 minutter. H₂O ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc.
- Det organiske lag ble separert, tørket (MgSO₄) og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet ble renset ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂ 100; 15-40μm). Den første ønskede fraksjon ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet ble ytterligere renset ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,1; 15-40μm). De rene fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet. Utbytte: 0,029 g av forbindelse 19 (diastereoisomer A).

Eksempel B2h

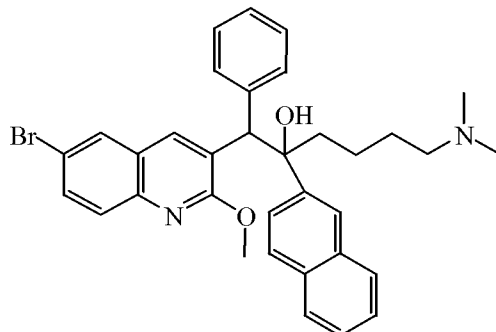
Fremstilling av forbindelsene 20 og 21



Forbindelse 20 (dia A)

Forbindelse 21 (dia B)

- n*-BuLi 1,6M i heksan (0,0547 mol) ble tilsatt dråpevis ved -78°C under N₂-gjennomstrømning til en blanding av *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin (0,0547 mol) i THF (70 ml).
- 5 Blandingen ble bragt til 0°C og deretter avkjølt igjen til -78°C. En løsning av mellomprodukt 19 (0,0365 mol) i THF (70 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -78°C i 1 time. En løsning av 5-dimetylamino-1-fenyl-pentan-1-on (0,043 mol) (fremstilt i henhold til A1Ac), i THF (70 ml) ble tilsatt. Blandingen ble bragt til -30°C under omrøring, deretter helt ut i isvann og ekstrahert med EtOAc. Det organiske lag ble
- 10 separert, tørket (MgSO₄) og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet (22,4 g) ble rensset ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0,1). To rene fraksjoner ble oppsamlet, og deres løsningsmidler ble inndampet. Fraksjon 1 ble krystallisert fra DIPE. Utfellingen ble avfiltrert og tørket. Utbytte: 0,56 g av forbindelse 20 (5%) (diastereoisomer A). Fraksjon 2 ble krystallisert
- 15 fra dietyleter. Utfellingen ble avfiltrert og tørket. Utbytte: 1,2 g av forbindelse 21 (9,7%) (diastereoisomer B).

Eksempel B2i**Fremstilling av forbindelsene 22, 23, 24 og 25**

Forbindelse 22 (B1)

Forbindelse 23 (B2)

Forbindelse 24 (A1)

Forbindelse 25 (A2)

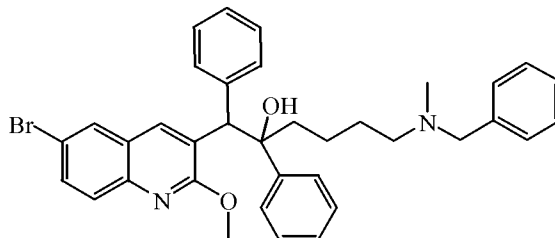
n-BuLi 1,6M i heksan (0,0117 mol) ble tilsatt dråpevis ved -20°C til en løsning av *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin (0,0117 mol) i THF (100 ml) under N₂-gjennomstrømning.

5 Blandingen ble omrørt ved -20°C i 20 minutter, deretter avkjølt til -70°C. En løsning av mellomprodukt 19 (0,0097 mol) i THF (30 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 1 time. En løsning av mellomprodukt 3a (0,0117 mol) i THF (30 ml) ble tilsatt.

Blandingen ble omrørt ved -70°C i 3 timer, deretter bragt til -20°C, helt ut i H₂O og ekstrahert med EtOAc. Det organiske lag ble vasket med NaCl, tørket (MgSO₄) og
 10 filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet (6,5 g) ble rensset ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0,4; 15-40μm). To fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet.

Fraksjon 1 ble ytterligere rensset ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (eluent: heptan/EtOH/trietylamin 97/3/0,1; 20μm). To fraksjoner ble oppsamlet, og
 15 løsningsmiddelet ble inndampet. Utbytte: 0,13 g av forbindelse 24 (11%); (smp. 101°C) og 0,13 g av forbindelse 25 (11%). (smp. 96°C)

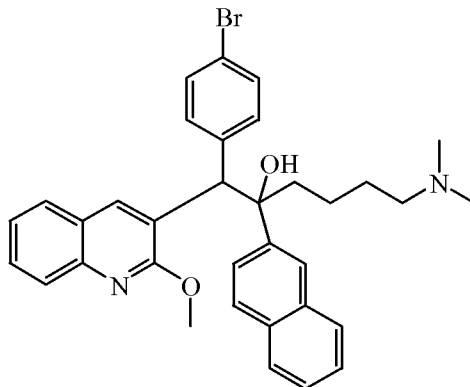
Fraksjon 2 ble ytterligere rensset ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (eluent: heptan/EtOH/trietylamin 99/1/0,1; 20μm). To fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuum 1 ble krystallisert fra DIPE. Utfellingen ble
 20 avfiltrert og tørket. Utbytte: 0,156 g av forbindelse 22 (7%); (smp. 166°C). Residuum 2 ble krystallisert fra DIPE. Utfellingen ble avfiltrert og tørket. Utbytte: 0,15 g av forbindelse 23 (7%). (smp. 169°C)

Eksempel B2j**Fremstilling av forbindelsene 60 og 61**

Forbindelse 60 (dia A)

Forbindelse 61 (dia B)

n -BuLi (0,0103 mol) ble tilsatt dråpevis ved -20°C til en løsning av diisopropylamin (0,0103 mol) i THF (20 ml) under N_2 -gjennomstrømning. Blandingen ble omrørt ved -20°C i 20 minutter, deretter avkjølt til -70°C . En løsning av mellomprodukt 19 (0,00859 mol) i THF (28 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 1 time, og deretter ble en løsning av mellomprodukt 3c (0,0103 mol) i THF (29 ml) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 2 timer. Vann ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Det organiske lag ble separert, vasket med saltlake, tørket over MgSO_4 og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet (6 g) ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (eluent: cykloheksan / EtOAc: 65/35; 15-40 μm). To fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet. Utbytte: 0,55 g av forbindelse 60 (11%) (fraksjon 1, dia A) og 0,71 g av forbindelse 61 (14%) (fraksjon 2, dia B).

Eksempel B2k**Fremstilling av forbindelsene 62, 63, 64, 65 og 66**

Forbindelse 62 (Blanding av dia A og dia B)

Forbindelse 63 (A1)

Forbindelse 64 (A2)

Forbindelse 65 (B1)

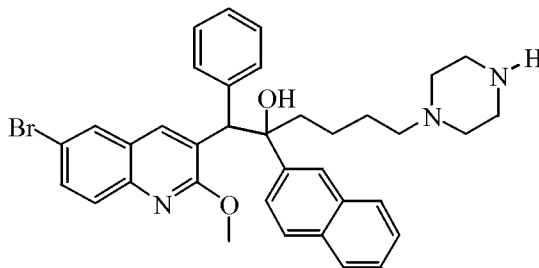
Forbindelse 66 (B2)

En løsning av mellomprodukt 20 (0,00661 mol) i THF (20 ml) ble tilsatt til en løsning av litium-diisopropylamid (kommersielt tilgjengelig, 2M i THF/heptan, 0,00793 mol) i THF (27 ml) ved -70°C . Blandingen ble omrørt ved -70°C i 2 timer. En løsning av mellomprodukt 3a (0,00661 mol) i THF (20 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 3 timer. Vann ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Det organiske lag ble separert, vasket med saltlake, tørket over MgSO_4 og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet ble rensset ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 50/1; 15-40 μm). De rene fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet. Utbytte: Forbindelse 62 (en blanding av dia A og dia B) (30%).

En fraksjon av ovennevnte forbindelse 62 ble rensset ved hjelp av kiral kolonnekromatografi over silikagel (Supercritical Fluid Chromatography, chiralpack AD, eluent: CO_2 / MeOH: 80/20). Fire fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet for å oppnå forbindelse 63 (A1, 5%), forbindelse 64 (A2, 4%), forbindelse 65 (B1, 5%) og forbindelse 66 (B2, 5%).

Eksempel B2I

Fremstilling av forbindelsene 106 og 107



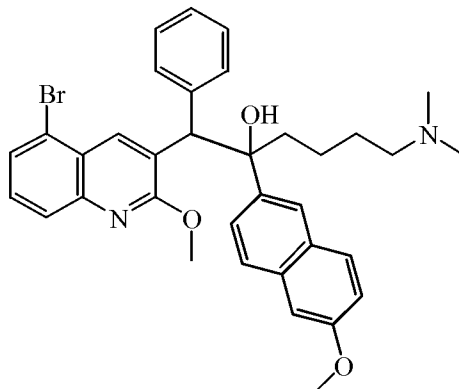
Forbindelse 106 (dia A)

Forbindelse 107 (dia B)

- En løsning av mellomprodukt 19 (0,00169 mol) i THF (5 ml) ble tilsatt til en løsning av litium-diisopropylamid (kommersielt tilgjengelig, 2M i THF/heptan, 0,00202 mol) i
- 5 THF (7 ml) ved -70°C . Blandingen ble omrørt ved -70°C i 2 timer. En løsning av mellomprodukt 24 (0,00169 mol) i THF (5 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 3 timer. Vann ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Det organiske lag ble separert, vasket med saltlake, tørket over MgSO_4 og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet ble renset ved hjelp av kolonnekromatografi
- 10 over silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90/10/0,1; 15-40 μm). De rene fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet. Utbytte: 0,055 g av en blanding av dia A og dia B (5 %). Denne blanding ble renset ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (Sunfire C18- 5 μm , $\text{MeOH} / \text{NH}_4\text{HCO}_3$ aq 0,5%: 80/20. To fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet. Utbytte: 0,008 g av
- 15 forbindelse 106 (1 %) (fraksjon 1, dia A) og 0,01 g av forbindelse 107 (1 %) (fraksjon 2, dia B).

Eksempel B3a

Fremstilling av forbindelsene 26 og 27



Forbindelse 26 (dia A)

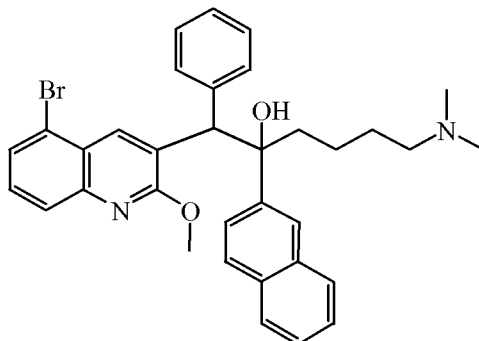
Forbindelse 27 (diaB)

n-BuLi 1,6M i heksan (0,0073 mol) ble tilsatt dråpevis ved -20°C til en løsning av *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin (0,0073 mol) i THF (15 ml) under N₂-gjennomstrømning.

- 5 Blandingen ble omrørt ved -20°C i 20 minutter, deretter avkjølt til -70°C. En løsning av mellomprodukt 17 (0,0061 mol) i THF (20 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 1 time. En løsning av mellomprodukt 5 (0,0073 mol) i THF (20 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 3 timer. H₂O ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Det organiske lag ble vasket med mettet NaCl, tørket (MgSO₄) og filtrert,
- 10 og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet (3,6 g) ble renset ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0,4; 15-40µm. To fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuum 1 ble krystallisert fra DIPE. Utfellingen ble avfiltrert og tørket. Utbytte: 0,33 g av forbindelse 26 (diastereoisomer A; smp. 164°C). Residuum 2 ble krystallisert fra DIPE. Utfellingen ble
- 15 avfiltrert og tørket. Utbytte: 1,35 g av forbindelse 27 (36%). (diastereoisomer B; smp. 180°C)

Eksempel B3b

Fremstilling av forbindelsene 28 og 29

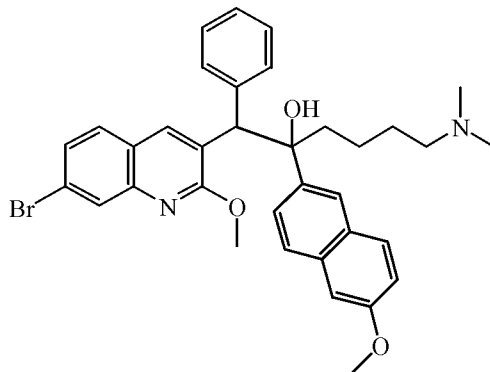


Forbindelse 28 (dia A)

Forbindelse 29 (dia B)

n-BuLi 1,6M i heksan (0,0036 mol) ble tilsatt dråpevis ved -20°C til en løsning av *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin (0,0036 mol) i THF (7 ml) under N₂-gjennomstrømning.

- 5 Blandingen ble omrørt ved -20°C i 20 minutter, deretter avkjølt til -70°C. En løsning av mellomprodukt 17 (0,003 mol) i THF (10 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 1 time. En løsning av mellomprodukt 3a (0,0036 mol) i THF (10 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 4 timer. H₂O ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Det organiske lag ble vasket med H₂O, deretter med mettet NaCl, tørket
- 10 (MgSO₄) og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet (2 g) ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 94/6/0,3; 15-40μm). To fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuum 1 ble krystallisert fra DIPE. Utfellingen ble avfiltrert og tørket ved 65°C under vakuum. Utbytte: 0,091 g av forbindelse 28 (5%); (diastereoisomer A; smp. 170°C). Residuum 2
- 15 ble krystallisert fra DIPE. Utfellingen ble avfiltrert og tørket. Utbytte: 0,11 g av forbindelse 29 (6%). (diastereoisomer B; smp. 173°C)

Eksempel B4a**Fremstilling av forbindelsene 30 og 31**

Forbindelse 30 (dia A)

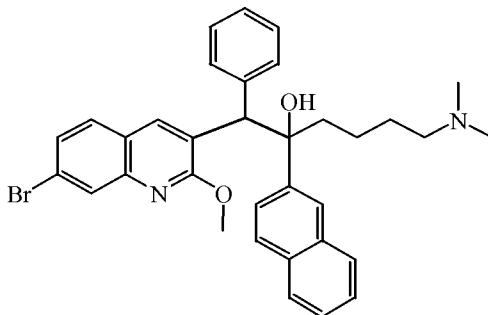
Forbindelse 31 (dia B)

n-BuLi 1,6M i heksan (0,0073 mol) ble tilsatt dråpevis ved -20°C til en løsning av *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin (0,0073 mol) i THF (15 ml) under N₂-gjennomstrømning.

5 Blandingen ble omrørt ved -20°C i 20 minutter, deretter avkjølt til -70°C. En løsning av mellomprodukt 18 (0,0061 mol) i THF (20 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 1 time. En løsning av mellomprodukt 5 (0,0073 mol) i THF (20 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 3 timer. H₂O ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Det organiske lag ble vasket med mettet NaCl, tørket (MgSO₄) og filtrert,

10 og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet (3,9 g) ble rensset ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0,4; 15-40µm). To fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuum 1 ble krystallisert fra DIPE. Utfellingen ble avfiltrert og tørket. Utbytte: 0,52 g av forbindelse 30 (14%); (diastereoisomer A; smp. 160°C). Residuum 2 ble krystallisert fra DIPE.

15 Utfellingen ble avfiltrert og tørket. Utbytte: 0,24 g av forbindelse 31 (7%). (diastereoisomer B; smp. 174°C)

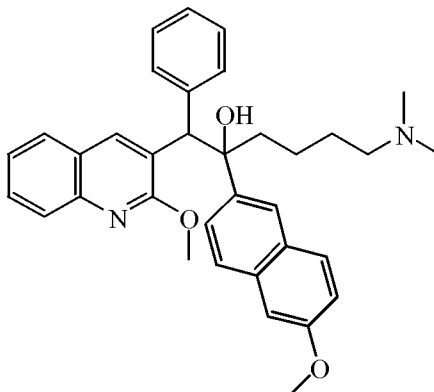
Eksempel B4b**Fremstilling av forbindelsene 32 og 33**

Forbindelse 32 (dia A)

Forbindelse 33 (dia B)

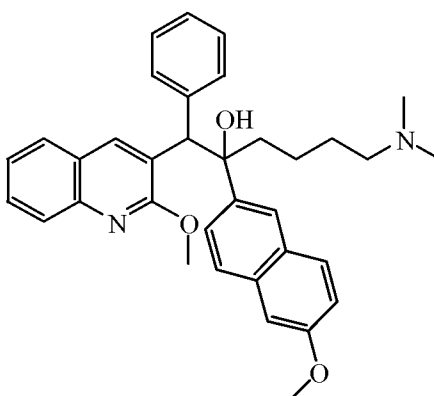
n-BuLi 1,6M i heksan (0,0036 mol) ble tilsatt dråpevis ved -20°C til en løsning av *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin (0,0036 mol) i THF (7 ml) under N₂-gjennomstrømning.

- 5 Blandingen ble omrørt ved -20°C i 20 minutter, deretter avkjølt til -70°C. En løsning av mellomprodukt 18 (0,003 mol) i THF (10 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 1 time. En løsning av mellomprodukt 3a (0,0036 mol) i THF (10 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 4 timer. H₂O ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Det organiske lag ble vasket med H₂O, deretter med mettet NaCl, tørket
- 10 (MgSO₄) og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet (2,1 g) ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,2; 15-40µm). To fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet. Utbytte: 0,18 g av forbindelse 32 (10%) (diastereoisomer A). Fraksjon 2 ble krystallisert fra DIPE. Utfellingen ble avfiltrert og tørket ved 65°C under vakuum. Utbytte: 0,2 g av
- 15 forbindelse 33 (11%). (diastereoisomer B; smp. 198°C)

Eksempel B5a**Fremstilling av forbindelse 34**

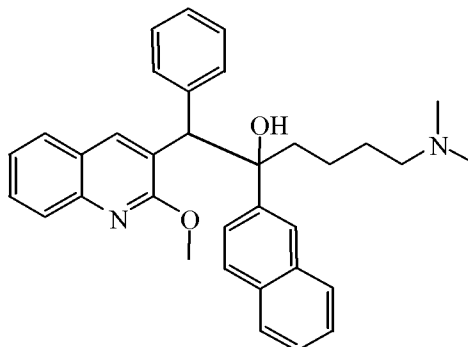
Forbindelse 34 (dia B)

En blanding av forbindelse 6 (0,0002 mol), $\text{HCO}_2^-\text{NH}_4^+$ (0,0012 mol) og Pd/C (0,15 g) i metanol (3 ml) ble omrørt og oppvarmet under tilbaketrekning i 30 minutter, deretter avkjølt til romtemperatur, filtrert og vasket med CH_2Cl_2 . Filtratet ble vasket med H_2O , deretter med mettet NaCl. Det organiske lag ble separert, tørket (MgSO_4) og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet ble krystallisert fra DIPE. Utfellingen ble avfiltrert og tørket. Denne fraksjon ble tørket ved 60°C under vakuum. Utbytte: 0,054 g av forbindelse 34 (42%). (diastereoisomer B; smk. 179°C)

10 **Fremstilling av forbindelse 35**

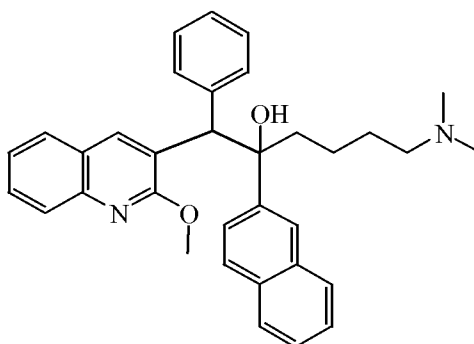
Forbindelse 35 (dia A)

Forbindelse 35 (diastereoisomer A) ble fremstilt i henhold til den samme protokoll, men utgående fra forbindelse 5.

Eksempel B5b**Fremstilling av forbindelse 36**

Forbindelse 36 (dia A)

En blanding av forbindelse 17 (0,0001 mol), $\text{HCO}_2^-\text{NH}_4^+$ (0,0008 mol) og Pd/C (0,1g) i metanol (3 ml) ble omrørt og oppvarmet under tilbakesløp i 1 time, deretter avkjølt til
 5 romstemperatur og filtrert over celitt. Celitt ble vasket med CH_2Cl_2 . Det organiske lag ble vasket med H_2O , deretter med mettet NaCl, tørket (MgSO_4) og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet (0,11 g) ble rensed ved hjelp av kolonnekromatografi over kromasil (eluent gradient: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1 til 90/10/1; 3,5 μm). De rene fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet. Utbytte: 0,037 g
 10 av forbindelse 36 (43%) (diastereoisomer A; smp. 105°C).

Eksempel B5c**Fremstilling av forbindelse 37**

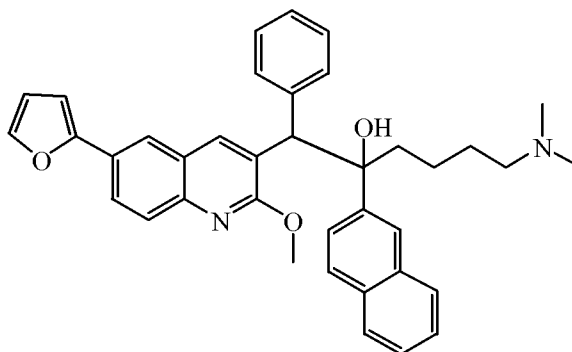
Forbindelse 37 (dia B)

En blanding av forbindelse 33 (0,0001 mol), $\text{HCO}_2^-\text{NH}_4^+$ (0,0008 mol) og Pd/C (0,1 g) i metanol (3 ml) ble omrørt ved 65°C i 1 time, deretter avkjølt til romstemperatur og

filtrert over celitt. Celitt ble vasket med EtOAc. Det organiske lag ble vasket med H₂O, deretter med mettet NaCl, tørket (MgSO₄) og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Utbytte: 0,071 g av forbindelse 37 (83%) (diastereoisomer B).

Eksempel B6

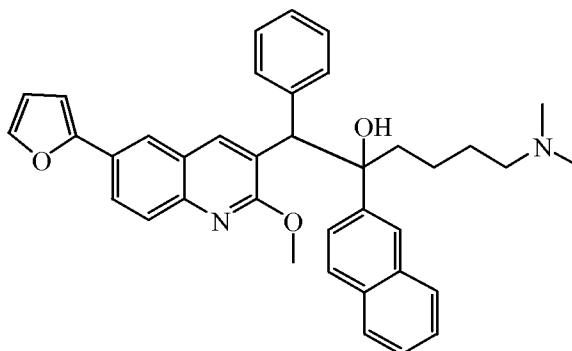
5 Fremstilling av forbindelse 38



Forbindelse 38 (dia B)

En blanding av forbindelse 18 (0,0003 mol), 2-furanylborsyre (0,0005 mol) og Pd(PPh₃)₄ (0,00003 mol) i DME (4 ml), metanol (2 ml) og K₂CO₃ 2M (0,34 ml) ble omrørt i en mikrobølgeovn ved 65°C i 15 minutter (P = 300W), deretter avkjølt til romtemperatur, helt ut i H₂O og ekstrahert med CH₂Cl₂. Det organiske lag ble separert, tørket (MgSO₄) og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet ble rensset ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (eluent gradient: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0,2 til 90/10/0,1; 5µm). De rene fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet ble krystallisert fra DIPE. Utfellingen ble avfiltrert og tørket. Utbytte: 0,05 g av forbindelse 38 (26%). (diastereoisomer B; smp. 182°C)

15 Fremstilling av forbindelse 39

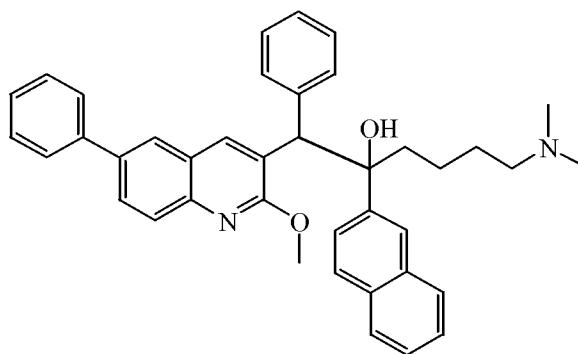


Forbindelse 39 (dia A)

Forbindelse 39 (diastereoisomer A) ble fremstilt i henhold til den samme protokoll, men utgående fra forbindelse 17.

Eksempel B7

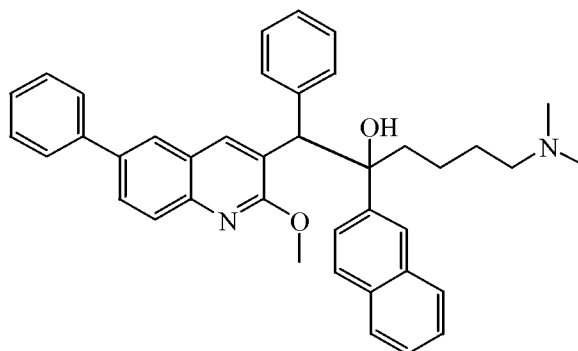
Fremstilling av forbindelse 40



Forbindelse 40 (dia A)

- 5 En blanding av forbindelse 17 (0,0003 mol), fenylborsyre (0,0005 mol) og $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,04 g) i DME (4 ml), K_2CO_3 (0,34 ml) og metanol (2 ml) ble omrørt i en mikrobølge-
ovn ($P = 300\text{W}$) ved 65°C i 15 minutter, deretter avkjølt til romtemperatur. H_2O ble
deretter CH_2Cl_2 tilsatt. Blandingen ble filtrert. Det organiske lag ble separert, tørket
(MgSO_4) og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet ble rensert ved hjelp
10 av kolonnekromatografi over kromasil (eluent gradient: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$
98/2/0,2 til 90/10/1; $5\mu\text{m}$). De rene fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble
inndampet. Denne fraksjon ble tørket ved 58°C under vakuum. Utbytte: 0,1 g av
forbindelse 40 (diastereoisomer A).

Fremstilling av forbindelse 41

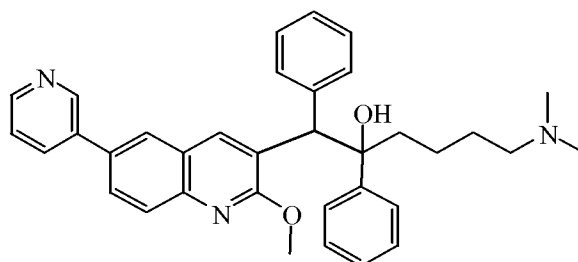


Forbindelse 41 (dia B)

Forbindelse 41 (diastereoisomer B) ble fremstilt i henhold til den samme protokoll, men utgående fra forbindelse 18.

Eksempel B8

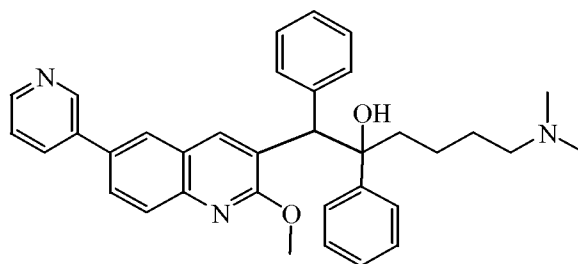
Fremstilling av forbindelse 42



Forbindelse 42 (dia B)

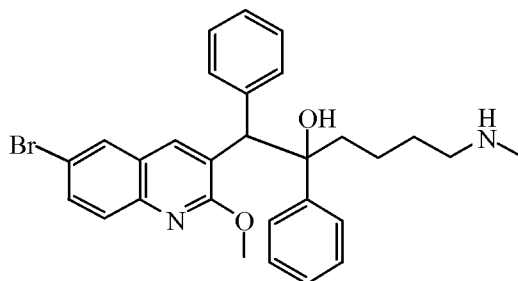
- 5 En blanding av forbindelse 21 (0,0003 mol), 3-(1,3,2-dioksaborinan-2-yl)pyridin (0,0005 mol) og $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,00003 mol) i DME (4 ml), metanol (2 ml) og K_2CO_3 (0,38 ml) ble omrørt i en mikrobølgeovn ved 75°C i 10 minutter ($P=300\text{W}$), deretter avkjølt til romtemperatur, helt ut i H_2O , ekstrahert med CH_2Cl_2 og filtrert. Det organiske lag ble separert, tørket (MgSO_4) og filtrert, og løsningsmiddelet ble inn-
- 10 dampet. Residuet (0,17 g) ble renset ved hjelp av kolonnekromatografi over kromasil (eluent gradient: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1 til 90/10/1; $3,5\mu\text{m}$). To fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet. Utbytte: 0,073 g av forbindelse 42 (37%). (diastereoisomer B; smp. 203°C)

Fremstilling av forbindelse 43



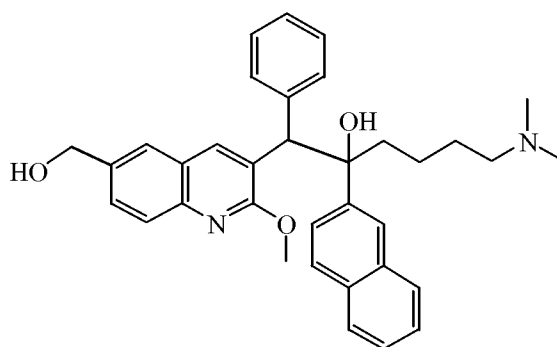
Forbindelse 43 (dia A)

- 15 Forbindelse 43 (diastereoisomer A) ble fremstilt i henhold til den samme protokoll, men utgående fra forbindelse 20.

Eksempel B9**Fremstilling av forbindelse 53**

Forbindelse 53 (dia A)

1-kloretylklorformiat (0,00108 mol) ble tilsatt ved romstemperatur til en blanding av forbindelse 60 (0,0009 mol) i 1,2-dikloretan (10 ml). Blandingen ble omrørt ved 80°C i 1 time. Løsningsmiddelet ble inndampet. MeOH (10 ml) ble tilsatt til residuet, og blandingen ble omrørt og oppvarmet under tilbakeløp i 1 time. Løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet (2,8 g) ble rensed ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95/5/0,5 til 85/15/1,5; kromasil 5 µm). De rene fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet. Utbytte: 0,21 g av forbindelse 53 (45 %) (dia A, smp. 121°C).

Eksempel B10**Fremstilling av forbindelse 55**

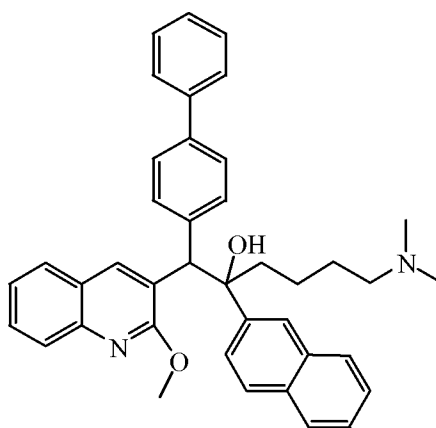
Forbindelse 55 (dia B)

Natriumborhydrid (0,00038 mol) ble tilsatt ved 5°C til en løsning av mellomprodukt 21 (0,00038 mol) i MeOH (2 ml) og THF (2 ml). Blandingen ble omrørt i 2 timer ved 5°C. Deretter ble vann tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Det organiske lag ble vasket med vann deretter saltlake og ble deretter tørket over MgSO₄, filtrert og inn-

dampet til tørrhet. Residuet (0,2 g) ble renset ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0,4 til 88/12/1,2; kromasil Si 5 µm). De rene fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet. Utbytte: 0,095 g av forbindelse 55 (47 %, smp, 174°C).

5 Eksempel B11

Fremstilling av forbindelsene 56 og 57



Forbindelse 56 (dia A)

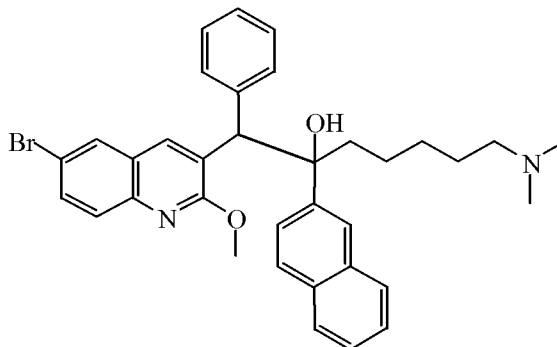
Forbindelse 57 (dia B)

En blanding av forbindelse 62 (blanding av dia A og B) (0,00103 mol), fenyl-borsyre (0,00154 mol) og Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,00005 mol) i dimetoksyetan (1,5 ml), MeOH (1,5 ml) og Na₂CO₃ 2M (0,77 ml) ble omrørt i en mikrobølgeovn ved 90°C i 2 ganger 9 minutter (P=300 W). Blandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur og helt ut i H₂O. CH₂Cl₂ ble tilsatt, og blandingen ble filtrert over en kort pute av celitt. Filtratet ble dekantert, og det organiske lag ble tørket (MgSO₄) og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet ble renset ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH: 5:1; 15-40 µm). To fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet. Utbytte: 30% av forbindelse 56 og 28% av forbindelse 57.

En fraksjon av forbindelse 57 ble separert ved hjelp av kiral kolonnekromatografi over silikagel (SFC, chiralpack AD, eluent: CO₂ / MeOH: 80/20). To fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet for å oppnå forbindelse 175 (B1, 10%) og forbindelse 176 (B2, 10%).

Eksempel B12

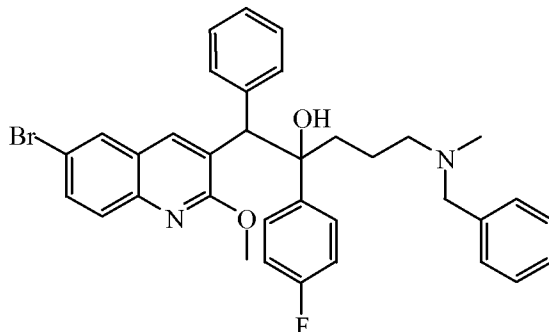
Fremstilling av forbindelsene 58 og 59



Forbindelse 58 (dia A)

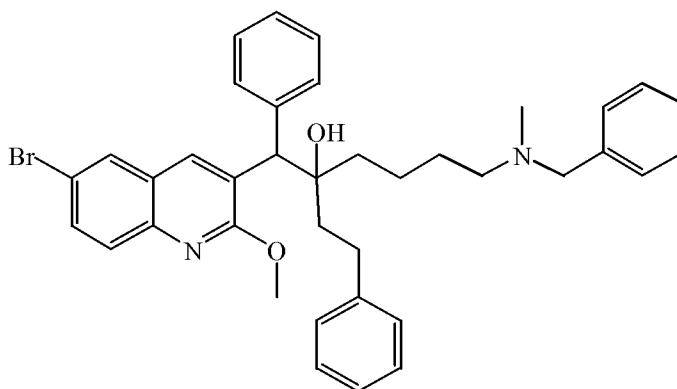
Forbindelse 59 (dia B)

n -BuLi (4,86mmol) ble tilsatt dråpevis ved -20°C til en løsning av diisopropylamin (4,86mmol) i THF (10 ml) under N_2 -gjennomstrømning. Blandingen ble omrørt ved -20°C i 20 minutter og deretter avkjølt til -70°C . En løsning av mellomprodukt 19 (0,00405 mol) i THF (11 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 1 time, og deretter ble en løsning av mellomprodukt 3b i THF (10 ml) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 30 minutter. Vann ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Det organiske lag ble separert, vasket med saltlake, tørket over MgSO_4 og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet (2,7 g) ble rensset ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 92/8/0,2, SiO_2 15-40 μm deretter $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 94/6/0,3 kromasil Si 10 μm). To fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet. Utbytte: 0,25g av forbindelse 58 (10 %) (fraksjon 1, dia A) og 0,19g av fraksjon 2 (8 %) (dia B). Fraksjon 2 ble krystallisert fra DIPE. Utbytte: 0,09g av forbindelse 59 (4 %) (dia B, smp, 132°C).

Eksempel B13a**Fremstilling av forbindelse 67**

Forbindelse 67 (blanding av dia A og dia B)

En løsning av mellomprodukt 19 (4,54 g, 0,0138 mol) i THF (30 ml) ble tilsatt langsomt ved -70°C under N_2 -gjennomstrømning til en løsning av litium-diisopropylamid
 5 (12,7 ml, 0,0166 mol) i THF (19 ml). Blandingen ble omrørt ved -70°C i 90 minutter. En løsning av mellomprodukt 3d (0,0166 mol) i THF (45 ml) ble tilsatt langsomt. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 3 timer, hydrolysert ved -30°C med isvann og ekstrahert med EtOAc. Det organiske lag ble separert, tørket over MgSO_4 og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet (9 g) ble renset ved hjelp av kolonne-
 10 kromatografi over silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$; 99/1; 15-40 μm). De rene fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet. Utbytte: 4,9 g av forbindelse 67 (60 %) (blanding av diastereoisomerene A og B).

Eksempel B13b**Fremstilling av forbindelse 54**

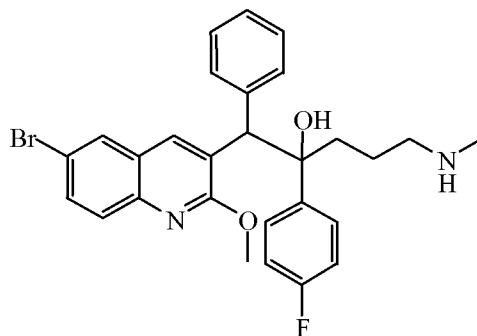
Forbindelse 54 (blanding av dia A og dia B)

n-BuLi (15,6 ml, 0,025 mol, 1,2 ekviv.) ble tilsatt dråpevis ved -20°C til en løsning av diisopropylamin (3,5 ml, 0,025 mol, 1,2 ekviv.) i THF (40 ml) under N₂-gjennomstrømning. Blandingen ble omrørt ved -20°C i 20 minutter, og deretter avkjølt til -70°C. En løsning av mellomprodukt 19 (6,8 g, 0,021 mol) i THF (70 ml) ble tilsatt.

- 5 Blandingen ble omrørt ved -70°C i 2 timer, og deretter ble en løsning av mellomprodukt 8 (7,86 g, 0,025 mol, 1,2 ekviv.) i THF (70 ml) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 2 timer. Vann ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Det organiske lag ble separert, vasket med saltlake, tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet (21 g) ble rensset ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂ / isopropanol/ NH₄OH: 98/2/0,1; 15-40 µm) for å oppnå forbindelse 54
- 10 (2,5 g) (blanding av dia A og dia B).

Eksempel B14a

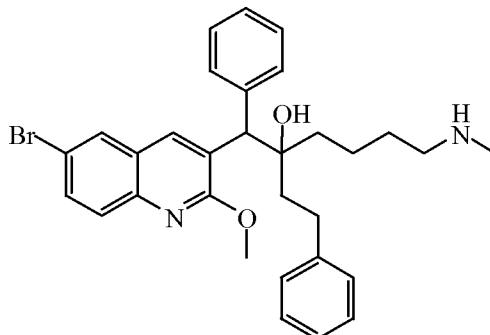
Fremstilling av forbindelsene 68 og 69



Forbindelse 68 (dia A)

Forbindelse 69 (dia B)

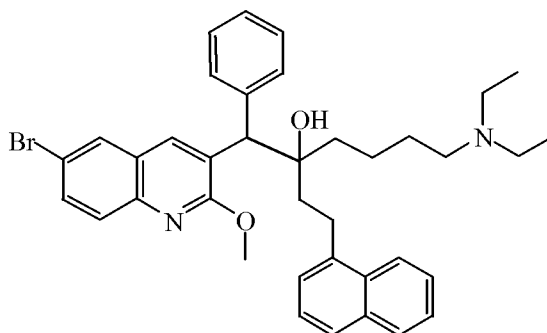
- 1-kloretylklorformiat (0,86 ml, 0,008 mol) ble tilsatt ved romstemperatur til en løsning
- 15 av forbindelse 67 (4,9 g, 0,008 mol) i diklorethan (58 ml). Blandingen ble omrørt ved 80°C i 1 time, deretter bragt til romstemperatur og inndampet til tørrhet. Metanol (58 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt og oppvarmet under tilbakesløp i 30 minutter, deretter bragt til romstemperatur og inndampet til tørrhet. Residuet (4,5 g) ble rensset ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH;
- 20 97/3/0,5; 15-40 µm). To fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet ble inndampet. Hver fraksjon ble krystallisert fra diisopropyeter/dietyleter. Utbytte: 0,72 g av forbindelse 68 som et hvitt fast stoff (18 %) (diastereoisomer A, smeltepunkt 188°C) og 1,1 g av forbindelse 69 som et hvitt fast stoff (27 %) (diastereoisomer B, smeltepunkt 204°C).

Eksempel B14b**Fremstilling av forbindelsene 70 og 71**

Forbindelse 70 (dia A)

Forbindelse 71 (dia B)

1-kloretylklorformiat (0,42 ml, 0,0039 mol, 1 ekviv.) ble tilsatt ved romstemperatur til en blanding av forbindelse 54 (2,5 g, 0,0039 mol) i 1,2-diklorethan (29 ml). Blandingen ble omrørt ved 80°C i 1 time, og deretter ble løsningsmiddelet inndampet. MeOH (29 ml) ble tilsatt til residuet, og blandingen ble oppvarmet under tilbakesløp i 1 time. Løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet (4,6 g) ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 93/7/0,5; kromasil 5 µm) for å oppnå to fraksjoner. Utbytte: 0,22 g av forbindelse 70 (11 %) (fraksjon 1, dia A) og 0,18 g av forbindelse 71 (9 %) (fraksjon 2, dia B).

Eksempel B15**Fremstilling av forbindelsene 72 og 73**

Forbindelse 72 (dia A)

Forbindelse 73 (dia B)

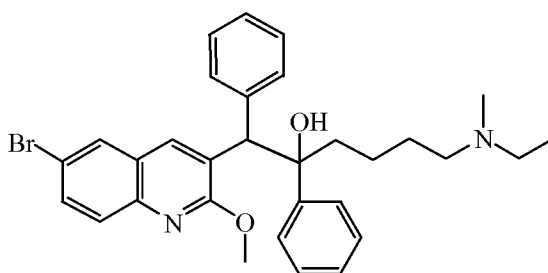
n-BuLi 1,6M i heksan (0,0034 mol) ble tilsatt dråpevis ved -20°C til en løsning av diisopropylamin (0,0034 mol) i THF (7 ml) under N₂-gjennomstrømning. Blandingen ble avkjølt til -70°C. En løsning av mellomprodukt 19 (0,0028 mol) i THF (10 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 1 time og 30 minutter. En løsning av mellom-

5 produkt 9 (0,0034 mol) i THF (11 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 3 timer, deretter helt ut på is ved -30°C og ekstrahert med EtOAc. Det organiske lag ble vasket med mettet NaCl, tørket (MgSO₄) og filtrert, og løsningsmiddelet ble inndampet. Residuet ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,2; 15-40 µm). To fraksjoner ble oppsamlet, og løsningsmiddelet

10 ble inndampet. Hver fraksjon ble krystallisert separat fra DIPE. Utfellingen ble avfiltrert og tørket. Utbytte: 0,2 g av forbindelse 72 (11 %) (fraksjon 1, dia A, smp. 138°C) og 0,07 g av forbindelse 73 (4 %) (fraksjon 2, dia B, smp 116°C).

Eksempel B16

Fremstilling av forbindelsene 179 og 180

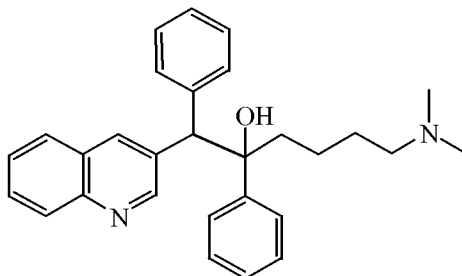


Forbindelse 179 (dia A)

Forbindelse 180 (dia B)

15 En blanding av mellomprodukt 22 (0,5 g, 9,5 mmol) og *N*-metyletylamin (0,41 ml, 48 mmol, 5 ekviv.) ble oppvarmet til 135°C i en mikrobølgeovn (Biotage Initiator 60 exp) i 12 min. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, og vann ble tilsatt. Ekstraksjon med EtOAc, etterfulgt av rensing ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 95/5/0,1; kromasil 5 µm: 95/5; 10µm). To fraksjoner ble

20 oppnådd: F1: 0,06 g av forbindelse 179 (dia A) (11%) og F2: 0,09 g av forbindelse 180 (dia B) (16%).

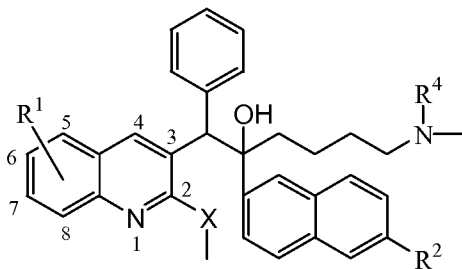
Eksempel B17**Fremstilling av forbindelsene 181 og 182**

Forbindelse 181 (dia A)

Forbindelse 182 (dia B)

En blanding av mellomprodukt 26 (0,068 mmol), dimetylamin (0,069 mmol), Rh(cod)₂BF₄ (0,005 mmol) Ir(cod)₂BF₄ (0,01 mmol), Xantphos (0,02 mmol) i THF (15 ml) og MeOH (15 ml) under CO (7atm) og H₂ (33atm) oppvarmes i en autoklav ved 100°C i 48 timer. Etter kjøling konsentreres reaksjonsblandingen in vacuo. Residuet oppløses i CH₂Cl₂ og løsningen filtreres gjennom en Silica SCX-kolonne (IST 530-0100-C) for å oppfange forbindelsen. Kolonnen vaskes med CH₂Cl₂/MeOH: 90/10, og produktet frigis med CH₂Cl₂/ NH₃ i MeOH: 70/30. Løsningen konsentreres in vacuo, og renses ved hjelp av HPLC på RP med NH₄HCO₃-buffer. Utbytte: 2 isomerer, forbindelse 181 (dia A) og forbindelse 182 (dia B).

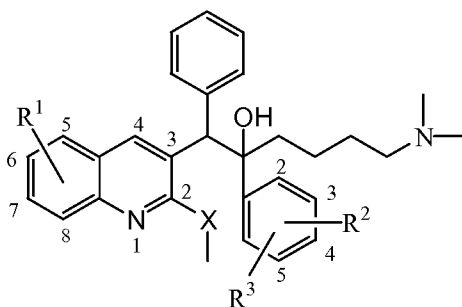
Tabellene 1 til 8 opplister forbindelser med formel (Ia) eller (Ib) som ble fremstilt i henhold til ett av ovennevnte eksempler (Eks. nr.) (alltid når eks. nr. B2 eller B3 er antydnet betyr det at forbindelsen er syntetisert i henhold til de analoge protokoller B2a til B2k eller B3a-B3b)

Tabell 1

Forb. nr.	Eks. nr.	R ¹	R ²	R ⁴	X	Fysikalske data og stereokjemi
74	B9	6-Br	H	H	O	(A)
75	B9	6-Br	H	H	O	(B); 153°C
76	B2	6-Br	H	benzyl	O	(B); 138°C
34	B5a	H	OCH ₃	CH ₃	O	(B); 179°C
24	B2i	6-Br	H	CH ₃	O	(A1); 101°C; $[\alpha]_D^{20} = +74,27^\circ$ (c = 0,3945 w/v % i DMF)
25	B2i	6-Br	H	CH ₃	O	(A2); 96°C; $[\alpha]_D^{20} = -72,4^\circ$ (c = 0,337 w/v % i DMF)
23	B2i	6-Br	H	CH ₃	O	(B2); 169°C; $[\alpha]_D^{20} = -61,42^\circ$ (c = 0,4705 w/v % i DMF)
4	B1	6-Br	H	CH ₃	S	(B); 178°C
5	B2a	6-Br	OCH ₃	CH ₃	O	(A); 96°C
6	B2a	6-Br	OCH ₃	CH ₃	O	(B); 164°C
27	B3a	5-Br	OCH ₃	CH ₃	O	(B); 180°C
31	B4a	7-Br	OCH ₃	CH ₃	O	(B); 174°C
7	B2a	6-Br	Br	CH ₃	O	(A); 100°C
35	B5a	H	OCH ₃	CH ₃	O	(A); 150°C
39	B6	6-[2-furanyl]	H	CH ₃	O	(A); 108°C
38	B6	6-[2-furanyl]	H	CH ₃	O	(B); 182°C
8	B2a	6-Br	Br	CH ₃	O	(B); 169°C
22	B2i	6-Br	H	CH ₃	O	(B1); 166°C; $[\alpha]_D^{20} = +64,46^\circ$ (c = 0,4995 w/v % i DMF)
40	B7	6-fenyl	H	CH ₃	O	(A)
41	B7	6-fenyl	H	CH ₃	O	(B); 90°C
26	B3a	5-Br	OCH ₃	CH ₃	O	(A); 164°C
3	B1	6-Br	H	CH ₃	S	(A); 163°C
30	B4a	7-Br	OCH ₃	CH ₃	O	(A); 160°C
36	B5b	H	H	CH ₃	O	(A); 105°C
37	B5c	H	H	CH ₃	O	(B)
33	B4b	7-Br	H	CH ₃	O	(B); 198°C
32	B4b	7-Br	H	CH ₃	O	(A)
28	B3b	5-Br	H	CH ₃	O	(A); 170°C
29	B3b	5-Br	H	CH ₃	O	(B); 173°C
17	B2f	6-Br	H	CH ₃	O	(A); 170°C
18	B2f	6-Br	H	CH ₃	O	(B); 145°C
77	B3	7-CH ₃	H	CH ₃	O	(A2)

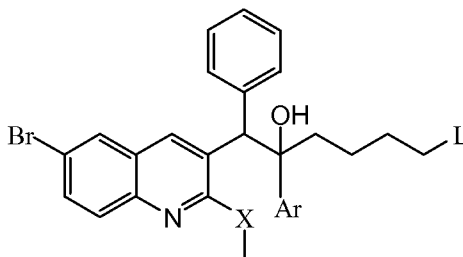
Forb. nr.	Eks. nr.	R ¹	R ²	R ⁴	X	Fysikalske data og stereokjemi
78	B3	7-CH ₃	H	CH ₃	O	(A1)
79	B3	6-Cl	H	CH ₃	O	(A)
55	B10	6-CH ₂ OH	H	CH ₃	O	(B); 174°C
80	B3	7-Br, 8-CH ₃	H	CH ₃	O	(A); 190,1°C
81	B3	7-Br, 8-CH ₃	H	CH ₃	O	(B); 195,1°C

Tabell 2

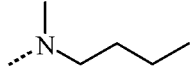
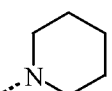
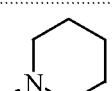
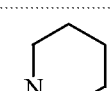
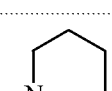
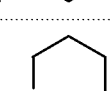
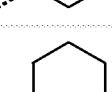
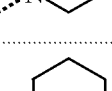
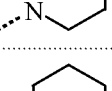
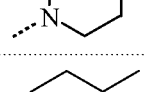
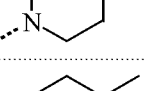
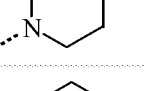
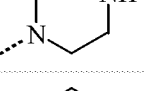


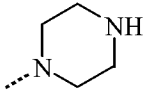
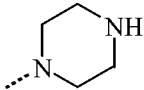
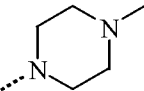
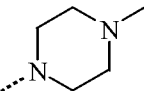
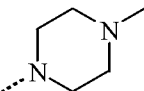
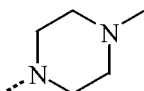
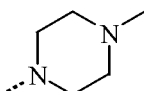
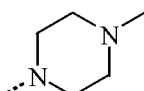
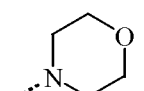
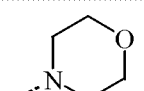
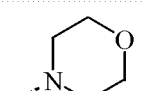
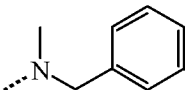
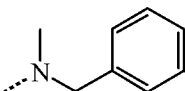
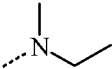
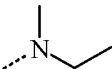
Forb. nr.	Eks. nr.	R ¹	R ²	R ³	X	Fysikalske data og stereokjemi
2	B1	6-Br	H	H	S	(B); 155°C
1	B1	6-Br	H	H	S	(A)
43	B8	6-[3-pyridinyl]	H	H	O	(A); 192°C
42	B8	6-[3-pyridinyl]	H	H	O	(B); 203°C
82	B6	6-[2-furanyl]	H	H	O	(A)
83	B6	6-[2-furanyl]	H	H	O	(B)
84	B2	6-Br	3-F	H	O	(A); 145°C
11	B2c	6-Br	3-F	5-F	O	(A); 157°C
12	B2c	6-Br	3-F	5-F	O	(B); 175°C
14	B2d	6-Br	2-F	5-F	O	(B); 157°C
13	B2d	6-Br	2-F	5-F	O	(A); 166°C
20	B2h	6-Br	H	H	O	(A); 130°C
21	B2h	6-Br	H	H	O	(B); 170°C

Tabell 3

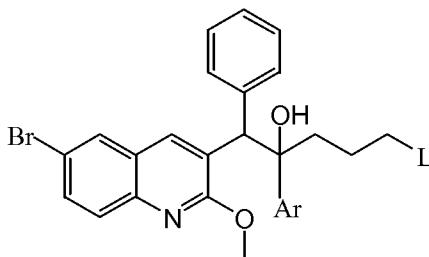


Forb. nr.	Eks. nr.	X	Ar	L	Fysikalske data og stereokjemi
53	B9	O	fenyl	NH(CH ₃)	(A); 121°C
85	B2	O	2-naftalenyl	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(A); 131°C
86	B2	O	2-naftalenyl	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(B)
9	B2b	O		N(CH ₃) ₂	(A); 98°C
10	B2b	O		N(CH ₃) ₂	(B); 110°C
15	B2e	O	3-pyridinyl	N(CH ₃) ₂	(A); 150°C
16	B2e	O	3-pyridinyl	N(CH ₃) ₂	(B); 98°C
19	B2g	O	1-naftalenyl	N(CH ₃) ₂	(A)
87	B1	S		N(CH ₃) ₂	(B); 172°C
88	B2	O	fenyl		(A1); [α] _D ²⁰ = +58,56° (c = 0,5225 w/v % i DMF)
89	B2	O	fenyl		(A2); [α] _D ²⁰ = -59,44° (c = 0,5165 w/v % i DMF)
90	B2	O	fenyl		(B1); 128°C; [α] _D ²⁰ = +153,79° (c = 0,5345 w/v % i DMF)
91	B2	O	fenyl		(B2); 127°C; [α] _D ²⁰ = -153,54° (c = 0,5015 w/v % i DMF)

Forb. nr.	Eks. nr.	X	Ar	L	Fysikalske data og stereokjemi
92	B2	O	fenyl		(A)
93	B2	O	fenyl		(A)
94	B2	O	fenyl		(A); 129°C
95	B2	O	fenyl		(B); 166°C
96	B2	O	2-naftalenyl		(B)
97	B2	O	4-metoksyfenyl		(A)
98	B2	O	fenyl		(A1); $[\alpha]_D^{20} = +60,25^\circ$ (c = 0,649 w/v % i DMF)
99	B2	O	fenyl		(A2); $[\alpha]_D^{20} = -57,81^\circ$ (c = 0,5795 w/v % i DMF)
100	B2	O	fenyl		(B1); 167°C; $[\alpha]_D^{20} = +151,38^\circ$ (c = 0,652 w/v % i DMF)
101	B2	O	fenyl		(B2); 168°C; $[\alpha]_D^{20} = -151,39^\circ$ (c = 0,7015 w/v % i DMF)
102	B2	O	2-naftalenyl		(A)
103	B2	O	2-naftalenyl		(B)
104	B9	O	fenyl		(A)
105	B9	O	fenyl		(B)

Forb. nr.	Eks. nr.	X	Ar	L	Fysikalske data og stereokjemi
106	B2l	O	2-naftalenyl		(A)
107	B2l	O	2-naftalenyl		(B)
108	B2	O	fenyl		(A1)
109	B2	O	fenyl		(A2)
110	B2	O	fenyl		(B1)
111	B2	O	fenyl		(B2)
112	B2	O	2-naftalenyl		(B1)
113	B2	O	2-naftalenyl		(A1)
114	B2	O	fenyl		(A1)
115	B2	O	fenyl		(A2)
116	B2	O	fenyl		(B2)
60	B2.j	O	fenyl		(A)
61	B2.j	O	fenyl		(B)
179	B16	O	fenyl		(A)
180	B16	O	fenyl		(B)

Tabell 4

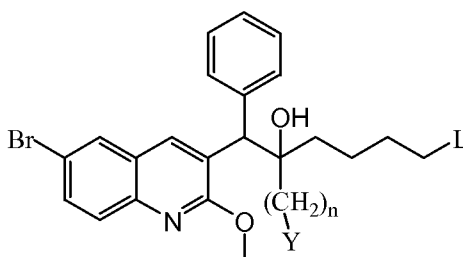


Forb. nr.	Eks. nr.	Ar	L	Fysikalske data og stereokjemi
68	B14.a	4-fluorfenyl	NH(CH ₃)	(A); 188°C
69	B14.a	4-fluorfenyl	NH(CH ₃)	(B); 204°C
67	B13.a	4-fluorfenyl		(A+B)
44	*	fenyl	N(CH ₃) ₂	(A); 150°C
45	*	fenyl	N(CH ₃) ₂	(B); 220°C
46	**	2-naftalenyl	N(CH ₃) ₂	(A); 229°C
47	**	2-naftalenyl	N(CH ₃) ₂	(B); 214°C
48	**	2-naftalenyl	pyrrolidinyl	(A); 227°C
49	**	2-naftalenyl	pyrrolidinyl	(B); 222°C
50	**	1-naftalenyl	N(CH ₃) ₂	(A); 187°C
51	**	2-naftalenyl	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(A); 90°C
52	**	2-naftalenyl	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(B); 202°C

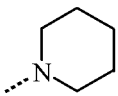
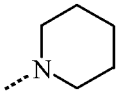
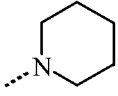
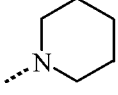
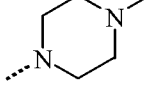
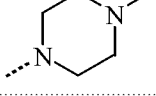
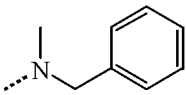
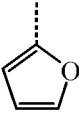
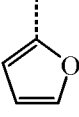
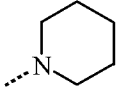
* Disse forbindelser ble fremstilt som beskrevet i WO2004/011436 i henhold til Eksempel B1.

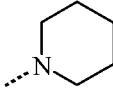
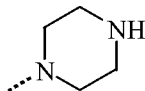
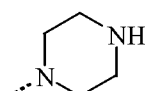
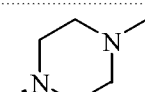
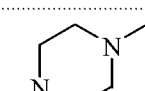
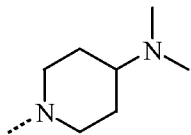
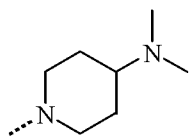
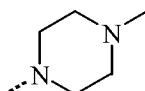
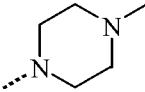
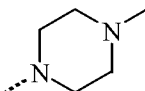
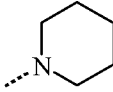
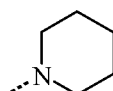
** Disse forbindelser ble fremstilt som beskrevet i WO2004/011436 i henhold til Eksempel B7.

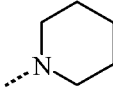
Tabell 5



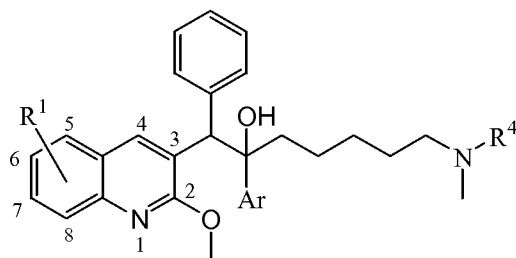
Forb. nr.	Eks. nr.	n	Y	L	Fysikalske data, salt og stereokjemi
117	B15	1	isopropyl	N(CH ₃) ₂	(A); 122°C

Forb. nr.	Eks. nr.	n	Y	L	Fysikalske data, salt og stereokjemi
118	B15	1	isopropyl	$N(CH_3)_2$	(B); 112°C
119	B15	2	isopropyl	$N(CH_3)_2$	(A); 127°C
120	B15	2	isopropyl	$N(CH_3)_2$	(B); 116°C
121	B15	1	isopropyl		(A); 107°C
122	B15	1	isopropyl		(B); 118°C
123	B15	2	isopropyl		(A); 104°C
124	B15	2	isopropyl		(B); 100°C
125	B15	2	cykloheksyl		(A); 118°C
126	B15	2	cykloheksyl		(B)
127	B15	1	fenyl	$N(CH_3)_2$	(A)
128	B15	1	fenyl	$N(CH_3)_2$	(B); 122°C
70	B14.b	2	fenyl	$NH(CH_3)$	(A); 130°C
71	B14.b	2	fenyl	$NH(CH_3)$	(B); 140°C
54	B13.b	2	fenyl		(A+B)
129	B15	2		$N(CH_3)_2$	(A); 96°C
130	B15	2		$N(CH_3)_2$	(B); 158°C
131	B15	2	fenyl	$N(CH_3)_2$	(A); 108°C
132	B15	2	fenyl	$N(CH_2CH_3)_2$	(A)
133	B15	2	fenyl		(A); 210°C; HCl-salt

Forb. nr.	Eks. nr.	n	Y	L	Fysikalske data, salt og stereokjemi
134	B15	2	fenyl		(B)
135	B14.b	2	fenyl		(A)
136	B14.b	2	fenyl		(B)
137	B15	2	fenyl		(A); 132°C
138	B15	2	fenyl		(B); 146°C
139	B15	2	fenyl		(A); 150°C
140	B15	2	fenyl		(B); 146°C
141	B15	2	4-metylfenyl		(A); 139°C
72	B15	2	1-naftalenyl	$N(CH_2CH_3)_2$	(A); 138°C
73	B15	2	1-naftalenyl	$N(CH_2CH_3)_2$	(B); 116°C
142	B15	2	1-naftalenyl		(A); 142°C
143	B15	2	1-naftalenyl		(B); 110°C
144	B15	3	fenyl	$N(CH_3)_2$	(A); 136°C
145	B15	3	fenyl	$N(CH_3)_2$	(B); 144°C
146	B15	3	fenyl		(A)
147	B15	4	fenyl	$N(CH_3)_2$	(B); 112°C
148	B15	4	fenyl		(A); 180°C

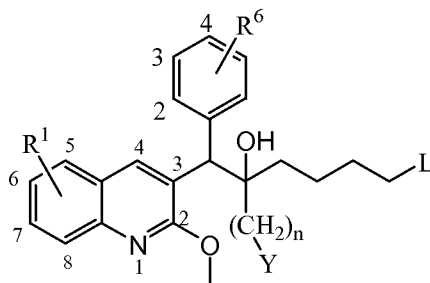
Forb. nr.	Eks. nr.	n	Y	L	Fysikalske data, salt og stereokjemi
149	B15	4	fenyl		(B); 110°C

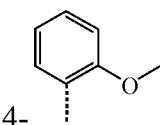
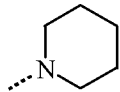
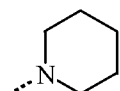
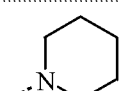
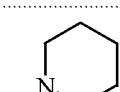
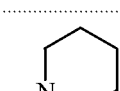
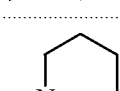
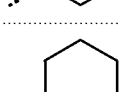
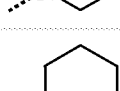
Tabell 6

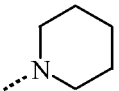
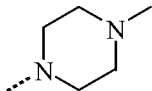


Forb. nr.	Eks. nr.	R ¹	R ⁴	Ar	Fysikalske data salt/smeltepunkt og stereokjemi
150	B9	6-CH ₃	H	fenyl	(A)
151	B9	6-CH ₃	H	fenyl	(B); 172°C
152	B12	6-CH ₃	CH ₃	fenyl	(A)
153	B12	6-CH ₃	CH ₃	fenyl	(B); 123°C
154	B12	6-Br	CH ₃	fenyl	(A); 125°C
155	B12	6-Br	CH ₃	fenyl	(B); 140°C
58	B12	6-Br	CH ₃	2-naftalenyl	(A)
59	B12	6-Br	CH ₃	2-naftalenyl	(B); 132°C

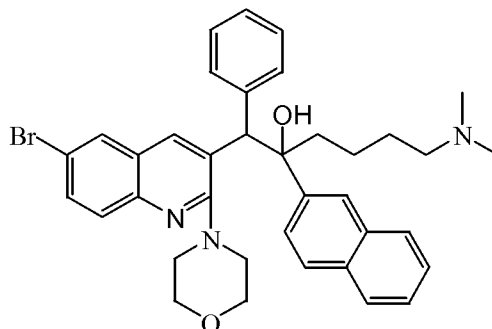
Tabell 7



Forb. nr.	Eks. nr.	n	R ¹	R ⁶	Y	L	Fysikalske data og stereokjemi
156	B11	0	H		2-naftalenyl	N(CH ₃) ₂	(A)
157	B3	0	6-Br	4-OCH ₃	2-naftalenyl	N(CH ₃) ₂	(A)
158	B3	0	6-Br	4-OCH ₃	2-naftalenyl	N(CH ₃) ₂	(B2)
62	B2.k	0	H	4-Br	2-naftalenyl	N(CH ₃) ₂	(A+B)
64	B2.k	0	H	4-Br	2-naftalenyl	N(CH ₃) ₂	(A2)
63	B2.k	0	H	4-Br	2-naftalenyl	N(CH ₃) ₂	(A1)
65	B2.k	0	H	4-Br	2-naftalenyl	N(CH ₃) ₂	(B1)
66	B2.k	0	H	4-Br	2-naftalenyl	N(CH ₃) ₂	(B2)
159	B2k	0	H	3-Br	2-naftalenyl	N(CH ₃) ₂	(B1)
160	B2k	0	H	3-Br	2-naftalenyl	N(CH ₃) ₂	(B2)
161	B2k	0	H	3-Br	2-naftalenyl	N(CH ₃) ₂	(A1)
162	B2k	0	H	3-Br	2-naftalenyl	N(CH ₃) ₂	(A2)
163	B3	0	6-Br	3-Cl	2-naftalenyl	N(CH ₃) ₂	(B1)
164	B3	0	6-Br	4-Cl	2-naftalenyl	N(CH ₃) ₂	(B2)
165	B3	0	6-Br	4-OCH ₃	fenyl		(A); 115°C
166	B3	0	6-Br	4-OCH ₃	fenyl		(B); 163°C
167	B3	0	6-Br	4-OCH ₃	4-metylfenyl		(A)
168	B3	0	6-Br	4-CH ₃	4-metoksyfenyl		(A); 142°C
169	B3	0	6-Br	4-OCH ₃	4-metoksyfenyl		(A); 131°C
170	B3	0	6-Br	4-Cl	fenyl		(A)
171	B3	0	6-Br	4-Cl	4-metylfenyl		(A); 158°C
172	B3	0	6-Br	3-Cl, 4-Cl	fenyl		(A); 159°C

Forb. nr.	Eks. nr.	n	R ¹	R ⁶	Y	L	Fysikalske data og stereokjemi
173	B3	0	6-Br	3-Cl, 4-Cl	fenyl		(B); 147°C
174	B15	2	6-Br	4-Cl	cykloheksyl		(B)
56	B11	0	H	4-fenyl	2-naftalenyl	N(CH ₃) ₂	(A)
57	B11	0	H	4-fenyl	2-naftalenyl	N(CH ₃) ₂	(B)
175	B11	0	H	4-fenyl	2-naftalenyl	N(CH ₃) ₂	(B1)
176	B11	0	H	4-fenyl	2-naftalenyl	N(CH ₃) ₂	(B2)

Tabell 8



Forb. nr.	Eks. nr.	Fysikalske data og stereokjemi
177	B1	(A)
178	B1	(B); 137°C

ANALYTISK DEL

- 5 Massen av noen forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse ble registrert med LCMS (væskeskromatografi-massespektrometri). Fremgangsmåtene som ble anvendt, er beskrevet nedenfor, og Rt-verdien og opphavstoppene er oppført i Tabell 9 nedenfor.

Generell prosedyre A

- 10 HPLC-gradienten ble levert av et Alliance HT 2795-system (Waters) bestående av en kvaternær pumpe med utgasser, en autosampler og DAD-detektor. Strømningen fra kolonnen ble spaltet til MS-detektoren. MS-detektorene ble konfigurert med en elektro-

spray-ioniseringskilde. Kapillærnålspenningen var 3 kV og kildetemperaturen ble holdt på 100°C på LCT (tiden for Flight-Z-spray-massespektrometer fra Waters) og 3,15 kV og 110 °C på ZQ (enkelt firpols Z-spray-massespektrometer fra Waters). Nitrogen ble brukt som forstøvningsgass. Datainnhenting ble utført med et Waters-Micromass
5 MassLynx-Openlynx-datasystem.

Generell prosedyre B

HPLC-gradienten ble levert av et Alliance HT 2790 (Waters)-system bestående av en kvaternær pumpe med avgasser, en autosampler, en kolonneovn (innstilt på 40°C) og en DAD-detektor. Strømningen fra kolonnen ble spaltet til MS-detektoren. MS-detektorene
10 ble konfigurert med en elektrospray-ioniseringskilde. Massespektra ble innhentet ved skanning fra 100 til 1000 i 1 sekund ved bruk av en oppholdstid på 0,1 sekund. Kapillærnålspenningen var 3 kV og kildetemperaturen ble holdt på 140°C. Nitrogen ble brukt som forstøvningsgass. Datainnhenting ble utført med et Waters-Micromass
MassLynx-Openlynx-datasystem.

15 LCMS-metode 1

I tillegg til den generelle prosedyre: Reversfasisk HPLC ble utført på en Kromasil C18-kolonne (5 µm, 4,6 x 150 mm) med en strømningsrate på 1,0 ml/min. Tre mobile faser (mobil fase A: 100 % 7 mM ammoniumacetat; mobil fase B: 100 % acetonitril; mobil fase C: 0,2 % maursyre + 99,8 % ultrarent vann) ble anvendt til å utføre en gradient-
20 betingelse fra 30 % A, 40% B og 30% C (opphold i 1 minutt) til 100 % B i 4 minutter, 100% B i 5 minutter og ekvilibrert på nytt med begynnelsesbetingelser i 3 minutter. Et injeksjonsvolum på 5 µl ble anvendt.

Konusspenningen var 20 V for positiv ioniseringsmodus. Massespektre ble oppnådd ved skanning fra 100 til 900 i 0,8 sekunder under anvendelse av en ventetid mellom
25 skanningene på 0,08 sekunder.

LCMS-metode 2

I tillegg til generell prosedyre A: Reversfasisk HPLC ble utført på en Sunfire C18-kolonne (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) med en initiell strømningsrate på 0,8 ml/min. To mobile faser (mobil fase A: 35% 6,5mM ammoniumacetat + 30% acetonitril + 35%
30 maursyre (2 ml/l); mobil fase B: 100% acetonitril) ble anvendt til å utføre en gradient-betingelse fra 100 % A (opphold i 1 minutt) til 100% B i 4 minutter, opphold ved 100%

B ved en strømningsrate på 1,2 ml/min i 4 minutter og ekvilibrert på nytt med begynnelsesbetingelser i 3 minutter. Et injeksjonsvolum på 10 µl ble anvendt. Konusspenningen var 20 V for positiv og negativ ioniseringsmodus. Massespektre ble oppnådd ved skanning fra 100 til 1000 i 0,4 sekunder under anvendelse av en ventetid mellom skanningene på 0,3 sekunder.

LCMS-metode 3

I tillegg til generell prosedyre A: Reversfasisk HPLC ble utført på en Sunfire C18-kolonne (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) med en initiell strømningsrate på 0,8 ml/min. To mobile faser (mobil fase A: 25% 6,5mM ammoniumacetat + 50% acetonitril + 25% maursyre (2 ml/l); mobil fase B: 100% acetonitril) ble anvendt til å utføre en gradientbetingelse fra 100 % A (opphold i 1 minutt) til 100% B i 4 minutter, opphold ved 100% B ved en strømningsrate på 1,2 ml/min i 4 minutter og ekvilibrert på nytt med begynnelsesbetingelser i 3 minutter). Et injeksjonsvolum på 10 µl ble anvendt. Konusspenningen var 20 V for positiv og negativ ioniseringsmodus. Massespektre ble oppnådd ved skanning fra 100 til 1000 i 0,4 sekunder under anvendelse av en ventetid mellom skanningene på 0,3 sekunder.

LCMS-metode 4

I tillegg til generell prosedyre B: Reversfasisk HPLC ble utført på en Xterra MS C18-kolonne (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) med en strømningsrate på 1,6 ml/min. To mobile faser (mobil fase A: 70 % metanol + 30 % H₂O; mobil fase B: 0,1 % maursyre i H₂O/metanol 95/5) ble anvendt til å utføre en gradientbetingelse fra 100 % B til 5 % B + 95 % A i 12 minutter. Et injeksjonsvolum på 10 µl ble anvendt.

Konusspenningen var 10 V for positiv ioniseringsmodus og 20 V for negativ ioniseringsmodus.

LCMS-metode 5

I tillegg til generell prosedyre A: Reversfasisk HPLC ble utført på en Kromasil C18-kolonne (5 µm, 4,6 x 150 mm) med en strømningsrate på 1,0 ml/min. Tre mobile faser (mobil fase A: 100 % 7 mM ammoniumacetat; mobil fase B: 100 % acetonitril; mobil fase C: 0,2 % maursyre + 99,8 % ultrarent vann) ble anvendt til å utføre en gradientbetingelse fra 30 % A, 40% B og 30% C (opphold i 1 minutt) til 100 % B i 4 minutter,

100% B i 5 minutter og ekvilibrert på nytt med begynnelsesbetingelser i 3 minutter. Et injeksjonsvolum på 5 µl ble anvendt.

Konusspenningen var 20 V for positiv og negativ ioniseringsmodus. Massespektre ble oppnådd ved skanning fra 100 til 900 i 0,8 sekunder under anvendelse av en ventetid
5 mellom skanningene på 0,08 sekunder.

LCMS-metode 6

I tillegg til den generelle prosedyre B: Reversfasisk HPLC ble utført på en YMC-Pack ODS-AQ C18-kolonne (4,6 x 50 mm) med en strømningsrate på 2,6 ml/min. En gradientserie ble anvendt fra 95 % vann og 5 % acetonitril til 95 % acetonitril i 6,80
10 minutter.

LCMS-metode 7

I tillegg til den generelle prosedyre B: Reversfasisk HPLC ble utført på en YMC-Pack ODS-AQ C18-kolonne (4,6 x 50 mm) med en strømningsrate på 2,6 ml/min. En gradientserie ble anvendt fra 95 % vann og 5 % acetonitril til 95 % acetonitril i 9,3
15 minutter.

Tabell 9: LCMS-resultater (retensjonstid Rt (minutter) og molekylvekt som MH⁺-verdien

Forbindelse nr.	Rt	LCMS opphavs- topp (MH ⁺)	LCMS-metode
1	6,40	549	1
19	6,17	583	1
37	5,37	505	1
33	6,58	583	1
28	6,4	583	1
29	6,23	583	1
15	4,02	534	2
16	4,09	534	2
32	3,87	583	3
40	4,46	581	3
74	6,26	569	1

Forbindelse nr.	Rt	LCMS opphavs- topp (MH ⁺)	LCMS-metode
77	10,16	519	4
78	10,19	519	4
79	4,175	540	7
82	3,67	521	3
83	3,27	521	3
86	4,35	611	3
88	5,74	561	5
89	5,74	561	5
92	3,41	577	6
93	4,396	560	7
96	3,43	625	6
97	5,08	603	2
98	5,05	573	2
99	5,07	573	2
102	8,28	637	4
103	8,25	637	4
104	5,9	574	1
105	5,7	574	1
106	2,84	624	3
107	2,65	624	3
108	9,29	588	4
109	9,29	588	4
110	9,1	588	4
111	9,1	588	4
112	9,54	638	4
113	9,58	638	4
114	9,24	575	4
115	9,26	575	4
116	9,07	575	4
61	4,45	610	7
126	4,25	622	3
127	5	547	2
132	6,57	589	1

Forbindelse nr.	Rt	LCMS opphavs- topp (MH ⁺)	LCMS-metode
134	4,22	601	3
135	6,1	602	1
136	6,38	602	1
146	5,32	615	2
150	6,26	533	1
152	5,73	483	1
58	5,31	597	2
156	4,39	611	7
157	4,219	614	7
158	5,3	613	4
64	10,58	583	4
63	10,59	583	4
65	10,21	583	4
66	10,21	583	4
159	10,12	583	4
160	10,15	583	4
161	10,43	583	4
162	10,4	583	4
163	8,32	617	4
164	8,41	617	4
167	5,05	617	2
170	5,35	607	2
174	5,8	656	2
56	4,331	581	7
57	4,389	581	7
175	10,62	581	4
176	10,61	581	4
177	3,3	638	3
60	4,7	611	7

FARMAKOLOGISK DEL

Fremstilling av bakteriesuspensjoner for mottagelighetstesting:

Bakteriene som ble anvendt i denne studie, ble dyrket over natten i kolber inneholdende 100 ml Mueller-Hinton Broth (Becton Dickinson - cat. no. 275730) i sterilt avionisert vann, med risting, ved 37 °C. Stamsløsninger (0,5 ml/rør) ble lagret ved -70 °C inntil bruk. Bakterietitrasjoner ble utført i mikrotiterplater, og kolonidannende enheter (CFU) ble bestemt. Generelt ble et inokulasjonsnivå på tilnærmelesvis 100 CFU anvendt for mottagelighetstesting.

Anti bakteriell mottagelighetstesting: IC₉₀ bestemmelse

10 *Mikrotiterplateanalyse*

Flatbunnede, sterile 96-brønners plastmikrotiterplater ble fylt med 180 µl sterilt avionisert vann, supplementert med 0,25% BSA. Deretter tilsatte man stamløsninger (7,8 x endelig testkonsentrasjon) av forbindelser i 45 µl-volumer i kolonne 2. Serielle 5-gangers fortyndinger (45 µl i 180 µl) ble fremstilt direkte i mikrotiterplatene fra kolonne 2 for å nå kolonne 11. Ubehandlete kontrollprøver med (kolonne 1) og uten (kolonne 12) inoculum ble innlemmet i hver mikrotiterplate. Avhengig av bakterietypen tilsatte man ca. 10 til 60 CFU per brønn av bakterie-inoculum (100 TCID₅₀), i et volum på 100 µl i 2,8 x Mueller-Hinton-buljongmedium, til rekkene A til H, unntatt kolonne 12. Det samme volum buljongmedium uten inoculum ble tilsatt til kolonne 12 i rekke A til H. Kulturene ble inkubert ved 37°C i 24 timer under en normal atmosfære (inkubator med åpen luftventil og kontinuerlig ventilasjon). I slutten av inkubasjonen, én dag etter inokuleringen, kvantifiserte man den bakterielle vekst fluorometrisk. Derfor tilsatte man resazurin (0,6 mg/ml) i volumet 20 µl til alle brønner 3 timer etter inokuleringen, og platene ble gjeninkubert over natten. En forandret farge fra blå til rosa viste en vekst av bakterier.

Fluorescensen ble avlest i et datamaskinstyrt fluorometer (Cytofluor Biosearch) ved eksitasjonsbølgelengden 530 nm og emisjonsbølgelengden 590 nm. % vekstinhibering som ble oppnådd av forbindelsene, ble beregnet i henhold til standardmetoder. IC₉₀ (uttrykt i µg/ml) ble definert som den konsentrasjon som inhiberte den bakterielle vekst med 90%. Resultatene vises i tabell 10 nedenfor.

Agarfortynningsmetode.

MIC₉₉-verdier (den minste konsentrasjon for å oppnå 99% inhibering av bakteriell vekst) kan bestemmes ved å utføre den standardiserte agarfortynningsmetode i henhold til NCCLS-standards*, hvor mediene som brukes, omfatter Mueller-Hinton-agar.

- 5 * Klinisk laboratorie-standardinstitutt. 2005. Methods for dilution Antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grows Aerobically: approved standard - sjette utgave

Tilintetgjørelsesanalyser

- Den baktericide eller bakteriostatiske aktivitet av forbindelsene kan bestemmes i en tilintetgjørelsesanalyse over tid, ved bruk av buljong-mikrofortynningsmetoden*. I en
- 10 tilintetgjørelsesanalyse over tid på *Stafylococcus aureus* og meticillinresistente *S. aureus* (MRSA) er utgangsinokuleringen av *S. aureus* og MRSA 10⁶ CFU/ml i Muller-Hinton-buljong. De antibakterielle forbindelser brukes i konsentrasjonen 0,1 til 10 ganger MIC-verdien (dvs. IC₉₀ som ble bestemt i mikrotiterplateanalysen). Brønner som
- 15 holder mikroorganismen og testforbindelsene, inkuberes ved 37°C. Etter 0, 4, 24 og 48 timers inkubasjon fjernes prøvene for å bestemme tellingen av levedyktige mikroorganismer ved seriell fortynning (10⁻¹ til 10⁻⁶) i sterilt PBS og stryking på plater (200 µl) på Mueller-Hinton-agar. Platene inkuberes ved 37°C i 24 timer, og antallet kolonier bestemmes. Tilintetgjørelseskurver kan konstrueres ved å plote log₁₀CFU per ml mot
- 20 tiden. En baktericid virkning defineres ofte som 3-log₁₀-reduksjon av antallet CFU per ml sammenlignet med ubehandlet inoculum. Den potensielle carryover-effekt av legemidlene fjernes ved serielle fortynninger og telling av koloniene ved den høyeste fortynning på 10⁻² som ble brukt for platestrykning. Dette resulterer i en påvisningsgrense 5 X 10² CFU/ml eller <2,7 log CFU/ml.

- 25 * Zurenko, G.E. *et al.* *In vitro*-aktivitet av U-100592 og U-100766, nye oksazolidinon-antibakterielle midler. *Antimicrob. Agents Chemother.* **40**, 839-845 (1996).

Resultater

En tilintetgjørelsesanalyse ble utført med forbindelse 18 og kontrollmedisinen ciprofloxacin.

- 30 Forbindelse 18 viste baktericid aktivitet på *S. aureus*, liksom den antibiotiske kontroll ciprofloxacin. Baktericide aktiviteter ble iaktatt ved 1 og 10 ganger MIC₉₀ (1 og 10 X

MIC er lik 12 og 120 µg/ml for forbindelse 18). Ved 0,1 ganger MIC-verdien fulgte de behandlede prøver kontrollen i vekst.

Også for MRSA viste forbindelse 18 tydelig baktericid aktivitet sammenlignet med ciprofloxacin som disse stammer har utviklet resistens overfor. MRSA er resistent ikke bare mot meticillin, men også mot flourokinoliner like ciprofloxacin, og som sådan ble ingen baktericid virkning iaktatt ved anvendelse av denne medisin.

Bestemmelse av cellulære ATP-nivåer

For å analysere forandringen i den samlede cellulære ATP-konsentrasjon (ved bruk av ATP bioluminescence Kit, Roche) utføres analyser ved å dyrke en kultur av *S. aureus* (ATCC29213)-stamløsning i 100 ml Mueller-Hinton-kolber og inkubere i en ryste-inkubator i 24 timer ved 37°C (300 rpm). Mål OD₄₀₅ nm og beregn CFU/ml. Fortynn kulturene til 1 x 10⁶ CFU/ml (endelig konsentrasjon for ATP-måling: 1 x 10⁵ CFU/100 µl per brønn) og tilsett testforbindelse i konsentrasjonen 0,1 til 10 ganger MIC (dvs. IC₉₀ som ble bestemt i mikrotiterplateanalysen). Inkuber disse rør i 0, 30 og 60 minutter ved 300 rpm og 37°C. Bruk 0,6 ml bakteriell suspensjon fra snapplokkørerne og tilsett til nye 2 ml eppendorf-rør. Tilsett 0,6 ml cellelysisreagensmiddel (Roche kit), sentrifuger ved maksimal hastighet og inkuber i 5 minutter ved romtemperatur. Avkjøl på is. La luminometeret varmes opp til 30°C (Luminoskan Ascent Labsystems med injektor). Fyll én kolonne (= 6 brønner) med 100 µl av samme prøve. Tilsett 100 µl Luciferase-reagensmiddel til hver brønn ved bruk av injektorsystemet. Måle luminescensen i 1 sek.

Tabell 10: IC₉₀-verdier (µg/ml) bestemt i henhold til mikrotiterplateanalysen

	IC ₉₀ (µg/ml)										
Forb. nr.	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
34			8,5		2,7		1,9	8,5		3,8	10,7
2	43,7		43,7	43,7	43,7		21,9	8,7		43,7	43,7
17	5,2		5,2	5,8	2,3		11,6	4,6	2,3	9,3	10,4
24	1,9		1,9	1,9	1,9		1,9	1,9	0,5	1,9	1,9

	IC ₉₀ (µg/ml)										
Forb. nr.	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
25	58,4		4,1	9,3	1,9		2,3	9,3	58,4	1,9	58,4
23	58,4		4,1	36,8	1,9		11,6	46,4	58,4	1,9	58,4
4	9,5		9,5	9,5	1,9		1,9	1,9		1,9	9,5
5	1,9		1,9	1,9	1,9		2,4	1,5		1,9	1,9
6	9,7		9,7	9,7	9,7		4,9	1,9		4,3	9,7
27	48,7		61,4	61,4	9,7		61,4	48,7	61,4	1,9	61,4
31	9,7		10,9	4,3	1,9		9,7	4,3	12,2	1,9	4,3
7	10,5		10,5	10,5	10,5		2,4	10,5		2,1	10,5
35			8,5		8,5		1,7	3,8		2,1	10,7
39							3,6			2,0	4,5
38			7,2		9,1		11,4	9,1		4,5	2,3
8			2,1		5,3		10,5	10,5		2,4	2,6
20	10,6		10,6	13,4	10,6		2,1	4,2	10,6	10,6	10,6
22	58,4		4,1	11,6	4,1		58,4	46,4	46,4	9,3	58,4
40			1,8		1,8		1,8	1,8		7,3	5,2
41	9,2		9,2	9,2	36,6		9,2	9,2		9,2	9,2
26			1,9		1,9		4,3	1,9		1,9	10,9
3							60,0			60,0	
30							21,8			9,7	

Forb. nr.	IC ₉₀ (µg/ml)										
	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
18			46,4		23,2		2,9	11,6		46,4	
21	10,6		21,2	10,6	10,6		11,9	10,6	10,6	10,6	10,6
19	14,7		14,7	11,6	14,7		14,7	14,7	14,7	14,7	14,7
44	41,3		26,0	13,1	10,4		11,6	9,2	13,1	10,4	13,1
45	52,0		52,0	41,3	52,0		52,0	52,0	41,3	41,3	41,3
46	57,0		50,8	45,2	12,8		57,0	50,8	50,8	57,0	50,8
47	11,4		25,4	2,3	10,1		5,1	11,4	12,8	57,0	12,8
48	59,6		59,6	23,7	47,3		59,6	47,3	9,4	47,3	9,4
49	59,6		47,3	47,3	53,1		11,9	47,3	59,6	47,3	59,6
50	14,3		57,0	14,3	11,4		14,3	11,4	14,3	45,2	14,3
51	15,0		59,8	15,0	47,5		11,9	13,4	15,0	59,8	15,0
52	15,0		47,5	15,0	11,9		2,4	11,9	15,0	15,0	15,0
163							0,31			1	
164							0,31			1,4	
70			2,18		1,73		0,35	1,73		1,73	10,92
107			1,98		1,98		0,39	1,98		1,98	
103							0,4			1,8	
53			1,64		8,23		0,41	1,64		1,64	9,2
159			1,85		1,85		0,41	1,47		1,85	

Forb. nr.	IC ₉₀ (µg/ml)										
	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
75			4,03		2,02		0,9	1,8		2,02	11,36
74			9,03		10,13		0,9	9,03		11,36	
173			2,03		2,03		0,91	0,91		2,03	
158			1,94		0,87		1,22	0,87		0,4	
72							1,61			2,02	2,55
82							1,65			1,65	10,39
83							1,65			1,65	5,21
71			8,68		8,68		1,73	3,88		1,73	10,92
127							1,73			1,73	
128							1,73			1,73	
1			6,92		1,95		1,74	1,74		1,74	12,3
129							1,74			6,19	
123							1,79			2,26	
102			10,11		2,02		1,8	2,02		10,11	
94							1,81			4,06	
77							1,84			1,84	
78							1,84			1,84	
64			1,85		0,46		1,85	1,85		1,85	
66							1,85			1,85	

Forb. nr.	IC ₉₀ (µg/ml)										
	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
97							1,91			1,91	
166							1,91			1,91	
165							1,91			3,81	
85							1,93			1,93	12,2
137			9,77		9,77		1,95	1,95		1,95	12,3
121							1,96			8,77	
122							1,96			1,75	11,05
106			1,98		1,98		1,98	1,98		1,98	
141			4,46		4,46		1,99	4,46		1,99	14,12
104							2,04			1,82	12,86
116							2,04			5,76	
99							2,04			1,81	
98							2,04			1,81	
175							2,06			1,84	
176							2,06			1,84	
162							2,07			1,85	
160							2,07			1,85	
161							2,07			1,85	
132							2,09			2,09	11,76

Forb. nr.	IC ₉₀ (µg/ml)										
	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
111							2,09			9,33	
80							2,12			1,89	2,38
133							2,13			1,9	12
134							2,13			4,26	12
138			1,74		2,19		2,19	0,87		2,45	12,3
167							2,19			1,95	
96							2,21			4,42	9,88
126							2,21			4,41	5,55
148							2,23			1,99	
149							2,23			1,99	
131							2,24			1,78	11,2
89			11,2		11,2		2,24	8,9		11,2	
124			9		3,58		2,26	9		1,79	
178							2,27			2,02	
95							2,28			10,2	
172							2,28			2,03	
92							2,29			11,48	
105							2,29			2,04	11,46
115							2,29				

Forb. nr.	IC ₉₀ (µg/ml)										
	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
117							2,29			9,13	
144			1,82		1,82		2,29	1,82		9,12	
145			9,12		9,12		2,29	5,13		5,76	
56							2,31			1,84	5,81
57							2,31			4,11	2,59
63							2,32			1,85	
65							2,32			1,85	
76							2,34	10,46			
108							2,34			8,31	
87							2,36			1,88	2,36
142							2,37			2,65	2,37
135							2,4			1,91	12,02
136							2,4			1,91	5,37
86							2,43			2,17	2,17
156							2,43			1,93	
168			1,95		1,95		2,46	1,95		2,19	
90							2,51			2,24	
91							2,51			2,24	12,57
169							2,52			4	

	IC ₉₀ (µg/ml)										
Forb. nr.	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
112			2,02		2,02		2,54	2,02		2,02	2,54
113							2,54			14,3	
73							2,55			2,02	2,55
79							2,7			2,15	
157							2,74			2,44	
119							4,19			18,72	
177							4,52			4,52	
140							4,56			4,56	2,57
110							4,68			9,33	
81			1,89		9,47		4,75	1,89		9,47	
171							4,94			22,07	
125							4,95			9,87	
139							5,12			4,56	12,86
118							5,14			8,14	
109							5,25			9,33	
61							5,43				
146							5,49			9,76	
130							6,19			8,74	
88							6,3			11,2	

	IC ₉₀ (µg/ml)										
Forb. nr.	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
114							7,25				
174							8,27			10,41	
101							9,09			9,09	
147							9,34			9,34	
170			9,64		9,64		9,64	9,64		21,57	
84							9,81			1,74	11
93							9,95			11,16	
120							10,53			8,36	
143							10,57			10,57	
55							10,67			8,47	
100							11,44			9,09	
69			9,3		7,39		1,65	6,59		1,7	
59			1,89		1,89		0,84	2,12		0,8	
152			38,3		38,3		1,5	38,3		7,7	
155							1,7			1,7	
154					8,68		1,75	8,68		1,75	
58							1,9			4,2	
150							2,1			1,9	
151							2,12			1,7	

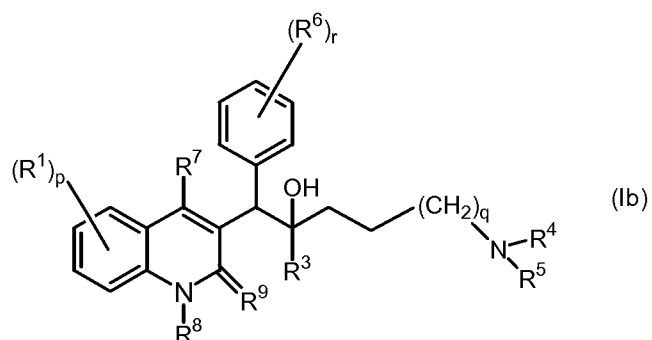
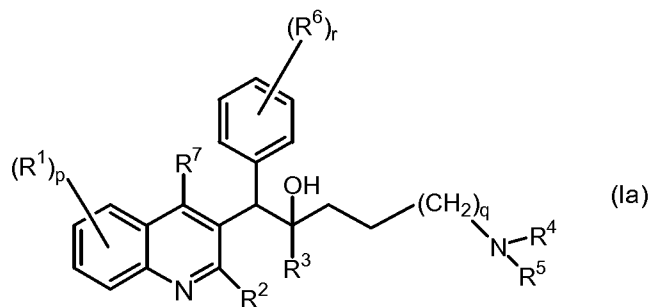
Forb. nr.	IC ₉₀ (µg/ml)										
	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
60							5,4				
68			18,6		8,3		1,9	1,7		8,3	
11			9,0		9,0		9,0	9,0		1,8	11,4
16							8,5			8,5	
42							53,2				
29			46,3		20,7		9,3	20,7		1,9	2,3
37							1,8			2,0	10,1
12							11,4			45,2	
32			1,9		1,9		1,9	1,9		1,9	11,6
13							25,4				
10							10,3			11,5	
43							53,2			21,2	
36							9,0			8,0	
33			46,3		52,0		9,3	46,3		4,1	5,8
14							57,0			14,3	
28							58,4			1,9	9,3
15							53,5			53,5	
9							11,5			9,1	
153							7,65			3,8	

BSU 43639 betyr *Bacillus subtilis* (ATCC43639); EFA 14506 betyr *Enterococcus faecalis* (ATCC14506); EFA 29212 betyr *Enterococcus faecalis* (ATCC29212); LMO 49594 betyr *Listeria monocytogenes* (ATCC49594); PAE 27853 betyr *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853); SMU 33402 betyr *Streptococcus mutans* (ATCC33402); SPN 6305 betyr *Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305); SPY 8668 betyr *Streptococcus pyogenes* (ATCC8668); STA 43300 betyr *Staphylococcus aureus* (ATCC43300); STA 25923 betyr *Staphylococcus aureus* (ATCC25923); STA 29213 betyr *Staphylococcus aureus* (ATCC29213); STA RMETH betyr meticillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) (et klinisk isolat fra universitetet i Antwerpen).

ATCC betyr American Type Culture Collection.

Patentkrav

1. Anvendelse av en forbindelse for fremstilling av et medikament for behandling av en bakteriell infeksjon, hvor nevnte forbindelse er en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib)



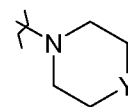
- 5 et farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt derav, en stereokjemisk isomer form derav, en tautomer form derav eller en N-oksidform derav, hvori

R^1 er hydrogen, halogen, halogenalkyl, cyano, hydroksy, Ar, Het, alkyl, alkyloksy, alkyltio, alkyloksyalkyl, alkyltioalkyl, Ar-alkyl eller di(Ar)alkyl;

p er et helt tall lik 1, 2, 3 eller 4;

- 10 R^2 er hydrogen, hydroksy, merkpto, alkyloksy, alkyloksyalkyloksy, alkyltio,

mono- eller di(alkyl)amino eller et radikal med formel



, hvori Y er CH_2 , O, S, NH eller N-alkyl;

R^3 er alkyl, Ar, Ar-alkyl, Het eller Het-alkyl;

q er et helt tall lik 1, 2 eller 3;

- 15 R^4 og R^5 hver uavhengig er hydrogen, alkyl eller benzyl; eller

R^4 og R^5 sammen og iberegnet N-atomet som de er bundet til, kan danne et radikal valgt fra gruppen bestående av pyrrolidinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, pyrrolyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, 2-imidazolinyl, 2-pyrazolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, piperidinyl, pyridinyl, piperazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, 5 pyrazinyl, triazinyl, morfolinyl og tiomorfolinyl, valgfritt substituert med alkyl, halogen, halogenalkyl, hydroksy, alkyloksy, amino, mono- eller dialkylamino, alkyltio, alkyloksyalkyl, alkyltioalkyl eller pyrimidinyl;

R^6 er hydrogen, halogen, halogenalkyl, hydroksy, Ar, alkyl, alkyloksy, alkyltio, alkyloksyalkyl, alkyltioalkyl, Ar-alkyl eller di(Ar)alkyl; eller

10 to nærliggende R^6 -radikaler kan være tatt sammen og danner et toverdig radikal med formel $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;

r er et helt tall lik 1, 2, 3, 4 eller 5;

R^7 er hydrogen, alkyl, Ar eller Het;

R^8 er hydrogen eller alkyl;

15 R^9 er okso; eller

R^8 og R^9 sammen danner radikalet $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=-$;

alkyl er et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal med fra 1 til 6 karbonatomer; eller er et cyklisk mettet hydrokarbonradikal med fra 3 til 6 karbonatomer; eller er et cyklisk mettet hydrokarbonradikal med fra 3 til 6 20 karbonatomer bundet til et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal med fra 1 til 6 karbonatomer; hvori hvert karbonatom kan være valgfritt substituert med hydroksy, alkyloksy eller okso;

Ar er en homosyklus valgt fra gruppen bestående av fenyl, naftyl, acenaftyl, tetrahydronaftyl, hver homosyklus valgfritt substituert med 1, 2 eller 3 25 substituent, hver substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydroksy, halogen, cyano, nitro, amino, mono- eller dialkylamino, alkyl, halogenalkyl, alkyloksy, haloalkyl, karboksyl, alkyloksykarbonyl, aminokarbonyl, morfolinyl og mono- eller dialkylaminokarbonyl;

30 Het er en monocyklisk heterosyklus valgt fra gruppen bestående av *N*-fenoksy-piperidinyl, piperidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, tienyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl og

pyridazinyl; eller en bicyklisk heterosyklus valgt fra gruppen bestående av kinolinyl, kinoksalinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzoksazolyl, benzisoksazolyl, benzotiazolyl, benzisotiazolyl, benzofuranyl, benzotienyl, 2,3-dihydrobenzo-[1,4]dioksinyll og benzo[1,3]dioksolyl; hver monocykliske og bicykliske
5 heterosyklus kan valgfritt være substituert med 1, 2 eller 3 substituent, hver substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, hydroksey, alkyl, alkyløksy, og Ar-karbonyl;

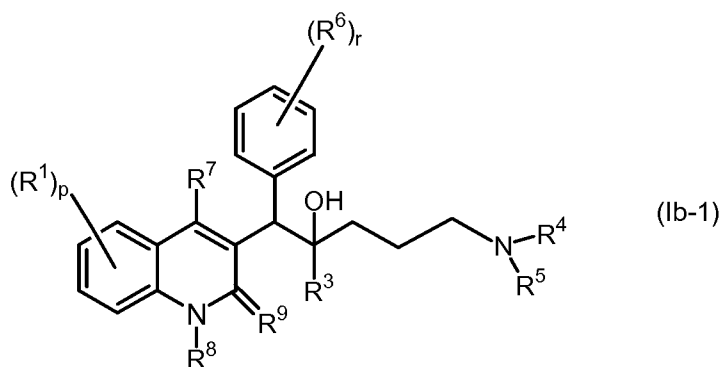
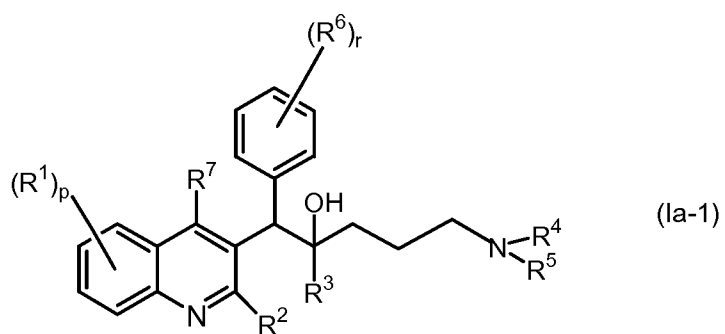
halogen er en substituent valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom og jod;
og

10 halogenalkyl er et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal med fra 1 til 6 karbonatomer eller et cyklisk mettet hydrokarbonradikal med fra 3 til 6 karbonatomer eller et cyklisk mettet hydrokarbonradikal med fra 3 til 6 karbonatomer bundet til et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal med fra 1 til 6 karbonatomer; hvori ett eller flere
15 karbonatomer er substituert med ett eller flere halogenatomer,

hvor nevnte bakterielle infeksjon er forårsaket av *Staphylococci*, *Enterococci* eller *Streptococci*.

2. Anvendelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen med formel (Ia) eller (Ib) er en forbindelse som har følgende formel

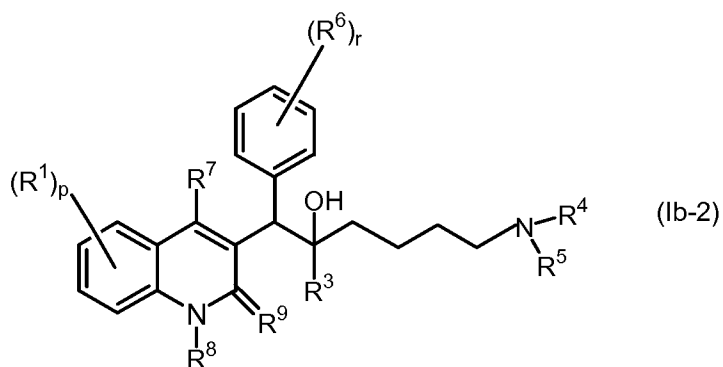
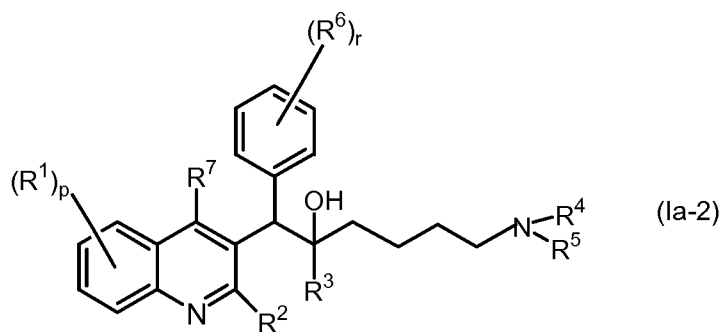
115



et farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt derav, en stereokjemisk isomer form derav, en tautomer form derav eller en N-oksidform derav.

3. Anvendelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen med formel (Ia) eller (Ib) er en forbindelse som har følgende formel

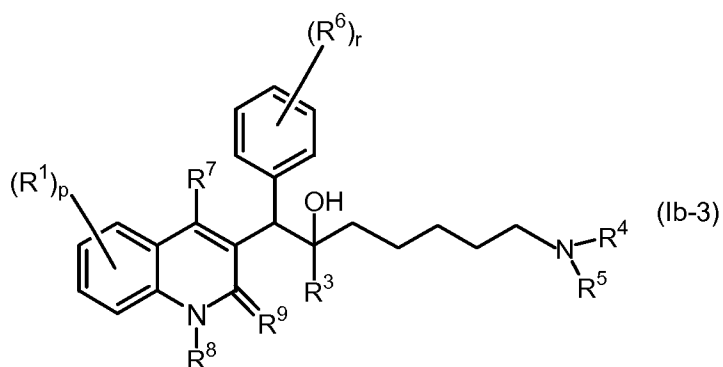
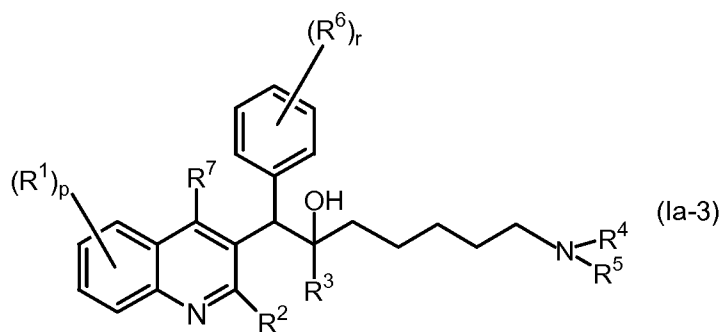
116



et farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt derav, en stereokjemisk isomer form derav, en tautomer form derav eller en N-oksidadform derav.

4. Anvendelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen med formel (Ia) eller (Ib) er en forbindelse som har følgende formel

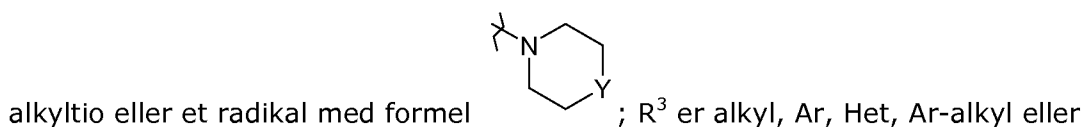
117

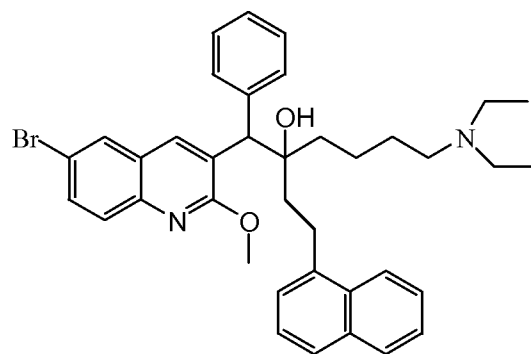
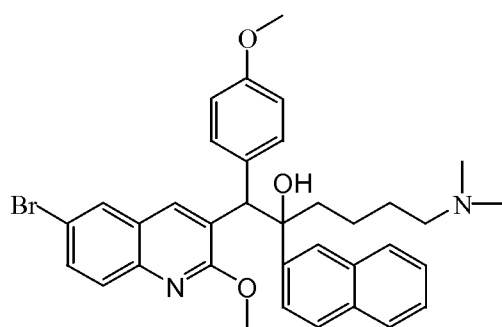
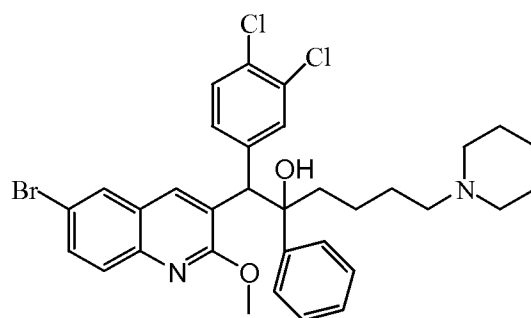
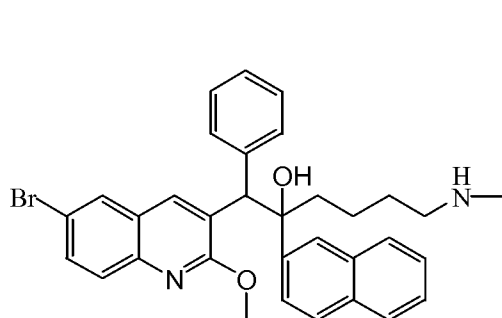
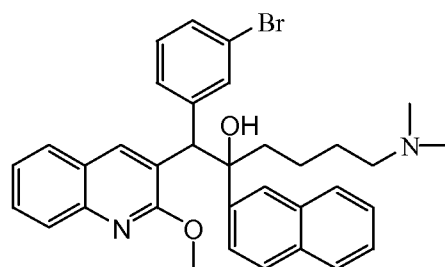
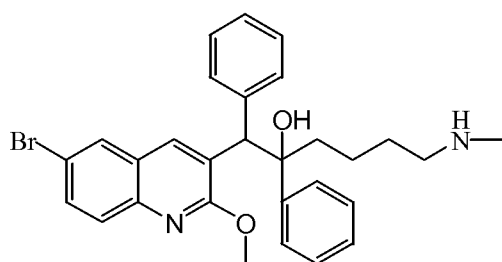
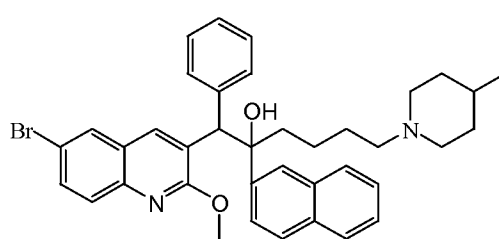
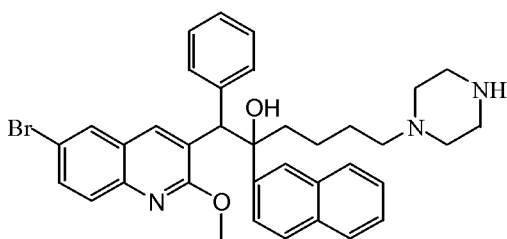
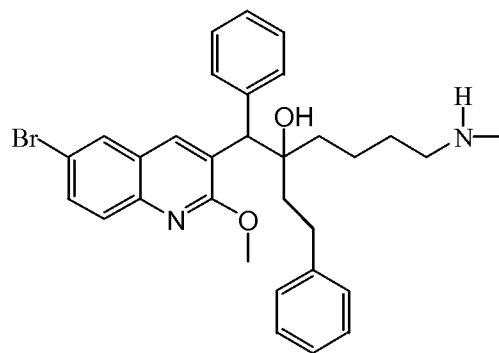
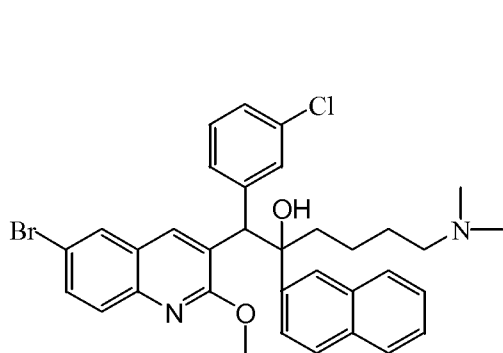


et farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt derav, en stereokjemisk isomer form derav, en tautomer form derav eller en N-oksidform derav.

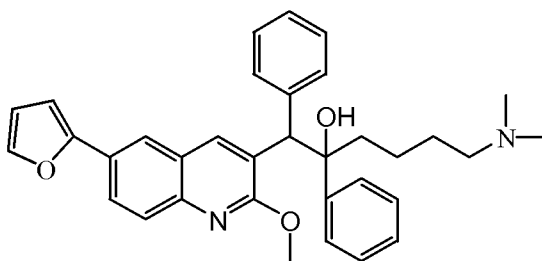
5. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori R^1 er hydrogen, halogen, Ar, Het eller alkyl.
- 5 6. Anvendelse ifølge krav 5, hvori R^1 er hydrogen, halogen, Ar eller Het.
7. Anvendelse ifølge krav 6, hvori R^1 er halogen eller Het.
8. Anvendelse ifølge krav 7, hvori R^1 er halogen.
9. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori p er lik 1.
- 10 10. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori R^2 er alkyloksy eller alkyltio.
11. Anvendelse ifølge krav 10, hvori R^2 er C_{1-4} alkyloksy.

12. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori R^3 er Ar, Het Ar-alkyl eller Het-alkyl.
13. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori R^3 er C_{1-4} alkyl, naftyl, fenyl valgfritt substituert med alkyl eller alkyloksy, pyridinyl, benzo[1,3]dioksolyl, $-CH_2-(CH_2)_n-R^{3a}$, hvori R^{3a} er cykloheksyl, fenyl, naftyl eller furanyl, hvor R^{3a} er valgfritt substituert med alkyl, og hvori n er 0 eller 1.
14. Anvendelse ifølge krav 13, hvori R^3 er naftyl eller fenyl.
15. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori R^4 og R^5 hver uavhengig er hydrogen eller C_{1-4} alkyl.
16. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvori R^4 og R^5 sammen og iberegnet N-atomet som de er bundet til, danner et radikal valgt fra gruppen bestående av pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl eller morfolinyl, valgfritt substituert med alkyl, amino eller mono-eller di(alkyl)amino.
17. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori R^6 er hydrogen eller halogen.
18. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16, hvori R^6 er hydrogen.
19. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori r er lik 1.
20. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori R^7 er hydrogen.
21. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori forbindelsen er en forbindelse i henhold til formel (Ia).
22. Anvendelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er en forbindelse med formel (Ia), hvori R^1 er hydrogen, halogen, alkyl, Ar eller Het; $p = 1$; R^2 er alkyloksy,





121

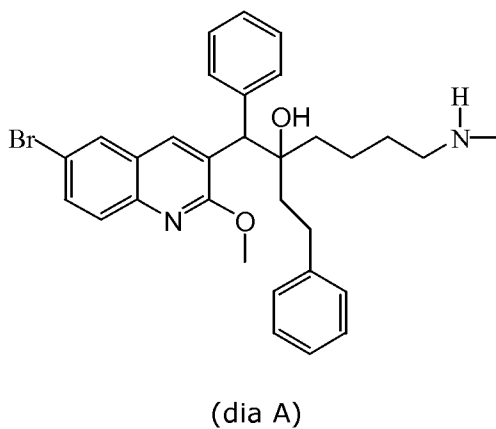
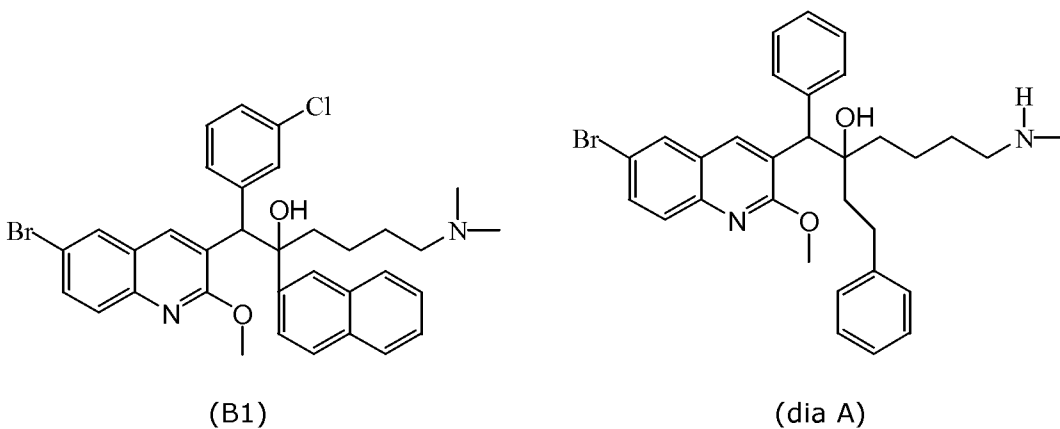
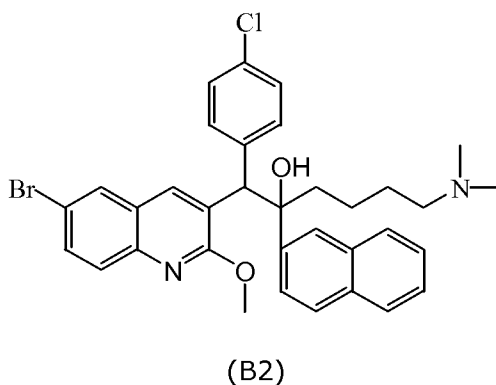
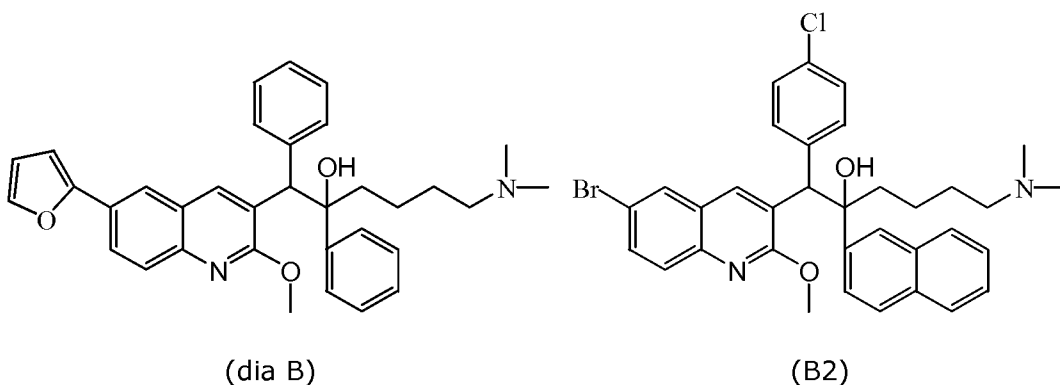


et farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt derav, en stereokjemisk isomer form derav, en tautomer form derav eller en N-oksidadform derav.

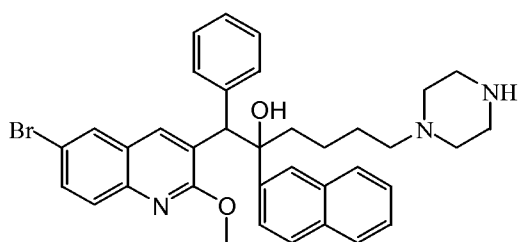
24. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori den bakterielle infeksjon er en infeksjon med en gram-positiv bakterie.

25. Anvendelse ifølge krav 24, hvori den gram-positive bakterie er *Staphylococcus aureus* eller *Streptococcus pneumoniae*.

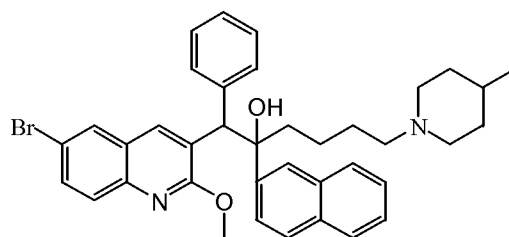
26. Forbindelse, hvori forbindelsen er valgt fra



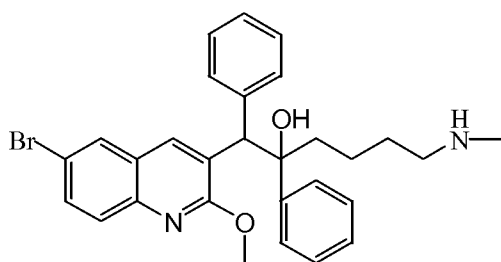
122



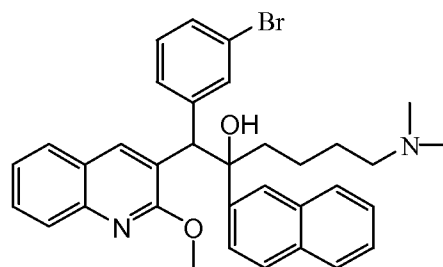
(dia b)



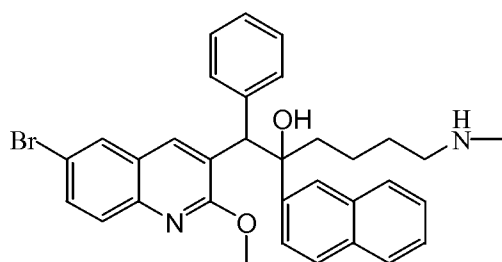
(B1)



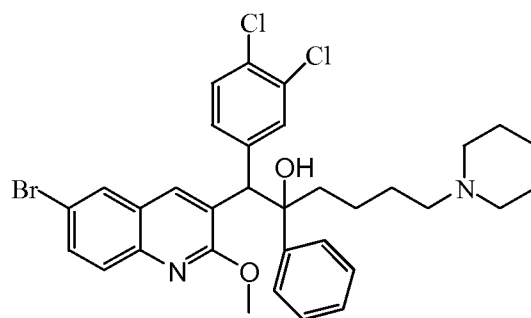
(dia B)



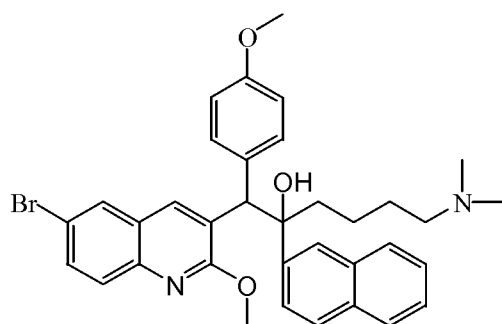
(B1)



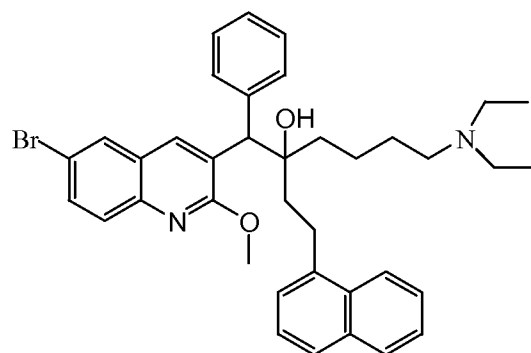
(dia B)



(dia B)

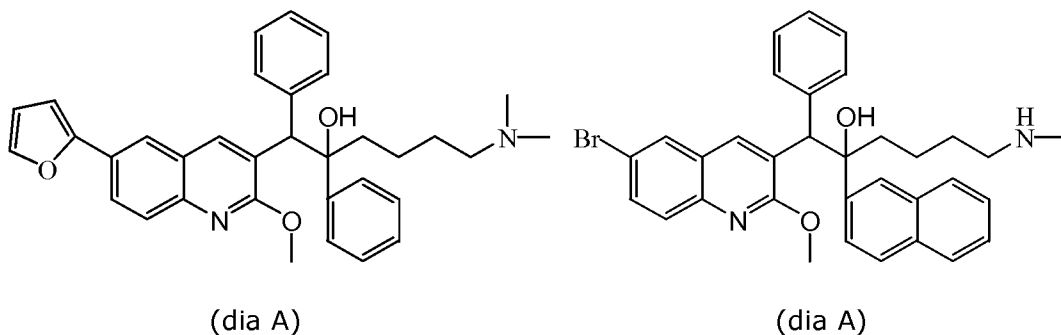


(B2)



(dia A)

123



et farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt derav, en tautomer form derav eller en N-oksidform derav.

27. Kombinasjon av (a) en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) som definert i et hvilket som helst av de foregående krav, og (b) ett eller flere andre
- 5 antibakterielle midler, forutsatt at disse andre antibakterielle midler er noe annet enn antimykobakterielle midler.

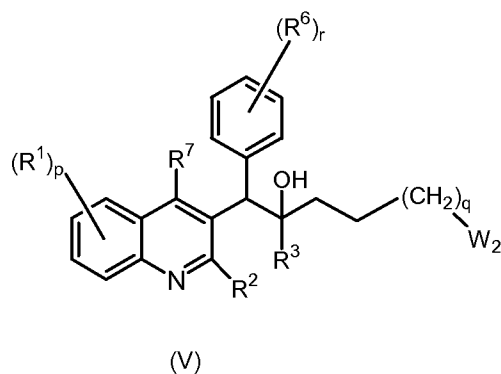
28. Farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og, som aktiv ingrediens, en terapeutisk effektiv mengde av (a) en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 26, og (b)
- 10 et eller flere andre antibakterielle midler forutsatt at disse andre antibakterielle midler er noe annet enn antimykobakterielle midler.

29. Anvendelse av en kombinasjon som krevet i krav 27 eller en farmasøytisk sammensetning som krevet i krav 28 for fremstilling av et medikament til behandling av en bakteriell infeksjon.

- 15 30. Produkt inneholdende (a) en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 26, og (b) ett eller flere andre antibakterielle midler, forutsatt at disse andre antibakterielle midler er noe annet enn antimykobakterielle midler, som et kombinert preparat for simultan, separat eller sekvensiell anvendelse i behandlingen av en bakteriell infeksjon.

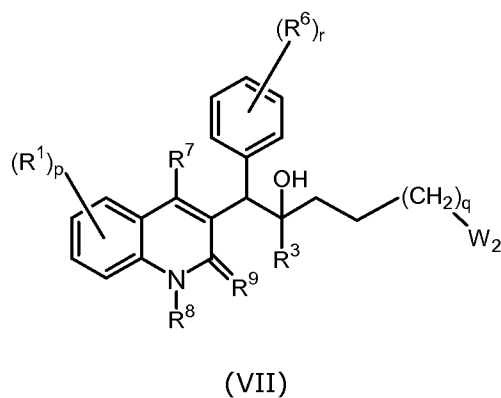
- 20 31. Forbindelse med formel

124



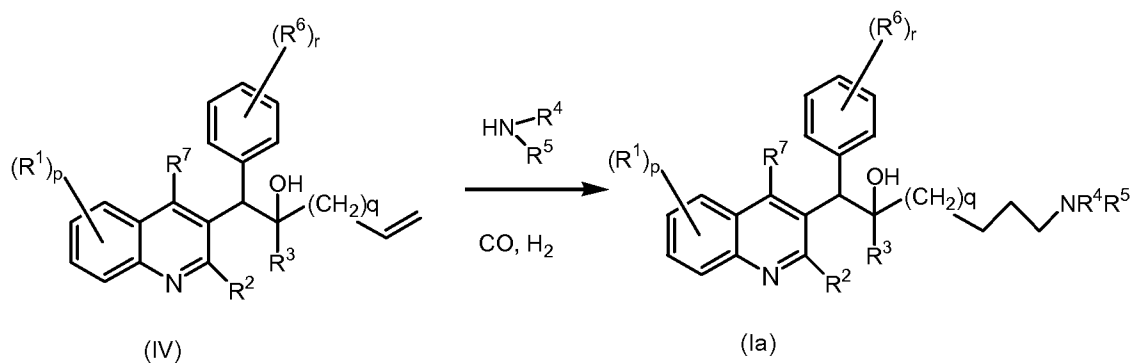
hvor W_2 representerer halogen, og R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , q , p og r er som definert i krav 1.

32. Forbindelse med formel



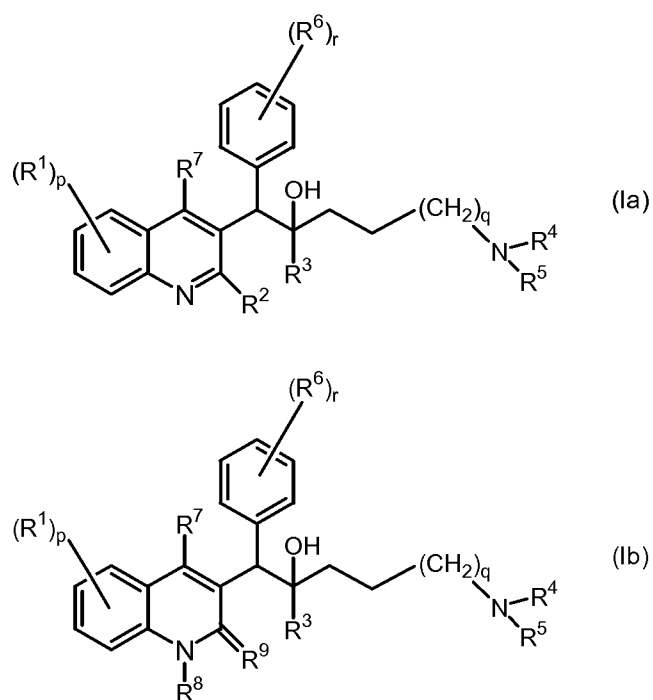
hvor W_2 representerer halogen, og R^1 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , q , p og r er som definert i krav 1.

33. Fremgangsmåte for å fremstille en forbindelse med formel (Ia), karakterisert ved at et mellomprodukt med formel (IV) omsettes med et passende amin med formel HNR^4R^5 i nærvær av CO og H_2 , en passende katalysator, valgfritt en andre katalysator, en passende ligand og et passende løsningsmiddel



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , p og r er som definert i krav 1, og hvor q er 0, 1 eller 2.

32. Forbindelse av formel (Ia) eller (Ib)



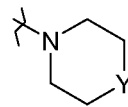
et farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt derav, en stereokjemisk isomer form derav, en tautomer form derav eller en N-oksidform derav, hvor

R^1 er hydrogen, halogen, halogenalkyl, cyano, hydroksy, Ar, Het, alkyl, alkyloksy, alkyltio, alkyloksyalkyl, alkyltioalkyl, Ar-alkyl eller di(Ar)alkyl;

p er et helt tall lik 1, 2, 3 eller 4;

R^2 er hydrogen, hydroksy, merkpto, alkyloksi, alkyloksialkyloksi, alkyltio,

mono- eller di(alkyl)amino eller et radikal med formel



, hvori Y er

CH_2 , O, S, NH eller *N*-alkyl;

R^3 er alkyl, Ar, Ar-alkyl, Het eller Het-alkyl;

5 q er et helt tall lik 1, 2 eller 3;

R^4 og R^5 hver uavhengig er hydrogen, alkyl eller benzyl; eller

10 R^4 og R^5 sammen og iberegnet N-atomet som de er bundet til, kan danne et radikal valgt fra gruppen bestående av pyrrolidinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, pyrrolyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, 2-imidazolinyl, 2-pyrazolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, piperidinyl, pyridinyl, piperazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, morfolinyl og tiomorfolinyl, valgfritt substituert med alkyl, halogen, halogenalkyl, hydroksy, alkyloksi, amino, mono- eller dialkylamino, alkyltio, alkyloksialkyl, alkyltioalkyl eller pyrimidinyl;

15 R^6 er hydrogen, halogen, halogenalkyl, hydroksy, Ar, alkyl, alkyloksi, alkyltio, alkyloksialkyl, alkyltioalkyl, Ar-alkyl eller di(Ar)alkyl; eller

to nærliggende R^6 -radikaler kan være tatt sammen og danner et toverdig radikal med formel $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;

r er et helt tall lik 1, 2, 3, 4 eller 5;

R^7 er hydrogen, alkyl, Ar eller Het;

20 R^8 er hydrogen eller alkyl;

R^9 er okso; eller

R^8 og R^9 sammen danner radikalet $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$;

25 alkyl er et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal med fra 1 til 6 karbonatomer; eller er et cyklisk mettet hydrokarbonradikal med fra 3 til 6 karbonatomer; eller er et cyklisk mettet hydrokarbonradikal med fra 3 til 6 karbonatomer bundet til et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal med fra 1 til 6 karbonatomer; hvori hvert karbonatom kan være valgfritt substituert med hydroksy, alkyloksi eller okso;

Ar er en homosyklus valgt fra gruppen bestående av fenyl, naftyl, acenaftyl, tetrahydronaftyl, hver homosyklus valgfritt substituert med 1, 2 eller 3 substituent, hver substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydroksy, halogen, cyano, nitro, amino, mono- eller dialkylamino, alkyl, halogenalkyl, alkyloksy, haloalkyloksy, karboksyl, alkyloksykarbonyl, aminokarbonyl, morfolinyl og mono- eller dialkylaminokarbonyl;

Het er en monocyklisk heterosyklus valgt fra gruppen bestående av *N*-fenoksy-piperidinyl, piperidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, tienyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl og pyridazinyl; eller en bicyklisk heterosyklus valgt fra gruppen bestående av kinolinyl, kinoksalinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzoksazolyl, benzisoksazolyl, benzotiazolyl, benzisotiazolyl, benzofuranyl, benzotienyl, 2,3-dihydrobenzo-[1,4]dioksinyll og benzo[1,3]dioksolyl; hver monocykliske og bicykliske heterosyklus kan valgfritt være substituert med 1, 2 eller 3 substituent, hver substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, hydroksy, alkyl, alkyloksy, og Ar-karbonyl;

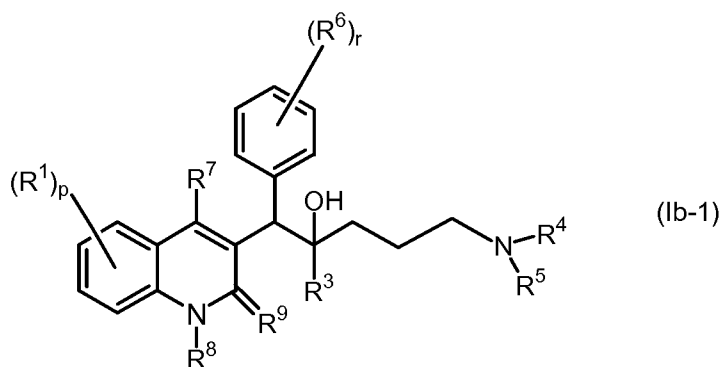
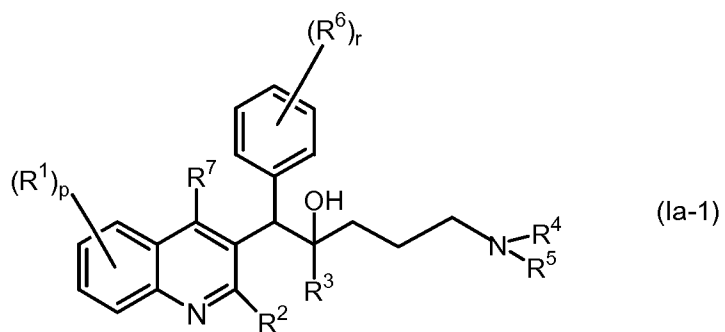
halogen er en substituent valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom og jod; og

halogenalkyl er et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal med fra 1 til 6 karbonatomer eller et cyklisk mettet hydrokarbonradikal med fra 3 til 6 karbonatomer eller et cyklisk mettet hydrokarbonradikal med fra 3 til 6 karbonatomer bundet til et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal med fra 1 til 6 karbonatomer; hvori ett eller flere karbonatomer er substituert med et eller flere halogenatomer,

for anvendelse ved fremstilling av et medikament til behandling av en bakteriell infeksjon forårsaket av *Staphylococci*, *Enterococci* eller *Streptococci*

33. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 32, hvori forbindelsen med formel (Ia) eller (Ib) er en forbindelse som har følgende formel

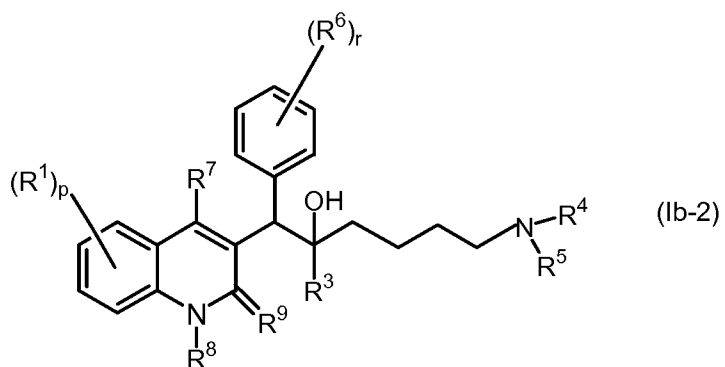
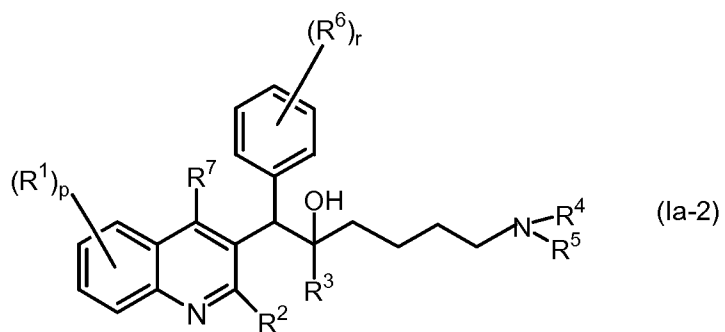
128



et farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt derav, en stereokjemisk isomer form derav, en tautomer form derav eller en N-oksidform derav.

34. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 32, hvori forbindelsen med formel (Ia) eller (Ib) er en forbindelse som har følgende formel

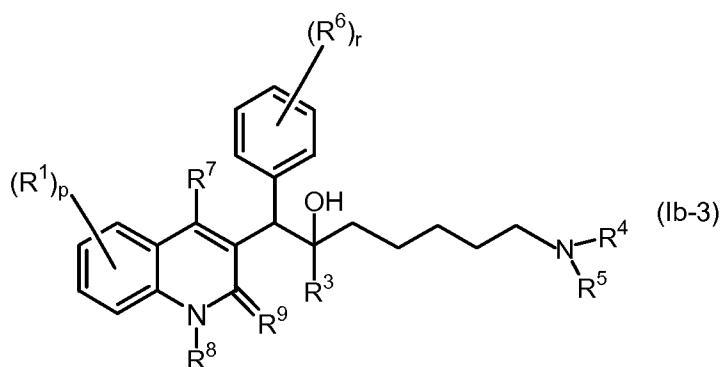
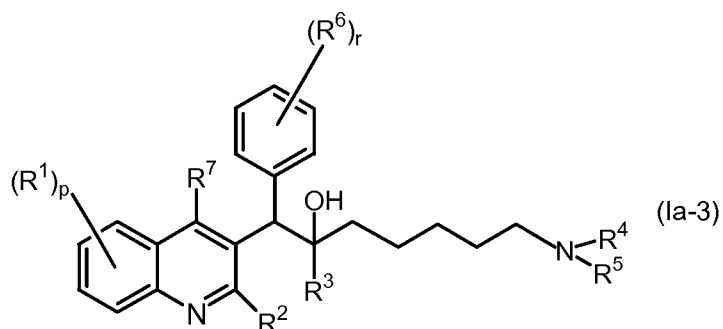
129



et farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt derav, en stereokjemisk isomer form derav, en tautomer form derav eller en N-oksidform derav.

35. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 32, hvori forbindelsen med formel (Ia) eller (Ib) er en forbindelse som har følgende formel

130



et farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt derav, en stereokjemisk isomer form derav, en tautomer form derav eller en N-oksidform derav.

36. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 32 - 35, hvori R^1 er hydrogen, halogen, Ar, Het eller alkyl.

5 37. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 36, hvori R^1 er hydrogen, halogen, Ar eller Het.

38. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 37, hvori R^1 er halogen eller Het.

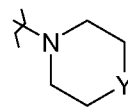
39. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 37, hvori R^1 er halogen.

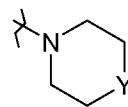
10 40. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 32 - 39, hvori p er lik 1.

41. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 32 - 40, hvori R^2 er alkylloksy eller alkyltio.

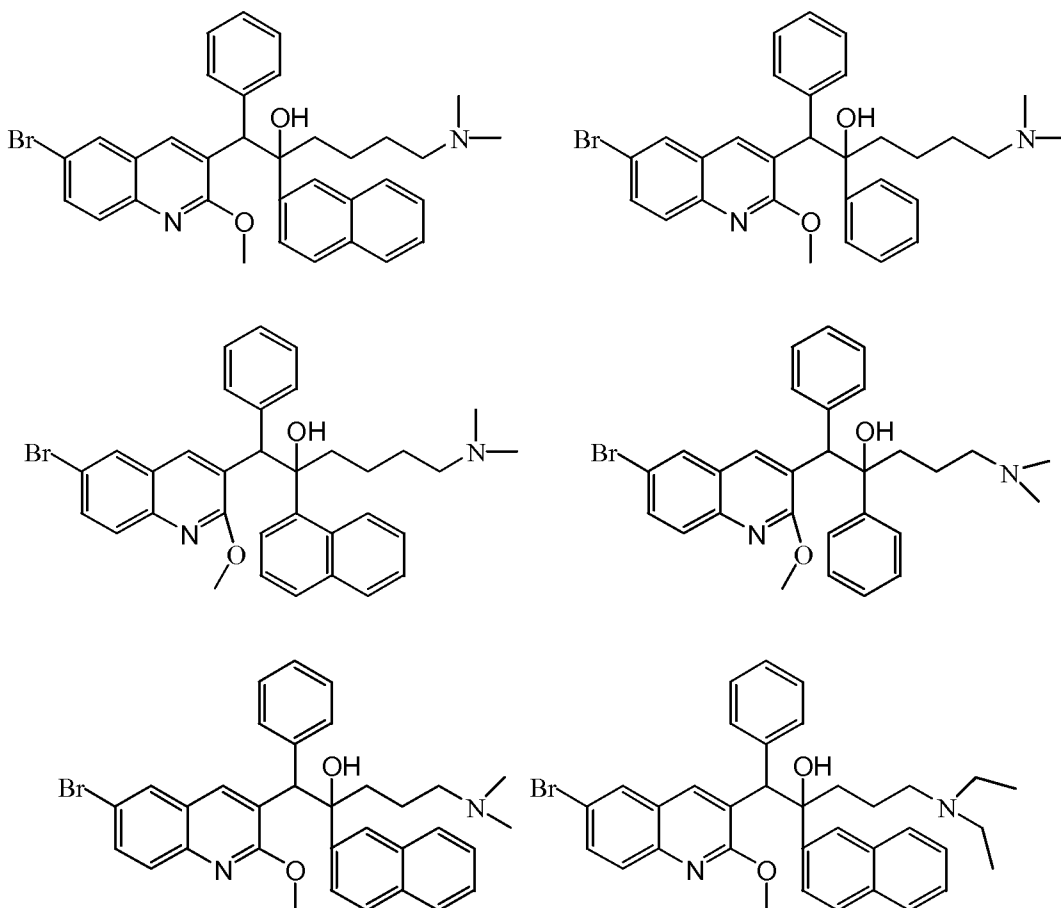
42. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 41, hvori R^2 er C_{1-4} alkylloksy.

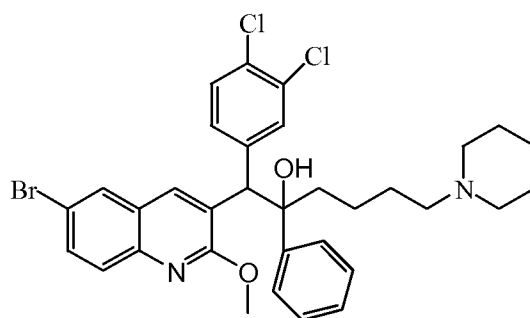
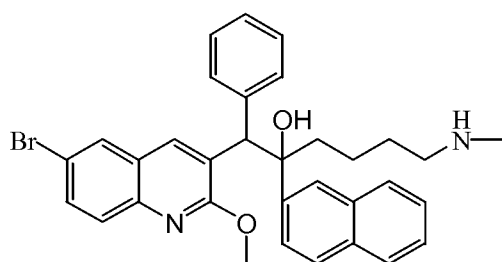
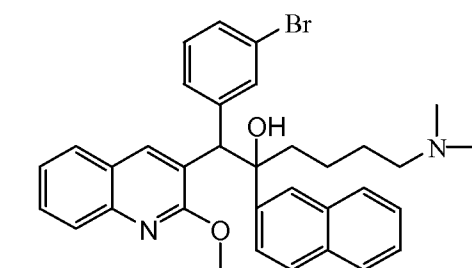
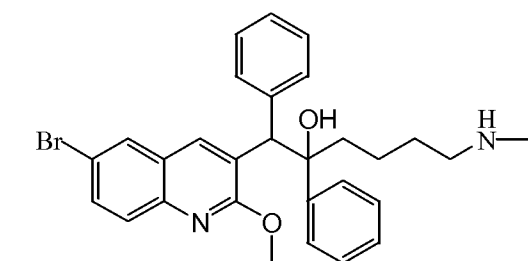
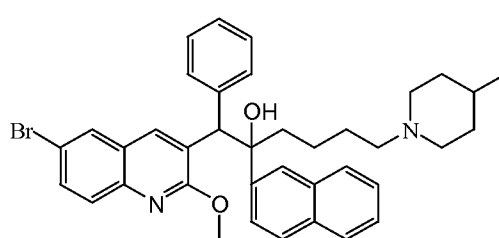
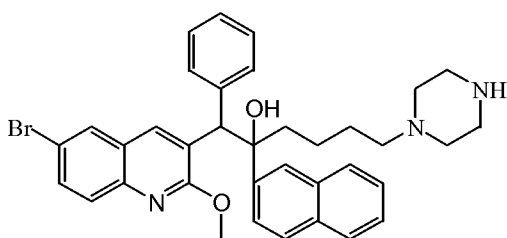
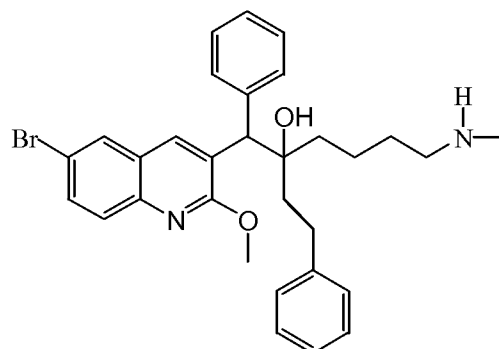
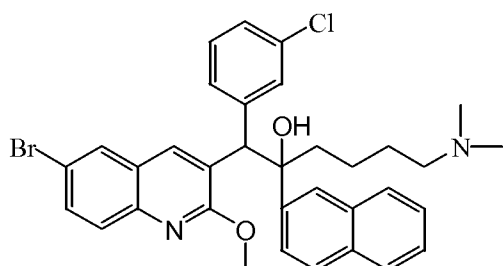
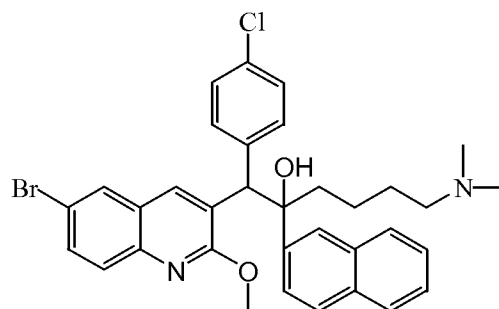
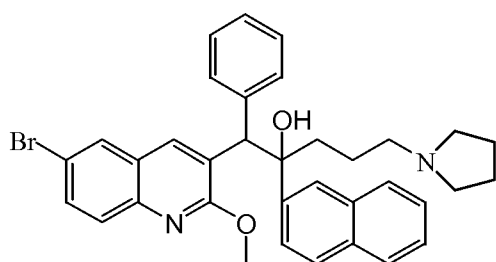
43. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 32 - 42, hvori R^3 er Ar, Het Ar-alkyl eller Het-alkyl.
44. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 32 til 42, hvori R^3 er C_{1-4} alkyl, naftyl, fenyl valgfritt substituert med alkyl eller alkyloksy, pyridinyl, benzo[1,3]dioksolyl, $-CH_2-(CH_2)_n-R^{3a}$, hvori R^{3a} er cykloheksyl, fenyl, naftyl eller furanyl, hvor R^{3a} er valgfritt substituert med alkyl, og hvori n er 0 eller 1.
45. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 44, hvori R^3 er naftyl eller fenyl.
46. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 32 - 45, hvori R^4 og R^5 hver uavhengig er hydrogen eller C_{1-4} alkyl.
47. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 32 til 45, hvori R^4 og R^5 sammen og iberegnet N-atomet som de er bundet til, danner et radikal valgt fra gruppen bestående av pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl eller morfolinyl, valgfritt substituert med alkyl, amino eller mono-eller di(alkyl)amino.
48. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 32 - 47, hvori R^6 er hydrogen eller halogen.
49. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 32 til 47, hvori R^6 er hydrogen.
50. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 32 - 49, hvori r er lik 1.
51. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 32 - 50, hvori R^7 er hydrogen.
52. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 32 - 51, hvori forbindelsen er en forbindelse i henhold til formel (Ia).
53. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 32, hvori forbindelsen er en forbindelse med formel (Ia), hvori R^1 er hydrogen, halogen, alkyl, Ar eller Het; p =

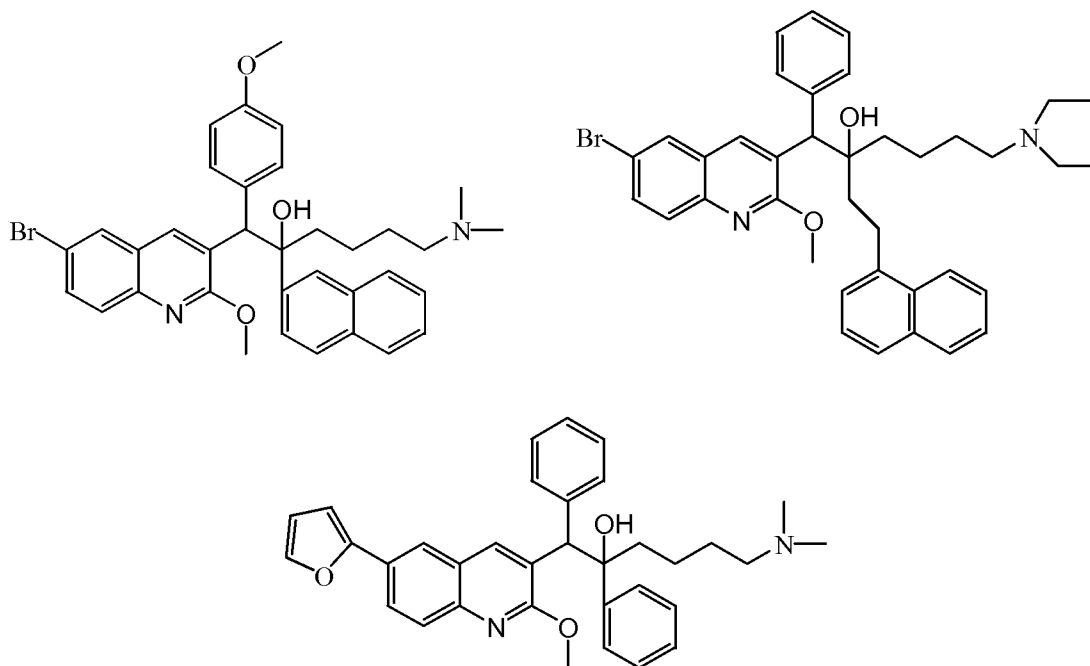


- 1; R^2 er alkyloksy, alkyltio eller et radikal med formel ; R^3 er alkyl, Ar, Het, Ar-alkyl eller Het-alkyl; $q = 1, 2$ eller 3 ; R^4 og R^5 hver uavhengig er hydrogen, alkyl eller benzyl; eller R^4 og R^5 sammen og iberegnet N-atomet som de er bundet til, danner et radikal valgt fra gruppen bestående av pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl eller morfolinyl, valgfritt substituert med alkyl eller mono- eller di(alkyl)amino; R^6 er hydrogen, halogen, alkyloksy, alkyl eller fenyl valgfritt substituert med alkyloksy; r er lik 1 eller 2; R^7 er hydrogen.

54. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 32, hvori forbindelsen er valgt fra følgende forbindelser







et farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt derav, en stereokjemisk isomer form derav, en tautomer form derav eller en N-oksidadform derav.

55. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 32 - 54, hvori den bakterielle infeksjon er en infeksjon med en gram-positiv bakterie.

5 56. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 55, hvori den gram-positive bakterie er *Staphylococcus aureus* eller *Streptococcus pneumoniae*.