



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **329026**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 451/06 (2006.01)

A61K 45/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 11/14 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/32 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

m flere

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20042294	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2002.11.06 PCT/US02/35539
(22)	Inng.dag	2004.06.04	(85)	Videreføringsdag	2004.06.04
(24)	Løpedag	2002.11.06	(30)	Prioritet	2001.11.07, US, 333284
(41)	Alm.tilgj	2004.07.15			
(45)	Meddelt	2010.08.02			

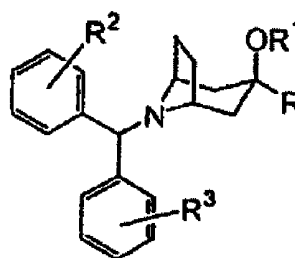
(73)	Innehaver	Schering Corp, 2000 Galloping Hill Road, US-NJ07033-0530 KENILWORTH, USA
(72)	Oppfinner	Deen Tulshian, 4 Saddle Ridge Drive, US-NJ08833 LEBANON, USA Ginny D Ho, 42 Chestnut Hill Drive, US-NJ07974 MURRAY HILL, USA Fay W Ng, 560 Riverside Drive, Apt 15D, US-NY10027 NEW YORK, USA
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vik, 0118 OSLO, Norge

(54) **Benevnelse** **Heteroarylderivater, farmasøytiske preparater som omfatter forbindelsene og eventuelt forbindelsene sammen med ett eller flere andre midler, samt anvendelse av forbindelsene eventuelt sammen med andre midler til fremstilling av preparater for behandling av hoste, smerte, angst, astma, depresjon eller alkoholmisbruk**

(56) **Anførte publikasjoner** WO 0107050 A

(57) **Sammendrag**

Nye forbindelser med formel (I) hvor R er eventuelt substituert heteroaryl; R¹ er H eller C₁-C₆-alkyl; og R² og R³ er -CH₃, -OCH₃ eller halogen; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, farmasøytiske preparater derav, og anvendelsen av de nevnte forbindelser ved behandling av smerte, angst, hoste, astma, depresjon og alkoholmisbruk er beskrevet.



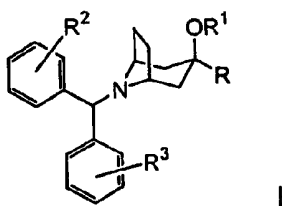
Foreliggende oppfinnelse angår nociceptinreseptor ORL-1-agonistiske 8-(bis-(halofenyl)metyl)-3-heteroaryl-8-azabisyklo-[3.2.1]oktan-3-oler og derivater derav. Videre angår oppfinnelsen farmasøytiske preparater som omfatter forbindelsene og kombinasjoner av de krevde forbindelser med andre midler. Endelig angår oppfinnelsen anvendelse av forbindelsene eventuelt sammen med andre midler til fremstilling av preparater for behandling av hoste, smerte, angst, astma, depresjon eller alkoholmisbruk.

Bakgrunn

8-(bis-(halofenyl)metyl)-3-heteroaryl-8-azabisyklo-[3.2.1]oktan-3-oler ble generisk, men ikke spesifikt, beskrevet i US 6 262 066 B1 og WO 01/07050 som anvendelige ved behandling av hoste, smerte, angst, astma, alkoholmisbruk eller depresjon. Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse representerer en utvelgelsesoppfinnelse i forhold til US 6 262 066 B1 og WO 01/07050.

Sammendrag av oppfinnelsen

Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er representert ved formel I



eller farmasøytisk akseptable salter derav, hvor

R er R4-heteroaryl eller , hvor heteroaryl

representerer sykliske, aromatiske grupper med 5 eller 6 atomer eller bisykliske grupper med 9 til 10 atomer, som har 1, 2 eller 3 heteroatomer som er uavhengig valgt fra O, S eller N, nevnte heteroatom(er) avbryter en karbosyklisk ringstruktur og har et tilstrekkelig antall delokaliserte pi-elektroner til å gi aromatisk karakter, forutsatt at ringene ikke inneholder ytterligere

oksygen- og/eller svovelatomer, og hvor nitrogenatomer kan danne et N-oxid;

R1 er H eller C1-C6-alkyl;

R2 og R3 er uavhengig valgt fra gruppen som består av
5 -CH₃, -OCH₃, fluor, klor, brom og jod;

R4 er 1-4 substituenten som er uavhengig valgt fra gruppen som består av H, halogen, (C1-C6)-alkyl, -CN, -CF₃, -OCF₃, -(CH₂)_n-OR₅, -(CH₂)_n-NR₅R₆, -(CH₂)_n-NHSO₂R₅, -(CH₂)_n-NH(CH₂)₂NR₅R₆, -(CH₂)_n-NHC(O)NR₅R₇, -(CH₂)_n-NH(CH₂)₂OR₅ og 1-
10 piperazinyl;

n er 0, 1, 2 eller 3;

R5 og R6 er uavhengig valgt fra gruppen som består av H og C1-C3-alkyl; og

R7 er H, C1-C3-alkyl eller amino(C1-C3)-alkyl.

15 I et annet aspekt angår oppfinnelsen et farmasøytisk preparat som omfatter minst én forbindelse med formel I og en farmasøytisk akseptabel bærer.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er agonister av ORL-1-reseptoren, og i et annet aspekt angår derfor
20 oppfinnelsen en anvendelse av forbindelsene til fremstilling av preparater for behandling av smerte, angst, hoste, astma, alkoholmisbruk eller depresjon. Behandlingen omfatter å administrere til et pattedyr med behov for slik behandling, en effektiv mengde av minst én forbindelse med formel I.

25 I et annet aspekt angår oppfinnelsen en anvendelse av forbindelsene til fremstilling av preparater for behandling av hoste. Behandlingen omfatter å administrere til et pattedyr med behov for slik behandling: (a) en effektiv mengde av minst én forbindelse med formel I; og (b) en effektiv mengde av ytterligere ett eller flere midler for behandling av hoste, allergi
30 eller astmasymptomer, valgt fra gruppen som består av: anti-histaminer, 5-lipoksygenaseinhibitorer, leukotrieninhibitorer, H₃-inhibitorer, β-adrenerge reseptoragonister, xantinderivater, α-adrenerge reseptoragonister, mastcellestabilisatorer, anti-tussiva, ekspektorantia, NK₁-, NK₂- og NK₃-tachykininreseptor-antagonister og GABA_B-agonister.

I ytterligere et aspekt angår oppfinnelsen et farmasøytisk preparat som omfatter minst én forbindelse med formel I og ett eller flere midler for behandling av hoste, allergi eller

astmasymptomer, valgt fra gruppen som består av: antihistaminer, 5-lipoksygenaseinhibitorer, leukotrieninhibitorer, H₃-inhibitorer, β -adrenerge reseptoragonister, xantinderivater, α -adrenerge reseptoragonister, mastcellestabilisatorer, antitussiva, ekspektorantia, NK₁-, NK₂- og NK₃-tachykininreseptorantagonister og GABA_B-agonister, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

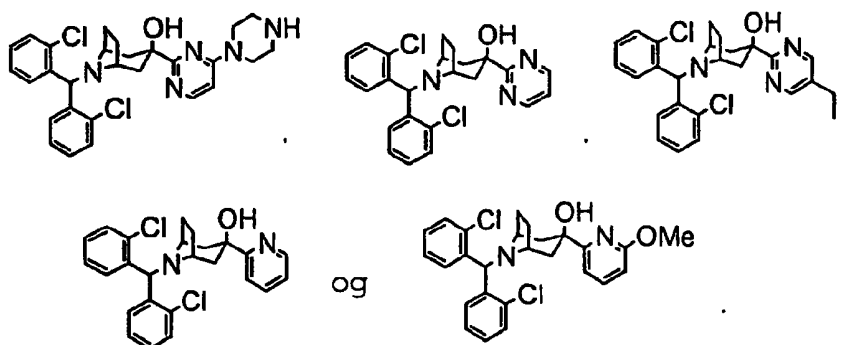
Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Med henvisning til formel I ovenfor er foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen de hvor R² og R³ er i 2-stillingen på fenylringene. Forbindelser hvor samme halogenatom er valgt for både R² og R³, er også foretrukket. Forbindelser hvor R² er klor og R³ er klor, er mer foretrukket, og forbindelser hvor R² er 2-klor og R³ er 2-klor, er mest foretrukket.

Forbindelser hvor R er R⁴-heteroaryl, hvor heteroaryl er pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, imidazolyl, pyrazolyl, tienyl, furanyl, tiazolyl eller indolyl, spesielt 2-pyridyl eller 2-pyrimidinyl, er også foretrukket. Foretrukne definisjoner av R⁴ er hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl, -OR⁵ og 1-piperazinyl. Mer foretrukne definisjoner av R er 2-pyrimidinyl, 5-etyl-2-pyrimidinyl, 4-(1-piperazinyl)-2-pyrimidinyl, 2-pyridyl og 6-metoksy-2-pyridyl.

R¹ er fortrinnsvis H eller -CH₃, hvor H er mer foretrukket.

De følgende forskjellige forbindelser er spesielt foretrukket:



En foretrukket indikasjon for forbindelser med formel I er for behandling av hoste.

Om ikke annet er angitt, blir de følgende betegnelser slik de er brukt her, brukt som definert nedenfor:

halo representerer fluor, klor, brom og jod;

heteroaryl representerer sykliske, aromatiske grupper
 5 med 5 eller 6 atomer eller bisykliske grupper med 9 til
 10 atomer, som har 1, 2 eller 3 heteroatomer som er uavhengig
 valgt fra O, S eller N, nevnte heteroatom(er) avbryter en karbo-
 sykklisk ringstruktur og har et tilstrekkelig antall delokaliserte
 pi-elektroner til å gi aromatisk karakter, forutsatt at ringene
 10 ikke inneholder ytterligere oksygen- og/eller svovelatomer.
 Nitrogenatomer kan danne et N-oksid. Alle regioisomerer er tatt
 med i betraktning, for eksempel 2-pyridyl, 3-pyridyl og 4-pyri-
 dyl. Typiske 6-leddede heteroarylgrupper er pyridyl, pyrimidinyl,
 pyrazinyl, pyridazinyl og N-oksidene derav. Typiske 5-leddede
 15 heteroarylringer er furyl, tienyl, pyrrolyl, tiazolyl, isotia-
 zolyl, imidazolyl, pyrazolyl og isoksazolyl. Typiske bisykliske
 grupper er benzokondenserte ringsystemer som er avledet fra
 heteroarylgruppene som er oppgitt ovenfor, for eksempel kinolyl,
 ftalazinyl, kinazolinyl, benzofuranyl, benzotienyl og indolyl.
 20 Heteroarylringen kan være substituert med 1-4 R^4 -grupper, hvor
 hvilke som helst av de tilgjengelige substituerbare karbon- eller
 nitrogenatomer i nevnte heteroarylgruppe kan være valgfritt og
 uavhengig substituert.

Visse forbindelser ifølge oppfinnelsen kan foreligge i
 25 forskjellige stereoisomere former (for eksempel enantiomerer,
 diastereoisomerer og atropisomerer). Oppfinnelsen omfatter alle
 slike stereoisomerer, både i ren form og i blanding, inkludert
 racemiske blandinger.

Visse forbindelser er sure av natur, for eksempel de
 30 forbindelser som har en karboksylgruppe eller fenolisk hydroksyl-
 gruppe. Disse forbindelsene kan danne farmasøytisk akseptable
 salter. Eksempler på slike salter kan omfatte natrium-, kalium-,
 kalsium-, aluminium-, gull- og sølvsalter. Også salter som er
 dannet med farmasøytisk akseptable aminer som ammoniakk, alkyl-
 35 aminer, hydroksyalkylaminer, N-metylglukamin og lignende, er tatt
 med i betraktning.

Visse basiske forbindelser danner også farmasøytisk
 akseptable salter, for eksempel syreaddisjonssalter. For eksempel
 kan pyridonitrogenatomer danne salter med sterk syre, mens for-

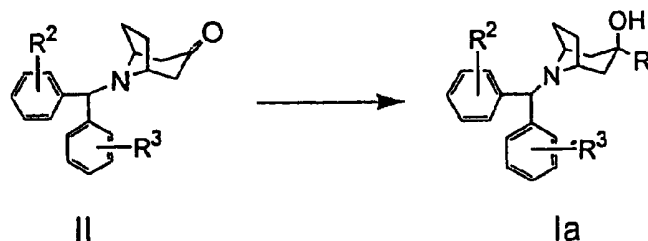
bindelser som har basiske substituentter som aminogruupper, også danner salter med svakere syrer. Eksempler på egnede syrer for saltdannelse er salt-, svovel-, fosfor-, eddik-, sitron-, oksal-, malon-, salisyl-, eple-, fumar-, rav-, askorbin-, malein-,
 5 metansulfonsyre og andre mineral- og karboksylsyrer som er velkjente for den fagkyndige. Saltene fremstilles ved å bringe den frie baseformen i kontakt med en tilstrekkelig mengde av den ønskede syre for å danne et salt på vanlig måte. De frie baseformene kan gjendannes ved å behandle saltet med en egnet fortynnet, vandig baseløsning, så som fortynnet, vandig NaOH,
 10 kaliumkarbonat, ammoniakk og natriumbikarbonat. De frie baseformene skiller seg noe fra deres respektive saltformer med hensyn til visse fysikalske egenskaper, så som løselighet i polare løsningsmidler, men syre- og basesaltene er ellers ekvivalente med deres respektive frie baseformer for formål ifølge oppfinnelsen.

Alle slike syre- og basesalter er ment å være farmasøytisk akseptable salter som er innenfor oppfinnelsens omfang, og alle syre- og basesalter betraktes som ekvivalente med de frie
 20 former av de korresponderende forbindelser for formål ifølge oppfinnelsen.

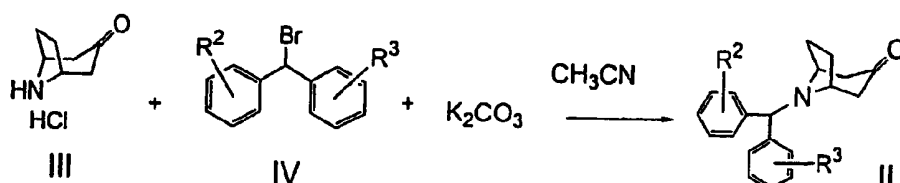
Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved kjente metoder fra utgangsmaterialer som enten er kjent innen faget eller som kan fremstilles ved metoder som er kjent innen
 25 faget.

En typisk metode for fremstilling av forbindelsene med formel Ia hvor R^1 er H, omfatter å omsette et 8-[bis-(halofenyl)-metyl]-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-on med formel II med et litiumderivat av et heteroaryl:

30



Utgangsmaterialet med formel II kan fremstilles i henhold til følgende reaksjonsskjema:



Forbindelsen med formel II kan fremstilles ved alkylering av piperidinderivat III med difenylbrommetanderivat IV i nærvær av en base som K_2CO_3 , i et løsningsmiddel som CH_3CN , ved 80 °C. Forbindelser med formlene III og IV er kjente eller kan fremstilles ved kjente metoder.

Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse og preparative utgangsmaterialer derav som er eksemplifisert nedenfor, må ikke betraktes som en begrensning av oppfinnelsens omfang.

De følgende løsningsmidler og reagenser angis her ved de oppgitte forkortelser: tetrahydrofuran (THF); etanol (EtOH); metanol (MeOH); etylacetat (EtOAc); litiumdiisopropylamid (LDA); trietylamin (Et_3N) og N,N-dimetylformamid (DMF). Romtemperatur er forkortet til RT.

Fremstilling 1

8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-on-hydrokloridsalt



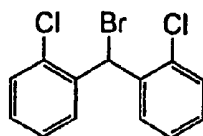
Sett α -kloretylchlorformiat (15,4 g, 108 mmol) dråpevis til en løsning av tropinon (10 g, 71,84 mmol) i diklorethan (200 ml) ved 0 °C. Oppvarm reaksjonen til tilbakeløp i 2 timer. Avdamp løsningsmidlet, hvilket gir et brunt residuum. Oppløs residuet i MeOH (200 ml) og oppvarm det til tilbakeløp i 2 timer. Avdamp MeOH og omrør det faste stoff i EtOAc, filtrer, oppsamle det faste stoff og vask med eter, hvilket gir produktet (7 g). Det rå produkt ble benyttet uten ytterligere rensing. 1H NMR

(CDCl₃) δ 4,45 (s, br, 2H), 3,35 (dd, 2H), 2,58 (d, 2H), 2,49 (dd, 2H), 2,0 (m, 2H).

Fremstilling 2

Bis(2-klorfenyl)brommetan

5



10

Trinn 1:

Sett NaBH₄ (1,5 g, 39,82 mmol) til en løsning av 2,2'-diklorbenzofenon (5 g, 19,9 mmol) i MeOH (40 ml) ved RT og omrør i 2 timer. Stans reaksjonen med H₂O, nøytraliser med 1 N HCl og fjern MeOH. Ekstraher residuet med EtOAc, vask med mettet, vandig natriumkloridløsning, tørk over MgSO₄ og konsentrer, hvilket gir den ønskede forbindelse (5 g) i form av et hvitt, fast stoff som ble benyttet i reaksjonen i neste trinn uten rensing. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,45 (m, 4H), 7,35 (m, 4H), 6,60 (d, 1H), 2,58 (d, 1H, OH).

20

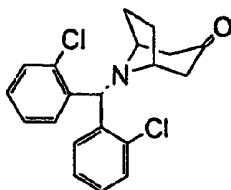
Trinn 2:

Behandle produktet fra trinn 1 (20,36 g, 80,47 mmol) i CH₂Cl₂ med SOBr₂ (30,11 g, 144,85 mmol) ved 0 °C og omrør det ved RT over natten. Stans reaksjonen med is og NaHCO₃ (vandig), ekstraher med CH₂Cl₂, tørk og filtrer. Fjern løsningsmidlet, hvilket gir det ønskede bromid (23,6 g). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,6 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,13 (m, 4H), 7,0 (s, 1H).

30

Fremstilling 3

8-[bis(2-klorfenyl)metyl]-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-on

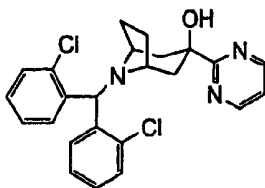


35

Oppvarm en blanding av produktene fra fremstilling 1 (26 g, 161 mmol) og fremstilling 2 (53 g, 168 mmol) og K_2CO_3 (110 g, 796 mmol) i vannfritt CH_3CN (410 ml) til 80 °C i 80 timer. Avkjøl reaksjonsblandingen til RT og filtrer. Avdamp løsnings-
 5 midlet og rens det faste stoff med flashkolonnekromatografi (4%, 7% EtOAc/heksan), hvilket gir den ønskede forbindelse. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,9 (d, 2H), 7,3 (m, 4H), 7,2 (m, 2H), 5,7 (s, 1H), 3,35 (s, br, 2H), 2,7 (dd, 2H), 2,3 (m, 2H), 2,2 (d, 2H), 1,65 (dd, 2H).

Eksempel 1

8-[bis(2-klorfenyl)metyl]-3-(2-pyrimidinyl)-8-azabisyklo[3.2.1]-
oktan-3-ol



Trinn 1: 2-tributylstannylpyrimidin

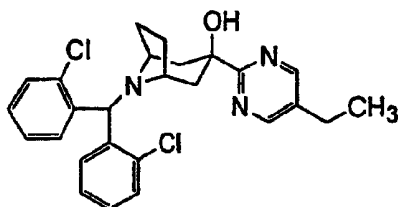
Fremstill denne forbindelsen i henhold til prosedyren som er beskrevet av Sandosham et al., Tetrahedron (1994), 50, 275-284). Fremstill nylaget LDA fra diisopropylamin (25 ml, 178 mmol) og n-BuLi (2,5 M, 70 ml, 175 mmol) i THF (230 ml).
 25 Behandle LDA-løsningen dråpevis med en løsning av tributyltinnhydrid (142 ml, 156 mmol) i THF (30 ml) ved 0 °C og omrør i ytterligere 15 minutter etter fullført tilsetning. Avkjøl reaksjonsblandingen til -78 °C, tilsett en løsning av 2-klorpyrimidin
 30 (15 g, 131 mmol) i THF (100 ml) dråpevis og omrør reaksjonsblandingen i 3 timer ved -78 °C, la deretter reaksjonsblandingen oppvarmes til 0 °C i løpet av en tidsperiode på 30 minutter. Hell reaksjonsblandingen i mettet, vandig NH_4Cl og ekstraher med EtOAc. Kombiner de organiske sjikt, tørk og konsentrer. Rens
 35 residuet med kolonnekromatografi, hvilket gir den ønskede forbindelse i form av en lysegul olje. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,65 (d, 2H), 7,1 (t, 1H), 1,6 (m, 6H), 1,3 (m, 6H), 1,1 (m, 6H), 0,85 (t, 9H).

Trinn 2:

Sett n-BuLi (2,5 M i heksan, 16,5 ml, 41,2 mmol) dråpevis til løsningen av produktet fra trinn 1 (15 g, 40,6 mmol) i THF (80 ml) ved -78 °C og hold reaksjonen ved denne temperatur i 45 minutter. Sett en løsning av produktet fra fremstilling 3 (6 g, 16,7 mmol) i THF (30 ml) dråpevis til denne løsning og omrør reaksjonsblandingen i ytterligere 3 timer ved -78 °C. Oppvarm reaksjonsblandingen til RT i løpet av en tidsperiode på 1,5 time. Hell reaksjonsblandingen på mettet, vandig NH₄Cl og ekstraher med EtOAc. Kombiner de organiske sjikt, tørk og konsentrer. Rens residuet med kolonnekromatografi, hvilket gir tittelforbindelsen i form av et lett, hvitt, fast stoff. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,75 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,20 (t, 1H), 7,15 (m, 2H), 5,59 (s, 1H), 4,86 (s, 1H, OH), 3,20 (m, br, 2H), 2,60 (dd, 2H), 2,40 (dd, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,68 (d, 2H).

Eksempel 2

8-[bis(2-klorfenyl)metyl]-3-(5-etyl-2-pyrimidinyl)-8-azabisyklo-[3.2.1]oktan-3-ol



Trinn 1: 5-etyl-2-tributylstannylpyrimidin

Ved bruk av prosedyren som er beskrevet i eksempel 1, trinn 1, anvend LDA, tributyltinnhydrid (23,8 g, 81,78 mmol) og 2-klor-5-etylpyrimidin (10 g, 70 mmol) for å oppnå den ønskede forbindelse (6 g). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,55 (s, 2H), 2,60 (q, 2H), 1,55 (m, 6H), 1,35 (m, 6H), 1,25 (t, 3H), 1,15 (t, 6H), 0,85 (t, 9H).

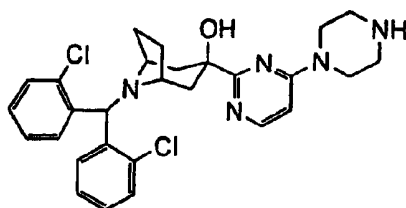
Trinn 2:

Sett n-BuLi (2,5 M, 6,5 ml, 16,33 mmol) dråpevis til løsningen av produktet fra trinn 1 (5,9 g, 14,85 mmol) i THF ved -78 °C og hold reaksjonen ved -78 °C i 30 minutter. Sett produktet fra fremstilling 3 (5,34 g, 14,85 mmol) til dette. Oppvarm reaksjonsblandingen til RT i løpet av en tidsperiode på 1,5 time. Hell reaksjonsblandingen på mettet, vandig NH₄Cl og ekstraher med EtOAc. Kombiner de organiske sjikt, tørk og konsentrer. Rens residuet med kolonnekromatografi, hvilket gir tittelforbindelsen i form av et lett, hvitt, fast stoff. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,75 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,20 (t, 1H), 7,15 (m, 2H), 5,59 (s, 1H), 4,86 (s, 1H, OH), 3,20 (m, br, 2H), 2,60 (dd, 2H), 2,40 (dd, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,68 (d, 2H).

sjonsblandingen langsomt til RT og omrør ved RT over natten. Hell reaksjonsblandingen i mettet, vandig NH_4Cl og ekstraher med EtOAc . Kombiner de organiske sjikt, tørk og konsentrer. Rens residuet med kolonnekromatografi, hvilket gir tittelforbindelsen i form av et hvitt, fast stoff. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,6 (s, 2H), 8,0 (d, 2H), 7,25 (m, 4H), 7,15 (m, 2H), 5,6 (s, 1H), 4,85 (s, 1H, OH), 3,2 (s, br, 2H), 2,65 (q, 2H), 2,60 (d, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,65 (d, 2H), 1,30 (t, 3H).

10 Eksempel 3

8-[bis(2-klorfenyl)metyl]-3-[4-(1-piperazinyl)-2-pyrimidinyl]-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-ol



20

Trinn 1: 4-klor-2-tributylstannylpyrimidin

Ved bruk av prosedyren som er beskrevet i eksempel 1, trinn 1, anvend LDA, tributyltinnhydrid (10,8 g, 37,2 mmol) og 2,4-diklorpyrimidin (5,2 g, 34,9 mmol) for å oppnå den ønskede forbindelse (6,3 g). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,52 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 1,58 (m, 6H), 1,30 (q, 6H), 1,18 (t, 6H), 0,86 (t, 9H).

Trinn 2: 8-[bis(2-klorfenyl)metyl]-3-(4-klor-2-pyrimidinyl)-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-ol

30 Sett $n\text{-BuLi}$ (2,5 M, 8,0 ml, 20,0 mmol) dråpevis til løsningen av produktet fra trinn 1 (6,3 g, 16,2 mmol) i THF (30 ml) ved -78°C og hold reaksjonen ved denne temperatur i 30 minutter. Sett produktet fra fremstilling 3 (4,0 g, 11,1 mmol) til dette. Oppvarm reaksjonsblandingen langsomt til RT og omrør ved RT over natten. Hell reaksjonsblandingen i mettet, vandig NH_4Cl og ekstraher med EtOAc . Kombiner de organiske sjikt, tørk og konsentrer. Rens residuet med kolonnekromatografi, hvilket gir tittelforbindelsen i form av et lysebrunt stoff. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,61 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,25 (m, 5H), 7,12 (m, 2H),

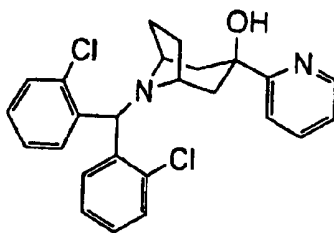
5,65 (s, 1H), 4,33 (s, 1H, OH), 3,18 (s, br, 2H), 2,58 (dd, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,65 (d, br, 2H).

Trinn 3:

5 Sett piperazin (20 mg, 0,23 mmol) til en løsning av produktet fra trinn 2 (25 mg, 0,05 mmol) i EtOH (4 ml) ved RT. Omrør reaksjonsblandingen ved 80 °C over natten. Ekstraher og rens, hvilket gir tittelforbindelsen (20 mg). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,24 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,22 (t, 2H), 7,10 (t, 2H), 6,33 (d, 1H), 5,64 (s, 1H), 3,67 (s, br, 4H), 3,15 (s, br, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,59 (dd, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), d 1,57 (d, br, 2H).

Eksempel 4

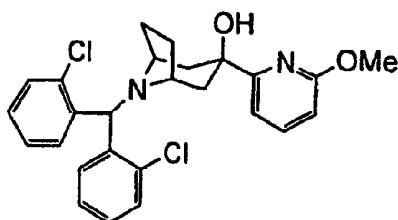
15 8-[bis(2-klorfenyl)metyl]-3-(2-pyridinyl)-8-azabisyklo[3.2.1]-oktan-3-ol



25 Sett n-BuLi (2,5 M i heksan, 1,5 ml, 3,8 mmol) dråpevis til en løsning av 2-brompyridin (0,50 g, 3,10 mmol) i THF (1 ml) ved -78 °C og omrør i 1 time. Sett en løsning av fremstilling 3 (0,5 g, 1,4 mmol) i THF (1,5 ml) dråpevis til dette, og omrør reaksjonsblandingen i ytterligere 3,5 timer ved -78 °C. Oppvarm reaksjonsblandingen til 0 °C i løpet av en tidsperiode på 1 time, hell reaksjonsblandingen i mettet, vandig NH₄Cl og ekstraher med EtOAc. Kombiner de organiske sjikt, tørk og konsentrer. Rens residuet med kolonnekromatografi, hvilket gir tittelforbindelsen i form av et blekgult, fast stoff (400 mg). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,49 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,76 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,16 (m, 3H), 5,65 (s, 1H), 5,54 (s, 1H, OH), 3,18 (s, br, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,32 (dd, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,72 (d, br, 2H).

Eksempel 5

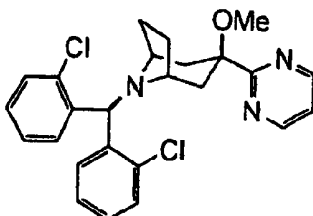
8-[bis(2-klorfenyl)metyl]-3-(6-metoksy-2-pyridinyl)-8-azabisyklo-
[3.2.1]oktan-3-ol



Sett n-BuLi (2,5 M i heksan, 1,5 ml, 3,8 mmol) dråpevis til en løsning av 2-brom-6-metoksy-pyridin (700 mg, 3,7 mmol) i THF (2 ml) ved -78 °C og omrør i 0,5 time. Sett en løsning av fremstilling 3 (600 mg, 1,7 mmol) i THF (3 ml) dråpevis til dette og omrør reaksjonsblandingen i ytterligere 1 time ved -78 °C. Oppvarm reaksjonsblandingen til 0 °C i løpet av en tidsperiode på 2,5 timer. Hell reaksjonsblandingen i mettet, vandig NH₄Cl og ekstraher med EtOAc. Kombiner de organiske sjikt, tørk og kon-sentrer. Rens residuet med kolonnekromatografi, hvilket gir tittelforbindelsen (0,5 g). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,90 (d, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,26 (t, 2H), 7,13 (m, 3H), 6,63 (d, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,15 (s, 1H, OH), 3,96 (s, 3H), 3,17 (s, br, 2H), 2,33 (m, 4H), 2,21 (m, 2H), 1,74 (d, br, 2H).

Eksempel 6

8-[bis(2-klorfenyl)metyl]-3-metoksy-3-(2-pyrimidinyl)-8-azabi-
syklo[3.2.1]oktan

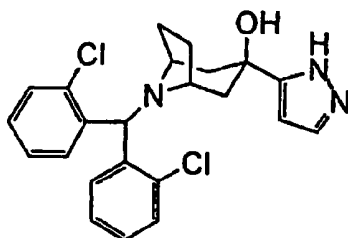


Behandle produktet fra eksempel 1 (300 mg, 0,68 mmol) i THF (3 ml) og DMF (1 ml) med NaH (30 mg, 0,75 mmol) ved 0 °C i 30 minutter. Tilsett CH₃I og oppvarm reaksjonsblandingen til RT. Behandle reaksjonsblandingen med H₂O etter omrøring over natten, ekstraher med EtOAc, vask med mettet, vandig natriumkloridløs-

ning, tørk og konsentrer. Rens det resulterende residuum med kolonnekromatografi, hvilket gir tittelforbindelsen (0,25 g).
 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,77 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,18 (m, 3H), 7,10 (t, 2H), 5,54 (s, 1H), 3,15 (s, br, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,38 (dd, 2H), 2,12 (m, 6H).

Eksempel 7

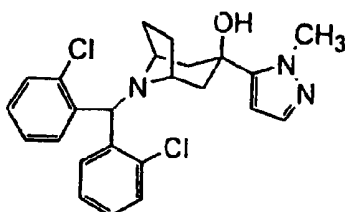
8-[bis(2-klorfenyl)metyl]-3-(1H-pyrazol-5-yl)-8-azabisyklo-[3.2.1]oktan-3-ol



Sett formaldehyd (37 vekt%, 1,5 ml, 50 mmol) til pyrazol (0,68 g, 10 mmol) i vann (4 ml) ved RT, omrør ved RT over natten. Ekstraher med CH_2Cl_2 , tørk (Na_2SO_4) og konsentrer, hvilket gir 1-hydroksymetylpirazol. Sett nylaget LDA (2,63 mmol) i THF til en løsning av 1-hydroksymetylpirazol (129 mg, 1,31 mmol) i THF (2 ml) ved -78°C , omrør ved -20°C i 40 minutter og avkjøl til -78°C . Sett en løsning av produktet fra fremstilling 3 (236 mg, 0,65 mmol) i THF (3 ml) dråpevis til dette, og omrør reaksjonsblandingen i ytterligere 2 timer ved -78°C . Oppvarm reaksjonsblandingen til RT og omrør over natten. Hell reaksjonsblandingen over mettet, vandig NH_4Cl og ekstraher med eter. Kombiner de organiske sjikt, tørk, filtrer og konsentrer. Rens residuet med preparativ tynnsjikt-kromatografi og HPLC, hvilket gir tittelforbindelsen (25 mg). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,2 (s, br, 2H), 8,05 (d, 2H), 7,25-7,40 (m, 6H), 7,20 (t, 2H), 6,2 (s, br, 1H), 5,9 (s, 1H), 3,2 (s, br, 2H), 2,55 (d, 2H), 2,41 (dd, 2H), 2,3 (m, 2H), 1,95 (d, 2H).

Eksempel 8

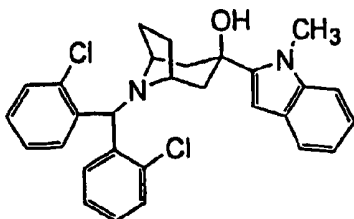
8-[bis(2-klorfenyl)metyl]-3-(1-metylpyrazol-5-yl)-8-azabisyklo-
[3.2.1]oktan-3-ol



Sett NaH (9,84 mg, 0,246 mmol) til en løsning av eksempel 8 (70 mg, 0,164 mmol) i THF ved 0 °C og omrør i 30 minutter. Tilsett CH₃I (34,89 mg, 0,246 mmol), oppvarm til RT og omrør over natten. Behandle reaksjonen med mettet, vandig NH₄Cl, ekstraher med EtOAc, tørk (Na₂SO₄), filtrer og konsentrer. Rens residuet med preparativ tynnsjiktskromatografi, hvilket gir tittelforbindelsen (51 mg). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,85 (d, 2H), 7,3 (m, 6H), 7,15 (t, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,6 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,15 (s, br, 2H), 2,6 (s, 1H), 2,2-2,4 (m, 6H), 1,85 (d, 2H).

Eksempel 9

8-[bis(2-klorfenyl)metyl]-3-(1-metyl-1H-indol-2-yl)-8-azabisyklo-
[3.2.1]oktan-3-ol

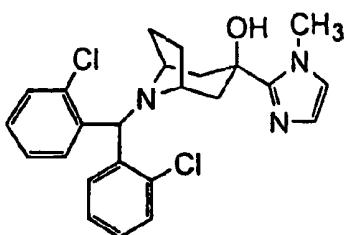


Sett n-BuLi (1,6 M i heksan, 0,32 ml, 0,51 mmol) dråpevis til en løsning av 1-metylindol (67 mg, 0,51 mmol) i THF (2 ml) ved -20 °C, varm opp til RT, omrør i 3,5 time og avkjøl til -78 °C. Sett en løsning av produktet fra fremstilling 3 (92 mg, 0,26 mmol) i THF (2 ml) til dette. Varm reaksjonsblandingen opp til RT og omrør i 1,5 time. Hell reaksjonsblandingen i mettet, vandig NH₄Cl og ekstraher med EtOAc. Kombiner de organiske sjikt, tørk og konsentrer. Rens residuet med preparativ tynnsjiktskromatografi, hvilket gir tittelforbindelsen (5 mg).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,80 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,05-7,35 (m, 9H), 6,45 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,20 (s, br, 2H), 2,55 (dd, 2H), 2,15 (br s, 4H), 2,1 (d, 2H).

5 Eksempel 10

8-[bis(2-klorfenyl)metyl]-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-ol



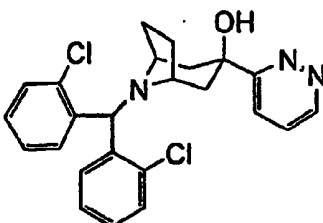
15

Sett n-BuLi (2,5 M i heksan, 0,60 ml, 1,50 mmol) dråpevis til en løsning av 1-metylimidazol (0,15 g, 1,88 mmol) i THF (2 ml) ved -78°C og omrør i 1,5 time. Sett en løsning av produktet fra fremstilling 3 (0,20 g, 0,55 mmol) i THF (2 ml) dråpevis til dette og omrør reaksjonsblandingen i ytterligere 2 timer ved -78°C . Varm reaksjonsblandingen opp til omgivelsestemperatur over natten, hell reaksjonsblandingen i mettet, vandig NH_4Cl og ekstraher med EtOAc. Kombiner de organiske sjikt, tørk og konsentrer. Rens residuet ved kolonnekromatografi, hvilket gir tittel-

25 forbindelsen i form av et blekgult, fast stoff (80 mg). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,79 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,18 (t, 2H), 7,10 (t, 2H), 6,63 (d, 2H), 5,48 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,08 (br s, 2H), 2,45 (d, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,81 (d, 2H).

30 Eksempel 11

8-[bis(2-klorfenyl)metyl]-3-(3-pyridazinyl)-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-ol

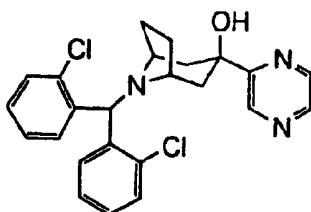


35

Sett n-BuLi (2,5 M i heksan, 4,8 ml, 12,0 mmol) dråpevis til en løsning av 2,2,6,6-tetrametylpiperidin (1,67 g, 11,9 mmol) i THF (40 ml) ved -78 °C og omrør i 0,5 time. Varm reaksjonsblandingen opp til 0 °C i 0,5 time. Avkjøl reaksjonsblandingen til -78 °C, tilsett en løsning av pyridazin (0,94 g, 11,7 mmol) i THF (5 ml) dråpevis og omrør reaksjonsblandingen i 15 minutter ved -78 °C. Sett en løsning av produktet fra fremstilling 3 (1,0 g, 2,8 mmol) i THF (5 ml) dråpevis til dette og omrør reaksjonsblandingen i ytterligere 1 time ved -78 °C. Varm reaksjonsblandingen opp til omgivelsestemperatur over natten. Hell reaksjonsblandingen i mettet, vandig NH₄Cl og ekstraher med EtOAc. Kombiner de organiske sjikt, tørk og konsentrer. Rens residuet med kolonnekromatografi, hvilket gir tittelforbindelsen (300 mg). ¹H NMR (CDCl₃) δ 9,10 (dd, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,81 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,26 (t, 2H), 7,14 (t, 2H), 5,62 (s, 1H), 4,71 (br s, 1H), 3,20 (br s, 2H), 2,38 (m, 4H), 2,23 (m, 2H), 1,80 (d, 2H).

Eksempel 12

8-[bis(2-klorfenyl)metyl]-3-(2-pyrazinyl)-8-azabisyklo[3.2.1]-oktan-3-ol

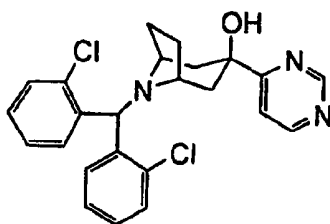


Sett t-BuLi (1,7 M i pentan, 6,0 ml, 10,2 mmol) dråpevis til en løsning av jodpyrazin (1,0 g, 4,9 mmol) i dietyleter (20 ml) ved -50 °C og omrør i 0,5 time. Sett en løsning av produktet fra fremstilling 3 (1,0 g, 2,8 mmol) i THF (4 ml) dråpevis til dette og omrør reaksjonsblandingen i ytterligere 1,5 time ved -50 °C. Varm reaksjonsblandingen opp til omgivelsestemperatur over natten. Hell reaksjonsblandingen i mettet, vandig NH₄Cl og ekstraher med EtOAc. Kombiner de organiske sjikt, tørk og konsentrer. Rens residuet med kolonnekromatografi, hvilket gir tittelforbindelsen (400 mg). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,96 (s, 1H), 8,47 (m, 2H), 7,89 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,27 (t, 2H), 7,14 (t, 2H),

5,63 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,20 (br s, 2H), 2,37 (m, 4H), 2,22 (m, 2H), 1,76 (d, 2H).

Eksempel 13

5 8-[bis(2-klorfenyl)metyl]-3-(4-pyrimidinyl)-8-azabisyklo[3.2.1]-
oktan-3-ol



15 Trinn 1: 8-[bis(2-klorfenyl)metyl]-3-(5-brom-4-pyrimidinyl)-8-
azabisyklo[3.2.1]oktan-3-ol

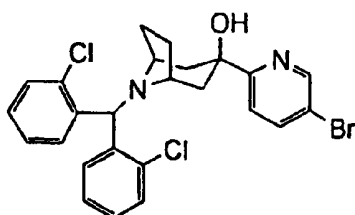
Sett forhåndsavkjølt (tørris), nylaget LDA (2,77 mmol) i THF (5 ml) til en løsning av 5-brompyrimidin (450 mg, 2,77 mmol) og produktet fra fremstilling 3 (1 g, 2,77 mmol) i THF
20 (5 ml) dråpevis og omrør ved RT over natten. Behandle reaksjonen med is-H₂O, ekstraher med EtOAc, tørk, filtrer og konsentrer. Rens residuet med kolonnekromatografi, hvilket gir den ønskede forbindelse (187 mg).

25 Trinn 2:

Hydrogener produktet fra trinn 1 (22 mg) i CH₃OH-EtOAc (1:1, 10 ml) og NH₃/CH₃OH (7 N, 1 ml) i nærvær av Lindlar-katalysator ved 1 atm i 2 timer, filtrer og konsentrer, hvilket gir tittelforbindelsen. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9,15 (s, 1H), 8,70 (d, 1H),
30 8,00 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,19 (t, 2H), 5,61 (s, 1H), 3,15 (br s, 2H), 2,50 (dd, 2H), 2,25 (m, 4H), 1,65 (d, 2H).

Eksempel 14

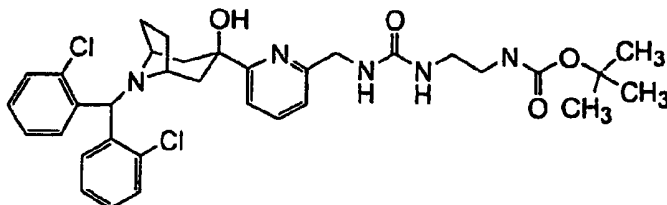
8-[bis(2-klorfenyl)metyl]-3-(5-brom-2-pyridinyl)-8-azabisyklo-
[3.2.1]oktan-3-ol



Sett BuLi (1,6 M i heksan, 1,59 ml, 2,54 mmol) til 2,5-dibrompyridin (501 mg, 2,12 mmol) i toluen (13 ml) ved -78 °C og omrør i 2 timer. Tilsett produktet fra fremstilling 3 (501 mg, 2,12 mmol) i toluen (2 ml) ved -78 °C og omrør i 3 timer. Varm opp til RT, behandle med mettet, vandig NH₄Cl, ekstraher med CH₂Cl₂, tørk og konsentrer. Rens residuet med preparativ tyngs-
 sjiktskromatografi og HPLC, hvilket gir tittelforbindelsen. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,59 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,19 (t, 2H), 5,61 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,20 (br s, 2H), 2,15-2,40 (m, 4H), 1,75 (d, 2H).

Eksempel 15

1,1-dimetyletyl-[2-[[[[[6-[8-[bis(2-klorfenyl)metyl]-3-hydroksy-
8-azabisyklo[3.2.1]okt-3-yl]-2-pyridinyl]metyl]amino]karbonyl]-
amino]etyl]karbamat

Trinn 1: 2-brom-6-hydroksymetylpýridin

Sett NaBH₄ (1,46 g, 38,58 mmol) til 6-brom-2-pyridin-karboksyaldehyd (5,32 g, 28,58 mmol) i CH₃OH ved 0 °C og omrør ved 0 °C i 1 time, ekstraher med CH₂Cl₂, tørk over Na₂SO₄ og konsentrer, hvilket gir den ønskede forbindelse.

Trinn 2: 2-brom-6-(t-butyldimetylsiloksymetyl)pyridin

Sett imidazol (3,01 g, 44,19 mmol) til en løsning av produktet fra trinn 1 (5,54 g, 29,46 mmol) og t-butyldimetylsilylchlorid (4,97 g, 32,99 mmol) i CH₂Cl₂ (60 ml) ved RT og omrør
 5 over natten. Filtrer reaksjonsblandingen og konsentrer filtratet. Rens residuet med kromatografi, hvilket gir den ønskede forbindelse.

10 Trinn 3: 8-[bis(2-klorfenyl)metyl]-3-(6-(t-butyldimetylsiloksymetyl)-2-pyridinyl)-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-ol

Sett n-BuLi (1,6 M i heksan, 7,2 ml, 11,49 mmol) til produktet fra trinn 2 (3,29 g, 10,88 mmol) i THF (5 ml) ved -78 °C og omrør i 1 time. Tilsett produktet fra fremstilling 3 (1,84 g, 5,11 mmol) i THF (14 ml) ved -78 °C og varm langsomt opp
 15 til 0 °C (~2 timer). Behandle reaksjonsblandingen med mettet, vandig NH₄Cl, ekstraher med EtOAc, tørk og konsentrer. Rens residuet med kolonnekromatografi, hvilket gir den ønskede forbindelse.

20 Trinn 4: 8-[bis(2-klorfenyl)metyl]-3-(6-hydroksymetyl)-2-pyridinyl)-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-ol

Sett tetrabutylammoniumfluorid (2,1 g, 8,04 mmol) til en løsning av produktet fra trinn 3 (2,34 g, 4,01 mmol) i THF (30 ml) ved RT og omrør over natten. Behandle reaksjonsblandingen
 25 med mettet, vandig NaHCO₃, ekstraher med EtOAc, tørk over Na₂SO₄ og konsentrer. Rens residuet med kolonnekromatografi, hvilket gir den ønskede forbindelse.

30 Trinn 5: 3-[6-(azidometyl)-2-pyridinyl]-8-[bis(2-klorfenyl)metyl]-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-ol

Sett difenylfosforylazid (272 mg, 0,99 mmol) og 1,8-diazabisyklo[5,4,0]undek-7-en (150 mg, 0,99 mmol) til produktet fra trinn 4 (404 mg, 0,86 mmol) ved 0 °C, omrør i 20 minutter, varm opp til RT og omrør deretter ved 50 °C i 1 time. Avkjøl til
 35 RT og omrør over natten. Stans reaksjonen med H₂O og mettet, vandig NH₄Cl, ekstraher med CH₂Cl₂, tørk og konsentrer. Rens residuet med kolonnekromatografi, hvilket gir den ønskede forbindelse.

Trinn 6: 3-[6-(aminometyl)-2-pyridinyl]-8-[bis(2-klorfenyl)-metyl]-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-ol

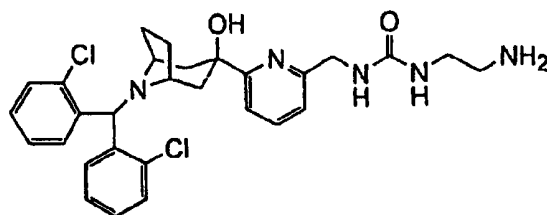
Sett Lindlar-katalysator (44 mg) til en suspensjon av produktet fra trinn 5 (279 mg) i en blanding av EtOAc og CH₃OH i nærvær av 7 N NH₃ i CH₃OH (1 ml). Hydrogener blandingen ved 1 atm i 1,5 time, filtrer gjennom celitt, vask med NH₃/CH₃OH (3,5 N) og konsentrer, hvilket gir den ønskede forbindelse.

Trinn 7:

Sett trifosgen (34,8 mg, 0,117 mmol) og diisopropyletylamin (222 mg, 1,675 mmol) til en løsning av produktet fra trinn 7 (157 mg, 0,335 mmol) i toluen (10 ml) ved RT under argon. Varm opp til 120 °C og omrør i 2,5 time. Avkjøl til RT, tilsett N-Boc-etylendiamin (65 mg, 0,42 mmol) og omrør over natten. Stans reaksjonen med mettet, vandig NH₄Cl, ekstraher med EtOAc, tørk over Na₂SO₄ og konsentrer. Rens residuet med preparativ tynnsjiktskromatografi, hvilket gir tittelforbindelsen. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,9 (d, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,1-7,4 (m, 4H), 5,65 (s, 1H), 5,25 (b, s, 1H), 4,45 (d, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,1 (m, 4H), 2,15-2,45 (m, 6H), 1,65 (d, 2H).

Eksempel 16

N-(2-(aminoetyl)-N'-[[6-[8-[bis(2-klorfenyl)metyl]-3-hydroksy-8-azabisyklo[3.2.1]okt-3-yl]-2-pyridinyl]metyl]urea

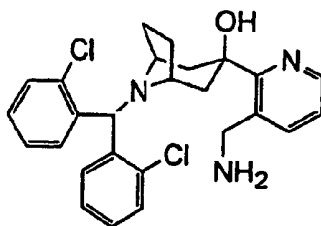


30

Sett HCl (1 N i eter, 1,0 ml) til en løsning av eksempel 15 (53 mg) i CH₂Cl₂ og CH₃OH ved RT, og omrør inntil LC-MS indikerer fullstendig forbruk av eksempel 15, hvilket gir tittelforbindelsen i form av hydrokloridsaltet. ESI-MS 554,1 (100, M⁺).

Eksempel 17

3-[3-(aminometyl)-2-pyridinyl]-8-[bis(2-klorfenyl)metyl]-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-ol

Trinn 1: 2-brom-3-hydroksymetylpyridin

Sett etylklorformiat (3,17 g, 29,28 mmol) til en løsning av 2-brom-3-pyridinkarboksylsyre (5,63 g, 27,89 mmol) og Et₃N (2,96 g, 29,28 mmol) i toluen (150 ml) ved RT og omrør i 1 time, filtrer og konsentrer. Oppløs residuet i THF (93 ml), sett dråpevis til en suspensjon av LiAlH₄ (1,11 g, 29,28 mmol) i THF (37 mmol) ved -78 °C og omrør i 30 minutter. Stans reaksjonen med mettet, vandig NH₄Cl, omrør ved RT i 1 time, filtrer gjennom celitt, ekstraher med EtOAc, tørk over Na₂SO₄ og konsentrer. Rens residuet med kolonnekromatografi, hvilket gir den ønskede forbindelse.

Trinn 2: 2-brom-3-(t-butyldimetylsiloksymetyl)pyridin

Følg prosedyren i trinn 2 i eksempel 15, bruk 2-brom-3-hydroksymetylpyridin (3,66 g, 19,48 mmol), t-butyldimetylsilyl-klorid (5,87 g, 38,97 mmol) og imidazol (3,31 g, 48,71 mmol), hvilket gir den ønskede forbindelse (6,38 g).

Trinn 3: 8-[bis(2-klorfenyl)metyl]-3-(3-(t-butyldimetylsiloksymetyl)-2-pyridinyl)-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-ol

Følg prosedyren i trinn 3 i eksempel 15, bruk produktet fra trinn 2 (6,38 g, 21,1 mmol), n-BuLi (1,6 M i heksan, 14,5 ml, 21,1 mmol) og produktet fra fremstilling 3 (7,60 g, 21,1 mmol), hvilket gir det ønskede produkt.

Trinn 4: 8-[bis(2-klorfenyl)metyl]-3-(3-hydroksymetyl)-2-pyridinyl]-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-ol

Følg prosedyren i trinn 4 i eksempel 15, bruk produktet fra trinn 3 (12,3 g, 21,1 mmol) og tetrabutylammoniumfluorid (11 g, 42,2 mmol), hvilket gir den ønskede forbindelse.

Trinn 5: 3-[3-(azidometyl)-2-pyridinyl]-8-[bis(2-klorfenyl)metyl]-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-ol

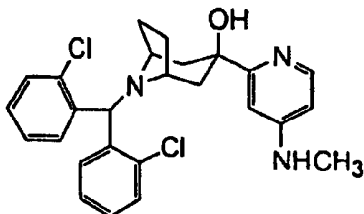
Følg prosedyren i trinn 5 i eksempel 15, bruk produktet fra trinn 4 (95,2 mg, 0,213 mmol), difenylfosforylazid (67,4 mg, 0,245 mmol) og 1,8-diazabisyklo[5,4,0]undek-7-en (52,96 mg, 0,32 mmol), hvilket gir den ønskede forbindelse i form av biproduktet.

Trinn 6:

Følg prosedyren i trinn 6 i eksempel 15, bruk produktet fra trinn 5 (69 mg) og Lindlar-katalysator (7 mg), hvilket gir tittelforbindelsen. ^1H NMR (CDCl_3) 8,40 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,05-7,15 (m, 7H), 5,60 (s, 1H), 5,25 (b, s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,20 (s, br, 2H), 2,50 (dd, 2H), 2,3 (m, 4H), 1,75 (d, 2H).

Eksempel 18

8-[bis(2-klorfenyl)metyl]-3-[4-(metylamino)-2-pyridinyl]-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-ol



Trinn 1: 2-brom-4-(tert.-butoksykarbonylamino)pyridin

Omrør en blanding av 4-amino-2-brompyridin (1,00 g, 5,79 mmol), Et_3N (1,75 g, 17,37 mmol) og di-tert.-butyldikarbonat (1,90 g, 8,69 mmol) i CH_2Cl_2 (20 ml) ved RT over natten. Fortynn med CH_2Cl_2 (10 ml), vask med mettet, vandig NaHCO_3 , tørk over MgSO_4 og konsentrer. Rens residuet med kolonnekromatografi, hvilket gir den ønskede forbindelse.

Trinn 2: Dimetyletyl-[2-[8-[bis(2-klorfenyl)metyl]-3-hydroksy-8-azabisyklo[3.2.1]okt-3-yl]-4-pyridinyl]karbamat

Sett n-BuLi (1,6 M i heksan, 1,12 ml, 1,81 mmol) til
 5 produktet fra trinn 1 (237 mg, 0,87 mmol) i THF (2,7 ml) ved
 -78 °C og omrør i 2 timer. Tilsett produktet fra fremstilling 3
 (337 mg, 0,94 mmol) i THF (1 ml) ved -78 °C og omrør i 3 timer.
 Varm opp til RT og omrør over natten. Behandle med mettet, vandig
 NH₄Cl, ekstraher med EtOAc, tørk og konsentrer. Rens residuet med
 10 kolonnekromatografi, hvilket gir den ønskede forbindelse.

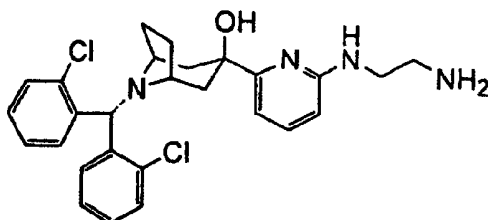
Trinn 3:

Sett LiAlH₄ (1 M i eter, 0,26 ml, 0,26 mmol) i dioksan
 (0,5 ml) til en løsning av produktet fra trinn 2 (48,4 mg,
 15 0,087 mmol) i dioksan (0,5 ml) ved RT og omrør ved tilbaketilbake
 over natten. Avkjøl til RT, tilsett LiAlH₄ (1,0 M i eter, 0,2 ml)
 og omrør ved tilbaketilbake i 5 timer. Stans reaksjonen med H₂O
 (0,05 ml), vandig NaOH (15%, 0,1 ml) og H₂O (0,05 ml). Fortynn
 med EtOAc, filtrer og konsentrer. Rens residuet med kolonnekroma-
 20 tografi, hvilket gir tittelforbindelsen. ¹H NMR (CDCl₃) 8,10 (d,
 1H), 7,95 (d, 2H), 7,05-7,15 (m, 6H), 6,75 (s, 1H), 6,39 (d, 2H),
 5,70 (s, 1H), 3,20 (s, br, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,35 (m, 4H), 2,2
 (m, br, 2H), 1,65 (d, 2H).

25 Eksempel 19

3-[6-[(2-aminoetyl)amino]-2-pyridinyl]-8-[bis(2-klorfenyl)metyl]-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-ol

30



35

Trinn 1: 8-[bis(2-klorfenyl)metyl]-3-(6-brom-2-pyridinyl)-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-ol

Sett n-BuLi (1,6 M i heksan, 26,8 ml, 42,92 mmol) til
 2,6-dibrompyridin (12,2 g, 51,5 mmol) i THF (150 ml) ved -78 °C

og omrør i 2 timer. Tilsett produktet fra fremstilling 3 (9,28 g, 25,75 mmol) i THF (50 ml) ved -78 °C og omrør i 3 timer, varm opp til RT og omrør over natten. Behandle med mettet, vandig NH₄Cl, ekstraher med EtOAc, tørk og konsentrer. Rens residuet med
 5 kolonnekromatografi, hvilket gir det ønskede produkt.

Trinn 2: 1,1-dimetyletyl-[2-[6-[8-[bis(2-klorfenyl)metyl]-3-hydroksy-8-azabisyklo[3.2.1]okt-3-yl]-2-pyridinyl]aminoetyl]-karbamat

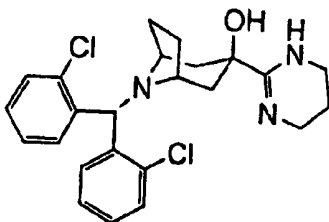
10 Omrør en løsning av produktet fra trinn 1 (64,5 mg, 0,128 mmol), N-Boc-etylendiamin (123 mg, 0,77 mmol) og pyridin (12 mg, 0,154 mmol) ved 110 °C i et forseglet rør i 3,5 time. Avkjøl til RT, tilsett N-Boc-etylendiamin (0,3 ml) og oppvarm ved 140 °C over natten. Avkjøl til RT, stans reaksjonen med H₂O,
 15 ekstraher med EtOAc, tørk og konsentrer. Rens residuet med kolonnekromatografi, hvilket gir det ønskede produkt.

Trinn 3:

Sett HCl (1 N i eter, 0,36 ml) til en løsning av pro-
 20 duktet fra trinn 2 (11 mg, 0,018 mmol) i CH₂Cl₂ ved RT i 24 timer. Tilsett HCl (1 N i eter, 0,36 ml) og omrør ved RT i 24 timer. Tilsett ytterligere 0,36 ml HCl (1 N i eter) og omrør ved 30 °C i 24 timer. Konsentrer, behandle med eter og filtrer, hvilket gir tittelforbindelsen i form av et fast stoff. ESI-MS 497,1 (100,
 25 M⁺).

Eksempel 20

8-[bis(2-klorfenyl)metyl]-3-(1,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidinyl)-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-ol



Sett Raney-nikkel til en løsning av eksempel 1 (160 mg) i etanol (10 ml) ved RT. Varm opp til 80 °C og omrør i 20 timer,

filtrer og konsentrer. Rens residuet med kolonnekromatografi, hvilket gir tittelforbindelsen. ^1H NMR (CDCl_3) 7,85 (d, 2H), 7,25 (m, 4H), 7,15 (t, 2H), 5,55 (s, 1H), 3,40 (dd, 4H), 3,10 (s, br, 2H), 2,05-2,35 (m, 6H), 2,75 (q, 2H), 1,55 (d, 2H).

5

Forbindelsene med formel I har mer enn 50 gangers selektivitet overfor klassiske opioidreseptorer. ORL-1-reseptoren er i stor grad homolog med klassiske opioidreseptorer (dvs. μ , κ og δ), men ORL-1-reseptoren aktiveres ikke av endogene opioider, og endogene opioider aktiverer ikke ORL-1-reseptoren. Det er kjent at kodein og andre opioider som anvendes som hostedempende midler, aktiverer μ -opioidreseptoren og forårsaker bivirkninger som respirasjonsdepresjon, konstipasjon, toleranse og fysisk avhengighet. ORL-1-reseptoragonister aktiverer ikke my-opioid-reseptoren og forventes derfor å gi en overlegen sikkerhetsprofil sammenlignet med opioider.

15

ORL-1-reseptoragonistvirkningen av forbindelser med formel I og deres virkning på hoste og respirasjon kan bestemmes ved de følgende tester.

20

Nociceptinbindingsforsøk

CHO-cellemembranfremstilling som uttrykte ORL-1-reseptoren (2 mg), ble inkubert med forskjellige konsentrasjoner av [^{125}I][Tyr 14]nociceptin (3-500 pM) i en buffer som inneholdt 50 mM HEPES (pH 7,4), 10 ml NaCl, 1 mM MgCl_2 , 2,5 mM CaCl_2 , 1 mg/ml bovin serumalbumin og 0,025% bacitracin. I en rekke studier ble forsøk utført i buffer 50 mM tris-HCl (pH 7,4), 1 mg/ml bovin serumalbumin og 0,025% bacitracin. Prøvene ble inkubert i 1 time ved romtemperatur (22 °C). Radiomerket ligand bundet til membranen, ble høstet med GF/B-filtre som på forhånd var gjennomtrukket av 0,1% polyetylenimin ved bruk av en Brandell cellehøster og ble vasket fem ganger med 5 ml kaldt, destillert vann. Ikke-spesifikk binding ble bestemt parallelt ved lignende forsøk utført i nærvær av 1 μM nociceptin. Alle forsøkspunkter ble utført i duplikater av total og ikke-spesifikk binding.

35

Beregninger av K_i ble gjort ved bruk av metoder som er velkjente innen faget.

For forbindelser ifølge denne oppfinnelsen ble det fastslått at Ki-verdier var i området 0,6 til 30 nM hvor forbindelser med en Ki-verdi mindre enn 10 nM er foretrukket.

Ki-verdier for flere eksemplifiserte forbindelser er vist i den følgende tabell:

Eksempel nr.	Ki (nM)
1	6,2
2	7,6
3	4,0
4	4,0
6	5,4
8	6,0
11	7,0
12	2,0
14	1,3

Agonistaktiviteten av forbindelser ifølge oppfinnelsen ble bestemt ved bruk av prosedyrene som er beskrevet i European Journal of Pharmacology, 336 (1997), s. 233-242. Agonistaktiviteten (EC_{50}) av disse forbindelsene ble målt å være i området 20-200 nM.

Hostestudier

Virkningene av en nociceptinagonist er evaluert ved capsaicinindusert hoste hos marsvin i henhold til metodene til Bolser et al., British Journal of Pharmacology (1995) 114, 735-738 (se også McLeod et al., British Journal of Pharmacology (2001) 132, 1175-1178). Denne modellen er en mye brukt metode for å evaluere virkningen av potensielle hostedependende legemidler. Hartley marsvinhanner som hadde fastet over natten (350-450 g, Charles River, Bloomington, MA, USA), ble plassert i et 12" x 14" transparent kammer. Dyrene ble eksponert for aerosolisert capsaicin (300 μ M, i 4 min) fremstilt med en jet-nebulisator (Puritan Bennett, Lenexa, KS, USA) for å fremkalle hosterefleksen. Hvert marsvin ble eksponert for capsaicin bare én gang. Antall host ble detektert av en mikrofon som var plassert i kammeret og ble be-

kreftet av en trent observatør. Signalet fra mikrofonen ble overført til en polygraf som registrerte antall host. Enten vehikkel (metylcellulose 1 ml/kg, p.o.) eller testforbindelse ble gitt 2 timer før aerosolisert capsaicin. Den hostedepende virkning av baclofen (3 mg/kg, p.o.) ble også testet som en positiv kontroll.

Respirasjonsmålinger

Det ble gjennomført studier med Hartley marsvinhanner med en vekt fra 450 til 550 g. Dyrene fastet over natten, men ble gitt vann ad libitum. Marsvinene ble plassert i en helkropps-pletysmograf med hodet ute, og en gummikrage ble plassert over dyrenes hode for å gi en lufttett forsegling mellom marsvinet og pletysmografen. Luftstrøm ble målt som en trykkdifferanse gjennom en trådduksil som dekket et 1 tommer hull i pletysmografens vegg. Luftstrømsignalet ble integrert til et signal som var proporsjonalt med volumet ved bruk av en forsterkerkrets og en lungefunksjonscomputer (Buxco Electronics, Sharon, CT., modell XA). Et hodekammer ble forbundet med pletysmografen, og luft fra en komprimert gasskilde (21% O₂, balanse N₂) ble sirkulert gjennom hodekammeret i løpet av undersøkelsen. Alle respirasjonsmålinger ble gjort mens marsvinene pustet denne sirkulerende luften.

Volumsignalet fra hvert dyr ble matet inn i et datafangst/analysesystem (Buxco Electronics, modell XA) som beregnet tidalvolum og respirasjonshastighet på et pust-for-pust-grunnlag. Disse signalene ble vist visuelt på en monitor. Tidalvolum og respirasjonshastighet ble registrert som en gjennomsnittlig verdi hvert minutt.

Marsvinene fikk stabilisere seg i pletysmografen i 30 minutter. Grunnlinjemålinger ble oppnådd ved slutten av denne 30-minuttersperioden. Marsvinene ble deretter fjernet fra pletysmografen og oraldosert med testforbindelse (10 mg/kg, p.o.), baclofen (3 mg/kg, p.o.) eller en metylcellulose-vehikkelplacebo (2 ml/kg, p.o.). Umiddelbart etter dosering ble marsvinene plassert i pletysmografen, hodekammeret og sirkulerende luft ble igjen tilkoblet og respirasjonsvariabler (tidalvolum (V_T), respirasjonshastighet (f) og minuttvolum ($MV = V_T \times f$)) ble målt 30, 60, 90 og 120 minutter etter behandling. Denne undersøkelsen ble utført under ACUC-protokoll #960103.

En til tre forbindelser med formel I kan administreres ved metodene ifølge denne oppfinnelsen, fortrinnsvis én.

Forbindelser ifølge denne oppfinnelsen har hostedempende virkning, noe som gjør dem anvendelige for å dempe hoste hos pattedyr. Når pattedyr behandles for hoste, kan minst én nociceptinreseptor-ORL-1-agonist med formel I administreres sammen med ytterligere ett eller flere midler for behandling av hoste, allergi eller astmasymptomer, valgt fra antihistaminer, 5-lipoksygenaseinhibitorer, leukotrieninhibitorer, H₃-inhibitorer, β-adrenerge reseptoragonister, xantinderivater, α-adrenerge reseptoragonister, mastcellestabilisatorer, antitussiva, ekspektorantia, NK₁-, NK₂- og NK₃-tachykininreseptorantagonister og GABA_B-agonister. En kombinasjon ifølge denne oppfinnelsen omfatter fortrinnsvis én forbindelse med formel I og ytterligere 1-3 midler, fortrinnsvis ytterligere 1-2 midler, og mer foretrukket ytterligere 1 middel.

Ikke-begrensende eksempler på antihistamin omfatter: astemizol, azatadin, azelastin, acrivastin, bromfeniramin, certirizin, klorfeniramin, clemastin, sykлизin, carebastin, cyproheptadin, karbinoksamin, deskarboetoksyloratadin (også kjent som SCH-34117), doksylamin, dimetinden, ebastin, epinastin, efletirizin, feksofenadin, hydroksyzin, ketotifen, loratadin, levokabastin, mizolastin, ekvitazin, mianserin, noberastin, meclizin, norastemizol, picumast, pyrilamin, prometazin, terfenadin, tripelennamin, temelastin, trimeprazin og triprolidin.

Ikke-begrensende eksempler på histamin H₃-reseptorantagonister omfatter: tioperamid, impromidin, burimamid, clobenpropit, impentamin, mifetidin, S-sopromidin, R-sopromidin, SKF-91486, GR-175737, GT-2016, UCL-1199 og clozapin. Andre forbindelser kan enkelt undersøkes for å bestemme aktiviteten ved H₃-reseptorer ved kjente metoder, inkludert marsvinhjernenmembranforsøket og marsvin-nevronal-ileumkontraksjonsforsøket, som begge er beskrevet i US patentskrift 5 352 707. Et annet anvendelig forsøk benytter rottehjernenmembraner og er beskrevet av West et al., "Identification of Two-H₃-Histamine Receptor Subtypes", Molecular Pharmacology, vol. 38, s. 610-613 (1990).

Betegnelsen "leukotrieninhibitor" omfatter ethvert middel eller enhver forbindelse som inhiberer, demper, forsinker eller på annen måte interagerer med virkningen eller aktiviteten

til leukotriener. Ikke-begrensede eksempler på leukotrieninhibitorer omfatter montelukast [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-klor-2-kinolinyl)etenyl]fenyl]-3-[2-(1-hydroksy-1-metyletyl)fenyl]propyl]-tio]metyl]syklopropaneddiksyre og dens natriumsalt, beskrevet i
 5 EP O 480 717; 1-(((R)-(3-(2-(6,7-difluor-2-kinolinyl)etenyl)-fenyl)-3-(2-(2-hydroksy-2-propyl)fenyl)tio)metyl]syklopropaneddiksyre og dens natriumsalt, beskrevet i WO 97/28797 og US patentskrift 5 270 324; 1-(((1(R)-3-(3-(2-(2,3-diklortieno[3,2-b]pyridin-5-yl)-(E)-etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroksy-1-metyletyl)-
 10 fenyl)propyl)tio)metyl]syklopropaneddiksyre og dens natriumsalt, beskrevet i WO 97/28797 og US patentskrift 5 472 964; pranlukast, N-[4-okso-2-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-1-benzopyran-8-yl]-p-(4-fenyl-butoksy)benzamid) beskrevet i WO 97/28797 og EP 173 516; zafirlukast, (syklopentyl-3-[2-metoksy-4-[(o-tolylsulfonyl)karbamoyl]benzyl]-1-metyllindol-5-karbat) beskrevet i WO 97/28797 og
 15 EP 199 543; og [2-[[2-(4-tert.-butyl-2-tiazolyl)-5-benzofuranyl]-oksymetyl]fenyl]eddiksyre, beskrevet i US patentskrift 5 296 495 og det japanske patentskrift JP08325265 A.

Betegnelsen "5-lipoksygenaseinhibitor" eller "5-LO-inhibitor" omfatter ethvert middel eller enhver forbindelse som
 20 inhiberer, demper, forsinker eller på annen måte interagerer med den enzymatiske virkning av 5-lipoksygenase. Ikke-begrensede eksempler på 5-lipoksygenaseinhibitorer omfatter zileuton, docenon, piripost, ICI-D2318 og ABT 761.

Ikke-begrensede eksempler på β -adrenerge reseptoragonister omfatter: albuterol, bitolterol, isoetarin, mataproterenol, perbuterol, salmeterol, terbutalin, isoproterenol, efedrin og
 25 adrenalin.

Et ikke-begrensede eksempel på et xantinderivat er
 30 teofyllin.

Ikke-begrensede eksempler på α -adrenerge reseptoragonister omfatter arylalkylaminer (for eksempel fenylpropanolamin og pseudoefedrin), imidazoler (for eksempel nafazolin, oksymetazolin, tetrahydrozolin og xylometazolin) og sykloalkylaminer (for
 35 eksempel propylheksedrin).

Et ikke-begrensede eksempel på en mastcellestabilisator er nedocromilnatrium.

Ikke-begrensende eksempler på hostedempende midler omfatter kodein, dekstrometorfan, benzonatat, klofedianol og noscapin.

Et ikke-begrensende eksempel på et ekspektorerende middel er guaifenesin.

Ikke-begrensende eksempler på NK₁-, NK₂- og NK₃-tachykininreseptorantagonister omfatter CP-99 994 og SR 48968.

Ikke-begrensende eksempler på GABA_B-agonister omfatter baclofen og 3-aminopropylfosfinsyre.

Ved fremstilling av farmasøytiske preparater fra forbindelseene som er beskrevet i denne oppfinnelsen, kan inerte, farmasøytisk akseptable bærere være enten faste eller flytende. Preparater i fast form omfatter pulvere, tabletter, dispergerbare granuler, kapsler, pulverkapsler av gelatinisert stivelsespasta ("cachets") og suppositorier. Pulverne og tablettene kan utgjøre fra omtrent 5 til omtrent 70% aktiv bestanddel. Egnede faste bærere er kjente innen faget, for eksempel magnesiumkarbonat, magnesiumstearat, talkum, sukker, laktose. Tabletter, pulvere, pulverkapsler av gelatinisert stivelsespasta ("cachets") og kapsler kan anvendes som faste doseringsformer som er egnet for oral administrering.

Ved fremstilling av suppositorier smeltes først en lavtsmeltende voks så som en blanding av fettsyreglyserider eller kakaosmør, og den aktive bestanddel dispergeres homogent i dette for eksempel ved omrøring. Den smeltede, homogene blanding helles deretter i støpeformer av passende størrelse, hensettes for avkjøling og derved størkning.

Preparater i flytende form omfatter løsninger, suspensjoner og emulsjoner. Som et eksempel kan nevnes vann- eller vann-propylenglykol-løsninger for parenteral injeksjon.

Preparater i flytende form kan også omfatte løsninger for intranasal administrering.

Aerosolpreparater egnet for inhalering, kan omfatte løsninger og faste stoffer i pulverform som kan foreligge i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer, så som en inert, komprimert gass.

Preparater i fast form som rett før bruk er ment å omdannes til preparater i flytende form for enten oral eller

parenteral administrering, omfattes også av oppfinnelsen. Slike flytende former omfatter løsninger, suspensjoner og emulsjoner.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også avleveres transdermalt. De transdermale preparatene kan være i form av kremer, lotions, aerosoler og/eller emulsjoner og kan innarbeides i et transdermalt plaster av matriks- eller reservoartype som innen faget er vanlig for dette formål.

En forbindelse ifølge denne oppfinnelsen administreres fortrinnsvis oralt.

10 Det farmasøytiske preparat foreligger fortrinnsvis i enhetsdoseform. I en slik form oppdeles preparatet i enhetsdoser som inneholder passende mengder av den aktive komponent, for eksempel en mengde som effektivt oppnår det ønskede formål.

Mengden av aktiv forbindelse med formel I i en enhets-
15 dose av preparatet kan varieres eller justeres fra omtrent 0,1 mg til 1 000 mg, mer foretrukket fra omtrent 1 mg til 300 mg, i henhold til den bestemte anvendelse.

Den faktiske dosering som benyttes, kan varieres avhengig av pasientens behov og alvorlighetsgraden av tilstanden som behandles. Bestemmelse av den riktige dosering for en bestemt
20 situasjon er innenfor en fagkyndigs kompetanse. Vanligvis starter behandlingen med mindre doseringer som er lavere enn den optimale dose av forbindelsen. Deretter økes doseringen gradvis inntil den optimale effekt under de rådende betingelser er nådd. Det er
25 praktisk å oppdele den totale daglige dosering og administrere den i porsjoner i løpet av dagen om ønskelig.

Mengden av og hyppigheten ved administrering av forbindelsene ifølge oppfinnelsen og de farmasøytisk akseptable salter derav vil reguleres i henhold til den behandlende leges
30 vurdering som tar i betraktning slike faktorer som pasientens alder, tilstand og størrelse, så vel som alvorlighetsgraden av symptomene som behandles. Et typisk anbefalt doseringsregime er oral administrering av fra 10 mg til 2 000 mg/dag, fortrinnsvis 10 til 1 000 mg/dag, i to til fire oppdelte doser, for å avhjelpe
35 smerte, angst, depresjon, astma eller alkoholmisbruk. Forbindelsene er ikke-toksiske når de administreres innen dette doseringsområde.

Når nociceptinreseptor-ORL-1-agonisten med formel I administreres i kombinasjon med ytterligere ett eller flere

midler, administreres fortrinnsvis forbindelsene med formel I og tilleggsmidlet/tilleggsmidlene i en kombinert doseringsform (for eksempel en enkelt tablett), selv om de kan administreres separat. Tilleggsmidlene administreres i mengder som effektivt gir lindring av hoste, allergi eller astmasymptomer, fortrinnsvis fra omtrent 0,1 mg til 1 000 mg, mer foretrukket fra omtrent 1 mg til 300 mg pr. enhetsdose. Et typisk anbefalt doseringsregime for tilleggsmidlet er fra 1 mg til 2 000 mg/dag, fortrinnsvis 1 til 1 000 mg/dag, i to til fire oppdelte doser. Typiske doseringsmengder av de andre midlene kan bestemmes fra litteraturen, for eksempel ved hjelp av Felleskatalogen (The Physician's Desk Reference).

De følgende er eksempler på farmasøytiske doseringsformer som inneholder en forbindelse ifølge oppfinnelsen. Den fagkyndige vil forstå at slike doseringsformer enkelt kan modifiseres til å omfatte ytterligere én eller flere aktive bestanddeler.

Eksempler på farmasøytisk doseringsform

Eksempel A - tabletter

Nr.	Ingredienser	mg/tablett	mg/tablett
1.	Aktiv forbindelse	100	500
2.	Laktose USP	122	113
3.	Maisstivelse, næringsmiddelkvalitet, som en 10% pasta i rensset vann	30	40
4.	Maisstivelse, næringsmiddelkvalitet	45	40
5.	Magnesiumstearat	3	7
Totalt		300	700

Fremstillingsmetode

Bland ingrediens nr. 1 og 2 i en egnet blander i 10-15 minutter. Granuler blandingen med ingrediens nr. 3. Press de fuktige granulene gjennom en grov sikt (for eksempel 1/4", 0,63 cm) om nødvendig. Tørk de fuktige granulene. Sikt de tørkede granulene om nødvendig og bland med ingrediens nr. 4 og bland i

10-15 minutter. Tilsett ingrediens nr. 5 og bland i 1-3 minutter. Komprimer blandingen til passende størrelse og vekt i en egnet tablettmaskin.

5

Eksempel B - kapsler

Nr.	Ingredienser	mg/kapsel	mg/kapsel
1.	Aktiv forbindelse	100	500
2.	Laktose USP	106	123
3.	Maisstivelse, næringsmiddel-kvalitet	40	70
4.	Magnesiumstearat NF	7	7
Totalt		253	700

Fremstillingsmetode

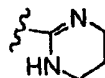
Bland ingrediens nr. 1, 2 og 3 i en egnet blander i 10-
 10 15 minutter. Tilsett ingrediens nr. 4 og bland i 1-3 minutter. Fyll blandingen i egnede todelte, harde gelatinkapsler i en egnet kapselmaskin.

P a t e n t k r a v

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



15 eller farmasøytisk akseptable salter derav, hvor

R er R⁴-heteroaryl eller , hvor heteroaryl

representerer sykliske, aromatiske grupper med 5 eller 6 atomer
 20 eller bisykliske grupper med 9 til 10 atomer, som har 1, 2 eller
 3 heteroatomer som er uavhengig valgt fra O, S eller N, nevnte
 heteroatom(er) avbryter en karbosyklisk ringstruktur og har et
 tilstrekkelig antall delokaliserte pi-elektroner til å gi aromat-
 isk karakter, forutsatt at ringene ikke inneholder ytterligere
 25 oksygen- og/eller svovelatomer, og hvor nitrogenatomer kan danne
 et N-oksid;

R¹ er H eller C₁-C₆-alkyl;

R² og R³ er uavhengig valgt fra gruppen som består av
 -CH₃, -OCH₃, fluor, klor, brom og jod;

30 R⁴ er 1-4 substituenten som er uavhengig valgt fra
 gruppen som består av H, halogen, (C₁-C₆)-alkyl, -CN, -CF₃, -OCF₃,
 -(CH₂)_n-OR⁵, -(CH₂)_n-NR⁵R⁶, -(CH₂)_n-NHSO₂R⁵, -(CH₂)_n-NH(CH₂)₂NR⁵R⁶,
 -(CH₂)_n-NHC(O)NR⁵R⁷, -(CH₂)_n-NH(CH₂)₂OR⁵ og 1-piperazinyl;

n er 0, 1, 2 eller 3;

35 R⁵ og R⁶ er uavhengig valgt fra gruppen som består av H
 og C₁-C₃-alkyl; og

R⁷ er H, C₁-C₃-alkyl eller amino(C₁-C₃)-alkyl.

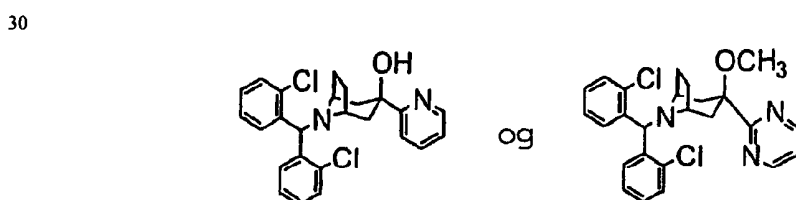
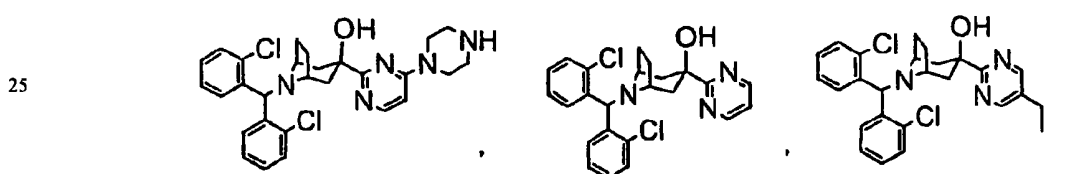
2. Forbindelse ifølge krav 1,
karakteriseret ved at heteroaryl er pyridyl,
pyrimidyl, pyrazolyl, indolyl, imidazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl,
s tyl, tienyl, furanyl eller thiazolyl.

3. Forbindelse ifølge krav 1,
karakteriseret ved at R er 2-pyrimidinyl, 5-
etyl-2-pyrimidinyl, 4-(1-piperazinyl)-2-pyrimidinyl, 2-pyridyl
10 eller 6-metoksy-2-pyridyl.

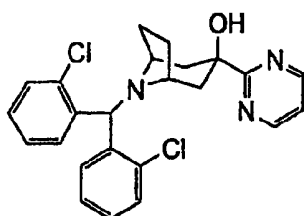
4. Forbindelse ifølge krav 1,
karakteriseret ved at R¹ er H eller -CH₃.

15 5. Forbindelse ifølge krav 1,
karakteriseret ved at R² er 2-klor og R³ er
2-klor.

6. Forbindelse ifølge krav 1,
20 karakteriseret ved at den er valgt fra
gruppen som består af



7. Forbindelse,
karakterisert ved at den har formelen:



8. Farmasøytisk preparat,
karakterisert ved at det omfatter en terapeutisk effektiv mengde av minst én forbindelse ifølge krav 1 i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer.

9. Farmasøytisk preparat,
karakterisert ved at det omfatter en terapeutisk effektiv mengde av minst én forbindelse ifølge krav 1; en terapeutisk effektiv mengde av ytterligere ett eller flere midler
valgt fra gruppen som består av: antihistaminer, 5-lipoksygen-
aseinhibitorer, leukotrieninhibitorer, H₃-inhibitorer, β-adren-
erge reseptoragonister, xantinderivater, α-adrenerge reseptor-
agonister, mastcellestabilisatorer, antitussiva, ekspektorantia,
NK₁-, NK₂ og NK₃-tachykininreseptorantagonister og GABA_B-agon-
ister; og en farmasøytisk akseptabel bærer.

10. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 til fremstilling av et preparat for behandling av hoste, smerte, angst, astma, depresjon eller alkoholmisbruk.

11. Anvendelse ifølge krav 10, som videre omfatter ytterligere 1-3 midler for behandling av hoste, allergi eller astmasymptomer, valgt fra gruppen som består av: antihistaminer, 5-lipoksygenaseinhibitorer, leukotrieninhibitorer, H₃-inhibitorer, β-adrenerge reseptoragonister, xantinderivater, α-adrenerge reseptoragonister, mastcellestabilisatorer, antitussiva, ekspektorantia, NK₁-, NK₂- og NK₃-tachykininreseptorantagonister og GABA_B-agonister.