



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **311212**

(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 D 215/52, A 61 K 31/47

Patentstyret

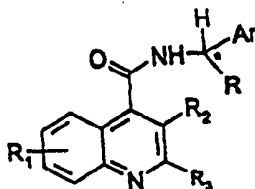
(21) Søknadsnr	19982331	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1996.11.22. PCT/EP96/05203
(22) Inng. dag	1998.05.22	(85) Videreføringsdag	1998.05.22
(24) Løpedag	1996.11.22	(30) Prioritet	1995.11.24. IT, MI95A002461
(41) Alm. tilgj.	1998.07.22		1996.08.02. IT, MI96A001689
(45) Meddelt dato	2001.10.29		

(71) Patenthaver	SmithKline Beecham SpA, Via Zambelletti, I-20021 Baranzate di Bollate, IT
(72) Oppfinner	Giuseppe Arnaldo Maria Giardina, Baranzate di Bollate, IT Mario Grugni, Baranzate di Bollate, IT Luca Francesco Raveglia, Baranzate di Bollate, IT Carlo Farina, Baranzate di Bollate, IT
(74) Fullmektig	Bryn & Aarflot AS, 0104 Oslo

(54) **Benevnelse** **Kinolin-derivater, anvendelse og fremgangsmåte for fremstilling derav, samt farmasøytiske preparater inneholdende dem**

(56) **Anførte publikasjoner** EP B1 112776

(57) **Sammendrag** En forbindelse eller et solvat eller salt av denne med formel I, hvor Ar er en eventuelt substituert aryl eller en C₅₋₇ cykloalkdienylgruppe eller en eventuelt substituert enkel eller kondensert aromatisk heterocyklisk ringgruppe; R, R₁, R₂ og R₃ er som definert i beskrivelsen; en fremgangsmåte for fremstillingen av en slik forbindelse og et farmasøytisk preparat inneholdende en slik forbindelse eller blanding for medisinsk formål.



Den foreliggende oppfinnelse angår nye forbindelser, spesielt nye kinolinderivater, fremgangsmåter for fremstilling av slike forbindelser, 5 farmasøytiske preparater som inneholder slike forbindelser samt anvendelsen av slike forbindelser.

Pattedyrpeptidet Neurokinin B (NKB) hører til Tachykinin (TK) peptidgruppen som også innbefatter Substance P (SP) og Neurokinin A (NKA). Farmakologisk og molekylærbiologisk arbeid har påvist eksistensen av tre 10 undertyper av TK reseptorer (NK₁, NK₂ og NK₃), og hvor NKB binder prefrenslikt til NK₃ reseptoren, skjønt den også gjenkjenner de to andre reseptorene med lavere affinitet (Maggi et al., 1993, J. Auton. Pharmacol., 13, 23-93).

Det er kjent selektive peptidiske NK₃ reseptorantagonister (Drapeu, 1990 Regul. Pept. 31, 125-135), og undersøkelser med peptidiske NK₃ 15 reseptoragonister antyder at NKB ved å aktivere NK₃ reseptoren, har en nøkkelrolle ved kontrollen av nervebanen i huden, luftveiene, ryggstølen og nigrostriatal (Myers og Udem, 1993, J. Physiol., 470, 665-679; Counture et al., 1993, Regul. Peptides, 46, 426-429; Mccarson og Krause, 1994, J. Neurosci., 14 (2), 712-720; Arenas et al., 1991, J. Neurosci., 11, 2332-8). Den kjente peptidlignende 20 strukturen på de kjente antagonistene gjør imidlertid at de er for labile fra et metabolsk synspunkt til å kunne tjene eller brukes som praktiske terapeutiske midler.

Man har nå oppdaget en gruppe ikke-peptid NK-3 antagonister som er langt mer stabile fra et metabolsk synspunkt enn de kjente peptidiske NK-3 25 reseptorantagonistene, og derfor er av stor potensiell terapeutisk anvendelse. Disse forbindelser har også NK-2 antagonistaktivitet og kan derfor anses å kunne brukes for å hindre å behandle en rekke forskjellige kliniske tilstander som er karakterisert ved en overstimulering av tachykininreseptorene, da spesielt NK-3 og NK-2.

30 Disse tilstander innbefatter respirasjonssykdommer som kronisk obstruktiv lungesykdom (COPD), astma, luftveishyperreaktivitet, hoste, inflammatoriske sykdommer som inflammatorisk mavesykdom, psoriasis, fibrositt, osteoartritt, revmatoid artritt og inflammatorisk smerte; nevrogen inflammasjon eller perifer nevropati, allergier som eksem og rinit, øyesykdommer som øyeinflammasjon,

konjuktivit, vernal konjuktivit og lignende; hudsykdommer, hudlidelser og kløe, så som kutinøs elveblest, kontaktdermatit, atopisk dermatit, urtikaria og andre typer eksemdermatit, skadelige eller uheldige immunologiske reaksjoner så som avstøtning av transplantert vev og lidelser som angår enten en immunforbedring eller suppresjon, så som systemisk lupus erytmatoze, mave/tarmsykdommer og lidelser i fordøyelsessystemet, for eksempel lidelser forbundet med en nervekontroll av innvollene, for eksempel ulcerøs kolit, Crohns sykdom og urinveisinkontinens, nyrelidelser og sykdommer og lidelser i urinblæren (i det etterfølgende betegnet som de «primære tilstandene»).

10 I tillegg til dette har enkelte av forbindelsene i den foreliggende oppfinnelse en spesiell selektivitet for det perifere snarere enn det sentrale nervesystemet. Disse forbindelsene er derfor å anse som spesielt anvendbare ved behandlingen av de komponenter i de «primære tilstandene» som krever en perifer selektivitet.

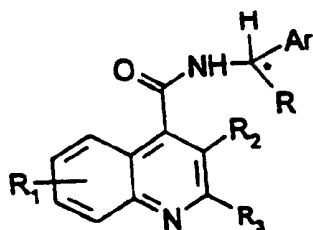
Visse forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse viser også
15 sentralnervesystemaktivitet (CNS aktivitet) og kan derfor anses å være av spesiell anvendelse og verdi ved behandling av lidelser i det sentrale nervesystemet, så som nervøsitet, depresjon, psykoser og schizofreni; nervedebrytende lidelser, for eksempel AIDS-relatert dementia, senil dementia av Alzheimerstypen, Alzheimers sykdom, Downs syndrom, Huntingtons sykdom, Parkinsons sykdom,
20 bevegelseslidelser og krampelidelser (for eksempel epilepsi), og demylinerende sykdommer som multipel sklerose og amyotrofisk lateral sklerose eller andre neuropateologiske lidelser som for eksempel diabetisk neuropati, AIDS-relatert neuropati, kjemoterapi-indusert neuropati og neuralgia; tilvenningslidelser så som alkoholisme, stressrelaterte somatiske lidelser, reflekssympatetisk dystrofi, for
25 eksempel skulder/håndsyndrom, dysteme lidelser, spiseforstyrrelser (for eksempel lidelser i forbindelse med matinntak), fibrose og kollagenlidelser som skleroderma og eosinofil faskioliasis; lidelser i blodstrømmen som skyldes en utvidelse av blodårene foruten vasospastiske lidelser så som angina, migrene og Reynauds sykdom og smerte eller røkicepsjon, som for eksempel skyldes eller er
30 forbundet med enhver av de forannevnte tilstander, da spesielt overføring av smerte i migrene (i det etterfølgende betegnet som de «sekundære tilstander»).

Enkelte av forbindelsene er selektive antagonist av NK-3 reseptoren mer enn for NK-2 reseptoren.

I et alternativt aspekt er enkelte av forbindelsene kombinerte NK-2/NK-3 antagonistiser og er derfor å anse som spesielt godt egnet for behandling og/eller profylakse med hensyn til luftveissykdommer, for eksempel kronisk obstruktiv lungesykdom (COPD), astma, luftveishyperreaktivitet og hoste.

Forbindelsene kan også brukes som diagnostisk verktøy for å bedømme med hvilken grad neurokinin-3 aktiviteten (normal, overaktivitet eller underaktivitet) inngår i pasientens symptomer.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer følgelig en forbindelse, et solvat eller et salt av denne med formel I:



(I)

eller et salt eller solvat derav, hvor Ar er en fenylgruppe;

R er C₁₋₆ alkyl,

R₁ er hydrogen,

R₂ representerer en gruppe -O-(CH₂)_n-X, hvor X er alkyl, eventuelt substituert med en eller to grupper valgt fra hydroksy og amino; karboksy, cyano, C₁-C₆ alkoksykarbonyl, aminokarbonyl, mono- eller di- C₁-C₆ alkylaminokarbonyl, amino-C₁₋₆ alkylaminokarbonyl eller mono- eller di-C₁₋₆ alkylamino-C₁₋₆ alkylaminokarbonyl; eller X er en gruppe -NX₁X₂, hvor X₁ og X₂ uavhengig av hverandre representerer hydrogen, fenylkarbonyl, fenyl-C₁₋₆alkyl, pyrazinylkarbonyl, fenyl-C₁₋₆ alkylkarbonyl, pyridyl-C₁₋₆ -alkylkarbonyl, aminokarbonyl, mono- eller bis-C₁₋₆ alkylaminokarbonyl, amino C₁₋₆ alkylkarbonyl, en gruppe med formel CO-T-CO-T₁ eller en indanylgruppe eller en eventuelt med C₁₋₆alkyl substituert azabicyklooktylgruppe,

og hvor nevnte ring eventuelt er kondensert til en benzenring; og hvor de ovennevnte fenyl- og pyrazinylgrupper eventuelt er substituert med opptil to grupper valgt fra: hydroksy, C₁₋₆ alkoksy, hydroksy-C₁₋₆ alkyl, amino-C₁₋₆ alkyl,

- mono- eller bis- C_{1-6} alkylamino, mono- eller bis- C_{1-6} alkylamino- C_{1-6} alkyl, karboksy, karboksamido, amino, pyrrolidino- C_{1-6} -alkyl, pyrrolidino- C_{1-6} alkoksy, karboksy- C_{1-6} alkyl, karboksy- C_{1-6} alkoksy og C_{1-6} alkylkarbonyl C_{1-6} alkoksy; og hvor alkylgruppen i enhver fenyl- C_{1-6} -alkylgruppe eventuelt er substituert med en
- 5 aminogruppe, eller X er en C-forbundet pyridylgruppe; og n er 0 eller et tall fra 1 til 7, forutsatt at når X er en gruppe med formelen $-NX_1X_2$, så ligger n i området fra 2 til 7, og forutsatt, at X_1 og X_2 ikke samtidig er hydrogen; eller R_2 representerer en gruppe $-NH-CO-NHY$, hvor Y representerer fenyl, en gruppe $-(CH_2)_p-X_3$, hvor p er et tall fra 1 til 4, og X_3 er karboksy, C_{1-6} alkoksykarbonyl;
- 10 R_3 er en fenylgruppe,
T er C_{1-6} alkylen eller C_{2-6} alkynylengruppe; og
 T_1 er hydroksy eller C_{1-6} alkoksy.
Fortrinnsvis er R etyl.
 R_1 er fortrinnsvis hydrogen.
- 15 Når R_2 representerer en gruppe $-O-(CH_2)_n-X$, er fortrinnsvis X en karboksy, C_{1-6} alkoksykarbonylgruppe, eller C-forbundet pyridyl.
Når R_2 er en gruppe med formel $-O-(CH_2)_n-X$, hvor n er 2 eller 3, så innbefatter egnede grupper for X en gruppe med formelen $-NX_1X_2$, hvor X_1 er hydrogen og X_2 er en gruppe med den ovennevnte definerte
- 20 formel $-CO-T-CO-T_1$, substituert fenyl- C_{1-6} -alkylkarbonyl eller pyrazinylkarbonyl.
Videre foretrukne forbindelser er slike hvori
Ar er fenyl, R er etyl, R_1 er hydrogen og R_2 er en gruppe med formelen $-O-(CH_2)_n-X$ hvor enten:
n er 1, 2 eller 3 og X er karboksy, C_{1-6} alkoksykarbonyl, for eksempel
- 25 etoksykarbonyl, eller en C-forbundet pyridyl; eller
n er 2 eller 3, og X er gruppen $-NX_1X_2$, hvor X_1 er hydrogen og X_2 er gruppen med ovennevnte definerte formel $-CO-T-CO-T_1$, for eksempel hvor T er etylen og T_1 er OH, eller X_2 er en substituert fenyl- C_{1-6} alkylkarbonylgruppe, for eksempel (2-karboksy)benzylkarbonyl og (2-pyrrolidinometyl)benzylkarbonyl eller
- 30 2-pyrazinylkarbonyl.
Særlig foretrukne forbindelser er slike hvori
Ar, R, R_1 , R_2 , og R_3 er valgt som følger:

Ar	R	R ₁	R ₂	R ₃
Ph	Et	H	OCH ₂ CO ₂ Et	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CO ₂ H	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CONH ₂	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CONMe ₂	Ph
Ph	Et	H	OCO ₂ Et	Ph
Ph	Et	H	NHCONHPh	Ph
Ph	Et	H	HNCONHCH ₂ CO ₂ Et	Ph
Ph	Et	H		Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOPh	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOEt	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph(o-CH ₂ OH)	Ph
Ph	Et	H	(Z)OCH ₂ CH ₂ NHCOCH=CHCOOH	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ CH ₂ COOH	Ph
Ph	Et	H		Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOPh(o-COOH)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOPh(o-COOMe)	Ph
Ph	Et	H	(E)OCH ₂ CH ₂ NHCOCH=CHCOOMe	Ph
Ph	Et	H	(Z)OCH ₂ CH ₂ NHCOCH=CHCOOMe	Ph
Ph	Et	H	(E)OCH ₂ CH ₂ NHCOCH=CHCOOH	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ C≡N	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph	Ph
Ph	Et	H		Ph
Ph	Eet	H		Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ NH ₂	Ph

Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ -(4-pyridyl)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ -(3-pyridyl)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ -(2-pyridyl)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph(o-COOH)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOPh(o-CH ₂ COOH)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCH ₂ Ph	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₂ Ph) ₂	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ Ph	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ -(4-pyridyl)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCO-(3-karboxamidopyrazin-2-yl)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCO-(2-pyrazinyl)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCO-(3-aminopyrazin-2-yl)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCO-(2-pyrazinyl)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph(o-CH ₂ NHMe)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph(o-CH ₂ pyrrolidino)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph(o-OCH ₂ CH ₂ pyrrolidino)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph(o-OH)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph(o-OMe)	Ph

og

Ar, R, R₁, R₂ og R₃ er valgt som følger:

Ar	R	R ₁	R ₂	R ₃
Ph	Eet	H	OCH ₂ CO ₂ H	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ CH ₂ COOH	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph(o-COOH)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ -(4-pyridyl)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCO-(2-pyrazinyl)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCO-(2-pyrazinyl)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph(o-CH ₂ NHMe)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph(o-CH ₂ pyrrolidino)	Ph

og salter og solvater derav.

Mer spesielt kan en nevne forbindelsene fra eksemplene 2, 11, 14, 29, 34, 36, 38, 39 og 40, da spesielt 2, 11 og 40.

5 Det skal altså bemerkes at forbindelsene 2 og 11, da spesielt 14 og 29 er spesielt aktive i det perifere nervesystemet og kan følgelig anses for å være spesielt selektive for de ovennevnte «primære tilstander» som krever perifer selektivitet som diskutert ovenfor.

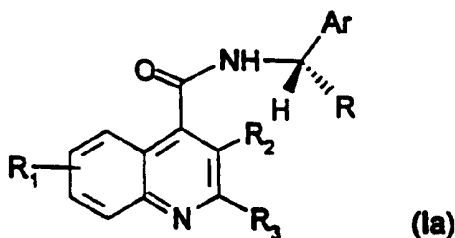
Forbindelsene 34, 36 og 38 er spesielt følsomme for NK-3 reseptoren i
10 forhold til NK-2 reseptoren.

Som nevnt ovenfor er visse forbindelser med formel I kombinerte NK-2/NK-3 antagonister og er derfor å anse for å være spesielt godt egnet for behandling og/eller profylakse med hensyn til respiratoriske sykdommer, for eksempel kronisk obstruktiv lungesykdom (COPD), astma, luftveishyperreaktivitet og hoste. Foreliggende oppfinnelse innbefatter følgelig en kombinert NK-2/NK-3 antagonist, spesielt for behandlingen og/eller profylakse med hensyn til
15 luftveissykdommer. Innenfor den foreliggende oppfinnelse ligger det også en fremgangsmåte for behandling og/eller profylakse av luftveissykdommer hos pattedyr, da spesielt mennesker, og hvor nevnte fremgangsmåte innbefatter at
20 man tilfører en effektiv, ikke-toksisk, farmasøytisk akseptabel mengde av en kombinert NK-2/NK-3 antagonist.

En egnet kombinert NK-2/NK-3 antagonist er en med et NK-2/NK-3 bindingsaffinitetsforhold varierende fra 0,05 til 20, gunstig 0,1 til 10, fortrinnsvis 1 til 7 og mest foretrukket 1 til 5; og foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er derfor å anse som i alt vesentlig like sterke antagonister for NK-2 og NK-3 reseptorene.

Forbindelsene 39 og 40 er spesielt godt egnet som kombinerte NK-2/NK-3 antagonister og er derfor spesielt godt egnet for behandling og/eller profylakse av luftveissykdommer, så som kronisk obstruktiv lungesykdom (COPD), astma, luftveishyperreaktivitet og hoste.

Forbindelser med formel I har minst ett asymmetrisk sentrum, for eksempel det karbonatom som er merket med (*) i forbindelsen med formel I, og de kan derfor eksistere i mer enn en stereoisomer form. Oppfinnelsen innbefatter alle slike stereoisomere former og blandinger av disse, og heri inngår racemater. Mer spesielt innbefatter oppfinnelsen forbindelser hvor det stjernemerkede karbonatom i formel I har den stereokjemi som er vist i formel (Ia):



hvor Ar, R, R₁, R₂, og R₃ er som definert i forhold til formel I.

Forbindelser med formel I eller deres salter eller solvater er fortrinnsvis i en farmasøytisk akseptabel og en i alt vesentlig ren form. Med farmasøytisk akseptabel form forstås blant annet at de har et farmasøytisk akseptabelt nivå med hensyn til renhet, og her inngår ikke normale farmasøytiske tilsetningsstoffer som fortynningsmidler og bærere, og ikke innbefatter noe materiale, stoff eller forbindelser som anses toksiske på normale doseringsnivåer.

En i alt vesentlig ren form vil generelt inneholde minst 50% (og heri inngår ikke normale farmasøytiske additiver), fortrinnsvis 75%, mer foretrukket 90% og

mest foretrukket 95% av forbindelsen med formel I eller et av dets salter eller solvater.

En foretrukken farmasøytisk akseptabel form, er den krystallinske formen, og heri inngår en slik form i et farmasøytisk preparat. I forbindelse med salter og solvater må de ytterligere ioniske eller løsemiddelgruppene også være ikke-toksiske.

Egnede salter er farmasøytisk akseptable salter.

Egnede farmasøytisk akseptable salter innbefatter syreaddisjonssalter med vanlig kjente farmasøytiske syrer, for eksempel maleinsyre, saltsyre, hydrobromsyre, fosforsyre, eddiksyre, fumarsyre, salicylsyre, sitronsyre, melkesyre, mandelsyre, tartarsyre, ravsyre, benzosyre, askorbinsyre og metansulfonsyre.

Egnede farmasøytisk akseptable salter innbefatter salter av syregrupper i forbindelser med formel I når slike er tilstede, for eksempel salter med karboksygrupper eller fenoliske hydroksygrupper.

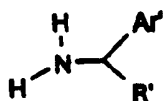
Egnede salter av syregrupper innbefatter metallsalter, for eksempel aluminium, alkalimetallsalter så som litium, natrium eller kalium, jordalkalimetallsalter så som kalsium eller magnesium og ammonium eller substituerte ammoniumsalter, for eksempel de med lavere alkylaminer som trietylamin, hydroksyalkylaminer som 2-hydroksyetylamin, bis-(2-hydroksyetyl)-amin eller tri-(2-hydroksyetyl)-amin, cykloalkylaminer som bicykloheksylamin, eller med prokain, dibenzylpiperidin, N-benzyl-β-fenetylamin, dehydroabietylamin, N,N'-bisdehydroabietylamin, glukamin, N-metylglukamin eller baser av pyridintypen så som pyridin, kollidin, kinin eller kinolin.

Egnede solvater er farmasøytisk akseptable solvater.

Egnede farmasøytisk akseptable solvater innbefatter hydrater.

Oppfinnelsen tilveiebringer også en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I eller et salt eller solvat av denne, som innbefatter at man reagerer en forbindelse med formel III

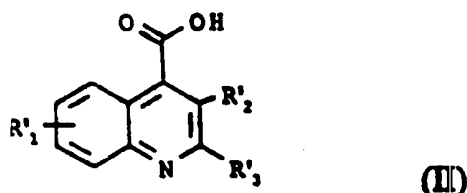
30



(III)

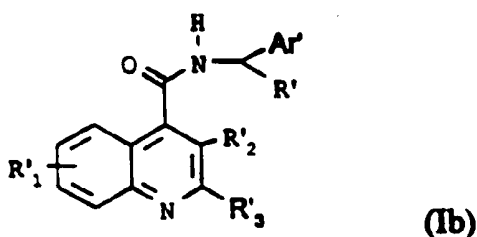
hvor R' og Ar' er R og Ar som definert i formel I eller en gruppe eller et atom som lar seg omdanne til R og Ar henholdsvis, med en forbindelse med formel II eller et av dets aktive derivater:

5



10 hvor R'_1 , R'_2 og R'_3 er henholdsvis R_1 , R_2 og R_3 som definert i forhold til formel I, eller en gruppe som lar seg omdanne til R_1 , R_2 og R_3 , for fremstilling av en forbindelse med formel Ib:

15



20 hvor Ar' , R'_1 , R'_2 , og R'_3 er som definert ovenfor, og deretter eventuelt utføre en eller flere av de følgende trinn:

- (i) omdannelse av enhver av Ar' , R' , R'_1 , R'_2 og R'_3 til Ar , R , R_1 , R_2 , og R_3 henholdsvis etter behov, for fremstilling av en forbindelse med formel I;
- (ii) omdannelse av en forbindelse med formel I til en annen forbindelse med formel I; og
- 25 (iii) fremstilling av et salt eller et solvat av forbindelsen med formel I.

Egnede grupper som lar seg omdanne til andre grupper innbefatter beskyttede former av nevnte grupper.

Egnet er Ar' , R' , R'_1 eller R'_3 hver Ar , R , R_1 og R_3 henholdsvis, eller en beskyttet form av disse.

30 Egnet er R'_2 er gruppe som er forskjellig fra en beskyttet form og som lar seg omdanne til R_2 ved hjelp av vanlig kjente fremgangsmåter.

Det er foretrukket at forbindelsen med formel II er tilstede som et aktivt derivat.

Et egnet aktivt derivat av en forbindelse med formel II er en overgangsaktivert form av forbindelse med formel II eller et derivat av denne, hvor karboksylgruppen i forbindelsen med formel II er blitt erstattet med en annen gruppe eller atom, for eksempel et karboksyhalogenid, fortrinnsvis et klorid, eller
5 et azid eller en karboksylsyreanhydridgruppe.

Andre egnede aktive derivater innbefatter: et blandet anhydrid dannet mellom karboksylgruppen i forbindelse med formel II og et alkylklorformat; en aktivert ester, for eksempel en cyanometyler, tiofenylester, p-nitrofenylester, p-nitrotiofenylester, 2,4,6-triklorfenylester, pentaklorfenylester, pentafluorfenylester,
10 N-hydroksy-ftalimidoester, N-hydroksypiperidiner, N-hydroksysukksinimider, N-hydroksybenzotriazolester; alternativt kan karboksylgruppen i forbindelse med formel II aktiveres ved å bruke et karbodiimid eller en N,N'-karbonyldiimidazol.

Reaksjonen mellom forbindelsen med formel II eller et av dens aktive derivater og forbindelsen med formel III utføres under passende kjente vanlige
15 betingelser for de spesielle forbindelser som velges. Generelt vil man når forbindelsen med formel II er tilstede som et aktivt derivat, gjennomføre reaksjonen ved å bruke det samme løsemiddel og betingelser som brukes for å fremstille det aktive derivatet, og fortrinnsvis bør det aktive derivatet fremstilles *in situ* før man danner forbindelsen med formel Ib, hvorefter man fremstiller
20 forbindelsen med formel Ia eller et av dens salter eller solvater.

For eksempel kan reaksjonen mellom et aktivt derivat av forbindelsen med formel II og forbindelsen med formel II utføres som følger:

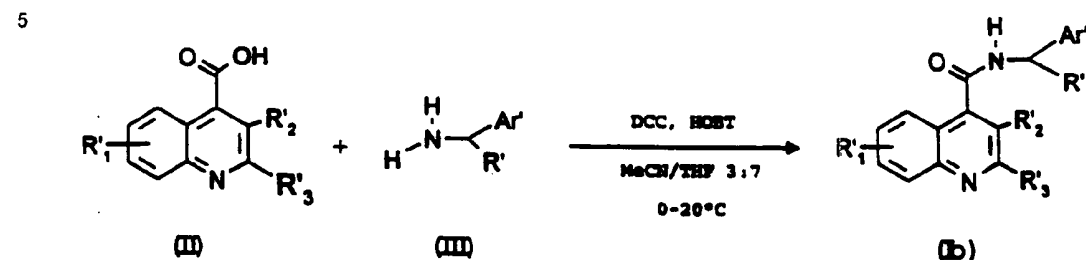
(a) det fremstilles først et syreklorid, hvorefter dette kloridet kobles med en forbindelse med formel III i nærvær av en uorganisk eller organisk base i et
25 egnet aprotisk løsemiddel, som dimetylformamid (DMF), ved temperaturer mellom -70 og 50°C (fortrinnsvis mellom -10 og 20°C); eller

(b) behandler forbindelsen med formel II med en forbindelse med formel III i nærvær av et egnet kondenseringsmiddel, for eksempel N,N'-karbonyldiimidazol (CDI) eller et karbodiimid så som dicykloheksylkarbodiimid (DCC) eller N-dimetylaminopropyl-N'-etylkarbodiimid, fortrinnsvis i nærvær av N-
30 hydroksybenzotriazol (HOBT) for å få maksimalt utbytte og unngå racemiseringsprosesser (se Synthesis, 453, 1972) i et aprotisk løsemiddel, for eksempel en blanding av acetonitril (MeCN) og tetrahydrofuran (THF), for

eksempel i en blanding i et volumforhold fra 1:9 til 7:3 (MeCN:THF) ved temperaturer mellom -70 og 50°C (fortrinnsvis mellom -10 og 25°C).

En foretrukken reaksjon er vist i reaksjonsskjema 1 nedenfor:

Skjema 1



15 hvor Ar', R', R₁, R₂, og R₃ er som definert ovenfor. Det er underforstått at en forbindelse med formel Ib kan omdannes til en forbindelse med formel I, eller hvor en forbindelse med formel I kan omdannes til en annen forbindelse med formel I, ved en indre omdannelse av egnede substituenten. Således vil visse forbindelser med formlene I og Ib kunne brukes som mellomprodukter for fremstilling av andre forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

I et annet aspekt innbefatter følgende foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I eller et av dens salter eller solvater, som innbefatter at man omdanner en forbindelse med ovenfor definerte formel Ib, hvor minst en av Ar', R', R₁, R₂, eller R₃ ikke er Ar, R, R₁, R₂, eller R₃ henholdsvis, hvorved man får tilveiebrakt en forbindelse med formel I og deretter etter behov, utfører ett eller flere av de følgende trinn:

- (i) omdanner en forbindelse med formel I til en annen forbindelse med formel I; og
- 25 (ii) fremstiller et salt eller et solvat av forbindelsen med formel I.

I forbindelse med formel Ib bør gruppene Ar', R', R₁ og R₃ egnet være Ar, R, R₁ eller R₃ henholdsvis, eller de kan være beskyttede former av disse, R₂ er en gruppe eller et atom som lar seg omdanne til gruppen R₂ ved ett eller flere trinn

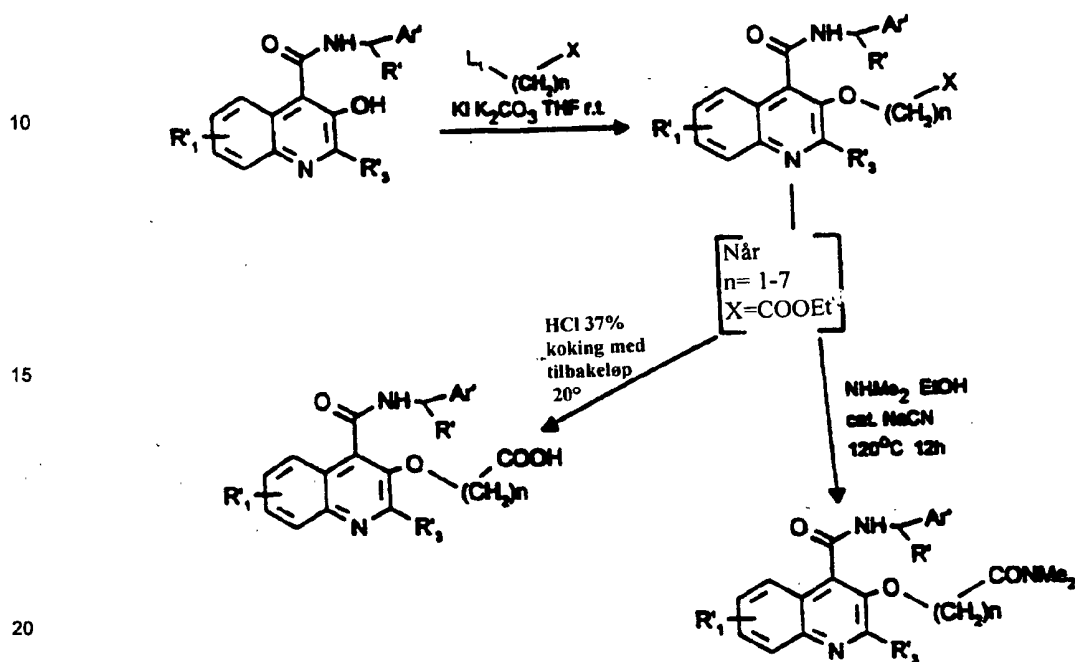
R₂ bør gunstig være OH, eller NH₂.

30 Omdannelsen av en hver av gruppene Ar', R', R₁ eller R₃ til Ar, R, R₁ eller R₃ som angitt ovenfor, er vanligvis beskyttede former av Ar, R, R₁, eller R₃, kan utføres ved å bruke vanlig kjente betingelser, for eksempel av den typen som brukes for å fjerne beskyttende grupper.

Omdannelsen av en hver gruppe R'_2 til R_2 , kan utføres ved å bruke vanlig kjente reagenser og betingelser:

För eksempel kan forbindelsene med formel Ib når R'_2 er OH, omdannes til forbindelse med formel I som angitt i reaksjonsskjema 2.

Skjema 2



hvor Ar' , R' , R'_1 , R'_2 , R'_3 og X er som definert i forbindelse med formel I, N er som definert i samme formel eller mer spesielt som angitt i reaksjonsskjema 2, og L_1 er en avspaltende gruppe eller atom, for eksempel et halogenatom, så som et klor- eller brom atom.

I reaksjonsskjema 2 er et eksempel på $X=COOEt$.

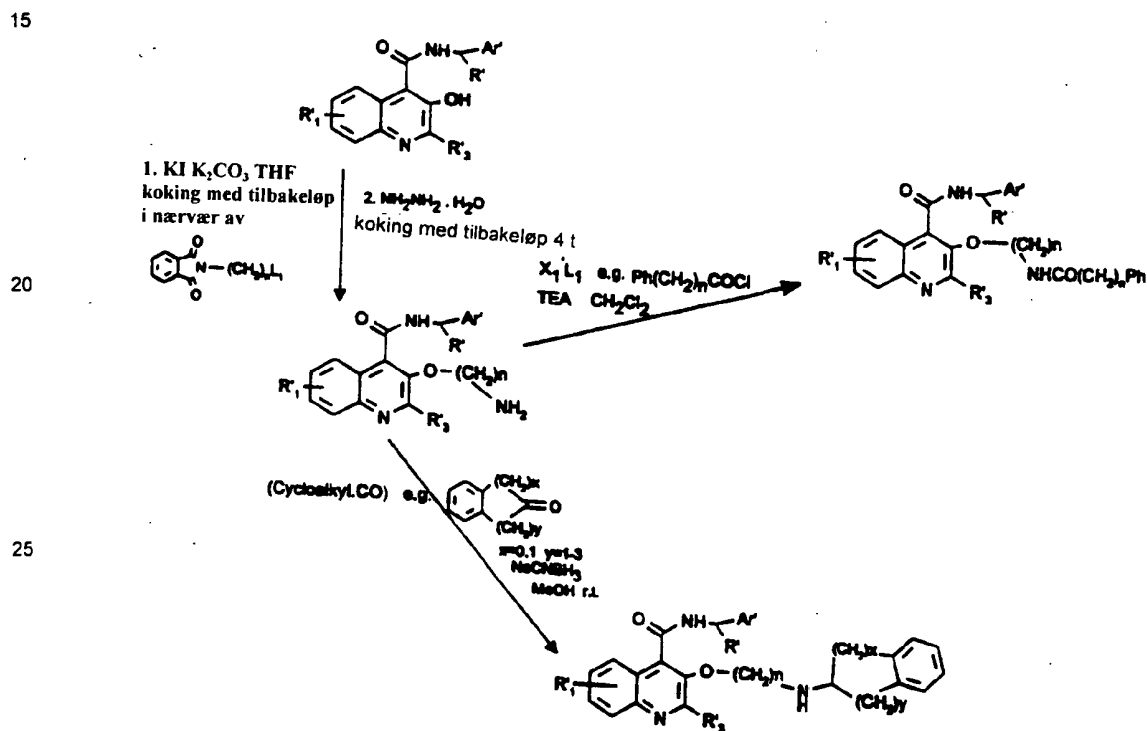
Mer spesielt når R'_2 er OH, så kan den alkyleres med et alkylhalogenformat eller en ω -halogenalkylester eller ω -halogenalkylnitril, for eksempel når den alkyleres med etylbromacetat og K_2CO_3 i THF, så får man fremstilt 3-etoksykarbonylmetoksyderivatet. Den resulterende estergruppen kan deretter hydrolyseres ved koking under tilbakeløp i konsentrert HCl, eller transamideres med ammoniakk, et primært eller sekundært amin i etanol som løsemiddel ved

temperaturer mellom 20 og 120°C, eventuelt i nærvær av en katalytisk mengde NaCN (J. Org. Chem, 1987, 52, 2033).

I reaksjonsskjema 3 blir $R'_2 = OH$ omdannet til en ω -aminoalkoksygruppe ved en reaksjon med ω -aminoalkoksygruppe ved en reaksjon med ω -bromalkylftalimid og K_2CO_3 i kokende THF, noe som gir ftalimidoalkoksyderivatet som så igjen kan hydrolyseres til hydrazinhydratet.

Aminofunksjonen i den resulterende ω -aminoalkoksy substituenten kan så acyleres med et fenyl (alkyl) syreklorid, for eksempel benzoylchlorid og TEA i metylenklorid, eller kan underkastes en reduktiv aminieringsmetode med et benzo-kondensert cyclisk keton, for eksempel 2-indanon, og $NaCNBH_3$ i metanol ved romtemperatur (J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 2897).

Skjema 3



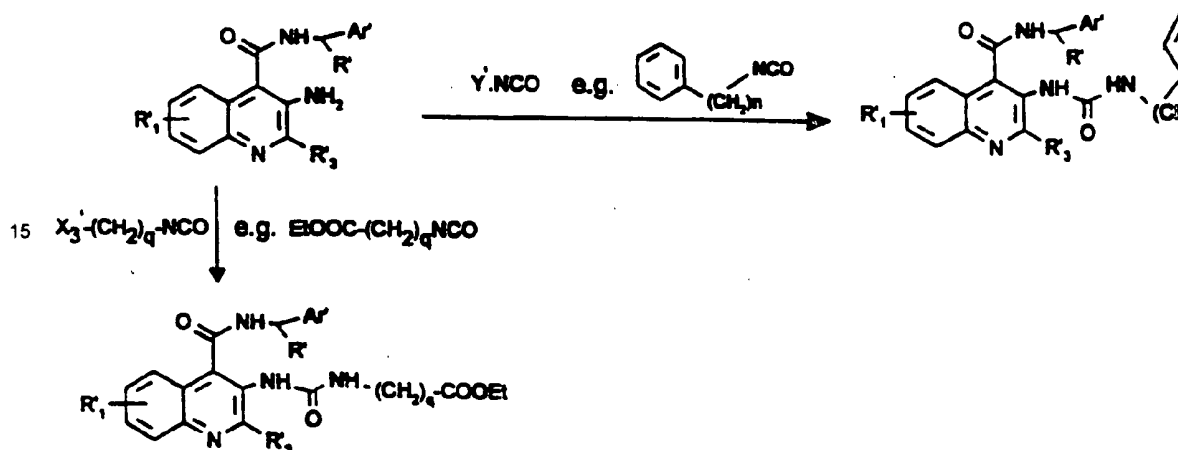
hvor Ar' , R' , R'_1 , R'_2 og R'_3 er som definert ovenfor, X_1' er X_1 som definert i forhold til formel I eller en beskyttet form av denne, og den cycliske CO er en fem- til ni-leddet enkel eller kondensert cykloalkylringgruppe hvor 1 eller 2 ringatomer eventuelt er substituert med C_{1-6} alkyl, så kan nevnte ring eventuelt være

5 kondensert til en benzenring, og nevnte ring kan også innbefatte en oksogruppe.

Når R'_2 er NH_2 , så kan forbindelser med formel Ib omdannes til andre forbindelser med formel I eller Ib som beskrevet i reaksjonsskjema 4.

Skjema 4

10



20

hvor Ar' , R' , R'_1 , R'_2 , R'_3 og n er som definert ovenfor, Y' er Y som definert i forhold til formel I eller en beskyttet form av denne, X_3' er X_3 som definert i forhold til formel I eller en beskyttet form av denne, og q er som definert i forhold til formel I.

25 Mer spesielt når R'_2 er NH_2 , så kan fenyl (alkyl) ureidoderivatet fremstilles ved en reaksjon med fenyl (alkyl) isocyanat i metylenklorid/THF/ CH_3CN ved $40^\circ C$. På lignende måte kan etoksykarbonylalkylureido-derivater syntetiseres fra de tilsvarende etoksykarbonylalkylisocyanatene i THF/DMF ved $60^\circ C$. I et annet aspekt av oppfinnelsen kan det primære aminmellomproduktet som er beskrevet i

30 reaksjonsskjema 3 (hvor R_2 er gruppen $-O-(CH_2)_n-N X_1 X_2$, hvor X_1 og X_2 begge er hydrogen), omdannes til en forbindelse med formel I hvor både X_1 og X_2 er

aryl-C₁₋₆ alkyl, heteroaryl-C₁₋₆ alkyl eller en gruppe -CO-T-CO-T₁, hvor T og T₁ er som definert i forhold til formel I, ved å bruke reaksjoner av den type som er vist i reaksjonsskjema 5:

Skjema 5

5

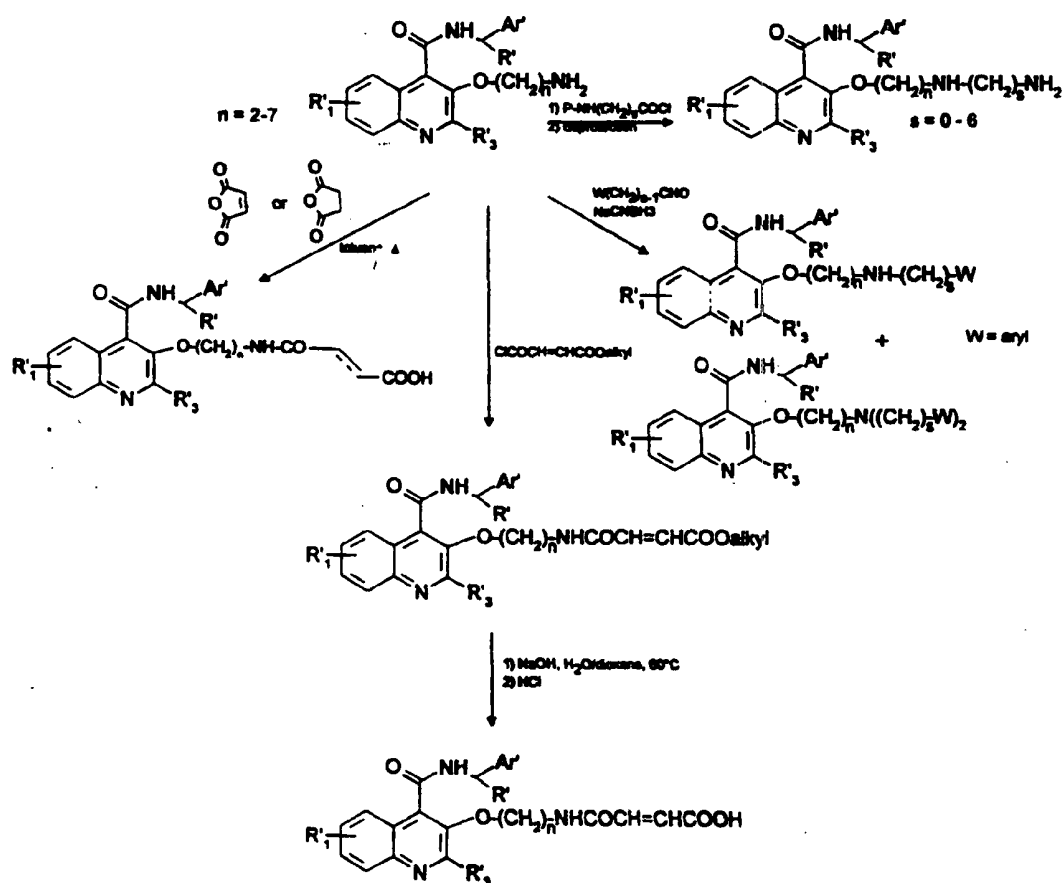
10

15

20

25

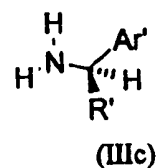
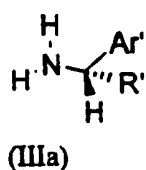
30



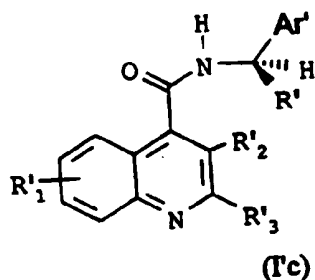
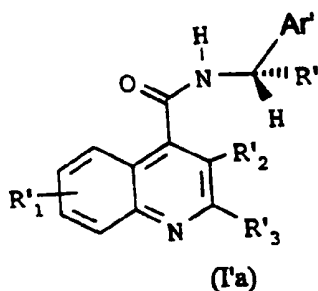
hvor Ar', R', R₁', R₂', og R₃' er som definert i forhold til forbindelsene med formlene II og III.

Egnede omdannelser av en forbindelse med formel I til en annen forbindelse med formel I innbefatter omdannelse hvor en gruppe R, R₁, R₂ eller R₃ omdannes til en annen gruppe R, R₁, R₂ eller R₃ henholdsvis, og hvor nevnte omdannelse hensiktsmessig kan gå via passende grupper Ar', R', R'₁, R'₂ og R'₃ ved å bruke vanlig kjente fremgangsmåter, for eksempel de fremgangsmåter som er beskrevet i reaksjonsskjemaene 2, 3 og 4 ovenfor.

Som nevnt tidligere, kan forbindelse med formel I foreligge i mer enn en stereoisomer form, og fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstille racemater så vel som enantiomere rene former. Følgelig kan en ren enantiomer av en forbindelse med formel I fremstilles ved at man reagerer en forbindelse med ovennevnte definerte formel II, med et passende enantiomerisk rent primært amin med formel IIIa eller IIIc:

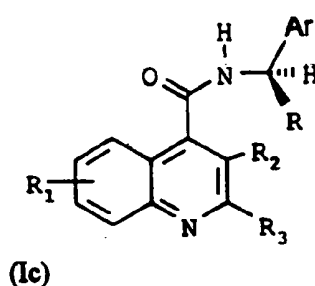
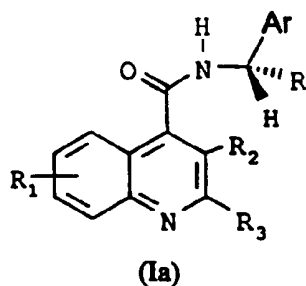


hvor R' og AR' er som definert ovenfor, noe som gir en forbindelse med formel I'a eller I'c



hvor Ar', R', R'₁, R'₂ og R'₃ er som definert ovenfor.

Forbindelsene med formlene I'a eller I'c kan deretter omdannes til forbindelse med formel Ia eller Ic ved fremgangsmåter som er beskrevet tidligere:



hvor Ar, R, R₁, R₂ og R₃ er som definert ovenfor.

Forbindelsene med formel II hvor R₂ er OH eller NH₂ og beskyttede former
5 av slike forbindelser, er enten kjente forbindelser eller de kan fremstilles ved hjelp
av fremgangsmåter som brukes for å fremstille kjente forbindelser, således kan for
eksempel 3-hydroksy-2-fenyl-4-kinolinkarboksytsyre (R₂ er OH, CAS=[485-89-2])
fremstilles i overensstemmelse med de fremgangsmåter som er beskrevet i US
patent 2776290 (1957), og 3-amino-2-fenyl-4-kinolinkarboksytsyre (R₂ er NH₂,
10 CAS=[36735-26-9]) kan fremstilles ved hjelp av de fremgangsmåter som er
beskrevet i Chemical Abstract 77:61769u (kf. Khim. Geterotsikl. Soedin. (1972), 4,
525-6).

Det er underforstått at i enhver av de ovennevnte reaksjoner kan reaktive
grupper på substratmolekylet beskyttes ved hjelp av vanlig kjent kjemisk praksis.

15 Egnede beskyttende grupper i enhver av de ovennevnte reaksjoner, er de
som brukes innen den organiske kjemi. Således innbefatter egnede
hydroksylbeskyttende grupper benzyl eller trialkylsilylgrupper. En aminogruppe
kan hensiktsmessig beskyttes som en (9-fluorenylmetoksykarbonyl)amino
[FMOCamino] gruppe.

20 De fremgangsmåter som brukes for å danne og fjerne slike beskyttende
grupper er de som vanligvis brukes alt etter hvilket molekyl som skal beskyttes.
Således kan for eksempel en benzyloksygruppe fremstilles ved å behandle den
passende forbindelsen med et benzyloxyhalogenid, for eksempel benzylobromid, og
deretter hvis det er ønskelig, så kan benzyloxygruppen hensiktsmessig fjernes ved
25 hjelp av katalytisk hydrogenering eller en mild eterspaltningssubstans, for
eksempel trimetylsilyliodid eller borttribromid. FMOCamino-gruppen kan fremstilles
ved å reagere aminoforbindelsen med FMOC klorid i et løsemiddel som
metylenklorid, fortrinnsvis i nærvær av trietylamin og vanligvis mellom en lav
temperatur til romtemperatur, for eksempel mellom 0°C og romtemperatur. FMOC-
30 gruppen kan fjernes ved en behandling med en organisk base, for eksempel
dietylamin.

Som nevnt ovenfor har forbindelsene med formel I fordelaktige
farmasøytiske egenskaper, og følgelig tilveiebringer oppfinnelsen også en

forbindelse med formel I eller et av dets farmasøytisk akseptable salter eller solvater, som bruk som et aktivt terapeutisk stoff.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer ytterligere et farmasøytisk preparat som inneholder en forbindelse med formel I eller et av dets farmasøytisk
5 akseptable salter eller solvater, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

Videre tilveiebringer oppfinnelsen anvendelsen av en forbindelse med formel I eller et av dets farmasøytisk akseptable salter eller solvater, for fremstilling av et medikament eller preparat for behandling av nevnte primære og sekundære tilstander.

10 Som nevnt tidligere er visse forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse selektive for det perifere nervesystemet. Disse forbindelsene er karakterisert ved at de er tilstrekkelige hydrofile slik at de i alt vesentlig ikke går gjennom blod-hjernebarrieren. Denne hydrofilisiteten måles lett ved hjelp av vanlig kjente fysiokjemiske fremgangsmåter, for eksempel ved at man måler fordelingskoeffisienten
15 (log P og ΔLogP) og målingene kan lett verifiseres in vivo, for eksempel ved å undersøke det relative innholdet av forbindelsen i plasma i forhold til hjernen etter dosering av et dyr.

Fordelingskoeffisienten bestemmes ved hjelp av vanlige fremgangsmåter, for eksempel av den type som er beskrevet av A. Leo et al i Chem. Rev. 1971, 71,
20 525, R.C. Young et al i J. Med. Chem. 1988, 31, 656, eller av P. Seiler i Eur. J. Med. Chem. 1974, 9, 473.

Et slikt medikament eller en blanding ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved å blande en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse med en passende bærer. Videre kan preparatet inneholde et fortynningsmiddel,
25 bindemiddel, fyllstoff, nedbrytningsmiddel, smaksstoff, fargestoff, smøremiddel eller konserveringsmiddel.

Disse vanlige additivene kan brukes på samme måte som det er kjent ved fremstillingen av kjente preparater for behandling av nevnte tilstander.

Det er foretrukket at farmasøytiske preparater ifølge foreliggende
30 oppfinnelse foreligger i en enhetsdoseringsform, og at dette er en form som er tilpasset medisinsk eller veterinærmessig bruk. For eksempel kan slike preparater være i en pakke sammen med skrevne eller trykte retningslinjer for anvendelse, for eksempel som et middel for behandling av tilstandene.

Et egnet doseringsområde for de her beskrevne forbindelser er avhengig av den forbindelse som anvendes og pasientens tilstand. Dosen vil således være avhengig av styrken og absorberbarheten på den aktive forbindelsen foruten frekvens og tilførselsvei for preparatet.

- 5 Forbindelser eller preparater ifølge foreliggende oppfinnelse kan opparbeides for tilførsel på enhver måte, og det er foretrukket at preparatet foreligger i en enhetsdoseringsform eller en i en form at en voksen pasient selv kan tilføre den i en enkelt dose. Fordelaktig er preparatet egnet for oral, rektal, topisk, parenteral, intravenøs eller intramuskulær bruk. Preparatene kan videre
10 utformes for å gi en langsom frigjøring av den aktive bestanddelen.

Preparatene eller blandingene kan for eksempel foreligge i form av tabletter, kapsler, pulverkapsler, ampuller, pulvere, granulater, drops, rekonstuerbare pulvere eller flytende preparater, for eksempel løsninger eller suspensjoner foruten suppositorier.

- 15 Preparatene, for eksempel de som er beregnet for oral bruk, kan inneholde vanlig kjente tilsetningsstoffer så som bindingsmidler, for eksempel sirup, akasia, gelatin, sorbitol, tragakant, eller polivinylnpyrrolidon, fyllstoffer, for eksempel laktose, sukker, maisstivelse, kalsiumfosfat, sorbitol eller glycin; smøremidler for tablettfremstilling, for eksempel magnesiumstearat; nebrytningsmidler, for
20 eksempel stivelse, polivinylnpyrrolidon, natriumstivelseglykollat eller mikrokrySTALLinsk cellulose; eller farmasøytisk akseptable herdingsmidler som natriumlaurylsulfat.

- Faste preparater kan fremstilles på vanlig kjent måte ved blanding, fylling, tablettfremstilling eller lignende. Gjentatte blandinger kan brukes for å fordele den
25 aktive bestanddelen i hele preparatet når man bruker store mengder fyllstoffer. Når preparatet er i form av en tablett, pulver eller drops, så kan man bruke enhver bærer som er egnet for opparbeiding til faste farmasøytiske preparater, for eksempel magnesiumstearat, stivelse, glukose, laktose, sukrose, risemel og kalk. Tablettene kan belegges ved hjelp av fremgangsmåter som er velkjente innen den
30 farmasøytiske industri, mer spesielt med et enterisk belegg. Preparatene kan også være i form av en fordøybar kapsel, for eksempel av gelatin inneholdende forbindelsen, hvis ønskelig sammen med en bærer eller andre tilsetninger.

Preparater for oral bruk i væskeform kan for eksempel være emulsjoner, siruper eller safter, eller kan være fremstilt i form av et tørt produkt som siden skal

rekonstitueres med vann eller en annen egnet væske før bruk. Slike flytende preparater kan inneholde vanlig kjente additiver som suspenderingsmidler, for eksempel sorbitol, sirup, metylcellulose, gelatin, hydroksyetylcellulose, karboksymetylcellulose, aluminiumstearatgel, hydrogenert spisefett; emulgeringsmidler, for eksempel lekitin, sorbitanmonooleat eller akasia; vandige eller ikke-vandige væsker, som innbefatter spiseoljer, for eksempel mandelolje, fraksjonert kokosolje, oljeestere, for eksempel estere av glycerin, eller propylenglykol, eller etylalkohol, glycerin, vann eller normal saltløsning; konserveringsmidler, for eksempel metyl eller propyl p-hydroksybenzoat eller sorbinsyre; og hvis ønskelig, vanlige smaks- og fargestoffer.

Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan også tilføres på en ikke-oral måte. I overensstemmelse med rutinemessige farmasøytiske fremgangsmåter kan preparatene opparbeides for eksempel for rektal bruk som et suppositorium. De kan også opparbeides i en injiserbar form som en vandig eller ikke-vandig løsning, suspensjon eller emulsjon i en farmasøytisk akseptabel væske, for eksempel sterilt pyrogenfritt vann eller en parenteralt akseptabel olje eller en blanding av væsker. Væsken kan inneholde bakteriostatiske midler, antioksydasjonsmidler eller andre konserveringsmidler, buffere eller oppløste stoffer som gjør løsningen isotonisk med blod, fortykningsmidler, suspenderingsmidler eller andre farmasøytisk akseptable additiver. Slike former vil vanligvis være i enhetsdoser så som ampuller eller engangsinjeksjonsanordninger eller i multidoserformer så som en flaske, fra hvilken man så kan ta ut passende doser, eller som et fast preparat eller konsentrat som så kan brukes for å fremstille et injiserbart preparat.

Forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse kan også brukes ved inhalering, for eksempel enten gjennom munn eller nese. Slik bruk kan utføres med vanlige spraypreparater som består av en forbindelse ifølge oppfinnelsen og egnet bærer, eventuelt suspendert i et hydrokarbondrivmiddel.

Foretrukne sprayformater innbefatter mikropartikler av forbindelsen i kombinasjon med et overflateaktivt middel, løsemiddel eller dispergeringsmiddel for å hindre sedimentasjon av suspenderte partikler. Partikkelstørrelsen av forbindelsen bør fortrinnsvis være mellom 2 og 10 mikron.

En ytterligere vei for tilførsel av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse innbefatter en transdermal tilførsel ved å bruke hud-plasterpreparater. Et

foretrukket preparat innbefatter en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse dispergert i et trykkfølsomt festemiddel som festes til huden, hvorved forbindelsen diffunderer fra festemidlet gjennom huden og inni pasienten. For å få en konstant perkutinøs absorpsjon kan man bruke kjente følsomme festemidler, for eksempel naturlig gummi eller silikon. Som nevnt tidligere vil den effektive dosen av forbindelsen være avhengig av den forbindelse man anvender, pasientens tilstand og frekvens og tilførselsvei. En enhetsdose vil vanligvis inneholde fra 200 til 1000 mg, og fortrinnsvis fra 30 til 500 mg, mer spesielt 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 eller 500 mg. Preparatene kan tilføres en eller flere ganger pr. dag, for eksempel to, tre eller fire ganger daglig, og en total daglig dose for en 70 kg voksen pasient vil normalt ligge mellom 100 og 3000 mg. Alternativt kan enhetsdosen inneholde fra 2 til 20 mg aktiv bestanddel og hvor flere doser tas samtidig slik at man oppnår den forannevnte dose.

Man forventer ingen uakseptable toksikologiske effekter med forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse når de tilføres som beskrevet her.

Forbindelsene henholdsvis preparatene kan anvendes for behandling og/eller profylakse av de nevnte primære og sekundære tilstander hos pattedyr, spesielt mennesker, som innbefatter at man tilfører pattedyret som har behov for en slik behandling og/eller profylakse, en effektiv mengde av en forbindelse med formel I eller et av dens farmasøytisk akseptable salter eller solvater.

Aktiviteten til forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse som NK_3 ligander, kan bestemmes ved deres evne til å hemme bindingen av radiomerkede NK_3 ligander [^{125}I]-[Me-Phe⁷]-NKB eller [3H]-Senktide, til marsvin og humane NK_3 reseptorer (Renzetti et al, 1991, Neuropeptid, 18, 104-114; Buell et al, 1992, FEBS, 299 (1), 90-95; Chung et al, 1994, Biochem. Biophys. Res. Commun., 198(3), 967-972).

Denne bindingsprøven gjør det mulig å bestemme den konsentrasjon av den individuelle forbindelse som er nødvendig for å redusere 50% av [^{125}I]-[Me-Phe⁷]-NKB og [3H]-Senktide spesifikk binding til en NK_3 reseptoren under likevektsbetingelser (IC_{50}).

Bindingsprøvene gir for hver forbindelse en midlere IC_{50} verdi fra to til fem separate eksperimenter som blir utført i duplikat eller i tre paralleller. De sterkeste forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse viser IC_{50} verdier i området fra 0,1 til 1000 nM. NK_3 -antagonistaktiviten for de foreliggende forbindelser ble bestemt ved

deres evne til å hemme senktide-indusert sammentrekning av ileum fra marsvin (Maggi et al, 1990, Br. J. Pharmacol. 101, 996-1000), og den isolerte luktmuskelen fra iris hos kanin (Hall et al, 1991, Eur. J. Pharmacol, 199, 9-14) og human NK₃ reseptor-kontrollert Ca⁺⁺ mobilisering (Mochizuki et al, 1994, J. Biol. Chem. 269, 9651-9658). De nevnte marsvins- og kanin in vitro funksjonelle prøvene gir for hver forbindelse en midlere K_B verdi fra tre til åtte separate eksperimenter hvor K_B er den konsentrasjon av den individuelle forbindelse som er nødvendig for å produsere en to-gangers høyreforsyvning av konsentrasjonsreaksjonskurven for senktide. Den humane reseptorfunksjonelle prøven gjør det mulig å bestemme den konsentrasjonen av den individuelle forbindelse som er nødvendig for å redusere 50% (IC₅₀ verdiene) av den Ca⁺⁺ mobiliseringen som er indusert av agonisten NKB. I denne prøven opptrer forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse som antagonister.

Det terapeutiske potensialet for de foreliggende forbindelser ved behandling av nevnte tilstander kan bedømmes ved å bruke sykdomsmodeller hos gnagere.

Som nevnt ovenfor kan forbindelsene med formel I anses å kunne brukes som et diagnostisk verktøy. Foreliggende oppfinnelse innbefatter således en forbindelse med formel I for bruk som diagnostisk verktøy for å bedømme med hvilken grad neurokinin-3-reseptoraktivitet (normal, overaktivitet eller underaktivitet) inngår i en pasients symptomer. Slik bruk innbefatter anvendelsen av forbindelsen med formel I som en antagonist for nevnte aktivitet, for eksempel ved å inkludere, men er ikke begrenset til tachykininagonist-indusert inositolfosfatforbruk eller elektrofysiologisk aktivisering, i en celleprøve oppnådd fra en pasient. Sammenligning av en slik aktivitet i nærvær eller fravær av en forbindelse med formel I vil vise hvor sterkt NK-3 reseptoren inngår i styringen eller kontrollen av agonisteffektene i det undersøkte vev.

De følgende beskrivelser illustrerer fremstillingen av mellomprodukter, mens eksemplene illustrerer fremstillingen av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse. En oversikt over forbindelsene fra eksemplene er gitt i tabell 1- 3 i det etterfølgende.

BESKRIVELSE 1

(S)-N-(α -etylbenzyl)-3-hydroksy-2-fenylkinolin-4-karboksamid

2,49 g (9,4 mmol) 3-hydroksy-2-fenylkinolin-4-karboksylsyre (CAS[485-89-
5 2]) ble suspendert i 150 ml av en 7/3 blanding av THF/CH₃CN; hvorefter det ble
tilsatt 1,40 g (10,3 mmol) 1-hydroksybenzotriazol (HOBT) og 127 g (9,4 mmol) (S)-
 α -etylbenzylamin oppløst i 20 ml metylenklorid, og reaksjonsblandingen ble rørt
ved romtemperatur i 30 minutter. 2,13 g (10,3 mmol) dicykloheksylkarbodiimid
(DCC) oppløst i 20 ml metylenklorid ble så tilsatt dråpevis. Reaksjonsblandingen
10 ble hensatt ved romtemperatur over natten, reaksjonen stoppet med 20 ml vann,
hvorefter blandingen ble fordampet i vakuum til tørrhet og resten ble så oppløst i
etylacetat. Det utfelte dicykloheksylurea ble frafiltrert, og det organiske laget ble
vasket med vann, 20% sitronsyre, mettet løsning av NaHCO₃ og en mettet løsning
av NaCl. Det organiske laget ble utskilt, tørket over natriumsulfat og fordampet i
15 vakuum til tørrhet. Resten ble renset ved en gradientkolonnekromatografi på 60-
240 mesh silika gel ved å bruke en blanding av heksan/etylacetat 9:1 som
startelueringsmiddel og en blanding av heksan/etylacetat 7:3 som det endelige
elueringsmidlet. Råproduktet ble omkrystallisert fra i-PrOH, noe som ga 1,75 g av
tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff.

20 C₂₅H₂₂N₂O₂

S.M. 168-168,4°C

M.W. = 382,47

$[\alpha]_D^{20} = -28,5$ (c=0,5, MeOH)

Elementær analyse:

25 Beregnet C, 78,51; H, 5,80; N, 7,33;

Funnet C, 78,49; H, 5,84; N, 7,26

I.R. (KBr): 3370; 1625; 1525 cm⁻¹

300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,80 (s, 1H); 9,11 (d, 1H); 8,00-7,94 (m, 3H);

7,61-7,42 (m, 8H); 7,38 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 5,06 (dt, 1H); 1,82 (ddq, 2H); 0,97

30 (t, 3H).

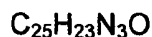
MS (EI; TSQ 700; kilde 180 C, 70 V; 200 μ A): 382 (M⁺); 264; 247; 219

BESKRIVELSE 2

(S)-N-(α -etylbenzyl)-3-amino-2-fenylkinolin-4-karboksamid

1,5 g (5,7 mmol) 3-amino-2-fenylkinolin-4-karboksylsyre (CAS[36735-26-9])
5 ble løst i 140 ml av en 7/3 blanding av THF/CH₃CN; hvorefter det ble tilsatt 1,5 g
(11,1 mmol) 1-hydroksybenzotriazol (HOBT), hvorefter det dråpevis ble tilsatt 1,15
g (8,5 mmol) (S)- α -etylbenzylamin oppløst i 10 ml metylenklorid. Etter avkjøling av
reaksjonsblandingen til 0°C ble det dråpevis tilsatt 1,4 g (6,7 mmol)
dicykloheksylkarbodiimid (DCC) oppløst i 10 ml metylenklorid. Løsningen ble holdt
10 på 0°C i 30 minutter og så ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen
ble fordampet i vakuum, resten oppløst i metylenklorid og løsningen ble så filtrert,
vasket med vann, 20% sitronsyre, mettet løsning av NaHCH₃ og en mettet løsning
av natriumklorid.

Det organiske laget ble utskilt, tørket over natriumsulfat og fordampet i
15 vakuum til tørrhet, noe om ga 2,4 g av et råprodukt. Dette ble gnidd med i-Pr₂O,
og så omkrystallisert fra en 10:1 blanding av i-Pr₂O/i-PrOH, noe som ga 1,7 g av
tittelforbindelsen.



S.M. 153-155°C

20 M.W. = 381,48

 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -68,0$ (c=0,5, MeOH)

Elementær analyse:

Beregnet C, 78,71; H, 6,08; N, 11,01

Funnet C, 78,45; H, 6,10; N, 10,96

25 I.R. (KBr): 3490; 3380; 3260; 1630

300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,20 (d, 1H); 7,87 (m, 1H); 7,50-7,26 (m, 11H);
5,08 (dt, 1H); 4,80 (s br, 2H); 2,81 (dq, 2H); 0,95 (t, 3H)

MS (EI; TSQ 700; kilde 180 C, 70 V; 200 uA): 381 (M⁺); 352; 247; 219; 218.

BESKRIVELSE 3

(S)-N-(α -etylbenzyl)-2-fenyl-3-(2-ftalimidoetoksy)kinolin-4-karboksamid

1,90 g (5,0 mmol) (S)-N-(α -etylbenzyl)-3-hydroksy-2-fenylkinolin-4-
5 karboksamid (produkt fra beskrivelse 1) ble oppløst i 20 ml THF. 3,80 g (14,9
mmol) N-(2-brometyl)ftalimid oppløst i 15 ml THF, 2,0 g (14,5 mmol) K_3CO_3 og
0,25 g KI ble tilsatt, og suspensjonen ble rørt ved romtemperatur i 2,5 timer og så
kokt under tilbaketiløp i to timer.

Ytterligere 1,90 g (7,4 mmol) N-(2-brometyl)ftalimid og en katalytisk
10 mengde KI ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble kokt under tilbaketiløp i 3,5 timer,
hvoretter man tilsatte ytterligere 0,50 g (2,0 mmol) N-(2-brometyl)ftalimid og en
katalytisk mengde KI, hvoretter blandingen ble kokt under tilbaketiløp i fem timer.

De uorganiske saltene ble frafiltrert, og reaksjonsblandingen ble fordampet i
vakuum til tørrhet, resten ble oppløst i metylenklorid og vasket med vann,
15 hvoretter det organiske laget ble utskilt, tørket over natriumsulfat og fordampet i
vakuum til tørrhet. Resten ble renset ved kolonnekromatografi på en 230-400
mesh silika gel, først eluert med en blanding av heksan/etylacetat 8:2
inneholdende 0,5% NH_4OH (28%), og så med en blanding av heksan/etylacetat
3:2 inneholdende 0,5% NH_4OH (28%). Det ble fremstilt 2,60 g fast stoff som ble
20 gnidd med $i-Pr_2O$, filtrert og vasket, noe som ga 2,5 g av tittelforbindelsen.



S.M. 172-175°C

M.W. = 555,64

$[\alpha]_D^{20} = -16,3$ (c=0,5, MeOH)

25 I.R. (KBr): 3280; 3060; 2960; 1780; 1715; 1660; 1530 cm^{-1}

300 MHz 1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,27 (d, 1H); 8,03 (m, 1H); 7,92-7,84 (m, 4H);
7,78-7,69 (m, 3H); 7,60-7,53 (m, 2H); 7,46-7,38 (m, 4H); 7,27 (dd, 1H); 7,13-7,04
(m, 3H); 4,96 (dt, 1H); 3,92-3,78 (m, 2H); 3,72-3,55 (m, 2H); 1,78 (dq, 2H); 0,93
(t, 3H).

30 MS (EI; TSQ 700; kilde 180 C, 70 V; 200 μA): 555 (M+), 526, 421, 174

BESKRIVELSE 4**(S)-N-(α -etylbenzyl)-3-(2-aminoetoksy)-2-fenylkinolin-4-karboksamid**

2,2 g (3,9 mmol) (S)-N-(α -etylbenzyl)-2-fenyl-3-(2-ftalimidoetoksy)kinolin-4-
5 karboksamid (forbindelse fra beskrivelse 3) ble oppløst i 150 ml 96% etanol,
hvorefter blandingen ble kokt under tilbakesløp, tilsatt 0,38 ml (7,8 mmol)
hydrazinhydrat og blandingen ble så igjen kokt under tilbakesløp i fire timer.

Ytterligere 0,4 ml (8,2 mmol), 0,2 ml (4,1 mmol), 0,2 ml (4,1 mmol), 0,4 ml
(8,2 mmol), 0,4 ml (8,2 mmol) hydrazinhydrat ble tilsatt hver 12. time mens
10 reaksjonsblanding ble kokt under tilbakesløp. Den ble så fordampet i vakuum til
tørrehet og tilsatt 20 ml vann, hvorefter blandingen ble avkjølt på et isbad og tilsatt
10 ml konsentrert HCl.

Blanding ble så kokt under tilbakesløp i en time og etter avkjøling ble
ftalhydrazidet frafiltrert. Det resulterende vandige filtratet ble vasket med
15 etylacetat, gjort basisk med 2 N NaOH og ekstrahert med etylacetat. Det
organiske laget ble vasket med en mettet løsning av natriumklorid, tørket over
natriumsulfat og fordampet i vakuum til tørrehet. Resten ble rensert ved
kolonnekromatografi på 230-400 mesh silika gel, eluert med en blanding av
etylacetat/metanol 96:4 inneholdende 1,2% NH_4OH (28%), noe som ga 1,2 g av
20 tittelforbindelsen.

$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$

S.M. = 62-66°C

M.W. = 425,54

I.R.(KBr): 3360; 3250; 3060; 3020; 2960; 2920; 2870; 1640; 1540 cm^{-1}

25 300 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,45 (d, 1H); 8,09 (d, 1H); 8,00 (dd, 1H); 7,94 (s
br, 3H); 7,76 (ddd, 1H); 7,65-7,51 (m, 4H); 7,48-7,40 (m, 3H); 7,31 (dd, 1H); 5,09
(dt, 1H); 3,83 (t, 2H); 2,72 (m, 2H); 1,93-1,80 (m, 2H).

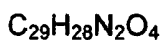
MS (FAB POS; tioglycerinmatrise; FAB gass Xe; 8 kV; kilde 50): 426 (MH $^+$).

EKSEMPEL 1

(S)-N-(α -etylbenzyl)-3-(etoksykarbonsylmetoksy)-2-fenylkinolin-4-karboksamid

5 2,0 g (5,2 mmol) (S)-N-(α -etylbenzyl)-3-hydroksy-2-fenylkinolin-4-karboksamid (produkt fra beskrivelse 1) ble under nitrogenatmosfære og magnetisk røring løst i 20 ml THF. 2,0 g (14,5 mmol) K₂CO₃, 0,87 ml (7,8 mmol) etylbromacetat og en mindre mengde KI ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble hensatt ved romtemperatur med magnetisk røring i 2,5 timer. Bunnfallet ble
10 frafiltrert, og løsningen ble fordampet i vakuum til tørrhet. Resten ble oppløst i vann og ekstrahert med etylacetat, hvoretter den organiske fasen ble utskilt, tørket over natriumsulfat og fordampet i tørrhet til 3,3 g av en tett gul olje.

Denne ble rens t ved kromatografi på 230-400 mesh silika gel og eluert med en 70:30 blanding av heksan og etylacetat inneholdende 0,5% 28% NH₄OH,
15 hvoretter det rensede produkt ble gnidd med i-Pr₂O/i-PrOH, noe som ga 2,1 g av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff.



S.M. 103-105 C

M.W. = 468,56

20 $[\alpha]_D^{20} = -42,2$ (c=0,5, MeOH)

Elementær analyse:

Beregnet C, 74,34; H, 6,02; N, 5,98;

Funnet C, 74,44; H, 6,01; N, 6,00

I.R. (KBr): 3320-3140; 3100-3020; 2980-2920; 1758; 1630; 1550 cm⁻¹

25 300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,28 (d, 1H); 8,08 (d, 1H); 8,05-7,98 (m, 2H); 7,80-7,71 (m, 1H); 7,60 (d, 2H); 7,55-7,48 (m, 3H); 7,43 (d, 2H); 7,35 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 5,06 (dt, 1H); 4,26 (ABq, 2H); 4,04 (q, 2H); 1,86-1,67 (m, 2H); 1,12 (t, 3H).

MS (EI; TSQ 700; kilde 180 C, 70 V; 200 uA): 468 (M⁺); 339; 334; 306; 278

EKSEMPEL 2

(S)-N-(α -etylbenzyl)-3-(karboksymetoksy)-2-fenylkinolin-4-karboksamidhydroklorid

5 0,35 g (0,7 mmol) (S)-N-(α -etylbenzyl)-3-(etoksykarbonsylmetoksy)-2-fenylkinolin-4-karboksamid (forbindelse fra eksempel 1) ble løst i 20 ml 37% HCl, hvoretter reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakeløp med magnetisk røring i 20 minutter. Løsningen ble fordampet i vakuum til tørrhet, og råproduktet ble gnidd med varm etylacetat/i-PrOH, noe som ga 0,17 g av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff.

$C_{27}H_{24}N_2O_4$ HCl

S.M. 203-204°C

M.W. = 476,96

$[\alpha]_D^{20} = -30,2$ (c=0,5, MeOH)

15 Elementær analyse:

Beregnet C, 67,99; H, 5,28; N, 5,87

Funnet C, 67,44; H, 5,29; N, 5,84

I.R. (Nujol): 3280-3120; 3100-3000; 1740; 1670; 1635; 1545 cm^{-1}

300 MHz 1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,30 (d, 1H); 8,11-8,01 (m, 3H); 7,80-7,71 (m, 1H); 7,59 (d, 2H); 7,56-7,48 (m, 3H); 7,44 (d, 2H); 7,36 (dd, 2H), 7,27 (dd, 1H); 5,07 (dt, 1H); 4,26 (ABq, 2H); 1,81 (dq, 2H); 0,97 (t, 3H)

MS (EI; TSQ 700; kilde 180 C, 70 V; 200 uA): 440 (M+); 411; 396; 306; 278

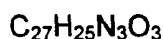
EKSEMPEL 3

25 **(S)-N-(α -etylbenzyl)-3-(aminokarbonylmetoksy)-2-fenylkinolin-4-karboksamid**

0,5 g (1,3 mmol) (S)-N-(α -etylbenzyl)-3-hydroksy-2-fenylkinolin-4-karboksamid (forbindelse fra beskrivelse 1) ble oppløst under nitrogen og magnetisk røre i 5 ml THF, hvoretter det ble tilsatt 0,5 g (3,6 mmol) K_2CO_3 , 0,27 g (1,9 mmol) 2-bromacetamid og en mindre mengde KI.

Reaksjonsblandingen ble hensatt over natten med magnetisk røring, bunnfallet ble frafiltrert og resten ble oppløst i vann og ekstrahert med etylacetat, hvoretter det organiske laget ble vasket med en mettet løsning av natriumklorid,

tørket over natriumsulfat og fordampet i vakuum til tørrhet. Råproduktet ble gnidd med heksan og så omkrystallisert fra etanol, noe som ga 0,29 g av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff.



5 S:M. = 237-240°C

M.W. = 439,51

$[\alpha]_D^{20} = -35,9$ (c=0,5, MeOH)

Elementær analyse:

Beregnet C, 73,78; H, 5,73; N, 9,56;

10 Funnet C, 73,75; H, 5,75; N, 9,54

I.R.(KBr): 3440; 3310; 3220; 3100-3020; 2980-2920; 1688; 1560; 1550 cm^{-1}

300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,30 (d, 1H); 8,08 (d, 1H); 8,05-8,0 (m, 2H); 7,80-7,70 (m, 1H); 7,60 (d, 2H); 7,57-7,50 (m, 3H); 7,43 (d, 2H); 7,38 (dd, 2H); 7,37 (s br, 1H); 7,28 (dd, 1H); 7,12 (s br, 1H); 5,07 (dt, 1H); 4,03 (ABq, 2H); 1,81 (m, 2H);

15 0,80 (t, 3H)

MS (EI; TSQ 700; kilde 180 C; 70 V; 200 uA): 439 (M+); 410; 305; 277; 248

EKSEMPEL 4

(S)-N-(α -etylbenzyl)-3-(dimetylamino-karbonylmetoksy)-2-fenylkinolin-4-karboksamid

20

0,6 g (1,3 mmol) (S)-N-(α -etylbenzyl)-3-(etoksykarbonsylmetoksy)-2-fenylkinolin-4-karboksamid (forbindelse fra eksempel 1) ble løst i 30 ml $\text{Me}_2\text{NH}/\text{EtOH}$ (ca 28%), hvorefter en mindre mengde NaCN ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet i et Parr apparat til 100°C (ytre temperatur) i 25 to timer, og så ved 120°C i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble fordampet i vakuum til tørrhet, hvorefter resten ble oppløst i etylacetat og vasket med vann, 20% sitronsyre, en mettet NaHCO_3 -løsning og en mettet NaCl-løsning. Det organiske laget ble så tørket over natriumsulfat og fordampet i vakuum til tørrhet, noe som ga 0,45 g av en rest som ble kromatografert på 230-400 mesh silika gel, eluert 30 med en 50:50 blanding av heksan og etylacetat inneholdende 0,5% 28% NH_4OH . Råproduktet ble gnidd med etyleter, filtrert, vasket og tørket, noe som ga 80 mg av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff.

$C_{29}H_{29}N_3O_3$

S.M. = 86-88°C

M.W. = 467,57

$[\alpha]_D^{20} = -41,2$ (c=0,25, MeOH)

5 I.R. (KBr): 3240; 3060; 2980-2820; 1685; 1625; 1550 cm^{-1} .

300 MHz 1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,40 (d, 1H); 8,04 (m, 3H); 7,72 (ddd, 1H); 7,65-7,47 (m, 5H); 7,44 (d, 2H); 7,26 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 5,05 (dt, 1H); 4,43 (ABq, 2H); 2,70 (s, 3H); 2,50 (s, 3H); 1,80 (m, 2H); 0,94 (t, 3H).

MS (EI; TSQ 700; kilde 180 C; 70 V; 200 uA): 467 (M+); 438; 333; 305; 262

10

EKSEMPEL 5

(S)-N-(α -etylbenzyl)-3-(etoksykarbonyloksy)-2-fenylkinolin-4-karboksamid

0,5 g (1,3 mmol) (S)-N-(α -etylbenzyl)-3-hydroksy-2-fenylkinolin-4-
 15 karboksamid (forbindelse fra beskrivelse 1) ble løst i 10 ml pyridin; 0,5 ml (5,2 mmol) etylklorformat ble dråpevis tilsatt, hvorefter løsningen ble kokt under tilbakeløp med magnetisk røring i åtte timer. Den ble så hensatt for avkjøling til romtemperatur og hensatt over natten. 1,0 ml (10,4 mmol) etylklorformat ble tilsatt, og løsningen kokt under tilbakeløp i fire timer. Pyridinen ble fordampet sammen
 20 med toluen, hvorefter resten ble oppløst i metylenklorid, vasket med vann, og det organiske lag ble tørket over natriumsulfat og fordampet i vakuum til tørrhet. Råproduktet ble gnidd med varm i-Pr₂O, noe som ga 0,25 g av tittelforbindelsen som et gult fast stoff.

$C_{28}H_{26}N_2O_4$

25 S.M. = 119-121°C

M.W. = 454,53

$[\alpha]_D^{20} = -57,8$ (c=0,5, MeOH)

I.R. (nujol9): 3280; 1765; 1645; 1550 cm^{-1}

300 MHz 1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,30 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 7,89-7,77 (m, 3H); 7,70 (m, 2H); 7,59-7,49 (m, 3H); 7,42 (d, 2H); 7,33 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 5,05 (dt, 1H); 3,93 (q, 2H); 1,78 (m, 2H); 0,97 (t, 1H); 0,95 (t, 1H).

MS (EI; TSQ 700 kilde; 180 C; 70 V; 200 uA): 454 (M+); 425; 382; 320; 247; 219

EKSEMPEL 6

(S)-N-(α -etylbenzyl)-3-(3-fenylureido)-2-fenylkinolin-4-karboksamid

1,5 g (3,9 mmol) (S)-N-(α -etylbenzyl)-3-amino-2-fenylkinolin-4-karboksamid
5 (forbindelse fra beskrivelse 2) ble oppløst i 30 ml tørr metylenklorid, 10 ml tørr THF og 10 ml tørr CH₃CN.

0,47 ml (4,3 mmol) fenylisocyanat oppløst i 10 ml metylenklorid ble tilsatt, og reaksjonsblandingen holdt på 40°C i fire timer. Etter avkjøling ble bunnfallet frafiltrert, og vasket med CH₂Cl₂, og dette ga 0,9 g av tittelforbindelsen.

10 C₃₂H₂₈N₄O₂

S.M. = 257-258°C

M.W. = 500,61

$[\alpha]_D^{20} = -64,6$ (c=0,25, DMF)

I.R. (KBr): 3250; 3060; 2960; 1680; 1630; 1600; 1550 cm⁻¹

15 300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,06 (d, 1H); 8,71 (s br, 1H); 8,13-8,05 (m, 2H); 7,83-7,69 (m, 4H); 7,62 (dd, 1H); 7,48-7,35 (m, 5H); 7,23-7,10 (m, 7H); 6,901 (m, 1H).

MS (FAB POS; matrisetioglycerin; FAB gass Xe; 8 kV; kilde 50): 501 (M+).

20

EKSEMPEL 7

(S)-N-(α -etylbenzyl)-3-(3-etoksykarbonylmetylureido)-2-fenylkinolin-4-karboksamid

2,0 g (5,2 mmol) (S)-N-(α -etylbenzyl)-3-amino-2-fenylkinolin-4-karboksamid
25 (forbindelse fra beskrivelse 2) ble oppløst i 10 ml tørr THF og 5 ml tørr DMF. 1,71 ml (15,2 mmol) fenylisocyanat ble tilsatt, og reaksjonsblandingen holdt på 60°C i tre døgn, hvorpå 1,0 ml (10,3 mmol) fenylisocyanat igjen ble tilsatt, og reaksjonsblandingen rørt ved 60°C i ytterligere to døgn.

Etter avkjøling av reaksjonsblandingen ble bunnfallet frafiltrert og vasket
30 med metylenklorid, noe som ga 0,8 g av et hvitt pulver. Dette ble omkrystallisert fra toluen inneholdende spor av etanol og deretter fra etanol inneholdende spor av vann, noe som ga 0,45 g av tittelforbindelsen.

C₃₀H₃₀N₄O₄

S.M. = 237-238°C

M.W. = 510,60

$[\alpha]_D^{20} = -45$ (c=0,1, DMF)

I.R. (KBr): 3360; 3310; 3250; 3060; 2960; 1740; 1655; 1560 cm^{-1}

5 300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,83 (d, 1H); 8,06 (d, 1H); 7,80-7,70 (m, 3H); 7,66-7,54 (m, 2H); 7,50-7,23 (m, 8H); 6,60 (t br, 1H); 5,00 (dt, 1H); 4,09 (q, 2H); 3,66 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,19 (t, 3H); 0,90 (t, 3H).

MS (EI; TSQ 700; kilde 180 C; 70 V; 200 μA): 510 (M^+); 407; 290

10

Eksempel 8

(S)-N-(α -etylbenzyl)-3-[2-(2-indanylamino)etoksy]-2-fenylkinolin-4-karboksamidhydroklorid

1,0 g (2,3 mmol) di (S)-N-(α -etylbenzyl)-3-(2-aminoetoksy)-2-fenylkinolin-4-
 15 karboksamid (forbindelse fra beskrivelse 4) ble under nitrogenatmosfære og ved magnetisk røring løst i 15 ml metanol, hvorefter det ble tilsatt 0,47 g (3,5 mmol) 2-indanon og en mindre mengde triturerede molekyllære siler, og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 30 minutter. 0,15 g (2,3 mmol) NaCNBH_3 ble porsjonsvis tilsatt over 30 minutter, hvorefter blandingen ble hensatt med røring ved
 20 romtemperatur over natten. Reaksjonen ble stoppet med 20 ml 2 N NaOH, og etter røring ved romtemperatur i 20 minutter ble blandingen fordampet i vakuum til tørrhet. Resten ble oppløst i 2 N NaOH og ekstrahert med metylenklorid, hvorefter det organiske laget ble vasket med en mettet NaCl-løsning og ekstrahert med 20% sitronsyre. Det sure vandige laget ble gjort basisk med konsentrert NaOH,
 25 ekstrahert med etylacetat, hvorpå det organiske laget ble vasket flere ganger med en mettet natriumkloridløsning, tørket over natriumsulfat og fordampet i vakuum til tørrhet, noe som ga 1,0 g av tittelforbindelsen som en fri base. Denne ble oppløst i etylacetat, og løsningen surgjort med HCl/etyleter, noe som ga 0,84 av det tilsvarende hydrokloridet som ble omkrystallisert fra aceton/etanol, og dette ga
 30 0,49 g av tittelforbindelsen som et hvitt pulver.

$\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

S.M. = 156-160°C

M.W. = 578,16

$[\alpha]_D^{20} = -11,0$ (C=0,5, MeOH)

I.R. (KBr): 3700-3250; 3240-3100; 3080-2900; 2850-2000; 1670-1630; 1550 cm^{-1}

300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,52 (d, 1H); 9,40 (s br, 1H); 8,10 (d, 1H); 7,97 (dd, 2H); 7,81-7,73 (m, 1H); 7,65-7,19 (m, 14H); 5,05 (dt, 1H); 3,98 (m, 2H); 3,69 (m, 1H); 3,18-3,06 (m, 2H); 3,02-2,80 (m, 4H); 1,94-1,74 (m, 2H); 0,96 (t, 3H).

MS (FAB POS; matrisetioglycerin; FAB gass Xe; 8 kV; kilde 50 C): 542 (MH $^+$).

EKSEMPEL 9

10 (S)-N-(α -etylbenzyl)-3(2-benzylaminoetoksy)-2-fenylkinolin-4-karboksamid

0,95 (2,2 mmol) (S)-N-(α -etylbenzyl)-3-(2-aminoetoksy)-2-fenylkinolin-4-karboksamid (forbindelse fra beskrivelse 4) ble under nitrogenatmosfære og med magnetisk røring løst i 12 ml tørr metylenklorid, hvorefter det ble tilsatt 0,37 ml (2,6 mmol) TEA, og løsningen ble så avkjølt til 0°C og dråpevis tilsatt 0,3 ml (2,6 mmol) benzoylklorid oppløst i 3 ml tørr metylenklorid.

Reaksjonsblandingen ble hensatt 30 minutter ved 0°C, så oppvarmet langsomt til romtemperatur og hensatt over natten. Den ble så fordampet i vakuum til tørrhet, og resten ble oppløst i metylenklorid og vasket med vann, 20% sitronsyre, en mettet NaHCO_3 -løsning, en mettet natriumkloridløsning, hvorpå det organiske laget ble tørket over natriumsulfat og fordampet i vakuum til tørrhet. Resten ble gnidd med varm i- Pr_2O /i- PrOH , og dette ga 0,8 g av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff.

$\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$

25 S.M. = 157-160°C

M.W. = 529,64

$[\alpha]_D^{20} = -27,3$ (c=0,5, MeOH)

Elementær analyse:

Beregnet C, 77,10; H, 5,90; N, 7,93;

30 Funnet C, 76,92; H, 5,88; N, 7,88

I.R. (KBr): 3300; 3240; 3100-3020; 2980-2920; 1632; 1545 cm^{-1}

300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,31 (d, 1H); 8,32 (t, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,90 (m, 2H); 7,79-7,69 (m, 3H); 7,60-7,33 (m, 12H); 7,29 (dd, 1H); 5,05 (dt, 1H); 3,80 (m, 2H); 3,42-3,29 (m, 1H); 3,25-3,15 (m, 1H); 1,89-1,72 (m, 2H); 0,93 (t, 3H).
(MS (EI; TSQ 700; kilde 180 C; 10V; 200 uA): 529 (M $^{+}$); 382; 148.

5

BESKRIVELSE 5

metyl 3-klorkarbonylpropenoat

10 5,0 g (51,0 mmol) maleinsyreanhydrid ble holdt på 100°C i 2,2 ml metanol i en time (J. Chem. Soc., 1964, 526-528). Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og dråpevis tilsatt 37 ml (50,7 mmol) SOCl_2 . Blandingen ble så kokt under tilbakeløp i halvannen time, og så destillert med oppsamling av den fraksjonen som koker ved 42-44°C/2mbar, noe som ga 5,3 g av tittelforbindelsen, muligens som en blanding av E og Z diastereomerer. Forbindelsen ble brukt uten ytterligere rensing i de etterfølgende reaksjoner for fremstilling av forbindelsene fra eksemplene 18 og 19.

EKSEMPEL 10

20 **(S)-N-(α -etylbenzyl)-3-[3-(etoksykarbonyl)propoksy]-2-fenylkinolin-4-karboksamid**

2,0 g (5,23 mmol) (S)-N-(α -etylbenzyl)-3-hydroksy-2-fenylkinolin-4-karboksamid (forbindelse fra beskrivelse 1), 2,17 g (15,70 mmol) K_2CO_3 , 0,26 g (1,57 mmol) KI og 1,13 ml (7,84 mmol) etyl 4-brombutyrat ble suspendert i 50 ml tørr THF, og reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 24 timer. Det faste stoff ble frafiltrert, og løsemidlet fordampet i vakuum til tørrhet. Resten ble oppløst i metylenklorid, og den organiske fasen ble vasket med vann, utskilt, tørket over natriumsulfat og fordampet i vakuum til tørrhet. Råproduktet ble gnidd med varm i- Pr_2O , noe som 2,10 g av tittelforbindelsen som et hvitt pulver.

 $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$

S.M. = 140-142°C

M.W. = 496,61

$[\alpha]_D^{20} = -41,6$ (c=1, MeOH)

I.R. (KBr): 3110; 296-2850; 1740; 1650 cm^{-1}

300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,25, (d, 1H); 8,06 (d, 1H); 7,92 (dd, 2H); 7,72 (ddd, 1H); 7,63-7,50 (m, 5H); 7,44 (d, 2H); 7,39 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 5,08 (dt, 1H); 3,99 (q, 2H); 3,61 (m, 2H); 2,51-1,98 (m, 2H); 1,90-1,74 (m, 2H); 1,60-1,51 (m, 2H); 1,16 (t, 3H); 0,98 (t, 3H).

MS (EU; TSQ 700; kilde 180 C; 70 V; 200 uA): 496 (M⁺); 115.

EKSEMPEL 11

10 (S)-N-(α -etylbenzyl)-3-(karboksypopoksy)-2-fenylkinolin-4-karboksamid

0,6 g (1,21 mmol) (S)-N-(α -etylbenzyl)-3-[3-(etoksykarbonyl)propoksy]-2-fenylkinolin-4-karboksamid (forbindelse fra eksempel 10) ble løst i 30 ml 6 N HCl, og løsningen ble kokt under tilbaketilbake i fire timer. Den ble deretter fordampet i vakuum til tørrhet, og råproduktet ble omkrystallisert fra toluen med spor av THF, noe som ga 0,5 g av tittelforbindelsen som et gult fast stoff.

$\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$

S.M. = 149-151°C

M.W. = 468,56

20 $[\alpha]_D^{20} = -42,3$ (c= 1, MeOH)

I.R. (KBr): 3249; 3065; 2971-2840; 1709; 1633; 1544 cm^{-1}

300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 11,98 (s, 1H); 9,24 (d, 1H); 8,07 (d, 1H); 7,93 (dd, 2H); 7,72 (ddd, 1H); 7,61-7,50 (m, 5H); 7,44 (d, 2H); 7,38 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 5,08 (dt, 1H); 3,62 (m, 2H); 2,01 (m, 2H); 1,90-1,72 (m, 2H); 1,55 (m, 2H); 0,99 (t, 3H).

MS (EI; TSQ 700; kilde 180 C; 70 V; 200 uA): 468 (M⁺); 439; 382; 334; 264; 247; 219; 134; 119; 91.

EKSEMPEL 12

(S)-N-(α -etylbenzyl)-3-[2-(2'-hydroksymetylphenylacetyl)aminoetoksy]-2-fenylkinolin-4-karboksamid

5 0,7 g (4,7 mmol) isokromanon ble løst i 25 ml abs. etanol, hvorefter det ble
tilsatt 2,0 g (4,7 mmol) (S)-N-(α -etylbenzyl)-3-(2-aminoetoksy)-2-fenylkinolin-4-
karboksamid (forbindelse fra beskrivelse 4), og reaksjonsblandingen ble kokt
under tilbakeløp i 12 timer. Ytterligere 0,3 g (2,0 mmol) isokromanon ble tilsatt, og
reaksjonsblandingen ble igjen kokt under tilbakeløp i fem timer, hvorefter 0,5 g
10 (3,4 mmol) isokromanon igjen ble tilsatt, og blandingen ble kokt under tilbakeløp i
10 timer. Etter avkjøling ble den fordampet i vakuum til tørrhet, og resten ble
renset ved gradientkolonnekromatografi på 230-400 mesh silika gel ved å bruke
en blanding av heksan/etylacetat 50:50 inneholdende 0,5% NH_4OH (28%) som
startelueringsmiddel, og en blanding av heksan og etylacetat 20:80 inneholdende
15 0,5% NH_4OH (28%) som det endelige elueringsmidlet. Det fremstilte råproduktet
ble gnidd med i- Pr_2O /i- PrOH , noe som ga 1,8 g av tittelforbindelsen.

 $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$

S.M. = 160-163°C

M.W. = 573,69

20 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -31,5$ (c=0,5, MeOH)

Elementær analyse:

Beregnet C, 75,36; H, 6,15; N, 7,32,

Funnet C, 75,09; H, 6,14; N, 7,34

I.R. (KBr): 3600-3100; 3100-3000; 1641; 1558 cm^{-1}

25 300 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,30 (d, 1H); 8,08 (d, 1H); 7,98 (m, 2H); 7,89 (t
br, 1H); 7,73 (ddd, 1H); 7,59 (m, 2H); 7,57-7,48 (m, 3H); 7,45 (m, 2H); 7,41-7,33
(m, 3H); 7,28 (dd, 1H); 7,19 (dd, 1H); 7,15 (dd, 1H); 7,09 (dd, 1H); 5,09 (t, 1H);
5,08 (dt, 1H); 4,48 (d, 1H); 3,70-3,59 (m, 2H); 3,37 (s, 2H); 3,12-2,92 (m, 2H);
1,90-1,75 (m, 2H); 0,99 (t, 3H).

30 MS (EI; TSQ 700; kilde 180 C; 70 V; 200 μA): 555; 438; 411; 382; 247; 218; 192;
174; 119.

EKSEMPEL 13

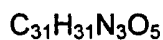
(S,Z)-N-(α -etylbenzyl)-3-[2-(3-karboksypopenoyl)aminoetoksy]-2-fenylkinolin-4-karboksamid

- 5 2,0 g (4,7 mmol) (S)-N-(α -etylbenzyl)-3-(2-aminoetoksy)-2-fenylkinolin-4-karboksamid (forbindelse fra beskrivelse 4) og 0,61 g (6,2 mmol) maleinsyreanhydrid ble løst i 50 ml toluen. Noen molekulære siler ble tilsatt, og blandingen ble kokt under tilbakeløp i fem timer. Etter avkjøling ble den fordampet i vakuum til tørrhet, resten ble oppløst i metylenklorid og vasket med en mettet
- 10 NaCl-løsning, 20% sitronsyre og en mettet løsning av natriumklorid. Det organiske laget ble tørket over natriumsulfat og fordampet i vakuum til tørrhet. Råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi på 230-400 mesh silika gel og eluert med en blanding av i-Pr₂O/etylacetat 70:30 inneholdende 0,5% 85% maursyre, og så gnidd med i-Pr₂O, noe som ga 2,0 g av tittelforbindelsen.
- 15 C₃₁H₂₉N₃O₅
S.M. = 158-162°C
M.W. = 523,59
[α]_D²⁰ = -38,6 (c=0,5, MeOH)
Elementær analyse:
- 20 Beregnet C, 71,11; H, 5,58; N, 8,03,
Funnet C, 70,90; H, 5,56; N, 7,95
I.R. (KBr): 3280; 3150-3000; 1710; 1640-1620 cm⁻¹
300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 14,80 (s br, 1H); 9,30 (d, 1H); 9,08 (t br, 1H);
8,07 (d, 1H); 7,94 (dd, 2H); 7,79-7,70 (m, 1h); 7,60 (m, 2H); 7,52-7,38 (m, 7h);
25 7,29 (dd, 1H); 6,32 (d, 1H); 6,27 (d, 1H); 5,07 (dt, 1H); 3,76-3,64 (m, 2H); 3,28-3,00 (m, 2H); 1,90-1,74 (m, 2H); 1,00 (t, 3H).
MS (EI; TSQ 700; kilde 180 C; 70 V; 200 uA): 425; 407:

EKSEMPEL 14

(S)-N-(α -etylbenzyl)-3-[2-(3-karboksypropanoyl)aminoetoksy]-2-fenylkinolin-4-karboksamid

- 5 2,0 g (4,7 mmol) (S)-N-(α -etylbenzyl)-3-(2-aminoetoksy)-2-fenylkinolin-4-karboksamid (forbindelse fra beskrivelse 4) og 0,6 g (6,2 mmol) ravsyreanhydrid ble løst i 50 ml toluen, noen knuste molekulære siler ble tilsatt, og blandingen ble kokt under tilbakesløp i et Dean Stark apparat i fire timer. Reaksjonsblandingen ble så fordampet i vakuum til tørrhet, oppløst i 100 ml metylenklorid og vasket med en
- 10 mettet løsning av natriumklorid, 20% sitronsyre og en mettet løsning av natriumklorid. Det organiske laget ble tørket over natriumsulfat og fordampet i vakuum, noe som ga 2,3 g av et råprodukt som ble renset ved kolonnekromatografi på 230-400 mesh silika gel og først eluert med en blanding av metylenklorid og metanol 9:1 og så med en blanding av de samme løsemidler
- 15 8:2. Det fremstilte råproduktet ble gnidd med i-Pr₂O/i-PrOH, filtrert, vasket og tørket, noe som ga 1,4 g av tittelforbindelsen.



S.M. = 118-122°C

M.W. = 525,60

- 20 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32,1$ (c=0,5, MeOH)

I.R. (KBr): 3600-3120; 3100-3000; 1740-1700; 1680-1600 cm⁻¹

- 300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 11,98 (s br, 1H); 9,28 (d, 1H); 8,07 (d, 1H); 7,99 (dd, 2H); 7,73 (ddd, 1H); 7,66 (t br, 1H); 7,61-7,48 (m, 5H); 7,46 (d, 2H); 7,39 (dd, 2H); 7,30 (dd, 1H); 5,05 (dt, 1H); 3,69-3,57 (m, 2H); 3,12-2,91 (m, 2H); 2,34 (m, 2H); 2,21 (m, 2H); 1,90-1,75 (m, 2H); 1,00 (t, 3H).
- 25

MS (FAB POS; tioglycerinmatrise; FAB gass Xe; 8 kV; kilde 50): 526 (MH⁺); 383; 291.

EKSEMPEL 15

**(S)-N-(α -etylbenzyl)-3-[2-(N-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)aminoetoksy]—
fenylnolin-4-karboksamidhydroklorid**

5 1,50 g (3,53 mmol) (S)-N-(α -etylbenzyl)-3-(2-aminoetoksy)-2-fenylnolin-4-
karboksamid (forbindelse fra beskrivelse 4) og 0,98 g (7,06 mmol) tropinon ble
løst i 30 ml metanol og 100 ml toluen, hvorefter det porsjonsvis ble tilsatt 0,22 g
(3,53 mmol) NaCNBH₃, og reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakeløp i 24
timer i et Dean-Stark apparat. Reaksjonen ble stoppet med 5 ml 2 N NaOH, og
10 etter røring ved romtemperatur i 20 minutter ble blandingen fordampet i vakuum til
tørhet. Resten ble oppløst i 20% sitronsyre og ekstrahert to ganger med
etylacetat, det vandige laget ble gjort basisk med fast kaliumkarbonat og
ekstrahert med metylenklorid. Det organiske laget ble tørket over natriumsulfat og
fordampet i vakuum til tørhet, noe som ga 1,8 g av et gult fast stoff som ble
15 kromatografert på 230-400 mesh silika gel og eluert med en blanding av
etylacetat/metanol 80:20, som inneholdt 2% 28% NH₄OH.

Råproduktet på 0,17 g ble løst i metanol, og løsningen ble så surgjort med
etylacetat/etyleter, noe som gir det tilsvarende hydrokloridet som ble
omkrystallisert fra etylacetat/absolutt etanol, noe som ga 0,10 g av
20 tittelforbindelsen som et noe brunt pulver.

C₃₅H₄₀N₄O₂•HCl

S.M. 200-203°C

M.W. = 585,19

I.R. (KBr): 3403; 2966-2760; 1637; 1558 cm⁻¹

25 300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, fri base): δ 9,29 og 9,26 (d, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,92
(dd, 2H); 7,71 (ddd, 1H); 7,61-7,50 (m, 5H); 7,45 (d, 2H); 7,38 (dd, 2H); 7,28 (dd,
1H); 5,09 (dt, 1H); 3,70-3,60 (m, 2H); 3,32 (m, 2H); 2,95 (m, 1H); 2,82 (m, 1H);
2,41 (t, 2H); 2,11 og 2,08 (s, 3H); 1,90-2,65 (m, 6H); 1,41-1,31 (m, 2H); 1,23-1,03
(m, 3H); 0,98 (t, 3H).

30 MS (EI; TSQ 700; kilde 180 C; 70 V; 200 μ A): 548 (M⁺); 368; 305; 166; 124; 82.

EKSEMPEL 16

(S)-N-(α -etylbenzyl)-3-[2-(2'-karboksybenzoyl)aminoetoksy]-2-fenylkinolin-4-karboksamid

5 0,85 g (2,0 mmol) (S)-N-(α -etylbenzyl)-3-[2-(2'-metoksykarbonylbenzoyl)aminoetoksy]-2-fenylkinolin-4-karboksamid (forbindelse fra eksempel 17) ble løst i 25 ml 10% NaOH og 5 ml 1,4-dioksan. Løsningen ble oppvarmet til 60°C i 15 minutter, ble så ekstrahert med metylenklorid, vasket med 10% sitronsyre og en mettet natriumkloridløsning, tørket over natriumsulfat og
10 fordampet i vakuum til tørrhet. Resten ble rensert ved gradientkolonnekromatografi på 230-400 mesh silika gel ved å bruke en blanding av i-Pr₂O/etylacetat/maursyre (85%)/vann 17:30:0,5:0,5 som startelueringsmiddel og de samme løsemidler i et forhold på 60:40:0,5:0,5 som det endelige elueringsmidlet. Det fremstilte råprodukt ble gnidd med i-Pr₂O/1-PrOH, noe som ga 0,2 g av tittelforbindelsen.

15 C₃₅H₃₁N₃O₅

S.M. = 96-115°C dek.

M.W. = 573,, 65

[α]_D²⁰ = -33,3 (c=0,5, MeOH)

I.R. (KBr): 3400; 3257; 3100-3000; 1723; 1637; 1581 cm⁻¹

20 300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 12,75 (s br, 1H); 9,31 (d, 1H); 8,07 (d, 1H); 8,00 (m, 3H); 7,76-7,69 (m, 2H); 7,57 (m, 2H); 7,55-7,37 (m, 3H); 7,29 (dd, 1H); 7,18 (m, 1H); 5,06 (dt, 1H); 3,79 (t, 2H); 3,34-3,15 (M, 2H); 1,90-1,75 (m, 2H); 0,97 (t, 3H).

MS (EI; TSQ 700; kilde 180 C; 70 V; 200 uA): 555; 526; 422; 382; 262; 247; 219;

25 174; 119; 91.

EKSEMPEL 17

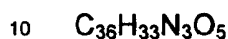
(S)-N-(α -etylbenzyl)-3-[2-(2'-metoksykarbonylbenzoyl)aminoetoksy]-2-fenylkinolin-4-karboksamid

30

2,4 g (5,7 mmol) (S)-N-(α -etylbenzyl)-3-(2-aminoetoksy)-2-fenylkinolin-4-karboksamid (forbindelse fra beskrivelse 4) ble under nitrogen løst i 50 ml tørr metylenklorid, 0,88 ml (6,2 mmol) TEA ble tilsatt, og løsningen ble avkjølt til 0°C.

1,1 g (5,8 mmol) metyl 2-klorkarbonylbenzoat (fremstilt ved å behandle den tilsvarende monosyre monoesteren med oksalyklorid) løst i 50 ml metylenklorid ble dråpevis tilsatt ved 0°C, hvorefter blandingen ble rørt ved romtemperatur i fire timer. Den ble så vasket med vann, 20% sitronsyre, en mettet

- 5 natriumhydrogenkarbonatløsning og så med en mettet natriumkloridløsning, tørket over natriumsulfat og fordampet i vakuum til tørrhet. Resten på 1 g ble rensed ved kolonnekromatografi på 230-400 mesh silika gel og eluert med en blanding av heksan/etylacetat 1:1 og så gnidd med i-Pr₂O, noe som ga 0,9 g av tittelforbindelsen.



S.M. = 133-135°C

M.W. = 587,68

$[\alpha]_D^{20} = -35,6$ (c=0,5, MeOH)

Elementær analyse:

- 15 Beregnet C, 73,22; H, 5,20; N, 6,57;

Funnet C, 73,30; H, 5,61; N, 7,08

I.R. (KBr): 3500-3120; 3100-3000; 1730; 1660-1620 cm⁻¹

300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,30 (d, 1H); 8,10 (t, 1H); 8,08 (d, 1H); 8,01 (d, 2H); 7,70-7,68 (m, H); 7,59-7,38 (m, 11H); 7,30 (m, 2H); 5,06 (dt, 1H); 3,79 (t, 2H);

- 20 3,61 (s, 3H); 3,30-3,13 (m, 2H); 1,90-1,75 (m, 2H); 0,95 (t, 3H)

MS (EI; TSQ 700; kilde 180 C; 70 V; 200 uA): 422; 382; 264; 247; 219; 206; 174; 163; 147.

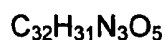
EKSEMPEL 18

- 25 **(S,E)-N-(α-etylbenzyl)-3-[2-(3-metoksykarbonylpropenoyl)aminoetoksy]-2-fenylkinolin-4-karboksamid**

- 1,4 g (3,3 mmol) (S)-N-(α-etylbenzyl)-3-(2-aminoetoksy)-2-fenylkinolin-4-karboksamid (forbindelse fra beskrivelse 4) ble under nitrogen løst i 35 ml tørr metylenklorid. 0,77 ml (5,5 mmol) TEA ble tilsatt, og løsningen ble avkjølt til 0°C og så dråpevis tilsatt 0,4 g (3,4 mmol) metyl 3-klorkarbonylpropenoat (forbindelse fra beskrivelse 5) løst i 25 ml metylenklorid. Reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i to døgn, vasket med vann, 20% sitronsyre, en mettet
- 30

natriumhydrogenkarbonatløsning og en mettet natriumkloridløsning, tørket over natriumsulfat og fordampet i vakuum til tørrhet. Resten ble renset ved kolonnekromatografi på 230-400 mesh silica gel ved å bruke en blanding av

- 5 heksan/etylacetat 8:2 som startelueringensmidlet og en blanding av heksan/etylacetat 3:7 som det endelige elueringsmidlet. Det fremstilte råproduktet ble ytterligere renset ved preparativ HPLC, noe som ga 0,30 g av tittelforbindelsen.



S.M. = 122-125°C

- 10 M.W. = 537,62

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -37,7$ (c=0,5, MeOH)

Elementær analyse:

Beregnet C, 71,49; H, 5,81; N, 7,82;

Funnet C, 71,19; H, 5,86; N, 7,77

- 15 I.R. (KBr): 3500-3120; 3100-3000; 1730; 1660-1620; 1550 cm^{-1}

300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,30 (d, 1H); 8,47 (t br, 1H); 8,06 (d, 1H); 7,97 (dd, 2H); 7,73 (ddd, 1H); 7,60 (m, 2H); 7,50-7,37 (m, 7H); 7,29 (dd, 1H); 6,95 (d, 1H); 6,51 (d, 1H); 5,07 (dt, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,69 (m, 2H); 3,25-3,00 (m, 2H); 1,90-1,75 (m, 2H); 0,97 (t, 3H)

- 20 MS (EI; TSQ 700; kilde 180 C; 70 V; 200 uA): 537 (M⁺); 507; 404; 382; 301; 249; 156.

EKSEMPEL 19

(S,Z)-N-(a-etylbenzyl)-3-[2-(3-metoksykarbonylpropenoyl)aminoetoksy]-2-

- 25 fenylokinolin-4-karboksamid

Ved å fortsette elueringen av den kromatografiske kolonnen fra eksempel 18, ble det isolert 0,331 g av tittelforbindelsen.



- 30 S.M. = 80-90°C

M.W. = 537,62

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -37,2$ (c=0,5, MeOH)

Elementær analyse:

Beregnet C, 71,49; H, 5,81; N, 7,82;

Funnet C, 71,05; H, 5,93; N, 7,68

I.R. (KBr): 3500-3120; 3100-3000; 1730; 1670-1620; 1550 cm^{-1}

300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,31 (d, 1H); 8,07 (d, 1H); 8,05 (t br, 1H); 7,98

5 (dd, 2H); 7,73 (ddd, 1H); 7,59 (m, 2H); 7,55-7,38 (m, 7H); 7,29 (dd, 1H); 6,22 (Abq, 2H); 5,09 (dt, 1H); 3,66 (m, 2H); 3,58 (s, 3H); 3,20-2,95 (m, 2H); 1,83 (m, 2H); 0,99 (t, 3H)

MS (EI; TSQ 700; kilde 180 C; 70 V; 200 μA): 537 (M^+); 476; 371; 247; 156; 124.

10

EKSEMPEL 20

(S,E)-N-(a-etylbenzyl)-3-[2-(3-karboksypropenoyl)aminoetoksy]-2-fenylkinolin-4-karboksamid

0,2 g (0,4 mmol) (S,E)-N-(a-etylbenzyl)-3-[2-(3-
15 metoksykarbonylpropenoyl)aminoetoksy]-2-fenylkinolin-4-karboksamid (forbindelse fra eksempel 18) ble løst i 125 ml 10% natriumhydroksyd og 5 ml 1,4-dioksan og ble så holdt på 60°C i 15 minutter. Etter avkjøling ble blandingen ekstrahert med metylenklorid og vasket med 10% sitronsyre og en mettet natriumkloridløsning. Det organiske laget ble tørket over natriumsulfat og
20 fordampet i vakuum til tørrhet, og så gnidd med $i\text{-Pr}_2\text{O}$, noe som ga 83 mg av tittelforbindelsen.

$\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$

S.M. = 230-233°C

M.W. = 523,59

25 $[\alpha]_D^{20} = -39,6$ ($c=0,5$, MeOH)

I.R. (KBr): 3500-3120; 3100-3000; 1730-1700; 1680-1600; 1550-1520 cm^{-1}

300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,30 (d, 1H); 8,42 (t br, 1H); 8,06 (d, 1H); 7,97 (dd, 2H); 7,73 (ddd, 1H); 7,59 (m, 2H); 7,50-7,37 (m, 7H); 7,29 (dd, 1H); 6,88 (d, 1H); 6,45 (d, 1H); 5,09 (dt, 1H); 3,68 (m, 2H); 3,24-2,99 (m, 2H); 1,80 (m, 2H);
0,96 (t, 3H)

MS (EI; TSQ 700; kilde 180 C; 70 V; 200 μA): 523 (M^+); 382; 264; 247; 219; 119; 91.

EKSEMPEL 21**(S)-N-(α -etylbenzyl)-3-(cynaometoksy)-2-fenylkinolin-4-karboksamid**

2,0 g (5,23 mmol) (S)-N-(α -etylbenzyl)-3-hydroksy-2-fenylkinolin-4-
 5 karboksamid (forbindelse fra beskrivelse 1), 2,21 g K_2CO_3 , 0,26 g (1,57 mmol) KI
 og 0,52 ml (7,85 mmol) bromacetonitril ble rørt i 30 ml tørr THF i fem timer. De
 uorganiske saltene ble frafiltrert, og filtratet fordampet i vakuum til tørrhet. Resten
 ble oppløst i metylenklorid, og den organiske fasen ble vasket med vann, en
 mettet natriumhydrogenkarbonatløsning og en mettet natriumkloridløsning, ble
 10 utskilt, tørket over natriumsulfat og fordampet i vakuum til tørrhet, noe som ga
 2,10 g av en brun olje som ble kromatografert på 230-400 mesh silika gel og
 eluert med en blanding av heksan/etylacetat 70:30. Råproduktet ble behandlet
 med heksan, filtrert, vasket og tørket, noe som ga 0,75 g av tittelforbindelsen som
 et hvitt fast stoff.

15 $C_{37}H_{23}N_3O_2$

S.M. = 70-72°C

M.W. = 421,50

$[\alpha]_D^{20} = -40,4$ (c=1, MeOH)

I.R. (KBr): 3413; 3264; 3053; 2943; 1645; 1529 cm^{-1}

20 300 MHz 1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,37 (d, 1H); 8,11 (d, 1H); 7,95 (dd, 1H); 7,80
 (ddd, 1H); 7,67-7,55 (m, 5H); 7,45-7,38 (m, 4H); 7,20 (dd, 1H); 5,10 (dt, 1H); 4,60
 (Abq, 2H); 1,85 (dq, 2H); 1,00 (t, 3H)

MS (EI; TSQ 700; kilde 180 C; 70 V; 200 uA): 421(M⁺); 392; 381; 287; 247; 219;
 190; 134.

25

EKSEMPEL 22**(S)-N-(α -etylbenzyl)-3-(2-fenylacetylaminoksy)-2-fenylkinolin-4-karboksamid**

30 1,0 g (2,3 mmol) (S)-N-(α -etylbenzyl)-3-(2-aminoetoksy)-2-fenylkinolin-4-
 karboksamid (forbindelse fra beskrivelse 4) ble løst i 20 ml tørr metylenklorid, 0,37
 ml (2,6 mmol) TEA ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0°C. 0,4 g (2,6
 mmol) fenylacetylklorid løst i 20 ml metylenklorid ble dråpevis tilsatt, og

reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i fire timer og så vasket med 20% sitronsyre, en mettet natriumhydrogenkarbonatløsning og med en saltløsning. Det organiske laget ble så tørket over natriumsulfat, fordampet i vakuum til tørrhet og gnidd med i-Pr₂O, noe som ga 0,9 g av tittelforbindelsen.

5 $C_{35}H_{33}N_3O_3$

S.M. = 95-105°C

M.W. = 543,66

$[\alpha]_D^{20} = -32,6$ (c=0,5, MeOH)

Elementær analyse:

10 Beregnet C, 77,32; H, 6,12; N, 7,73;

Funnet C, 76,89; H, 6,19; N, 7,61

I.R. (KBr): 3400-3100; 3100-3000; 1650-1620 cm⁻¹

300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,30 (d, 1H); 8,06 (d, 1H); 7,98 (m, 2H); 7,86 (t
br, 1H); 7,72 (ddd, 1H); 7,59 (m, 2H); 7,51 (m, 3H); 7,45 (d, 2H); 7,39 (dd, 2H);

15 7,30-7,12 (m, 6H); 5,09 (dt, 1H); 3,62 (m, 2H); 3,29 (s, 2H); 3,12-2,91 (m, 2H);
1,90-1,75 (m, 2H); 0,98 (t, 3H).

MS (EI; TSQ 700; kilde 180 C; 70 V; 200 uA): 543 (M⁺); 410; 382; 162.

EKSEMPEL 23

20 **(S)-N-(α-etylbenzyl)-3-[2-((S)-α-aminofenylacetyl)aminoetoksy]-2-fenylkinolin-
4-karboksamid**

Reaksjonen for å fremstille den FMOC-beskyttede tittelforbindelsen ble utført som beskrevet i eksempel 25, ved å starte med 2,8 g (6,7 mmol) (S)-N-(α-etylbenzyl)-3-(2-aminoetoksy)-2-fenylkinolin-4-karboksamid (forbindelse fra beskrivelse 4), 1,1 ml (8,0 mmol) TEA og 3,1 g (8,0 mmol) (S)-FMOC-fenylglycinylklorid. Reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 20 timer og opparbeidet som beskrevet i eksempel 25, noe som ga 4,5 g av den FMOC-beskyttede tittelforbindelsen hvor beskyttelsen ble fjernet ved å røre forbindelsen ved romtemperatur i en halv time med 90 ml av en 10% løsning av dietylamin i DMF. Blandingen ble så fordampet i vakuum og resten ble kromatografert på en kolonne av 230-400 mesh silika gel ved å bruke først etylacetat som

elueringsmiddel og så en blanding av etylacetat/metanol 9:1 som det endelige elueringsmiddel, noe som ga etter gniing med i-PrO, 1,4 g av tittelforbindelsen.



S.M. = 140-145°C

5 M.W. = 558,68

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -17,0$ (c=0,5, MeOH)

Elementær analyse:

Beregnet C, 75,25; H, 6,13; N, 10,03;

Funnet C, 72,70; H, 6,11; N, 9,80

10 I.R. (KBr): 3440-3110; 3100-3000; 1650-1630; 1584 cm^{-1}

300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,30 (d, 1H); 8,08 (d, 1H); 7,97 (dd, 2H); 7,92 (t br, 1H); 7,72 (dd, 1H); 7,60-7,48 (m, 5H); 7,45 (d, 2H); 7,38 (dd, 2H); 7,30-7,20 (m, 6H); 5,09 (dt, 1H); 4,21 (s, 1H); 3,65 (t, 2H); 3,07 (dt, 2H); 2,10 (s br, 2H); 1,90-1,75 (m, 2H); 0,95 (t, 3H).

15 MS (EI; TSQ 700; kilde 180 C; 70 V; 200 μA): 541; 453; 382; 292; 291; 247; 219; 106.

Eksempel 24

(S)-N-(α -etylbenzyl)-3-[2-((R)- α -aminofenylacetyl)aminoetoksy]-2-fenylkinolin-4-karboksamid

20

Reaksjonen ble utført nøyaktig som beskrevet i eksempel 23, men ved å bruke (R)-Fmoc-fenylglycinyklorid istedenfor (S)-forbindelsen. Man brukte de samme mengder av alle reagenser, og det ble fremstilt 0,8 g av tittelforbindelsen.

25 $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$

S.M. = 92-94°C

M.W. = 558,68

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -52,8$ (c=0,5, MeOH)

Elementær analyse:

30 Beregnet C, 75,25; H, 6,13; N, 10,03;

Funnet C, 74,15; H, 6,19; N, 9,91

I.R. (KBr): 3440-3110; 3100-3000; 1670-1630 cm^{-1}

300 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,30 (d, 1H); 8,07 (d, 1H); 7,96 (d, 2H); 7,90 (t br, 1H); 7,72 (m, 1H); 7,60-7,50 (m, 5H); 7,44 (d, 2H); 7,38 (dd, 2H); 7,29-7,19 (m, 6H); 5,09 (dt, 1H); 4,20 (s, 1H); 3,60 (m, 2H); 3,16-2,91 (m, 2H); 2,11 (s br, 2H); 1,90-1,75 (m, 2H); 0,96 (t, 3H).

5 MS (EI; TSQ 700; kilde 180 C; 70 V; 200 μA): 541; 453; 382; 292; 291; 247; 219; 106.

EKSEMPEL 25

(S)-N-(α -etylbenzyl)-3-(2-aminoacetylaminooetoksy)-2-fenylkinolin-4-karboksamid

10

3,0 g (7,1 mmol) (S)-N-(α -etylbenzyl)-3-(2-aminoetoksy)-2-fenylkinolin-4-karboksamid (forbindelse fra beskrivelse 4) ble under nitrogen løst i 60 ml metylenklorid og tilsatt 1,2 ml (8,5 mmol) TEA. Løsningen ble avkjølt til 0°C og

15 dråpevis tilsatt 2,7 g (8,5 mmol) (9-fluorenylmetyloksykarbonyl)glycinyklorid (Fmoc-glycinyklorid) løst i 60 ml metylenklorid. Reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i tre timer og så vasket med en mettet natriumkloridløsning, 20% sitronsyre, en mettet natriumhydrogenkarbonatløsning, en mettet natriumkloridløsning, ble så tørket over natriumsulfat og fordampet i vakuum til

20 tørrhet. Råproduktet ble rensset ved en gradienteluering på en kromatografisk kolonne av 230-400 mesh silika gel ved å først bruke en blanding av heksan/etylacetat 1:1 som elueringsmiddel og en blanding av etylacetat/metanol 9:1 som det avsluttende elueringsmiddel. Produktet på 5,0 g ble løst i 100 ml 10% løsning av dietylamin i DMF og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 30

25 minutter. Den ble så fordampet i vakuum, og resten ble rensset ved gradientkolonnekromatografi på 230-400 mesh silika gel ved å bruke en blanding av etylacetat/metanol 9:1 som startelueringsmiddel og en blanding av etylacetat/metanol 7:3 som det endelige elueringsmidlet, noe som ga 0,6 g av tittelforbindelsen.

30

 $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$

S.M. = 55-60°C

M.W. = 482,58

 $[\alpha]_D^{20} = -33,7$ (c=0,5, MeOH)

Elementær analyse:

Beregnet C, 72,12; H, 6,27; N, 11,61;

Funnet C, 70,12; H, 6,45; N, 10,81

I.R. (KBr): 3500-3110; 3100-3000; 1680-1650; 1638 cm^{-1}

- 5 300 MHz ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9,29 (d, 1H); 8,06 (d, 1H); 7,98 (dd, 2H); 7,74 (ddd, 1H); 7,68 (t br, 1H); 7,60-7,38 (m, 9H); 7,30 (dd, 1H); 5,09 (dt, 1H); 3,70-3,55 (m, 2H); 3,18-3,00 (m, 2H); 2,99 (s, 2H); 1,90-1,78 (m, 2H); 1,00 (t, 3H).
MS (EI; TSQ 700; kilde 180 C; 70 V; 200 μA): 482 (M^+); 382; 291; 264; 247; 219; 190; 141; 119; 101; 91.

10

EKSEMPEL 26

(S)-N-(α -etylbenzyl)-3-[2-(4-pyridylacetyl)aminoetoksy]-2-fenylkinolin-4-karboksamid

- 15 0,41 g (2,4 mmol) 4-pyridyleddiksyrehydroklorid ble suspendert i 80 ml metylenklorid, suspensjonen ble avkjølt til 0°C og tilsatt 0,33 ml (2,4 mmol) TEA, 0,64 g (4,7 mmol) HOBt og 1,0 g (2,4 mmol) (S)-N-(α -etylbenzyl)-3-(2-aminoetoksy)-2-fenylkinolin-4-karboksamid (forbindelse fra beskrivelse 4). 0,58 g (2,8 mmol) DCC, løst i 10 ml metylenklorid, ble dråpevis tilsatt, og
20 reaksjonsblandingen ble rørt ved 0°C i en time og ved romtemperatur over natten. Det utfelte dicykloheksylurea ble frafiltrert, og filtratet ble vasket med 20% sitronsyre og en mettet saltløsning, tørket over natriumsulfat og fordampet i vakuum til tørrhet. Råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi på 230-400 mesh silika gel og eluert med en blanding av metylenklorid/metanol 95:5
25 inneholdende 0,5% NH_4OH (28%), noe som etter gniing med $i\text{-Pr}_2\text{O}$, ga 0,85 g av tittelforbindelsen.

$\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$

S.M. = 76°C dek.

M.W. = 544,65

- 30 $[\alpha]_D^{20} = -28,6$ ($c=0,5$, MeOH)

Elementær analyse:

Beregnet C, 74,98; H, 5,92; N, 10,29;

Funnet C, 74,21; H, 5,95; N, 10,17

I.R. (KBr): 3269; 3100-3000; 1646; 1603 cm^{-1}

300 MHz ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9,30 (d, 1H); 8,41 (d, 2H); 8,08 (d, 1H); 8,00 (m, 3H); 7,74 (ddd, 1H); 7,62-7,48 (m, 5H); 7,45 (d, 2H); 7,40 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 7,18 (d, 2H); 5,10 (dt, 1H); 3,63 (m, 2H); 3,34 (s, 2H); 3,14-2,92 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 0,98 (t, 3H).

MS (EI; TSQ 700; kilde 180 C; 70 V; 200 μA): 544 (M^+); 411; 382; 163.

EKSEMPEL 27

(S)-N-(α -etylbenzyl)-3-[2-(3-pyridylacetyl)aminoetoksy]-2-fenylkinolin-4-karboksamid

Fremstilt som beskrevet i eksempel 26 fra 0,41 g (2,4 mmol) 3-pyridyleddiksyrehydroklorid, 1,0 g (2,4 mmol) (S)-N-(α -etylbenzyl)-3-(2-aminoetoksy)-2-fenylkinolin-4-karboksamid (forbindelse fra beskrivelse 4), 0,33 ml (2,4 mmol) TEA, 0,64 g (4,7 mmol) HOBT og 0,58 g (2,8 mmol) DCC. Opparbeiding og rensing av reaksjonsblandingen ble utført som beskrevet i eksempel 26. Gniing med $i\text{-Pr}_2\text{O}$ ga 0,76 g av tittelforbindelsen.

$\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$

S.M. = 89°C dek.

M.W. = 544,65

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -31,7$ ($c=0,5$, MeOH)

Elementær analyse:

Beregnet C, 74,98; H, 5,92; N, 10,29;

Funnet C, 74,14; H, 6,00; N, 10,17

I.R. (KBr): 3275; 3100-3000; 1643; 1548 cm^{-1}

300 MHz ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9,29 (d, 1H); 8,40 (d, 2H); 8,06 (d, 1H); 7,98 (m, 3H); 7,72 (ddd, 1H); 7,60-7,48 (m, 6H); 7,45 (d, 2H); 7,39 (dd, 2H); 7,29 (m, 2H); 5,08 (dt, 1H); 3,65 (m, 2H); 3,33 (s, 2H); 3,13-2,91 (m, 2H); 2,90-2,75 (m, 2H); 1,00 (t, 3H).

MS (EI; TSQ 700; kilde 180 C; 70 V; 200 μA): 544 (M^+); 515; 411; 383; 353; 264; 247; 163.

EKSEMPEL 28**(S)-N-(α -etylbenzyl)-3-[2-(2-psyridylacetyl)aminoetoksy]-2-fenylkinolin-4-karboksamid**

5

Fremstilt som beskrevet i eksempel 26 fra 0,41 (2,4 mmol) 2-pyridyleddiksyrehydrokloird, 1,0 g (S)-N-(α -etylbenzyl)-3-(2-aminoetoksy)-2-fenylkinolin-4-karboksamid (forbindelse fra beskrivelse 4), 0,33 ml (2,4 mmol) TEA, 0,64 g (4,7 mmol) HOBT og 0,58 g (2,8 mmol) DCC.

Opparbeidningen og rensingen av reaksjonsblandingen ble utført som beskrevet i eksempel 26. En gniing med i-PR₂O ga 0,10 g av tittelforbindelsen.

$C_{34}H_{32}N_4O_3$

S.M. = 74°C dek.

15 M.W. = 544,65

$[\alpha]_D^{20} = -31,7$ (c=0,5, MeOH)

I.R. (KBr): 3269; 3100-3000; 1645; 1592; 1540 cm⁻¹

300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,28 (d, 1H); 8,44 (d, 2H); 8,08-7,90 (m, 4H); 7,75-7,65 (m, 2H); 7,60-7,37 (m, 9H); 7,30-7,20 (m, 3H); 5,10 (dt, 1H); 3,62 (m, 20 2H); 3,50 (s, 2H); 3,12-2,95 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 0,98 (t, 3H).

MS (EI; TSQ 700; kilde 180 C; 70 V; 200 uA): 514; 452; 382; 247; 163.

EKSEMPEL 29**(S)-N-(α -etylbenzyl)-3-[2-(2'-karboksyfenylacetyl)aminoetoksy]-2-fenylkinolin-4-karboksamid**

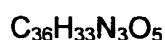
25

1,0 g (2,4 mmol) (S)-N-(α -etylbenzyl)-3-(2-aminoetoksy)-2-fenylkinolin-4-karboksamid (forbindelse fra beskrivelse 4) ble løst i 10 ml toluen; deretter tilsatt 0,51 g (2,8 mmol) homoftalsyre, hvorefter blandingen ble kokt under tilbakeløp i 3,5 timer. Etter avkjøling ble løsemidlet fordampet i vakuum, og resten ble løst i metylenklorid og vasket med saltløsning. Det organiske laget ble tørket over natriumsulfat og fordampet i vakuum til tørrhet. Resten ble renset ved gradientkolonnekromatografi på 230-400 mesh silika gel ved å bruke en blanding

30

av heksan/etylacetat 7:3 inneholdende 0,5% NH₄OH (28%) som startelueringsmiddel og en blanding av etylacetat/metanol 8:2 inneholdende 2% NH₄OH (28%) som det endelige elueringsmidlet, noe som ga 0,89 g av en blanding av tittelforbindelsen og (S)-N-(a-etylbenzyl)-3-[2-(2'-

5 karboksymetylbenzoyl)aminoetoksy]-2-fenylkinolin-4-karboksamid (forbindelse fra eksempel 30). 0,4 g av denne blandingen ble rensset ved preparativ HPLC, og dette ga 0,17 g av tittelforbindelsen.



S.M. = 108°C dek.

10 M.W. = 587,67

$[\alpha]_D^{20} = -28,3$ (c=0,5, MeOH)

I.R. (KBr): 3247; 3100-3000; 1710; 1650; 1635; 1547 cm⁻¹.

300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 12,80 (s br, 1H); 9,29 (d, 1H); 8,08 (d, 1H); 7,99 (d, 2H); 7,79 (d, 1H); 7,75 (t br, 1H); 7,72 (ddd, 1H); 7,60-7,50 (m, 5H); 7,48-7,25

15 (m, 7H); 7,17 (d, 1H); 5,09 (dt, 1H); 3,72 (s, 2H); 3,65 (m, 2H); 3,12-2,92 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 0,90 (t, 3H).

MS (EI; TSQ 700; kilde 180 C; 70 V; 200 uA): 569; 425; 407; 396; 383; 291; 277; 262; 247; 219; 188; 165; 118; 91.

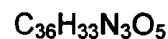
20

EKSEMPEL 30

(S)-N-(a-etylbenzyl)-3-[2-(2'-karboksymetylbenzoyl)aminoetoksy]-2-fenylkinolin-4-karboksamid

Ved å fortsette med preparativ HPLC av produktet fra eksempel 29, ble det

25 fremstilt 0,063 g av tittelforbindelsen.



S.M. = 83°C dek.

M.W. = 587,67

$[\alpha]_D^{20} = -33,5$ (c=0,5, MeOH)

30 I.R. (KBr): 3273; 3100-3000; 1733; 1641; 1612; 1594; 1547 cm⁻¹.

300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 12,20 (s br, 1H); 9,31 (d, 1H); 8,30 (d, 1H); 8,06 (d, 1H); 7,99 (m, 2H); 7,72 (ddd, 1H); 7,57 (m, 2H); 7,48-7,38 (m, 8H); 7,30-7,20

(m, 4H); 5,04 (dt, 1H); 3,79 (t, 2H); 3,63 (s, 2H); 3,32-3,15 (m, 2H); 1,88-1,75 (m, 2H); 0,94 (t, 3H).

MS (EI; TSQ 700; kilde 180 C; 70 V; 200 uA): 569; 425; 407; 396; 383; 291; 277; 262; 247; 219; 188; 165; 118; 91.

5

EKSEMPEL 31

(S)-N-(α -etylbenzyl)-3-(2-benzylaminoetoksy)-2-fenylkinolin-4-karboksamidhydroklorid

10 1,5 g (3,52 mmol) (S)-N-(α -etylbenzyl)-3-(2-aminoetoksy)-2-fenylkinolin-4-karboksamid (forbindelse fra beskrivelse 4) og 0,71 ml (7,04 mmol) benzaldehyd ble løst i 40 ml metanol, og etter avkjøling til 10°C ble det under nitrogen porsjonsvis tilsatt 2,21 g (3,52 mmol) NaCNBH₃, og reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur over natten.

15 Reaksjonen ble stoppet med 50 ml 2 N NaOH og ekstrahert med eter, det organiske laget ble utskilt, tørket over natriumsulfat og fordampet i vakuum til tørrhet. Råproduktet ble rensert ved en gradientkolonnekromatografi på 230-400 mesh silika gel og eluert med heksan/etylacetat (fra 20-30%).

 Råproduktet på 0,64 g ble løst i metanol, hvorefter løsningen ble surgjort
20 med HCl/etyleter, noe som ga det tilsvarende hydrokloridet, og dette ble omkrystallisert fra i-Pr₂O/i-PrOH, og dette ga 0,50 g av tittelforbindelsen som et blekgult pulver.

$C_{34}H_{33}N_3O_2 \cdot HCl$

S.M. = 165-169°C

25 M.W. = 552,110

$[\alpha]_D^{20} = -27,7$ (c=1,1, MeOH)

I.R. (KBr): 3498; 3185; 2968-2637; 1650; 1535 cm⁻¹.

300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8,89 (d, 1H); 8,01 (d, 1H); 7,74 (m, 2H); 7,62 (dd, 2H); 7,57-7,44 (m, 6H); 7,39 (dd, 2H); 7,29 (dd, 1H); 7,20-1,10 (m, 3H); 6,89 (m, 2H); 5,13 (dt, 1H); 3,70 (s, 2H); 2,02-1,80 (m, 2H); 1,68 (s, 3H); 0,98 (t, 3H).

MS (EI; TSQ 700; kilde° 180 C; 70 V; 200 uA): 408; 273; 380.

EKSEMPEL 32

(S)-N-(α -etylbenzyl)-3-(2-dibenzylaminoetoksy)-2-fenylkinolin-4-karboksamidhydroklorid

5 Ved å fortsette elueringen av den kromatografiske kolonnen fra eksempel 31, ble det fremstilt 0,40 g av den urene tittelforbindelsen.

Dette produktet ble løst i metanol, og løsningen surgjort med HCl/etyleter, og dette ga det tilsvarende hydrokloridet som ble omkrystallisert fra etyleter/metanol, og dette ga 0,26 g av tittelforbindelsen.

10 $C_{41}H_{39}N_3O_2 \cdot HCl$

S.M. = 144-145°C

M.W. = 642,28

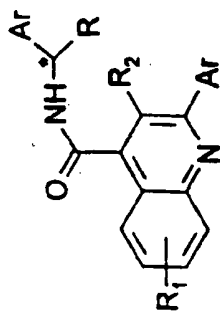
$[\alpha]_D^{20} = -25,3$ (c=0,25, MeOH)

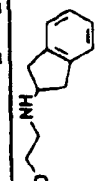
I.R. (KBr): 3419; 3163; 3059-2933; 1656; 1542 cm^{-1} .

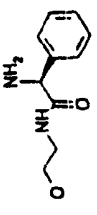
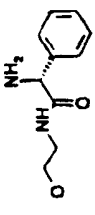
15 300 MHz 1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,52 (d, 1H); 8,10 (d, 1H); 7,86 (dd, 2H); 7,79 (ddd, 1H); 7,63 (m, 2H); 7,49-7,36 (m, 16H); 7,30-7,20 (m, 3H); 5,01 (dt, 1H); 4,09 (m, 4H); 3,99 (m, 3H); 3,00 (m, 2H); 1,81-1,71 (m, 2H); 0,82 (t, 3H).

MS (EI; TSQ 700; kilde° 180 C; 70 V; 200 uA): 514; 223; 210; 132; 91

TABELL 1



Ex	Ar	R	R ₁	R ₂	*	Molekylformel	Smeltepunkt °C	[α] _D ²⁰ c=0.5, MeOH
1	Ph	Et	H	OCH ₂ CO ₂ Et	(S)	C ₂₉ H ₂₈ N ₂ O ₄	103-105	-42.5
2	Ph	Et	H	OCH ₂ CO ₂ H	(S)	C ₂₇ H ₂₄ N ₂ O ₄ · HCl	203-204	-30.2
3	Ph	Et	H	OCH ₂ CONH ₂	(S)	C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₃	237-240	-35.9
4	Ph	Et	H	OCH ₂ CONMe ₂	(S)	C ₂₉ H ₂₉ N ₃ O ₃	86-88	-41.2
5	Ph	Et	H	OCO ₂ Et	(S)	C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₄	119-121	-57.8 ^a
6	Ph	Et	H	NHCONHPh	(S)	C ₃₂ H ₂₈ N ₄ O ₂	257-258	-64.6 ^b
7	Ph	Et	H	NHCONHCH ₂ CO ₂ Et	(S)	C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O ₄	237-238	-45.0 ^c
8	Ph	Et	H		(S)	C ₃₆ H ₃₅ N ₃ O ₂ · HCl	156-160	-11.0
9	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOPh	(S)	C ₃₄ H ₃₁ N ₃ O ₃	157-160	-27.3
10	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOEt	(S)	C ₃₁ H ₃₂ N ₂ O ₄	140-142	-41.6 ^d
11	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH	(S)	C ₂₉ H ₂₈ N ₂ O ₄	149-151	-42.3 ^d

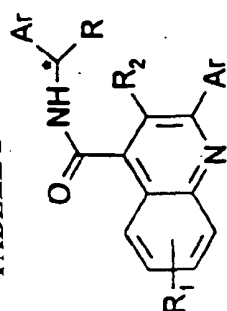
Ex	Ar	R	R ₁	R ₂	*	Molekülformel	Smeltepunkt °C	$[\alpha]_D^{20}$ $c=0.5, \text{MeOH}$
12	Ph	Et	H	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}(\text{o-CH}_2\text{OH})$	(S)	$\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$	160-163	-31.5
13	Ph	Et	H	$(Z) \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}=\text{CHCOOH}$	(S)	$\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$	158-162	-38.6
14	Ph	Et	H	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	(S)	$\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$	118-122	-32.1
15	Ph	Et	H		(S)	$\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$	200-203	--
16	Ph	Et	H	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCOPh}(\text{o-COOH})$	(S)	$\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$	96-115	-33.3
17	Ph	Et	H	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCOPh}(\text{o-COOMe})$	(S)	$\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$	133-135	-35.6
18	Ph	Et	H	$(E) \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}=\text{CHCOOMe}$	(S)	$\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$	122-125	-37.7
19	Ph	Et	H	$(Z) \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}=\text{CHCOOMe}$	(S)	$\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$	80-90	-37.2
20	Ph	Et	H	$(E) \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}=\text{CHCOOH}$	(S)	$\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$	230-233	-39.6
21	Ph	Et	H	$\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{N}$	(S)	$\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$	70-72	-40.4 ^d
22	Ph	Et	H	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$	(S)	$\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$	95-105	-32.6
23	Ph	Et	H		(S)	$\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$	140-145	-17.0
24	Ph	Et	H		(S)	$\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$	92-94	-52.8
25	Ph	Et	H	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{NH}_2$	(S)	$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$	55-60	-33.7

Ex	Ar	R	R ₁	R ₂	*	Molekylformel	Smeltepunkt °C	[α] _D ²⁰ c=0.5, MeOH
26	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ -(4-pyridyl)	(S)	C ₃₄ H ₃₂ N ₄ O ₃	76 dec.	-28.6
27	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ -(3-pyridyl)	(S)	C ₃₄ H ₃₂ N ₄ O ₃	89 dec.	-31.7
28	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ -(2-pyridyl)	(S)	C ₃₄ H ₃₂ N ₄ O ₃	74 dec.	-34.1
29	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph(o-COOH)	(S)	C ₃₆ H ₃₃ N ₃ O ₅	108 dec.	-28.3
30	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOPh(o-CH ₂ COOH)	(S)	C ₃₆ H ₃₃ N ₃ O ₅	83 dec.	-33.5
31	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCH ₂ Ph	(S)	C ₃₄ H ₃₃ N ₃ O ₂ · HCl	165-169	-27.7
32	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₂ Ph) ₂	(S)	C ₄₁ H ₃₉ N ₃ O ₂ · HCl	144-145	-25.3

a: C = 0.25, MeOH; b: C = 0.25, DMF; c: C = 0.1, DMF; d: C = 1, MeOH

Ved å følge de syntesemetoder som er beskrevet i eksemplene 1-32, ble de følgende forbindelser fremstilt:

TABELL 2



Ex	Ar	R	R ₁	R ₂	*	Molekylformel	Molekylvekt	Smeltepunkt °C	[α] _D ²⁰ c=0.5, MeOH
33	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ Ph	(S)	C ₃₅ H ₃₅ N ₃ O ₂ ·HCl	529.680	113-115	-10.4
34	Ph	Et	H	OCH ₂ -(4-pyridyl)	(S)	C ₃₁ H ₂₇ N ₃ O ₂	473.573	182-184	-38.2
35	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCO-(3-karboksamidopyrazin-2-yl)	(S)	C ₃₄ H ₃₂ N ₆ O ₄	588.665	121-123	-30.9
36	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCO-(2-pyrazinyl)	(S)	C ₃₂ H ₂₉ N ₅ O ₃	531.613	68-70	-38.9
37	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCO-(3-aminopyrazin-2-yl)	(S)	C ₃₂ H ₃₀ N ₆ O ₃	546.628	80-85	-44.2
38	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCO-(2-pyrazinyl)	(S)	C ₃₃ H ₃₁ N ₅ O ₃	545.640	70-75	-31.6

Ex	Ar	R	R ₁	R ₂	*	Molekylformel	Molekylvekt	Smeltepunkt °C	[α] _D ²⁰ c=0.5, MeOH
39	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph(o-CH ₂ NHMe)	(S)	C ₃₇ H ₃₈ N ₄ O ₃	586.732	58 dec.	- 30.5
40	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph(o-CH ₂ pyrrolidino)	(S)	C ₄₀ H ₄₂ N ₄ O ₃	626.797	89-95	- 34.2
41	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph(o-CH ₂ pyrrolidino)	(S)	C ₄₁ H ₄₄ N ₄ O ₄	656.823	132-134	- 30.1
42	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph(o-OH)	(S)	C ₃₅ H ₃₃ N ₃ O ₄	559.663	160-161	- 34.7
43	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph(o-OMe)	(S)	C ₃₆ H ₃₅ N ₃ O ₄	573.690	106-108	- 31.6

Tabell 3 Analytiske og spektroskopiske data for forbindelsene fra eksempel 33-43.

Ex.	Elementæranalyse	IR (KBr); cm ⁻¹	MS (EI; TSQ 700; kilde 180 °C; 70 eV; 200 µA)	300 MHz ¹ H NMR (DMSO), 303 K
33		3388; 2930; 1630; 1563.	438 ; 383; 320; 303; 291; 247; 219; 204; 119; 105; 91; 56.	9.48(d,1H); 8.91(s br,1H); 8.09(d,1H); 7.98(dd,2H); 7.76(ddd,1H); 7.61(m,2H); 7.58-7.50(m,3H); 7.48- 7.25(m,8H); 7.21(d,2H); 5.07(dt,1H); 3.98-3.85 (m,2H); 2.85(s br,6H); 1.90-1.74(m,2H); 0.93(t,3H).
34		3230; 3063-2868; 1626; 1586; 1541.	473 (M+); 444; 381; 339; 312; 248; 220;219; 190; 134; 91.	9.37(d,1H); 8.41(d,2H); 8.11(d,1H); 7.94(m,2H); 7.79(ddd,1H); 7.70-7.60(m,2H); 7.50(m,3H); 7.40(m,2H); 7.30-7.20(m,3H); 6.98(d,2H); 5.07(dt,1H); 4.68(s,2H); 1.76(dq,2H); 0.90(t,3H).
35	Bereg. C,69.37; H,5.48; N,14.28; Funnnet C,68.47; H,5.50; N,13.96.	3280; 2965; 2877; 1700-1610.	383; 247; 207; 190; 162; 91.	9.28(d,1H); 8.73(s,2H); 8.25(t,1H); 8.05(d,1H); 7.95(m,3H); 7.71(ddd,1H); 7.60-7.37(m,10H); 7.28(dd,1H); 5.08(dt,1H); 3.70(t,2H); 3.05(dt,2H); 1.90-1.75(m,2H); 1.65-1.58(m,2H); 0.98(t,3H).
36		3276; 3062;2969; 2879; 1690-1630; 1577.	219; 150.	9.30(d,1H); 9.11(d,1H); 8.88(d,1H); 8.70(m,1H); 8.60(t,1H); 8.04(d,1H); 7.92(dd,2H); 7.71(ddd,1H); 7.59(m,2H); 7.45- 7.23(m,8H); 5.08(dt,1H); 3.89-3.78(m,2H); 3.41-3.25(m,2H); 1.89-1.72(m,2H); 0.92(t,3H).
37		3296; 3063; 2967; 2932; 2877; 1670; 1660; 1642; 1596.	247; 219; 190; 165; 150; 119.	9.29(d,1H); 8.41(t,1H); 8.21(d,1H); 8.03(d,1H); 7.92(dd,2H); 7.80(d,1H); 7.71(ddd,1H); 7.58(m,2H); 7.55-7.35(m,9H); 7.26(dd,1H); 5.08(dt,1H); 3.85-3.73 (m,2H); 3.32-3.20(m,2H); 1.89-1.72(m,2H); 0.91(t,3H).

Ex.	Elementæranalyse	IR (KBr); cm ⁻¹	MS (EI: TSQ 700; kilde 180 °C; 70 eV; 200 µA)	300 MHz ¹ H NMR (DMSO), 303 K
38		3393; 3289; 3060; 2965; 2932; 2876; 1680-1640; 1582.	219; 164; 136.	9.27(d, 1H); 9.15(d, 1H); 8.88(d, 1H); 8.70(m, 1H); 8.61(t, 1H); 8.07(d, 1H); 7.92(d, 2H); 7.71(ddd, 1H); 7.60-7.54(m, 2H); 7.50-7.32(m, 7H); 7.24(dd, 1H); 5.08(dt, 1H); 3.67(t, 2H); 3.12(dt, 2H); 1.89-1.72 (m, 2H); 1.68-1.59(m, 2H); 0.98(t, 3H).
39		3266; 2929; 1660- 1650; 1541.	586 (M+); 383; 264; 247; 219; 161; 119; 104; 91.	9.29(d, 1H); 8.33(t, 1H); 8.08(d, 1H); 7.97(m, 2H); 7.72(ddd, 1H); 7.59(m, 2H); 7.51(m, 3H); 7.43(d, 2H); 7.36(dd, 2H); 7.27(m, 2H); 7.19-7.09(m, 3H); 5.08(dt, 1H); 3.60(m, 4H); 3.40(s, 2H); 3.10-2.90 (m, 2H); 2.21(s, 3H); 1.81- 1.75(m, 2H); 0.96(t, 3H).
40		3256; 3063; 2965; 2790; 1640; 1539.	383; 264; 247; 219; 175; 119; 105; 91.	9.28(d, 1H); 8.24(s br, 1H); 8.08(d, 1H); 7.97(m, 2H); 7.72(ddd, 1H); 7.59(m, 2H); 7.51(m, 3H); 7.44(d, 2H); 7.38(dd, 2H); 7.30-7.10(m, 5H); 5.08(dt, 1H); 3.60(m, 4H); 3.43(s, 2H); 3.10-2.90(m, 2H); 2.42(m, 4H); 1.88-1.78(m, 2H); 1.68-1.59(m, 4H); 0.98(t, 3H).
41	Bereg. C, 74.97; H, 6.75; N, 8.53; Funnet C, 72.86; H, 6.56; N, 8.21.	3230; 3061; 2963; 2874; 1640-1630; 1601; 1536.	559; 382; 177; 97; 84.	DMSO (+TFA): 9.67(s br, 1H); 9.31(d, 1H); 8.09(d, 1H); 8.02(t, 1H); 7.98(m, 2H); 7.73(dd, 1H); 7.60(m, 2H); 7.51(m, 3H); 7.44(d, 2H); 7.39(dd, 2H); 7.30-7.20(m, 2H); 7.11(d, 1H); 6.99(d, 1H); 6.90(dd, 1H); 5.08(dt, 1H); 4.29(t, 2H); 3.70-3.60 (m, 2H); 3.56-3.45(m, 4H); 3.38(s, 2H); 3.10- 2.94(m, 4H); 2.00-1.70(m, 6H); 0.99(t, 3H).

Ex.	Elementæranalyse	IR (Kbr); cm ⁻¹	MS (EI; TSQ 700; kilde 180 °C; 70 eV; 200 µA)	300 MHz ¹ H NMR (DMSO), 303 K
42	Bereg. C, 75.11; H, 5.94; N, 7.51; Funnet C, 75.07; H, 5.95; N, 7.43.	3430; 3400-3100; 3061; 2964; 1660; 1632; 1520.	559 (M ⁺); 426; 408; 383; 264; 248; 178; 106; 100; 134; 91.	9.60(s br, 1H); 9.29(d, 1H); 8.08(d, 1H); 7.98(dd, 2H); 7.80-7.70(m, 2H); 7.59(m, 2H); 7.51(m, 3H); 7.44(d, 2H); 7.38(dd, 2H); 7.28(dd, 1H); 7.02(dd, 1H); 6.99(d, 1H); 6.79(d, 1H); 6.70(dd, 1H); 5.09(dt, 1H); 3.70-3.60(m, 2H); 3.29(s, 2H); 3.13-2.93(m, 2H); 1.90-1.75(m, 2H); 0.99(t, 3H).
43	Bereg. C, 75.37; H, 6.15; N, 7.32; Funnet C, 75.43; H, 6.26; N, 7.19.	3285; 3062; 2966; 2837; 1670-1630; 1603; 1587.	573 (M ⁺); 382; 264; 247; 220; 192; 160; 133; 91.	9.30(d, 1H); 8.08(d, 1H); 7.99(dd, 2H); 7.72(ddd, 1H); 7.58(m, 2H); 7.52(m, 4H); 7.45(d, 2H); 7.39(dd, 2H); 7.29(dd, 1H); 7.19(dd, 1H); 7.02(d, 1H); 6.91(d, 1H); 6.83(dd, 1H); 5.08(dt, 1H); 3.70(s, 3H); 3.70-3.55 (m, 2H); 3.28(s, 2H); 3.03-2.94(m, 2H); 1.90-1.75 (m, 2H); 0.98(t, 3H).

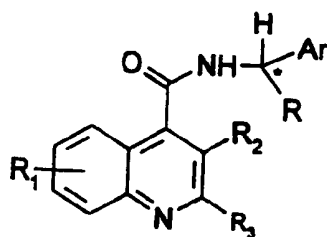
Tabell 4 Farmakologiske data

Eksempel nr.	Bindingsaffinitet i hNK-3-CHO ^a
	IC ₅₀ (nM)
2	1.9
8	1.3
9	2.2
11	1.7
14	2.3
22	0.6
25	2.6
26	0.9
29	0.8
30	1.5
34	1.6
36	0.2
38	0.4
40	1.3
42	0.4

^ahNK-3-CHO=human neurokinin-3 reseptorer uttrykt i CHO cellelinjer;
den anvendte radioligand var [¹²⁵I]-[Me-Phe⁷]-NKB

PATENTKRAV

1. Forbindelse karakterisert ved formel I



10 eller et salt eller solvat derav, hvor Ar er en fenylgruppe;

R er C₁₋₆ alkyl,

R₁ er hydrogen,

R₂ representerer en gruppe -O-(CH₂)_n-X, hvor X er alkyl, eventuelt
 15 substituert med en eller to grupper valgt fra hydroksy og amino; karboksy, cyano,
 C₁-C₆ alkoksykarbonyl, aminokarbonyl, mono- eller di- C₁-C₆ alkylaminokarbonyl,
 amino-C₁₋₆ alkylaminokarbonyl eller mono- eller di-C₁₋₆ alkylamino-C₁₋₆
 alkylaminokarbonyl; eller X er en gruppe -NX₁X₂, hvor X₁ og X₂ uavhengig av
 hverandre representerer hydrogen, fenylkarbonyl, fenyl-C₁₋₆alkyl,
 pyrazinylkarbonyl, fenyl-C₁₋₆ alkylkarbonyl, pyridyl-C₁₋₆ -alkylkarbonyl,
 20 aminokarbonyl, mono- eller bis-C₁₋₆ alkylaminokarbonyl, amino C₁₋₆ alkylkarbonyl,
 en gruppe med formel CO-T-CO-T₁ eller en indanylgruppe eller en eventuelt med
 C₁₋₆alkyl substituert azabicyklooktylgruppe,
 og hvor nevnte ring eventuelt er kondensert til en benzenring; og hvor de
 ovennevnte fenyl- og pyrazinylgrupper eventuelt er substituert med opptil to
 25 grupper valgt fra: hydroksy, C₁₋₆ alkoksy, hydroksy-C₁₋₆ alkyl, amino-C₁₋₆ alkyl,
 mono- eller bis-C₁₋₆ alkylamino, mono- eller bis-C₁₋₆ alkylamino-C₁₋₆ alkyl,
 karboksy, karboksamido, amino, pyrrolidino-C₁₋₆-alkyl, pyrrolidino-C₁₋₆alkoksy,
 karboksy-C₁₋₆ alkyl, karboksy-C₁₋₆ alkoksy og C₁₋₆ alkylkarbonyl C₁₋₆ alkoksy; og
 hvor alkylgruppen i enhver fenyl-C₁₋₆ -alkylgruppe eventuelt er substituert med en
 30 aminogruppe, eller X er en C-forbundet pyridylgruppe; og n er 0 eller et tall fra 1 til
 7, forutsatt at når X er en gruppe med formelen -NX₁X₂, så ligger n i området fra 2
 til 7, og forutsatt, at X₁ og X₂ ikke samtidig er hydrogen; eller R₂ representerer en
 gruppe -NH-CO-NHY, hvor Y representerer fenyl, en gruppe -(CH₂)_p-X₃, hvor p er
 et tall fra 1 til 4, og X₃ er karboksy, C₁₋₆ alkoksykarbonyl;

R_3 er en fenylgruppe,

T er C_{1-6} alkylen eller C_{2-6} alkynylengruppe; og

T_1 er hydroksy eller C_{1-6} alkoksy.

5 2. Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at R er etyl.

3. Forbindelse ifølge ethvert av kravene 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at R_2 er gruppen $-O-(CH_2)_n-X$, hvor X er karboksy eller C_{1-6} alkoksykarbonyl eller en C-forbundet pyridylgruppe.

10

4. Forbindelse ifølge ethvert av kravene 1 til 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at R_2 er $-O-(CH_2)_n-X$, hvor n er 2 eller 3, og X er en gruppe med formel $-NX_1X_2$, hvor X_1 er hydrogen og X_2 er en gruppe med den ovennevnte definerte formel $-CO-T-CO-T_1$, substituert fenyl- C_{1-6} -alkylkarbonyl eller pyrazinylkarbonyl.

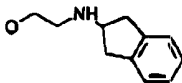
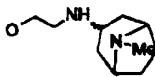
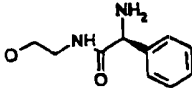
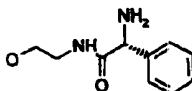
15

5. Forbindelse ifølge ethvert av kravene 1 til 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at Ar er fenyl, R er etyl, R_1 er hydrogen og R_2 er en gruppe med formelen $-O-(CH_2)_n-X$ hvor enten:

20 n er 1, 2 eller 3 og X er karboksy, C_{1-6} alkoksykarbonyl, for eksempel etoksykarbonyl, eller en C-forbundet pyridyl; eller

 n er 2 eller 3, og X er gruppen $-NX_1X_2$, hvor X_1 er hydrogen og X_2 er gruppen med ovennevnte definerte formel $-CO-T-CO-T_1$, for eksempel hvor T er etylen og T_1 er OH, eller X_2 er en substituert fenyl- C_{1-6} alkylkarbonylgruppe, for eksempel (2-karboksy)benzylkarbonyl og (2-pyrrolidinometyl)benzylkarbonyl eller
25 2-pyrazinylkarbonyl.

6. Forbindelse ifølge krav 1 eller et salt eller solvat av slike forbindelser, k a r a k t e r i s e r t v e d ved at Ar, R, R_1 , R_2 , og R_3 er valgt som følger:

Ar	R	R ₁	R ₂	R ₃
Ph	Et	H	OCH ₂ CO ₂ Et	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CO ₂ H	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CONH ₂	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CONMe ₂	Ph
Ph	Et	H	OCO ₂ Et	Ph
Ph	Et	H	NHCONHPh	Ph
Ph	Et	H	HNCONHCH ₂ CO ₂ Et	Ph
Ph	Et	H		Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOPh	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOEt	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph(o-CH ₂ OH)	Ph
Ph	Et	H	(Z)OCH ₂ CH ₂ NHCOCH=CHCOOH	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ CH ₂ COOH	Ph
Ph	Et	H		Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOPh(o-COOH)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOPh(o-COOMe)	Ph
Ph	Et	H	(E)OCH ₂ CH ₂ NHCOCH=CHCOOMe	Ph
Ph	Et	H	(Z)OCH ₂ CH ₂ NHCOCH=CHCOOMe	Ph
Ph	Et	H	(E)OCH ₂ CH ₂ NHCOCH=CHCOOH	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ C≡N	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph	Ph
Ph	Et	H		Ph
Ph	Eet	H		Ph

Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ NH ₂	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ -(4-pyridyl)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ -(3-pyridyl)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ -(2-pyridyl)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph(o-COOH)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOPh(o-CH ₂ COOH)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCH ₂ Ph	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₂ Ph) ₂	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ Ph	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ -(4-pyridyl)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCO-(3-karbonsamidopyrazin-2-yl)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCO-(2-pyrazinyl)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCO-(3-aminopyrazin-2-yl)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCO-(2-pyrazinyl)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph(o-CH ₂ NHMe)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph(o-CH ₂ pyrrolidino)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph(o-OCH ₂ CH ₂ pyrrolidino)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph(o-OH)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph(o-OMe)	Ph

7. Forbindelse ifølge krav 1 eller et salt eller et solvat av en slik forbindelse, karakterisert ved at Ar, R, R₁, R₂ og R₃ er valgt som følger:

Ar	R	R ₁	R ₂	R ₃
Ph	Eet	H	OCH ₂ CO ₂ H	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ CH ₂ COOH	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph(o-COOH)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ -(4-pyridyl)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCO-(2-pyrazinyl)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCO-(2-pyrazinyl)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph(o-CH ₂ NHMe)	Ph
Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph(o-CH ₂ pyrrolidino)	Ph

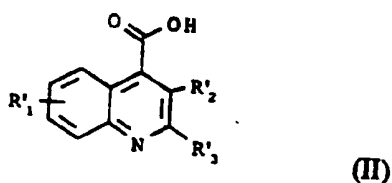
8. Fremgangsmåde for fremstilling av en forbindelse med formel I eller et salt og/eller et solvat av en slik forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d omsetning av en forbindelse med formel III



10

hvor R' og Ar' er R og Ar som definert i formel I, eller en gruppe eller et atom som lar seg omdanne til henholdsvis R og Ar, med en forbindelse med formel II eller et av dets aktive derivater:

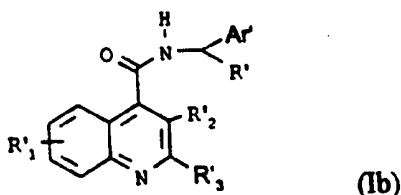
15



- hvor R'₁, R'₂ og R'₃ er henholdsvis R₁, R₂ og R₃ som definert i forhold til formel I, eller en gruppe som lar seg omdanne til R₁, R₂ og R₃, for fremstilling av en forbindelse med formel Ib:

20

69



5

hvor Ar', R'₁, R'₂, og R'₃ er som definert ovenfor, og deretter eventuelt utføre en eller flere av de følgende trinn:

- (i) omdannelse av enhver av Ar', R', R'₁, R'₂ og R'₃ til Ar, R, R₁, R₂, og R₃ henholdsvis etter behov, for fremstilling av en forbindelse med formel I;
- 10 (ii) omdannelse av en forbindelse med formel I til en annen forbindelse med formel I; og
- (iii) fremstilling av et salt eller et solvat av forbindelsen med formel I.

9. Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det inneholder
15 en forbindelse med formel I eller et av dens farmasøytisk akseptable salter eller solvater, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

10. Forbindelse for anvendelse som en aktiv terapeutisk substans,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den er en forbindelse med formel I eller et av dens
20 farmasøytisk akseptable salter eller solvater.

11. Forbindelse for behandling og/eller profylakse av respirasjons-
sykdommer; inflammatoriske sykdommer; neurogen inflammasjon eller perifer
neuropati; allergier; oftalmier; kutane sykdommer, hudsykdommer og kløe;
25 feilaktige immunologiske reaksjoner og sykdommer i forbindelse med immun-
forsterkning eller undertrykkelse; gastrointestinale (GI) forstyrrelser og sykdommer
i den gastrointestinale kanal og urin-inkontinens; nyreforstyrrelser og forstyrrelser i
blærefunksjonen og forstyrrelser i sentralnervesystemet; neurodegenerative
sykdommer, bevegelsesforstyrrelser og konvulsive forstyrrelser, demyelinerings-
30 sykdommer og diabetisk neuropati, AIDS-relatert neuropati, kjemoterapi-indusert
neuropati og neuralgi; avhengighetsforstyrrelser; stressrelaterte, somatiske
forstyrrelser; reflekssympatetisk dystrofi; dystemiske forstyrrelser;
spiseforstyrrelser; fibroserende og kollagen-sykdommer; forstyrrelser av blod-
strømmen forårsaket av vasodilasjon og vasospastiske sykdommer og smerte

eller nocisepsjon som kan tilskrives eller har sammenheng med noen av de forutgående tilstander, k a r a k t e r i s e r t v e d .at den er en forbindelse med formel (I) som definert i krav 1.

- 5 12. Anvendelse av en forbindelse med formel (I) som definert i krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et farmasøytisk akseptabelt solv derav ved fremstilling av et medikament for behandling og/eller profylakse av respirasjons-sykdommer; inflammatoriske sykdommer; neurogen inflammasjon eller perifer neuropati; allergier; oftalmier; kutane sykdommer, hudsykdommer og
- 10 kløe; feilaktige immunologiske reaksjoner og sykdommer i forbindelse med immun-forsterkning eller undertrykkelse; gastrointestinale (GI) forstyrrelser og sykdommer i den gastrointestinale kanal og urin-inkontinens; nyreforstyrrelser og forstyrrelser i blærefunksjonen og forstyrrelser i sentralnervesystemet; neurodegenerative sykdommer, bevegelsesforstyrrelser og konvulsive
- 15 forstyrrelser, demyelinerings-sykdommer og diabetisk neuropati, AIDS-relatert neuropati, kjemoterapi-indusert neuropati og neuralgi; avhengighetsforstyrrelser; stressrelaterte, somatiske forstyrrelser; reflekssympatetisk dystrofi; dystemiske forstyrrelser; spiseforstyrrelser; fibroserende og kollagen-sykdommer; forstyrrelse av blod-strømmen forårsaket av vasodilasjon og vasospastiske sykdommer og
- 20 smerte eller nocisepsjon som kan tilskrives eller har sammenheng med noen av de forutgående tilstander