NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO (11) **313877** (13) B1

(51) Int Cl[7] C 07 D 215/54, 241/44,
A 61 K 31/47, 31/50

Patentstyret

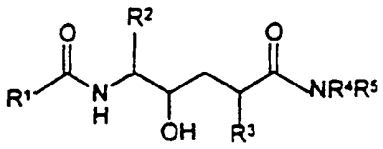
(21) Søknadsnr	19994101	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1998.02.05, PCT/US98/01568
(22) Inng. dag	1999.08.25	(85) Videreføringsdag	1999.08.25
(24) Løpedag	1998.02.05	(30) Prioritet	1997.02.26, US, 39169
(41) Alm. tilgj.	1999.08.25		
(45) Meddelt dato	2002.12.16		

(71) Patenthaver Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017-5755, US
(72) Oppfinner Matthew Frank Brown, Pawcatuck, CT, US
John Charles Kath, Waterford, CT, US
Christopher Stanley Poss, Gales Ferry, CT, US
(74) Fullmektig Bryn Aarflot AS, 0104 Oslo

(54) Benevnelse **Heteroaryl-heksansyreamidderivater, deres fremstilling, deres anvendelse samt farmasøytisk blanding**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag



(I)

Forbindelser med formel (I) hvori R^1 er eventuelt substituert (C_2-C_9)heteroaryl; R^2 er eventuelt substituert fenyl-$(CH_2)_m$-, naftyl-$(CH_2)_m$-, (C_3-C_{10})-cykloalkyl-$(CH_2)_m$-, (C_1-C_6)alkyl eller (C_2-C_9)heteroaryl-$(CH_2)_m$-, m er et helt tall fra null til fire; R^3 er hydrogen eller eventuelt substituert (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})cyklo-alkyl-$(CH_2)_n$-, (C_2-C_9)heterocykloalkyl-$(CH_2)_n$-, (C_2-C_9)heteroaryl-$(CH_2)_n$- eller aryl-$(CH_2)_n$-, n er et helt tall fra null til seks; eller R^3 og karbonet den er knyttet til danner en eventuelt substituert og/eller kondensert 5 til 7-leddet karbocyklisk ring; R^4 er hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, hydroksy, (C_1-C_6)alkoksy, hydroksy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoksyCO, (C_3-C_{10})cykloalkyl-$(CH_2)_p$-, eller eventuelt substituert (C_2-C_9)-heterocykloalkyl-$(CH_2)_p$-, (C_2-C_9)heteroaryl-$(CH_2)_p$-, fenyl-$(CH_2)_p$- eller naftyl-$(CH_2)_p$-, p er et helt tall fra null til fire; eller R^4 og R^5 danner sammen med nitrogen-atomet som de er knyttet til, en eventuelt substituert (C_2-C_9)heterocykloalkyl-gruppe; R^5 er hydrogen, (C_1-C_6)alkyl eller amino. De foreliggende forbindelser er sterke og selektive inhibitorer for MIP-1-alfa-binding til sin reseptor CCR1, og er således anvendelige for å behandle informasjon og andre immunforstyrrelser.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører nye heksansyrederivater, anvendelse derav og farmasøytiske blandinger som inneholder dem.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er sterke og selektive inhibitorer for MIP-1α-binding til sin reseptor CCR1 som er funnet på inflammatoriske og immuno-modulerende celler (fortrinnsvis leukocytter og lymfocytter). CCR1-reseptoren kalles også noen ganger CC-CKR1-reseptoren. Disse forbindelser inhiberer også MIP-1α (og det relaterte kjemokin som er vist å samvirke med CCR1 (for eksempel RANTES og MCP-3)) indusert kjemotaksis av THP-1-celler og humane leukocytter og er meget anvendelig for behandling eller forebygging av autoimmune sykdommer (så som reumatoid artritt, type 1 diabetes (nylig begynt), inflammatorisk tarm-sykdom, optisk neuritt, psoriasis, multippel sklerose, polymyalgi reumatika, uveitt og vaskulitt), akutte og kroniske inflammatoriske tilstander (så som osteoartritt, voksent Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome hos barn, ischemireperfusjonsskade og glomerulonefritt), allergiske tilstander (så som astma og atopisk dermatitt), infeksjon i forbindelse med inflammasjon (så som virus-inflammasjon (innbefattet influensa og hepatitt) og Guillian-Barre), transplantasjons-vevavvisning (kronisk og akutt), organavstøtning (kronisk og akutt), aterosklerose, restenose, HIV-infektivitet (ko-reseptoranvendelse) og granulomatøse sykdommer (innbefattet sarkoidose, lepra og tuberkulose).

MIP-1α og RANTES er løselige kjemotaktiske peptider (kjemokiner) som fremstilles av inflammatoriske celler, spesielt CD8+ lymfocytter, polymorfonukle-ære leukocytter (PMN'er) og makrofager, J. Biol. Chem., 270 (30) 29671-29675 (1995). Disse kjemokiner virker ved å indusere migrering og aktivering av inflammatoriske og immuno-modulerende nøkkelceller. Forhøyede nivåer av kjemokiner har blitt funnet i synovial-væsken til reumatoid artrittpasienter, kronisk og avvisende vevstransplantasjonspasienter og i nesesekresjoner hos pasienter med allergisk rinitt etter allergeneksponering (Teran, et al., J. Immunol., 1806-1812 (1996) og Kuna et al., J. Allergy Clin. Immunol., 321 (1994)). Antistoffer som interfererer med kjemokin/reseptorinteraksjonen ved nøytralisering av MIP-1α eller genbrudd, har gitt direkte bevis på rollen til MIP-1α og RANTES i sykdom ved begrensning av rekruttering av monocytter og CD8+ lymfocytter (Smith et al., J. Immunol., 153, 4704 (1994) og Cook et al., Science, 269, 1583 (1995)). Til sammen viser disse data at CCR1-antagonister ville være effektive ved behandling av flere immunbaserte sykdommer. Forbindelsene som er beskrevet deri, er sterke og selektive antagonister for

CCR1. Ingen andre små molekyl-antagonister for MIP-1α/RANTES-interaksjonen med CCR1, er for tiden kjente.

US-patent 4.923.864, utstedt 8. mai 1990, viser til visse heterocykliske heksanamider som er anvendelige for behandling av hypertensjon.

PCT-publikasjon WO 89/01488, publisert 23. februar 1989, viser til renininhiberende peptider som har ikke-peptid-bindinger.

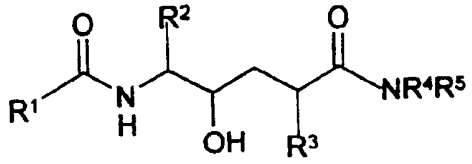
PCT-publikasjon WO 93/025057, publisert 4. februar 1993, viser til dipeptidanaloger som er krevet å inhibere retrovirale proteaser.

PCT-publikasjon WO 93/17003, publisert 2. september 1993, viser til andre dipeptidanaloger som er krevet å inhibere retrovirale proteaser.

PCT-publikasjon WO 92/17490, publisert 15. oktober 1992, viser til peptider som inneholder minst én O-fosfatmonoester eller diester. Forbindelsene er krevet å ha aktivitet for inhibering av retrovirus.

Europeisk patentpublikasjon 708.085, publisert 24. april 1996, viser til antivirusetere av aspartatproteaseinhibitorer.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser med formelen



I

hvori R^1 er (C_2-C_9)heteroaryl valgt blant tetrahydrokinolyl, benzofuranyl, benzo-tienyl, benzimidazolyl, benzotiazolyl, indolyl, pyrazinyl, pyridyl, dihydropyridyl, kinolyl, kinoksazinyl, pyrazolopyridyl, isokinolyl eller naftyl, eventuelt substituert med én eller flere substituenter uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, (C_1-C_6)alkyl, hydroksy, (C_1-C_6)alkoksy, eventuelt substituert med ett eller flere fluroatomer (fortrinnsvis ett til tre fluoratomer);

R^2 er fenyl-$(CH_2)_m$-, naftyl-$(CH_2)_m$-, (C_3-C_{10})cykloalkyl-$(CH_2)_m$-, (C_1-C_6)alkyl eller (C_2-C_9)heteroaryl-$(CH_2)_m$- hvor heteroaryl er valgt blant tienyl, tiozolyl eller benzotienyl, hvori m er et helt tall fra null til to, hvori hver av nevnte fenyl eller (C_3-C_{10})cykloalkyl i nevnte fenyl-$(CH_2)_m$-. (C_3-C_{10})cykloalkyl-$(CH_2)_m$-grupper kan eventuelt være substituert med én eller flere substituenter (fortrinnsvis én til tre substituenter uavhengig valgt fra hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkoksy, fenyl og benzyloksy;

R^3 er hydrogen, C_2-C_{10}alkenyl, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})cykloalkyl-$(CH_2)_n$, eventuelt substituert med C_1-C_6alkyl eller tetrahydrotiopyranyl substituert tetrahydropyranyl-$(CH_2)_n$-, pyridyl-$(CH_2)_n$-, C_2-C_{10}cykloalkenyl-$(CH_2)_n$-, indanyl-$(CH_2)_n$- eller fenyl-$(CH_2)_n$-; hvori n er et helt tall fra null til tre;

hvori nevnte R^3 (C_1-C_{10})alkylgruppe eventuelt kan være substituert med én eller flere substituenter (fortrinnsvis fra én til tre substituenter) uavhengig valgt fra hydrogen, halogen, (C_1-C_6)alkyl eventuelt substituert med ett eller flere fluoratomer, hydroksy og (C_1-C_6)-alkoksy, fenoksy eller C_3-C_{10}cykloalkoksy;

hvori (C_3-C_{10})cykloalkylresten i nevnte R^3 (C_3-C_{10})cykloalkyl-$(CH_2)_n$-gruppe, eventuelt kan være substituert med én til tre substituenter uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, (C_1-C_6)alkyl og hydroksy; og

hvori nevnte fenylrest i nevnte R^3 fenyl-$(CH_2)_n$-gruppe er eventuelt substituert med fenyl, hvori nevnte fenyl eventuelt kan være substituert med fra én til tre substituenter uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoksy, eventuelt substituert med ett eller flere fluoratomer;

eller R^3 og karbonatomet hvortil den er knyttet, danner en indanylgruppe, og

R^4 er hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, hydroksy, (C_1-C_6)alkoksy, C_3-C_6alkinyl, hydroksy-(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_{10})cykloalkyl-$(CH_2)_p$-, -$(CH_2)_p$-, (C_2-C_9)heteroaryl-$(CH_2)_p$- hvor heteroaryl er valgt blant pyridyl, tienyl, pyrrolyl, inolyl, furanyl eller benzimidazolyl, fenyl-$(CH_2)_p$-, hvori p er et helt tall fra null til to; hvori nevnte (C_2-C_9)heteroaryl- og fenylgrupper i nevnte (C_2-C_9)heteroaryl-$(CH_2)_p$- eller fenyl-$(CH_2)_p$- eventuelt kan være substituert på hvert av ringatomene som er i stand til å bære en ytterligere binding med en substituent valgt fra gruppen bestående av hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, hydroksy, (C_1-C_6)-alkoksy, og hvori nevnte C_3-C_{10}cykloalkyl$(CH_2)_p$-gruppe eventuelt kan være substituert med halogen, hydroksy, C_1-C_6alkyl eller CF_3;

eller R^4 og R^5 danner sammen med nitrogenatomet de er knyttet til, danner en piperazin-, piperidin-, morfolin- eller pyrrolidin-ring som eventuelt kan være substituert, fortrinnsvis fra null til to substituenter, med en substituent valgt fra gruppen bestående av hydrogen, (C_1-C_6)alkyl eller hydroksy-(C_1-C_6)alkyl;

R^5 er hydrogen, (C_1-C_6)alkyl eller amino;

med det forbehold at når én av R^4 eller R^5 er hydrogen, og den andre av R^4 eller R^5 er (C_1-C_6)alkyl, R^2 er (C_3-C_{10})cykloalkyl eller isopropyl, og R^3 er (C_3-C_5)-alkyl, fenyl, metylvinyl, dimetylvinyl, halogenvinyl, hydroksy(C_1-C_3)- alkyl, da må R^1 være forskjellig

fra indol-5-yl, 4-hydroksykinolin-3-yl, 2-hydroksykinoksalin-3-yl eller eventuelt substituert indol-2 eller 3-yl;

og de farmasøytisk akseptable salter av slike forbindelser.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører også de farmasøytisk akseptable syre-addisjonssalter av forbindelser med formel I. Syrene som brukes til å frem-stille de farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter av de forannevnte basiske forbindelser ifølge denne oppfinnelse, er slike som danner ikke-toksiske syre-addisjonssalter, dvs. salter som inneholder farmakologisk akseptable anioner, så som hydrokloridet, hydrobromidet, hydrojodidet, nitratet, sulfatet, bisulfatet, fosfatet, det sure fosfatet, acetatet, laktatet, citratet, det sure citratet, tartratet, bitartratet, suksinatet, maleatet, fumaratet, glukonatet, sakkaratet, benzoatet, metansulfonatet, etansulfonatet, benzensulfatet, p-toluensulfonatet og pamoatet [dvs. 1,1'-metylen-bis-(2-hydroksy-3-naftoat)]salter.

Oppfinnelsen vedrører også baseaddisjonssalter med formel I. De kjemiske baser som kan brukes som reagenser for å fremstille farmasøytisk akseptable basesalter av slike forbindelser med formel I som er sure av natur, er slike som danner ikke-toskiske base-salter med slike forbindelser. Slike ikke-tokiske base-salter innbefatter, men er ikke begrenset til, slike som stammer fra slike farmakologisk akseptable kationer som alkali-metallkationer (for eksempel kalium og natrium) og jordalkalimetallkationer (for eksempel kalsium og magnesium), ammonium eller vannløselige aminaddisjonssalter så som N-metylglukamin-(meglumin), og de lavere alkanolammonium- og andre basesalter av farmasøytisk akseptable organiske aminer.

Forbindelsene ifølge denne oppfinnelse kan inneholde olefinlignende dobbelt-bindinger. Når slike bindinger er tilstede, foreligger forbindelsene ifølge oppfinnelsen som cis- og trans-konfigurasjoner og som blandinger derav.

Med mindre annet er angitt, kan alkyl- og alkenylgruppene som det her er referert til, samt alkylrestene i andre grupper som her er referert til (for eksempel alkoksy), være lineære eller forgrenede, og de kan også være cykliske (for eksempel cyklopropyl, cyklo-butyl, cyklopentyl, cykloheksyl eller cykloheptyl) eller være lineære eller forgrenede og inneholde cykliske rester. Forgrenede rester så som 2-metylbutyl, 2-metylpentyl, er definert slik at det laveste tallet er karbonet fjernest fra tilknytningspunktet. Med mindre annet er angitt, innbefatter halogen fluor, klor, brom og jod.

(C_3-C_{10})Cykloalkyl brukt heri, viser til cykloalkylgrupper som inneholder null til to umettethetsnivåer så som cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklopentenyl, cyklo-

heksyl, cykloheksenyl, 1,3-cykloheksadien, cykloheptyl, cykloheptenyl, bicyklo[3.2.1]-oktan, norbornanyl, osv.

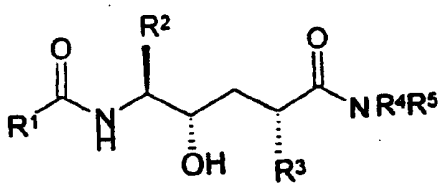
(C_2-C_9)Heterocykloalkyl slik det brukes heri, viser til pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyranyl, tiopyranyl, aziridinyl, oksiranyl, metylendioksyl, kromenyl, isoksazolidinyl, 1,3-oksazolidinyl-3-yl, isotiazolidinyl, 1,3-tiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, piperidinyl, tiomorfolin-yl, 1,2-tetrahydrotiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrotiazin-3-yl, tetrahydrotiadiaziny, morfolinyl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, tetrahydroazepinyl, piperazinyl, kromanyl, osv. En fagmann på området vil forstå at forbindelsen av nevnte (C_2-C_9)heterocykloalkyl-ringer går gjennom et karbon eller et sp^3-hybridisert nitrogenheteroatom.

(C_2-C_9)Heteroaryl slik det brukes heri, viser til furyl, tienyl, tiazolyl, pyrazolyl, isotiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, 1,3,5-oksadiazolyl, 1,2,4-oksadiazlyl, 1,2,3-oksadiazolyl, 1,3,5-tiadiazolyl, 1,2,3-tiadia-zolyl, 1,2,4-tiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, cinnolinyl, pteridinyl, purinyl, 6,7-dihydro-5H[1]-pyrindinyl, benzo[b]tiofenyl, 5,6,7,8-tetrahydrokinolin-3-yl, benzoksazolyl, benzotiazolyl, benzisotiazolyl, benzisoksazolyl, benzimidazolyl, tianaftenyl, isotianaftenyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, indolyl, indolizinyl, indazolyl, isokinolyl, kinolyl, pftalazinyl, kinoksalinyl, benzoksazinyl, osv. En fagmann på området vil forstå at forbindelsen til nevnte (C_2-C_9)hetero-cykloalkylringer går gjennom et karbonatom eller et sp^3-hybridisert nitrogenhetero-atom.

Aryl slik det her brukes, viser til fenyl eller naftyl.

Forbindelsene ifølge denne oppfinnelse innbefatter alle konformasjons-isomere (for eksempel cis- og trans-isomere) og alle optiske isomere av forbindelser med formel I (for eksempel enantiomere og diastereomere), samt racemiske, diastereomere og andre blandinger av slike isomere.

Foretrukne forbindelser med formelen I, innbefatter slike med stereokjemien vist i formelen



Ia

Foretrukne forbindelser med formelen I, innbefatter slike hvor R^1 er eventuelt substituert pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, kinolyl, pyridinyl, 6,7-dihydro-5H-[1]-pyrindinyl, benzotiazolyl, indolyl, pyrazinyl, benzoimidazolyl, benzofuranyl, benzo-[b]tiofenyl, naftalenyl, kinoksalinyl, iso-kinolinyl, 5,6,7,8-tetrahydro-kinolin-3-yl eller kinolinyl, eller R^1 eventuelt er substituert pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl, kinolin-4-yl, pyridin-2-yl, 6,7-dihydro-5H-[1]-pyrindin-3-yl, benzotiazol-2-yl, indol-2-yl, pyrazin-2-yl, benzo-imidazol-2-yl, benzofuran-2-yl, benzo[b]tiofen-2-yl, naftalen-2-yl, kinoksalin-2-yl, kinoksalin-6-yl, isokinolin-1-yl, isokinolin-3-yl, isokinolin-4-yl, 5,6,7,8-tetrahydro-kinolin-3-yl, kinolin-2-yl, kinolin-3-yl, kinolin-4-yl eller kinolin-6-yl.

Eksempler på spesifikke foretrukne forbindelser med formel I er de følgende:

7,8-kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-metyl-karbamoyloktyl)amid;

8-fluor-kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-oktyl)amid;

kinoksalin-2-karboksylsyre-[4(R)-karbamoyl-7-fluor-1-(3(S)-fluor-benzyl)-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl]amid;

kinoksalin-2-karboksylsyre-[4(R)-karbamoyl-1-(2(S)-fluor-benzyl)-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl]amid;

kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-4(S)-(2,6-dimetyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-2(S)-hydroksy-butyl]amid;

kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid;

kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-5-cykloheksyl-2(S)-hydroksy-4(R)-metylkarbamoyl-pentyl)amid;

kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-cykloheksylmetyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-oktyl)amid;

kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-4(S)-hydroksy-karbamoyl-4-(1-hydroksy-4-metyl-cykloheksyl)butyl]amid;

kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(S)-(4,4-difluor-1-hydroksy-cyklo-heksyl)-2(S)-hydroksy-4-hydroksykarbamoyl-butyl]amid;

kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-4(S)-(4,4-difluor-cykloheksyl)-2(S)-hydroksy-butyl]amid;

kinolin-3-karboksylsyre-(1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-4-cykloheksyl-2(S)-hydroksy-butyl)amid;

kinoksalin-2-karboksylsyre-(4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-1(S)-tiofen-2-ylmetyl-oktyl)amid;

kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-7-klor-2(S)-hydroksy-okt-6-enyl)amid;

kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-2-fenyl-pentyl)amid;

N-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)-5,6-diklor-nikotinamid;

kinoksalin-2-karboksylsyre-(4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-1(S)-tiazol-4(R)-ylmetyl-oktyl)amid;

benzotiazol-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid; eller

benzofuran-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører også en farmasøytisk blanding for behandling eller forebygging av en forstyrrelse eller tilstand valgt fra autoimmune sykdommer, akutte og kroniske inflammasjons-tilstander, allergiske tilstander, infeksjon i forbindelse med inflammasjon, viral, transplantasjonsvevavvisning, aterosklerose, restenose, HIV-infeksjon, og granulomatøs hos et pattedyr, kjennetegnet ved den omfatter en forbindelse ifølge krav 1 som er effektiv ved behandling eller forebygging av en slik forstyrrelse eller tilstand og en farmasøytisk akseptabelt bærer.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører også en farmasøytisk blanding for behandling eller forebygging av en forstyrrelse eller tilstand som kan behandles eller forebygges ved inhibering av MIP-1α-binding til reseptoren CCR1 hos et pattedyr, kjennetegnet ved at den omfatter en mengde av en forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som er effektiv ved behandling eller forebygging av en slik forstyrrelse eller tilstand og en farmasøytisk akseptabelt bærer.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører også anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 til 13 til fremstilling av en farmasøytisk blanding for behandling eller forebygging av en forstyrrelse eller tilstand valgt fra autoimmune sykdommer, akutte og kroniske inflammasjons-tilstander, allergiske tilstander, infeksjon i forbindelse med inflammasjon, viral, transplantasjonsvevavvisning, aterosklerose, restenose, HIV-infeksjon, og granulomatøs hos et pattedyr.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 til 13 til fremstilling av en farmasøytisk blanding for behandling eller forebygging av en forstyrrelse eller tilstand som kan behandles eller forebygges ved antagonisering av CCR1-reseptoren hos et pattedyr.

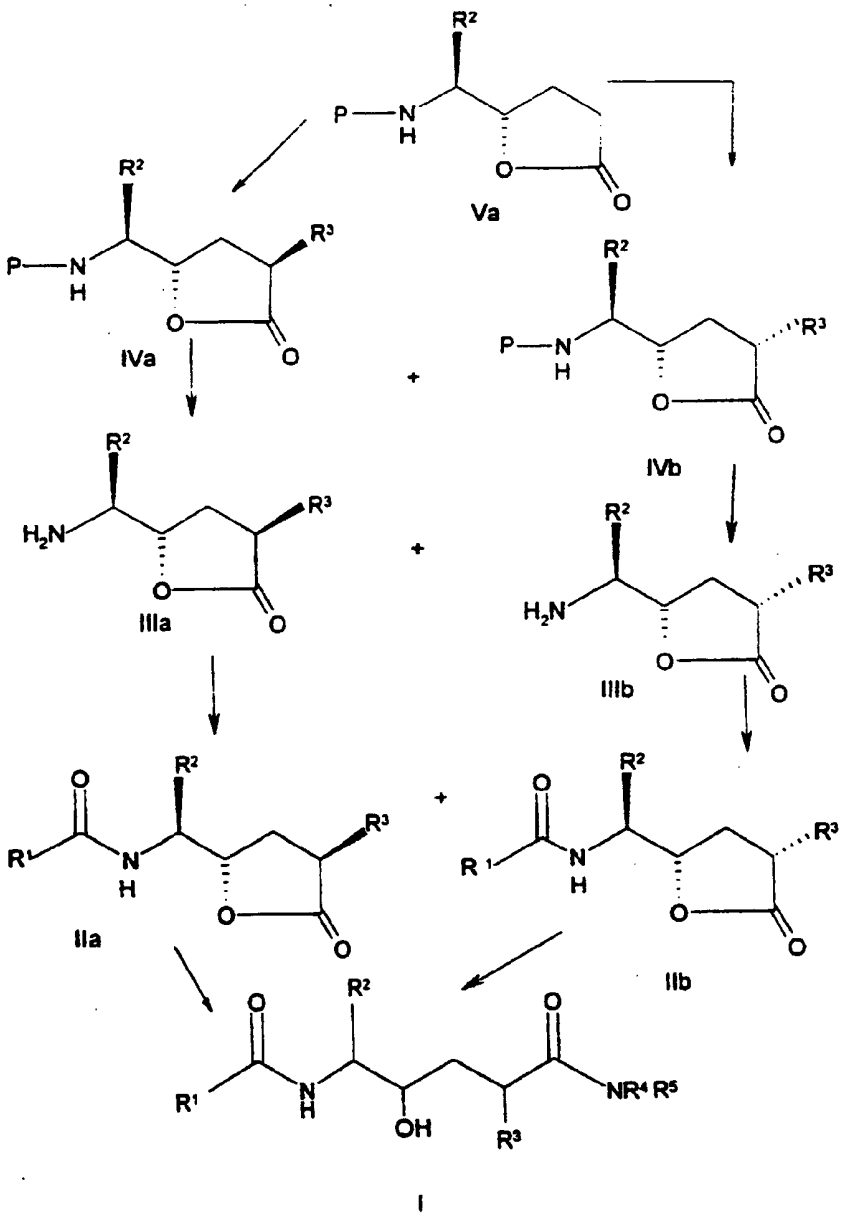
Den foreliggende oppfinnelse vedrører en farmasøytisk blanding for behandling eller forebygging av en forstyrrelse eller tilstand valgt fra autoimmune sykdommer, akutte og kroniske inflammasjons-tilstander, allergiske tilstander, infeksjon i forbindelse med inflammasjon, viral, transplantasjonsvevavvisning, aterosklerose, restenose, HIV-infeksjon og granulomatøs hos et pattedyr, kjennetegnet ved en CCR1-reseptor-antagoniserende effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører også en farmasøytisk blanding for behanding eller forebygging av en forstyrrelse eller tilstand som kan behandles eller forebygges ved antagonisering av CCR1-reseptoren hos et pattedyr, kjennetegnet ved at den omfatter en CCR1-reseptorantagoniserende mengde av en forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

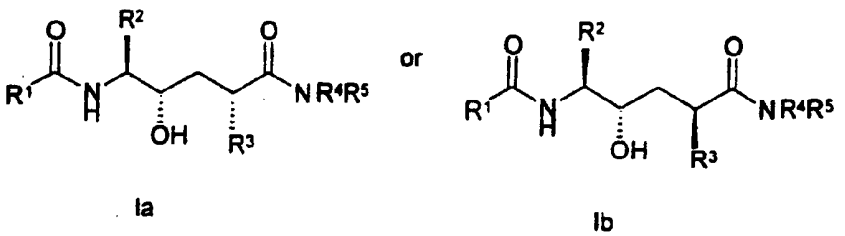
Forbindelser med formel I som har fri amino-, amido-, hydroksy- eller karboksyl-syregrupper kan overføres i prodrugs. Prodrugs innbefatter forbindelser hvori en amino-syrerest eller en polypeptidkjede med to eller flere (for eksempel to, tre eller fire) aminosyrerester som er kovalent sammenknyttet gjennom peptidbindinger til fri amino-, hydroksy- eller karboksyl-syregrupper i forbindelser med formel I. Aminosyrerestene innbefatter de 20 naturlig forekommende aminosyrer som normalt angis med tre bokstav-symboler og også innbefatter 4-hydroksyprolin, hydroksylysin, demosin, isodemosin, 3-metylhistidin, norvalin, beta-alanin, gamma-aminosmørsyre, citrullin homocystein, homoserin, ornitin og metioninsulfon. Prodrugs innbefatter også forbindelser hvori karbonater, karbamater, amider og alkylestere er kovalent bundet til de ovennevnte substituenter med formel I, gjennom karbonylkarbonprodrugsidekjeden.

Forbindelser med formel I kan fremstilles i henhold til de følgende reaksjons-skjemaer og omtale. Med mindre annet er angitt, er g, n, m, p og R^1 til og med R^6 og strukturformel I i reaksjonsskjemaene og omtalen som følger, som definert ovenfor.

SKJEMA 1



Skjema 1 viser til fremstilling av forbindelser med formel I som har den nøyaktige stereokjemi



Forbindelser med formel Ia og Ib, eller alle mellomprodukter for disse, kan skilles ved kolonnekromatografi i henhold til velkjente metoder for fagfolk på området, og gi rene forbindelser med formlene Ia og Ib.

Under henvisning til skjema 1, fremstilles forbindelser med formel I, hvor enten eller både R^4 eller R^5 er forskjellig fra hydrogen, fra forbindelser med formel II (dvs. IIa og IIb) ved omsetning av en forbindelse med formelen R^4R^5NH i et polart løsningsmiddel ved en temperatur fra ca. 0°C til ca. 100°C, fortrinnsvis ved koke-punktet for det anvendte løsningsmiddel, dvs. 65°C, når metanol eller løsnings-middelet. Egnede løsningsmidler innbefatter alkoholer så som metanol, etanol eller butanoler, eller etere så som glym eller dioksan (en sur katalysator anvendes fortrinnsvis med et eterløsningsmiddel). Fortrinnsvis er løsningsmiddelet dioksan.

Alternativt kan forbindelser med formel I, hvori enten eller både R^4 og R^5 er hydrogen, fremstilles fra forbindelser med formel II (dvs. IIa og IIb) ved omsetning med ammoniakk eller et annet flyktig amin i et polart løsningsmiddel ved en temperatur fra ca. –10°C til ca. 35°C, fortrinnsvis ved ca. 30°C. Egnede løsnings-midler innbefatter alkoholer så som metanol, etanol eller butanoler; eller etere så som glym eller dioksan (en sur katalysator kan anvendes med et eterløsnings-middel). Fortrinnsvis er løsningsmiddelet metanol.

Forbindelser med formel II fremstilles ved kobling av en forbindelse med formel III (dvs. IIIa og IIIb) med en syre med formelen R^1CO_2H. En slik koblings-reaksjon utføres generelt ved en temperatur på ca. –30°C til ca. 80°C, fortrinnsvis ca. 0°C til ca. 25°C. Eksempler på egnede koblingsreagenser som aktiverer karboksylsyregruppen, er dicyklo-heksylkarbodiimid/hydroksybenzotriazol (DCC/HBT), n-3-dimetylaminopropyl-N'-etylkarbodiimid (EDC)/HBT, 2-etoksy-1-etoksykarbonyl-1,2-dihydrokinolin (EEDQ), karbonyldiimidazol (CDI)/dimetylamino-pyridin (DMAP) og dietylfosforylcyanid. Koblingen utføres i et inert løsnings-middel, fortrinnsvis et aprotisk løsningsmiddel, så som acetonitril, diklormetan, kloroform og dimetylformamid. Det foretrukne løsnings-middel er diklormetan.

For en omtale av andre betingelser som brukes for amidkobling se Houben-Weyl, vol. XV, del II, E. Wunsch, Ed., George Theime Verlag, 1974, Stuttgart, og slike som er beskrevet i M. Bodanszky. Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berling (1984) og The Peptides, Analysis, Synthesis and Biology (ed. E. Gross og J. Meienhofer), vois 1-5. (Academic Press, New York) 1979-1983.

Forbindelsene med formel III hvori R^3 er $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$cykloalkyl-$(CH_2)_n$-, $(C_2\text{-}C_9)$heterocykloalkyl-$(CH_2)_n$-, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl-$(CH_2)_n$- eller aryl-$(CH_2)_n$-, kan fremstilles ved avbeskyttelse av forbindelser med formel IV (dvs. IVa og IVb). Egnede beskyttelsesgrupper for formel P, innbefatter karbobenzyloksy, t-butoksykarbonyl eller 9-fluorenyl-metylenoksykarbonyl.

For eksempel:

(a) Hvis beskyttelsesgruppen P i forbindelsen med formel IV, er karbo-benzyloksy, kan sistnevnte fjernes ved hydrogenering med en edelmetall-katalysator så som palladium eller palladiumhydroksyd på karbon i nærvær av hydrogen. Hydrogeneringen utføres generelt ved en temperatur på ca. 0°C til ca. 100°C, fortrinnsvis ca. 20°C til 50°C.

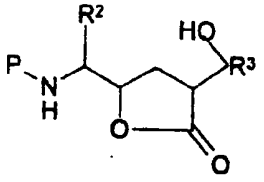
(b) Hvis beskyttelsesgruppen P er t-butoksykarbonylgruppen, kan en slik gruppe fjernes ved acidolyse. Acidolyse kan utføres med HCl i dioksan eller med trifluor-eddiksyre i metylenklorid ved en temperatur på ca. –30°C til ca. –70°C, fortrinnsvis ca. –5°C til ca. 35°C.

(c) Hvis beskyttelsesgruppen P er 9-fluorenylmetylenoksykarbonyl, kan en slik gruppe fjernes ved behandling med en aminbase, fortrinnsvis piperidin. Denne reaksjon kan kjøres i piperidin som løsningsmiddel ved 10°C til ca. 100°C, fortrinnsvis ved 25°C.

Forbindelser med formel III hvori R^3 er substituert $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$-cyklo-alkyl-$(CH_2)_n$- eller $(C_2\text{-}C_9)$heterocykloalkyl-$(CH_2)_n$-, kan fremstilles fra forbind-elser med formel IV hvori R^3 er $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$cykloalklyl-$(CH_2)_n$- eller $(C_2\text{-}C_9)$heterocyklo-alkyl-$(CH_2)_n$-, hvori én av karbon-karbon-enkeltbindingene er erstattet med en karbon-karbon-dobbeltbinding, ved velkjente metoder for fag-mannen på området. Spesifikt kan ett eksempel på innføring av substitusjon i R^3-gruppen, en forbindelse med formel III, hvori R^3 er $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl substituert med én til tre fluorgrupper, fremstilles fra forbindelser med formel IV, hvori R^3 er $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, hvori én av karbon-karbon-enkeltbindingene i nevnte $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, er blitt erstattet med en karbon-karbon-dobbeltbinding, ved omsetning med hydrogenfluorid i pyridin (dvs. pyridinpoly(hydrogenfluorid)) i et reaksjonsinert løsnings-middel. Egnede løsningsmidler innbefatter cykloheksan, toluen eller benzen, fortrinnsvis benzen. Den forannevnte reaksjon kjøres ved en temperatur fra ca. –78°C til ca. 35°C. Fortrinnsvis utføres reaksjonen i benzen ved ca. 25°C.

Forbindelser med formel IV, hvori R^3 er $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$cykloalkyl-$(CH_2)_n$-, $(C_2\text{-}C_9)$heterocykloalkyl-$(CH_2)_n$-, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl-$(CH_2)_n$- eller aryl-$(CH_2)_n$-, hvori n er forskjellig fra null, kan fremstilles ved omsetning av en forbind-else med formel V med en forbindelse med formel R^3-L, hvori L er en utgående gruppe, i nærvær av en sterk base i et aprotisk polart løsningsmiddel. Egnede utgående grupper innbefatter klor, fluor, brom, jod, mesylat, triflat eller tosylat. Fortrinnsvis er den utgående gruppe et triflat, jodid eller bromid. Triflater kan lett fremstilles i henhold til fremgangsmåten til Beard et al., J. Org. Chem., 38, 3673 (1973). Egnede baser innbefatter litiumdialkylamider så som litium-N-isopropyl-N-cykloheksylamid eller kaliumhydrid. Egnede løsningsmidler innbefatter etere (så som THF, glym eller dioksan), benzen eller toluen, fortrinnsvis THF. Den foran nevnte omsetning utføres ved ca. –78°C til ca. 0°C, fortrinnsvis ved ca. –78°C.

Alternativt kan forbindelser med formel IV, hvori R^3 er $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$-cykloalkyl-$(CH_2)_n$- eller $(C_2\text{-}C_9)$heterocykloalkyl-$(CH_2)_n$-, fremstilles ved omsetning med en forbindelse med formel V med en aldehyd- eller ketonforløper for R^3 i en aldol-kondensasjon. For eksempel kan en forbindelse med formel V omsettes med en forbindelse med formel $R^3(=O)$ i nærvær av en base, under dannelse av et aldolmellomprodukt med formelen



VI

som kan isoleres og bringes til sluttprodukt eller overføres direkte i det samme reaksjons-trinn til en forbindelse med formel IV ved tap av vann. Fullstendighetsgraden for omdannelsen av forbindelser med formel II til aldolproduktet med formel I, kan bestemmes ved å bruke én eller flere analytiske teknikker, så som tynnsjikt-kromatografi (tlc) eller massespektrometri. I noen tilfeller kan det være mulig eller ønskelig å isolere mellom-produktet med formel VI. I et slikt tilfelle, kan forbind-elsen med formel VI overføres i forbindelsen med formel IV ved eliminering av vann ved bruk av teknikker som er kjente på området, for eksempel ved opp-varming til tilbakeløpstemperatur av en løsning av forbindelsen med formel VI i et løsningsmiddel så som benzen, toluen eller xylen, i nærvær av en katalytisk mengde av fosforpentoksyd, benzen- eller p-toluen-sulfonsyre med midler for fjerning av det dannede vann, fortrinnsvis (metoksykarbonylsulfamoyl)-trietyl-ammoniumhydroksyd (Burgess reagens). Slike vannfjerningsteknikker kan innbefatte bruk

av molekylsiler eller en Dean-Stark-felle for å isolere vannet som dannes som en azeotrop med løsningsmiddelet.

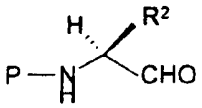
Aldolreaksjonen utføres typisk i et polart løsningsmiddel så som DMSO, DMF, tetrahydrofuran (THF), metanol eller etanol, ved en temperatur fra –78°C til ca. 80°C. Fortrinnsvis utføres denne reaksjonen i THF ved ca. –78°C. Egnede baser for anvendelse i aldoldannelsestrinnet, innbefatter kaliumkabonat (K_2CO_3), natriumkarbonat (Na_2CO_3), natriumhydrid (NaH), natriummetoksyd, kalium-tert-butoksyd, litiumdiisopropylamid, pyrrolidin og piperidin. Litiumdiisopropylamid er foretrukket. Aldolkondensasjoner er beskrevet i "Modern Synthetic Reactions", Herbert O. House, 2. utgave, W.A. Benjamin, Menio Park, Kalifornia, 629-682 (1972), J. Org. Chem., 49, 2455 (1984 og Tetrahedron, 38 (20), 3059 (1982).

Forbindelser med formelen IV hvori R^3 er umettet, kan overføres til mettede analoger ved hydrogenering av forbindelsene som inneholder en karbon-karbon-dobbeltbinding, ved bruk av standardteknikker som er velkjente for fagfolk på området. For eksempel kan reduksjon av dobbeltbindingen utføres med hydrogengass (H_2) ved bruk av slike katalysatorer som palladium på karbon (Pd/C), palladium på bariumsulfat ($Pd/BaSO_4$), platina på karbon (Pt/C) eller tris-(trifenylfosfin)rhodiumklorid (Wilkinson's katalysator), i et passende løsningsmiddel så som metanol, etanol, THF, dioksan eller etylacetat, ved et trykk fra ca. 1 til ca. 5 atmosfærer og en temperatur fra ca. 10°C til ca. 60°C, som beskrevet i Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis, Paul Rylander, Academic Press Inc., San Diego, 31-63 (1979). De følgende betingelser er foretrukne: Pd på karbon, metanol ved 25°C og 3,4 atm. Hydrogengasstrykk. Denne metoden gir også inn-føring av hydrogenisotoper (dvs. deuterium, tritium) ved å erstatte $^1H_2$ med $^2H_2$ eller $^3H_2$ i fremgangsmåten ovenfor.

En alternativ fremgangsmåte som anvender reagenser så som ammonium-formiat og Pd/C i metanol ved tilbakeløpstemperatur under en inert atmosfære (f.eks. nitrogen eller argongass), er også effektiv ved reduksjon av karbon-karbon-dobbeltbindingen i forbindelser med formel I. En annen alternativ metode innbefatter selektiv reduksjon av karbon-karbon-bindingen. Dette kan utføres ved å bruke samarium og jod eller samarium-jodid (SmI_2) i metanol eller etanol ved omtrent romtemperatur, som beskrevet av R. Yanada et al., Synlett., 443-4 (1995).

Forbindelser med formel V kan fremstilles ved velkjente metoder for en fagmann på området eller kan kjøpes. Spesielt kan forbindelsene med formel Va og Vb (vist

nedenunder) fremstilles ved metoden til Fray et al., (J. Org. Chem., 51, 4828-4833 (1986)) ved bruk av et (S)-aldehyd med formelen

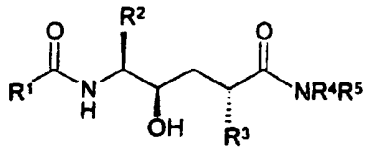


VII

Forbindelser med formelen VII fremstilles ved å redusere aminosyrer eller aminoestere til alkoholer (Standfield et al., J. Org. Chem., 46, 4799-4800 (1981), Soai et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 57, 2327 (1984)), etterfulgt av oksidasjon av alkoholene til aldehyder med formel VII (Luly et al., J. Org. Chem., 53 (26) 6109-6112 (1988) og Denis et al., J. Org. Chem., 56 (24) 6939-6942 (1991). Ikke-naturlige aminosyrer kan fremstilles ifølge metoden til Myers et al., Tet. Lett., 36, (1995) og Myers et al., J. Am. Chem. Soc., 117, 8488-8489 (1995).

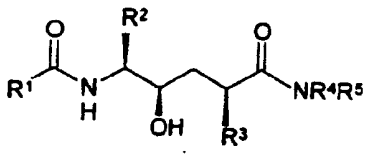
Alternativt kan forbindelser med formel V også fremstilles ved metoden til DeCamp et al., (Tetrahedron Lett., 32, 1867 (1991)).

Forbindelser med formel I med den nøyaktige stereokjemi

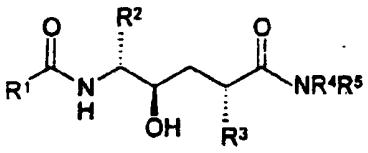


Ic

eller

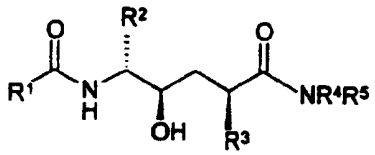


Id

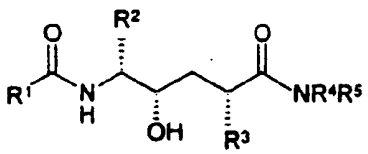


Ie

eller

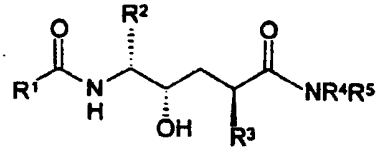


If



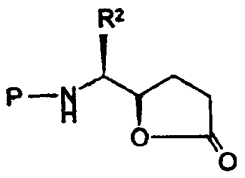
Ig

eller



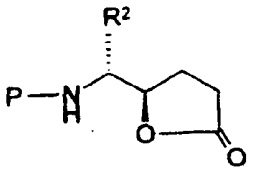
Ih

kan fremstilles i henhold til metodene i skjema 1, ved enten å bruke den mindre laktondiastereomer med formelen

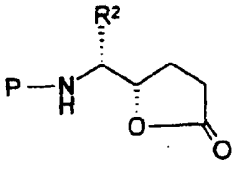


Vb

som kan fremstilles ved metoden til Fray, ovenfor, fra (S)-aldehydet, eller det alternative diastereomere par med formelen



Vc



Vd

som kan fremstilles ved å bruke det tilsvarende (R)-aldehyd i henhold til metoden til Fray, ovenfor.

Aldehyd- eller keton-forløpere for gruppen R^3, finnes i handelen (for eksempel. cykloheksanon) eller kan fremstilles ved velkjente metoder for fagfolk på området så som beskrevet i J. Am. Chem. Soc., 90, 7001 (1968 og J. Org. Chem., 40, 574 (1975).

Med mindre annet er angitt, er trykket i hver av reaksjonene ovenfor ikke kritisk. Generelt vil reaksjonene utføres ved et trykk på ca. 1 til ca. 3 atm., fortrinnsvis ved normaltrykk (ca. 1 atm.).

Forbindelsene med formel I som er basiske av natur, er i stand til å danne en lang rekke forskjellige salter med forskjellige uorganiske og organiske syrer. Selv om slike salter må være farmasøytisk akseptable for administrering til dyr, er det ofte ønskelig i praksis å først isolere en forbindelse med formel I fra reaksjons-blandingen som et farmasøytisk uakseptabelt salt og deretter omdanne det sist-nevnte tilbake til den fri baseforbindelse ved behandling med et alkalireagens, og deretter omdanne den fri base til et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt. Syreaddisjonssaltene av de basiske forbindelser ifølge denne oppfinnelsen, er lette å fremstille ved å behandle baseforbindelsen med en i det vesentlig ekvivalent mengde av den valgte mineral- eller organiske syre i et vandig løsnings-middelmedium eller i et egnet organisk løsningsmiddel så som metanol eller etanol. Etter forsiktig inndamping av løsningsmiddelet, oppnås det ønskede faste salt.

Syrene som brukes til å fremstille de farmasøytisk akseptable syre-addisjonssalter av baseforbindelsene ifølge denne oppfinnelsen, er slike som danner ikke-toksiske syreaddisjonssalter, dvs. salter som inneholder farmakologisk akseptable kationer så som hydrokloridet, hydrobromidet, hydrojodidet, nitratet, sulfatet eller bisulfatet, fosfatet eller syrefosfatet, acetatet, laktatet, citratet eller det sure citratet, tartratet eller bitartratet, suksinatet, maleatet, fumaratet, glukonatet, sakkaratet, benzoatet, metansulfonatet og pamoatet [dvs. 1,1'-metylen-bis-(2-hydroksy-3-naftoat)]salter.

Slike forbindelser med formel I som også er sure av natur, er i stand til å danne basesalter med forskjellige farmakologisk akseptable kationer. Eksempler på slike salter innbefatter alkalimetall- eller jordalkalimetallsaltene og spesielt natrium- og kaliumsaltene. Alle disse salter fremstilles ved vanlige teknikker. De kjemiske baser som anvendes som reagenser for å fremstille de farmasøytisk akseptable basesalter i denne oppfinnelsen, er slike som danner ikke-toksiske basesalter med de heri beskrevne sure forbindelser med formel I. Disse ikke-toksiske basesalter innbefatter slike som stammer fra farmakologisk akseptable kationer som natrium, kalium, kalsium og magnesium, osv. Disse salter kan lett fremstilles ved å behandle de tilsvarende sure fobindelser med en vandig løsning inneholdende de ønskede farmakologisk akseptable kationer, og deretter inndampe den resulterende løsning til tørrhet, fortrinnsvis under redusert trykk. Alternativt kan de også fremstilles ved å blande lavere alkanløsninger av de sure forbindelser og det ønskede alkalimetallalkoksyd sammen, og deretter inndampe den resulterende løsning til tørrhet på samme måte som forut. I hvert tilfelle, anvendes fortrinnsvis støkiometriske mengder av reagens for å sikre fullstendig reaksjon og maksimale produktutbytter.

Forbindelser med formel I og deres farmasøytisk akseptable salter (heretter også samlet vist til som "de aktive forbindelser") er sterke antagonister for CCR1-reseptorene. De aktive forbindelser er anvendelige ved behandling eller forebygging av autoimmune sykdommer (så som reumatoid artritt, type I diabetes (nylig begynt), inflammatorisk tarmsykdom, optisk neuritt, psoriasis, multippel sklerose, polymyalgi rheumatica, uveitt og vaskulitt), akutte og kroniske inflammatoriske tilstander (så som osteoartritt, voksent Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome hos barn, ischemireperfusjonsskade og glomerulonefritt), allergiske tilstander (så som astma og atopisk dermatitt), infeksjon i forbindelse med inflammasjon (så som virusinflammasjon (innbefattet influensa og hepatitt) og Guillian-Barre), transplantasjonsvevavvisning (kronisk og akutt), organavstøtning (kronisk og akutt), aterosklerose, restenose, HIV-

infektivitet (koreseptoranvendelse) og granulomatøse sykdommer (innbefattet sarkoidose, lepra og tuberkulose).

Aktiviteten til forbindelsene ifølge oppfinnelsen, kan bestemmes ifølge fremgangsmåter som er kjente for en fagmann på området. Eksempler på egnede metoder for bestemmelse av CCR1-indusert migrering, kan finnes i Coligan, J.E., Kruisbeek, A.M., Margulies, D.H., Shevach, E.M., Strober, W. utgivere: Current Protocols In Immunology, 6.12.1-6.12.3 (John Wiley and Sons, NY, 1991). Ett spesifikt eksempel på hvordan aktiviteten av en forbindelse for inhibering av migrering skal bestemmes, er beskrevet i detalj nedenunder.

Kjemotaksismåling:

Forbindelsenes evne til å inhibere kjemotaksis mot forskjellige kjemokiner, kan evalueres ved å bruke standard 48 eller 96-brønners Boyden-kamre med et 5 mikron polykarbonatfilter. Alle reagenser og celler kan fremstilles i standard RPMI (BioWhitikker Inc.) vevskulturmedium tilsatt 1 mg/ml bovinserumalbumin. I korthet ble MIP-1α (Peprotech. Inc. P.O. Box 275, Rocky Hill NJ) eller andre test-agonister plassert i de nedre kamre av Boyden-kammeret. Et polykarbonatfilter ble så tilført, og det øvre kammer festet. Mengden av valgt agonist er den som bestemmes til å gi den maksimale mengde av kjemotaksis i dette systemet (for eksempel bør nM for MIP-1α være adekvat).

THP-1-celler (ATCC TIB-202), primært humane monocytter eller primære lymfocytter, isolert ved standardteknikker, kan deretter settes til de øvre kamre in triplo sammen med forskjellige konsentrasjoner av testforbindelsen. Forbindelses-fortynninger kan fremstilles ved å bruke standard serologiske teknikker og blandes med celler før tilsetning til kammeret.

Etter en passende inkuberingstid ved 37°C (for eksempel 3,5 timer for THP-1-celler, 90 minutter for primære monocytter), fjernes kammeret, cellene i det øvre kammer aspireres, den øvre del av filteret tørkes av, og antallet celler som migrerer kan bestemmes i henhold til den følgende metode.

For THP-1-celler, kan kammeret (en 96-brønntype fremstilt av Neuroprobe) sentrifugeres for å skyve celler vekk fra det nedre kammer, og antallet celler kan kvantifiseres mot en standardkurve ved en fargeforandring av fargestoffet fluorceindiacetat.

For primære humanmonocytter eller lymfocytter, kan filteret farges med Dif Quik® dye (American Scientific Products), og antallet celler som migrerer kan bestemmes mikroskopisk.

Antallet celler som migrerer i nærvær av forbindelsen, deles med antall celler som migrerer i kontrollbrønner (uten forbindelsen). Andelen er prosent inhibering for forbindelsen som deretter kan plottes ved bruk av standard grafiske teknikker mot konsentrasjonen av anvendt forbindelse. 50% inhiberingspunktet bestemmes så ved å bruke en linjetilpasningsanalyse for alle testede konsentrasjoner. Linjetilpasningen for alle datapunkter må ha en korrelasjons-koeffisient (R kvadrat) på >90% for å anses som en gyldig måling.

Alle forbindelser ifølge oppfinnelsen som ble testet, hadde IC_{50} mindre enn 25 μM i kjemotaksismålingen.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, kan formuleres på vanlig måte ved å bruke én eller flere farmasøytisk akseptable bærere. Således kan de aktive forbindelser ifølge oppfinnelsen formuleres for oral, bukkal, intranasal, parenteral (for eksempel intravenøs, intramuskulær eller subkutan) eller rektal administrering eller i en egnet form for administrering ved inhalering eller insufflering. De aktive forbindelser ifølge oppfinnelsen kan også formuleres for vedvarende avgivelse.

For oral administrering, kan de farmasøytiske blandinger ha form av for eksempel tabletter eller kapsler, fremstilt med vanlige midler med farmasøytisk akseptable eksipienter, så som bindemidler (for eksempel forgelatinisert mais-stivelse, polyvinyl-pyrrolidon eller hydroksypropylmetylcellulose); fyllstoffer (for eksempel laktose, mikrokrystallinsk cellulose eller kalsiumfosfat); smøremidler (for eksempel magnesium-stearat, talkum eller silika); spregningsmidler (for eksempel potetstivelse eller natrium-stivelsesglykolat); eller fuktemidler (for eksempel natriumlaurylsulfat). Tablettene kan belegges ved kjente metoder innenfor feltet. Væskepreparater for oral administrering kan ha form av for eksempel løsninger, siruper eller suspensjoner, eller de kan presenteres som et tørt produkt for konstituering med vann eller en annen egnet bærer før bruk. Slike væske-preparater kan fremstilles med vanlige midler med farmasøytisk akseptable additiver så som suspenderingsmidler (for eksempel sorbitolsirup, metylcellulose eller hydrogenerte spiselige fett); emulgeringsmidler (for eksempel. lecitin eller akasia); ikke-vandige bærere (for eksempel mandelolje, oljeestere eller etyl-alkohol); og preserverings-midler (for eksempel metyl- eller propyl-p-hydroksy-benzoater eller sorbinsyre).

For bukkal administrering, kan blandingen ha form av tabletter eller pastiller formulert på vanlig måte.

De aktive forbindelser ifølge oppfinnelsen, kan formuleres for parenteral administrering ved injeksjon, innbefattende bruk av vanlige kateteriseringsteknikker eller infusjon. Formuleringer for injeksjon kan presenteres i enhets-doseringsform, for eksempel i ampuller eller i fler-dosebeholdere med et preserveringsmiddel tilsatt. Blandingene kan ha slike former som suspensjoner, løsninger eller emulsjoner i oljeaktige eller vandige bærere, og kan inneholde formuleringsmidler så som oppslemmings-, stabiliserings- og/eller dispergerings-midler. Alternativt kan den aktive bestanddel foreligge i pulverform for rekonstituering med en egnet bærer, for eksempel sterilt pyrogenfritt vann, før bruk.

De aktive forbindelser ifølge oppfinnelsen kan også formuleres i rektale blandinger så som suppositorier eller retensjonsklysterer, for eksempel inne-holdende vanlige suppositoriebaser så som kokossmør eller andre glycerider.

For intranasal administrering eller administrering ved inhalasjon, blir de aktive forbindelser ifølge oppfinnelsen normalt avgitt i form av en løsning eller suspensjon fra en spraypumpebeholder som klemmes på eller pumpes av pasienten, eller som en aerosol-sprayformulering fra en trykkbeholder eller en forstøver ved bruk av et egnet drivmiddel, for eksempel diklordifluormetan, triklor-fluormetan, diklortetrafluoretan, karbondioksyd eller annet egnet gass. I tilfellet aerosolundertrykk, kan doseringsenheten bestemmes ved å bruke en ventil til å avgi en utmålt mengde. Trykkbeholderen eller forstøveren kan inneholde en løsning eller suspensjon av den aktive forbindelse. Kapsler og patroner (for eksempel fremstilt fra gelatin) for bruk i en inhalator eller insufflator, kan formuleres inneholdende en pulverblanding av en forbindelse ifølge oppfinnelsen og en egnet pulver-base så som laktose eller stivelse.

En foreslått dose av de aktive forbindelser ifølge oppfinnelsen for oral, parenteral eller bukkal administrering til et voksent gjennomsnittsmenneske for behandling av tilstandene som det henvises til ovenfor (for eksempel reumatoid artritt), er 0,1 til 1000 mg av den aktive bestanddel pr. enhetsdose, som kan administreres for eksempel 1 til 4 ganger pr. dag.

Aerosolformuleringer for behandling av tilstandene vist til ovenfor (for eksempel reumatoid artritt) hos et voksent gjennomsnittsmenneske, anordnes fortrinnsvis slik at hver utmålt dose eller "puff" av aerosol, inneholder 20 μg til 1000 μg av forbindelsen ifølge

oppfinnelsen. Den totale daglige dose med en aerosol vil ligge i området 0,1 mg til 1000 mg. Administrering kan foretas flere ganger daglig, for eksempel 2, 3, 4 eller 8 ganger, som for eksempel gir 1, 2 eller 3 doser hver gang.

De aktive agenser kan formuleres for vedvarende avgivelse i henhold til velkjente metoder for fagfolk på området. Eksempler på slike formuleringer kan finnes i US patent 3.538.214, 4.060.598, 4.173.626, 3.119.742 og 3.492.397.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også anvendes i kombinasjonsterapi med andre terapeutiske midler så som med immunoundertrykkelsesmidler, så som cyklosporin A og FK-506. Cellcept®, rapamycin, leuflonamid eller med klassiske anti-inflammatoriske midler (for eksempel. cyklooksygenase/lipoksegenase-inhibitorer) så som tenidap, aspirin, acetaminofen, naproksen og piroksikam, steroider innbefattet prednison, azatioprin og biologiske midler så som OKT-3, anti-IL-2-monoklonale antistoffer (så som TAC).

De følgende eksempler illustrerer fremstillingen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse. Smeltepunkter er ukorrigerte. NMR-data er rapportert i deler pr. million (δ) og er referert til deuteriumlåsesignalet fra prøveløsningsmiddelet (deuteriokloroform med mindre annet er angitt). Handelsreagenser ble brukt uten ytterligere rensing. THF refererer til tetrahydrofuran. DMF refererer til N,N-dimetylformamid. Kromatografi refererer til kolonnekromatografi utført ved bruk av 32-63 mm kiselgel og utført under nitrogentrykk (flashkromatografi) betingelser. Lavoppløsningsmassespektra (LRMS) ble registrert på enten en Hewlett Packard 5989®, ved anvendelse av kjemisk ionisering (ammonium), eller en Fisons (eller Micro Mass) atmosfæretrykk kjemisk ioniserings (APCl) plattform som anvender en 50/50 blanding av acetonitril/vann med 0,1% maursyre som ionisringsmiddel. Rom- eller omgivelsestemperatur betyr 20 til 25°C. Alle ikke-vandige reaksjoner ble kjørt under en nitrogenatmosfære for sikkerhetsskyld og å maksimalisere utbyttene. Inndampning ved redusert trykk betyr at en rotasjons-fordamper ble bruk. Navnene på forbindelsene ifølge oppfinnelsen ble dannet med Autonom 2.0 PC-batch-versjonen fra Beilstein Informationssysteme GmbH (ISBN 3-89536-976-4).

EKSEMPEL 1

Kinolin-3-karboksylsyre-[(1(S)-cykloheksylmetyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl-6-enyl)amid

METODE A

Kinolin-3-karboksylsyre-{1-[4-(2-metylpropen-2-yl)-5-okso-tetrahydrofuran-2-yl]-2-cykloheksyl-etyl}amid

Til en løsning av 1-{4-(2-metylpropen-2-yl)-[5-okso-tetrahydrofuran-2-yl]-2-cykloheksyletyl)karbaminsyre-tert-butylester (302mg,0,83 mmol) (fremstilt i henhold til metoden til Fray, ovenfor, unntatt at (S)-2-(tert-butoksykarbonylamino)-3-cykloheksyl-1-propionaldehyd er utgangsmaterialaldehydet) i 15 ml metylen-klorid, sattes 1,5 ml trifluor-eddiksyre. Blandingen ble rørt ved romtemperatur under en nitrogenatmosfære i 2 timer, på hvilket tidspunkt løsningsmiddelet ble fjernet av azeotrop destillasjon under redusert trykk ved bruk av toluen som et ko-løsningsmiddel under destillasjonen. Den resulterende råolje ble oppløst i metylenklorid (5 ml), og kinolin-3-karboksylsyre (219 mg, 1,26 mmol), hydroksy-benzotriazol (HOBT) (188 mg, 1,39 mmol), trietylamin (0,25 ml, 1,80 mmol) og N-3-dimetylaminopropyl-N'-etylkarbodiimid (EDC) (248 mg, 1,29 mmol) ble tilsatt. Den resulterende blanding ble rørt ved romtemperatur i 16 timer. Løsningen ble overført til en skilletrakt med 15 ml metylenklorid og vasket med 10% sitronsyre, mettet natriumbikarbonat og saltvann. Det organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat, og løsningsmiddelet fjernet i vakuum. Den gjenværende råolje ble renset med silikagel-kromatografi ved eluering med 3:1 heksaner:etylacetat som ga kinolin-3-karboksylsyre-{1(S)-[4(R)-(2-metylpropen-2-yl)-5-okso-tetrahydrofuran-2(S)-yl]-2-cykloheksyletyl}-amid som et hvitt skum (236 mg, 67%).

LRMS: 421 (MH+); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0,90-1,89 (m, 13H), 1,63 (s, 3h), 2,03-2,14 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,48 (d, 1H, J=14,6 Hz), 2,73 (m, 1h), 4,63 (m, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 6,9 (brs, 1H), 7,59 (t, 1H, J=7,8 Hz), 7,77 (t, 1H, J=8,4 Hz), 7,88 (d, 1H, J=8,3 Hz), 8,09 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,67 (s, 1H), 9,37 (d, 1H, J=2,1 Hz).

METODE B

Kinolin-3-karboksylsyre-[(1(S)-cykloheksylmetyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl-6-enyl)amid

Metylamin ble boblet inn i en løsning av produktet fra metode A (55mg, 0,129 mmol) i metanol (2,5 ml). Løsningen ble rørt i 2 timer ved romtemperatur, og løsnings-middelet ble fjernet under redusert trykk, hvilket ga tittelforbindelsen (57 mg, 98%) som et rent hvitt fast stoff.

LRMS: 453 (MH+), 421, 283, 173; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0,82-1,87 (m, 13H), 1,65 (s, 3h), 2,13 (dd, 1H, J=14,1, 8,7 Hz), 2,38 (d, 1H, J=14,2 Hz), 2,71 (d, 3H,

J=4,7 Hz), 2,74 (m, 1H), 3,77 (d, 1H, J=8,7 Hz), 4,23 (br, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 5,03 (brs, 1H), 6,60 (q, 1H, J=4,7 Hz), 7,24 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,54 (t, 1H, J=7,1 Hz), 7,73 (t, 1H, J=7,1 Hz), 7,81 (d, 1H, J=7,1 Hz), 8,04 (d, 1H, 8,4 Hz), 8,61 (d, 1H, J=1,9 Hz), 9,33 (s, 1H).

EKSEMPEL 2

Kinoksalin-2-karboksylsyre-(1(S)-benzyl-4(R)-benzylkarbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid

Allylalkylering

METODE C

{1(S)-[4(R)-(3-metyl-but-2-enyl)-5-okso-tetrahydro-furan-2(S)-yl]-2-fenyletyl}karbaminsyre-tert-butylester

Til en flammetørket rundkolbe sattes under nitrogenatmosfære tetrahydro-furan (40 ml), etterfulgt av 1,1,1,3,3,3-heksametyldisilazan (8 ml, 37,8 mmol). Blandingen ble kjølt til 0°C, og n-butyllitium (14,5 ml av en 2,5 M løsning i heksaner, 36,0 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble rørt i 15 minutter, deretter avkjølt til -78°C i tørris/acetonbad. {1(S)-[5-Okso-tetrahydrofuran-2(S)-yl]-2-fenyletyl}-karbaminsyre-tert-butylester (5 g, 16,4 mmol) (fremstilt ved metoden til Fray, J. Org. Chem., (51) 4828 (1986)) løst i tetrahydrofuran (50 ml), ble tilsatt dråpevis gjennom sprøyte og røring fortsatte i 30 minutter. En løsning av 4-brom-2-metyl-2-buten (2,07 ml, 18,0 mmol) i 40 ml THF, ble tilsatt dråpevis gjennom sprøyte. Røring fortsatte i 3 timer, hvorunder temperaturen steg til -60°C. Blandingen ble behandlet ved langsom tilsetning av mettet, vandig ammoniumklorid (25 ml). Etter oppvarming til romtemperatur, ble løsningen fortynnet med eter (300 ml) og over-ført til en skilletrakt. Den organiske fasen ble vasket med mettet vandig sitronsyre (2 x 100 ml), mettet vandig natriumbikarbonat ($NaHCO_3$) (2 x 100 ml) og 100 ml saltvann. Det organiske sjikt ble tørket over magnesiumsulfat ($MgSO_4$), og løsningsmiddelet fjernet under redusert trykk. Tynnsjiktkromatografi i 1:2 heksan/dietyleter (Et_2O) viste produkt med en R_f på 0,8. Den resulterende råolje ble kromatografert på kiselgel (225 g) under eluering med 2:1 heksaner/dietyleter som ga 4,73 g (77%) av tittelforbindelsen.

TLC: 1:2 heksaner/Et_2O R_f: 0,8. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,27 ppm (5H, m), 5,02 (1H, b), 4,52 (1H, d, J=9,3 Hz), 4,42 (1H, t, J=7,1 Hz), 3,98 (1H, dt, J=8,5, 7,8 Hz), 2,93 (2H, m), 2,88(1H, b), 2,68 (1H, m), 2,41 (1H, m), 2,24 (1H, m), 1,92 (1H, m), 1,65 (3H, s), 1,58 (3H, s), 1,37 (9H, s).

METODE D

5(S)-(1(S)-Amino-2-fenyletyl)-3(R)-(3-fluor-3-metyl-butyl)-dihydro-furan-2-on

Til en løsning av produktet fra metode C (9,81 g, 26,3 mmol) i tørr benzen (300 ml), sattes HF•pyridin (88 ml). Den resulterende løsning ble rørt ved omgivelsestemperatur i 4 timer, deretter overført i et 4 liter begerglass. Til dette sattes is, og pH ble langsomt justert til 8-9 ved tilsetning av 2 M vandig natrium-hydroksyd ($NaOH_{aq}$). Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (EtOAc), og de organiske andeler tørket over magnesiumsulfat og deretter filtrert og inndampet. Kromatografi på kiselgel ga tittelforbindelsen (5,68 g, 74%).

METODE E

Kinoksalin-2-karboksylsyre-{1(S)-[4(R)-(3-fluor-3-metylbutyl)-5-okso-tetrahdyro-furan-2(S)-yl]-2-fenyletyl}amid

Til en løsning av kinsoksalinkarboksylsyre (5,05 g, 29,0 mmol) i metylen-klorid (100 ml), sattes dimetylaminopyridin (DMAP) (3,55 g, 29,0 mmol) og EDCl (5,55 g, 29,0 mmol). Løsningen ble rørt i 10 minutter, deretter ble produktet fra metode D ovenfor (5,68 g, 19,4 mmol), tilsatt i én porsjon. Løsningen ble rørt i 12 timer, deretter fortynnet med dietyleter og vasket med mettet vandig saltvann. De organiske faser ble tørket over magnesiumsulfat, og deretter filtrert og konsentrert. Råproduktet ble renset ved kiselgel-kromatografi, hvilket ga tittelforbindelsen (5,62 g, 64%).

METODE F

Kinoksalin-2-karboksylsrye-(1(S)-benzyl-4(R)-benzylkarbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid

Til en løsning av produktet fra metode E (0,10 g, 0,22 mmol) i dioksan (2 ml), sattes iseddik (0,038 ml, 0,66 mmol) og benzylamin (ca. 1 ml, overskudd). Den resulterende løsning ble varmet til tilbakeløp i 1 time, avkjølt til omgivelses-temperatur og fortynnet med vann. Løsningen ble ekstrahert med etylacetat, og de sammenslåtte organiske faser ble tørket over magnesiumsulfat ($MgSO_4$), filtrert og inndampet. Kromatografi på kiselgel, etterfulgt av omkrystallisering fra metylenklorid/heksaner ga tittelforbindelsen (0,068 g, 56%), smp. 183-184°C.

EKSEMPEL 3

METODE F'

Kinoksalin-2-karboksylsyre-(1-benzyl-7-fluor-2-hydroksy-4 hydroksykarbamoyl-7-metyl-oktyl)amid

Hydroksylaminhydroklorid (1,55 g, 22,4 mmol) og KOH (1,51 g, 26,7 mmol) ble slått sammen i vannfri metanol (20 ml) og rørt i 30 minutter under en tørr nitrogen-atmosfære og deretter filtrert. Til det resulterende filtrat sattes produktet fra metode E (500 mg, 1,17 mmol), og reaksjonsblandingen ble rørt i 16 timer ved romtemperatur. Løsnings-middelet ble fjernet i vakuum, og resten solvatisert i EtOAc (50 ml) og overført til en skilletrakt. Det organiske sjikt ble vasket med vann og saltvann og tørket ($MgSO_4$). Etter filtrering, ble løsningsmiddelet fjernet i vakuum, og den gjenværende rest omkrystallisert (metylenklorid/heksaner) som ga et lyst gult fast stoff (330 mg, 58%), smp. 165-166°C.

EKSEMPEL 4

Kinoksalin-2-karboksylsyre-(1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid

METODE G

Alkenhydrogenering

{1(S)-[4(R)-(3-Metyl-butyl)-5-okso-tetrahydro-furan-2(S)-yl]-2-fenyl-etyl}karbaminsyre-tert-butylester

Produktet fra metode C fra eksempel 2 ovenfor (3,0 g, 8,04 mmol), ble plassert i en 250 ml Parr-rysteflaste og løst i etanol (50 ml). Under en nitrogen-atmosfære, ble palladium (Pd) på aktivert karbon (0,30 g, 10% Pd-innhold) tilsatt løsningen. Blandingen ble plassert på en Parr Shaker-hydrogenator ved 3,4 atmosfærer i 5 timer ved rom-temperatur. Hydrogeneringsblandingen ble fortynnet med etylacetat og deretter helt gjennom et celitt® sjikt under grundig vasking med etylacetat. Løsningsmiddelet i filtratet ble fjernet i vakuum og ga tittelforbindelsen, 2,63 g (88%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,27 (5H, m), 4,54 (1H, d, J=9,8 Hz), 4,46 (1H, t, J=6,9), 4,0 (1H, dt), 2,89 (2H, d, J=8,1), 2,57 (1H, m), 2,32 (1H, b), 1,89 (1H, m), 1,79 (1H, m), 1,52 (2H, m), 1,37 (9H, s), 1,23 (2H, m), 0,86 (6H, d, J=6,6 Hz).

Produktet fra metode G ble overført i tittelforbindelsen ved analoge fremgangs-måter til dem i metode A og B, unntatt at kinolin-3-karboksylsyre erstattes med kinoksalin-

2-karboksylsyre, og metylamin erstattes med ammoniakkgass, hvilket gir 0,095 g (72%) av tittelforbindelsen.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,61 (1H, s), 8,32 (1H, d, J=8,9 Hz), 8,16 (2H, m), 7,86 (2H, m), 7,28 (10H, m), 7,19 (1H, m), 5,70 (1H, b), 5,29 (1H, b), 4,27 (1H, m), 8,21 (1H, d, J=4,4 Hz), 3,91 (1H, m) 3,11 (2H, m), 2,46 (1H, m), 1,74 (1H, t, J=6,4 Hz), 1,61 (1H, m), 1,42 (2H, m), 1,17 (1H, m), 1,09 (1H, m), 0,81 (3H, d, J=7,1 Hz), 0,79 (3H, d, J=7,1 Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): d 179,11, 163,73, 143,90, 143,76, 143,15, 140,28, 137,96, 131,68, 130,84, 129,84, 129,44, 129,25, 128,58, 126,60, 68,55, 55,90, 43,44, 38,39, 36,90, 36,70, 29,77, 28,03, 22,42.

EKSEMPEL 5

Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-7,7-dimetyl-oktyl)amid

METODE H

Triflatalkylering

{1-[4-(3,3-Dimetyl-butyl)-5-okso-tetrahydro-furan-2-yl]-2-fenyl-etyl}karbaminsyre-tert-butylester

Til en flammetørket rundkolbe sattes under en nitrogenatmosfære tetra-hydrofuran (THF) (2ml) og 1,1,1,3,3,3-heksametyldisilazan (0,82 ml, 3,88 mol). Blandingen ble avkjølt til 0°C, og n-butyllitium (1,48 ml av en 2,5 M løsning i heksaner, 3,72 mmol) ble tilsatt dråpevis gjennom sprøyte. Blandignen ble rørt i 15 minutter og deretter avkjølt til -78°C. {1(S)-[5-Okso-tetrahydrofuran-2(S)-yl]-2-fenyletyl}karbaminsyre-tert-butyletster (0,52 g, 1,69 mmol, fremstilt ved metoden til Fray, ovenfor) løst i tetrahydrofuran (2 ml), ble langsomt satt til løsningen gjennom sprøyte, og løsningen ble rørt i 1 time. En løsning av det ønskede triflat, dvs. 3,3-diemtylbutyltriflat (0,92 g, 3,37 mmol) (fremstilt i henhold til metoden til Beard, et al., J. Org. Chem., 38, 3673 (1973)), i tetrahydrofuran (2 ml) ble tilsatt dråpevis gjennom sprøyte, og blandingen ble rørt i 2 timer ved -78°C. Blandingen ble behandlet ved tilsetning av mettet vandig ammoniumklorid (NH_4Cl) (25 ml). Etter oppvarming til romtemperatur, ble blandingen fortynnet med etylacetat (40 ml), overført til en skilletrakt, og vasket med mettet vandig NH_4Cl (2 x 40 ml), mettet $NaHCO_3$ (2 x 40 ml) og saltvann (40 ml). De organiske sjikt ble tørket ($MgSO_4$), og løsningsmiddelet fjernet

under redusert trykk. Den resulterende råolje ble kromatografert på kiselgel (25 g) under eluering med 100 ml 5:1 heksaner/etyl-acetat, etterfulgt av 400 ml 4:1 heksaner/etylacetat. Dette ga 0,36 g (50%) av tittelforbindelsen.

TLC: (4:1 heksaner/etylacetat) R_f: 0,3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,25 (m, 7H), 6,92 (t, 1H, J=7,5 Hz), 6,85 (d, 2H, J=8,1 Hz), 4,67 (d, 2H, J=6,0 Hz), 4,49 (t, 1H, J=9,6 Hz), 4,06 (m, 3H), 2,89 (m, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,37 (s, 9H).

Produktet fra metode H ble overført i tittelforbindelsen ved analoge fremgangsmåter til dem i metode A og B fra eksempel 1, unntatt at kinolin-3-karboksyl-syre erstattes med kinoksalin-2-karboksylsyre og metylamin erstattes med ammoniakkgass.

EKSEMPEL 6

Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-4-(1-hydroksy-cykloheksyl)butyl]amid og kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-4-(1-hydroksy-cykloheksyl)butyl]amid

METODE I

{1(S)-[4(S)-(1-hydroksy-cykloheksyl)-5-okso-tetrahydro-furan-2(S)-yl]-2-fenyletyl}karbaminsyre-tert-butylester

Til en løsning av diisopropylamin (0,90 ml, 6,88 mmol) i THF (10 ml) ved 0°C, tilsattes en løsning av n-butyllitium (2,7 ml, 6,71 mmol, 2,5 M i heksaner). Løsningen ble rørt i 15 minutter, deretter avkjølt til -78°C. Til denne sattes dråpevis en løsning av {1(S)-[5-okso-tetrahyrofuran-2(S)-yl]-2-fenyletyl}karbamin-syre-tert-butylester (1,0 g, 3,27 mmol, fremstilt som i eksempel 2, metode C) i tetrahydrofuran (10 ml), og reaksjonsblandingen ble rørt i ytterligere 30 minutter. Til dette sattes det tilsvarende keton, for eksempel cykloheksanon (0,37 ml, 3,60 mmol), og løsningen ble oppvarmet til omgivelsestemperatur. Reaksjonen ble avbrutt ved tilsetning av mettet vandig bikarbonat ($NaHCO_3$) løsning, og blandingen ekstrahert med dietyleter. De sammenslåtte organiske faser ble tørket over magnesiumsulfat ($MgSO_4$), filtrert og inndampet. Kromatografi på kiselgel ga en blanding av separerbare diastereomere av {1(S)-[4(S)-(1-hydroksy-cyklo-heksyl)-5-okso-tetrahydrofuran-2(S)-yl]-2-fenyletyl}karbaminsyre-tert-butylester (0,687 g)

og {1(S)-[4(R)-(1-hydroksy-cyklo-heksyl)-5-okso-tetrahydrofuran-2(S)-yl]-2-fenyletyl}-karbaminsyre-tert-butylester (0,269 g) i 67% totalutbytte.

Produktene fra metode l ble overført i tittelforbindelsene ved fremgangs-måter som er analoge til dem i metode A og B, fra eksempel 1, unntatt at kinolin-3-karboksylsyre erstattes med kinoksalin-2-karboksylsyre, og metylamin erstattes med ammoniakkgass.

EKSEMPEL 7

Fluor-kinolin-3-karboksylsyre-(1(S)-benzyl-(4S)-karbamoyl-4-cykloheksyl-2(S)-hydroksy-butyl)amid og fluor-kinolin-3-karboksylsyre-(1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-4-cykloheksyl-2(S)-hydroksy-butyl)amid

METODE J

{1(S)-[4(S)-(1-Hydroksy-cykloheksyl)-5-okso-tetrahydrofuran-2(S)-yl]-2-fenyletyl}karbaminsyre-tert-butylester

Til en løsning av tittelforbindelsen fra metode l, eksempel 5, (1,38 g, 3,42 mmol) i benzen (40 ml), sattes (metoksykarbonylsulfamoyl)-trietylammonium-hydroksyd, internt salt (Burgess reagens) (1,30 g, 5,47 mmol), og løsningen ble varmet til tilbakeløp i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med dietyleter og vasket med mettet vandig saltvann. De organiske faser ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og inndampet, og ga det rå elimineringsprodukt. Dette ble direkte løst i 5:1 tetrahydrofuran/metanol (THF/MeOH) (30 ml) og overført til en Parr-kolbe inneholdende 10% palladium på karbon (Pd/C) (1 g). Blandignen ble hydrogenert ved 2,38 atm. i 1,5 timer, deretter filtrert gjennom et sjikt av celitt, og filtratet inndampet. Kromatografi å kiselgel ga tittelforbindelsen som en blanding av separerbare diastereomere {1(S)-[4(S)-(1-hydroksy-cykloheksyl)-5-okso-tetrahydrofuran-2(S)-yl]-2-fenyl-etyl}karbaminsyre-tert-butylester (0,53 g) og {1(S)-[4(R)-(1-hydroksy-cykloheksyl)-5-okso-tetrahydrofuran-2(S)-yl]-2-fenyletyl}-karbaminsyre-tert-butylester (0,29 g) i 62% totalutbytte.

Produktene fra metode J ble overført i tittelforbindelsene ved analoge fremgangsmåter som dem i metode A og B, fra eksempel 1, unntatt av kinolin-3-karboksylsyre erstattes med kinoksalin-2-karboksylsyre, og metylamin erstattes med ammoniakkgass.

EKSEMPLER 8-312

Forbindelsene fra tabell 1 ble fremstilt ifølge metodene beskrevet ovenfor, ved å, når nødvendig, erstatte med det korrekte R^2-aldehyd, R^3-gruppe (så som allylhalogenid, alkyltriflat, keton, osv.), R^1-karboksylsyre eller R^4 og R^5-amin om nødvendig.

TABELL 1

EKS.	NAVN	SMP. (°C)	LRMS
8	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-cykloheksyl-metyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metyl-karbamoyl-heptyl)-amid		455
9	Kinoksalin-2-karboksylsyre-(6-klor-1-cykloheksylmetyl-2(S)-hydroksy-4(S)-metylkarbamoyl-hept-6-enyl)amid		
10	Kinolin-3-karboksylsyre-(2(S)-hydroksy-1(S)-isobutyl-6-metyl-4(R)-metyl-karbamoyl-heptyl)amid	155-157	414
11	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-sek-butyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl)amid	69-71	415
12	Kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-cykloheksyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metyl-karbamoyl-hept-6-enyl)amid		452
13	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-cykloheksyl-metyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-hept-6-enyl)		453
14	N-1(S)-Cykloheksylmetyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl)-5-fenyl-nikotinamid	115-119	
15	Kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbaoyl-heptyl)amid	162-163	
16	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-cyklo-heksylmetyl-4(R)-dimetylkarbamoyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-hept-6-enyl)amid		467
17	Kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-cykloheksyl-metyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(S)-metyl-karbamoyl-heptyl)amid	171-175	453, 436

TABELL 1

EKS.	NAVN	SMP. (°C)	LRMS
18	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-cyklo-heksylmetyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(S)-metylkarbamoyl-heptyl)amid		455, 437
19	Isokinolin-4-karbnoksylsyre-1(S)-cyklo-heksylmetyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(S)-metylkarbamoyl-heptyl)amid	180-182	454
20	Kinolin-3-karboksylsyre-(4(R)-karbamoyl-1(S)-cykloheksylmetyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-heptyl)amid	186-188	440, 478, 423
21	Kinolin-3-karboksylsyre-(5-cykloheksyl)-1(S)-cykloheksylmetyl-2(S)-hydroksy-4(R)-metylkarbamoyl-pentyl)amid	170,5-172,5	494
22	Kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-cykloheksyl-metyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metyl-karbamoyl-heptyl)amid		454
23	Kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-cykloheksyl-metyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(S)-metyl-kabamoyl-heptyl)amid	200-201,5	454
24	Kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-cykloheksyl-metyl-2(S)-hydroksy-4(R)-metylkarbamoyl-5-fenyl-pentyl)amid	199-200,5	488
25	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-cyklo-heksylmetyl-2(S)-hydroksy-4(R)-metyl-karbamoyl-5-fenyl-pentyl)amid	109-110,5	489
26	Kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-butylkarbamoyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-heptyl)amid	142-144	490, 417
27	Kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-cyklobutylkarbamoyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-heptyl)amid	148-150	488, 417
28	Kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-benzylkarbamoyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-heptyl)amid	158-162	524, 417

TABELL 1

EKS.	NAVN	SMP. (°C)	LRMS
29	Kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-cyklopropylkarbamoyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-heptyl)amid	174-179	474
30	Kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl)amid	190-192,5	448
31	Kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-etylkarbamoyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-heptyl)amid	175-176	462
32	Kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-propylkarbamoyl-heptyl)amid		476
33	Kinolin-3-karboksylsyre-[1-benzyl-2(S)-hydroksy-4(R)-(2-hydroksy-etylkarbamoyl)-6-metyl-heptyl]amid	158-162	478
34	Cinnolin-4(R)-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metyl-karbamoyl-heptyl)amid	185-186,5	449
35	Isokinolin-4-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl)amid	200-201	448
36	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metyl-karbamoyl-heptyl)amid	166-167	449
37	N-1(S)-Benzyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbmaoyl-heptyl)-5-brom-niktotinamid	184,5-185,5	478
38	Kinolin-3-karboksylsyre-1(R)-cykloheksyl-metyl-2(R)-hydroksy-6-metyl-4(S)-metyl-karbamoyl-heptyl)amid		454
39	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-(4-benzyl-oksy-benzyl)-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl)amid	196-197	554

TABELL 1

EKS.	NAVN	SMP. (°C)	LRMS
40	Kinolin-3-karboksylsyre-[1(S)-(4-benzyl-oksy-benzyl)-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl]amid	178-179	555
41	Isokinolin-1-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metyl-karbamoyl-heptyl)amid	178-179	448
42	Kinolin-4-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metyl-karbamoyl-heptyl)amid	189-192	448
43	Kinolin-6-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metyl-karbamoyl-heptyl)amid	165-167	448
44	Kinolin-3-karboksylsyre-[2(S)-hydroksy-1(S)-(4-hydroksy-benzyl)-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl]amid	220,5-222,5	464
45	Kinolin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl)amid	160-161,5	449
46	Naftalen-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metyl-karbamoyl-heptyl)amid	218-220	447
47	Kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-5-cykloheks-1-enyl-2(S)-hydroksy-4(R)-metylkarbamoyl-pentyl)amid	172-174	486
48	Kinolin-3-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-(3-metyl-butylkarbamoyl)-heptyl]amid	153-154	504
49	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(S)-metyl-karbamoyl-heptyl)amid	157-163	449
50	Trifluor-metansulfonsyre-4-{3(S)-hydroksy-7-metyl-5(R)-metylkarbamoyl-2(S)-[(kinolin-3-karbonyl)amino]oktyl}fenylester	168-170	596

TABELL 1

EKS.	NAVN	SMP. (°C)	LRMS
51	Trifluor-metansulfonsyre-4-{3(S)-hydroksy-7-metyl-5(R)-metylkarbamoyl-2(S)-[(kinoksalin-2-karbonyl)amino]oktyl]-fenylester		597
52	Kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-5-cykloheksyl-2(S)-hydroksy-4(R)-metyl-karbamoyl-pentyl)amid	185-187	488
53	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-5-cykloheksyl-2(S)-hydroksy-4(R)-metyl-karbamoyl-pentyl)amid	12-134	489, 471
54	Isokinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-5-cykloheksyl-2(S)-hydroksy-4(R)-metyl-karbamoyl-pentyl)amid	150,5-151,5	488
55	N-1(S)-Benzyl-5-cykloheksyl-2(S)-hydroksy-4(R)-metylkarbamoyl-pentyl)-5-brom-nikotinamid	199-200,5	518
56	Kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-prop-2-ynylkarbamoyl-heptyl)amid		472
57	Kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-cyklo-heksylmetyl-2(S)-hydroksy-4(R)-hydroksykarbamoyl-6-metylheptyl)amid		456, 438, 423
58	Kinolin-3-karboksylsyre-2(S)-hydroksy-1(S)-(4-metoksy-benzyl)-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl)amid	176-177	478
59	Isokinolin-3-karboksylsyre-(5-cykloheksyl-1(S)-cykloheksylmetyl-2(S)-hydroksy-4(R)-metylkarbamoyl-pentyl)amid	205-207	494
60	5-Brom-N-(5-cykloheksyl-1(S)-cykloheksyl-metyl-2(S)-hydroksy-4(R)-metylkarbamoyl-pentyl)nikotinamid	173,5-175	444
61	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[2(S)-hydroksy-1(S)-(4-metoksy-benzyl)-6-metyl-4(R)-metyl-karbamoyl-heptyl]amid		479

TABELL 1

EKS.	NAVN	SMP. (°C)	LRMS
62	Isokinolin-4-karboksylsyre-(5-cykloheksyl-1(S)-cykloheksylmetyl-2(S)-hydroksy-4(R)-metylkarbamoyl-pentyl)amid	220,5-224	494
63	Kinolin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-5-cykloheksyl-2(S)-hydroksy-4(R)-metyl-karbamoyl-pentyl)amid	120-122	488
64	Isokinolin-4-karboksylsyre-1(S)-benzyl-5-cykloheksyl-2(S)-hydroksy-4(R)-metylkarbamoyl-pentyl)amid	177-180	488
65	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[2(S)-hydroksy-1(S)-(4-hydroksy-benzyl)-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl]amid	170-172	465
66	Kinoksalin-2-karboksylsyre-(5-cyklo-heksyl-1(S)-cykloheksylmetyl-2(S)-hydroksy-4(R)-metylkarbamoyl-pentyl) amid		496
67	Kinolin-3-karboksylsyre-[1(S)-(4-klor-benzyl)-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl]amid	212,5-213,5	482
68	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-(4-klor-benzyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl]amid		483
69	Kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-cykloheksyl-metyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-metyl-karbamoyl-oktyl)amid	173,5-175	468, 450
70	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-cyklo-heksylmetyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-oktyl)amid	78-80	470
71	Kinolin-3-karboksylsyre-[1(S)-(4-klor-benzyl)-5-cykloheksyl-2(S)-hydroksy-4(R)-metylkarbamoyl-pentyl]amid	198-201	522
72	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-(4-klor-benzyl)-5-cykloheksyl-2(S)-hydroksy-4(R)-metylkarbamoyl-pentyl)amid		523

TABELL 1

EKS.	NAVN	SMP. (°C)	LRMS
73	Kinolin-2-karboksylsyre-[1(S)-(4-klor-benzyl)-5-cykloheksyl-2(S)-hydroksy-4(R)-metylkarbamoyl-pentyl]amid		522
74	Benzofuran-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metyl-karbamoyl-heptyl)amid	181-183	473
75	N-1(S)-Benzyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl)-5,6-diklor-nikotinamid	195-196	466, 432
76	Kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-metyl-karbamoyl-oktyl)amid	188-190	462
77	N-1(S)-Benzyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-oktyl)-5-brom-nikotinamid	188-189	490
78	5,6,7,8-Tetrahydro-kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl)amid	142,5-144,5	452
79	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-metyl-karbamoyl-oktyl)amid	147-149	463
80	Kinolin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-metyl-karbamoyl-oktyl)amid	156-158	462
81	Isokinolin-4-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-metyl-karbamoyl-oktyl)amid	199-202	462
82	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-(3,4-diklor-benzyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl)amid		517, 483
83	Benzo[b]tiofen-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl)amid	179-181	453

TABELL 1

EKS.	NAVN	SMP. (°C)	LRMS
84	2-Metyl-kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl)amid	225-226,5	462
85	6,7-Dimetoksy-kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbmoyl-heptyl)amid	211-214	508
86	6,7-Difluor-kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl)amid	187-189	484, 466
87	1H-Benzoimidazol-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl)amid	136-140	437
88	5-Metyl-pyrazin-2-karboksylsrye-1(S)-benzyl-2(S)-hydrksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoy-heptyl)amid	171,5-172,5	413
89	Kinolin-3-karboksylsyre-[1(S)-(4-fluor-benzyl)-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl]amid	184-186	466
90	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-(4-fluor-benzyl)-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl]amid	153-156	467
91	5-Klor-1H-indol-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl)amid	245-247	470
92	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	194-194,5	449, 432
93	2-Metoksy-kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl)amid	175-181	478
94	5,6-Diklor-1H-benzoimidazol-2-karboksyl-syre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl)amid	114-117	505

TABELL 1

EKS.	NAVN	SMP. (°C)	LRMS
95	Benzotiazol-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl)amid	86-89	454
96	7,8-Difluor-kinolin-3-kaboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl)amid	179-182	484
97	6,7,8-Trifluor-kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl)amid	156-161	502, 484
98	5,8-Dimetyl-kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl)amid	197-199	476
99	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-butylkarbamoyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	103-106	505
100	Kinolin-3-karboksylsyre-[1(S)-(3,4-diklor-benzyl)-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl]amid		516
101	5,6,7,8-Tetrahydro-kinolin-3-karboksyl-syre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-oktyl)amid	169,5-172,5	466
102	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-5-cyklopentyl-2(S)-hydroksy-4(R)-metylkarbamoyl-pentyl)amid	176-178	474
103	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-5-cyklopentyl-2(S)-hydroksy-4(R)-metylkarbamoyl-pentyl)amid	120-122	475
104	N-1(S)-Benzyl-5-cyklopentyl-2(S)-hydroksy-4(R)-metylkarbamoyl-pentyl)-5-brom-nikotinamid	194-198	504
105	5,6,7,8-Tetrahydro-kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-5-cyklopentyl-2(S)-hydroksy-4(R)-metylkarbamoyl-pentyl)amid	143-146	478

TABELL 1

EKS.	NAVN	SMP. (°C)	LRMS
106	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-5-cyklopentyl-2(S)-hydroksy-pentyl)amid	217-219	461, 444
107	6,7-Dihydro-5H-[1]pyrindin-3-karboksyl-syre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-oktyl)amid	154,5-156	452, 349
108	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-(4,4-difluor-cyklohekylmetyl)-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl]amid	95-98	491, 473
109	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-(4,4-difluor-cykloheksylmetyl)-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-oktyl]amid	95-98	506, 488
110	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-etylkarbamoyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	129-133	478
111	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-propyl-karbamoyl-oktyl)amid	125-130	492
112	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-cyklopropylkarbamoyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	168-169	490, 472,
113	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-cyklobutylkarbamoyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	148-150	504, 486
114	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-(4-difluormetoksy-benzyl)-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-oktyl]amid	151-154	530
115	4-{3(S)-Hydroksy-7-metyl-5(R)-metyl-karbamoyol-2(S)-[(kinoksalin-2-karbonyl)amino]oktyl}benzosyremetylester	87-95	508
116	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4-karbamoyl-2(S)-hydroksy-butyl)amid		379

TABELL 1

EKS.	NAVN	SMP. (°C)	LRMS
117	6,7,8-Trifluor-kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-oktyl)amid	206-207	516, 498
118	6,7,8-Trifluor-kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	205-206	502, 485
119	6,8-Difluor-kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-oktyl)amid	198-200	498
120	6,8-Difluor-kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	188-190	484, 467
121	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-butylkarbmaoyl-5-cyklopentyl-2(S)-hydroksy-pentyl)amid	102-104	517, 499
122	6-Metyl-pyridin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl)amid	74-76	
123	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-8-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-nonyl)amid	145,5-146,5	477
124	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-8-metyl-nonyl)amid	163-165	463
125	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-bifenyl-4-ylmetyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-oktyl)amid	123-125	539, 521, 508
126	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-okt-6-enyl)amid	168-170	447, 430
127	Kinoksalin-2-karboksylsyre-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-1(S)-naftalen-2-ylmetyl-heptyl)amid	121-123	

TABELL 1

EKS.	NAVN	SMP. (°C)	LRMS
128	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-7,7-dimetyl-oktyl)amid	77-79	463, 446
129	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-7,7-dimetyl-4(R)-metylkarbamoyl-oktyl)amid	195-199	477, 459
130	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-5-fenyl-pentyl)amid	168-172	469, 452
131	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-bifenyl-4-ylmetyl-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	205-206	508
132	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-5-(4,4-difluor-cykoheksyl)-2(S)-hydroksy-4(R)-metylkarbamoyl-pentyl]amid	170-172	525, 507
133	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-5-(4,4-difluor-cyklo-heksyl)-2(S)-hydroksy-pentyl]amid	174-176	511, 493
134	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-(3-fluor-benzyl)-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-oktyl]amid	158,5-159,5	481, 463
135	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[4(R)-karbamoyl-1(S)-(3-fluor-benzyl)-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl]amid	191-191,5	467, 449
136	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-okt-6-enyl)amid	65-68	461, 443
137	6,7,8-Trifluor-kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-7(S)-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-nonyl)amid	158-161	541, 523
138	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-7(S)-metyl-nonyl)amid	185-187	446

TABELL 1

EKS.	NAVN	SMP. (°C)	LRMS
139	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-oktyl)amid	158-150	482, 463
140	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyo-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	184-186	467, 449
141	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-nonyl)amid	137-139,5	478
142	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-dimetylkarbamoyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	68-70	
143	7,8-Difluor-kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-4(R)-metylkarbamoyl-5-fenyl-pentyl)amid	175 (dek.)	518, 500
144	7,8-Difluor-kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-oktyl)amid	198-201	498, 480
145	8-Fluor-kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-oktyl)amid	179-183	480, 462
146	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-4(R)-metylkarbamoyl-non-6-enyl)amid	130-132	462, 448
147	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-non-6-enyl)amid	154-155	448, 430
148	7,8-Difluor-kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	188-190	485, 467
149	8-Fluor-kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	192-196	466, 449

TABELL 1

EKS.	NAVN	SMP. (°C)	LRMS
150	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-nonyl)amid	188,5-189,5	450
151	2(S)-{2(S)-hydroksy-4-fenyl-3(S)-[(kinoksalin-2-karbonyl)amino]-butyl}-N1,N4-dimetyl-suksinamid	178-180	
152	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-etylkarbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	105-108	496
153	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-butylkarbamoyol-7-fluor-2(S)-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	110-112	523, 505
154	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[7-fluor-1(S)-(4-fluor-benzyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-oktyl)amid	145-147	499
155	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[4(R)-karbamoyl-1(S)-(3,4-diklor-benzyl)-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	206-207	536, 518
156	7,8-Difluor-kinolin-3-karboksylsyre-[4(R)-karbamoyl-1(S)-(3,4-diklor-benzyl)-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	187-189	571
157	Kinoksalin-2-karboksylsyre-(4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-1(S)-fenetyl-oktyl)amid	223-225	478
158	7,8-Difluor-kinolin-3-karboksylsyre-[4(R)-karbamoyl-7-fluor-1(S)-(4-fluor-benzyl)-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl]amid	208-210	463, 445
159	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[4(R)-karbamoyl-7-fluor-1(S)-(4-fluor-benzyl)-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl]amid		520
160	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-7-fluor-2(S)-hydorksy-7-metyl-4(R)-(4-metyl-piperazin-1-karbonyl)-oktyl]amid		551

TABELL 1

EKS.	NAVN	SMP. (°C)	LRMS
161	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-5-tetrahydropyran-4(R)-yl)pentyl]amid	212-214	477, 459
162	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-(piperidin-1-karbonyl)oktyl]amid		536
163	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-(morfolin-4-karbonyl)oktyl]amid		537
164	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-3-(2-karbamoyl-indan-2-yl)-2(S)-hydroksy-propyl]amid	90-100	481, 464
165	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-4(R)-metylkarbamoyl-7-fenyl-hept-6-enyl)amid	212-216 (dek.)	
166	Kinolin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl 4(R)-karbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	163,5-165	466, 449
167	6,7-Dihydro-5H-[1]pyrindin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	175-178	456
168	Kinoksalin-2-karboksylsyre-(1(S)-benzyl-4-karbamoyl-4(S)-cykloheksyl-2(S)-hydroksy-butyl)amid	222-223	461, 444
169	Kinoksalin-2-karboksylsyre-(1(S)-benzyl-4-karbamoyl-4(S)-cykloheksyl-2(S)-hydroksy-butyl)amid	178-180	461, 444
170	Kinoksalin-2-karboksylsyre-(1(S)-benzyl-4-karbamoyl-4(S)-cykloheksyl-2(S)-hydroksy-butyl)amid	229-232	447
171	Kinoksalin-2-karboksylsyre-(1(S)-benzyl-4-karbamoyl-4(S)-cyklopentyl-2(S)-hydroksy-butyl)amid	126-128	447

TABELL 1

EKS.	NAVN	SMP. (°C)	LRMS
172	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	200-202	466, 449
173	N-1(S)-Benzyl-4(R)-karbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-mety-oktyl)-5-brom-nikotinamid	181-183	476
174	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[4(R)-karbamoyl-1-2(S)-fluor-benzyl)-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl]amid	184-187	466, 448
175	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[4(R)-karbamoyl-1(S)-(2-fluor-benzyl)-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl]amid	213-215	466
176	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-4-(4-isopropyl-cykloheksyl)butyl]amid		502
177	Kinoksalin-2-karboksylsyre-(4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-metyl-1(S)-tiofen-2-ylemtyl-oktyl)amid		454, 436
178	Kinoksalin-2-karboksylsyre-(4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-1(S)-tiazol-4-ylmetyl-oktyl)amid	195-196	456
179	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-4-(3,3,5,5-tetrametyl-cykloheksyl)butyl-amid	188-190	516
180	Kinoksalin-2-karboksylsyre-(1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-4-indan-2-yl-butyl)amid		495
181	Kinoksalin-2-karboksylsyre-(1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-4-cykloheptyl-2(S)-hydroksy-butyl)amid	216-217	474, 457
182	Kinoksalin-2-karboksylsyre-(1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-5-propyl-oktyl)amid		477

TABELL 1

EKS.	NAVN	SMP. (°C)	LRMS
183	Kinoksalin-2-karboksylsyre-(1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-5-propyl-okt-5-enyl)amid		
184	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S),7-dihydroksy-7-metyl-oktyl)amid		
185	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-7-klor-2(S)-hydroksy-4(R)-metylkarbamoyl-hept-6-enyl)amid		467, 449
186	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-7-klor-2(S)-hydroksy-4(R)-metylkarbamoyl-hept-6-enyl)amid		467, 449
187	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-6-klor-2(S)-hydroksy-4(S)-metylkarbamoyl-hept-6-enyl)amid	160-162	467, 449
188	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-6-klor-2(S)-hydroksy-hept-6-enyl)amid	203-204,5	
189	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-6-cyklopropyl-2(S)-hydroksy-heksyl)amid	171-174	447, 429
190	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-6-cyklopropyl-2(S)-hydroksy-4(R)-metylkarbamoyl-heksyl)amid	146-148	461, 443
191	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-4(S)-(4-metyl-cykloheksyl)butyl]amid	218-220	475, 457
192	Kinoksalin-2-karboksylsyre-(1(S)-benzyl-4(S)karbamoyl-2(S)-hydroksy-4-indan-2-yl-butyl)amid	190-191	495, 477
193	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-5-(4-trifluormetoksy-fenyl)pentyl]amid	184-187	553, 536

TABELL 1

EKS.	NAVN	SMP. (°C)	LRMS
194	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-5-(4-fluor-fenyl)-2(S)-hydroksy-pentyl]amid	164-166	487, 470
195	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-7-klor-2(S)-hydroksy-hept-6-enyl)amid	165-166	436
196	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-7-klor-2(S)-hydroksy-hept-6-enyl)amid	158-160	436
197	3-Hydroksy-kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	185-189	483, 465
198	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl 4(R)-benzylkarbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	183-184	
199	Kinoksalin-2-karboksylsyre-{1(S)-benzyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-[(pyridin-3-ylmetyl)karbamoyl]oktyl}amid	188-191	
200	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-8,8-trifluor-2(S)-hydroksy-4(R)-metylkarbamoyl-7-trifluormetyl-oktyl)amid		571, 553
201	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-8,8-trifluor-2(S)-hydroksy-7-trifluormetyl-oktyl)amid	187-193	553
202	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-1(S)-(4-metylkarbamoyl-benzyl)oktyl]amid	170-173	502
203	Kinoksalin-2-karboksylsyre-(1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-5-etyl-2(S)-hydroksy-heptyl)amid	215-218	448, 431
204	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-4-(tetra-hydro-pyran-4-yl)butyl]amid	151-154	

TABELL 1

EKS.	NAVN	SMP. (°C)	LRMS
205	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-(2-pyridin-2-yl-etylkarbamoyl)oktyl]amid	155-156	572
206	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)- benzyl-4(R)-(3,4-dimetoksy-benzykarbamoyl)-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl]amid	162-164	617
207	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl)-2(S)-hydroksy-6-metoksy-heksyl)amid		420
208	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-7-klor-2(S)-hydroksy-okt-6-enyl)amid	172-175	450
209	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-7-klor-2(S)-hydroksy-4(R)-metylkarbamoyl-okt-6-enyl)amid	108-111	463
210	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-4-(3,5-dimetyl-cyklo-heksyl)-2(S)-hydroksy-butyl]amid	221-222	489, 471
211	Kinoksalin-2-karboksylsyre-{1(S)-benzy-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-[(pyridin-2-ylmetyl)karbamoyl]oktyl}amid	138-140	557, 540
212	Kinoksalin-2-karboksylsyre-{1(S)-benzyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-4(R)-[2-(4-hydroksy-fenyl)etylkarbamoyl]-7-metyl-oktyl}amid	138-140	587, 569
213	Kinoksalin-2-karboksylsyre-{1(S)-benzyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-[(tiofen-2-ylmetyl)karbamoyl]oktyl}amid	174-175	563, 545
214	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-6-fenoksy-heksyl)amid	194,5-196,5	482
215	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-6-isopropoksy-heksyl)amid	113-118 (miks)	448

TABELL 1

EKS.	NAVN	SMP. (°C)	LRMS
216	Kinoksalin-2-karboksylsyre-{1(S)-benzyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-[2-(4-sulfamoyl-fenyl)etylkarbamoyl]oktyl}amid	207-21 65	
217	Kinoksalin-2-karboksylsyre-{1(S)-benzyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-[(pyridin-4-ylmetyl)karbamoyl]oktyl}amid	100-104	558
218	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(R)-(2-etylsulfanyl-etylkarbamoyl)-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl]amid	78-79	555, 537
219	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-4(R)-(2-metoksy-etylkarbamoyl)-7-metyl-oktyl]amid	48-50	507
220	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-(2-pyridin-3-yl-etylkarbamoyl)oktyl]amid	154-155	572
221	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-(2-pyridin-4-yl-etylkarbamoyl)oktyl]amid	78-80	572
222	Kinoksalin-6-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	190-192	467
223	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-6-tert-butoksy-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-heksyl)amid	184-189	479, 461
224	Kinoksalin-2-karboksylsyre-{1(S)-benzyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-[2-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)etylkarbamoyl]-oktyl}amid	100-105	574
225	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-4-(1,1-dioksotiopyran-4-yl)-2(S)-hydroksy-butyl]amid	140-150	511, 494
226	Kinoksalin-2-karboksylsyre-{1(S)-benzyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-4(R)-[2-(6-metoksy-1H-indol-3-yl)-etylkarbamoyl]-7-metyl-oktyl}amid		640, 622

TABELL 1

EKS.	NAVN	SMP. (°C)	LRMS
227	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-4(R)-(2-metoksy-benzylkarbamoyl)-7-metyl-oktyl]amid	135	587 569
228	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-4(R)-(3-metoksy-benzylkarbamoyl)-7-mtyl-oktyl]amid		587, 569
229	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-(2-tiofen-2-yl-etylkarbamoyl)oktyl]amid	152-154	577
230	Kinoksalin-2-karboksylsyre-{1(S)-benzyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-4(R)-[2-(1H-indol-3-yl)etylkarbamoyl]-7-metyl-oktyl}amid	107-108	610
231	Kinoksalin-2-karboksylsyre-{4(R)-[2-(4-amino-fenyl)-etylkarbamoyl]-1(S)-benzyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl}amid		586
232	Kinoksalin-2-karboksylsyre-{1(S)-benzyl-4(R)-[2-(3,5-dimetoksy-fenyl)-etyl-karbamoyl]-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl}amid	109-112	631, 613
233	Kinoksalin-2-karboksylsyre-{1(S)-benzyl-4(R)-[2-(3,4-dimetoksy-fenyl)etyl-karbamoyl]-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl}amid		631, 613
234	Kinoksalin-2-karboksylsyre-{1(S)-benzyl-7-fluor-4(R)-[(furan-2-ylmetyl)karbamoyl]-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl}amid	155,5-156,5	547
235	Kinoksalin-2-karboksylsyre-{1(S)-benzyl 4(R)-[2-(2,5-dimetoksy-fenyl)etyl-karbamoyl]-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl}amid		631, 613
236	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-4(R)-(4-metoksy-benzylkarbamoyl)-7-metyl-oktyl]amid	114-115	587, 569

TABELL 1

EKS.	NAVN	SMP. (°C)	LRMS
237	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-6-cykloheksyloksy-2(S)-hydroksy-heksyl)amid	150-152	505, 487
238	Kinoksalin-2-karboksylsyre-{4(R)-[(1H-benzoimidazol-2-ylmetyl)-karbamoyl]-1(S)-benzyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl}amid		596
239	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-4(R)-(2(S)-hydroksy-metyl-pyrrolidin-1-karbonyl)-7-metyl-oktyl]amid	217-219	551, 533
240	Kinoksalin-2-karboksylsyre-{1(S)-benzyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-[(tetra-furan-2-ylmetyl)karbamoyl]oktyl}amid	111-115	551, 533
241	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-4-(4,4-difluor-cykloheksyl)-2(S)-hydroksy-butyl]amid	176-179	497, 478
242	Kinoksalin-2-karboksylsyre-(1(S)-benzyl-4(R)-(2,3-dimetoksy-benzylkarbamoyl)-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl]amid	99-101	
243	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-4-(1-hydroksy-cykloheksyl)butyl]amid	187-189	477, 379
244	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-4-(2,6-dimetyltetrahydro-pyran-4-yl)-2(S)-hydroksy-butyl]amid	195-198	491
245	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[4(R)-karbamoyl-7-fluor-1(S)-(3-fluor-benzyl)-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl]amid	225-227	485, 467
246	7,8-Difluor-kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	>220	502, 485
247	N-1(S)-Benzyl-4(R)-karbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)-5,6-diklor-nikotinamid	>220	484, 466

TABELL 1

EKS.	NAVN	SMP. (°C)	LRMS
248	Benzofuran-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	190-192	455, 438
249	Cinnolin-4-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	198-199,5	469, 451
250	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[4(R)-karbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-1(S)-(4-jod-benzyl)-7-metyl-oktyl]amid	185,5-187,5	593, 576
251	Pyrazin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	211-212	417, 319
252	6,7,8-Trifluor-kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	195-197	520, 503
253	Kinolin-6-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	170-173	466, 449
254	Isokinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	194-197	466, 448
255	2-Metoksy-kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	213-216	496, 479
256	1H-Benzoimidazol-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	168-169	456, 438
257	Benzotiazol-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	152,5-155	472, 455
258	5-Metyl-pyrazin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	194-197	431

TABELL 1

EKS.	NAVN	SMP. (°C)	LRMS
259	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl 4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-5-pyridin-3-yl-pentyl)amid		470, 453
260	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-4-(1-hydroksy-cykloheksyl)butyl]amid	210-211	477, 459
261	Kinolin-3-karboksylsyre-(1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-4-cykloheksyl-2(S)-hydroksy-butyl)amid	231	460, 443
262	Kinolin-2-karboksylsyre-(1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-4-cykloheksyl-2(S)-hydroksy-butyl)amid	208-210	460, 443
263	Fluor-kinolin-3-karboksylsyre-(1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-4-cykloheksyl-2(S)-hydroksy-butyl)amid	238-240	478, 461
264	N-(1(S)-Benzyl-4(S)-karbamoyl-4-cyklo-heksyl-2(S)-hydroksy-butyl)-5,6-diklor-nikotinamid	174-177	461
265	N-(1(S)-Benzyl-4(S)-karbamoyl-4-cyklo-heksyl-2(S)-hydroksy-butyl)-5-brom-nikotinamid	255-256	475, 458
266	Kinoksalin-2-karboksylsyre-(4(R)-karbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-(1(S)-fenyl-oktyl)amid	159-160,5	453
267	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl 4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-5-pyridin-2-yl-pentyl)amid		470, 453
268	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[4(R)-karbamoyol-2(S)-hydroksy-4-(1-hydroksy-cykloheksyl)-1(S)-tiofen-2-ylmetyl-butyl]amid	206-207	482
269	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-4-(4-tetrahydro-tiopyran-4-yl)butyl]amid	123-125	495, 379

TABELL 1

EKS.	NAVN	SMP. (°C)	LRMS
270	1,3-Dimetyl-1-pyrazolo[3,4-b]-pyridin-5-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid	189,5-191	484, 467
271	Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-4(R)-hydroksy-karbamoyl-7-metyl-oktyl)amid	165-166	
272	Kinoksalin-2-karboksylsyre-(1(S)-benzyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-4(R)-metoksy-karbamoyl-7-metyl-oktyl)amid		
273	7,8-Difluor-kinolin-3-karboksylsyre-(1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-5-fenyl-pentyl)amid	233-235	
274	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-5-(2-klor-fenyl)-2(S)-hydroksy-pentyl]amid	182-185	
275	Kinoksalin-2-karboksylsyre-(1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-5-o-tolyl-pentyl)amid	168-171	
276	Kinoksalin-2-karboksylsyre-(1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-4(R)-hydroksykarbamoyl-5-fenyl-pentyl)amid	190-192	
277	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-4-(1-hydroksy-cyklopentyl)butyl]amid	192-195	463, 446
278	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-4-(1-hydroksy-4-metyl-cykloheksyl)butyl]amid	230-233	490
279	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-5-(3,4-diklorfenyl)-2(S)-hydroksy-pentyl]amid	199-201	
280	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-5-(2-fluor-fenyl)-2(S)-hydroksy-pentyl]amid	171-173	

TABELL 1

EKS.	NAVN	SMP. (°C)	LRMS
281	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-4(S)-hydroksykarbamoyl-4-(1-hydroksy-cyklopentyl)butyl]amid	110-112	477
282	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-4-(1-hydroksy-3-metyl-cyklopentyl)butyl]amid	187-188	476
283	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-4(S)-hydroksykarbamoyl-4-(1-hydroksy-4-metyl-cykoheksyl)butyl]amid	114-116	506
284	N-(1(S)-Benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-5-fenyl-pentyl)-5-brom-nikotinamid		494, 496
285	8-Fluor-kinolin-3-karboksylsyre-(1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-5-fenyl-pentyl)amid	206-209	
286	6,7-Dihydro-5H-[1]pyrindin-3-karboksyl-syre-(1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-5-fenyl-pentyl)amid	182-186	
287	Kinolin-3-karboksylsyre-(1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-5-fenyl-pentyl)amid	203-206	
288	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-4-(1-hydroksy-3,5-dimetyl-cykloheksyl)butyl]amid	234-236	504
289	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-4(S)-hydroksykarbamoyl-4-(1-hydroksy-3,5-dimetyl-cykloheksyl)butyl]amid		520
290	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-4-(1-hydroksy-cykloheptyl)butyl]amid	189-191	491
291	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-4(S)-hydroksykarbamoyl-4-(1-hydroksy-cykloheptyl)butyl]amid	118-119	506

TABELL 1

EKS.	NAVN	SMP. (°C)	LRMS
292	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-5-(3-fluor-fenyo)-2(S)-hydroksy-pentyl]amid	176-179	
293	Kinoksalin-2-karboksylsyre-(1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-5-m-tolyl-pentyl)amid	178-179	
294	Kinoksalin-2-karboksylsyre-(1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-4-isobutylkarbamoyl-butyl) amid	146-148	
295	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-4-(2-hydroksy-adamantan-2-yl)butyl]amid	206-207	528
296	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-4-(9-hydroksy-bicyklo[3.3.1]non-9-yl)-butyl]amid	268-269	516
297	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-4(S)-(2-hydroksy-adamantan-2-yl)-4-hydroksykarbamoyl-butyl]amid	133-134	544
298	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-4(S)-(9-hydroksy-bicyklo-[3.3.1]non-9-yl)-4-hydroksykarbamoyl-butyl]amid	130-132	532
299	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-5-(3-metoksy-fenyl)pentyl]amid	147-148	
300	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-4-(1-hydroksy-4-propyl-cykloheksyl)butyl]amid	227-228	519
301	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-4(S)-hydroksykarbamoyl-4-(1-hydroksy-4-propyl-cykloheksyl)-butyl]amid	115-117	533
302	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-5-(4-metoksy-fenyl)pentyl]amid		500, 483

TABELL 1

EKS.	NAVN	SMP. (°C)	LRMS
303	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-4(S)-(4-etyl-1-hydroksy-cykloheksyl)-2-hydroksy-butyl]amid	246-248	504
304	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-4-(1-hydroksy-4,4-dimetyl-cykloheksyl)butyl]amid	210-211	505
305	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-4(S)-hydroksykarbamoyl-4-(1-hydroksy-4,4-dimetyl-cykloheksyl)-butyl]amid	118-123	520
306	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-4-(4,4-difluor-1-hydroksy-cykloheksyl)-2(S)-hydroksy-butyl]amid	207,5-208,5	
307	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(S)-(4,4-difluor-1-hydroksy-cykloheksyl)-2(S)-hydroksy-4-hydroksykarbamoyl-butyl]amid	130-131	572
308	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-4-(1-hydroksy-4-trifluormetyl-cykloheksyl)-butyl]amid	250-252	545
309	Kinoksalin-3-karboksylsyre-1(S)-cyklo-heksylmetyl-2(S)-hydroksy-6-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-heptyl)amid	94-98	454
310	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-(pyrrolidin-1-karbonyl)oktyl]amid	174-175,5	522
311	N-(1(S)-Benzyl-4(S)-karbamoyl-4-cyklo-heksyl-2(S)-hydroksy-butyl)-5-brom-nikotinamid	218-220	470
312	Kinoksalin-2-karboksylsyre-(1(S)-benzyl-7-fluor-4(R)-hydrazinokarbonyl-2(S)-hydroksyl-7-metyl-oktyl)amid	147-149	482, 467

EKSEMPEL 313

Kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S),7-dihydroksy-7-metyloktyl)amid

Til laktonet fra eksempel 2, metode C (100 mg, 0,27 mmol), sattes ren trifluor-eddiksyre (1 ml). Den resulterende løsning ble rørt i 1 time, og trifluor-eddiksyren ble fjernet i vakuum. Den gjenværende rest ble solvatisert i metylen-klorid (10 ml) og trietylamin (0,15 ml, 1,07 mmol). Kinoksalylklorid (58 mg, 0,3 mmol) ble tilsatt som et fast stoff, og blandingen rørt i 18 timer. Blandingen ble overført i en skilletrakt og vasket med sitronsyre (2 x 10 ml), $NaHCO_3$ (10 ml) og saltvann (10 ml). Det organiske sjikt ble tørket ($MgSO_4$) og løsningsmidlene filtrert. Filtratet ble inndampet i vakuum, og den resulterende rest ble kromato-grafert på kiselgel (10 g) under eluering med 2:1 heksaner: etylacetat, som ga 99 mg av kinoksalinamidet. Dette materiale ble solvatisert i metanol, og ammoniakk-gass ble boblet inn i 5 minutter. Den resulterende løsning ble rørt i 16 timer, og løsningsmiddelet fjernet i vakuum. Den gjenværende rest ble omkrystallisert (metylenklorid/metanol/heksaner) til å gi tittelforbindelsen (90 mg, 72%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): d 9,38 (1H, s), 8,1 (1H, dd, J=4,4, 2,5 Hz), 8,14 (1H, dd, J=4,4, 2,5 Hz), 7,93 (2H, m), 7,26 (2H, d, J=6,9 Hz), 7,17 (2H, t, J=7,1 Hz), 7,09 (1H, t, J=7,3 Hz), 4,30 (1H, m), 3,75 (1H, m), 3,03-2,98 (2H, m), 2,47 (1H, m), 1,77 (1H, m), 1,56 (2H, m), 1,4 (2H, m), 1,07 (6H, s).

EKSEMPLER 314-344

Forbindelsene fra tabell 2 ble fremstilt i henhold til metodene som er beskrevet ovenfor, ved å erstatte tilsvarende med det riktige R^2-aldehyd, R^3-gruppe, R^1-karboksylsyre eller R^4 og R^5-amin når nødvendig.

TABELL 2

EKS.	NAVN	SMP. (°C)	LRMS
314	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[4(R)-karbamoyl-1(S)-(3-fluor-benzyl)-2(S),7-dihydroksy-7-metyl-oktyl]amid	153-155	483, 465, 448
315	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[4(R)-karbamoyl-1(S)-(3,5-difluor-benzyl)-2(S),7-dihydroksy-7-metyl-oktyl]amid	162-163	500, 483, 466
316	Kinoksalin-2-karboksylsyre-4(R)-karbamoyl-1(S)-(3-klor-benzyl)-2(S),7-dihydroksy-7-metyl-oktyl]amid	161-163	499, 481, 464
317	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-(3-klor-benzyl)-2(S),7-dihydroksy-4(R)-hydroksykarbamoyl-7-metyl-oktyl]amid	108-111	497, 464
318	7,8-Difluor-kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S),7-dihydroksy-7-metyl-oktyl)amid	171-173	501, 484
319	6,7,8-Trifluor-kinolin-3-karboksylsyre-(1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S),7-dihydroksy-7-metyl-oktyl)amid	185-188	519, 502
320	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-(3,5-difluor-benzyl)-2(S),7-dihydroksy-4(R)-hydroksykarbamoyl-7-metyl-oktyl]amid	98-100	517
321	Kinoksalin-2-karboksylsyre-(1(S)-benzyl-2(S),7-dihydroksy-4(R)-hydroksykarbamoyl-7-metyl-oktyl)amid	108-110	482, 464, 447
322	7,8-Difluor-kinolin-3-karboksylsyre-(1(S)-benzyl-4(R)-etylkarbamoyl-2(S),7-dihydroksy-7-metyl-oktyl)amid		507, 484, 447
323	N-(1(S)-Benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S),7-dihydroksy-7-metyl-oktyl)-4-trifluormetyl-nikotinamid	131-135	482, 464, 447
324	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[4(R)-karbamoyl-1(S)-(2-klor-benzyl)-2(S),7-dihydroksy-7-metyl-oktyl]amid		

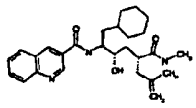
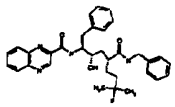
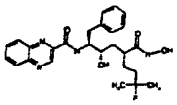
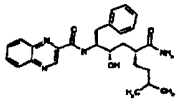
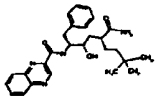
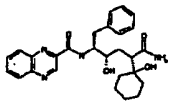
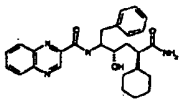
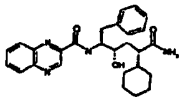
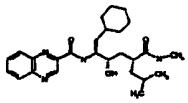
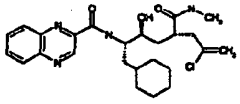
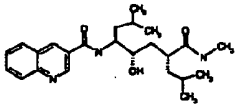
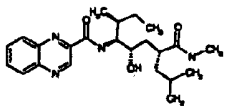
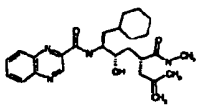
TABELL 2

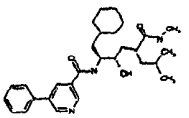
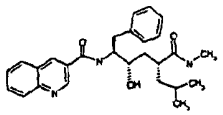
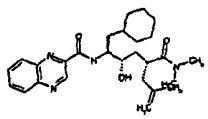
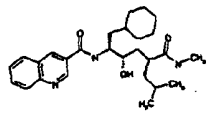
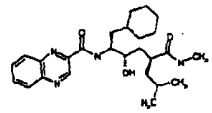
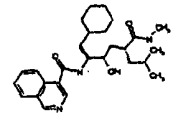
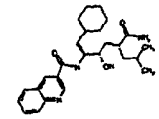
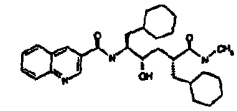
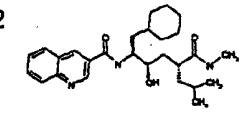
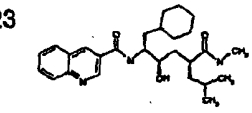
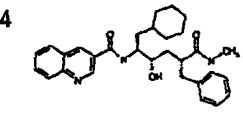
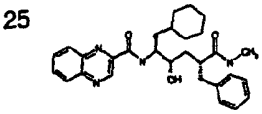
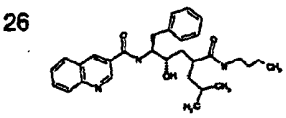
EKS.	NAVN	SMP. (°C)	LRMS
325	7,9-Difluor-kinolin-3-karboksylsyre-[(4(R)-karbamoyl-1(S)-(3-fluor-benzyl)-2(S),7-dihydroksy-7-metyl-oktyl]amid	174-177	518
326	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-(2-fluor-benzyl)-2(S),7-dihydroksy-4(R)-hydroksykarbamoyl-7-metyl-oktyl]amid	130-131	499
327	Kinoksalin-2-karboksylsyre-(4(R)-karbamoyl-2(S),7-dihydroksy-7-metyl-1(S)-tiofen-2-ylmetyl-oktyl)amid	158-159	471, 453, 436
328	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[4(R)-karbamoyl-1(S)-(2-fluor-benzyl)-2(S),7-dihydroksy-7-metyl-oktyl]amid	147-148	483
329	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-(3,4-difluor-benzyl)-2(S),7-dihydroksy-4(R)-hydrokarbamoyl-7-metyl-oktyl]amid	150-153	517, 499, 466
330	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[4(R)-karbamoyl-1(S)-(3,4-difluor-benzyl)-2(S),7-dihydroksy-7-metyl-oktyl]amid	110-120	501, 483, 466
331	Kinoksalin-2-karboksylsyre-(4(R)-karbamoyl-2(S),7-dihydroksy-7-metyl-1(S)-naftalen-1-ylmetyl-oktyl)amid	155-158	515, 497, 480
332	6,7,8-Trifluor-kinolin-3-karboksylsrye-[4(R)-karbamoyl-1(S)-(3-fluor-benzyl)-2(S),7-dihydroksy-7-metyl-oktyl]amid	183-185	536, 518
333	Kinoksalin-2-karboksylsyre-(4(R)-karbamoyl-2(S),7-dihydroksy-7-metyl-1(S)-naftalen-2-ylmetyl-oktyl)amid	104-106	515, 497
334	Kinoksalin-2-karboksylsyre-(2(S),7-dihydroksy-4(R)-hydroksykarbamoyl-7-metyl-1(S)-naftalen-2-ylmetyl-oktyl)amid	98-100	498, 480
335	Kinoksalin-2-karboksylsyre-(1(S)-benzo[b]tiofen-3-ylmetyl-4(R)-karbamoyl-2(S),7-dihydroksy-7-metyl-oktyl)amid	163-164	521, 503, 486

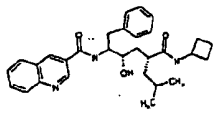
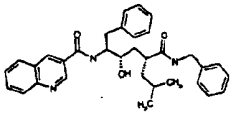
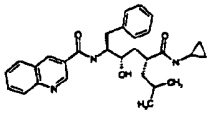
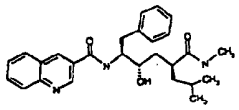
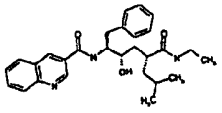
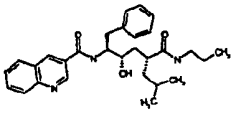
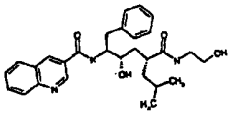
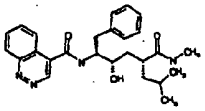
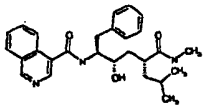
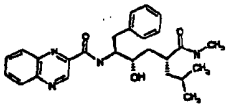
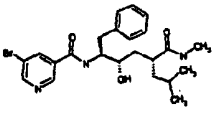
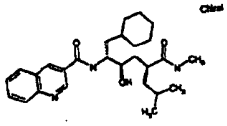
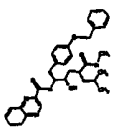
TABELL 2

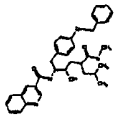
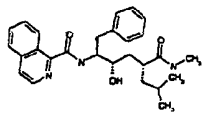
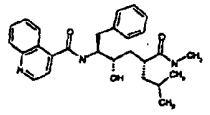
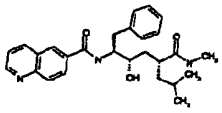
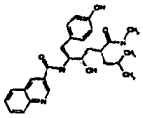
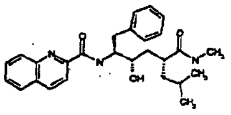
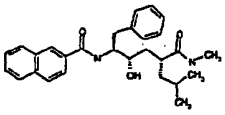
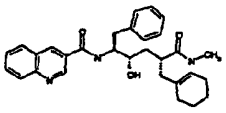
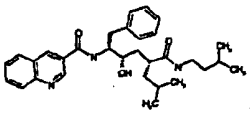
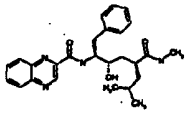
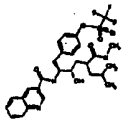
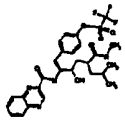
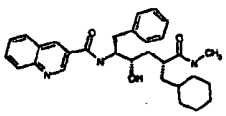
EKS.	NAVN	SMP. (°C)	LRMS
336	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1-benzyl-4-karbamoyl-2-hydroksy-5-(4-hydroksy-fenyl)pentyl]amid	190,5-191,5	
337	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1-benzyl-4-karbamoyl-2-hydroksy-5-(3-hydroksy-fenyl)pentyl]amid		
338	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1-benzyl-4-karbamoyl-2-hydroksy-5-(2-hydroksy-fenyl)pentyl]amid		
339	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1-benzyl-4-karbamoyl-2-hydroksy-5-(2-hydroksy-5-metyl-fenyl)pentyl]amid		
340	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1-benzyl-4-karbamoyl-2-hydroksy-5-(2-hydroksy-3-metyl-fenyl)pentyl]amid		
341	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1-benzyl-4-karbamoyl-5-(3-etoksy-2-hydroksy-fenyl)-2-hydroksy-pentyl]amid		
342	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1-benzyl-4-karbamoyl-2-hydroksy-5-(4-hydroksy-3,5-dimetyl-fenyl]pentylamid		
343	Kinoksalin-2-karboksylsyre-(1-benzyl-4-karbamoyl-2,6-dihydroksy-6-metyl-heptyl)amid		
344	Kinoksalin-2-karboksylsyre-[1-benzyl-4-karbamoyl-2-hydroksy-5-(1-hydroksy-cykloheksyl)pentyl]amid		

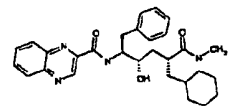
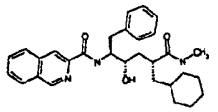
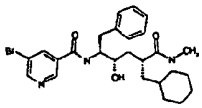
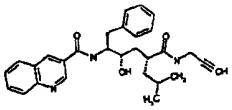
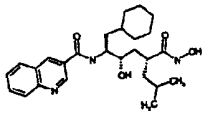
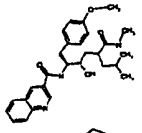
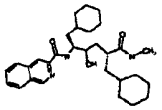
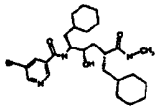
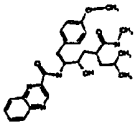
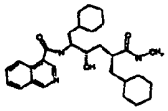
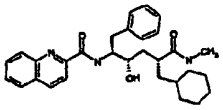
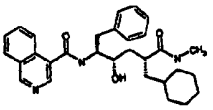
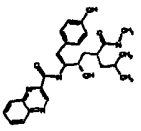
FARMAKOLOGISKE DATA TIL EKSEMPLENE

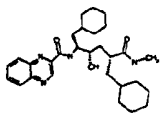
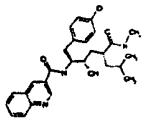
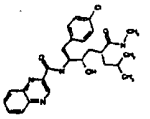
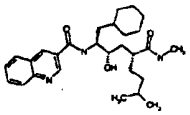
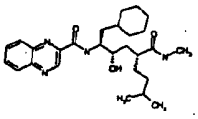
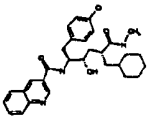
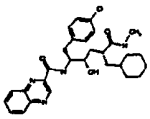
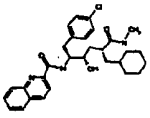
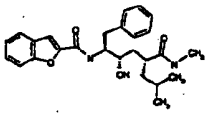
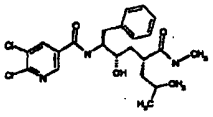
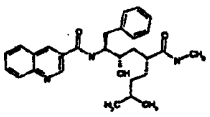
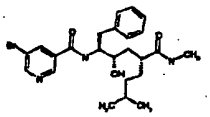
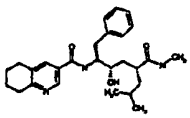
Eks.	Struktur	MIP-1a kjemotaxis IC_{50}	Rantes kjemotaxis IC_{50}	MIP-1a binding C_{50}
1 og 12			0.655	
2 og 198		0.435		0.8475
3 og 271		0.030766667	0.055	0.02725
4 og 92		0.002278333	0.006	0.028470588
5 og 128		0.011066667		
6 og 243		0.11775	0.11	0.0535
7 og 169		0.0355		0.089
7 og 168		0.00475		0.008
8		0.555	0.325	
9			0.77	
10			1.55	
11			2	14.3175
13			0.51	5.4985

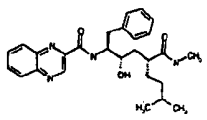
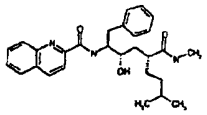
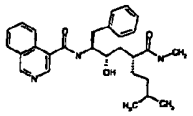
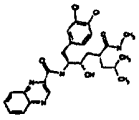
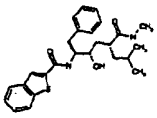
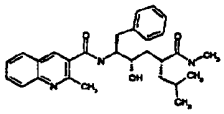
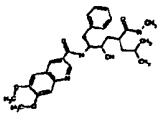
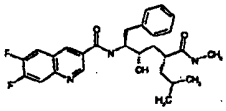
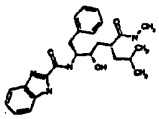
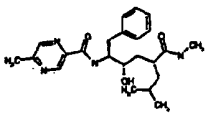
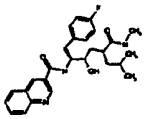
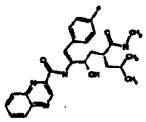
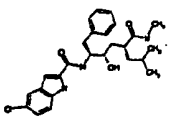
14			4.85	
15		0.4625	0.0495	0.650187494
16			34	36.775
17		12	9.4	
18		2.3	1.8	
19		0.71	0.084	
20		6.3	3.4	
21		0.87	0.1315	
22		2.2	6.8	
23		7.7	25	
24		2.1	2.7	
25			1.4	
26		3.15	0.18	

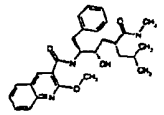
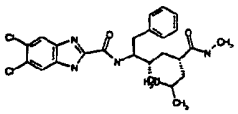
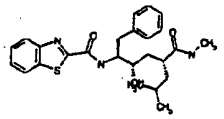
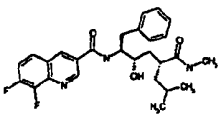
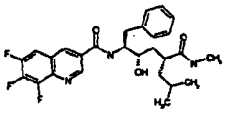
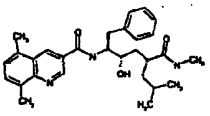
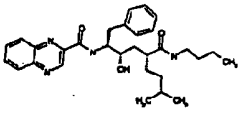
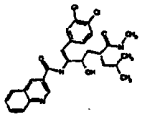
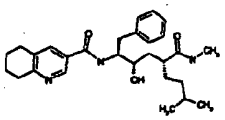
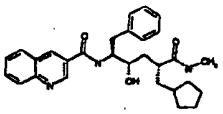
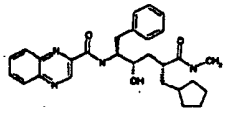
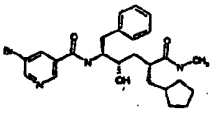
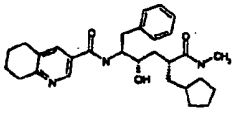
			3.9
27			1.7
28			2.1
29			
30			1.4
31			1.8
32			25
33			1.1
34			6.6
35		0.0635	0.025
36			0.9
37			25
38			0.21
39			

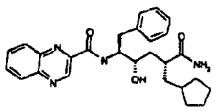
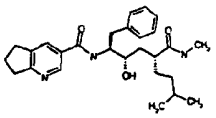
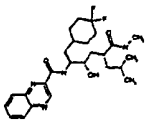
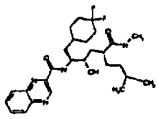
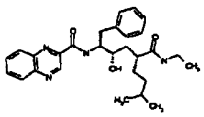
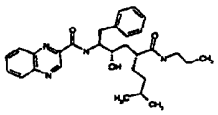
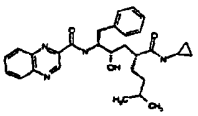
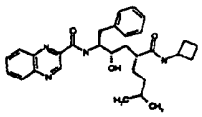
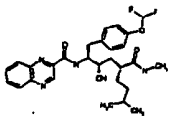
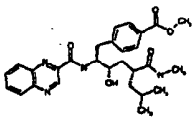
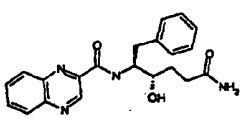
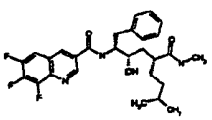
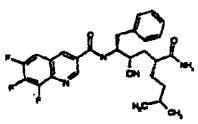
40		2.25	
41		2.4	
42		4.3	54.883
43		3.3	
44		1.9	2.549
45		0.89	
46		25	
47		1.9	
48		25	
49		4.3	6.5415
50		1.3	
51		0.9	
52		0.125	

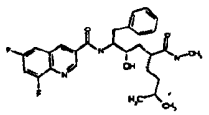
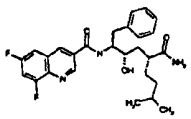
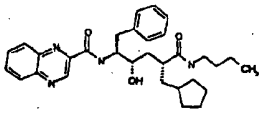
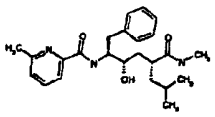
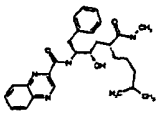
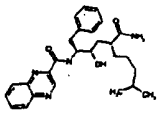
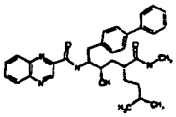
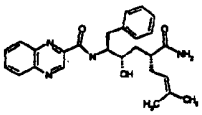
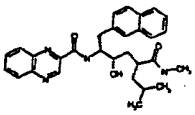
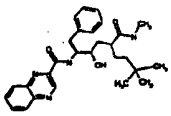
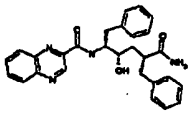
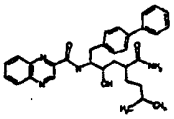
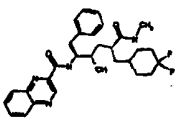
53		0.0096	
54		0.95	0.92
55		0.365	
56		0.85	
57		9.3	19.079
58		10	
59		8	
60		0.52	
61		2	
62		1.4	
63		1.25	
64		0.43	
65		1.3	

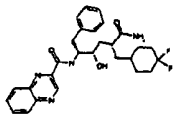
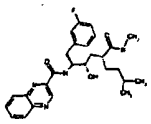
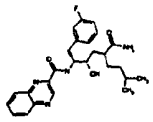
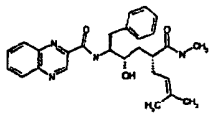
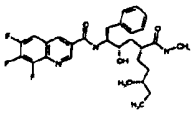
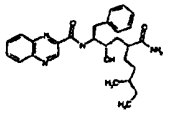
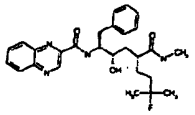
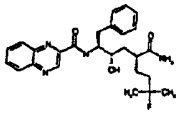
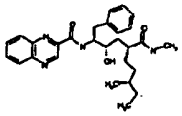
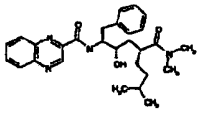
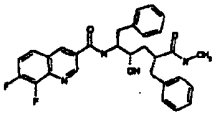
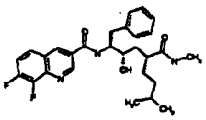
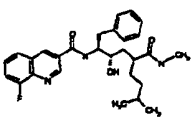
66		0.19	
67		0.75	7.2215
68		0.863333333	
69		0.15	
70		0.01275	
71		0.36	
72		0.134	
73		2.8	
74		4.4	
75		1.2	0.462
76		0.0255	
77		0.042	0.37599995
78		0.215	

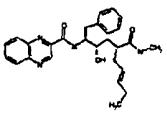
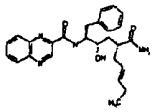
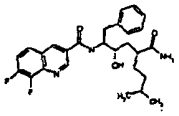
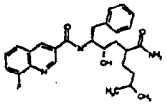
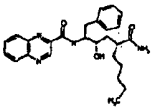
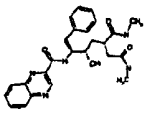
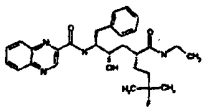
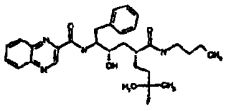
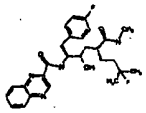
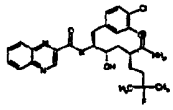
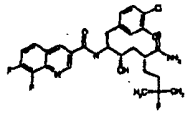
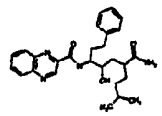
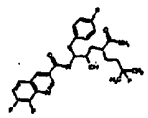
79		0.008333333	
80		0.71	
81		1.1	
82		0.145	0.383
83		25	
84		0.49	0.8225
85		5	
86		0.3	
87		25	
88		1.2	
89		3.1	
90		3	
91		4.7	

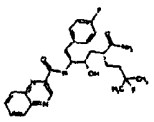
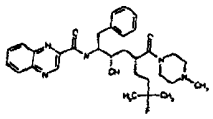
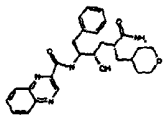
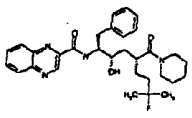
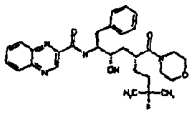
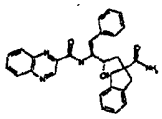
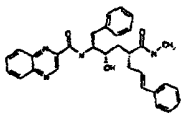
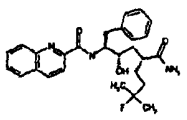
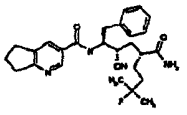
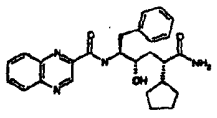
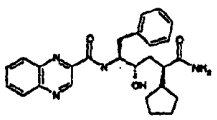
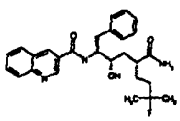
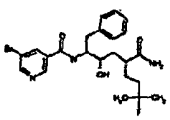
93		1.3	
94		4.9	
95		1.8	
96		0.025	
97		0.05125	
98		0.075	
99		0.007	
100		0.1915	
101		0.039	0.388
102		0.0255	
103		0.016833333	
104		0.038666667	
105		0.042	

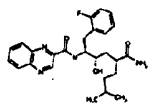
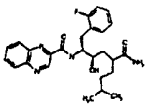
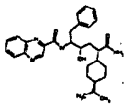
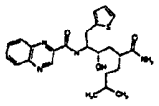
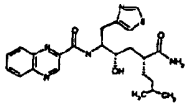
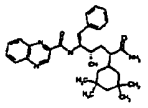
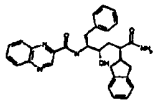
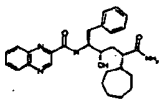
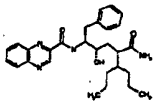
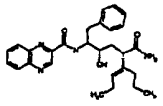
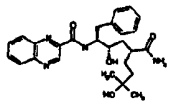
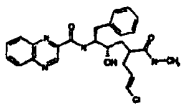
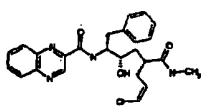
106		0.012533333	0.0485
107		0.0305	
108		6.1	
109		0.95	7.9045
110		0.00945	
111		0.039	
112		0.12	
113		0.072	
114		0.19	
115		1.7	
116		25	
117		0.044	
118		0.0071	

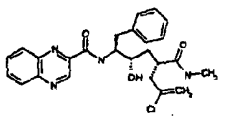
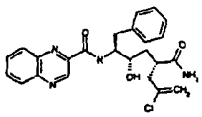
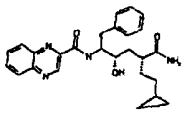
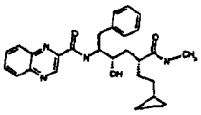
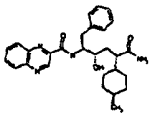
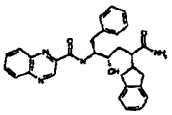
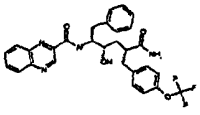
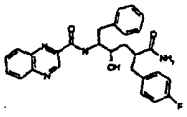
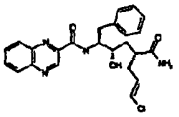
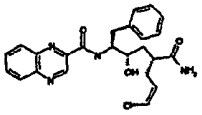
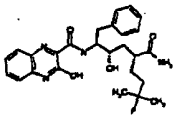
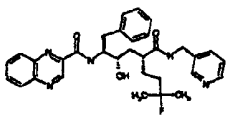
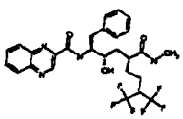
119		0.037		
120		0.066		
121		0.223666667		
122		10.55		
123		0.02556		0.2815
124		0.06875		0.416
125		1.095		
126		0.025		
127		0.095		0.87
129		0.009433333		
130		0.118333333	0.32	0.2779999
131		7.6		
132		0.038		

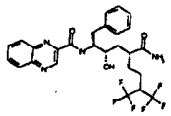
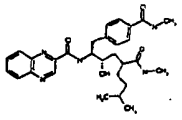
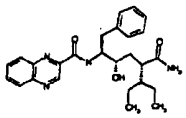
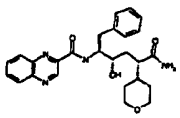
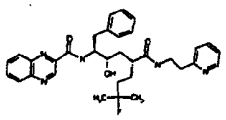
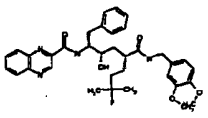
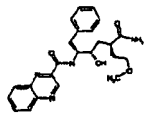
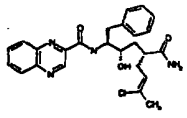
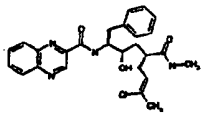
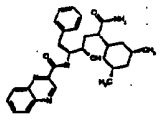
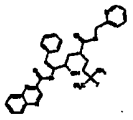
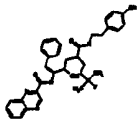
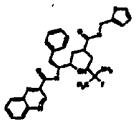
133		0.01645		
134		0.0014		
135		0.0043		
136		0.061		
137		0.203333333		1.2745
138		0.035		0.035
139		0.0078		4.315
140		0.012583333	0.0145	0.009140354
141		0.0073		
142		0.13478		
143		0.0455		
144		0.0013		
145		0.0025		

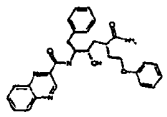
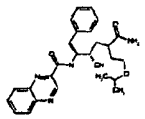
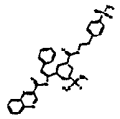
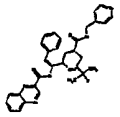
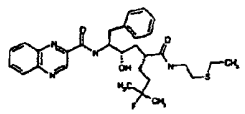
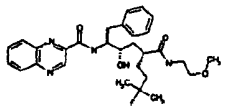
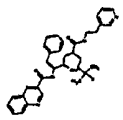
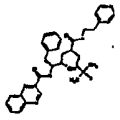
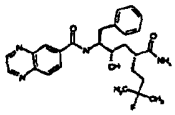
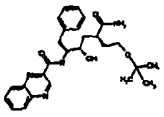
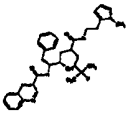
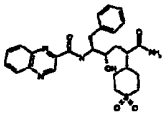
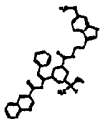
146		0.0676		
147		0.04676		
148		0.01346		
149		0.015166667		
150		0.020333333		
151		1.6	15	
152		0.13		0.075
153		0.0795		0.2135
154		0.143333333		
155		0.024333333		0.217
156		0.10675	0.25	0.32149995
157		0.071		0.9475
158		0.38		2.026

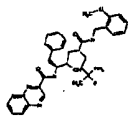
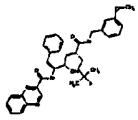
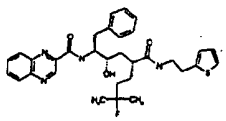
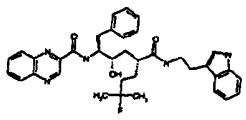
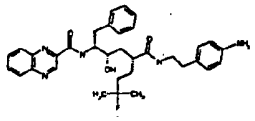
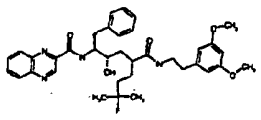
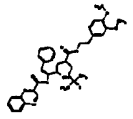
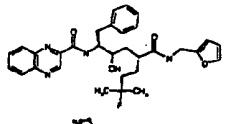
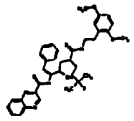
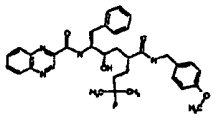
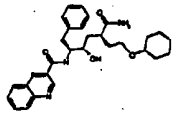
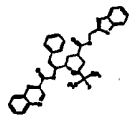
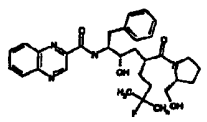
159		0.0545	0.917
160		7.05	5.605
161		0.19	0.573
162		3.1	7.3445
163		9.8	27.307
164		0.535	0.4525
165		0.505	100
166		0.465	0.51
167		0.44	0.814
170		0.028	0.0255
171		0.385	0.6345
172		0.535	0.5575
173		1.9	5.817

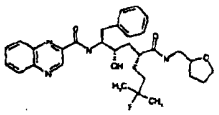
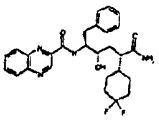
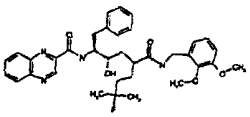
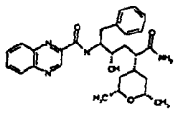
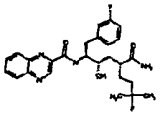
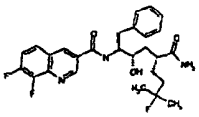
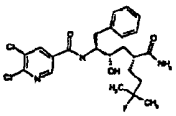
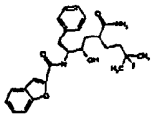
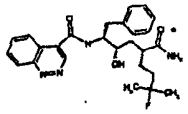
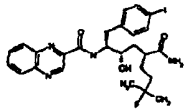
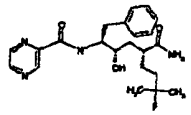
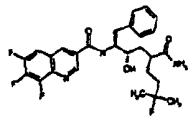
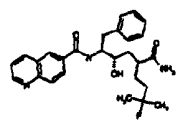
174		0.0041	0.04
175		0.525	2.3245
176		0.0714	100
177		0.043	0.3515
178		0.4375	0.254666667
179		4.6	44.8335
180		0.445	42.9445
181		0.0014	0.007
182		0.059	0.239
183		0.55	1.761333333
184 og 313		1.176666667	0.89 0.58275
185		0.395	2.691
186		0.75	1.516333333

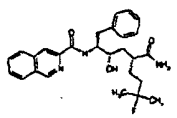
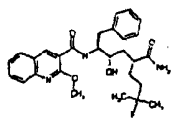
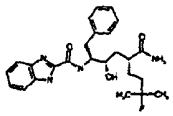
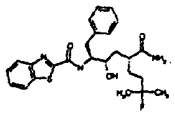
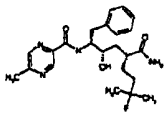
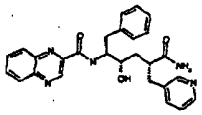
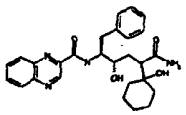
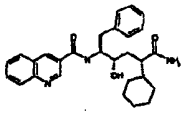
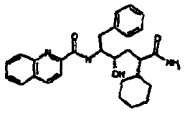
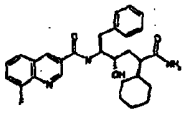
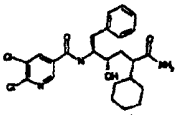
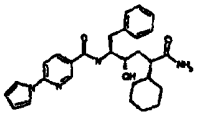
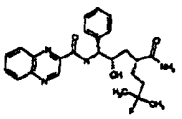
187		1.15	2.019
188		1.55	3.779
189		0.06225	0.060999997
190		0.059	0.232
191		0.00595	0.067
192		0.020666667	100
193		12.8	100
194		0.893333333	0.779
195		0.685	0.675
196		0.56	0.849
197		5.3	
199		0.655	1.4765
200		0.009533333	0.043999995

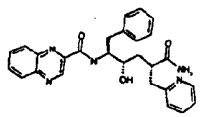
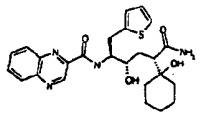
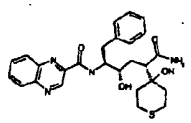
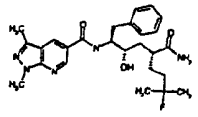
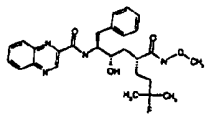
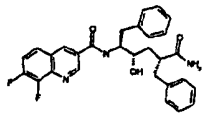
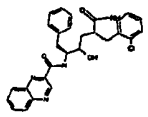
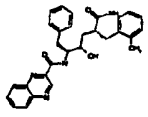
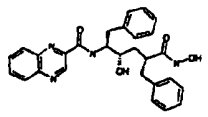
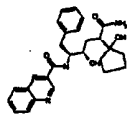
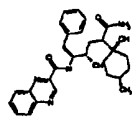
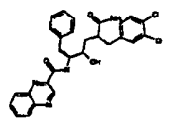
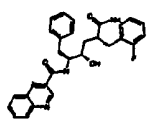
201		0.0125	0.0235
202		11.6	9.953
203		0.1475	0.6635
204		12.5	3.456
205		4.05	6.742
206		1.85	7.212
207		1.105	0.8275
208		0.075	0.075
209		0.185	0.0875
210		0.003966667	0.053499995
211		2.6	6.1645
212		3.35	5.9815
213		0.235	0.77299995

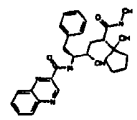
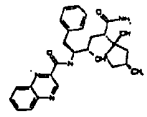
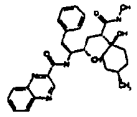
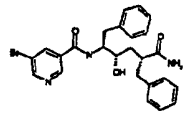
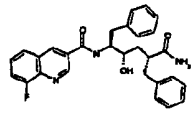
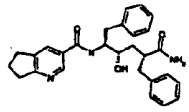
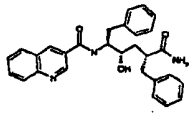
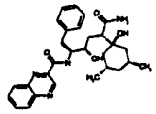
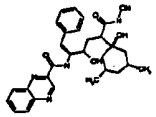
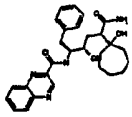
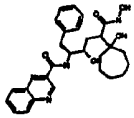
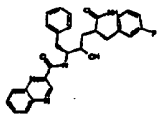
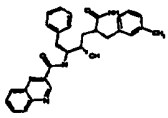
214		1	8.7155
215		1.8	1.277
216		0.785	1.634
217		0.8	4.443
218		1.35	1.614
219		0.925	0.78499995
220		4.85	8.3895
221		7.05	4.487
222		9.066666667	0.78
223		1.2	0.505
224		3.3	1.435
225		5.25	12.516
226		1.6	4.7995

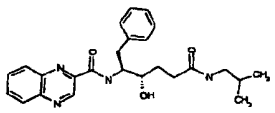
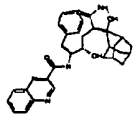
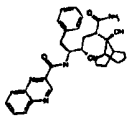
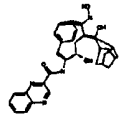
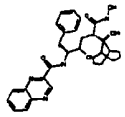
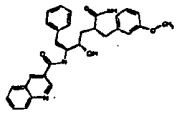
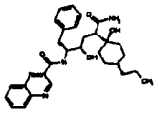
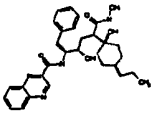
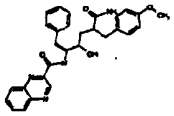
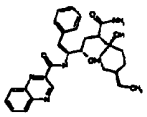
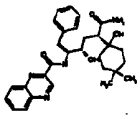
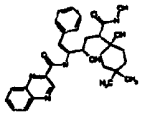
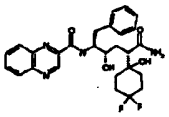
227		1.9	4.593
228		0.405	0.905
229		0.71	3.0865
230		0.61	4.836
231		4.35	0.911
232		0.535	0.8295
233		0.703333333	3.662
234		0.120666667	0.4325
235		0.127	0.117
236		1.65	6.1895
237		4.75	5.055
238		1.2	2.4235
239		7	20.7405

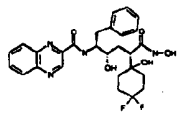
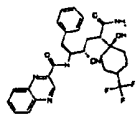
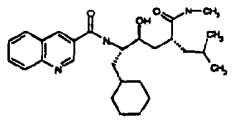
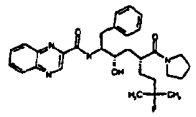
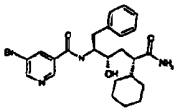
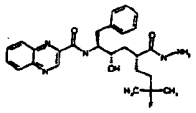
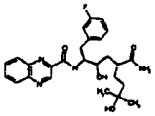
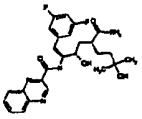
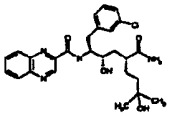
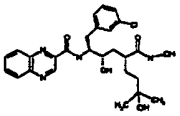
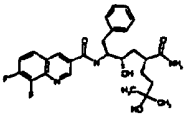
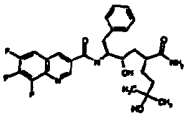
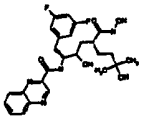
240		3.1		8.6044995
241		0.0215	0.043	0.02
242		5.45		9.614
244		0.0054		0.015
245		0.007	0.011	0.001
246		0.0605	0.13	0.059
247		0.215		0.3295
248		2.75		0.901
249		7.65		6.4385
250		4.85		6.044
251		9.9		10.471
252		0.175		0.078
253		6.2		6.109

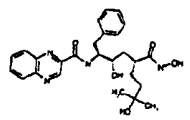
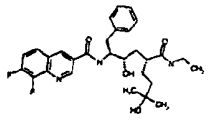
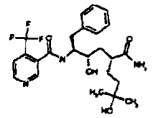
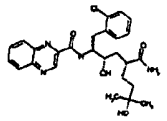
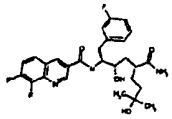
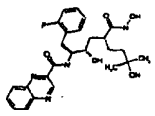
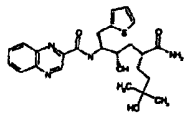
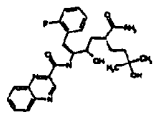
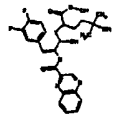
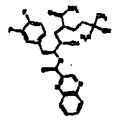
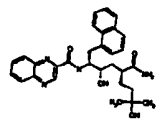
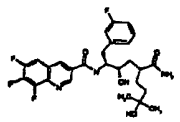
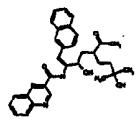
254		0.385	0.067
255		5.15	100
256		1.7	0.678
257		0.886666667	0.519
258		1.5	0.448
259		4.033333333	1.134
260		1.33	3.6165
261		0.0275	0.0595
262		0.22	0.0985
263		0.0305	0.0165
264		0.44	0.1865
265		0.93	0.335
266		14.5	2.23

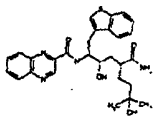
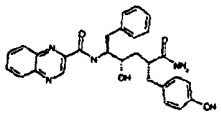
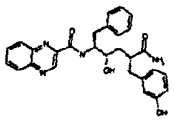
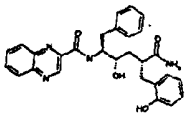
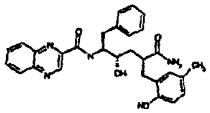
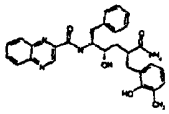
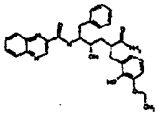
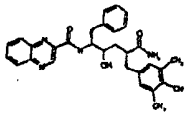
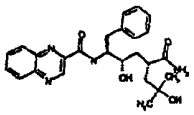
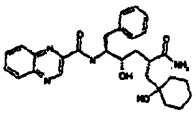
267		3.05	1.799
268		0.51	0.2675
269		0.535	0.253
270		2	3.9399995
272		3.85	10.0375
273		2.8	3.25475
274		0.19	0.46625
275		0.195	0.514
276		0.525	0.9635
277		0.975	1.8585
278		0.0545	0.1305
279		0.225	
280		0.53	0.204

281		0.825		0.8155
282		0.2		0.475
283		0.014933333	0.0165	0.007
284		7.9		25.0435
285		0.545		0.825
286		7.7		3.8355
287		8.25		6.322
288		0.093		0.0935
289		0.085		0.6375
290		0.0715		0.0545
291		0.051		0.134
292		0.31		0.245999995
293		0.33		0.2075

294		0.74		2.0645
295		2.7		3.0115
296		0.2835		0.2935
297		5.65		6.986
298		0.485		1.8925
299		0.295		0.138
300		0.745		2.244
301		2.4		2.9745
302		2.7		3.2084995
303		0.3		0.404
304		0.050333333		0.04
305		0.031		0.0375
306		0.068	0.077	0.056

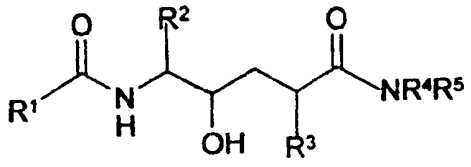
307		0.038	0.016	0.016
308		0.1185		17.0225
309		0.839051724	0.6255	2.283222233
310		0.736666667		2.32449995
311		0.185		0.338
312		0.00097	0.00061	0.007333333
314		0.065617647	0.0665	0.046444444
315		0.11		0.057
316		0.14		0.19499995
317		0.0525		0.21
318		1.1		6.419
319		1.1		7.4305
320		0.021	0.035	0.1585

321		1.8	5.7735
322		25	12.7964995
323		25	100
324		0.1	0.0795
325		1.3	0.682
326		0.33	0.416
327		2.2	5.4175
328		0.68	0.0525
329		2.3	39.5285
330		1.6	3.946
331		1.2	1.475
332		0.91	3.861
333		22	25.983

335		0.42	1.8145
336		1.1	4.257
337		0.21	0.846
338		7.5	6.0465
339		0.45	0.0675
340		0.071	0.6275
341		0.15	0.085
342		0.61	1.297
343		25	88.705
344		0.190333333	3.08775

Patentkrav

1. Forbindelse, karakterisert ved formelen



I

hvori R^1 er (C_2-C_9)heteroaryl valgt blant tetrahydrokinolyl, benzofuranyl, b enzo-tienyl, benzimidazolyl, benzotiazolyl, indolyl, pyrazinyl, pyridyl, dihydropyridyl, kinolyl, kinoksazinyl, pyrazolopyridyl, isokinolyl eller naftyl, eventuelt substituert med én eller flere substituenter uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, (C_1-C_6)alkyl, hydroksy, (C_1-C_6)alkoksy, eventuelt substituert med ett eller flere fluroatomer (fortrinnsvis ett til tre fluoratomer);

R^2 er fenyl-$(CH_2)_m$-, naftyl-$(CH_2)_m$-, (C_3-C_{10})cykloalkyl-$(CH_2)_m$-, (C_1-C_6)alkyl eller (C_2-C_9)heteroaryl-$(CH_2)_m$- hvor heteroaryl er valgt blant tienyl, tiozolyl eller benzotienyl, hvori m er et helt tall fra null til to, hvori hver av nevnte fenyl eller (C_3-C_{10})cykloalkyl i nevnte fenyl-$(CH_2)_m$-. (C_3-C_{10})cykloalkyl-$(CH_2)_m$-grupper kan eventuelt være substituert med én eller flere substituenter (fortrinnsvis én til tre substituenter uavhengig valgt fra hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkoksy, fenyl og benzyloksy;

R^3 er hydrogen, C_2-C_{10}alkenyl, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})cykloalkyl-$(CH_2)_n$, eventuelt substituert med C_1-C_6alkyl eller tetrahydrotiopyranyl substituert tetrahydropyranyl-$(CH_2)_n$-, pyridyl-$(CH_2)_n$-, C_2-C_{10}cykloalkenyl-$(CH_2)_n$-, indanyl-$(CH_2)_n$- eller fenyl-$(CH_2)_n$-; hvori n er et helt tall fra null til tre;

hvori nevnte R^3 (C_1-C_{10})alkylgruppe eventuelt kan være substituert med én eller flere substituenter (fortrinnsvis fra én til tre substituenter) uavhengig valgt fra hydrogen, halogen, (C_1-C_6)alkyl eventuelt substituert med ett eller flere fluoratomer, hydroksy og (C_1-C_6)-alkoksy, fenoksy eller C_3-C_{10}cykloalkoksy;

hvori (C_3-C_{10})cykloalkylresten i nevnte R^3 (C_3-C_{10})cykloalkyl-$(CH_2)_n$-gruppe, eventuelt kan være substituert med én til tre substituenter uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, (C_1-C_6)alkyl og hydroksy; og

hvori nevnte fenylrest i nevnte R^3 fenyl-$(CH_2)_n$-gruppe er eventuelt substituert med fenyl, hvori nevnte fenyl eventuelt kan være substituert med fra én til tre substituenter uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen,

(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoksy, eventuelt substituert med ett eller flere fluoratomer;

eller R^3 og karbonatomet hvortil den er knyttet, danner en indanylgruppe, og

R^4 er hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, hydroksy, (C_1-C_6)alkoksy, C_3-C_6alkinyl, hydroksy-(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_{10})cykloalkyl-$(CH_2)_p$-, -$(CH_2)_p$-, (C_2-C_9)heteroaryl-$(CH_2)_p$- hvor heteroaryl er valgt blant pyridyl, tienyl, pyrrolyl, inolyl, furanyl eller benzimidazolyl, fenyl-$(CH_2)_p$-, hvori p er et helt tall fra null til to; hvori nevnte (C_2-C_9)heteroaryl- og fenylgrupper i nevnte (C_2-C_9)heteroaryl-$(CH_2)_p$- eller fenyl-$(CH_2)_p$- eventuelt kan være substituert på hvert av ringatomene som er i stand til å bære en ytterligere binding med en substituent valgt fra gruppen bestående av hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, hydroksy, (C_1-C_6)alkoksy, og hvori nevnte C_3-C_{10}cykloalkyl$(CH_2)_p$- gruppe eventuelt kan være substituert med halogen, hydroksy, C_1-C_6alkyl eller CF_3;

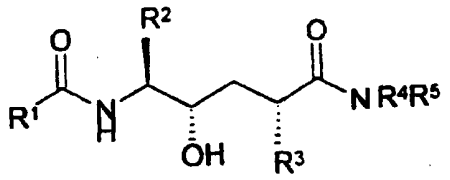
eller R^4 og R^5 danner sammen med nitrogenatomet de er knyttet til, danner en piperazin-, piperidin-, morfolin- eller pyrrolidin-ring som eventuelt kan være substituert, fortrinnsvis fra null til to substituenter, med en substituent valgt fra gruppen bestående av hydrogen, (C_1-C_6)alkyl eller hydroksy-(C_1-C_6)alkyl;

R^5 er hydrogen, (C_1-C_6)alkyl eller amino;

med det forbehold at når én av R^4 eller R^5 er hydrogen, og den andre av R^4 eller R^5 er (C_1-C_6)alkyl, R^2 er (C_3-C_{10})cykloalkyl eller isopropyl, og R^3 er (C_3-C_5)-alkyl, fenyl, metylvinyl, dimetylvinyl, halogenvinyl, hydroksy(C_1-C_3)- alkyl, da må R^1 være forskjellig fra indol-5-yl, 4-hydroksykinolin-3-yl, 2-hydroksykinoksalin-3-yl eller eventuelt substituert indol-2 eller 3-yl;

og de farmasøytisk akseptable salter av slike forbindelser.

2. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at nevnte forbindelse med formel I har den nøyaktige stereokjemi vist i formelen



Ia

hvori R^1, R^2, R^3, R^4 og R^5 er som beskrevet i krav 1.

3. Forbindelse ifølge krav 1 og 2, karakterisert ved at R^1 eventuelt er substituert pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, kinolyl, pyridinyl, 6,7-dihydro-5H-[1]-pyrindinyl, benzotiazolyl, indolyl, pyrazinyl, benzoimidazolyl, benzofuranyl, benzo-[b]tiofenyl, naftalenyl, kinoksalinyl, iso-kinolinyl, 5,6,7,8-tetrahydro-kinolin-3-yl eller kinolinyl.

4. Forbindelse ifølge krav 1 og 2, karakterisert ved at R^1 eventuelt er substituert pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl, kinolin-4-yl, pyridin-2-yl, 6,7-dihydro-5H-[1]-pyrindin-3-yl, benzotiazol-2-yl, indol-2-yl, pyrazin-2-yl, benzoimidazol-2-yl, benzofuran-2-yl, benzo[b]tiofen-2-yl, naftalen-2-yl, kinoksalin-2-yl, kinoksalin-6-yl, isokinolin-1-yl, isokinolin-3-yl, isokinolin-4-yl, 5,6,7,8-tetrahydro-kinolin-3-yl, kinolin-2-yl, kinolin-3-yl, kinolin-4-yl eller kinolin-6-yl.

5. Forbindelse ifølge krav 1 og 2, karakterisert ved at R^1 eventuelt er substituert kinoksalin-2-yl, kinoksalin-6-yl, kinolin-2-yl, kinolin-3-yl, kinolin-4-yl eller kinolin-6-yl.

6. Forbindelse ifølge krav 1-5, karakterisert ved at R^2 eventuelt er substituert benzyl.

7. Forbindelse ifølge krav 1, 2, 4 og 5, karakterisert ved at R^3 er eventuelt substituert $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl eller $(C_3\text{-}C_{10})$cykloalkyl-$(CH_2)_n$-.

8. Forbindelse ifølge krav 1, 2, 4 og 5, karakterisert ved at R^3 er eventuelt substituert n-butyl, t-butyl, 2-metyl-propyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, n-pentyl, 2-metyl-pentyl, cyklopentyl, cyklo-heksyl, 2-metylcykloheksyl eller cykloheksylmetyl.

9. Forbindelse ifølge krav 1, 2 og 8, karakterisert ved at R^3 er substituert med fluor eller hydroksy.

10. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at R^3 er 4,4-difluor-cykloheksyl-metyl, 2-fluor-2-metyl-butyl, isobutyl eller 1-hydroksycykloheksyl.

11. Forbindelse ifølge krav 2, 4, 5 og 6, karakterisert ved at R^3 er 4,4-difluorcykloheksylmetyl, 2-fluor-2-metyl-butyl, 2-metylpropyl, 2-hydroksy-2-metylbutyl, 2-hydroksy-2-metylpropyl eller 1-hydroksycyklohekyl.

12. Forbindelse ifølge krav 1, 4, 5 og 8, karakterisert ved at R^4 er uavhengig valgt fra hydrogen, hydroksy, amino, metyl eller etyl.

13. Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte forbindelse er:

7,8-kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-metyl-karbamoyloktyl)amid;

8-fluor-kinolin-3-karboksylsyre-1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-oktyl)amid;

kinoksalin-2-karboksylsyre-[4(R)-karbamoyl-7-fluor-1-(3(S)-fluor-benzyl)-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl]amid;

kinoksalin-2-karboksylsyre-[4(R)-karbamoyl-1-(2(S)-fluor-benzyl)-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl]amid;

kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-4(S)-(2,6-dimetyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-2(S)-hydroksy-butyl]amid;

kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid;

kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-5-cykloheksyl-2(S)-hydroksy-4(R)-metylkarbamoyl-pentyl)amid;

kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-cykloheksylmetyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-4(R)-metylkarbamoyl-oktyl)amid;

kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-2(S)-hydroksy-4(S)-hydroksy-karbamoyl-4-(1-hydroksy-4-metyl-cykloheksyl)butyl]amid;

kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(S)-(4,4-difluor-1-hydroksy-cyklo-heksyl)-2(S)-hydroksy-4-hydroksykarbamoyl-butyl]amid;

kinoksalin-2-karboksylsyre-[1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-4(S)-(4,4-difluor-cykloheksyl)-2(S)-hydroksy-butyl]amid;

kinolin-3-karboksylsyre-(1(S)-benzyl-4(S)-karbamoyl-4-cykloheksyl-2(S)-hydroksy-butyl)amid;

kinoksalin-2-karboksylsyre-(4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-1(S)-tiofen-2-ylmetyl-oktyl)amid;

kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-7-klor-2(S)-hydroksy-okt-6-enyl)amid;

kinoksalin-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-2-fenyl-pentyl)amid;

N-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)-5,6-diklor-nikotinamid;

kinoksalin-2-karboksylsyre-(4(R)-karbamoyl-2(S)-hydroksy-7-metyl-1(S)-tiazol-4(R)-ylmetyl-oktyl)amid;

benzotiazol-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid; eller

benzofuran-2-karboksylsyre-1(S)-benzyl-4(R)-karbamoyl-7-fluor-2(S)-hydroksy-7-metyl-oktyl)amid.

14. Farmasøytisk blanding for behandling eller forebygging av en forstyrrelse eller tilstand valgt fra autoimmune sykdommer, akutte og kroniske inflammasjons-tilstander, allergiske tilstander, infeksjon i forbindelse med inflammasjon, viral, transplantasjonsvevavvisning, aterosklerose, restenose, HIV-infeksjon, og granulomatøs hos et pattedyr, karakterisert ved at den omfatter en forbindelse ifølge krav 1 som er effektiv ved behandling eller forebygging av en slik forstyrrelse eller tilstand og en farmasøytisk akseptabelt bærer.

15. Farmasøytisk blanding for behandling eller forebygging av en forstyrrelse eller tilstand som kan behandles eller forebygges ved inhibering av MIP-1α-binding til reseptoren CCR1 hos et pattedyr, karakterisert ved at den omfatter en mengde av en forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som er effektiv ved behandling eller forebygging av en slik forstyrrelse eller tilstand og en farmasøytisk akseptabelt bærer.

16. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 til 13 til fremstilling av en farmasøytisk blanding for behandling eller forebygging av en forstyrrelse eller tilstand valgt fra autoimmune sykdommer, akutte og kroniske inflammasjons-tilstander, allergiske tilstander, infeksjon i forbindelse med inflammasjon, viral, transplantasjonsvevavvisning, aterosklerose, restenose, HIV-infeksjon, og granulomatøs hos et pattedyr.

17. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 til 13 til fremstilling av en farmasøytisk blanding for behandling eller forebygging av en forstyrrelse eller tilstand som kan behandles eller forebygges ved antagonisering av CCR1-reseptoren hos et pattedyr.

18. Farmasøytisk blanding for behandling eller forebygging av en forstyrrelse eller tilstand valgt fra autoimmune sykdommer, akutte og kroniske inflammasjons-tilstander, allergiske tilstander, infeksjon i forbindelse med inflammasjon, viral, transplantasjonsvevavvisning, aterosklerose, restenose, HIV-infeksjon, og granulomatøs hos et pattedyr, k a r a k t e r i s e r t v e d en CCR1-reseptor-antagoniserende effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

19. Farmasøytisk blanding for behandling eller forebygging av en forstyrrelse eller tilstand som kan behandles eller forebygges ved antagonisering av CCR1-reseptoren hos et pattedyr, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter en CCR1-reseptorantagoniserende mengde av en forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer.