



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 313194

(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 D 295/125, 207/12, 401/12, 403/12,
A 61 K 31/40

Patentstyret

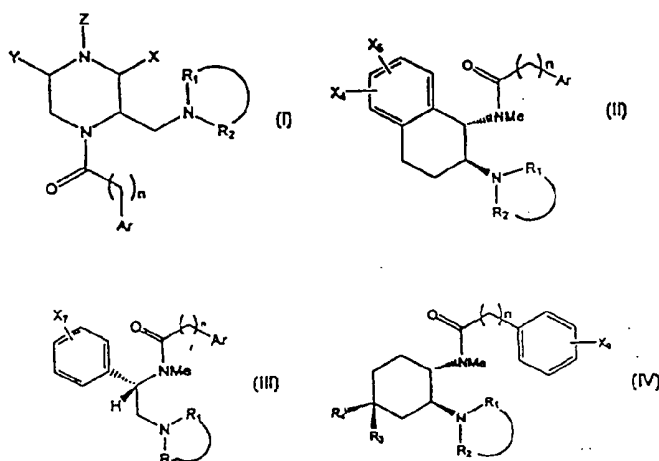
(21) Søknadsnr	19984107	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1997.03.01, PCT/US97/03353
(22) Inng. dag	1998.09.07	(85) Videreføringsdag	1998.09.07
(24) Løpedag	1997.03.01	(30) Prioritet	1996.03.08, US, 612680
(41) Alm. tilgj.	1998.11.09		1997.02.05, US, 796078
(45) Meddelt dato	2002.08.26		

(71) Patenthaver Adolor Corp, 620 Pennsylvania Drive, Exton, PA 19341, US
(72) Oppfinner Lawrence L. Kruse, Haddonfield, NJ, US
An-Chic Chang, Phoenixville, PA, US
Diane L. Dehaven-Hudkins, Chester Springs, PA, US
John J. Farrar, Chester Springs, PA, US
Forrest Gaul, Glen Moore, PA, US
Michael Anthony Marella, Exton, PA, US
Alan L. Maycock, Malvern, PA, US
Wie Yuan Zhang, Collegeville, PA, US
Virendra Kumar, Paoli, PA, US
(74) Fullmektig Bryn & Aarflot AS, 0104 Oslo

(54) Benevnelse **Kappa-agonist-forbindelser, anvendelse derav, samt farmasøytiske preparater**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag



BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

1. Oppfinnelsens område

Foreliggende oppfinnelse angår kappa-agonist-forbindelser, anvendelse derav, samt farmasøytiske preparater.

2. Rapportert utvikling

Opium og dens derivater er kraftige smertestillende midler som også har andre farmakologiske effekter og utøver sin virkning ved interaksjon med høy-affinitets-reseptorer.

Det er vist av forskere at det er minst tre vesentlige opioid-reseptor-typer i sentralnervesystemet (nedenfor CNS) og i det perifere. Disse reseptorer, kjent som my (μ), delta (δ) og kappa (κ), har distinkte farmakologiske profiler, anatomisk fordeling og funksjoner. [Se for eksempel: Wood, P.L., Neuropharmacology, 21, 487-497, 1982; Simon, E. J., Med. Res. Rev., 11, 357-374, 1991; Lutz et al, J. Recept. Res. 12, 267-286; og Mansour et al, Opioid I, ed. Herz, A. (Springer, Berlin) s. 79-106, 1993.] δ -reseptorer er rikelige i CNS og medierer analgesi, gastrointestinal motilitet og forskjellige hormonelle funksjoner. μ -reseptorer binder morfin-lignende medikamenter og medierer opiat-fenomenet forbundet med morfin, omfattende analgesi, opiat-avhengighet, kardiovaskulære og respiratoriske funksjoner og mange nevroendokrine effekter.

κ -reseptorer har en bred utbredelse i CNS og medierer et spekter av funksjoner omfattende modulering av drikking, vann-blanse, mat-opptak, tarm-motilitet, temperatur-kontroll og forskjellige endokrine funksjoner. De fremkaller også analgesi. [Se for eksempel: Leander et al, J. Pharmacol. Exp. Ther. 234, 463-469, 1985; Morley et al, Peptides 4, 797-800, 1983; Manzanares et al, Neuroendocrinology 52, 200-205, 1990; og lyengar et al, J. Pharmacol. Exp. Ther, 238, 429-436, 1986.]

De fleste klinisk anvendte opioid-analgetika så som morfin og kodein virker som μ -reseptor-agonister. Disse opioidene har velkjente, uønskede og potensielt farlige, vanedannende bivirkninger. Forbindelser som er κ -reseptor-agonister virker som smertestillende midler gjennom interaksjon med κ -opioid-reseptorer. Fordelen med disse agonister fremfor de klassiske μ -reseptor-agonister, så som

morfin, ligger i deres evne til å frembringe analgesi uten å ha morfin-lignende effekter og tilbøyelighet til tilvenning.

Et stort antall klasser av forbindelser som virker som agonister ved κ -opioid-reseptorer er beskrevet i litteraturen, omfattende de følgende illustrative klasser av forbindelser.

U.S. patent nr. 4,065,573 beskriver 4-amino-4-fenylcykloheksan-ketal-forbindelser som har analgetisk aktivitet.

U.S. patent nr. 4,212,878 beskriver fenylacetamid-derivater som har analgetiske egenskaper og reduserte fysiske avhengighets-egenskaper, i forhold til morfin og metadon.

U.S. patent nr. 4,145,435 beskriver N-(2-amino-cykloalifatisk)-fenylacetamid-forbindelser som har analgetisk aktivitet og narkotisk antagonist-aktivitet.

U.S. patent nr. 4,098,904 beskriver N-(2-amino-cykloalifatisk)-benzoamider og -naftamider nyttige for lindring av smerte.

U.S. patent nr. 4,359,476 beskriver substituerte cykloalkan-amider som er nyttige som analgetika og som har liten tilbøyelighet for misbruk.

U.S. Patent No. 4,438,130 beskriver 1-oksa-, aza- og tia-spirocykliske forbindelser som har analgetisk aktivitet, liten ulempe med fysisk avhengighet og misbruk og lite dysfori-fremkallende egenskaper.

U.S. patent nr. 4,663,343 beskriver substituerte naftalenyloksy-1,2-diaminocykloheksyl-amider som analgetika.

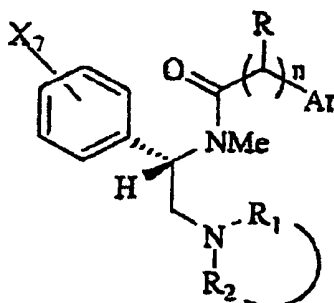
U.S. patent nr. 4,906,655 beskriver 1,2-cykloheksylaminoaryl-amider som har høy kappa-opioid affinitet, selektivitet og styrke og er nyttige som analgetika, diuretika, anti-inflammatoriske og psykoterapeutiske midler.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

Ved forbindelses-aspektet tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en forbindelse med formelen III eller et farmasøytisk godtagbart salt derav.

Foreliggende oppfinnelse vedrører følgelig forbindelse med formel III eller et farmasøytisk godtagbart salt derav, kjennetegnet ved formelen

3



III

hvor $n=1-3$;

R er H eller C_1-C_3 alkyl;

R_1 og R_2 er sammen $-(CH_2)_4-$ eller $-CH_2CH(OH)CH_2)_2-$;

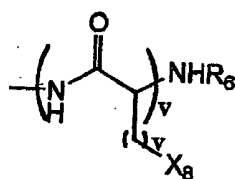
Ar er usubstituert eller mono- eller di-substituert fenyl hvor nevnte substituent er valgt fra gruppen bestående av NO_2 , OH, $NHPO(O-C_1-C_6alkyl)_2$, $NH(SO_2C_1-C_6alkyl)$, $N(SO_2C_1-C_6alkyl)_2$, $NH(C(=O)-O-C_1-C_6alkyl)$, halogen, $O-C_1-C_6alkyl$,

$SO_2C_1-C_6alkyl$, CF_3 , amino og C_1-C_6alkyl ; naftyl; difenylmetyl; difenyl;

difenylamino; pyridyl; eller indolyl eventuelt substituert med benzoyl som igjen eventuelt er substituert med halogen og C_1-C_6alkyl ;

X_7 er $NHPO(O-C_1-C_6alkyl)_2$, $N(SO_2C_1-C_6alkyl)_2$, NO_2 eller NH_2 ; eller

X_7 er



R_6 er H;

X_8 er CO_2H ; og

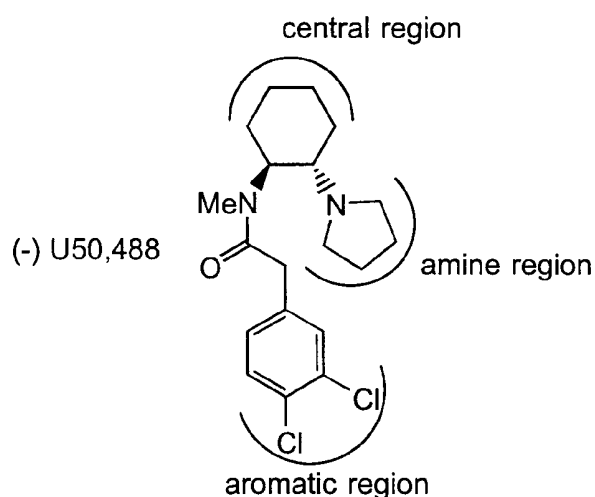
$v = 1-4$.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

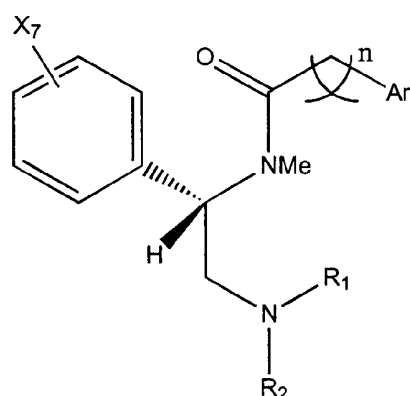
Perifert virkende κ -agonister kan fremstilles ved binding av polare grupper til ikke-peptide κ -opioid reseptor-selektive agonister, så som arylacetamider. Ved konstruksjon av de perifert virkende ligander, kan innføring av de polare grupper resultere i enten retensjon eller forsterkning av antinociceptiv styrke og selektivitet og kan også øke polariteten til liganden tilstrekkelig til å redusere eller eliminere

CNS-penetrering gjennom blod-hjerne-barrieren (BBB). Således er identiteten og stillingen av polare grupper viktig.

Ved anvendelse av det prototypiske arylacetamid, U50,488, som et eksempel kan arylacetamid-"pharmacophore" deles i i tre regioner: den aromatiske region, den sentrale region og amin-regionen. Alle tre regioner representerer potensielle stillinger for binding av polare grupper.



Forbindelsene med formel III ifølge foreliggende oppfinnelse blir fremstilt ved substituerig av den sentrale fenyling med polare grupper.



hvor Ar, R₁, R₂, X₇, og n er som definert i formel III

15

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre forbindelse kjennetegnet ved at den er valgt fra gruppen bestående av:

- 2-(3,4-diklorfenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-[N-(S-asparaginsyre-a-amid-S-asparaginsyre-a-amido)-3-aminofenyl]-2-(1-pyrrolidiny]etyl]acetamid;
- 2-(3,4-diklorfenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-[N-(bis-metylsulfonamido)-3-aminofenyl]-2-(1-pyrrolidiny]etyl]acetamid;
- 5 2-(2-nitrofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(3-nitrofenyl)-2-(1-pyrrolidiny]etyl]acetamid;
- 2-(2-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(3-aminofenyl)-2-(1-pyrrolidiny]etyl]acetamid;
- 2-(N-dietyl-fosforamidat-2-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(N-dietyl-fosforamidat-3-aminofenyl)-2-(1-pyrrolidiny]etyl]acetamid;
- 2-(N-bis-sulfonamido-2-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(N-bis-sulfonamido-3-amino-fenyl)-2-(1-pyrrolidiny]etyl]acetamid;
- 10 2-(2-nitro-4,5-diklorfenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(3-nitrofenyl)-2-(1-pyrrolidiny]-etyl]acetamid;
- 2-(4-metylsulfonylfenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(3-nitrofenyl)-2-(1-pyrrolidiny]etyl]acetamid;
- 15 2-(N-butyloksykarbonyl-4-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(3-nitrofenyl)-2-(1-pyrrolidiny]-etyl]acetamid;
- 2-(4-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(3-nitrofenyl)-2-(1-pyrrolidiny]etyl]acetamid;
- 2-(N-bis-sulfonamido-4-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(3-nitrofenyl)-2-(1-pyrrolidiny]-etyl]acetamid;
- 20 2-(N-bis-sulfonamido-4-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(3-aminofenyl)-2-(1-pyrrolidiny]-etyl]acetamid;
- 2-(N-bis-sulfonamido-4-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(N-dietyl-fosforamidat-3-amino-fenyl)-2-(1-pyrrolidiny]etyl]acetamid;
- 2-(2-nitrofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-[1-(3S)-(3-hidroksypyrrolidiny]]-etyl]acetamid;
- 25 2-(2-nitro-4,5-diklorfenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-[1-(3S)-(3-hidroksypyrrolidiny]]-etyl]acetamid;
- 2-(4-metylsulfonylfenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-[1-(3S)-(3-hidroksypyrrolidiny]]-etyl]acetamid;
- 30 2-(2-nitro-4-trifluormetylfenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-[1-(3S)-(3-hidroksypyrrolidiny]]etyl]acetamid;
- 2-(2-amino-4-trifluormetylfenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-[1-(3S)-(3-hidroksypyrrolidiny]]etyl]acetamid;
- 2,2-difenyl-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny]etyl]acetamid;

- N',N'-difenyl-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]urinstoff;
 2-(2-nitrofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid;
 2-(2-nitro- 4,5-diklorfenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid;
 2-(4-metylsulfonylphenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid;
 5 2-(2-metoksyfenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid;
 2-(3-indolyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid;
 2-(α,α,α -trifluor-p-tolyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid;
 2-(2-nitro- α,α,α -trifluoro-4-tolyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid;
 10 2-(1-[4-klorbenzoyl]-5-metoksy-2-metylindol)-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]-acetamid;
 2-(4-nitrofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid;
 2-(3-nitrofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid;
 2-(2-pyridyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid;
 15 2-(3-pyridyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid;
 2-(+)-6-metoksy-a-metyl-2-naftalen)-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid;
 2-(α,α,α -trifluor-3-tolyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid;
 2-(4-pyridyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid;
 20 2-(α,α,α -trifluor-2-tolyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid;
 2-((S)-(+)-4-isobutyl-a-metylphenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]-acetamid;
 2-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid;
 2-(2-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid;
 25 2-(2-N,N-dimetylsulfonamido-2-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid;
 2-(N-metylsulfonamido-2-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]-acetamid;
 2-(2-amino-4,5-diklorfenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid;
 30 2-(N,N-dimetylsulfonamido-2-amino-4,5-diklorfenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid;
 2-(2-amino- α,α,α -trifluor-4-tolyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]-acetamid;

2-(2-N,N-dimetylsulfonamido-2-amino- α,α,α -trifluor-4-tolyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]acetamid;

2-(N-metylsulfonamido-2-amino- α,α,α -trifluoro-4-tolyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]acetamid;

5 2-(2-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]acetamid;

2-(4-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]acetamid;

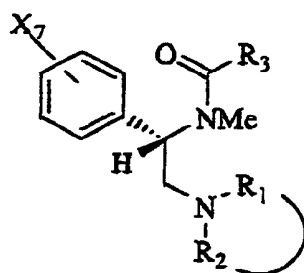
2-(N,N-dimetylsulfonamido-3-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]acetamid;

10 2-(N,N-dimetylsulfonamido-4-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]-acetamid;

2-(2-hydroksyfenyl)-N-metyl-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]-acetamid; og

N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroksypyrrolidin-1-yl)etyl]-3,4,5-trimetoksyenyl-acetamid.

15 Det er videre beskrevet forbindelse, kjennetegnet ved at den har formel III eller et farmasøytisk godtagbart salt derav



hvor

R₁ og R₂ er sammen -CH₂-CH(X₁)(CH₂)₂-, hvor X₁ er H eller OH;

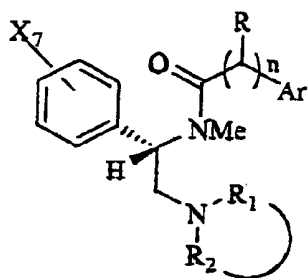
20 X₇ er valgt fra H, NO₂, -NH₂, halogen, -NH-a-D-Asp, -NH-a-L-Asp, -NH-a-L-(Asp)₂, -NH-b-L-Asp, -H-g-D-Glu, N(SO₂Me)₂ og NHPO₃Et₂; og

R₃ er Y-(Ph)₂, -(CH₂)_n-Ar, eller CH(CH₃)-Ar, hvori

Y er N, CH-, eller CH(CH₂)-, n er 1 eller 2, og Ar er usubstituert eller mono-, di-, eller tri-substituert fenyl hvor nevnte substituent er valgt fra gruppen bestående

25 av halogen, -NO₂, -CF₃, -SO₂CH₃, NH₂, -N(SO₂CH₃)₂, NH(Boc), NHSO₂CH₃, OH, NHPO₃Et₂, OCH₃, og C₁-C₄alkyl; difenylmetyl; difenylamino; naftyl; pyridyl; eller indolyl eventuelt substituert med -C(O)PhCl og C₁-C₄alkyl.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre forbindelse med formel III eller et farmasøytisk godtagbart salt derav ifølge krav 1, kjennetegnet ved formelen:



hvor

5 $n=1-3$,

R er H eller C_1-C_3 alkyl;

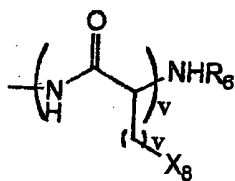
R_1 og R_2 er sammen $-(CH_2)_4-$ eller $-CH_2CH(OH)(CH_2)_2-$;

Ar er usubstituert eller mono- eller di-substituert fenyl hvor nevnte substituent er valgt fra gruppen bestående av NO_2 , OH, $NHPO_3Et_2$,

10 $NHSCO_2CH_3$, $N(SO_2(CH_3)_2)$, $NH(Boc)$, halogen, OCH_3 , SO_2CH_3 , CF_3 , NH_2 , eller C_1-C_6 alkyl; naftyl; difenylmetyl; difenyl; difenylamino; pyridyl; eller indolyl eventuelt substituert med benzolyl som igjen eventuelt er substituert med halogen og C_1-C_4 alkyl;

X_7 er $NHPO_3Et_2$, $N(SO_2CH_3)_2$, SO_2CH_3 , NO_2 eller NH_2 ; eller

15 X_7 er



R_6 er H;

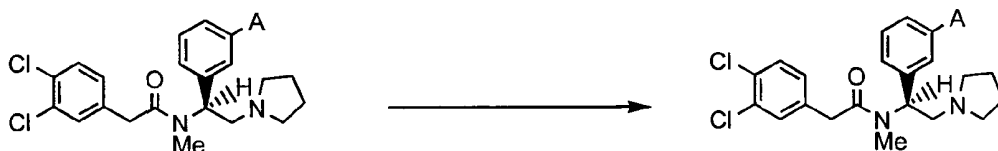
X_8 er CO_2H ; og $v = 1-4$.

Forbindelsen kan ha ett eller flere asymmetriske karbonatomer. Rene
20 stereokjemisk isomere former av forbindelsene ovenfor kan oppnås og diastereo-
isomerer isoleres ved fysiske separeringsmetoder omfattende, men ikke begrenset
til krystallisering og kromatografiske metoder. Cis- og trans- diastereomere
racemater kan videre spaltes i deres isomerer. Når de er separert, kan aktive
isomerer identifiseres ved deres aktivitet. Slik rensning er imidlertid ikke
25 nødvendig for fremstilling av preparatene eller utførelse av metodene her.

Som anvendt her omfatter forbindelsene her også farmasøytisk godtagbare salter, syrer og estere derav, stereoisomerer og også metabolitter eller prodrug derav som har aktivitet som analgetika men ikke forårsaker særlige CNS- effekter når de blir administrert eller anvendt. Metabolitter omfatter en hvilken som helst forbindelse som blir produsert etter administrering av forbindelsen og metabolisme av denne.

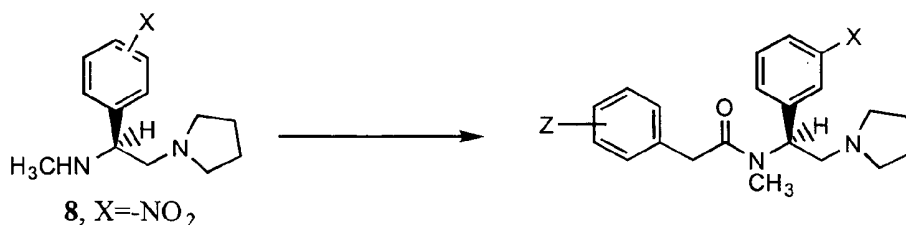
Forbindelser med formel III

Forbindelser som har de følgende strukturer ble fremstilt.



- 1, ADL-01-0007-3, A= -NH_2
- 2, ADL-03-1066, A=(R)- $\text{NHC(O)CH}_2\text{CH}_2\text{CH(NH}_2\text{)(CO}_2\text{H)}$
- 3, ADL-01-0006-5, A=(S)- $\text{NHC(O)CH}_2\text{CH(NH}_2\text{)(CO}_2\text{H)}$
- 4, ADL-01-0008-1, A=(R)- $\text{NHC(O)CH(NH}_2\text{)(CH}_2\text{CO}_2\text{H)}$
- 5, ADL-01-0009-9, A=(S)- $\text{NHC(O)CH(NH}_2\text{)(CH}_2\text{CO}_2\text{H)}$
- 6, ADL-01-0010-7, A=(S,S)- $\text{NHC(O)CH(CH}_2\text{CO}_2\text{H)NHC(O)CH(CH}_2\text{CO}_2\text{H)(NH}_2\text{)}$
- 7, ADL-01-0011-5, A= $\text{-N(SO}_2\text{Me)}_2$

Forbindelser 1-5 ble fremstilt ved metoden beskrevet i Chang, A.-C.. Ph.D. Thesis, University of Minnesota-Twin Cities, 1995.



- 9, ADL-01-0113-9, X=-NH₂, Z=2-NH₂
 10, ADL-01-0115-4, X=-NO₂, Z=2-NO₂
 11, ADL-01-0124-6, X=-NHPO₃Et₂, Z=2-NHPO₃Et₂
 12, ADL-01-0126-1, X=-N(SO₂Me)₂, Z=2-N(SO₂Me)₂
 13, ADL-01-0128-7, X=-NO₂, Z=2-NO₂-4,5-Cl₂
 14, ADL-01-0129-5, X=-NO₂, Z=4-methylsulfonyl
 15, ADL-01-0132-9, X=-NO₂, Z=4-NH₂
 16, ADL-01-0133-7, X=-NO₂, Z=4-N(SO₂Me)₂
 17, ADL-01-0136-0, X=-NH₂, Z=4-N(SO₂Me)₂
 18, ADL-01-0138-6, X=-NO₂, Z=4-NHBoc
 19, ADL-01-0139-4, X=-NHPO₃Et₂, Z=4-N(SO₂Me)₂

Forbindelser 9-19 ble fremstilt fra de passende aryldiksyder via DCC/pyr-
 kobling, fulgt av reduksjon, avbeskyttelse og/eller derivatisering via kjent kjemi.

Mellomprodukt 8 ble fremstilt via metoden beskrevet i Chang, A.-C.. Ph.D. Thesis,

University of Minnesota-Twin Cities, 1995.

Eksempel 1

2-(3,4-diklorfenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-[N-(S-asparaginsyre-a-amid-S- asparaginsyre-a-amido)-3-aminofenyl]-2-[1-pyrrolidinyl]etyl}acetamid

(6, ADL-01-0010-7)

Med omrøring i is-H₂O under N₂ ble 1,3-dicykloheksylkarbodiimid (DCC, 0,353 g, 1,711 mmol) og tørr CH₂Cl₂ (2 ml) satt til en blanding av 5-t-butylester (0,311 g, 0,538 mmol), N-Boc-L-asparaginsyre-b-t-butylester (0,495 g, 1,711 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (HOBT, 0,232 g, 1,717 mmol) i tørr CH₂Cl₂ (8 ml). Etter 5 min. ble blandingen omrørt ved 25 °C under N₂ natten over før H₂O (1 ml) ble tilsatt og blandingen ble filtrert gjennom celite. 1,3-dicykloheksylurinstoffet (DCU) ble vasket med CH₂Cl₂ (18 ml). Filtratet ble fordelt mellom mettet NaHCO₃ og CH₂Cl₂, som ble tørret (Na₂SO₄), filtrert gjennom celite og inndampet. Etter "flash" kolonnekromatografi under eluering med CH₂Cl₂:2% NH₃:2% MeOH ble det beskyttede mellomprodukt (0,411 g, 90%) oppløst i 3N HCl (4 ml), AcOH (4 ml) med anisol (2 dråper) og omrørt ved 25 °C natten over. Blandingene ble deretter inndampet til tørrhet og inndampning fra iPrOH ga deretter ADL-01-0010-7:

^1H NMR (HCl-salt, DMSO- d_6) δ 2,0 (br s, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2,9 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 6,1 (br m, 1H, $-\text{CH}-$). MS (FAB) m/z 636. Anal. (C, H, N) $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_7\text{Cl}_2 \cdot 1,5 \text{HCl} \cdot 0,25 \text{iPrOH}$.

5 Eksempel 2

2-(3,4-diklorfenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-[N-(bis-metylsulfonamido)-3-aminofenyl]-2-[1-pyrrolidiny]etyl]acetamid (7, ADL-01-0011-5)

Med omrøring ved 25 °C ble en oppløsning av metansulfonylchlorid (MsCl, 0,25 ml, 3,2 mmol) i tørr CH_2Cl_2 (0,75 ml) satt til en blanding av ADL-01-0007-3 (0,225 g, 0,554 mmol) og Et_3N (1 ml, 7 mmol) i tørr CH_2Cl_2 (4 ml) og blandingen ble omrørt ved 25 °C, utstyrt med et tørrerør. Etter 5 timer ble mer CH_2Cl_2 (6 ml), MsCl (0,5 ml) og Et_3N (2 ml) tilsatt, og blandingen ble omrørt ved 25 °C natten over før den ble fordelt mellom CH_2Cl_2 (50 ml) og mettet NaHCO_3 . Den vandige fraksjon ble ekstrahert med mer CH_2Cl_2 (25 ml) og den samlede organiske fraksjon ble tørret (Na_2SO_4), filtrert gjennom celite og inndampet. Acetonitril ble anvendt for azeotrop å fjerne Et_3N før produktet ble gravitets-kolonne-kromatografert to ganger under eluering med CH_2Cl_2 :2% NH_3 :2% MeOH. Det rene produktet ble deretter behandlet med 1,0 M HCl i Et_2O , hvilket ga 7·HCl (0,131 g, 39%, uoptimalisert): sm.p. (HCl-salt) 145 °C (dek.); ^1H NMR (fri base, CDCl_3) δ 1,7 (br s, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2,4-3,8 (kompleks, 8H, 4 $-\text{CH}_2-$), 2,7 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 3,37 (s, 6H, 2 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$), 6,1 (m, 1H, $-\text{CH}-$), 7,1-7,4 (kompleks, 7H, aromatisk). MS (FAB) m/z 562. Anal. (C, H, N) $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2\text{Cl}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,75 \text{H}_2\text{O}$.

Eksempel 3

25 2-(2-nitrofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(3-nitrofenyl)-2-(1-pyrrolidiny]etyl]acetamid (10, ADL-01-0115-4)

ADL-01-0115-4 ble fremstilt via den generelle DCC/pyr koblingsmetode fra 8 (1,4886 g, 5,97 mmol), 2-nitrofenyleddisyre (2,1619 g, 11,93 mmol), DCC (2,5402 g, 12,31 mmol) og pyridin (1,00 ml, 12,36 mmol). Råproduktet ble omdannet til HCl-saltet med Et_2O -HCl uten kromatografi og krystallisert fra MeOH- Et_2O . Den første porsjon ble omkrystallisert igjen fra MeOH- Et_2O , hvilket ga 10·HCl (1,3663 g, 51%): sm.p. (HCl-salt) 258-259 °C; ^1H NMR (HCl-salt, DMSO- d_6) δ 1,97 (br s, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2,91 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 3,11-4,45 (kompleks, 8H, 4 $-\text{CH}_2-$), 6,17 (m,

1H, -CH-), 7,51-8,25 (kompleks, 8H, aromatisk). MS (FAB) m/z 413. Anal. (C, H, N) C₂₁H₂₄N₄O₅·HCl⁰·0,25H₂O.

Eksempel 4

5 **2-(2-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(3-aminofenyl)-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]-acetamid (9, ADL-01-0113-9)**

Med omrøring ved 55 °C ble Raney-nikkel i små mengder satt til en blanding av **10** (0,9857 g, 2,3899 mmol) og hydrazinhydrat (55%, 2 ml) i EtOH (30 ml) inntil gass-utviklingen stanset etter omtrent 10 min. Blandingen ble deretter
 10 filtrert gjennom celite og Raney-nikkelet ble vasket med varm MeOH (100 ml). Filtratet ble inndampet og tørret i vakuum før residuet ble fordelt mellom mettet NaHCO₃ og CH₂Cl₂, som ble tørret (Na₂SO₄), filtrert gjennom celite og inndampet. Produktet ble gravitets-kolonne-kromatografert under eluering med CHCl₃:2% NH₃:2% MeOH før det ble omdannet til HCl-saltet med Et₂O-HCl, hvilket ga **9**·3HCl
 15 (0,3159 g, 29%, uoptimalisert): sm.p. (HCl-salt) 219-222 °C; ¹H NMR (HCl-salt, DMSO-d₆) δ1,98 (br s, 4H, -CH₂CH₂-), 2,87 (s, 3H, -NCH₃), 3,2-4,3 (kompleks, 8H, 4 -CH₂-), 6,1 (m, 1H, -CH-), 7,11-7,45 (kompleks, 8H, aromatisk). MS (FAB) m/z 353. Anal. (C, H, N) C₂₁H₂₈N₄O³·HCl⁰·0,25H₂O.

20 **Eksempel 5**

2-(N-dietyl-fosforamidat-2-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(N-dietyl fosforamidat-3-aminofenyl)-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]acetamid (11, ADL-01-0124-6)

Med omrøring i is-H₂O under N₂ ble dietyl-klorfosfat (0,53 ml, 3,67 mmol)
 25 satt til en blanding av **9** (0,2394 g, 0,6792 mmol) og NEt(iPr)₂ (0,77 ml, 4,40 mmol) i tørr THF (5 ml). Etter 10 min. ble blandingen omrørt ved 25 °C under N₂ i 3,5 dager før den ble fortynnet med CH₂Cl₂, inndampet og tørret i vakuum. Residuet ble fordelt mellom mettet NaHCO₃ og CH₂Cl₂. Den vandige fraksjon ble ekstrahert med mer CH₂Cl₂ og den samlede organiske fraksjon ble tørret (Na₂SO₄), filtrert
 30 gjennom celite og inndampet. Produktet ble kromatografert under eluering med CH₂Cl₂: 2% NH₃: 2% MeOH før det ble omdannet til HCl-saltet med 1,0 M HCl i Et₂O og krystallisert fra iPrOH-Et₂O, hvilket ga **11**·HCl (0,2364 g, 53%): sm.p. (HCl-salt) 184-186 °C;

^1H NMR (HCl-salt, DMSO- d_6) δ 1,2 (m, 12H, 4 -CH₃), 1,96 (br s, 4H, -CH₂CH₂-), 2,81 (s, 3H, -NCH₃), 3-4 (kompleks, 16H, 8 -CH₂-), 6,05 (m, 1H, -CH-), 6,7-7,3 (kompleks, 9H, aromatisk og 1 NH), 8,08 (d, J = 9,4 Hz, 1H, NHP). MS (FAB) m/z 625. Anal. (C, H, N) C₂₉H₄₆N₄O₇P₂·HCl.

5

Eksempel 6

2-(N-bis-sulfonamido-2-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(N-bis-sulfonamido-3-aminofenyl)-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid (12, ADL-01-0126-1)

Med omrøring ved 0 °C under N₂ ble MsCl (0,61 ml, 7,87 mmol) satt til en
 10 blanding av **9** (0,2774 g, 0,787 mmol) og Et₃N (2,2 ml, 15,7 mmol) i CH₂Cl₂ (8 ml).
 Etter 10-15 min. ble blandingen omrørt ved 25 °C under N₂ natten over før
 blandingen ble fordelt mellom mettet NaHCO₃ og CH₂Cl₂. Den vandige fraksjonen
 ble ekstrahert med mer CH₂Cl₂ og den samlede organiske fraksjon ble tørret
 (Na₂SO₄), filtrert gjennom celite og inndampet. Acetonitril ble tilsatt for azeotrop
 15 fjerning av Et₃N. Produktet ble "flash"-kolonne-kromatografert under eluering med
 CH₂Cl₂: 2% NH₃ før det ble omdannet til HCl-saltet med 1,0 M HCl i Et₂O, hvilket
 ga **12**·HCl (0,3564 g, 65%): sm.p. (HCl-salt) 180 °C; ^1H NMR (HCl-salt, DMSO- d_6)
 δ 2,0 (br s, 4H, -CH₂CH₂-), 2,76 (s, 3H, -NCH₃), 3-4,3 (kompleks, 8H, 4 -CH₂-),
 3,53 (s, 12 H, 4 -SO₂CH₃), 6,25 (m, 1H, -CH-), 7,3-7,6 (kompleks, 8H, aromatisk).
 20 MS (FAB) m/z 665. Anal. (C, H, N) C₂₅H₃₆N₄O₉S₄·HCl·MeOH.

Eksempel 7

2-(2-nitro-4,5-diklorfenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(3-nitrofenyl)-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid (13, ADL-01-0128-7)

ADL-01-0128-7 ble fremstilt via den generelle DCC/pyr koblingsmetode fra
 25 **8** (0,3690 g, 1,4801 mmol), 2-nitro-4,5-diklorfenyleddiksyre (0,7301 g, 2,920
 mmol), DCC (0,6213 g, 3,01 mmol) og pyridin (0,24 ml, 3,01 mmol). Råproduktet
 ble omdannet til HCl-saltet med Et₂O-HCl uten kromatografi og krystallisert fra
 MeOH, hvilket ga **13**·HCl (0,3232 g, 42%): sm.p. (HCl-salt) 165 °C (dek.); ^1H NMR
 30 (HCl-salt, DMSO- d_6) δ 2,0 (br s, 4H, -CH₂CH₂-), 2,93 (s, 3H, -NCH₃), 3,1-4,3
 (kompleks, 6H, 3 -CH₂-), 4,4 (s, 2H, benzyrisk metylen), 6,2 (m, 1H, -CH-), 7,7-7,8
 (m, 2H, aromatisk), 7,9 (s, 1H, aromatisk), 8,14 (s, 1H, aromatisk), 8,27 (d, J = 7,7

Hz, 1H, aromatisk), 8,43 (s, 1H, aromatisk). MS (FAB) m/z 481. Anal. (C, H, N) $C_{21}H_{22}N_4O_5Cl_2 \cdot HCl \cdot 0,5MeOH$.

Eksempel 8

5 **2-(4-metylsulfonylphenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(3-nitrofenyl)-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]-acetamid (14, ADL-01-0129-5)**

ADL-01-0129-5 ble fremstilt via den generelle DCC/pyr koblingsmetode fra **8** (0,5138 g, 2,061 mmol), 4-metylsulfonylfenyleddiksyre (0,8825 g, 4,119 mmol), DCC (0,8771 g, 4,251 mmol) og pyridin (0,34 ml, 4,245 mmol). Råproduktet ble
10 gravitets-kolonne-kromatografert under eluering med $CHCl_3$:2% NH_3 før det ble omdannet til HCl-saltet med 1,0 M HCl i Et_2O og krystallisert fra MeOH, hvilket ga **14**·HCl (0,4695 g, 47%): sm.p. (HCl-salt) 276-277 °C; 1H NMR (HCl-salt, DMSO- d_6) δ 2,0 (br s, 4H, $-CH_2CH_2-$), 2,92 (s, 3H, $-NCH_3$), 3,2 (s, 3H, $-SO_2CH_3$), 3,2-4,3 (kompleks, 8H, 4 $-CH_2-$), 6,25 (m, 1H, $-CH-$), 7,61 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H, aromatisk),
15 7,75 (m, 2H, aromatisk), 7,89 (d, $J = 7$ Hz, 2H, aromatisk), 8,12 (s, 1H, aromatisk), 8,25 (m, 1H, aromatisk). MS (FAB) m/z 446. Anal. (C, H, N) $C_{22}H_{27}N_3O_5S \cdot HCl$.

Eksempel 9

20 **2-(N-butyloksykarbonyl-4-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(3-nitrofenyl)-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]acetamid (18, ADL-01-0138-6)**

ADL-01-0138-6 ble fremstilt via den generelle DCC/pyr koblings-metode fra **8** (1,9948 g, 8,001 mmol), N-Boc-4-aminofenyleddiksyre (3,0589 g, 12,173 mmol), DCC (2,6602 g, 12,89 mmol) og pyridin (1,04 ml, 12,9 mmol). Råproduktet ble
gravitets-kolonne kromatografert under eluering med CH_2Cl_2 : 2% NH_3 : 1% MeOH
25 før det ble omdannet til HCl-saltet med 1,0 M HCl i Et_2O og krystallisert fra MeOH, hvilket ga **18**·HCl (0,4891 g, 12%, første porsjon): sm.p. (HCl-salt) 170 °C (dek.); 1H NMR (HCl-salt, DMSO- d_6) δ 1,49 (s, 9H, t-butyl), 2,01 (br s, 4H, $-CH_2CH_2-$), 2,83 (s, 3H, $-NCH_3$), 3,1-4,15 (kompleks, 8H, 4 $-CH_2-$), 6,27 (m, 1H, $-CH-$), 7,17 (d, $J = 8$ Hz, 2H, aromatisk), 7,39 (d, $J = 8$ Hz, 2H, aromatisk), 7,7 (m, 2H, aromatisk),
30 8,09 (s, 1H, aromatisk), 8,23 (d, $J = 6$ Hz, 1H, aromatisk), 9,3 (s, 1H, $-NHBoc$). MS (FAB) 483. Anal. (C, H, N) $C_{26}H_{34}N_4O_5 \cdot HCl \cdot 0,25 H_2O$.

Eksempel 10**2-(4-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(3-nitrofenyl)-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]acetamid (15, ADL-01-0132-9)**

ADL-01-0138-6 (2,9211 g, 6,053 mmol) og anisol (2 dråper) ble blandet i
 5 AcOH (10 ml) og 4N HCl (10 ml) og omrørt ved 25 °C natten over, utstyrt med et
 tørrerør. Blandingen ble regulert til pH 13 med 1N NaOH med omrøring i is-H₂O og
 deretter ekstrahert med CH₂Cl₂ (2 X 70 ml). Den samlede organiske fraksjon ble
 tørret (Na₂SO₄), filtrert gjennom celite og inndampet. Produktet ble gravitets-
 kolonne- kromatografert under eluering med CHCl₃:2% NH₃ før det ble omdannet
 10 til HCl-saltet med Et₂O-HCl, hvilket ga **15**·HCl (0,5531 g, 22%, uoptimalisert):
 sm.p. (HCl-salt) 200°C (dek.); ¹H NMR (HCl-salt, DMSO-d₆) δ 1,98 (br s, 4H, -
 CH₂CH₂-), 2,86 (s, 3H, -NCH₃), 3,2-4,3 (kompleks, 8H, 4 -CH₂-), 6,25 (m, 1H, -CH-
), 7,16 (d, J = 7,4 Hz, 2 H, aromatisk), 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 2H, aromatisk), 7,7 (m,
 2H, aromatisk), 8,08 (s, 1H, aromatisk), 8,23 (m, 1H, aromatisk). MS (FAB) m/z
 15 383. Anal. (C, H, N) C₂₁H₂₆N₄O₃·2HCl·0,75H₂O.

Eksempel 11**2-(N-bis-sulfonamido-4-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(3-nitrofenyl)-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]acetamid (16, ADL-01-0133-7)**

20 Med omrøring i is-H₂O under N₂ ble en oppløsning av MsCl (1,56 ml, 20,17
 mmol) i CH₂Cl₂ (6 ml) satt dråpevis over 2-3 min. til en blanding av **15** (1,5430 g,
 4,0344 mmol) og Et₃N (5,6 ml, 40 mmol) i CH₂Cl₂ (24 ml). Etter 10 min. ble
 blandingen omrørt ved 25 °C under N₂ natten over, før blandingen ble fordelt
 mellom CH₂Cl₂ og mettet NaHCO₃. Den vandige fraksjonen ble ekstrahert med
 25 mer CH₂Cl₂ og den samlede organiske fraksjonen ble tørret (Na₂SO₄), filtrert
 gjennom celite og inndampet. Acetonitril ble tilsatt for azeotropt å fjerne Et₃N før
 råproduktet ble "flash" kolonne-kromatografert under eluering med CH₂Cl₂:2%
 NH₃. Produktet ble omdannet til HCl-saltet med 1,0 M HCl i Et₂O og vasket med
 varm MeOH, hvilket ga **16**·HCl (1,3091 g, 56%, første porsjon): sm.p. (HCl-salt)
 30 257-259 °C; ¹H NMR (HCl-salt, DMSO-d₆) δ 1,99 (br s, 4H, -CH₂CH₂-), 2,87 (s, 3H,
 -NCH₃), 3,15-4,3 (kompleks, 8H, 4 -CH₂-), 3,51 (s, 6H, 2 -SO₂CH₃), 6,25 (m, 1H, -
 CH-), 7,4 (m, 4H, aromatisk), 7,7 (m, 2H, aromatisk), 8,1 (s, 1H, aromatisk), 8,21
 (m, 1H, aromatisk). MS (FAB) m/z 539. Anal. (C, H, N) C₂₃H₃₀N₄O₇S₂·HCl·
 0,5CH₂Cl₂.

Eksempel 12**2-(N-bis-sulfonamido-4-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(3-aminofenyl)-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid (17, ADL-01-0136-0)**

- ADL-01-0136-0 ble fremstilt fra **16** (1,0729 g, 1,992 mmol), Raney-nikkel og hydrazinhydrat (2 ml) i EtOH (30 ml). Betingelsene var lignende de som ble anvendt for fremstilling av **9**. Produktet ble gravitets-kolonne-kromatografert under eluering med CH₂Cl₂:2% NH₃ og de rene fraksjoner ble omdannet til HCl-saltet med 1,0 M HCl i Et₂O, hvilket ga **17**·HCl (0,1194 g, 11%, uoptimalisert): sm.p. (HCl-salt) 252-255 °C; ¹H NMR (HCl-salt, DMSO-d₆) δ 2,0 (br s, 4H, -CH₂CH₂-), 2,86 (s, 3H, -NCH₃), 3,1-4,2 (kompleks, 8H, 4 -CH₂-), 3,54 (s, 6H, 2 -SO₂CH₃), 6,1 (m, 1H, -CH-), 6,8-7,5 (kompleks, 8H, aromatisk). MS (FAB) m/z 509. Anal. (C, H, N) C₂₃H₃₂N₄O₅S₂·1,75HCl.

Eksempel 13**2-(N-bis-sulfonamido-4-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(N-dietyl-fosforamidat-3-aminofenyl)-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid (19, ADL-01-0139-4)**

- Med omrøring i is-H₂O under N₂ ble dietylklorfosfat (0,84 ml, 5,81 mmol) satt til en blanding av **17** (0,7383 g, 1,4514 mmol) og NEt(iPr)₂ (1,5 ml, 8,7 mmol) i tørr THF (15 ml). Etter 10 min. ble blandingen omrørt ved 25 °C under N₂ natten over før mer THF (15 ml), NEt(iPr)₂ (0,76 ml) og dietylklorfosfat (0,42 ml) sekvensielt ble tilsatt. Etter 3 timer ble blandingen behandlet med H₂O, fortynnet med CH₂Cl₂, inndampet og tørret i vakuum. Residuet ble fordelt mellom CH₂Cl₂ og mettet NaHCO₃. Den vandige fraksjonen ble ekstrahert med mer CH₂Cl₂ og den samlede organiske fraksjon ble tørret (Na₂SO₄), filtrert gjennom celite og inndampet. Råproduktet ble "flash" kolonne-kromatografert under eluering med CH₂Cl₂:2% NH₃:1,5% MeOH før det ble omdannet til HCl-saltet med 1,0 M HCl i Et₂O og krystallisert fra MeOH, hvilket ga **19**·HCl (0,3274 g, 33%): sm.p. (HCl-salt) 245-247 °C; ¹H NMR (HCl-salt, DMSO-d₆) δ 1,193 (t, J = 7 Hz, 6H, 2 -CH₃), 1,95 (br s, 4H, -CH₂CH₂-), 2,81 (s, 3H, -NCH₃), 3,1-4,1 (kompleks, 12H, 6 -CH₂-), 3,52 (s, 6H, 2 -SO₂CH₃), 6,1 (m, 1H, -CH-), 6,79 (d, J = 7,3 Hz, 1H, aromatisk), 6,91 (s, 1H, aromatisk), 6,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H, aromatisk), 7,23 (t, J = 7,8 Hz, 1H, aromatisk), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 2H, aromatisk), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 2H, aromatisk), 8,09 (d, J = 9,4 Hz, 1H, -NHP). MS (FAB) m/z 645. Anal. (C, H, N) C₂₇H₄₁N₄O₈S₂P·HCl.

Eksempel 14**2-(2-nitrofenyl)-N-metyl-N-([1S]-1-fenyl-2-[1-(3S)-(3-hydroksypyrrolidinyl)]etyl)-acetamid (21, ADL-01-0055-2).**

5 Med omrøring ved 25 °C under N₂ ble DCC (0,160 g, 0,79 mmol) satt til en blanding av 2-nitrofenyleddiksyre (0,140 g, 0,79 mmol) og pyridin (0,064 ml, 0,79 mmol) i CH₂Cl₂ (1,5 ml) . Etter 3 min. ble en oppløsning av **20** (0,160 g, 0,72 mmol) i CH₂Cl₂ (1,5 ml) tilsatt, fulgt av NEt(iPr)₂ (0,375 ml, 2,15 mmol). Blandingen ble omrørt ved 25 °C under N₂ natten over før mettet NaHCO₃ ble

10 tilsatt og blandingen ble filtrert gjennom celite. DCU ble vasket med litt CH₂Cl₂ og filtratet ble fordelt mellom mettet NaHCO₃ og CH₂Cl₂, som ble tørret (MgSO₄), filtrert gjennom celite og inndampet. Toluen ble tilsatt for azeotropt å fjerne pyridin. Produktet ble "flash" kolonne-kromatografert under eluering med CHCl₃:2% NH₃:2% MeOH før det ble omdannet til HCl-saltet med 1,0 M HCl i Et₂O og

15 krystallisert fra MeOH, hvilket ga **21**·HCl (0,14 g, 47%): sm.p. (HCl-salt) 226-227 °C; ¹H NMR (HCl-salt, DMSO-d₆) δ 1,8-2,4 (m, 2H, -CH₂-), 2,86 (s, 3H, -NCH₃), 3-4,5 (kompleks, 8H, 4 -CH₂-), 5,5 (m, 1H, -CHOH), 6,1 (m, 1H, -CH-), 7,3-7,8 (kompleks, 8H, aromatisk), 8,11 (d, J = 8 Hz, 1H, aromatisk). MS (FAB) m/z 384. Anal. (C, H, N) C₂₁H₂₅N₃O₄·HCl·0,5H₂O.

20

Eksempel 15**2-(2-nitro-4,5-diklorfenyl)-N-metyl-N-([1S]-1-fenyl-2-[1-(3S)-(3-hydroksypyrrolidinyl)]etyl)-acetamid (22, ADL-01-0056-0)**

ADL-01-0056-0 ble fremstilt fra **20** (0,2 g, 0,91 mmol), 2-nitro-4,5-

25 diklorfenyleddiksyre (0,45 g, 1,8 mmol), DCC (0,37 g, 1,8 mmol), NEt(iPr)₂ (0,48 ml, 2,7 mmol) og pyridin (0,15 ml, 1,8 mmol). Betingelsene var lignende de for fremstilling av **21**. Produktet ble kolonne-kromatografert under eluering med CH₂Cl₂:2% NH₃:1% MeOH før det ble omdannet til HCl-saltet med 1,0 M HCl i Et₂O og krystallisert fra iPrOH, hvilket ga **22**·HCl (0,060 g, 14%): sm.p. (HCl-salt)

30 231-233 °C (dek.); ¹H NMR (HCl-salt, DMSO-d₆) δ 1,8-2,4 (m, 2H, -CH₂-), 2,85 (s, 3H, -NCH₃), 3,1-4,5 (kompleks, 8H, 4 -CH₂-), 5,5 (m, 1H, -CHOH), 6,1 (m, 1H, -CH-), 7,2-7,5 (m, 5H, aromatisk), 7,88 (s, 1H, aromatisk), 8,42 (s, 1H, aromatisk). MS (FAB) m/z 452. Anal. (C, H, N) C₂₁H₂₃N₃O₄Cl₂·HCl.

Eksempel 16**2-(4-metylsulfonylfenyl)-N-metyl-N-([1S]-1-fenyl-2-[1-(3S)-(3-hydroksypyrrolidinyl)]etyl)acetamid (25, ADL-01-0064-4)**

ADL-01-0064-4 ble fremstilt fra **20** (0,2 g, 0,91 mmol), 4-metylsulfonyl-fenyleddiksyre (0,41 g, 1,8 mmol), DCC (0,37 g, 1,8 mmol), pyridin (0,15 ml, 1,8 mmol) og NEt(iPr)₂ (0,48 ml, 2,7 mmol). Betingelsene var lignende de for fremstilling av **21**. Etter omrøring ved 25 °C natten over ble mer pyridin (0,075 ml, 0,9 mmol) og DCC (0,18 g, 0,9 mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble opparbeidet neste dag. Produktet ble rensset ved radial kromatografi under eluering med CH₂Cl₂:2% NH₃:1% MeOH før det ble omdannet til HCl-saltet med 1,0 M HCl i Et₂O og vasket med varm iPrOH, hvilket ga **25**·HCl (0,15 g, 36%): sm.p. (HCl-salt) 240-241 °C; ¹H NMR (HCl-salt, DMSO-d₆) δ 1,8-2,4 (m, 2H, -CH₂-), 2,8 (d, 3H, -NCH₃ i cis- og trans-amid- rotamerer), 3,23 (s, 3H, -SO₂CH₃), 3,1-4,5 (m, 8H, 4 -CH₂-), 5,5 (m, 1H, -CHOH), 6,15 (m, 1H, -CH-), 7,2-7,5 (m, 5H, aromatisk), 7,55 (m, 2H, aromatisk), 7,85 (m, 2H, aromatisk). MS (FAB) m/z 417. Anal. (C, H, N) C₂₂H₂₈N₂O₄S·HCl.

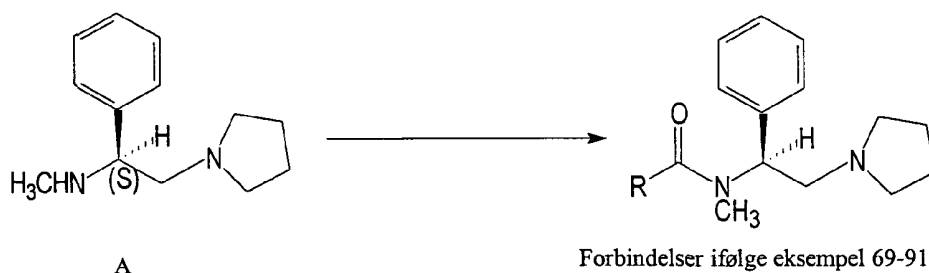
Eksempel 17**2-(2-nitro-4-trifluormetylfenyl)-N-metyl-N-([1S]-1-fenyl-2-[1-(3S)-(3-hydroksypyrrolidinyl)]etyl)acetamid (26, ADL-01-0067-7)**

Med omrøring ved 25°C under N₂ ble DCC (0,39 g, 1,9 mmol) satt til en blanding av 2-nitro-4-trifluormetylfenyleddiksyre (0,47 g, 1,9 mmol) og pyridin (0,15 ml, 1,9 mmol) i CH₂Cl₂ (10 ml). Etter 5 min. ble en oppløsning av **20** (0,4 g, 1,8 mmol) i CH₂Cl₂ (5 ml) tilsatt. Etter 2 timer ble mer DCC (0,1 g, 0,5 mmol) tilsatt og blandingen ble omrørt ved 25°C natten over før mer 2-nitro-4-trifluormetylfenyleddiksyre (0,045 g, 0,18 mmol) og DCC (0,1 g, 0,5 mmol) ble tilsatt. Etter 2 timer ble reaksjonsblandingen opparbeidet som i fremstilling av **21**. Produktet ble rensset ved radial kromatografi under eluering med CH₂Cl₂:2% NH₃ før det ble omdannet til HCl-saltet med 1,0 M HCl i Et₂O og utfelt fra CH₂Cl₂, hvilket ga **26**·HCl (0,050 g, 5,4%): ¹H NMR (HCl-salt, DMSO-d₆) δ 1,8-2,4 (m, 2H, -CH₂-), 2,87 (s, 3H, -NCH₃), 3,1-4,5 (kompleks, 8H, 4 -CH₂-), 5,5 (m, 1H, -CHOH), 6,1 (m, 1H, -CH-), 7,2-7,5 (m, 5H, aromatisk), 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H, aromatisk), 8,16 (d, J = 8 Hz, 1H, aromatisk), 8,42 (s, 1H, aromatisk). MS (FAB) m/z 452. Anal. (C, H, N) C₂₂H₂₄F₃N₃O₄·HCl·0,5H₂O.

Eksempel 18**2-(2-amino-4-trifluormetylfenyl)-N-metyl-N-([1S]-1-fenyl-2-[1-(3S)-(3-hydroksypyrrolidiny)]etyl}acetamid (27, ADL-01-0076-8)**

ADL-01-0076-8 ble fremstilt fra 26 (0,14 g, 0,31 mmol), Raney-nikkel og
 5 hydrazinhydrat (0,2 ml) i EtOH (14 ml). Betingelsene var lignende de anvendt for
 fremstilling av 9. Produktet ble rensed ved radial kromatografi under eluering med
 CHCl₃:2% NH₃:2% MeOH før det ble omdannet til HCl-saltet med Et₂O-HCl,
 hvilket ga 27·HCl (0,11 g, 77%): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,8-2,2 (m, 2H, -CH₂-), 2,88
 (s, 3H, -NCH₃), 3,1-4,5 (kompleks, 9H, 4 -CH₂- og 1 -CHOH), 6,2 (m, 1H, -CH-),
 10 6,8-7,5 (kompleks, 8 H, aromatisk). MS (FAB) m/z 423. Anal. (C, H, N)
 C₂₂H₂₆N₃O₂F₃·HCl·2,5H₂O.

Forbindelsene i Eksempelene 19-41 ble fremstilt fra de passende
 aryldiksyre/syreklorider via EDCI/DIPEA- eller DCC/pyridin-koblinger, fulgt av
 15 reduksjon, avbeskyttelse og/eller derivatisering via kjent kjemi. Mellomprodukt A
 ble fremstilt via metoden angitt i J. Med. Chem., 34, 1991 s. 181-189, Costello,
 G.F. et al.

**Generell metode for EDCI/DIPEA-kobling.**

Til en oppløsning av syre (1,1ekv.) og 1-hydroksybenzotriazolhydrat
 (HOBT;1,1 ekv.) i et is-bad under N₂ ble satt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-
 etylkarbodiimid-hydroklorid (EDCI;1,1 ekv.). Blandingen ble omrørt i 30 minutter.
 25 En oppløsning av aminet (1,0 ekv.) i tørr metylenklorid ble tilsatt dråpevis, fulgt av
 N,N-diisopropyletylamin (DIPEA;1,5 ekv.). Løsningen fikk omrøres ved
 romtemperatur natten over. Reaksjonen ble stanset med mettet
 natriumbikarbonat og separert fra metylenklorid. Det organiske laget ble tørret

(Na₂SO₄), filtrert gjennom Celite og inndampet. Råproduktet ble kromatografert og omdannet til HCl-saltet.

Eksempel 19

2,2-difenyl-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]acetamid;

ADL-01-0023-0

Til en oppløsning av difenyleddiksyre (1,5 g; 7,3 mmol) og pyridin (1,0 ml; 12,2 mmol) i 20 ml tørr metylenklorid ved 25° under N₂ ble satt 1,3-dicykloheksylkarbodiimid, DCC (2,0 g; 9,8 mmol). Etter 5 minutter ble **28** (1,0 g; 4,9 mmol) i 20 ml tørr metylenklorid tilsatt og blandingen ble omrørt natten over. TLC (95:5 metylenklorid:metanol med 2% ammoniakk) viste at alt utgangsmateriale var brukt. Reaksjonsblandingen ble behandlet med mettet natriumbikarbonat og filtrert gjennom en Celite plugg. Pluggen ble skyllet med metylenklorid og det vandige laget ble ekstrahert med metylenklorid. De samlede organiske lag ble tørret (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket ga 2,2 g av et lysebrunt, fast stoff. Råproduktet ble rensset ved "flash" kromatografi ved anvendelse av en trinnvis gradient av 2% til 8% MeOH: metylenklorid med 2% ammoniakk, hvilket ga 1,7 g (88%) rent produkt som ble behandlet med 1,0M HCl i dietyleter, hvilket ga **29** som HCl-saltet. ¹H NMR (HCl-salt, DMSO-d₆) δ 2,0 (br s, 4H, -CH₂CH₂-), 2,7 (s, 3H, -NCH₃), 6,2 (br m, 1H, -CH-), 7,1-7,5 (kompleks, 15H, aromatisk). MS (FAB) m/z 398. Anal. (C, H, N) C₂₇H₃₀N₂O·HCl, 0,75H₂O.

Eksempel 20

N',N'-difenyl-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]urinstoff;

ADL-01-0027-1

Til en 0° løsning av **28** (500 mg; 2,4 mmol) og trietylamin (731 ml; 5,2 mmol) i 10 ml tørr metylenklorid under N₂ ble satt en oppløsning av difenylkarbamylklorid (629 mg; 2,7 mmol) i 5 ml tørr metylenklorid. Løsningen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt natten over. TLC (95:5 metylenklorid:metanol med 2% ammoniakk) viste at utgangsmaterialet var forbrukt. Reaksjonsløsningen ble konsentrert til et residuum, som ble forhånds-adsorbert på silika og rensset ved anvendelse av en trinnvis gradient av 2% til 7% MeOH: metylenklorid med 2% ammoniakk, hvilket ga 350 mg (36%) rent produkt som ble behandlet med 1,0M HCl i dietyleter, hvilket ga **30** som HCl-saltet. ¹H NMR (HCl-

salt, DMSO- d_6) δ 2,0 (br s, 4H, $-CH_2CH_2-$), 2,5(s, 3H, $-NCH_3$), 5,8(br,m,1H, $-CH-$), 7,1-7,5(kompleks,15H, aromatisk). MS(FAB) m/z 399. Anal.(C,H,N) $C_{26}H_{29}N_3O.HCl, 0,5H_2O$.

Eksempel 21

2-(2-nitrofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]acetamid;

ADL-01-0030-5

ADL-01-0030-5 ble fremstilt ved fremgangsmåten beskrevet for fremstilling av **29** fra **28** (0,6 g; 2,9 mmol), 2-nitrofenyleddiksyre (0,8 g; 4,4 mmol), DCC (1,2 g; 5,8 mmol) og pyridin (0,1 ml; 1,4 mmol). Råproduktet ble rensset ved "flash" kromatografi ved anvendelse av en trinnsvis gradient av 2% til 7% MeOH: metylenklorid med 2% ammoniakk, hvilket ga 0,2 g (20%) rent produkt som ble behandlet med 1,0M HCl i dietyleter, hvilket ga **31** som HCl-saltet. 1H NMR (HCl-salt, DMSO- d_6) δ 2,0 (br s, 4H, $-CH_2CH_2-$), 2,9 (s, 3H, $-NCH_3$), 6,1 (br,m, 1H, $-CH-$) 7,3-8,1 (kompleks, 9H, aromatisk). MS (FAB) m/z 367. Anal. (C,H,N) $C_{21}H_{25}N_3O_3.HCl$.

Eksempel 22

2-(2-nitro-4,5-diklorfenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]-

acetamid; ADL-01-0033-9

ADL-01-0033-9 ble fremstilt ved den generelle EDCI/DIPEA-koblingsmetoden fra **28** (1,4 g; 6,9 mmol), 2-nitro 4,5-diklorfenyleddiksyre (1,9 g; 7,6 mmol), HOBT (1,0 g; 7,6 mmol), EDCI (1,4 g; 7,6 mmol) og pyridin (0,8 ml; 10,3 mmol). Råproduktet ble rensset ved "flash" kromatografi ved anvendelse av en trinnsvis gradient av 2% til 5% MeOH: metylenklorid med 2% ammoniakk, hvilket ga 2,0 g (60%) rent produkt som ble behandlet med 1,0M HCl i dietyleter, hvilket ga **32** som HCl-saltet. 1H NMR (HCl-salt, DMSO- d_6) δ 2,0 (br, s, 4H, $-CH_2CH_2-$), 2,9 (s, 3H, $-NCH_3$), 6,1 (br, m, 1H, $-CH-$), 7,2-7,6 (kompleks, 5H, aromatisk), 7,9 (s, 1H, aromatisk), 8,4 (s, 1H, aromatisk). MS (FAB) m/z 436. Anal. (C,H,N) $C_{21}H_{23}N_3O_3Cl_2.HCl, 0,25 H_2O$.

Eksempel 23**2-(4-metylsulfonylfenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid; ADL-01-0036-2**

ADL-01-0036-2 ble fremstilt ved den generelle EDCI/DIPEA-koblings-
5 metoden fra **28** (432 mg; 2. mmol), 4-metylsulfonylfenyleddiksyre (500 mg; 2,3
mmol), HOBT (341 mg; 2,5 mmol), EDCI (483 mg; 2,5 mmol), og DIPEA (550 ml;
3,1 mmol). Råproduktet ble renset ved "flash" kromatografi ved anvendelse av en
trinnsvis gradient av 2% til 4% MeOH: metylenklorid med 2% ammoniakk, hvilket ga
160 mg (19%) rent produkt som ble behandlet med 1,0M HCl i dietyleter, hvilket
10 ga **33** som HCl-saltet. ¹H NMR (HCl-salt, DMSO-d₆) δ 2,0 (br, s, 4H, -CH₂CH₂-),
2,9 (s, 3H, -NCH₃), 3,2 (s, -SO₂CH₃), 6,1 (br, m, 1H, -CH-), 7,3-7,5 (kompleks, 5H,
aromatisk), 7,6 (br, d, 2H, aromatisk), 7,9 (br, d, 2H, aromatisk). MS (FAB) m/z
400. Anal. (C,H,N) C₂₂H₂₈N₂O₃S.HCl, 0,5 H₂O.

Eksempel 24**2-(2-metoksyfenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid;
ADL-01-0049-5**

ADL-01-0049-5 ble fremstilt ved den generelle EDCI/DIPEA-koblings-
metoden fra **28** (500 mg; 2,4 mmol), 2-metoksyfenyleddiksyre (610 mg; 3,6 mmol),
20 HOBT (495 mg; 3,6 mmol), EDCI (700 mg; 3,6 mmol), og DIPEA (850 ml; 4,8
mmol). Råproduktet ble renset ved "flash" kromatografi ved anvendelse av en
trinnsvis gradient av 1% til 7% MeOH: metylenklorid med 2% ammoniakk, hvilket ga
822 mg (96%) rent produkt som ble behandlet med 1,0M HCl i dietyleter, hvilket
ga **34** som HCl-saltet. ¹H NMR (fri base, CDCl₃) δ 1,8 (br, s, 4H, -CH₂CH₂-), 2,8 (s,
25 3H, -NCH₃), 3,8 (s, 3H, OCH₃), 6,1 (br, m, 1H, -CH-), 6,8-7,4 (kompleks, 9H,
aromatisk). MS (FAB) m/z 352. Anal. (C,H,N) C₂₂H₂₈N₂O₂.HCl.

Eksempel 25**2-(3-indolyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid;
ADL-01-0054-5**

ADL-01-0054-5 ble fremstilt ved den generelle EDCI/DIPEA-koblings-
metoden fra **28** (500 mg; 2,4 mmol), indol-3-eddiksyre (641 mg; 3,6 mmol), HOBT
(494 mg; 3,6 mmol), EDCI (700 mg; 3,6 mmol), og DIPEA (637 ml; 3,6 mmol).
Råproduktet ble renset ved "flash" kromatografi ved anvendelse av en trinnsvis

gradient av 1% til 7% MeOH: metylenklorid, hvilket ga 761 mg (88%) rent produkt som ble behandlet med 1,0M HCl i dietyleter, hvilket ga **35** som HCl-saltet.

¹H NMR (HCl-salt, CD₃OD) δ 2,1 (br, s, 4H, -CH₂CH₂-), 2,8 (s, 3H, -NCH₃), 6,3 (br, m, 1H, -CH-), 7,1-7,7 (kompleks, 9H, aromatisk). MS (FAB) m/z 361. Anal. (C,H,N) C₂₃H₂₇N₃O.HCl, 1,0 H₂O.

Eksempel 26

2-(α,α,α-trifluor-p-tolyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]acetamid; ADL-01-0058-6

ADL-01-0058-6 ble fremstilt ved den generelle EDCI/DIPEA-koblings-metoden fra **28** (200 mg; 0,9 mmol), (α,α,α-trifluor-p-tolyl) eddiksyre (239 mg; 1,1 mmol), HOBT (157 mg; 1,1 mmol), EDCI (223 mg; 1,1 mmol) og DIPEA (203 ml; 1,1 mmol). Råproduktet ble renset ved "flash" kromatografi ved anvendelse av en trinnvis gradient av 1% til 2% MeOH: metylenklorid, hvilket ga 354 mg (93%) rent produkt som ble behandlet med 1,0M HCl i dietyleter, hvilket ga **36** som HCl-saltet. ¹H NMR (HCl-salt, CDCl₃) δ 1,8 (br, s, 4H, -CH₂CH₂-), 3,0 (s, 3H, NCH₃), 6,4 (br, m, 1H, CH), 7,2-7,6 (kompleks, 9H, aromatisk). MS (FAB) m/z 390. Anal. (C,H,N) C₂₂H₂₅N₂OF₃.HCl.

Eksempel 27

2-(2-nitro-α,α,α-trifluor-4-tolyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]-acetamid; ADL-01-0062-8

ADL-01-0062-8 ble fremstilt ved den generelle EDCI/DIPEA-koblings-metoden fra **28** (500 mg; 2,4 mmol), (2-nitro-α,α,α-trifluor-4-tolyl)eddiksyre (728 mg; 2,9 mmol), HOBT (395 mg; 2,9 mmol), EDCI (559 mg; 2,9 mmol) og DIPEA (510 ml; 2,9 mmol). Råproduktet ble renset ved "flash" kromatografi ved anvendelse av en trinnvis gradient av 2% til 10% MeOH:metylenklorid, hvilket ga 786 mg (74%) rent produkt som ble behandlet med 1,0M HCl i dietyleter, hvilket ga **37** som HCl-saltet. ¹H NMR (HCl-salt, CDCl₃) δ 2,0 (br, s, 4H, -CH₂CH₂-), 2,9 (s, 3H, -NCH₃), 6,3 (br, m, 1H, CH), 7,1-7,5 (kompleks, 4H, aromatisk), 7,8-7,9 (br, m, 2H, aromatisk), 8,3-8,4 (br, s, 2H, aromatisk). MS(FAB) m/z 435. Anal. (C,H,N) C₂₂H₂₄N₃O₃F₃.HCl.

Eksempel 28**2-(1-[4-klorbenzoyl]-5-metoksy-2-metyl indol)-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)-etyl]acetamid; ADL-01-0078-4**

ADL-01-0078-4 ble fremstilt ved den generelle EDCI/DIPEA-koblings-
5 metoden fra **28** (100 mg; 0,4 mmol), (1-[p-klorbenzoyl]-5-metoksy-2-metyl indol-3-
eddiksyre (189 mg; 0,5 mmol), HOBT (73 mg; 0,5 mmol), EDCI (101 mg; 0,5
mmol) og DIPEA (128 ml; 0,7 mmol). Råproduktet ble renset ved "flash"
kromatografi ved anvendelse av en trinnvis gradient av 2% til 5%
MeOH:metylenklorid, hvilket ga 200 mg (79%) rent produkt som ble behandlet
10 med 1,0M HCl i dietyleter, hvilket ga **38** som HCl-saltet. ¹H NMR (HCl-salt, CDCl₃)
δ 1,6-1,8 (br, m, 4H, -CH₂CH₂-), 2,3 (b, s, 3H, -CH₃), 2,9 (br, s, -NCH₃), 3,8 (br, s,
3H, -OCH₃), 6,7 (br, m, 1H, -CH), 7,1-7,6 (kompleks, 12H, aromatisk). MS (FAB)
m/z 509. Anal. (C,H,N) C₃₂H₃₅N₃O₃Cl.HCl.

Eksempel 29**2-(4-nitrofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid;
ADL-01-0079-2**

ADL-01-0079-2 ble fremstilt ved den generelle EDCI/DIPEA-koblings-
metoden fra **28** (1,5 g; 7,3 mmol), 4-nitrofenyleddiksyre (2,0 g; 11,0 mmol), HOBT
20 (1,4 g; 11,0 mmol), EDCI (2,1 g; 11,0 mmol), og DIPEA (2,5 ml; 14,6 mmol).
Råproduktet ble renset ved "flash" kromatografi ved anvendelse av en trinnvis
gradient av 1% til 5% MeOH: metylenklorid, hvilket ga 2,5 g (93%) rent produkt
som ble behandlet med 1,0M HCl i dietyleter, hvilket ga **39** som HCl-saltet. ¹H
NMR (HCl-salt, CDCl₃) δ 1,6 (br, m, 4H, -CH₂CH₂-), 2,8 (br, s, 3H, -NCH₃), 6,4 (br,
25 m, 1H, -CH), 7,1-7,5 (kompleks, 7H, aromatisk), 8,0 (br, d, 2h, aromatisk). MS
(FAB) m/z 367. Anal. (C,H,N) C₂₁H₂₅N₃O₃.HCl.

Eksempel 30**2-(3-nitrofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid;
ADL-01-0084-2**

ADL-01-0084-2 ble fremstilt ved den generelle EDCI/DIPEA-koblings-
metoden fra **28** (1,5 g; 7,3 mmol), 3-nitrofenyleddiksyre (2,0 g; 11,0 mmol), HOBT
(1,4 g; 11,0 mmol), EDCI (2,1 g; 11,0 mmol), og DIPEA (2,5 ml; 14,6 mmol).
Råproduktet ble renset ved "flash" kromatografi ved anvendelse av en trinnvis

gradient av 1% til 5% MeOH:metylenklorid med 2% ammoniakk, hvilket ga 2,6 g (100%) rent produkt som ble behandlet med 1,0M HCl i dietyleter, hvilket ga **40** som HCl-saltet.

^1H NMR (HCl-salt, CDCl_3) δ 2,0 (br, m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2,9 (br, s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 6,3 (br, m, 1H, $-\text{CH}$), 7,2-7,6 (kompleks, 6H, aromatisk), 7,8 (br, d, 1H, aromatisk), 8,1-8,2 (kompleks, 2H, aromatisk). MS (FAB) m/z 367. Anal. (C,H,N) $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$.

Eksempel 31

2-(2-pyridyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]acetamid:

ADL-01-0085-9

ADL-01-0085-9 ble fremstilt ved den generelle EDCI/DIPEA-koblings-metoden fra **28** (350 mg; 1,7 mmol), 2-pyridyleddiksyre-hydroklorid (326 mg; 1,8 mmol), HOBT (253 mg; 1,8 mmol), EDCI (360 mg; 1,8 mmol) og DIPEA (644 ml; 3,7 mmol). Råproduktet ble renset ved "flash" kromatografi ved anvendelse av en trinnvis gradient av 2% til 5% MeOH: metylenklorid med 2% ammoniakk, hvilket ga 400 mg (72%) rent produkt som ble behandlet med 1,0M HCl i dietyleter, hvilket ga **41** som HCl-saltet. ^1H NMR (fri base, CDCl_3) δ 1,7-1,9 (br, m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2,8 (br, s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 6,0-6,2 (br, m, 1H, $-\text{CH}$), 7,1-7,8 (kompleks, 8H, aromatisk), 8,5 (br, d, 1H, aromatisk). MS (FAB) m/z 323. Anal. (C,H,N) $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O} \cdot 2 \text{ HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$.

Eksempel 32

2-(3-pyridyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]acetamid:

ADL-01-0100-6

ADL-01-0100-6 ble fremstilt ved den generelle EDCI/DIPEA-koblings-metoden fra **28** (120 mg; 0,5 mmol), 3-pyridyleddiksyre-hydroklorid (110 mg; 0,6 mmol), HOBT (85 mg; 0,6 mmol), EDCI (120 mg; 0,6 mmol) og DIPEA (280 ml; 1,5 mmol). Råproduktet ble renset ved "flash" kromatografi ved anvendelse av en trinnvis gradient av 1% til 6% MeOH:metylenklorid med 2% ammoniakk, hvilket ga 142 mg (76%) rent produkt som ble behandlet med 1,0M HCl i dietyleter, hvilket ga **42** som HCl-saltet. ^1H NMR (HCl-salt, CDCl_3) δ 2,1 (br, m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2,9 (br, s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 6,2-6,3 (br, m, 1H, $-\text{CH}$), 7,2-7,3 (kompleks, 5H, aromatisk),

7,8-7,9 (br, t, 1H, aromatisk), 8,6-8,9 (kompleks, 3H, aromatisk). MS (FAB) m/z 323. Anal. (C,H,N) $C_{20}H_{25}N_3O_2 \cdot 2 HCl, 1,25 H_2O$.

Eksempel 33

5 **2-((+)-6-metoksy-a-metyl-2-naftalen)-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]-acetamid; ADL-01-0110-5**

ADL-01-0110-5 ble fremstilt ved den generelle EDCI/DIPEA-koblings-
metoden fra **28** (200mg; 0,9 mmol), (+)-6-metoksy-a-metyl-2-naftaleneddiksyre (217
mg; 1,0 mmol), HOBT (142 mg; 1,0 mmol), EDCI (201 mg; 1,0 mmol) og DIPEA
10 (256 ml; 1,4 mmol). Råproduktet ble renset ved "flash" kromatografi ved
anvendelse av en trinnvis gradient av 1% til 2% MeOH:metylenklorid med 2%
ammoniakk, hvilket ga 130 mg (33%) rent produkt som ble behandlet med 1,0M
HCl i dietyleter, hvilket ga **43** som HCl-saltet. 1H NMR (HCl-salt, $CDCl_3$) δ 1,4 (d,
3H, -CH₃), 2,9 (br, s, -NCH₃), 3,9 (s, -OCH₃), 5,5 (br, m, 1H, -CH), 7,0-7,7
15 (kompleks, 11H, aromatisk). MS (FAB) m/z 416. Anal. (C,H,N) $C_{27}H_{32}N_2O_2 \cdot HCl$.
0,25 H₂O.

Eksempel 34

20 **2-(α,α,α -trifluor-3-tolyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]acetamid; ADL-01-0111-3**

ADL-01-0111-3 ble fremstilt ved den generelle EDCI/DIPEA-koblings-
metoden fra **28** (200 mg; 0,9 mmol), (α,α,α -trifluor-m-tolyl)eddiksyre (214 mg; 1,0
mmol), HOBT (142 mg; 1,0 mmol), EDCI (201 mg; 1,0 mmol) og DIPEA (256 ml;
1,4 mmol). Råproduktet ble renset ved "flash" kromatografi ved anvendelse av en
25 trinnvis gradient av 2% til 6% MeOH:metylenklorid, hvilket ga 250 mg (67%) rent
produkt som ble behandlet med 1,0M HCl i dietyleter, hvilket ga **44** som HCl-saltet.
 1H NMR (HCl-salt, $CDCl_3$) δ 2,0 (br, m, 4H, -CH₂CH₂-), 2,9 (br, s, 3H, -NCH₃), 6,4
(br, m, 1H), 7,1-7,7 (kompleks, 9H, aromatisk). MS (FAB) m/z 390. Anal. (C,H,N)
 $C_{22}H_{25}N_2OF_3 \cdot HCl$.

Eksempel 35**2-(4-pyridyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid;****ADL-01-0122-0**

ADL-01-0122-0 ble fremstilt ved den generelle EDCI/DIPEA-koblings-
metoden fra **28** (120 mg; 0,5 mmol), 4-pyridyleddiksyre-hydroklorid (150 mg; 0,8
mmol), HOBT (117 mg; 0,8 mmol), EDCI (166 mg; 0,8 mmol), og DIPEA (202 ml;
1,1 mmol). Råproduktet ble renset ved "flash" kromatografi ved anvendelse av en
trinnsvis gradient av 2% til 5% MeOH:metylenklorid, hvilket ga 172 mg (92%) rent
produkt som ble behandlet med 1,0M HCl i dietyleter, hvilket ga **45** som HCl-saltet.
¹H NMR (HCl-salt, CDCl₃) δ 2,1 (br, m, 4H, -CH₂CH₂-), 2,9 (br, s, -NCH₃), 6,3 (br,
m, -CH), 7,2-7,3 (kompleks, 5H, aromatisk), 7,8 (br, s, 2H, aromatisk), 8,6 (br, s,
2H, aromatisk). MS (FAB) m/z 323. Anal. (C,H,N) C₂₀H₂₅N₃O, 1,5 HCl. 0,5 H₂O.

Eksempel 36**2-(α,α,α-trifluor-2-tolyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid; ADL-01-0123-8**

ADL-01-0123-8 ble fremstilt ved den generelle EDCI/DIPEA-koblings-
metoden fra **28** (200 mg; 0,9 mmol), (α,α,α-trifluor-o-tolyl)eddiksyre (239 mg; 1,1
mmol), HOBT (157 mg; 1,1 mmol), EDCI (223 mg; 1,1 mmol) og DIPEA (203 ml;
1,1 mmol). Råproduktet ble renset ved "flash" kromatografi ved anvendelse av en
trinnsvis gradient av 1% til 4% MeOH:metylenklorid med 2% ammoniakk, hvilket ga
339 mg (82%) rent produkt som ble behandlet med 1,0M HCl i dietyleter, hvilket
ga **46** som HCl-saltet. ¹H NMR (HCl-salt, CDCl₃) δ 2,0 (br, m, 4H -CH₂CH₂-), 2,9
(br, s, -NCH₃), 6,3 (br, m, 1H, -CH), 7,1-7,7 (kompleks, 9H, aromatisk). MS (FAB)
m/z 390.
Anal. (C,H,N) C₂₂H₂₅N₂OF₃. HCl.

Eksempel 37**2-((S)-(+)-4-isobutyl-a-metylphenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]-acetamid; ADL-01-0125-3**

ADL-01-0125-3 ble fremstilt ved den generelle EDCI/DIPEA-koblings-
metoden fra **28** (200 mg; 0,9 mmol), (S)-(+)-4-isobutyl-a-metylphenyleddiksyre (217
mg; 1,0 mmol), HOBT (142 mg; 1,0 mmol), EDCI (201 mg; 1,0 mmol) og DIPEA

(256 ml; 1,4 mmol). Råproduktet ble renset ved "flash" kromatografi ved anvendelse av en trinnvis gradient av 1% til 2% MeOH:metylenklorid med 2% ammoniakk, hvilket ga 240 mg (66%) rent produkt som ble behandlet med 1,0M HCl i dietyleter, hvilket ga **47** som HCl-saltet. ¹H NMR (HCl-salt, CDCl₃) δ 0,8 (d, 6H, -(CH₃)₂), 1,4 (d, 2H, -CH₃), 2,0 (br, m, -CH₂CH₂-), 2,3-2,4 (d, 2H, -CH₂-), 2,9 (s, 3H, -NCH₃), 5,6 (br, m, 1H, -CH), 7,0 (br, q, 4H, aromatisk), 7,3 (br, s, 5H, aromatisk). MS (FAB) m/z 392. Anal. (C, H, N) C₂₆H₃₆N₂O. HCl. 0,25 H₂O.

Eksempel 38

2-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]-acetamid; ADL-01-0146-9

ADL-01-0146-9 ble fremstilt ved den generelle EDCI/DIPEA-koblingsmetoden fra **28** (250 mg; 1,2 mmol), 3,4,5-trimetoksyfenyleddiksyre (304 mg; 1,3 mmol), HOBT (181 mg; 1,3 mmol), EDCI (256 mg; 1,3 mmol) og DIPEA (318 ml; 1,8 mmol). Råproduktet ble renset ved "flash" kromatografi ved anvendelse av en trinnvis gradient av 2% til 5% MeOH:metylenklorid med 2% ammoniakk, hvilket ga 500 mg (100%) rent produkt som ble behandlet med 1,0M HCl i dietyleter, hvilket ga **48** som HCl-saltet. ¹H NMR (fri base, CDCl₃) δ 1,7 (br, m, 4H, -CH₂CH₂-), 2,7 (s, 3H, -NCH₃), 3,8 (d, 9H, -OCH₃), 6,0-6,2 (br, m, 1H, -CH), 6,4 (s, 2H, aromatisk), 7,1-7,3 (kompleks, 5H, aromatisk). MS (FAB) m/z 412. Anal. (C,H,N) C₂₄H₃₂N₂O₄.HCl.

Eksempel 39

2-(2-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]acetamid

ADL-01-0024-8

Raney-nikkel (50% oppslemning i vann) ble satt til en blanding av **31** (2,30 g; 6,1 mmol), 2,2 ml (61,9 mmol) hydrazinhydrat og 45 ml abs. EtOH ved 55° for å opprettholde en regulær gass-utvikling. Etter 45 min. viste TLC (95:5 metylenklorid:metanol m/2% ammoniakk) at alt utgangsmaterialet var forbrukt. Blandingen ble filtrert gjennom en Celite-plugg og skyllet med rikelige mengder varm metanol. Filtratene ble samlet og konsentrert i *vakuum*, hvilket ga 270 mg av et voksaktig, fast stoff. Råproduktet ble renset ved "flash" kromatografi ved anvendelse av en trinnvis gradient av 1% til 8% metanol:metylenklorid med 2% ammoniakk, hvilket ga 2,01 g (97%) av det ønskede produkt. Det rene produktet

ble behandlet med 1,0M HCl i dietyleter, hvilket ga **49** (ADL-01-0024-8) som HCl-saltet. ^1H NMR (HCl-salt, DMSO- d_6) δ 2,0 (br, m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2,9 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 6,1 (br, m, 1H, $-\text{CH}$), 7,2 (kompleks, 9H, aromatisk). MS (FAB) m/z 321. Anal. (C,H,N) $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$. 2HCl. 0,75 H_2O .

5

Eksempel 40

2-(2-N,N-dimetylsulfonamido-2-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid; ADL-01-0060-2

Til en oppløsning av **49** (400 mg; 1,1 mmol) i 50 ml tørr metylenklorid ble
10 satt 429 ml trietylamin og MsCl (913 ml; 11,8 mmol) oppløst i 6 ml tørr metylenklorid. Den mørk røde løsningen fikk omrøres natten over. TLC (95:5 metylenklorid:metanol m/2% ammoniakk) viste at utgangsmaterialet var forbrukt. Reaksjonsløsningen ble behandlet med mettet natriumbikarbonat og lagene ble separert. Det vandige laget ble ekstrahert med metylenklorid og det samlede
15 organiske lag ble tørret over vannfritt natriumsulfat, filtrert og oppløsningsmidlet ble konsentrert *i vakuum*, hvilket ga 700 mg av et mørkebrunt residuum. Råproduktet ble rensed ved "flash" kromatografi ved anvendelse av en trinnvis gradient av 2% til 7% metanol:metylenklorid med 2% ammoniakk, hvilket ga 580 mg (97%) av ønsket produkt. Det rene produkt ble behandlet med 1,0M HCl i
20 dietyleter, hvilket ga **50** (ADL-01-0060-2) som HCl-saltet. ^1H NMR (HCl-salt, DMSO- d_6) δ 2,0 (br, m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2,7 (br, s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 3,5 (br, s, ($-\text{SO}_2\text{CH}_3$) $_2$), 6,2 (br, d, 1H, $-\text{CH}$), 7,2-7,5 (kompleks, 9H, aromatisk). MS (FAB) m/z 493. Anal. (C,H,N) $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2\cdot\text{HCl}$. 0,25 H_2O .

Eksempel 41

2-(N-metylsulfonamido-2-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid; ADL-01-0075-0

Til en oppløsning av **50** (500 mg; 1,0 mmol) i 6 ml 2:1 MeOH:THF ble satt
4,0 ml 1,0M NaOH. Løsningen ble omrørt i 20 min. hvorefter TLC (95:5
30 metylenklorid:metanol m/2% ammoniakk) indikerte at reaksjonen var fullstendig. Reaksjonsblandingen ble behandlet med 10% HCl og vasket med vann og saltvann. Det organiske laget ble tørret over vannfritt natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket ga 381 mg av et brunt, fast stoff. Råproduktet ble rensed ved "flash" kromatografi ved anvendelse av en trinnvis gradient av 2% til

4% metanol: metylenklorid med 2% ammoniakk, hvilket ga 326 mg (80%) av det ønskede produkt. Det rene produkt ble behandlet med 1,0M HCl i dietyleter, hvilket ga **51** (ADL-01-0075-0) som HCl-saltet. ^1H NMR (HCl-salt, CDCl_3) δ 2,0 (br, m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2,9 (br, s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 3,0 (s, 3H, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$), 6,3 (br, m, 1H, -CH), 7,0-7,2 (kompleks, 8H, aromatisk), 7,5 (br, d, 1H, aromatisk). MS (FAB) m/z 415. Anal. (C,H,N) $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$.

Eksempel 42

2-(2-amino-4,5-diklorfenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]-acetamid; ADL-01-0035-4

Til en oppløsning av **32** (495 mg; 1,0 mmol) i 25 ml abs. EtOH ble satt 50 mg 10% Pd/C. Blandingen ble plassert på et Parr-apparat under $0,7\text{ kg/cm}^2$ hydrogen. Etter 1 time indikerte TLC (95:5 metylenklorid:metanol) at intet utgangsmateriale var tilbake. Blandingen ble filtrert gjennom en Celite-plugg og gjort basisk med vandig ammoniumhydroksyd. Oppløsningsmidlet ble konsentrert i *vakuum* for å få et residuum som ble oppløst i EtOAc og vasket gjentagne ganger med vann. Det organiske laget ble tørret over vannfritt natriumsulfat, filtrert og konsentrert, hvilket ga 200 mg urensset, fri base. Råproduktet ble behandlet med 1,0M HCl i dietyleter og tørret i en vakuumovn ved 80° natten over for å få 120 mg (30%) **52** (ADL-01-0035-4) som HCl-saltet. ^1H NMR (HCl-salt, CDCl_3) δ 1,6-1,7 (br, m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2,7 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 5,9-6,1 (br, m, 1H, -CH), 7,1-7,2 (kompleks, 7H, aromatisk). MS (FAB) m/z 406. Anal. (C,H,N) $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OCl}_2\cdot\text{HCl}\cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$.

Eksempel 43

2-(N,N-dimetylsulfonamido-2-amino-4,5-diklorfenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]acetamid; ADL-01-0050-3

Samme fremgangsmåte som **50** ved anvendelse av 223 mg (0,54 mmol) av **52**, 0,5 ml (6,4 mmol) MsCl, 2,0 ml (14,3 mmol) trietylamin og 25 ml tørr metylenklorid. Råproduktet ble rensset ved "flash" kromatografi ved anvendelse av en trinnvis gradient av 1% til 3% MeOH: metylenklorid, hvilket ga 150 mg (49%) rent produkt som ble behandlet med 1,0M HCl i dietyleter hvilket ga **53** (ADL-01-0050-3) som HCl-saltet. ^1H NMR (HCl-salt, CDCl_3) δ 2,0 (br, m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2,8

(s, 3H, NCH₃), 3,3 (d, 6H, -(SO₂CH₃)₂), 6,2 (br, m, 1H, -CH), 7,0-7,1 (kompleks, 2H, aromatisk), 7,3 (kompleks, 5H, aromatisk). MS (FAB) m/z 562. Anal. (C,H,N) C₂₃H₂₉N₃O₅S₂Cl₂. HCl. 0,5 H₂O.

Eksempel 44

2-(2-amino,α,α,α-trifluor-4-tolyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)-etyl]acetamid; ADL-01-0068-5

Samme fremgangsmåte som **49** ved anvendelse av 710 mg (1,6 mmol) av **37** og 0,5 ml (16,3 mmol) hydrazinhydrat i 50 ml EtOH. Det gjenvundne produkt, 650 mg (98% rå gjenvinning) ble ikke ytterligere renset. En liten mengde av det ønskede produkt ble behandlet med 1,0M HCl i dietyleter for å danne **54(ADL-01-0068-5)** som HCl-saltet. ¹H NMR (HCl-salt, CDCl₃) δ 2,0 (br, m, 4H, -CH₂CH₂-), 2,9 (br, s, 3H, -NCH₃), 6,3 (br, m, 1H, -CH), 7,2-7,5 (kompleks, 8H, aromatisk). MS (FAB) m/z 405. Anal. (C,H,N) C₂₂H₂₆N₃OF₃ 1,5 HCl.

Eksempel 45

2-(2-N,N-dimetylsulfonamido-2-amino-a,a,a-trifluor-4-tolyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]acetamid; ADL-01-0069-3

Samme fremgangsmåte som **50** ved anvendelse av 100 mg (0,24 mmol) av **54**, 0,2 ml (2,4 mmol) MsCl, 0,8 ml (6,3 mmol) trietylamin og 13 ml tørr metylenklorid. Råproduktet ble renset ved "flash" kromatografi ved anvendelse av en trinnvis gradient av 1% til 5% MeOH: metylenklorid hvilket ga 110 mg (80%) av ønsket produkt. En liten mengde av forbindelsen ble behandlet med 1,0M HCl i dietyleter, hvilket ga **55 (ADL-01-0069-3)** som HCl-saltet. ¹H NMR (HCl-salt, CDCl₃) δ 2,0 (br, m, 4H, -CH₂CH₂-), 2,9 (s, 3H, -NCH₃), 3,3 (d, 6H, -(SO₂CH₃)₂), 6,3 (br, m, 1H, -CH), 7,1-8,0 (kompleks, 8H, aromatisk). MS (FAB) m/z 497. Anal. (C,H, N) C₂₄H₃₀N₃OF₃S₂. HCl. 0,5 H₂O.

Eksempel 46

2-(N-metylsulfonamido-2-amino-a,a,a-trifluoro-4-tolyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]acetamid; ADL-01-0077-6

Samme fremgangsmåte som **51** ved anvendelse av 51 mg (0,1 mmol) av **55**, 30 ml 1,0M NaOH og 1,9 ml 2:1 MeOH:THF. Råproduktet ble renset ved

"flash" kromatografi ved anvendelse av en trinnvis gradient av 1% til 5% MeOH: metylenklorid med 2% ammoniakk, hvilket ga 27 mg (63%) rent produkt som ble behandlet med 1,0M HCl i dietyleter for å danne **56 (ADL-01-0077-6)** som HCl-saltet. ^1H NMR (HCl-salt, CDCl_3) δ 2,0 (br, m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2,9 (br, s, 3H, -NCH₃), 3,1 (br, s, 3H, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$), 7,1-7,3 (kompleks, 8H, aromatisk). MS (FAB) m/z 483. Anal. (C,H,N) $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{SF}_3\cdot\text{HCl}$. 0,25 H_2O .

Eksempel 47

2-(2-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]acetamid;

ADL-01-0089-1

Samme fremgangsmåte som **49** ved anvendelse av 2,6 g (7,1 mmol) av **40**, 2,5 ml (80,2 mmol) hydrazinhydrat i 70 ml EtOH. Det gjenvundne produkt, 1,8 g ble rensed ved "flash" kromatografi ved anvendelse av en trinnvis gradient av 1% til 9% MeOH: metylenklorid med 2% ammoniakk hvilket ga 1,1 g (47%) rent produkt som ble behandlet med 1,0M HCl i dietyleter, hvilket ga **57 (ADL-01-0089-1)** som HCl-saltet. ^1H NMR (fri base, CDCl_3) δ 1,7-1,9 (br, m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2,7 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 6,1 (br, m, 1H, $-\text{CH}$), 6,5-6,8 (kompleks, 3H, aromatisk), 7,0 (m, 2H, aromatisk), 7,3 (kompleks, 4H, aromatisk). MS (FAB) m/z 337. Anal. (C,H,N) $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$. 2HCl. 0,5 H_2O .

20

Eksempel 48

2-(4-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]acetamid;

ADL-01-0103-0

Samme fremgangsmåte som **49** ved anvendelse av 2,3 g (6,3 mmol) av **39** og 2,4 ml (75,4 mmol) hydrazinhydrat i 70 ml EtOH. Det gjenvundne produkt, 1,7 g ble rensed ved "flash" kromatografi ved anvendelse av en trinnvis gradient av 2% til 3% MeOH: metylenklorid med 2% ammoniakk, hvilket ga 1,53 g (73%) rent produkt. En liten mengde av forbindelsen ble behandlet med 1,0M HCl i dietyleter, hvilket ga **58 (ADL-01-0103-0)** som HCl-saltet. ^1H NMR (fri base, CDCl_3) δ 1,8 (br, m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2,7 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 6,1 (br, m, 1H, $-\text{CH}$), 6,7 (m, 2H, aromatisk), 7,0 (d, 2H, aromatisk), 7,3 (kompleks, 5H, aromatisk). MS (FAB) m/z 337. Anal. (C,H,N) $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$. 2HCl. 0,75 H_2O .

30

Eksempel 49**2-(N,N-dimetylsulfonamido-3-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]acetamid; ADL-01-0112-1**

Samme fremgangsmåte som **50** ved anvendelse av 500 mg (1,5 mmol) av
 5 **57**, 1,1 ml (14,8 mmol) MsCl, 3,0 ml (22,2 mmol) trietylamin og 8,0 ml tørr metylenklorid. Råproduktet ble rensset ved "flash" kromatografi ved anvendelse av en trinnvis gradient av 1% til 4% MeOH: metylenklorid med 2% ammoniakk, hvilket ga 308 mg (42%) rent produkt. En liten mengde av forbindelsen ble behandlet med 1,0M HCl i dietyleter, hvilket ga **59 (ADL-01-0112-1)** som HCl-saltet. ¹H NMR (fri base, CDCl₃) δ 1,8 (br, m, 4H, -CH₂CH₂-), 2,8 (s, 3H, -NCH₃), 3,4 (s, 6H, (-SO₂CH₃)₂), 6,1 (br, m, 1H, -CH), 7,0-7,5 (kompleks, 9H, aromatisk). MS (FAB) m/z 493. Anal. (C,H,N) C₂₃H₃₁N₃O₅S₂. HCl

Eksempel 50**2-(N,N-dimetylsulfonamido-4-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]acetamid; ADL-01-0127-9**

Samme fremgangsmåte som **50** ved anvendelse av 400 mg (1,2 mmol) av
58, 0,55 ml (7,1 mmol) MsCl, 1,6 ml (11,8 mmol) trietylamin og 12,0 ml tørr metylenklorid. Råproduktet ble rensset ved "flash" kromatografi ved anvendelse av
 20 en trinnvis gradient av 2% til 5% MeOH: metylenklorid med 2% ammoniakk, hvilket ga 395 mg (68%) rent produkt. Forbindelsen ble behandlet med 1,0M HCl i dietyleter, hvilket ga **60 (ADL-01-0127-9)** som HCl-saltet, ¹H NMR (fri base, CDCl₃) δ 1,8 (br, m, 4H, -CH₂CH₂-), 2,8 (s, 3H, -NCH₃), 3,4 (s, 6H, (-SO₂CH₃)₂), 6,1 (br, m, 1H, -CH), 7,0-7,5 (kompleks, 9H, aromatisk). MS (FAB) m/z 493. Anal.
 25 (C,H,N) C₂₃H₃₁N₃O₅S₂.HCl. 0,25 H₂O.

Eksempel 51**2-(2-hydroksyfenyl)-N-metyl-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]-acetamid; ADL-01-0061-0**

30 Til en oppløsning av **34** (700 mg; 1,8 mmol) i 10 ml tørr metylenklorid ved -78° ble satt 10,8 ml (10,8 mmol; 1,0M løsning av BBr₃ i metylenklorid) over 15 minutter. Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til romtemperatur og ble oppvarmet natten over. TLC (95:5 metylenklorid: MeOH med 2% ammoniakk) viste at intet utgangsmateriale var tilbake. Reaksjonen ble stanset ved tilsetning

av MeOH ved 0°. Etter 30 minutter ble 3N HCl tilsatt, og blandingen ble omrørt i 30 minutter (hvitt bunnfall kan sees). Blandingen ble gjort nøytral med mettet bikarbonat og ekstrahert med metylenklorid (3 x 100M ml). Det organiske laget ble tørret over vannfritt natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket ga 5 610 mg råprodukt. Råproduktet ble rensert ved "flash" kromatografi ved anvendelse av en trinnsvis gradient av 2% til 3% MeOH: metylenklorid, hvilket ga 500 mg (82%) rent produkt. Produktet ble behandlet med 1,0M HCl i dietyleter, hvilket ga **61 (ADL-01-0061-0)** som HCl-saltet. ¹H NMR (fri base, CDCl₃) δ 1,7 (br, m, 4H, -CH₂CH₂-), 2,9 (s, 3H, -NCH₃), 6,1 (br, m, 1H, -CH), 6,8-7,4 (kompleks, 9H, 10 aromatisk). MS (FAB) m/z 338. Anal. (C,H,N) C₂₁H₂₆N₂O₂·HCl. 0,5 H₂O.

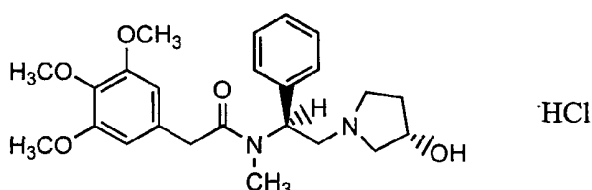
Eksempel 52

N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroksypyrrolidin-1-yl)etyl]-3,4,5-trimetoksyfenylacetamid HCl (A)

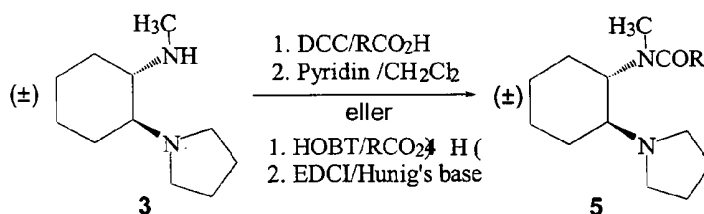
15 **ADL-01-140-2**

Til en oppløsning av 3,4,5-trimetoksyfenyleddiksyre (1,0 g, 4,43 mmol) i 10 ml CH₂Cl₂ under en nitrogen-atmosfære ble satt pyridin (0,12 g, 1,5 mmol) og N,N-diisopropyletylamin (Hunig's Base) (0,57 g, 4,43 mmol). Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0°C og DCC (1,37 g, 6,65 mmol) ble tilsatt i én 20 porsjon. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved denne temperatur og en oppløsning av diaminet (0,65 g, 3,0 mmol) i 10 ml CH₂Cl₂ ble tilsatt og omrøringen ble fortsatt under oppvarming til romtemperatur i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet på en vandig, mettet oppløsning av NaHCO₃ og blandingen ble omrørt i 30 min. Det organiske laget ble separert og tørret over vannfri Na₂SO₄. Etter fjernelse av 25 oppløsningsmidlet ble produktet rensert på en silikagel-kolonne [oppløsningsmiddel system: CHCl₃: CH₃OH:28%NH₄OH (98:2:2)]. Den frie basen ble omdannet til hydrokloridsaltet fra 1M eterisk HCl og omkrystallisert fra CH₂Cl₂:Et₂O (1:1), hvilket ga HCl 0,64 g (46%) som et lys rosa, fast stoff; Sm.p. 230-232°C; ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2,20 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 3,00-4,30 (m, 5H), 3,70 (ms, 9H), 30 4,50 (m, 2H), 5,30 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,50 (m, 3H), 7,28 (m, 5H). Anal. Beregnet for C₂₄H₃₂N₂O₅·HCl, 0,25H₂O: C, 61,40; H, 7,19; N, 5,97. Funnet: C, 61,36; H, 6,84; 8,96; N, 5,91.

Strukturen til forbindelsen er vist nedenfor.



Syntese av arylacetamider



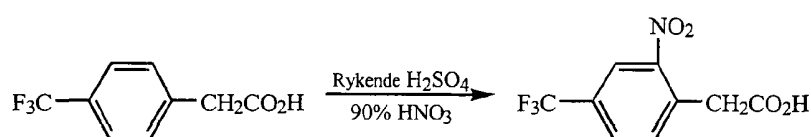
Generell fremgangsmåte for fremstilling av arylacetamider (±) 5 HCl

Til en omrørt løsning av aryldiksyre (**4**) (1,5 mmol) i 20 ml tørr CH_2Cl_2 ble satt pyridin (0,5 mmol) ved $0 \rightarrow 5^\circ\text{C}$ under en nitrogen-atmosfære. N,N'-dicykloheksyl-karbodiimid (2,0 mmol) ble tilsatt i én porsjon og reaksjonsblandingen ble fortsatt omrørt i 30 min. under oppvarmning til romtemperatur. En oppløsning av (±) **3** (1,0 mmol) i 10 ml tørr CH_2Cl_2 ble tilsatt og utviklingen av reaksjonen ble overvåket ved TLC i et oppløsningsmiddelsystem svarende til $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}:28\% \text{NH}_4\text{OH}$ (93:5:2). Etter at diaminet **3** var forsvunnet ble reaksjonsblandingen behandlet med mettet NaHCO_3 og omrøring ble fortsatt i ytterligere 15 min. Det utfelte N,N'-dicykloheksylurinstoff (DCU) ble fjernet ved filtrering og filterkaken ble vasket med ytterligere mengder av CH_2Cl_2 . De samlede filtrater ble inndampet til tørrhet og residuet ble renset enten på en silikagel-kolonne eller ved anvendelse av Chroatosil silikagel-plater fra oppløsningsmiddelsystemet angitt for hver forbindelse, hvilket ga (±) **5** som fri base. Hydrokloridsaltene ble fremstilt fra en oppløsning av (±) **5** i en minimal mengde av CH_2Cl_2 og tilsetning av 2,0 ekvivalenter av 1M eterisk HCl. Oppløsningsmidlene ble fjernet under redusert

trykk og HCl-saltene ble omkrystallisert fra oppløsningsmidlene angitt nedenfor. Utbytterne angitt nedenfor er for de totale trinn.

Nitrering av 4-trifluormetylfenyl-eddiksyre :

5 Generell metode:

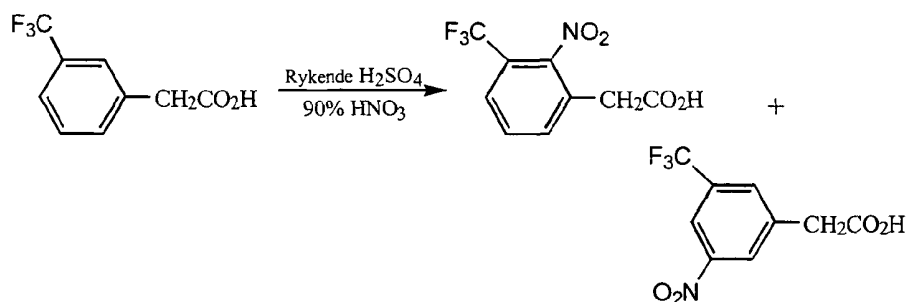


10 Fremstilling av 2-nitro-4-trifluormetylfenyl-eddiksyre

[4, R = 2-NO₂(4-CF₃)-C₆H₄CH₂]

Til en oppløsning av 4-trifluormetylfenyl-eddiksyre (2,5 g, 12,25 mmol) i 8 ml iseddik ved 0°C under en vannfri atmosfære, ble satt 5 ml rykende H₂SO₄ (11% SO₃) (forsiktig !) fulgt av forsiktig tilsetning av 90% HNO₃ (3,5 ml, 73,14 mmol) i
 15 løpet av 10 min. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 2 timer og hellet i is-vann. Det resulterende faste stoff ble filtrert og vasket med kaldt avionisert vann, hvilket ga det ønskede produkt etter tørring som et grå-hvitt fast stoff, 2,5 g (82%); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 4,02 (s, 2H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,28 (s, 1H). Produktet ble anvendt direkte i de
 20 følgende reaksjoner.

Nitrering av 3-trifluormetylfenyl-eddiksyre:



Fremstilling av 2-nitro-3-trifluormetylfenyl-eddiksyre [4, R = 2-NO₂(3-CF₃) - C₆H₄CH₂] og fremstilling av 5-nitro-3-trifluormetylfenyl eddiksyre [4, R = 5-NO₂(3-CF₃) -C₆H₄CH₂]

Nitrering av 3-trifluorfenyleddiksyre som vist tidligere resulterte i en 1:1 ikke-separerbar blanding av 2- og 5-nitro-forbindelser i 66% utbytte. Den strukturelle angivelse av forbindelsene ble gjort på basis av ¹H NMR-spektrum. Blandingen ble anvendt i kondenseringsreaksjonen.

Bedømmelse av anti-hyperalgetisk aktivitet

Den farmakologiske aktiviteten til forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan bedømmes ved mange *in vitro* og *in vivo* modeller kjent på området. Noen av de typiske modellene er beskrevet her.

(a) In vitro bindingsforsøk (primær screen)¹⁴

Den første test av disse forbindelser er [³H]diprenorfin-binding til den klonede humane kappa-reseptor. Forbindelsene som hemmer binding med minst 80% ved 1 μM blir titrert, og K_i-verdier blir bestemt ved Cheng-Prusoff-transformasjoner av IC₅₀-verdier. IC₅₀-verdien er den konsentrasjon av inhibitor som hemmer binding av radiomerking med 50% og K_i-verdien er affiniteten til inhibitoren for reseptoren. Forbindelser blir også testet på [³H]U69593 (agonist) binding til denne reseptor. Ingen forbindelse er kjent for å hemme bare agonist-binding eller antagonist-binding. Imidlertid kan en slik forbindelse ha en unik farmakologisk profil som et resultat av dens spesifisitet for én region av reseptoren.

Opprinnelig spesifisitet blir bestemt ved testing av forbindelsers [³H]diprenorfine-binding til klonede humane my- og delta-reseptorer ved 10 μM og titrering av de forbindelser som hemmer binding med minst 80%. Forbindelser som ikke har K_i-verdier minst 100 ganger høyere mot my- og delta-reseptorer kan være mer sannsynlige å ha ytterligere bivirkninger og blir ikke viderefølgt for videre bedømmelse av spesifikke forbindelser.

Ref.

(14) Raynor et al., Mo. Pharmacol. US, 330-334 (1994)

(b) Betent kneledd hyperalgesi-modell og blodtrykk-respons på sammenpressing av det betente kneledd

Inflammasjon i et ledd er ofte forbundet med hyperalgesi [smerte ved
 5 normal bøyning og utstrekning og ved påføring av forsiktig, uskadelig trykk]
 og/eller vedvarende smerte [hvile-smerte; Schaible *et al.* (1993) Pain 55: 5-54].
 under forløpet av kneledd-inflammasjon skjer en kaskade av hendelser, som
 omfatter: (i) syntese og frigjøring av inflammatoriske mediatorer i leddet, (ii)
 frigjøring av neuropeptider fra afferente fibere i leddhulen og (iii) økning av primær
 10 afferent utstrømning fra gruppe II, III, IV sensoriske fibere [Schaible *et al.* (1993)
Pain 55: 5-54]. Et viktig resultat av denne kaskaden er at det skjer en økning i
 responsen av små, lett myelinerte og umyelinerte afferenter ved lav-intensitet
 stimuli. På denne måten kan det perifere nerve-innerverende betente vev
 fremkalle en overdreven adferds-respons på ellers uskadelig stimuli, dvs. en
 15 tilstand av hyperalgesi. Således vil inflammasjon av kneleddet resultere i øket
 spontan afferent aktivitet; opptreden av overdreven utstrømning ved ledd-bøyning
 og -utstrekning [Schaible *et al.* (1995) J. Neurophysiol. 54: 1109-1122] og tegn på
 smerte-assosiert autonom reaksjon [Sata *et al.* (1984) Neurosci. Lett. 52: 55-60].

Injeksjon av en blanding av kaolin og karagen i kneleddet fremkaller
 20 eksperimentell artritt. Som eksemplifisert nedenfor, var denne behandling
 karakterisert ved pålitelig økning i ledd-volum og -omkrets. Hos en ubedøvet rotte
 ble disse ledd-enderinger ledsaget av en tendens til å unngå vekt-bæring, hvilket
 antydte en pågående smerte-tilstand. I henhold til elektrofysiologiske studier blir, i
 løpet av utviklingen av denne akutte artritt, C- og Ad-enheter som normalt bare
 25 svarer på ekstrem ledd-vridning, aktivert ved liten bevegelse [Schaible *et al.*
 (1985) J. Neurophysiol. 54: 1109-1122]. Spinale neuroner med kneledd-reseptive
 områder i det dype dorsal-hornet i ryggmargen viser klar utvikling av
 hyperekситabilitet ved akutt inflammasjon i leddet [Neugebauer *et al.* (1993) J.
Neurosci. 70: 1365-1377]. Denne sensitivisering av gruppe III og IV fibere ble
 30 observert innen 2-3 timer etter injeksjon av kaolin og karagen i kneleddet, et
 tidsforløp som er nær tidsforløpet for utvikling av hyperalgesi i rotte-kneledd-
 kompresjonsmodellen. Disse observasjoner indikerer at ryggmarg-neuroner og
 leddets primære afferente fibere blir sensibilisert og kan ligge til grunn for
 hyperalgesien observert i denne artritt-tilstand. Slik afferent "input" kan drive

autonome responser som typisk er forbundet med behandling av "input" fra afferenter som typisk blir aktivert ved stimuli generert av den lokale inflammatoriske tilstand. I tillegg til ovennevnte betente kneledd-mekanisme kan blodtrykk- (BP) endringer også fremkalles refleksivt ved afferent nevralt aktivitet fra reseptorer lokalisert i skjelett-muskulaturen [Williamson *et al.* (1994) J. Physiol. 475: 351-357]. Denne respons er avhengig av endringene i intramuskulært trykk og kvaliteten av muskelmassen som presses sammen. Denne spesielle mekaniske refleks synes imidlertid å operere uavhengig av smerte- respons og synes å spille en mindre rolle i de eksemplifiserte forsøkene, idet noe opphovning av det normale kneledd ikke hadde noen innvirkning på BP. I alle tilfeller er det mulig at overflod av karagenan fra ledd-kapselen også kan gjøre omliggende vev betent. Sensibilisering av C- og A-enheter ble observert i rotte- gastrocnemius-muskelen ved infiltrering med karagen [Handwerker *et al.* (1991) Pain and Inflammation, Proceeding of the VIth World Congress on Pain, Bond *et al.* ed., Elsevier Science Publishers BV, s. 59-70]. Basert på disse betraktninger, synes det som om sammenpressing av det betente kneledd gir et skadelig stimulus og at dette på sin side aktiverer en sympatisk respons som resulterer i en økning av BP.

Lokal betennelse i kneet resulterer i en tilstand hvor ellers uskadelige stimuli resulterer i en fremtredende autonom respons, omfattende øket blodtrykk (BP) og hjertetak [se *f.eks.* Sata *et al.* (1984) Neurosci. Lett. 52: 55-60]. Alternativt blir nevralt utstrømning fra det betente kne registrert [se *f.eks.* Neugebauer *et al.* (1993) J. Neurosci. 70: 1365-1377].

En *in vitro* test som måler spontan utstrømning i skadet hud ved topisk påføring kan også anvendes. [se *f.eks.* Andreev *et al.* (1994) Neurosci. 58: 793-798].

(c) In vivo-evaluering av formalin-fremkalt vevskade

Administrering av formalin i poten resulterer i en lokal inflammasjon og en smerte-respons som er moderat i intensitet og kontinuerlig i varighet. I motsetning til mange andre forsøk med nocisepsjon, måler formalin-forsøket tonisk smerte som er et resultat av vevskade og er derfor en modell som er mer relevant for kliniske smertetilstander hos mennesker [se Tjolsen *et al.* (1992) Pain 51: 5-17]. Hos rotten består responsen på formalin-fremkalt smerte av spontan tilbaketreknings-adferd, karakterisert ved poteløfting og poterysting og en rask

vibrering av poten etter at den er trukket inn under kroppen. Tilbaketreknings-responsen kan kvantifiseres pålitelig og viser to topper av aktivitet som er indikative for akutt og tonisk smerte [Wheeler-Aceto og Cowan (1991) Psychopharmacology 104: 35-44]. Den tidlige eller akutte fase varer fra 0-5 min. etter formalinet og blir fulgt av en rolig periode som varer omtrent 15 min. Den toniske fasen finner sted 20-35 min. etter formalin-injeksjonen og er det intervall hvor antallet tilbaketreknings-responser er maksimal. Denne modellen er karakterisert for flere arter [Tjolsen *et al.* (1992) Pain 51: 5-17] og er sensitiv for de analgetiske effekter av opiater administrert på en rekke måter, omfattende lokal administrering direkte i poten. I tillegg er testen spesielt sensitiv for virkningene av κ -agonister [Wheeler-Aceto og Cowan (1991) Psychopharmacology 104: 35-44].

Inflamasjon blir fremkalt ved subkutan injeksjon av 50 μ l av en 5% formalin-løsning i den dorsale overflate av høyre bakpote til Sprague-Dawley hannrotter som veide 70-90 g. Injeksjoner av medikamentet blir gitt i den dorsale overflaten av poten før formalin-injeksjon og tilbaketreknings-adferd blir kvantifisert ved telling av antall responser som forekommer i løpet av den toniske smertefasen, som varer fra 20-35 min. etter formalin-injeksjonen. Resultatene er uttrykt som gjennomsnittlig prosent antagonisme av formalin-fremkalt tilbaketrekning beregnet for individuelle medikament-behandlede, formalin-injiserte rotter ved anvendelse av den følgende formel:

$$\frac{(\text{gjennomsn. formalin respons} - \text{gjennomsn. saltvann respons}) - \text{individuell respons}}{\text{gjennomsn. formalin-respons} - \text{gjennomsn. saltvann-respons}} \times 100$$

Den gjennomsnittlige formalin-respons er det gjennomsnittlige adferdsresultatet for bærer-behandlede og formalin-injiserte rotter. Den gjennomsnittlige saltvann-respons er det samlede adferdsresultat for rotter injisert med 50 μ l saltvann i poten.

(d) Randall-Selitto-test

En rekke variasjoner og eksemplifiseringer av dette forsøk er kjent for fagfolk på området [se Randall *et al.* (1957) Arch. Int. Pharmacodyn. 111: 409-419; se også *f.eks.* U.S. patent nr. 5,434,292, U.S. patent nr. 5,369,131, U.S. patent nr. 5,345,943, U.S. patent nr. 5,242,944 og U.S. patent nr. 5,109,135.

Smerte-terskelen blir ved denne metoden målt som mengden av trykk i g som er nødvendig for å fremkalle en flukt-reaksjon (kamp) når den anvendes på foten til et forsøksdyr som har hyperalgesi, typisk en betent pote, sammenlignet med en kontroll, så som samme eller et likt dyr uten inflammasjon og/eller uten en test- forbindelse. Økende trykk blir anvendt på poten med et kileformet, stumpt stempel på dorsaloverflaten av bakre pote ved hjelp av et pote-trykk-analgesimeter. Det trykk som er nødvendig for å fremkalle pote-tilbaketrekning, pote-trykk-terskelen (PPT), blir bestemt.

Stein og medarbeidere [Stein *et al.* (1988) Pharmacol. Biochem. Behav. 31: 445-451; Stein *et al.* (1989) J. Pharmacol. Exp. Ther. 248: 1269-1275] har utviklet en modell for perifer inflammasjon og hyperalgesi hos rotter som støtter rollen opiatet spiller ved mediering av perifer analgesi. Ved denne protokollen blir modifisert Freund's adjuvans anvendt som det inflammatoriske stimulus og pote-trykk-test blir anvendt for å bedømme responsen hos rotten på et smertefullt trykk-stimulus. Modellen er sensitiv for opiat-agonister av μ -, δ - og κ -undertypene, som produserer analgesi etter administrering [Antonijevic *et al.* (1995) J. Neurosci. 15: 165-172; Stein *et al.* (1988) Neurosci. Lett. 84: 225-228; Stein *et al.* (1989) J. Pharmacol. Exp. Ther. 248: 1269-1275]. Histologisk verifikasjon av opiat-reseptor-lokalisering og densitet har bekreftet at perifere opiat-reseptorer er tilgjengelige på primære afferente nervefibere og blir oppregulert etter inflammasjon [Hassan *et al.* (1993) Neuroscience 55: 185-193; Przewlocki *et al.* (1992) Neuroscience 48: 491-500].

Forsøk blir utført med rotter som veier 150-250 g på tidspunktet for inokulasjonen. Modifisert Freund's komplette adjuvans (FCA) blir anvendt som inflammatorisk stimulus. Rottene blir administrert en i.pl. injeksjon av FCA-suspensjonen i høyre bakfot. Hyperalgesi og antinocisepsjon blir bedømt ved anvendelse av potetrykk-testen. Rotten blir forsiktig holdt fast og økende trykk blir påført poten med et kileformet, stumpt stempel på dorsal-overflaten av bakre pote ved hjelp av et potetrykk-analgesi-meter. Det trykk som er nødvendig for å fremkalle pote-tilbaketrekning, potetrykk-terskelen (PPT), blir bestemt. Et stopptrykk på 250 g blir anvendt for å unngå unødvendig stress og smerte for dyret. Basislinje for respons blir etablert ved bestemmelse av gjennomsnittet av tre påfølgende forsøk separert med 10 sek. Den samme fremgangsmåte blir anvendt på den motsatte siden og sekvensen av sidene blir alternert mellom

dyrene for kontroll av effekter. Typisk blir injeksjoner ikke gjort på den motsatte (ikke-betente) poten; men i valgte tilfeller kan imidlertid medikamenter administreres til den motsatte poten for å evaluere potensialet for medikament-effekter uten inflammasjon.

5 Analgetisk aktivitet blir bestemt ved å uttrykke økningen i PPT som er et resultat av virkningen av medikamentet som en prosentdel av basal preinjeksjon-terskel.

 Hyperalgesi kan også frembringes med inflammatoriske stimuli så som gjær eller karagen, endogene inflammatoriske mediatorer så som bradykinin eller
10 prostaglandiner eller andre typer kjemiske irritasjonsmidler [se Hargreaves og Joris (1993) APS Journal 2: 51-59].

(e) Eddiksyre-fremkalt vridning

 Denne testen identifiserer nye midler som oppviser perifer analgetisk
15 aktivitet mot visceral eller kjemisk smerte [se Barber og Gottschlich (1986) Med. Res. Rev. 12: 525-562; Ramabadran og Bansinath (1986) Pharm. Res. 3: 263-270]. Injeksjon av eddiksyre i peritoneal-hulen blir anvendt som det skadelige stimulus og antallet vridnings-responser som forekommer som respons på eddiksyren blir tallet for å kvantifisere responsen på smerte. Forbindelser som har
20 analgetisk aktivitet reduserer antallet vridnings-responser som forekommer. Opiat-agonister av m- og k-undertypen viser analgetisk aktivitet i denne modellen [Barber og Gottschlich (1986) Med. Res. Rev. 12: 525-562; Millan (1990) Trends Pharmacol. Sci. 11: 70-76]. Nye forbindelser som demonstrerer styrke og effektivitet ved dette forsøket, er potensielle medikamenter for behandling av
25 forskjellige patologiske tilstander som medfører perifer smerte.

 Vridningsforsøket blir tilpasset fra metoden opprinnelig beskrevet av Taber et al. [(1969) J. Pharmacol. Exp. Ther. 169: 29-38], ved anvendelse av CF-1 hannmus som veier 20-25 g. Dyrene behandles med forskjellige doser av medikamenter før administrering av en i.p.-injeksjon av 0,6% eddiksyre-løsning.
30 Musene blir deretter plassert i observasjons-kammere og antallet vridnings-responser, som definert ved en full baklem-utstrekning og -tilbaketrekning, blir registrert.

 Det gjennomsnittlige antallet vridningsresponser blir beregnet for bærer-behandlede kontroll-mus og prosent inhibering (% I) av vridning blir beregnet for

hver mus som blir behandlet med medikament ved anvendelse av den følgende formel:

$$\% I = 100 \times \frac{(\text{gj.snitt av kontroll-vridnings-responser} - \text{individuelle test-responser})}{\text{gjennomsnitt av kontroll-vridningsresponser}}$$

(f) Hyperalgesi fremkalt ved tape-avrivning

Målet med dette forsøket er å identifisere nye midler som har perifer-mediert analgesi under forhold, så som brannsår og skrubbsår, som fører til hyperalgesi. Ved slike skader blir tap av stratum corneum fulgt av en inflammatorisk respons (erytem) og en smertefull respons på ellers uskadelige stimuli. Fjernelse av stratum corneum ved gjentatt påføring og fjernelse av cellofan-tape, betegnet tape-avrivning, er vist å være en enkel modell for disse skader, som har karakteristika som førstegrads forbrenning [se Flynn (1985) Percutaneous Absorption, R.L. Bronaugh og H.I. Maibach, ed., Marcel Dekker Inc., s. 18-42]. Denne metoden med barrierenedbrytning unngår påføring av potensielt toksiske kjemikalier og tillater bedømmelse av perifere analgetika etter topisk administrering, fordi tape-avrivning fjerner barrieren for effektiv topisk terapi (stratum corneum) mens den samtidig resulterer i inflammasjon og hyperalgesi. Tape-avrivning er godkjent for mennesker som en modell for testing av topiske midler [Pershing *et al.* (1994) *Antimicrob. Agents Chemother.* 38: 90-95; Roy og Flynn (1990) *Pharm. Res.* 7: 842-847].

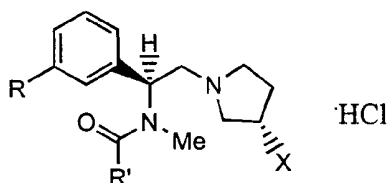
Forsøk blir utført med Sprague-Dawley hannrotter som veier 250-500 g på tidspunktet for behandlingen. Etter bedøvelse av rotten med ketamin-xylamin, blir et 1-3 cm² stykke av rotte huden behandlet ved gjentatt påsettelse og fjernelse av tape. Denne prosedyren resulterer i fjernelse av stratum corneum som vist ved et glinsende utseende av huden. Den tape-avrevde huden blir undersøkt for synlig erytem og for sensitivitet overfor kontakt med varme- eller trykk-stimuli ved anvendelse av en fokusert lysstråle, ved testing i pote-trykkapparatet eller ved berøring med von Frey hår. Diameteren til von Frey-hår blir valgt basert på en diameter som ikke forårsaker noen respons hos kontroll-rotter, men gir en lett detekterbar respons hos behandlede rotter.

Typiske analgetiske midler blir formulert i et egnet topisk medium og påført på den behandlede huden. Noen rotter får bare det topiske medium uten

analgetisk middel for kontroll av effekten av det topiske medium alene.

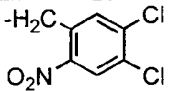
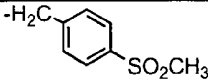
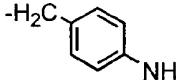
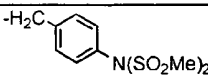
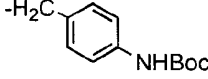
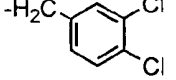
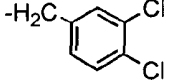
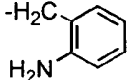
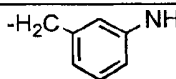
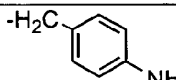
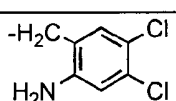
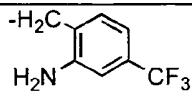
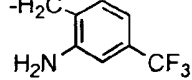
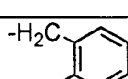
Tilstedeværelse av analgetiske midler bestemmes etter latensen av responsen på varme-stimulus eller respons på berøring eller trykk.

Farmakologisk aktivitet til forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er vist
5 i Tabellene I, II, III og IV hvor K_i : nM (^3H -diprenorfin og ^3H -U-69, 593) viser in vitro bindingsforsøk-resultater som beskrevet i "(a) In vitro bindingsforsøk (Primær Screen); og A_{50} (μg); i.pote viser in vivo formalin-fremkalt vevskade-resultater som beskrevet i "(c) In vivo evaluering av formalin-fremkalt vevskade".

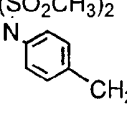
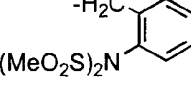
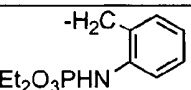
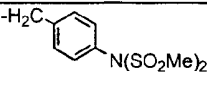
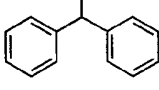
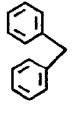
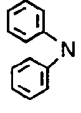
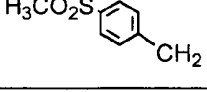
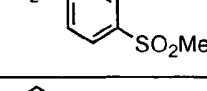
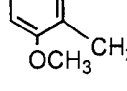
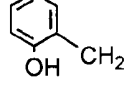
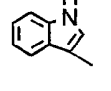
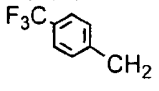
Tabell I**Forbindelser med formel III**

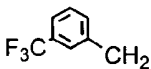
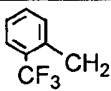
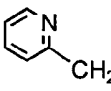
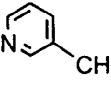
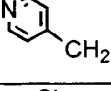
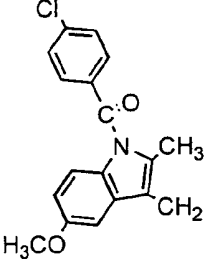
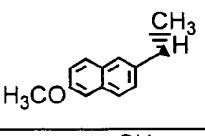
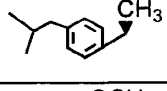
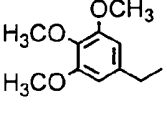
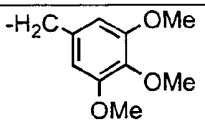
5

Forbindelser	X	R	R'	K _i (nM) k [³ H]Diprenorfin	K _i (nM) k [³ H]U69,593	Sen fase formalin A ₅₀ (mg)
ADL-01-0004-0	-H	-NO ₂ (3-5% <i>p</i> - NO ₂)		0,65	0,25	16
ADL-01-0030-5	-H	-H		2,9, 9,0	0,7, 1,0	29
ADL-01-0055-2	-OH	R=H		0,61	0,085	15
ADL-01-0033-9	-H	-H		0,2	0,1	5,3
ADL-01-0056-0	-OH	R=H		0,09	0,07	2,7mg/ms (i-paw) 0,18 mg/kg (sc)
ADL-01-0062-8	-H	-H		0,20	0,26	27
ADL-01-0067-7	-OH	R=H		0,16	0,11	97% @ 300
ADL-01-0084-2	-H	-H		0,28	0,08	95% A @ 300
ADL-01-0079-2	-H	-H		24% @ 1 mM	1,35	Ikke testet.
ADL-01-0115-4	-H	-NO ₂		35	3,2	Ikke testet.

Forbindelser	X	R	R'	K _i (nM) k [³ H]Diprenorfin	K _i (nM) k [³ H]U69,593	Sen fase formali A ₅₀ (mM)
ADL-01-0128-7	-H	-NO ₂		0,3	0,07	Ikke testet
ADL-01-0129-5	-H	-NO ₂		31	1,5	Ikke testet
ADL-01-0132-9	-H	-NO ₂		76% @ 1mM	6,4	Ikke testet
ADL-01-0133-7	-H	-NO ₂		25% @ 1mM	79% @ 1mM	Ikke testet
ADL-01-0138-6	-H	-NO ₂		19% @ 1 mM	168	Ikke testet
ADL-01-0005-7	-H	2,3-Br ₂ 4-NH ₂		9,4	4,25	306
ADL-01-0007-3	-H	-NH ₂		0,14	0,04	0,4
ADL-01-0024-8	-H	-H		8,15	1,45	65
ADL-01-0089-1	-H	-H		13	0,85	58% @ 300
ADL-01-0103-0	-H	-H		22	1,8	52% @ 300
ADL-01-0035-4	-H	-H		0,10	0,055	7
ADL-01-0068-5	-H	-H		0,09	0,10	0,02 mg/Kg
ADL-01-0076-8	-OH	R=H		0,18	0,12	0,02 mM sc
ADL-01-0113-9	-H	-NH ₂		20	2,6	81% @

Forbindelser	X	R	R'	K _i (nM) k [³ H]Diprenorfin	K _i (nM) k [³ H]U69,593	Sen fase formalin A ₅₀ (mg)
ADL-01-0059-0 (EMD 60400)	-OH	R=H		0,8	0,175	33
ADL-01-0136-0	-H	-NH ₂		61% @ 1 mM	43	Ikke testet.
ADL-01-0008-1	-H	-NH-a-D- Asp		3,65	1,05	72
ADL-01-0009-9	-H	-NH-a-L- Asp		1,9	0,5	9,1
ADL-01-0010-7	-H	-NH-a-L- (Asp) ₂		2,0	0,67	14
ADL-01-0006-5	-H	-NH-b-L- Asp		2,3	0,7	47
ADL-03-1066	-H	-NH-g-D- Glu				62
ADL-01-0011-5	-H	- N(SO ₂ Me) 2		6,45	1,2	58
ADL-01-0060-2	-H	-H		57% @1mM	6,4, 8,9	17
ADL-01-0075-0	-H	-H		54, 40	6,8, 3,5	8.8 mg/Kg (s.c.)
ADL-01-0050-3	-H	-H		0,38, 0,45	0,01, 0,09	28
ADL-01-0069-3	-H	-H		0,83, 0,49	0,29, 0,43	Ikke testet.
ADL-01-0077-6	-H	-H		2,2, 3,8	0,64, 0,38	Ikke testet.
ADL-01-0112-1	-H	-H		63% at 1 mM	10,8	91% @ 300

Forbindelser	X	R	R'	K _i (nM) k [³ H]Diprenorfin	K _i (nM) k [³ H]U69,593	Sen fa formal A ₅₀ (m
ADL-01-0127-9	-H	-H		198	32	Ikke te
ADL-01-0126-1	-H	- N(SO ₂ Me) 2		7% @ 1 mM	58% @ 1mM	Ikke te
ADL-01-0124-6	-H	-NHPO ₃ Et ₂		33	48	Ikke te
ADL-01-0139-4	-H	-NHPO ₃ Et ₂		56% @ 1mM	76	Ikke te
ADL-01-0063-6 (EMD 61753)	-OH	R=H		0,52	0,34	59 mg, (i-pote 28 mg, (sc)
ADL-01-0023-0	-H	-H		25, 18	4,8, 3,0	67
ADL-01-0027-1	-H	-H		55, 42, 60	7,7, 15	174
ADL-01-0036-2	-H	-H		0,2, 0,17	0,21, 1,7	27
ADL-01-0064-4	-OH	R=H		0,23	0,16	Ikke te
ADL-01-0049-5	-H	-H		5,4, 3,7	0,36, 0,39	39
ADL-01-0061-0	-H	-H		0,43, 0,88	0,33, 0,38	29
ADL-01-0054-5	-H	-H		0,94, 0,28	0,5, 0,07, 0,06	13
ADL-01-0058-6	-H	-H		0,12, 0,013	0,050, 0,060	0,009 mg/Kg

Forbindelser	X	R	R'	K _i (nM) k [³ H]Diprenorfin	K _i (nM) k [³ H]U69,593	Sen fase formalin A ₅₀ (mg)
ADL-01-0111-3	-H	-H		0,30	0,12	97% @ 300
ADL-01-0123-8	-H	-H		1,3	0,18	98% @ 300
ADL-01-0085-9	-H	-H		22, 13	3,3, 1,3	90% A @ 300
ADL-01-0100-6	-H	-H		65% @1mM	98% @1mM	43% @ 300
ADL-01-0122-0	-H	-H		52	4,8	51% @ 300
ADL-01-0078-4	-H	-H		5,4, 4,9	2,2, 1,2	Ikke testet.
ADL-01-0110-5	-H	-H		75% at 1 mM	9,0	32% @ 300
ADL-01-0125-3	-H	-H		19	2,2	40% @ 300
ADL-01-0146-9	-H	-H		100% @ 1mM	91% @ 1mM	94% @ 300
ADL-01-0140-2	-OH	R=H		1,06	0,36	Ikke testet.

PREPARATER IFØLGE FORELIGGENDE OPPFINNELSE

Foreliggende oppfinnelse vedrører følgende farmasøytisk preparat, kjennetegnet ved at det omfatter en forbindelse ifølge krav 1 i en farmasøytisk godtagbar bærer.

5 Det er videre beskrevet farmasøytisk preparat, kjennetegnet ved at det omfatter en forbindelse ifølge krav 2 i en farmasøytisk godtagbar bærer.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre anvendelse av en effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1 til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av hyperalgesi.

10 Det er også beskrevet anvendelse av en effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 2 til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av hyperalgesi.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre anvendelse av en effektiv mengde av det farmasøytiske preparat ifølge krav 3 for behandling av hyperalgesi.

15 Det er også beskrevet farmasøytisk preparat, kjennetegnet at det omfatter en forbindelse ifølge krav 1 og et antibiotisk, antiviralt, antifungalt eller anti-inflammatorisk middel eller en blanding derav i en farmasøytisk godtagbar bærer.

Det er videre beskrevet farmasøytisk preparat, kjennetegnet ved at det omfatter en forbindelse ifølge krav 2 og et antibiotisk, antiviralt, antifungalt eller anti-inflammatorisk middel eller en blanding derav i en farmasøytisk godtagbar bærer.

20 Oppfinnelsen vedrører også farmasøytisk preparat for forhindring eller behandling av analgesi, kjennetegnet ved at det omfatter forbindelser i følge krav 10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i en farmasøytisk akseptabel bærer.

Det er videre beskrevet anvendelse av forbindelsene ifølge krav 10 for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av analgesi.

Effektive konsentrasjoner av én eller flere av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse eller farmasøytisk godtagbare derivater derav blir blandet med en egnet farmasøytisk bærer eller et middel for systemisk, topisk eller lokal administrering. Forbindelsene blir inkludert i en mengde som er effektiv for reduksjon av den hyperalgetiske tilstand eller andre symptomer som behandlingen er tenkt for. Konsentrasjon av aktiv forbindelse i preparatet vil avhenge av

absorpsjon, inaktivering, utskillingshastigheten av den aktive forbindelse, dose-skjemaet og mengde administrert så vel som andre faktorer kjent for fagfolk på området. For topisk og lokal administrering er dosene høyere, typisk minst omtrent 5 til 10 ganger, enn mengden som leveres når de administreres systemisk oralt.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse har analgetisk aktivitet og kan anvendes for lindring av smerte uten tap av bevissthet. For eksempel kan forbindelsene anvendes for å behandle muskelspasme, artritt og andre muskelskjelett-lidelser, *f.eks.* bursitt, lindre mild til moderat postoperativ og post partum smerte, dysmenorré og smerte av traumatisk opprinnelse. Videre kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse administreres for behandling av alvorlig smerte, *f.eks.* smerte forbundet med adenokarsinom, amputasjon av et lem og tredjegrads forbrenning over en stor del av kroppen hos dyr og mennesker.

Utvalgte forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse har aktivitet som narkotiske antagonister. De kan anvendes for å motvirke eller forhindre for høy sentralnervesystem-depresjon og respiratorisk depresjon som er et resultat av administrering av morfin eller andre morfin-lignende medikamenter, *f.eks.* hydromorfon, oksymorfon, metadon og meperidin. Forbindelsene kan også fremkalle et abstinens-syndrom hos narkotika-avhengige individer, dvs. fremkalle abstinens-effekter for diagnostiske formål.

Dosen av forbindelsene med formel III for analgetiske formål er fra omtrent 0,001 til omtrent 20 mg/kg kroppsvekt til pasienten. Forbindelsene med formel III blir hensiktsmessig fremstilt i 5, 10, 25, 50, 75, 100 og 200 mg doseenheter for administrering 1 til 4 ganger pr. dag. Foretrukne enhetsdoser er fra 0,05 til 10 mg/kg kroppsvekt til pasienten.

Forbindelsene blir administrert oralt, parenteralt, rektalt og topisk.

Farmasøytiske bærere eller midler egnet for administrering av forbindelsene og for metodene angitt her omfatter hvilke som helst slike bærere kjent for fagfolk på området å være egnet for den spesielle administreringsmetode. I tillegg kan forbindelsene formuleres som den eneste farmasøytisk aktive bestanddel i preparatet eller kan være kombinert med andre aktive bestanddeler.

a) Systemiske preparater

Preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse tilveiebringes for administrering til mennesker og dyr i enhetsdoseformer, så som tabletter, kapsler, piller, pulvere, granuler, sterile parenterale løsninger eller suspensjoner og orale løsninger eller
5 suspensjoner og olje-vann-emulsjoner inneholdende egnede mengder av en forbindelse med formel III eller farmakologisk godtagbare salter derav.

Farmasøytiske doseenhetsformer blir fremstilt for å gi fra omtrent 0,05 mg til omtrent 500 mg og fortrinnsvis fra omtrent 1,0 til omtrent 200 mg av den essensielle aktive bestanddel eller en kombinasjon av essensielle bestanddeler pr.
10 doseenhets-form.

Orale farmasøytiske doseformer er enten faste eller flytende. De faste doseformer er tabletter, kapsler, granuler og bulk-pulvere. Typer av orale tabletter omfatter sammenpressede, tyggbare pastiller og tabletter som kan være enterisk belagte, sukker-belagte eller film-belagte. Kapsler kan være harde eller myke
15 gelatin-kapsler, mens granuler og pulvere kan tilveiebringes i ikke-brusende eller brusende form med kombinasjon med andre bestanddeler kjent for fagfolk på området.

Farmasøytisk godtagbare bærere anvendt i tabletter er bindemidler, smøremidler, fortynningsmidler, desintegreringsmidler, färvemidler, smaksgivende
20 midler og fuktemidler. Enterisk belagte tabletter, på grunn av deres enteriske belegg, motstår virkningen av mavesyre og oppløses eller desintegreres i nøytral eller alkalisk tarm. Sukkerbelagte tabletter er sammenpressede tabletter på hvilke forskjellige lag av farmasøytisk godtagbare substanser er påført. Film-belagte tabletter er sammenpressede tabletter som er belagt med vann-oppløselige
25 polymerer. Multippel sammenpressede tabletter er sammenpressede tabletter fremstilt ved mer enn én kompresjonscyklus ved anvendelse av de farmasøytisk godtagbare substanser nevnt tidligere. Färvemidler kan også anvendes i doseformene ovenfor. Smaksgivende midler og søtningsmidler blir anvendt i sammenpressede tabletter, sukker-belagte, multippel sammenpressede og
30 tyggbare tabletter. Smaksgivende midler og søtningsmidler er spesielt nyttige for dannelsen av tyggbare tabletter og pastiller.

Eksempler på bindemidler omfatter glukose-løsning, akasie-slim, gelatin-løsning, sukrose og stivelsespasta. Smøremidler omfatter talk, stivelse, magnesium- eller kalsium-stearat, lycopodium og stearinsyre. Fortynningsmidler

omfatter for eksempel laktose, sukrose, stivelse, kaolin, salt, mannitol og dikalsium-fosfat. Desintegreringsmidler omfatter maisstivelse, potetstivelse, bentonitt, metylcellulose, agar og karboksymetylcellulose. Farvemidler omfatter for eksempel hvilke som helst av de godkjente sertifiserte vann-oppløselige FD- og C-farvemidler, blandinger derav og vann-uoppløselige FD- og C-farvemidler suspendert på alumina-hydrat. Søtningsmidler omfatter sukrose, laktose, mannitol og kunstige søtningsmidler så som natrium-cyklamat og sakkarin og et hvilket som helst antall of spray-tørrede smaksmidler. Smaksgivende midler omfatter naturlige smaksmidler ekstrahert fra planter så som frukter og syntetiske blandinger av forbindelser som gir en god smak. Fuktemidler omfatter propylenglykol-monostearat, sorbitan-monooleat, dietylenglykol-monolaurat og polyoksyetylen-lauraleter. Enteriske belegg omfatter fettsyrer, fett, vokser, skjellakk ammoniert skjellakk og cellulose-acetat-ftalater. Film-belegg omfatter hydroksyetylcellulose, natrium-karboksymetyl-cellulose, polyetylenglykol 4000 og celluloseacetat-ftalat.

Flytende orale doseformer omfatter vandige løsninger, emulsjoner, suspensjoner, løsninger og/eller suspensjoner rekonstituert fra ikke-brusende granuler og brusende preparater rekonstituert fra brusende granuler. Vandige løsninger omfatter for eksempel eliksirer og siruper. Emulsjoner er enten olje-i-vann eller vann-i-olje.

Eliksirer er klare, søtede, hydroalkoholiske preparater. Farmasøytisk godtagbare bærere anvendt i eliksirer omfatter oppløsningsmidler. Siruper er konsentrerte vandige løsninger av et sukker, for eksempel sukrose, og kan inneholde et konserveringsmiddel. En emulsjon er et to-fase-system hvor en væske er dispergert i form av små kuler i en annen væske. Farmasøytisk godtagbare bærere anvendt i emulsjoner er ikke-vandige væsker, emulgeringsmidler og konserveringsmidler. Suspensjoner anvender farmasøytisk godtagbare suspenderingsmidler og konserveringsmidler. Farmasøytisk godtagbare substanser anvendt i ikke-brusende granuler, for rekonstituering til en flytende oral doseform, omfatter fortynningsmidler, søtningsmidler og fuktemidler. Farmasøytisk godtagbare substanser anvendt i brusende granuler, for rekonstituering til en flytende oral doseform, omfatter organiske syrer og en kilde for karbondioksyd. Farvemidler og smaksgivende midler blir anvendt i alle doseformene ovenfor.

Oppløsningsmidler omfatter glycerin, sorbitol, etylalkohol og sirup. Eksempler på konserveringsmidler omfatter glycerin, metyl og propylparaben, benzoesyre, natriumbenzoat og alkohol. Eksempler på ikke-vandige væsker anvendt i emulsjoner omfatter mineralolje og bomullsfrøolje. Eksempler på emulgeringsmidler omfatter gelatin, akasie, tragakant, bentonitt og overflateaktive midler så som polyoksyetylen-sorbitan-monooleat. Suspenderingsmidler omfatter natriumkarboksymetylcellulose, pektin, tragakant, Veegum og akasie. Fortynningsmidler omfatter laktose og sukrose. Søtningsmidler omfatter sukrose, siruper, glycerin og kunstige søtningsmidler så som natrium-cyklamat og sakkarin. Fuktemidler omfatter propylenglykol-monostearat, sorbitan-monooleat, dietylglykol-monolaurat og polyoksyetylen-lauryleter. Organiske syrer omfatter sitronsyre og vinsyre. Kilder for karbondioksyd omfatter natriumbikarbonat og natriumkarbonat. Farvemidler omfatter hvilke som helst av de godkjente sertifiserte vann-oppløselige FD- og C-farger og blandinger derav. Smaksgivende midler omfatter naturlige smaksmidler ekstrahert fra planter så som frukter og syntetiske blandinger av forbindelser som gir en god smaksopplevelse.

Parenteral administrering av preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter intravenøs, subkutan og intramuskulær administrering.

Preparater for parenteral administrering omfatter sterile løsninger klare for injeksjon, sterile, tørre, oppløselige produkter klar til å blandes med et oppløsningsmiddel like før anvendelse, omfattende subkutane tabletter, sterile suspensjoner klar for injeksjon, sterile, tørre, uoppløselige produkter klare for blanding med en bærer like før anvendelse og sterile emulsjoner. Løsningene kan være enten vandige eller ikke-vandige.

Farmasøytisk godtagbare bærere anvendt i parenterale preparater omfatter vandige bærere, ikke-vandige bærere, antimikrobielle midler, isotoniske midler, buffere, antioksydasjonsmidler, lokal-anestetika, suspenderings- og dispergeringsmidler, emulgeringsmidler, sekvesterings- eller chelateringsmidler og andre farmasøytisk godtagbare substanser.

Eksempler på vandige bærere omfatter natriumklorid-injeksjon, Ringers injeksjon, isotonisk dekstrose-injeksjon, sterilt-vann-injeksjon, dekstrose og laktert Ringers injeksjon. Ikke-vandige parenterale bærere omfatter fikserte oljer av vegetabilsk opprinnelse, bomullsfrøolje, maisolje, sesamolje og jordnøttolje. Antimikrobielle midler i bakteriostatiske eller fungistatiske konsentrasjoner som må

tilsettes parenterale preparater pakket i multippel-dose-beholdere, omfatter fenoler eller kresoler, merkurialer, benzylalkohol, klorbutanol, metyl- og propyl-p-hydroksybenzoesyre-estere, timerosal, benzalkoniumklorid og benzetoniumklorid. Isotoniske midler omfatter natriumklorid og dekstrose. Buffere omfatter fosfat og citrat. Antioksydasjonsmidler omfatter natriumbisulfat. Lokale anestetika omfatter prokain-hydroklorid. Suspendings- og dispergeringsmidler omfatter natriumkarboksymetylcellulose, hydroksypropyl-metylcellulose og polyvinylpyrrolidon. Emulgeringsmidler omfatter Polysorbat 80 (Tween 80). Et sekvesterings- eller chelaterings-middel av metall-ioner omfatter EDTA. Farmasøytiske bærere omfatter også etylalkohol, polyetylglykol og propylenglykol for vannblandbare bærere og natriumhydroksyd, saltsyre, sitronsyre eller melkesyre for pH-regulering.

Konsentrasjonen av den farmasøytisk aktive forbindelse blir regulert slik at en injeksjon gir en effektiv mengde for å produsere den ønskede farmakologiske effekt. Den eksakte dose avhenger av alder, vekt og tilstand til pasienten eller dyret, som kjent på området.

Parenterale enhetsdose-preparater blir pakket i en ampulle eller en sprøyte med en nål.

Alle preparater for parenteral administrering må være sterile, hvilket er kjent og praktisert på området.

Illustrativt er intravenøs eller intraarteriell infusjon av en steril vandig løsning inneholdende en aktiv forbindelse, en effektiv administreringsmetode. En annen utførelsesform er en steril vandig eller oljeaktig løsning eller suspensjon inneholdende et aktivt materiale, injisert som nødvendig for å gi den ønskede farmakologiske effekt.

Farmasøytiske doseformer for rektal administrering er rektale suppositorier, kapsler og tabletter for systemisk effekt.

Rektale suppositorier anvendt her betyr faste stoffer for innsettelse i rectum som smelter eller mykner ved kroppstemperatur og frigir én eller flere farmakologisk eller terapeutisk aktive bestanddeler.

Farmasøytisk godtagbare substanser anvendt i rektale suppositorier er baser eller bærere og midler til å heve smeltepunktet.

Eksempler på baser omfatter kakaosmør (teobroma-olje), glycerin-gelatin, karbovoks (polyoksyetylen-glykol) og passende blandinger av mono-, di- og

triglycerider av fettsyrer. Kombinasjoner av de forskjellige baser kan anvendes. Midler til å heve smeltepunktet til suppositorier omfatter spermaceti og voks. Rektale suppositorier kan fremstilles enten ved sammenpressingsmetoden eller ved støping. Den typiske vekt til et rektalt suppositorium er omtrent 2 til 3 g.

5 Tabletter og kapsler for rektal administrering blir fremstilt ved anvendelse av den samme farmasøytisk godtagbare substans og ved samme metoder som for preparater for oral administrering.

De farmasøytiske, terapeutisk aktive forbindelser med formel III blir administrert oralt, parenteralt eller rektalt i enhetsdose-former eller multi-
10 doseformer. Enhetsdose-former som anvendt her angir fysisk adskilte enheter egnet for mennesker og dyr og pakket individuelt som kjent på området. Hver enhetsdose inneholder en forutbestemt mengde av den terapeutisk aktive forbindelse som er tilstrekkelig til å gi den ønskede terapeutiske effekt, sammen med den nødvendige farmasøytiske bærer, tilsetningsmiddel eller fortynnings-
15 middel. Eksempler på enhetsdose-former omfatter ampuller og sprøyter, individuelt pakke- de tabletter eller kapsler. Enhetsdose-former kan administreres i fraksjoner eller multipler derav. En multi- pple-doseform er et flertall av identiske enhetsdoseformer pakket i én beholder for å administreres i adskilt enhetsdose-
20 form. Eksempler på multi- pple-doseformer omfatter medisinglass, flasker med tabletter eller kapsler eller flasker med mål. Multi- pple-doseform er således et multi- pple av enhetsdoser som ikke er adskilt i pakningen.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan i preparater blandes med andre aktive forbindelser for å oppnå den ønskede kombinasjon av egenskaper. Andre aktive forbindelser med kjente farmakologiske egenskaper omfatter
25 analgetika så som aspirin, fenacetin-acetaminofen, propoksyfen, pentazocin, codein, meperidin, oksycodon, mefenaminsyre og ibuprofen; muskelavslappende midler så som methokarbamol, orfenadrin, carisoprodol, mepro- bamat, chlorfenesin karbamat, diazepam, chlordia- zepoksyd og chlorzoxazon; analeptika så som kaffein, metylfenidat og pentylentetrazol; kortikosteroider så som
30 metylprednisolon, prednison, prednisolon og dexamethason; antihistaminer så som chlorfeniramin, cyproheptadin, promethazin og pyrilamin.

b) Lokale og topiske preparater

Typisk blir en terapeutisk effektiv dose formulert slik at den inneholder en konsentrasjon på minst omtrent 0,1% vekt/vekt opptil omtrent 50% vekt/vekt eller mer, fortrinnsvis mer enn 1% vekt/vekt av den aktive forbindelse for vevet som behandles. Den aktive bestanddel kan administreres én gang eller kan deles i flere mindre doser for administrering med tidsintervaller. Det vil forstås at den nøyaktige dosering og varighet av behandlingen er en funksjon av vevet som behandles og kan bestemmes empirisk ved anvendelse av kjente testeprotokoller eller ved ekstrapolering fra in vivo eller in vitro testdata. Det skal bemerkes at konsentrasjoner og dose-verdier også kan variere med alderen til individet som behandles. Det skal videre forstås at for hvilket som helst spesielt individ, bør spesifikke doseregimer reguleres over tid i henhold til det individuelle behov og den profesjonelle bedømmelse til den personen som administrerer eller overvåker administrering av preparatene og at konsentrasjonsområdene angitt her bare er eksempler og skal ikke begrense omfanget eller utførelsen av de søkte preparater.

Forbindelsen kan suspenderes i mikronisert eller annen egnet form eller kan derivatiseres for å gi et mer oppløselig aktivt produkt eller for å gi et prodrug. Formen av den resulterende blanding avhenger av flere faktorer, omfattende den tiltenkte administreringsmetode og oppløseligheten av forbindelsen i den valgte bærer eller tilsetningsmiddel. Den effektive konsentrasjon som er tilstrekkelig til å forbedre hyperalgesi eller andre lidelser kan bestemmes empirisk.

Forbindelsene blir typisk inkludert i konsentrasjoner på 0,001% vekt/vekt eller over 1% vekt/vekt opptil 50% vekt/vekt eller høyere. Konsentrasjonen er generelt større enn konsentrasjonen for systemisk administrering av forbindelsene. Foretrukne konsentrasjoner er i området 0,01% vekt/vekt til omtrent 25%vekt/vekt, mer foretrukket 1% vekt/vekt til 25% vekt/vekt, enda mer foretrukket over omtrent 1% vekt/vekt til omtrent 10% vekt/vekt og mest foretrukket over 1% vekt/vekt opptil omtrent 5% vekt/vekt. Vandige suspensjoner og preparater inneholder 1% vekt/vekt eller mer.

Den resulterende blanding kan være en løsning, suspensjon, emulsjon eller lignende og blir formulert som kremer, geler, salver, emulsjoner, løsninger, eliksirer, losjoner, suspensjoner, tinkturer, pastaer, skum, aerosoler, irrigasjoner, spraypreparater, suppositorier, bandasjer eller hvilke som helst andre preparater egnet for topisk eller lokal administrering.

Administreringsveien her er topisk eller lokal administrering og preparatene blir formulert på en måte som er egnet for hver administreringsvei. Foretrukne administreringsmetoder omfatter topisk påføring på huden, øynene eller mukosa og lokal påføring på leddene, så som ved intra-artikulær injeksjon. Typiske bærere er således de som er egnet for farmasøytisk eller kosmetisk påføring på kropps-overflater eller for lokal injeksjon.

Farmasøytiske og kosmetiske bærere eller midler egnet for administrering av forbindelsene angitt her omfatter hvilke som helst slike bærere kjent for fagfolk på området å være egnet for den spesielle administreringsmetoden. I tillegg kan forbindelsene formuleres som eneste farmasøytisk aktive bestanddel i preparatet eller kan kombineres med andre aktive bestanddeler. Den aktive forbindelsen blir inkludert i bæreren i en mengde som er tilstrekkelig til å gi en terapeutisk nyttig effekt uten alvorlige toksiske effekter for det behandlede individ. Den effektive konsentrasjon kan bestemmes empirisk ved testing av forbindelsene ved anvendelse av in vitro og in vivo systemer, omfattende dyremodellene beskrevet her.

For topisk administrering kan forbindelsene formuleres i preparater i form av geler, kremer, losjoner, faste stoffer, løsninger eller suspensjoner eller aerosoler. Preparater for behandling av human hud blir formulert for topisk påføring i en anti-hyperalgetisk effektiv mengde av én eller flere av forbindelsene valgt som beskrevet her, i et effektivt konsentrasjonsområde [etter vekt], mellom omtrent 0,1% og 80%, fortrinnsvis 0,1 til 50%, mer foretrukket større enn omtrent 1% opptil omtrent 50% eller mer i en krem, salve, losjon, gel, løsning eller fast base eller bærer kjent på området for å være ikke-toksiske og dermatologisk godtagbare eller egnet for påføring på mukosa. Vandige suspensjoner blir fortrinnsvis formulert i konsentrasjoner over omtrent 1% vekt/vekt, mer foretrukket 2% vekt/vekt.

For å formulere et preparat blir vekt-fraksjonen av forbindelsen oppløst, suspendert, dispergert eller på annen måte blandet i en valgt bærer i en effektiv konsentrasjon slik at den hyperalgetiske lidelsen blir lindret eller forbedret. Generelt er bløtgjørende eller smørende bærere som hjelper til å hydratisere huden mer foretrukket enn flyktige bærere, så som etanol, som tørker ut huden. Eksempler på egnede baser eller bærere for fremstilling av preparater for

anvendelse på human hud er vaselin, vaselin pluss flyktige silikoner, lanolin, kald krem [USP] og hydrofil salve [USP].

Valget av en godtagbar bærer blir i det vesentlige bestemt av påføringsmetoden og vevet som skal behandles. Egnede farmasøytisk og dermatologisk godtagbare bærere for topisk påføring omfatter de følgende: losjoner, kremer, løsninger, geler, taper og lignende. Generelt er bæreren enten organisk av natur eller en vandig emulsjon som kan ha den valgte forbindelse eller forbindelser, som kan være mikronisert, dispergert, suspendert eller oppløst deri. Bæreren kan omfatte farmasøytisk godtagbare bløtgjøringsmidler, hudpenetrerings-forbedrere, farvemidler, duftgivende midler, emulgeringsmidler, fortykningsmidler og oppløsningsmidler.

For lokal intern administrering, så som intra-artikulær administrering, blir forbindelsene fortrinnsvis formulert som en suspensjon i et vann-basert medium, så som isotonisk bufret saltvann eller blandes med en biokompatibel bærer eller bioadhesivt middel for innvendig administrering.

Losjoner

Losjonene inneholder en effektiv konsentrasjon av én eller flere av forbindelsene. Den effektive sammenkjeding er fortrinnsvis effektiv til å levere en anti-hyperalgetisk mengde, typisk i en konsentrasjon på mellom omtrent 0,1 - 50% vekt/vekt eller mer av én eller flere av forbindelsene angitt her. Losjonene inneholder også fra 1% til 50% vekt/vekt, fortrinnsvis fra 3% til 15% vekt/vekt av et bløtgjøringsmiddel og resten vann, en egnet buffer, en C₂- eller C₃-alkohol eller en blanding av vann med bufferen og alkoholen. Hvilke som helst bløtgjøringsmidler kjent for fagfolk på området som egnede for påføring på human hud kan anvendes. Disse omfatter, men er ikke begrenset til, de følgende:

(a) Hydrokarbonoljer og vokser, omfattende mineralolje, vaselin, paraffin, ceresin, ozokeritt, mikrokrySTALLinsk voks, polyetylen og perhydroskvalen.

(b) Silikonoljer, omfattende dimetylpolysiloksaner, metylfenyl-polysiloksaner, vann-oppløselige og alkohol-oppløselige silikon-glykol-kopolymerer.

(c) Triglycerid-fett og -oljer, omfattende de avledet fra vegetabiliske, animalske og marine kilder. Eksempler omfatter, men er ikke begrenset til,

lakserolje, saflorolje, bomullsfrøolje, maisolje, olivenolje, torskelevertran, mandelolje, avokado-olje, palmeolje, sesamolje og soyabønneolje.

(d) Acetoglycerid-estere, så som acetylerede monoglycerider.

(e) Etoksylerte glycerider, så som etoksylert glyceryl-monostearat.

5 (f) Alkylestere av fettsyrer som har 10 til 20 karbonatomer. Metyl-, isopropyl- og butyl-estere av fettsyrer er nyttige her. Eksempler omfatter, men er ikke begrenset til, heksyl-laurat, isoheksyl-laurat, isoheksyl-palmitat, isopropyl-palmitat, isopropyl-myristat, decyl-oleat, isodecyl-oleat, heksadecyl-stearat, decyl-stearat, isopropyl-isostearat-diisopropyl-adipat, diisoheksyl-adipat, diheksyldecyl-
10 adipat, diisopropyl-sebacat, lauryl-laktat, myristyl-laktat og cetyl-laktat.

(g) Alkenylestere av fettsyrer som har 10 til 20 karbonatomer. Eksempler omfatter, men er ikke begrenset til, oleyl-myristat, oleyl-stearat og oleyl-oleat.

(h) Fettsyrer som har 9 til 22 karbonatomer. Egnede eksempler omfatter, men er ikke begrenset til, pelargonsyre, laurinsyre, myristinsyre, palmitinsyre,
15 stearinsyre, isostearinsyre, hydroksystearinsyre, oleinsyre, linolsyre, ricinusoljesyre, arachidonsyre, behensyre og erucinsyre.

(i) Fettalkoholer som har 10 til 20 karbonatomer, så som, men ikke begrenset til, lauryl-, myristyl-, cetyl-, heksadecyl-, stearyl-, isostearyl-, hydroksystearyl-, oleyl-, ricinoleyl-, behenyl-, erucyl- og 2-oktyldodecyl-alkoholer.

20 (j) Fett-alkohol-eter, omfattende, men ikke begrenset til, etoksylerte fettalkoholer med 10 til 20 karbonatomer, så som, men er ikke begrenset til, lauryl-cetyl-, stearyl-, isostearyl-, oleyl- og kolesterol-alkoholer som har tilknyttet fra 1 til 50 etylenoksyd-grupper eller 1 til 50 propylenoksyd-grupper eller blandinger derav.

(k) Eter-estere, så som fettsyre-estere, av etoksylerte fettalkoholer.

25 (l) Lanolin og derivater, omfattende, men ikke begrenset til, lanolin, lanolinolje, lanolin-voks, lanolin-alkoholer, lanolin-fettsyrer, isopropyl-lanolat, etoksylert lanolin, etoksylerte lanolin-alkoholer, etoksylert kolesterol, propoksylerte lanolin-alkoholer, acetyleret lanolin, acetylerede lanolin-alkoholer, lanolin-alkohol-linoleat, lanolin-alkohol-ricinoleat, acetat av lanolin-alkohol-
30 ricinoleat, acetat av etoksylerte alkoholer-estere, hydrogenolyse av lanolin, etoksylert hydrogenert lanolin, etoksylert sorbitol-lanolin og flytende og halvfaste lanolin-absorpsjons-baser.

(m) Polyhydriske alkoholer og polyeter-derivater, omfattende, men ikke begrenset til, propylenglykol, dipropylenglykol, polypropylenglykol [M.V. 2000-

4000], polyoksyetylen-polyoksypropylenglykoler, polyoksypropylen-polyoksyetylen-glykoler, glycerol, etoksylert glycerol, propoksyert glycerol, sorbitol, etoksylert sorbitol, hydroksypropyl-sorbitol, polyetylenglykol [M.V. 200-6000], metoksy- polyetylenglykoler 350, 550, 750, 2000, 5000, poly)etylenoksyd)-homopolymerer [M.V. 100,000 - 5,000,000], polyalkylen-glykoler og derivater, heksylen-glykol (2-metyl-2,4-pentandiol), 1,3-butylenglykol, 1,2,6-heksantriol, ethoheksadiol USP (2-etyl-1,3-heksandiol), C15-C18 vicinal glykol og polyoksypropylen-derivater av trimetylolpropan.

(n) Polyhydriske alkoholestere, omfattende, men ikke begrenset til, etylenglykol-mono- og di-fettsyre-estere, dietylenglykol-mono- og di-fettsyre-estere, polyetylenglykol- [M.V. 200-6000] mono- og di-fettsyreestere, propylenglykol-mono- og di-fettsyre-estere, polypropylenglykol 2000 monooleat, polypropylenglykol 2000 monostearat, etoksylert propylenglykol-monostearat, glyceryl-mono- og di-fettsyre-estere, polyglycerol-poly-fettsyre-estere, etoksylert glyceryl-monostearat, 1,3-butylenglykol-monostearat, 1,3-butylenglykol-distearat, polyoksyetylen-polyol- fettsyre-ester, sorbitan-fettsyre-estere og polyoksyetylen-sorbitan-fettsyre-estere.

(o) Voksester, omfattende, men ikke begrenset til, bivoks, spermacett, myristyl-myristat og stearylstearat og bivoks-derivater, omfattende, men ikke begrenset til, polyoksyetylen-sorbitol-bivoks, som er reaksjonsprodukter av bivoks med etoksylert sorbitol med varierende etylenoksyd-innhold som danner en blanding av eter-estere.

(p) Vegetabiliske vokser, omfattende, men ikke begrenset til, carnauba- og candelilla-vokser.

(q) Fosfolipider, så som lecitin og derivater.

(r) Steroler, omfattende, men ikke begrenset til, kolesterol og kolesterol- fettsyre-estere.

(s) Amider, så som fettsyre-amider, etoksylerte fettsyre-amider og faste fettsyre-alkanolamider.

Losjonene inneholder fortrinnsvis videre fra 1% vekt/vekt til 10% vekt/vekt, mer foretrukket fra 2% vekt/vekt til 5% vekt/vekt av et emulgeringsmiddel. Emulgeringsmidlene kan være ikke-ioniske, anioniske eller kationiske. Eksempler på tilfredsstillende ikke-ioniske emulgeringsmidler omfatter, men er ikke begrenset til, fett-alkoholer som har 10 til 20 karbonatomer, fett-alkoholer som har 10 til 20

karbonatomer kondensert med 2 til 20 mol etylenoksyd eller propylenoksyd, alkylfenoler med 6 til 12 karbonatomer i alkylkjeden kondensert med 2 til 20 mol etylenoksyd, mono- og di-fettsyre-estere av etylen-oksyd-mono- og di-fettsyre-estere av etylenglykol hvor fettsyregruppen inneholder fra 10 til 20 karbonatomer, dietylen-
5 glykol, polyetylen-glykoler med molekylvekt 200 til 6000, propylenglykoler med molekylvekt 200 til 3000, glycerol, sorbitol, sorbitan, polyoksyetylen-sorbitol, polyoksyetylen-sorbitan og hydrofile voks-estere. Egnede anioniske emulgeringsmidler omfatter, men er ikke begrenset til, fettsyre-såper, f.eks. natrium-, kalium- og trietanolamin-såper, hvor fettsyre-gruppen inneholder fra 10 til 20 karbon-
10 atomer. Andre egnede anioniske emulgeringsmidler omfatter, men er ikke begrenset til alkalimetall, ammonium eller substituerte ammonium-alkylsulfater, alkyl-arylsulfonater og alkyletoksy-eter-sulfonater som har 10 til 30 karbonatomer i alkyl-gruppen. Alkyletoksy-eter-sulfonatene inneholder fra 1 til 50 etylen-oksydenheter. Blant tilfredsstillende kationiske emulgeringsmidler er kvaternær
15 ammonium, morfolinium- og pyridinium-forbindelser. Visse av bløtgjøringsmidlene beskrevet i de foregående avsnitt har også emulgerende egenskaper. Når en losjon blir formulert inneholdende et slikt et bløtgjøringsmiddel, er et ytterligere emulgeringsmiddel ikke nødvendig, selv om det kan inkluderes i preparatet.

Resten av losjonen er vann eller en C₂- eller C₃-alkohol eller en blanding
20 av vann og alkoholen. Losjonene blir formulert ved ganske enkelt å blande alle komponentene sammen. Fortrinnsvis blir forbindelsen oppløst, suspendert eller på annen måte jevnt dispergert i blandingen.

Andre konvensjonelle komponenter i slike losjoner kan inkluderes. Et slikt additiv er et tykningsmiddel i en mengde fra 1% til 10% vekt/vekt av preparatet.
25 Eksempler på egnede tykningsmidler omfatter, men er ikke begrenset til: kryssbundne karboksypolymetylen-polymerer, etylcellulose, polyetylenglykoler, gummi, tragakant, gummi kharaya, xantan-gummier og bentonitt, hydroksyetylcellulose og hydroksypropyl-cellulose.

30 Kremer

Kremer blir formulert slik at de inneholder en konsentrasjon som er effektiv for å gi en anti-hyperalgetisk effektiv mengde av forbindelsen til det behandlede vev, typisk mellom omtrent 0,1%, fortrinnsvis mer enn 1%, opptil og mer enn 50%, fortrinnsvis mellom omtrent 3% og 50%, mer foretrukket mellom omtrent 5%

og 15% av én eller flere av forbindelsene angitt her. Kremer inneholder også fra 5% til 50%, fortrinnsvis fra 10% til 25%, av et bløtgjøringsmiddel og resten er vann eller andre egnede, ikke-toksiske bærere, så som en isotonisk buffer.

Bløtgjøringsmidler, som beskrevet ovenfor for losjonene, kan også anvendes i krempreparatene. Kremen kan også inneholde et egnet emulgeringsmiddel, som beskrevet ovenfor. Emulgeringsmidlet blir inkludert i preparatet i en mengde fra 3% til 50%, fortrinnsvis fra 5% til 20%.

Løsninger og suspensjoner for topisk og lokal administrering

Løsningene blir formulert for å inneholde en mengde på én eller flere forbindelser som er effektive for å gi en anti-hyperalgetisk mengde, typisk i en konsentrasjon på mellom omtrent 0,1 - 50% vekt/vekt, fortrinnsvis minst mer enn 1% vekt/vekt, mer foretrukket mer enn 2% vekt/vekt av én eller flere av forbindelsene angitt her. Resten er vann, et egnet organisk oppløsningsmiddel eller et annet egnet oppløsningsmiddel eller buffer. Egnede organiske materialer som er nyttige som oppløsningsmidler eller en del av et oppløsningsmiddelsystem er som følger: propylenglykol, polyetylenglykol [M.V. 200-600], polypropylenglykol [M.V. 425-2025], glycerin, sorbitolestere, 1,2,6-heksantriol, etanol, isopropanol, dietyltartrat, butandiol og blandinger derav. Slike oppløsningsmiddel-systemer kan også inneholde vann.

Løsninger eller suspensjoner anvendt for lokal anvendelse kan omfatte hvilke som helst av de følgende komponenter: et sterilt fortynningsmiddel, så som vann for injeksjon, saltvannsløsning, fiksert olje, polyetylenglykol, glycerin, propylenglykol eller andre syntetiske oppløsningsmidler; antimikrobielle midler, så som benzyl-alkohol og metylparabener; antioksydasjonsmidler, så som askorbinsyre og natrium- bisulfitt; chelateringsmidler, så som etylendiamintetraeddiksyre [EDTA]; buffere, så som acetater, citrater og fosfater; og midler for regulering av tonisiteten så som natriumklorid eller dekstrose. Flytende preparater kan innføres i ampuller, engangssprøyter eller multippel-dose-medisinglass fremstilt av glass, plast eller et annet egnet materiale. Egnede bærere kan omfatte fysiologisk saltvann eller fosfat-bufret saltvann [PBS] og suspensjonene og løsningene kan inneholde fortykningsmidler og solubiliseringmidler, så som glukose, polyetylenglykol og polypropylenglykol og blandinger derav. Liposomale

suspensjoner kan også være egnet som farmasøytisk godtagbare bærere. Disse kan fremstilles i henhold til metoder kjent for fagfolk på området.

Disse preparatene som er formulert som løsninger eller suspensjoner kan påføres på huden eller kan være formulert som en aerosol eller skum og påføres på huden som et spray-preparat. Aerosol-preparatene inneholder typisk fra 25% til 80% vekt/vekt, fortrinnsvis fra 30% til 50% vekt/vekt, av et egnet drivmiddel. Eksempler på slik drivmidler er the klorerte, fluorerte og klorfluorerte hydro-karboner med lavere molekylvekt. Dinitrogenoksyd, karbondioksyd, butan og propan blir også anvendt som drivgasser. Disse drivmidler blir anvendt i henhold til kjent teknikk, i en mengde og under et trykk som er egnet for å drive innholdet ut av beholderen.

Hensiktsmessig fremstilte løsninger og suspensjoner kan også påføres topisk til øynene og mukosa. Løsninger, spesielt de som skal anvendes oftalmisk, kan formuleres som 0,01% - 10% vekt/vekt isotoniske løsninger, pH omtrent 5-7, med passende salter og fortrinnsvis inneholdende én eller flere av forbindelsene her i en konsentrasjon på omtrent 0,1% vekt/vekt, fortrinnsvis over 1% vekt/vekt, opptil 50% vekt/vekt eller mer. Egnede oftalmiske løsninger er kjente [se f.eks. U.S. patent nr. 5,116,868, som beskriver typiske preparater av oftalmiske skylle-løsninger og løsninger for topisk påføring]. Slike løsninger, som har en pH regulert til omtrent 7,4, inneholder for eksempel 90-100 mM natriumklorid, 4-6 mM dibasisk kalium-fosfat, 4-6 mM dibasisk natriumfosfat, 8-12 mM natriumcitrat, 0,5-1,5 mM magnesiumklorid, 1,5-2,5 mM kalsiumklorid, 15-25 mM natriumacetat, 10-20 mM D.L.-natrium- β -hydroksybutyrat og 5-5,5 mM glukose.

De aktive forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan også blandes med andre aktive materialer som ikke ødelegger den ønskede virkning eller med materialer som supplerer den ønskede virkning, omfattende viskoelastiske materialer, så som hyaluronsyre, som blir solgt under varemerket HEALON [løsning av en høymolekyl-vekt (MV på omtrent 3 millioner) fraksjon av natrium-hyaluronat; fremstilt av Pharmacia, Inc. se f.eks. U.S. Patent Nr. 5,292,362, 5,282,851, 5,273,056, 5,229,127, 4,517,295 og 4,328,803], VISCOAT [fluor-inneholdende (met)akrylater, så som 1H, 2H, 2H-heptadekafluordecylmetakrylat; se f.eks. U.S. Patent Nr. 5,278,126, 5,273,751 og 5,214,080; kommersielt tilgjengelig fra Alcon Surgical, Inc.], ORCOLON [se f.eks. U.S. Patent Nr. 5,273,056; kommersielt tilgjengelig fra Optical Radiation Corporation],

metylcellulose, metyl-hyaluronat, polyakrylamid og polymetakrylamid [se f.eks. U.S. patent nr. 5,273,751]. De viscoelastiske materialer er generelt til stede i mengder i området fra omtrent 0,5 til 5,0% vekt/vekt, fortrinnsvis 1 til 3% vekt/vekt av konjugat-materialet og tjener til å belegge og beskytte det behandlede vev.

Preparatene kan også omfatte et farvemiddel, så som metylen-blått eller andre inerte farvemidler, slik at preparatet kan sees når det blir injisert i øyet eller bragt i kontakt med operasjons-stedet under operasjon.

Geler

Gel-preparater kan formuleres ved ganske enkelt å blande et egnet tykningsmiddel med den tidligere beskrevne løsning eller suspensjonspreparat. Eksempler på egnede tykningsmidler er tidligere beskrevet med hensyn på losjoner.

De gelerte preparater inneholder en effektiv mengde av én eller fler av en antihyperalgetisk mengde, typisk i en konsentrasjon på mellom omtrent 0,1 - 50% vekt/vekt eller mer av én eller flere av forbindelsene angitt der; fra 5% til 75% vekt/vekt, fortrinnsvis fra 10% til 50% vekt/vekt, av et organisk oppløsningsmiddel som tidligere beskrevet; fra 0,5% til 20% vekt/vekt, fortrinnsvis fra 1% til 10% vekt/vekt av tykningsmidlet; idet resten er vann eller en annen vandig bærer.

Faste stoffer

Preparater i faste former kan formuleres som klebe-type preparater for påføring på leppene eller andre deler av kroppen. Slike preparater inneholder en effektiv mengde av én eller flere av forbindelsene angitt her. Mengden er typisk en mengde som er effektiv til å gi en anti-hyperanalgetisk mengde, typisk i en konsentrasjon på mellom omtrent 0,1 - 50% vekt/vekt eller mer av én eller flere av forbindelsene angitt her. De faste stoffene inneholder også fra omtrent 40% til 98% vekt/vekt, fortrinnsvis fra omtrent 50% til 90% vekt/vekt, av de tidligere beskrevne bløtgjøringsmidler. Dette preparatet kan videre inneholde fra 1% til 20% vekt/vekt, fortrinnsvis fra 5% til 15% vekt/vekt av et egnet tykningsmiddel og, om ønsket eller nødvendig, emulgeringsmidler og vann eller buffere. Tykningsmidlene beskrevet ovenfor for losjoner kan hensiktsmessig anvendes i preparatet i fast form.

Andre bestanddeler så som konserveringsmidler, omfattende metyl-paraben eller etyl-paraben, parfymer, farvemidler eller lignende, som er kjent på området for å gi ønskelig stabilitet, duft eller farge eller andre ønskelige egenskaper, så som skjerming fra aktiniske solstråler i preparater for påføring på huden kan også anvendes i et preparat for slik topisk påføring.

Ytterligere bestanddeler

Andre aktive bestanddeler omfatter, men er ikke begrenset til, antibiotika, antivirale midler, antifungale midler, anti-inflammatoriske midler, omfattende steroide og ikke-steroide anti-inflammatoriske midler, anestetika og blandinger derav. Slike ytterligere bestanddeler omfatter hvilke som helst av de følgende:

a. Antibakterielle midler

Aminoglykosider, så som Amikacin, Apramycin, Arbekacin, Bambermycins, Butirosin, Dibekacin, Dihydrostreptomycin, Fortimicin(er), Fradiomycin, Gentamicin, Ispamicin, Kanamycin, Mikronomicin, Neomycin, Neomycin Undecylenat, Netilmicin, Paromomycin, Ribostamycin, Sisomicin, Spectinomycin, Streptomycin, Streptonicozid og Tobramycin;

Amfenikoler, så som Azidamfenicol, Chloramfenicol, Chloramfenicol Palmirat, Chloramfenicol Pantothenat, Florfenicol, Tiamfenicol;

Ansamyciner, så som Rifamid, Rifampin, Rifamycin og Rifaximin; β -laktamer;

Karbapenemer, så som Imipenem;

Cefalosporiner, så som 1-Carba (detia) Cephalosporin, Cefactor, Cefadroxil, Cefamandole, Cefatrizin, Cefazedon, Cefazolin, Cefixime, Cefmenoxime, Cefodizime, Cefonicid, Cefoperazon, Ceforanid, Cefotaxime, Cefotiam, Cefpimizol, Cefpirimid, Cefpodoksim Proxetil, Cefroksadin, Cefsulodin, Ceftazidime, Cefteram, Ceftezol, Ceftibuten, Ceftizoksim, Ceftriaxon, Cefuroksim, Cefuzonam, Cephacetrile Natrium, Cephalixin, Cephaloglycin, Cephaloridin, Cephalosporin, Cephalothin, Cephapirin Natrium, Cephradine og Pivcefalexin;

Cefamyciner så som Cefbuperazon, Cefmetazol, Cefminox, Cefetan og Cefoxitin;

Monobaktamer så som Aztreonam, Carumonam og Tigemonan;

Oksacefemer så som Flomoxef og Moksolactam;

Penicilliner så som Amidinocillin, Amdinocillin, Pivoxil, Amoxicillin, Ampicillan, Apalcillin, Aspoxicillin, Azidocillan, Azlocillan, Bacampicillin, Benzylpenicillinic Acid, Benzylpenicillin, Carbenicillin, Carfecillin, Carindacillin, Clometocillin, Cloksacillin, Cyclacillin, Dicloksacillin, Difenicillin, Epicillin, Fenbenicillin, Floxicillin, Hetacillin, Lenampicillin, Metampicillin, Methicillin, Mezlocillin, Nafcillin, Oksacillin, Penamecillin,, Penethamat Hydrjodid, Penicillin G Benethamin, Penicillin G Benzathin, Penicillin G Benzhydrylamin, Penicillin G Kalsium, Penicillin G Hydragamin, Penicillin G Kalium, Penicillin G. Procaïn, Penicillin N, Penicillin O, Penicillin V, Penicillin V Benzathin, Penicillin V Hydrabamin, Penimepicyclin, Fenethicillin, Piperacillin, Pivapicillin, Propicillin, Kinacillin, Sulbenicillin, Talampicillin, Temocillin og Ticarcillin;

Linkosamider så som Clindamycin og Lincomycin;

Makrolider så som Azithromycin, Carbomycin, Clarithromycin, Erythromycin(er) og derivater, Josamycin, Leucomycins, Midecamycins, Miokamycin, Oleandomycin, Primycin, Rokitamycin, Rosaramicin, Roxithromycin, Spiramycin og Troleandomycin;

Polypeptider så som Amphomycin, Bacitracin, Capreomycin, Colistin, Enduracidin, Enviomycin, Fusafungin, Gramicidin(s), Gramicidin S, Mikamycin, Polymyxin, Polymyxin β -Methanesulfonic Acid, Pristinamycin, Ristocetin, Teicoplanin, Thiostrepton, Tuberactinomycin, Tyrocidine, Tyrothricin, Vancomycin, Viomycin(er), Virginiamycin og Zinc Bacitracin;

Tetracykliner så som Spicycline, Chlortetracycline, Clomocycline, Demeclocycline, Doxycycline, Guamecycline, Lyme cycline, Meclocycline, Methacycline, Minocycline, Oxytetracycline, Penimepicycline, Pipacycline, Rolitetracycline, Sancycline, Senociclin og Tetracycline; og

andre så som Cykloserine, Mupirocin, Tuberin.

b. Syntetiske Antibakterielle midler

2,4-diaminopyrimidiner så som Brodimoprim, Tetroxoprim og Trimethoprim;

Nitrofuraner så som Furaltadone, Furazolium, Nifuradene, Nifuratel, Nifurfoline, Nifurpirinol, Nifurpazine, Nifurtoinol og Nitrofurantoin;

Kinoloner og analoger derav, så som Amifloxacin, Cinoxacin, Ciprofloxacin, Difloxacin, Enoxacin, Fleroxacin, Flumequin, Lomefloxacin, Miloxacin, Nalidixic

Acid, Norfloxacin, Ofloxacin, Oxolinic Acid, Perfloroxacin, Pipemidic Acid, Piromidic Acid, Rosoxacin, Temafloxacin og Tosufloxacin;

Sulfonamider så som Acetyl Sulfamethoxypyrazine, Acetyl Sulfisoxazole, Azosulfamide, Benzylsulfamide, Chloramine-β, Chloramine-T, Dichloramine-T, Formosulfathiazole, N²-Formyl-sulfisomidine, N⁴-β-D-Glucosylsulfanilamide, Mafenide, 4'-(Methyl-sulfamoyl)sulfanililide, p-Nitrosulfathiazole, Noprylsulfamide, Phthalylsulfacetamide, Phthalylsulfathiazole, Salazosulfadimidine, Succinylsulfathiazole, Sulfabenzamide, Sulfacetamide, Sulfachlorpyridazine, Sulfachrysoidine, Sulfacytine, Sulfadiazine, Sulfadicramide, Sulfadimethoxine, Sulfadoxine, Sulfaethidole, Sulfaguanidine, Sulfaguanol, Sulfalene, Sulfaloxic Acid, Sulfamerazine, Sulfameter, Sulfamethazine, Sulfamethizole, Sulfamethomidine, Sulfamethoxazole, Sulfamethoxypyridazine, Sulfametrole, sulfamidochrysoidine, Sulfamoxole, Sulfanilamide, Sulfanilamidomethanesulfonic Acid Triethanolamine Salt, 4-Sulfanilamidosalicylic Acid, N⁴-Sulfanilylsulfanilamide, Sulfanilylurea, N-Sulfanilyl-3,4-xylamide, Sulfanitran, Sulfaperine, Sulfaphenazole, Sulfaproxyline, Sulfapyrazine, Sulfapyridine, Sulfasomizole, Sulfasymazine, Sulfathiazole, Sulfathiourea, Sulfatolamide, Sulfisomidine og Sulfisoksazole;

Sulfoner så som Acedapsone, Acediasulfone, Acetosulfone, Dapsone, Diathymosulfone, Glucosulfone, Solasulfone, Succisulfone, Sulfanilic Acid, p-Sulfanilylbenzylamine, p,p'-sulfonyldianiline-N,N'digalactoside, Sulfoxone og Thiazolsulfone;

Andre, så som Clofoctol, Hexedine, Magainins, Methenamine, Methenamine Anhydromethylene-citrate, Methenamine Hippurate, Methenamine Mandelate, Methenamine Sulfosalicylate, Nitroxoline, Squalamine og Xibornol.

c. Antifungale midler (antibiotika)

Polyener så som Amphotericin-B, Candicidin, Dermostatin, Filipin, Fungichromin, Hachimycin, Hamycin, Lucensomycin, Mepartricin, Natamycin, Nystatin, Pecilocin, Perimycin og andre, så som Azaserin, Griseofulvin, Oligomyciner, Pyrrolnitrin, Siccanin, Tubercidin og Viridin.

d. Antifungale midler (syntetiske)

Allylaminer så som Naftifine og terbinafine;

Imidazoler så som Bifonazole, Butoconazole, Chlordantoin, Chlormidazole, Cloconazole, Clotrimazole, Econazole, Enilconazole, Finticonazole, Isoconazole, Ketoconazole, Miconazole, Omoconazole, Oxiconazole Nitrate, Sulconazole og Tioconazole;

Triazoler så som Fluconazole, Itraconazole, Terconazole;

Andre så som Acrisorcin, Amorolfine, Biphenamine, Bromsalicylchloranilide, Buclosamide, Chlofenesin, Ciclopirox, Cloxyquin, Coparaffinate, Diamthazole, Dihydrochloride, Exalamide, Flucytosine, Halethazole, Hexetidine, Loflucarban, Nifuratel, Kaliumjodid, Propionsyre, Pyrithione, Salicylanilid, Sulbentine, Tenonitrozole, Tolciclate, Tolindate, Tolnaftate, Tricetin, Ujothion og Undecylenic Acid.

e. Antiglaukom-midler

Antiglaukom-midler, så som Dapiprazoke, Dichlorphenamide, Dipivefrin og Pilocarpine.

f. Anti-inflammatoriske midler

Kortikosteroider, aminoarylkarboksylsyre-derivater så som Etofenamate, Meclofenamic Acid, Mefanamic Acid, Niflumic Acid;

Aryleddiksyre-derivater så som Acemetacin, Amfenac Cinmetacin, Clopirac, Diclofenac, Fenclofenac, Fenclorac, Fenclozic Acid, Fentiazac, Glucametacin, Isozepak, Lonazolac, Metiazinic Acid, Oxametacine, Proglumetacin, Sulindac, Tiaramide og Tolmetin;

Arylsørsyre-derivater så som Butibufen og Fenbufen;

Arylkarboksylsyre-derivater så som Clidanac, Ketorolac og Tinoridin;

Arylpropionsyre-derivater så som Bucloxic Acid, Carprofen, Fenoprofen, Flunoxaprofen, Ibuprofen, Ibuproxam, Oxaprozin, Piketoprofen, Pirprofen, Pranoprofen, Protizinic Acid og Tiaprofenic Acid;

Pyrazoler så som Mepirizole;

Pyrazoloner så som Clofezone, Feprazone, Mofebutazone, Oxyfenbutazone, Phenylbutazone, Phenyl Pyrazolidininoner, Suxibuzone og Thiazolinobutazone;

Salicylsyre-derivater så som Bromsaligenin, Fendosal, Glykol Salicylate, Mesalamine, 1-Naphthyl Salicylate, Olsalazine og Sulfasalazine;

Tiazinkarboksamider så som Droxicam, Isoxicam og Piroxicam;

Andre så som e-Acetamidocaproic Acid, S-Adenosylmethionin, 3-amino-4-hydroksysmørsyre, Amixetrine, Bendazac, Bucolome, Carbazoner, Difenpiramide, Ditazol, Guaiazulene, heterocykliske aminoalkyl-estere av Mycofenolsyre og derivater, Nabumetone, Nimesulide, Orgotein, Oxaceprol, Oksazol-derivater, Paranyline, Pifoxime, 2-substituerte-4,6-di-tertiær-butyl-s-hydroksy-1,3-pyrimidiner, Proquazone og Tenidap.

g. Antiseptiske midler

Guanidiner så som Alexidine, Ambazone, Chlorhexidine og Picloxydine;

Halogener/Halogen-forbindelser så som Bornylklorid, Kalsium-jodat, Jod, Jod-monoklorid, Jod-triklorid, Iodoform, Povidone-Jod, natrium-hypokloritt, natrium-jodat, Symclosene, Thymol Iodide, Triclocarban, Triclosan og Troclosene Potassium;

Nitrofuraner så som Furazolidone, 2-(metoksymetyl)-5-nitrofuran, Nidroxyzone, Nifuroxime, Nifurzide og Nitrofurazone;

Fenoler så som Acetomerocetol, Chloroxylenol, Hexachlorophene, 1-naftyl-salicylat, 2,4,6-tribrom-m-kresol og 3',4',5--triklorsalicylanilid;

Kinoliner så som Aminoquinuride, Chlorxine, Chlorquinaldol, Cloxyquin, Etylhydrocupreine, Halquinol, Hydrastine, 8-hydroksykinolin og sulfat; og

andre, så som borsyre, Chloroazodin, m-kresylacetat, kobber(II) sulfat og Ichthammol.

h. Antivirale midler

Puriner/Pyrimidinoner, så som 2-acetyl-pyridin 5-((2-pyridylamino)tiokarbonyl)-tiokarbonohydrazon, Acyclovir, Dideoxyadenosin, dideoxycytidine, Dideoxyinosine, Edoxudine, Floxuridine, Ganciclovir, Idoxuridine, MADU, pyridinon, Trifluridine, Vidrarbine og Zidovudine;

Andre, så som acetylleucin-monoetanolamin, akridinamin, alkylisooksazoler, amantadin, amidinomycin, kuminaldehyd-tiosemikarbzon, Foscarnet Sodium, Kethoxal, Lysozyme, Methisazone, Moroxydine,

Podophyllotoxin, Ribavirin, Rimantadine, Stallimycin, Statolon, Thymosiner, Tromantadine og Xenazoic Acid.

Kombinasjoner og sett

5 Forbindelsene og preparatene inneholdende forbindelsene kan også belegges på bandasjer, blandet med bioadhesiver eller inkludert i forbindinger. Således omfattes kombinasjoner av bandasjer, bioadhesiver, forbindinger og andre slike materialer og preparatene formulert som beskrevet her. Sett inneholdende disse kombinasjoner, som også omfatter preparater inneholdende
10 midlene opplistet ovenfor, er også omfattet.

Fremstilte artikler

 Forbindelsene og preparatene angitt her kan pakkes som fremstilte artikler inneholdende pakkemateriale, én eller flere av forbindelsene angitt her, som er
15 effektive for å lindre perifer hyperalgesi, i pakkematerialet og en merkelapp som indikerer at forbindelsen, N-oksydet, syren, saltet eller et annet derivat derav skal anvendes for behandling av hyperalgetiske tilstander.

Metoder for behandling

20 Preparater for anvendelse på human hud kan fortrinnsvis påføres minst én gang pr. dag eller om nødvendig for å oppnå det ønskede resultat, oftere, på de områder av huden hvor behandling er nødvendig. Det skal forstås at det nøyaktige behandlingsregimet avhenger av individet som behandles og kan konstateres empirisk avhengig av preparatet og spesielt, alderen til det
25 behandlede individ. Hvilket som helst regime er godtagbart så lenge de ønskede anti-hyperalgetiske effekter blir oppnådd uten skadelige eller langvarige uønskede bivirkninger.

 Metodene for behandling av human hud blir praktisert ved å påføre på huden, fortrinnsvis minst daglig, et preparat egnet for human hud-behandling eller
30 behandling av mukosale membraner og andre kroppsoverflate-vev, omfattende vagina, rectum, munnen, øynene og andre slike vev. Preparatene kan injiseres i ledd eller andre betente områder.

 Preparatene kan kombineres med bandasjer, bioadhesiver og andre forbindinger og påføres kroppen i kombinasjon med disse.

De følgende eksempler er inkludert bare for illustrative formål og skal ikke begrense omfanget av oppfinnelsen.

Eksempel A - Kapsler

5	Aktiv forbindelse	2,5 g
	Maisstivelse	23,0 g
	Laktose	145,0 g
	Talk	15,0 g
	Magnesiumstearat	3,0 g

10

Bestanddelene ble blandet og innkapslet ved anvendelse av teknikker kjent på området.

Eksempel B - Tablett

15	Aktiv forbindelse	150 g
	Laktose	125 g
	Maisstivelse	50 g
	Magnesiumstearat	2,0 g
	Parafinolje	2,0 g

20

Bestanddelene ble blandet, og deretter ført gjennom U.S. Standard Screens for å gi fine granuler. Granulene ble sammenpresset til tabletter, idet hver tablett inneholdt omtrent 150 mg av aktiv forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse.

25

Eksempel C - Sirup

	Aktiv forbindelse	25 g
	Sitronolje	2 ml
	Sukrose	650 g
30	Sitronsyre	4 g
	Benzoesyre	3 g
	Tragakant	16 g
	Avionisert vann q.s.	1000 ml

Bestanddelene, uten den aktive forbindelse, blir dispergert i vann for å gi omtrent 800 til 900 ml løsning. Den aktive forbindelsen blir deretter tilsatt, og løsningen blir omrørt til en sirup. Vann blir deretter tilsatt til 1000 ml sirup.

5 Eksempel D - Parenteral løsning

	Aktiv forbindelse	30 g
	Metylparaben	3 g
	Propylparaben	1 g
10	Lidokain	5 g
	Avionisert vann q.s.	1000 ml

Bestanddelene oppløses i vann for å gi en løsning fulgt av sterilisering ved filtrering.

15

Eksempel E - Rektalt Suppositorium

	Aktiv forbindelse	80 g
	Propylenglykol	95 g
20	Polyetylenglykol 4000	1800 g

Den aktive forbindelse blir satt til propylenglykolen og malt inntil en findelt, jevn blanding blir dannet. Polyetylenglykol 4000 blir smeltet, og propylenglykol-dispersjonen blir tilsatt under omrøring for å oppnå en suspensjon. Suspensjonen
25 blir hellet i former, får stivne og fjernes fra formene for pakking.

Eksempel F - Vann-vaskbar salve

	Aktiv forbindelse	1,4 % vekt/vekt
30	Lanolin-alkohol	0,15 vekt/vekt
	Emulgeringsvoks NF	7,5% vekt/vekt
	PEG-20 glycerider	5,0% vekt/vekt
	Vaselin	86,0% vekt/vekt

Bestanddelene blir smeltet sammen og blandet godt inntil den resulterende salve stivner.

Eksempel G - Olje-i-vann krem

5

Aktiv forbindelse	10,0% vekt/vekt
Benzylalkohol	4,0% vekt/vekt
Propylenglykol	10,0% vekt/vekt
Polyetylenglykol 400	10,0% vekt/vekt
10 Vaseline	20,0% vekt/vekt
Stearylalkohol	10,0% vekt/vekt
Poloksamer	10,0% vekt/vekt
Vann q.s.	100
Buffer til pH	7,0% vekt/vekt

15

For fremstilling av olje-i-vann-krem, vann, blir propylenglykol og polyetylen-glykol 400 oppvarmet til omtrent 70 til 80°C, fulgt av tilsetning av en blanding av vaselin, stearylalkohol og poloksamer, og blandingen blir omrørt inntil den er homogen. Den aktive forbindelse i benzylalkohol blir tilsatt, og blandingen blir
20 homogenisert. pH blir deretter regulert med en buffer til omtrent 7,0.

Eksempel H - Vandig gel

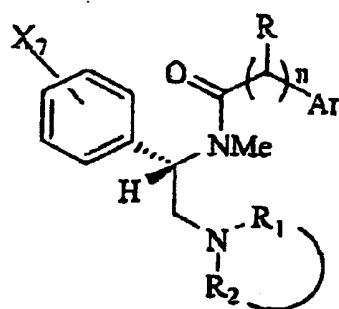
Aktiv forbindelse	10,0% vekt/vekt
25 Benzylalkohol	4,0% vekt/vekt
Hydroksyetylcellulose	3,0% vekt/vekt
Vann q.s.	100
Buffer til pH	7,0% vekt/vekt

30

Den vandige gel blir fremstilt ved blanding av den aktive forbindelse, benzyl-alkohol og tilsetning av blandingen til bufret vann. Hydroksyetyl-cellulose blir deretter tilsatt under omrøring inntil blandingen danner en gel.

PATENTKRAV

1. Forbindelse med formel III eller et farmasøytisk godtagbart salt derav, karakteriseret ved formelen



III

hvor $n=1-3$;

R er H eller C_1-C_3 alkyl;

R_1 og R_2 er sammen $-(CH_2)_4-$ eller $-CH_2CH(OH)CH_2)_2-$;

Ar er usubstitueret eller mono- eller di-substitueret fenyI hvor nevnte

- 10 substituerter er valgt fra gruppen bestående av NO_2 , OH, $NHPO(O-C_1-C_6alkyl)_2$, $NH(SO_2C_1-C_6alkyl)$, $N(SO_2C_1-C_6alkyl)_2$, $NH(C(=O)-O-C_1-C_6alkyl)$, halogen, $O-C_1-C_6alkyl$,

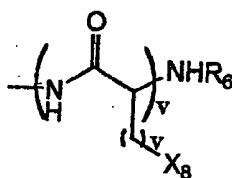
$SO_2C_1-C_6alkyl$, CF_3 , amino og C_1-C_6alkyl ; naftyl; difenylmetyl; difenyl;

difenylamino; pyridyl; eller indolyl eventuelt substitueret med benzoyl som igjen

- 15 eventuelt er substitueret med halogen og C_1-C_6alkyl ;

X_7 er $NHPO(O-C_1-C_6alkyl)_2$, $N(SO_2C_1-C_6alkyl)_2$, NO_2 eller NH_2 ; eller

X_7 er



R_6 er H;

- 20 X_8 er CO_2H ; og

$v = 1-4$.

2. Forbindelse, karakterisert ved at den er valgt fra gruppen bestående av:

2-(3,4-diklorfenyl)-N-metyl-N-[[1S]-1-[N-(S-asparaginsyre-a-amid-S-asparaginsyre-a-amido)-3-aminofenyl]-2-[1-pyrrolidiny]etyl]acetamid;

5 2-(3,4-diklorfenyl)-N-metyl-N-[[1S]-1-[N-(bis-metylsulfonamido)-3-aminofenyl]-2-[1-pyrrolidiny]etyl]acetamid;

2-(2-nitrofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(3-nitrofenyl)-2-(1-pyrrolidiny]etyl]acetamid;

2-(2-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(3-aminofenyl)-2-(1-pyrrolidiny]etyl]acetamid;

10 2-(N-dietyl-fosforamidat-2-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(N-dietyl-fosforamidat-3-aminofenyl)-2-(1-pyrrolidiny]etyl]acetamid;

2-(N-bis-sulfonamido-2-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(N-bis-sulfonamido-3-amino-fenyl)-2-(1-pyrrolidiny]etyl]acetamid;

2-(2-nitro-4,5-diklorfenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(3-nitrofenyl)-2-(1-pyrrolidiny]-etyl]acetamid;

15 2-(4-metylsulfonylfenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(3-nitrofenyl)-2-(1-pyrrolidiny]etyl]-acetamid;

2-(N-butyloksykarbonyl-4-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(3-nitrofenyl)-2-(1-pyrrolidiny]-etyl]acetamid;

2-(4-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(3-nitrofenyl)-2-(1-pyrrolidiny]etyl]acetamid;

20 2-(N-bis-sulfonamido-4-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(3-nitrofenyl)-2-(1-pyrrolidiny]-etyl]acetamid;

2-(N-bis-sulfonamido-4-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(3-aminofenyl)-2-(1-pyrrolidiny]-etyl]acetamid;

25 2-(N-bis-sulfonamido-4-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-(N-dietyl-fosforamidat-3-amino-fenyl)-2-(1-pyrrolidiny]etyl]acetamid;

2-(2-nitrofenyl)-N-metyl-N-[[1S]-1-fenyl-2-[1-(3S)-(3-hydroksypyrrolidiny)]-etyl]acetamid;

2-(2-nitro-4,5-diklorfenyl)-N-metyl-N-[[1S]-1-fenyl-2-[1-(3S)-(3-hydroksy-pyrrolidiny)]-etyl]acetamid;

30 2-(4-metylsulfonylfenyl)-N-metyl-N-[[1S]-1-fenyl-2-[1-(3S)-(3-hydroksy-pyrrolidiny)]-etyl]acetamid;

2-(2-nitro-4-trifluormetylfenyl)-N-metyl-N-[[1S]-1-fenyl-2-[1-(3S)-(3-hydroksy-pyrrolidiny)]etyl]acetamid;

- 2-(2-amino-4-trifluormetylfenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-[1-(3S)-(3-hidroksy-pyrrolidiny)]etyl]acetamid;
- 2,2-difenyl-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)]etyl]acetamid;
- N',N'-difenyl-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)]etyl]urinstoff;
- 5 2-(2-nitrofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)]etyl]acetamid;
- 2-(2-nitro- 4,5-diklorfenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)]etyl]acetamid;
- 2-(4-metylsulfonylfenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)]etyl]acetamid;
- 2-(2-metoksyfenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)]etyl]acetamid;
- 2-(3-indolyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)]etyl]acetamid;
- 10 2-(α,α,α -trifluor-p-tolyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)]etyl]acetamid;
- 2-(2-nitro- α,α,α -trifluoro-4-tolyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)]etyl]acetamid;
- 2-(1-[4-klorbenzoyl]-5-metoksy-2-metylindol)-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)]etyl]acetamid;
- 15 2-(4-nitrofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)]etyl]acetamid;
- 2-(3-nitrofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)]etyl]acetamid;
- 2-(2-pyridyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)]etyl]acetamid;
- 2-(3-pyridyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)]etyl]acetamid;
- 2-(+)-6-metoksy-a-metyl-2-naftalen)-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)]etyl]acetamid;
- 20 2-(α,α,α -trifluor-3-tolyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)]etyl]acetamid;
- 2-(4-pyridyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)]etyl]acetamid;
- 2-(α,α,α -trifluor-2-tolyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)]etyl]acetamid;
- 2-((S)-(+)-4-isobutyl-a-metylfenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)]etyl]acetamid;
- 25 2-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)]etyl]acetamid;
- 2-(2-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)]etyl]acetamid;
- 2-(2-N,N-dimetylsulfonamido-2-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)]etyl]acetamid;
- 30 2-(N-metylsulfonamido-2-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)]etyl]acetamid;
- 2-(2-amino-4,5-diklorfenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)]etyl]acetamid;

2-(N,N-dimetylsulfonamido-2-amino-4,5-diklorfenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid;

2-(2-amino- α,α,α -trifluor-4-tolyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]-acetamid;

5 2-(2-N,N-dimetylsulfonamido-2-amino- α,α,α -trifluor-4-tolyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid;

2-(N-metylsulfonamido-2-amino- α,α,α -trifluor-4-tolyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid;

2-(2-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid;

10 2-(4-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid;

2-(N,N-dimetylsulfonamido-3-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]acetamid;

2-(N,N-dimetylsulfonamido-4-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]-acetamid;

15 2-(2-hydroksyfenyl)-N-metyl-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidiny)etyl]-acetamid; og

N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroksypyrrolidin-1-yl)etyl]-3,4,5-trimetoksyenyl-acetamid.

20 3. Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en forbindelse ifølge krav 1 i en farmasøytisk godtagbar bærer.

4. Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en forbindelse ifølge krav 2 i en farmasøytisk godtagbar bærer.

25

5. Anvendelse av en effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1 til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av hyperalgesi.

6. Anvendelse av en effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 2 til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av hyperalgesi.

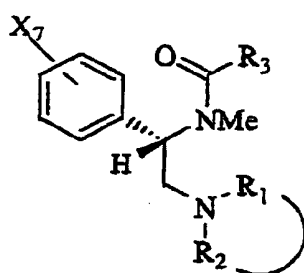
30

7. Anvendelse av en effektiv mengde av det farmasøytiske preparat ifølge krav 3 for behandling av hyperalgesi.

8. Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en forbindelse ifølge krav 1 og et antibiotisk, antiviralt, antifungalt eller anti-inflammatorisk middel eller en blanding derav i en farmasøytisk godtagbar bærer.

9. Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en forbindelse ifølge krav 2 og et antibiotisk, antiviralt, antifungalt eller anti-inflammatorisk middel eller en blanding derav i en farmasøytisk godtagbar bærer.

10. Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d at den har formel III eller et farmasøytisk godtagbart salt derav



hvor

R_1 og R_2 er sammen $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{X}_1)(\text{CH}_2)_2-$, hvor X_1 er H eller OH;

X_7 er valgt fra H, NO_2 , $-\text{NH}_2$, halogen, $-\text{NH}-\alpha\text{-D-Asp}$, $-\text{NH}-\alpha\text{-L-Asp}$, $-\text{NH}-\alpha\text{-L-(Asp)}_2$, $-\text{NH}-\beta\text{-L-Asp}$, $-\text{H-g-D-Glu}$, $\text{N}(\text{SO}_2\text{Me})_2$ og NHPO_3Et_2 ; og

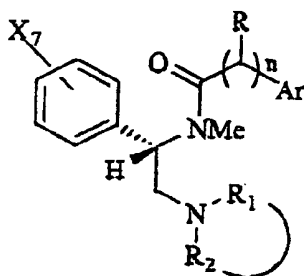
R_3 er $\text{Y}-(\text{Ph})_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$, eller $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-Ar}$, hvori

Y er N, CH_2 , eller $\text{CH}(\text{CH}_2)$, n er 1 eller 2, og Ar er usubstituert eller mono-, di-, eller tri-substituert fenyl hvor nevnte substituent er valgt fra gruppen bestående av halogen, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, NH_2 , $-\text{N}(\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{NH}(\text{Boc})$, $\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$, OH, NHPO_3Et_2 , OCH_3 , og $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl; difenylmetyl; difenylamino; naftyl; pyridyl; eller indolyl eventuelt substituert med $-\text{C}(\text{O})\text{PhCl}$ og $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl.

11. Farmasøytisk preparat for forhindring eller behandling av analgesi, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter forbindelser i følge krav 10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i en farmasøytisk akseptabel bærer.

12. Anvendelse av forbindelsene ifølge krav 10 for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av analgesi.

13. Forbindelse med formel III eller et farmasøytisk godtagbart salt derav ifølge krav 1, karakterisert ved formelen:



hvor

$n=1-3$,

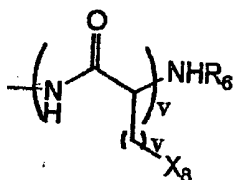
R er H eller C_1-C_3 alkyl;

10 R1 og R2 er sammen $-(CH_2)_4-$ eller $-CH_2CH(OH)(CH_2)_2-$;

Ar er usubstituert eller mono- eller di-substituert fenyl hvor nevnte substituent er valgt fra gruppen bestående av NO_2 , OH, $NHPO_3Et_2$, $NHSCO_2CH_3$, $N(SO_2CH_3)_2$, $NH(Boc)$, halogen, OCH_3 , SO_2CH_3 , CF_3 , NH_2 , eller C_1-C_6 alkyl; naftyl; difenylmetyl; difenyl; difenylamino; pyridyl; eller indolyl eventuelt substituert med benzoyl som igjen eventuelt er substituert med halogen og C_1-C_4 alkyl;

X_7 er $NHPO_3Et_2$, $N(SO_2CH_3)_2$, SO_2CH_3 , NO_2 eller NH_2 ; eller

X_7 er



20 R_6 er H;

X_8 er CO_2H ; og $v = 1-4$.

14. Forbindelse ifølge krav 2, karakteriseret ved at den er valgt fra gruppen bestående av

2-(4-metylsulfonylphenyl)-N-metyl-N-[[1S]-1-fenyl-2-[1-(3S)-(3-hydroksy-pyrrolidinyl)]etyl]acetamid; og

5 2-(N-metylsulfonamido-2-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)-etyl]acetamid;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15. Forbindelse ifølge krav 14, karakteriseret ved at den er

10 2-(4-metylsulfonylphenyl)-N-metyl-N-[[1S]-1-fenyl-2-[1-(3S)-(3-hydroksy-pyrrolidinyl)]-etyl]acetamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

16. Forbindelse ifølge krav 14, karakteriseret ved at den er

2-(N-metylsulfonamido-2-aminofenyl)-N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-(1-pyrrolidinyl)-etyl]acetamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15