



(12) PATENT

(19) NO

(11) 339984

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07C 217/10 (2006.01)

C07C 217/26 (2006.01)

C07C 233/43 (2006.01)

C07C 275/32 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

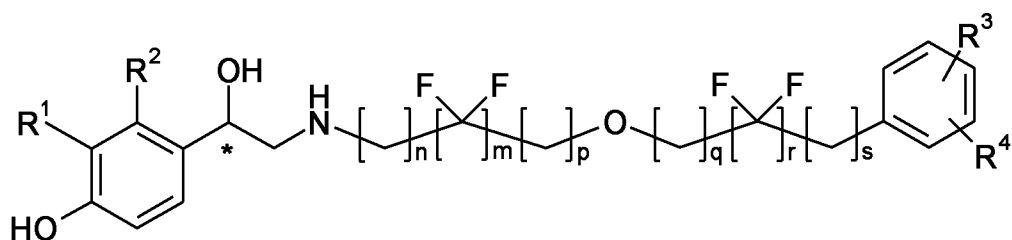
A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20076498	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2006.05.17 PCT/EP2006/004680
(22)	Inng.dag	2007.12.18	(85)	Videreføringsdag	2007.12.18
(24)	Løpedag	2006.05.17	(30)	Prioritet	2005.05.20, ES, 200501229
(41)	Alm.tilgj	2008.02.20			
(45)	Meddelt	2017.02.27			
(73)	Innehaver	Almirall SA, Ronda General Mitre, 151, ES-08022 BARCELONA, Spania			
(72)	Oppfinner	Maria Isabel Crespo Crespo, C/comte d'Urgell 259, 6° 3A, ES-08036 BARCELONA, Spania Eloisa Navarro Romero, c/ Comte d'Urgell 20 1° 2 A, ES-08011 BARCELONA, Spania Carlos Puig Duran, C/Asturias 93, 2°, 2A, ES-08024 BARCELONA, Spania Silvia Gual Roig, C/D'en Majó 2, Esc E, 4°, 2A, ES-08349 CABRERA DE MAR, BARCELONA, Spania Julio Cesar Castro Palomino Laria, Mossen Jacint Verdaguer 139, 1 1a, ES-08330 PREMIA DEL MAR, Spania			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Derivater av 4-(2-amino-1-hydroksyetyl)fenol som agonister av den beta2-adrenerge reseptoren			
(56)	Anførte publikasjoner	GB 2140800 A GB 2160863 A			
(57)	Sammendrag				

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en forbindelse med formel (I) som er β 2-adrenerge reseptoragonister: hvori: R^1 - R^6 n, p, q, m og s er som definert i søknaden, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller stereoisomer derav.



Foreliggende oppfinnelse vedrører nye β 2-adrenerge reseptoragonister av formel (I) som definert i krav 1. Oppfinnelsen vedrører også farmasøytiske sammensetninger omfattende slike forbindelser, anvendelse av slike forbindelser til fremstilling av medikamenter til behandling av sykdommer forbundet med β 2-adrenerg reseptor-aktivitet.

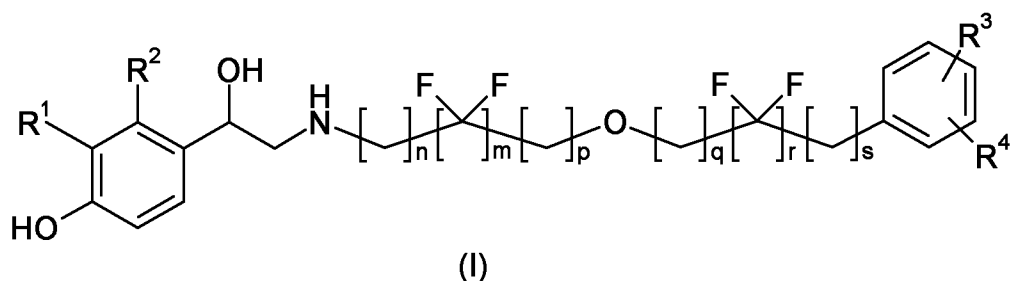
BAKGRUNNEN FOR OPPFINNELSEN

β 2-adrenerge reseptoragonister er anerkjent som effektive medikamenter for behandling av pulmonary sykdommer så som astma og kronisk obstruktiv pulmonar sykdom (iberegnet kronisk bronkitt og emfysem). β 2-adrenerge reseptoragonister er også nyttige for å behandle for tidlige veer og glaukom, og de er potensielt nyttige for å behandle nevrologiske forstyrrelser og hjerteforstyrrelser.

Til tross for det gode resultat som er blitt oppnådd med visse β 2-adrenerge reseptoragonister, har nåværende midler mindre enn ønskelig potensial, selektivitet, virkningsinntreden, og/eller virkningsvarighet. Således forligger det et behov for ytterligere β 2-adrenerge reseptoragonister med forbedrede egenskaper. Foretrukne midler kan inneha, blant andre egenskaper, forbedret effekt, selektivitet, inntreden, forbedrede sikkerhetsmarginer, forbedret terapeutisk vindu og/eller virkningsvarighet.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

Oppfinnelsen tilveiebringer nye forbindelser som har β 2-adrenerg reseptoragonist-aktivitet og som er en forbindelse med formel (I):



hvor:

- R^1 er en gruppe valgt fra $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHC(O)H}$, og
- R^2 er et hydrogenatom; eller

- R^1 sammen med R^2 danner gruppen $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-$ hvori nitrogenatomet er bundet til karbonatomet i fenylingen som holder R^1 , og karbonatomet er bundet til karbonatomet i fenylingen som holder R^2
- R^3 er valgt fra hydrogen og halogenatomer eller grupper valgt fra $-\text{SO}-R^5$,
 5 $-\text{SO}_2-R^5$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CONH}_2$, hydantoino, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoksy og $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$
- R^4 er valgt fra hydrogenatomer, halogenatomer og C_{1-4} alkylgrupper
- R^5 er en C_{1-4} alkylgruppe eller C_{3-8} cykloalkylgruppe
- R^6 er uavhengig valgt fra hydrogenatomer og C_{1-4} alkylgrupper
- 10 • n , p og q er uavhengig 0, 1, 2, 3 eller 4
- m og s er uavhengig 0, 1, 2 eller 3
- r er 0, 1 eller 2
 med det forbehold at:
 - minst én av m og r ikke er 0
 - 15 • summen $n+m+p+q+r+s$ er 7, 8, 9, 10, 11, 12 eller 13
 - summen $q+r+s$ er 2, 3, 4, 5 eller 6

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat eller stereoisomer derav.

Oppfinnelsen tilveiebringer også en farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge oppfinnelsen og en farmasøytisk akseptabel bærer. Oppfinnelsen
 20 tilveiebringer videre kombinasjoner omfattende en forbindelse ifølge oppfinnelsen og ett eller flere andre terapeutiske midler og farmasøytiske sammensetninger omfattende slike kombinasjoner.

Forbindelsene og sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan benyttes for å be-
 handle en sykdom eller tilstand forbundet med $\beta 2$ -adrenerg reseptoraktivitet (f.eks.
 25 en pulmonar sykdom, så som astma eller kronisk obstruktiv pulmonar sykdom, for tidlige veer, glaukom, en nevrologisk forstyrrelse, en hjerteforstyrrelse eller inflammasjon) i et pattedyr.

Oppfinnelsen tilveiebringer også en forbindelse ifølge oppfinnelsen som beskrevet heri for anvendelse i medisinsk terapi, samt anvendelse av en forbindelse ifølge
 30 oppfinnelsen i fremstillingen av en formulering eller et medikament for å behandle en sykdom eller tilstand forbundet med $\beta 2$ -adrenerg reseptoraktivitet (f.eks. en pulmonar sykdom, så som astma eller kronisk obstruktiv pulmonar sykdom, for tidlige veer, glaukom, en nevrologisk forstyrrelse, en hjerteforstyrrelse eller inflammasjon) i et pattedyr.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Ved beskrivelsen av forbindelsene og sammensetningene ifølge oppfinnelsen har følgende uttrykk følgende betydninger, hvis intet annet er sagt.

Uttrykket "terapeutisk effektiv mengde" refererer til en mengde som er tilstrekkelig for å fremkalle behandling når den administreres til en pasient i behov av behandling.

Uttrykket "behandling" som er brukt heri, refererer til behandlingen av en sykdom eller medisinsk tilstand i et menneske, hvilken behandling omfatter:

- (a) å hindre sykdommen eller den medisinske tilstand i å opptre, dvs. profylaktisk behandling av en pasient;
- (b) å bedre sykdommen eller den medisinske tilstand, dvs. forårsake regresjon av sykdommen eller den medisinske tilstand i en pasient;
- (c) å undertrykke sykdommen eller den medisinske tilstand, dvs. sinke utviklingen av sykdommen eller den medisinske tilstand i en pasient; eller
- (d) å mildne symptomene av sykdommen eller den medisinske tilstand i en pasient.

Uttrykket "sykdom eller tilstand forbundet med β 2-adrenerg reseptoraktivitet" omfatter alle sykdomsstadier og/eller tilstander som er bekreftet på det nåværende tidspunkt, å være forbundet med β 2-adrenerg reseptoraktivitet. Slike sykdomsstadier omfatter pulmonare sykdommer, så som astma og kronisk obstruktiv pulmonar sykdom (iberegnet kronisk bronkitt og emfysem), samt nevrologiske forstyrrelser og hjerteforstyrrelser. β 2-adrenerg reseptoraktivitet er også kjent for å være forbundet med for tidlige veer (se internasjonal patentsøknad publikasjonsnummer WO 98/09632), glaukom og noen typer av inflammasjon (se internasjonal patentsøknad publikasjonsnummer WO 99/30703 og patentsøknad publikasjonsnummer EP 1 078 629).

Uttrykket "farmasøytisk akseptabelt salt" refererer til et salt fremstilt fra en base eller syre som er akseptabel for administrasjon til en pasient, så som et pattedyr. Slike salter kan avledes fra farmasøytisk akseptable uorganiske eller organiske baser og fra farmasøytisk akseptable uorganiske eller organiske syrer.

Salter avledet fra farmasøytisk akseptable syrer omfatter eddiksyre, benzensulfon-
syre, benzosyre, kamfosulfonsyre, sitronsyre, etansulfonsyre, fumarsyre, glukonsy-
re, glutaminsyre, hydrobromsyre, saltsyre, melkesyre, maleinsyre, eplesyre, man-
delsyre, metansulfonsyre, slimsyre, salpetersyre, pantotensyre, fosforsyre, ravsyre,
5 svovelsyre, vinsyre, p-toluensulfonsyre, "xinafoic acid" (1-hydroksy-2-naftasyre) og
lignende. Spesielt foretrukket er salter avledet fra fumarsyre, hydrobromsyre, salt-
syre, eddiksyre, svovelsyre, metansulfonsyre, "xinafoic acid" og vinsyre.

Salter avledet fra farmasøytisk akseptable uorganiske baser omfatter salter av
aluminium, ammonium, kalsium, kobber, jern(III), jern(II), litium, magnesium,
10 mangan(IV), mangan(II), kalium, natrium, sink og lignende. Spesielt foretrukket er
salter av ammonium, kalsium, magnesium, kalium og natrium.

Salter avledet fra farmasøytisk akseptable organiske baser omfatter salter av pri-
mære, sekundære og tertiære aminer, iberegnet substituerte aminer, cykliske ami-
ner, naturlig forekommende aminer og lignende, så som arginin, betain, koffein,
15 cholin, N,N'-dibenzyletylendiamin, dietylamin, 2-dietylaminioetanol, 2-
dimetylaminioetanol, etanolamin, etylendiamin, N-etyl-morfolin, N-etyl-piperidin, glu-
kamin, glukosamin, histidin, hydrabamin, isopropylamin, lysin, metylglukamin,
morfolin, piperazin, piperidin, polyaminharpikser, prokain, puriner, teobromin, trie-
tylamin, trimetylamin, tripropylamin, trometamin og lignende.

20 Uttrykket "solvat" refererer til et kompleks eller aggregat dannet av ett eller flere
molekyler i et løsningsprodukt, dvs. en forbindelse ifølge oppfinnelsen eller et far-
masøytisk akseptabelt salt derav, og ett eller flere molekyler av et løsningsmiddel.
Slike solvater er normalt krystallinske faste stoffer som har en hovedsakelig fast
molar proporsjon av løsningsprodukt og løsningsmiddel. Representative løsnings-
25 midler omfatter for eksempel vann, metanol, etanol, isopropanol, eddiksyre og lig-
nende. Når løsningsmiddelet er vann, er det dannede solvat et hydrat.

Det vil være underforstått at uttrykket "eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller
solvat av en stereoisomer derav" er ment å skulle omfatte alle permutasjoner av
salter, solvater og stereoisomerer, så som et solvat av et farmasøytisk akseptabelt
30 salt av en stereoisomer av en forbindelse med formel (I).

Uttrykket "amino-beskyttende gruppe" refererer til en beskyttende gruppe som er
egnet for å forhindre uønskede reaksjoner ved et aminonitrogen. Representative
amino-beskyttende grupper omfatter formyl; acylgrupper, for eksempel alkanoyl-

grupper, så som acetyl; alkoksykarbonylgrupper, så som tert-butoksykarbonyl (Boc); arylmetoksykarbonylgrupper, så som benzyloksykarbonyl (Cbz) og 9-fluorenylmetoksykarbonyl (Fmoc); arylmetylgrupper, så som benzyl (Bn), trityl (Tr), og 1,1-di-(4'-metoksyfenyl)metyl; silylgrupper, så som trimetylsilyl (TMS) og
 5 tert-butyldimetylsilyl (TBS); og lignende.

Uttrykket "hydroksy-beskyttende gruppe" refererer til en beskyttende gruppe som er egnet for å forhindre uønskede reaksjoner ved en hydroksygruppe. Representative hydroksy-beskyttende grupper omfatter alkylgrupper, så som metyl, etyl og tert-butyl; acylgrupper, for eksempel alkanoylgrupper, så som acetyl; arylmetyl-
 10 grupper, så som benzyl (Bn), p-metoksybenzyl (PMB), 9-fluorenylmetyl (Fm), og difenylmetyl (benzhydryl, DPM); silylgrupper, så som trimetylsilyl (TMS) og tert-butyldimetylsilyl (TBS); og lignende.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen inneholder minst ett chiralt senter. Følgelig omfatter oppfinnelsen racemiske blandinger, enantiomerer og blandinger beriket i en
 15 eller flere stereoisomerer. Omfanget av oppfinnelsen som beskrevet og krevet omfatter de racemiske former av forbindelsene samt de enkelte enantiomerer, diastereomerer og stereoisomer-berikede blandinger.

I en utførelsesform har forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse minst én av m og r med en verdi av 1.

20 I en annen utførelsesform har forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse summen $m+r$ med en verdi av 1.

I enda en annen utførelsesform har forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse summen $n+m+p+q+r+s$ med en verdi av 8, 9 eller 10.

25 I enda en annen utførelsesform har forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse summen $q+r+s$ med en verdi av 2, 3 eller 4.

I enda en annen utførelsesform har forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse s med en verdi av 0 eller 1.

I enda en annen utførelsesform har forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse summen $n+p$ med en verdi av 4, 5 eller 6.

I enda en annen utførelsesform har forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse summen $q+s$ med en verdi av 1, 2, 3 eller 4.

I enda en annen utførelsesform har forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse R^3 valgt fra gruppen bestående av et hydrogenatom, et halogenatom eller en metyl-
5 gruppe.

I enda en annen utførelsesform har forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse R^3 valgt fra gruppen bestående av et klor- eller fluoratom.

I enda en annen utførelsesform har forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse R^3 som er en metylgruppe.

10 I enda en annen utførelsesform har forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse R^4 som er et hydrogenatom.

I enda en annen utførelsesform har forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse R^4 som er et kloratom.

15 I enda en annen utførelsesform har forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse m og s med en verdi av 0, r og q med en verdi av 1, summen av n og p med en verdi av 6, og R^5 og R^6 er begge hydrogenatomer

Av spesiell interesse er forbindelsene:

(*R,S*)-4-(2-{[6-(2,2-Difluor-4-fenylbutoxy)heksyl]amino}-1-hydrokseyetyl)-2-(hydroksymetyl)fenol
20 (*R,S*)-4-(2-{[6-(2,2-Difluor-2-fenyletoksy)heksyl]amino}-1-hydrokseyetyl)-2-(hydroksymetyl)fenol
(*R,S*)-4-(2-{[4,4-Difluor-6-(4-fenylbutoxy)heksyl]amino}-1-hydrokseyetyl)-2-(hydroksymetyl)fenol
(*R,S*)-4-(2-{[6-(4,4-Difluor-4-fenylbutoxy)heksyl]amino}-1-hydrokseyetyl)-2-
25 (hydroksymetyl)fenol
(*R,S*)-5-(2-{[6-(2,2-Difluor-2-fenyletoksy)heksyl]amino}-1-hydrokseyetyl)-8-hydrokseykinolin-2(1*H*)-on
(*R,S*)-4-[2-(2-{[6-[2,2-Difluor-2-(3-metylfenyl)etoksy]heksyl]amino}-1-hydrokseyetyl)-2-(hydroksymetyl)fenol]

- 4-((1*R*)-2-{[6-(2,2-Difluor-2-fenyletoksy)heksyl]amino}-1-hydroksyetyl)-2-(hydroksymetyl)fenol
- (*R,S*)-2-(Hydroksymetyl)-4-(1-hydroksy-2-{[4,4,5,5-tetrafluor-6-(3-fenylpropoksy)heksyl]amino}etyl)fenol
- 5 (*R,S*)-[5-(2-{[6-(2,2-Difluor-2-fenyletoksy)heksyl]amino}-1-hydroksy-etyl)-2-hydroksyfenyl]formamid
- (*R,S*)-4-[2-({6-[2-(3-Bromfenyl)-2,2-difluoretoksy]heksyl}amino)-1-hydroksyetyl]-2-(hydroksymetyl)fenol
- (*R,S*)-*N*-[3-(1,1-Difluor-2-{[6-(2-hydroksy-2-[4-hydroksy-3-(hydroksymetyl)fenyl]etyl}amino)heksyl]oksy}etyl)fenyl]urea
- 10 (*R,S*)-3-[3-(1,1-difluor-2-{[6-(2-hydroksy-2-[4-hydroksy-3-(hydroksymetyl)fenyl]etyl}amino)heksyl]oksy}etyl)fenyl]imidazolidin-2,4-dion
- (*R,S*)-4-[2-({6-[2,2-difluor-2-(3-metoksyfenyl)etoksy]heksyl}amino)-1-hydroksyetyl]-2-(hydroksymetyl)fenol
- 15 5-((1*R*)-2-{[6-(2,2-difluor-2-fenyletoksy)heksyl]amino}-1-hydroksyetyl)-8-hydroksykinolin-2(1*H*)-on
- 4-((1*R*)-2-{[4,4-Difluor-6-(4-fenylbutoksy)heksyl]amino}-1-hydroksy-etyl)-2-(hydroksymetyl)fenol
- 20 (*R,S*)-4-(2-{[6-(3,3-Difluor-3-fenylpropoksy)heksyl]amino}-1-hydroksy etyl)-2-(hydroksymetyl)fenol
- (*R*)-4-(2-{[6-(2,2-Difluor-2-fenyletoksy)-4,4-difluorheksyl]amino}-1-hydroksyetyl)-2-(hydroksymetyl)fenol
- (*R,S*)-4-(2-{[6-(2,2-difluor-3-fenylpropoksy)heksyl]amino}-1-hydroksy etyl)-2-(hydroksymetyl)fenol, hydroklorid
- 25 og farmasøytisk akseptable salter og solvater derav.

Oppfinnelsen omfatter også farmasøytiske sammensetninger omfattende en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse som definert ovenfor og en farmasøytisk akseptabel bærer.

- 30 I en utførelsesform av foreliggende oppfinnelse omfatter den farmasøytiske sammensetning videre en terapeutisk effektiv mengde av ett eller flere andre terapeutiske midler.

Det er også en utførelsesform av foreliggende oppfinnelse at den farmasøytiske sammensetning er formulert for administrasjon ved inhalering.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse som definert ovenfor kan også kombineres med ett eller flere andre terapeutiske midler, spesielt ett eller flere medikamenter valgt fra gruppen bestående av kortikosteroider, anticholinerge midler og PDE4-inhibitorer.

- 5 I en foretrukken utførelsesform av foreliggende oppfinnelse omfatter kombinasjonen en forbindelse med formel (I) som definert ovenfor og et medikament valgt fra gruppen bestående av fluticasone-propionat, $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 17α [-(2-furanylkarbonyl)oksy]- 11β -hydroksy- 16α -metyl-3-okso-androsta-1,4-dien- 17β -karbotionsyre-S-fluormetylester og $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 11β -hydroksy- 16α -metyl-3-okso-
10 17-alfa-propionyloksy-androsta-1,4-dien- 17β -karbotionsyre S-(2-okso-tetrahydrofuran-3S-yl)ester.

- Sammensetningene og medikamentene ifølge oppfinnelsen kan benyttes for å behandle en sykdom eller tilstand i et pattedyr forbundet med $\beta 2$ -adrenerg reseptoraktivitet. Det er av spesiell relevans at medikamentene anvendes i behandlingen av
15 en sykdom eller tilstand som er en pulmonar sykdom, fortrinnsvis astma eller kronisk obstruktiv pulmonar sykdom.

Medikamentene for å behandle en sykdom kan også anvendes til å behandle en sykdom eller tilstand valgt fra gruppen bestående av for tidlige veer, glaukom, nevrologiske forstyrrelser, hjerteforstyrrelser og inflammasjon.

20 **Generelle synteseprosedyrer**

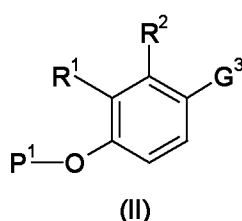
- Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved å anvende metodene og prosedyrene beskrevet heri eller anvende lignende metoder og prosedyrer. Det vil være underforstått at hvor typiske eller foretrukne prosessbetingelser (dvs. reaksjonstemperaturer, tider, molforhold for reaktanter, løsningsmidler, trykk, etc.) er
25 gitt, kan andre prosessbetingelser også anvendes, hvis intet annet er sagt. Optimale reaksjonsbetingelser kan variere med de spesielle reaktanter eller løsningsmidler som anvendes, men slike betingelser kan bestemmes av en person med kunnskaper i faget ved rutinemessige optimeringsprosedyrer.

- I tillegg kan, hvilket vil være åpenbart for personer med kunnskaper i faget, konvensjonelle beskyttende grupper være nødvendige for å forhindre at visse funksjonelle grupper gjennomgår uønskede reaksjoner. Valget av en egnet beskyttende
30 gruppe for en spesiell funksjonell gruppe, samt som er passende betingelser for be-

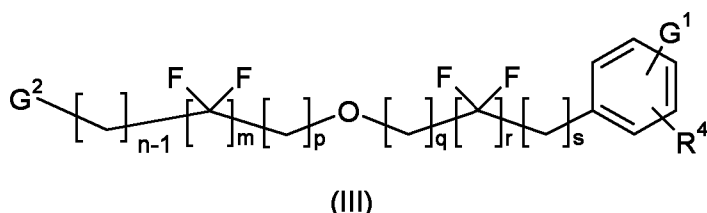
skyttelse og avbeskyttelse, er velkjent i faget. For eksempel er tallrike beskyttende grupper, og deres innføring og fjerning, beskrevet i T. W. Greene and G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York, 1999, og henvisningene angitt deri.

- 5 Fremgangsmåter for å fremstille forbindelser ifølge oppfinnelsen tilveiebringes som videre utførelsesformer av oppfinnelsen og illustreres ved prosedyrene nedenfor.

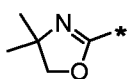
Generelt oppnås forbindelsene med formel (I) ved å omsette en forbindelse med formel (II):



- 10 hvori R^1 og R^2 er som definert ovenfor, P^1 er en konvensjonell hydroksybeskyttende gruppe så som en benzylgruppe; med en forbindelse med formel (III):



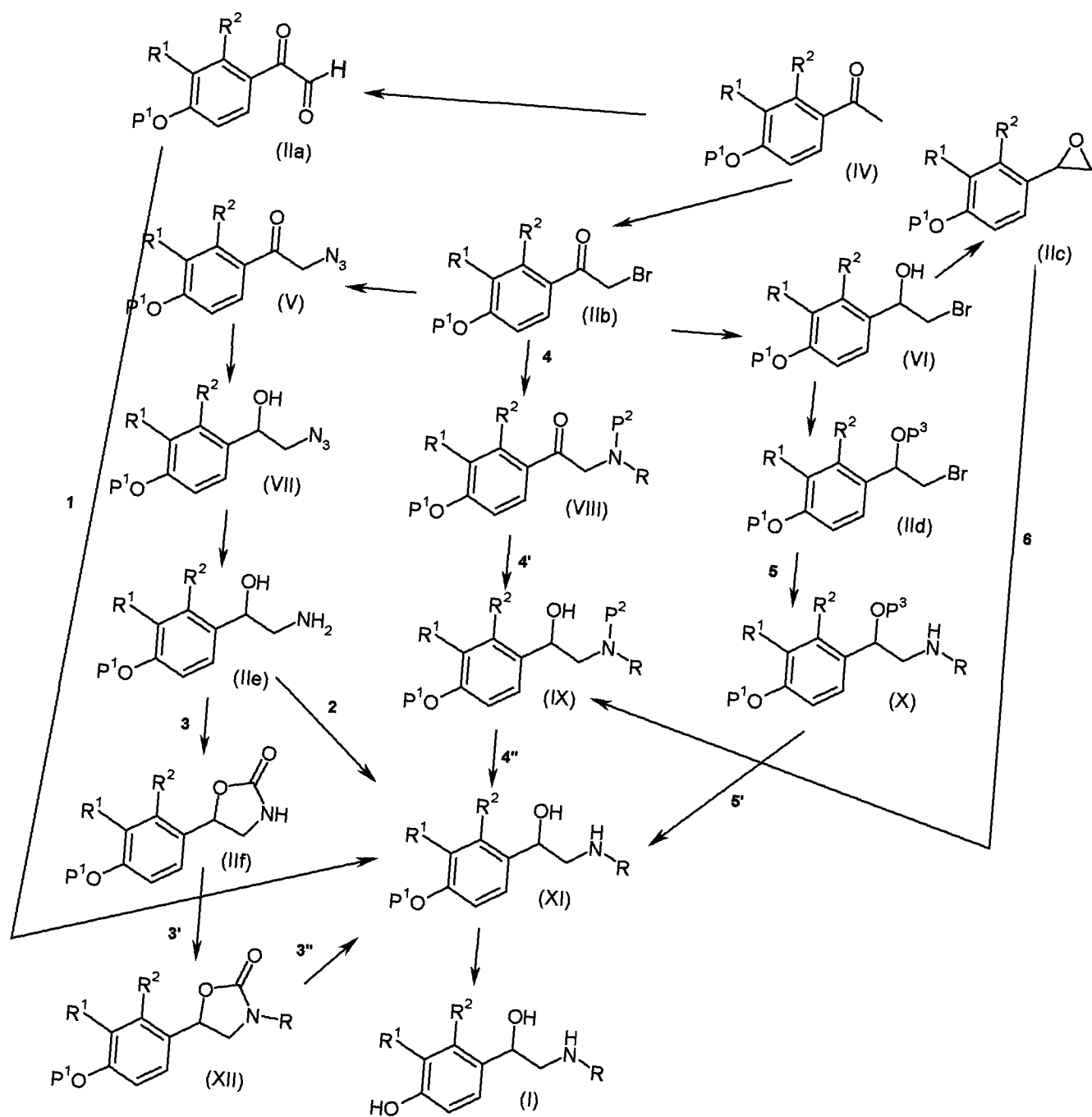
hvor n , m , p , q , r og s er som definert ovenfor, og G^1 er en gruppe valgt fra:



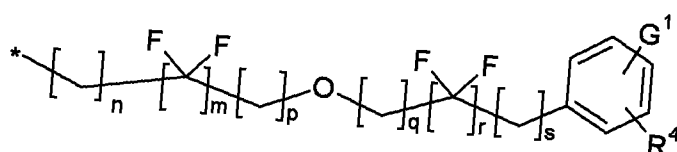
- 15 , hydrogen eller halogenatomer eller grupper valgt fra C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoksy, $S-R^5$, $SO-R^5$ og SO_2-R^5 , hvori R^5 er C_{1-4} alkyl og C_{3-6} cykloalkyl, og R^4 er valgt fra hydrogenatom, halogenatomer og C_{1-4} alkylgrupper.

- 20 Egenskapene hos de reagerende grupper G^3 og G^2 avhenger av koblingsreaksjonen som anvendes for å oppnå forbindelsene med formel (I). De forskjellige koblingsreaksjoner mellom forbindelse (II) (fenyletanolamingruppen) og den tilsvarende forbindelse (III) (den fluorerte gruppe) er oppsummert i Skjema 1 og beskrevet nedenfor.

Skjema 1



hvor R representerer en gruppe med formel:



I et første alternativ kan fenylglyoksaler med formel (IIa) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (II), hvori G^3 er en $-\text{CO}-\text{CHO}$ gruppe) reagere med en forbindelse med formel (IIIIf) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-\text{CH}_2\text{NH}_2$) for å oppnå, i et reduktivt alkyleringstrinn, mellomprodukter med formel (XI). Dette trinn kan oppnås i mange forskjellige løsningsmidler, så som tetrahydrofuran, alkoholer som metanol, etanol eller isopropylalkohol, samt en blanding av løsningsmidler så som metanol/tetrahydrofuran eller dimetylsulfoksid/metanol, idet temperaturområdet er mellom 5° og 100°C ; nærmere bestemt mellom 15° og 70°C . Reduksjonsmiddelet kan være et hydrid så som natriumborhydrid eller natriumcyanoborhydrid samt hydrogen pluss en hydrogeneringskatalysator så som palladium på trekull.

I et andre alternativ kan aminoalkoholer med formel (IIe) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (II), hvori G^3 er en $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}_2$ gruppe) reagere med en aldehydforbindelse med formel (IIIc) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-\text{CHO}$) for å oppnå, i en analog reduktiv alkyleringsprosess, de samme mellomprodukter med formel (XI). Dette trinn utføres under lignende betingelser og løsningsmidler som tidligere beskrevet.

I et tredje alternativ omdannes forbindelser med formel (IIe) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (II), hvori G^3 er en $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}_2$ gruppe) til de tilsvarende oksazolidinonderivater med formel (IIIf) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (II), hvori G^3 er en oksazolidinongruppe) ved hjelp av et karbonylingsreagens så som biskarbonyldiimidazol eller en to-trinns prosess som innebærer å først behandle med di-terbutyldikarbonat for å oppnå det tilsvarende N-BOC-derivat og deretter å cyclisere med en base så som natriumhydrid. De resulterende oksazolidinoner med formel (IIIf) kan reagere med et alkyleringsmiddel med formel (IIIId) eller (IIIb) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-\text{CH}_2\text{Br}$ eller en gruppe $-\text{CH}_2\text{OMs}$ (hvor Ms står for en mesylatgruppe)) i nærvær av en base så som natriumhydrid for å oppnå mellomprodukter med formel (XII). Påfølgende hydrolyse av oksazolidinongruppen ved hjelp av et basisk reagens så som et alkalihydroksid eller alkoksid så som kaliumtrimetylsilanolat gir forbindelsen med formel (XI) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (II), hvori G^2 er $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{R}$).

I et fjerde alternativ kan fenacylbromidene med formel (IIb) (hvori G^3 er en $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{Br}$ -gruppe) reagere med beskyttede aminer med formel (IIIe) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{P}^2$, hvor

P^2 er en konvensjonell aminbeskyttende gruppe så som en benzylgruppe), for å oppnå ketoaminer med formel (VIII). Denne prosess kan utføres i mange løsningsmidler så som tetrahydrofuran eller diklormetan i nærvær av en syrefjerner så som et tertiært amin som trietylamin, og ved temperaturer mellom 5 og 60° C. Forbindelsene med formel (VIII) kan deretter reduseres for å oppnå aminoalkoholene med formel (IX). Dette trinn kan oppnås i mange forskjellige løsningsmidler, så som tetrahydrofuran, alkoholer som metanol, etanol eller isopropylalkohol, samt en blanding av løsningsmidler så som metanol/tetrahydrofuran eller dimetylsulfoksid/metanol, idet temperaturområdet er mellom 5° og 100° C; nærmere bestemt mellom 15° og 70° C. Reduksjonsmiddelet kan være et hydrid så som natriumborhydrid eller natriumcyanoborhydrid samt hydrogen pluss en hydrogeneringskatalysator så som palladium på trekull. Til sist kan den beskyttende gruppe -som vanligvis er en benzylgruppe- fjernes ved hjelp av hydrogenering med de samme katalysatorer og betingelser beskrevet ovenfor for å oppnå forbindelsene med formel (XI).

I et femte alternativ kan beskyttede bromhydriner med formel (IIId) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (II), hvori G^3 er en gruppe $-CH(OP^3)-CH_2-Br$ (hvor P^3 er en konvensjonell hydroksybeskyttende gruppe så som en silyleter)) alkylere primære aminer med formel (IIIIf) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-CH_2NH_2$) for å oppnå mellomprodukter med formel (X). Denne reaksjon utføres i nærvær av en syrefjerner, så som et tertiært amin eller natriumbikarbonat, i mange forskjellige løsningsmidler så som dioksan, dimetylsulfoksid eller også uten løsningsmiddel, i et område av temperaturer mellom 60° og 140° C. Fjerningen av den beskyttende gruppe PG, vanligvis en silyleter, oppnås ved hjelp av fluorid-anionet, for eksempel i form av et kvaternært ammoniumsalt så som tetrabutylammoniumfluorid, for å oppnå mellomprodukter med formel (XI).

I et sjette alternativ kan epoksider med formel (IIc) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (II), hvori G^3 er en oksyrangruppe) også reagere med beskyttede aminer med formel (IIIe) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-CH_2-NH-P^2$, hvor P^2 en konvensjonell aminbeskyttende gruppe så som en benzylgruppe), for å oppnå mellomprodukter med formel (IX). Denne prosess kan utføres i mange løsningsmidler så som alkoholer, tetrahydrofuran eller uten løsningsmidler i det hele tatt, i et område av temperaturer mellom 20° og 140 °C.

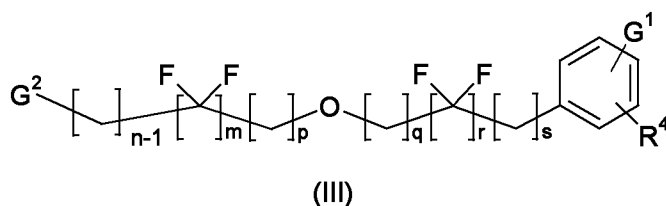
Som et avsluttende trinn avbeskyttes forbindelsene med formel (XI) til målforbindelsene med formel (I) ved konvensjonelle metoder. Når den beskyttende gruppe P^1 er en benzylgruppe, utføres debenzyleringen med hydrogen og en hydrogeneringskatalysator så som palladium på trekull. Dette trinn oppnås ved å anvende
 5 mange forskjellige løsningsmidler så som alkoholer, tetrahydrofuran eller blandinger av dem, og i nøytrale eller svakt sure medier. Hydrogentrykket ligger mellom $6,90 \cdot 10^4$ Pa og $2,76 \cdot 10^5$ Pa og temperaturen mellom 10° og 30°C .

Mellomproduktene med formlene (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) og (IIf) kan oppnås ved hjelp av metoder som er velkjent i litteraturen utgående fra fenylglyoksalene
 10 med formel (IIa) eller de tilsvarende hydrater, fremstilt fra de tilsvarende acetofenoner med formel (IV) (se for eks. EP 85166454, eksempel 2; US 4,753,962 preparat 54 eller GB 1247370, eksempel 1).

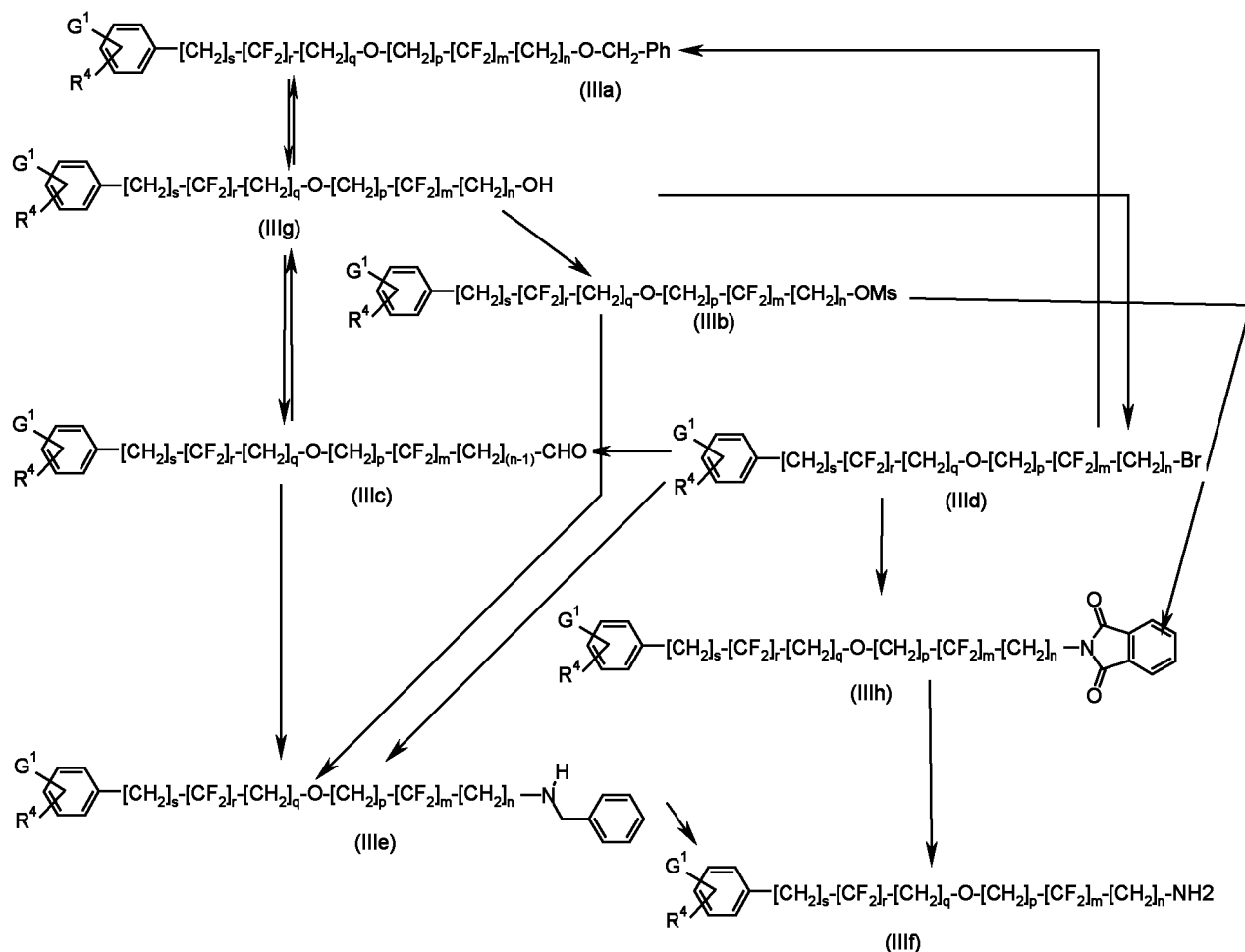
For eksempel kan fenyletanolaminene med formel (IIe) oppnås ifølge metoder beskrevet i J. Med. Chem., 1976, 19(9), 1138, forbindelse 19; DE 2461861, eksempel
 15 24. Fenacylbromidene med formel (IIb) kan oppnås ifølge metoder beskrevet i Chem. Pharm. Bull., 1977, 25(6), 1368, forbindelse II; J. Med. Chem., 1974, 17(1), 49; EP 85166454, eksempel 1). De beskyttede bromhydriner med formel (IId) kan oppnås ifølge metoder beskrevet i US2004059116 eksempel 9C, WO 2004/011416 eksempel 2 og WO 2004/016578 Eksempel 1ii. Oksyranene med formel (IIc) kan
 20 oppnås ifølge metoder beskrevet i WO 01036375, preparat 12; J. Med. Chem., 1974, 17(1), 55).

Mange av disse mellomprodukter kan også foreligge i enantiomert ren form (se for eks. Organic Process Research & Development 1998, 2, 96; Tetrahedron Lett., 1994, 35(50), 9375; WO 02070490 eksempel 1/X; EP 0147719).

25 Som forklart tidligere, avhenger G^2 -gruppens natur i forbindelsene med formel (III) av koblingsreaksjonen som ble fulgt for å oppnå forbindelser (I) ifølge foreliggende oppfinnelse. Skjema 2 illustrerer interomdannelsen av forbindelser med formel (III) som har forskjellige G^2 -grupper.



Skjema 2



hvor G^1 , R^4 , n , m , p , q , r og s er som definert ovenfor.

- 5 Hydrogenering av forbindelser med formel (IIIa) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III)), hvori G^2 er en gruppe $-\text{CH}_2\text{-OBz}$) gir alkoholer med formel (IIIg) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III)), hvori G^2 er en gruppe $-\text{CH}_2\text{-OH}$). Reaksjonen kan utføres med en katalysator så som palladium på tre-
- 10 dimetylformamid, ved en temperatur fra romtemperatur til 70°C , og ved et trykk fra $1,38 \cdot 10^5$ Pa til $2,76 \cdot 10^5$ Pa.

- Alkoholer med formel (IIIg) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III)), hvori G^2 er en gruppe $-\text{CH}_2\text{-OH}$) kan reagere med benzylbromid eller benzylklorid for å oppnå forbindelser med formel (IIIa) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III)), hvori G^2 er en gruppe $-\text{CH}_2\text{-OBz}$). Reaksjonen kan utføres
- 15

med en base så som natriumhydroksid, kaliumhydroksid eller natriumhydrid, valgfritt i nærvær av en baseoverføringskatalysator så som tetrabutylammoniumbromid, med et løsningsmiddel så som vann, dimetylformamid, dimetylsulfoksid eller dietylenglykoldimetyleter, og ved en temperatur fra 20° til 100°C.

- 5 Bromderivater med formel (IIIId) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-CH_2-Br$) kan oppnås fra alkoholer med formel (IIIg) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-CH_2-OH$) ved omsetning med litumbromid, fosfortribromid, hydrobromsyre, karbontetrabromid eller tonylbromid, valgfritt med en katalysator så som trifenylyl-
- 10 fin, med et løsningsmiddel så som pyridin, benzen, toluen, metylenklorid, kloroform, acetonitril, etyleter, tetrahydrofuran eller aceton, og ved en temperatur fra 0°C til kokepunktet for løsningsmiddelet.

- Forbindelser med formel (IIIa) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-CH_2-OBz$) kan også oppnås fra bromderivater med
- 15 formel (IIIId) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-CH_2-Br$) og benzylalkohol. Reaksjonen kan utføres ved å følge de samme eksperimentelle prosedyrer beskrevet for reaksjonen av alkoholer med formel (IIIg) og benzylbromid eller benzylklorid.

- Alkoholer med formel (IIIg) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-CH_2-OH$) kan omdannes til forbindelser med formel (IIIb) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-CH_2-OMs$) ved omsetning med metansulfonylklorid, i nærvær av en base så
- 20 som trietylamin, diisopropyletylamin eller pyridin, med et løsningsmiddel så som metylenklorid, kloroform eller tetrahydrofuran, og ved en temperatur fra 0°C til
- 25 kokepunktet for løsningsmiddelet.

- Oksidasjon av bromderivater med formel (IIIId) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-CH_2-Br$) med et oksidasjonsmiddel så som N-metylmorfolin-N-oksid, 2-dimetylamino-N,N-dimetylanilin-N-oksid, pyridin-N-oksid eller trimetylamin-N-oksid gir forbindelser med formel (IIIc) (tilsvarende
- 30 forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-COH$). Reaksjonen utføres i et løsningsmiddel så som dimetylformamid, dimetylsulfoksid eller acetonitril, og ved en temperatur fra romtemperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet.

Aldehyder med formel (IIIc) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-\text{COH}$) kan også oppnås ved oksidasjon av alkoholer med formel (IIIg) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-\text{CH}_2-\text{OH}$) ved omsetning med kromtrioksid, mangandioksid, kaliumdikromat, pyridiniumklorkromat, oksalyklorid i dimetylsulfoksid eller Dess-Martins reagens i et løsningsmiddel så som pyridin, metylenklorid, kloroform, dimetylsulfoksid eller acetonitril, og ved en temperatur fra -78° til 130°C .

Alkoholer med formel (IIIg) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-\text{CH}_2-\text{OH}$) kan også syntetiseres ved reduksjon av aldehyder med formel (IIIc) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-\text{COH}$). Reaksjonen kan utføres med et hydrid så som litium-aluminiumhydrid, natriumborhydrid eller diisobutylaluminiumhydrid i et løsningsmiddel så som etyleter, diisopropyleter, tetrahydrofuran eller metanol, og ved en temperatur fra romtemperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet.

Bromderivater med formel (IIIId) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-\text{CH}_2-\text{Br}$) og forbindelser med formel (IIIb) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-\text{CH}_2-\text{OMs}$) kan reagere med kaliumftalimid for å oppnå forbindelser med formel (XIV). Reaksjonen kan utføres i et løsningsmiddel så som dimetylformamid, dimetylsulfoksid, acetonitril eller tetrahydrofuran, valgfritt med en katalysator så som (n-heksadecyl)tri-n-butylfosfoniumbromid, og ved en temperatur fra romtemperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet.

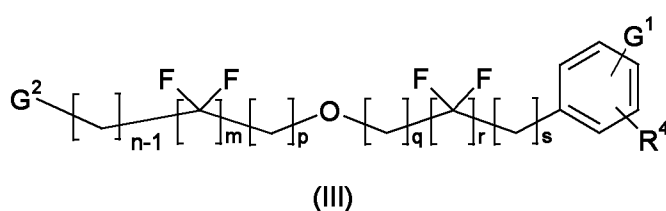
Reaksjonen av forbindelser med formel (IIIh) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe ftalimidometyl) med hydrazin i et løsningsmiddel så som metanol, etanol, isopropylalkohol eller tetrahydrofuran, og ved en temperatur fra 50 til 90°C gir aminer med formel (IIIIf) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$).

Aminer med formel (IIIIf) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$) kan også oppnås ved alkylering av benzylamin med bromderivater med formel (IIIId) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-\text{CH}_2-\text{Br}$) eller med forbindelser med formel (IIIb) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-\text{CH}_2-\text{OMs}$), etterfulgt av en debenzyleringsprosess.

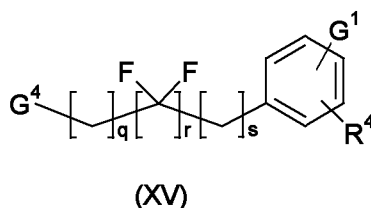
Alkylering av benzylamin med forbindelser med formel (IIIb) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III)), hvori G^2 er en gruppe $-CH_2-OMs$) eller med forbindelser med formel (IIIId) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III)), hvori G^2 er en gruppe $-CH_2-Br$) gir forbindelser med formel (IIIe) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III)), hvori G^2 er en gruppe $-CH_2-NH-Bz$).
 Reaksjonen kan utføres i nærvær av en base så som benzylamin, trietylamin, diisopropyletylamin eller kaliumkarbonat, uten løsningsmiddel eller i et løsningsmiddel så som dimetylformamid, aceton, tetrahydrofuran eller dioksan, og ved en temperatur fra 0 °C til kokepunktet for løsningsmiddelet. Debenzyleringsprosessen for å
 oppnå aminer med formel (IIIIf) kan utføres med en katalysator så som palladium på trekull eller platinadioksid, i et løsningsmiddel så som etanol, metanol, etylacetat, eddiksyre eller dimetylformamid, ved en temperatur fra romtemperatur til 70 °C, og ved et trykk fra $1,38 \cdot 10^5$ Pa til $2,76 \cdot 10^5$ Pa.

Aminer med formel (IIIe) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III)), hvori G^2 er en gruppe $-CH_2-NH-Bz$) kan også oppnås fra aldehyder med formel (IIIc) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III)), hvori G^2 er en gruppe $-COH$) og benzylamin. Reaksjonen kan utføres med et hydrid så som natriumborhydrid eller natriumcyanoborhydrid i et løsningsmiddel så som etyleter, diisopropyleter, tetrahydrofuran eller metanol eller en blanding av dem, og ved en temperatur fra romtemperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet.

I ett alternativ oppnås forbindelsene med formel (III)

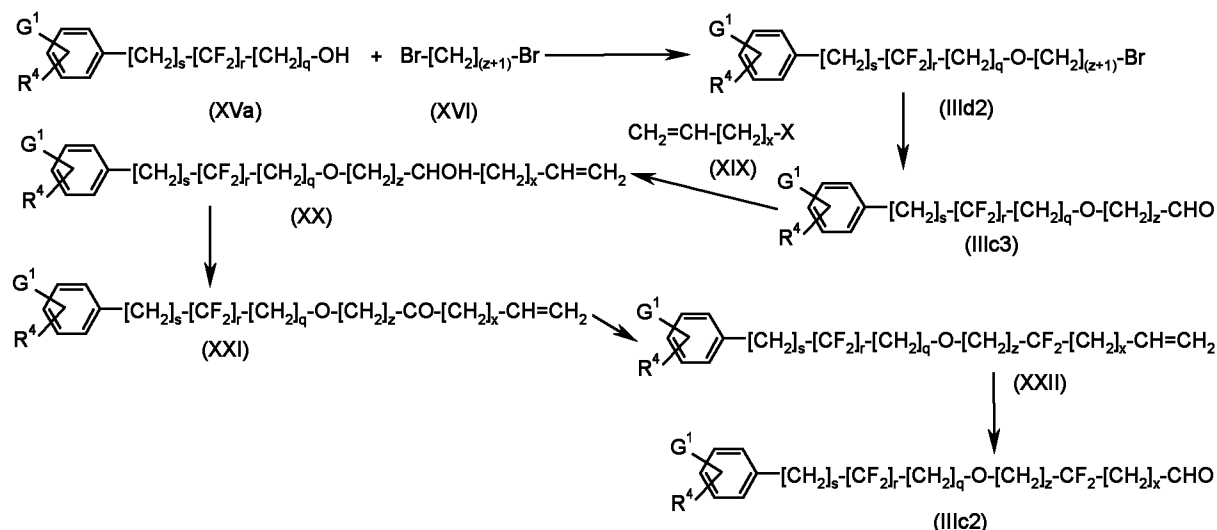


utgående fra forbindelser med formel (XV)



hvori G^1 , G^2 , R^4 , q , r , s er som definert ovenfor, og G^4 er et halogenatom, fortrinnsvis et bromatom eller en hydroksylgruppe via mange forskjellige syntesemetoder som er beskrevet nedenfor:

Skjema 3



5

hvori G^1 , R^4 , s , r og q er som definert ovenfor; x er lik $n-1$ og;

z er enten lik p når (IIId2) anvendes som et produkt med formel (III) som skal kondenseres med den adrenerge gruppe eller lik $p+n-1$ når produkt (XVIII) anvendes som skal kondenseres med den adrenerge gruppe for å oppnå et produkt med formel (I), hvori m er null.

Forbindelser med formel (IIId) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-\text{CH}_2\text{-Br}$) kan oppnås ved omsetning av alkoholer med formel (XVa) med dibromderivater med formel (XVI). Reaksjonen kan utføres med en base så som natriumhydroksid, kaliumhydroksid eller natriumhydrid, valgfritt i nærvær av en baseoverføringskatalysator så som tetrabutylammoniumbromid, med et løsningsmiddel så som vann, dimetylformamid, dimetylsulfoksid eller dietylenglykol-dimetyleter, og ved en temperatur fra 20° til 100°C .

Bromderivater med formel (IIId) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-\text{CH}_2\text{-Br}$) kan omdannes til aldehyder med formel (IIId3) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-\text{COH}$) ved oksidasjon med et oksidasjonsmiddel så som N-metylmorfolin N-

20

oksid, 2-dimetylamino-N,N-dimetylanilin N-oksid, pyridin-N-oksid eller trimetylamino-N-oksid. Reaksjonen utføres i et løsningsmiddel så som dimetylformamid, dimetylsulfoksid eller acetonitril, og ved en temperatur fra romstemperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet.

- 5 Reaksjonen av aldehyder med formel (IIIC3) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-COH$) med haloderivater med formel (XIX), hvori X representerer et halogenatom, så som klor, brom eller jod, og magnesium gir alkoholer med formel (XX). Reaksjonen kan utføres med et løsningsmiddel så som etyleter eller tetrahydrofuran, og ved en temperatur fra -78° til $80^{\circ}C$.

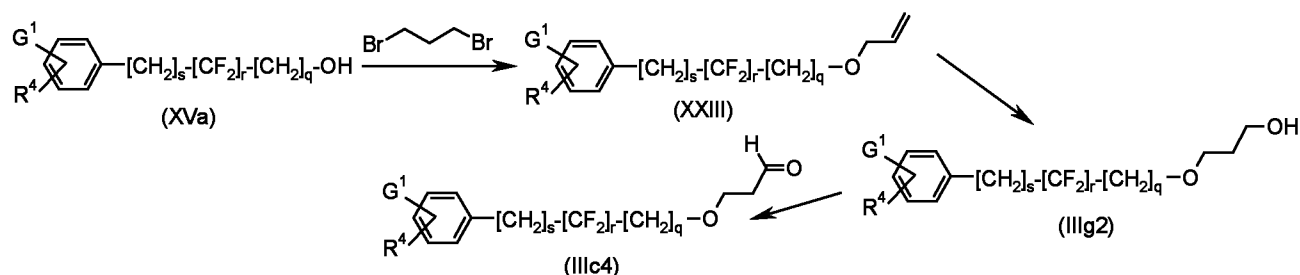
- 10 Reaksjonen av alkoholer med formel (XX) for å oppnå ketoner med formel (XXI) kan oppnås ved omsetning med kromtrioksid, mangandioksid, kaliumdikromat, pyridiniumklorokromat, oksalyklorid i dimetylsulfoksid eller Dess-Martins reagens i et løsningsmiddel så som pyridin, metylenklorid, kloroform, dimetylsulfoksid eller
- 15 acetonitril, og ved en temperatur fra -78° til $130^{\circ}C$.

- Ketoner med formel (XXI) kan omdannes til forbindelser med formel (XXII) ved omsetning med et fluoreringsmiddel så som (dietylamino)svoveltrifluorid (DAST) eller [di(metoksyetyl)amino]svoveltrifluorid, valgfritt i nærvær av et løsningsmiddel så som metylenklorid, kloroform, metanol, etanol eller tetrahydrofuran, og ved en
- 20 temperatur fra romstemperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet.

- Alkener med formel (XXX) kan omdannes til aldehyder med formel (IIIC2) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-COH$) ved oksidasjon med natriumperjodat eller kaliumperjodat med en katalytisk mengde av osmiumtetroksid. Reaksjonen kan utføres i et løsningsmiddel så som dioksan,
- 25 tetrahydrofuran, metanol, etanol, acetonitril eller vann eller en blanding av dem, og ved en temperatur fra $-78^{\circ}C$ til $100^{\circ}C$.

I et annet alternativ kan forbindelsene med formel (III), hvori G^1 , R^4 , s, r og q er som definert ovenfor, oppnås ved å følge fremgangsmåten avbildet i Skjema 4.

Skjema 4



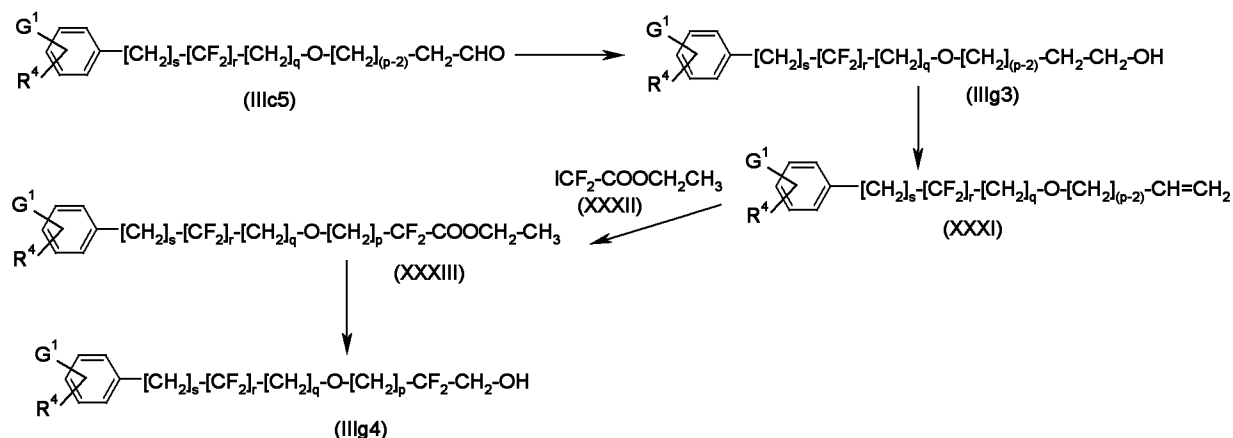
Reaksjonen av alkoholer med formel (XVa) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (XV), hvori G^4 er en gruppe $-OH$) med 1,3-dibrompropan gir alkener med formel (XXIII). Reaksjonen kan utføres ved å følge den samme eksperimentelle prosedyre beskrevet for syntesen av forbindelser med formel (IIIId2).

Alkoholer med formel (IIIg2) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-CH_2-OH$, m er 0 og $p+n$ er 2) kan oppnås fra alkener med formel (XXIII) ved suksessiv omsetning med boran-tetrahydrofurankompleks eller boran-metylsulfidkompleks og hydrogenperoksid, i nærvær av en base så som natriumhydroksid eller kaliumhydroksid i et løsningsmiddel så som tetrahydrofuran, dioksan, vann eller dietylglykol-dimetyleter, og ved en temperatur fra $-78^\circ C$ til $100^\circ C$.

Omdannelsen av forbindelser med formel (IIIg2) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-CH_2-OH$, m er 0 og $p+n$ er 2) til aldehyder med formel (IIIc4) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-COH$, m er 0 og $p+n$ er 2) kan oppnås ved omsetning med kromtrioksid, mangandioksid, kaliumdikromat, pyridiniumklorkromat, oksalyklorid i dimetylsulfoksid eller Dess-Martins reagens i et løsningsmiddel så som pyridin, metylenklorid, kloroform, dimetylsulfoksid eller acetonitril, og ved en temperatur fra -78° til $130^\circ C$.

I enda et annet alternativ kan forbindelsene med formel (IIIi) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-OH$, G^1 , R^4 , s , r , q og p er som definert ovenfor, og m og n begge er 1) oppnås ved å følge fremgangsmåten avbildet i Skjema 5.

Skjema 5



Forbindelser med formel (IIIc5) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G² er en gruppe -CHO og m er 0) kan omdannes til alkoholer (IIlg3) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G² er en gruppe -CH₂-OH, m er 0) ved omsetning med et hydrid så som litiumaluminiumhydrid, natriumborhydrid eller diisobutylaluminiumhydrid i et løsningsmiddel så som etyleter, diisopropyleter, tetrahydrofuran eller metanol, og ved en temperatur fra roms-

temperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet.

Alkener med formel (XXXI) kan oppnås ved omsetning av alkoholer med formel (IIlg3) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G² er en gruppe -CH₂-OH, m er 0) med 2-nitrofenylselencyanat og tributylfosfin, med et løsningsmiddel så som tetrahydrofuran, etyleter eller dioksan, og ved en temperatur fra romstemperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet (se henvisningene Hart, D.J.; Kanai, K.-I.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 1255; Hart, D.J.; *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3576). Alkoholer med formel (XVIIb) kan også reagere med p-toluensulfonylchlorid eller metylsulfonylchlorid, i et løsningsmiddel så som tetrahydrofuran, etyleter, dioksan eller metylenklorid, og ved en temperatur fra romstemperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet. Det resulterende mellomprodukt reagerer med en base så som kaliumhydroksid, natriumhydroksid, trietylamin eller diisopropyletylamin for å oppnå forbindelser med formel (XXXI). Reaksjonen kan utføres uten løsningsmiddel eller med et løsningsmiddel så som tetrahydrofuran, etyleter, dioksan eller metylenklorid, og ved en temperatur fra 20 til 250°C.

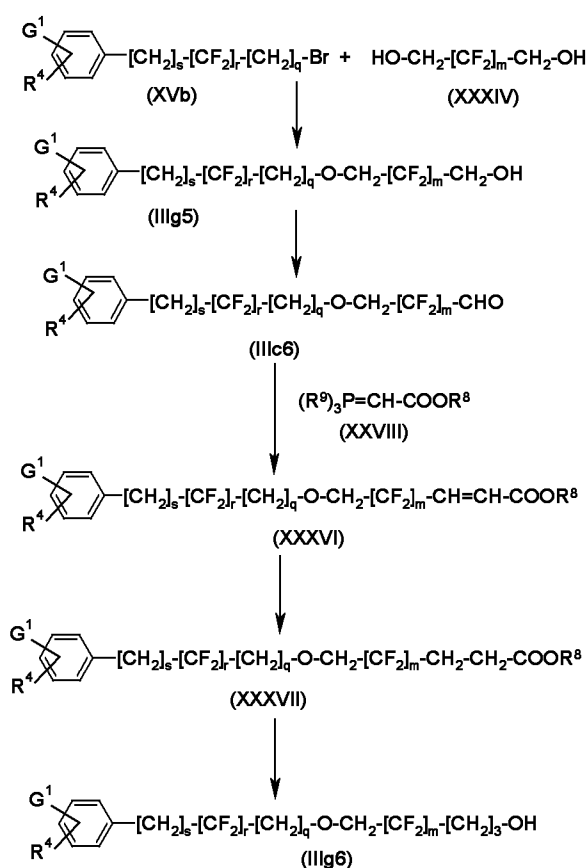
Estere med formel (XXXIII) kan oppnås ved omsetning av alkener med formel (XXXI) med etyljoddifluoracetat i nærvær av et metall så som sink eller kobber

valgfritt med en katalysator så som nikkelkloridheksahydrat og vann, i et løsningsmiddel så som dimetylformamid, tetrahydrofuran, dimetylsulfoksid eller dioksan, og en temperatur fra 20 til 60 °C (se ref. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1992**, 233).

5 Syntesen av alkoholer med formel (IIIg4) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-\text{CH}_2\text{-OH}$, m er 1 og n er 1) fra estere med formel (XXXIII) kan oppnås ved behandling med et hydrid så som litiumaluminiumhydrid, natriumborhydrid eller diisobutylaluminiumhydrid i et løsningsmiddel så som etyleter, diisopropyleter, tetrahydrofuran eller metanol, og ved en temperatur fra romtemperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet.

10 Skjema 6

I en annen alternativ fremgangsmåte kan forbindelsene med formel (IIIg6) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^1 , R^4 , s, r, q og m er som definert ovenfor, p er 1, m er 2, og n er 3, oppnås ved å følge fremgangsmåten avbildet i Skjema 6.



Alkoholer med formel (IIIg5) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-CH_2-OH$, og p og q er 1) kan oppnås ved omsetning av alkoholer med formel (XXXIV) med bromderivater med formel (XVg) (tilsvarende forbindelsene med den generelle formel (XV), hvori G^4 er et Br-atom). Reaksjonen
 5 kan utføres med en base så som natriumhydroksid, kaliumhydroksid eller natriumhydrid, valgfritt i nærvær av en baseoverføringskatalysator så som tetrabutylammoniumbromid, med et løsningsmiddel så som vann, dimetylformamid, dimetylsulfoksid eller dietylglykol-dimetyleter, og ved en temperatur fra 20° til 100 °C.

Aldehyder med formel (IIIc3) kan oppnås fra alkoholer med formel (XXXV) ved omsetning med kromtrioksid, mangandioksid, kaliumdikromat, pyridiniumklorkromat, oksalyklorid i dimetylsulfoksid eller Dess-Martins reagens i et løsningsmiddel så
 10 som pyridin, metylenklorid, kloroform, dimetylsulfoksid eller acetonitril, og ved en temperatur fra -78° til 130 °C.

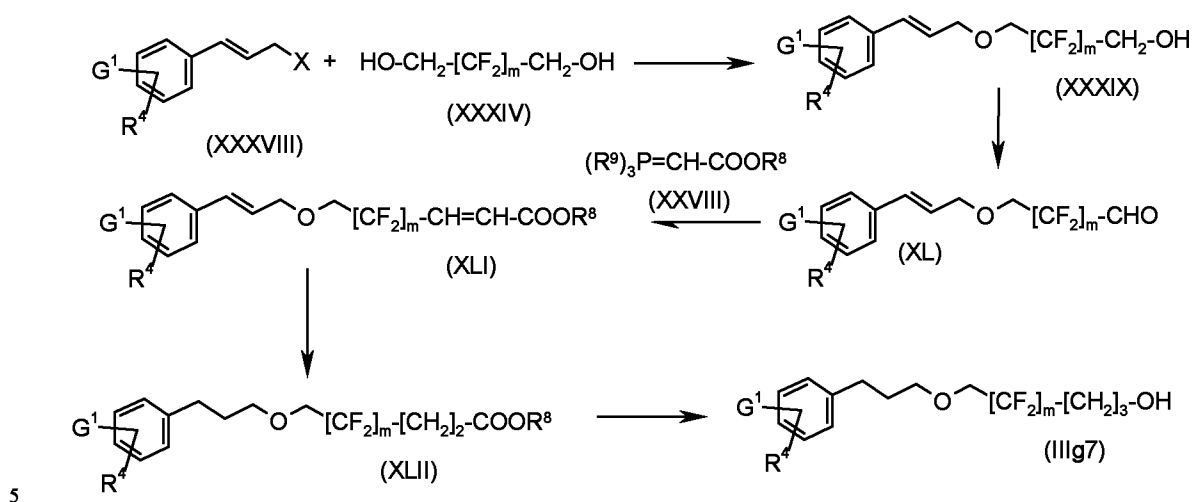
Aldehyder med formel (IIIc6) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en $-COH$ gruppe, p er 1, og n er 1) kan reagere med et fosforan med formel (XXVIII), hvori R^8 representerer en C_{1-4} alkylgruppe, og R^9 representerer en C_{1-4} alkyl-eller fenylgruppe, for å oppnå estere med formel (XXXVI). Reaksjonen
 15 kan utføres i et løsningsmiddel så som metylenklorid, tetrahydrofuran, etyleter eller toluen, og ved en temperatur fra romstemperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet.
 20

Hydrogenering av forbindelsene med formel (XXXVI) gir estere med formel (XXXVII). Reaksjonen kan utføres med en katalysator så som palladium på trekull eller platinadioksid, i et løsningsmiddel så som etanol, metanol, etylacetat eller dimetylformamid, ved en temperatur fra romstemperatur til 70°C, og ved et trykk
 25 fra $1,38 \cdot 10^5$ Pa til $2,76 \cdot 10^5$ Pa.

Alkoholer med formel (IIIg6) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-CH_2-OH$, p er 1, og n er 3) kan oppnås ved behandling av estere med formel (XXXVII) med et hydrid så som litiumaluminiumhydrid, natriumborhydrid eller diisobutylaluminiumhydrid i et løsningsmiddel så som etyleter, diisopropyleter, tetrahydrofuran eller metanol, og ved en temperatur fra roms-
 30 temperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet.

I en annen alternativ fremgangsmåte kan forbindelsene med formel (III), hvori G^1 og R^4 er som definert ovenfor, p er 1, r er null, n er 3, q+s er 3, og G^2 er en gruppe $-CH_2-OH$, oppnås ved å følge fremgangsmåten avbildet i Skjema 7.

Skjema 7



hvor X representerer et halogenatom, R^8 representerer en C_{1-4} alkylgruppe, og R^9 representerer en C_{1-4} alkyl- eller en fenylgruppe.

10 Alkoholer med formel (XXXIX) kan oppnås ved omsetning av alkoholer med formel (XXXIV) med haloderivater med formel (XXXVIII). Reaksjonen kan utføres med en base så som natriumhydroksid, kaliumhydroksid eller natriumhydrid, valgfritt i nærvær av en baseoverføringskatalysator så som tetrabutylammoniumbromid, med et løsningsmiddel så som vann, dimetylformamid, dimetylsulfoksid eller dietylenglykol-dimetyleter, og ved en temperatur fra 20° til $100^\circ C$.

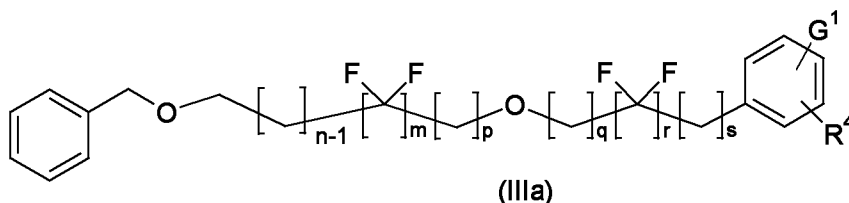
15 Aldehyder med formel (XL) kan oppnås fra alkoholer med formel (XXXIX) ved omsetning med kromtrioksid, mangandioksid, kaliumdikromat, pyridiniumklorkromat, oksalyklorid i dimetylsulfoksid eller Dess-Martins reagens i et løsningsmiddel så som pyridin, metylenklorid, kloroform, dimetylsulfoksid eller acetonitril, og ved en temperatur fra -78° til $130^\circ C$.

20 Aldehyder med formel (XL) kan reagere med et fosforan med formel (XXVIII) for å oppnå estere med formel (XLI). Reaksjonen kan utføres i et løsningsmiddel så som metylenklorid, tetrahydrofuran, etyleter eller toluen, og ved en temperatur fra romtemperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet.

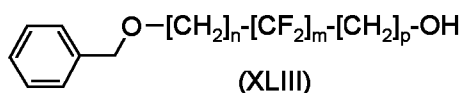
Hydrogenering av forbindelsene med formel (XLI) gir estere med formel (XLII). Reaksjonen kan utføres med en katalysator så som palladium på trekull eller platina-dioksid, i et løsningsmiddel så som etanol, metanol, etylacetat eller dimetylformamid, ved en temperatur fra romtemperatur til 70 °C, og ved et trykk fra $1,38 \cdot 10^5$ Pa til $2,76 \cdot 10^5$ Pa.

Alkoholer med formel (IIIg7) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G^2 er en gruppe $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $q+s$ er 3, r er 0, p er 1, og n er 3) kan oppnås ved behandling av estere med formel (XLII) med et hydrid så som litiumaluminiumhydrid, natriumborhydrid eller diisobutylaluminiumhydrid i et løsningsmiddel så som etyleter, diisopropyleter, tetrahydrofuran eller metanol, og ved en temperatur fra romtemperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet.

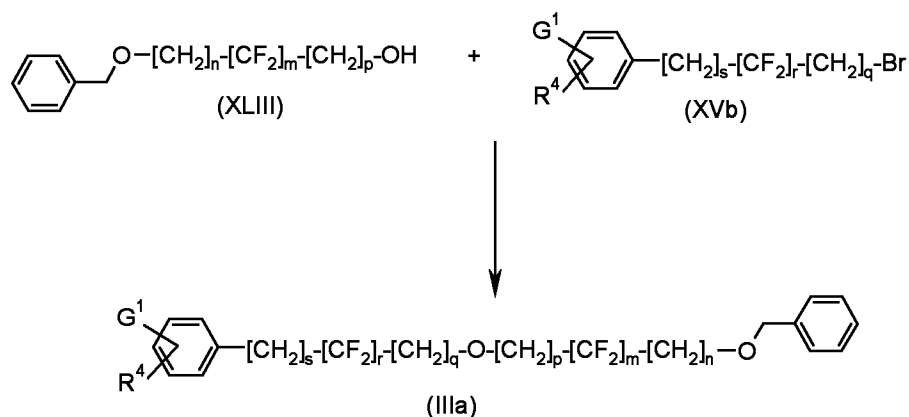
I et annet alternativ oppnås forbindelsene med formel (IIIa)



hvori G^1 , R^4 , n , m , p , q , r og s er som definert ovenfor (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III)), hvori G^2 er en gruppe $-\text{CH}_2\text{-O-Bz}$, utgående fra forbindelser med formel (XLIII)

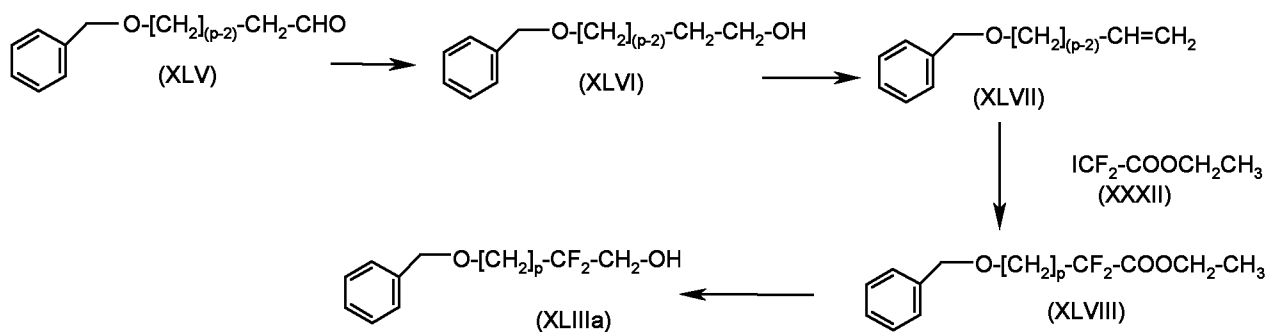


ved å følge fremgangsmåten beskrevet i Skjema 8

Skjema 8

- Alkoholer med formel (XLIII) kan omdannes til forbindelser med formel (IIIa) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (III), hvori G₂ er en gruppe –CH₂–O–Bz) ved omsetning med bromderivater med formel (XVb) i nærvær av en base så som natriumhydroksid, kaliumhydroksid eller natriumhydrid, valgfritt i nærvær av en baseoverføringskatalysator så som tetrabutylammoniumbromid, med et løsningsmiddel så som vann, dimetylformamid, dimetylsulfoksid eller dietylenglykol-dimetyleter, og ved en temperatur fra 20° til 100°C.
- Forbindelsene med formel (XLIII) kan oppnås ved å følge syntesemetodene i skjemaene 9 til 10 som er beskrevet nedenfor:

I ett alternativ kan forbindelsene med formel (XLIIIa), hvori $\underline{n}$ og $\underline{m}$ begge er 1, oppnås ved å følge fremgangsmåten avbildet i Skjema 9.

Skjema 9

Forbindelser med formel (XLV) kan omdannes til alkoholer (XLVI) ved omsetning med et hydrid så som litiumaluminiumhydrid, natriumborhydrid eller diisobutylaluminiumhydrid i et løsningsmiddel så som etyleter, diisopropyleter, tetrahydrofuran eller metanol, og ved en temperatur fra romtemperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet.

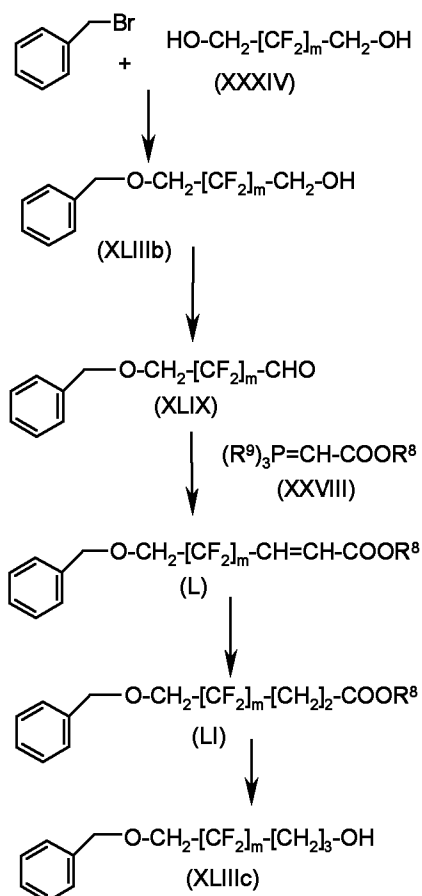
Alkener med formel (XLVII) kan oppnås ved omsetning av alkoholer med formel (XLVI) med 2-nitrofenylselenocyanat og tributylfosfin, med et løsningsmiddel så som tetrahydrofuran, etyleter eller dioksan, og ved en temperatur fra romtemperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet (se henvisningene Hart, D.J.; Kanai, K.-I.; *J.Am.Chem.Soc.* **1983**, 105, 1255; Hart, D.J.; *J.Org.Chem.* **1981**, 46, 3576).

Alkoholer med formel (XLVI) kan også reagere med p-toluensulfonylklorid eller metylsulfonylklorid, i et løsningsmiddel så som tetrahydrofuran, etyleter, dioksan eller metylenklorid, og ved en temperatur fra romtemperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet. Det resulterende mellomprodukt reagerer med en base så som kaliumhydroksid, natriumhydroksid, trietylamin eller diisopropyletylamin for å oppnå forbindelser med formel (XLVII). Reaksjonen kan utføres uten løsningsmiddel eller med et løsningsmiddel så som tetrahydrofuran, etyleter, dioksan eller metylenklorid, og ved en temperatur fra 20 til 250 °C.

Estere med formel (XLVIII) kan oppnås ved omsetning av alkener med formel (XLVII) med etyljod-difluoracetat (XXXII) i nærvær av et metall så som sink eller kobber, valgfritt med en katalysator så som nikkelkloridheksahydrat og vann, i et løsningsmiddel så som dimetylformamid, tetrahydrofuran, dimetylsulfoksid eller dioksan, og en temperatur fra 20 til 60°C (se ref. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1992**, 233).

Syntesen av alkoholer med formel (XLIIIa) fra estere med formel (XLVIII) kan oppnås ved behandling med et hydrid så som litiumaluminiumhydrid, natriumborhydrid eller diisobutylaluminiumhydrid i et løsningsmiddel så som etyleter, diisopropyleter, tetrahydrofuran eller metanol, og ved en temperatur fra romtemperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet.

I en annen alternativ metode forbindelsene med formel (XLIIIc), hvori m er som definert ovenfor, og R⁸ representerer en C₁₋₄alkylgruppe eller en fenylgruppe, kan oppnås ved å følge fremgangsmåten avbildet i Skjema 10.

Skjema 10

Alkoholer med formel (XLIIIb) kan oppnås ved omsetning av alkoholer med formel (XXXIV) med benzylbromid. Reaksjonen kan utføres med en base så som natriumhydroksid, kaliumhydroksid eller natriumhydrid, valgfritt i nærvær av en baseoverføringskatalysator så som tetrabutylammoniumbromid, med et løsningsmiddel så som vann, dimetylformamid, dimetylsulfoksid eller dietylenglykol-dimetyleter, og ved en temperatur fra 20° til 100 °C.

Aldehyder med formel (XLIX) kan oppnås fra alkoholer med formel (XLIIIb) ved omsetning med kromtrioksid, mangandioksid, kaliumdikromat, pyridiniumklorkromat, oksalyklorid i dimetylsulfoksid eller Dess-Martins reagens i et løsningsmiddel så som pyridin, metylenklorid, kloroform, dimetylsulfoksid eller acetonitril, og ved en temperatur fra -78° til 130 °C.

Aldehyder med formel (XLIX) kan reagere med et fosforan med formel (XXVIII) for å oppnå estere med formel (L). Reaksjonen kan utføres i et løsningsmiddel så som

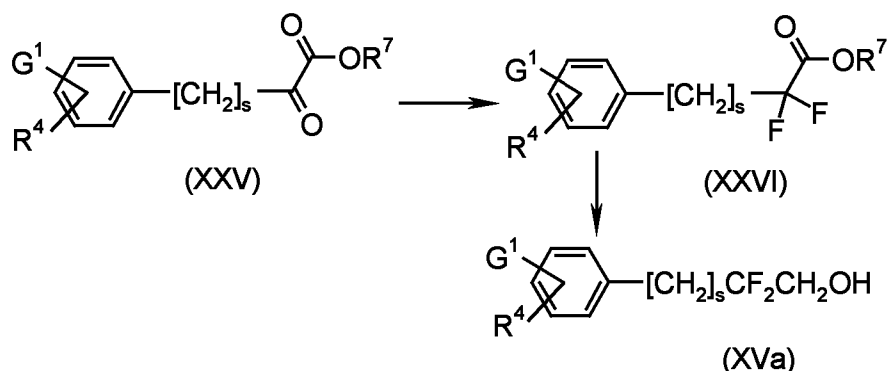
metylenklorid, tetrahydrofuran, etyleter eller toluen, og ved en temperatur fra romstemperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet.

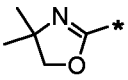
Hydrogenering av forbindelsene med formel (L) gir estere med formel (LI). Reaksjonen kan utføres med en katalysator så som palladium på trekull eller platina-
 5 dioksid, i et løsningsmiddel så som etanol, metanol, etylacetat eller dimetylformamid, ved en temperatur fra romstemperatur til 70 °C, og ved et trykk fra $1,38 \cdot 10^5$ Pa til $2,76 \cdot 10^5$ Pa.

Alkoholer med formel (XLIIc) kan oppnås ved behandling av estere med formel (LI) med et hydrid så som litiumaluminiumhydrid, natriumborhydrid eller diisobutyl-
 10 aluminiumhydrid i et løsningsmiddel så som etyleter, diisopropyleter, tetrahydrofuran eller metanol, og ved en temperatur fra romstemperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet.

Forbindelsene med formel (XV) kan oppnås ved å følge syntesemetodene i skjemaene 11 til 13 som er beskrevet nedenfor:

15 Skjema 11



hvor s og R^4 er som definert ovenfor, G^1 er valgt fra , hydrogen eller halogenatomer eller grupper valgt fra C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoksy, $S-R^5$, $SO-R^5$ og SO_2-R^5 ,
 20 hvor R^5 er C_{1-4} alkyl eller C_{3-6} cykloalkyl.; R^4 er valgt fra hydrogenatom, halogenatomer og C_{1-4} alkylgrupper, og R^7 er en C_{1-4} alkylgruppe.

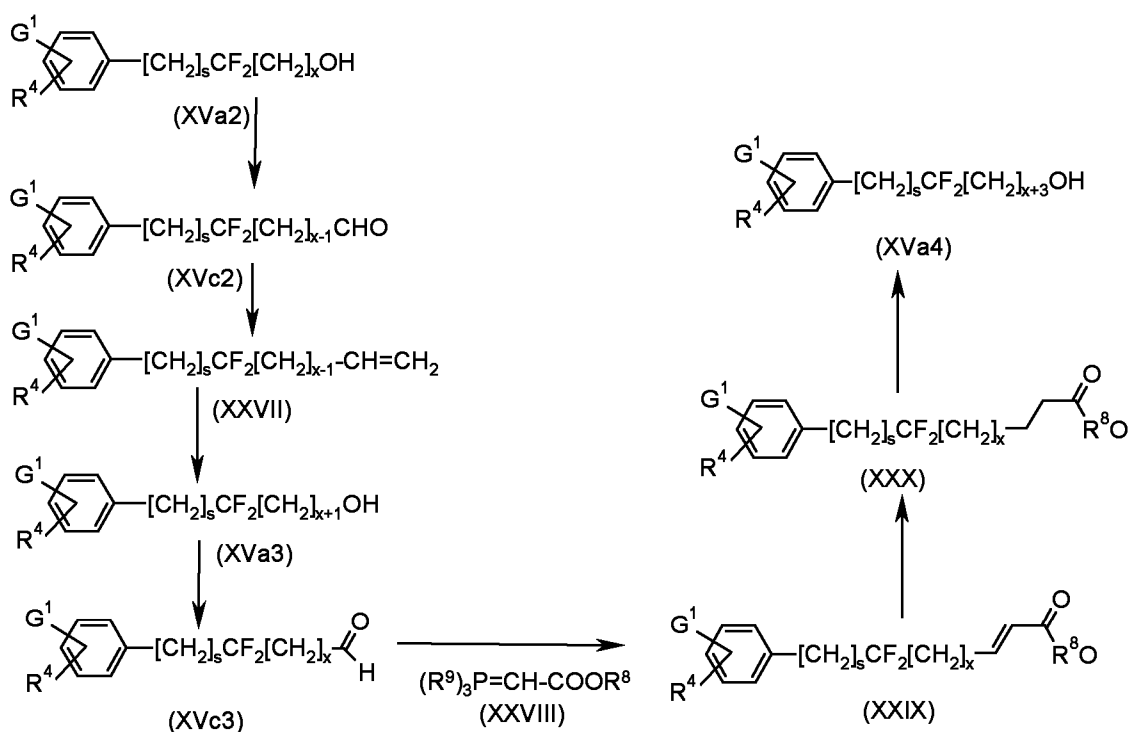
Forbindelser med formel (XXV) kan omdannes til forbindelser med formel (XXVI) ved omsetning med et fluoreringsmiddel så som (dietylamino) svoveltrifluorid

(DAST) eller [di(metoksyetyl)amino] svoveltrifluorid, valgfritt i nærvær av et løsningsmiddel så som metylenklorid, kloroform, metanol, etanol eller tetrahydrofuran, og ved en temperatur fra romtemperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet.

- 5 Alkoholer med formel (XVa) kan oppnås ved behandling av estere med formel (XXVI) med et hydrid så som litiumaluminiumhydrid, natriumborhydrid eller diisobutylaluminiumhydrid i et løsningsmiddel så som etyleter, diisopropyleter, tetrahydrofuran eller metanol, og ved en temperatur fra romtemperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet.

10 Skjema 12

Alkoholene med formel (XVc4) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (XV), hvori x er n-4, og G² er en gruppe -COH) kan oppnås ved å følge skjema 12, hvori s, G¹ og R⁴ er som definert ovenfor, og x er enten et helt tall fra 1 til 3 når reaksjonen stoppes ved produkt (XVa3), eller x er 1, når skjemaet følges inntil oppnåelsen av produkt (XVa4).



Alkoholer med formel (XVa2), hvori x er minst 1, kan omdannes til aldehyder med formel (XVc2) ved omsetning med kromtrioksid, mangandioksid, kaliumdikromat, pyridiniumklorkromat, oksalyklorid i dimetylsulfoksid eller Dess-Martins reagens i

et løsningsmiddel så som pyridin, metylenklorid, kloroform, dimetylsulfoksid eller acetonitril, og ved en temperatur fra -78° til 130°C .

Aldehyder med formel (XVc2) kan omdannes til alkener med formel (XXVII) med Tebbes reagens eller metyltrifenylfosfoniumbromid i nærvær av en base så som
 5 natriumhydrid eller natriumamid med et løsningsmiddel så som tetrahydrofuran, dioksan, metylenklorid eller dimetylsulfoksid, og ved en temperatur fra -78°C til 80°C .

Alkoholer med formel (XVa3) kan oppnås fra alkener med formel (XXVII) ved omsetning med boran-tetrahydrofurankompleks eller boran-metylsulfidkompleks med
 10 hydrogenperoksid, i nærvær av en base så som natriumhydroksid eller kaliumhydroksid i et løsningsmiddel så som tetrahydrofuran, dioksan, vann eller dietylglykol-dimetyleter, og ved en temperatur fra -78°C til 100°C .

Alkoholer med formel (XVa3) kan omdannes til aldehyder med formel (XVc3) ved omsetning med kromtrioksid, mangandioksid, kaliumdikromat, pyridiniumklorokromat, oksalyklorid i dimetylsulfoksid eller Dess-Martins reagens i et løsningsmiddel
 15 så som pyridin, metylenklorid, kloroform, dimetylsulfoksid eller acetonitril, og ved en temperatur fra -78° til 130°C .

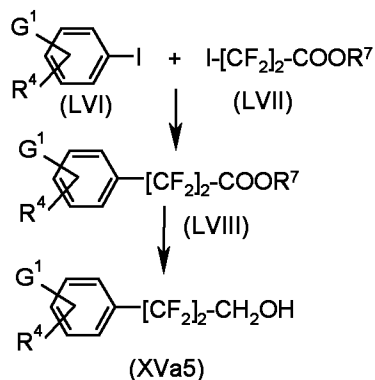
Aldehyder med formel (XVc3) kan reagere med et fosforan med formel (XXVIII), hvori R^8 er en C_{1-4} alkylgruppe, og R^9 er C_{1-4} alkyl eller en fenylgruppe, for å oppnå
 20 estere med formel (XXIX). Reaksjonen kan utføres i et løsningsmiddel så som metylenklorid, tetrahydrofuran, etyleter eller toluen, og ved en temperatur fra romstemperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet.

Hydrogenering av forbindelsene med formel (XXIX) gir estere med formel (XXX). Reaksjonen kan utføres med en katalysator så som palladium på trekull eller platinadioksid, i et løsningsmiddel så som etanol, metanol, etylacetat eller dimetylformamid, ved en temperatur fra romstemperatur til 70°C , og ved et trykk fra
 25 $1,38 \cdot 10^5\text{ Pa}$ til $2,76 \cdot 10^5\text{ Pa}$.

Alkoholer med formel (XVa4) kan oppnås ved behandling av estere med formel (XXI) med et hydrid så som litiumaluminiumhydrid, natriumborhydrid eller diisobutylaluminiumhydrid i et løsningsmiddel så som etyleter, diisopropyleter, tetrahydrofuran eller metanol, og ved en temperatur fra romstemperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet.
 30

Skjema 13

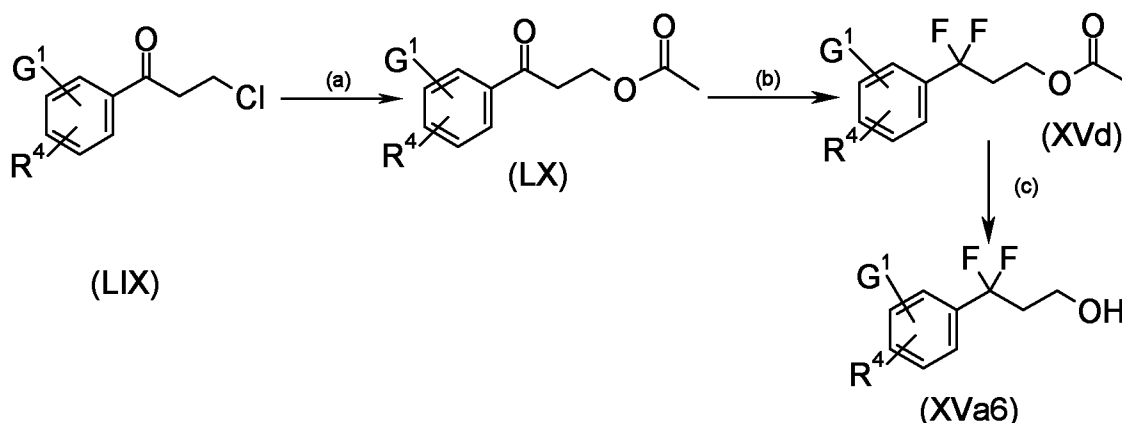
Alkoholene med formel (XVa5), hvori s er null, og G^1 og R^4 er som definert ovenfor, kan oppnås ved å følge skjema 13.



- 5 Estere med formel (LVIII) kan oppnås ved omsetning av fenyljodider med formel (LVI) med alkyljodtetrafluorpropionat (LVII), hvori R^7 er en C_{1-4} alkylgruppe, i nærvær av kobber valgfritt med en katalysator så som et palladiumkompleks, i et løsningsmiddel så som dimetylformamid, tetrahydrofuran, dimetylsulfoksid eller dioksan, og en temperatur fra 20 til 60 °C (se ref. Journal of Fluorine Chemistry, 2004, 10 125 (5), 763-765).

Alkoholer med formel (XVa5) kan oppnås ved behandling av estere med formel (LVIII) med et hydrid så som litiumaluminiumhydrid, natriumborhydrid eller diisobutylaluminiumhydrid i et løsningsmiddel så som etyleter, diisopropyleter, tetrahydrofuran eller metanol, og ved en temperatur fra romtemperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet.

Alkoholene med formel (XVa6) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel (XV), hvori s er 0, r er 1, q er 2, og G^4 er en gruppe -OH) og G^1 og R^4 er som definert ovenfor, kan oppnås ved å følge skjema 14.

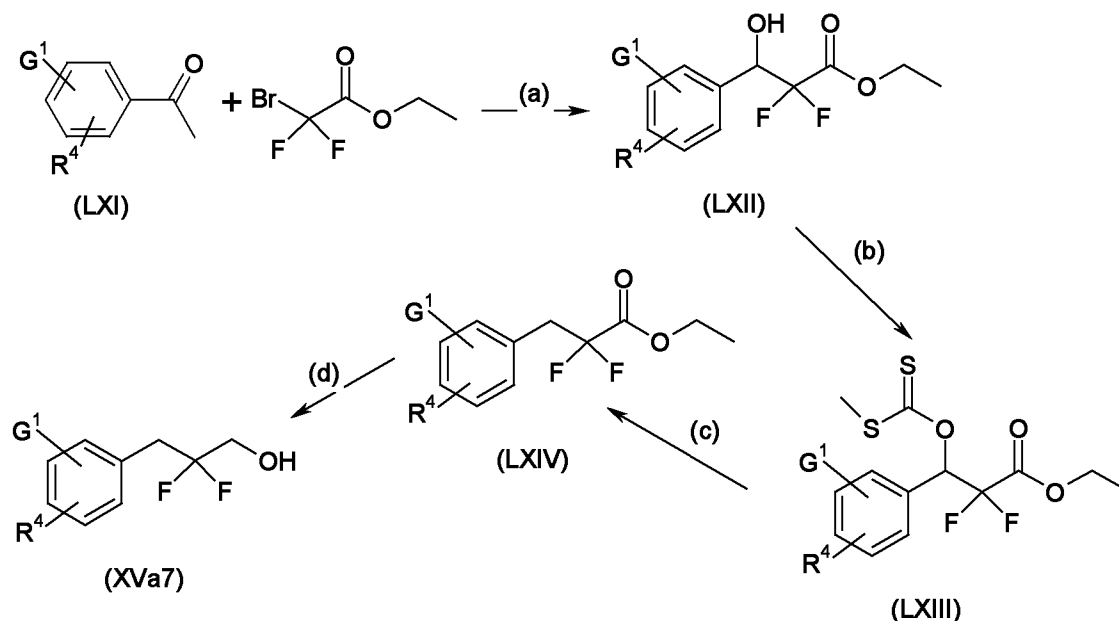
Skjema 14

3-Klor-1-fenylpropan-1-onene (LIX) omsettes med natrium- eller kaliumacetat og
 5 natrium- eller kaliumjodid i et løsningsmiddel så som iseddik og en temperatur fra
 romtemperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet for å oppnå forbindelsene med
 formel (LX).

Påfølgende omsetning av forbindelsene med formel (LX) med et fluoreringsmiddel
 så som (dietylamino)svoeltrifluorid (DAST) eller
 10 [di(metoksyetyl)amino]svoeltrifluorid (DEOKSOFLUOR®), valgfritt i nærvær av et
 løsningsmiddel så som metylenklorid, kloroform, metanol, etanol eller tetrahydro-
 furan, og ved en temperatur fra romtemperatur til kokepunktet for løsningsmidde-
 let gir forbindelsene med formel (XVd).

Hydrolysen av estergruppen i forbindelsene med formel (XVd) i en vandig løsning
 15 av natriumhydroksid, kaliumhydroksid eller natriumkarbonat, valgfritt i nærvær av
 et løsningsmiddel så som etanol, metanol eller isopropylalkohol, og ved en tempe-
 ratur fra romtemperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet, gir alkoholene med
 formel (XVa6).

Alkoholene med formel (XVa7) (tilsvarende forbindelser med den generelle formel
 20 (XV), hvori q, r og s alle har verdien 1, og G⁴ er en gruppe -OH), og G¹ og R⁴ er
 som definert ovenfor, kan oppnås ved å følge skjema 15.

Skjema 15

1-fenyletanonene (LXI) omsettes med brom(difluor)acetat i nærvær av Zn i et løsningsmiddel så som tetrahydrofuran, dioksan eller etyleter og ved en temperatur fra romtemperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet.

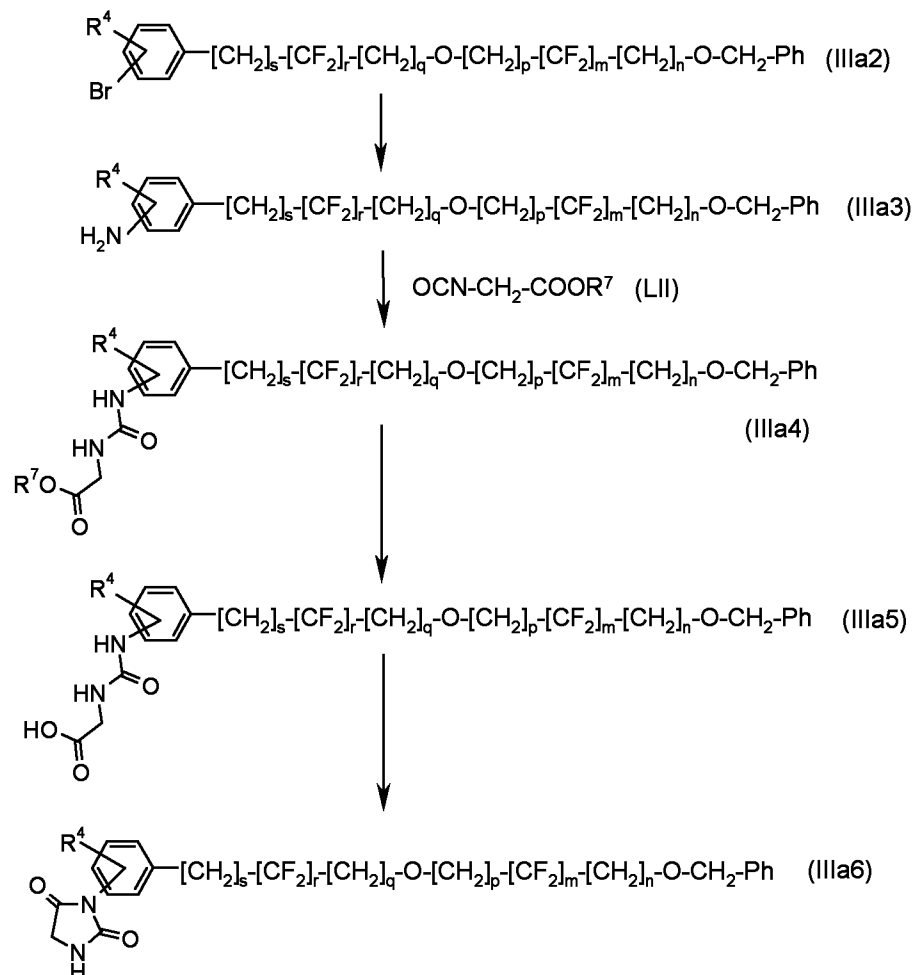
De resulterende forbindelser (LXII) omsettes deretter med CS₂ i et løsningsmiddel så som DMSO, DMF, tetrahydrofuran eller dioksan og en temperatur fra romtemperatur til 60 °C og inert atmosfære for å oppnå en tiosyre (ikke vist) som etter omsetning med metyljodid eller dimetylsulfat ved romtemperatur gir forbindelsene med formel (LXIII).

I et påfølgende trinn omsettes forbindelsene med formel (LXIII) med et difenylfosfinoksid og tBuOOtBu (ditertbutyl peroksid) i et løsningsmiddel så som tetrahydrofuran, dioksan eller etyleter og ved en temperatur fra romtemperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet for å oppnå forbindelsene med formel (LXIV).

I et avsluttende trinn omsettes forbindelsene med formel (LXIV) med et hydrid så som litiumaluminiumhydrid, natriumborhydrid eller diisobutylaluminiumhydrid i et løsningsmiddel så som etyleter, diisopropyleter, tetrahydrofuran eller metanol, og ved en temperatur fra romtemperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet for å oppnå alkoholene (XVa7).

Forbindelser med formel (IIIb), hvori m, n, p, q, r og s er som definert ovenfor, R³ er en hydantoinogruppe, og R⁴ = hydrogenatom eller C₁₋₄alkyl, kan oppnås som vist i Skjema 16.

Skjema 16



5

Aminer med formel (IIIa3) kan oppnås fra forbindelser med formel (IIIa2) ved omsetning med litium-bis(trimetylsilyl)amid, natrium-bis(trimetylsilyl)amid eller tert-butylkarbammat. Reaksjonen kan utføres med en base så som natriumetoksid, kaliumkarbonat eller natriumfenoksid, med en katalytisk mengde av et fosfin så som ditert-butylfosfin, tri-o-tolyfosfin eller trifenyfosfin og en palladiumkatalysator så som bis(dibenzylidenaceton)palladium eller tris(dibenzylidenaceton)-dipalladium(0), med et løsningsmiddel så som tetrahydrofuran, dioksan, toluen eller benzen, og ved en temperatur fra -78 °C til 80 °C.

10

Aminer med formel (IIIa3) kan omdannes til forbindelser med formel (IIIa4) ved omsetning med isocyanater med formel (LII) i et løsningsmiddel så som toluen, benzen eller dioksan, og ved en temperatur fra romstemperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet.

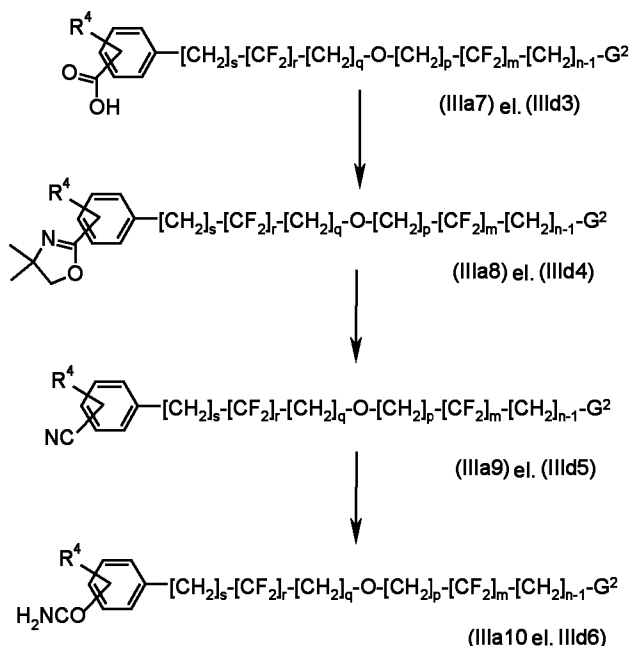
- 5 Forsåpning av forbindelser med formel (IIIa4) gir forbindelser med formel (IIIa5). Reaksjonen kan utføres med en base så som natriumhydroksid eller kaliumhydroksid, med et løsningsmiddel så som metanol, etanol, vann eller en blanding av dem, og ved en temperatur fra romstemperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet.

- 10 Forbindelser med formel (IIIa6) kan oppnås ved cyclisering av forbindelser med formel (IIIa5) med en syre så som saltsyre eller eddiksyre, med et løsningsmiddel så som metanol, eddiksyre, etanol eller vann eller en blanding av dem, og ved en temperatur fra romstemperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet.

- 15 Forbindelser med formel (IIIa6) kan modifiseres til den tilsvarende alkohol, bromderivat, mesylat, aldehyd eller aminoderivat, ved å følge den samme reaksjonsvei vist i Skjema 2.

Forbindelser hvori R^4 , m , n , p , q , r og s er som definert ovenfor, og R^3 er en amido-gruppe, og G^2 er enten en $-\text{CH}_2\text{-Br}$ gruppe (IIIId) eller et benzyloksymetyl (IIIa), kan oppnås som vist i Skjema 17.

Skjema 17



Forbindelser med formel (IIIa8) eller (IIId4) kan oppnås fra forbindelser med formel (IIIa7) eller (IIId3) ved hjelp av kjente prosedyrer beskrevet i litteraturen
 5 (Meyers A. I., Temple D. L., Haidukewych D., Mihelich E. D., *J Org Chem*, **1974**, 39(18), 2787; Svenson R., Gronowitz S., *Chem Scr*, **1982**, 19, 149; Meyers A. I., Lutomski K. A., *Synthesis*, **1983**, 105).

Omsetningen av forbindelser med formel (IIIa8) eller (IIId4) med fosforoksyklorid gir nitriler med formel (IIIa9) eller (IIId5). Reaksjonen kan utføres i nærvær av en
 10 base så som pyridiner, trietylamin eller diisopropyletylamin, med et løsningsmiddel så som pyridin, benzen eller toluen, og ved en temperatur fra romtemperatur til kokepunktet for løsningsmiddelet.

Syntesen av amider med formel (IIIa10) eller (IIId6) fra nitriler med formel (IIIa9) eller (IIId5) kan oppnås ved omsetning med hydrogen i nærvær av en katalysator
 15 så som Nikkel-Raney, palladium på trekull eller platinadioksid, med et løsningsmiddel så som metanol, etanol, isopropylalkohol eller etylacetat, ved en temperatur fra romtemperatur til 60 °C, og ved et trykk fra $1,38 \cdot 10^5$ Pa til $2,76 \cdot 10^5$ Pa.

Nitriler med formel (IIIa9) eller (IIId5) kan også reagere med konsentrert svovelsyre for å oppnå amider med formel (IIIa10) eller (IIId6). Reaksjonen kan utføres

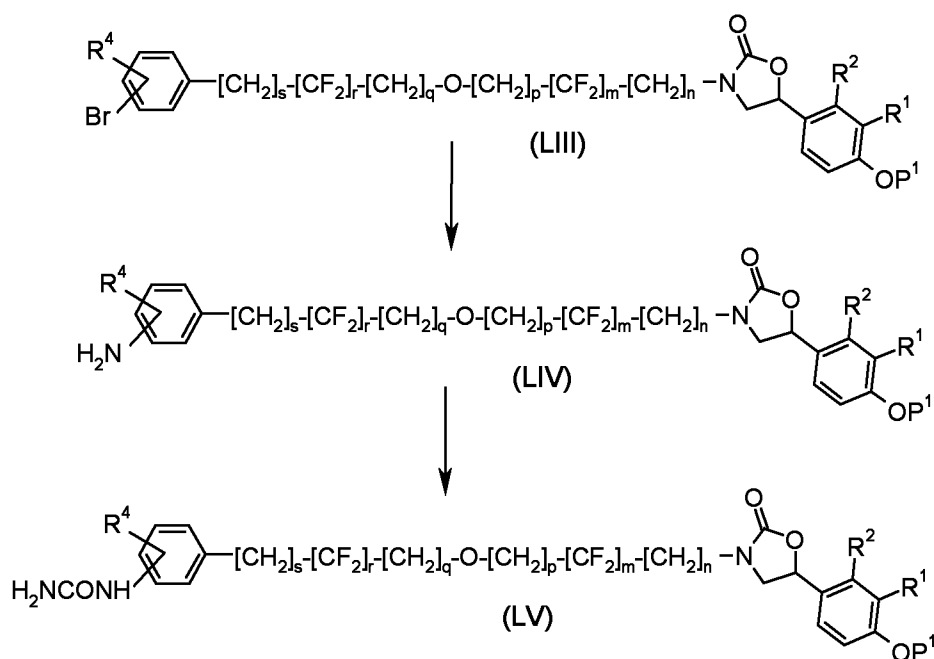
uten løsningsmiddel eller med et løsningsmiddel så som metanol, etanol eller isopropylalkohol, og ved en temperatur fra romtemperatur til 150 °C.

Omsetningen av nitriler med formel (IIIa9) eller (IIIId5) med hydrogenperoksid kan også gi amider med formel (IIIa10) eller (IIIId6). Reaksjonen kan utføres i nærvær
 5 av en base så som natriumhydroksid, kaliumhydroksid eller kaliumkarbonat, i et løsningsmiddel så som metanol, etanol, isopropylalkohol, dimetylsulfoksid eller acetone, og ved en temperatur fra -20° til 120 °C.

Derivater med formel (IIIa10) kan omdannes til den tilsvarende alkohol, mesylat, aldehyd- eller aminoderivat, ved å følge den samme reaksjonsvei vist i Skjema 2.

10 Forbindelser med formel (I), hvori R³ er en ureagruppe, P¹ er en oksygenbeskyttende gruppe så som benzylgruppe, R⁴ er et hydrogenatom eller en C₁₋₄alkylgruppe, og R¹, R², n, m, p, q, r, og s er som definert ovenfor, kan oppnås som vist i Skjema 18.

Skjema 18



15

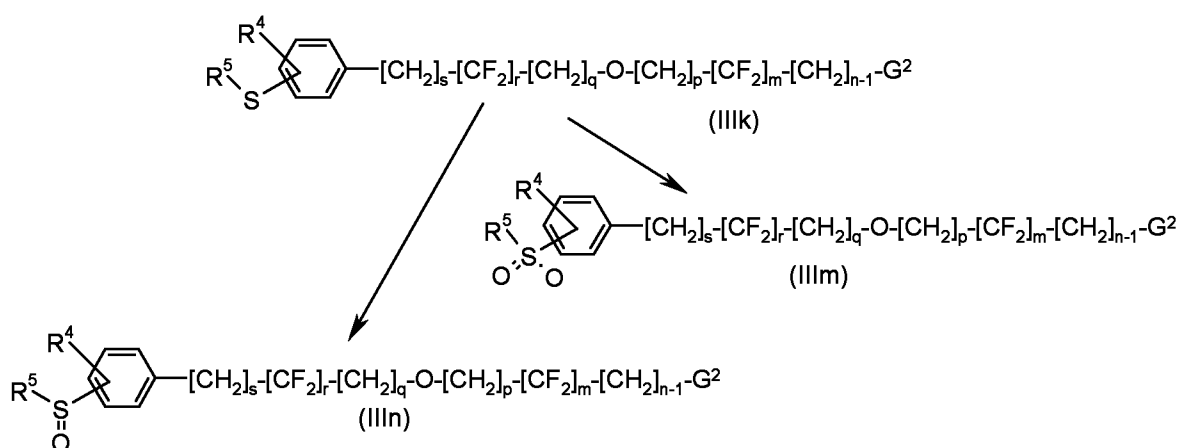
Aminer med formel (LIV) kan oppnås fra forbindelser med formel (LIII) ved omsetning med litium-bis(trimetylsilyl)amid, natrium-bis(trimetylsilyl)amid eller tert-butylkarbammat, med en base så som natriumetoksid, kaliumkarbonat eller natriumfenoksid, med en katalytisk mengde av et fosfin så som ditert-butylfosfin, tri-o-

tolylfosfin eller trifenyلفosfin og en palladiumkatalysator så som bis(dibenzylidenacetone)palladium eller tris(dibenzylidenacetone)-dipalladium(0), med et løsningsmiddel så som tetrahydrofuran, dioksan, toluen eller benzen, og ved en temperatur fra -78°C til 80°C.

- 5 Aminer med formel (LIV) kan omdannes til urinstoffer med formel (LV) ved omsetning med kaliumcyanat i nærvær av en syre så som saltsyre eller eddiksyre i vann, og ved en temperatur fra 0 °C til 100 °C.

Forbindelser med formel (III), hvori R^3 er en gruppe R^5-SO- eller R^5-SO_2- , og G^2 , R^4 , n , m , p , q , r , og s er som definert ovenfor, kan oppnås som vist i Skjema 19.

10 Skjema 19

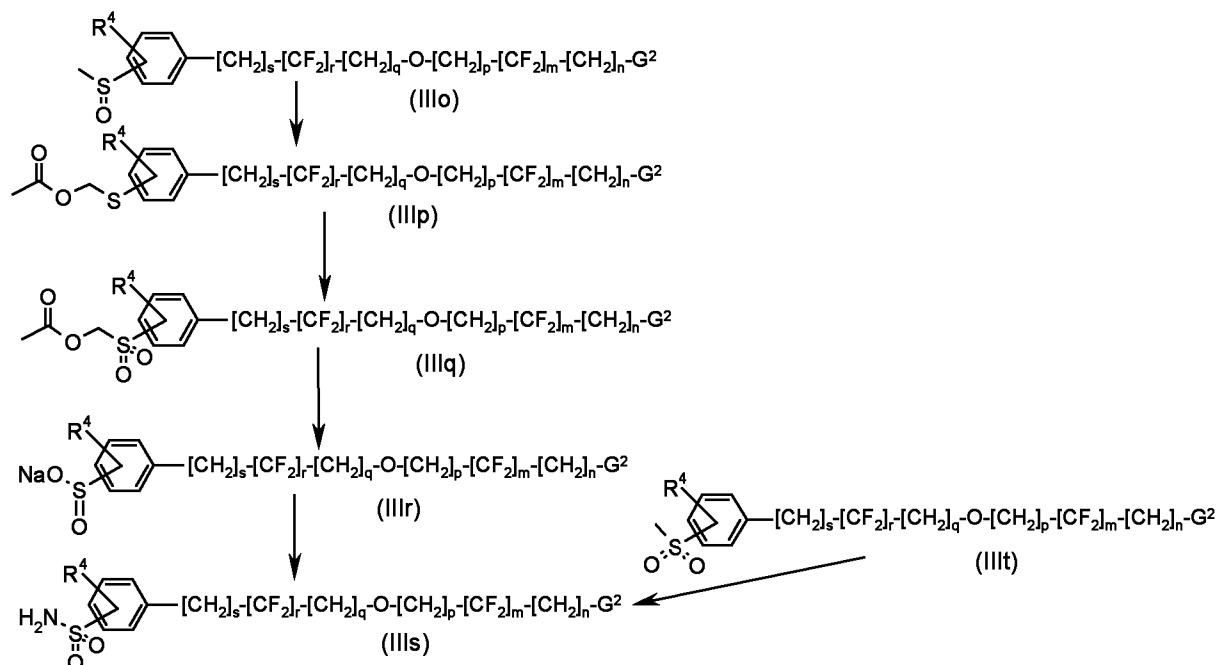


- 15 Tioetere med den generelle formel (IIIk) kan omdannes til sulfoksider med den generelle formel (IIIIm) og til sulfoner med den generelle formel (IIIIn) ved omsetning med et oksidasjonsmiddel så som 3-klorperoksybenzoesyre, magnesiummonoperoxyftalat eller kaliumperoksymonosulfat, i et løsningsmiddel så som aceton, metylenklorid, metanol eller etanol eller en blanding av dem, og ved en temperatur av fra 10 °C til 40 °C.

Skjema 20

- 20 Forbindelser med formel (III), hvori R^3 er en gruppe $R^5R^6-NSO_2-$, og G^2 , R^4 , n , m , p , q , r og s er som definert ovenfor, kan oppnås som vist i Skjema 20.

Sulfoksidene med formel (IIIo) eller (IIIn) og sulfonene med formel (IIIIt) eller (IIIIm) kan omdannes til sulfonamider med formel (IIIIs) bare når R⁵ er en metylgruppe.



5

Omdannelse av sulfoksider med formel (IIIo) til forbindelser med formel (IIIp) kan utføres med natriumacetat og eddiksyre-anhydrid, ved en temperatur fra 100° til 160 °C.

10 Oksidasjon av forbindelser med formel (IIIp) gir sulfoner med formel (IIIq). Reaksjonen kan oppnås ved å anvende et oksidasjonsmiddel så som 3-klorperoksybenzosyre, magnesium-monoperoksyftalat eller kaliumperoksymonosulfat, i et løsningsmiddel så som aceton, metylenklorid, metanol eller etanol eller en blanding av dem, og ved en temperatur av fra 10 °C til 40 °C.

15 Sulfoner med formel (IIIq) kan omdannes til forbindelser med formel (IIIr). Reaksjonen kan utføres med en base så som natriumhydroksid eller kaliumhydroksid, i et løsningsmiddel så som tetrahydrofuran, metanol eller etanol eller en blanding av dem, og ved en temperatur fra 0 °C til 80 °C.

Omsetning av forbindelser med formel (IIIr) med hydroksylamin-o-sulfonsyre gir sulfonamider med formel (IIIIs). Prosessen kan utføres i et løsningsmiddel så som

eddiksyre eller vann, i nærvær av natriumacetat, og ved en temperatur fra 0 °C til 100 °C.

Sulfonamider med formel (III_s) kan også oppnås fra sulfoner med formel (III_t). I et første trinn reagerer sulfoner med formel (III_t) med et magnesiumderivat så som metylmagnesiumklorid eller etylmagnesiumklorid i nærvær av et boran så som trietyl- eller tributylboran og ved romtemperatur. Det endelige sulfonamid oppnås i et løsningsmiddel så som eddiksyre eller vann, i nærvær av natriumacetat, og ved en temperatur fra 0 °C til 100 °C.

EKSEMPLER

- 10 **Generelt.** Reagenser, utgangsmaterialer og løsningsmidler ble innkjøpt fra kommersielle leverandører og anvendt som de var. Konsentrering refererer til inndampning under vakuum ved å anvende en Büchi rotasjonsinndamper. Reaksjonsproduktene ble rensset, når nødvendig, ved flash-kromatografi på silikagel (40-63 µm) med løsningsmiddelsystemet som er angitt. Spektroskopiske data ble registrert på et
- 15 Varian Gemini 300-spektrometer og et Varian Inova 400-spektrometer. Smeltepunkt ble registrert på et Büchi 535-apparat.

Mellomprodukt 1. Etyl-2,2-difluor-4-fenylbutanoat

- Til en avkjølt løsning av etyl-2-okso-4-fenylbutanoat (1,0 g, 4,85 mmol) i metylenklorid (10 ml) ble tilsatt DAST (1,6 ml, 12,1 mmol). Blandingen ble omrørt ved
- 20 romtemperatur over natten. Råblandingen ble fortynnet med metylenklorid (10 ml), vasket med en mettet løsning av natriumbikarbonat (2 x 10 ml) og vann (10 ml) og tørket (Na₂SO₄), og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Tittelforbindelsen ble oppnådd som brun olje (1,02 g, 91 %).

Mellomprodukt 2. 2,2-Difluor-4-fenylbutan-1-ol

- 25 Til en avkjølt løsning av Mellomprodukt 1 (1,0 g, 4,45 mmol) i tetrahydrofuran (15 ml) ble tilsatt litiumaluminiumhydrid (0,22 g, 5,78 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Til råblandingen ble tilsatt vann (0,3 ml), 4N natriumhydroksid (0,3 ml) og vann (0,9 ml). Det resulterende faste stoff ble filtrert gjennom celitt, og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble
- 30 fortynnet med metylenklorid (20 ml) og vasket med vann (10 ml), 2N saltsyre (2 x 10 ml) og vann (10 ml) og tørket (Na₂SO₄) og konsentrert. Tittelforbindelsen ble

oppnådd som brun olje (0,6 g, 72 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2,10-2,35 (m, 2H); 2,75-2,85 (m, 2H); 3,75 (t, $J_{\text{F-H}} = 14,0$ Hz, 2H); 7,15-7,25 (m, 3H); 7,25-7,35 (m, 2H).

Mellomprodukt 3. {4-[(6-Bromheksyl)oksy]-3,3-difluorbutyl}benzen

- 5 Til en løsning av Mellomprodukt 2 (0,60 g, 3,22 mmol) i 1,6-dibromheksan (1,74 ml, 11,27 mmol) ble tilsatt tetrabutylammoniumbromid (21 mg, 0,064 mmol) og 50% natriumhydroksid (1,2 ml). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Råblandingen ble fortynnet med n-heksan (20 ml), vasket med vann (2 x 10 ml) og tørket (Na_2SO_4), og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk.
- 10 Tittelforbindelsen ble oppnådd (2,1 g, 52% renhet) og ble anvendt i det neste trinn uten videre rensing.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1,30-1,50 (m, 4H); 1,50-1,65 (m, 2H); 1,70-1,90 (m, 2H); 2,15-2,35 (m, 2H); 2,75-2,90 (m, 2H); 3,35-3,45 (m, 2H); 3,45-3,70 (m, 4H); 7,15-7,25 (m, 3H); 7,25-7,35 (m, 2H).

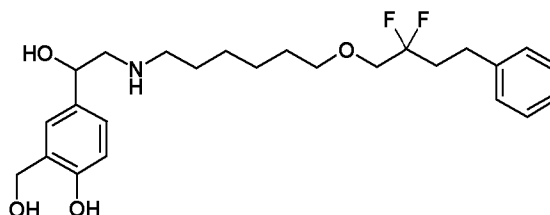
- 15 **Mellomprodukt 4. (*R,S*)-2-{[6-(2,2-Difluor-4-fenylbutoksy)heksyl]amino}-1-(2,2-dimetyl-4*H*-1,3-benzodioksin-6-yl)etanol**

Til en løsning av Mellomprodukt 3 (0,385 g, 0,57 mmol av ren forbindelse) i dimetylformamid (15 ml) ble tilsatt kaliumkarbonat (0,31 g, 2,28 mmol) og (*R,S*)-2-amino-1-(2,2-dimetyl-4*H*-1,3-benzodioksin-6-yl)etanol (0,26 g, 1,14 mmol).

- 20 Blandingen ble omrørt ved 80°C i 66 timer. Råblandingen ble filtrert, og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi med silikagel, under eluering med metylenklorid/metanol (fra 98:2 til 95:5), for å oppnå (*R,S*)-2-{[6-(2,2-difluor-4-fenylbutoksy)heksyl]amino}-1-(2,2-dimetyl-4*H*-1,3-benzodioksin-6-yl)etanol (0,2 g, 71%) som brun olje.

- 25 MS (M^+): 491

Eksempel 1. (*R,S*)-4-(2-{[6-(2,2-Difluor-4-fenylbutoksy)heksyl]amino}-1-hydroksy-etyl)-2-(hydroksymetyl)fenol



En løsning av Mellomprodukt 4 (0,20 g, 0,4 mmol) i en blanding av eddiksyre (10 ml) og vann (2 ml) ble oppvarmet ved 70 °C i 3 timer. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Den resulterende olje ble rensset ved kolonne-kromatografi med silikagel, under eluering med metylenklorid/metanol/ammoniumhydroksid (80:15:1,5) for å oppnå (*R,S*)-4-(2-{[6-(2,2-difluor-4-fenylbutoxy)heksyl]amino}-1-hydroksy-etyl)-2-(hydroksymetyl)fenol (104 mg, 57%) som olje.

¹H-NMR (400 MHz, dimetylsulfoksid-D₆): 1,25-1,31 (m, 4H); 1,34-1,41 (m, 2H); 1,47-1,54 (m, 2H); 2,12-2,25 (m, 2H); 2,54-2,57 (m, 4H); 2,71-2,75 (m, 2H); 3,47 (t, *J*=6,4 Hz, 2H); 3,66 (t, *J*_{F-H}=13,3 Hz, 2H); 4,45-4,50 (m, 4H); 4,90-4,92 (m, 1H); 4,99 (bs, 1H); 6,68 (d, *J*=8,3 Hz, 1H); 6,97 (dd, *J*₁=8,3 Hz, *J*₂=2,1 Hz, 1H); 7,17-7,31 (m, 6H); 9,14 (bs, 1H).

MS (M⁺): 451.

Mellomprodukt 5. Etyl-difluor(fenyl)acetat

Oppnådd fra etyl-(fenyl)(okso)acetat (7,5 ml, 47 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 1. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel og n-heksan/etylacetat (fra rent n-heksan til 10:1) som eluent gav tittelforbindelsen (13,2 g, 70 %) som olje.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,30 (t, *J*=7,1 Hz, 3H); 4,30 (q, *J*=7,1 Hz, 2H); 7,43-7,51 (m, 3H); 7,61-7,63 (m, 2H).

Mellomprodukt 6. 2,2-Difluor-2-fenyletanol

Oppnådd fra Mellomprodukt 5 (13,2 g, 66 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 2. Tittelforbindelsen ble oppnådd (6,88 g, 66 %) som olje.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 4,00 (t, *J*_{F-H}=13,5 Hz, 2H); 7,45-7,48 (m, 3H); 7,50-7,54 (m, 2H).

Mellomprodukt 7. {2-[(6-Bromheksyl)oksy]-1,1-difluoretyl}benzen

Oppnådd fra Mellomprodukt 6 (6,88 g, 43,5 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 3. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel og n-heksan/etylacetat (10:1) som eluent gav tittelforbindelsen (10,9 g, 78 %) som olje.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,40-1,60 (m, 2H); 1,78-1,90 (m, 4H); 3,36-3,44 (m, 4H); 3,52 (t, *J*=6,5 Hz, 2H); 3,84 (t, *J*_{F-H}=13,2 Hz, 2H); 7,43-7,46 (m, 3H); 7,50-7,54 (m, 2H).

Mellomprodukt 8. 2-[6-(2,2-Difluor-2-fenyletoksy)heksyl]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion

Til en løsning av Mellomprodukt 7 (10,9 g, 34 mmol) i dimetylformamid (23 ml) ble tilsatt kaliumftalimid (7,56 g, 40,8 mmol) og en katalytisk mengde av (n-
 5 heksadecyl)tri-*n*-butylfosfoniumbromid. Blandingen ble oppvarmet ved 70 °C i 3 timer. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel under eluering med metylenklorid gav tittelforbindelsen (6,41 g, 49 %) som olje.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,28-1,33 (m, 4H); 1,51-1,56 (m, 2H); 1,62-1,66 (m, 2H); 3,50 (t, *J*=6,5 Hz, 2H); 3,63-3,68 (m, 2H); 3,82 (t, *J*_{F-H}=13,2 Hz, 2H); 7,42-7,44 (m, 3H); 7,49-7,52 (m, 2H); 7,69-7,72 (m, 2H); 7,83-7,86 (m, 2H).
 10

Mellomprodukt 9. [6-(2,2-Difluor-2-fenyletoksy)heksyl]amin

Til en løsning av Mellomprodukt 8 (6,41 g, 16,5 mmol) i etanol (50 ml) ble tilsatt hydrazin-monohydrat (12 ml, 247 mmol). Blandingen ble omrørt ved
 15 romtemperatur over natten og konsentrert, og residuet ble triturt med isopropylalkohol. Det resulterende faste stoff ble filtrert, og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensed ved kolonne-kromatografi med silikagel, under eluering med metylenklorid/etanol/ammoniumhydroksid (80:8:1) for å oppnå tittelforbindelsen (2,31 g, 54%) som olje.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,27-1,32 (m, 4H); 1,39-1,44 (m, 2H); 1,53-1,58 (m, 2H); 2,66 (t, *J*=6,9 Hz, 2H); 3,52 (t, *J*=6,5 Hz, 2H); 3,84 (t, *J*_{F-H}=13,2 Hz, 2H); 7,43-7,46 (m, 3H); 7,51-7,54 (m, 2H).
 20

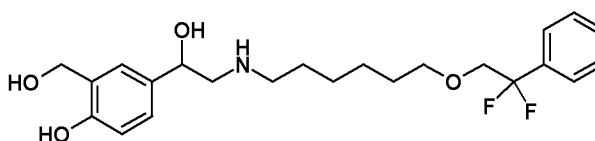
Mellomprodukt 10. (*R,S*)-1-[4-(Benzyloksy)-3-(hydroksymetyl)fenyl]-2-{[6-(2,2-difluor-2-fenyletoksy)heksyl]amino}etanol

En løsning av Mellomprodukt 9 (0,71 g, 2,77 mmol) og 4-(benzyloksy)-3-(hydroksymetyl)fenyl(okso)acetaldehyd (0,75 g, 2,77 mmol) i tetrahydrofuran (8 ml) og metanol (8 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Løsningen ble avkjølt til 0°C, og natriumborhydrid (0,25 g, 6,65 mmol) ble langsomt tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2,5 timer. Vann ble tilsatt (2
 25 ml), og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble behandlet med metylenklorid (20 ml) og vann. Det organiske lag ble vasket med vann (2 x 10 ml), mettet løsning av natriumbikarbonat (2 x 10 ml) og saltlake (10 ml) og tørket (Na₂SO₄), og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. (*R,S*)-1-[4-
 30

(Benzyloksy)-3-(hydroksymetyl)fenyl]-2-{-[6-(2,2-difluor-2-fenyletoksy)heksyl]amino}etanol ble oppnådd (1,43 g, 100%) som olje.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,25-1,35 (m, 4H); 1,40-1,60 (m, 5H); 2,57-2,64 (m, 3H); 2,82-2,84 (m, 1H); 3,53 (d, *J*=5,2 Hz, 2H); 3,79-3,88 (m, 2H); 4,60-4,70 (m, 1H); 4,73 (s, 2H); 5,12 (s, 2H); 5,30-5,32 (m, 1H); 6,92 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H); 7,26-7,50 (m, 10H).

Eksempel 2. (*R,S*)-4-(2-{-[6-(2,2-Difluor-2-fenyletoksy)heksyl]amino}-1-hydroksy-etyl)-2-(hydroksymetyl)fenol



Til en løsning av Mellomprodukt 10 (1,43 g, 2,78 mmol) i metanol (100 ml) ble tilsatt palladium på trekull (150 mg). Blandingen ble hydrogenert ved 20 psi i 6 timer. Katalysatoren ble filtrert gjennom celitt, og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Den resulterende olje ble rensed ved kolonne-kromatografi under eluering med metylenklorid/etanol/ammoniumhydroksid (40:8:1) for å oppnå (*R,S*)-4-(2-{-[6-(2,2-difluor-2-fenyletoksy)heksyl]amino}-1-hydroksy-etyl)-2-(hydroksymetyl)fenol (0,75 g, 64%) som olje.

¹H-NMR (400 MHz, Cl₃CD): 1,25-1,33 (m, 4H); 1,41-1,47 (m, 2H); 1,50-1,56 (m, 2H); 2,51-2,74 (m, 4H); 3,51 (t, *J*=6,7 Hz, 2H); 3,79 (bs, 4H); 3,84 (t, *J*_{F-H}=13,1 Hz, 2H); 4,54 (dd, *J*₁=8,8 Hz, *J*₂=3,7 Hz, 1H); 4,72 (s, 2H); 6,77 (d, *J*=8,2 Hz, 1H); 6,93 (s, 1H); 7,08 (dd, *J*₁=8,2 Hz, *J*₂=2,0 Hz, 1H); 7,42-7,44 (m, 3H); 7,50-7,52 (m, 2H).

MS (M⁺): 423.

Mellomprodukt 11. [4-(Allyloksy)butyl]benzen

Til en løsning av 4-fenylbutan-1-ol (0,60 g, 3,99 mmol) i 1,3-dibrompropan (2,14 ml, 10,60 mmol) ble tilsatt tetrabutylammoniumbromid (20 mg, 0,064 mmol) og 50 % natriumhydroksid (1,5 ml). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Råblandingen ble fortynnet med n-heksan (20 ml) og vasket med vann (2 x 10 ml) og tørket (Na₂SO₄), og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Tittelforbindelsen (1,90 g, 92 % renhet) ble oppnådd ved destillasjon av residuet under redusert trykk og ble anvendt i det neste trinn uten videre rensing.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,50-1,80 (m, 4H); 2,50-2,70 (m, 2H); 3,35-3,45 (m,

2H); 3,90-4,00 (m, 2H); 5,10-5,35 (m, 2H); 5,80-6,00 (m, 1H); 7,15-7,20 (m, 3H); 7,20-7,35 (m, 2H).

Mellomprodukt 12. 3-(4-Fenylbutoksy)propan-1-ol

En løsning av Mellomprodukt 11 (0,40 g, 2,10 mmol) i THF (5 ml) ble avkjølt til
 5 0°C. En 0,5 M løsning av BBN (5 ml, 2,52 mmol) i THF ble tilsatt, og den resulterende blanding ble omrørt 1 time ved 0°C og 2 timer ved romtemperatur. En løsning av 2M NaOH (1 ml) og hydrogenperoksid (1 ml, 35%) ble suksessivt tilsatt, og blandingen ble omrørt 1 time ved romtemperatur. Løsningen ble deretter konsentrert, og residuet ble oppløst i eter (25 ml), vasket med vann (2 x
 10 15 ml) og saltlake (15 ml) og tørket (Na₂SO₄), og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Rensing av residuet ved kolonne-kromatografi på silikagel (heksan/AcOEt, 6:1) gav tittelforbindelsen (0,24 g, 55%) som olje.
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,50-1,75 (m, 4H); 1,75-1,90 (m, 2H); 2,55-2,70 (m, 2H); 3,35-3,50 (m, 2H); 3,60 (t, *J*=6,0 Hz, 2H); 3,70-3,85 (m, 2H); 7,15-7,20 (m,
 15 3H); 7,20-7,35 (m, 2H).

Mellomprodukt 13. 3-(4-Fenylbutoksy)propionaldehyd

Til en løsning av Mellomprodukt 12 (1,0 g, 4,8 mmol) i CH₂Cl₂ (20 ml) ble tilsatt Dess-Martins perjodinan (2,4 g, 5,76 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt 2 timer ved romtemperatur. Løsningen ble deretter fortynnet med CH₂Cl₂ (40 ml),
 20 vasket med vann (2 x 20 ml), mettet løsning av natriumbikarbonat (2 x 20 ml) og vann (20 ml) og tørket (Na₂SO₄) og konsentrert. Residuet ble renset ved kolonne-kromatografi (metylenklorid/ aceton, 20:1) for å oppnå tittelforbindelsen (580 mg, 58 %) som olje.
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,50-1,75 (m, 4H); 2,55-2,75 (m, 4H); 3,35-3,50 (m,
 25 2H); 3,70-3,80 (m, 2H); 7,15-7,20 (m, 3H); 7,20-7,35 (m, 2H); 9,80 (bs, 1H).

Mellomprodukt 14. 1-(4-Fenylbutoksy)hept-6-en-3-ol

En løsning av Mellomprodukt 13 (0,55 g, 2,66 mmol) i THF (5 ml) ble avkjølt til -30°C. Til denne løsning ble en 0,5 M løsning av 3-butenylmagnesiumbromid (5,8 ml, 2,92 mmol) i THF tilsatt, og den resulterende blanding ble omrørt 2 timer ved -
 30 30°C. Reaksjonen fikk anta romtemperatur; eddiksyre (0,1ml) ble tilsatt, og blandingen ble konsentrert. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel og metylenklorid/acetone (20:1) som eluent gav tittelforbindelsen (410 mg, 54%) som

olje.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1,40-1,80 (m, 8H); 2,00-2,15 (m, 2H); 2,55-2,70 (m, 2H); 3,15-3,25 (bs, 1H); 3,35-3,50 (m, 2H); 3,75-3,85 (m, 1H); 4,90-5,10 (m, 2H); 5,75-2,95 (m, 1H); 7,15-7,20 (m, 3H); 7,20-7,35 (m, 2H).

5 **Mellomprodukt 15. 1-(4-Fenylbutoksy)hept-6-en-3-on**

Oppnådd fra Mellomprodukt 14 (0,41 g, 1,56 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 13. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel og metylenklorid/ aceton (20:1) som eluent gav tittelforbindelsen (0,36 g, 88 %) som olje.

Mellomprodukt 16. {4-[(3,3-Difluorhept-6-en-1-yl)oksy]butyl}benzen

- 10 Til en avkjølt løsning av Mellomprodukt 15 (0,36 g, 1,36 mmol) i metylenklorid (1 ml) ble tilsatt DAST (0,8 ml, 6,0 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Råblandingen ble fortynnet med metylenklorid (10 ml), vasket med mettet løsning av natriumbikarbonat (2 x 5 ml) og vann (5 ml) og tørket (Na_2SO_4), og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved ko-
- 15 lonne-kromatografi på silikagel ved å anvende metylenklorid/aceton (20:1) som eluent. Tittelforbindelsen ble oppnådd (110 mg, 27 %) som brun olje.

Mellomprodukt 17. 4,4-Difluor-6-(4-fenylbutoksy)heksanal

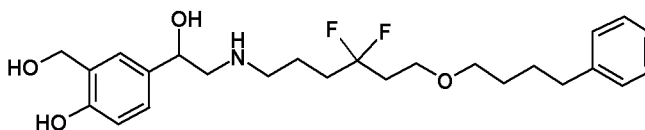
- Mellomprodukt 16 (110 mg, 0,39 mmol) ble oppløst i en blanding av THF (3 ml) og vann (1 ml). Til denne løsning ble tilsatt natrium-metaperjodat (272 mg, 1,27
- 20 mmol) og osmiumtetroksid (4 % vannløsning, 0,15 ml). Suspensjonen ble omrørt 12 timer ved romtemperatur, filtrert og konsentrert. Residuet ble renset ved kolonne-kromatografi på silikagel ved å anvende metylenklorid/aceton (10:1) som eluent, for å oppnå tittelforbindelsen (89 mg, 81 %) som olje.
- 25 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1,50-1,75 (m, 4H); 2,00-2,30 (m, 4H); 2,55-2,70 (m, 4H); 3,40 (t, $J=6,0$ Hz, 2H); 3,55 (t, $J=9,0$ Hz, 2H); 7,15-7,20 (m, 3H); 7,20-7,35 (m, 2H); 9,80 (bs, 1H).

Mellomprodukt 18. (*R,S*)-2-{[4,4-Difluor-6-(4-fenylbutoxy)heksyl]amino}-1-(2,2-dimetyl-4*H*-1,3-benzodioksin-6-yl)etanol

Til en løsning av Mellomprodukt 17 (80 mg, 0,28 mmol) i MeOH (5 ml) ble tilsatt eddiksyre (0,1 ml), molekylsikt (150 mg) og (*R,S*)-2-amino-1-(2,2-dimetyl-4*H*-1,3-benzodioksin-6-yl)etanol (125 mg, 0,56 mmol). Blandingen ble omrørt 12 timer ved romtemperatur, deretter ble natriumcyanoborhydrid (21 mg, 0,33 mmol) tilsatt, og blandingen ble videre omrørt i 1 time. Blandingen ble filtrert og konsentrert. Residuet ble oppløst i metylenklorid (10 ml) og vasket med saltlake (3 x 2 ml), vann (2 x 2 ml), tørket (Na₂SO₄) og konsentrert. Residuet (200 mg) ble anvendt uten videre rensing i det neste trinn.

MS (M⁺): 491

Eksempel 3. (*R,S*)-4-(2-{[4,4-Difluor-6-(4-fenylbutoxy)heksyl]amino}-1-hydroksy-etyl)-2-(hydroksymetyl)fenol



15

Oppnådd fra Mellomprodukt 18 (0,20 g, 0,4 mmol) ved prosedyren beskrevet i Eksempel 1. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel under eluering med metylenklorid/metanol/ammoniumhydroksid (80:15:1,5) gav (*R,S*)-4-(2-{[4,4-difluor-6-(4-fenylbutoxy)heksyl]amino}-1-hydroksy-etyl)-2-(hydroksymetyl)fenol (69 mg, 38%) som olje.

¹H-NMR (400 MHz, dimetylsulfoksid-D₆), 1,26-1,31 (m, 4H); 1,35-1,41 (m, 2H); 1,46-1,55 (m, 2H); 2,12-2,25 (m, 2H); 2,54-2,58 (m, 4H); 2,71-2,75 (m, 2H); 3,47 (d, *J*=6,4 Hz, 2H); 3,65 (t, *J*_{F-H}=13,5 Hz, 2H); 4,45-4,50 (m, 4H); 4,91 (bs, 1H); 5,00 (bs, 1H); 6,7 (d, *J*=8,3 Hz, 1H); 6,97 (dd, *J*₁=7,9 Hz, *J*₂=1,7 Hz, 1H); 7,19-7,31 (m, 6H); 9,17 (bs, 1H).

25

MS (M⁺): 452.

Mellomprodukt 19. Difluor(fenyl)acetaldehyd

Oppnådd fra Mellomprodukt 6 (1,0 g, 6,3 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 13. Tittelforbindelsen ble oppnådd (0,88 g, 86 %) som olje.

Mellomprodukt 20. Etyl (2E)-4,4-difluor-4-fenylbut-2-enoat

- Mellomprodukt 19 (0,88 g, 5,64 mmol) ble oppløst i THF (12 ml), og (karbetoksymetylen)trifenylfosforan (1,96 g, 5,64 mmol) ble deretter tilsatt. Løsningen ble omrørt ved 50°C i 12 timer. Blandingen ble konsentrert, og residuet ble renset ved kolonne-kromatografi på silikagel ved å anvende n-heksan/AcOEt (5:1) som eluent.
- 5 Tittelforbindelsen ble oppnådd (1,10 g, 89 %) som lys gul olje.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,45 (t, *J*=7,1 Hz, 3H); 4,45 (q, *J*=7,1 Hz, 2H); 6,45 (d, *J*_{F-H}=18 Hz, 1H); 7,15-7,30 (m, 1H); 7,60-7,70 (m, 3H); 7,70-7,75 (m, 2H).

Mellomprodukt 21. Etyl 4,4-difluor-4-fenylbutanoat

- 10 En løsning av Mellomprodukt 20 (1 g, 4,42 mmol) i metanol (20 ml) ble hydrogenert i nærvær av palladium på trekull (10 mg, 10%) i 3 timer. Blandingen ble deretter filtrert over celitt, og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Residuet (0,91 g) ble anvendt i det neste trinn uten videre rensing.

Mellomprodukt 22. 4,4-Difluor-4-fenylbutan-1-ol

- 15 Oppnådd fra Mellomprodukt 21 (0,9 g, 4,1 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 2. Tittelforbindelsen ble oppnådd som olje (0,65 g, 85 %).
- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,50-1,75 (m, 2H); 2,10-2,30 (m, 2H); 3,55-3,65 (m, 2H); 7,15-7,45 (m, 5H).

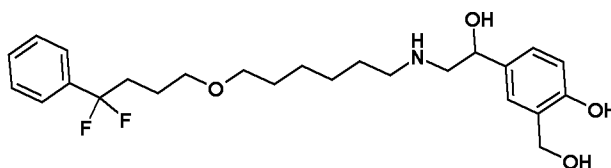
Mellomprodukt 23. {4-[(6-Bromheksyl)oksy]-1,1-difluorbutyl}benzen

- 20 Oppnådd fra Mellomprodukt 22 (0,6 g, 3,22 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 3. Tittelforbindelsen ble oppnådd (1,98 g, 63 % renhet) som olje.

Mellomprodukt 24. (R,S)-2-{[6-(4,4-Difluor-4-fenylbutoksy)heksyl]amino}-1-(2,2-dimetyl-4H-1,3-benzodioksin-6-yl)etanol

- 25 Oppnådd fra Mellomprodukt 23 (0,4 g, 0,6 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 4. Tittelforbindelsen ble oppnådd (0,21 g, 70 %) som olje.
- MS (M⁺): 491

Eksempel 4. (*R,S*)-4-(2-{[6-(4,4-Difluor-4-fenyl)butoksy]heksyl}amino)-1-hydrokseyetyl)-2-(hydroksymetyl)fenol



Oppnådd fra Mellomprodukt 24 (0,2 g, 0,4 mmol) ved prosedyren beskrevet i Eksempel 1. Tittelforbindelsen ble oppnådd (98 mg, 51%) som olje.

¹H-NMR (400 MHz, dimetylsulfoksid-D₆); 1,25-1,31 (m, 4H); 1,34-1,41 (m, 2H); 1,47-1,54 (m, 2H); 2,12-2,25 (m, 2H); 2,54-2,57 (m, 4H); 2,71-2,75 (m, 2H); 3,47 (t, *J*=6,4 Hz, 2H); 3,66 (t, *J*_{F-H}=13,3 Hz, 2H); 4,45-4,50 (m, 4H); 4,90-4,92 (m, 1H); 4,99 (bs, 1H); 6,68 (d, *J*=8,3 Hz, 1H); 6,97 (dd, *J*₁=8,3 Hz, *J*₂=2,1 Hz, 1H); 7,17-7,31 (m, 6H); 9,14 (bs, 1H).

MS (M⁺): 451

Mellomprodukt 25. (*R,S*)-8-(Benzyloksy)-5-(1-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}-2-{[6-(2,2-difluor-2-fenyletoksy)heksyl]amino}etyl)kinolin-2(1*H*)-on

Til en løsning av (*R,S*)-8-(benzyloksy)-5-(2-brom-1-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}etyl)kinolin-2(1*H*)-on (1,58 g, 3,25 mmol) og Mellomprodukt 9 (1,0 g, 3,9 mmol) i dimetylsulfoksid (4,5 ml) ble tilsatt natriumbikarbonat (0,82 g, 9,7 mmol) og natriumjodid (0,73 g, 4,87 mmol). Blandingen ble oppvarmet ved 140°C i 2 timer. Etter avkjøling ble reaksjonen fortynnet med vann (20 ml) og ekstrahert med dietyleter (2 x 10 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med vann (2 x 5 ml) og saltlake (10 ml) og tørket (Na₂SO₄), og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Tittelforbindelsen ble oppnådd (2,14 g, 99 %) som olje.

MS (M⁺): 664

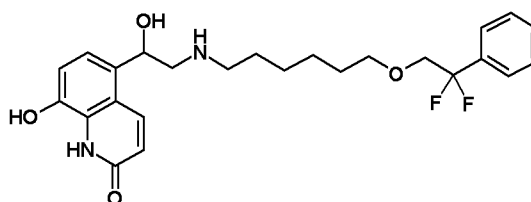
Mellomprodukt 26. (*R,S*)-8-(Benzyloksy)-5-(2-{[6-(2,2-difluor-2-fenyletoksy)heksyl]-amino}-1-hydroksyetyl)kinolin-2(1*H*)-on

Til en løsning av Mellomprodukt 25 (2,14 g, 3,21 mmol) i tetrahydrofuran (20 ml) ble tilsatt tetra-*n*-butylammoniumfluorid (1,68 g, 6,42 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Rensing ved kolonne-kromatografi ved å anvende metylenklorid/metanol (fra

95:5 til 85:15) som eluent gav (*R,S*)-8-(benzyloksy)-5-(2-{[6-(2,2-difluor-2-fenyletoksy)heksyl]-amino}-1-hydroksyetyl)kinolin-2(1*H*)-on (1,27 g, 72%) som olje.

MS (*M*⁺): 550

5 **Eksempel 5. (*R,S*)-5-(2-{[6-(2,2-Difluor-2-fenyletoksy)heksyl]amino}-1-hydroksy-etyl)-8-hydroksykinolin-2(1*H*)-on**



Til en løsning av Mellomprodukt 26 (1,27 g, 2,3 mmol) i metanol (50 ml) ble tilsatt 20 % palladium på trekull (300 mg). Blandingen ble hydrogenert ved 30 psi i 3 timer. Katalysatoren ble filtrert gjennom celitt, og løsningsmiddelet ble konsentrert. Den resulterende olje ble rensed ved kolonne-kromatografi med silikagel under eluering med metylenklorid/etanol/ammoniumhydroksid (fra 80:8:1 til 40:8:1) for å oppnå (*R,S*)-5-(2-{[6-(2,2-difluor-2-fenyletoksy)heksyl]amino}-1-hydroksy-etyl)-8-hydroksykinolin-2(1*H*)-on (0,44 g, 41%) som olje.

15 ¹H-NMR (400 MHz, dimetylsulfoksid-D₆): 1,14-1,21 (m, 2H); 1,28-1,65 (m, 6H); 2,61-2,72 (m, 2H); 3,14-3,18 (m, 2H); 3,90 (t, *J*_{F-H}=13,9 Hz, 2H); 4,96 (dd, *J*₁=8,2 Hz, *J*₂=4,3 Hz, 1H); 6,55 (d, *J*=9,8 Hz, 1H); 6,80 (d, *J*=8,2 Hz, 1H); 7,00 (d, *J*=8,2 Hz, 1H); 7,47-7,54 (m, 5H); 8,16 (d, *J*=9,8 Hz, 1H).

MS (*M*⁺): 496

20 **Mellomprodukt 27. Etyl-(3-metylfenyl)(okso)acetat**

En suspensjon av selendioksid (6,82 g, 61,4 mmol) i etanol (60 ml) ble kokt under tilbakesløp i 10 minutter og deretter ble 2-brom-1-*m*-tolyletanon (13,1 g, 61,4 mmol) tilsatt. Blandingen ble kokt under tilbakesløp over natten. Den avkjølte reaksjonsblanding ble filtrert gjennom celitt, og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble fortynnet med metylenklorid (50 ml), vasket med vann (2 x 25 ml), tørket (Na₂SO₄) og konsentrert. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel ved å anvende metylenklorid som eluent gav tittelforbindelsen (9,6 g, 81 %) som olje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1,43 (t, $J=7,1$ Hz, 3H); 2,43 (s, 3H); 4,46 (q, $J=7,1$ Hz, 2H); 7,38-7,49 (m, 2H); 7,79-7,81 (d, $J=6,6$ Hz, 2H).

Mellomprodukt 28. Etyl-difluor(3-metylfenyl)acetat

Oppnådd fra Mellomprodukt 27 (9,6 g, 50 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 1. Etyl-difluor(3-metylfenyl)acetat ble oppnådd (8,55 g, 80 %) som olje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1,43 (t, $J=7,1$ Hz, 3H); 2,43 (s, 3H); 4,46 (q, $J=7,1$ Hz, 2H); 7,25-7,61 (m, 4H).

Mellomprodukt 29. 2,2-Difluor-2-(3-metylfenyl)etanol

Oppnådd fra Mellomprodukt 28 (9,5 g, 40 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 2. Tittelforbindelsen ble oppnådd (5,55 g, 80 %) som olje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 2,43 (s, 3H); 4,00 (t, $J_{\text{F-H}}=13,5$ Hz, 2H); 7,25-7,35 (m, 4H).

Mellomprodukt 30. 1-{2-[(6-Bromheksyl)oksy]-1,1-difluoretyl}-3-metylbenzen

Oppnådd fra Mellomprodukt 29 (5,55 g, 32,2 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 3. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel og n-heksan/etylacetat (fra rent n-heksan til 10:1) som eluent gav tittelforbindelsen (10,99 g, 100 %) som olje.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): 1,40-1,60 (m, 2H); 1,81-1,91 (m, 4H); 2,39 (s, 3H); 3,36-3,43 (m, 4H); 3,53 (t, $J=6,5$ Hz, 2H); 3,82 (t, $J_{\text{F-H}}=13,2$ Hz, 2H); 7,24-7,26 (m, 1H); 7,31-7,32 (m, 3H)

Mellomprodukt 31. 2-{6-[2,2-Difluor-2-(3-metylfenyl)etoksy]heksyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

Oppnådd fra Mellomprodukt 30 (8,77 g, 26,2 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 8. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel og metylenklorid som eluent gav tittelforbindelsen (4,0 g, 40 %) som olje.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): 1,28-1,33 (m, 4H); 1,51-1,56 (m, 2H); 1,62-1,66 (m, 2H); 2,39 (s, 3H); 3,51 (t, $J=6,5$ Hz, 2H); 3,63-3,68 (m, 2H); 3,81 (t, $J_{\text{F-H}}=13,2$ Hz, 2H); 7,30-7,31 (m, 4H); 7,70-7,73 (m, 2H); 7,83-7,86 (m, 2H).

Mellomprodukt 32. {6-[2,2-Difluor-2-(3-metylfenyl)etoksy]heksyl}amin

Oppnådd fra Mellomprodukt 31 (4,0 g, 14,4 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 9. {6-[2,2-Difluor-2-(3-metylfenyl)etoksy]heksyl}amin ble oppnådd (1,93 g, 50 %) som olje.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,29-1,32 (m, 4H); 1,37-1,44 (m, 2H); 1,52-1,58 (m, 2H); 2,39 (s, 3H); 2,66 (t, *J*=6,9 Hz, 2H); 3,53 (t, *J*=6,5 Hz, 2H); 3,83 (t, *J*_{F-H}=13,2 Hz, 2H); 7,30-7,32 (m, 4H).

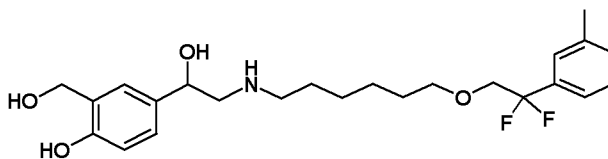
MS (M⁺): 271

Mellomprodukt 33. (*R,S*)-1-[4-(Benzyloksy)-3-(hydroksymetyl)fenyl]-2-({6-[2,2-difluor-2-(3-metylfenyl)etoksy]heksyl}amino)etanol

Oppnådd fra Mellomprodukt 32 (0,50 g, 1,85 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 10. (*R,S*)-1-[4-(Benzyloksy)-3-(hydroksymetyl)fenyl]-2-({6-[2,2-difluor-2-(3-metylfenyl)etoksy]heksyl}amino)etanol ble oppnådd (0,98 g, 100%) som olje.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,31-1,33 (m, 4H); 1,43-1,56 (m, 5H); 2,39 (s, 3H); 2,61-2,67 (m, 3H); 2,83-2,88 (m, 1H); 3,53 (t, *J*=6. 5 Hz, 2H); 3,82 (t, *J*_{F-H}=13,3 Hz, 2H); 4,62-4,66 (m, 1H); 4,74 (s, 2H); 5,12 (s, 2H); 6,92 (d, *J*=8,2 Hz, 1H); 7,31-7,43 (m, 11H).

Eksempel 6. (*R,S*)-4-[2-({6-[2,2-Difluor-2-(3-metylfenyl)etoksy]heksyl}amino)-1-hydroksyetyl]-2-(hydroksymetyl)fenol



Oppnådd fra Mellomprodukt 33 (0,98 g, 1,85 mmol) ved prosedyren beskrevet i Eksempel 2. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel ved å anvende metylenklorid/etanol/ammoniumhydroksid (40:8:1) som eluent gav (*R,S*)-4-[2-({6-[2,2-difluor-2-(3-metylfenyl)etoksy]heksyl}amino)-1-hydroksyetyl]-2-(hydroksymetyl)fenol (0,44 g, 55%) som olje.

¹H-NMR (300 MHz, Cl₃CD), 1,25-1,33 (m, 4H); 1,43-1,56 (m, 4H); 2,39 (s, 3H); 2,58-2,70 (m, 4H); 2,76-2,82 (m, 2H); 2,98 (m, 4H); 3,52 (t, *J*=6,5 Hz, 2H); 3,82

(t, J_{FH} =13,5 Hz, 2H); 4,57-4,60 (d, J =8,0 Hz, 1H); 4,77 (s, 2H); 6,81 (d, J =9,1 Hz, 2H); 7,0 (s, 1H); 7,12 (d, J =9,1 Hz, 1H); 7,26-7,27 (m, 1H); 7,30-7,32 (m, 3H).

MS (M⁺): 437.

5 **Mellomprodukt 34. (*R*)-5-(2,2-Dimetyl-4*H*-1,3-benzodioksin-6-yl)-1,3-oksazolidin-2-on**

Til en løsning av (*R*)-2-amino-1-(2,2-dimetyl-4*H*-1,3-benzodioksin-6-yl)etanol (2,53 g, 11,3 mmol) i kloroform (12 ml) ble tilsatt karbonyldiimidazol (2,75 g, 17 mmol) og trietylamin (2,37 ml, 17 mmol). Blandingen ble omrørt ved

10 romtemperatur over natten. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble fortynnet med etylacetat (25 ml). Det organiske lag ble vasket med vann (2 x 10 ml) og saltlake (10 ml) og tørket (Na₂SO₄), og løsningsmiddelet ble redusert under redusert trykk. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel og n-heksan/etylacetat (1:2) som eluent gav tittelforbindelsen (1,63 g, 51%).

15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,55 (s, 6 H); 3,54 (t, J =8,1 Hz, 1H); 3,94 (t, J =8,7 Hz, 1H); 4,86 (s, 2H); 5,10 (bs, 1H); 5,56 (t, J =8,1 Hz, 1H); 6,85 (d, J =8,5 Hz, 1H); 7,04-7,07 (m, 1H); 7,15-7,18 (m, 1H).

Mellomprodukt 35. (*R*)-3-[6-(2,2-Difluor-2-fenyletoksy)heksyl]-5-(2,2-dimetyl-4*H*-1,3-benzodioksin-6-yl)-1,3-oksazolidin-2-on

20 Til en avkjølt suspensjon av 60% natriumhydrid (0,37 g, 9,27 mmol) i dimetylformamid (7,5 ml) ble tilsatt en løsning av Mellomprodukt 34 (1,65 g, 6,62 mmol) i dimetylformamid (15 ml). Blandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time. Deretter ble en løsning av Mellomprodukt 7 (3,19 g, 9,93 mmol) i dimetylformamid (9 ml) tilsatt ved den samme temperatur. Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur

25 og omrørt i 2 timer. Råblandingen ble avkjølt til 0°C, og deretter ble 2N HCl (1,5 ml) og vann (20 ml) tilsatt. Løsningen ble ekstrahert med etyleter (2 x 20 ml). Det organiske lag ble vasket med vann (2 x 10 ml) og tørket (Na₂SO₄), og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel under eluering med n-heksan/ etylacetat (1:1) gav (*R*)-

30 3-[6-(2,2-difluor-2-fenyletoksy)heksyl]-5-(2,2-dimetyl-4*H*-1,3-benzodioksin-6-yl)-1,3-oksazolidin-2-on (1,5 g, 46%) som olje.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,26-1,53 (m, 6H); 1,55 (s, 6H); 3,18-3,44 (m, 5H); 3,52 (t, J =6,3 Hz, 1H); 3,79-3,9 (m, 3H); 4,12 (q, J =7,1 Hz, 1H); 4,84 (s, 2H);

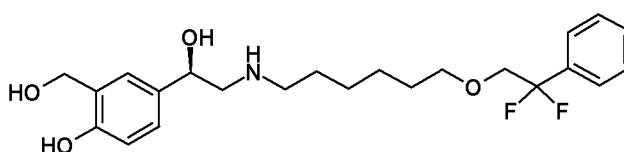
5,37-5,44 (m, 1H); 6,84 (d, $J=8,5$ Hz, 1H); 7,00 (s, 1H); 7,12 (d, $J=8,5$ Hz, 1H); 7,41-7,46 (m, 3H); 7,50-7,53 (m, 2H).

Mellomprodukt 36. (1*R*)-2-{[6-(2,2-Difluor-2-fenyletoksy)heksyl]amino}-1-(2,2-dimetyl-4*H*-1,3-benzodioksin-6-yl)etanol

5 Til en løsning av Mellomprodukt 35 (1,5 g, 3,0 mmol) i tetrahydrofuran (60 ml) ble tilsatt kaliumtrimetylsilanolat (1,54 g, 12 mmol). Blandingen ble omrørt ved 70°C under inert atmosfære i 2 timer. Til den avkjølte reaksjonsblanding ble tilsatt mettet løsning av ammoniumklorid (60 ml). Suspensjonen ble ekstrahert med metylenklorid (2 x 30 ml). Det organiske lag ble vasket med vann (2 x 25 ml) og saltlake
10 (25 ml) og tørket (Na_2SO_4), og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensset ved kolonne-kromatografi med silikagel og metylenklorid/etanol/ammoniumhydroksid (100:8:1) som eluent. Tittelforbindelsen ble oppnådd (900 mg, 65%) som olje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1,2-1,32 (m, 6H); 1,53 (s, 6H); 2,58-2,69 (m, 5H);
15 2,83-2,88 (m, 1H); 3,52 (t, $J=6,5$ Hz, 2H); 3,84 (t, $J_{\text{F-H}}=13,2$ Hz, 1H); 4,09-4,13 (m, 1H); 4,58-4,61 (m, 1H); 4,84 (s, 2H); 6,78 (d, $J=8,5$ Hz, 1H); 7,01 (s, 1H); 7,12 (d, $J=8,5$ Hz, 1H); 7,42-7,44 (m, $J_1=4,9$ Hz, $J_2=2,2$ Hz, 3H); 7,50-7,51 (m, $J=3,3$ Hz, 2H)

Eksempel 7. 4-((1*R*)-2-{[6-(2,2-Difluor-2-fenyletoksy)heksyl]amino}-1-hydroksyetyl)-2-(hydroksymetyl)fenol



Oppnådd fra Mellomprodukt 35 (0,90 g, 1,94 mmol) ved prosedyren beskrevet i Eksempel 1. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel og metylenklorid/etanol/ ammoniumhydroksid (40:8:1) som eluent gav 4-((1*R*)-2-{[6-(2,2-difluor-2-fenyletoksy)heksyl]amino}-1-hydroksyetyl)-2-(hydroksymetyl)fenol (0,44
25 g, 55 %) som olje.

^1H -NMR (300 MHz, Cl_3CD), 1,27-1,31 (m, 4H); 1,41-1,57 (m, 4H); 2,18 (bs, 2H); 2,55,2,68 (m, 4H); 2,77-2,82 (m, 1H); 3,50 (s, 1H); 3,52 (t, $J=6,3$ Hz, 2H); 3,84 (t, $J_{\text{F-H}}=13,3$ Hz, 2H); 4,58 (dd, $J_1=9,2$ Hz, $J_2=3,4$ Hz, 1H); 4,83 (d, 2H); 6,84 (d, $J=8,2$ Hz, 1H); 7,02 (d, $J=2,0$ Hz, 1H); 7,16 (dd, $J_1=8,4$ Hz, $J_2=2,1$ Hz, 1H); 7,42-
30

7,44 (m, 3H); 7,50-7,54 (m, 2H).

MS (M⁺): 423.

Mellomprodukt 37. 2,2,3,3-Tetrafluor-4-{[(2E)-3-fenylprop-2-en-1-yl]oksy}butan-1-ol

- 5 Til en løsning 2,2,3,3-tetrafluor-1,4-butandiol (2,0 g, 12,3 mmol) i dimetylformamid (30 ml) ble tilsatt 60% natriumhydrid (0,140 g, 18,4 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,30 timer. Deretter ble en løsning av cinnamylbromid (3,2 g, 12,3 mmol) i dimetylformamid (40 ml) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten og konsentrert. Residuet ble oppløst
- 10 med etylacetat (50 ml), vasket med vann (2 x 25 ml) og saltlake (25 ml) og tørket (Na₂SO₄), og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel og n-heksan/ etylacetat (fra rent n-heksan til 5:1) gav tittelforbindelsen (1,8 g, 54 %) som olje.
- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,78-3,18 (bs, 1H); 3,80-4,05 (m, 4H); 4,28 (d, *J*=9Hz, 2H); 6,18-6,32 (m, 1H); 6,58-6,62 (m, 1H); 7,20-7,35 (m, 5H).
- 15

Mellomprodukt 38. 2,2,3,3-Tetrafluor-4-{[(2E)-3-fenylprop-2-en-1-yl]oksy}butanal

- Oppnådd fra Mellomprodukt 37 (1,80 g, 6,47mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 13. 2,2,3,3-Tetrafluor-4-{[(2E)-3-fenylprop-2-en-1-yl]oksy}butanal
- 20 ble oppnådd (1,37 g, 77 %) som olje.
- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 3,80-4,05 (m, 4H); 4,20-4,40 (m, 2H); 6,18-6,32 (m, 1H); 6,58-6,62 (t, *J*_{F-H}=18Hz, 1H); 7,20-7,35 (m, 5H); 9,50 (bs, 1H).

Mellomprodukt 39. Etyl-(2E)-4,4,5,5-tetrafluor-6-{[(2E)-3-fenylprop-2-en-1-yl]oksy}-heks-2-enoat

- 25 Oppnådd fra Mellomprodukt 38 (1,37 g, 4,96 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 20. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel ved å anvende n-heksan/etylacetat (15:1) som eluent gav tittelforbindelsen (1,2 g, 70 %) som olje.
- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,20-1,35 (m, 3H); 3,80-4,05 (m, 2H); 4,20-4,40 (m, 4H); 5,90-6,10 (q, *J*_{F-H}=13,5Hz, 1H); 6,20-6,38 (m, 2H); 6,60-6,70 (m, 1H); 7,21-7,31 (m, 5H).
- 30

Mellomprodukt 40. Etyl 4,4,5,5-tetrafluor-6-(3-fenylpropoksy)heksanoat

Oppnådd fra Mellomprodukt 39 (1,2 g, 3,46 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 21. Etyl 4,4,5,5-tetrafluor-6-(3-fenylpropoksy)heksanoat ble oppnådd (1,0 g, 82%) som olje.

- 5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1,22 (t, $J=9\text{Hz}$, 3H); 1,83-1,95 (m, 2H); 2,30-2,55 (m, 2H); 2,70-2,63 (m, 2H); 2,65-2,80 (m, 2H); 3,50-3,60 (m, 2H); 3,80-3,95 (q, $J_{\text{F-H}}=18,0\text{ Hz}$, 2H); 4,10-4,20 (m, 2H); 7,15-7,25 (m, 3H); 7,25-7,41 (m, 2H).

Mellomprodukt 41. 4,4,5,5-Tetrafluor-6-(3-fenylpropoksy)heksan-1-ol

- 10 Oppnådd fra Mellomprodukt 40 (1,0 g, 2,85 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 2. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel og n-heksan/ etylacetat (fra 10:1 til 5:1) som eluent gav tittelforbindelsen (0,68 g, 82 %) som olje.
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1,70-2,01 (m, 4H); 2,05-2,15 (m, 2H); 2,65-2,75 (m, 2H); 3,50-3,60 (m, 2H); 3,62-3,75 (m, 2H); 3,78-3,95 (t, $J_{\text{F-H}}=18,0\text{ Hz}$, 2H); 7,05-7,20 (m, 3H); 7,20-7,35 (m, 2H).

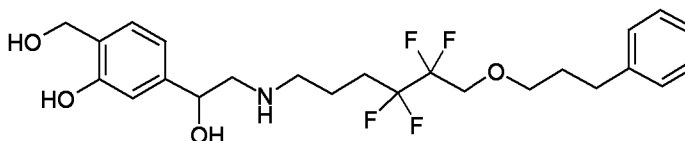
15 **Mellomprodukt 42. 4,4,5,5-Tetrafluor-6-(3-fenylpropoksy)heksanal**

- Oppnådd fra Mellomprodukt 41 (0,68 g, 2,20 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 13. 4,4,5,5-Tetrafluor-6-(3-fenylpropoksy)heksanal ble oppnådd (0,32 g, 47 %) som olje.
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1,80-2,00 (m, 2H); 2,25-2,55 (m, 2H); 2,65-2,85 (m, 4H); 3,50-3,65 (m, 2H); 3,75-3,95 (t, $J_{\text{F-H}}=18,0\text{ Hz}$, 2H); 7,05-7,20 (m, 3H); 7,20-7,35 (m, 2H); 9,80 (bs, 1H).
- 20

Mellomprodukt 43. (R,S)-1-(2,2-Dimetyl-4H-1,3-benzodioksin-6-yl)-2-{[4,4,5,5-tetrafluor-6-(3-fenylpropoksy)heksyl]amino}etanol

- Oppnådd fra Mellomprodukt 42 (0,32 g, 1,05 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 18. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel og metylenklorid/ trietylamin (100:1) som eluent gav tittelforbindelsen (0,17 g, 32%) som olje.
 MS (M^+): 513
- 25

Eksempel 8. (*R,S*)-2-(Hydroksymetyl)-4-(1-hydroksy-2-{[4,4,5,5-tetrafluor-6-(3-fenylpropoksy)heksyl]amino}etyl)fenol



Oppnådd fra Mellomprodukt 43 (0,17 g, 0,33 mmol) ved prosedyren beskrevet i

- 5 Eksempel 1. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel og metylenklorid/ metanol/ammoniumhydroksid (40:4:0,2) som eluent gav (*R,S*)-2-(hydroksymetyl)-4-(1-hydroksy-2-{[4,4,5,5-tetrafluor-6-(3-fenylpropoksy)heksyl]amino} etyl)fenol (0,15 g, 96 %) som olje.

- ¹H-NMR (400 MHz, dimetylsulfoksid-D₆): 1,57-1,64 (m, 2H); 1,78-1,86 (m, 2H);
10 2,05-2,17 (m, 2H); 2,56-2,63 (m, 4H); 3,54 (d, *J*=6,4 Hz, 2H); 3,91 (d, *J*_{F-H}=14,9 Hz, 3H); 4,45-4,51 (m, 3H); 4,91 (t, *J*=5,6 Hz, 1H); 5,01 (d, *J*=3,7 Hz, 1H); 6,68 (d, *J*=7,9 Hz, 1H); 6,97 (dd, *J*₁=8,3 Hz, *J*₂=2,1 Hz, 1H); 7,15-7,20 (m, 3H); 7,25-7,30 (m, 3H); 9,15 (bs, 1H).

MS (*M*⁺): 473

- 15 **Mellomprodukt 44. *N*-Benzyl-6-(2,2-difluor-2-fenyletoksy)heksan-1-amin**

En løsning av Mellomprodukt 7 (5,0 g, 15,6 mmol) og benzylamin (3,4 ml, 31,1 mmol) ble oppvarmet ved 120 °C i to timer. Råblandingen ble behandlet med etyleter, og det resulterende faste stoff ble filtrert. Løsningsmiddelet ble konsentrert og den resulterende olje ble rensed ved kolonne-kromatografi med silikagel og metylenklorid/metanol (fra 99:1 til 95:5) som eluent, for å oppnå *N*-benzyl-6-(2,2-difluor-2-fenyletoksy)heksan-1-amin(3,2 g, 59 %) som olje.

- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,24-1,32 (m, 2H); 1,46-1,63 (m, 4H); 2,58-2,64 (m, 4H); 3,49-3,53 (t, *J*=6,5 Hz, 2H); 3,79-3,88 (m, 4H); 7,30-7,33 (m, 5H); 7,42-7,44 (m, 3H); 7,50-7,54 (m, 2H).

- 25 **Mellomprodukt 45. (*R,S*)-2-{Benzyl[6-(2,2-difluor-2-fenyletoksy)heksyl]amino}-1-[4-(benzyloksy)-3-nitrofenyl]etanol**

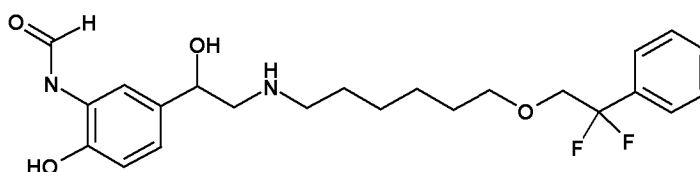
En løsning av Mellomprodukt 44 (3,2 g, 9,22 mmol) og 2-(3-nitro-4-fenoksyfenyl)-oksiran (2,27 g, 8,38 mmol) ble oppvarmet ved 120°C i 2 timer. En HPLC-MS-analyse av råblandingen viste at det var to hovedprodukter: (*R,S*)-2-{benzyl[6-

(2,2-difluor-2-fenyletoksy)heksyl]amino}-1-[4-(benzyloksy)-3-nitrofenyl]etanol og den tilsvarende isomer (*R,S*)-1-{benzyl[6-(2,2-difluor-2-fenyletoksy)heksyl]amino}-1-[4-(benzyloksy)-3-nitrofenyl]etanol (60:40). Reaksjonsblandingen ble avkjølt, og den resulterende olje (5,18 g) ble anvendt i det neste trinn uten videre rensing.

Mellomprodukt 46. (*R,S*)-1-[3-Amino-4-(benzyloksy)fenyl]-2-{benzyl[6-(2,2-difluor-2-fenyletoksy)heksyl]amino}etanol

Til en løsning av Mellomprodukt 45 (5,18 g, 8,38 mmol) i etanol (110 ml) ble tilsatt tinndiklorid (6,34 g, 33,5 mmol). Blandingen ble kokt under tilbakeløp i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Den resulterende olje (3,92 g) ble anvendt i det neste trinn uten videre rensing.

Eksempel 9. (*R,S*)-[5-(2-{[6-(2,2-Difluor-2-fenyletoksy)heksyl]amino}-1-hydroksy-etyl)-2-hydroksyfenyl]formamid



En blanding av maursyre (0,62 ml, 13,32 mmol) og eddiksyre-anhydrid (0,78 g, 7,65 mmol) ble oppvarmet ved 50 °C i 15 minutter. Blandingen ble avkjølt til 10 °C, og en løsning av Mellomprodukt 46 (3,2 g) i tetrahydrofuran (18 ml) og toluen (18 ml) ble tilsatt dråpevis. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 20 minutter. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Den resulterende olje ble renset ved kolonne-kromatografi med silikagel og metylenklorid/metanol (fra 98:2 til 95:5) som eluent for å oppnå ubehandlet dibenzylert (*R,S*)-[5-(2-{[6-(2,2-difluor-2-fenyletoksy)heksyl]-amino}-1-hydroksy-etyl)-2-hydroksyfenyl]formamid (2,44 g) som olje. En løsning av denne olje i etanol (150 ml) ble hydrogenert i nærvær av palladium på trekull (0,3 g) i 4 timer. Blandingen ble deretter filtrert over celitt, og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved kolonne-kromatografi med silikagel og metylenklorid/etanol/ammoniumhydroksid (80:8:1) som eluent for å oppnå (*R,S*)-[5-(2-{[6-(2,2-difluor-2-fenyletoksy)heksyl]amino}-1-hydroksy-etyl)-2-hydroksyfenyl]-formamid (464 mg, 14% tre-trinns totalt utbytte) som olje.

¹H-NMR (400 MHz, dimetylsulfoksid-D₆): 1,17-1,18 (m, 4H); 1,26-1,33 (m, 2H); 1,36-1,44 (m, 2H); 2,44-2,47 (m, 2H); 2,50-2,57 (m, 2H); 3,41-3,45 (d, *J*=6,5 Hz, 2H); 3,90 (d, *J*=13,7 Hz, 2H); 4,42-4,48 (m, 1H); 6,77 (d, *J*=8,2 Hz, 1H); 6,85 (dd, *J*₁=8,2 Hz, *J*₂=2,0 Hz, 1H); 7,45-7,53 (m, 5H); 7,99 (d, *J*=2,0 Hz, 1H); 8,24 (s, 1H); 9,51 (bs, 1H).
 MS (M⁺): 436

Mellomprodukt 47. Etyl-(3-bromfenyl)(okso)acetat

Oppnådd fra 2-brom-1-*m*-bromfenyletanon (27,7 g, 0,10 mol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 27. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel ved å anvende metylenklorid som eluent gav tittelforbindelsen (20,7 g, 81 %) som olje.
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,40 (t, *J*=7,1 Hz, 3H); 4,45 (q, *J*=7,1 Hz, 2H); 7,40 (t, *J*=9,0 Hz, 1H); 7,80 (d, *J*=9,0 Hz, 1H); 7,98 (d, *J*=9,0 Hz, 1H); 8,20 (s, 1H).

Mellomprodukt 48. Etyl-(3-bromfenyl)difluoracetat

Oppnådd fra Mellomprodukt 47 (28,80 g, 0,112 mol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 1. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel og n-heksan/etylacetat (4:1) som eluent gav tittelforbindelsen (26,3 g, 84 %) som olje.
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,30 (t, *J*=7,1 Hz, 3H); 4,30 (q, *J*=7,1 Hz, 2H); 7,30 (t, *J*=9,0 Hz, 1H); 7,55 (d, *J*=9,0 Hz, 1H); 7,65 (d, *J*=9,0 Hz, 1H); 7,78 (s, 1H).

Mellomprodukt 49. 2-(3-Bromfenyl)-2,2-difluoretanol

Oppnådd fra Mellomprodukt 48 (21,1 g, 75,6 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 2. Tittelforbindelsen ble oppnådd (17,2 g, 96 %) som olje.
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 3,95 (t, *J*_{F-H}=13,5 Hz, 2H); 7,30 (t, *J*=9,0 Hz, 1H); 7,55 (d, *J*=9,0 Hz, 1H); 7,65 (d, *J*=9,0 Hz, 1H); 7,70 (s, 1H).

Mellomprodukt 50. 1-Brom-3-{2-[(6-bromheksyl)oksy]-1,1-difluoretyl}benzen

Oppnådd fra Mellomprodukt 49 (17,6 g, 74 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 3. Råoljen ble renset ved destillasjon for å oppnå tittelforbindelsen som olje med 60 % renhet (9,5 g). Destillasjonsresten ble renset ved kolonne-kromatografi med silikagel og metylenklorid som eluent for å oppnå en andre sats av 1-brom-3-{2-[(6-bromheksyl)oksy]-1,1-difluoretyl}benzen med 65 % renhet

(15,2 g) (totalt utbytte: 53 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1,25-1,55 (m, 8H); 1,81-1,88 (m, 1H); 3,37-3,41 (m, 1H); 3,46-3,53 (m, 2H); 3,78-3,86 (m, 2H); 7,30-7,34 (m, 1H); 7,44-7,46 (m, 1H); 7,58 (d, $J=8,0$ Hz, 1H); 7,67 (s, 1H).

5 **Mellomprodukt 51. (*R,S*)-5-(2,2-Dimetyl-4*H*-1,3-benzodioksin-6-yl)-1,3-oksazolidin-2-on**

Til en løsning av (*R,S*)-2-amino-1-(2,2-dimetyl-4*H*-1,3-benzodioksin-6-yl)etanol (5,0 g, 22,3 mmol) i metylenklorid (100 ml) ble tilsatt ditertbutyl-dikarbonat (5,35 g, 24,5 mmol) og trietylamin (3,4 ml, 24,5 mmol). Blandingen ble omrørt ved
10 romstemperatur i 2 timer. Det organiske lag ble vasket med vann (2 x 10 ml) og saltlake (10 ml) og tørket (Na_2SO_4), og løsningsmiddelet redusert under redusert trykk. Triturering med etyleter gav det beskyttede utgangsaminn (6,8 g, 94 %) som et hvitaktig fast stoff. En løsning av dette faste stoff i dimetylformamid (30 ml) ble tilsatt dråpevis til en avkjølt suspensjon av natriumhydrid (1,07 g, 27 mmol) i
15 dimetylformamid (30 ml). Blandingen fikk anta romstemperatur og ble deretter omrørt ved 40 °C over natten. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble fortynnet med etylacetat (60 ml), og det organiske lag ble surgjort med 2N HCl, vasket med vann (2 x 30 ml), saltlake (2 x 30 ml) og tørket (Na_2SO_4), og løsningsmiddelet redusert under redusert trykk. Tittelforbindelsen ble oppnådd (4,4
20 g, 85 %) som olje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1,52-1,61 (m, 6H); 3,55 (t, $J=8,2$ Hz, 1H); 3,94 (t, $J=8,7$ Hz, 1H); 4,86 (s, 2H); 5,42 (bs, 1H); 5,55 (t, $J=8,1$ Hz, 1H); 6,85 (d, $J=8,5$ Hz, 1H); 7,04 (d, $J=1,6$ Hz, 1H); 7,17 (dd, $J_1=8,4$ Hz, $J_2=2,3$ Hz, 1H)

25 **Mellomprodukt 52. (*R,S*)-3-{6-[2-(3-Bromfenyl)-2,2-difluoretoksy]heksyl}-5-(2,2-dimetyl-4*H*-1,3-benzodioksin-6-yl)-1,3-oksazolidin-2-on**

Oppnådd fra Mellomprodukt 50 (4,6 g med 50 % renhet, 5,7 mmol) og Mellomprodukt 51 (1,14 g, 4,56 mmol) ved hjelp av prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 35. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel og metylenklorid/metanol (fra
30 rent metylenklorid til 98:2) som eluent gav tittelforbindelsen (2,06 g, 80 %) som olje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1,30-1,32 (m, 4H); 1,52-1,58 (m, 3H); 1,54 (s, 6H); 3,18-3,43 (m, 4H); 3,48-3,54 (m, 2H); 3,77-3,88 (m, 3H); 4,84 (s, 2H); 5,40 (t, $J=8,0$ Hz, 1H); 6,84 (d, $J=8,5$ Hz, 1H); 7,00 (d, $J=1,6$ Hz, 1H); 7,12 (dd, $J_1=8,4$

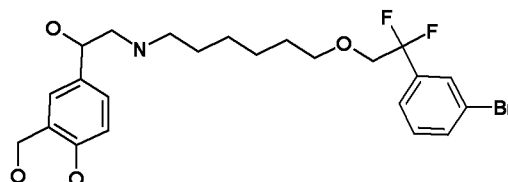
Hz, $J_2=2,3$ Hz, 1H); 7,31-7,34 (m, 1H); 7,44-7,46 (m, 1H); 7,56-7,59 (d, $J=8,0$ Hz, 1H); 7,67 (s, 1H).

Mellomprodukt 53. (*R,S*)-2-({6-[2-(3-bromfenyl)-2,2-difluoretoksy]heksyl}amino)-1-(2,2-dimetyl-4*H*-1,3-benzodioksin-6-yl)etanol

Oppnådd fra Mellomprodukt 52 (1,24 g, 2,18 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 36. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel og metylenklorid/ metanol/ammoniumhydroksid (100:8:1) som eluent gav tittelforbindelsen (0,9 g, 76 %) som olje.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,23-1,32 (m, 6H); 1,54 (s, 6H); 2,58-2,70 (m, 3H); 2,84-2,89 (m, 1H); 3,49-3,53 (m, 2H); 3,69-3,86 (m, 4H); 4,59-4,64 (dd, $J_1=9,2$ Hz, $J_2=3,4$ Hz, 1H); 4,85 (s, 2H); 6,79 (d, $J=8,5$ Hz, 1H); 7,01 (s, 1H); 7,11-7,14 (m, 1H); 7,32 (d, $J=7,7$ Hz, 1H); 7,44-7,47 (m, 1H); 7,58 (d, $J=8,0$ Hz, 1H); 7,67 (s, 1H).

Eksempel 10. (*R,S*)-4-[2-({6-[2-(3-Bromfenyl)-2,2-difluoretoksy]heksyl}amino)-1-hydroksyetyl]-2-(hydroksymetyl)fenol



Oppnådd fra Mellomprodukt 53 (0,90 g, 1,66 mmol) ved prosedyren beskrevet i Eksempel 1. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel, ved å anvende metylenklorid/etanol/ammoniumhydroksid (40:8:1) som eluent gav (*R,S*)-4-[2-({6-[2-(3-bromfenyl)-2,2-difluoretoksy]heksyl}amino)-1-hydroksyetyl]-2-(hydroksymetyl)fenol (0,36 g, 55%) som et hvitaktig fast stoff.

¹H-NMR (300 MHz, Cl₃CD): 1,27-1,30 (m, 4H); 1,41-1,56 (m, 4H); 2,51-2,77 (m, 4H); 3,51 (t, $J=6,3$ Hz, 2H); 3,53 (bs, 4H); 3,82 (t, $J_{F-H}=12,8$ Hz, 2H); 4,53-4,57 (m, 1H); 4,76 (s, 2H); 6,80 (d, $J=8,2$ Hz, 1H); 6,96 (d, $J=1,9$ Hz, 1H); 7,11 (dd, $J_1=8,0$, $J_2=1,9$ Hz, 1H); 7,32 (d, $J=8,0$ Hz, 1H); 7,44-7,47 (m, 1H); 7,56-7,59 (m, 1H); 7,67 (s, 1H).

MS (M⁺): 502.

Mellomprodukt 54. (*R,S*)-3-{6-[2-(3-Aminofenyl)-2,2-difluoretoksy]heksyl}-5-(2,2-dimetyl-4*H*-1,3-benzodioksin-6-yl)-1,3-oksazolidin-2-on

Til en løsning av Mellomprodukt 52 (4,65 g, 8,18 mmol) i toluen (20 ml) ble tilsatt
 5 bis(dibenzylidenacetone)palladium (230 mg, 0,4 mmol), tri-tert-butylfosfin (83 μ l,
 0,4 mmol) og litium bis(trimetylsilyl)amid, 1M løsning i heksan (9 ml, 9 mmol)
 under inert atmosfære. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten.
 Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etyleter (20 ml), og 2N HCl ble tilsatt (0,25
 ml). Det organiske lag ble vasket med 2N natriumhydroksid (2 x 20 ml), vann (20
 10 ml) og saltlake (20 ml) og tørket (Na_2SO_4); og løsningsmiddelet ble fjernet under
 redusert trykk. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel og metylenklo-
 rid/metanol (fra rent metylenklorid til 98:2) som eluent gav tittelforbindelsen (2,71
 g, 66 %) som olje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1,3 0-1,38 (m, 4H); 1,48-1,58 (m, 3H); 1,55 (s, 6H);
 15 3,23-3,43 (m, 3H); 3,52 (t, $J=6,3$ Hz, 2H); 3,76-3,89 (m, 4H); 4,85 (s, 2 H); 5,40
 (t, $J=8,0$ Hz, 1H); 6,72-6,76 (m, 1H); 6,82-6,89 (m, 3H); 7,01 (d, $J=1,1$ Hz, 1H);
 7,11-7,22 (m, 2H).

**Mellomprodukt 55. (*R,S*)-*N*-{3-[2-({6-[5-(2,2-Dimetyl-4*H*-1,3-benzodioksin-6-yl)-2-okso-1,3-oksazolidin-3-yl]heksyl}oksy)-1,1-
 20 difluoretyl]fenyl}urea**

Til en løsning av Mellomprodukt 54 (2,71 g, 5,4 mmol) i eddiksyre (20 ml) og vann
 (10 ml) ble tilsatt en løsning av kaliumcyanid (0,87 g, 10,7 mmol) i vann (20 ml).
 Blandingen ble omrørt over natten under inert atmosfære. Råblandingen ble
 fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat (3 x 15 ml). De kombinerte orga-
 25 niske ekstrakter ble vasket med vann (2 x 15 ml) og saltlake (20 ml), tørket
 (Na_2SO_4) og konsentrert. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel og etyla-
 cetat som eluent gav tittelforbindelsen (2,2 g, 73 %) som olje.

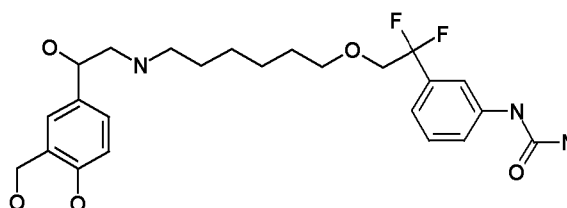
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1,30-1,38 (m, 4H); 1,47-1,58 (m, 3H); 1,55 (s, 6H);
 3,25-3,41 (m, 3H); 3,45-3,51 (m, 2H); 3,79-3,93 (m, 4H); 4,85 (s, 2H); 5,15 (bs,
 30 2H); 5,46 (t, $J=8,2$ Hz, 1H); 6,87 (d, $J=8,5$ Hz, 1H); 7,00 (d, $J=1,9$ Hz, 1H); 7,12-
 7,16 (m, 2H); 7,30-7,38 (m, 2H); 7,88-7,90 (m, 1H); 8,00 (bs, 1H).

Mellomprodukt 56. (*R,S*)-*N*-(3-{2-[(6-{[2-(2,2-Dimetyl-4*H*-1,3-benzodioksin-6-yl)-2-hydroksyetyl]amino}heksyl)oksy]-1,1-difluoretyl}fenyl)urea

Oppnådd fra Mellomprodukt 55 (2,2 g, 4 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 36. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel og metylenklorid/etanol/ammoniumhydroksid (100:8:1) som eluent gav tittelforbindelsen (1,12 g, 54 %) som olje.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,22-1,28 (m, 4H); 1,39-1,49 (m, 4H); 1,53 (s, 6H); 2,56-2,87 (m, 3H); 3,48 (t, *J*=6,0 Hz, 2H); 3,69-3,86 (m, 4H); 4,68 (dd, *J*₁=9,2 Hz, *J*₂=3,7 Hz, 1H); 4,82 (s, 2H); 4,95 (bs, 2H); 6,79 (d, *J*=8,2 Hz, 1H); 7,00 (d, *J*=1,6 Hz, 1H); 7,11-7,20 (m, 2H); 7,33-7,39 (m, 2H); 7,58-7,61 (m, 1H).

Eksempel 11. (*R,S*)-*N*-[3-(1,1-Difluor-2-{[6-(2-hydroksy-2-[4-hydroksy-3-(hydroksymetyl)fenyl]etyl}amino)heksyl]oksy}etyl)fenyl]urea



Oppnådd fra Mellomprodukt 56 (1,12 g, 2,15 mmol) ved prosedyren beskrevet i Eksempel 1. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel ved å anvende metylenklorid/etanol/ammoniumhydroksid (40:8:1) som eluent gav (*R,S*)-*N*-[3-(1,1-difluor-2-{[6-(2-hydroksy-2-[4-hydroksy-3-(hydroksymetyl)fenyl]etyl}amino)heksyl]oksy}etyl)fenyl]-urea (0,49 g, 46%) som et hvitaktig fast stoff.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-D₆): 1,20-1,26 (m, 4H); 1,32-1,47 (m, 4H); 2,54-2,57 (m, 4H); 3,45 (t, *J*=6,6 Hz, 2H); 3,86 (t, *J*_{F-H}=13,9 Hz, 2H); 4,46-4,51 (m, 3H); 4,94 (bs, 1H); 5,04 (bs, 1H); 5,92 (s, 2H); 6,68 (d, *J*=8,2 Hz, 1H); 6,98 (dd, *J*₁=8,0, *J*₂=1,9 Hz, 1H); 7,03 (d, *J*=8,0 Hz, 1H); 7,25 (d, *J*=1,9 Hz, 1H); 7,32 (t, *J*=7,8 Hz, 1H); 7,44-7,47 (m, 1H); 7,65 (s, 1H); 8,74 (s, 1H).

MS (*M*⁺): 481.

Mellomprodukt 57. 1-brom-3-{2-[(6-bromheksyl)oksy]-1,1-difluoretyl}benzen

En løsning av benzylalkohol (3,2 ml, 30,9 mmol) i dimetylformamid (100 ml) ble avkjølt til 0°C, og 60% natriumhydrid (1,23 g, 30,9 mmol) ble langsomt tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 0,5 timer, deretter avkjølt til 0°C igjen, og en løsning av Mellomprodukt 50 (12,72 g, 20,6 mmol) i dimetylformamid (65 ml) ble langsomt tilsatt. Blandingen ble omrørt 4 timer ved romtemperatur. Råblandingen ble avkjølt til 0°C, og vann (3 ml) ble tilsatt og deretter ble blandingen konsentrert. Residuet ble oppløst med metylenklorid (150 ml), vasket med vann (2 x 75 ml) og saltlake (1 x 50 ml) og tørket (Na₂SO₄), og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Rensing by kolonne-kromatografi med silikagel og metylenklorid som eluent gav tittelforbindelsen (5,1g, 57 %) som olje. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,25-1,36 (m, 4 H); 1,50-1,62 (m, 4 H); 3,43-3,52 (m, 4 H); 3,81 (t, *J*=12,8 Hz, 2 H); 4,50 (s, 2 H); 7,26-7,35 (m, 6 H); 7,43-7,46 (m, 1 H); 7,57 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H); 7,68 (d, *J*=1,6 Hz, 1 H).

Mellomprodukt 58. [3-(2-{[6-(benzyloksy)heksyl]oksy}-1,1-difluoretyl)fenyl]amin

Oppnådd fra Mellomprodukt 57 (5,04g, 11,88 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 54. Rensing by kolonne-kromatografi med silikagel og metylenklorid/ metanol (fra rent metylenklorid til 99:1) som eluent gav tittelforbindelsen (3,9 g, 90 %) som olje. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,28-1,38 (m, 4 H); 1,52-1,66 (m, 4 H); 3,43-3,54 (m, 4 H); 3,80 (t, *J*=13,5 Hz, 2 H); 4,50 (s, 2 H); 6,73 (dd, *J*₁=8,0 Hz, *J*₂=1,6 Hz, 1 H); 6,81-6,82 (m, 1 H); 6,87 (d, *J*=7,7 Hz, 1 H); 7,19 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,27-7,31 (m, 1 H); 7,32-7,38 (m, 4H).

Mellomprodukt 59. Etyl *N*-({[3-(2-{[6-(benzyloksy)heksyl]oksy}-1,1-difluoretyl)fenyl]-amino}karbonyl)glysinat

Til en løsning av Mellomprodukt 58 (3,9 g, 10,7 mmol) i metylenklorid (35 ml) ble tilsatt etyl-isocyanatoacetat (1,38 ml, 12,3 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer. Råblandingen ble avkjølt til 0°C, og deretter ble metanol (2,3 ml) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 0,5 timer, og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Rensing ved kolonne-kromatografi ved å anvende metylenklorid/metanol (fra rent metylenklorid til 98:2)

som eluent gav tittelforbindelsen (5,1 g, 95 %) som olje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1,27-1,36 (m, 7H); 1,49-1,65 (m, 4H); 3,51 (m, 4H); 3,80 (t, $J_{\text{F-H}}=12,9$ Hz, 2H); 4,02 (s, 2H); 4,22 (q, $J=7,2$ Hz, 2H); 4,53 (s, 2H); 7,13-7,18 (m, 2H); 7,30-7,36 (m, 6H); 7,58 (d, $J=8,0$ Hz, 1H).

5 **Mellomprodukt 60. *N*-({[3-(2-{[6-(benzyloksy)heksyl]oksy}-1,1-difluoretyl)fenyl]amino} karbonyl)glysin**

Til en løsning av Mellomprodukt 59 (5,09 g, 10 mmol) i etanol (30 ml) ble tilsatt 2N NaOH (18 ml, 35 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Råblanding ble konsentrert, og residuet ble fortynnet med etylacetat (50 ml) og vasket med vann (2 x 25 ml). Det vandige lag ble surgjort til pH 2 med HCl og deretter ekstrahert med etylacetat (2 x 50 ml). De organiske lag ble tørket (Na_2SO_4), og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Tittelforbindelsen ble oppnådd (4,23 g, 88%).

15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1,25-1,34 (m, 4H); 1,49-1,58 (m, 4H); 3,49 (t, $J=6,6$ Hz, 4H); 3,80 (t, $J_{\text{F-H}}=12,9$ Hz, 2H); 3,92 (s, 2H); 4,52 (s, 2H); 5,81 (bs, 1H); 7,15 (d, $J=7,4$ Hz, 1H); 7,29-7,34 (m, 6H); 7,40 (d, $J=1,9$ Hz, 2H); 7,66 (bs, 1H).

Mellomprodukt 61. 3-[3-(2-{[6-(benzyloksy)heksyl]oksy}-1,1-difluoretyl)fenyl]imidazolidin-2,4-dion

En løsning av Mellomprodukt 60 (3,42 g, 7,4 mmol), vann (20 ml) og konsentrert HCl (5,5 ml) ble oppvarmet ved 140 °C i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt. Råproduktet ble ekstrahert med etylacetat (50 ml) og vasket med mettet løsning av natriumbikarbonat (2 x 20 ml), vann (2 x 20 ml) og saltlake (1 x 20 ml) og tørket (Na_2SO_4) og konsentrert. Tittelforbindelsen ble oppnådd (2,52 g, 76 %) som olje.

25 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1,33 (bs, 4H); 1,58 (bs, 4H); 3,43-3,54 (m, 4H); 3,84 (t, $J_{\text{F-H}}=13,0$ Hz, 2H); 4,13 (s, 2H); 4,49 (s, 2H); 5,56 (bs, 1H); 7,34 (bs, 6H); 7,53 (bs, 3H); 7,61 (s, 1H).

Mellomprodukt 62. 3-(3-{1,1-difluor-2-[(6-hydroksyheksyl)oksy]etyl}fenyl)-imidazolidin-2,4-dion

Til en løsning av Mellomprodukt 61 (2,52 g, 5,65 mmol) i etanol (120 ml) ble tilsatt palladium på trekull (300 mg). Blandingen ble hydrogenert ved 40 psi i 4 timer. Katalysatoren ble filtrert gjennom celitt, og løsningsmiddelet ble fjernet under trykk for å oppnå tittelforbindelsen (1,94 g, 96%) som olje.

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,23-1,32 (m, 4H); 1,50-1,59 (m, 3H); 3,50-3,62 (m, 4H); 3,73 (q, *J*=7,1 Hz, 1H); 3,86 (t, *J*_{F-H}=12,8 Hz, 2H); 4,17 (s, 2H); 5,99 (bs, 1H); 7,52-7,56 (m, 4H); 7,61 (bs, 1H).

Mellomprodukt 63. 6-{2-[3-(2,5-dioksoimidazolidin-1-yl)fenyl]-2,2-difluoretoksy}heksyl-metansulfonat

Mellomprodukt 62 (1,94 g, 5,45 mmol) ble oppløst i metylenklorid (15 ml), og trietylamin (1,21 ml, 8,72 mmol) ble deretter tilsatt. Blandingen ble avkjølt til 0°C, og en løsning av metansulfonylklorid (0,680 ml, 8,72 mmol) i metylenklorid (5 ml) ble langsomt tilsatt ved den samme temperatur. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Råblandingen ble avkjølt til 0°C, og deretter ble 50% løsning vann/ammoniumhydroksid (40 ml) tilsatt. Det organiske lag ble vasket med vann (2 x 40 ml) og saltlake (1 x 40 ml), tørket (Na₂SO₄) og konsentrert. Tittelforbindelsen ble oppnådd (2,4 g, 100%) som olje.

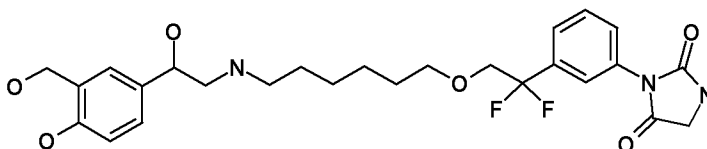
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,34-1,43 (m, 4H); 1,54-1,72 (m, 6H); 3,0 (s, 3H); 3,53 (t, *J*=6,2 Hz, 2H); 3,86 (t, *J*_{F-H}=12,8 Hz, 2H); 4,17 (s, 2H); 5,88 (bs, 1H); 7,54 (bs, 4H); 7,62 (bs, 1H).

Mellomprodukt 64. 3-(3-{2-[(6-{[2-(2,2-dimetyl-4*H*-1,3-benzodioksin-6-yl)-2-hydroksyetyl]amino}heksyl)oksy]-1,1-difluoretetyl}fenyl)imidazolidin-2,4-dion

Til en løsning av Mellomprodukt 63 (2,4 g, 5,4 mmol) i dimetylformamid (30 ml) ble tilsatt (*R,S*)-2-amino-1-(2,2-dimetyl-4*H*-1,3-benzodioksin-6-yl)etanol (1,64 g, 7,33 mmol) og tetrabutylammoniumbromid (1,74 g, 5,4 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 98 timer. Råblandingen ble konsentrert, og residuet ble fortynnet med metylenklorid (50 ml) og vasket med vann (2 x 25 ml). Det organiske lag ble tørket (Na₂SO₄), og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Rensing ved kolonne-kromatografi ved å anvende metylenklorid/etanol/ ammoniumhydroksid (100:8:1) som eluent gav tittelforbindelsen (0,67 g, 22 %) som olje.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,22-1,33 (m, 3H); 1,54 (s, 6H); 2,57-2,67 (m, 3H); 2,82-2,87 (m, 1H); 3,52 (t, *J*=6,5 Hz, 2H); 3,69-3,76 (m, 2H); 3,81-3,90 (m, 2H); 4,13 (s, 2H); 4,64 (dd, *J*₁=9,2 Hz, *J*₂=3,4 Hz, 1H); 4,85 (s, 2H); 6,79 (d, *J*=8,5 Hz, 1H); 7,01 (s, 1H); 7,13 (dd, *J*₁=8,4 Hz, *J*₂=2,1 Hz, 1H); 7,28 (m, 1H); 7,51-7,56 (m, 2H); 7,62 (bs, 1H).

Eksempel 12. (*R,S*)-3-[3-(1,1-difluor-2-{[6-(2-hydroksy-2-[4-hydroksy-3-(hydroksymetyl)fenyl]etyl}amino)heksyl]oksy}etyl)fenyl]imidazolidin-2,4-dion



- 5 Oppnådd fra Mellomprodukt 64 (0,67 g, 1,20 mmol) ved prosedyren beskrevet i Eksempel 1. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel og metylenklorid/etanol/ ammoniumhydroksid (40:8:1) som eluent gav 3-[3-(1,1-difluor-2-{[6-(2-hydroksy-2-[4-hydroksy-3-(hydroksymetyl)fenyl]etyl}amino)heksyl]oksy}etyl)fenyl] imidazolidin-2,4-dion (0,04 g, 10 %) som olje.

¹H NMR (300 MHz, dimetylsulfoksid-D₆): 1,15-1,30 (m, 4H); 1,35-1,45 (m, 4H); 2,60-2,80 (m, 4H); 3,46-3,50 (m, 2H); 3,95 (t, *J*=13,9 Hz, 2H); 4,07 (s, 2H); 4,47 (s, 2H); 4,60-4,70 (m, 1H); 6,72 (d, *J*=7,9 Hz, 1H); 7,01 (d, *J*=8,2 Hz, 1H); 7,29 (s, 1H); 7,51-7,61 (m, 4H); 8,34 (bs, 1H).

15 **Mellomprodukt 65. 2-brom-1-(3-metoksyfenyl)etanon**

- Til en løsning av 1-(3-metoksyfenyl)etanon (5,5 ml, 40 mmol) i kloroform (100 ml) ble tilsatt dråpevis en løsning av brom (2,05 ml, 40 mmol) i kloroform (20 ml). Blandingen ble omrørt ved romstemperatur over natten. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble fortynnet i metylenklorid (50 ml) og vasket med vann (2 x 25ml). Det organiske lag ble tørket (Na₂SO₄), og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Rensing ved kolonne-kromatografi ved å anvende metylenklorid som eluent gav tittelforbindelsen (8,44 g, 84%) som olje.

- 20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 3,9 (s, 3H); 4,5 (s, 2H); 7,14-7,18 (dd, *J*=7,8, 3,2 Hz, 1H); 7,43 (t, *J*=8,0 Hz, 1H); 7,51-7,58 (m, 2H).

Mellomprodukt 66. Etyl-(3-metoksyfenyl)(okso)acetat

En suspensjon av selendioksid (4,08 g, 37 mmol) i etanol (35 ml) ble kokt under tilbakesløp i 10 minutter, og deretter ble Mellomprodukt 65 (8,44 g, 37 mmol) tilsatt. Blandingen ble kokt under tilbakesløp over natten. Den avkjølte reaksjonsblan-

ding ble filtrert gjennom celitt, og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble fortynnet med metylenklorid (50 ml), vasket med vann (2 x 25 ml), tørket (Na_2SO_4) og konsentrert. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel ved å anvende metylenklorid som eluent gav tittelforbindelsen (4,12 g, 53 %) som olje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1,43 (t, $J=7,1$ Hz, 3H); 3,87 (s, 3H); 4,46 (q, $J=7,3$ Hz, 2H); 7,21 (dd, $J=8,2$, 2,7 Hz, 1H); 7,42 (t, $J=8,0$ Hz, 1H); 7,54-7,59 (m, 2H).

Mellomprodukt 67. Etyl-difluor(3-metoksyfenyl)acetat

Oppnådd fra Mellomprodukt 66 (4,12 g, 20 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 1. Etyl-difluor(3-metoksyfenyl)acetat ble oppnådd (4,35 g, 94 %) som olje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1,31 (t, $J=7,1$ Hz, 3H); 3,84 (s, 3H); 4,29 (q, $J=7,1$ Hz, 2H); 7,02 (dd, $J=8,2$, 1,6 Hz, 1H); 7,13 (s, 1H); 7,19 (d, $J=7,7$ Hz, 1H); 7,37 (t, $J=8,0$ Hz, 1H).

Mellomprodukt 68. 2,2-difluor-2-(3-metoksyfenyl)etanol

Oppnådd fra Mellomprodukt 67 (4,35 g, 19 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 2. Tittelforbindelsen ble oppnådd (3,19 g, 90 %) som olje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 3,84 (s, 3H); 3,97 (t, $J=13,5$ Hz, 2H); 6,99-7,11 (m, 3H); 7,37 (t, $J=8,0$ Hz, 1H).

Mellomprodukt 69. 1-{2-[(6-bromheksyl)oksy]-1,1-difluoretyl}-3-metoksybenzen

Til en avkjølt løsning av Mellomprodukt 68 (3,19 g, 16,95 mmol) i dimetylformamid (20 ml) ble tilsatt 60 % natriumhydrid (1,36 g, 33,9 mmol) og 1,6-dibromheksan (5,2 ml, 33,9 mmol). Blandingen ble omrørt ved romstemperatur i 2 timer. Råproduktet ble fortynnet med metylenklorid (50 ml) og vasket med vann (3 x 50 ml) og tørket (MgSO_4) og konsentrert. Overskuddet av 1,6-dibromheksan ble eliminert ved destillasjon ved redusert trykk ($P = 0,15\text{-}0,18$ mmHg, $T = 60\text{-}65$ °C), og råproduktet ble rensed ved kolonne-kromatografi med silikagel ved å anvende metylenklorid som eluent. Tittelforbindelsen ble oppnådd (3,41 g, 57 %) som olje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1,22-1,48 (m, 4H); 1,50-1,64 (m, 2H); 1,76-1,90 (m, 2H); 3,38 (t, $J=6,87$ Hz, 2H); 3,52 (t, $J=6,457$ Hz, 2H); 3,78-3,87 (m, 5H); 6,98 (dd, $J=8,24$ Hz, $J=1,92$ Hz, 1H); 7,05-7,10 (m, 2H); 7,34 (t, $J=7,97$ Hz, 1H).

Mellomprodukt 70. 3-{6-[2,2-difluor-2-(3-metoksyfenyl)etoksy]heksyl}-5-(2,2-dimetyl-4H-1,3-benzodioksin-6-yl)-1,3-oksazolidin-2-on

Oppnådd fra Mellomprodukt 69 (3,41g, 9,7 mmol) og Mellomprodukt 51 (1,37 g, 5,49 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 35. Rensing ved kolonne-
 5 kromatografi med silikagel og heksan/etylacetat (1:2) som eluent gav tittelforbindelsen (1,96 g, 69 %) som olje.

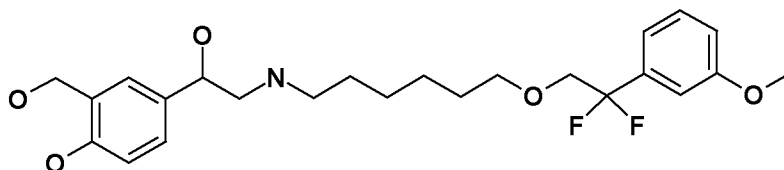
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1,22-1,41 (m, 4H); 1,49-1,63 (m, 4H); 1,54 (s, 6H); 3,16-3,45 (m, 4H); 3,50-3,54 (m, 2H); 3,81-3,84 (m, 5H); 4,84 (s, 2H); 5,40 (t, $J=8,0$ Hz, 1H); 6,84 (d, $J=8,5$ Hz, 1H); 6,96-7,14 (m, 5H); 7,34 (t, $J=7,9$ Hz, 1H).

10 **Mellomprodukt 71. (*R,S*)- 2-({6-[2,2-difluor-2-(3-metoksyfenyl)etoksy]heksyl} amino)-1-(2,2-dimetyl-4H-1,3-benzodioksin-6-yl)etanol**

Oppnådd fra Mellomprodukt 70 (1,96 g, 3,77 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 36. Tittelforbindelsen ble oppnådd (1,78 g, 96 %) som olje.

15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1,22-1,38 (m, 4H); 1,49-1,63 (m, 4H); 1,53 (s, 6H); 2,53-2,74 (m, 4H); 2,81-2,90 (m, 1H); 3,46-3,57 (m, 2H); 3,81-3,84 (m, 5H); 4,60-4,70 (m, 1H); 4,84 (s, 2H); 6,79 (d, $J=8,5$ Hz, 1H); 6,96-7,14 (m, 5H); 7,34 (t, $J=7,9$ Hz, 1H).

20 **Eksempel 13. (*R,S*)-4-[2-({6-[2,2-difluor-2-(3-metoksyfenyl)etoksy]heksyl}amino)-1-hydroksyetyl]-2-(hydroksymetyl)fenol**



Oppnådd fra Mellomprodukt 71 (1,78 g, 3,61 mmol) ved prosedyren beskrevet i Eksempel 1. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel og metylenklorid/ metanol/trietylamin (91:8:1) som eluent gav (*R,S*)-4-[2-({6-[2,2-difluor-2-(3-metoksyfenyl)etoksy]heksyl}amino)-1-hydroksyetyl]-2-(hydroksymetyl)fenol
 25 (1,52g, 93%) som olje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1,18-1,34 (m, 4H); 1,43-1,50 (m, 2H); 1,56-1,69 (m, 2H); 2,85 (d, $J=20,1$ Hz, 4H); 3,48 (t, $J=6,3$ Hz, 2H); 3,72-3,87 (m, 5H); 4,49 (s,

2H); 4,80 (bs, 1H); 6,70 (d, $J=8,2$ Hz, 1H); 6,87-7,32 (m, 5H); 7,34 (t, $J=7,8$ Hz, 1H); 8,04 (bs, 1H).

Mellomprodukt 72. 8-(benzyloksy)-5-((1R)-1-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}-2-{[6-(2,2-difluor-2-fenyletoksy)heksyl]amino}etyl)kinolin-2(1H)-on

Til en løsning av 8-(benzyloksy)-5-((1R)-2-brom-1-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}etyl)kinolin-2(1H)-on (4,80 g, 9,83 mmol) og Mellomprodukt 9 (3,04 g, 11,8 mmol) i dimetylsulfoksid (13,5 ml) ble tilsatt natriumbikarbonat (2,49g, 29,4 mmol) og natriumjodid (2,22 g, 14,8 mmol). Blandingen ble oppvarmet ved 140°C i 2 timer. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen fortynnet med vann (40 ml) og ekstrahert med dietyleter (2 x 20 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med vann (2 x 10 ml) og saltlake (20 ml) og tørket (Na_2SO_4), og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Tittelforbindelsen ble oppnådd (6,40 g, 98 %) som olje.

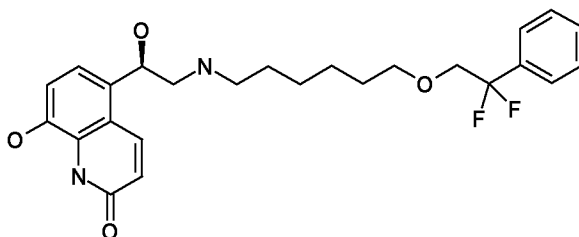
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 0,20-0,31 (m, 5H); 1,03-1,11 (m, 10 H); 1,38-1,49 (m, 5H); 1,63-1,80 (m, 5H); 2,75-2,95 (m, 2H); 3,08-3,15 (m, 1H); 3,66-3,73 (m, 2H); 3,98-4,07 (m, 2H); 5,35 (s, 2H); 6,85 (d, $J=9,9$ Hz, 1H); 7,19 (d, $J=8,5$ Hz, 1H); 7,31-7,34 (m, 1H); 7,45 (s, 2H); 7,58-7,65 (m, 6H); 7,69-7,71 (m, 2H); 8,50 (d, $J=9,9$ Hz, 1H).

Mellomprodukt 73. 8-(benzyloksy)-5-((1R)-2-{[6-(2,2-difluor-2-fenyletoksy)heksyl] amino}-1-hydroksyetyl)kinolin-2(1H)-on

Til en løsning av Mellomprodukt 72 (6,4 g, 9,63 mmol) i tetrahydrofuran (60 ml) ble tilsatt tetra-*n*-butylammoniumfluorid (5,02 g, 19,26 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Rensing ved kolonne-kromatografi ved å anvende metylenklorid/metanol (fra 95:5 til 85:15) som eluent gav 8-(benzyloksy)-5-((1R)-2-{[6-(2,2-difluor-2-fenyletoksy)heksyl]amino}-1-hydroksy ethy)kinolin-2(1H)-on (1,1 g, 20%) som olje.

MS (M^+): 550

Eksempel 14. 5-((1*R*)-2-{[6-(2,2-difluor-2-fenyletoksy)heksyl]amino}-1-hydroksyetyl)-8-hydroksykinolin-2(1*H*)-on



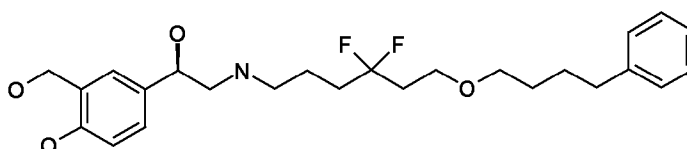
Oppnådd fra Mellomprodukt 73 (1,10 g, 2,0 mmol) ved prosedyren beskrevet i Eksempel 5. Den resulterende olje ble rensert ved kolonne-kromatografi med silikagel under eluering med metylenklorid/metanol (95:5) for å oppnå tittelforbindelsen (0,50 g, 54 %) som olje.

¹H-NMR (300 MHz, dimetylsulfoksid-D6): 1,15-1,35 (m, 5H); 1,40-1,50 (m, 3H); 1,55-1,65 (m, 2H); 2,80-3,02 (m, 6H); 3,88-3,98 (m, 2H); 5,35-5,45 (m, 1H); 6,55 (d, *J*=9,4 Hz, 1H); 7,00 (d, *J*=7,7 Hz, 1H); 7,15 (d, *J*=7,4 Hz, 1H); 7,45-7,62 (m, 5H); 8,26 (d, *J*=9,6Hz, 1H).

Mellomprodukt 74. (1*R*)-2-{[4,4-Difluor-6-(4-fenylbutoksy)heksyl]amino}-1-(2,2-dimetyl-4*H*-1,3-benzodioksin-6-yl)etanol

Oppnådd fra Mellomprodukt 17 (0,39 g, 1,38 mmol) og (*R*)-2-amino-1-(2,2-dimetyl-4*H*-1,3-benzodioksin-6-yl)etanol (0,62 g, 2,77 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 18. Tittelforbindelsen ble oppnådd (0,42 g, 60%) som olje og ble anvendt i det neste trinn uten videre rensing.

Eksempel 15. 4-((1*R*)-2-{[4,4-Difluor-6-(4-fenylbutoksy)heksyl]amino}-1-hydroksy-etyl)-2-(hydroksymetyl)fenol



Oppnådd fra Mellomprodukt 74 (0,41 g, 0,83 mmol) ved prosedyren beskrevet i Eksempel 1. Den resulterende olje ble rensert ved semi-preparativ HPLC for å oppnå tittelforbindelsen (0,12 g, 31 %) som olje.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Cl_3CD): 1,54-1,63 (m, 4H); 1,82-1,90 (m, 4H); 2,01-2,12 (m, 4H); 2,55-2,61 (m, 4H); 3,37 (t, $J=6,0$ Hz, 2H); 3,50 (t, $J=6,0$ Hz, 2H); 4,38 (bs, 2H); 4,78 (bs, 1H); 6,64 (bs, 1H); 6,83 (bs, 1H); 6,95 (bs, 1H); 7,12-7,26 (m, 5H); 8,34 (bs, 1H).

5 MS (M^+): 451.

Mellomprodukt 75. 3-Okso-3-fenylpropylacetat

Til en løsning av 3-klor-1-fenylpropan-1-on (1,0 g, 5,93 mmol) i eddiksyre (8 ml) ble tilsatt natriumacetat (2,43 g, 29,7 mmol) og kaliumjodid (100 mg). Blandingen ble oppvarmet i et lukket rør ved 130 °C over natten. Etter avkjøling ble reaksjons-

10 blandingen fortynnet med vann (20 ml) og ekstrahert med metylenklorid (3 x 20 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med vann (2 x 50 ml), mettet løsning av natriumbikarbonat (2 x 50 ml) og saltlake (20 ml) og tørket (Na_2SO_4), og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Tittelforbindelsen ble oppnådd (1,0 g, 88 %) som et oransje fast stoff.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Cl_3CD): 2,03 (s, 3H); 3,32 (t, $J=6,0$ Hz, 2H); 4,52 (t, $J=6,0$ Hz, 2H); 7,40-7,63 (m, 3H); 7,89-8,02 (m, 2H).

MS (M^+): 192.

Mellomprodukt 76. 3,3-Difluor-3-fenylpropylacetat

Til en suspensjon av Mellomprodukt 75 (1,0 g, 5,20 mmol) i bis(2-

20 metoksyetyl)aminosvoveltrifluorid (Deoksofluor[®]) (1,7 ml, 7,80 mmol) ble tilsatt bortrifluoriddimetyleter-kompleks (99 μL , 0,78 mmol). Blandingen ble oppvarmet over natten ved 85 °C og under argon. Etter avkjøling til 0 °C ble reaksjonsblanding fortynnet med metylenklorid (10 ml) og deretter ble mettet løsning av natriumbikarbonat (20 ml) tilsatt meget langsomt. Blandingen ble ekstrahert med

25 metylenklorid (3 x 20 ml). Den kombinerte organiske fase ble vasket med vann (2 x 20 ml) og tørket (Na_2SO_4), og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel under eluering med n-heksan/etylacetat (fra rent n-heksan til 6:4) gav tittelforbindelsen (0,30 g, 30 %) som oransje olje.

30 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Cl_3CD): 1,94 (s, 3H); 2,47-2,57 (m, 2H); 4,22 (t, $J=6,0$ Hz, 2H); 7,42-7,48 (m, 5H).

Mellomprodukt 77. 3,3-Difluor-3-fenylpropan-1-ol

Til en suspensjon av Mellomprodukt 76 (0,30 g, 1,40 mol) i etanol (4 ml) ble tilsatt en løsning av 35 % natriumhydroksid (1 ml). Blandingen ble omrørt ved romstemperatur i 2 timer. Råblandingen ble fortynnet med metylenklorid (50 ml), vasket
 5 med vann (1 x 30 ML) og 1N saltsyre (2 x 30 ml) og tørket (Na_2SO_4), og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Tittelforbindelsen ble oppnådd (0,22 g, 89 %) som oransje olje, og ble anvendt i det neste trinn uten videre rensing.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Cl_3CD): 2,36-2,52 (m, 2H); 3,85 (t, $J=6,0$ Hz, 2H); 7,44-7,51 (m, 5H).

10 **Mellomprodukt 78. 6-Bromheksyl 3,3-difluor-3-fenylpropyleter**

Oppnådd fra Mellomprodukt 77 (0,41 g, 0,83 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 69. Den resulterende olje ble rensed ved kolonne-kromatografi med silikagel under eluering med n-heksan/etylacetat (fra rent n-heksan til 9:1) for å oppnå tittelforbindelsen (0,85 g med 66 % renhet, 64 %) som olje.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Cl_3CD): 1,42-1,47 (m, 4H); 1,81-1,89 (m, 4H); 2,46-2,51 (m, 2H); 3,32-3,43 (m, 4H); 3,54 (t, $J=6,0$ Hz, 2H); 7,42-7,47 (m, 5H).

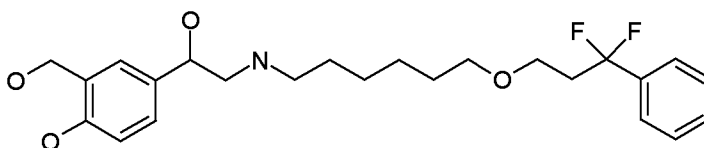
Mellomprodukt 79. (*R,S*)-3-[6-(3,3-Difluor-3-fenylpropoksy)heksyl]-5-(2,2-dimetyl-4H-1,3-benzodioksin-6-yl)-1,3-oksazolidin-2-on

Oppnådd fra Mellomprodukt 78 (0,85 g, med 66 % renhet, 1,86 mmol) og Mellomprodukt 51 (0,93 g, 3,72 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 35. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel under eluering med n-heksan/etylacetat (fra rent n-heksan til 1:1) gav tittelforbindelsen (0,44 g, 47 %) som olje.

20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Cl_3CD): 1,32-1,61 (m, 8H); 1,54 (s, 6H); 2,46 (h, $J=9,0$ Hz, 2H); 3,32-3,44 (m, 4H); 3,54 (t, $J=6,0$ Hz, 2H); 3,73 (q, $J=6,0$ Hz, 2H); 4,84 (s, 2H); 5,37-5,43 (m, 1H); 6,83 (d, $J=9,0$ Hz, 1H); 7,00 (s, 1H); 7,12 (d, $J=9,0$ Hz, 1H); 7,41-7,47 (m, 5H).

MS (M^+): 503.

Eksempel 16. (*R,S*)-4-(2-{[6-(3,3-Difluor-3-fenylpropoksy)heksyl]amino}-1-hydroksy etyl)-2-(hydroksymetyl)fenol



Oppnådd fra Mellomprodukt 79 (0,44 g, 1,0 mmol) ved hjelp av prosedyrene beskrevet i Mellomprodukt 36 og Eksempel 1. Den resulterende olje ble rensset ved semipreparativ HPLC for å oppnå tittelforbindelsen (44 mg, 10 %) som olje.

¹H-NMR (300 MHz, Cl₃CD): 1,22-1,66 (m, 8H); 1,87-2,03 (m, 4H); 2,40-2,54 (m, 4H); 3,29-3,38 (m, 2H); 3,50-3,56 (m, 2H); 4,49 (bs, 2H); 4,83 (bs, 1H); 6,68-6,89 (m, 1H); 6,91-6,93 (m, 1H); 7,01 (bs, 1H); 7,38-7,49 (m, 5H).

MS (M⁺): 437.

Mellomprodukt 80. Allyl-2,2-difluor-2-fenyletyleter

Oppnådd fra Mellomprodukt 6 (10,0 g, 63 mmol) og allylbromid (6,5 ml, 76 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 11. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel under eluering med metylenklorid gav tittelforbindelsen (11,2 g, 89 %) som olje.

¹H-NMR (400 MHz, Cl₃CD): 3,76-3,90 (m, 2H); 3,98-4,12 (m, 2H); 5,14-5,32 (m, 2H); 5,70-5,90 (m, 1H); 7,35-7,59 (m, 5H).

Mellomprodukt 81. 3-(2,2-Difluor-2-fenyletoksy)propan-1-ol

Oppnådd fra Mellomprodukt 80 (10,6 g, 53 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 12. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel under eluering med etylacetat/n-heksan (fra 1:4 til ren etylacetat) gav tittelforbindelsen (10,7 g, 96 %) som olje.

¹H-NMR (200 MHz, Cl₃CD): 1,80 (qt, *J*=5,8 Hz, 2H), 3,66-3,73 (m, 4H); 3,86 (t, *J*_{F-H}=12,9 Hz, 2H), 7,43-7,54 (m, 5H).

Mellomprodukt 82. 3-(2,2-Difluor-2-fenyletoksy)propanal

Oppnådd fra Mellomprodukt 81 (3,0 g, 14,4 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 13. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel under eluering

med metylenklorid gav tittelforbindelsen (1,86 g, 60 %) som olje.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, Cl_3CD): 2,67 (td, $J_1=6,0$ Hz, $J_2=1,8$ Hz, 2H); 3,89 (t, $J_{F-H}=13,3$ Hz, 2H); 3,89 (t, $J=6,0$ Hz, 2H); 7,40-7,53 (m, 5H); 9,72 (t, $J=1,8$ Hz, 1H).

Mellomprodukt 83. 1-(2,2-Difluor-2-fenyletoksy)hept-6-en-3-ol

- 5 Oppnådd fra Mellomprodukt 82 (1,86 g, 8,7 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 14. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel under eluering med etylacetat/n-heksan (1:6) gav tittelforbindelsen (1,24 g, 53 %) som olje.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, Cl_3CD): 1,46-1,88 (m, 4H); 2,06-2,20 (m, 2H); 3,63-3,83 (m, 3H); 3,86 (t, $J_{F-H}=12,9$ Hz, 2H); 4,92-5,07 (m, 2H); 5,75-5,92 (m, 1H); 7,43-7,55 (m, 5H).
10

Mellomprodukt 84. 1-(2,2-Difluor-2-fenyletoksy)hept-6-en-3-on

Oppnådd fra Mellomprodukt 83 (4,3 g, 15,8 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 13. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel under eluering med etylacetat/n-heksan (1:5) gav tittelforbindelsen (1,82 g, 43 %) som olje.

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, Cl_3CD): 2,25-2,34 (m, 2H); 2,48 (dt, $J_1=6,6$ Hz, $J_2=1,6$ Hz, 2H); 2,64 (t, $J=6,0$ Hz, 2H); 3,81 (t, $J=6,0$ Hz, 2H); 3,87 (t, $J_{F-H}=13,3$ Hz, 2H); 4,94-5,06 (m, 2H); 5,67-5,87 (m, 1H); 7,41-7,52 (m, 5H).

Mellomprodukt 85. 3,3-Difluorhept-6-en-1-yl-2,2-difluor-2-fenyletyleter

- Til en avkjølt løsning av Mellomprodukt 84 (1,6 g, 10 mmol) i metylenklorid (8 ml) ble tilsatt DAST (4,70 ml, 40 mmol). Blandingen ble omrørt over natten ved 40 °C og under argon. Råblandingen ble fortynnet med metylenklorid (50 ml), vasket med avkjølt vann (25 ml) og mettet løsning av natriumbikarbonat (2 x 25 ml) og tørket (Na_2SO_4), og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved kolonne-kromatografi på silikagel ved å anvende etylacetat/n-heksan (fra 1:8 til 1:6) som eluent. Tittelforbindelsen ble oppnådd (600 mg, 21 %) som olje.
20
25

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Cl_3CD): 1,80-1,94 (m, 2H); 2,08-2,24 (m, 4H); 3,71 (t, $J=6,5$ Hz, 2H); 3,85 (t, $J_{F-H}=13,0$ Hz, 2H); 4,97-5,06 (m, 2H); 5,70-5,81 (m, 1H) 7,44-7,50 (m, 5H).

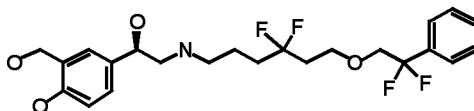
Mellomprodukt 86. 6-(2,2-Difluor-2-fenyletoksy)-4,4-difluorheksanal

Oppnådd fra Mellomprodukt 85 (0,80 g, 2,7 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 17. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel under eluering med etylacetat/n-heksan (1:5) gav tittelforbindelsen (0,48 g, 60 %) som olje.

¹H-NMR (300 MHz, Cl₃CD): 2,05-2,19 (m, 4H); 2,61 (t, *J*=7,6 Hz, 2H); 3,71 (t, *J*=6,2 Hz, 2H); 3,86 (t, *J*_{F-H}=13,0 Hz, 2H); 7,44-7,52 (m, 5H); 9,72 (s, 1H).

Mellomprodukt 87. (R)-2-{[6-(2,2-Difluor-2-fenyletoksy)-4,4-difluorheksyl]amino}-1-(2,2-dimetyl-4H-1,3-benzodioksin-6-yl)etanol

Oppnådd fra Mellomprodukt 86 (0,49 g, 1,66 mmol) og (R)-2-amino-1-(2,2-dimetyl-4H-1,3-benzodioksin-6-yl)etanol (0,74 g, 3,31 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 18. Tittelforbindelsen ble oppnådd (0,50 g, 83 %) som olje og ble anvendt i det neste trinn uten videre rensing.

Eksempel 17. (R)-4-(2-{[6-(2,2-Difluor-2-fenyletoksy)-4,4-difluorheksyl]amino}-1-hydroksyetyl)-2-(hydroksymetyl)fenol


Oppnådd fra Mellomprodukt 87 (0,50 g, 1,0 mmol) ved prosedyren beskrevet i Eksempel 1. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel, under eluering med metylenklorid/metanol/ammoniumhydroksid (fra 200:20:1 til 150:20:1) gav (R)-4-(2-{[6-(2,2-difluor-2-fenyletoksy)-4,4-difluorheksyl]amino}-1-hydroksyetyl)-2-(hydroksymetyl) fenol (0,12 g, 26 % totalt utbytte) som olje.

¹H-NMR (300 MHz, Cl₃CD): 1,59-1,90 (m, 4H); 2,03-2,18 (m, 2H); 2,58-2,79 (m, 4H); 3,70 (t, *J*=6,3 Hz, 2H); 3,84 (t, *J*_{F-H}=13,3 Hz, 2H); 4,28 (bs, 4H); 4,55-4,59 (m, 1H); 4,69 (s, 2H); 6,78 (d, *J*=8,0 Hz, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,05 (d, *J*=8,0 Hz, 1H); 7,32-7,50 (m, 5H).

MS (M⁺): 459.

Mellomprodukt 88. Etyl-2,2-difluor-3-hydroksy-3-fenylpropanoat

Til en løsning av benzaldehyd (3,0 g, 28 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (80 ml) ble tilsatt sink (2,4 g, 36 mmol). Blandingen ble oppvarmet ved 75 °C under inert

atmosfære, og etyl-2-brom-2,2-difluoracetat (4,4 ml, 34 mmol) ble langsomt tilsatt. Blandingen ble oppvarmet under de samme betingelser i 2 timer. Etter avkjøling ble 2N saltsyre (25 ml) tilsatt inntil fullstendig forbruk av uomsatt sink. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Råblandingen ble oppløst i etyleter (150 ml) og vasket med saltlake (2 x 100 ml) og tørket (Na_2SO_4), og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Tittelforbindelsen ble oppnådd (6,4 g, 99 %) som gul olje og ble anvendt i det neste trinn uten videre rensing.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Cl_3CD): 1,28 (t, $J=7,1$ Hz, 3H); 3,22 (bs, 1H); 4,29 (q, $J=7,1$ Hz, 2H); 5,15 (dd, $J_{1(\text{F-H})}=15,7$ Hz, $J_2=8,0$ Hz, 1H); 7,37-7,44 (m, 5H).

10 **Mellomprodukt 89. Etyl-2,2-difluor-3-{[(metyltio)karbonotioyl]oksy}-3-fenyl-propanoat**

Til en løsning av Mellomprodukt 88 (6,4 g, 28 mmol) i dimetylformamid (50 ml) ble tilsatt 1,5-diazabicyklo(5,4,0)undek-5-en (DBU) (17,0 ml, 0,11 mol), og karbon-disulfid (16,9 ml, 0,28 mol). Blandingen ble omrørt under inert atmosfære og ved romtemperatur i 1 time og 30 minutter. Deretter ble metyljodid tilsatt (17,5 ml, 280 mmol), og blandingen ble omrørt under de samme betingelser i 1 time og 30 minutter. Løsningsmiddelet ble eliminert under redusert trykk. Råproduktet ble behandlet med vann (200 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 100 ml). Den kombinerte organiske fase ble vasket med saltlake (2 x 100 ml) og tørket (Na_2SO_4), og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Rensing ved kolonnekromatografi med silikagel under eluering med etylacetat/n-heksan (fra rent n-heksan til 1:9) gav tittelforbindelsen (6,8 g, 76 %) som olje.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Cl_3CD): 1,30 (t, $J=7,1$ Hz, 3H); 2,57 (s, 3H); 4,33 (q, $J=7,1$ Hz, 2H); 6,97 (dd, $J_{1(\text{F-H})}=16,5$ Hz, $J_2=8,0$ Hz, 1H); 7,38-7,44 (m, 5H).

25 **Mellomprodukt 90. Etyl-2,2-difluor-3-fenylpropanoat**

Til en løsning av Mellomprodukt 89 (8,0 g, 25 mmol) i dioksan (100 ml) ble tilsatt difenylfosfinoksid (5,0 g, 25 mmol) og tert-butylperoksid (2,0 ml, 11 mmol). Blandingen ble oppvarmet ved 110 °C under inert atmosfære i 48 timer. Etter avkjøling ble løsningsmiddelet fjernet under redusert trykk. Rensing ved kolonnekromatografi med silikagel under eluering med etylacetat/n-heksan (1:8) gav tittelforbindelsen (2,2 g, 42 %) som olje.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Cl_3CD): 1,26 (t, $J=7,1$ Hz, 3H); 3,38 (t, $J_{\text{F-H}}=16,3$ Hz, 2H); 4,24 (q, $J=7,1$ Hz, 2H); 7,24-7,33 (m, 5H).

Mellomprodukt 91. 2,2-Difluor-3-fenylpropan-1-ol

Til en avkjølt løsning av Mellomprodukt 90 (2,2 g, 10,3 mmol) i metanol (30 ml) ble tilsatt natriumborhydrid (1,94 g, 51 mmol). Blandingen ble omrørt ved 5 °C i 20 minutter og ved romtemperatur i 2 timer. Til råblandingen ble tilsatt vann (1 ml), og løsningsmidlene ble redusert under redusert trykk. Residuet ble oppløst i etylacetat (50 ml) og vasket med saltlake (2 x 25 ml), tørket (Na₂SO₄) og konsentrert. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel under eluering med etylacetat/n-heksan 1:5 gav tittelforbindelsen (0,75 g, 42 %) som olje.

¹H-NMR (300 MHz, Cl₃CD): 1,87 (bs, 1H); 3,25 (t, *J*_{F-H}=16,5 Hz, 2H); 3,67 (t, *J*_{F-H}=12,5 Hz, 2H); 7,27-7,36 (m, 5H).

Mellomprodukt 92. 6-Bromheksyl-2,2-difluor-3-fenylpropyleter

Oppnådd fra Mellomprodukt 91 (0,75 g, 4,36 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 69. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel under eluering med n-heksan/etylacetat (fra rent n-heksan til 40:1) gav tittelforbindelsen (0,53 g, 36 %) som olje.

¹H-NMR (300 MHz, Cl₃CD): 1,40-1,52 (m, 4H); 1,57-1,68 (m, 2H); 1,83-1,94 (m, 2H); 3,23 (t, *J*_{F-H}=16,5 Hz, 2H); 3,39-3,53 (m, 6H); 7,28-7,40 (m, 5H).

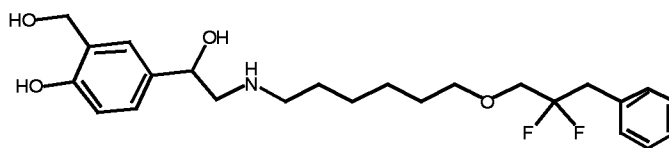
Mellomprodukt 93. (*R,S*)-3-[6-(2,2-Difluor-3-fenylpropoksy)heksyl]-5-(2,2-dimetyl-4H-1,3-benzodioksin-6-yl)-1,3-oksazolidin-2-on

Oppnådd fra Mellomprodukt 92 (0,53 g, 1,58 mmol) og Mellomprodukt 51 (0,38 g, 1,52 mmol) ved prosedyren beskrevet i Mellomprodukt 35. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel under eluering med n-heksan/etylacetat (fra 5:1 til 1:1) gav tittelforbindelsen (0,30 g, 39 %) som olje.

¹H-NMR (300 MHz, Cl₃CD): 1,33-1,44 (m, 4H); 1,52-1,67 (m, 4H); 1,54 (s, 6H); 3,23 (t, *J*=16,8 Hz, 2H); 3,31-3,52 (m, 7H); 3,87 (t, *J*=8,0 Hz, 1H); 4,84 (s, 2H); 5,40 (t, *J*=8,0 Hz, 1H); 6,82 (d, *J*=8,5 Hz, 1H); 7,01 (s, 1H); 7,12 (dd, *J*₁=8,5 Hz, *J*₂=1,9 Hz, 1H); 7,27-7,33 (m, 5H).

MS (M⁺): 503.

Eksempel 18. (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-difluor-3-fenylpropoksy)heksyl]amino}-1-hydroksy etyl)-2-(hydroksymetyl)fenol, hydroklorid



En løsning av Mellomprodukt 93 (30 mg, 0,06 mmol) i dioksan (1 ml) og konsen-
 5 trert saltsyre (0,1 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Løsningsmiddelet
 ble fjernet under redusert trykk. Rensing ved kolonne-kromatografi med silikagel
 under eluering med metylenklorid/metanol (fra 15:1 til 10:1) gav tittelforbindelsen
 (5 mg, 19 %) som olje.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Cl_3CD): 1,21-1,44 (m, 4H); 1,48-1,68 (m, 4H); 2,66-2,76 (m,
 10 4H); 3,21 (t, $J_{\text{F-H}}=16,5$ Hz, 2H); 3,41-3,50 (m, 4H); 4,58 (bs, 8H); 6,72 (d, $J=7,7$
 Hz, 1H); 6,93-6,98 (m, 2H); 7,23-7,36 (m, 5H).

MS (M^+): 437

Farmasøytiske sammensetninger

De farmasøytiske sammensetninger kan med fordel presenteres i enhetsdoseform
 15 og kan fremstilles ved bruk av en hvilken som helst metode som er velkjent innen
 farmasifaget. Alle metodene omfatter trinnet å bringe den eller de aktive ingredien-
 ser i kontakt med bæreren. Generelt fremstilles formuleringene ved å bringe den
 aktive ingrediens i enhetlig og intim kontakt med flytende bærere eller findelte fas-
 te bærere eller begge deler og deretter om nødvendig å forme produktet til den
 20 ønskede formulering.

Formuleringer ifølge foreliggende oppfinnelse som er egnet for oral administrasjon,
 kan presenteres som atskilte enheter så som kapsler, pulverposer eller tabletter
 som hver inneholder en forutbestemt mengde av den aktive ingrediens; som et
 pulver eller granulat; som en oppløsning eller en suspensjon i en vandig væske el-
 25 ler en ikke-vandig væske; eller som en flytende olje-i-vann-emulsjon eller en fly-
 tende vann-i-olje-emulsjon. Den aktive ingrediens kan også presenteres som en
 boluspille, avføringsmiddel eller pasta.

En sirupformulering vil generelt bestå av en suspensjon eller oppløsning av forbin-
 delsen eller saltet i en flytende bærer, for eksempel etanol, naturlige, syntetiske

eller halvsyntetiske oljer så som jordnøttolje og olivenolje, glyserin eller vann, med smakstoffer, søtstoffer og/eller fargestoffer.

Når sammensetningen har form av en tablett, kan en hvilken som helst farmasøytisk bærer som rutinemessig brukes til å fremstille faste formuleringer, brukes. Eksempler på slike bærere omfatter cellulose, stearater så som magnesiumstearat eller stearinsyre, talkum, gelatin, akasie, stivelse, melkesukker og sakkarose. En tablett kan fremstilles ved komprimering eller støping, valgfritt med én eller flere hjelpeingredienser. Komprimerte tabletter kan fremstilles ved å komprimere, i en egnet maskin, den aktive ingrediens i frittflytende form så som et pulver eller granuler, valgfritt blandet med bindemidler, smøremidler, inerte fortynningsstoffer, smørende, overflateaktive eller dispergerende midler.

Støpte tabletter kan fremstilles ved støpning i en egnet maskin av en blanding av den pulveriserte forbindelse fuktet med et inert flytende fortynningsmiddel. Tablettenene kan valgfritt være belagt eller forsynt med hakk og kan være formulert slik at de gir langsom eller regulert frigivelse av den aktive ingrediens deri.

Når sammensetningen har form av en kapsel, er en hvilken som helst rutinemessig innkapsling egnet, for eksempel ved å anvende de ovennevnte bærere i en hårdgelatinkapsel. Når sammensetningen har form av en bløtgelatinkapsel, kan en hvilken som helst farmasøytisk bærer som rutinemessig brukes for fremstilling av dispersjoner eller suspensjoner, tas i betrakning, for eksempel vandige gummier, cellulose, silikater eller oljer, og innlemmes i en bløtgelatinkapsel. Tørrpulversammensetninger for topisk levering til lungene ved inhalasjon kan for eksempel presenteres i kapsler og patroner av for eksempel gelatin, eller kuler (blistere) av for eksempel laminert aluminiumfolie, for bruk i en inhalator eller insufflator. Formuleringene inneholder generelt en pulverblanding for inhalering av forbindelsen ifølge oppfinnelsen og en egnet pulverbasis (bærersubstans) så som laktose eller stivelse. Anvendelse av laktose er foretrukket.

Hver kapsel eller patron kan generelt inneholde mellom 20 g og 150 g av hver terapeutisk aktive ingrediens. Alternativt kan den(de) aktive ingrediens (er) presenteres uten eksipiens.

Forpakningen av formuleringen kan være egnet for enhetsdose- eller flerdoselevering. Vedrørende flerdoselevering, kan formuleringen være målt opp på forhånd el-

ler måles opp ved bruk. Tørrpulverinhalatorer klassifiseres dermed i tre grupper: (a) enkeltdose-, (b) flerenhetsdose- og (c) flerdoseanordninger.

For halatorer av den første type, har produsenten veid opp enkeltdoser i små beholdere, som for det meste er hårdgelatinkapsler. En kapsel må tas ut fra en atskilt
5 boks eller beholder og innføres i et mottaksparti av inhalatoren. Derneft må kapse-
len åpnes eller perforeres med nål eller skjæreblad for å gjøre det mulig for en del
av den innsugde luftstrøm å passere gjennom kapselen for å fange opp pulver eller
å frigi pulver fra kapselen gjennom disse perforasjoner ved hjelp av sentrifugalkref-
ter under inhalasjonen. Etter inhalasjonen, må den tømte kapsel igjen fjernes fra
10 inhalatoren. For det meste er det nødvendig å ta fra hverandre inhalatoren for å
innføre og fjerne kapselen, hvilket er en prosess som kan være vanskelig og an-
strengende for enkelte pasienter.

Andre ulemper forbundet med bruken av hårdgelatinkapsler for inhalasjonspulvere
er (a) dårlig beskyttelse mot opptak av fuktighet fra omgivelsesluften, (b) proble-
15 mer med å åpne eller perforere etter at kapslene tidligere er blitt utsatt for ekstrem
relativ fuktighet, hvilket forårsaker fragmentering eller bulking, og (c) mulig inhala-
sjon av kapselfragmenter. For et antall kapselinhalatorer er det dessuten blitt rap-
portert en ufullstendig utstøtning (f.eks. Nielsen et al, 1997).

Enkelte kapselinhalatorer har et magasin fra hvilket kapsler kan overføres enkeltvis
20 til et mottakskammer, hvor perforasjon og tømning finner sted, slik som det be-
skrives i WO 92/03175. Andre kapselinhalatorer har roterende magasiner med kap-
selkammere som kan bringes i linje med luftkanalen for doseutstøtning (f.eks.
WO91/02558 og GB 2242134). Sammen med blisterinhalatorer utgjør de den type
flerenhetsdoseinhalatorer som har et begrenset antall enhetsdoser på lager på en
25 plate eller en strimmel.

Blisterinhalatorer gir en bedre beskyttelse av legemidlet mot fuktighet enn kapsel-
inhalatorer. Tilgang til pulveret oppnås ved å perforere både skallet og blisterfolien,
eller ved å skrelle av dekkfolien. Når det brukes en blisterstrimmel istedenfor en
plate, kan antallet doser heves, men det er ubekvemt for pasienten å erstatte en
30 tom strimmel. Derfor skal slike anordninger ofte kastes sammen med det innlem-
mede dosesystem, medregnet teknikken som brukes til å transportere strimmelen
og åpne blisterlommene.

Flerdoseinhalatorer inneholder ikke forhåndsoppmålte mengder pulverformulering. De består av en relativt stor beholder og en doseoppmålingsenhet som må betjenes av pasienten. Beholderen bærer flere doser som isoleres enkeltvis fra pulverbulken ved volumetrisk forskyvning. Det finnes forskjellige doseoppmålingsenheter, omfattende roterbare membraner (f.eks. EP0069715) eller plater (f.eks. GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 og EP 0674533), roterbare sylindere (f.eks. EP 0166294; GB 2165159 og WO 92/09322) og roterbare kjeglestumper (f.eks. WO 92/00771), som alle har hulrom som må fylles med pulver fra beholderen. Andre flerdoseanordninger har oppmålingsskiver (f.eks. US 5201308 og WO 97/00703) eller oppmålingsstempler med en lokal eller kringgående utsparing for å forskyve et visst pulvervolum fra beholderen til et leveringskammer eller en luftkanal, f.eks. EP 0505321, WO 92/04068 og WO 92/04928.

Reproduserbar doseoppmåling er en av hovedbekymringene for flerdosers inhalatoranordninger. Pulverformuleringen må oppvise gode og stabile flyteegenskaper, ettersom oppfyllingen av dosemålekoppene eller -hulrommene hovedsakelig skjer under innvirkningen av tyngdekraften. For gjenoppfylte enkeltdose- og flerenhetsdoseinhalatorer, kan produsenten garantere for nøyaktigheten og reproduserbarheten av doseoppmålingen. Flerdoseinhalatorer kan, på den annen side, inneholde et meget større antall doser, mens antallet håndgrep for å fylle en dose generelt er mindre.

Ettersom inhalasjonsluftstrømmen i flerdoseanordningen ofte forløper rett over doseoppmålingshulrommet, og ettersom de massive og stive doseoppmålingssystemer i flerdoseinhalatorer ikke kan forflyttes av denne innsugde luftstrøm, fanges pulvermassen helt enkelt opp fra hulrommet, og det finner sted lite deagglomerasjon under utstøtningen.

Dermed er det nødvendig med en atskilt desintegrasjonsanordning. I praksis er denne imidlertid ikke alltid en del av inhalatorutformingene. På grunn av det høye antall doser i flerdosers anordninger, må pulveradhesjonen på de indre vegger av luftkanalene og deagglomerasjonsanordningen minimeres, og/eller det må være mulig å rengjøre disse delene regelmessig, uten å påvirke restdosene i anordningen. Enkelte flerdosers inhalatorer har éngangs legemiddelbeholdere som kan erstattes etter at det forutbestemte antall doser er blitt inntatt (f.eks. WO 97/000703). For slike halvpermanente flerdosers inhalatorer med énveis legemiddelbeholdere er kravene til å forhindre legemiddelopsamling enda strengere.

Foruten anvendelser ved bruk av tørrpulverinhalatorer kan sammensetningene ifølge oppfinnelsen administreres i aerosoler som fungerer ved hjelp av drivgasser eller ved hjelp av såkalte forstøvere, ved hvis hjelp oppløsninger av farmakologisk aktive substanser kan sprøytes under høyt trykk slik at det dannes en støvsky av inhalerbare partikler. Fordelen med disse forstøvere er at man kan klare seg helt uten drivgasser. Slike forstøvere beskrives for eksempel i PCT-patentsøknad nr. WO 91/14468 og den internasjonale patentsøknad nr. WO 97/12687, hvor det her henvises til innholdet derav.

Spraysammensetninger for topisk levering til lungene ved inhalasjon kan for eksempel formuleres som vandige oppløsninger eller suspensjoner eller som aerosoler som leveres fra trykksatte pakker, så som en inhalator med oppmålte doser, ved bruk av et egnet drivstoff som er gjort flytende. Aerosolformuleringer som er egnet for inhalasjon, kan være enten en suspensjon eller en oppløsning og inneholder generelt den eller de aktive ingredienser og et egnet drivstoff så som et fluorkarbon eller hydrogenholdig klorfluorkarbon eller blandinger derav, spesielt hydrofluoralkaner, f.eks. diklordifluormetan, triklorfluormetan, diklortetrafluoretan, spesielt 1,1,1,2-tetrafluoretan, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluor-n-propan eller en blanding derav. Kulldioksid eller en annen egnet gass kan også brukes som drivstoff. Aerosolsammensetningen kan være fri for andre eksipienser enn drivstoffet, eller kan valgfritt inneholde ytterligere formuleringseksipienser som er velkjent innen faget, så som overflateaktive midler, f.eks. oleinsyre, eller lecitin og koløningsmidler, f.eks. etanol. Trykksatte formuleringer blir generelt holdt i en kanister (f.eks. en aluminiumkanister) som er lukket med en ventil (f.eks. en oppmålingsventil) og plassert i en aktuator utstyrt med et munnstykke.

Det er ønskelig at legemidler for administrasjon har en regulert partikkelstørrelse. Den optimale partikkelstørrelse for inhalasjon inn i bronkialsystemet er vanligvis 1-10 μm , fortrinnsvis 2-5 μm . Partikler med størrelse i dette området kan nå frem til de små luftveier. For å oppnå disse partikkelstørrelser, kan størrelsen på partiklene av den aktive ingrediens som produseres, reduseres på konvensjonell måte, f.eks. ved mikronisering eller superkritiske fluidumteknikker. Den ønskede fraksjon kan atskilles ved luftklassifikasjon eller sikting. Fortrinnsvis er partiklene krystallinske.

Det å oppnå en høy dosereproduserbarhet med mikroniserte pulvere, er vanskelig på grunn av deres dårlige flytegenskaper og ekstreme agglomerasjonstendens. For å forbedre virkningen av tørrpulversammensetninger, bør partiklene være store

mens de befinner seg i inhalatoren, men små når de slippes inn i luftveiene. Derfor bruker man generelt en eksipiens så som melkesukker, mannitol eller glukose. Partikkelstørrelsen av eksipiensen vil vanligvis være mye større enn det inhalerte legemiddel ifølge foreliggende oppfinnelse. Når eksipiensen er melkesukker, vil den vanligvis foreligge som kvernet melkesukker, fortrinnsvis krystallinsk alfa-laktosemonohydrat. Trykksatte aerosolsammensetninger vil generelt fylles på kanistere utstyrt med en ventil, spesielt en oppmålingsventil. Kanisterne kan valgfritt belegges med et plastmateriale, f.eks. en fluorkarbonpolymer slik som det beskrives i WO96/32150. Kanisterne vil plasseres i en aktuator tilpasset for bukkal levering.

Typiske sammensetninger for nasal levering omfatter dem som ble nevnt ovenfor for inhalasjon, og omfatter videre ikke-trykksatte sammensetninger i form av en oppløsning eller suspensjon i et inert vehikkel så som vann, valgfritt i kombinasjon med konvensjonelle eksipienser så som buffere, antimikrobielle midler, tonisiterende midler og viskositetsmodifiserende midler som kan administreres med en nasalpumpe.

Typiske dermale og transdermale formuleringer omfatter et konvensjonelt vandig eller ikke-vandig vehikkel, for eksempel en krem, salve, losjon eller pasta, eller foreligger i form av medisinimpregnert plastere, lapper eller membraner.

Fortrinnsvis er sammensetningen i enhetsdoseform, for eksempel en tablett, kapsel eller oppmålt aerosoldose, slik at pasienten kan administrere en enkeltdose.

Hver doseenhhet inneholder på passende måte fra 1 μ g til 100 μ g, og fortrinnsvis fra 5 μ g til 50 μ g av en β 2-agonist ifølge oppfinnelsen.

Mengden av hvert aktive stoff som er nødvendig for å oppnå en terapeutisk virkning, vil så klart variere avhengig av det bestemte aktive stoff, administrasjonsruten, individet som skal behandles, og den bestemte forstyrrelse eller sykdom som skal behandles.

De aktive ingredienser kan administreres fra 1 til 6 ganger daglig, tilstrekkelig til å oppvise den ønskede aktivitet. Fortrinnsvis administreres de aktive ingredienser én eller to ganger daglig.

Sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan valgfritt omfatte en eller flere ytterligere aktive substanser som er kjent for å være nyttige i behandlingen av respiratoriske forstyrrelser, så som PDE4-inhibitorer, kortikosteroider eller glukokortikoider og/eller anticholinerge midler.

5 Eksempler på egnede PDE4-inhibitorer som kan kombineres med β 2-agonister, er denbufylline, rolipram, cipamfylline, arofylline, filaminast, piclamilast, mesopram, drotaverine-hydroklorid, liramilast, roflumilast, cilomilast, 6-[2-(3,4-dietoksyfenyl)-
 10 tiazol-4-yl]pyridin-2-karboksytsyre, (R)-(+)-4-[2-(3-cyklopentyloksi-4-metoksyfenyl)-2-fenyletyl]pyridin, N-(3,5-diklor-4-pyridinyl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-
 5-hydroksy-1H-indol-3-yl]-2-oksoacetamid, 9-(2-fluorbenzyl)-N6-metyl-2-(trifluor-
 metyl)adenin, N-(3,5-diklor-4-pyridinyl)-8-metoksykinolin-5-karboksamid, N-[9-
 metyl-4-okso-1-fenyl-3,4,6,7-tetrahydropyrrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-
 15 yl]pyridin-4-karboksamid, 3-[3-(cyklopentyloksi)-4-metoksybenzyl]-6-(etylamino)-
 8-isopropyl-3H-purin-hydroklorid, 4-[6,7-dietoksy-2,3-bis(hydroksymetyl)naftalen-
 1-yl]-1-(2-metoksyetyl)pyridin-2(1H)-on, 2-karbometoksy-4-cyano-4-(3-
 cyklopropylmetoksy-4-difluormetoksyfenyl)cykloheksan-1-on, *cis* [4-cyano-4-(3-
 cyklopropylmetoksy-4-difluormetoksyfenyl)cykloheksan-1-ol, ONO-6126 (Eur Re-
 spir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst 2557) og forbindelsene krevet i PCT-
 20 patentsøknadene nr. WO03/097613 og PCT/EP03/14722 og i den spanske patent-
 søknad nr. P200302613.

Eksempler på egnede kortikosteroider og glukokortikoider som kan kombineres med β 2-agonister, er prednisolone, metylprednisolone, dexamethasone, naflocort, deflazacort, halopredone-acetat, budesonide, beclomethasone dipropionat, hydro-
 25 kortison, triamcinolone-acetonid, fluocinolone-acetonid, fluocinonide, clocortolone-
 pivalat, metylprednisolone-aceponat, dexamethasone-palmitoat, tipredane, hydro-
 kortison-aceponat, prednicarbate, alclometasone-dipropionat, halometasone, me-
 tylprednisolon-suleptanat, mometasone-furoat, rimexolone, prednisolon-farnesylat, ciclesonide, deprodone-propionat, fluticasone-propionat, halobetasol-propionat, lo-
 30 teprednoletabonat, betametason-butytratpropionat, flunisolide, prednison, deksa-
 metason-natriumfosfat, triamcinolone, betametason 17-valerat, betametason, be-
 tametason-dipropionat, hydrokortison-acetat, hydrokortison-natriumsuksinat, pred-
 nisolon-natriumfosfat og hydrokortison-probutat.

Eksempler på passende M3-antagonister (anticholinerge midler) som kan kombine-
 res med β 2-agonister, er tiotropiumsalter, oksitropiumsalter, flutropiumsalter, ipra-
 35 tropiumsalter, glykopyrroniumsalter, trospiumsalter, revatropate, espatropate, 3-

[2-hydroksy-2,2-bis(2-tienyl)acetoksy]-1-(3-fenoksypropyl)-1-azoniabicyklo[2,2,2]oktan-salter, 1-(2-fenyletyl)-3-(9H-xanten-9-ylkarbonyloksy)-1-azoniabicyklo[2,2,2]oktan-salter, 2-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinazolin-3-karboksytsyre-endo-8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-ylester-salter (DAU-5884),

5 3-(4-benzylpiperazin-1-yl)-1-cyklobutyl-1-hydroksy-1-fenylpropan-2-on (NPC-14695), N-[1-(6-aminopyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl]-2(R)-[3,3-difluor-1(R)-cyklopentyl]-2-hydroksy-2-fenylacetamid (J-104135), 2(R)-cyklopentyl-2-hydroksy-N-[1-[4(S)-metylheksyl]piperidin-4-yl]-2-fenylacetamid (J-106366), 2(R)-cyklopentyl-2-hydroksy-N-[1-(4-metyl-3-pentenyl)-4-piperidiny]-2-fenylacetamid (J-104129), 1-[4-(2-aminoetyl)piperidin-1-yl]-2(R)-[3,3-difluorcyklopent-1(R)-yl]-2-hydroksy-2-fenyletan-1-on (Banyu-280634), N-[N-[2-[N-[1-

10 (cykloheksylmetyl)piperidin-3(R)-ylmetyl]karbamoyl]etyl]karbamoylmetyl]-3,3,3-trifenylpropionamid (Banyu CTP), 2(R)-cyklopentyl-2-hydroksy-2-fenyleddiksyre-4-(3-azabicyklo[3,1,0]heks-3-yl)-2-butynylester (Ranbaxy 364057), UCB-101333,

15 Merck's OrM3, 7-endo-(2-hydroksy-2,2-difenylacetoksy)-9,9-dimetyl-3-oksa-9-azoniatricyklo[3,3,1,0(2,4)]nonan-salter, 7-(2,2-difenylpropionylloksy)-7,9,9-trimetyl-3-oksa-9-azoniatricyklo[3,3,1,0*2,4*]nonan-salter, 7-hydroksy-7,9,9-trimetyl-3-oksa-9-azoniatricyklo[3,3,1,0*2,4*]nonan-9-metyl-9H-fluoren-9-karboksytsyre-estersalter, og alle er valgfritt i form av sine racemater, enantio-

20 merer, diastereomerer og blandinger derav, og valgfritt i form av sine farmakologisk compatible syreaddisjonssalter. Blant saltene er kloridene, bromidene, jodidene og metansulfonatene foretrukket.

Kombinasjonene ifølge oppfinnelsen kan anvendes i behandlingen av respiratoriske sykdommer, hvori anvendelse av bronkodilaterende midler er forventet å ha en vel-

25 gjørende virkning, i eksempel astma, akutt eller kronisk bronkitt, emfysem eller kronisk obstruktiv pulmonar sykdom (COPD).

De aktive forbindelser i kombinasjonen, dvs. β 2-agonisten ifølge oppfinnelsen og PDE4-inhibitorer, kortikosteroidene eller glukokortikoidene og/eller de anticholinerge midler, kan administreres sammen i den samme farmasøytiske sammenset-

30 ning eller i forskjellige sammensetninger planlagt i separat simultan, medfølgende eller sekvensiell administrasjon ved den samme eller en forskjellig rute.

Det er forventet at alle aktive midler vil kunne administreres samtidig eller meget nært hverandre tidsmessig. Alternativt vil et eller to aktive midler kunne tas om morgenen og det(de) andre senere på dagen. Eller i et annet scenario vil et eller to

35 to aktive midler kunne tas to ganger daglig og det(de) andre én gang daglig, enten

ved det samme tidspunkt som én av den to ganger daglige dose eller separat. Fortrinnsvis minst to, og mer foretrukket alle, aktive stoffer vil kunne tas sammen ved det samme tidspunkt. Fortrinnsvis vil minst to, og mer foretrukket alle, aktive stoffer kunne administreres som en blanding.

- 5 De aktive substanssammensetninger ifølge oppfinnelsen administreres fortrinnsvis i form av sammensetninger for inhalering levert med help av inhalatorer, spesielt tørrpulverinhalatorer; imidlertid er enhver annen form eller parenteral eller oral anvendelse mulig. Her utgjør anvendelsen av inhalerte sammensetninger den foretrukne bruksform, spesielt i terapien av obstruktive lungesykdommer eller i behandlingen av astma.
- 10

Ytterligere egnede bærere i formuleringer med de aktive forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er å finne i Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2000. Følgende ikke-begrensede eksempler illustrerer representative farmasøytiske sammensetninger ifølge oppfinnelsen.

15

Formuleringseksempel 1 (Oral suspensjon)

Ingrediens	Mengde
Aktiv forbindelse	3 mg
Sitronsyre	0,5 g
Natriumklorid	2,0 g
Metyl-paraben	0,1 g
Granulert sukker	25 g
Sorbitol (70% løsning)	11 g
Veegum K	1,0 g
Aromastoff	0,02 g
Fargestoff	0,5 mg
Destillert vann	q.s. til 100 ml

Formuleringseksempel 2 (Hardgelatinkapsel for oral administrasjon)

Ingrediens	Mengde
Aktiv forbindelse	1 mg
Laktose	150 mg
Magnesiumstearat	3 mg

Formuleringseksempel 3 (Gelatinpatron for inhalering)

Ingrediens	Mengde
Aktiv forbindelse (mikronisert)	0,2 mg
Laktose	25 mg

5 **Formuleringseksempel 4 (Formulering for inhalering med en DPI)**

Ingrediens	Mengde
Aktiv forbindelse (mikronisert)	15 mg
Laktose	3000 mg

Formulering Eksempel 5 (Formulering i a MDI)

Ingrediens	Mengde
Aktiv forbindelse (mikronisert)	10 g
1,1,1,2,3,3,3-heptafluor-n-propan	q.s. til 200 ml

Biologiske analyser

- 10 Forbindelsene ifølge denne oppfinnelse, og deres farmasøytisk akseptable salter, utøver biologisk aktivitet og er nyttige i medisinsk behandling. En forbindelses evne til å bindes til de β -adrenerge reseptorer, samt dens selektivitet, agonistpotensial og iboende aktivitet kan vises ved å anvende Testene A til E nedenfor eller kan vises ved å anvende andre tester som er kjent i faget.

TEST A**Analyser vedrørende human adrenerg β 1- og β -reseptorbinding**

Studien av binding til humane adrenerge β 1- og β 2-reseptorer ble utført ved å anvende kommersielle membraner fremstilt fra Sf9-celler hvor de er overuttrykt (Perkin Elmer).

Membransuspensjonene (16 μ g/brønn for β 1 og 5 μ g/brønn for β 2) i analysebuffer, 75mM Tris/HCl med 12,5mM $MgCl_2$ og 2mM EDTA pH=7,4, ble inkubert med 0,14nM 3H -CGP12177 (Amersham) og forskjellige konsentrasjoner av testforbindelsene, i et sluttvolum på 250 μ l, i GFC Multiscreen 96 brønners plater (Millipore) forhåndsbehandlet med + 0,3 % PEI. Ikke-spesifikk binding ble målt i nærvær av 1 μ M propanolol. Inkubasjonen var 60 minutter ved romtemperatur og med forsiktig vibrering. Bindingsreaksjonene ble avsluttet ved filtrering og vasking med 2,5 volumdel Tris/HCl 50mM pH=7,4. Affiniteten hos hver testforbindelse til reseptoren ble bestemt ved å anvende minst seks forskjellige konsentrasjoner kjørt i duplikat.

IC₅₀-verdiene ble oppnådd ved ikke-linear regresjon ved å anvende SAS.

Exemplifiserte forbindelser ifølge denne oppfinnelse ble funnet å ha IC₅₀-verdier på mindre enn 25 nM i β 2-reseptor og mer enn 140 nM i β 1-reseptor.

TEST B**Analyse vedrørende human adrenerg β 3-reseptorbinding**

Membraner fremstilt fra Human SK-N-MC-nevrotumor-celler fra the American Type Culture Collection ble anvendt som kilde for β 3-reseptor. Cellene ble dyrket, og membranene ble fremstilt ved å følge metodene beskrevet i P.K. Curran og P.H. Fishman, *Cell. Signal*, 1996, 8 (5), 355-364.

Analyseprosedyren som beskrevet detaljert i den nevnte publikasjon kan oppsummeres som følger: SK-N-MC-cellelinjen uttrykker både β 1- og β 3-reseptor og av denne grunn, for selektiv binding til β 3, ble membraner inkubert med 1nM ^{125}I -CYP ((-)-3-[^{125}I]jodcyanopindolol (Amersham)) og 0,3 μ M CGP20712A (en β 1-antagonist) i 50mM HEPES, 4mM $MgCl_2$ og 0,4 % bovint serumalbumin, pH=7,5 (analysebuffer) og forskjellige konsentrasjoner av testforbindelsene. Sluttvolumet i analysen var 250 μ l. Ikke-spesifikk binding ble definert ved 100 μ M alprenolol. Prøvene ble inkubert 90 minutter ved 30 °C med vibrering.

Bindingsreaksjonene ble avsluttet ved filtrering gjennom Whatman GF/C-membraner, forhåndsfuktet i analysebuffer ved 4 °C, ved å anvende en BRANDEL M-24-harvester. Filtrene ble vasket tre ganger med 4 ml av hver av 50 mM Tris/HCl og 4mM MgCl₂ pH 7,4, og radioaktiviteten som var igjen i filtrene, ble målt.

- 5 Affiniteten av hver testforbindelse til reseptoren ble bestemt ved å anvende minst åtte forskjellige konsentrasjoner kjørt i duplikat. IC₅₀-verdier ble oppnådd ved ikke-lineær regresjon ved å anvende SAS. Eksemplifiserte forbindelser ifølge denne oppfinnelse ble funnet å ha IC₅₀-verdier på mer enn 1200 nM for β3-reseptoren.

TEST C

- 10 **Bestemmelse av agonistaktivitet, inntreden og opphør på elektrisk stimulert marsvin-trakea**

Preparering av isolert trakea-strimmel

- Voksne marsvin av hannkjønn (400-500g) ble avlivet med et slag mot hodet og deretter exsanguinatio, og trakea ble skåret bort og anbragt i Krebs løsning i en petriskål. Det sammenhengende bindevev ble dissekert vekk, og hulrommet ble forsiktig skylt med Krebs løsning. Hver trakea ble dissekert i ringer inneholdende 3-4 bruskbånd, og ringene ble åpnet for å danne strimler ved å skjære gjennom brusken siden som var motsatt i forhold til glattmuskelbåndet. En lang bomullstrå ble festet til brusken ved én ende av strimmelen for tilknytning til strekkmåleinstrumentet, og en bomullsløkke til den andre ende for forankring av vevet i superfusjonkammeret inneholdende 2,8μM indometacin. Bipolare platinaelektroder ble plassert parallelt med og i tett nærhet til det superfuserte vev. Vevene fikk deretter stå i en time for å stabiliseres.

Elektrisk stimulering

- 25 Elektrisk stimulering (Coleman & Nials, 1989) ble levert som firkantspulser på 10 sekunders serier hvert annet minutt ved en frekvens på 5Hz og en varighet på 0,1ms. I hvert eksperiment ble spenningen valgt ved å følge utførelsen av en spenningsavhengig reaksjonskurve fra 8-16 V og velge en supramaksimal dose innenfor 10-15% av maksimumsresponsen. For å opprette en grunnlinje ble trakeastrimler 30 stimulert minst 20 minutter (10 topper) ved denne supramaksimale spenning.

Vev-superfusjon

Superfusjonsapparatet som ble benyttet i disse eksperimenter, er blitt beskrevet tidligere (Coleman & Nials, 1989). Preparatene ble montert under et hvilestrekk på 1g. For eksperimentets hele varighet ble trakeastrimler superfusert ved en hastighet på 2ml min⁻¹ med oksygenert (5 % CO₂ i O₂) Krebs Henseleits løsning ved 37 °C.

Preparering av medikamentet

Stammedisinløsninger ble fremstilt ved å oppløse forbindelsene i vann. Stamlløsninger ble deretter fortynnet i Krebs Henseleits løsning for å fremstille forskjellige konsentrasjonsområder for hver forbindelse.

Bestemmelse av agonistaktivitet

Agonistaktiviteten ble bestemt ved sekvensielt å infusere økende konsentrasjoner av medisin fremstilt i Krebs-løsningen i løpet av 30 minutter. Størrelsen på hver respons ble målt og uttrykt som prosentandel inhibisjon i forhold til den elektrisk induserte kontraktile respons. Potensialverdiene for β-adrenoceptoragonistene ble uttrykt i absolutte verdier (konsentrasjon som var nødvendig for å fremkalle en 50% inhibition, EC₅₀).

Bestemmelse av inntredenen av virkningen

Tiden for å oppnå en 50 % inntreden av virkningen (T₅₀-inntreden) er definert som tiden som forløper fra administrasjonen av en medikamentagonist til 50 % oppnåelse av den maksimale respons ved en EC₅₀-medikamentkonsentrasjon.

Tiden for å oppnå maksimal inntreden av virkningen (T_{max}) er definert som tiden som forløper fra administrasjonen av en medikamentagonist til oppnåelse av 100 % av den maksimale respons ved en EC₅₀-medikamentkonsentrasjon.

Bestemmelse av opphøret av virkningen

Tiden til 50% opphør av virkningen er definert som tiden som går fra slutten av medikamentadministrasjonen til oppnåelsen av 50% relaksasjonshelbredelse.

I det samme eksperiment ble opphøret av virkningen også uttrykt som prosentandelen av helbredelse oppnådd 8h etter medikamentadministrasjonen.

Eksemplifiserte forbindelser ifølge denne oppfinnelse som ble testet i denne undersøkelse, viser EC₅₀-verdier på mindre enn 10 nM med mer enn 500 minutter som tiden for 50 % helbredelse.

TEST D

Histamin-indusert bronkospasme i marsvin ved bevissthet

Testforbindelser og produkter

Testforbindelsene ble oppløst i destillert vann. Noen av dem må oppløses ved å anvende 10 % polyetylenglykol 300. Histamin-HCl ble levert av Sigma (code H 7250) og oppløst i destillert vann.

Eksperimentell prosedyre

Marsvin av hannkjønn (325-450g) ble levert av Harlan (Nederland) og holdt ved en konstant temperatur av 22±2 °C, fuktighet 40-70% med 10 sykluser av romluft per time. De ble belyst med kunstig lys i 12 timers sykluser (fra kl. 07.00 til 19.00). Minst 5 dagers akklimatiseringsperiode ble gitt før dyrene ble dosert med testforbindelser. Dyrene fikk faste i 18 timer før eksperimentet; de fikk vann *ad libitum*.

Fem dyr per sesjon ble plassert i en metakrylatkasse (47x27x27 cm) som ble koblet til en ultrasonisk forstøver (Devilbiss Ultraneb 2000, Somerset, PA, USA). Testforbindelsene (β₂-adrenerge agonister) ble administrert ved hjelp av aerosol i 30 sekunder ved konsentrasjoner mellom 0,1 og 1000 µg/ml. Enten 5 eller 180 min etter administrasjonen av testforbindelser ble 250 µg/ml av histamin forstøvet i 30 s for å indusere en bronkospasme. Dyrene ble iaktatt i 5 minutter etter histaminadministrasjonen, og tiden som gikk fra administrasjon til den første bronkospasme ble registrert.

Bestemmelse av aktivitet, virkningsvarighet og beregninger

For hver behandling og dosering ble prosentandelen av forsinkelsen av bronkospasme beregnet ved å anvende følgende formel: % forsinkelse av bronkospasme = $[(t' - t) / (t_{\max} - t)] \times 100$, hvor $t_{\max}$ = maksimal observasjonstid (5 min), t = forløpt

tid til første bronkospasme i dyrene i kontrollgruppen, og t' = forløpt tid til første bronkospasme i forbindelsebehandlede dyr. EC_{50} ble definert som konsentrasjonsdosen som forårsaker en 50 % forsinkelse av bronkospasme. EC_{50} ble beregnet i forbindelser administrert 5 minutter eller 180 min før histamindoseringen og ble kalt EC_{50} ved 5 min henholdsvis EC_{50} ved 180 min.

Virkningsvarigheten av testforbindelsene ble bestemt ved forholdet EC_{50} 5 min/ EC_{50} 180 min. Forbindelsene som oppviste et forhold EC_{50} 5 min/ EC_{50} 180 min under 100 ble ansett å være langtidsvirkende.

Eksemplifiserte forbindelser ifølge denne oppfinnelse viser lang virkningsvarighet.

10 TEST E

Acetylcholin-indusert bronkokonstriksjon i marsvin

Testforbindelser og produkter

Testforbindelsene ble oppløst i destillert vann. Noen av dem måtte oppløses ved å anvende maksimalt 10 % polyetylenglykol 300. Acetylcholin-HCl ble levert av Sigma (code A 6625) og oppløst i saltløsning.

Eksperimentell prosedyre

Marsvin av hannkjønn (450-600g) ble levert av Harlan (Netdrland) og holdt ved en konstant temperatur av 22 ± 2 °C, fuktighet 40-70% med 10 sykluser av romluft per time. De ble belyst med kunstig lys i 12 timers sykluser (fra kl. 7.00 til 19.00).

Minst 5 dagers akklimeringstid ble gitt før dyrene ble dosert med testforbindelser. Dyrene fikk faste i 18 timer før eksperimentet; de fikk vann *ad libitum*.

Marsvinene ble utsatt for en aerosol av en testforbindelse eller vehikkel. Disse aerosoler ble generert fra vandige løsninger ved å anvende en Devilbiss forstøver (Model Ultraneb 2000, Somerset, PA, SA). En blanding av gasser ($CO_2=5$ %, $O_2=21$ %, $N_2=74$ %) fikk strømme gjennom forstøveren ved 3 l/minutt. Denne forstøver ble koblet til en metakrylatkasse (17x17x25 cm) hvor dyrene ble plassert enkeltvis per sesjon. Hvert marsvin forble i kassen sammenlagt 10 minutter. Aerosolene ble generert ved 0 og 5 minutter i 60 sekunder hver (tilnærmelsesvis 5 ml løsning ble forstøvet).

Aerosolkonsentrasjoner mellom 0,1 og 300 µg/ml av forbindelsene ble administrert.

De bronkobeskyttende virkninger av testforbindelsene ble evaluert én time eller 24 timer etter doseringen med et Mumed PR 800-system.

Bestemmelse av bronkobeskyttende virkning og beregninger

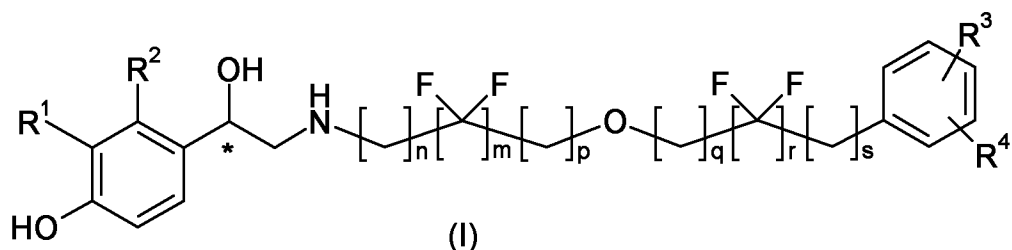
- Marsvinene ble bedøvet med en intramuskulær injeksjon av ketamin (43,75 mg/kg), xylazin (83,5 mg/kg) og acepromazin (1,05 mg/kg) ved et volum av 1 ml/kg. Etter at operasjonsstedet var barbert, ble et 2-3 cm midtlinjesnitt i halsen gjort. Halsblodåren ble isolert og kanylert med et polyetylenkateter (Portex Ld.) for å muliggjøre en intravenøs bolus av acetylcholin (10 og 30 µg/kg iv) ved 4 minutters intervaller. Halsarterien ble kanylert, og blodtrykket ble målt ved hjelp av en Bentley Tracer-transduser. Trakea ble dissekert og kanylert med et teflonrør og koblet til en pneumotakograf Fleisch for å måle luftstømmen. Dyrne ble ventilert ved å anvende en Ugo Basile-pumpe, med et volum av 10 ml/kg ved en hastighet av 60 åndedrag/min. Det transpulmonare trykk ble målt med en spiserørskanyle (Venocath-14, Venisystems) koblet til en Celesco-transduser. Straks kanyleringene var fullstendige, gjorde et Mumeds pulmonart datastyrt måleprogram det mulig å innsamle pulmonare verdier. Basislinjeverdier var innenfor området 0,3-0,9 ml/cm H₂O for elastisk ettergivenhet og innfor området 0,1-0,199 cm H₂O/ml per sekund for lungemotstand (R_L).
- Den bronkobeskyttende virkning av inhalerte forbindelser ble bestemt som den konsentrasjon av testforbindelse som bevirker 50 % inhibisjon av bronkokonstriksjonen (EC_{50}) indusert av acetylcholin ved 30 µg/kg iv

Bestemmelse av virkningsvarighet

Eksemplifiserte forbindelser ifølge denne oppfinnelse viser lang virkningsvarighet.

Patentkrav

1. Forbindelse med formel (I):



hvor:

- R¹ er en gruppe valgt fra $-CH_2OH$, $-NHC(O)H$ og
 - 5 • R² er et hydrogenatom; eller
 - R¹ sammen med R² danner gruppen $-NH-C(O)-CH=CH-$, hvori nitrogenatomet er bundet til karbonatomet i fenylingen som holder R¹, og karbonatomet er bundet til karbonatomet i fenylingen som holder R²
 - 10 • R³ er valgt fra hydrogen og halogenatomer eller grupper valgt fra $-SO-R^5$, $-SO_2-R^5$, $-NH-CO-NH_2$, $-CO-NH_2$, hydantoino, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoksy og $-SO_2NR^5R^6$
 - R⁴ er valgt fra hydrogenatomer, halogenatomer og C₁₋₄alkylgrupper
 - R⁵ er en C₁₋₄alkylgruppe eller C₃₋₈cykloalkyl
 - R⁶ er uafhængig valgt fra hydrogenatomer og C₁₋₄alkylgrupper
 - n, p og q er uafhængig 0, 1, 2, 3 eller 4
 - 15 • m og s er uafhængig 0, 1, 2 eller 3
 - r er 0, 1 eller 2
- med det forbehold at:
- minst én av m og r ikke er 0
 - summen $n+m+p+q+r+s$ er 7, 8, 9, 10, 11, 12 eller 13
 - 20 • summen $q+r+s$ er 2, 3, 4, 5 eller 6

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller stereoisomer derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvori minst én av m og r er 1.

3. Forbindelse ifølge krav 2, hvori summen $m+r$ er 1.
4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori summen $n+m+p+q+r+s$ er 8, 9 eller 10.
5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori summen $q+r+s$ er 2, 3 eller 4.
6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori s er et helt tall valgt fra 0 og 1.
7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori summen $n+p$ er 4, 5 eller 6.
10. 8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori summen $q+s$ er 1, 2, 3 eller 4.
9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori R^3 er et hydrogenatom, halogenatom eller en metylgruppe.
10. Forbindelse ifølge krav 9, hvori R^3 er et klor- eller fluoratom.
15. 11. Forbindelse ifølge krav 9, hvori R^3 er en metylgruppe.
12. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori R^4 er et hydrogenatom.
13. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori R^4 er et kloratom.
20. 14. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori m og s er lik 0, r og q er lik 1, summen av n og p er lik 6, og R^5 og R^6 er begge hydrogenatomer
15. Forbindelse valgt fra gruppen bestående av:

(*R,S*)-4-(2-{[6-(2,2-Difluor-4-fenylbutoxy)heksyl]amino}-1-hydrokso-etyl)-2-(hydroksymetyl)fenol

- (*R,S*)-4-(2-{[6-(2,2-Difluor-2-fenyletoksy)heksyl]amino}-1-hidroksy-etyl)-2-(hidroksymetyl)fenol
- (*R,S*)-4-(2-{[4,4-Difluor-6-(4-fenylbutoksy)heksyl]amino}-1-hidroksy-etyl)-2-(hidroksymetyl)fenol
- 5 (*R,S*)-4-(2-{[6-(4,4-Difluor-4-fenylbutoksy)heksyl]amino}-1-hidroksy-etyl)-2-(hidroksymetyl)fenol
- (*R,S*)-5-(2-{[6-(2,2-Difluor-2-fenyletoksy)heksyl]amino}-1-hidroksy-etyl)-8-hidroksykinolin-2(1*H*)-on
- (*R,S*)-4-[2-({6-[2,2-Difluor-2-(3-metylfenyl)etoksy]heksyl}amino)-1-hidroksyetyl]-2-
- 10 (hidroksymetyl)fenol
- 4-((*1R*)-2-{[6-(2,2-Difluor-2-fenyletoksy)heksyl]amino}-1-hidroksyetyl)-2-(hidroksymetyl)fenol
- (*R,S*)-2-(Hidroksymetyl)-4-(1-hidroksy-2-{[4,4,5,5-tetrafluor-6-(3-fenylpropoksy)heksyl]amino}etyl)fenol
- 15 (*R,S*)-[5-(2-{[6-(2,2-Difluor-2-fenyletoksy)heksyl]amino}-1-hidroksy-etyl)-2-hidroksyfenyl]formamid
- (*R,S*)-4-[2-({6-[2-(3-Bromfenyl)-2,2-difluoretoksy]heksyl}amino)-1-hidroksyetyl]-2-(hidroksymetyl)fenol
- (*R,S*)-*N*-[3-(1,1-Difluor-2-{[6-({2-hidroksy-2-[4-hidroksy-3-(hidroksymetyl)fenyl]-etyl}amino)heksyl]oksy}etyl)fenyl]urea
- 20 3-[3-(1,1-difluor-2-{[6-({2-hidroksy-2-[4-hidroksy-3-(hidroksymetyl)fenyl]etyl}-amino)heksyl]oksy}etyl)fenyl]imidazolidin-2,4-dion
- (*R,S*)-4-[2-({6-[2,2-difluor-2-(3-metoksyfenyl)etoksy]heksyl}amino)-1-hidroksyetyl]-2-(hidroksymetyl)fenol
- 25 5-((*1R*)-2-{[6-(2,2-difluor-2-fenyletoksy)heksyl]amino}-1-hidroksyetyl)-8-hidroksykinolin-2(1*H*)-on
- 4-((*1R*)-2-{[4,4-Difluor-6-(4-fenylbutoksy)heksyl]amino}-1-hidroksy-etyl)-2-(hidroksymetyl)fenol
- (*R,S*)-4-(2-{[6-(3,3-Difluor-3-fenylpropoksy)heksyl]amino}-1-hidroksyetyl)-2-
- 30 (hidroksymetyl)fenol
- (*R*)-4-(2-{[6-(2,2-Difluor-2-fenyletoksy)-4,4-difluorheksyl]amino}-1-hidroksyetyl)-2-(hidroksymetyl)fenol

(*R,S*)-4-(2-{[6-(2,2-difluor-3-fenylpropoksy)heksyl]amino}-1-hydrokso etyl)-2-(hydroksymetyl)fenol, hydroklorid

og farmasøytisk akseptable salter og solvater derav.

16. Forbindelse ifølge ethvert av kravene 1 til 15 for anvendelse ved behandling av det menneskelige eller animalske legeme.

17. Farmasøytisk sammensetning omfattende en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

18. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 17, hvori sammensetningen videre omfatter en terapeutisk effektiv mengde av ett eller flere andre terapeutiske midler.

19. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 18, hvori det andre terapeutiske middel er et kortikosteroid, et anticholinergisk middel eller en PDE4-inhibitor

20. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 19, hvori sammensetningen er formulert for administrasjon ved inhalering.

21. Kombinasjon omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15 og ett eller flere andre terapeutiske midler.

22. Kombinasjon ifølge krav 21, hvori det andre terapeutiske middel er et kortikosteroid, et anticholinergisk middel eller en PDE4-inhibitor.

23. Anvendelse av en forbindelse ifølge ethvert av kravene 1 til 15 for fremstilling av et medikament til behandling av en sykdom eller tilstand forbundet med β_2 -adrenerg reseptoraktivitet i et pattedyr.

24. Anvendelse ifølge krav 23, hvori sykdommen eller tilstanden er valgt fra gruppen bestående av pulmonar sykdom, for tidlige veer, glaukom, nevrologiske forstyrrelser, hjerteforstyrrelser og inflammasjon.

25. Anvendelse ifølge krav 24, hvori den pulmonare sygdom er astma eller kronisk obstruktiv pulmonar sygdom.