



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 311977

(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 D 401/06, 401/14, 413/14,
A 61 K 31/445

Patentstyret

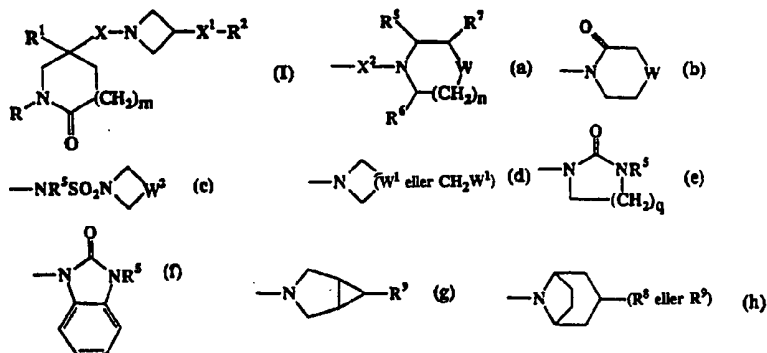
(21) Søknadsnr	19970566	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1995.07.29, PCT/EP95/03054
(22) Inng. dag	1997.02.07	(85) Videreføringssdag	1997.02.07
(24) Løpedag	1995.07.29	(30) Prioritet	1994.08.09, GB, 9416084
(41) Alm. tilgj.	1997.02.07		1994.09.06, GB, 9417898
(45) Meddelt dato	2002.02.25		

(71) Patenthaver	Pfizer Research and Development Co NV/SA, International Financial Services Centre, La Touche House, Dublin 1, IE
(72) Oppfinner	Alexander Roderick MacKenzie, Sandwich, Kent, England, GB Allan Patrick Marchington, Sandwich, Kent, England, GB Sandra Dora Meadows, Sandwich, Kent, England, GB Donald Stuart Middleton, Sandwich, Kent, England, GB
(74) Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, 0306 Oslo

(54) Benevnelse (Azetidin-1-ylalkyl) laktamer som tachykinin-antagonister

(56) Anførte publikasjoner EP A1 512901

(57) Sammendrag



Foreliggende oppfinnelse frembringer forbindelser med formel (I) og de farmasøytisk akseptable salter derav, hvor R betyr C₃-C₇-cykloalkyl, aryl eller C₁-C₆-alkyl, hvor C₁-C₆-alkylet valgfritt kan være substituert med fluor, -COOH, -COO(C₁-C₄-alkyl), C₃-C₇-cykloalkyl, adamantyl, aryl eller het¹, og C₃-C₇-cykloalkylet valgfritt kan være substituert med 1 eller 2 substituenten som hver uavhengig utvelges fra C₁-C₄-alkyl, C₃-C₇-cykloalkyl, C₁-C₄-alkoksy, hydroksy, fluor, fluor-(C₁-C₄)alkyl og fluor(C₁-C₄)alkoksy; R¹ betyr fenyl, naftyl, tienyl, benzotienyl eller indolyl som hver valgfritt kan være substituert med 1 eller 2 substi-

tuenters som hver uavhengig utvelges fra C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoksy, halogen og trifluormetyl; R² betyr -CO₂H, -CONR³R⁴, -CONR⁵(C₃-C₇-cykloalkyl), -NR⁵(C₂-C₅-alkanoyl), -NR³R⁴, -NR⁵CONR⁵R⁶, (C₃-C₇-cykloalkyl-C₁-C₄-alkyl)R⁵N-, (C₃-C₇-cykloalkyl-C₁-C₄-alkyl)₂N-,

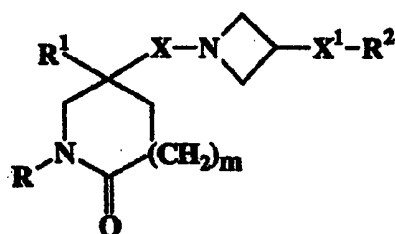
-NR⁵COCF₃, -NR⁵SO₂CF₃, -NR⁵(SO₂-C₁-C₄-alkyl), -NR⁵SO₂NR⁵R⁶, -NR⁵(SO₂-aryl), -N(aryl)(SO₂-C₁-C₄-alkyl), -OR⁵, -O(C₃-C₇-cykloalkyl), -SO₂NR⁵R⁶, het³ eller en gruppe med formel: (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) eller (h); X betyr C₁-C₄-alkylen; X¹ betyr en direkte binding eller C₁-C₆-alkylen; X² betyr en direkte binding, CO, SO₂ eller NR⁵CO; og m betyr 0, 1 eller 2; sammen med mellomprodukter som anvendes ved fremstilling av slike derivater, sammensetninger som inneholder slike derivater samt anvendelse av slike derivater som tachykininantagonister.

Foreliggende oppfinnelse vedrører laktamer, med formel I, eller farmasøytisk akseptable salter derav, som angitt i krav 1-6. Nærmere bestemt vedrører oppfinnelsen azetidiny-lalkyllaktamderivater, mellomprodukter, som angitt i krav 11, som anvendes ved deres fremstilling, sammensetninger som inneholder dem samt deres anvendelse, som angitt i kravene, henholdsvis kravene 7 og 8-10.

Foreliggende azetidiny-lalkyllaktamderivater er antagonister for tachykininer, bl.a. NKA, NKB og substans P, som virker på human neurokinin-1- (NK_1), neurokinin-2- (NK_2) eller neurokinin-3- (NK_3) receptor eller på en kombinasjon derav. Derivatene er derfor nyttige ved forebyggelse eller behandling av inflammatoriske sykdommer, så som artritt, psoriasis, asthma eller inflammatorisk tarmsykdom, lidelser i det sentrale nervesystem (CNS), så som angst, depresjon, demens eller psykose, gastrointestinale (GI) lidelser, så som funksjonell tarmsykdom, irritabel tarm-syndrom, gastro-øsofageal refluks, fecesinkontinens, kolitt eller Crohns sykdom, lidelser i urogenitalorganene, så som inkontinens, hyperrefleksi eller cystitt, pulmonære lidelser, så som kronisk obstruktiv luftveissykdom, allergier, så som eksem, kontaktdermatitt eller rhinitt, hypersensitivitetslidelser, så som neslefeber, vasospastiske sykdommer, så som angina eller Reynauds sykdom, fibroserende eller kollagene sykdommer, så som skleroderma eller eosinofil fasciitt, reflukserende sympatetiske dystrofier, så som skulder-hånd-syndromet, avhengighetssykdommer, så som alkoholisme, stressrelaterte somatiske lidelser, perifere neuropatier, så som diabetisk neuropati, neuralgi, kausalgi, smerteful neuropati, forbrenning, herpetisk neuralgi eller post-herpetisk neuralgi, neuropatologiske lidelser, så som Alzheimers sykdom eller multippel sklerose, sykdommer forbundet med immunstyrking eller immunsuppresjon, så som systemisk lupus erythematosus, rheumatiske sykdommer, så som fibrositis eller emesis, hoste, akutte eller kroniske smerter eller migrene.

- Foreliggende derivater er spesielt sterke og selektive antagonist mot tachykininer, bl.a. NKA, NKB og substans P, og innvirker på human NK₂-receptor. De er spesielt nyttige ved behandling eller forebyggelse av inflammatoriske sykdommer, så som artritt, psoriasis, asthma eller inflammatorisk tarmsykdom, lidelser i det sentrale nervesystem (CNS), så som angst, depresjon, demens eller psykose, gastrointestinale (GI) lidelser, så som funksjonell tarmsykdom, irritabel tarm-syndrom, gastroøsofageal refluks, fecesinkontinens, kolitt eller Crohns sykdom, lidelser i urogenitalorganene, så som inkontinens eller cystitt, pulmonære lidelser, så som kronisk obstruktiv luftveissykdom, allergier, så som eksem, kontaktdermatitt eller rhinitt, hypersensitivitetslidelser, så som neslefeber, perifere neuropatier, så som diabetisk neuropati, neuralgi, kausalgi, smertefull neuropati, forbrenning, herpetisk neuralgi eller post-herpetisk neuralgi, hoste eller akutte eller kroniske smerter.
- Fra EP 512 901 A1 er kjent beslektede forbindelser, men atskiller seg fra de nye forbindelser med den etterfølgende formel (I) ved gruppen -X¹-R² på azetidinylingen.

Foreliggende oppfinnelse frembringer forbindelser med formel:



(I)

og de farmasøytisk akseptable salter derav, hvor

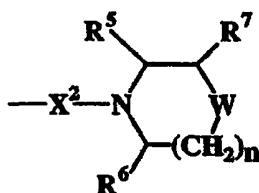
R betyr eller C₁-C₆-alkyl, substituert med C₃-C₇-cykloalkyl,

og aryl, nevnte C₃-C₇-cykloalkylet kan valgfritt være substituert med 1 C₁-C₄-alkyl.

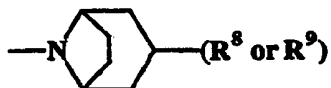
R¹ er fenyl, substituert med 2 haloatomer.

5

R² er en gruppe med formel:



10 eller

15 R⁵ og R⁶ er hver H.

R⁷ er H.

R⁸ er hydroksy.

20

X betyr C₁-C₄-alkylen;

X¹ betyr en direkte binding;

25 X² betyr en direkte binding, eller CO når W er metylen;

W betyr metylen, O, S(O)_p, eller NSO₂(C₁-alkyl),

m betyr 1;

30

n betyr 1;

p betyr 2;

"aryl" som anvendes i definisjonen av R betyr fenyl;

5

I definisjonene ovenfor betyr begrepet "halogen" fluor, klor, brom eller jod, og alkyl-, alkylen- og alkoksygrupper som inneholder tre eller flere karbonatomer samt alkanoyl-grupper som inneholder fire eller flere karbonatomer, kan
10 være rettkjedede eller forgrenede.

R betyr foretrukket syklopropylmetyl, syklobutylmetyl, syklopentylmetyl, sykloheksylmetyl, 2-metylcykloheksylmetyl, 2-cyklopropyletyl, 1-cykloheksyletyl, 2-cykloheksyletyl, sykloheptylmetyl, benzyl.
15

R betyr mest foretrukket syklopropylmetyl, 2-cyklopropyletyl, sykloheksylmetyl, sykloheptylmetyl eller
20 benzyl.

R¹ betyr fortrinnsvis fenyl som valgfritt kan være substituert med 1 eller 2 halogensubstituenten.

25 R¹ betyr mer foretrukket fenyl som valgfritt kan være substituert med 1 eller 2 substituenten som hver uavhengig utvelges fra fluor og klor.

R¹ betyr enda mer foretrukket fenyl, 3,4-difluorfenyl, 3-klorfenyl, 4-klorfenyl eller 3,4-diklorfenyl.
30

R¹ betyr mest foretrukket 3,4-difluorfenyl, 4-klorfenyl eller 3,4-diklorfenyl.

35 R² betyr mest foretrukket morfolino, 4-metansulfonyl-piperazin-1-yl.

X betyr fortrinnsvis etylen eller propylen.

X betyr mest foretrukket etylen.

De farmasøytisk akseptable salter av forbindelsene med
5 formel (I) omfatter syreaddisjons- og basesaltene derav.

Egnede syreaddisjonssalter dannes fra syrer som danner
ikke-toksiske salter, og eksempler er hydroklorid-, hydro-
bromid-, hydrojodid-, sulfat-, hydrogensulfat-, nitrat-,
10 fosfat-, hydrogenfosfat-, acetat-, maleat-, fumarat-,
laktat-, tartrat-, citrat-, glukonat-, suksinat-, benzoat-,
metansulfonat-, benzensulfonat- og p-toluensulfonatsaltene.

Egnede basesalter dannes fra baser som danner ikke-toksiske
15 salter, og eksempler er aluminium-, kalsium-, litium-,
magnesium-, kalium-, natrium-, zink- og dietanolamin-
saltene.

For en oversikt over egnede salter, jfr. Berge et al., J.
20 Pharm Sci., 66, 1-19 (1977).

En forbindelse med formel (I) kan inneholde et eller flere
asymmetriske karbonatomer, og kan derfor forekomme i to
eller flere stereoisomere former. Foreliggende oppfinnelse
25 omfatter de enkelte stereoisomerer av forbindelsene med
formel (I) samt blandinger derav.

Separasjon av diastereoisomerene kan utføres ved konvensjo-
nelle teknikker, f.eks. ved fraksjonell krystallisasjon,
30 kromatografi eller HPLC av en stereoisomer blanding av en
forbindelse med formel (I) eller et egnet salt eller deri-
vat derav. En enkelt enantiomer av en forbindelse med
formel (I) kan også fremstilles fra et tilsvarende optisk
rent mellomprodukt eller ved optisk spaltning, så som ved
35 HPLC av det tilsvarende racemat under anvendelse av en
egnet kiral støtte eller ved fraksjonell krystallisasjon av
de diastereoisomere salter som dannes ved omsetning av det
tilsvarende racemat med en egnet optisk aktiv syre eller

base.

De foretrukne forbindelser med formel (I) og salter derav, hvor X betyr $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, har (S)-stereokjemi i bindingspunktet mellom X- og R^1 -gruppene og laktamringen.

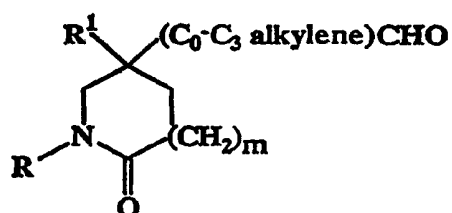
Foretrukne eksempler på en forbindelse med formel (I), er slike hvor:

- 10 i R betyr syklopropylmetyl, R^1 betyr 3,4-diklorfenyl, R^2 betyr morfolino, X betyr $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, X^1 betyr en direkte binding, og m betyr 1;
- ii R betyr 2-syklopropyletyl, R^1 betyr 3,4-diklorfenyl, 15 R^2 betyr morfolino, X betyr $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, X^1 betyr en direkte binding, og m betyr 1;
- iii R betyr 2-syklopropyletyl, R^1 betyr 3,4-diklorfenyl, R^2 betyr 4-metansulfonylpiperazin-1-yl, X betyr - 20 CH_2CH_2- , X^1 betyr en direkte binding, og m betyr 1;

eller hvilken som helst slik forbindelse med (S)-stereokjemi i bindingspunktet mellom X- og R^1 -gruppene og laktamringen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av hvilken 25 som helst av disse forbindelser.

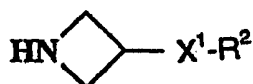
Forbindelsene med formel (I) som frembringes ifølge oppfinnelsen, kan fremstilles ved de følgende fremgangsmåter:

- 30 1) De forbindelser med formel (I), hvor X betyr $(\text{C}_0\text{-C}_3\text{-alkylen})\text{CH}_2-$, hvis metylengruppe er forbundet med azetidinnitrogenatomet, og R, R^1 , R^2 , X^1 og m har betydningene som ble angitt ovenfor for en forbindelse med formel (I), kan fremstilles ved reduktiv aminering idet man som utgangsstoffer anvender en forbindelse med formel: 35



(II)

5 hvor R, R¹ og m har betydningene som ble angitt ovenfor for en forbindelse med formel (I), og en forbindelse med formel:



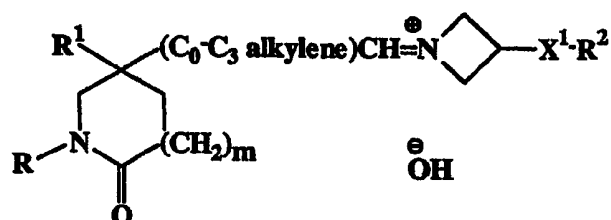
(III)

10

eller et syreaddisjonssalt derav, hvor R² og X¹ har betydningene som ble angitt ovenfor for en forbindelse med formel (I). Omsetningen utføres fortrinnsvis i nærvær av en egnet syre, f.eks. eddiksyre.

15

Reaksjonen fremskrider via en innledende dannelse av et iminiumsalt-mellomprodukt med formel:



(IIIA)

20

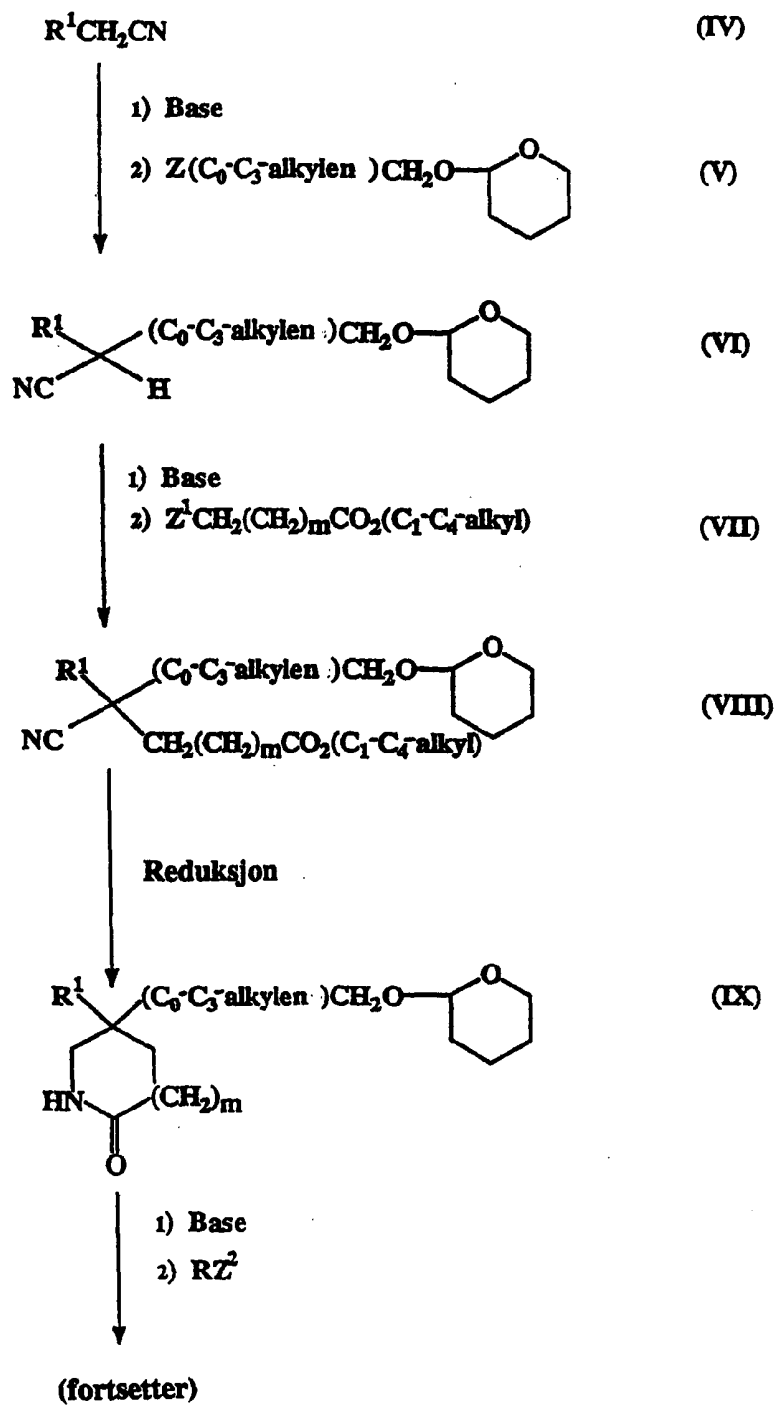
som kan være stabilt og isolerbart. Omsetningen utføres fortrinnsvis uten å isolere mellomproduktet med formel (IIIA), i hvilket tilfelle dette reduseres *in situ* for å gi en forbindelse med formel (I).

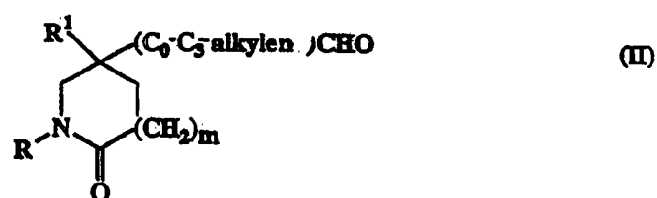
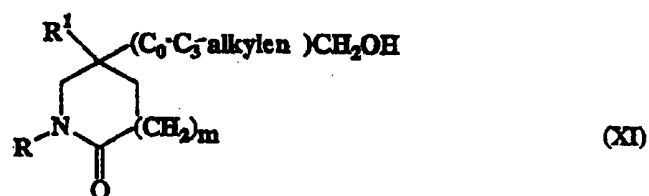
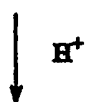
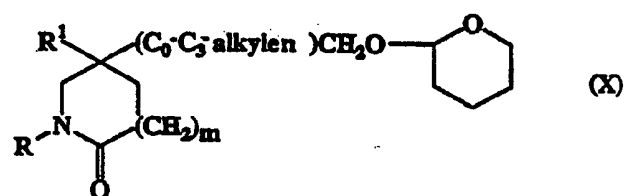
25

I en typisk prosedyre, omsettes et aldehyd med formel (II) først med et azetidin med formel (III) i et egnet løsningsmiddel, f.eks. tetrahydrofuran, og blandingen behandles
5 deretter med et egnet reduksjonsmiddel, f.eks. natrium-triacetoksyborhydrid eller natriumcyanoborhydrid, i nærvær av en egnet syre, f.eks. eddiksyre, for å gi det ønskede produkt. Når det anvendes et syreaddisjonssalt av et azetidin med formel (III) som utgangsstoff, da kan en egnet
10 syremottaker, f.eks. trietylamin, tilsettes før tilsetningen av reduksjonsmiddel.

Omsetningen utføres vanligvis ved værelsestemperatur.

15 Aldehyd-utgangsstoffene med formel (II) kan fremstilles ved fremgangsmåten som vises i Skjema I:

SKJEMA I

SKJEMA I (forts.)

hvor R, R¹ og m har betydningene som ble angitt ovenfor for en forbindelse med formel (I), og Z, Z¹ og Z² hver betyr en egnet avgående gruppe, f.eks. klor, brom, jod, metan-sulfonyloksy, p-toluensulfonyloksy eller trifluormetyl-sulfonyloksy.

I en typisk fremgangsmåte, deprotoneres et arylmetylnitril med formel (IV) først under anvendelse av en egnet base, f.eks. natriumhydrid, og alkyleres deretter *in situ* med et alkyleringsmiddel med formel (V), hvor Z fortrinnsvis betyr brom. Omsetningen utføres vanligvis i et egnet løsningsmiddel, f.eks. tetrahydrofuran, ved ca. 0°C for deprotoneringen og ved ca. værelsestemperatur for alkyleringen. Omsetningen kan også utføres under faseoverføringsbetingelser under anvendelse av en egnet base, f.eks. natriumhydroksyd, en egnet faseoverføringskatalysator, f.eks. tetra-n-butylammoniumklorid, og et egnet løsningsmiddel, f.eks. cykloheksan, n-pentan eller toluen.

Acetonitrilderivatet med formel (VI) som fremstilles, deprotoneres deretter først under anvendelse av en egnet base, f.eks. litiumdiisopropylamid, og alkyleres deretter *in situ* med en forbindelse med formel (VII), hvor Z¹ fortrinnsvis betyr brom. Omsetningen utføres vanligvis i et egnet løsningsmiddel, f.eks. tetrahydrofuran, ved ca. -70°C og varmes til ca. værelsestemperatur for å fullføre reaksjonen. Tetra-n-butylammoniumjodid kan valgfritt tilsettes etter tilsetningen av forbindelsen med formel (VII), for å øke reaksjonshastigheten.

Den fremstilte forbindelse med formel (VIII) reduseres og cycliseres deretter til et laktam med formel (IX) under egnede betingelser, f.eks. under anvendelse av Raney-nikkel under en hydrogenatmosfære ved atmosfæretrykk og værelsestemperatur under anvendelse av ammoniakketanol som løsningsmiddel.

Laktamet med formel (IX) deprotoneres deretter først under

anvendelse av en egnet base, f.eks. natriumhydrid, og alkyleres deretter *in situ* med en forbindelse med formel RZ^2 , hvor Z^2 fortrinnsvis betyr brom, metansulfonyloksy eller p-toluensulfonyloksy. Omsetningen utføres vanligvis i
 5 et egnet løsningsmiddel, f.eks. dimetylformamid, og ved ca. værelsestemperatur.

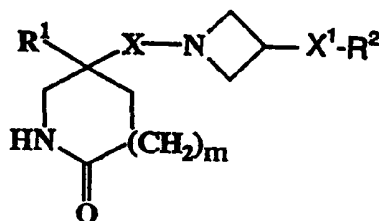
Det fremstilte laktam med formel (X) behandles deretter med en mettet løsning av hydrogenklorid i en egnet C_1 - C_4 -alko-
 10 hol, f.eks. metanol, ved ca. værelsestemperatur for å fjerne tetrahydropyranbeskyttelsesgruppen. Avbeskyttelsen kan også utføres under anvendelse av en egnet ionutbytte-
 harpiks, f.eks. "Amberlyst 15", i et egnet løsningsmiddel, f.eks. metanol.

15

Den fremstilte alkohol med formel (XI) oksyderes til et aldehyd med formel (II) under egnede betingelser, f.eks. under Swerns oksydasjonsbetingelser (oksalylchlorid, di-
 metylsulfoksyd og trietylamin under anvendelse av diklor-
 20 metan som løsningsmiddel).

Azetidin-utgangsstoffene med formel (III) kan fremstilles på vanlig måte.

25 2) Forbindelsene med formel (I), hvor X , X^1 , R , R^1 , R^2 og m har betydningene som ble angitt ovenfor for en forbindelse med formel (I), kan fremstilles ved alkylering av en N-deprotonert form av en forbindelse med formel:



30

(XII)

hvor X , X^1 , R^1 , R^2 og m har betydningene som ble nevnt

ovenfor for en forbindelse med formel (I), med en forbindelse med formel:



5

hvor R har betydningene som ble nevnt ovenfor for denne fremgangsmåte, og Z^2 er en egnet avgående gruppe, f.eks. klor, brom, jod, metansulfonyloksy, p-toluensulfonyloksy eller trifluormetylsulfonyloksy.

10

I en typisk fremgangsmåte deprotoneres en forbindelse med formel (XII) først med en egnet base, f.eks. natriumhydrid, og alkyleres deretter *in situ* med en forbindelse med formel RZ^2 , hvor Z^2 fortrinnsvis betyr klor, brom eller metansulfonyloksy. Omsetningen utføres vanligvis i et egnet løsningsmiddel, f.eks. dimetylformamid, ved fra værelsestemperatur til 50°C.

15

20

Alternativt kan omsetningen utføres ved å omsette utgangsstoffene med formel (XII) og RZ^2 sammen i nærvær av en egnet base, f.eks. kaliumhydroksyd, og i et egnet løsningsmiddel, f.eks. dimetylsulfoksyd, ved ca. værelsestemperatur. Når det anvendes en forbindelse med formel RZ^2 , hvor Z^2 betyr klor, kan det også tilsettes kaliumjodid for å øke reaksjonshastigheten.

25

30

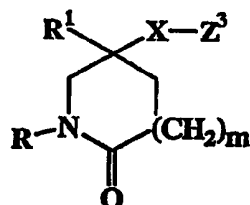
Utgangsstoffene med formel (XII) kan fremstilles ved konvensjonelle fremgangsmåter, så som ved tilpasning av fremgangsmåten som ble beskrevet i Metode (1) og Skjema I (f.eks. ved utelating av N-alkyleringstrinnet for å danne forbindelser med formel (X)).

35

Utgangsstoffene med formel RZ^2 kan fremstilles ved konvensjonelle metoder.

3) Alle forbindelser med formel (I), hvor X, X^1 , R, R^1 , R^2 og m har betydningene som ble angitt ovenfor for en forbindelse med formel (I), kan fremstilles ved omsetning av en

forbindelse med formel:

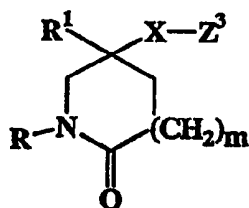


(XIII)

5

hvor X, R, R¹ og m har betydningene som ble angitt ovenfor for en forbindelse med formel (I), og Z³ betyr en egnet avgående gruppe, f.eks. klor, brom, jod, metansulfonyloksy, trifluormetansulfonyloksy eller p-toluensulfonyloksy, med en forbindelse med formel:

10



(III)

15

hvor R² har betydningen som ble angitt ovenfor for en forbindelse med formel (I).

I en typisk fremgangsmåte omsettes en forbindelse med formel (XIII), hvor Z³ fortrinnsvis betyr metansulfonyloksy, med en forbindelse med formel (III) i nærvær av en egnet syremottaker, f.eks. trietylamin eller kaliumkarbonat eller en kombinasjon derav, i et egnet løsningsmiddel, f.eks. acetonitril, og ved ca. tilbakeløpstemperaturen for løsningsmidlet.

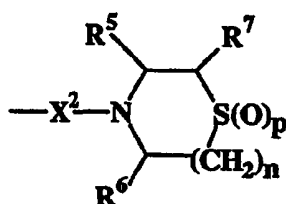
25

Forbindelsen med formel (III) kan fremstilles *in situ* fra et syreaddisjonssalt derav under anvendelse av et molart overskudd syremottaker.

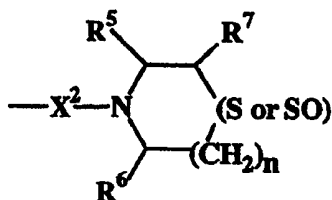
Utgangsstoffene med formel (XIII) kan fremstilles ved konvensjonelle fremgangsmåter, så som ved funksjonell hydrok-

- 5 hvor Z^3 betyr metansulfonyloksy, ved omsetning av en alkohol med formel (XI) med metansulfonylchlorid i nærvær av en egnet syremottaker, så som trietylamin.

- 6) Forbindelsene med formel (I), hvor R^2 betyr en gruppe
10 med formel:



- 15 hvor p betyr 1 eller 2, W^2 betyr $-CH_2S(O)_pCH_2-$ eller $-CH_2CH_2S(O)_pCH_2-$ og X , X^1 , X^2 , R , R^1 , R^5 , R^6 , R^7 , m og n har betydningene som ble angitt ovenfor for en forbindelse med formel (I), kan fremstilles ved oksydasjon av en forbindelse med formel (I), hvor R^2 betyr en gruppe med formel:



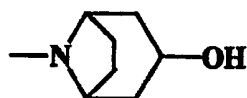
20

- som passende, hvor og X , X^1 , X^2 , R , R^1 , R^5 , R^6 , R^7 , m og n har betydningene som ble angitt ovenfor for en forbindelse med formel (I). Oksydasjonen utføres med minst 1 molar
25 ekvivalent av et egnet oksydasjonsmiddel når man omdanner et sulfoksyd til et sulfon, med minst 2 molare ekvivalenter av et egnet oksydasjonsmiddel når man omdanner et sulfid

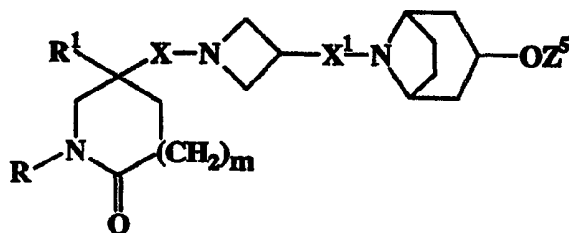
til et sulfon.

Egnede oksydasjonsmidler og betingelser er med denne hensikt vandig hydrogenperoksydløsning under basiske betingelser (f.eks. i nærvær av kaliumkarbonat, acetonitril og under anvendelse av metanol som løsningsmiddel) eller m-klorperbenzosyre i et egnet løsningsmiddel, f.eks. diklormetan.

- 7) Forbindelsene med formel (I), hvor R^2 betyr en gruppe med formel:



- og X , X^1 , R , R^1 og m har betydningene som ble angitt ovenfor for en forbindelse med formel (I), kan fremstilles ved avbeskyttelse av en forbindelse med formel:



20

(XV)

- hvor Z^5 betyr en egnet beskyttelsesgruppe, f.eks. acetyl (dvs. en forbindelse med formel (I), hvor R^8 betyr acetyloksy) eller tetrahydropyran-2-yl, og X , X^1 , R , R^1 og m har betydningene som ble angitt ovenfor for en forbindelse med formel (I).

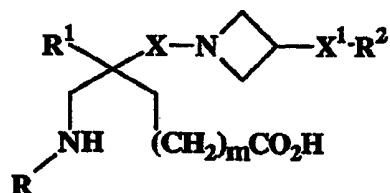
- Egnede beskyttelsesgrupper som kan anvendes i denne Metode, sammen med fremgangsmåter ved avbeskyttelse, er velkjent for en fagperson, jfr. f.eks. Greene et al., "Protective

Groups in Organic Synthesis", 2. utg., 1991, Wiley-Inter-science.

I en typisk fremgangsmåte hvor Z^5 betyr acetyl, kan av-
 beskyttelsen utføres under anvendelse av en vandig alkohol-
 løsning i en egnet sterk base, f.eks. natriumhydroksyd.
 Omsetningen utføres vanligvis i vandig metanol ved ca.
 værelsestemperatur.

Utgangsstoffene med formel (XV) kan fremstilles ved konven-
 sjonelle metoder, så som ved tilpasning av Metodene som er
 beskrevet heri for fremstilling av forbindelsene med formel
 (I).

8) Forbindelsene med formel (I), hvor X, X^1 , R, R^1 , R^2 og
 m har betydningene som ble angitt ovenfor for en forbindel-
 se med formel (I), kan fremstilles ved intramolekylær
 dehydrering av en forbindelse med formel:



(XVI)

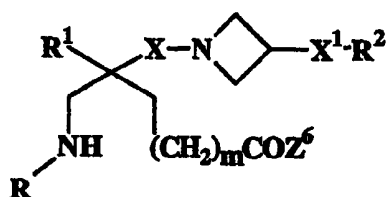
hvor X, X^1 , R, R^1 , R^2 og m har betydningene som ble angitt
 ovenfor for denne Metode.

I en typisk fremgangsmåte utføres dehydreringen under Dean-
 Stark-betingelser i et egnet løsningsmiddel, f.eks. toluen,
 og i nærvær av en egnet syre, f.eks. p-toluensulfonsyre.
 Alternativt kan dehydreringen utføres ved å omrøre en
 løsning av en forbindelse med formel (XVI) i et egnet
 løsningsmiddel, f.eks. diklormetan, i nærvær av kiselgel.

Utgangsstoffene med formel (XVI) kan fremstilles ved kon-

vensjonelle fremgangsmåter.

- 9) Forbindelsene med formel (I), hvor X, X¹, R, R¹, R² og m har betydningene som ble angitt ovenfor for en forbindelse med formel (I), kan fremstilles ved cyclisering av en forbindelse med formel:



(XVII)

10

hvor X, X¹, R, R¹, R² og m har betydningene som ble angitt ovenfor for denne Metode, og Z⁶ betyr en egnet avgående gruppe, f.eks. C₁-C₄-alkoksy, benzyloksy, imidazol-1-yl eller benzotriazol-1-yloksy.

15

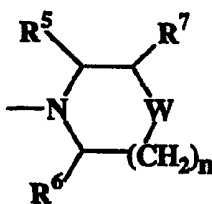
I typiske fremgangsmåter:

- i når Z⁶ betyr C₁-C₄-alkoksy eller benzyloksy, oppvarmes en løsning av en forbindelse med formel (XVII) i et egnet løsningsmiddel, f.eks. metanol eller etanol, til ca. tilbakeløpstemperaturen for løsningsmidlet;
- ii når Z⁶ betyr imidazolyl-1-yl, erholdes en forbindelse med formel (XVII) ved å omsette en forbindelse med formel (XVI) med 1,1'-karbonyldiimidazol i et egnet løsningsmiddel, f.eks. diklormetan, og *in situ*-cyclisasjon av imidazolidmellomproduktet gir det ønskede produkt; og
- iii når Z⁶ betyr benzotriazol-1-yloksy, erholdes en forbindelse med formel (XVII) *in situ* ved å omsette en forbindelse med formel (XVI) med 1-hydroksybenzotriazol i nærvær av et egnet dehydreringsmiddel, f.eks.

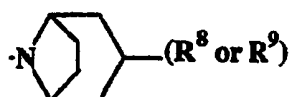
30

1,3-dicykloheksylkarbodiimid, i et egnet løsningsmiddel, f.eks. diklormetan, og *in situ*-cyklisasjon gir det ønskede produkt.

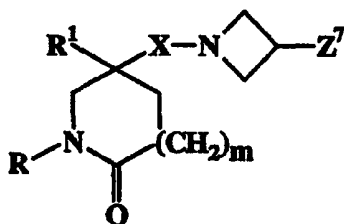
- 5 Utgangsstoffene med formel (XVII) kan fremstilles ved konvensjonelle fremgangsmåter, så som fra en forbindelse med formel (XVI), og eksempler på dette er beskrevet ovenfor.
- 10 10) Forbindelsene med formel (I), hvor X^1 betyr en direkte binding, og R^2 betyr en gruppe med formel:



15 eller

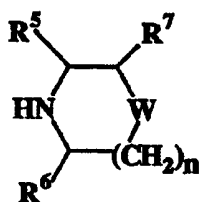


- og X , W , W^1 , R , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , m og n har betydningene som ble angitt ovenfor for en forbindelse med formel (I), kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel:



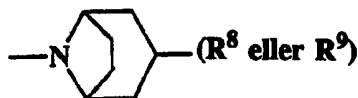
(XVIII)

hvor X, R, R¹ og m har betydningene som ble angitt ovenfor
for en forbindelse med formel (I), og Z⁷ betyr en egnet
avgående gruppe, f.eks. metansulfonyloksy eller p-toluen-
5 sulfonyloksy, med en forbindelse med formel:



eller

10



hvor W, W¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ og n har betydningene
som ble angitt ovenfor for en forbindelse med formel (I).

15

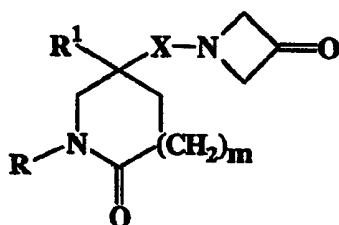
I en typisk fremgangsmåte utføres omsetningen under anven-
delse av et overskudd amin i et egnet løsningsmiddel,
f.eks. acetonitril eller diklormetan, ved tilbakeløpstempe-
raturen for løsningsmidlet. Alternativt kan man tilsette en
20 ytterligere egnet syremottaker, f.eks. kaliumkarbonat, til
reaksjonsblandingen.

Utgangsaminene kan fremstilles ved konvensjonelle metoder.

25 Utgangsstoffene med formel (XVIII) kan også fremstilles ved
konvensjonelle metoder, så som reduktiv aminering idet man
som utgangsstoffer anvender en forbindelse med formel (II)
og ammoniakk for å fremstille det tilsvarende primære amin,
omsetning av aminet med epiklorhydrin eller 1,3-diklor-
30 propan-2-ol for å fremstille det tilsvarende azetidin-3-ol-

derivat, etterfulgt av innbyrdes omdannelse av funksjonelle hydroksygrupper for å gi en forbindelse med formel (XVIII).

11) Forbindelsene med formel (I), hvor X, X¹, R, R¹, R² og
5 m har betydningene som ble angitt ovenfor for Metode (10), kan fremstilles ved reduktiv aminering idet man som utgangsstoff anvender en forbindelse med formel:

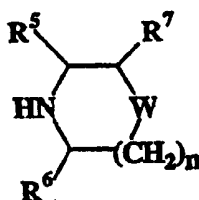


10

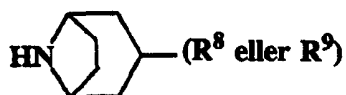
(XIX)

hvor X, R, R¹ og m har betydningene som ble angitt ovenfor for en forbindelse med formel (I), og en forbindelse med formel:

15



eller



20

som passende, eller et syreaddisjonssalt derav, hvor W, W¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ og n har betydningene som ble angitt ovenfor for en forbindelse med formel (I). Omsetningen utføres med fordel i nærvær av en egnet syre, f.eks. eddiksyre.

25

En vanlig fremgangsmåte som kan følges, beskrives i Metode (1).

- 5 Når det anvendes et primært amin, fremskrir omsetningen via et iminmellomprodukt. Når det anvendes et sekundært imin, fremskrir omsetningen via et iminiumsaltmellomprodukt (jfr. en forbindelse med formel (IIIA)). Både iminene og iminiumsaltene kan være stabile og isolerbare. Omsetningen utføres
10 med fordel uten isolasjon av imin- eller iminiumsaltmellomproduktet, i hvilket tilfelle det reduseres *in situ* for å gi en forbindelse med formel (I).

- Utgangsstoffene med formel (XIX) kan fremstilles ved oksy-
15 dasjon av de tilsvarende azetidin-3-olderivater (fremstillingen beskrives under fremstillingen av utgangsstoffer for Metode (10)) under konvensjonelle betingelser, f.eks. under anvendelse av pyridiniumklorkromat eller tetrapropylammoniumperrutenat som oksydasjonsmiddel.

20

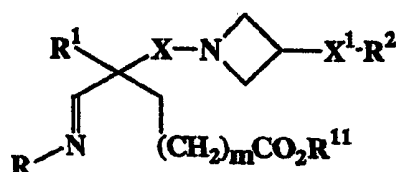
- 12) Forbindelsene med formel (I), hvor R^2 betyr morfolino og X, X^1 , R, R^1 og m har betydningene som ble angitt ovenfor for en forbindelse med formel (I), kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel (I), hvor R^2 betyr
25 $-NH_2$, og X, X^1 , R, R^1 og m har betydningene som ble angitt ovenfor for en forbindelse med formel (I), med bis(2-kloretyl)eter.

- I en typisk fremgangsmåte omsettes en forbindelse med
30 formel (I), hvor R^2 betyr $-NH_2$, med bis(2-kloretyl)eter i nærvær av en egnet syremottaker, f.eks. trietylamin, i et egnet løsningsmiddel, f.eks. diklormetan.

- Enkelte utgangsaminderivater, f.eks. 3-aminoazetidinderivater, kan fremstilles ved å omsette en forbindelse med
35 formel (XVIII), hvor Z^7 betyr en egnet avgående gruppe, f.eks. metansulfonyloksy, med et egnet azid, f.eks. natriumazid eller trimetylsilylazid, for å gi det tilsvarende 3-

azidoazetidinderivat, etterfulgt av en reduksjon derav, f.eks. under anvendelse av natriumborhydrid, for å gi det ønskede 3-aminoazetidinderivat (jfr. også Metode (10)).

- 5 13) De forbindelser med formel (I), hvor X, X¹, R, R¹, R² og m har betydningene som ble angitt ovenfor for en forbindelse med formel (I), kan fremstilles ved reduktiv cyclisering av en forbindelse med formel:

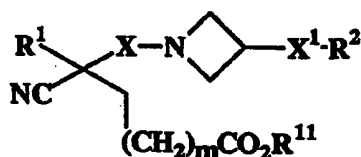


10

(XX)

- hvor X, X¹, R, R¹, R² og m har betydningene som ble angitt ovenfor for denne fremgangsmåte, og R¹¹ betyr en egnet esterdannende gruppe, f.eks. C₁-C₄-alkyl, fortrinnsvis metyl eller etyl, eller benzyl.
- 15

- I en typisk fremgangsmåte dannes først en forbindelse med formel (XX) *in situ* ved å omsette en forbindelse med formel:
- 20



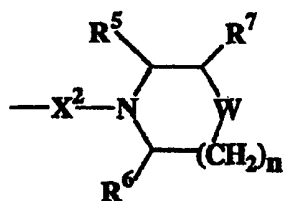
(XXI)

- hvor X, X¹, R¹, R², R¹¹ og m har betydningene som ble angitt ovenfor for en forbindelse med formel (XX), med en forbindelse med formel RNH₂, hvor R har betydningen som ble angitt ovenfor for denne fremgangsmåte, og deretter forenkles den reduktive cyclisering ved nærvær av et egnet reduksjonsmiddel, f.eks. Raney-nikkel. Omsetningen utføres
- 25

i et egnet løsningsmiddel, f.eks. metanol eller etanol, under en hydrogenatmosfære.

Utgangsstoffene med formel (XXI) kan fremstilles på konvensjonell måte.

14) Enkelte forbindelser med formel (I) kan fremstilles ved derivatisering av enkelte aminer med formel (I). F.eks. kan en forbindelse med formel (I), hvor R^2 betyr



hvor W betyr NH eller CHNHR^5 , og X, X^1 , X^2 , R, R^1 , R^5 , R^6 , R^7 , m og n har betydningene som ble angitt ovenfor for en forbindelse med formel (I), omdannes til

(a) en forbindelse med formel (I), hvor W betyr $\text{NSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl})$, som passende, hvor R^5 og R^6 har betydningene som ble angitt ovenfor for en forbindelse med formel (I), ved omsetning med et $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkansulfonylchlorid}$ eller -bromid, et $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkansulfonanhydrid}$ eller en forbindelse med formel:

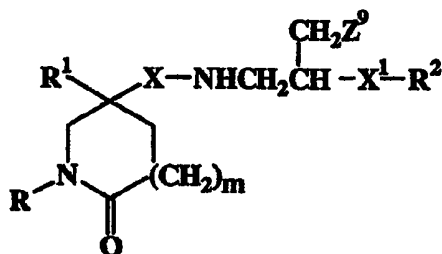
$\text{R}^5\text{R}^6\text{NSO}_2(\text{Cl eller Br})$, som passende, valgfritt i nærvær av en egnet syremottaker, f.eks. trietylamin.

Omsetningen utføres vanligvis i et egnet organisk løsningsmiddel, f.eks. diklormetan, ved fra 0°C til værelsestemperatur;

Det anvendes konvensjonelle betingelser, så som betingelserne som ble beskrevet for Metode (1). Imin- eller iminium-

ne som ble beskrevet for Metode (1). Imin- eller iminium-saltmellomproduktet som dannes, kan igjen være stabilt eller isolerbart. Omsetningen utføres fortrinnsvis uten isolasjon av dette mellomprodukt, i hvilket tilfelle det reduseres *in situ* for å gi en forbindelse med formel (I).

15) Alle forbindelser med formel (I) kan fremstilles ved intramolekylær cyclisering av en forbindelse med formel:

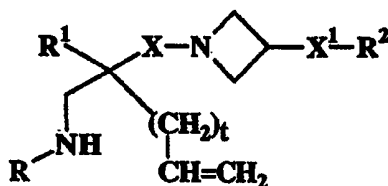


(XXIII)

hvor X, X¹, R, R¹, R² og m har betydningene som ble angitt ovenfor for en forbindelse med formel (I), og Z⁹ betyr en egnet avgående gruppe, f.eks. halogen (fortrinnsvis klor eller brom), metansulfonyloksy eller p-toluensulfonyloksy, valgfritt i nærvær av en egnet syremottaker, f.eks. tri-etylamin.

20 Omsetningen utføres vanligvis i et egnet løsningsmiddel, f.eks. diklormetan.

16) Alle forbindelser med formel (I), kan fremstilles ved katalysert karbonyltilsetningscyclisering av en forbindelse med formel:



(XXIV)

hvor t betyr 0 eller 1, og X , X^1 , R , R^1 og R^2 har betydningene som ble angitt ovenfor for en forbindelse med formel (I).

- 5 Omsetningen utføres vanligvis under en kullmonoksydatmosfære under anvendelse av en egnet katalysator, f.eks. tetrakistriphenylfosfinpalladium(0), en egnet base, f.eks. trietylamin, og i et egnet organisk løsningsmiddel, f.eks. tetrahydrofuran, ved ca. værelsestemperatur.

10

Alle ovennevnte omsetninger og fremstillingen av nye utgangsstoffer som ble anvendt i de foregående metoder, er vanlige, og de egnede reagenser og reaksjonsbetingelser for deres utførelse eller fremstilling samt fremgangsmåter ved
15 isolering av de ønskede produkter, vil være velkjent for personer med kunnskaper innen faget under henvisning til litteraturen og Eksempelene og Preparatene nedenfor.

20

Et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjons- eller basesalt av en forbindelse med formel (I) kan enkelt fremstilles ved å blande sammen løsninger av en forbindelse med formel (I) og den ønskede syre eller base, som passende. Saltet kan felles fra løsningen og samles ved filtrering, eller det kan isoleres ved inndamping av løsningsmidlet.

25

Affiniteten av forbindelsene med formel (I) og deres salter for human NK_1 -receptor kan testes *in vitro* ved å teste deres evne til å hemme bindingen av [^3H]-substans P til membraner som er preparert fra human IM9-cellelinje som
30 uttrykker human NK_1 -receptor under anvendelse av en modifikasjon av den fremgangsmåte som beskrives i McLean, S. et al., J. Pharm. Exp. Ther., 267, 472-479 (1993), hvor det ble anvendt hele celler.

35

Affiniteten av forbindelsene med formel (I) og deres salter for human NK_2 -receptor kan testes *in vitro* ved å teste deres evne til å konkurrere med [^3H]- eller [^{125}I]NKA (neurokinin A) om å bindes til membraner som fremstilles fra

eggstokkceller fra kinesisk hamster, som uttrykker den klonede humane NK₂-receptor. I denne fremgangsmåte prepareres vaskede eggstokkceller fra kinesisk hamster som beskrevet for foregående fremgangsmåte, hvor det ble anvendt IM9-celler istedenfor. Membranene inkuberes (90 minutter, 25°C) med [¹²⁵I]NKA og med forskjellige konsentrasjoner av testforbindelsen. Det ble påvist en ikke-spesifikk binding i nærvær av 10 µM NKA.

- 10 NK₂-receptorantagonistaktiviteten av forbindelsene med formel (I) kan testes *in vitro* ved å teste deres evne til å antagonisere de kontraktile virkninger av den selektive NK₂-receptoragonist [β Ala⁸]NKA₍₄₋₁₀₎ i pulmonararterie fra kanin, under anvendelse av fremgangsmåten til Patacchini og Maggi, Eur. J. Pharmacol., 236, 31-37 (1993).

- Forbindelsene med formel (I) og deres salter kan testes for NK₂-receptorantagonistaktivitet *in vivo* ved å teste deres evne til å hemme bronchokonstriksjon som induseres med [β Ala⁸]NKA₍₄₋₁₀₎ i bedøvet marsvin, under anvendelse av fremgangsmåten som beskrives av Murai et al., J. Pharm. Exp. Ther., 262, 403-408 (1992) eller Metcalfe et al., Br. J. Pharmacol., 112, 563P (1994).

- 25 Forbindelsene med formel (I) og deres salter kan testes for NK₃-receptorantagonistaktivitet *in vitro* ved å teste deres evne til å antagonisere de kontraktile virkninger av den selektive NK₃-receptoragonist senktid i ileum fra marsvin, under anvendelse av fremgangsmåten til Maggi et al., Br. J. Pharmacol., 101, 996-1000 (1990).

- For anvendelse på mennsker kan forbindelsene med formel (I) og deres salter administreres for seg selv, men vil vanligvis administreres i en blanding med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærerstoff som utvelges med hensyn til den påtenkte administrasjonsrute og standard farmasøytisk praksis. De kan f.eks. administreres oralt, også sublingualt, i form av tabletter som inneholder ekssi-

pienser, så som stivelse eller melkesukker, eller i kapsler eller lignende, enten for seg selv eller blandet med ekspienser, eller i form av eliksirer, løsninger eller suspensjoner som inneholder aroma- eller fargestoffer. De kan
5 injiseres parenteralt, f.eks. intravenøst, intramuskulært eller subkutant. For parenteral administrasjon anvendes de enklest i form av en steril vandig løsning som kan inneholde andre substanser, f.eks. tilstrekkelig salt eller glukose for å gjøre løsningen isotonisk med blod.

10

For oral og parenteral administrasjon til humane pasienter vil den daglige doseringsmengde av forbindelsene med formel (I) og deres salter være fra 0,001 til 20, fortrinnsvis fra 0,01 til 20, mer foretrukket fra 0,5 til 5, og mest fore-
15 trukket fra 1 til 2, mg/kg (i en enkelt eller i flere oppdelte doser). Således vil tabletter eller kapsler av forbindelsene inneholde fra 0,1 til 500, fortrinnsvis fra 50 til 200, mg aktiv forbindelse for å administreres enkeltvis eller 2 eller flere av gangen, som passelig. Legen
20 vil i hvert tilfelle bestemme den faktiske dosering som vil være mest egnet for den enkelte pasient, og denne vil variere ifølge alderen, vekten og responsen av den aktuelle pasient. De ovennevnte doseringsmengder er eksempler på det gjennomsnittlige tilfelle; det kan naturligvis forekomme
25 enkelte tilfeller hvor høyere eller lavere doser er påkrevet, og disse ligger innen rammen for oppfinnelsen.

Alternativt kan forbindelsene med formel (I) administreres ved inhalasjon eller i form av et suppositorium eller
30 pessar, eller de kan påføres topisk i form av en losjon, en løsning, en krem, en salve eller et pudder. En alternativ transdermal administrasjon kan utføres ved hjelp av et hudplaster. De kan f.eks. innlemmes i en krem som består av en vandig emulsjon av polyetylenglykoler eller flytende
35 parafin; eller de kan innlemmes, i en konsentrasjon mellom 1 og 10%, i en salve som består av voks eller parafinoljebase sammen med de nødvendige stabilisatorer og konserveringsmidler.

Det bør noteres at henvisning til behandling omfatter forebyggelse samt mildning av fastslåtte sykdomssymptomer.

5 Oppfinnelsen frembringer således ytterligere:

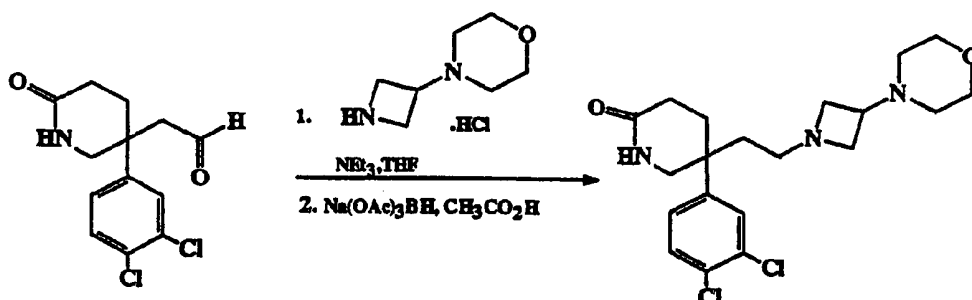
- i en farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav sammen med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærerstoff;
- 10 ii en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en sammensetning derav, for anvendelse som et legemiddel;
- 15 iii anvendelse av en forbindelse med formel (I) eller av et farmasøytisk akseptabelt salt eller en sammensetning derav ved fremstilling av et legemiddel for behandling av en sykdom for å fremkalle en antagonistvirkning på et tachykinin som innvirker på human NK₁-, NK₂- eller NK₃-receptor, eller en kombinasjon derav;
- 20 iv anvendelse ifølge punkt (iii), hvor sykdommen er en inflammatorisk sykdom, så som artritt, psoriasis, astma eller inflammatorisk tarmsykdom, en lidelse i det sentrale nervesystem (CNS), så som angst, depresjon, demens eller psykose, en gastrointestinal (GI) lidelse, så som funksjonell tarmsykdom, irritabel tarm-
- 25 syndrom, gastroøsofageal refluks, fecesinkontinens, kolitt eller Crohns sykdom, en lidelse i urogenitalorganene, så som inkontinens, hyperrefleksi eller cystitt, en pulmonær lidelse, så som kronisk obstruktiv
- 30 luftveisykdom, en allergi, så som eksem, kontaktdermatitt eller rhinitt, en hypersensitivitetslidelse, så som neslefeber, en perifer neuropati, så som diabetisk neuropati, neuralgi, kausalgi, smertefull neuropati, forbrenning, herpetisk neuralgi eller post-herpetisk
- 35 neuralgi, hoste eller akutte eller kroniske smerter;
- v en forbindelse med formel (II), (XII), eller (XV).

De følgende eksempler illustrerer fremstillingen av forbin-

delsene med formel (I).

(Referanse-) EKSEMPEL 1

- 5 5-(3,4-Diklorfenyl)-5-(2-[3-morfolinoazetidin-1-yl]etyl)-
2(1H)-piperidon

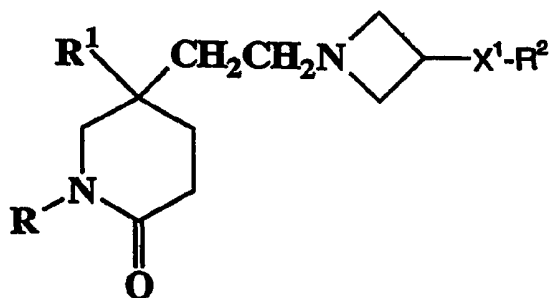


- 10 Til en løsning av aldehydet (jfr. Preparat 6) (150 mg; 0,52
 mmol) og 3-morfolinoazetidinhydroklorid (jfr. Preparat 56)
 (103 mg; 1,1 mol. ekv.) i tetrahydrofuran (7,5 ml) under
 nitrogen ble det tilsatt trietylamin (0,08 ml; 1,1 mol.
 ekv.). Etter 1 time ble det tilsatt natriumtriacetoksybor-
 15 hydrid (171 mg; 1,5 mol. ekv.), umiddelbart etterfulgt av
 iseddik (0,03 ml), og blandingen ble omrørt i 2 timer. Vann
 (1 ml) ble deretter tilsatt, etterfulgt av mettet vandig
 natriumbikarbonatløsning (10 ml), blandingen ble ekstrahert
 med diklormetan (3 x 20 ml), og de sammenslåtte organiske
 20 sjikt ble tørket over magnesiumsulfat. Løsningen ble fil-
 trert, løsningsmidlet ble fjernet fra filtratet under
 redusert trykk, og residuet ble først kromatografert på
 kiselgel under eluering med en løsningsmiddelgradient av
 metanol:etylacetat (1:9 til 1:4 vol/vol) for å fjerne
 25 større urenheter og deretter igjen kromatografert under
 anvendelse av kiselgel og under eluering med metanol:di-
 klormetan (1:9 vol/vol) for å gi tittelforbindelsen (78
 mg). TLC R_f = 0,27 (kiselgel, metanol:diklormetan 1:9
 vol/vol). LRMS m/z = 411 (m+1)⁺. Funnet: C 57,57; H 6,76; N
 30 9,78. C₂₀H₂₇Cl₂N₃O₂ · 0,05 CH₂Cl₂ krever C 57,81; H 6,56; N
 10,09%.

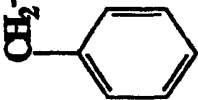
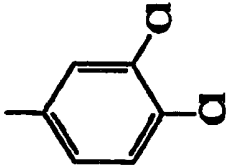
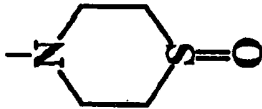
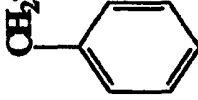
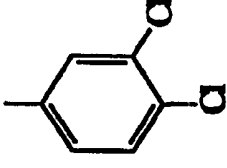
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,60-1,70$ (m, 1H); $1,80-1,85$ (m, 1H);
2,00-2,40 (m, 10H); 2,65-2,75 (m, 2H); 2,85-2,90 (m, 1H);
3,35-3,40 (m, 3H); 3,65-3,75 (m, 5H); 6,20 (s, br, 1H);
5 7,15-7,50 (m, 3H) ppm.

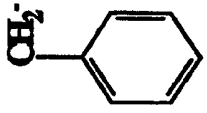
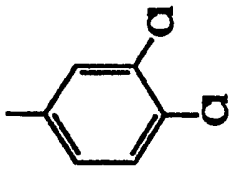
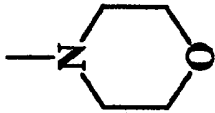
EKSEMPLENE 2 TIL 59

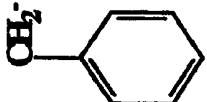
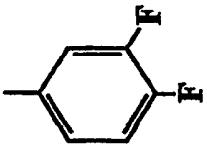
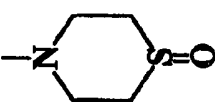
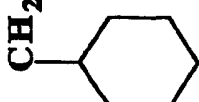
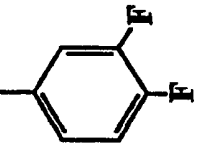
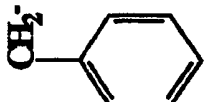
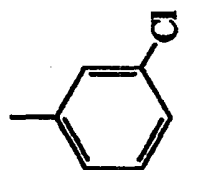
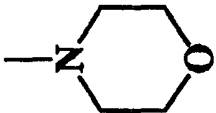
Forbindelsene i de følgende tabellerte Eksempler, med den
10 generelle formel:



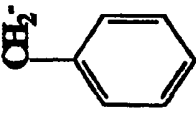
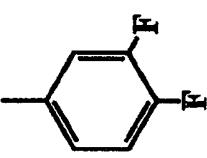
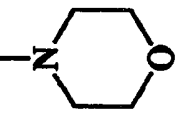
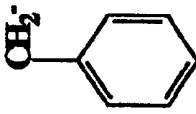
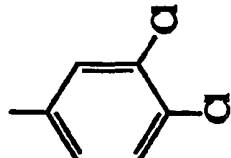
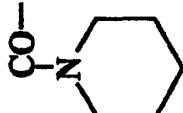
ble fremstilt ved en lignende fremgangsmåte som beskrevet i
15 Eksempel 1, under anvendelse av det egnede aldehyd (jfr.
Preparatene 39 til 43, 137 til 140 og 187 til 191) og
azetidin (jfr. preparatene 56, 61, 65, 66, 67, 70, 77 til
80, 82, 84, 85, 87, 89, 107 til 118, 121, 134, 154, 180 og
181) som utgangsstoffer.

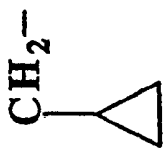
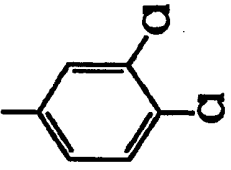
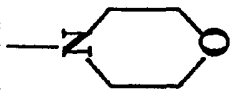
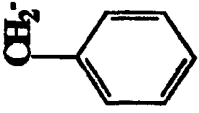
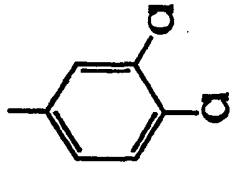
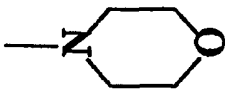
Eks. nr.	R	R ¹	-x ¹ -R ²	m.p.	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
3 ^{1,2}				-	534 (m+1) ⁺	Funnet: C, 57.91; H, 5.77; N, 7.58. C ₂₇ H ₃₃ N ₃ Cl ₂ S _{0.37} CH ₂ Cl ₂ krever C, 58.05; H, 6.01, N, 7.42%. ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.1-1.3 (m, 1H), 1.4-1.8 (m, 1H), 1.9-2.3 (m, 5H), 2.4-2.6 (m, 5H), 2.6-2.7 (m, 6H), 2.7-2.9 (m, 1H), 2.9-3.1 (m, 1H), 3.2-3.4 (m, 2H), 3.4-3.6 (m, 1H), 4.4 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.3-7.4 (m, 6H) ppm.
4				-	551 (m+1) ⁺	Funnet: C, 54.96; H, 5.72; N, 6.96. C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₂ S _{0.63} CH ₂ Cl ₂ krever C, 54.96; H, 5.72, N, 6.96%. ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.4-1.8 (m, 3H), 1.9-2.2 (m, 5H), 2.4-2.55 (m, 1H), 2.6 (q, 2H), 2.7-2.8 (m, 4H), 3.0-3.1 (m, 5H), 3.2-3.4 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 1H), 4.4 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.3-7.5 (m, 6H) ppm.

Eks. nr.	R	R ¹	-x ¹ -R ²	m.p.	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
13				-	-	Funnet: C, 64.31; H, 6.86; N, 8.15. $C_{27}H_{33}N_3Cl_2O_2$ krever C, 64.52; H, 6.62; N, 8.36%. ¹H-NMR (CDCl₃): δ=1.5-1.7 (m, 1H), 1.7-1.9 (m, 1H), 1.9-2.35 (m, 9H), 2.35-2.5 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 2H), 2.9 (t, 1H), 3.2 (d, 1H), 3.3-3.45 (m, 2H), 3.5 (d, 1H), 3.6-3.7 (m, 4H), 4.4 (d, 1H), 4.9 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.3-7.5 (m, 6H) ppm.

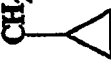
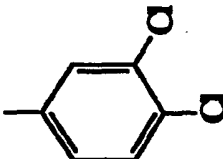
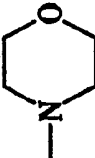
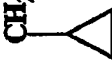
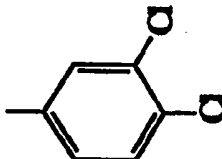
Eks. nr.	R	R ¹	-x ¹ -R ²	m.p.	LRMS m/z	Analys ¹ H-NMR
14				-	502 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.4-1.8 (m, 3H), 1.9-2.2 (m, 5H), 2.4-2.6 (m, 5H), 2.6-2.9 (m, 6H), 3.2-3.4 (m, 4H), 4.4 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 6.6-6.8 (m, 2H), 7.0 (Q, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H), ppm.
15 ¹				-	435 (m) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=0.9-1.1 (m, 3H), 1.2-1.4 (m, 4H), 1.7-1.9 (m, 8H), 2.1-2.35 (m, 9H), 2.6-2.8 (m, 2H), 2.8-3.0 (m, 1H), 3.1-3.2 (m, 1H), 3.3-3.45 (m, 4H), 3.7-3.9 (m, 4H), 6.9-7.1 (m, 3H) ppm.
18 ¹				-	468 (m+1) ⁺	Funnet: C, 66.66; H, 7.30; N, 8.61. C ₂₇ H ₃₄ N ₃ ClO ₂ · H ₂ O krever C, 66.70; H, 7.50; N, 8.60%. ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.45-1.9 (m, 4H), 2.0-2.6 (m, 8H), 2.6-2.8 (m, 3H), 2.8-3.0 (m, 1 H), 3.5-3.8 (m, 5H), 4.5 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.1-7.5 (m, 7H) ppm.

Eks. nr.	R	R ¹	-x ¹ -R ²	m.p.	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
19 ¹					468 (m+1) ⁺	Funnet: C, 67.46; H, 7.47; N, 8.77. C₂₇H₃₄N₃ClO₂ · 0.66 H₂O krever C, 67.60; H, 7.40; N, 8.80%. ¹H-NMR (CDCl₃): δ=1.5-1.6 (m, 1H), 1.7-1.8 (m, 1H), 1.9-2.2 (m, 9H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 2H), 2.8-3.0 (m, 1H), 3.2-3.4 (m, 3H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 4H), 4.4 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.2 (d, 2H), 7.2-7.4 (m, 5H) ppm.
21 ¹					578 (m+1) ⁺	¹H-NMR (CDCl₃): δ= 1.45-1.8 (m, 2H), 1.9-2.15 (m, 5H), 2.3-2.5 (m, 5H), 2.6-2.95 (m, 6H), 3.2-3.35 (m, 7H), 3.5-3.6 (m, 1H), 4.4 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 6.8-7.4 (m, 8H) ppm.

Eks. nr.	R	R ¹	-x ¹ -R ²	m.p.	LRMS m/z	Analyses/ ¹ H-NMR
22				-	470 (m+1) ⁺	Funnet: C, 65.52; H, 6.89; N, 8.34. C₂₇H₃₃N₃F₂O₂. 0.38 CH₂Cl₂ krever C, 65.57; H, 6.78; N, 8.38%. ¹H-NMR (CDCl₃): δ=1.45-1.8 (m, 2H), 1.95-2.3 (m, 9H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 2H), 2.8-2.95 (m, 1H), 3.2-3.4 (m, 3H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.65-3.75 (m, 4H), 4.4 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 6.6-6.8 (m, 2H), 6.95-7.05 (m, 1H), 7.25-7.4 (m, 5H) ppm.
31 ¹				-	528 (m+1) ⁺	¹H-NMR (CDCl₃): δ=1.45-1.8 (m, 8H), 1.9-2.2 (m, 5H), 2.4-2.5 (m, 1H), 3.0-3.6 (m, 11H), 4.35 (d, 1H), 4.9 (d, 1H), 6.75 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.2-7.4 (m, 6H) ppm.

Eks. nr.	R	R ¹	-x ¹ -R ²	m.p.	LRMS m/z	Analysel/ ¹ H-NMR
33 ^{1,5,6}					466 (m) ⁺	Funnet C, 57.84; H, 6.47; N, 7.99. C ₂₄ H ₃₃ N ₃ Cl ₂ O ₂ , 0.5 CH ₂ Cl ₂ krever C, 57.82; H, 6.73; N, 8.25%. ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=0.2-0.4 (m, 2H), 0.5-0.7 (m, 2H), 1.0-1.15 (m, 1H), 1.6-1.8 (m, 1H), 1.8-1.95 (m, 1H), 1.95-2.4 (m, 1 OH), 2.75-2.9 (m, 2H), 2.9-3.1 (m, 1H), 3.2-3.25 (m, 1H), 3.4-3.55 (m, 4H), 3.6-3.8 (m, 5H), 7.15 (d, 1H), 7.4 (m, 2H) ppm.
34 ^{1,5,7}				-	508 (m) ⁺	Funnet: C, 62.57; H, 7.55; N, 8.53. C ₂₇ H ₃₉ Cl ₂ N ₃ O ₂ , CH ₂ Cl ₁ krever C, 62.96; H, 7.64; N, 8.13%. ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=0.9-1.1 (m, 2H), 1.1-1.3 (m, 3H), 1.5-2.9 (m, 9H), 1.9-2.4 (m, 10H), 2.6-2.8 (m, 2H), 2.85-3.0 (m, 1H), 3.1-3.2 (m, 1H), 3.3-3.6 (m, 4H), 3.6-3.8 (m, 4H), 7.1 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.4 (d, 1H) ppm.

Eks. nr.	R	R ¹	-x ¹ -R ²	m.p.	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
35 ^{1,5,8}				-	-	Funnet: C,63.67; H,6.90; N,8.35. C ₂₇ H ₃₃ Cl ₂ N ₃ O ₂ ·0.5 H ₂ O krever C,63.38; H,6.70; N,8.21 %. ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.6-1.8 (m, 1H), 1.95-2.3 (m, 10H), 2.35-2.5 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 2H), 2.8-2.95 (m, 1H), 3.2-3.35 (m, 3H), 3.45-3.6 (m, 1H), 3.6-3.7 (m, 4H), 4.4 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 7.2-7.4 (m, 7H) ppm.
43 ^{1,5,7,13}				-	543 (m) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 0.2-0.4 (m, 2H), 0.5-0.65 (m, 2H), 0.95-1.1 (m, 1 H), 1.65-1.9 (m, 3H), 1.95-2.25 (m, 4H), 2.3-2.45 (m, 5H), 2.6-2.8 (m, 5H), 2.9-3.0 (m, 1H), 3.05-3.3 (m, 5H), 3.3-3.5 (m, 4H), 3.75 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.35-7.4 (m, 2H) ppm.

Eks. nr.	R	R ¹	-x ¹ -R ²	m.p.	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
44 ^{1,5,7,15}				-	480 (m) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 0.0-0.2 (m, 2H), 0.4-0.5 (m, 2H), 0.6-0.75 (m, 1H), 1.45 (q, 2H), 1.55-1.7 (m, 1H), 1.75-1.9 (m, 1H), 1.9-2.4 (m, 10H), 2.65-2.8 (m, 2H), 2.85-3.0 (m, 1H), 3.2-3.45 (m, 4H), 3.45-3.8 (m, 6H), 7.05 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.4 (d, 1H) ppm.
45 ^{1,5,7,13}				-	560 (m+1) ⁺	Funnet: C, 54.63; H, 6.83; N, 9.99. C ₂₈ H ₃₈ N ₄ O ₃ Cl ₂ S, 0.25 CH ₂ Cl ₂ krever: C, 54.57; H, 6.72; N, 9.70%. ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 0.0-0.15 (m, 2H), 0.4-0.5 (m, 2H), 0.6-0.75 (m, 1H), 1.45 (q, 2H), 1.5-1.65 (m, 1H), 1.7-1.9 (m, 1H), 1.9-2.2 (m, 5H), 2.3-2.45 (m, 5H), 2.6-2.8 (m, 5H), 2.95 (t, 1H), 3.15-3.4 (m, 8H), 3.5-3.7 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.4 (d, 1H) ppm

Fotnoter

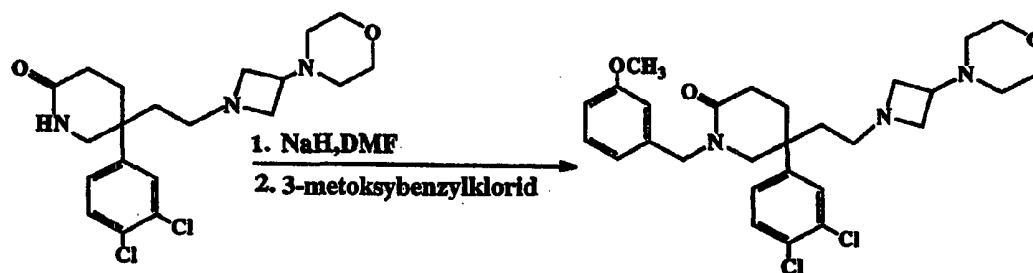
1. Det ble anvendt minst 2 mol. ekv. trietylamin.
2. Jfr. Eksempel 103 for en alternativ fremstilling.
- 5 3. Diklormetan ble anvendt i tillegg, som ko-løsningsmiddel for reaksjonen.
4. Utgangsstoffet 3-(1H-imidazol-1-yl)azetidindihydroklorid ble fremstilt ved behandling av 1-(t-butoksykarbonyl)-3-(1H-imidazol-1-yl)azetidin med hydrogenklorid i diklormetan ved fremgangsmåten som beskrives
10 i den internasjonale patentpublikasjon nr. WO93/19059.
5. (S)-enantiomeren ble fremstilt.
6. Ytterligere mengder azetidinutgangsstoff (ca. 1 mol. ekv.), trietylamin (ca. 2 mol. ekv.) og tetrahydrofuran, etterfulgt av natriumtriacetoksyborhydrid (ca.
15 1,5 mol. ekv.) og iseddik ble tilsatt senere for å fullføre reaksjonen.
Metanol/diklormetan ble anvendt som kolonneelueringsmiddel.
- 20 7. En gradienteluering ble utført under anvendelse av diklormetan, etterfulgt av diklormetan/metanol som kolonneelueringsmiddel.
8. En gradienteluering ble først utført under anvendelse av etylacetat etterfulgt av etylacetat/metanol som kolonneelueringsmiddel, og dette ble deretter endret til
25 diklormetan/metanol i senere trinn.
9. 3-(4-Aminosulfonylpiperazin-1-yl)azetidinbistrifluoracetat (jfr. Preparat 154) ble anvendt som utgangsstoff.
- 30 10. Det ubehandlede reaksjonsprodukt ble isolert i form av sitt trifluoracetatsalt ved kromatografi på kiselgel under eluering med diklormetan:metanol:0,880 vandig ammoniakkløsning (89:10:1 vol/vol/vol). Det rensede salt ble behandlet med 10% vandig kaliumkarbonatløsning, og det vandige sjikt ble ekstrahert flere
35 ganger med etylacetat. De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na₂SO₄) og inndampet under redusert trykk for å gi det ønskede produkt.

11. Isolert ved reversfasekromatografi under anvendelse av "MCl-gel" (en høyt porøs polystyrenpolymer CHP 20P [75-150 μm]) under anvendelse av metanol, etterfulgt av metanol:vann som elueringsmiddel.
- 5 12. (R)-enantiomeren ble fremstilt.
13. Ditrifluoracetatsaltet av azetidinutgangsstoffet ble anvendt.
14. Kun referanseeksempel.
15. Dihydrokloridsaltet av utgangszetidinet ble anvendt.
- 10 16. En gradienteluering ble utført under anvendelse av diklormetan:metanol etterfulgt av diklormetan:-metanol:konsentrert vandig ammoniakkløsning som elueringsmiddel.
17. $[\alpha]^{25} = +48,9^\circ$ ($c = 0,0009$ i metanol).

EKSEMPEL 60

5-(3,4-Diklorfenyl)-1-(3-metoksybenzyl)-5-(2-[3-morfolino-azetidin-1-yl]etyl)-2-piperidon

5

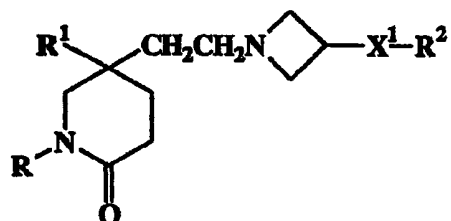


- Til en løsning av piperidonet (jfr. Eksempel 1) (350 mg; 0,85 mmol) i tørr N,N-dimetylformamid (5 ml) under nitrogen ble det tilsatt 60% (vekt/vekt) natriumhydriddispersjon i olje (37 mg; 1,05 mol. ekv.), og blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 30 minutter. Etter dette tidsrom ble det tilsatt 3-metoksybenzylklorid (0,13 ml; 1,05 mol. ekv.), og blandingen ble omrørt i 5 minutter. Vann (1 ml) ble deretter tilsatt, etterfulgt av en mettet vandig natriumbikarbonatløsning (20 ml) og mettet vandig ammoniumkloridløsning (20 ml). Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 20 ml), og de sammenslåtte organiske sjikt ble vasket med mettet vandig ammoniumkloridløsning (2 x 20 ml) og deretter tørket over magnesiumsulfat. Filtrering og fjerning av løsningsmidlet fra filtratet under redusert trykk gav en gummi, som ble kromatografert på kiselgel under eluering med en løsningsmiddelgradient av metanol:-diklormetan (1:19 til 1:9 vol/vol) for å gi tittelforbindingen (140 mg). TLC R_f = 0,45 (kiselgel, metanol:diklormetan 1:9 vol/vol). LRMS m/z = 532 (m)⁺. Funnet: C 62,07; H 6,74; N 7,19. $C_{28}H_{35}Cl_2N_3O_3$. 0,1 CH_2Cl_2 krever C 62,39; H 6,56; N 7,77%.
- ¹H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,50-2,90 (m, 16H); 3,25-3,80 (m, 7H); 3,80 (s, 3H); 4,30 (d, 1H); 4,80 (d, 1H); 6,80-6,90 (m, 4H); 7,05 (d, 1H); 7,25-7,30 (m, 2H) ppm.

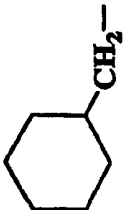
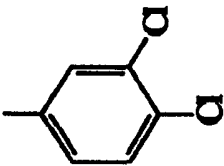
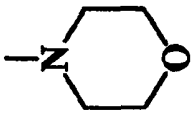
EKSEMPLENE 61 til 75

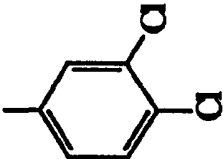
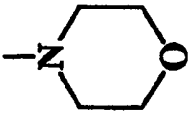
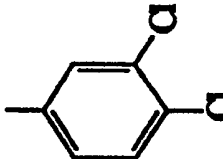
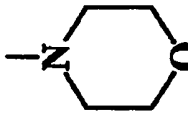
Forbindelsene i de følgende tabellerte Eksempler, med den generelle formel:

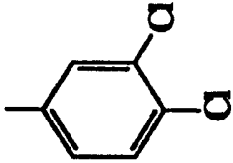
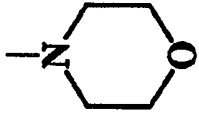
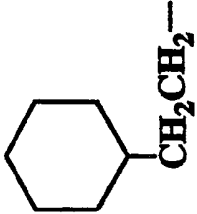
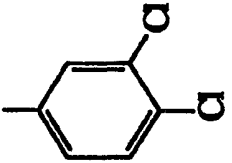
5

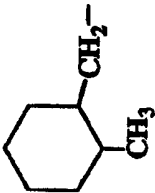
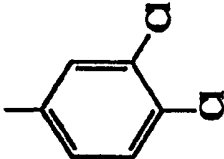
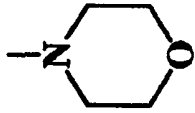


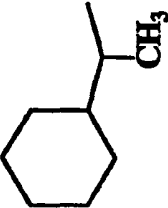
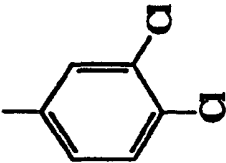
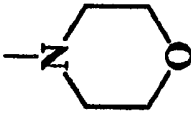
ble fremstilt ved en lignende fremgangsmåte som beskrevet i Eksempel 60 (under oppvarming av reaksjonsblandingen om
 10 nødvendig), under anvendelse av det egnede piperidon (jfr. Eksempel 1) og de egnede klor-, brom- eller metansulfonyl-
 oksyalkanderivater som utgangsstoffer.

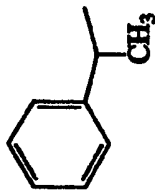
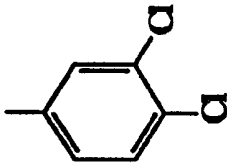
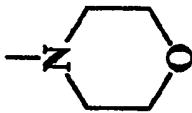
Eks. nr.	R	R ¹	-x ¹ -R ²	m.p.	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
63 ³				56- 62°C	508 (m+1) ⁺	Funnet: C, 62.87; H, 7.59; N, 7.95. C₂₇H₃₉N₃O₂· 0.1 CH₂Cl₂ krever C, 62.96; H, 7.64; N, 8.13%. ¹H-NMR (CDCl₃): δ=0.9-1.1 (m, 2H), 1.15-1.35 (m, 3H), 1.45-1.85 (m, 8H), 1.95-2.4 (m, 10H), 2.7-2.8 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 1H), 3.10-3.2 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 4H), 3.55 (d, 1H), 3.65-3.75 (m, 4H), 7.05-7.1 (m, 1H), 7.25-7.35 (m, 1H), 7.35-7.4 (m, 1H) ppm.

Eks. nr.	R	R ¹	-x ¹ -R ²	m.p.	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
69 ³				-	468 (m+1) ⁺	Funnet: C, 60.94; H, 7.15; N, 9.99. C ₂₄ H ₃₃ Cl ₂ N ₃ O ₂ · 0.08 CH ₂ Cl ₂ krever C, 61.11; H, 7.06; N, 8.88%. ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=0.25-0.4 (m, 2H), 0.55-0.7 (m, 2H), 1.0-1.15 (m, 1H), 1.6-1.7 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 1H), 1.95-2.4 (m, 10H), 2.7-2.8 (m, 2H), 2.85-3.0 (m, 1H), 3.15-3.2 (m, 1 H), 3.3-3.5 (m, 4H), 3.75-3.8 (m, 5H), 7.15-7.45 (m, 3H) ppm.
70 ⁴				-	480 (m+1) ⁺	Funnet: C, 61.75; H, 7.63; N, 8.77. C ₂₅ H ₃₅ Cl ₂ N ₃ O ₂ · 0.05 CH ₂ Cl ₂ krever C, 62.07; H, 7.30; N, 8.67%. ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.55-2.4 (m, 18H), 2.6-2.8 (m, 3H), 2.85-2.95 (m, 1H), 3.3-3.75 (m, 10H), 7.05- 7.45 (m, 3H) ppm.

Eks. nr.	R	R ¹	-X ¹ -R ²	m.p.	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
71 ⁴				-	494 (m+1) ⁺	Funnet: C, 61.89; H, 7.45; N, 8.11. C ₂₆ H ₃₇ Cl ₂ N ₃ O ₂ 0.05 CH ₂ Cl ₂ krever C, 62.73; H, 7.50; N, 8.43%. ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.15-1.3 (m,2H), 1.45-2.4 (m,19H), 2.7-2.75 (m,2H), 2.85-2.95 (m,1 H), 3.2-3.7 (m,10H), 7.1-7.4 (m,3H) ppm.
72 ⁴				52- 60°C	522 (m+1) ⁺	Funnet: C, 61.89; H, 7.45; N, 8.11. C ₂₆ H ₃₇ Cl ₂ N ₃ O ₂ 0.05 CH ₂ Cl ₂ krever C, 62.73; H, 7.50; N, 8.43%. ¹ H-NMR R (CDCl ₃): δ=1.15-1.3 (m,2H), 1.45-2.4 (m,19H), 2.7-2.75 (m,2H), 2.85-2.95 (m,1 H), 3.2-3.7 (m,10H), 7.1-7.4 (m,3H) ppm.

Eks. nr.	R	R ⁱ	-x ¹ -R ²	m.p.	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
73 ⁴				50- 61°C	522 (m+1) ⁺	Funnet: C, 64.71; H, 7.94; N, 7.98. C ₂₈ H ₄₁ Cl ₂ N ₃ O ₂ 0.08 CH ₂ Cl ₂ krever C, 63.71; H, 7.84; N, 7.94%. ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=0.9-1.15 (m,4H), 1.15-1.4 (m,4H), 1.4-1.55 (m,2H), 1.55- 1.95 (m,6H), 1.95-2.3 (m,9H), 2.3-2.5 (m,1H), 2.7-2.8 (m,2H), 2.85-3.0 (m,1H), 3.2-3.5 (m,4H), 3.5-3.6 (m,1H), 3.65-3.75 (m,4H), 7.05-7.1 (m,1H), 7.3- 7.35 (s,1H), 7.4-7.45 (d,1H) ppm.

Eks. nr.	R	R ¹	-x ¹ -R ²	m.p.	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
74 ⁴					522 (m+1) ⁺	Funnet: C, 62.37; H, 7.89; N, 7.70. C₂₈H₄₁Cl₂N₃O₂ .0.2 CH₂Cl₂ krever C, 62.77; H, 7.73; N, 7.79%. ¹H-NMR (CDCl₃): δ=0.8-1.5 (m, 10H), 1.5-2.05 (m, 7H), 2.05-2.2 (m, 9H), 2.4- 2.5 (m, 1 H), 2.65-2.8 (m, 2H), 2.85-3.1 (m, 2H), 3.15-3.25 (s, 1 H), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.8-3.95 (m, 4H), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.3-7.45 (m, 2H) ppm.

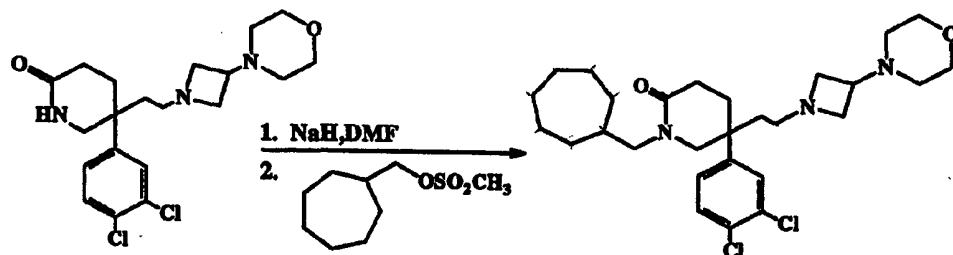
Eks. nr.	R	R ¹	-x ¹ -R ²	m.p.	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
75 ^{1,3}				516 (m+1) ⁺		<u>Enantiomerisk par A</u> ¹H-NMR (CDCl₃): δ=1.2-1.4 (m, 1H), 1.5-1.65 (m, 3H), 1.75-2.15 (m, 4H), 2.15-2.35 (m, 4H), 2.35-2.4 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.5-2.6 (m, 2H), 2.75-2.9 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 2H), 3.3-3.4 (d, 1 H), 3.6-3.8 (m, 4H), 6.15-6.25 (m, 1H), 6.95-7.05 (d, 1H), 7.25-7.5 (m, 8H), ppm. <u>Enantiomerisk par B</u> Funnet: C, 61.84; H, 6.81; N, 7.02. C₂₈H₃₅Cl₂N₃O₂ 0.3 CH₂Cl₂ krever C, 62.71 ; H, 6.62; N, 7.75%. ¹H-NMR (CDCl₃): δ=1.2-1.4 (m, 1H), 1.5-1.75 (m, 4H), 1.75-2.1 (m, 4H), 2.1-2.35 (m, 6H), 2.35-2.5 (m, 1H), 2.6-2.75 (m, 2H), 2.8-2.95 (m, 1H), 3.1-3.2 (d, 1H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.6-3.75 (m, 4H), 6.15-6.25 (m, 1H), 6.35-6.4 (d, 1H), 7.05-7.1 (d, 1H), 7.25-7.4 (m, 6H) ppm.

Fotnoter

1. De to par enantiomerer i det etter opparbeidelse
erholdte produkt, ble separert ved kromatografi på ki-
5 selgel under eluering med en løsningsmiddelgradient av
metanol:diklormetan (1:19 til 1:9). Enantiomerparet A
ble eluert først, etterfulgt av det mer polare enan-
tiomerpar B.
2. Et kloralkanderivat ble anvendt som utgangsstoff.
- 10 3. Et bromalkanderivat ble anvendt som utgangsstoff.
4. Et metansulfonyloksyalkanderivat ble anvendt som
utgangsstoff.

EKSEMPEL 76

1-Cykloheptylmetyl-5-(3,4-diklorfenyl)-5-(2-[3-morfolino-azetidin-1-yl]etyl)-2-piperidon



5

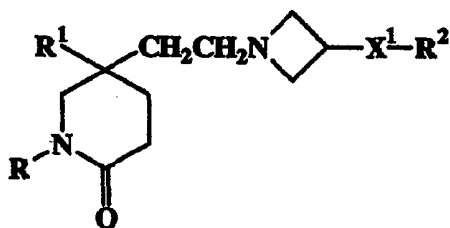
Til en løsning av piperidonet (jfr. Eksempel 1) (200 mg; 0,49 mmol) i tørr N,N-dimetylformamid (3,5 ml) ved 0°C under nitrogen ble det tilsatt 60% (vekt/vekt) natriumhydriddispersjon i olje (21 mg; 1,1 mol. ekv.), og blandingen fikk oppvarmes til værelsestemperatur i løpet av 1 time. Etter dette tidsrom ble det tilsatt en løsning av metansulfonyloksymetylcykloheptan (jfr. Preparat 13) (120 mg; 1,2 mol. ekv.) i tørr N,N-dimetylformamid (0,5 ml), og blandingen ble oppvarmet til 50°C. For å oppnå en fullstendig reaksjon av utgangspiperidonet ble blandingen avkjølt, det ble deretter tilsatt ytterligere porsjoner natriumhydrid (0,5 mol. ekv.) og utgangsmesylat (0,5 mol. ekv.), og reaksjonsblanding ble oppvarmet til 50°C i 2 timer. Reaksjonsblanding ble avkjølt til 0°C, vann (1 ml) ble tilsatt, og dimetylformamidet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble ekstrahert med etylacetat (3 x 20 ml), og de sammenslåtte ekstrakter ble tørket over magnesiumsulfat. Filtrering og fjerning av løsningsmidlet fra filtratet under redusert trykk gav et skum, som ble kromatografert under anvendelse av kiselgel under eluering med en løsningsmiddelgradient av diklormetan:metanol (100:0 til 85:15 vol/vol) for å gi tittelforbindelsen (120 mg). TLC R_f = 0,45 (kiselgel, metanol:diklormetan 1:9 vol/vol). LRMS m/z 522 ($m+1$)⁺. Funnet: C 62,11; H 7,63; N 7,55. $C_{28}H_{41}Cl_2N_3O_2 \cdot 0,2 CH_2Cl_2$ krever C 62,78; H 7,73; N 7,79%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,1-1,3 (m, 2H); 1,35-1,8 (m, 11H);
1,8-1,95 (m, 2H); 1,95-2,1 (m, 1H); 2,1-2,35 (m, 7H); 2,35-
2,5 (m, 1H); 2,75-2,95 (m, 2H); 2,95-3,0 (m, 2H); 3,05-3,2
(m, 2H); 3,25-3,45 (m, 2H); 3,45-3,6 (m, 2H); 3,6-3,75 (m,
5 4H); 7,05-7,1 (m, 1H); 7,3-7,35 (m, 1H); 7,4-7,45 (m, 1H)
ppm.

EKSEMPLENE 78 TIL 96

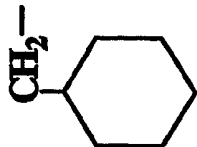
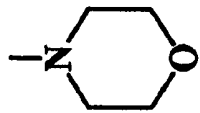
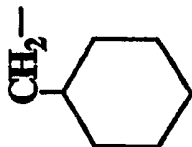
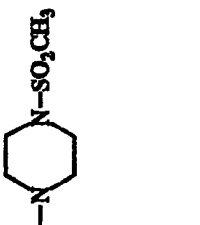
Forbindelsene i de følgende tabellerte Eksempler, med den generelle formel:

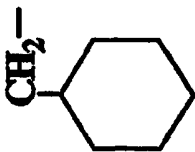
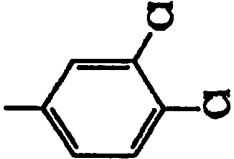
5



ble fremstilt ved en lignende fremgangsmåte som beskrevet i Eksempel 77 under anvendelse av det egnede mesylat (jfr.

10 Preparatene 33, 34, 36, 37 og 38) og det egnede azetidin (jfr. Preparatene 56, 68, 77, 81, 82, 83, 86, 87, 88, 119, 134, 154, 179 og 181) som utgangsstoffer.

Eks. nr.	R	R ¹	-x ¹ -R ²	m.p.	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
81 ¹				-	474 (m+1) ⁺	Funnet: C, 62.87; H, 7.59; N, 7.95. C ₂₇ H ₃₉ C ₁₂ N ₃ O ₂ . 0.1 CH ₂ Cl ₂ krever C, 62.96; H, 7.64; N, 8.13%. ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=0.9-1.1 (m, 2H), 1.15-1.35 (m, 3H), 1.45-1.85 (m, 8H), 1.95-2.4 (m, 10H), 2.7-2.8 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 1H), 3.10-3.2 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 4H), 3.55 (d, 1H), 3.65-3.75 (m, 4H), 7.05-7.1 (m, 1H), 7.25-7.35 (m, 1H), 7.35-7.4 (m, 1H) ppm.
89 ^{2,3}					551 (m) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 0.9-1.0 (m, 4H), 1.1-1.3 (m, 5H), 1.5-1.9 (m, 7H), 1.9-2.25 (m, 5H), 2.3-2.4 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.95-3.1 (m, 2H), 3.1-3.3 (m, 4H), 3.3-3.6 (m, 5H), 7.15 (d, 2H), 7.35 (d, 2H) ppm.

Eks. nr.	R	R ¹	-x ¹ -R ²	m.p.	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
90 ^{2,4}				-	586 (m+1) ⁺	Funnnet: C, 56.54; H, 7.42; N, 8.78. C₂₈H₄₂N₄O₃SCl₂, 0.188 CH₂Cl₂ krever: C, 56.28; H, 7.10; N, 9.31 %. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.9-1.1 (m, 2H), 1.1-1.35 (m, 3H), 1.5-1.9 (m, 8H), 1.9-2.3 (m, 5H), 2.3-2.5 (m, 5H), 2.7-2.8 (m, 5H), 2.9-3.05 (m, 1H), 3.1-3.3 (m, 5H), 3.3-3.5 (m, 4H), 3.5-3.6 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.3-7.35 (m, 1H), 7.4 (d, 1H) ppm.

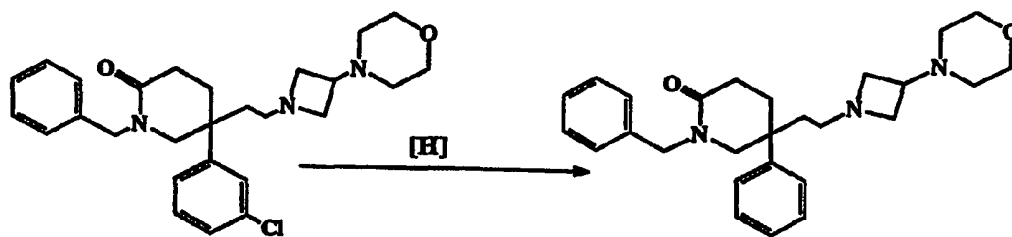
Fotnoter

1. Det ble anvendt 3 mol ekv. av azetidinderivat-
utgangsstoff og 3 mol ekv. trietylamin i reaksjonen.
2. Man anvendte ditrifluoracetatsaltet av
5 azetidinutgangsstoffet.
3. Det ble anvendt 10 mol. ekv. kaliumkarbonat
istedenfor trietulamin som syremottaker.
4. Det ble anvendt ca. 2,5 molekvivalenter
kaliumkarbonat istedenfor trietylamin som
10 syremottaker.
5. Man anvendte dihydrokloridsaltet av
azetidinutgangsstoffet.

EKSEMPEL 97

1-Benzyl-5-(2-[3-morfolinoazetidin-1-yl]etyl)-5-fenyl-2-
piperidon

5



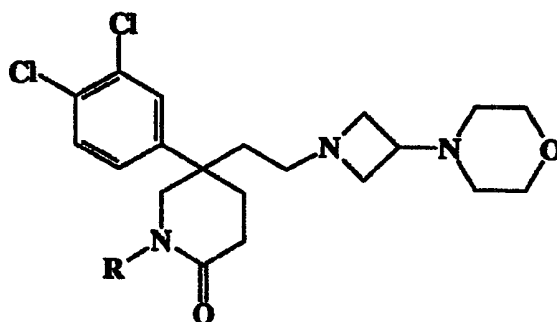
Piperidonet (jfr. Eksempel 18) (95 mg; 0,2 mmol) ble opp-
 løst i etanol som var blitt mettet med ammoniakk (20 ml),
 10 og det ble tilsatt Raney-nikkel (10 mg). Blandingen ble
 deretter omrørt ved 50°C under en hydrogenatmosfære ved 345
 kPa (50 psi) i 10 timer. Katalysatoren ble deretter fjernet
 ved filtrering, og det ble tilsatt 5% palladium på trekull
 (10 mg). Blandingen ble deretter omrørt i ytterligere 16
 15 timer ved 50°C og 345 kPa under en hydrogenatmosfære.
 Katalysatoren ble deretter fjernet ved filtrering, filtra-
 tet ble inndampet under redusert trykk, og residuet ble
 kromatografert under anvendelse av kiselgel under eluering
 med en løsningsmiddelgradient av metanol:diklormetan (0:100
 20 til 9:91 vol/vol) for å gi tittelforbindelsen (19 mg). TLC
 $R_f = 0,3$ (kiselgel, metanol:diklormetan 1:9 vol/vol). LRMS
 $m/z = 434$ (m)⁺. Funnet: C 66,22; H 8,26; N 8,60. $C_{27}H_{35}N_3O_2 \cdot$
 3 H₂O krever C 66,50; H 8,47; N 8,62%.

25 ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0,8-1,0$ (d, 2H); 1,1-1,4 (m, 1H); 1,9-
 2,6 (m, 12H); 2,6-2,8 (m, 1H); 3,2-3,4 (m, 2H); 3,5-3,8 (m,
 5H); 4,5 (d, 1H); 4,8 (d, 1H); 6,95-7,1 (m, 2H); 7,2-7,4
 (m, 8H) ppm.

EKSEMPLENE 101 OG 102

Forbindelsene i de følgende tabellerte Eksempler, med den generelle formel:

5



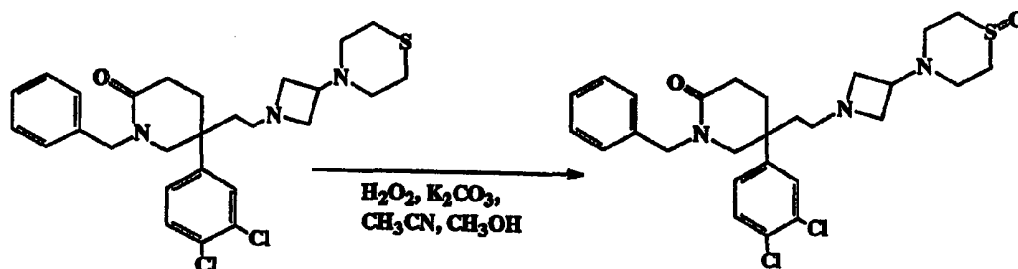
ble fremstilt ved en lignende fremgangsmåte som beskrevet i Eksempel 100 under anvendelse av samme piperidonutgangsstoff og 3,5-di(trifluormetyl)benzylbromid eller 2-metansulfonyloksyetylcyklopropan (jfr. Preparat 157), som passende.

10

Eks. nr.	R	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
102		480 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ= 0.1-0.15 (m, 2H), 0.45-0.5 (m, 2H), 0.6-0.7 (m, 1H), 0.85-0.95 (m, 1H), 1.45-1.55 (m, 2H), 1.6- 1.7 (m, 2H), 1.85-1.9 (m, 1H), 1.95- 2.4 (m, 10H), 2.75-2.8 (m, 2H), 2.9-2.95 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 3H), 3.55-3.7 (m, 5H), 7.1-7.15 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H) ppm.

EKSEMPEL 103

1-Benzyl-5-(3,4-diklorfenyl)-5-(2-[3-(1-oksotiomorfolino)-
azetidin-1-yl]etyl)-2-piperidon

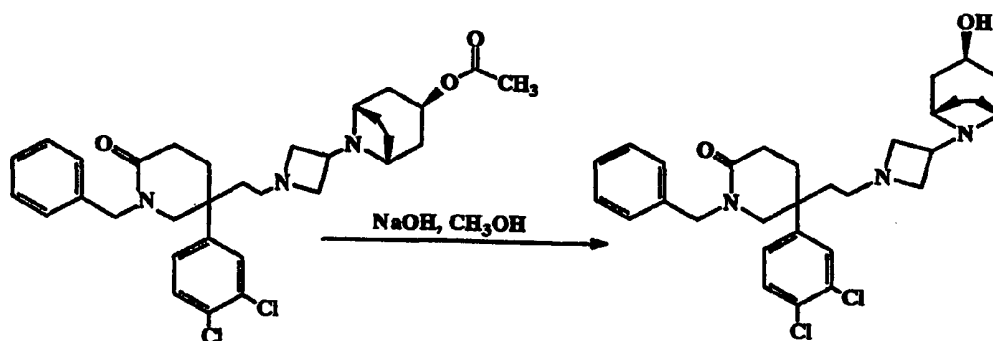


5 Til en iskjølt løsning av metanol (7 ml), tiomorfolin (jfr. Eksempel 2) (0,76 ml; 1,0 mol. ekv.), acetonitril (0,09 g; 1,5 mol. ekv.) og kaliumkarbonat (0,147 g; 0,72 mol. ekv.) ble det i løpet av 30 minutter tilsatt en løsning av 30%
 10 (vekt/vol) hydrogenperoksyd i vann (0,175 g; 1,05 mol. ekv.) i metanol (5 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i to timer og fikk deretter oppvarmes til værelses-temperatur og ble omrørt i ytterligere 16 timer. Største-
 parten av løsningsmidlet ble deretter fjernet under redu-
 15 ssert trykk ved værelsestemperatur. Det ble tilsatt mettet vandig natriumbikarbonatløsning (20 ml), og blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 50 ml). De sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over magnesiumsulfat og inn-
 dampet under redusert trykk. Den erholdte olje ble renset
 20 ved "flash"-kolonnekromatografi på kiselgel under eluering med metanol:diklormetan (1:9 vol/vol) for å gi tittelforbindelsen (121 mg). TLC R_f 0,10 (kiselgel, metanol:diklor-
 metan 1:9 vol/vol). LRMS m/z = 534 ($m+1$)⁺. Funnet: C 57,91; H 5,77; N 7,58. $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{Cl}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 0,37 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$ krever C 58,05; H
 25 6,01; N 7,42%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,1-1,3 (m, 1H); 1,4-1,8 (m, 1H); 1,9-
 2,3 (m, 5H); 2,4-2,6 (m, 5H); 2,6-2,7 (m, 6H); 2,7-2,9 (m,
 1H); 2,9-3,1 (m, 1H); 3,2-3,4 (m, 2H); 3,4-3,6 (m, 1H); 4,4
 30 (d, 1H); 4,8 (d, 1H); 6,8 (d, 1H); 7,1 (s, 1H); 7,3-7,4 (m,
 6H) ppm.

EKSEMPEL 104

1-Benzyl-5-(3,4-diklorfenyl)-5-(2-[3-(endo-3-hydroksy-8-azabicyklo[3,2,1]okt-8-yl)azetidin-1-yl]etyl)-2-piperidon



5

En blanding av piperidonet (jfr. Eksempel 24) (78 mg), 6N vandig natriumhydroksydøsning (0,5 ml) og metanol (1,5 ml) ble omrørt ved værelsestemperatur i 16 timer. Løsningen ble inndampet under redusert trykk, og det ble deretter tilsatt vann (5 ml) og diklormetan (10 ml). Sjøiktene ble separert, og den vandige fase ble ytterligere ekstrahert med diklormetan (2 x 10 ml). De sammenslåtte organiske sjøikt ble tørket over vannfritt natriumsulfat og deretter filtrert.

10

15

Løsningsmidlet ble fjernet fra filtratet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som et hvitt skum (67 mg). LRMS $m/z = 543$ ($m+1$)⁺. Funnet: C 62,15; H 6,11; N 7,43. $C_{30}H_{39}Cl_2N_3O \cdot 0,56 CH_2Cl_2$ krever C 62,40; H 6,87; N 7,16%.

20

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1,5-2,2$ (m, 18H); 2,4-2,5 (m, 1H); 2,6-2,7 (m, 2H); 2,95 (br, s, 2H); 3,1-3,2 (m, 1H); 3,25-3,35 (m, 3H); 3,5-3,6 (m, 1H); 3,95-4,05 (m, 1H); 4,2 (d, 1H); 4,8 (d, 1H); 6,75-6,8 (m, 1H); 7,1 (d, 1H); 7,2-7,4 (m, 6H) ppm.

25

FARMAKOLOGISK DATA

Et representativt utvalg av forbindelsene fra Eksempelene ble testet *in vitro* for sin affinitet med human NK₂-receptor ved å teste deres evne til å konkurrere med [¹²⁵I]-NKA om binding til membraner fremstilt fra eggstokkceller fra kinesisk hamster, som uttrykker klonet human NK₂-receptor (Metode A) og for sin evne til å antagonisere de kontraktile virkninger av [βAla⁶]NKA₍₄₋₁₀₎ i pulmonararterie fra kanin (Metode B) ifølge fremgangsmåtene som ble beskrevet på side 39-40 av beskrivelsen.

Resultatene er oppført i tabellen nedenfor:

EKSEMPEL NR.	METODE A (pIC ₅₀)	METODE B (pA ₂)
14	7,2	7,9
31	9,0	8,3
73	9,5	8,9
75 (enantiomerpar A)	8,3	9,1
89	8,2	8,6
104	8,8	9,2

De følgende Preparater illustrerer fremstillingen av visse utgangsstoffer som ble anvendt ved syntesen av forbindelsene i Eksempelene ovenfor.

PREPARAT 1

2-(3,4-Diklorfenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloksy)butannitril

Til en blanding av 60% (vekt/vekt) natriumhydriddispersjon i olje (19,24 g; 1,05 mol. ekv.) i tørt tetrahydrofuran (450 ml) ved 0°C under nitrogen ble det dråpevis tilsatt en løsning av 3,4-diklorfenylacetonnitril (89,5 g; 1 mol. ekv.) i tørt tetrahydrofuran (450 ml) i løpet av 40 minutter.

Etter ytterligere 30 minutter ble en løsning av 2-brom-etoksyttetrahydropyran (100 g; 1 mol. ekv.) i tetrahydrofuran (100 ml) tilsatt, og blandingen fikk oppvarmes til værelsestemperatur og ble omrørt i 14 timer. 30% vandig ammoniumkloridløsning (500 ml) ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med dietyleter (2 x 400 ml). De organiske sjikt ble slått sammen, vasket med vann (2 x 400 ml) og tørket over magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble deretter kromatografert under anvendelse av kiselgel under eluering med en løsningsmiddelgradient av dietyleter:heksan (1:9 til 1:1 vol/vol) for å gi tittelforbindelsen (51 g). TLC R_f = 0,55 (kiselgel, metyl-tert-butyleter:heksan 1:1 vol/vol). LRMS m/z = 333 ($m+NH_4$)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,5-1,9 (m, 6H); 2,05-2,3 (m, 2H); 2,4-2,65 (m, 2H); 2,8-2,95 (m, 2H); 4,0-4,1 (m, 1H); 4,5-4,6 (m, 1H); 7,2-7,25 (m, 1H); 7,25-7,5 (m, 2H) ppm.

20

PREPARAT 2

Etyl-4-cyano-4-(3,4-diklorfenyl)-6-(tetrahydropyran-2-yloksy)heksanoat

Til en løsning av diisopropylamin (15 ml; 0,77 mol. ekv.) i tetrahydrofuran (80 ml) ved -78°C under nitrogen ble det tilsatt n-butyllitium (77,3 ml av en 2,5M løsning i heksan, 1,4 mol. ekv.), og løsningen fikk deretter oppvarmes til værelsestemperatur i løpet av 2 timer. Løsningen ble avkjølt til -78°C, og en løsning av forbindelsen fra Preparat 1 (43,9 g; 138 mmol) i tetrahydrofuran (180 ml) ble langsomt tilsatt. Den beholdte løsning fikk langsomt oppvarmes til værelsestemperatur i løpet av 2 timer. Løsningen ble deretter avkjølt til -78°C, og en løsning av etyl-3-brompropanoat (22,36 ml; 1,3 mol. ekv.) i tetrahydrofuran (70 ml) ble tilsatt dråpevis. Tetra-n-butylammoniumjodid (50 g; 1 mol. ekv.) ble deretter tilsatt, reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til værelsestemperatur og ble omrørt i 14 timer. Vann (10 ml) ble deretter tilsatt, og løsningen ble inn-

dampet under redusert trykk. Vann (400 ml) og saltvann (400 ml) ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 500 ml). De sammenslåtte organiske sjikt ble vasket med vann (2 x 300 ml) og tørket over magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Kromatografi under anvendelse av kiselgel under eluering med dietyleter:heksan (1:1 vol/vol) gav tittelforbindelsen (35 g). TLC R_f = 0,30 (kiselgel, dietyleter:heksan 1:1 vol/vol).

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,25 (t, 3H); 1,35-1,8 (m, 6H); 2,0-2,55 (m, 6H); 3,3-3,45 (m, 2H); 3,65-3,8 (m, 2H); 4,0-4,1 (m, 2H); 4,4-4,5 (m, 1H); 7,2-7,55 (m, 3H) ppm.

15

PREPARAT 3

5-(3,4-Diklorfenyl)-5-(2-[tetrahydropyran-2-yloksy]etyl)-2(1H)-piperidon

20

Forbindelsen fra Preparat 2 (18,7 g; 45,2 mmol) ble oppløst i mettet ammoniakketanolløsning (500 ml) som inneholdt Raney-nikkel (3,5 g). Blandingen ble omrørt under hydrogen ved atmosfæretrykk i 7 timer. Katalysatoren ble deretter fjernet ved filtrering, etanolen ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble kromatografert under anvendelse av kiselgel under eluering med først dietyleter og deretter med metanol:diklormetan (1:9 vol/vol) for å gi tittelforbindelsen (10,4 g). TLC R_f = 0,45 (kiselgel, metanol:diklormetan 1:9 vol/vol). LRMS m/z = 372 ($m+1$)⁺.

25

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,4-1,8 (m, 6H); 1,9-2,1 (m, 5H); 2,3-2,45 (m, 1H); 3,0-3,2 (m, 1H); 3,0-3,2 (m, 1H); 3,35-3,85 (m, 4H); 4,35-4,4 (m, 1H); 6,05 (s, br, 1H); 7,15-7,45 (m, 3H) ppm.

PREPARAT 45-(3,4-Diklorfenyl)-5-(2-hydroksyetyl)-2(1H)-piperidon

- Til en mettet løsning av hydrogenklorid i metanol (350 ml)
5 ved værelsestemperatur tilsatte man forbindelsen fra Preparat 3 (10,4 g; 28 mmol). Hydrogenkloridgass ble deretter boblet gjennom løsningen under omrøring i 40 minutter, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 14 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk.
- 10 Mettet vandig natriumbikarbonatløsning (300 ml) ble tilsatt, og den vandige fase ble ekstrahert med etylacetat (4 x 300 ml). De sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk for å gi et hvitt fast stoff. Dette
- 15 ble krystallisert fra etylacetat for å gi tittelforbindelsen (5,5 g). TLC R_f = 0,23 (kiselgel, metanol:diklormetan 1:9 vol/vol). Smp. 167-168°C. LRMS m/z = 288 ($m+1$)⁺. Funnet: C 54,02; H 5,03; N 4,52. $C_{13}H_{15}Cl_2NO_2$ krever C 54,18; H 5,25; N 4,84%.
- 20 ¹H-NMR (d_6 -DMSO): δ = 1,7-2,2 (m, 6H); 3,1-3,15 (m, 2H); 3,25-3,3 (m, 1H); 3,6-3,7 (m, 1H); 4,3-4,35 (m, 1H); 7,35-7,65 (m, 4H) ppm.

PREPARAT 55-(3,4-Diklorfenyl)-5-(2-metansulfonyloksyetyl)-2(1H)-piperidon

- Til en løsning av forbindelsen fra Preparat 4 (5,44 g; 18,9
30 mmol) i tørr diklormetan (100 ml) ble det tilsatt trietylamin (3,95 ml; 1,5 mol. ekv.), og løsningen ble avkjølt til 0°C. Metansulfonylklorid (1,9 ml; 1,3 mol. ekv.) ble deretter tilsatt, og reaksjonen fikk oppvarmes til værelsestemperatur og ble omrørt i 2,5 timer. Reaksjonsblandingen
- 35 ble vasket med vann (3 x 200 ml), tørket over magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmidlet ble inndampet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen (7,1 g). TLC R_f = 0,24 (kiselgel, metanol:diklormetan 1:19 vol/vol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,0-2,5 (m, 6H); 2,9 (s, 3H); 3,45-4,1 (m, 4H); 6,7 (s, br, 1H); 7,2-7,5 (m, 3H) ppm.

5

PREPARAT 65-(3,4-Diklorfenyl)-5-formylmetyl-2(1H)-piperidon

Til en løsning av oksalyklorid (1,6 ml; 1,1 mol. ekv.) i tørr diklormetan (200 ml) ved -78°C ble det dråpevis tilsatt tørr dimetylsulfoksyd (3,0 ml; 2,4 mol. ekv.), og løsningen ble omrørt i 1 time. En løsning av forbindelsen fra Preparat 4 (5 g) i en blanding av diklormetan (100 ml) og tørr dimetylsulfoksyd (10 ml) ble deretter tilsatt dråpevis i løpet av 15 minutter, og blandingen ble omrørt ved -78°C i 1 time. Trietylamin (12 ml; 5 mol. ekv.) ble deretter tilsatt, og blandingen fikk oppvarmes til værelsestemperatur i løpet av 4 timer. Vann (25 ml) ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med diklormetan (3 x 100 ml). De sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk for å gi en gummi, som ble kromatografert under anvendelse av kiselgel under eluering med en løsningsmiddelgradient av metanol:diklormetan (1:49 til 1:5 vol/vol) for å gi tittelforbindelsen (1,09 g).

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,05-2,2 (m, 2H); 2,35-2,5 (m, 1H); 2,7-2,75 (m, 1H); 2,95-3,0 (m, 1H); 3,45-3,6 (m, 2H); 3,85-3,9 (m, 1H); 6,0 (s, br, 1H); 7,2-7,45 (m, 3H); 9,5 (m, 1H) ppm.

30

PREPARAT 7

5-(3,4-Diklorfenyl)-1-(4-fenylbenzyl)-5-(2-[tetrahydro-
pyran-2-oksy]etyl)-2-piperidon

- 5 Til en løsning av forbindelsen fra Preparat 3 (500 mg; 1,34 mmol) i tørr dimetylformamid (10 ml) ved værelsestemperatur under nitrogen ble det tilsatt 60% (vekt/vekt) natriumhydriddispersjon i olje (54 mg; 1,05 mol. ekv.), og blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 1 time. En
- 10 løsning av 4-fenylbenzylbromid (365 mg; 1,1 mol. ekv.) i dimetylformamid (1 ml) ble deretter tilsatt dråpevis, og blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 2 timer. Vann (2 ml) ble deretter tilsatt, etterfulgt av mettet vandig natriumbikarbonatløsning (10 ml) og mettet ammonium-
- 15 kloridløsning (10 ml). Blandingen ble deretter ekstrahert med etylacetat (3 x 50 ml), og de sammenslåtte organiske sjikt ble vasket med mettet vandig ammoniumkloridløsning (2 x 50 ml). Den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet under
- 20 redusert trykk for å gi et hvitt skum. Dette ubehandlede produkt ble deretter kromatografert under anvendelse av kiselgel under eluering med etylacetat for å gi tittelforbindelsen (456 mg). TLC R_f = 0,47 (kiselgel, etylacetat).
- 25
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,5-1,8 (m, 6H); 1,8-2,05 (m, 2H); 2,05-2,2 (m, 3H); 2,4-2,55 (m, 1H); 2,85-3,1 (m, 1H); 3,3-3,75 (m, 4H); 3,75-3,85 (m, 1H); 4,2-4,4 (m, 2H); 5,0-5,1 (d, 1H); 6,8-6,9 (t, 1H); 7,05-7,1 (d, 1H); 7,2-7,3 (m,
- 30 1H); 7,3-7,5 (m, 5H); 7,55-7,65 (m, 4H) ppm.

PREPARAT 8

5-(4-Klorfenyl)-1-(cykloheksylmetyl)-5-(2-hydroksyetyl)-2-piperidon

35

Til en metanolløsning (20 ml) av forbindelsen fra Preparat 51 (1 g; 1 mol. ekv.) ble det tilsatt "Amberlyst H-15" ionutbytteharpiks (0,33 g; 0,33 vekt/vekt ekviv.), og

reaksjonsblandingen ble omrørt i 20 timer ved værelses-
temperatur. Harpiksen ble fjernet ved filtrering, og meta-
nolen ble fjernet fra filtratet under redusert trykk.
Residuet ble oppløst i etylacetat (20 ml), og blandingen
5 ble vasket med vann (5 ml) og saltvann (5 ml). Det organis-
ke sjikt ble tørket under anvendelse av vannfritt magne-
siumsulfat og filtrert, og filtratet ble inndampet til
tørrehet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen
som et hvitt fast stoff (0,81 g), som ble anvendt uten
10 ytterligere rensing. TLC R_f = 0,7 (kiselgel, metanol:di-
klormetan 1:9 vol/vol). LRMS m/z = 350 ($m+1$)⁺.

PREPARAT 9

Etyl-4,4-difluorcykloheksankarboksylat

15 Til en løsning av dietylaminosvoveltrifluorid (7,76 ml; 2
mol. ekv.) i karbontetraklorid (75 ml) ved 0°C ble det
dråpevis tilsatt etyl-4-okso-4,4-difluorcykloheksankarboksylat (5 g;
29,4 mmol), og blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur
20 i 14 timer. Vann (50 ml) ble deretter tilsatt forsiktig.
Den organiske fase ble vasket med vann (3 x 50 ml), tørket
over vannfritt magnesiumsulfat og filtrert, og løsnings-
midlet ble fjernet under redusert trykk for å gi tittel-
forbindelsen som en gul olje (1,96 g), som ble renset ved
25 destillering.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,2-1,3 (t, 3H); 1,65-1,9 (m, 4H);
1,95-2,2 (m, 3H); 2,2-2,45 (m, 2H); 4,05-4,2 (q, 2H) ppm.

PREPARAT 10

4,4-Difluorcykloheksylmetanol

35 Til en omrørt suspensjon av litiumaluminiumhydrid (350 mg)
i tørr dietyleter (30 ml) ved 0°C under nitrogen ble det
dråpevis tilsatt en løsning av forbindelsen fra Preparat 9
(1,96 g) i tørr dietyleter (15 ml). Blandingens ble deretter
omrørt i 1 time. Vann (0,5 ml) ble deretter tilsatt, etter-
fulgt av 2N vandig natriumhydroksyd-løsning (0,5 ml) og

deretter vann (0,5 ml). De uorganiske faste stoffer ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble inndampet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som en farveløs olje (1,59 g).

5

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,15-1,4$ (m, 2H); $1,4-1,5$ (m, 2H); $1,5-1,7$ (m, 1H); $1,7-2,0$ (m, 3H); $2,0-2,3$ (m, 2H); $3,45-3,6$ (m, 2H) ppm.

10

PREPARAT 11

4,4-Difluor-1-(4-metylfenylsulfonyloksymetyl)cykloheksan

Til en løsning av forbindelsen fra Preparat 10 (500 mg; 3,33 mmol) i diklormetan (10 ml) ved værelsestemperatur ble det tilsatt trietylamin (0,62 ml; 1,5 mol. ekv.) etterfulgt av p-toluensulfonylklorid (570 mg; 1 mol. ekv.), og reaksjonsblandingen ble omrørt i 14 timer. Vann (25 ml) ble deretter tilsatt, sjiktene ble separert, den organiske fase ble ytterligere vasket med vann (2 x 25 ml), og det organiske sjikt ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningen ble filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Det ubehandlede produkt ble deretter passert gjennom en kort kiselgelpute under eluering med dietyleter:heksan (1:4 vol/vol). Løsningsmidlet ble fjernet fra den eluerte fraksjon under redusert trykk, og produktet ble krystallisert ved triturerings under anvendelse av heksan for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (100 mg).

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,2-1,35$ (m, 2H); $1,55-1,7$ (m, 1H); $1,7-1,85$ (m, 4H); $2,0-2,15$ (m, 2H); $2,45-2,5$ (s, 3H); $3,85-3,9$ (d, 2H); $7,3-7,4$ (d, 2H); $7,75-8,0$ (d, 2H) ppm.

PREPARAT 12

5-(3,4-Diklorfenyl)-1-(4,4-difluorcykloheksylmetyl)-5-(2-[tetrahydropyran-2-oksy]etyl)-2-piperidon

- 5 Til en løsning av forbindelsen fra Preparat 3 (121 mg; 0,33 mmol) i tørr dimetylformamid (3 ml) under nitrogen ble det tilsatt 60% (vekt/vekt) natriumhydriddispersjon i olje (14 mg), og blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 45 minutter. Til denne blanding ble det tilsatt forbindelsen
- 10 fra Preparat 10 (99 mg; 1 mol. ekv.), og blandingen ble oppvarmet til 50°C i 5 timer. For å oppnå en fullstendig omsetning, ble en ytterligere porsjon 60% (vekt/vekt) natriumhydriddispersjon i olje (7 mg; 0,5 mol. ekv.) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C i
- 15 ytterligere 3 timer. Vann (1 ml) ble deretter tilsatt, og blandingen ble inndampet til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble deretter oppløst i etylacetat (20 ml), og den organiske fase ble vasket med vann (2 x 20 ml). Den organiske fase ble deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet under
- 20 redusert trykk for å gi en gummi. Denne ble rensset ved kolonnekromatografi under anvendelse av kiselgel under eluering med en løsningsmiddelgradient av diklormetan:-metanol (100:0 til 9:1 vol/vol) for å gi tittelforbindelsen
- 25 (80 mg). LRSM m/z = 506 (m+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,15-1,6 (m, 8H); 1,6-1,9 (m, 5H); 1,9-2,3 (m, 7H); 2,4-2,5 (m, 1H); 3,0-3,3 (m, 2H); 3,3-3,6 (m, 4H); 3,6-3,8 (m, 2H); 4,3-4,4 (m, 1H); 7,05-7,15 (d, 1H);

30 7,3-7,4 (s, 1H); 7,4-7,45 (d, 1H) ppm.

PREPARAT 13

Metansulfonyloksymetylcykloheptan

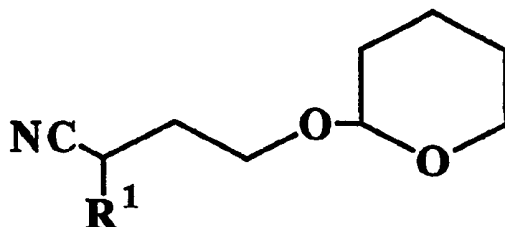
- 35 Til en løsning av sykloheptylmetanol (1,0 g; 7,81 mmol) i diklormetan (20 ml) ved 0°C under nitrogen ble det tilsatt trietylamin (1,63 ml; 1,5 mol. ekv.). Metansulfonylchlorid (0,73 ml; 1,2 mol. ekv.) ble tilsatt dråpevis, og reak-

sjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved værelsestemperatur. Vann (50 ml) og diklormetan (50 ml) ble tilsatt. Den organiske fase ble separert, vasket med vann (2 x 50 ml) og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningen
5 ble deretter filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som en olje (1,66 g).

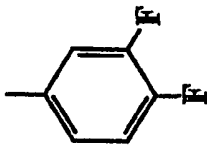
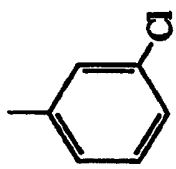
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,15-1,3 (m, 2H); 1,4-1,6 (m, 6H); 1,6-1,8 (m, 4H); 1,85-2,0 (m, 1H); 2,95-3,0 (s, 3H); 3,95-4,05 (d, 2H) ppm.

PREPARATENE 14 TIL 16

15 Forbindelsene i de følgende tabellerte Preparater, med den generelle formel:



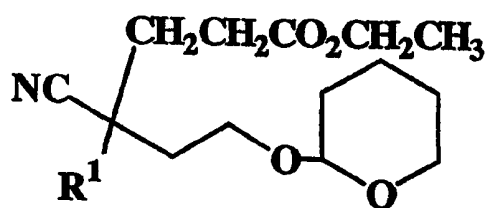
ble fremstilt ved en lignende fremgangsmåte som beskrevet i
20 Preparat 1, under anvendelse av de egnede utgangssacetonitrilderivater.

Prep. nr.	R ¹	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
14		-	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ=1.5-1.9 (m, 6H), 2.05-2.3 (m, 2H), 3.4-4.1 (m, 5H), 4.55-4.65 (m, 1 H), 7.05-7.3 (m, 3H) ppm.
15		297 (m+NH ₄) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.5-1.7 (m, 4H), 1.7-1.9 (m, 2H), 2.05-2.3 (m, 2H), 3.45-3.6 (m, 2H), 3.8-4.1 (m, 3H), 4.6-4.65 (m, 1 H), 7.25-7.4 (m, 4H) ppm.
16		297 (m+NH ₄) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.5-1.85 (m, 6H), 2.05-2.2 (m, 2H), 3.45-3.6 (m, 2H), 3.8-3.95 (m, 2H), 4.05-4.1 (m, 1H), 4.55-4.65 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 4H) ppm.

PREPARATENE 17 TIL 19

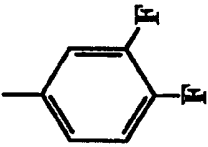
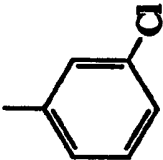
Forbindelsene i de følgende tabellerte Preparater, med den generelle formel:

5



ble fremstilt ved en lignende fremgangsmåte som beskrevet i Preparat 2, under anvendelse av de egnede utgangsbutan-

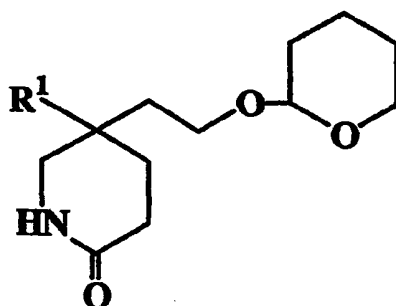
10 nitrilderivater (jfr. Preparatene 14 til 16).

Prep. nr.	R ¹	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
17		-	Funnet: C, 62.80; H, 6.42; N, 3.85. $C_{20}H_{25}NO_4F_2$ krever C, 62.98; H, 6.61; N, 3.67%. ¹H-NMR (CDCl₃): δ=1.2-1.3 (m, 3H), 1.4-1.8 (m, 6H), 2.05-2.55 (m, 6H), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.65-3.85 (m, 2H), 4.05-4.15 (m, 2H), 4.4-4.5 (m, 1H), 7.15-7.3 (m, 3H) ppm.
18		397 (m+NH ₄) ⁺	¹H-NMR (CDCl₃): δ=1.2-1.3 (m, 5H), 1.4-1.8 (m, 6H), 2.05-2.55 (m, 6H), 3.35-3.5 (m, 1H), 3.65-3.8 (m, 1H), 4.0-4.1 (m, 2H), 7.3-7.45 (m, 4H) ppm.
19		397 (m+NH ₄) ⁺	¹H-NMR (CDCl₃): δ=1.2-1.75 (m, 10H), 2.05-2.55 (m, 5H), 3.25-3.45 (m, 2H), 3.6-3.85 (m, 2H), 3.95-4.1 (m, 2H), 4.45-4.5 (m, 1H), 7.4 (s, 4H) ppm.

PREPARATENE 20 TIL 22

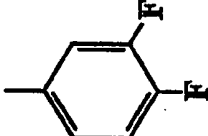
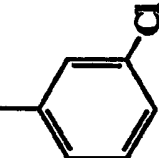
Forbindelsene i de følgende tabellerte Preparater, med den generelle formel:

5



ble fremstilt ved en lignende fremgangsmåte som beskrevet i Preparat 3, under anvendelse av de egnede utgangsbutanoat-derivater (jfr. Preparatene 17 til 19).

10

Prep. nr.	R ¹	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
20 ¹		340 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.45-1.75 (m, 5H), 1.85-2.15 (m, 5H), 2.35-2.45 (m, 1H), 3.0-3.15 (m, 1H), 3.35-3.55 (m, 4H), 3.65-3.8 (m, 2H), 4.35-4.4 (m, 1H), 5.95 (br.s, 1H), 7.05-7.2 (m, 3H) ppm.
21 ²		338 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.4-1.8 (m, 6H), 1.9-2.0 (m, 1H), 2.05-2.25 (m, 4H), 2.3-2.4 (m, 1 H), 3.0-3.2 (m, 1 H), 3.4-3.6 (m, 3H), 3.65-3.85 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 6.2 (br.s, 1H), 7.15-7.3 (m, 4H) ppm.
22 ¹		338 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.4-1.8 (m, 6H), 1.9-2.45 (m, 6H), 3.0-3.1 (m, 1 H), 3.35-3.85 (m, 5H), 4.35-4.4 (m, 1 H), 6.05 (br.s, 1H), 7.25-7.35 (m, 4H) ppm.

Fotnoter

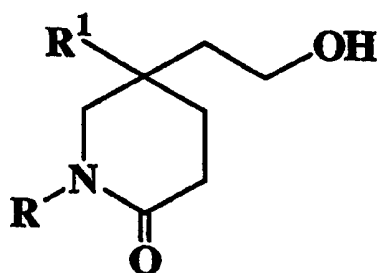
1. Omsetningen ble utført ved ca. 414 kPa (60 psi) og 50°C.

5 2. Omsetningen ble utført ved 50°C.

PREPARATENE 23 TIL 32

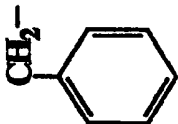
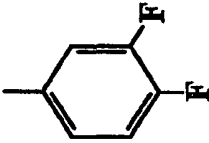
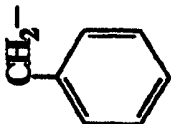
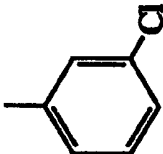
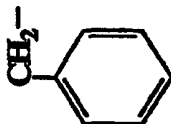
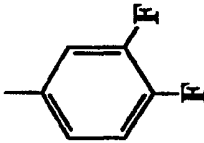
Forbindelsene i de følgende tabellerte Preparater, med den generelle formel:

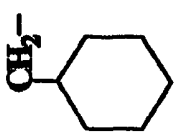
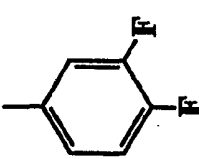
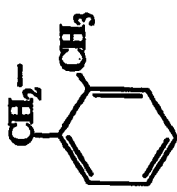
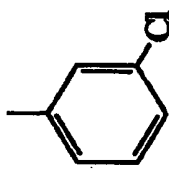
5

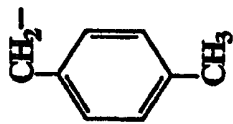
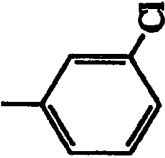
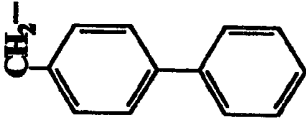
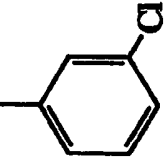


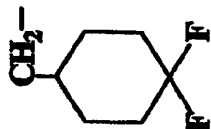
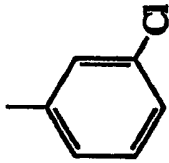
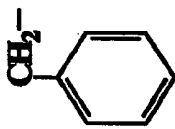
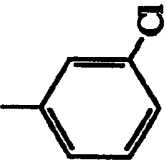
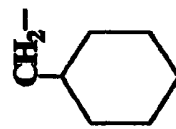
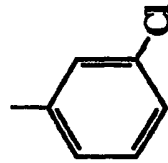
ble fremstilt ved en lignende fremgangsmåte som beskrevet i Preparat 4, under anvendelse av de egnede utgangstetrahydropyranderivater (jfr. Preparatene 7, 12, 44 til 50 og 52).

10

prep. nr.	R	R ¹	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
23			352 (m+1) ⁺	Funnet: C, 69.16; H, 6.14; N, 3.92. C₂₀H₂₁NF₂O₂ krever C, 69.55; H, 6.13; N, 4.06%. ¹H-NMR (CDCl₃): δ=1.75-1.95 (m, 2H), 2.0-2.25 (m, 4H), 2.45-2.5 (m, 1 H), 3.2-3.4 (m, 3H), 3.65-3.7 (m, 1H), 4.4 (d, 1H), 4.85 (d, 1H), 6.7-6.85 (m, 2H), 6.9-7.05 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 5H) ppm.
24			344 (m+1) ⁺	Funnet: C, 69.16; H, 6.14; N, 3.92. C₂₀H₂₁NF₂O₂ krever C, 69.55; H, 6.13; N, 4.06%. ¹H-NMR (CDCl₃): δ=1.75-1.95 (m, 2H), 2.0-2.25 (m, 4H), 2.45-2.5 (m, 1 H), 3.2-3.4 (m, 3H), 3.65-3.7 (m, 1H), 4.4 (d, 1H), 4.85 (d, 1H), 6.7-6.85 (m, 2H), 6.9-7.05 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 5H) ppm.
25			344 (m+1) ⁺	¹H-NMR (CDCl₃): δ=1.75-1.85 (m, 1 H), 1.9-2.25 (m, 5H), 2.4-2.5 (m, 1 H), 3.2-3.4 (m, 3H), 3.65-3.7 (m, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 6.9-7.4 (m, 9H) ppm.

Prep. nr.	R	R ¹	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
26			352 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ=0.8-0.9 (m, 2H), 1.0-1.25 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 6H), 1.85-2.05 (m, 3H), 2.1-2.3 (m, 2H), 3.0-3.3 (m, 6H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.6-3.7 (m, 1H), 4.3-4.4 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.3-7.5 (m, 2H) ppm.
27			391 (m) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.75-1.95 (m, 2H), 2.05-2.35 (m, 7H), 2.45-2.55 (m, 1H), 3.2-3.4 (m, 3H), 3.65 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 5.05 (d, 1H), 6.8-7.3 (m, 7H) ppm.

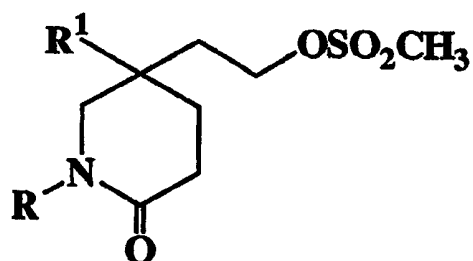
Prep. nr.	R	R ¹	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
28			391 (m) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.75-2.2 (m,6H), 2.35-2.5 (m,4H), 3.2-3.35 (m,3H), 3.65 (d,1H), 4.3 (d,1H), 4.7 (d,1H), 6.8-6.9 (m,1H), 7.05-7.1 (m,1H), 7.15-7.3 (m,5H) ppm.
29			454 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.8-2.25 (m,5H), 2.4-2.55 (m,1H), 3.2-3.4 (m,4H), 3.7-3.8 (m,1H), 4.35 (d,1H), 4.95 (d,1H), 6.85-7.65 (m,12H) ppm.

Prep. nr.	R	R ¹	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
30			420 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (d6-DMSO): δ=1.05-1.25 (m, 2H), 1.6-2.05 (m, gH), 2.15-2.3 (m, 2H), 3.0-3.2 (m, 3H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.65-3.75 (m, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 7.3-7.4 (d, 1H), 7.55-7.65 (m, 2H) ppm.
31			-	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.1-1.15 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.0-2.3 (m, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 3.2-3.5 (m, 3H), 3.6-3.8 (m, 1H), 4.4 (d, 1H), 4.85 (d, 1H), 6.75-6.85 (m, 1H), 7.1-7.5 (m, 7H) ppm.
32			-	Funnet: C, 62.49; H, 7.22; N, 3.51. C ₂₀ H ₂ NCl ₂ O ₂ krever: C, 62.50; H, 7.08; N, 3.64%. ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 0.95-1.1 (m, 2H), 1.15-1.30 (m, 4H), 1.55-1.75 (m, 6H), 1.85-2.2 (m, 5H), 2.35-2.45 (m, 1H), 3.1-3.2 (m, 1H), 3.35-3.50 (m, 4H), 3.65-3.75 (m, 1H), 7.1-7.15 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H) ppm.

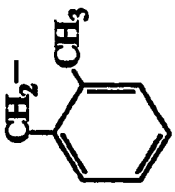
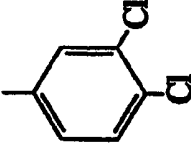
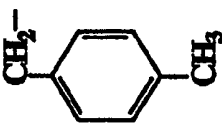
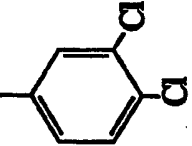
PREPARATENE 33 TIL 38

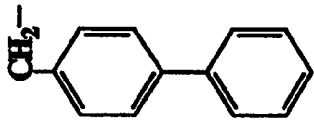
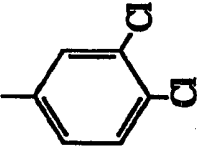
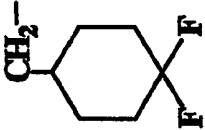
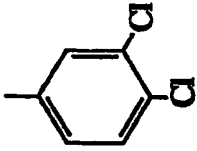
Forbindelsene i de følgende tabellerte Preparater, med den generelle formel:

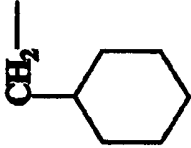
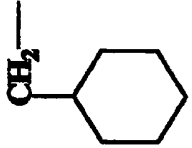
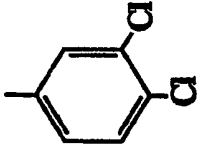
5



ble fremstilt ved en lignende fremgangsmåte som beskrevet i
Preparat 5, under anvendelse av de egnede utgangsetanol-
10 derivater (jfr. preparatene 8, 27 til 30 og 32).

Prep. nr.	R	R ¹	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
33			470 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.95-2.35 (m, 8H), 2.45-2.6 (m, 1H), 2.8 (s, 3H), 3.25 (d, 1H), 3.6-3.75 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 1H), 4.25 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 6.75-7.3 (m, 7H) ppm.
34			470 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.95-2.25 (m, 6H), 2.4 (s, 3H), 2.45-2.55 (m, 1 H), 2.85 (s, 3H), 3.6-3.95 (m, 3H), 4.2 (d, 1H), 4.9 (d, 1H), 6.8-6.85 (m, 1H), 7.15-7.3 (m, 6H) ppm.

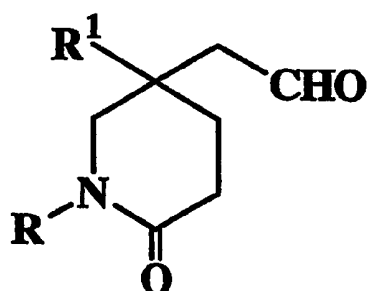
Prep. nr.	R	R ¹	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
35			-	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=2.05-2.25 (m, 5H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.85 (5, 1 H), 3.4 (d, 1 H), 3.7-3.95 (m, 3H), 4.3 (d, 1H), 5.0 (d, 1H), 6.85-7.65 (m, 12H) ppm.
36			-	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.15-1.5 (m, 2H), 1.6-1.9 (m, 5H), 2.0-2.35 (m, 7H), 2.4-2.53 (m, 1H), 2.85-3.1 (m, 3H), 3.2-3.5 (m, 1H), 3.4-3.55 (m, 2H), 3.65-3.75 (m, 1 H), 3.9-4.05 (m, 2H), 7.1-7.15 (d, 1H), 7.3-7.36 (s, 1 H), 7.4-7.5 (d, 1 H) ppm.

Prep. nr.	R	R ¹	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
37			428 (m+1) ⁺	-
38			-	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 0.9-1.05 (m, 2H), 1.1-1.3 (m, 3H), 1.55-1.75 (m, 6H), 2.05-2.30 (m, 5H), 2.35-2.50 (m, 1 H), 2.90 (s, 3H), 3.1-3.2 (m, 1 H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.60-3.65 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 2H), 7.1-7.15 (m, 1H), 7.35-7.50 (m, 2H) ppm.

PREPARATENE 39 TIL 43

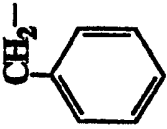
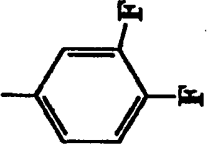
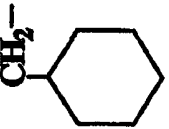
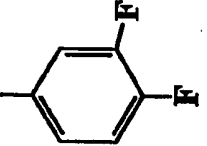
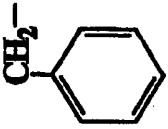
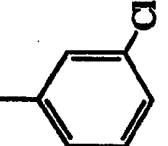
Forbindelsene i de følgende tabellerte Preparater, med den generelle formel:

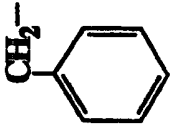
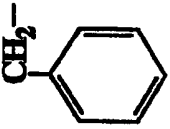
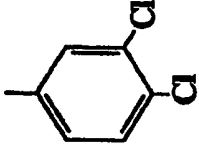
5



ble fremstilt ved en lignende fremgangsmåte som beskrevet i Preparat 6, under anvendelse av de egnede utgangsetanol-derivater (jfr. Preparatene 23 til 26 og 31).

10

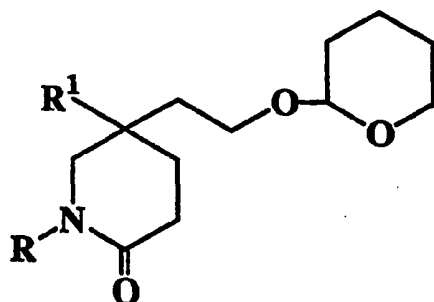
Prep. nr.	R	R ¹	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
39			470 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=2.1-2.3 (m, 3H), 2.4-2.6 (m, 2H), 2.85 (d, 1H), 3.4 (d, 1H), 3.7 (d, 1H), 4.4 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 6.7-7.3 (m, 8H), 9.35 (s, 1H) ppm.
40			470 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=0.95-1.05 (m, 2H), 1.15-1.3 (m, 4H), 1.6-2.5 (m, 9H), 2.65-2.75 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 1H), 3.1-3.2 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 1H), 7.05-7.3 (m, 3H), 9.45 (s, 1H) ppm.
41			342 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=2.1-2.3 (m, 2H), 2.4-2.55 (m, 2H), 2.8-2.9 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 1H), 4.45-4.6 (m, 1H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.9-7.4 (m, 9H), 9.4 (s, 1H) ppm.

Prep. nr.	R	R ¹	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
42			342 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=2.15-2.3 (m, 2H), 2.45-2.6 (m, 2H), 2.8-2.9 (m, 1 H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.75-3.85 (m, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 6.95-7.35 (m, 9H), 9.35 (m, 1 H) ppm.
43			376 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=2.1-2.3 (m, 2H), 2.4-2.7 (m, 3H), 2.8-2.9 (m, 1H), 3.4 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 4.4 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 6.8-6.85 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 7H), 9.4 (s, 1H) ppm.

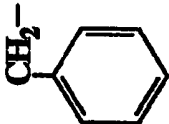
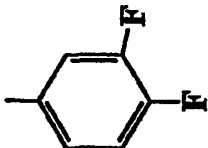
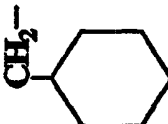
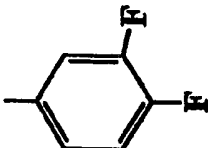
PREPARATENE 44 TIL 52

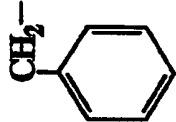
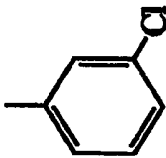
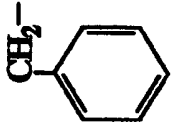
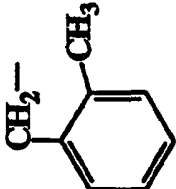
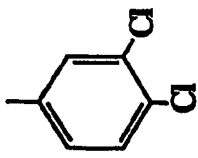
Forbindelsene i de følgende tabellerte Preparater, med den generelle formel:

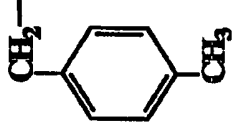
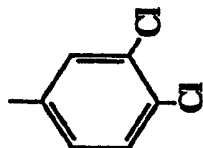
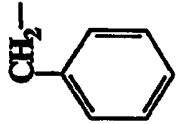
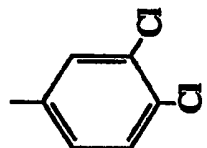
5

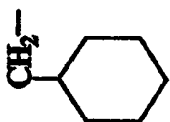
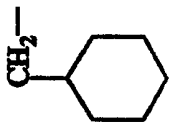
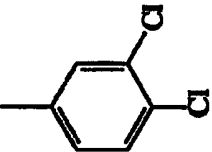


ble fremstilt ved en lignende fremgangsmåte som beskrevet i Preparat 7, under anvendelse av de egnede 2(1H)-piperidon-derivater (jfr. Preparatene 3, 20, 21 og 22) og alkyl-
10 bromider som utgangsstoffer.

Prep. nr.	R	R ¹	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
44			-	Funnet: C, 69.55; H, 6.81; N, 2.71. $C_{25}H_{29}NF_2O_3$ krever C, 69.91; H, 6.81 ; N, 3.26%. ¹H-NMR (CDCl₃): δ=1.4-1.75 (m, 8H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.05-2.2 (m, 2H), 2.4-2.5 (m, 1 H), 2.8-3.05 (m, 1 H), 3.3-3.5 (m, 3H), 3.6-3.75 (m, 1H), 4.25-4.4 (m, 2H), 4.9-5.0 (m, 1H), 6.6-6.8 (m, 2H), 6.95-7.05 (m, 1H), 7.25-7.4 (m, 5H) ppm.
45			436 (m+1) ⁺	-

Prep. nr.	R	R ¹	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
46			428 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.4-1.75 (m, 7H), 1.85-2.25 (m, 4H), 2.4-2.55 (m, 1 H), 2.85-3.05 (m, 1 H), 3.3-3.8 (m, 5H), 4.25-4.45 (m, 2H), 4.85-4.95 (m, 1H), 6.85-7.4 (m, 9H) ppm.
47			428 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.35-1.6 (m, 6H), 1.8-2.2 (m, 6H), 2.4-2.5 (m, 1 H), 2.85-3.05 (m, 1 H), 3.3-3.85 (m, 4H), 4.2-4.35 (m, 2H), 4.9-4.95 (m, 1 H), 6.9-7.35 (m, 9H) ppm.
48			476 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.35-2.5 (m, 15H), 2.8-3.1 (m, 1 H), 3.2-3.4 (m, 3H), 3.45-3.6 (m, 1H), 3.65-3.7 (m, 2H), 4.2-4.35 (m, 2H), 5.0-5.15 (m, 1 H), 6.75-6.85 (m, 1H), 7.0-7.1 (m, 5H) ppm.

Prep. nr.	R	R ¹	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
49			476 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.4-1.75 (m, 6H), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.05-2.2 (m, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.85-3.1 (m, 1H), 3.3-3.75 (m, 5H), 4.2-4.35 (m, 2H), 4.9-4.95 (m, 1H), 6.8-6.85 (m, 1H), 7.0-7.1 (m, 1H), 7.15-7.3 (m, 5H) ppm.
50			462 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.35-1.7 (m, 6H), 1.8-2.05 (m, 2H), 2.05-2.2 (m, 2H), 2.35-2.5 (m, 1H), 2.8-3.1 (m, 1H), 3.3-3.8 (m, 6H), 4.25-4.4 (m, 2H), 4.9-5.05 (m, 1 H), 6.7-6.8 (m, 1H), 7.1-7.15 (m, 1H), 7.2-7.5 (m, 6H) ppm.

Prep. nr.	R	R ¹	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
51			434 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=0.9-1.1 (m, 2H), 1.1-1.3 (m, 4H), 1.4-1.8 (m, 11H), 1.85-2.2 (m, 5H), 2.3-2.5 (m, 1 H), 3.0-3.2 (m, 2H), 3.4-3.6 (m, 4H), 3.6-3.8 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 7.1-7.4 (m, 4H) ppm.
52			468 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ= 0.95-2.2 (m, 22H), 2.35-2.5 (m, 1H), 3.05-3.25 (m, 2H), 3.35-3.85 (m, 6H), 4.35-4.45 (m, 1H), 7.1-7.15 (m, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H) ppm.

PREPARAT 531-Difenylmetylazetidin-3-ol

En løsning av benzhydrylamin (200 ml; 1,16 mol) og epiklorhydrin (186 ml; 1 mol. ekv.) i metanol (600 ml) ble omrørt ved værelsestemperatur i 5 dager og deretter oppvarmet til 40°C i 2 dager. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk, residuet ble oppløst i isopropylalkohol (500 ml), og løsningen ble oppvarmet under tilbakeløp i 6 timer. Løsningen ble avkjølt til værelsestemperatur, og felningen ble avfiltrert. Det faste stoff ble fordelt mellom diklormetan (400 ml) og mettet vandig natriumbikarbonatløsning (500 ml). Den vandige fase ble ekstrahert med diklormetan (2 x 400 ml), og de sammenslåtte organiske faser ble tørket over magnesiumsulfat. Løsningen ble deretter filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet fra filtratet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen (86 g) som et krystallinsk fast stoff.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,8-2,3 (s, br, 1H); 2,85-2,9 (m, 2H); 3,5-3,55 (m, 2H); 4,35 (s, 1H); 4,4-4,5 (m, 1H); 7,15-7,4 (m, 10H) ppm.

PREPARAT 541-Difenylmetyl-3-metansulfonyloksyazetidin

Til en løsning av 1-difenylmetylazetidin-3-ol (jfr. Preparat 53) (65,9 g; 275,7 mmol) i tørr diklormetan (700 ml) ved 0°C under nitrogen ble det tilsatt trietylamin (57 ml; 1,5 mol. ekv.). Etter 5 minutter ble metansulfonylklorid (25,6 ml; 1,2 mol. ekv.) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 1 time. Vann (300 ml) ble deretter tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med diklormetan (3 x 300 ml). De sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over magnesiumsulfat. Løsningen ble deretter filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet fra filtratet under redusert trykk. Residuet ble kromatografert under anvendelse av kiselgel under eluering med metanol:diklormetan (1:49 vol/vol) for å gi tittelforbin-

delsen (73,4 g) som et fast stoff.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,95 (s, 3H); 3,15-3,25 (m, 2H); 3,6-3,65 (m, 2H); 4,4 (s, 1H); 5,05-5,15 (m, 1H); 7,15-7,4 (m, 10H) ppm.

PREPARAT 55

1-Difenylmetyl-3-morfolinoazetidin

10 En løsning av 1-difenylmetyl-3-metansulfonyloksyazetidin (jfr. Preparat 54) (24,46 g; 7,72 mmol), kaliumkarbonat (32 g; 3 mol. ekv.) og morfolin (7,34 ml; 1,09 mol. ekv.) i acetonitril (200 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp i 4 timer. Løsningen ble deretter avkjølt til værelsestempera-
15 tur, vann (50 ml) ble tilsatt, og blandingen ble inndampet under redusert trykk. Residuet ble fordelt mellom etylacetat (400 ml) og vann (400 ml), og den organiske fase ble separert og vasket med vann (2 x 400 ml). Den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat og filtrert, og løs-
20 ningsmidlet ble fjernet fra filtratet under redusert trykk. Residuet ble deretter kromatografert under anvendelse av kiselgel under eluering med heksan:dietyleter (1:1 vol/vol) for å gi tittelforbindelsen (16,5 g).

25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,25-2,3 (m, 4H); 2,85-3,05 (m, 3H); 3,35-3,4 (m, 2H); 3,7-3,75 (m, 4H); 4,45 (s, 1H); 7,15-7,45 (m, 10H) ppm.

PREPARAT 56

3-Morfolinoazetidindihydroklorid

En blanding av 1-difenylmetyl-3-morfolinoazetidin (jfr. Preparat 55) (18,6 g; 60,4 mmol), palladiumhydroksyd (2 g), etanol (200 ml) og 1N vandig saltsyreløsning (52 ml) ble
35 omrørt under en hydrogenatmosfære ved 345 kPa (50 psi) i 3 dager. Katalysatoren ble deretter fjernet ved filtrering, og filtratet ble inndampet til tørrhet. Tilsetning av diklormetan (100 ml) til residuet og triturerering gav et

fast stoff som ble omkrystallisert fra metanol for å gi tittelforbindelsen (10,2 g) som et krystallinsk fast stoff. LRMS $m/z = 179 (m+1)^+$. (NB: Monohydrokloridet, som anvendes istedenfor dihydrokloridet i enkelte omsetninger, kan fremstilles på lignende måte under anvendelse av 1 molekvi-

5 valent hydrogenklorid.)

PREPARAT 57

3-Cyano-1-(difenylmetyl)azetidin

10

Til en løsning av forbindelsen fra Preparat 54 (10 g; 31,5 mmol) i dimetylformamid (100 ml) ble det tilsatt en løsning av natriumcyanid (4,63 g; 3 mol. ekv.) i vann (50 ml) i fem porsjoner i løpet av 2 minutter. Blandingen ble deretter

15 oppvarmet til 70°C i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til værelsestemperatur og deretter helt i en is-vann-blanding (300 ml). Det dannede brune faste stoff ble fjernet ved filtrering og oppløst i diklormetan, og løsningen ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningen

20 ble filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet fra filtratet under redusert trykk. Residuet ble deretter kromatografert under anvendelse av kiselgel under eluering med etylacetat:heksan (1:3 vol/vol) for å gi tittelforbindelsen (5,9 g).

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3,2\text{--}3,35$ (m, 3H); $3,45\text{--}3,5$ (m, 2H); $4,4$ (s, 1H); $7,15\text{--}7,45$ (m, 10H) ppm.

PREPARAT 58

1-(Difenylmetyl)azetidin-3-karboksylsyre

30

Til en suspensjon av forbindelsen fra Preparat 57 (5,9 g; 23,8 mmol) i n-butanol (60 ml) ble det dråpevis tilsatt en løsning av kaliumhydroksyd (4,8 g) i vann (9 ml) i løpet av

35 3 minutter. Blandingen ble deretter oppvarmet til 90-100°C i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til værelsestemperatur, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble helt i etylacetat (100 ml) og vann (100

ml). Det vandige sjikt ble separert og filtrert og deretter
surgjort til pH 4 under anvendelse av 2N vandig saltsyre-
løsning. Det felte hvite faste stoff ble avfiltrert, vasket
med etylacetat (15 ml) og tørket under redusert trykk for å
5 gi tittelforbindelsen (3,5 g). LRMS $m/z = 268 (m+1)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): $\delta = 3,1-3,3$ (m, 5H); 4,4 (br, s, 1H);
7,15-7,4 (m, 10H); 12,3 (br, s, 1H) ppm.

10

PREPARAT 59

1-Difenylmetyl-3-(N-[2-hydroksyetyl]-N-metylkarbamoyl)-
azetidin

En blanding av 1-difenylmetylazetidin-3-karboksylsyre (jfr.
15 Preparat 58) (1,8 g; 6,73 mmol), 2-metylaminøetanol (0,76
g; 1,5 mol. ekv.), 1-[3-dimetylaminopropyl]-3-etylkarbo-
diimidhydroklorid (1,27 g; 1,1 mol. ekv.), 1-hydroksybenzo-
triazolhydrat (1,08 g; 1,05 mol. ekv.) og N-metylmorfolin
(1,5 g; 2,2 mol. ekv.) i tørr diklormetan (50 ml) ble
20 omrørt ved værelsestemperatur i 16 timer. Løsningsmidlet
ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble fordelt
mellom etylacetat (50 ml) og mettet vandig natriumbikar-
bonatløsning (50 ml). Sjiktene ble separert, og det vandige
sjikt ble ytterligere ekstrahert med etylacetat (30 ml). De
25 sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over vannfritt
natriumsulfat. Løsningen ble filtrert, løsningsmidlet ble
fjernet fra filtratet under redusert trykk, og residuet ble
kromatografert under anvendelse av kiselgel under eluering
med metanol:di-
30 klormetan (7:93 vol/vol). TLC $R_f = 0,3$ (kiselgel, metanol:di-
klormetan 7:93 vol/vol). LRMS $m/z = 325 (m+1)^+$. Funnet: C
71,99; H 7,60; N 8,47. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,13 \text{CH}_2\text{Cl}_2$ krever C
72,14; H 7,30; N 8,36%.

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,85-2,95$ (m, 5H); 3,2-3,35 (m, 2H);
3,45-3,55 (m, 4H); 3,65-3,8 (m, 2H); 4,4 (s, 1H); 7,15-7,45
(m, 10H) ppm.

PREPARAT 601-Difenylmetyl-3-(N-[2-metoksyetyl]-N-metylkarbamoyl)-azetidin

- 5 Til en løsning av forbindelsen fra Preparat 59 (0,93 g; 2,87 mmol) i tetrahydrofuran (12 ml) ved 0°C under nitrogen ble det tilsatt i to porsjoner 60% (vekt/vekt) natriumhydriddispersjon i olje (0,126 g; 1,1 mol. ekv.). Etter omrøring i 30 minutter ble det tilsatt metyljodid (0,197
10 ml; 1,1 mol. ekv.), og blandingen ble omrørt i 16 timer.

- Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble fordelt mellom etylacetat (50 ml) og mettet vandig natriumbikarbonatløsning (50 ml). De organiske sjikt ble
15 tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk for å gi en olje. Dette ubehandlede produkt ble rensset ved kolonnekromatografi under anvendelse av kiselgel under eluering med metanol:diklormetan (1:19 vol/vol) for å gi tittel-
20 forbindelsen (0,95 g). TLC R_f = 0,45 (kiselgel, metanol:diklormetan 1:19 vol/vol). LRMS m/z = 339 ($m+1$)⁺. Funnet: C 72,42; H 7,60; N 7,89. $C_{21}H_{26}N_2O_2 \cdot 0,13 CH_2Cl_2$ krever C 72,69; H 7,58; N 8,03%.

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,9-2,95 (m, 3H); 3,2-3,35 (m, 6H); 3,4-3,55 (m, 6H); 4,4 (m, 1H); 7,1-7,45 (m, 10H) ppm.

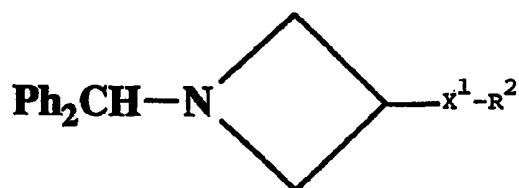
PREPARAT 61N-(2-Metoksyetyl)-N-metylkarbamoylazetidindihydroklorid

- 30 Til en løsning av forbindelsen fra Preparat 60 (473 mg; 1,4 mmol) i diklormetan (5 ml) ved 0°C under nitrogen ble det dråpevis tilsatt alfa-kloretylklorformiat (0,22 ml; 1,1 mol. ekv.). Etter 20 minutter ble det tilsatt en ytterligere
35 re porsjon alfa-kloretylklorformiat (0,1 ml; 0,5 mol. ekv.), og reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til værelsestemperatur i løpet av 20 minutter. Etter dette tidsrom ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk, residuet ble

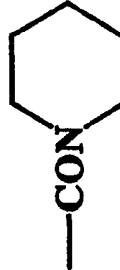
oppløst i metanol (7,5 ml), og det ble tilsatt kaliumkarbonat (620 mg; 3 mol. ekv.). Blandingen ble deretter oppvarmet under tilbakeløp i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til værelsestemperatur og filtrert, og filtratet ble surgjort til pH 3 under anvendelse av eterisk HCl. Det faste stoff ble fjernet ved filtrering. Løsningsmidlet ble fjernet fra filtratet under redusert trykk for å gi en gummi, som ble vasket flere ganger med dietyleter og tørket under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som et ubehandlet produkt (0,35 g), som ble anvendt direkte.

PREPARATENE 62 TIL 64

Forbindelsene i de følgende tabellerte Preparater, med den generelle formel:



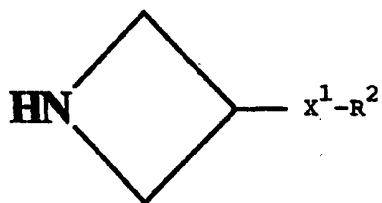
ble fremstilt ved en lignende fremgangsmåte som beskrevet i Preparat 59, under anvendelse av 1-difenylmetylazetidin-3-karboksytsyre og det egnede amin som utgangsstoffer.

Prep. nr.	-x ¹ -R ²	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
62		349 (m+1) ⁺	Funnet C, 78.75; H, 8.49; N, 8.1. C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O krever C, 79.26; H, 8.10; N, 8.04%. ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.1-1.3 (m, 3H), 1.35-1.45 (m, 2H), 1.55-1.75 (m, 3H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 1 H), 3.25-3.4 (m, 4H), 3.75-3.85 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 5.95-6.05 (m, 1H), 7.15- 7.4 (m, 10H) ppm.
63		321 (m+1) ⁺	Funnet: C, 76.67; H, 6.98; N, 8.02. C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O. 0.33 CH ₂ Cl ₂ krever C, 76.64; H, 7.38; N, 8.46%. ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.75-1.95 (m, 4H), 3.2-3.35 (m, 4H), 3.4-3.5 (m, 5H), 4.4 (s, 1H), 7.15-7.45 (m, 10H) ppm.
64		335 (m+1) ⁺	Funnet: C, 78.43; H, 7.93; N, 8.42. C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O krever C, 79.00; H, 7.84; N, 8.38%. ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.4-1.7 (m, 6H), 3.15-3.35 (m, 4H), 3.4-3.55 (m, 5H), 4.4 (s, 1H), 7.15-7.45 (m, 10H) ppm.

PREPARATENE 65 TIL 68

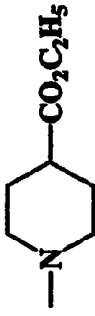
Hydrokloridsaltene av forbindelsene i de følgende tabel-
lerte Preparater, med den generelle formel:

5



ble fremstilt ved en lignende fremgangsmåte som beskrevet i
Preparat 61, under anvendelse av de egnede utgangsazeti-
10 diner (jfr. Preparatene 62 til 64 og 105).

Prep. nr.	-x ¹ -R ²	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
65 ¹		-	-
66 ¹		-	-
67 ¹		-	-

Prep. nr.	-x ¹ -R ²	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
68 ^{1,2}	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1)N2CCCC2</chem>	-	-

PREPARAT 691-(t-Butoksykarbonyl)-3-(3-hydroksypiperidyl)azetidin

En blanding av 1-(t-butoksykarbonyl)-3-metansulfonyloksy-
5 azetidin (jfr. den publiserte internasjonale patentsøknad
nr. WO93/19059) (1,5 g; 4,78 mmol) og 3-hydroksypiperidin
(1,9 g; 4 mol. ekv.) ble oppvarmet til 110°C i 16 timer.
Blandingen ble avkjølt til værelsestemperatur og fordelt
10 mellom etylacetat (100 ml) og 5% vandig natriumbikarbonat-
løsning (100 ml). Sjøktene ble separert, og den vandige
fase ble ekstrahert med en ytterligere porsjon etylacetat
(100 ml). De sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over
vannfritt magnesiumsulfat. Løsningen ble filtrert, løs-
ningsmidlet ble fjernet fra filtratet under redusert trykk,
15 og det ubehandlede produkt ble renset ved kolonnekromato-
grafi under anvendelse av kiselgel under eluering med
metanol:diklormetan (1:9 vol/vol) for å gi tittelforbindel-
sen (1,4 g). TLC R_f = 0,3 (kiselgel, metanol:diklormetan
1:9 vol/vol).

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,45 (s, 9H); 1,5-1,85 (m, 6H); 2,15-
2,45 (m, 4H); 3,05-3,15 (m, 1H); 3,25-3,95 (m, 4H) ppm.

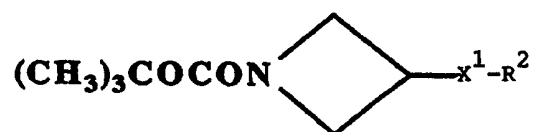
PREPARAT 7025 3-(3-Hydroksypiperidyl)azetidinbistrifluoracetat

Til en løsning av forbindelsen fra Preparat 69 (1,4 g; 5,8
mmol) i diklormetan (10 ml) ved 0°C under nitrogen ble det
dråpevis tilsatt trifluorediksyre (5 ml). Blandingen fikk
30 deretter oppvarmes til værelsestemperatur og ble omrørt i 1
time. Blandingen ble inndampet under redusert trykk, og den
erholdte gummi ble vasket med dietyleter og deretter tritu-
rert med dietyleter og filtrert for å gi tittelforbindelsen
som et hvitt fast stoff (1,2 g). Funnet: C 37,32; H 4,73; N
35 7,03. $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} \cdot 2 \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ krever C 37,51; H 4,72; N 7,29%.

PREPARATENE 71 TIL 76

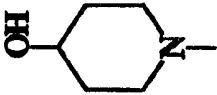
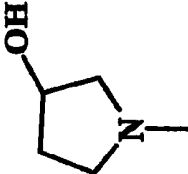
Forbindelsene i de følgende tabellerte Preparater, med den generelle formel:

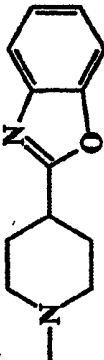
5



ble fremstilt ved en lignende fremgangsmåte som beskrevet i Preparat 69, under anvendelse av 1-(t-butoksykarbonyl)-3-metansulfonyloksyazetidin og de egnede aminer som utgangsstoffer.

10

Prep. nr.	-X ¹ -R ²	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
71		-	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.35-1.5 (m, 10H), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.9-2.1 (m, 4H), 2.6-2.7 (m, 2H), 3.0-3.1 (m, 1H), 3.7-3.95 (m, 5H) ppm.
72		-	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.4-1.45 (m, 9H), 1.75-1.85 (m, 2H), 2.15-2.35 (m, 2H), 2.5-2.7 (m, 2H), 2.8-2.9 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 1H), 3.8-3.95 (m, 4H), 4.4 (br.s, 1H) ppm.

Prep. nr.	-X ¹ -R ²	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
73 ¹		-	-
74		-	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.4 (s, 9H), 2.1 (s, 3H), 2.5 (m, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.6 (t, 2H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.95 (t, 2H) ppm.
75		-	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.4 (s, 9H), 1.8 (m, 1H), 2.75 (t, 2H), 3.45 (s, 1H), 3.6-3.8 (m, 5H), 4.0-4.2 (m, 2H) ppm.
76		-	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 1.45 (s, 9H), 2.0-2.25 (m, 6H), 2.8-3.15 (m, 4H), 3.8-3.95 (m, 4H), 7.3-7.35 (m, 2H), 7.45-7.5 (m, 1H), 7.65-7.7 (m, 1H) ppm.

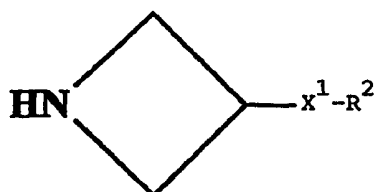
Fotnote:

1. Ved opparbeiding ble blandingen avkjølt og overskuddet av piperazin fjernet under
- 5 redusert trykk. Råproduktet ble anvendt direkte.

PREPARATENE 77 TIL 89

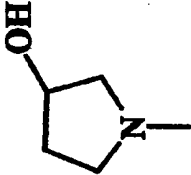
Forbindelsene i de følgende tabellerte Preparater, med den generelle formel:

5

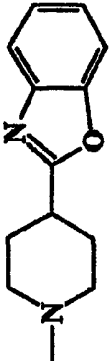


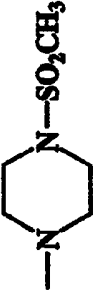
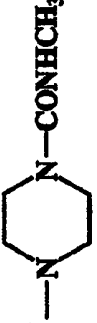
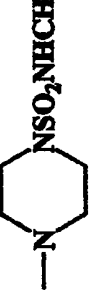
ble fremstilt ved en lignende fremgangsmåte som beskrevet i Preparat 70, under anvendelse av de egnede utgangszetidin-derivater (jfr. Preparatene 71, 72, 74, 76, 90, 170 og 172 til 178).

10

Prep. nr.	-X ¹ -R ²	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
77 ²		-	Funnet: C, 36.88; H, 4.67; N, 6.93. C ₃ H ₁₆ N ₂ O. 2 CF ₃ CO ₂ H krever C, 37.51; H, 4.72; N, 7.29%.
78 ²		-	Funnet: C, 35.13; H, 4.14; N, 7.25. C ₇ H ₁₄ N ₂ O. 2 CF ₃ CO ₂ H krever C, 35.68; H, 4.36; N, 7.57%.

Prep. nr.	-X ¹ -R ²	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
79 ²		157 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (d ⁶ -DMSO): δ=2.5-2.7 (s,3H), 2.8-3.05 (m,2H), 3.5-3.6 (m,3H), 4.0-4.3 (m,6 H), 8.6-9.0 (s,br,2H) ppm.
80 ²		157 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=3.3-3.6 (m,2H), 3.8-4.0 (m,2H), 4.0-4.2 (m,4H), 4.2-4.4 (m,2H), 4.8-5.0 (m,1H), 8.6-9.0 (s,br,2H) ppm.
81 ²		-	Funnet: C,39.08; H,5.17; N,6.78. C ₉ H ₁₈ N ₂ O.2 CF ₃ CO ₂ H krever: C,39.20; H,5.06; N, 7.03%.
82 ²		-	Funnet: C,40.48; H,5.37; N,6.50. C ₁₀ H ₂₀ N ₂ O.2CF ₃ CO ₂ H krever: C,40.78; H,5.38; N,6.80%.
83 ²		-	-

Prep. nr.	-X ¹ -R ²	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
84 ^{2,3}		249 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ = 2.4-2.5 (m, 10H), 3.15-3.2 (m, 4H), 3.35-3.45 (m, 1 H), 3.8-4.05 (m, 4H), 8.75 (s, br., 1H) ppm.
85 ^{2,3}		291 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ = 2.4-2.5 (m, 4H), 3.1-3.25 (m, 7H), 3.35-3.4 (m, 1 H), 3.6-3.65 (m, 3H), 3.8-4.05 (m, 4H), 8.7 (s, br., 1 H) ppm.
86 ²		-	Funnet: C, 47.04; H, 4.31; N, 8.24. C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₂ CF ₃ CO ₂ H krever: C, 47.01; H, 4.36; N, 8.66%.

Prep. nr.	-X ¹ -R ²	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
87 ²		220 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ = 2.4-2.5 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 3.1-3.2 (m, 4H), 3.3-3.5 (m, 1H), 3.8-4.0 (m, 4H), 8.7-8.9 (m, 3H) ppm.
88 ²		199 (m+1) ⁺	-
89 ^{2,3}		235 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (d ₄ -CH ₃ OH): δ = 1.05-1.1 (m, 4H), 1.15 (s, 3H), 1.75-1.8 (m, 5H), 1.95-2.1 (m, 1H), 2.55-2.7 (m, 4H) ppm.

Fotnoter

1. Fremstilt som trifluoracetatsaltet.
2. Fremstilt som bistrifluoracetatsaltet.
3. En slutt-etylacetattriturasjon ble benyttet i fremstillingen.

PREPARAT 901-(t-Butoksykarbonyl)-3-(2-oksomorfolino)azetidin

Til en omrørt suspensjon av natriumhydrid (60% (vekt/vekt)
5 dispersjon i mineralolje; 0,29 g; 1 mol. ekv.) i toluen (20 ml) ved værelsestemperatur under nitrogen tilsatte man porsjonsvis forbindelsen fra Preparat 75 (1,57 g; 1 mol. ekv.). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 minutter og deretter avkjølt til 0°C. Etylkloracetat (0,78 ml; 1 mol.
10 ekv.) ble deretter tilsatt i løpet av 15 minutter, og reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 1 time ved værelsestemperatur og deretter oppvarmet under tilbakeløp i 90 minutter. Løsningen ble avkjølt, fortynnet med dietyleter (20 ml) og vasket med mettet vandig natriumbikarbonatløsning (30
15 ml). Det organiske sjikt ble tørket over vannfritt natriumsulfat. Det organiske løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble renset ved "flash"-kolonnekromatografi på kiselgel under eluering med metanol:diklormetan (4:96 vol/vol) for å gi tittelforbindelsen
20 (0,8 g). TLC R_f = 0,23 (kiselgel, metanol:diklormetan 4:96 vol/vol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,4 (s, 9H); 3,5-3,6 (m, 2H); 3,9-4,0 (m, 4H); 4,1-4,2 (m, 4H); 5,2-5,4 (m, 1H) ppm.

25

PREPARAT 911-Difenylmetyl-3-(2,6-dimetylpiperidiny)azetidin

1-Difenylmetyl-3-metansulfonyloksyazetidin (jfr. Preparat 54)
30 (2 g; 1 mol. ekv.) og 2,6-dimetylpiperidin (6,79 ml; 3 mol. ekv.) ble oppvarmet sammen ved 110°C under nitrogen i 6 timer. Mettet vandig natriumbikarbonatløsning (60 ml) ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 40 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket under
35 anvendelse av magnesiumsulfat. Det organiske løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble renset ved

"flash"-kolonnekromatografi på kiselgel under eluering med metanol:diklormetan (1:9 vol/vol) for å gi tittelforbindelsen (0,48 g). TLC $R_f = 0,39$ (kiselgel, metanol:diklormetan 1:9 vol/vol). LRMS $m/z = 335$ ($m+1$)⁺. Funnet: C 80,29; H 9,00; N 8,14. $C_{23}H_{30}N_2 \cdot 0,125 CH_2Cl_2$ krever C 80,48; H 8,84; N 8,12%.

^1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1,0$ (s, 6H); 1,4-1,8 (m, 6H); 2,7-2,9 (m, 4H); 3,35-3,4 (m, 2H); 3,7 (s, 1H); 4,4 (s, 1H); 7,1-7,4 (m, 10H) ppm.

PREPARATENE 92 OG 93

Forbindelsene i de følgende tabellerte Preparater, med den generelle formel:



(hvor Ph = fenyl) ble fremstilt ved en lignende fremgangsmåte som beskrevet i Preparat 91, under anvendelse av 1-difenylmetyl-3-metansulfonyloksyazetidin og de egnede aminer som utgangsstoffer.

Prep. nr.	-X ¹ -R ²	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
92	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{OH} \\ \quad \\ -\text{NCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	-	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.1 (s, 6H), 2.2 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.8 (t, 2H), 3.0 (s, 1H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.35-3.4 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 7.1-7.3 (m, 6H), 7.35-7.4 (m, 4H) ppm.
93	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	-	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=2.1 (s, 3H), 2.3-2.5 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 1 H), 2.8-2.9 (m, 2H), 3.1-3.2 (m, 1 H), 3.4-3.45 (m, 2H), 3.5-3.65 (m, 2H), 4.4 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 6H), 7.4-7.55 (m, 4H) ppm.

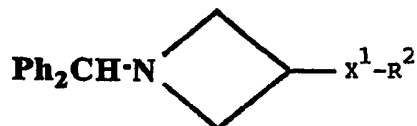
PREPARAT 941-Difenylmetyl-3-(piperidin-1-yl)azetidin

- En blanding av 1-difenylmetyl-3-metansulfonyloksyazetidin
 5 (jfr. Preparat 54) (1,5 g; 1 mol. ekv.), piperidin (0,6 g;
 1,5 mol. ekv.) og kaliumkarbonat (1,31 g; 2 mol. ekv.) i
 acetonitril (20 ml) ble oppvarmet under tilbaketilbake under
 nitrogen i 4 timer. Mettet vandig natriumbikarbonatløsning
 og saltvann ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med
 10 etylacetat (2 x 40 ml). De organiske ekstrakter ble slått
 sammen og tørket under anvendelse av magnesiumsulfat. Det
 organiske løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk,
 og residuet ble renset ved "flash"-kolonnekromatografi på
 kiselgel under eluering med metanol:diklormetan (1:9 vol/-
 15 vol) for å gi tittelforbindelsen (0,65 g). TLC $R_f = 0,5$
 (kiselgel, metanol:diklormetan 1:9 vol/vol). LRMS $m/z = 307$
 $(m+1)^+$. Funnet: C 81,50; H 8,51; N 9,02. $C_{21}H_{26}N_2 \cdot 0,06$
 CH_2Cl_2 krever C 81,14; H 8,45; N 8,99%.
- 20 ^1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1,4-1,5$ (m, 2H); 1,5-1,6 (m, 5H); 2,1-
 2,3 (m, 4H); 2,9-3,0 (m, 2H); 3,4-3,5 (m, 2H); 4,4 (s, 1H);
 7,1-7,3 (m, 6H); 7,35-7,5 (m, 4H) ppm.

PREPARATENE 95 TIL 106

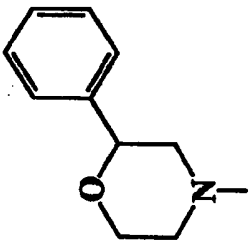
25

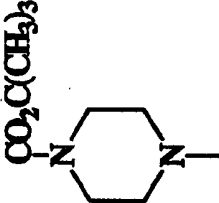
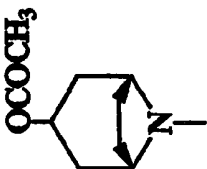
Forbindelsene i de følgende tabellerte Preparater, med den
 generelle formel:

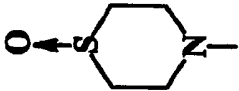
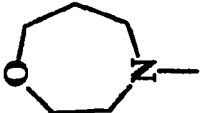


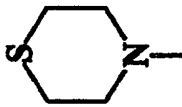
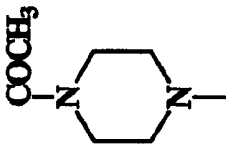
30

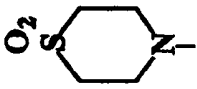
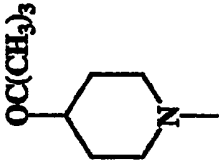
(hvor Ph = fenyl) ble fremstilt ved en lignende fremgangs-
 måte som beskrevet i Preparat 94, under anvendelse av 1-
 difenylmetyl-3-metansulfonyloksyazetidin og de egnede
 aminer som utgangsstoffer.

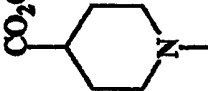
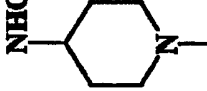
Prep. nr.	-x ¹ -R ²	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
95		385 (m+1) ⁺	Funnet: C, 80.24; H, 7.28; N, 7.12. C₂₆H₂₈N₂O. 0.06 CH₂Cl₂ krever C, 80.29; H, 7.27; N, 7.19%. ¹H-NMR (CDCl₃): δ=1.9 (t, 1H), 2.1-2.25 (m, 1H), 2.6 (d, 1H), 2.8 (d, 1H), 2.9-3.1 (m, 3H), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.4 (s, 1H), 4.5-4.6 (m, 1H), 7.1-7.5 (m, 15H) ppm.
96		385 (m+1) ⁺	Funnet: C, 75.56; H, 8.48; N, 12.52. C₂₁H₂₇N₃ 0.188 CH₂Cl₂ krever C, 75.42; H, 8.18; N, 12.45%. ¹H-NMR (CDCl₃): δ=2.15 (s, 3H), 2.3-2.6 (m, 8H), 2.85-3.1 (m, 3H), 3.35-3.45 (m, 2H), 4.4 (s, 1H), 7.1-7.3 (m, 6H), 7.35-7.55 (m, 4H) ppm.

Prep. nr.	-x ¹ -R ²	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
97		408 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.4-1.6 (5,9H), 2.2-2.4 (m,4H), 2.8-3.1 (m,3H), 3.3-3.5 (m,6H), 4.4 (m,1H), 7.1-7.5 (m,10H) ppm.
98		391 (m+1) ⁺	Funnet: C, 76.91; H, 7.72; N, 6.88. C₂₅H₃₀N₂O₂ krever C, 76.89; H, 7.74; N, 7.18%. ¹H-NMR (CDCl₃): δ=1.55 (s,1H), 1.6-1.7 (m,2H), 1.9-1.95 (m,4H), 2.0 (s,3H), 2.05-2.1 (m,1 H), 2.8-2.9 (m,2H), 3.0-3.05 (m,2H), 3.2-3.25 (m,1 H), 3.35-3.45 (m,2H), 4.45 (s,1H), 4.95 (t,1H), 7.15-7.3 (m,6H), 7.45-7.55 (m,4H) ppm.

Prep. nr.	-x ¹ -R ²	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
99		357 (m+1) ⁺	Funnet: C, 66.05; H, 6.72; N, 7.25. C₂₀H₂₄N₂O₂S. 0.125 CH₂Cl₂ krever C, 65.84; H, 6.66; N, 7.63%. ¹H-NMR (CDCl₃): δ=2.75-3.0 (m, 6H), 3.0-3.15 (m, 4H), 3.15-3.4 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 2H), 4.4-4.5 (m, 1H), 7.2-7.5 (m, 10H) ppm.
100		323 (m+1) ⁺	¹H-NMR (CDCl₃): δ=1.8-1.95 (m, 2H), 2.4-2.5 (m, 4H), 2.8-2.9 (m, 2H), 3.15-3.3 (m, 1 H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.65-3.75 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.4 (s, 1H), 7.1-7.3 (m, 6H), 7.3-7.5 (m, 4H) ppm.

Prep. nr.	-x ¹ -R ²	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
101		-	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=2.45-2.6 (m, 4H), 2.6-2.7 (m, 4H), 2.85-2.95 (m, 2H), 3.0-3.1 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 7.2-7.5 (m, 10H) ppm.
102 ²		350 (m+1) ⁺	Funnet: C, 72.81; H, 7.70; N, 11.31. C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O ₂ krever C, 73.25; H, 7.94; N, 10.68%. ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=2.1 (s, 3H), 2.2-2.4 (m, 4H), 2.85-3.0 (m, 3H), 3.3-3.5 (m, 4H), 3.6-3.7 (m, 2H), 4.5 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 6H), 7.4-7.5 (m, 4H) ppm.

Prep. nr.	-x ¹ -R ²	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
103		357 (m+1) ⁺	Funnet: C, 66.05; H, 6.72; N, 7.25. C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂ S.O. 125 CH ₂ Cl ₂ krever C, 65.84; H, 6.66; N, 7.63%. ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=2.7-2.9 (m, 6H), 3.0-3.1 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.35-3.5 (m, 2H), 4.4-4.5 (m, 1H), 7.1-7.4 (m, 10H) ppm.
104		379 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 1.2 (s, 9H), 1.4-1.6 (m, 2H), 1.6-1.7 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 2H), 2.8-3.0 (m, 3H), 3.3-3.45 (m, 3H), 4.2 (s, 1 H), 7.1-7.3 (m, 6H), 7.35-7.45 (m, 4H) ppm.

Prep. nr.	-x ¹ -R ²	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
105	$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 	379 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 1.2-1.25 (m, 3H), 1.65-1.9 (m, 6H), 2.2-2.3 (m, 1 H), 2.65-2.7 (m, 2H), 2.8-2.95 (m, 3H), 3.35-3.4 (m, 2H), 4.1-4.15 (m, 2H), 4.4 (s, 1H), 7.15-7.3 (m, 6H), 7.35-7.4 (m, 4H) ppm.
106	$\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 	-	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 1.35-1.45 (m, 11 H), 1.85-1.95 (m, 4H), 2.6-2.7 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 3H), 3.35-3.45 (m, 3H), 4.35-4.4 (m, 2H), 7.15-7.3 (m, 6H), 7.35-7.4 (m, 4H) ppm.

Fotnoter:

1. Homomorfolinhydroklorid (jfr. Preparat 127) ble anvendt som utgangssamin.
2. pH-verdien for reaksjonsblandingen ble innstilt til 9 ved anvendelse av N-metylmorfolin før oppvarming under tilbakesløp.

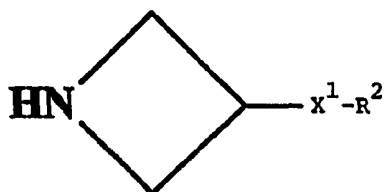
PREPARAT 1073-(Piperidin-1-yl)azetidindihydroklorid

Til en løsning av forbindelsen fra Preparat 94 (0,64 g) i
 5 tørr diklormetan (7 ml) ved 0°C under nitrogen ble det
 tilsatt α -kloretylklorformiat (0,3 ml; 1 mol. ekv.), og
 reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 minutter. Løsnings-
 midlet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble
 10 gjenoppløst i metanol (10 ml) og oppvarmet under tilbakesløp
 i 45 minutter. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under
 redusert trykk, og den erholdte gummi ble tritureert med
 dietyleter (5 ml) for å gi tittelforbindelsen som et beige
 pulver (0,14 g). LRMS $m/z = 141$ ($m+1$)⁺.

15 ¹H-NMR (d_6 -DMSO): $\delta = 1,3-1,4$ (m, 1H); 1,7-1,9 (m, 5H);
 2,7-2,9 (m, 2H); 3,3-3,5 (m, 2H); 4,1-4,2 (m, 3H); 4,4-4,6
 (m, 2H); 9,15 (s, br, 1H); 9,7 (s, br, 1H); 12,0 (s, br,
 1H) ppm.

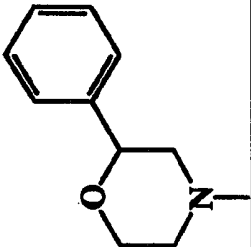
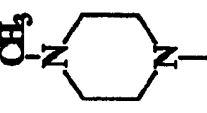
20 PREPARATENE 108 TIL 119

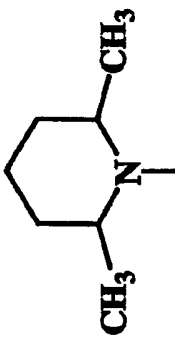
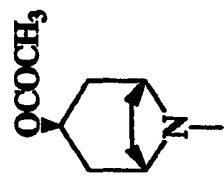
Forbindelsene i de følgende tabellerte Preparater, med den
 generelle formel:

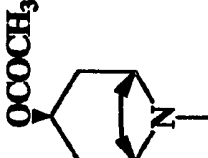
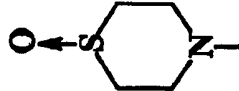
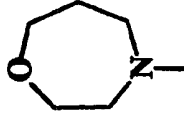


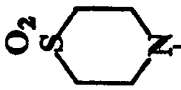
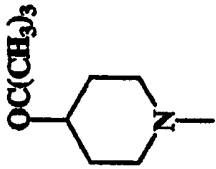
25

ble fremstilt ved en lignende fremgangsmåte som beskrevet i
 Preparat 107, under anvendelse av de egnede utgangs-
 azetidinderivater (jfr. Preparatene 91, 92, 95, 96, 98 til
 30 103, 104 og 120).

Prep. nr.	-x ¹ -R ²	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
108 ¹		219 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ =2.7-2.9 (m,2H), 3.2-3.6 (m,4H), 3.9-4.1 (m,5H) 4.3-4.5 (m,2H), 4.8 (d,1H), 7.3-7.4 (m,5H), 9.15 (s,br,1H), 9.6 (s,br,1H) ppm.
109 ¹		219 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ=2.6-2.8 (m,3H), 2.9-3.1 (m,4H), 3.05-3.1 (m,2H), 3.3-3.5 (m,2H), 3.8-4.0 (m,5H), 9.0-9.5 (m,2H), 11.0 (m,1 H) ppm.

Prep. nr.	-x ¹ -R ²	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
110 ¹		169 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ=1.2-1.3 (m, 4H), 1.4-2.0 (m, 8H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.5-4.2 (m, 3H), 4.6-4.8 (m, 3H), 9.2 (5, br, 1H), 10.0 (5, br, 1H) ppm.
111 ¹		159 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ=1.1 (s, 3H), 2.8-2.9 (m, 2H), 2.9-3.1 (m, 1 H), 3.2-3.6 (m, 9H), 4.0-4.4 (m, 2H), 9.2 (s, br, 1 H), 9.4 (s, br, 1H) ppm.
112 ¹		145 (m+1) ⁺	-
113 ¹		-	-

Prep. nr.	-x ¹ -R ²	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
114 ²		-	-
115 ¹			¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ=2.8-3.0 (m, 4H), 3.1-3.2 (m, 4H), 3.6-3.8 (m, 1H), 3.8-4.0 (m, 4H), 9.1 (s, br, 1H), 9.3 (s, br, 1H) ppm.
116 ¹			¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ=2.4-3.5 (m, 10H), 3.6-3.8 (m, 1H), 3.8-4.0 (m, 4H), 9.2 (s, br, 1H), 9.4-9.9 (m, 2H) ppm.

Prep. nr.	-X ¹ -R ²	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
118 ¹		191 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ=2.8-2.95 (m, 4H), 3.05-3.2 (m, 4H), 3.6-3.8 (m, 1H), 3.8- 4.0 (m, 4H), 9.0-9.2 (s, br, 1H), 9.2-9.4 (s, br, 1H) ppm.
119 ¹		213 (m+1) ⁺	-

Fotnoter

- 5 1. Oppnådd som dihydrokloridsaltet.
2. Oppnådd som hydrokloridsaltet.

PREPARAT 1201-Difenylmetyl-3-(N-[2-metoksyetyl]-N-metylamino)azetidin

Til en løsning av forbindelsen fra Preparat 93 (0,85 g; 1
5 mol. ekv.) i tetrahydrofuran (12 ml) ved 0°C under nitrogen
ble det tilsatt 60% (vekt/vekt) natriumhydriddispersjon i
olje (0,126 g; 1,1 mol. ekv.), og reaksjonsblandingen ble
omrørt ved værelsestemperatur i 1 time. Metyljodid (0,448
g; 1,1 mol. ekv.) ble deretter tilsatt til blandingen, og
10 reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 2 timer. En
porsjon av løsningsmidlet (10 ml) ble fjernet under redu-
sert trykk, det ble tilsatt mettet vandig natriumbikarbo-
natløsning (25 ml), og blandingen ble ekstrahert med etyl-
acetat (3 x 35 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter
15 ble tørket under anvendelse av magnesiumsulfat. Det orga-
niske løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk, og
residuet ble renset ved "flash"-kolonnekromatografi på
kiselgel under eluering med metanol:diklormetan (4:96
vol/vol) for å gi tittelforbindelsen (0,64 g). TLC R_f = 0,3
20 (kiselgel, metanol:diklormetan 4:96 vol/vol). LRMS m/z =
311 ($m+1$)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,1 (s, 3H); 2,4 (t, 2H); 2,85-2,95 (m,
2H); 3,0-3,1 (m, 1H); 3,3 (s, 3H); 3,4-3,45 (m, 4H); 4,4
25 (s, 1H); 7,15-7,3 (m, 6H); 7,4-7,45 (m, 4H) ppm.

PREPARAT 1213-(4-t-Butoksykarbonylpiperaziny1)azetidinhydroklorid

30 Forbindelsen fra Preparat 97 (1,471 g; 1 mol. ekv.) ble
oppløst i en blanding av 1M vandig saltsyreløsning (4 ml),
og det ble tilsatt etanol (16,6 ml) og 10% palladium på
trekull (14,7 mg). Blandingen ble omrørt under en hydrogen-
atmosfære ved 345 kPa (50 psi) i 16 timer. Katalysatoren
35 ble deretter avfiltrert, løsningsmidlet ble fjernet under
redusert trykk, og de siste spor av vann ble fjernet ved
azeotropisering med etanol, for å gi tittelforbindelsen som
et kremfarget fast stoff (0,83 g), som ble anvendt uten

ytterligere rensing. TLC $R_f = 0,84$ (kiselgel, etylacetat:-heksan 1:2 vol/vol). LRMS $m/z = 242$ $(m+1)^+$. Funnet: C 50,30; H 8,33; N 14,39. $C_{12}H_{23}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0,5 H_2O$ krever C 50,25; H 8,79; N 14,65%.

5

^1H -NMR (d_6 -DMSO): $\delta = 1,4$ (s, 9H); 2,3-2,5 (m, 4H); 3,4-3,5 (m, 6H); 3,9-4,2 (m, 4H); 9,7 (s, br, 1H) ppm.

PREPARAT 122

10 4-Acetyl-1-(t-butoksykarbonyl)piperazin

Til en løsning av N-t-butoksykarbonylpiperazin (7 g; 1 mol. ekv.) i diklormetan (140 ml) ved 0°C under nitrogen ble det tilsatt trietylamin (6,29 ml; 1,2 mol. ekv.). Reaksjons-
15 blandingen ble omrørt kraftig, og det ble dråpevis tilsatt acetylklorid (3,21 ml; 1,2 mol. ekv.). Blandingen ble omrørt i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble vasket med mett
20 vandig natriumbikarbonatløsning (30 ml), og det organiske sjikt ble tørket under anvendelse av magnesiumsulfat. Det organiske løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble rensset ved "flash"-kolonne-
kromatografi på kiselgel under eluering med metanol:etyl-
acetat (1:19 vol/vol) for å gi tittelforbindelsen (8,19 g).
TLC $R_f = 0,33$ (kiselgel, metanol:etylacetat 1:19 vol/vol).
25 LRMS $m/z = 229$ $(m+1)^+$. Funnet: C 57,83; H 8,83; N 12,27. $C_{11}H_{20}N_2O_3$ krever C 57,87; H 8,92; N 12,14%.

^1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1,4$ (s, 9H); 2,1 (s, 3H); 3,3-3,4 (m, 6H); 3,5-3,6 (m, 2H) ppm.

30

PREPARAT 123

N-Acetylpiperazintrifluoracetat

Til en løsning av forbindelsen fra Preparat 122 (8,2 g; 1
35 mol. ekv.) i diklormetan (78 ml) ved 0°C under nitrogen ble det tilsatt trifluoreddiksyre (39 ml). Blandingen ble deretter oppvarmet til værelsestemperatur og omrørt i ytterligere 30 minutter.

Løsningsmidlet ble deretter inndampet under redusert trykk, og den erholdte olje ble azeotropisert med diklormetan (30 ml) for å gi tittelforbindelsen som en gummi (11,7 g). LRMS
5 $m/z = 129 (m+1)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,0$ (s, 3H); 3,0-3,2 (m, 4H); 3,5-3,7 (m, 4H); 8,8-9,0 (s, br, 2H) ppm.

10

PREPARAT 124Pyran-4-onoksym

Til en løsning (240 ml) av hydroksylaminhydroklorid (60,53 g; 4 mol. ekv.) i vann (240 ml) ble det forsiktig tilsatt
15 3,6M vandig natriumhydroksyd-løsning (240 ml). Pyran-4-on (20 g; 1 mol. ekv.) ble tilsatt i løpet av 5 minutter. Blandingen ble oppvarmet under tilbaketrekning i 1" time, avkjølt og deretter omrørt i ytterligere 18 timer ved værelsestemperatur. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med
20 diklormetan (4 x 50 ml), og de sammenslåtte ekstrakter ble tørket over magnesiumsulfat. Fjerning av løsningsmidlet under redusert trykk gav tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (18,86 g).

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,4$ (t, 2H); 2,7 (t, 2H); 3,7-3,9 (m, 4H); 7,35 (s, 1H) ppm.

PREPARAT 125Homomorfolin-5-on

30

Til metansulfonsyre (228,8 ml; 27 mol. ekv.) under nitrogen ble det porsjonsvis tilsatt fosforpentoksyd (37,72 g; 2 mol. ekv.) i løpet av 5 minutter. Løsningen ble omrørt ved værelsestemperatur i 2 timer, og deretter ble det porsjonsvis tilsatt pyran-4-onoksym (jfr. Preparat 124) (14,97 g; 1
35 mol. ekv.) i løpet av 10 minutter. Blandingen ble langsomt oppvarmet til 100°C og omrørt i 1 time ved denne temperatur. Reaksjonsblandingen ble deretter ytterligere omrørt i

18 timer ved værelsestemperatur. Blandingen ble langsomt tilsatt til vann (500 ml), og det ble porsjonsvis tilsatt natriumbikarbonat inntil blandingen var basisk (pH 9). Blandingen ble filtrert, og filterputen ble vasket flere
5 ganger med diklormetan (3 x 50 ml). Filtratet ble ekstrahert med diklormetan (7 x 60 ml). De sammenslåtte ekstrakter ble tørket over magnesiumsulfat og filtrert, og filtratet ble inndampet under redusert trykk. Det erholdte faste stoff ble trituret med dietyleter for å gi tittelforbindingen som et hvitt skum (2,1 g). LRMS $m/z = 116$ ($m+1$)⁺.
10

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 2,6-2,8$ (m, 2H); 3,3-3,4 (m, 2H); 3,7-3,9 (m, 4H); 6,2 (s, br, 1H) ppm.

15 PREPARAT 126

4-(t-Butoksykarbonyl)homomorpholin

Til en omrørt suspensjon av litiumaluminiumhydrid (777 mg; 2 mol. ekv.) i tetrahydrofuran (87 ml) under nitrogen ved
20 tilbakeløpstemperaturen ble det langsomt tilsatt en løsning av homomorpholin-5-on (jfr. Preparat 125) (1,1 g; 1 mol. ekv.) i tetrahydrofuran (37 ml) i løpet av 30 minutter. Blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 210 minutter og avkjølt til værelsestemperatur, og det ble langsomt tilsatt
25 en 1:1 (vol/vol) tetrahydrofuran:vann-løsning (25 ml) i løpet av 10 minutter, etterfulgt av 1M vandig natriumhydroksydløsning (1,24 ml). Blandingen ble avkjølt til 0°C, og det ble tilsatt en løsning av di-tert-butyldikarbonat (2,46 g; 1,1 mol. ekv.) i diklormetan (25 ml) i løpet av 15
30 minutter. Reaksjonsblandingen fikk deretter oppvarmes til værelsestemperatur og ble omrørt i 16 timer. Natriumsulfat (25 g) ble tilsatt til blandingen under kraftig omrøring. Det erholdte granulære hvite stoff ble avfiltrert og vasket flere ganger med tørt diklormetan. De sammenslåtte filterter og vaskevann ble deretter inndampet under redusert
35 trykk, og residuet ble oppløst i diklormetan (50 ml). Løsningen ble tørket over magnesiumsulfat og filtrert, og filtratet ble inndampet under redusert trykk for å gi en

olje. Denne olje ble renset under anvendelse av "flash"-kolonnekromatografi på kiselgel under eluering med etylacetat:heksan (1:1 vol/vol) for å gi tittelforbindelsen (1,7 g). TLC R_f = 0,5 (kiselgel, etylacetat:heksan 1:1 vol/vol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,5 (s, 9H); 1,8-2,0 (m, 2H); 3,45-3,6 (m, 4H); 3,7-3,8 (m, 4H) ppm.

10 PREPARAT 127

Homomorfolinhydroklorid

Forbindelsen fra Preparat 126 (1,7 g) ble oppløst i etylacetat (51 ml), og løsningen ble avkjølt til 0°C. Tørr hydrogenkloridgass ble deretter boblet gjennom blandingen i 30 minutter, og reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 30 minutter. Nitrogen ble deretter boblet gjennom løsningen i 16 timer. Under dette tidsrom feltes et hvitt fast stoff, som ble avfiltrert og deretter vasket med kald etylacetat (5 ml). Det hvite faste stoff ble deretter tørket under redusert trykk i 4 timer for å gi tittelforbindelsen (0,92 g).

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,25-2,4 (m, 2H); 3,25-3,45 (m, 4H); 3,9 (t, 2H); 3,95-4,0 (m, 2H); 9,75 (s, br, 2H) ppm.

PREPARAT 128

4-Benzylloksykarbonyltiomorfolin

30 Til en løsning av tiomorfolin (5 g; 1 mol. ekv.) og trietylamin (5,4 g; 1,1 mol. ekv.) i diklormetan (200 ml) ved 0°C under nitrogen ble det langsomt tilsatt benzylklorformiat (8,68 g; 1,05 mol. ekv.) i løpet av 15 minutter. Reaksjonsblandingen fikk deretter oppvarmes til værelses-temperatur og ble omrørt i ytterligere 16 timer. Reaksjonsblandingen ble vasket med en mettet natriumbikarbonatløsning. Det organiske sjikt ble tørket under anvendelse av magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet

under redusert trykk. Residuet ble renset ved "flash"-kolonnekromatografi på kiselgel under eluering med diklormetan for å gi tittelforbindelsen (10 g). TLC R_f = 0,3 (kiselgel, diklormetan). Funnet: C 59,24; H 6,49; N 5,78.

5 $C_{12}H_{15}NO_2S$ krever C 59,12; H 6,23; N 5,70%.

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 2,5-2,75 (m, 4H); 3,7-3,9 (m, 4H); 5,15 (s, 2H); 7,2-7,4 (m, 5H) ppm.

10

PREPARAT 129

4-Benzylloksykarbonyltiomorfolin-1,1-dioksyd

Til en løsning av 4-benzylloksykarbonyltiomorfolin (jfr. Preparat 128) (4,11 g; 1 mol. ekv.) i diklormetan (240 ml) under nitrogen ble det tilsatt meta-klorperbenzosyre (11,96 g; 2,2 mol. ekv.), og reaksjonsblandingen ble omrørt i 16 timer ved værelsestemperatur. Det dannede faste stoff ble avfiltrert, og filtratet ble vasket med en mettet vandig natriumkarbonatløsning. Det organiske sjikt ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og inndampet til tørrhet under redusert trykk. Det beholdte faste stoff ble deretter renset ved "flash"-kolonnekromatografi på kiselgel under eluering med diklormetan:metanol (95:5 vol/vol) for å gi tittelforbindelsen (0,83 g). TLC R_f = 0,75 (kiselgel, metanol:diklormetan 1:19 vol/vol). Funnet: C 53,21; H 5,68; N 5,14. $C_{12}H_{15}NO_4S$ krever C 53,51; H 5,61; N 5,20%.

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 2,9-3,1 (m, 4H); 3,9-4,05 (m, 4H); 5,15 (s, 2H); 7,35-7,5 (m, 5H) ppm.

30

PREPARAT 130Tiomorfolin-1,1-dioksyd

- Forbindelsen fra Preparat 129 (3,5 g; 1 mol. ekv.) ble
5 oppløst i metanol (120 ml), og det ble tilsatt 10% palladi-
um på trekull (0,4 g). Blandingen ble deretter omrørt under
hydrogen ved atmosfæretrykk i 4" time. Katalysatoren ble
avfiltrert, løsningsmidlet ble fjernet under redusert
trykk, og siste spor av metanol ble fjernet ved azeotropi-
10 sering med diklormetan. Dette gav tittelforbindelsen som en
olje, som ble anvendt uten ytterligere rensing (1,6 g). TLC
 $R_f = 0,3$ (kiselgel, ammoniumhydroksyd:metanol:diklormetan
1:10:90 vol/vol/vol). LRMS $m/z = 136$ $(m+1)^+$.
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,95\text{-}3,05$ (m, 4H); $3,35\text{-}3,45$ (m, 5H)
ppm.

PREPARAT 1311-(t-Butoksykarbonyl)-4-metansulfonylpiperazin

- 20 Til en løsning av 1-(t-butoksykarbonyl)piperazin (7 g; 1
mol. ekv.) i diklormetan ved 0°C under nitrogen ble det
tilsatt trietylamin (6,29 ml; 1,2 mol. ekv.). Blandingen
ble omrørt kraftig mens det ble dråpevis tilsatt metan-
25 sulfonylklorid (3,49 ml; 1,2 mol. ekv.). Blandingen ble
deretter omrørt i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble vasket
med en mettet vandig natriumbikarbonatløsning (30 ml), og
det organiske sjikt ble tørket under anvendelse av magne-
siumsulfat. Det organiske løsningsmiddel ble fjernet under
30 redusert trykk, og residuet ble rensset ved "flash"-kolonne-
kromatografi på kiselgel under eluering med etylacetat:-
heksan (1:2 vol/vol) for å gi tittelforbindelsen (6,93 g).
TLC $R_f = 0,37$ (kiselgel, etylacetat:heksan 1:2 vol/vol).
LRMS $m/z = 282$ $(m+\text{NH}_4)^+$. Funnet: C 45,25; H 7,68; N 10,49.
35 $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{SO}_4$ krever C 45,43; H 7,63; N 10,60%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,4$ (s, 9H); $2,8$ (s, 3H); $3,15\text{-}3,2$ (m,
4H); $3,5\text{-}3,6$ (m, 4H) ppm.

PREPARAT 1321-Metansulfonylpiperazintrifluoracetat

5 Til en løsning av forbindelsen fra Preparat 131 (6,9 g; 1
mol. ekv.) i diklormetan (78 ml) ved 0°C under nitrogen ble
det tilsatt trifluoreddiksyre (28 ml). Blandingen ble
deretter oppvarmet til værelsestemperatur og omrørt i
ytterligere 30 minutter. Løsningsmidlet ble fjernet under
10 redusert trykk, og den erholdte olje ble azeotropisert med
diklormetan (30 ml). Den erholdte gummi ble trituret med
dietyleter (10 ml), hvilket gav tittelforbindelsen som et
hvitt fast stoff (7 g). LRMS $m/z = 164$ (m)⁺. Funnet: C
30,10; H 4,80; N 10,00. $C_5H_{12}N_2SO_2 \cdot CF_3CO_2H$ krever C 30,21; H
15 4,71; N 10,07%.

¹H-NMR (d_6 -DMSO): $\delta = 2,9$ (s, 3H); 3,1-3,2 (m, 4H); 3,3-3,4
(m, 4H); 9,0-9,2 (s, br, 2H) ppm.

20

PREPARAT 1331-Difenylmetyl-3-(4-metansulfonylpiperazin-1-yl)azetidin

En løsning av forbindelsen fra Preparat 54 (1,5 g; 1 mol.
ekv.), N,N-diisopropyletylamin (7,4 ml; 9 mol. ekv.) og 1-
25 metansulfonylpiperazin (jfr. Preparat 113) (1,97 g; 1,5
mol. ekv.) i acetonitril (20 ml) under nitrogen ble omrørt
og oppvarmet under tilbakeløp i 18 timer. Mettet vandig
natriumbikarbonatløsning (45 ml) ble tilsatt, og blandingen
ble ekstrahert med etylacetat (3 x 60 ml). De organiske
30 ekstrakter ble slått sammen og tørket under anvendelse av
magnesiumsulfat. Det organiske løsningsmiddel ble fjernet
under redusert trykk, og residuet ble rensset ved "flash"-
kolonnekromatografi på kiselgel under eluering med først
dietyleter og deretter med metanol:etylacetat (1:9 vol/vol)
35 for å gi tittelforbindelsen (0,38 g). TLC $R_f = 0,51$ (kisel-
gel, metanol:etylacetat 1:9 vol/vol). LRMS $m/z = 350$
(m+1)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,3-2,4 (m, 4H); 2,7 (s, 3H); 2,9-3,0 (m, 2H); 3,0-3,2 (m, 1H); 3,2-3,3 (m, 4H); 3,4-3,5 (m, 2H); 4,4 (s, 1H); 7,2-7,4 (m, 6H); 7,4-7,5 (m, 4H) ppm.

5

PREPARAT 1343-(4-Metansulfonylpiperazin-1-yl)azetidindihydroklorid

Til en løsning av forbindelsen fra Preparat 133 (0,350 g; 1 mol. ekv.) i diklormetan (5 ml) ved 0°C ble det tilsatt α -kloretylklorformiat (0,15 ml; 1,5 mol. ekv.), og reaksjonsblandingene ble omrørt i 24 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble oppløst i metanol (10 ml) og oppvarmet under tilbakeløp i 1 time. Blandingen ble deretter justert til pH 3 under anvendelse av en mettet løsning av hydrogenklorid i dietyleter og filtrert. Filtratet ble inndampet til tørrhet under redusert trykk, og den erholdte gummi ble triturerert med dietyleter (5 ml) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (0,12 g). LRMS m/z = 219 (m)⁺.

20

PREPARAT 135Endo-3-acetoksy-8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]oktan

En blanding av tropin (10 g), eddiksyreanhydrid (20 ml) og pyridin (1 ml) ble omrørt ved værelsestemperatur i 24 timer under nitrogen. Blandingen ble deretter helt på is, det ble tilsatt fire dråper konsentrert saltsyre, og løsningen fikk stå i 30 minutter. En porsjon av løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, og blandingen ble fordelt mellom mettet vandig natriumbikarbonatløsning (20 ml) og etylacetat (50 ml). Sjøktene ble separert, og det vandige sjikt ble ytterligere ekstrahert med etylacetat (2 x 50 ml). De organiske ekstrakter ble slått sammen og tørket (MgSO_4). Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen (4 g). TLC R_f = 0,2 (kiselgel, ammoniumhydroksyd:metanol:diklormetan 1:9:90 vol/vol/vol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,6-1,7 (m, 2H); 1,9-2,2 (m, 7H); 2,05-

2,15 (m, 2H); 2,25 (s, 3H); 3,1-3,2 (m, 2H); 5,1 (t, 1H)
ppm.

PREPARAT 136

5 Endo-3-acetoksy-8-azabicyklo[3,2,1]oktanhydroklorid

Til en løsning av forbindelsen fra Preparat 135 (3,8 g; 1
mol. ekv.) i tørr 1,2-dikloretan (40 ml) ved 0°C under
nitrogen ble det tilsatt α -kloretylchlorformiat (2,37 ml; 1
10 mol. ekv.), og reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 minuter.
Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert
trykk, og residuet ble oppløst i metanol (50 ml) og oppvarmet
under tilbaketilførs i 1 time. Løsningsmidlet ble deretter
fjernet under redusert trykk, og den erholdte gummi ble
15 tritureert med dietyleter (10 ml) og etylacetat (5 ml) for å
gi tittelforbindelsen som et gult pulver (3,7 g).

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ = 1,8-2,4 (m, 11H); 3,8-4,0 (m, 2H);
4,9-5,0 (m, 1H); 8,9-9,4 (m, 2H) ppm.

20

PREPARAT 137

5(S)-1-Cyklopropylmetyl-5-(3,4-diklorfenyl)-5-formylmetyl-
2-piperidon

25 Til en løsning av forbindelsen fra Preparat 141 (0,763 g; 1
mol. ekv.) i metanol (24 ml) under nitrogen ved -78°C ble
det boblet ozon i en mengde på 50 ml/min. (under anvendelse
av en ladning på 1,5A for å generere ozonet fra oksygen) i
30 minutter. Etter dette tidsrom ble strømmen redusert til
null, og oksygen ble boblet gjennom reaksjonsblandingen i
en mengde på 5 ml/min. i 2 minutter. Oksygentilførselen ble
deretter fjernet, og nitrogen ble boblet gjennom reaksjons-
blandingen i 20 minutter. Etter dette tidsrom ble en løs-
ning av dimetylsulfid (1,7 ml; 10 mol. ekv.) i metanol (3,5
35 ml) forsiktig tilsatt dråpevis, og reaksjonsblandingen fikk
oppvarmes til værelsestemperatur i løpet av 18 timer.
Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, og reaksjons-
blandingen ble fordelt mellom etylacetat (20 ml) og

vann (15 ml). Det organiske sjikt ble separert, og den vandige fase ble ytterligere ekstrahert med etylacetat (2 x 20 ml). De organiske sjikt ble deretter slått sammen, tørket under anvendelse av natriumsulfat og filtrert, og
5 filtratet ble inndampet til tørrhet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen (0,69 g), som ble anvendt uten ytterligere rensing. TLC R_f = 0,31 (kieselgel, etylacetat). LRMS m/z = 340 (m)⁺.

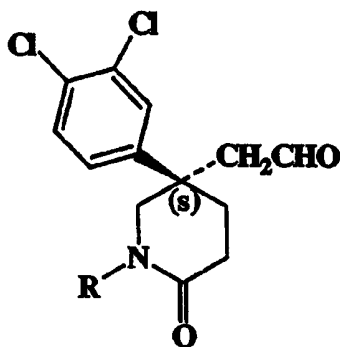
10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,2-0,4 (m, 2H); 0,5-0,7 (m, 2H); 1,0-1,15 (m, 1H); 2,0-2,25 (m, 2H); 2,3-2,45 (m, 1H); 2,6-2,8 (m, 1H); 2,9-3,05 (m, 1H); 3,1-3,2 (m, 1H); 3,4-3,6 (m, 2H); 3,9-4,0 (m, 1H); 4,05-4,15 (m, 1H); 7,15-7,2 (m, 1H); 7,3-7,5 (m, 2H); 9,5 (s, 1H) ppm.

15

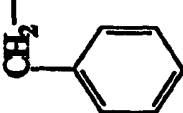
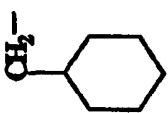
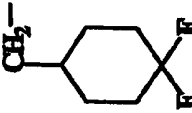
PREPARATENE 138 TIL 140

Forbindelsene i de følgende tabellerte Preparater, med den generelle formel:

20



ble fremstilt ved en lignende fremgangsmåte som beskrevet i Preparat 137, under anvendelse av de egnede utgangsallyl-
25 piperidoner (jfr. Preparatene 142 til 144).

Prep. nr.	R	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
138		-	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=2.1-2.3 (m, 3H), 2.4-2.6 (m, 2H), 2.8-2.85 (m, 1H), 3.4 (d, 1H), 3.7 (d, 1H), 4.4 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.2-7.4 (m, 7H), 9.4 (s, 1H) ppm.
139 ¹		384, 5 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=0.9-1.1 (m, 2H), 1.1-1.35 (m, 3H), 1.5-1.8 (m, 6H), 2.1-2.3 (m, 3H), 2.35-2.5 (m, 1H), 2.7 (d, 1H), 2.95 (d, 1H), 3.1-3.15 (m, 1H), 3.3-3.55 (m, 2H), 3.8 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H), 9.5 (s, 1H) ppm.
140		-	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.3-1.6 (m, 4H), 1.6-1.9 (m, 4H), 2.0-2.3 (m, 4H), 2.3-2.5 (m, 1 H), 2.7 (d, 1H), 2.95 (d, 1 H), 3.2-3.3 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 2H), 3.8 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H), 9.5 (s, 1H) ppm.

Fotnote:

- 5 1. Renset ved flashkromatografieluering med et løsningsforhold av etylacetat:heksan (60:40 til 100:0 i volum).

PREPARAT 1415(S)-5-Allyl-1-cyklopropylmetyl-5-(3,4-diklorfenyl)-2-piperidon

- 5 Kaliumhydroksyd (0,78 g; 1 mol. ekv.) ble tilsatt porsjonsvis til dimetylsulfoksyd under nitrogen, og blandingen ble omrørt i 15 minutter ved værelsestemperatur. Til denne løsning ble det tilsatt en løsning av forbindelsen fra Preparat 145 (0,982 g; 1 mol. ekv.) og cyklopropylbromid
- 10 (0,37 ml; 1,1 mol. ekv.) i dimetylsulfoksyd (20 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 18 timer.

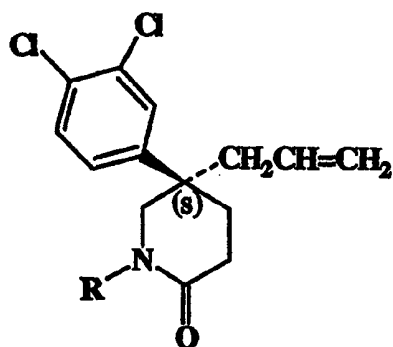
- Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat (50 ml)
- 15 og vann (20 ml), og det vandige sjikt ble fjernet. Det organiske sjikt ble deretter vasket med vann (3 x 20 ml), tørket under anvendelse av natriumsulfat, filtrert og inndampet til tørrhet under redusert trykk. Den erholdte gummi ble rensset ved "flash"-kolonnekromatografi på kisel-
- 20 gel under eluering med metanol:diklormetan (1:19 vol/vol) for å gi tittelforbindelsen (0,763 g). TLC R_f = 0,33 (kiselgel, metanol:diklormetan 1:19 vol/vol). LRMS m/z = 338 (m)⁺.

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,2-0,4 (m, 2H); 0,5-0,7 (m, 2H); 1,0-1,15 (m, 1H); 2,0-2,25 (m, 3H); 2,3-2,6 (m, 3H); 3,1-3,25 (m, 1H); 3,4-3,6 (m, 2H); 3,65-3,8 (m, 1H); 5,0-5,05 (m, 2H); 5,2-5,5 (m, 1H); 7,15-7,2 (m, 1H); 7,4-7,5 (m, 2H) ppm.

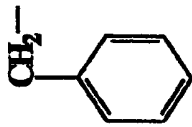
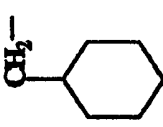
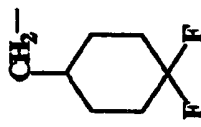
PREPARATENE 142 TIL 144

Forbindelsene i de følgende tabellerte Preparater, med den generelle formel:

5



ble fremstilt ved en lignende fremgangsmåte som beskrevet i Preparat 141, under anvendelse av det samme piperidon og de
10 egnede brom- eller p-toluensulfonyloksyalkanderivater som utgangsstoffer.

Prep. nr.	R	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
142 ¹		-	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 1.95-2.05 (m, 1H), 2.1-2.3 (m, 3H), 2.4-2.55 (m, 2H), 3.25 (d, 1 H), 3.5 (d, 1 H), 4.4 (d, 1 H), 4.8-5.0 (m, 3H), 5.2-5.4 (m, 1H), 6.8 (d, 1H), 7.1-7.4 (m, 7H) ppm.
143 ¹		382 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=0.9-1.4 (m, 5H), 1.6-1.8 (m, 6H), 2.0-2.3 (m, 3H), 2.3-2.6 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 1 H), 4.95-5.1 (m, 2H), 5.2-5.45 (m, 1 H), 7.1 (d, 1H), 7.25-7.4 (m, 2H) ppm.
144 ²		416 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ=1.25-1.6 (m, 2H), 1.6-1.9 (m, 5H), 1.95-2.3 (m, 5H), 2.3-2.6 (m, 3H), 3.2-3.3 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.5-3.55 (m, 1 H), 4.9-5.05 (m, 2H), 5.3-5.45 (m, 1H), 7.05-7.2 (m, 1H), 7.3-7.45 (m, 2H) ppm.

Fotnoter:

- 5 1. Bromalkanderivat benyttet som utgangsmateriale.
2. p-Toulensulfonyloxyalkanderivat benyttet som utgangsmateriale.

PREPARAT 1455(S)-5-Allyl-5-(3,4-diklorfenyl)-2(1H)-piperidon

En løsning av forbindelsen fra Preparat 146 (120 mg) i
5 etanol (5 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp med konsen-
trert svovelsyre (0,4 ml) i 24 timer. Reaksjonsblandingen
ble fortynnet med vann (5 ml) og gjort basisk under anven-
delse av natriumkarbonat. Løsningen ble ekstrahert med
etylacetat (2 x 10 ml). De sammenslåtte organiske sjikt ble
10 tørket under anvendelse av vannfritt magnesiumsulfat og
filtrert, og filtratet ble inndampet til tørrhet under
redusert trykk. Residuet ble kromatografert på kiselgel
under eluering med en løsningsmiddelgradient av diklor-
metan:metanol (100:0 til 97:3 til 95:5 vol/vol) for å gi
15 tittelforbindelsen (10 mg). TLC R_f = 0,4 (kiselgel, diklor-
metan:metanol 95:5 vol/vol). LRMS m/z = 284 ($m+1$)⁺. $[\alpha]_D =$
31,2° (c = 0,00125).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,0-2,2 (m, 3H); 2,3-2,5 (m, 2H); 2,5-
20 2,6 (m, 1H); 3,4 (d, 1H); 3,6 (d, 1H); 4,9-5,05 (m, 2H);
5,25-5,4 (m, 1H); 6,0 (s, br, 1H); 7,15-7,2 (m, 1H); 7,4-
7,5 (m, 2H) ppm.

PREPARAT 146

25 2-(3(S)-3-Aminometyl-3-(3,4-diklorfenyl)heks-5-en-1-yl)-
4(S)-4-isopropyloksazolinhydroklorid

En løsning av forbindelsen fra Preparat 147 (1 g; 1 mol.
ekv.) i dietyleter (200 ml) ble tilsatt dråpevis i løpet av
30 1 time til en omrørt suspensjon av litiumaluminiumhydrid
(3,7 g; 1 mol. ekv.) i dietyleter (200 ml) under nitrogen
ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time ved 0°C.
Vann (3,7 ml) ble tilsatt, etterfulgt av en 15% (vekt/vekt)
vandig natriumhydroksyd-løsning (3,7 ml) og ytterligere vann
35 (11,1 ml). Blandingen ble omrørt i 15 minutter og filtrert,
og filtratet ble inndampet til tørrhet under redusert trykk
for å gi en olje, som gav en gelatinøs gummi etter at den
fikk stå i 18 timer. Gummien ble fordelt mellom etylacetat

(200 ml) og 2N vandig saltsyreløsning (100 ml). Den organiske fase ble separert, tørket under anvendelse av vannfritt magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmidlet ble inndampet fra filtratet under redusert trykk. Det erholdte
5 faste stoff ble kromatografert på kiselgel under eluering med en løsningsmiddelgradient av diklormetan:metanol (100:0 til 95:5 til 90:10 vol/vol) for å gi tittelforbindelsen (21,4 g). LRMS m/z = 369 (m)⁺.

10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,7-0,8 (m, 3H); 0,9-1,0 (m, 3H); 1,6-1,8 (m, 1H); 1,95-2,2 (m, 3H); 2,2-2,4 (m, 1H); 2,4-2,55 (m, 1H); 2,8-3,0 (m, 1H); 3,3-3,5 (m, 2H); 3,6-4,0 (m, 3H); 4,9-5,1 (m, 2H); 5,3-5,45 (m, 1H); 7,1 (d, 1H); 7,3-7,7 (m, 2H); 8,9 (d, br, 1H); 9,4 (d, br, 1H); 10,1 (s, br, 1H)
15 ppm.

PREPARAT 147

2-(3(S)-3-Cyano-3-(3,4-diklorfenyl)heks-5-en-1-yl)-4(S)-4-isopropyloksazolin

20

En løsning av forbindelsen fra Preparat 148 (3 g; 1 mol. ekv.) og S-valinol (1,04 g; 1 mol. ekv.) i toluen (30 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp under Dean-Stark-betingelser i 18 timer. Det ble deretter tilsatt mer toluen, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i ytterligere 48 timer. Toluenet ble deretter fjernet ved inndamping under redusert trykk, og residuet ble kromatografert på kiselgel under eluering med en løsningsmiddelgradient av heksan:dietyleter (100:0 til 80:20 til 60:40 vol/vol) for å
25 gi tittelforbindelsen (1 g). LRMS m/z = 365 (m)⁺.
30

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,8 (d, 3H); 0,95 (m, 3H); 1,6-1,8 (m, 1H); 2,05-2,3 (m, 2H); 2,4-2,55 (m, 2H); 2,6-2,8 (m, 2H); 3,8-4,0 (m, 2H); 4,15-4,2 (m, 1H); 5,1-5,2 (m, 2H); 5,5-5,7
35 (m, 1H); 7,2-7,25 (m, 1H); 7,5-7,55 (m, 2H) ppm.

PREPARAT 1484(S)-4-Cyano-4-(3,4-diklorfenyl)hept-6-ensyre

Til en omrørt løsning av forbindelsen fra Preparat 149 (5,5 g) i diklormetan (100 ml) ble det tilsatt 1N vandig salt-syreløsning (100 ml). Det vandige sjikt ble deretter fjernet, og den organiske fase ble vasket med 1N vandig salt-syreløsning (70 ml). Det organiske sjikt ble tørket under anvendelse av vannfritt magnesiumsulfat og filtrert, og filtratet ble inndampet til tørrhet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen (3,6 g). LRMS m/z = 316 ($m+NH_4$)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,15-2,8 (m, 6H); 5,1-5,25 (m, 2H); 5,55-5,7 (m, 1H); 7,2-7,25 (m, 1H); 7,5-7,55 (m, 2H) ppm.

PREPARAT 1494(S)-4-Cyano-4-(3,4-diklorfenyl)hept-6-ensyre-(R)-(+)-1-(1-naftyl)etylaminsalt

Til en løsning av forbindelsen fra Preparat 150 (16 g) i etylacetat (50 ml) ble det tilsatt R-(+)-1-(1-naftyl)etylamin (4,8 g). Løsningen ble omrørt i 30 minutter ved værelsestemperatur, og deretter ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk for å gi en gummi. Denne gummi ble delvis oppløst i heksan:dietyleter (4:1 vol/vol; 150 ml), og kolbens sider ble skrapet for å indusere krystallisasjon. Det dannede hvite stoff ble avfiltrert og krystallisert tre ganger fra etylacetat for å gi tittelforbindelsen (4,9 g). Smp. 153-154°C. $[\alpha]_D = -7,1^\circ$ ($c = 0,0012$).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,6 (d, 3H); 2,0-2,2 (m, 2H); 2,25-2,5 (m, 2H); 2,5-2,7 (m, 2H); 3,8-4,1 (s, br, 3H); 5,0-5,2 (m, 3H); 5,5-5,7 (m, 1H); 7,15-7,25 (m, 1H); 7,4-7,6 (m, 6H); 7,75 (d, 1H); 7,9 (d, 1H); 8,1 (d, 1H) ppm.

PREPARAT 1504-Cyano-4-(3,4-diklorfenyl)hept-6-ensyre

Til en omrørt løsning av 60% (vekt/vekt) natriumhydridolje-
5 dispersjon (231 g) i tetrahydrofuran (17 l) under nitrogen
ved -10°C ble det dråpevis tilsatt en løsning av 3-brom-
propansyre (806,5 g) i tetrahydrofuran (6 l) i løpet av 3
timer. Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til værelses-
temperatur i løpet av 22 timer. Reaksjonsblandingen ble
10 deretter avkjølt til -10°C. Samtidig ble en løsning av
forbindelsen fra Preparat 151 (1633,5 g) i tetrahydrofuran
(2,5 l) tilsatt dråpevis i løpet av 2 timer til en omrørt
tetrahydrofuransuspensjon (2,5 l) av 60% (vekt/vekt) natri-
umhydridoljedispersjon (221 g) i tetrahydrofuran (2,5 l)
15 under nitrogen ved -10°C. Når tilsetningen var avsluttet
fikk denne andre reaksjonsblanding oppvarmes til værelses-
temperatur i løpet av 18 timer. Reaksjonsblandingen ble
deretter avkjølt til -10°C og dryppet med en kanyle inn i
den ovennevnte 3-brompropansyrenatriumsaltløsning i løpet
20 av 3 timer. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C i
løpet av 5 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt,
helt i vann (8 l) og gjort basisk til pH 9,3 under anven-
delse av en vandig natriumbikarbonatløsning. Denne blanding
ble vasket med diklormetan (5 x 2 l), og den vandige fase
25 ble surgjort til pH 1,0 under anvendelse av en konsentrert
saltsyre. Den vandige løsning ble ekstrahert med diklor-
metan (4 x 2,5 l), de organiske faser ble slått sammen,
tørket under anvendelse av vannfritt magnesiumsulfat og
filtrert, og filtratet ble inndampet under redusert trykk
30 for å gi en gul olje. Denne olje ble deretter trituret med
heksan (1,5 l) for å gi tittelforbindelsen som et krem-
farget fast stoff (1155,3 g), som ble anvendt uten ytterli-
gere rensing. TLC R_f = 0,42 (kiselgel, metanol:diklormetan
1:9 vol/vol). LRMS m/z = 316 ($m+NH_4$)⁺.

35

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,15-2,8 (m, 6H); 5,1-5,25 (m, 2H);
5,55-5,7 (m, 1H); 7,2-7,25 (m, 1H); 7,5-7,55 (m, 2H) ppm.

PREPARAT 1512-(3,4-Diklorfenyl)pent-4-ennitril

Til en omrørt løsning av 3,4-diklorfenylacetonitril (800 g;
5 4,3 mol.) i cykloheksan (16 l) ved værelsestemperatur ble
det forsiktig tilsatt vandig natriumhydroksydløsning (1600
g natriumhydroksyd i 8 l vann). Denne tilsetning hevet
reaksjonsblandingens temperatur til 50°C. Allylbromid (572
g; 1,1 mol. ekv.) og tetra-n-butylammoniumkloridhydrat (40
10 g; 0,03 mol. ekv.) ble deretter tilsatt, og reaksjonsblan-
dingen ble omrørt i 1 time ved 50°C. Den vandige fase ble
fjernet, og det organiske sjikt ble vasket med vann (10 l).
Den organiske fase ble filtrert gjennom kiselgel (1 kg)
under redusert trykk for å gi en gul filtratløsning. Løs-
15 ningsmidlet ble fjernet fra filtratet under redusert trykk
for å gi tittelforbindelsen som en olje (960 g) med 70%
renhet, som ble anvendt uten ytterligere rensing. TLC R_f =
0,71 (kiselgel, dietyleter:heksan 1:1 vol/vol). LRMS m/z =
226 (m)⁺.
20

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,6-2,75 (m, 2H); 3,85 (t, 1H); 5,1-
5,25 (m, 2H); 5,7-5,9 (m, 1H); 7,2-7,25 (m, 1H); 7,5-7,55
(m, 2H) ppm.

PREPARAT 1521-(t-Butoksykarbonyl)-3-(piperazin-1-yl)azetidinmetan-
sulfonat

Piperazin (149,2 g; 8 mol. ekv.) ble oppvarmet til en
30 smeltemasse, og det ble deretter tilsatt 1-(t-butoksy-
karbonyl)-3-metansulfonyloksyazetidin (jfr. den publiserte
internasjonale patensøknad nr. WO93/19059) (54,5 g; 217
mmol). Blandingen ble oppvarmet til 115°C i 24 timer.
Reaksjonsblandingen ble avkjølt, og overflødig piperazin
35 ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensset ved
"flash"-kolonnekromatografi på kiselgel under anvendelse av
metanol:diklormetan (5:95 vol/vol) som elueringsmiddel for
å gi tittelforbindelsen (51 g). LRMS m/z = 242 (m+1)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,4$ (m, 9H); 2,5-2,6 (m, 4H); 3,1-3,25 (m, 5H); 3,7-3,8 (m, 2H); 3,9-3,95 (m, 2H); 4,6 (br, s, 1H) ppm.

5

PREPARAT 153

3-(4-Aminosulfonylpiperazin-1-yl)-1-(t-butoksykarbonyl)-azetidin

- 10 En løsning av forbindelsen fra Preparat 152 (50 g; 132,6 mmol) og sulfamid (88 g; 6,9 mol. ekv.) i 1,4-dioksan (1300 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp i 55 timer. Løsningen ble avkjølt, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensset ved "flash"-kolonnekromatografi på kiselgel under anvendelse av metanol:diklormetan (5:95 vol/vol) som elueringsmiddel for å gi tittelforbindelsen (50 g).

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,45$ (s, 9H); 2,4-2,5 (m, 4H); 3,1-3,2 (m, 1H); 3,25-3,3 (m, 4H); 3,75-3,8 (m, 2H); 3,85-3,9 (m, 2H); 4,3 (br, s, 2H) ppm.

PREPARAT 154

3-(4-Aminosulfonylpiperazin-1-yl)azetidinbistrifluoracetat

25

- Til en løsning av forbindelsen fra Preparat 153 (364 mg; 1,14 mmol) i diklormetan (6 ml) under en nitrogenatmosfære ved 0°C ble det langsomt tilsatt trifluoreddiksyre (3 ml; 35 mol. ekv.), og reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til værelsestemperatur i løpet av 2 timer. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk, og residuet ble azeotropisert med diklormetan (3 x 10 ml). Den erholdte olje ble tritureert med dietyleter for å gi tittelforbindelsen (379 mg), som ble anvendt uten ytterligere rensing.

35

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,4-2,6$ (m, 4H); 2,95-3,15 (m, 4H); 3,35-3,5 (m, 1H); 3,8-4,1 (m, 4H); 6,6-6,8 (m, 2H); 8,6-8,85 (m, 3H) ppm.

PREPARAT 1551,1-Dicyklopropylen

- 5 Til en omrørt suspensjon av metyltrifenylfosfoniumbromid (133,5 g; 3 mol. ekv.) i dimetylsulfoksyd (200 ml) under nitrogen ble det dråpevis tilsatt en løsning av kalium-tert-butoksyd (42 g; 3 mol. ekv.) i dimetylsulfoksyd (200 ml) i løpet av 15 minutter. Dicyklopropylketon (13,8 g; 0,125 mol.) ble tilsatt, og løsningen ble oppvarmet til 60°C i 1 time og deretter omrørt ved værelsestemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble helt i 20% (vekt/vekt) vandig natriumkloridløsning (900 ml), og det ble tilsatt is (200 g). Blandingen ble ekstrahert med dietyleter (2 l), og 15 det organiske ekstrakt ble vasket med vann (2 x 1,5 l), tørket under anvendelse av vannfritt magnesiumsulfat og filtrert. Løsningsmidlet ble deretter fjernet fra filtratet under redusert trykk, og residuet ble rystet med en blanding av dietyleter (50 ml) og heksan (50 ml). Blandingen 20 ble filtrert, løsningsmidlet ble fjernet fra filtratet under redusert trykk, og residuet ble rystet med en blanding av heksan:dietyleter (50 ml; 9:1 vol/vol). Blandingen ble filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet fra filtratet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen (4,5 g).

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,55-0,7 (m, 8H); 1,3-1,45 (m, 2H); 4,6 (s, 2H) ppm.

PREPARAT 15630 2,2-Dicyklopropyletanol

- Til en løsning av Preparat 155 (1 g; 9,24 mmol) i tetrahydrofuran (15 ml) under nitrogen ble det tilsatt 9-borabicyklo[3,3,1]nonan (18,5 ml 0,5M løsning i tetrahydrofuran; 1 mol. ekv.), og løsningen ble omrørt i 18 timer. Natriumhydroksyd (3,08 ml 3M vandig løsning; 1 mol. ekv.) ble tilsatt, etterfulgt av etanol (5 ml). Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 5°C, og det ble tilsatt hydrogenper-

oksyd (3,14 ml 30% (vekt/vekt) vandig løsning; 3 mol. ekv.). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 1 time.

- 5 Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat (50 ml) og vann (50 ml), og den organiske fase ble separert og tørket under anvendelse av vannfritt magnesiumsulfat. Løsningen ble deretter filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet fra filtratet under redusert trykk for å gi en
- 10 olje, som ble kromatografert på kiselgel under eluering med dietyleter:heksan (2:1 vol/vol) for å gi tittelforbindelsen (160 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,1-0,35 (m, 4H); 0,4-0,55 (m, 4H);

15 0,6-0,8 (m, 2H); 1,65 (t, 1H); 3,7 (t, 2H) ppm.

PREPARAT 157

2-Metansulfonyloksyetylcyklopropan

- 20 Tittelforbindelsen ble fremstilt ved en lignende fremgangsmåte som beskrevet i Preparat 13, unntatt at det ble anvendt 1,2 molekvivalenter trietylamin og 1,3 molekvivalenter metansulfonylchlorid. LRMS m/z = 182 ($m+\text{NH}_4$)⁺.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,1-0,15 (m, 2H); 0,5-0,55 (m, 2H); 0,7-0,8 (m, 1H); 1,6-1,7 (m, 2H); 3,00 (s, 3H); 4,25-4,3 (m, 2H) ppm.

PREPARAT 158

- 30 2,2-Dicyklopropyl-1-metansulfonyloksyetan

Til en løsning av forbindelsen fra Preparat 156 (1 g; 7,9 mmol) i diklormetan (20 ml) ved 5°C under nitrogen ble det tilsatt trietylamin (1,32 ml; 1,2 mol. ekv.), etterfulgt av

35 metansulfonylchlorid (0,67 ml; 1,1 mol. ekv.), og reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer. Løsningen ble inndampet under redusert trykk, og residuet ble fordelt mellom etylacetat (100 ml) og vann (100 ml). Det organiske sjikt ble

separert, tørket under anvendelse av vannfritt magnesium-sulfat og filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet fra filtratet under redusert trykk. Residuet ble kromatografert på kiselgel under eluering med dietyleter:heksan (2:1
5 vol/vol) for å gi tittelforbindelsen (1,5 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,1-0,15$ (m, 4H); $0,2-0,3$ (m, 5H);
 $0,35-0,4$ (m, 2H); $3,0$ (s, 3H); $4,15$ (d, 2H) ppm.

10 PREPARAT 159

N-Metylsulfamoylchlorid

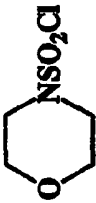
Til en løsning av sulfurylchlorid (35,7 ml; 3 mol. ekv.) i acetonitril (30 ml) under nitrogen ble det tilsatt metyl-
15 aminhydroklorid (10 g; 148 mmol), etterfulgt av acetonitril (30 ml). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbaketilbake-
løp i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til værelses-temperatur, og blandingen ble inndampet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen (20,51 g), som ble an-
20 vendt uten ytterligere rensing.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3,0$ (d, 3H); $5,7$ (s, br, 1H) ppm.

PREPARATENE 160 OG 161

25

Forbindelsene i de følgende tabellerte Preparater ble fremstilt ved en lignende fremgangsmåte som beskrevet i Preparat 159, under anvendelse av sulfurylchlorid og de egnede aminer.

Prep. nr.	R	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
160	$(\text{CH}_3)_2\text{NSO}_2\text{Cl}$	-	¹ H-N-MR (CDCl_3): $\delta = 2.9$ (s, 6H) ppm.
161		211 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (CDCl_3): $\delta = 3.3-3.35$ (m, 4H), 3.8-3.85 (m, 4H) ppm.

PREPARAT 162Tert-butyl-6-bromheksanoat

Til en løsning av 6-bromheksansyre (9 g; 0,046 mol) i
5 diklormetan (50 ml) ved -78°C ble det tilsatt rykende
svovelsyre (0,5 ml). Til denne løsning ble det dråpevis
tilsatt flytende isobutylene (50 ml). Reaksjonsblandingen
fikk oppvarmes til værelsestemperatur og ble omrørt i 18
timer.

10

Blandingen ble helt i en iskjølt mettet vandig natrium-
karbonatløsning. Blandingen ble ekstrahert med diklormetan
(2 x 40 ml), og de sammenslåtte ekstrakter ble vasket med
saltvann (40 ml). Det organiske sjikt ble tørket under
15 anvendelse av magnesiumsulfat. Blandingen ble filtrert, og
løsningsmidlet ble fjernet fra filtratet under redusert
trykk for å gi tittelforbindelsen som en gul olje, som ble
anvendt uten ytterligere rensing. TLC R_f = 0,25 (kiselgel,
metanol:diklormetan 1:9 vol/vol). LRMS m/z = 267,8 ($m+18$)⁺.

20

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,3-1,45 (m, 11H); 1,45-1,6 (m, 2H);
1,7-1,85 (m, 2H); 2,15 (t, 2H); 3,35 (t, 2H) ppm.

PREPARAT 16325 4-(2-Benzoksazolyl)piperidin

En blanding av 2-aminofenol (20 g; 183 mmol), 4-piperidin-
karboksylsyre (isonipekotsyre) (23,7 g; 1 mol. ekv.) og
polyfosforsyre (50 ml) ble oppvarmet sammen i 2 timer under
30 omrøring. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og helt over is
(400 g), og det ble tilsatt fast natriumhydroksyd (85 g)
inntil løsningen nådde pH 8. Det faste stoff ble avfil-
trert, oppslemmet i vann (500 ml) og filtrert for å gi
tittelforbindelsen (4,5 g).

35

Et andre utbytte av tittelforbindelsen ble erholdt ved å
ekstrahere ovennevnte filtrat med diklormetan (4 x 200 ml).
De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket under

anvendelse av vannfritt magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet fra filtratet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen (9 g).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,9-2,1 (m, 3H); 2,15-2,3 (m, 2H); 2,8-2,9 (m, 2H); 3,1-3,3 (m, 3H); 7,3-7,35 (m, 2H); 7,5-7,55 (m, 1H); 7,7-7,75 (m, 1H) ppm.

PREPARAT 164

10 1-Benzyl-4-(tert-butoksykarbonylamino)piperidin

- Til en løsning av 4-amino-1-benzylpiperidin (10 g; 53 mmol) i diklormetan (200 ml) ved 0°C ble det tilsatt di-tert-butyldikarbonat (12,6 g; 1,1 mol.ekv.), og blandingen ble
15 omrørt ved værelsestemperatur i 16 timer.

- Den ubehandlede reaksjonsblanding ble vasket med 2% (vekt/vekt) vandig natriumbikarbonatløsning (300 ml) og tørket under anvendelse av vannfritt magnesiumsulfat, og
20 løsningen ble filtrert. Fjerning av løsningsmidlet fra filtratet under redusert trykk gav et beigefarget fast stoff, som ble renset ved kolonnekromatografi på kiselgel under eluering med diklormetan:metanol (95:5 vol/vol) for å gi tittelforbindelsen (13,1 g). TLC R_f = 0,3 (diklormetan:-
25 metanol 95:5 vol/vol).

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,35-1,5 (m, 11H); 1,85-1,95 (m, 2H); 2,05-2,15 (m, 2H); 2,75-2,8 (m, 2H); 3,4-3,5 (m, 3H); 4,4 (s, br, 1H); 7,2-7,3 (m, 5H) ppm.
- 30

PREPARAT 165

4-(Tert-butoksykarbonylamino)piperidin

- Til en løsning av forbindelsen fra Preparat 164 (13,1 g; 45,1 mmol) i etanol (135 ml) ble det tilsatt 10% (vekt/vekt) palladium på trekull (0,6 g), og blandingen ble omrørt under en hydrogenatmosfære ved 414 kPa (60 psi) i 16 timer. Etter dette tidsrom ble det tilsatt ytterligere 0,6

g katalysator, og blandingen ble omrørt under en hydrogen-atmosfære ved 414 kPa (60 psi) i ytterligere 72 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter filtrert gjennom en cellulosebasert filterhjelp, og filtratet ble inndampet under
5 redusert trykk for å gi et fast stoff. Dette ble triturerert med dietyleter (50 ml) og filtrert, og det erholdte faste stoff ble tørket under redusert trykk for å gi tittel-forbindelsen (8,1 g).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,15-1,3 (m, 2H); 1,35-1,5 (m, 10H); 1,9-1,95 (m, 2H); 2,6-2,7 (m, 2H); 3,0-3,1 (m, 2H); 3,5 (s, br, 1H); 4,4 (s, br, 1H) ppm.

PREPARAT 166

15 1-Benzylloksykarbonyl-4-hydroksypiperidin

Til en løsning av 4-hydroksypiperidin (4,2 g; 41 mmol) i diklormetan (50 ml) ved 0°C under en nitrogenatmosfære ble det langsomt tilsatt benzyklorformiat (7,7 ml; 1,3 mol.
20 ekv.) etterfulgt av trietylamin (6,94 ml; 1,2 mol. ekv.). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 15 timer.

Reaksjonsblandingen ble vasket med en mettet natriumbikarbonatløsning (2 x 50 ml), det organiske sjikt ble
25 tørket under anvendelse av vannfritt magnesiumsulfat og filtrert, og filtratet ble inndampet til tørrhet under redusert trykk. Det ubehandlede produkt ble rensset ved "flash"-kromatografi på kiselgel under eluering med metanol:
30 diklormetan (1:20 vol/vol) for å gi tittelforbindelsen (9,24 g). TLC R_f = 0,68 (kiselgel, metanol:diklormetan 1:10 vol/vol). LRMS m/z = 236 ($m+1$)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,35-1,55 (m, 2H); 1,75 (m, 1H); 1,8-
35 2,0 (m, 2H); 3,1-3,2 (m, 2H); 3,8-4,0 (m, 3H); 5,15 (s, 2H); 7,35 (s, 5H) ppm.

PREPARAT 1671-Benzylloksykarbonyl-(4-tert-butyloksy)piperidin

Til en løsning av forbindelsen fra Preparat 166 (9,24 g) i
5 cykloheksan:diklormetan (120 ml; 3:1 vol/vol) ved 0°C under
en nitrogenatmosfære ble det tilsatt t-butyltrikloracet-
imidat (14,1 ml; 2 mol. ekv.) og bortrifluorideterat (0,8
ml; 0,16 mol. ekv.). Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til
værelsestemperatur og ble omrørt i 48 timer.

10

Løsningsmidlet ble fjernet fra reaksjonsblandingen ved
inndamping under redusert trykk. Reaksjonsblandingen ble
tatt opp i etylacetat (50 ml) og vasket med mettet natrium-
bikarbonatløsning (30 ml). Det vandige sjikt ble ekstrahert
15 med etylacetat (2 x 30 ml). De organiske sjikt ble slått
sammen, tørket under anvendelse av vannfritt magnesium-
sulfat og filtrert, og filtratet ble inndampet under redu-
sert trykk. Residuet ble deretter renset ved "flash"-kolon-
nekromatografi på kiselgel under eluering med metanol:di-
20 klormetan (3:97 vol/vol) etterfulgt av andregangs "flash"-
kromatografi på kiselgel under eluering med metanol:diklor-
metan (1:5 vol/vol). Dette gav tittelforbindelsen (9 g).
TLC R_f = 0,56 (kiselgel, metanol:diklormetan 1:20 vol/vol).
LRMS m/z = 292 ($m+1$)⁺.

25

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,2 (s, 9H); 1,4-1,55 (m, 2H); 1,65-1,8
(m, 2H); 3,1-3,25 (m, 2H); 3,6-3,7 (m, 1H); 3,8-4,0 (m,
2H); 5,15 (s, 2H); 7,4 (s, 5H) ppm.

30

PREPARAT 1684-(Tert-butyloksy)piperidin

Forbindelsen fra Preparat 167 (8,41 g; 28,8 mmol) ble
5 oppløst i etanol (100 ml), og det ble tilsatt 10%
(vekt/vekt) palladium på trekull (0,34 g). Blandingen ble
omrørt under hydrogen ved 414 kPa (60 psi) i 24 timer.
Katalysatoren ble avfiltrert, og løsningsmidlet ble fjernet
fra filtratet under redusert trykk. Den erholdte olje ble
10 rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel under eluering
med konsentrert vandig ammoniakkløsning:metanol:diklormetan
(1:10:89 vol/vol/vol) for å gi tittelforbindelsen (2,48 g).
TLC R_f = 0,23 (kiselgel, konsentrert vandig ammoniakkløsning:metanol:diklormetan 1:10:89 vol/vol/vol). LRMS m/z
15 = 158 ($m+1$)⁺.

PREPARAT 1691-(Tert-butoksykarbonyl)-3-(1-piperazinyl)azetidin

20 Piperazin (23,69 g; 8 mol. ekv.) ble smeltet, og det ble
tilsatt 1-(t-butoksykarbonyl)-3-metansulfonyloksyazetidin
(jfr. den publiserte internasjonale patentsøknad nr.
WO93/19059) (8,64 g; 34,4 mmol). Blandingen ble oppvarmet
til 120°C i 15 timer under nitrogen. Reaksjonsblandingen
25 ble avkjølt til værelsestemperatur, og overflødig piperazin
ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble deretter
kromatografert på kiselgel under anvendelse av gradient-
eluering (metanol:diklormetan 1:19 til 1:4 vol/vol) for å
gi tittelforbindelsen (6,32 g). LRMS m/z = 242 ($m+1$)⁺.

30

¹H-NMR (d_6 -DMSO): δ = 1,35 (s, 9H); 2,4-2,5 (m, 4H); 3,0-
3,1 (m, 5H); 3,2-4,2 (m, br, 5H) ppm.

PREPARAT 1701-(Tert-butoksykarbonyl)-3-(4-metylsulfonylpiperazin-1-yl)azetidin

- 5 Til en løsning av forbindelsen fra Preparat 169 (8,06 g; 21,3 mmol) i diklormetan (160 ml) ble det tilsatt trietylamin (13,4 ml). Løsningen ble holdt under en nitrogenatmosfære og avkjølt til 0°C. Metansulfonylchlorid (5,25 ml; 7,77 g; 3 mol. ekv.) ble tilsatt dråpevis i løpet av 30
- 10 minutter. Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til værelses-temperatur i løpet av 2,5 timer og ble deretter omrørt i ytterligere 18 timer. Reaksjonsblandingen ble vasket med vann (3 x 50 ml) og deretter med saltvann (2 x 30 ml). Det organiske sjikt ble deretter tørket under anvendelse av
- 15 vannfritt magnesiumsulfat. Blandingen ble filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet fra filtratet under redusert trykk. Residuet ble kromatografert på kiselgel under elue- ring med konsentrert vandig ammoniakk:metanol:diklormetan (1:10:89 vol/vol/vol). Produktet fra dette kromatografe-
- 20 ringstrinn ble deretter igjen kolonnekromatografert på kiselgel under eluering med metanol:etylacetat (1:10 vol/-vol) for å gi tittelforbindelsen (0,9 g). TLC R_f = 0,6 (kiselgel, konsentrert vandig ammoniakkløsning:metanol:di- klormetan 1:10:89 vol/vol/vol). LRMS m/z = 320 ($m+1$)⁺.
- 25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,4 (s, 9H); 2,45 (t, 4H); 3,8 (s, 3H); 3,1-3,2 (m, 1H); 3,2-3,3 (m, 4H); 3,75-3,8 (m, 2H); 3,9-4,0 (m, 2H) ppm.

30 PREPARAT 1713-(4-Benzoylpiperazin-1-yl)-1-(tert-butoksykarbonyl)- azetidin

- 35 Til en løsning av forbindelsen fra Preparat 169 (3,3 g) i diklormetan (70 ml) ved værelsestemperatur under nitrogen ble det tilsatt trietylamin (4,06 ml) og benzoylchlorid (2,30 ml). Blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble vasket med vann (3 x 100

ml) og saltvann (3 x 100 ml), tørket under anvendelse av vannfritt magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet fra filtratet under redusert trykk. Residuet ble kolonnekromatografert på kiselgel under eluering med etylacetat for å gi tittelforbindelsen (2,3 g).

PREPARAT 172

1-(Tert-butoksykarbonyl)-3-(4-metylkarbamoylpiperazin-1-yl)azetidin

10

Til en løsning av forbindelsen fra Preparat 169 (3,3 g) i diklormetan (70 ml) ble det tilsatt metylisocyanat, og blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 72 timer.

Etter dette tidsrom ble diklormetanet fjernet ved å boble nitrogen gjennom løsningen. Residuet ble tatt opp i diklor-
15 metan (100 ml) og vasket med 10% (vekt/vekt) vandig natriumbikarbonatløsning (100 ml) etterfulgt av saltvann (100 ml). Det organiske sjikt ble tørket under anvendelse av vannfritt magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmidlet
20 ble fjernet fra filtratet under redusert trykk. Residuet ble kromatografert på kiselgel under eluering med diklor-metan:metanol (95:5 vol/vol) for å gi tittelforbindelsen (1,8 g). LRMS $m/z = 299$ ($m+1$)⁺.

25 ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1,40$ (s, 9H); 2,25-2,35 (m, 4H); 2,8-2,85 (m, 3H); 3,0-3,1 (m, 1H); 3,35-3,4 (m, 4H); 3,75-3,85 (m, 2H); 3,9-3,95 (m, 2H); 4,4 (s, br, 1H) ppm.

PREPARAT 173

30 1-(Tert-butoksykarbonyl)-3-(4-metylaminosulfonylpiperazin-1-yl)azetidin

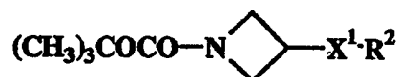
Til en løsning av forbindelsen fra Preparat 169 (500 mg; 2,07 mmol) i acetonitril (5 ml) under nitrogen ble det
35 tilsatt trietylamin (0,43 ml; 1,5 mol. ekv.). En løsning av forbindelsen fra Preparat 159 (295 mg; 1,1 mol. ekv.) i acetonitril (2 ml) ble tilsatt dråpevis, og reaksjonsblanding ble oppvarmet til 90°C i 3 timer. Reaksjons-

blandingen ble avkjølt til værelsestemperatur, og løsnings-
 midlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble
 fordelt mellom etylacetat (50 ml) og vann (50 ml). Det
 organiske sjikt ble separert og vasket med saltvann (50
 5 ml), tørket under anvendelse av vannfritt magnesiumsulfat
 og filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet fra filtratet
 under redusert trykk. Residuet ble kromatografert på kisel-
 gel under eluering med metanol:diklormetan (1:19 vol/vol)
 for å gi tittelforbindelsen (374 mg). TLC R_f = 0,73 (kisel-
 10 gel, metanol:diklormetan 1:9 vol/vol). LRMS m/z = 335
 (m+1)⁺.

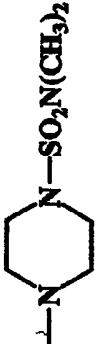
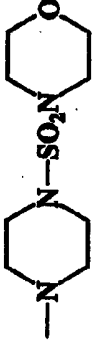
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,4 (s, 9H); 2,4-2,45 (m, 4H); 2,7-2,75
 (m, 3H); 3,1-3,15 (m, 1H); 3,25-3,3 (m, 4H); 3,75-3,9 (m,
 15 4H); 4,15-4,2 (m, 1H) ppm.

PREPARATENE 174 OG 175

Forbindelsene i de følgende tabellerte Preparater, med den
 20 generelle formel:



ble fremstilt ved en lignende fremgangsmåte som beskrevet i
 25 Preparat 173, under anvendelse av det samme utgangs-
 piperazin sammen med de egnede sulfamoylklorider (jfr.
 Preparatene 160 og 161).

Prep. nr.	R	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
174		349 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 1A5 (s, 9H), 2.4 (m, 4H), 2.85 (m, 6H), 3.1-3.2 (m, 1 H), 3.3-3.35 (m, 4H), 3.75-3.95 (m, 4H) ppm.
175		349 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 1.45 (s, 9H), 2.4-2.45 (m, 4H), 3.1-3.15 (m, 1H), 3.2-3.35 (m, 8H), 3.7-3.95 (m, 8H) ppm.

PREPARAT 176

1-(Tert-butoksykarbonyl)-3-(4-metoksypiperidin-1-yl)-
azetidin

- 5 Til en løsning av forbindelsen fra Preparat 71 (1 g; 4,12 mmol) i tetrahydrofuran (12 ml) ved 0°C under nitrogen ble det tilsatt - i to porsjoner - 60% (vekt/vekt) natriumhydriddispersjon i olje (0,198 mg; 1,2 mol. ekv.). Etter omrøring i 30 minutter ble det tilsatt metyljodid (0,282
10 ml; 1,1 mol. ekv.), og blandingen ble omrørt i 16 timer.

- Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble fordelt mellom etylacetat (50 ml) og mettet vandig natriumbikarbonatløsning (50 ml). Det organiske sjikt ble
15 separert og tørket under anvendelse av vannfritt natriumsulfat. Blandingene ble filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet fra filtratet under redusert trykk for å gi en olje. Dette ubehandlede produkt ble renset ved kolonnekromatografi på kiselgel under eluering med metanol:diklor-
20 metan (3:97 vol/vol) for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (0,84 g). TLC R_f = 0,2 (kiselgel, metanol:-diklormetan 3:97 vol/vol).

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,4 (m, 9H); 1,55-1,7 (m, 2H); 1,8-2,0 (m, 2H); 2,0-2,15 (m, 2H); 2,55-2,65 (m, 2H); 3,0-3,1 (m, 1H); 3,2-3,3 (m, 1H); 3,35 (s, 3H); 3,75-3,8 (m, 2H); 3,9-4,0 (m, 2H) ppm.

PREPARATENE 177 OG 178

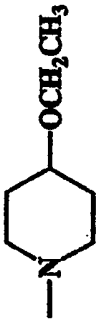
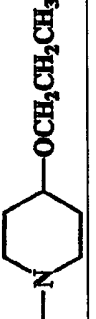
Forbindelsene i de følgende tabellerte Preparater, med den generelle formel:

5



ble fremstilt ved en lignende fremgangsmåte som beskrevet i Preparat 176, under anvendelse av det samme utgangspiperidinol og etyljodid eller n-propyljodid, som passende, som alkyleringsmiddel.

10

Prep. nr.	R	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
177		-	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 1.2 (t, 3H), 1.4 (s, 9H), 1.55-1.7 (m, 2H), 1.8-1.95 (m, 2H), 1.95-2.1 (m, 2H), 2.5-2.7 (m, 2H), 3.0-3.1 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.5 (q, 2H), 3.75-3.8 (m, 2H), 3.9-3.95 (m, 2H) ppm.
177		299, 2 (m+1) ⁺	-

PREPARAT 1793-(4-Benzoylpiperazin-1-yl)azetidinbistrifluoracetat

Til en løsning av forbindelsen fra Preparat 171 (2,3 g) i
5 diklormetan (18 ml) ved 0°C under nitrogen ble det dråpevis
tilsatt trifluoreddiksyre (9 ml), og blandingen ble omrørt
ved værelsestemperatur i 1 time. Løsningsmidlet ble forsik-
tig fjernet ved inndamping under redusert trykk, og resi-
duet ble azeotropisert med diklormetan (3 x 20 ml). Den
10 erholdte olje ble vasket med dietyleter (3 x 20 ml). Etyl-
acetat (50 ml) ble deretter tilsatt, og felningen ble
samlet ved filtrering og tørket for å gi tittelforbindelsen
(132 mg). Et andre utbytte av tittelforbindelsen (186 mg)
ble erholdt ved å konsentrere filtratet under redusert
15 trykk for å gi en olje. Denne ble triturert med dietyleter
og etylacetat, og det erholdte faste stoff ble samlet ved
filtrering og tørket for å gi tittelforbindelsen (0,32 g).

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 2,3-2,45 (m, 4H); 3,3-3,7 (m, 5H);
20 3,8-4,05 (m, 5H); 7,3-7,4 (m, 5H); 8,65 (s, br, 1H) ppm.

PREPARAT 1803-(4-Metoksykarbonylpiperidin-1-yl)azetidindihydroklorid

25 Til en løsning av forbindelsen fra Preparat 105 (7,5 g;
19,81 mmol) i diklormetan (100 ml) ved 0°C under nitrogen
ble det tilsatt α-kloretylklorformiat (2,6 ml; 1,2 mol.
ekv.), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til værelses-
temperatur i løpet av 1 time. Metanol (150 ml) og kalium-
30 karbonat (8,2 g; 3 mol. ekv.) ble deretter tilsatt, og
reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 3
timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til værelsestempera-
tur og filtrert, og filtratet ble surgjort til pH 3 med
metanolhydrogenklorid. Blandingen ble filtrert, og løs-
35 ningsmidlet ble fjernet ved inndamping under redusert
trykk. Residuet ble vasket med dietyleter (3 x 100 ml) og
deretter triturert med dietyleter for å gi et fast stoff,
som ble avfiltrert og tørket for å gi tittelforbindelsen

(5,1 g). LRMS $m/z = 199$ $(m+1)^+$.

PREPARAT 181

5 3-(4-Tert-butoksykarbonylaminopiperidin-1-yl)azetidinbis-
trifluoracetat

Til en løsning av forbindelsen fra Preparat 106 (6,8 g; 16,1 mmol) i diklormetan (70 ml) ved 0°C under nitrogen ble det tilsatt alfa-kloretylklorformiat (1,91 ml; 1,1 mol. ekv.), og blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 1
10 time. Etter dette tidsrom ble løsningsmidlet fjernet ved inndamping under redusert trykk, residuet ble oppløst i metanol (80 ml), og det ble tilsatt kaliumkarbonat (4,9 g; 2,2 mol. ekv.). Blandingen ble deretter oppvarmet under
15 tilbakeløp i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til værelsestemperatur og filtrert, og filtratet ble surgjort til pH 5 ved dråpevis tilsetning av trifluoreddiksyre. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk for å gi en gummi, som ble trituret med dietyleter for å gi et fast
20 stoff. Dette faste stoff ble samlet ved filtrering og tørket under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som et ubehandlet produkt, som ble anvendt direkte.

PREPARAT 182

25 5(S)-5-(3,4-Diklorfenyl)-1-(4,4-difluorcykloheksylmetyl)-5-
(1,3-dioksolan-2-ylmetyl)-2-piperidon

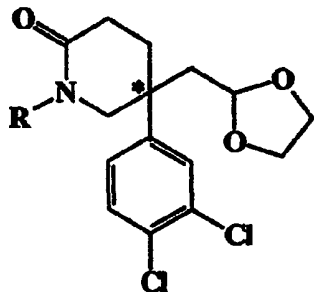
Til en omrørt blanding av dimetylsulfoksyd (50 ml) og kaliumhydroksyd (2,1 g) ved værelsestemperatur under nitro-
30 gen ble det tilsatt en løsning av forbindelsen fra Eksempel 123(b) (3 g; 9,1 mmol) i dimetylsulfoksyd (50 ml), etterfulgt av forbindelsen fra Preparat 11 (3,1 g), og blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 16 timer. Vann (300 ml) og saltvann (300 ml) ble tilsatt, og blandingen ble
35 ekstrahert med etylacetat (3 x 300 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble vasket med saltvann (300 ml), tørket under anvendelse av vannfritt magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet fra filtratet ved

inndamping under redusert trykk. Residuet ble kromatogra-
fært på kiselgel under eluering med en løsningsmiddel-
gradient av etylacetat:heksan (1:1 til 7:3 til 4:1 til rent
etylacetat) for å gi tittelforbindelsen (3,3 g). LRMS m/z =
5 462 $(m+1)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,3-1,45 (m, 2H); 1,6-1,95 (m, 6H);
2,1-2,2 (m, 6H); 2,4-2,55 (m, 1H); 3,2-3,3 (m, 1H); 3,4-3,5
(m, 2H); 3,65-3,75 (m, 3H); 3,85-3,95 (m, 2H); 4,3-4,35 (m,
10 1H); 7,1-7,4 (m, 3H) ppm.

PREPARATENE 183 TIL 186

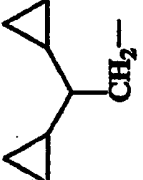
Forbindelsene i de følgende tabellerte Preparater, med den
15 generelle formel:

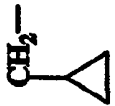


(* = asymmetrisk senter)

20

ble fremstilt ved en lignende fremgangsmåte som beskrevet i
Preparat 182, under anvendelse av det egnede piperidon
(jfr. Eksempel 123 (b) og Preparat 193) og de egnede ut-
gangsmesylater for Preparatene 183 og 184 og de egnede
25 utgangsbromider for Preparatene 185 og 186.

Prep. nr.	R	m.p.	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
183 ¹	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{--}$ 	-	398 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 0.1-0.15 (m, 2H), 0.45- 0.5 (m, 2H), 0.6-0.75 (m, 1H), 1.5- 1.6 (m, 2H), 1.9-1.95 (m, 1 H), 2.1- 2.2 (m, 4H), 2.35-2.5 (m, 1 H), 3.3- 3.4 (m, 1H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.65- 3.75 (m, 4H), 3.85-3.9 (m, 2H), 4.35- 4.4 (m, 1H), 7.1-7.45 (m, 3H) ppm.
184 ²		-	438 (m+1) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 0.1-0.25 (m, 4H), 0.35-0.55 (m, 4H), 0.6-0.7 (m, 3H), 1.9-2.5 (m, 6H), 3.15-3.2 (m, 1 H), 3.55-3.95 (m, 7H), 4.35-4.4 (m, 1H), 7.1-7.4 (m, 3H) ppm.

Prep. nr.	R	m.p.	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
185 ¹	$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	-	500 (m) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 1.3-1.4 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.55-1.7 (m, 5H), 2.0- 2.5 (m, 6H), 3.2-3.3 (m, 1H), 3.4- 3.6 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 3H), 3.85- 3.95 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.4 (d, 1H) ppm.
186 ²		-	-	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 0.3-0.4 (m, 2H), 0.55-0.65 (m, 2H), 1.05-1.15 (m, 1 H), 1.9-1.95 (m, 1 H), 2.0-2.25 (m, 4H), 2.35-2.45 (m, 1 H), 3.15- 3.2 (m, 1 H), 3.5-3.55 (m, 2H), 3.65- 3.75 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 3H), 4.35- 4.4 (m, 1 H), 7.2-7.5 (m, 3H) ppm.

PREPARAT 1875(S)-5-(3,4-Diklorfenyl)-5-formylmetyl-2(1H)-piperidon

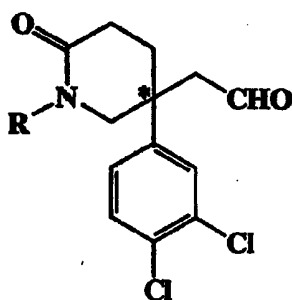
En løsning av forbindelsen fra Eksempel 123(b) (280 mg;
5 0,85 mmol) i tetrahydrofuran (3 ml) og 5N vandig saltsyre-
løsning (3 ml) ble omrørt ved værelsestemperatur under
nitrogen i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble helt i en
blanding av etylacetat (20 ml) og mettet vandig natrium-
bikarbonatløsning (20 ml). Den organiske fase ble separert,
10 tørket under anvendelse av vannfritt magnesiumsulfat og
filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet ved inndamping
under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen (283 mg),
som ble anvendt uten ytterligere rensing. TLC $R_f = 0,26$
(kiselgel, metanol:diklormetan 1:9 vol/vol).

15

PREPARATENE 188 TIL 191

Forbindelsene i de følgende tabellerte Preparater, med den
generelle formel:

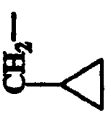
20



(* = asymmetrisk senter)

25 ble fremstilt ved en lignende fremgangsmåte som beskrevet i
Preparat 187, under anvendelse av de egnede utgangsdioksolaner (jfr. Preparatene 183 til 186).

Prep. nr.	R	m.p.	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
188 ^{1,4}	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{--}$ 	-	354 (m+1) ⁺	-
189 ^{2,4}	 $\text{CH}_2\text{--}$	-	-	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 0.1-0.25 (m, 4H), 0.35-0.5 (m, 4H), 0.55-0.7 (m, 3H), 2.1-2.3 (m, 3H), 2.35-2.5 (m, 1H), 2.7-2.75 (m, 1 H), 2.9-2.95 (m, 1 H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.6-3.9 (m, 3H), 7.1-7.45 (m, 3H), 9.5 (m, 1 H) ppm.

Prep. nr.	R	m.p.	LRMS m/z	Analyse/ ¹ H-NMR
190 ⁴	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CO ₂ C(CH ₃) ₃	-	456 (m) ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 1.3-1.4 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.55-1.7 (m, 5H), 2.1-2.25 (m, 5H), 2.3-2.45 (m, 1 H), 2.7 (d, 1 H), 2.95 (d, 1 H), 3.2-3.35 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 2H), 3.75 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 9.45 (s, 1H) ppm.
191 ³		-	-	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 0.25-0.35 (m, 2H), 0.55-0.65 (m, 2H), 1.05-1.1 (m, 1H), 2.15-2.25 (m, 3H), 2.35-2.5 (m, 1 H), 2.65-2.75 (m, 1 H), 2.95-3.05 (m, 1H), 3.15-3.2 (m, 1H), 3.45-3.6 (m, 2H), 3.95-4.0 (m, 1 H), 7.2-7.45 (m, 3H), 9.5 (s, 1 H) ppm.

Fotnoter

1. Produkt forurenset med ca. 35% av dioksolanutgangsmaterialet av ¹H-NMR spektroskopi.
2. Produkt forurenset med ca. 6% av dioksalanutgangsmateriale av ¹H-NMR spektroskopi.
3. (R)-enantiomer fremstilt.
4. (S)-enantiomer fremstilt.

PREPARAT 1924(R)-4-Cyano-4-(3,4-diklorfenyl)-5-(1,3-dioksolan-2-yl)-
pentan-1-syre

- 5 Filtratet fra den fraksjonelle krystallisasjon av (S)-(-)-
alfa-metylbenzylaminsaltene av 4(R)- og 4(S)-4-cyano-4-
(3,4-diklorfenyl)-5-(1,3-dioksolan-2-yl)pentan-1-syre (jfr.
Eksempel 123(a)) ble inndampet til tørrhet under redusert
trykk for å gi et fast stoff (800 g). Dette faste stoff ble
10 oppløst i metyletylketon (3 l) og vann (300 ml) ved oppvar-
ming under tilbakeløp. Ytterligere metyletylketon (1 l) ble
tilsatt, og blandingen ble avkjølt. Det ble tilsatt en ren
frøkrystall av den ønskede forbindelse. Det fant ikke sted
noen krystallisasjon. Løsningen ble derfor redusert til det
15 halve volum ved inndamping under redusert trykk. Blanding
fikk stå i 72 timer for å gi et fast stoff, som ble avfil-
trert og vasket med metyletylketon (2 x 200 ml). Dette
hvite faste stoff ble tørket ved 35°C i 3 timer under
reduert trykk og deretter oppløst i metyletylketon (1,5 l)
20 og vann (165 ml). Løsningen ble deretter oppvarmet under
tilbakeløp i 1 time. Metyletylketon (700 ml) ble tilsatt,
det ble igjen tilsatt et frø av den ønskede forbindelse, og
blanding fikk stå i 56 timer. Det beholdte faste stoff
ble avfiltrert og vasket med metyletylketon (2 x 100 ml) og
25 deretter tørket under redusert trykk ved 35°C i 4 timer for
å gi (S)-(-)-alfa-metylbenzylaminsaltet av tittelforbindel-
sen (133 g). HPLC (Ultron ES-OVM-kolonne, mobil fase =
0,01M KH₂PO₄-buffer ved pH 6,6:acetonitril 92:8 vol/vol,
flythastighet = 1 ml/min) viste at dette salt forelå i
30 98,4% e.o.

Dette salt ble omdannet til tittelforbindelsen ved en
lignende fremgangsmåte som ble beskrevet i Eksempel 123(a)
for dennes enantiomer.

35

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,05-2,35 (m, 4H); 2,4-2,65 (m, 2H);
3,7-4,0 (m, 4H); 4,75-4,85 (m, 1H); 7,25-7,55 (m, 3H); 9,9
(s, br, 1H, syre) ppm.

PREPARAT 193

5(R)-5-(3,4-Diklorfenyl)-5-(1,3-dioksolan-2-ylmetyl)-2(1H)-piperidon

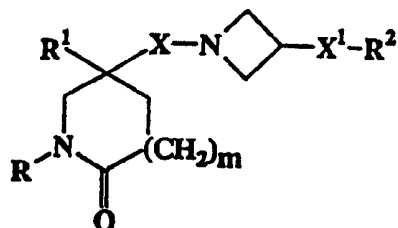
5

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved en lignende fremgangsmåte som ble anvendt i Eksempel 123(b), unntatt at forbindelsen fra Preparat 192 ble anvendt som utgangsstoff.

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,85-1,95 (m, 1H); 2,0-2,25 (m, 4H); 2,35-2,4 (m, 1H); 3,45-3,55 (m, 1H); 3,65-3,75 (m, 2H); 3,8-3,9 (m, 3H); 4,35-4,4 (m, 1H); 6,15 (s, br, 1H); 7,2-7,45 (m, 3H) ppm.

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse med formel:



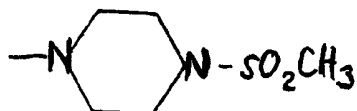
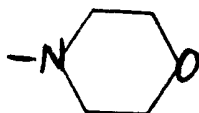
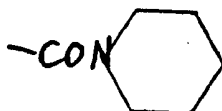
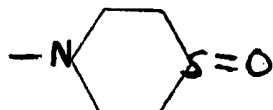
(I)

5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor

R betyr C₁-C₆ alkyl substituert med fenyl eller C₃-C₇ cykloalkyl der cykloalkylgruppen eventuelt kan være substituert med en C₁-C₄ alkyl;

R¹ betyr fenyl substituert med 1 eller 2 halogenatomer;

10 R² betyr X₁ er en direkte binding
X = C₁-C₄ alkylen
m = 1



2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R¹ betyr fenyl substit-
 tuert med 1 eller 2 substituenten valgt fra fluor og klor
 5 og de øvrige substituenten har betydningene angitt i krav
 1.

3. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R betyr C₁-C₆-alkyl
 substituert med fenyl eller C₃-C₇-cykloalkyl der cykloal-
 kylgruppen valgfritt kan være substituert med en metyl
 10 og R¹, R², X, X¹ og m har betydningene som ble angitt i krav
 1.

4. Forbindelse ifølge krav 3, hvor R betyr syklopropylme-
 tyl, syklobutylmetyl, syklopentylmetyl, sykloheksylmetyl,
 2-metylcykloheksylmetyl, 2-syklopropyletyl, 1-

cykloheksyletyl, 2-cykloheksyletyl, cykloheptylmetyl,
benzyl, 1-fenyletyl;

R¹ betyr 3,4-difluorfenyl, 3-klorfenyl, 4-klorfenyl eller
3,4-diklorfenyl;

5 R² betyr morfolino, 1-oksotiomorfolino, 4-metansulfonyl
piperazin-1-yl eller 3-hydroksy-8-azabicyklo[3,2,1]okt-8-
yl;

X betyr etylen eller propylen;

X¹ betyr en direkte binding;

10 og m har betydningen som ble angitt i krav 1.

5. Forbindelse ifølge krav 4 hvor

R betyr syklopropylmetyl, 2-syklopropyletyl, sykloheksyl-
metyl, sykloheptylmetyl eller benzyl;

15 R¹ betyr 3,4-difluorfenyl, 4-klorfenyl eller 3,4-diklor-
fenyl;

R² betyr morfolino, 1-oksotiomorfolino eller 4-metansulfo-
nylpiperazin-1-yl;

X betyr etylen;

m betyr 1;

20 og X¹ har betydningen som ble angitt i krav 4.

6. Forbindelse ifølge et av kravene 1 til 5, hvor X betyr
-CH₂CH₂- og som har (S)-stereokjemi i den stilling hvor X-
og R¹-gruppene er bundet til laktamringen.

7. Forbindelse ifølge krav 1, hvor:

i R betyr cyklopropylmetyl, R^1 betyr 3,4-diklorfenyl, R^2 betyr morfolino, X betyr $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, X^1 betyr en direkte binding, og m betyr 1;

5 ii R betyr cyklopropylmetyl, R^1 betyr 3,4-diklorfenyl, R^2 betyr 4-aminosulfonylpiperazin-1-yl, X betyr $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, X^1 betyr en direkte binding, og m betyr 1;

10 iii R betyr 2-cyklopropyletyl, R^1 betyr 3,4-diklorfenyl, R^2 betyr morfolino, X betyr $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, X^1 betyr en direkte binding, og m betyr 1;

iv R betyr 2-cyklopropyletyl, R^1 betyr 3,4-diklorfenyl, R^2 betyr 4-metansulfonylpiperazin-1-yl, X betyr $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, X^1 betyr en direkte binding, og m betyr 1;

15 eller hvilken som helst slik forbindelse med (S)-stereokjemi i bindingspunktet mellom X- og R^1 -gruppene og laktamringen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av hvilken som helst av disse forbindelser.

8. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav
20 ifølge et av kravene 1 til 7, sammen med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærerstoff.

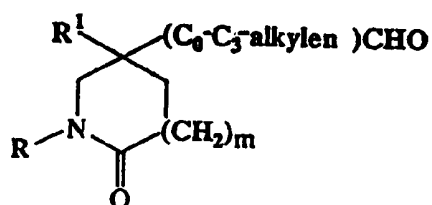
9. Forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge henholdsvis et av kravene 1 til 7 for anvendelse som et legemiddel.

25 10. Anvendelse av en forbindelse med formel (I) eller av et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en sammensetning derav ifølge henholdsvis et av kravene 1 til 7 eller krav 8, ved fremstilling av et legemiddel for behandling av en sykdom ved å fremkalle en antagonistvirkning på et
30 tachykinin som innvirker på human NK_1 -, NK_2 - eller NK_3 -

receptor eller en kombinasjon derav.

11. Anvendelse ifølge krav 10, hvor sykdommen er en inflammatorisk sykdom, så som artritt, psoriasis, astma eller inflammatorisk tarmsykdom, en lidelse i det sentrale
 5 nervesystem (CNS), så som angst, depresjon, demens eller psykose, en gastrointestinal (GI) lidelse, så som funksjonell tarmsykdom, irritabel tarm-syndrom, gastroøsofageal refluks, fecesinkontinens, kolitt eller Crohns sykdom, en
 10 lidelse i urogenitalorganene, så som inkontinens, hyperrefleksi eller cystitt, en pulmonær lidelse, så som kronisk obstruktiv luftveissykdom, en allergi, så som eksem, kontaktdermatitt eller rhinitt, en hypersensitivitetslidelse, så som neslefeber, en perifer neuropati, så som diabetisk neuropati, neuralgi, kausalgi, smertefull neuropati,
 15 forbrenning, herpetisk neuralgi eller post-herpetisk neuralgi, hoste eller akutte eller kroniske smerter.

12. Forbindelse med formel:

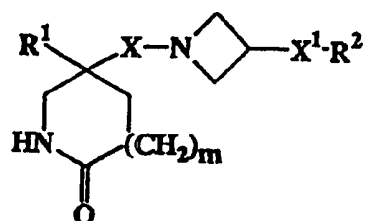


(a)

(II)

hvor R, R¹ og m har betydningene som ble angitt i krav 1;

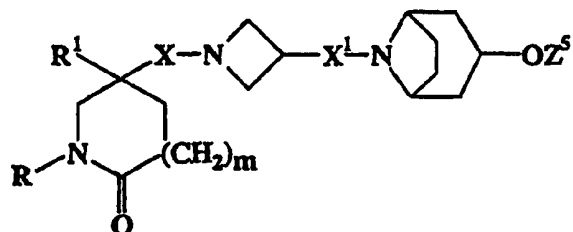
- 20 hvor X¹, R, R¹, R² og m har betydningene som ble angitt i krav 1;



(b)

(XII)

hvor X, X¹, R¹, R² og m har betydningene som ble angitt i krav 1;



5 (e)

(XV)

hvor Z⁵ betyr en beskyttende gruppe, og X, X¹, R, R¹ og m har betydningene som ble angitt i krav 1.