



(12) PATENT

(11) 341996

(13) B1

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 215/227 (2006.01)

C07D 215/36 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01)

C07D 215/12 (2006.01)

C07D 407/04 (2006.01)

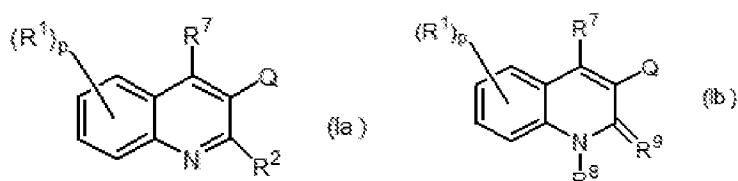
A61K 31/47 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

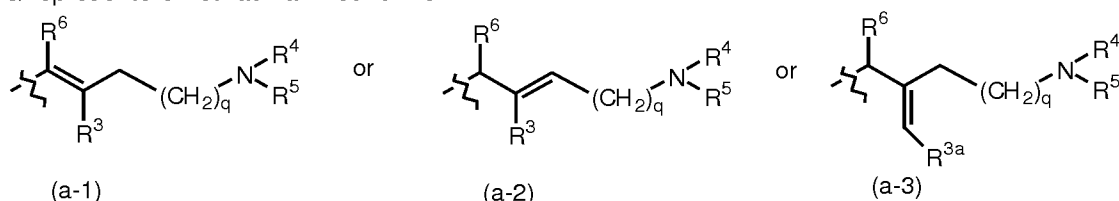
Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20092539	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2007.12.04 PCT/EP2007/063312
(22)	Inng.dag	2009.07.06	(85)	Videreføringsdag	2009.07.06
(24)	Løpedag	2007.12.04	(30)	Prioritet	2006.12.06, EP, 06125546
(41)	Alm.tilgj	2009.09.04			
(45)	Meddelt	2018.03.12			
(73)	Innehaver	Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, BE-2340 BEERSE, Belgia			
(72)	Oppfinner	Jérôme Emile Georges Guillemont, c/o Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, A division of Janssen-Cilag, Campus de Maigremont, BP 615, FR-27106 F VAL DE REUIL CEDEX, Frankrike Koenraad Jozef Lodewijk Marcel Andries, c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, BE-2340 BEERSE, Belgia Anil Koul, c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, BE-2340 BEERSE, Belgia Ismet Dorange, Sickla alle 21, SE-13165 NACKA, Sverige			
(74)	Fullmektig	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Antibakterielle kinolin-derivater			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 2004011436 A			
(57)	Sammendrag				

Den foreliggende oppfinnelsen angår nye substituerte kinolinderivater ifølge den generelle formel (Ia) eller formel (Ib):



inkludert enhver stereokjemisk isomerform derav, hvori Q representerer et radikal med formel



et N-oxid derav, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.

De krevde forbindelsene er nyttige i behandlingen av en bakteriell infeksjon. Også krevet er en sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og, som aktiv ingrediens, en terapeutisk effektiv mengde av de krevde forbindelsene, anvendelsen av de krevde forbindelsene eller sammensetninger for fremstillingen av et medikament for behandlingen av en bakteriell infeksjon og en fremgangsmåte for å fremstille de krevde forbindelsene.

Den foreliggende oppfinnelsen angår nye substituerte kinolinderivater som angitt i krav 1 som er nyttige i behandlingen av bakterielle sykdommer, inkludert sykdommer forårsaket av patogene mykobakterier så som *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* og *M. marinum*, eller patogene Staphylococci eller Streptococci.

5

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

Mycobacterium tuberculosis er årsaken til tuberkulose (TB), en alvorlig og potensielt dødelig infeksjon med en verdensomspennende spredning. Estimer fra Verdens Helseorganisasjon indikerer at mer enn 8 millioner mennesker pådrar TB hvert år, og 2 millioner mennesker dør fra tuberkulose årlig. I det siste tiåret, har antallet TB-tilfeller vokst 20% på verdensbasis med de fleste tilfellene i de fattigste samfunnene. Hvis disse trendene fortsetter vil TB-tilfeller øke med 41% i de neste tjue årene. Femti år etter introduksjonen av en effektiv kjemoterapi er fortsatt TB, etter AIDS, den ledende smittsomme årsaken til dødelighet hos voksne i verden. Med på å vanskeliggjøre TB-epidemien er den økende mengden av multi-legemiddel- resistente bakteriestammer, og den dødelige symbiosen med HIV. Mennesker som er HIV-positive og infisert med TB er 30 ganger mer utsatt for å utvikle aktiv TB enn mennesker som er HIV-negative og TB er ansvarlig for døden til en av tre mennesker med HIV/AIDS på verdensbasis

20

Eksisterende tilnærminger for å behandle tuberkulose involverer alle kombinasjonen av flere midler. For eksempel er regimet anbefalt av the U.S. Public Health Service en kombinasjon av isoniazid, rifampicin og pyrazinamid i to måneder, fulgt av isoniazid og rifampicin alene i ytterligere fire måneder. Disse legemidler er brukt videre i ytterligere syv måneder i pasienter infisert med HIV. For pasienter infisert med multi-legemiddel- resistente bakteriestammer av *M. tuberculosis* blir midler så som ethambutol, streptomycin, kanamycin, amikacin, capreomycin, etionamid, sykloserin, ciprofoksacin og ofloksacin tilsatt til kombinasjonsterapiene. Det eksisterer intet enkeltstående middel som er effektivt i den kliniske behandlingen av tuberkulose, eller kombinasjon av midler som tilbyr muligheten for terapi på mindre enn seks måneders varighet.

30

Det er et stort medisinsk behov for nye legemidler som forbedrer nåværende behandling ved å muliggjøre regimer som forenkler etterfølgelse for pasient og tilveiebringer. Kortere regimer og de som krever mindre overvåking er den beste måten for å oppnå dette. Mest av nytten fra behandling kommer i de første 2 måneder, under den intensive, eller baktericide,

35

- fasen når fire legemidler blir gitt sammen; den bakterielle belastningen blir kraftig redusert, og pasienter blir ikke-smittsomme. Den 4- til 6-månedes fortsettelses- eller steriliseringsfasen er nødvendig for å eliminere gjenværende bakterier og for å minimere risikoen for tilbakefall. Et kraftig steriliserende legemiddel som forkorter behandlingen til 2 måneder eller
- 5 mindre ville være ekstremt nyttig. Legemidler som forenkler etterfølgelse ved å kreve mindre intensiv overvåking er det også behov for. En forbindelse som reduserer både den totale lengden av behandling og hyppigheten av legemiddeladministrasjonen vil selvfølgelig tilveiebringe den største nytten.
- 10 Med på å vanskeliggjøre TB-epidemien er den økende forekomsten av multi-legemiddelresistente bakteriestammer eller MDR-TB. Opp til fire prosent av alle tilfeller på verdensbasis er ansett som MDR-TB - de resistente ovenfor de mest effektive legemidlene av de fire standardlegemidlene, isoniazid og rifampin. MDR-TB er dødelig når ubehandlet og kan ikke bli godt nok behandlet gjennom standardterapien, slik at behandlingen krever opp til 2
- 15 år av "andre-linje" legemidler. Disse legemidlene er ofte toksiske, dyre og marginalt effektive. I fraværet av en effektiv terapi, fortsetter smittsomme MDR-TB pasienter å spre sykdommen, noe som produserer nye infeksjoner med MDR-TB stammer. Det er et stort medisinsk behov for et nytt legemiddel med en ny virkningsmekanisme, som sannsynligvis vil demonstrere aktivitet mot legemiddelresistent, spesielt MDR stammer.
- 20 Uttrykket "legemiddelresistent" som anvendt i det foregående eller i det følgende, er et uttrykk godt forstått av fagmannen i mikrobiologi. En legemiddelresistent mykobakterie er en mykobakterie som ikke lengre er mottakelig ovenfor minst ett tidligere effektivt legemiddel; som har utviklet evnen til å motstå antibiotisk angrep av minst ett tidligere effektivt
- 25 legemiddel. En legemiddelresistent stamme kan overføre denne evnen til å motstå til sine etterkommere. Nevnte resistens kan oppstå på grunn av tilfeldige genetiske mutasjoner i bakteriecellen som forandrer dens følsomhet ovenfor et enkelt legemiddel eller ovenfor forskjellige legemidler.
- 30 MDR tuberkulose er en spesifikk type av legemiddelresistent tuberkulose grunnet en bakterie som er resistent ovenfor ihvertfall isoniazid og rifampicin (med eller uten resistens ovenfor andre legemidler), som for tiden er de to mest kraftige anti-TB-legemidlene. Følgelig, når anvendt i det foregående eller i det følgende inkluderer "legemiddelresistent" multi-legemiddelresistent.

En annen faktor i kontrollen av TB-epidemien er problemet med latent TB. Til tross for tiår med tuberkulose (TB) kontrollprogrammer, er omtrent 2 milliarder mennesker smittet av *M. tuberculosis*, selv om det er asymptomatisk. Omtrent 10% av disse individene er i fare for å utvikle aktiv TB i løpet av deres levetid. Den globale TB-epidemien blir drevet fremover ved smitte av HIV-pasienter med TB og økningen av multi-legemiddelresistente TB-stammer (MDR-TB). Reaktivering av latent TB er en høy-risikofaktor for sykdomsutvikling og står for 32% av dødsfallene hos HIV-smittede individer. For å kontrollere TB-epidemien, må det oppdages nye legemidler som kan drepe inaktive eller latente bakterier.

Den inaktive TB kan bli reaktivert for å forårsake sykdom av flere faktorer som undertrykking av vertsimmunitet ved bruk av immundempende midler som antistoffer mot tumor nekrosefaktor α eller interferon- γ . I tilfellet av HIV-positive pasienter er den eneste profylaktiske behandlingen tilgjengelig for latent TB to-tre måneders behandlingsregimer med rifampicin, pyrazinamid. Effektiviteten til behandlingsregimet er fortsatt ikke avklart og videre er lengden av behandlingene en viktig begrensning i miljøer med begrensede ressurser. Følgelig er det et svært stort behov for å identifisere nye legemidler, som kan virke som kjemoprofylaktiske midler for individer som bærer på latente TB-bakterier. Tuberkelbakteriene kommer inn i friske individer ved inhalering; de blir fagocytosert av de alveolære makrofagene i lungene. Dette leder til en kraftig immunrespons og dannelse av granulomer, som består av makrofager infisert med *M. tuberculosis* omringet av T-celler. Etter en periode på 6-8 uker forårsaker vertens immunrespons døden hos infiserte T-celler ved nekrose og akkumulering av kaseøst materiale med visse ekstracellulære bakterier, omringet av makrofager, epitelceller og lag med lymfevev i utkanten. I tilfellet av friske individer, blir flesteparten av mykobakteriene drept i disse omgivelsene, men en liten andel av bakterier overlever fortsatt og er trodd å eksistere i en ikke-reproduserende, hypometabolisk tilstand og er motstandsdyktige ovenfor å bli drept av anti-TB legemidler som isoniazid. Disse bakterier kan forbli i de forandrede fysiologiske omgivelsene til og med gjennom individers levetid uten å vise noen kliniske symptomer på sykdom. Imidlertid, i 10% av tilfellene kan disse latente bakteriene reaktivere seg og forårsake sykdom. En av hypotesene om utviklingen av disse motstandsdyktige bakteriene er patofysiologiske omgivelser i menneskelige lesjoner, nemlig redusert oksygentrykk, næringsbegrensning, og sur pH. Disse faktorene har blitt postulert å gjøre disse bakteriene fenotypisk tolerante overfor viktige anti-mykobakterielle legemidler.

I tillegg til håndteringen av TB-epidemien, er det det økende problemet med resistens overfor første-linje antibiotiske midler. Noen viktige eksempler inkluderer penicillin-resistent

Streptococcus pneumoniae, vancomycin-resistent enterococci, meticillin-resistent *Staphylococcus aureus*, multi-resistent salmonellae.

- 5 Konsekvensene av resistens overfor antibiotiske midler er alvorlige. Infeksjoner forårsaket av resistente mikrober responderer ikke på behandling, resulterende i forlenget sykdom og større risiko for død. Mislykkede behandlinger leder også til lengre perioder av infisering, noe som øker antallet av infiserte mennesker som beveger seg i samfunnet og følgelig utsetter den generelle befolkningen for risikoen å pådra seg en infeksjon fra en resistent stamme.
- 10 Sykehus er en kritisk del av problemet med antimikrobiell resistens på verdensbasis. Kombinasjonen av høyt mottakelige pasienter, intensiv og forlenget antimikrobiell bruk, og kryssinfeksjon har resultert i infeksjoner med høyt resistente bakterielle patogener.

- 15 Selvmedisinering med antimikrobiotika er en annen viktig faktor som bidrar til resistens. Selvmedisinert antimikrobiotika kan være unødvendig, er ofte utilstrekkelig dosert, eller inneholder ikke tilstrekkelige mengder med aktivt legemiddel.

- 20 Pasientetterfølgelse med anbefalt behandling er et annet stort problem. Pasienter glemmer å ta medisinen, stopper behandlingen sin når de begynner å føle seg bedre, eller har ikke råd til en full behandling, for derved å skape et ideelt miljø for mikrober å tilpasse seg istedet for å bli drept.

- 25 På grunn av den økende resistensen overfor flere antibiotika, blir leger konfrontert med infeksjoner for hvilke det ikke er noen effektiv terapi. Morbiditeten, dødeligheten, og de økonomiske kostnader av slike infeksjoner pålegger en økende byrde for helsemyndigheter på verdensbasis.

- 30 Det er derfor et stort behov for nye forbindelser for å behandle bakterielle infeksjoner, spesielt mykobakterielle infeksjoner inkludert legemiddelresistente og latente mykobakterielle infeksjoner, og også andre bakterielle infeksjoner spesielt de forårsaket av resistente bakterielle stammer.

- 35 WO2004/011436, WO2005/070924, WO2005/070430 og WO2005/075428 viser visse substituerte kinolinderivater som har aktivitet mot *Mykobakterier*, spesielt mot *Mycobacterium tuberculosis*. WO2005/117875 beskriver substituerte kinolinderivater som har aktivitet mot resistente Mykobakterielle stammer. WO2006/067048 beskriver substituerte

kinolinderivater som har aktivitet mot latent tuberkulose. En spesifikk forbindelse av disse substituerte kinolinderivater er beskrevet i Science (2005), 307, 223-227 og dens virkningsmåte er beskrevet i WO2006/035051.

- 5 Andre substituerte kinoliner er vist i US 5,965,572 (De Amerikanske forente stater) for å behandle antibiotisk resistente infeksjoner og i WO00/34265 for å inhibere veksten av bakterielle mikroorganismer.

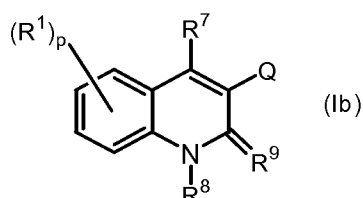
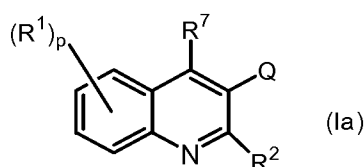
Formålet ifølge den foreliggende oppfinnelsen er å tilveiebringe nye forbindelser, spesielt
10 substituerte kinolinderivater, som har evnen til å inhibere bakteriell vekst spesielt av Streptococci, Staphylococci eller mykobakterier og som derfor er nyttige i behandlingen av bakterielle sykdommer, spesielt de sykdommer forårsaket av patogene bakterier så som *Streptococcus pneumonia*, *Staphylococcus aureus* eller *Mycobacterium tuberculosis* (inkludert den latente sykdommen og inkludert legemiddelresistente *M. tuberculosis* stam-
15 mer), *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* og *M. marinum*.

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er karakterisert ved nærværet av en umettet karbonkjede knyttet til 3-posisjonen på kinolinkjernen og har følgelig en basisstruktur forskjellig fra kinolinderivatene beskrevet i de overnevnte dokumentene med tidligere kjent teknikk. Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen har derfor den for-
20 delen at de er i stand til å danne færre enantiomere. Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen viser ikke bare aktivitet mot mykobakterielle stammer, men de har også forbedret aktivitet mot andre bakterielle stammer, spesielt mot Streptococci og/eller Staphylococci.

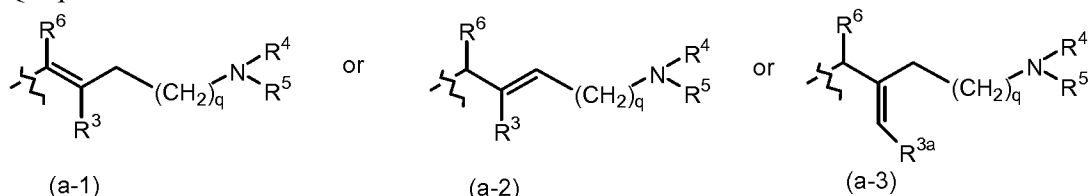
25

SAMMENDRAG AV OPPFINNELSEN

Den foreliggende oppfinnelsen angår nye substituerte kinolinderivater ifølge formel (Ia) eller (Ib):



inkludert enhver stereokjemisk isomerform derav, hvori
Q representerer et radikal med formel



5 p er et heltall lik 1, 2, 3 eller 4;

q er et heltall lik null, 1, 2, 3 eller 4;

R¹ er hydrogen, cyano, formyl, karboksyl, halo, alkyl, C₂₋₆alkenyl,
C₂₋₆alkynyl, haloalkyl, hydroksy, alkylloksy, alkyltio, alkyltioalkyl,
-C=N-OR¹¹, amino, mono eller di(alkyl)amino, aminoalkyl, mono eller
10 di(alkyl)aminoalkyl, alkylkarbonylaminoalkyl, aminokarbonyl, mono eller
di(alkyl)aminokarbonyl, arylalkyl, arylkarbonyl, R^{5a}R^{4a}Nalkyl, di(aryl)alkyl,
aryl, R^{5a}R^{4a}N-, R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-, eller Het;

R² er hydrogen, alkylloksy, aryl, arylloksy, hydroksy, merkaptio, alkylloksyalkyl-
loksy, alkyltio, mono eller di(alkyl)amino, pyrrolidino eller et radikal med

15 formel hvori Y er CH₂, O, S, NH eller N-alkyl;

R³ er alkyl, arylalkyl, aryl-O-alkyl, aryl-alkyl-O-alkyl, aryl, aryl-aryl, Het, Het-

alkyl, Het-O-alkyl, Het-alkyl-O-alkyl eller fenyl ;
R^{3a} er hydrogen, cyano, alkyl, arylalkyl, aryl-O-alkyl, aryl-alkyl-O-alkyl, aryl,
aryl-aryl, Het, Het-alkyl, Het-O-alkyl, eller Het-alkyl-O-alkyl;

	R ⁴ og R ⁵	er, hver uavhengig, hydrogen; alkyl; alkyloksyalkyl; arylalkyl; Het-alkyl; mono- eller dialkylaminoalkyl; bisyklo[2.2.1]heptyl; Het; aryl; eller –C(=NH)-NH ₂ ; eller
5	R ⁴ og R ⁵	sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet danner et radikal valgt fra gruppen bestående av pyrrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 1,1-dioksid-tiomorfolinyl, azetidinyll, 2,3-dihydroisoindol-1-yl, tiazolidin-3-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, heksahydro-1 <i>H</i> -azepinyl, heksahydro-1 <i>H</i> -1,4-diazepinyl, heksahydro-1,4-oksazepinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-2-yl, 2,5-diazabisyklo[2.2.1]heptyl, pyrrolinyl, pyrrolyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, 2-imidazolinyl, 2-pyrazolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl og triazinyl, hvert radikal valgfritt substituert med 1, 2, 3 eller 4 substituentter, hver substituent uavhengig valgt fra alkyl, haloalkyl, alkylkarbonyl, halo, arylalkyl, hydroksy, alkyloksy, amino, mono- eller dialkylamino, amino-
10		alkyl, mono- eller dialkylaminoalkyl, alkyltio, alkyltioalkyl, aryl, pyridyl, pyrimidinyl, piperidinyl valgfritt substituert med alkyl eller pyrrolidinyl valgfritt substituert med arylalkyl;
15	R ^{4a} og R ^{5a}	sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet danner et radikal valgt fra gruppen bestående av pyrrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-dihydroisoindol-1-yl, tiazolidin-3-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, heksahydro-1 <i>H</i> -azepinyl, heksahydro-1 <i>H</i> -1,4-diazepinyl, heksahydro-1,4-oksazepinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-2-yl, pyrrolinyl, pyrrolyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, 2-imidazolinyl, 2-pyrazolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl og triazinyl, hvert radikal valgfritt substituert med 1, 2, 3 eller 4 substituentter, hver substituent uavhengig valgt fra alkyl, haloalkyl, halo, arylalkyl, hydroksy, alkyloksy, amino, mono- eller dialkylamino, alkyltio, alkyltioalkyl, aryl, pyridyl eller pyrimidinyl;
20		
25		
	R ⁶	er aryl ¹ eller Het;
30	R ⁷	er hydrogen, halo, alkyl, aryl eller Het;
	R ⁸	er hydrogen eller alkyl;
	R ⁹	er okso; eller
	R ⁸ og R ⁹	danner sammen radikalet –CH=CH–N=;
	R ¹¹	er hydrogen eller alkyl;
35	alkyl	er et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal med fra 1 til 6 karbonatomer

- aryl er en homosykel valgt fra fenyl, naftyl, acenaftyl eller tetrahydronaftyl, hver er valgfritt substituert med 1, 2 eller 3 substituent, hver substituent er uavhengig valgt fra hydroksy, halo, cyano, nitro, amino, mono- eller dialkylamino, alkyl, C₂₋₆alkenyl valgfritt substituert med fenyl, haloalkyl, alkyloksi, haloalkyloksi, karboksyl, alkyloksykarbonyl, aminokarbonyl, morfolinyl eller mono- eller dialkylaminokarbonyl;
- aryl¹ er en homosykel valgt fra fenyl, naftyl, acenaftyl eller tetrahydronaftyl, hver er valgfritt substituert med 1, 2 eller 3 substituent, hver substituent er uavhengig valgt fra hydroksy, halo, cyano, nitro, amino, mono- eller dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkyloksi, alkyltio, haloalkyloksi, karboksyl, alkyloksykarbonyl, aminokarbonyl, morfolinyl, Het eller mono- eller dialkylaminokarbonyl;
- Het er en monosyklisk heterosykel valgt fra *N*-fenoksy-piperidinyl, piperidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, tienyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl eller pyridazinyl; eller en bisyklisk heterosykel valgt fra kinolinyl, kinoksalinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzoksazolyl, benzisoksazolyl, benzotiazolyl, benzisotiazolyl, benzofuranyl, benzotienyl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksinyll eller benzo[1,3]dioksolyl; hver monosykliske eller bisykliske heterosykel er valgfritt substituert med 1, 2 eller 3 substituent, hver substituent uavhengig valgt fra halo, hydroksy, alkyl eller alkyloksi;
- et *N*-oksidene derav, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.
- Når anvendt heri er uttrykket "forbindelser med formel (Ia) eller (Ib)" eller "forbindelser ifølge oppfinnelsen" også ment å inkludere deres farmasøytisk akseptable salter eller deres *N*-oksidformer eller deres solvater.
- Forbindelsene med formel (Ia) og (Ib) er relatert ved at f.eks. en forbindelse ifølge formel (Ib), med R⁹ lik okso og R⁸ lik hydrogen, er den tautomere ekvivalenten av en forbindelse ifølge formel (Ia) med R² lik hydroksy (keto-enol tautomerisme).
- I definisjonen av Het, er det ment å inkludere alle de mulige isomere formene av heterosyklene, f.eks., pyrrolyl omfatter 1*H*-pyrrolyl og 2*H*-pyrrolyl.

Aryl, aryl¹ eller Het listet opp i definisjonene av substituentene til forbindelsene med formel (Ia) eller (Ib) (se f.eks. R³) som nevnt i det foregående eller i det følgende, kan være bundet til resten av molekylet med formel (Ia) eller (Ib) gjennom ethvert ringkarbon eller heteroatom som passende, hvis ikke annet er spesifisert. Følgelig, når f.eks. Het er imidazolyl kan den være 1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl og lignende.

Linjer tegnet fra substituenten inn til ringsystemer indikerer at bindingen kan bli knyttet til ethvert av de egnede ringatomene.

- 10 De farmasøytisk akseptable salter som nevnt i det foregående eller i det følgende, er ment å omfatte de terapeutisk aktive, ikke-toksiske, syretilsetningssaltformene som forbindelsene ifølge formel (Ia) eller formel (Ib) er i stand til å danne. Nevnte syretilsetningssalter kan bli oppnådd ved å behandle baseformen av forbindelsene ifølge formel (Ia) eller formel (Ib) med passende syrer, f.eks. uorganiske syrer, f.eks. hydrogenhalid, spesielt saltsyre, hydrogenbromid, svovelsyre, salpetersyre og fosforsyre; organiske syrer, f.eks. eddiksyre, hydroksyeddiksyre, propansyre, melkesyre, druesyre, oksalsyre, malonsyre, ravsyre, maleinsyre, fumarsyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre, cyklaminsyre, salisylysyre, p-aminosalisylysyre og embonsyre.
- 20 Forbindelsene med formel (Ia) eller (Ib) inneholdende sure protoner kan bli konvertert til sine terapeutisk aktive ikke-toksiske metall- eller amintilsetningssaltformer ved behandling med passende organiske og uorganiske baser. De farmasøytisk akseptable salter som nevnt i det foregående eller i det følgende, er også ment å omfatte de terapeutisk aktive ikke-toksiske metall- eller amintilsetningssaltformer (basetilsetningssaltformer) som forbindel-
- 25 sene med formel (Ia) eller (Ib) er i stand til å danne. Passende basetilsetningssaltformer omfatter, f.eks., ammoniumsaltene, alkalie- og jordalkaliemetallsaltene, f.eks. litium, natrium, kalium, magnesium, kalsium saltene og lignende, salter med organiske baser, f.eks. primære, sekundære og tertiære alifatiske og aromatiske aminer så som metylamin, etylamin, propylamin, isopropylamin, de fire butylamin-isomerene, dimetylamin, dietylamin, dietanolamin, dipropylamin, diisopropylamin, di-*n*-butylamin, pyrrolidin, piperidin, morfolin, trimetylamin, trietylamin, tripropylamin, kinuklidin, pyridin, kinolin og isokinolin, benzatin, *N*-metyl-D-glukamin, 2-amino-2-(hydroksymetyl)-1,3-propanediol, hydrabamin salter, og salter med aminosyrer så som, f.eks., arginin, lysin og lignende.
- 30
- 35 Motsvarende kan nevnte syre eller basetilsetningssaltformer bli konvertert til de frie formene ved behandling med en egnet base eller syre.

Uttrykket farmasøytisk akseptabelt salt omfatter også de kvaternære ammoniumsaltene (kvaternære aminer) som forbindelsene med formel (Ia) eller (Ib) er i stand til å danne ved reaksjon mellom et basisk nitrogen til en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) og et egnet kvaterniserende middel, så som, f.eks., et valgfritt substituert C₁₋₆alkylhalid, arylC₁₋₆alkylhalid, C₁₋₆alkylkarbonylhalid, arylkarbonylhalid, HetC₁₋₆alkylhalid eller Hetkarbonylhalid, f.eks. metyljodid eller benzyljodid. Fortrinnsvis representerer Het en monosyklisk heterosykel valgt fra furanyl eller tienyl; eller en bisyklisk heterosykel valgt fra benzo-
 5 furanyl eller benzotienyl; hver monosykliske og bisykliske heterosykel kan valgfritt være substituert med 1, 2 eller 3 substituent, hver substituent uavhengig valgt fra gruppen av
 10 halo, alkyl og aryl. Det kvaterniserende midlet er fortrinnsvis C₁₋₆alkylhalid. Andre reaktanter med gode utgående grupper kan også bli anvendt, så som C₁₋₆alkyl trifluormetansulfonater, C₁₋₆alkyl metansulfonater, og C₁₋₆alkyl *p*-toluensulfonater. Et kvaternært amin har et positivt ladet nitrogen. Farmasøytisk akseptable mot-ioner inkluderer klor, brom, jod, trifluoracetat, acetat, triflat, sulfat, sulfonat. Fortrinnsvis er mot-ionet jod. Det valgte mot-
 15 ionet kan bli introdusert ved å bruke ionebytte-materiale.

Uttrykket solvat omfatter hydratene og løsemiddeltilsetningsformene som forbindelsene med formel (Ia) eller (Ib) er i stand til å danne, så vel som saltene derav. Eksempler på slike former er f.eks. hydrater, alkoholater og lignende.

20

Innenfor rammen av denne søknaden er en forbindelse ifølge oppfinnelsen ment å omfatte alle stereokjemisk isomere former derav. Uttrykket "stereokjemisk isomere former" som anvendt i det foregående eller i det følgende, definerer alle de mulige stereoisomere formene som forbindelsene med formel (Ia) og (Ib), og deres *N*-oksider, farmasøytisk akseptable
 25 salter, solvater eller fysiologisk funksjonelle derivater, kan inneha. Med mindre annet er nevnt eller indikert betyr den kjemiske betegnelsen av forbindelser blandingen av alle mulige stereokjemisk isomere former.

Spesielt kan stereogene sentre ha R- eller S-konfigurasjonen; substituenten på bivalente sykliske (delvis) mettede radikaler kan ha enten cis- eller trans-konfigurasjonen. Forbin-
 30 delser omfattende dobbeltbindinger kan ha en E (entgegen) eller Z (zusammen) -stereokjemi ved nevnte dobbeltbinding. Uttrykkene cis, trans, R, S, E og Z er velkjent for en fagmann. Stereokjemisk isomere former av forbindelsene med formel (Ia) og (Ib) er åpenbart ment å være innen omfanget av denne oppfinnelsen.

Av spesiell interesse er de forbindelser med formel (Ia) eller (Ib) som er stereokjemisk re-
 35 ne.

Ved å følge CAS-nomenklaturkonvensjoner, når to stereogene sentre av kjent absolutt konfigurasjon er tilstede i et molekyl, blir en R eller S beskrivelse tilordnet (basert på Cahn-Ingold-Prelog sekvensregel) det lavest tallsatte kirale senteret, referansesenteret. Konfigurasjonen av det andre stereogene senteret er indikert ved å bruke relative beskrivelser

5 $[R^*, R^*]$ eller $[R^*, S^*]$, hvor R^* alltid er spesifisert som referansesenteret og $[R^*, R^*]$ indikerer sentre med den samme kiralitet og $[R^*, S^*]$ indikerer sentre av ulik kiralitet. For eksempel, hvis det lavest tallsatte kirale senteret i molekylet har en S konfigurasjon og det andre senteret er R, ville stereo-beskrivelsen være spesifisert som S- $[R^*, S^*]$. Hvis "α" og "β" er anvendt: posisjonen med den høyest prioriterte substituenten på det asymmetriske karbonatomet i ringsystemet som har det laveste ring-nummeret, er vilkårlig alltid i "α"-posisjonen

10 til gjennomsnittsplanet bestemt ved ringsystemet. Posisjonen med den høyest prioriterte substituenten på det andre asymmetriske karbonatomet i ringsystemet relativ til posisjonen med den høyest prioriterte substituenten på referanseatomet blir betegnet "α", hvis det er på den samme side av gjennomsnittsplanet bestemt ved ringsystemet, eller "β", hvis det er på

15 den andre siden av gjennomsnittsplanet bestemt ved ringsystemet.

Når en spesifikk stereoisomer form er indikert, betyr dette at nevnte form er hovedsaklig fri, dvs. assosiert med mindre enn 50 %, fortrinnsvis mindre enn 20 %, mer fortrinnsvis mindre enn 10 %, enda mer fortrinnsvis mindre enn 5 %, videre fortrinnsvis mindre enn 2

20 % og mest fortrinnsvis mindre enn 1 % av den/de andre isomeren(e). Følgelig, når en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) er f.eks. spesifisert som (E), betyr dette at forbindelsen er hovedsaklig fri for (Z)-isomeren.

Spesielt med hensyn på det faktum at forbindelsene med formel (Ia) eller (Ib) inneholder i

25 substituent Q minst 1 dobbeltbinding, kan forbindelsene ha en E-konfigurasjon ved den dobbeltbindingen, de kan ha en Z-konfigurasjon ved den dobbeltbindingen eller de kan være en blanding av E- og Z-konfigurasjon ved den dobbeltbindingen. Fortrinnsvis har forbindelsen med formel (Ia) eller (Ib) som definert i det foregående eller i det følgende, en spesifikk konfigurasjon ved den dobbeltbindingen (hovedsaklig fri for den andre konfigurasjonen).

30

Forbindelser med formel (Ia) eller (Ib) hvori Q er et radikal med formel (a-2) eller (a-3) inneholder også minst et kiralt senter, dvs. karbonatomet som binder substituent Q til kinolinenheten. Disse forbindelser kan ha R-konfigurasjon ved det karbonatomet, S konfigurasjon ved det karbonatomet eller de kan være en blanding av R og S ved det karbonatomet.

35

Fortrinnsvis har forbindelsen med formel (Ia) eller (Ib) som definert i det foregående

eller i det følgende en spesifikk konfigurasjon ved det karbonatomet (hovedsaklig fri for den andre konfigurasjonen).

Forbindelsene ifølge hvilken som helst av formel (Ia) og (Ib) kan bli syntetisert i form av
5 blandinger, spesielt rasemiske blandinger, av enantiomere som kan bli separert fra hverand-
re ved å følge spaltningsprosedyrer kjent i teknikken. De rasemiske forbindelsene ifølge
hvilken som helst av formel (Ia) og (Ib) kan bli konvertert til de tilsvarende diastereomere
saltformene ved reaksjon med en egnet kiral syre. Nevnte diastereomere saltformer er der-
etter separert, f.eks., ved selektiv eller fraksjonert krystallisering og enantiomerene blir fri-
10 gjort derfra ved alkali. En alternativ metode for å separere de enantiomere formene til for-
bindelsene ifølge hvilken som helst av formel (Ia) og (Ib) involverer væskekromatografi
ved å bruke en kiral stasjonærfase. Nevnte rene stereokjemiske isomere former kan også
bli avledet fra de tilsvarende rene stereokjemiske isomere former av egnede utgangsstoffer,
forutsatt at reaksjonen foregår stereospesifikt. Fortrinnsvis hvis en spesifikk stereoisomer
15 er ønsket vil nevnte forbindelse bli syntetisert ved stereospesifikke fremstillingsmetoder.
Disse metodene vil fordelaktig benytte enantiomert rene utgangsstoffer.

De tautomere formene av forbindelsene med formel (Ia) eller (Ib) er ment å omfatte de for-
bindelser med formel (Ia) eller (Ib) hvori f.eks. en enol-gruppe blir konvertert til en keto-
20 gruppe (keto-enol tautomerisme). Tautomere former av forbindelsene med formel (Ia) og
(Ib) eller av intermediater ifølge den foreliggende oppfinnelsen er ment å være innen om-
fanget av denne oppfinnelsen.

N-oksidformene av de foreliggende forbindelser er ment å omfatte forbindelsene med for-
25 mel (Ia) eller (Ib) hvori en eller flere tertiære nitrogenatomer er oksidert til det såkalte *N*-
oksid.

Forbindelsene med formel (Ia) og (Ib) kan bli konvertert til de tilsvarende *N*-oksidformene
ved å følge prosedyrer kjent i teknikken for å konvertere et trivalent nitrogen til dets
30 *N*-oksidform. Nevnte *N*-oksideringsreaksjon kan generelt bli utført ved å reagere utgangs-
stoffet med formel (Ia) eller (Ib) med et egnet organisk eller uorganisk peroksid. Passende
uorganiske peroksider omfatter, f.eks., hydrogenperoksid, alkaliemetall- eller jordalkalie-
metallperoksider, f.eks. natriumperoksid, kaliumperoksid; passende organiske peroksider
kan omfatte peroksyosyrer så som, f.eks., benzenkarboperoksyosyre eller halo-substituert
35 benzenkarboperoksyosyre, f.eks. 3-klorbenzenkarboperoksyosyre, peroksoalkankarboksylys-
rer, f.eks. peroksoeddiksyre, alkylhydroperoksider, f.eks. t.butyl hydro-peroksid. Egnede

løsemidler er, f.eks., vann, lavere alkoholer, f.eks. etanol og lignende, hydrokarboner, f.eks. toluen, ketoner, f.eks. 2-butanon, halogenerte hydrokarboner, f.eks. diklormetan, og blandinger av slike løsemidler.

- 5 Innenfor rammen av denne søknaden er en forbindelse ifølge oppfinnelsen ment å omfatte alle isotope kombinasjoner av dens kjemiske elementer. Innenfor rammen av denne søknaden omfatter et kjemisk element, spesielt når nevnt i forbindelse med en forbindelse ifølge formel (Ia) eller (Ib), alle isotoper og isotopblandinger av dette elementet, enten naturlig forekommende eller syntetisk produsert, enten med naturlig overvekt eller i en isotopberiket form. Spesielt, når hydrogen er nevnt, er det forstått å referere til ^1H , ^2H , ^3H og blandinger derav; når karbon er nevnt, er det forstått å referere til ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C og blandinger derav; når nitrogen er nevnt, er det forstått å referere til ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N og blandinger derav; når oksygen er nevnt, er det forstått å referere til ^{14}O , ^{15}O , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O og blandinger derav; og når fluor er nevnt, er det forstått å referere til ^{18}F , ^{19}F og blandinger derav.
- 15 En forbindelse ifølge oppfinnelsen omfatter derfor i grunnen en forbindelse med en eller flere isotoper av et eller flere elementer, og blandinger derav, inkludert en radioaktiv forbindelse, også kalt radiomerket forbindelse, hvori en eller flere ikke-radioaktive atomer har blitt byttet ut med en av dets radioaktive isotoper. Med uttrykket "radiomerket forbindelse" er ment enhver forbindelse ifølge formel (Ia) eller (Ib), et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en N-oksidform derav eller et solvat derav, som inneholder minst ett radioaktivt atom. For eksempel kan en forbindelse bli merket med positron- eller gammaemitterende radioaktive isotoper. For radioligand-bindingsteknikker (membranreseptor assayer), er ^3H -atomet eller ^{125}I -atomet det ønskede atom for å bli byttet ut. For billediagnostikk er de mest vanlig anvendte positron emitterende (PET) radioaktive isotopene ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O og
25 ^{13}N , hvorav alle er akseleratorprodusert og har halveringstider på henholdsvis 20, 100, 2 og 10 minutter. Siden halveringstidene på disse radioaktive isotopene er så korte, er det bare mulig å bruke dem ved institusjoner som har en akselerator til stede for deres produksjon, noe som dermed begrenser deres anvendelse. De mest vanlig anvendte av disse er ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl og ^{123}I . Håndteringen av disse radioaktive isotoper, deres produksjon, isolering
30 og inkorporering i et molekyl er kjent for fagmannen.

Spesielt er det radioaktive atomet valgt fra gruppen av hydrogen, karbon, nitrogen, svovel, oksygen og halogen. Fortrinnsvis er det radioaktive atomet valgt fra gruppen av hydrogen, karbon og halogen.

Spesielt er den radioaktive isotopen valgt fra gruppen av ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br og ^{82}Br . Fortrinnsvis er den radioaktive isotopen valgt fra gruppen av ^3H , ^{11}C og ^{18}F .

- 5 Innenfor rammen av denne søknaden er alkyl et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal som har fra 1 til 6 karbonatomer; hvori hvert karbonatom kan være valgfritt substituert med cyano, hydroksy, C_{1-6} alkyloksy eller okso. Fortrinnsvis er alkyl et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal som har fra 1 til 6 karbonatomer; hvori hvert karbonatom kan være valgfritt substituert med hydroksyl eller C_{1-6} alkyloksy.
- 10 Fortrinnsvis er alkyl metyl, etyl eller sykloheksylmetyl, mer fortrinnsvis metyl eller etyl. En interessant utførelsesform av alkyl i alle definisjoner anvendt i det foregående eller i det følgende er C_{1-6} alkyl som representerer et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal som har fra 1 til 6 karbonatomer så som f.eks. metyl, etyl, propyl, 2-metyl-etyl, pentyl, heksyl og lignende. En foretrukket undergruppe av C_{1-6} alkyl er C_{1-4} alkyl som representerer
- 15 et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal som har fra 1 til 4 karbonatomer så som f.eks. metyl, etyl, propyl, 2-metyl-etyl og lignende.

Innenfor rammen av denne søknaden er C_{2-6} alkenyl et rettkjedet eller forgrenet hydrokarbonradikal som har fra 2 til 6 karbonatomer inneholdende en dobbeltbinding så som etenyl,

20 propenyl, butenyl, pentenyl, heksenyl og lignende; C_{2-6} alkynyl er et rettkjedet eller forgrenet hydrokarbonradikal som har fra 2 til 6 karbonatomer inneholdende en trippelbinding så som etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, heksynyl og lignende; C_{3-6} sykloalkyl er et syklisk mettet hydrokarbonradikal som har fra 3 til 6 karbonatomer og er generisk for syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl

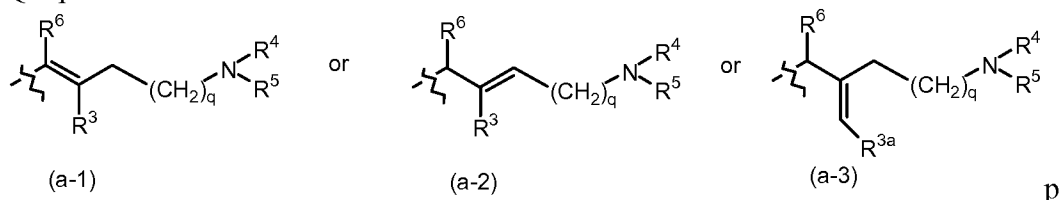
25

- Innenfor rammen av denne søknaden er halo en substituent valgt fra gruppen av fluor, klor, brom og jod og haloalkyl er et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal som har fra 1 til 6 karbonatomer eller et syklisk mettet hydrokarbonradikal som har fra 3 til 6 karbonatomer eller et syklisk mettet hydrokarbonradikal som har fra 3 til 6 karbonatomer bundet til et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal som har fra 1 til 6 karbonatomer; hvori en eller flere karbonatomer er substituert med en eller flere haloatomer. Fortrinnsvis er halo brom, fluor eller klor; spesielt klor eller brom. Fortrinnsvis er haloalkyl polyhalo C_{1-6} alkyl som er definert som mono- eller polyhalosubstituert C_{1-6} alkyl, f.eks., metyl med en eller flere fluoratomer, f.eks., difluormetyl eller trifluormetyl, 1,1-difluor-etyl og
- 30 lignende. I tilfelle mer enn ett haloatom er knyttet til en alkyl eller C_{1-6} alkyl-gruppe innen-
- 35

for definisjonen av haloalkyl eller polyhaloC₁₋₆alkyl, kan de være den samme eller forskjellig.

En første interessant utførelsesform angår en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) hvori

5 Q representerer et radikal med formel

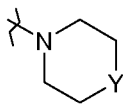


er et heltall lik 1, 2, 3 eller 4;

q er et heltall lik null, 1, 2, 3 eller 4;

10 R¹ er hydrogen, cyano, formyl, karboksyl, halo, alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, haloalkyl, hydroksy, alkyløksy, alkyltio, alkyltioalkyl, -C=N-OR¹¹, amino, mono eller di(alkyl)amino, aminoalkyl, mono eller di(alkyl)aminoalkyl, alkylkarbonylaminoalkyl, aminokarbonyl, mono eller di(alkyl)aminokarbonyl, arylalkyl, arylkarbonyl, R^{5a}R^{4a}Nalkyl, di(aryl)alkyl, aryl, R^{5a}R^{4a}N-, R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-, eller Het;

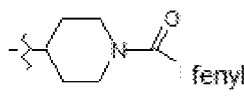
15 R² er hydrogen, alkyløksy, aryl, aryløksy, hydroksy, merkapt, alkyløksyal-
kyloksy, alkyltio, mono eller di(alkyl)amino, pyrrolidino eller et radikal



med formel hvori Y er CH₂, O, S, NH eller N-alkyl;

R³ er alkyl, arylalkyl, aryl-O-alkyl, aryl-alkyl-O-alkyl, aryl, Het, Het-alkyl,

Het-O-alkyl, Het-alkyl-O-alkyl eller



20 R^{3a} er hydrogen, cyano, alkyl, arylalkyl, aryl-O-alkyl, aryl-alkyl-O-alkyl, aryl, Het, Het-alkyl, Het-O-alkyl, eller Het-alkyl-O-alkyl;

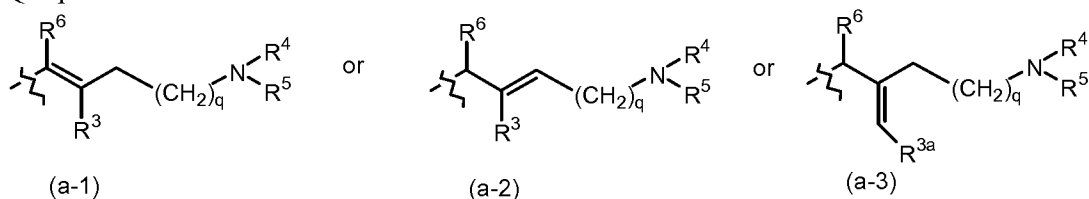
R⁴ og R⁵ er, hver uavhengig, hydrogen; alkyl; alkyløksyalkyl; arylalkyl; Het-alkyl; mono- eller dialkylaminoalkyl; Het; aryl; eller -C(=NH)-NH₂; eller

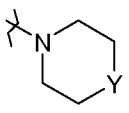
25 R⁴ og R⁵ sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet danner et radikal valgt fra gruppen bestående av pyrrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-dihydroisoindol-1-yl, tiazolidin-3-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, heksahydro-1H-azepinyl, heksahydro-1H-1,4-diazepinyl, heksahydro-1,4-oksazepinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-2-yl,

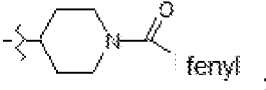
- 2,5-diazabisyklo[2.2.1]heptyl, pyrrolinyl, pyrrolyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, 2-imidazolinyl, 2-pyrazolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl og triazinyl, hvert radikal valgfritt substituert med 1, 2, 3 eller 4 substituent, hver substituent uavhengig valgt fra alkyl, haloalkyl, alkylkarbonyl, halo, arylalkyl, hydroksy, alkyloksy, amino, mono- eller dialkylamino, alkyltio, alkyltioalkyl, aryl, pyridyl, pyrimidinyl, piperidinyl eller pyrrolidinyl valgfritt substituert med arylalkyl;
- 5 R^{4a} og R^{5a} sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet danner et radikal valgt fra gruppen bestående av pyrrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-dihydroisoindol-1-yl, tiazolidin-3-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, heksahydro-1*H*-azepinyl, heksahydro-1*H*-1,4-diazepinyl, heksahydro-1,4-oksazepinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-2-yl, pyrrolinyl, pyrrolyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, 2-imidazolinyl, 2-pyrazolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl og triazinyl, hvert radikal valgfritt substituert med 1, 2, 3 eller 4 substituent, hver substituent uavhengig valgt fra alkyl, haloalkyl, halo, arylalkyl, hydroksy, alkyloksy, amino, mono- eller dialkylamino, alkyltio, alkyltioalkyl, aryl, pyridyl eller pyrimidinyl;
- 10 R^6 er aryl¹ eller Het;
- R^7 er hydrogen, halo, alkyl, aryl eller Het;
- R^8 er hydrogen eller alkyl;
- R^9 er okso; eller
- R^8 og R^9 danner sammen radikalet $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$;
- 15 R^{11} er hydrogen eller alkyl;
- aryl er en homosykel valgt fra fenyl, naftyl, acenaftyl eller tetrahydronaftyl, hver er valgfritt substituert med 1, 2 eller 3 substituent, hver substituent er uavhengig valgt fra hydroksy, halo, cyano, nitro, amino, mono- eller dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkyloksy, haloalkyloksy, karboksyl, alkyloksykarbonyl, aminokarbonyl, morfolinyl eller mono- eller dialkylamino-
- 20 karbonyl;
- aryl¹ er en homosykel valgt fra fenyl, naftyl, acenaftyl eller tetrahydronaftyl, hver er valgfritt substituert med 1, 2 eller 3 substituent, hver substituent er uavhengig valgt fra hydroksy, halo, cyano, nitro, amino, mono- eller dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkyloksy, alkyltio, haloalkyloksy, karbok-
- 25
- 30
- 35

- syl, alkylloksykarbonyl, aminokarbonyl, morfolinyl, Het eller mono- eller dialkylaminokarbonyl;
- Het er en monosyklisk heterosykel valgt fra *N*-fenoksypiperidinyl, piperidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, tienyl, oksazolyl, isoksazolyl, 5 tiazolyl, isotiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl eller pyridazinyl; eller en bisyklisk heterosykel valgt fra kinolinyl, kinoksalinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzoksazolyl, benzisoksazolyl, benzotiazolyl, benzisotiazolyl, benzofuranyl, benzotienyl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksinyll eller benzo[1,3]dioksolyl; hver monosykliske eller bisykliske heterosykel er valgfritt substituert med 1, 2 eller 3 10 substituent, hver substituent uavhengig valgt fra halo, hydroksy, alkyl eller alkylloksy.

En andre interessant utførelsesform angår en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) hvori 15 Q representerer et radikal med formel

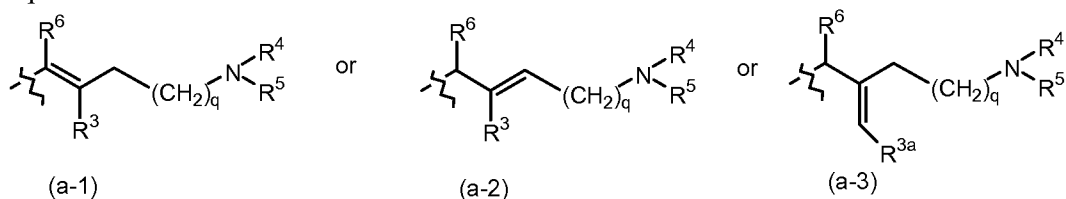


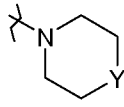
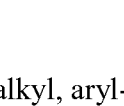
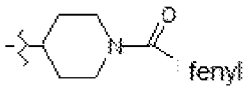
- p er et heltall lik 1, 2, 3 eller 4;
- q er et heltall lik null, 1, 2, 3 eller 4;
- R¹ er hydrogen, cyano, formyl, karboksyl, halo, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, 20 C₂₋₆alkynyl, haloC₁₋₆alkyl, hydroksy, C₁₋₆alkylloksy, C₁₋₆alkyltio, C₁₋₆alkyltioC₁₋₆alkyl, -C=N-OR¹¹, amino, mono eller di(C₁₋₆alkyl)amino, aminoC₁₋₆alkyl, mono eller di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonylaminoC₁₋₆alkyl, aminokarbonyl, mono eller di(C₁₋₆alkyl)aminokarbonyl, arylC₁₋₆alkyl, arylkarbonyl, R^{5a}R^{4a}NC₁₋₆alkyl, di(aryl)C₁₋₆alkyl, aryl, R^{5a}R^{4a}N-, R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-, eller Het; 25
- R² er hydrogen, C₁₋₆alkylloksy, aryl, aryloksy, hydroksy, merkapt, C₁₋₆alkylloksyC₁₋₆alkylloksy, C₁₋₆alkyltio, mono eller di(C₁₋₆alkyl)amino, pyrrolidino eller et radikal med formel  hvori Y er CH₂, O, S, NH eller *N*-C₁₋₆alkyl;

- R^3 er C_{1-6} alkyl, aryl C_{1-6} alkyl, aryl-O- C_{1-6} alkyl, aryl- C_{1-6} alkyl-O- C_{1-6} alkyl, aryl, aryl-aryl, Het, Het- C_{1-6} alkyl, Het-O- C_{1-6} alkyl,
- Het- C_{1-6} alkyl-O- C_{1-6} alkyl eller  ;
- R^{3a} er hydrogen, cyano, C_{1-6} alkyl, aryl C_{1-6} alkyl, aryl-O- C_{1-6} alkyl,
- 5 aryl- C_{1-6} alkyl-O- C_{1-6} alkyl, aryl, aryl-aryl, Het, Het- C_{1-6} alkyl, Het-O- C_{1-6} alkyl, eller Het- C_{1-6} alkyl-O- C_{1-6} alkyl;
- R^4 og R^5 er, hver uavhengig, hydrogen; C_{1-6} alkyl; C_{1-6} alkyloksy C_{1-6} alkyl; aryl C_{1-6} alkyl; Het- C_{1-6} alkyl; mono- eller di C_{1-6} alkylamino C_{1-6} alkyl; bisyklo[2.2.1]heptyl; Het; aryl; eller $-C(=NH)-NH_2$; eller
- 10 R^4 og R^5 sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet danner et radikal valgt fra gruppen bestående av pyrrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 1,1-dioksid-tiomorfolinyl, azetidinyll, 2,3-dihydroisoindol-1-yl, tiazolidin-3-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, heksahydro-1*H*-azepinyl, heksahydro-1*H*-1,4-diazepinyl, heksahydro-1,4-oksazepinyl, 1,2,3,4-
- 15 tetrahydroisokinolin-2-yl, 2,5-diazabisyklo[2.2.1]heptyl, pyrrolinyl, pyrrollyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, 2-imidazolinyl, 2-pyrazolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl og triazinyl, hvert radikal valgfritt substituert med 1, 2, 3 eller 4 substituentter, hver substituent uavhengig valgt fra alkyl, halo C_{1-6} alkyl,
- 20 C_{1-6} alkylkarbonyl, halo, aryl C_{1-6} alkyl, hydroksy, C_{1-6} alkyloksy, amino, mono- eller di C_{1-6} alkylamino, amino C_{1-6} alkyl, mono- eller di C_{1-6} alkylamino C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyltio, C_{1-6} alkyltio C_{1-6} alkyl, aryl, pyridyl, pyrimidinyl, piperidinyl valgfritt substituert med C_{1-6} alkyl eller pyrrolidinyl valgfritt substituert med aryl C_{1-6} alkyl;
- 25 R^{4a} og R^{5a} sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet danner et radikal valgt fra gruppen bestående av pyrrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-dihydroisoindol-1-yl, tiazolidin-3-yl, 1,2,3,6-
- 30 tetrahydropyridyl, heksahydro-1*H*-azepinyl, heksahydro-1*H*-1,4-diazepinyl, heksahydro-1,4-oksazepinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-2-yl, pyrrolinyl, pyrrolyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, 2-imidazolinyl, 2-pyrazolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl og triazinyl, hvert radikal valgfritt substituert med 1, 2, 3 eller 4 substituentter, hver substituent uavhengig valgt fra C_{1-6} alkyl, halo C_{1-6} alkyl, halo,

		arylC ₁₋₆ alkyl, hydroksy, C ₁₋₆ alkyloksy, amino, mono- eller diC ₁₋₆ alkylamino, C ₁₋₆ alkyltio, C ₁₋₆ alkyltioC ₁₋₆ alkyl, aryl, pyridyl eller pyrimidinyl;
	R ⁶	er aryl ¹ eller Het;
	R ⁷	er hydrogen, halo, C ₁₋₆ alkyl, aryl eller Het;
5	R ⁸	er hydrogen eller C ₁₋₆ alkyl;
	R ⁹	er okso; eller
	R ⁸ og R ⁹	danner sammen radikalet –CH=CH–N=;
	R ¹¹	er hydrogen eller C ₁₋₆ alkyl;
10	aryl	er en homosykel valgt fra fenyl, naftyl, acenaftyl eller tetrahydronaftyl, hver er valgfritt substitueret med 1, 2 eller 3 substituent, hver substituent er uafhængig valgt fra hydroksy, halo, cyano, nitro, amino, mono- eller diC ₁₋₆ alkylamino, C ₁₋₆ alkyl, C ₂₋₆ alkenyl valgfritt substitueret med fenyl, haloC ₁₋₆ alkyl, C ₁₋₆ alkyloksy, haloC ₁₋₆ alkyloksy, karboksyl, C ₁₋₆ alkyloksykarbonyl, aminokarbonyl, morfolinyl eller mono- eller diC ₁₋₆ alkylaminokarbonyl;
15	aryl ¹	er en homosykel valgt fra fenyl, naftyl, acenaftyl eller tetrahydronaftyl, hver er valgfritt substitueret med 1, 2 eller 3 substituent, hver substituent er uafhængig valgt fra hydroksy, halo, cyano, nitro, amino, mono- eller diC ₁₋₆ alkylamino, C ₁₋₆ alkyl, haloC ₁₋₆ alkyl, C ₁₋₆ alkyloksy, C ₁₋₆ alkyltio, haloC ₁₋₆ alkyloksy, karboksyl, C ₁₋₆ alkyloksykarbonyl, aminokarbonyl, morfolinyl, Het eller mono- eller diC ₁₋₆ alkylaminokarbonyl;
20	Het	er en monosyklisk heterosykel valgt fra <i>N</i> -fenoksympiperidinyl, piperidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, tienyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl eller pyridazinyl; eller en bisyklisk heterosykel valgt fra kinolinyl, kinoksalinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzoksazolyl, benzisoksazolyl, benzotiazolyl, benzisotiazolyl, benzofuranyl, benzotienyl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksinyll eller benzo[1,3]dioksolyl; hver monosykliske eller bisykliske heterosykel er valgfritt substitueret med 1, 2 eller 3 substituent, hver substituent uafhængig valgt fra halo, hydroksy, C ₁₋₆ alkyl eller C ₁₋₆ alkyloksy.
30		

En tredje interessant utførelsesform angår en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) hvori Q representerer et radikal med formel



- p er et heltall lik 1, 2, 3 eller 4;
- 5 q er et heltall lik null, 1, 2, 3 eller 4;
- R¹ er hydrogen, cyano, formyl, karboksyl, halo, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, polyhaloC₁₋₆alkyl, hydroksy, C₁₋₆alkyloksy, C₁₋₆alkyltio, C₁₋₆alkyloksyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyltioC₁₋₆alkyl, hydroksyC₁₋₆alkyl, -C=N-OR¹¹, amino, mono eller di(C₁₋₆alkyl)amino, aminoC₁₋₆alkyl, mono eller di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonylaminoC₁₋₆alkyl, amino-
- 10 karbonyl, mono eller di(C₁₋₆alkyl)aminokarbonyl, arylC₁₋₆alkyl, arylkarbonyl, R^{5a}R^{4a}NC₁₋₆alkyl, di(aryl)C₁₋₆alkyl, aryl, R^{5a}R^{4a}N-, R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-, eller Het;
- R² er hydrogen, C₁₋₆alkyloksy, aryl, aryloksy, hydroksy, merkpto, C₁₋₆alkyloksyC₁₋₆alkyloksy, C₁₋₆alkyltio, mono eller di(C₁₋₆alkyl)amino, pyr-
- 15  rolidino eller et radikal med formel  hvori Y er CH₂, O, S, NH eller N-C₁₋₆alkyl;
- R³ er C₁₋₆alkyl, C₃₋₆sykloalkyl, arylC₁₋₆alkyl, aryl-O-C₁₋₆alkyl, arylC₁₋₆alkyl-O-C₁₋₆alkyl, aryl, Het, Het-C₁₋₆alkyl, Het-O-C₁₋₆alkyl eller
- 20  ;
- R^{3a} er hydrogen, cyano, C₁₋₆alkyl, C₃₋₆sykloalkyl, arylC₁₋₆alkyl, aryl-O-C₁₋₆alkyl, arylC₁₋₆alkyl-O-C₁₋₆alkyl, aryl, Het, Het-C₁₋₆alkyl, Het-O-C₁₋₆alkyl eller HetC₁₋₆alkyl-O-C₁₋₆alkyl;
- R⁴ og R⁵ er, hver uavhengig, hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksyC₁₋₆alkyl, arylC₁₋₆alkyl, HetC₁₋₆alkyl, mono- eller di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyl, Het, aryl, eller -C(=NH)-NH₂, eller
- 25 R⁴ og R⁵ sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet danner et radikal valgt fra gruppen bestående av pyrrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-dihydroisoindol-1-yl, tiazolidin-3-yl, 1,2,3,6-

- tetrahydropyridyl, heksahydro-1*H*-azepinyl, heksahydro-1*H*-1,4-diazepinyl, heksahydro-1,4-oksazepinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-2-yl, 2,5-diazabisyklo[2.2.1]heptyl, pyrrolinyl, pyrrolyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, 2-imidazolinyl, 2-pyrazolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl og triazinyl, hvert radikal valgfritt substituert med 1, 2, 3 eller 4 substituent, hver substituent uavhengig valgt fra C₁₋₆alkyl, polyhaloC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonyl, halo, arylC₁₋₆alkyl, hydroksy,
- C₁₋₆alkyloksy, C₁₋₆alkyloksyC₁₋₆alkyl, amino, mono- eller di(C₁₋₆alkyl)amino, C₁₋₆alkyltio, C₁₋₆alkyloksyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyltioC₁₋₆alkyl, aryl, pyridyl, pyrimidinyl, piperidinyl eller pyrrolidinyl valgfritt substituert med arylC₁₋₆alkyl;
- R^{4a} og R^{5a} sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet danner et radikal valgt fra gruppen bestående av pyrrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-dihydroisoindol-1-yl, tiazolidin-3-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, heksahydro-1*H*-azepinyl, heksahydro-1*H*-1,4-diazepinyl, heksahydro-1,4-oksazepinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-2-yl, pyrrolinyl, pyrrolyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, 2-imidazolinyl, 2-pyrazolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl og triazinyl, hvert radikal valgfritt substituert med 1, 2, 3 eller 4 substituent, hver substituent uavhengig valgt fra C₁₋₆alkyl, polyhaloC₁₋₆alkyl, halo, arylC₁₋₆alkyl, hydroksy, C₁₋₆alkyloksy, C₁₋₆alkyloksyC₁₋₆alkyl, amino, mono- eller di(C₁₋₆alkyl)amino, C₁₋₆alkyltio, C₁₋₆alkyloksyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyltioC₁₋₆alkyl, aryl, pyridyl eller pyrimidinyl;
- R⁶ er aryl¹ eller Het;
- R⁷ er hydrogen, halo, C₁₋₆alkyl, aryl eller Het;
- R⁸ er hydrogen eller C₁₋₆alkyl;
- R⁹ er okso; eller
- R⁸ og R⁹ danner sammen radikalet –CH=CH–N=;
- R¹¹ er hydrogen eller C₁₋₆alkyl;
- aryl er en homosykel valgt fra fenyl, naftyl, acenaftyl eller tetrahydronaftyl, hver er valgfritt substituert med 1, 2 eller 3 substituent, hver substituent er uavhengig valgt fra hydroksy, halo, cyano, nitro, amino, mono- eller di(C₁₋₆alkyl)amino,
- C₁₋₆alkyl, polyhaloC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, haloC₁₋₆alkyloksy, karboksyl,

- C₁₋₆alkyloksykarbonyl, aminokarbonyl, morfolinyl eller mono- eller di(C₁₋₆alkyl)aminokarbonyl;
- aryl¹ er en homosykel valgt fra fenyl, naftyl, acenaftyl eller tetrahydronaftyl, hver er valgfritt substituert med 1, 2 eller 3 substituent, hver substituent er uavhengig valgt fra hydroksy, halo, cyano, nitro, amino, mono- eller di(C₁₋₆alkyl)amino, C₁₋₆alkyl, polyhaloC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, C₁₋₆alkyltio, haloC₁₋₆alkyloksy, karboksyl, C₁₋₆alkyloksykarbonyl, aminokarbonyl, morfolinyl, Het eller mono- eller di(C₁₋₆alkyl)aminokarbonyl;
- 10 Het er en monosyklisk heterosykel valgt fra *N*-fenoksypiperidinyl, piperidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, tienyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl eller pyridazinyl; eller en bisyklisk heterosykel valgt fra kinolinyl, kinoksalinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzoksazolyl, benzisoksazolyl, benzotiazolyl, benzisotiazolyl, benzofuranyl, benzotienyl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksinyll eller benzo[1,3]dioksolyl; hver monosykliske eller bisykliske heterosykel er valgfritt substituert med 1, 2 eller 3 substituent, hver substituent uavhengig valgt fra halo, hydroksy, C₁₋₆alkyl eller C₁₋₆alkyloksy.
- 20 En fjerde interessant utførelsesform angår en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) eller enhver undergruppe derav som nevnt i det foregående som en interessant utførelsesform hvori R¹ er hydrogen, cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroksy, alkyloksy, alkyltio, alkylalkyl, alkyltioalkyl, arylalkyl, di(aryl)alkyl, aryl, eller Het; spesielt er R¹ hydrogen, halo, aryl, Het, alkyl eller alkyloksy; mer spesielt er R¹ er halo. Mest fortrinnsvis er R¹ brom. Eller R¹ representerer formyl, karboksyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, -C=N-OR¹¹, amino, mono eller di(alkyl)amino, aminoalkyl, mono eller di(alkyl)aminoalkyl, alkylkarbonylaminoalkyl, aminokarbonyl, mono eller di(alkyl)aminokarbonyl, arylkarbonyl, R^{5a}R^{4a}Nalkyl, R^{5a}R^{4a}N-, R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-; mer spesielt C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, -C=N-OR¹¹, amino, mono eller di(alkyl)amino, aminoalkyl, mono eller di(alkyl)aminoalkyl, alkylkarbonylaminoalkyl, aminokarbonyl, mono eller di(alkyl)aminokarbonyl, R^{5a}R^{4a}Nalkyl, R^{5a}R^{4a}N-, R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-; enda mer spesielt C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, -C=N-OR¹¹, R^{5a}R^{4a}Nalkyl, R^{5a}R^{4a}N-, R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-; enda ytterligere spesielt C₂₋₆alkenyl eller -C=N-OR¹¹.

En femte interessant utførelsesform angår en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) eller enhver undergruppe derav som nevnt i det foregående som en interessant utførelsesform hvori p er lik 1.

- 5 En sjette interessant utførelsesform angår en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) eller enhver undergruppe derav som nevnt i det foregående som en interessant utførelsesform hvori R^2 er hydrogen, alkylloksy eller alkyltio, spesielt hydrogen, C_{1-6} alkylloksy eller C_{1-6} alkyltio. Mer spesielt er R^2 er C_{1-6} alkylloksy, fortrinnsvis metylloksy.
- 10 En sjuende interessant utførelsesform angår en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) eller enhver undergruppe derav som nevnt i det foregående som en interessant utførelsesform hvori R^3 er alkyl, arylalkyl, aryl, eller Het; spesielt C_{1-6} alkyl, aryl C_{1-6} alkyl, aryl, eller Het; mer spesielt C_{1-6} alkyl, valgfritt substituert fenyl, valgfritt substituert naftyl, aryl C_{1-6} alkyl hvori aryl representerer valgfritt substituert fenyl eller valgfritt substituert naftyl, eller Het;
- 15 enda mer spesielt C_{1-6} alkyl, fenyl, naftyl, aryl C_{1-6} alkyl hvori aryl representerer fenyl eller naftyl, eller tienyl. Fortrinnsvis er R^3 lik C_{1-6} alkyl, spesielt metyl; fenyl; naftyl; fenyl C_{1-6} alkyl eller naftyl C_{1-6} alkyl; mer fortrinnsvis er R^3 lik C_{1-6} alkyl, spesielt metyl, fenyl, naftyl eller fenyl C_{1-6} alkyl.
- 20 En åttende interessant utførelsesform angår en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) eller enhver undergruppe derav som nevnt i det foregående som en interessant utførelsesform hvori R^{3a} er hydrogen, cyano, C_{1-6} alkyl, aryl C_{1-6} alkyl, aryl, Het eller Het- C_{1-6} alkyl; spesielt cyano, C_{1-6} alkyl eller aryl C_{1-6} alkyl; mer spesielt fenyl C_{1-6} alkyl.
- 25 En niende interessant utførelsesform angår en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) eller enhver undergruppe derav som nevnt i det foregående som en interessant utførelsesform hvori q er lik 1, 2 eller 3. Mer fortrinnsvis, q er lik 1.
- 30 En tiende interessant utførelsesform angår en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) eller enhver undergruppe derav som nevnt i det foregående som en interessant utførelsesform hvori R^4 og R^5 hver uavhengig representerer hydrogen eller C_{1-6} alkyl, spesielt C_{1-6} alkyl, mer spesielt metyl eller etyl. Fortrinnsvis R^4 og R^5 er metyl.
- 35 En ellefte interessant utførelsesform angår en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) eller enhver undergruppe derav som nevnt i det foregående som en interessant utførelsesform hvori R^4 og R^5 sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet danner et radikal valgt

fra gruppen bestående av piperidino, piperazino, morfolino, imidazolyl, triazolyl, hver av nevnte ringer valgfritt substituert med C₁₋₆alkyl; mer spesielt piperidino, piperazino eller morfolino, hver av nevnte ringer valgfritt substituert med C₁₋₄alkyl; enda mer spesielt piperidino, piperazino valgfritt substituert med C₁₋₄alkyl, eller morfolino; eller R⁴ og R⁵ sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet danner et radikal valgt fra gruppen bestående av 1,1-dioksid-tiomorfolinyl, azetidinyll, 2,3-dihydroisoindol-1-yl, tiazolidin-3-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, heksahydro-1*H*-azepinyl, heksahydro-1*H*-1,4-diazepinyl, heksahydro-1,4-oksazepinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-2-yl, 2,5-diazabisyklo[2.2.1]heptyl, hver av nevnte ringer valgfritt substituert med C₁₋₆alkyl eller arylC₁₋₆alkyl; mer spesielt heksahydro-1*H*-1,4-diazepinyl eller 2,5-diazabisyklo[2.2.1]heptyl, hver av nevnte ringer valgfritt substituert med C₁₋₆alkyl eller arylC₁₋₆alkyl.

En tolvte interessant utførelsesform angår en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) eller enhver undergruppe derav som nevnt i det foregående som en interessant utførelsesform hvori R⁶ er fenyl valgfritt substituert med halo, cyano eller C₁₋₆alkyloksy; spesielt fenyl valgfritt substituert med halo.

En trettende interessant utførelsesform angår en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) eller enhver undergruppe derav som nevnt i det foregående som en interessant utførelsesform hvori R⁷ er hydrogen.

En fjortende interessant utførelsesform angår en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) eller enhver undergruppe derav som nevnt i det foregående som en interessant utførelsesform hvori forbindelsen er en forbindelse med formel (Ia).

En femtende interessant utførelsesform angår en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) eller enhver undergruppe derav som nevnt i det foregående som en interessant utførelsesform hvori forbindelsen er en forbindelse med formel (Ib) og hvori R⁸ er hydrogen og R⁹ er okso.

En sekstende interessant utførelsesform angår en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) eller enhver undergruppe derav som nevnt i det foregående som en interessant utførelsesform hvori forbindelsen er en forbindelse med formel (Ib), spesielt hvori R⁸ er alkyl, mer foretrukket C₁₋₆alkyl, f.eks. metyl.

En syttende interessant utførelsesform angår en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) eller enhver undergruppe derav som nevnt i det foregående som en interessant utførelsesform hvori Q er et radikal med formel (a-1) eller (a-2).

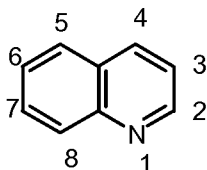
- 5 En attende interessant utførelsesform er en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) eller enhver undergruppe derav som nevnt i det foregående som en interessant utførelsesform hvori aryl er naftyl eller fenyl, mer fortrinnsvis fenyl, hver valgfritt substituert med en eller to substituenten valgt fra halo, f.eks. klor; cyano; alkyl f.eks. metyl; eller alkyloksy, f.eks. metyloksy.

10

En nittende interessant utførelsesform angår en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) eller enhver undergruppe derav som nevnt i det foregående som en interessant utførelsesform hvori R¹ er plassert i posisjon 6 på kinolinringen.

Innenfor rammen av denne søknaden er kinolinringen til forbindelsene med formel (Ia)

- 15 eller (Ib) nummerert som følgende:



- En tjuende interessant utførelsesform er anvendelsen av en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) eller enhver undergruppe derav som nevnt i det foregående som en interessant utførelsesform for fremstillingen av et medikament for behandlingen av en bakteriell infeksjon med en gram-positiv og/eller en gram-negativ bakterie, fortrinnsvis en bakteriell infeksjon med en gram-positiv bakterie.
- 20

- En tjuetførste interessant utførelsesform er anvendelsen av en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) eller enhver undergruppe derav som nevnt i det foregående som en interessant utførelsesform for fremstillingen av et medikament for behandlingen av en bakteriell infeksjon hvori forbindelsen med formel (Ia) eller (Ib) har en IC₉₀ < 15 µl/ml mot minst en bakterie, spesielt en gram-positiv bakterie; fortrinnsvis en IC₉₀ < 10 µl/ml; mer fortrinnsvis en IC₉₀ < 5 µl/ml; IC₉₀-verdien blir bestemt som beskrevet i det følgende.
- 25

30

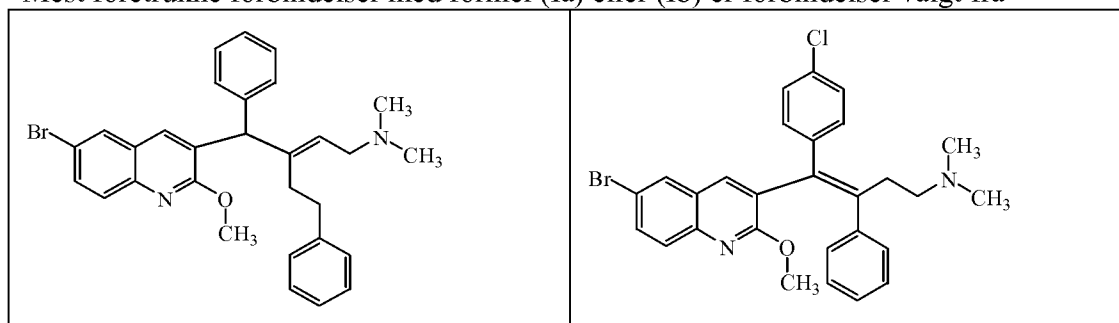
En tjuetandre interessant utførelsesform angår en forbindelse med formel (Ia) eller enhver undergruppe derav som nevnt i det foregående som en interessant utførelsesform hvori en eller flere, fortrinnsvis alle, av følgende definisjoner gjelder:

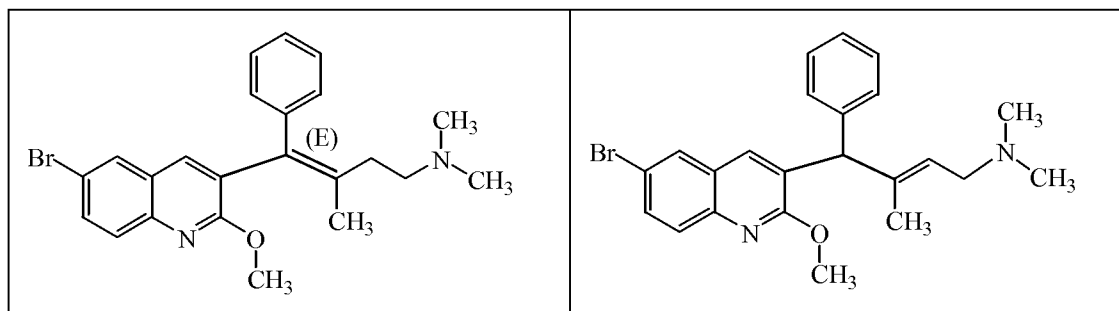
- R^1 er hydrogen, halo, aryl, Het, alkyl eller alkyloksy; spesielt hydrogen, halo, aryl, Het, C_{1-6} alkyl eller C_{1-6} alkyloksy; mer spesielt halo, fortrinnsvis brom;
- R^2 er hydrogen, alkyloksy eller alkyltio, spesielt hydrogen, C_{1-6} alkyloksy eller C_{1-6} alkyltio; mer spesielt C_{1-6} alkyloksy, fortrinnsvis metyloksy;
- 5 R^3 er alkyl, arylalkyl, aryl, eller Het; spesielt C_{1-6} alkyl, aryl C_{1-6} alkyl, aryl, eller Het; mer spesielt C_{1-6} alkyl, spesielt metyl, fenyl, naftyl eller fenyl C_{1-6} alkyl;
- R^4 og R^5 er C_{1-6} alkyl; spesielt metyl; eller R^4 og R^5 sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet danner et radikal valgt fra gruppen bestående av piperidino, piperazino, morfolino, imidazolyl, triazolyl, heksahydro-1*H*-1,4-diazepinyl eller 2,5-
- 10 diazabisyklo[2.2.1]heptyl, hver av nevnte ringer valgfritt substituert med C_{1-6} alkyl eller aryl C_{1-6} alkyl; mer spesielt piperidino, piperazino valgfritt substituert med C_{1-4} alkyl, morfolino, heksahydro-1*H*-1,4-diazepinyl valgfritt substituert med C_{1-6} alkyl, eller 2,5-diazabisyklo[2.2.1]heptyl, valgfritt substituert med aryl C_{1-6} alkyl; spesielt er R^4 og R^5 C_{1-6} alkyl, fortrinnsvis metyl;
- 15 R^6 er fenyl valgfritt substituert med halo, cyano eller C_{1-6} alkyloksy; spesielt fenyl valgfritt substituert med halo;
- R^7 er hydrogen;
- q er 1, 2 eller 3;
- p er 1;
- 20 Q er et radikal med formel (a-1), (a-2) eller (a-3); spesielt (a-1) eller (a-2).

Fortrinnsvis, i forbindelsene med formel (Ia) og (Ib) eller enhver undergruppe derav som nevnt i det foregående som en interessant utførelsesform, representerer uttrykket "alkyl" C_{1-6} alkyl, mer fortrinnsvis C_{1-4} alkyl, og uttrykket haloalkyl representerer polyhalo C_{1-6} alkyl.

25

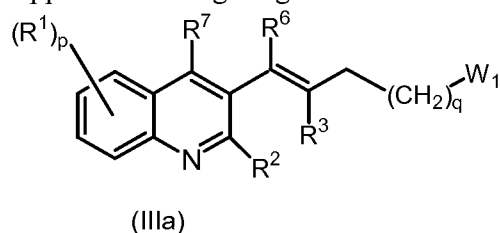
Mest foretrukne forbindelser med formel (Ia) eller (Ib) er forbindelser valgt fra





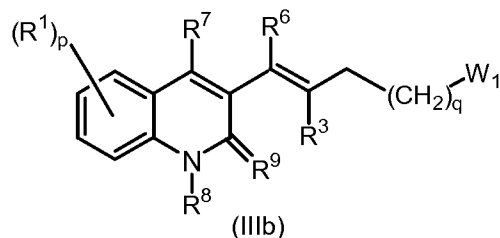
et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en N-oksidform derav eller et solvat derav.

Oppfinnelsen angår også videre en forbindelse med formel



- 5 et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en N-oksidform derav eller et solvat derav.

Ved fremstilling av forbindelser ifølge oppfinnelsen kan det anvendes en forbindelse med formel



- 10 hvor de enkelte substituentene er som forklart ovenfor, som angitt i krav 30, punkt c.

FARMAKOLOGI

- Forbindelsene ifølge oppfinnelsen har overraskende blitt vist å være egnet for behandlingen av en bakteriell infeksjon inkludert en mykobakteriell infeksjon, spesielt de sykdommer forårsaket av patogene mykobakterier så som *Mycobacterium tuberculosis* (inkludert den latente og legemiddelresistente formen derav), *M. bovis*, *M. avium*, *M. leprae* og *M. marinum*. Den foreliggende oppfinnelsen angår følgelig også forbindelser med formel (Ia) eller (Ib) som definert heri over, de farmasøytisk akseptable salter derav eller N-oksidformene derav eller solvatene derav, for anvendelse som en medisin, spesielt for anvendelse som en medisin for behandlingen av en bakteriell infeksjon inkludert en mykobakteriell infeksjon.

Videre angår den foreliggende oppfinnelsen også anvendelsen av en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib), de farmasøytisk akseptable salter derav eller N-oksidformene derav eller solvatene derav, så vel som enhver av de farmasøytiske sammensetningene derav som beskrevet i det følgende for fremstillingen av et medikament for behandlingen av en bakteriell infeksjon inkludert en mykobakteriell infeksjon.

I tillegg til deres aktivitet mot mykobakterier er forbindelsene ifølge oppfinnelsen også aktive mot andre bakterier. Generelt kan bakterielle patogener bli klassifisert som enten gram-positive eller gram-negative patogener. Antibiotiske forbindelser med aktivitet mot både gram-positive og gram-negative patogener er generelt ansett å ha et bredt aktivitetsspektrum. Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er ansett som aktive mot gram-positive og/eller gram-negative bakterielle patogener, spesielt mot gram-positive bakterielle patogener. Spesielt er de foreliggende forbindelsene aktive mot minst en gram-positiv bakterie, fortrinnsvis mot flere gram-positive bakterier, mer fortrinnsvis mot en eller flere gram-positive bakterier og/eller en eller flere gram-negative bakterier.

De foreliggende forbindelsene har baktericid eller bakteriostatisk aktivitet.

Eksempler på gram-positive og gram-negative aerobe og anaerobe bakterier, inkluderer Staphylococci, f.eks. *S. aureus*; Enterococci, f.eks. *E. faecalis*; Streptococci, f.eks. *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; Bakterier, f.eks. *Bacillus subtilis*; Listeria, f.eks. *Listeria monocytogenes*; Haemophilus, f.eks. *H. influenza*; Moraxella, f.eks. *M. catarrhalis*; Pseudomonas, f.eks. *Pseudomonas aeruginosa*; og Escherichia, f.eks. *E. coli*. Gram-positive patogener, f.eks. Staphylococci, Enterococci og Streptococci er spesielt viktige på grunn av utviklingen av resistente bakteriestammer som er både vanskelige å behandle og vanskelige å utslette fra f.eks. et sykehusmiljø når de har blitt etablert der. Eksempler på slike stammer er meticillin-resistent *Staphylococcus aureus* (MRSA), meticillin-resistent koagulase-negative staphylococci (MRCNS), penicillin-resistent *Streptococcus pneumoniae* og multippel-resistent *Enterococcus faecium*.

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen viser også aktivitet mot resistente bakterielle stammer.

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er spesielt aktive mot *Streptococcus pneumoniae* og *Staphylococcus aureus*, inkludert resistent *Staphylococcus aureus* så som f.eks. meticillin-resistent *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Derfor angår den foreliggende oppfinnelsen også anvendelsen av en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib), de farmasøytisk akseptable salter derav eller N-oksidformene derav eller solvatene derav, så vel som enhver av de farmasøytiske sammensetningene derav som beskrevet i det følgende for fremstillingen av et medikament for behandlingen av en bakteriell infeksjon inkludert en infeksjon forårsaket av Staphylococci og/eller Streptococci.

Uten å være bundet til noen teori, er det lært at aktiviteten til de foreliggende forbindelsene ligger i inhiberingen av F1F0 ATP-syntasen, spesielt inhiberingen av F0-komplekset til F1F0 ATP-syntasen, mer spesielt inhiberingen av underenhet c av F0-komplekset til F1F0 ATP-syntasen, noe som leder til drap av bakteriene ved tømning av de cellulære ATP-nivåene til bakteriene. Derfor er forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen spesielt aktive på de bakterier hvor levedyktigheten er avhengig av korrekt funksjon av F1F0 ATP-syntase.

Bakterielle infeksjoner som kan bli behandlet ved de foreliggende forbindelsene inkluderer, f.eks., infeksjoner i det sentrale nervesystemet, eksterne øre-infeksjoner, infeksjoner i mellomøret, så som akutt otitis media, infeksjoner i de kraniale sinusene, øyeinfeksjoner, infeksjoner i den orale munnhule, så som infeksjoner i tennene, gommer og slimhinner, infeksjoner i øvre del av pusterøret, infeksjoner i nedre del av pusterøret, genitourinære infeksjoner, gastrointestinale infeksjoner, gynekologiske infeksjoner, septicemi, ben- og leddinfeksjoner, hud- og hudstruktursinfeksjoner, bakteriell endokarditt, forbrenninger, antibakteriell profylakse ved kirurgi, og antibakteriell profylakse i immundempede pasienter, så som pasienter som mottar kjemoterapi mot kreft, eller organtransplantasjonspasienter.

Når anvendt i det foregående eller i det følgende, at forbindelsene kan behandle en bakteriell infeksjon er det ment at forbindelsene kan behandle en infeksjon med en eller flere bakterielle stammer.

Oppfinnelsen angår også en sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og, som aktiv ingrediens, en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan bli formulert til forskjellige farmasøytisk former for administrasjonsformål. Som passende sammensetninger kan det nevnes alle sammensetninger vanligvis benyttet for systemisk å administrere legemidler. For å fremstille de farmasøytiske sammensetningene ifølge denne oppfinnelsen blir en effektiv mengde av den spesifikke forbindelse, valgfritt i tillegg salt form, som den aktive ingrediensen kombinert i nær sammenblanding med en farmasøytisk akseptabel bærer, hvilken bærer kan

ha en rekke forskjellige former avhengig av typen preparat som er ønsket for administrasjon. Disse farmasøytiske sammensetninger er ønskelig i form av enhetsdoser, egnet spesielt for oral administrasjon eller ved parenteral injisering. For eksempel, ved fremstilling av sammensetningene i oral doseform kan hvilke som helst av de vanlige farmasøytiske media bli benyttet så som, f.eks., vann, glykoler, oljer, alkoholer og lignende i tilfellet med orale flytende preparater så som suspensjoner, siruper, eliksirer, emulsjoner og løsninger; eller faste bærere så som stivelser, sukkere, kaolin, fortynningsmidler, smøremidler, bindemidler, disintegreringsmidler og lignende i tilfellet med pulvere, piller, kapsler og tabletter. På grunn av deres enkle administrasjon representerer tabletter og kapsler de mest fordelaktige orale doseenhetsformene. I noen tilfeller blir selvfølgelig faste farmasøytiske bærere benyttet. For parenterale sammensetninger vil bæreren vanligvis omfatte minst for en stor del sterilt vann, selvom andre ingredienser, f.eks., for å hjelpe løselighet, kan bli inkludert. Injiserbare løsninger kan f.eks. bli fremstilt hvori bæreren omfatter salt-løsning, glukose-løsning eller en blanding av salt- og glukoseløsning. Injiserbare suspensjoner kan også bli fremstilt i hvilket tilfelle passende flytende bærere, suspensjonsmidler og lignende kan bli benyttet. Inkludert er også preparater i fast form som er ment å bli konvertert, kort tid før bruk, til flytende preparater.

Avhengig av typen administrasjon vil den farmasøytiske sammensetningen omfatte fortrinnsvis fra 0,05 til 99 vekt%, mer fortrinnsvis fra 0,1 til 70 vekt%, enda mer fortrinnsvis fra 0,1 til 50 vekt% av den aktive ingrediensen(e), og, fra 1 til 99,95 vekt%, mer fortrinnsvis fra 30 til 99,9 vekt%, enda mer fortrinnsvis fra 50 til 99,9 vekt% av en farmasøytisk akseptabel bærer, alle prosenter er basert på den totale vekten til sammensetningen.

Den farmasøytiske sammensetningen kan i tillegg inneholde forskjellige andre ingredienser kjent i teknikken, f.eks., et smøremiddel, stabiliseringsmiddel, buffermiddel, emulsjonsmiddel, viskositetsregulerende middel, surfaktant, konserveringsmiddel, smaksstoff eller fargemiddel.

Det er spesielt fordelaktig å formulere de førnevnte farmasøytiske sammensetninger i enhetsdoseform for enkel administrasjon og doseenhetslighet. Enhetsdoseform som anvendt heri refererer til fysisk adskilte enheter egnet som enhetsdoser, hver enhet inneholdende en forutbestemt mengde av aktiv ingrediens beregnet å gi den ønskede terapeutiske effekten i forbindelse med den nødvendige farmasøytiske bærer. Eksempler på slike typer av enhetsdoser er tabletter (inkludert skårne eller belagte tabletter), kapsler, piller, pulverpakker,

oblater, stikkpiller, injiserbare løsninger eller suspensjoner og lignende, og adskilte multip-
ler derav.

Den daglige dosen av forbindelsen ifølge oppfinnelsen vil, selvfølgelig, variere med for-
bindelsen benyttet, typen administrasjon, ønsket behandling og den indikerte mykobakteri-
5 elle sykdom. Imidlertid vil tilfredstillende resultater generelt bli oppnådd når forbindelsen
ifølge oppfinnelsen er administrert ved en daglig dose som ikke overstiger 1 gram, f.eks. i
området fra 10 til 50 mg/kg kroppsvekt.

Gitt det faktum at forbindelsene med formel (Ia) eller Formel (Ib) er aktive mot bakterielle
10 infeksjoner, kan de foreliggende forbindelsene bli kombinert med andre antibakterielle
midler for effektivt å bekjempe bakterielle infeksjoner.

Derfor angår den foreliggende oppfinnelsen også en kombinasjon av (a) en forbindelse
ifølge oppfinnelsen, og (b) en eller flere andre antibakterielle midler.

15 Den foreliggende oppfinnelsen angår også en kombinasjon av (a) en forbindelse ifølge opp-
finnelsen, og (b) en eller flere andre antibakterielle midler, for anvendelse som en medisin.

En farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og, som ak-
20 tiv ingrediens, en terapeutisk effektiv mengde av (a) en forbindelse ifølge oppfinnelsen, og
(b) en eller flere andre antibakterielle midler, er også omfattet av den foreliggende oppfin-
nelsen.

Vektforholdet av (a) forbindelsen ifølge oppfinnelsen og (b) det/de andre antibakterielle
25 middelet/midlene når gitt som en kombinasjon kan bli bestemt av fagmannen i teknikken.
Nevnte vektforhold og den nøyaktige dosen og hyppigheten av administrasjon er avhengig
av den spesifikke forbindelsen ifølge oppfinnelsen og det/de andre antibakterielle midde-
let/midlene anvendt, den spesifikke tilstanden som blir behandlet, alvorlighetsgraden av
tilstanden som blir behandlet, alderen, vekt, kjønn, diett, tidspunkt for administrasjon og
30 generell fysisk tilstand til den spesifikke pasient, typen administrasjon så vel som andre
medikamenter individet kan ta, som kjent for fagmannen. Videre er det åpenbart at den
effektive daglige mengden kan bli senket eller økt avhengig av responsen til den behandle-
de pasient og/eller avhengig av vurderingen til legen som foreskriver forbindelsene ifølge
den foreliggende oppfinnelsen. Et spesifikt vektforhold for den foreliggende forbindelsen
35 med formel (Ia) eller (Ib) og et annet antibakterielt middel kan variere fra 1/10 til 10/1, mer
spesielt fra 1/5 til 5/1, enda mer spesielt fra 1/3 til 3/1.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen og det en eller flere andre antibakterielle middel/midler kan bli kombinert i et enkelt preparat eller de kan bli formulert i separate preparater slik at de kan bli administrert samtidig, separat eller sekvensielt. Følgelig angår den foreliggende oppfinnelsen også et produkt inneholdende (a) en forbindelse ifølge oppfinnelsen, og (b) en eller flere andre antibakterielle midler, som en kombinert fremstilling for samtidig, separat eller sekvensiell anvendelse i behandlingen av en bakteriell infeksjon.

De andre antibakterielle midlene som kan bli kombinert med forbindelsene med formel (Ia) eller (Ib) er f.eks. antibakterielle midler kjent i teknikken. De andre antibakterielle midlene omfatter antibiotika av β -laktam-gruppen så som naturlig penicilliner, semisyntetisk penicilliner, naturlig cephalosporiner, semisyntetisk cephalosporiner, cephamyciner, 1-oksacephems, clavulansyrer, penems, karbapenemer, nocardiciner, monobactamer; tetrasykliner, anhydrotetrasykliner, antrasykliner; aminoglykosider; nukleosider så som *N*-nukleosider, C-nukleosider, karbosyklisk nukleosider, blasticidin S; makrolider så som 12-leddete ringmakrolider, 14-leddete ringmakrolider, 16-leddete ringmakrolider; ansamyciner; peptider så som bleomyciner, gramicidiner, polymyksiner, bacitraciner, storringede peptid-antibiotika inneholdende laktonbindinger, actinomyciner, amphomycin, capreomycin, distamycin, enduracidiner, mikamycin, neocarzinostatin, stendomycin, viomycin, virginiamycin; sykloheksimid; sykloserin; variotin; sarkomycin A; novobiocin; griseofulvin; kloramfenikol; mitomyciner; fumagillin; monensiner; pyrrolnitrin; fosfomycin; fusidinsyre; D-(*p*-hydroksyfenyl)glysin; D-fenylglysin; endiyrer.

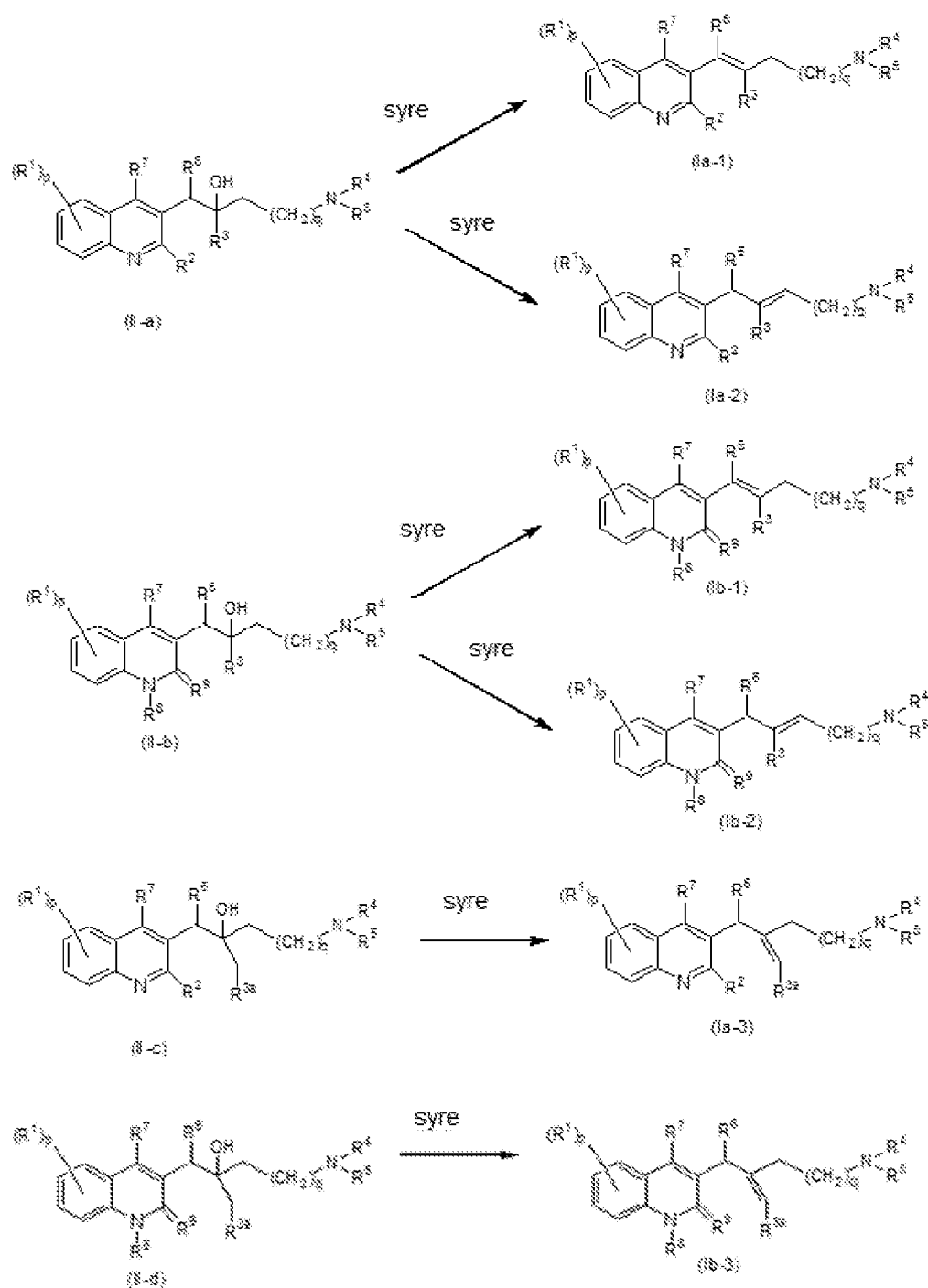
Spesifikke antibiotika som kan bli kombinert med de foreliggende forbindelsene med formel (Ia) eller (Ib), er f.eks. benzylpenicillin (kalium, prokain, benzatin), fenoksymetylpenicillin (kalium), fenethicillin kalium, propicillin, carbenicillin (dinatrium, fenyl natrium, indanyl natrium), sulbenicillin, ticarcillin dinatrium, meticillin natrium, oksacillin natrium, cloksacillin natrium, dicloksacillin, flucloksacillin, ampicillin, mezlocillin, piperacillin natrium, amoksicillin, ciclacillin, hectacillin, sulbactam natrium, talampicillin hydroklorid, bacampicillin hydroklorid, pivmecillinam, cephalixin, cefaclor, cephaloglysin, cefadroksil, cephradine, cefroksadin, cephapirin natrium, cephalothin natrium, cephacetril natrium, cefsulodin natrium, cephaloridin, cefatrizin, cefoperazon natrium, cefamandol, vefotiam hydroklorid, cefazolin natrium, ceftizoxim natrium, cefotaxim natrium, cefmenoxim hydroklorid, cefuroksim, ceftriaxon natrium, ceftazidim, cefoksitin, cefmetazol, cefotetan, latamoksef, klavulansyre, imipenem, aztreonam, tetrasyklin, klortetrasyklin hydroklorid, demetylklortetrasyklin, oksytetrasyklin, metasyklin, doksysyklin, rolitetrasyklin, minosyklin, daunorubicin hydroklorid, doksorubicin, aclarubicin, kanamycinerulfat, bekanamycin,

- tobramycin, gentamycinerulfat, dibekacin, amikacin, mikronomicin, ribostamycin, neomycinerulfat, paromomycinerulfat, streptomycinerulfat, dihydrostreptomycin, destomycin A, hygromycin B, apramycin, sisomicin, netilmicinsulfat, spectinomycin hydroklorid, astromicinsulfat, validamycin, kasugamycin, polyoksin, blasticidin S, erythromycin,
- 5 erythromycin estolat, oleandomycinfosfat, tracetyloleandomycin, kitasamycin, josamycin, spiramycin, tylosin, ivermectin, midecamycin, bleomycinerulfat, peplomycinerulfat, gramicidin S, polymyxin B, bacitracin, colistinsulfat, colistinmetansulfonat natrium, enramycin, mikamycin, virginiamycin, capreomycinerulfat, viomycin, enviomycin, vancomycin, actinomycin D, neocarzinostatin, bestatin, pepstatin, monensin, lasalocid, salinomycin, amphotericin B, nystatin, natamycin, trichomycin, mithramycin, lincomycin, clindamycin, clindamycin palmitat hydroklorid, flavofosfolipol, sykloserin, pecilocin, griseofulvin, kloramfenikol, kloramfenikol palmitat, mitomycin C, pyrrolnitrin, fosfomycin, fusidinsyre, bicozamycin, tiamulin, siccanin.
- 15 Andre mykobakterielle midler som kan bli kombinert med forbindelsene med formel (Ia) eller (Ib), er f.eks. rifampicin (=rifampin); isoniazid; pyrazinamid; amikacin; etionamid; ethambutol; streptomycin; para-aminosalisylsyre; sykloserin; capreomycin; kanamycin; tioacetazon; PA-824; kinoloner/fluorkinoloner så som f.eks. moksifloksacin, gatifloksacin, ofloksacin, ciprofloksacin, sparfloksacin; makrolider så som f.eks. clarithromycin, clofazimin, amoksyccillin med klavulansyre; rifamyciner; rifabutin; rifapentin; forbindelsene beskrevet i WO2004/011436.
- 20

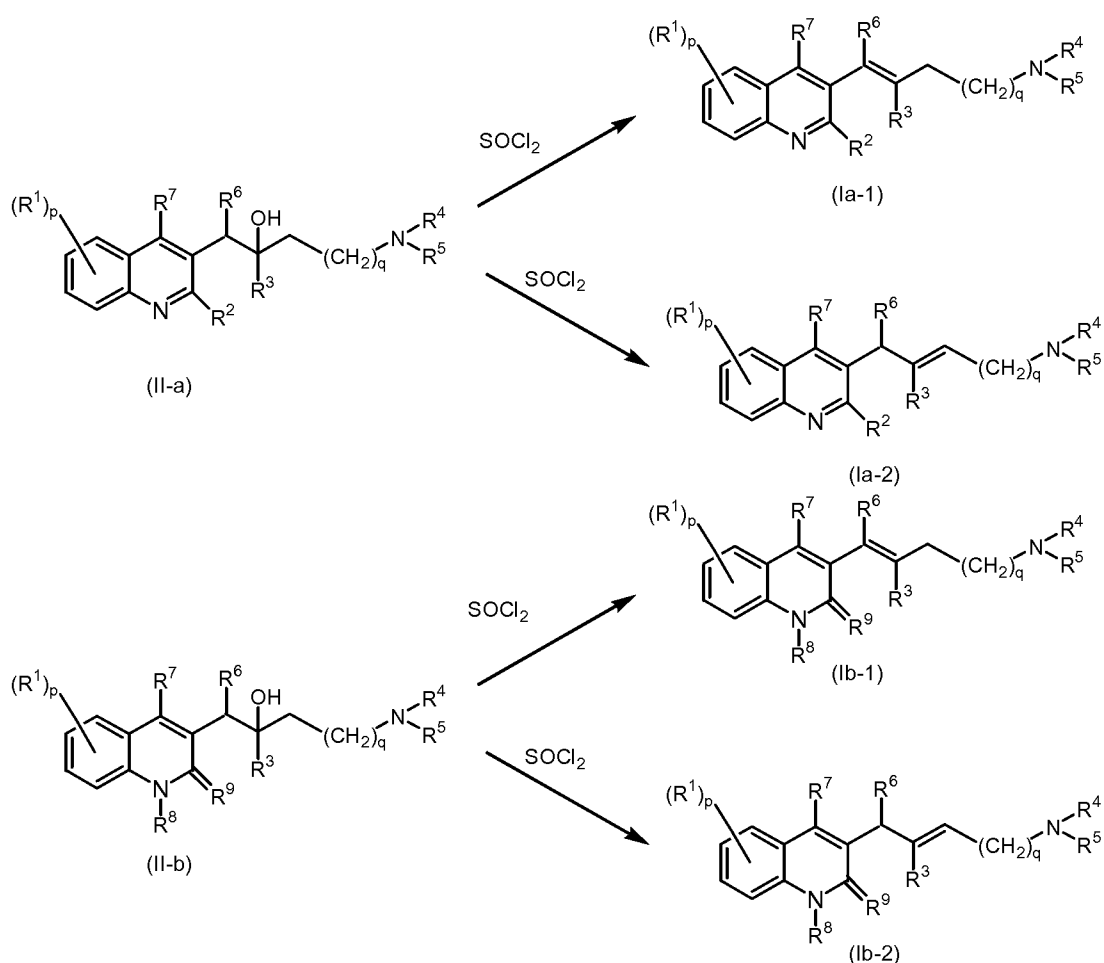
GENERELL FREMSTILLING

- 25 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan generelt bli fremstilt ved en etterfølgende rekke av trinn, hver av som er kjent for fagmannen.

- Forbindelser med formel (Ia) eller (Ib), hvori Q representerer et radikal med formel (a-1), (a-2) eller (a-3), disse forbindelser er representert ved formel (Ia-1), (Ia-2), (Ib-1),
- 30 (Ib-2), (Ia-3) eller (Ib-3), kan bli fremstilt ved å reagere et intermediat med formel (II-a), (II-b), (II-c) eller (II-d), med en egnet syre, så som f.eks. polyfosforsyre.



- 5 Forbindelser med formel (Ia-1), (Ia-2), (Ib-1) eller (Ib-2) kan også bli fremstilt ved å reagere et intermediat med formel (II-a), (II-b) med SOCl_2 i nærvær av et egnet løsemiddel, så som f.eks. pyridin, trietylamin, diisopropylamin, diisopropyl etylamin.

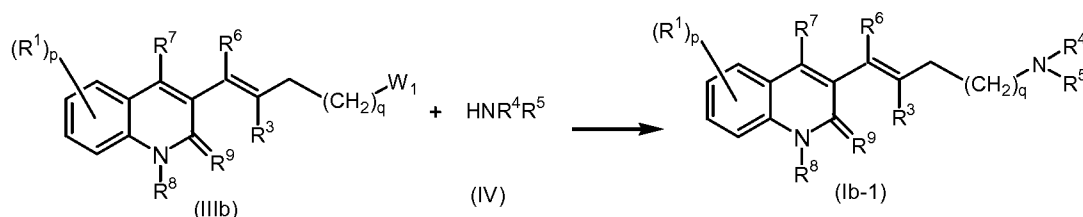
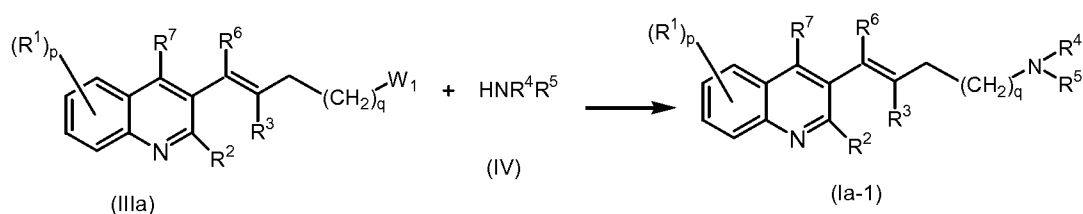


Reaksjonen i nærvær av en egnet syre så som f.eks. polyfosforsyre, er foretrukket for fremstillingen av forbindelser med formel (Ia-1) og (Ib-1), spesielt (Ia-1). Reaksjonen i nærvær av SOCl_2 er foretrukket for fremstillingen av forbindelser med formel (Ia-2) og (Ib-2), spesielt (Ia-2).

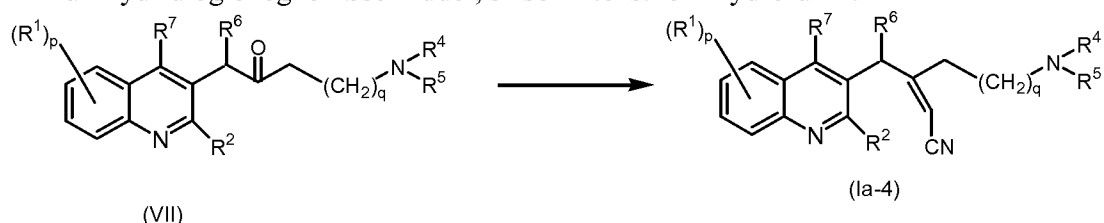
I stedet for SOCl_2 kan også dietylaminosvoveltrifluorid bli anvendt eller andre reagenser som er velkjent for fagmannen.

- 10 Det er ansett innenfor kunnskapen til fagmannen å utforske de passende temperaturene, fortynningene og reaksjonstidene for å optimalisere reaksjonene over for å oppnå en ønsket forbindelse.

- 15 Forbindelser med formel (Ia-1) eller (Ib-1) kan også bli fremstilt ved å reagere et intermediat med formel (IIIa) eller (IIIb) hvori W_1 representerer en egnet utgående gruppe, så som f.eks. halo, f.eks. klor, med et intermediat med formel (IV) i nærvær av en egnet base, så som f.eks. Na_2CO_3 , og et egnet løsemiddel, så som f.eks. en alkohol, f.eks. metanol.



Forbindelser med formel (Ia) hvori Q representerer et radikal med formel (a-3) og hvori R^{3a} representerer cyano, nevnte forbindelser er representert ved formel (Ia-4), kan bli fremstilt ved å reagere et intermediat med formel (VII) med dietylcyanometylacetat i nærvær av natriumhydrid og et egnet løsemiddel, så som f.eks. tetrahydrofuran.



Forbindelsene med formel (Ia) eller (Ib) kan videre bli fremstilt ved å konvertere forbindelser med formel (Ia) eller (Ib) til hver andre ifølge gruppetransformeringssreaksjoner kjent i teknikken.

Forbindelsene med formel (Ia) eller (Ib) kan bli konvertert til de tilsvarende N-oksider ved å følge prosedyrer kjent i teknikken for å konvertere et trivalent nitrogen til dets N-oksider. Nevnte N-oksideringsreaksjon kan generelt bli utført ved å reagere utgangsstoffet med formel (Ia) eller (Ib) med et egnet organisk eller uorganisk peroksid. Passende uorganiske peroksider omfatter, f.eks., hydrogenperoksid, alkaliemetall- eller jordalkaliemetallperoksider, f.eks. natriumperoksid, kaliumperoksid; passende organiske peroksider kan omfatte peroksyder så som, f.eks., benzenkarboperoksyre eller halo-substituert benzenkarboperoksyre, f.eks. 3-klorbenzenkarboperoksyre, peroksoalkankarboksyler, f.eks. peroksoeddiksyre, alkylhydroperoksider, f.eks. tert.butyl hydroperoksid. Egnede løsemidler er, f.eks., vann, lavere alkoholer, f.eks. etanol og lignende,

hydrokarboner, f.eks. toluen, ketoner, f.eks. 2-butanon, halogenerte hydrokarboner, f.eks. diklormetan, og blandinger av slike løsemidler.

Forbindelser med formel (Ia) eller (Ib) hvori R^1 representerer halo, f.eks. brom, kan bli
5 konvertert til en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) hvori R^1 representerer Het, ved reaksjon med $Het-B(OH)_2$ i nærvær av en egnet katalysator, så som f.eks. $Pd(OAc)_2$ eller $Pd(PPh_3)_4$, i nærvær av en egnet base, så som f.eks. K_3PO_4 eller Na_2CO_3 , og et egnet løsemiddel, så som f.eks. toluen eller 1,2-dimetoksyetan (DME).

Tilsvarende kan forbindelser med formel (Ia) eller (Ib) hvori R^1 er halo, f.eks. brom, bli
10 konvertert til forbindelser med formel (Ia) eller (Ib) hvori R^1 er alkyl, f.eks. metyl, ved behandling med et egnet alkyleringsmiddel så som $CH_3B(OH)_2$ eller $(CH_3)_4Sn$ i nærvær av en egnet katalysator, så som f.eks. $Pd(PPh_3)_4$, i et egnet løsemiddel så som f.eks. toluen eller 1,2-dimetoksyetan (DME).

15 Forbindelser med formel (Ia) eller (Ib) hvori R^1 er halo, spesielt brom, kan bli konvertert til en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) hvori R^1 er hydrogen, ved reaksjon med $HCOONH_4$ i nærvær av en egnet katalysator så som f.eks. palladium på kull, og i nærvær av et egnet løsemiddel, så som f.eks. en alkohol, f.eks. metanol. De samme reaksjonsbetingelsene kan bli anvendt for å konvertere en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) hvori
20 R^4 eller R^5 er benzyl til en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) hvori R^4 eller R^5 er hydrogen.

Forbindelser med formel (Ia) eller (Ib) hvori R^1 er halo, spesielt brom, kan også bli konvertert til en forbindelse hvori R^1 er formyl ved reaksjon med *N,N*-dimetylformamid i nærvær
25 av *n*BuLi og et egnet løsemiddel, så som f.eks. tetrahydrofuran. Disse forbindelser kan så videre bli konvertert til en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) hvori R^1 er $-CH_2-OH$ ved reaksjon med et egnet reduksjonsmiddel, så som f.eks. $NaBH_4$ og i nærvær av et egnet løsemiddel, så som f.eks. en alkohol, f.eks. metanol, og tetrahydrofuran.

30 Forbindelser med formel (Ia) eller (Ib) hvori R^1 representerer C_{2-6} alkenyl, kan bli fremstilt ved å reagere en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) hvori R^1 er halo, f.eks. brom og lignende, med tributyl(C_{2-6} alkenyl)tin, så som f.eks. tributyl(vinyl)tin, i nærvær av en egnet katalysator, så som f.eks. $Pd(PPh_3)_4$, i nærvær av et egnet løsemiddel, så som f.eks. *N,N*-dimetylformamid. Denne reaksjonen er fortrinnsvis utført ved forhøyet temperatur.

Forbindelser med formel (Ia) eller (Ib) hvori R^1 representerer $R^{5a}R^{4a}N-$, kan bli fremstilt fra en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) hvori R^1 er halo, f.eks. brom og lignende, ved reaksjon med $R^{5a}R^{4a}NH$ i nærvær av en egnet katalysator, så som f.eks. tris(dibenzylideneaceton)palladium, en egnet ligand, så som f.eks. 2-(di-*t*-butylfosfino)bifenyl, en egnet base, så som f.eks. natrium *t*-butoksid, og et egnet løsemiddel, så som f.eks. toluen.

Forbindelser med formel (Ia) eller (Ib) hvori R^1 representerer $-C=N-OR^{11}$, kan bli fremstilt fra en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) hvori R^1 er formyl, ved reaksjon med hydroksylamin hydroklorid eller C_{1-6} alkoksylamin hydroklorid i nærvær av et egnet løsemiddel, så som f.eks. pyridin.

Forbindelser med formel (Ia) eller (Ib) hvori R^1 representerer $-CH_2-NH_2$, kan bli fremstilt fra en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) hvori R^1 er formyl, ved reduksjon i nærvær av H_2 , en egnet katalysator, så som f.eks. palladium på kull, og et egnet løsemiddel, så som f.eks. NH_3 /alkohol, f.eks. NH_3 /metanol. Forbindelser med formel (Ia) eller (Ib) hvori R^1 representerer $-CH_2-NH_2$ kan bli konvertert til en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) hvori R^1 representerer $-CH_2-N(C_{1-6}alkyl)_2$ ved reaksjon med et egnet aldehyd- eller keton-reagens, så som f.eks. paraformaldehyd eller formaldehyd, i nærvær av natriumcyanoborohydrid, eddiksyre og et egnet løsemiddel, så som f.eks. acetonitril.

Forbindelser med formel (Ia) eller (Ib) hvori R^1 representerer $R^{5a}R^{4a}N-CH_2-$, kan bli fremstilt ved å reagere en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) hvori R^1 er formyl, med et egnet reagens med formel $R^{5a}R^{4a}N-H$ i nærvær av et egnet reduksjonsmiddel, så som f.eks. BH_3CN , et egnet løsemiddel, så som f.eks. acetonitril og tetrahydrofuran, og en egnet syre, så som f.eks. eddiksyre.

Forbindelser med formel (Ia) eller (Ib) hvori R^1 representerer amino, kan bli fremstilt ved å reagere en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) hvori R^1 er karboksyl, med et egnet azid, så som f.eks. difenylfosforylazid (DPPA), og en egnet base, så som f.eks. trietylamin, i et egnet løsemiddel, så som f.eks. toluen. Det oppnådde produktet undergår en Curtius-reaksjon, og ved å tilsette trimetylsilyletanol blir det dannet et karbamatintermediat. I et neste trinn blir dette intermediatet reagert med tetrabutylammoniumbromid (TBAB) i et egnet løsemiddel, så som f.eks. tetrahydrofuran for å oppnå aminoderivatet.

Forbindelser med formel (Ia) eller (Ib) hvori R^1 representerer aminokarbonyl, mono eller di(alkyl)aminokarbonyl eller $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-$, kan bli fremstilt ved å reagere en forbindelse

med formel (Ia) eller (Ib) hvori R^1 er karboksyl, med et egnet amin, et egnet koblingsreagens så som f.eks. hydroksybenzotriazol, et egnet aktiveringsreagens så som f.eks. 1,1'-karbonyldiimidazol eller *N,N'*-disykloheksylkarbodiimid eller 1-(3-dimetylamino-propyl)-3-etylkarbodiimid, en egnet base, så som f.eks. trietylamin, og et egnet løsemiddel, så som
 5 f.eks. tetrahydrofuran og metylenklorid.

Forbindelser med formel (Ia) eller (Ib) hvori R^1 representerer arylkarbonyl, kan bli fremstilt ved å reagere i et første trinn (a) en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) hvori R^1 er halo, f.eks. brom og lignende, med et egnet arylaldehyd i nærvær av nBuLi og et egnet løsemiddel, så som f.eks. tetrahydrofuran. Denne reaksjonen er fortrinnsvis utført ved lav tempera-
 10 tur så som f.eks. -70°C . I et neste trinn (b) blir produktet oppnådd i trinn (a) oksidert med en egnet oksidant, så som f.eks. manganoksid, i nærvær av et egnet løsemiddel, så som f.eks. metylenklorid.

15 Forbindelser med formel (Ia) eller (Ib) hvori R^4 og R^5 representerer en ringenhet substituert med alkylkarbonyl, kan bli fremstilt fra den tilsvarende forbindelsen hvori ringenheten er usubstituert ved reaksjon med et egnet acylklorid, f.eks. acetylklorid, i nærvær av en egnet base, så som f.eks. trietylamin, og et egnet løsemiddel, så som f.eks. metylenklorid.

20 Forbindelser med formel (Ia) eller (Ib) hvori R^4 og R^5 representerer en usubstituert ringenhet, kan bli fremstilt fra den tilsvarende forbindelsen hvori ringenheten er substituert med arylalkyl, ved reaksjon med ammoniumformat i nærvær av en egnet katalysator, så som f.eks. palladium på kull, og et egnet løsemiddel, så som f.eks. en alkohol, f.eks. metanol.

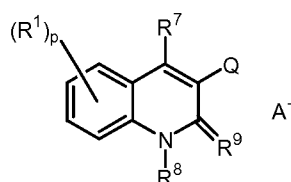
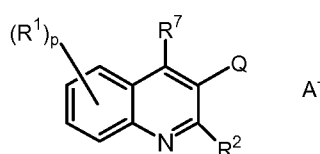
25 Forbindelser med formel (Ia) eller (Ib) hvori R^6 representerer fenyl substituert med halo, kan bli konvertert til en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) hvori R^6 representerer fenyl substituert med Het, ved reaksjon med Het-B(OH)_2 i nærvær av en egnet katalysator, så som f.eks. $\text{Pd(PPh}_3)_4$, i nærvær av en egnet base, så som f.eks. Na_2CO_3 , og et egnet løsemiddel, så som f.eks. toluen eller 1,2-dimetoksyetan (DME) og en alkohol, f.eks. metanol.

30 En forbindelse med formel (Ia) hvori R^2 representerer metoksy, kan bli konvertert til den tilsvarende forbindelse med formel (Ib) hvori R^8 er hydrogen og R^9 er okso, ved hydrolyse i nærvær av en egnet syre, så som f.eks. saltsyre, og et egnet løsemiddel, så som f.eks. dioksan.

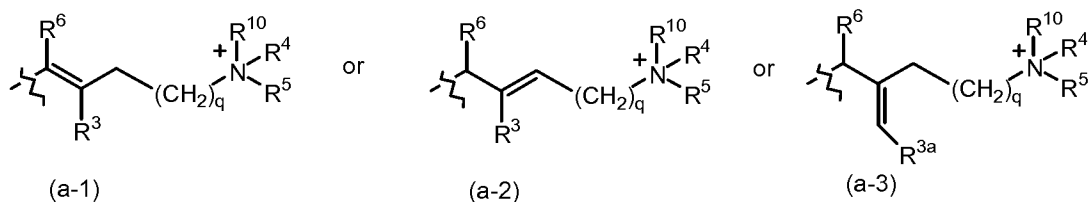
35

Forbindelser med formel (Ia) eller (Ib) hvori R^4 og R^5 er tatt sammen med nitrogenet til hvilket de er knyttet til danner 1,1-dioksid-tiomorfolinyl, kan bli fremstilt fra det tilsvarende tiomorfolinderivatet ved reaksjon med et egnet organisk eller uorganisk peroksid. Passende uorganiske peroksider omfatter, f.eks., hydrogenperoksid, alkaliemetall- eller jord-alkaliemetallperoksider, f.eks. natriumperoksid, kaliumperoksid; passende organiske peroksider kan omfatte peroksyssyrer så som, f.eks., benzenkarboperoksyssyre eller halo-substituert benzenkarboperoksyssyre, f.eks. 3-klorbenzenkarboperoksyssyre, peroksoalkan-karboksyssyrer, f.eks. peroksoeddiksyre, alkylhydroperoksider, f.eks. tert.butyl hydroperoksid. Egnede løsemidler er, f.eks., vann, lavere alkoholer, f.eks. etanol og lignende, hydrokarboner, f.eks. toluen, ketoner, f.eks. 2-butanon, halogenerte hydrokarboner, f.eks. diklormetan, og blandinger av slike løsemidler.

Forbindelser med formel (Ia) eller (Ib) kan også bli konvertert til et kvaternært amin ved reaksjon med et egnet kvaterniserende middel, så som, f.eks., et valgfritt substituert C_{1-6} alkylhalid, aryl C_{1-6} alkylhalid, C_{1-6} alkylkarbonylhalid, arylkarbonylhalid, Het^1C_{1-6} alkylhalid eller Het^1 karbonylhalid, f.eks. metyljodid eller benzyljodid, i nærvær av et egnet løsemiddel, så som f.eks. aceton hvori Het^1 representerer furanyl eller tienyl; eller en bisyklisk heterosykel valgt fra benzofuranyl eller benzotienyl; hver monosykliske og bisykliske heterosykel kan valgfritt være substituert med 1, 2 eller 3 substituent, hver substituent uavhengig valgt fra gruppen av halo, C_{1-6} alkyl og aryl. Nevnte kvaternære aminer er representert ved formelen under hvori R^{10} representerer C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylkarbonyl, aryl C_{1-6} alkyl, arylkarbonyl, Het^1C_{1-6} alkyl eller Het^1 karbonyl og hvori A^- representerer et farmasøytisk akseptabelt mot-ion, så som f.eks. jodid.



hvor Q representerer et radikal med formel

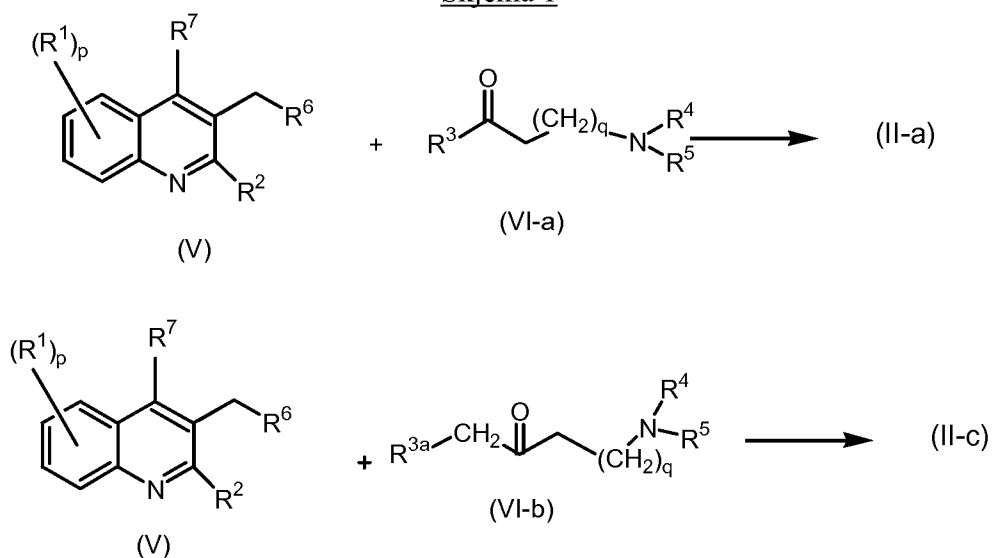


Det er åpenbart i de foregående og i de følgende reaksjonene at reaksjonsproduktene kan bli isolert fra reaksjonsmediumet og, hvis nødvendig, videre rensset ifølge metoder generelt kjent i teknikken, så som ekstraksjon, krystallisering og kromatografi. Det er videre åpenbart at reaksjonsprodukter som eksisterer i mer enn en enantiomer form, kan bli isolert fra deres blanding ved kjente teknikker, spesielt preparativ kromatografi, så som preparativ HPLC, kiral kromatografi. Individuelle diastereoisomere eller individuelle enantiomere kan også bli oppnådd ved Superkritisk Væskeskromatografi (SCF).

Utgangsstoffene og intermediatene er forbindelser som enten er kommersielt tilgjengelige eller kan bli fremstilt ifølge vanlige reaksjonsprosedyrer generelt kjent i teknikken. F.eks. kan intermediatene med formel (IIa) to (IIc) bli fremstilt ifølge metodene beskrevet i WO2004/011436, WO2005/070924, WO2005/070430 eller WO2005/075428.

Spesielt kan intermediatene med formel (IIa) og (IIc) bli fremstilt ved å reagere et intermediat med formel (V) med et intermediat med formel (VI-a) eller (VI-b) ifølge følgende reaksjonsskjema (1):

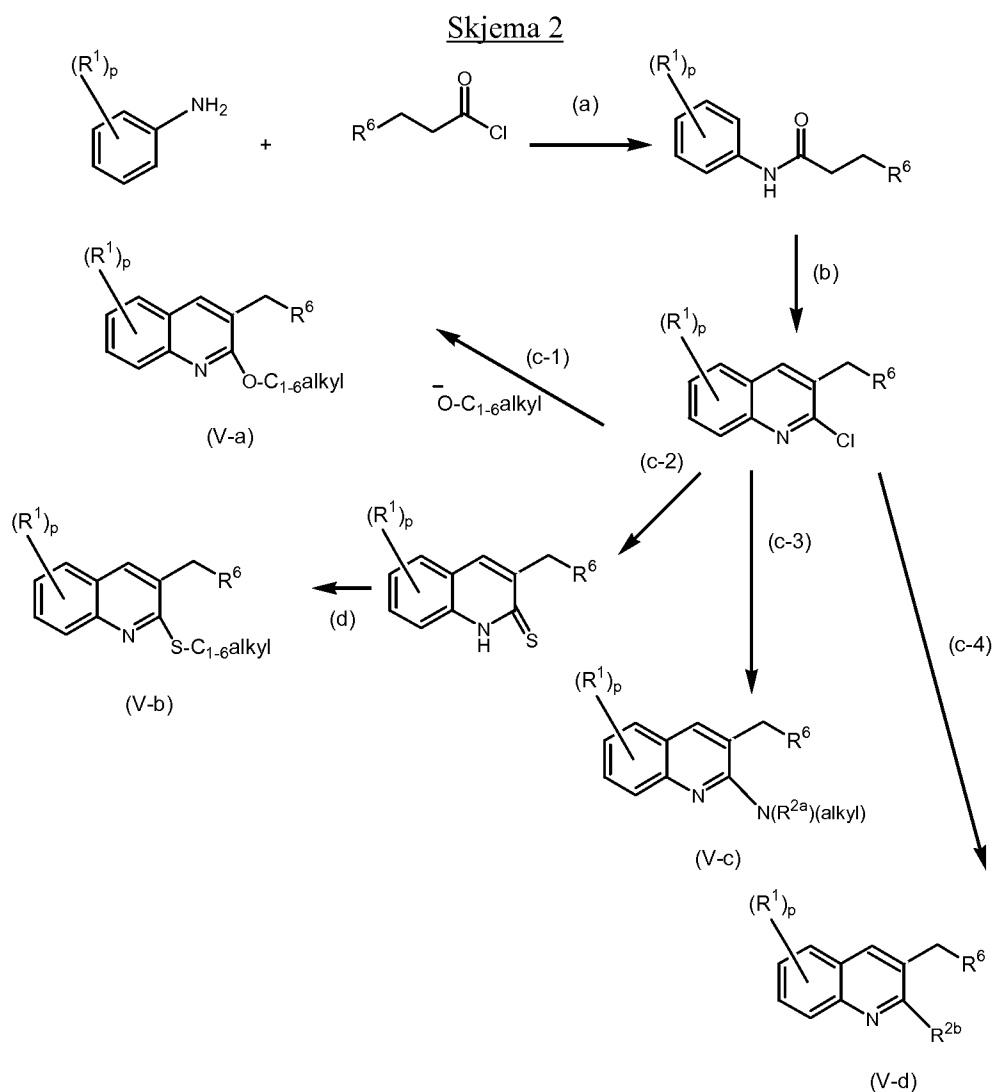
Skjema 1



ved å bruke nBuLi i en blanding av diisopropylamin og tetrahydrofuran, hvori alle variabler
 5 er definert som i formel (Ia). Røring kan øke reaksjonshastigheten. Reaksjonen kan pas-
 sende bli utført ved en temperatur varierende mellom -20 og -70 °C.

Den samme reaksjonsprosedyren kan bli anvendt for å syntetisere forbindelser med formel
 (IIb) eller (IId) med utgangspunkt fra intermediater med formel (V').

10 Intermediatene med formel (V) kan bli fremstilt ifølge følgende reaksjonsskjema (2):



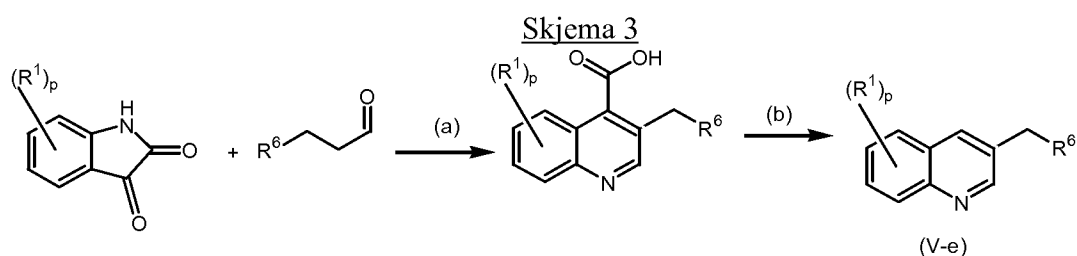
- hvor alle variabler er definert som i formel (Ia). Reaksjonsskjema (2) omfatter trinn (a) hvor et passende substituert anilin blir reagert med et egnet acylklorid så som f.eks. 3-fenylpropionylklorid,
- 5 3-fluorbenzenpropionylklorid eller *p*-klorbenzenpropionylklorid, i nærvær av en egnet base, så som trietylamin, og et egnet reaksjonsinert løsemiddel, så som metylenklorid eller etylendiklorid. Reaksjonen kan passende bli utført ved en temperatur varierende mellom romtemperatur og refluksstemperatur. I et neste trinn (b) blir adduktet oppnådd i trinn (a)
- 10 reagert med fosforylklorid (POCl_3) i nærvær av *N,N*-dimetylformamid (Vilsmeier-Haack formylering fulgt av syklisering). Reaksjonen kan passende bli utført ved en temperatur varierende mellom romtemperatur og refluksstemperatur. I et neste trinn (c-1) blir en spesi-
- fikk R^2 -gruppe, hvor R^2 er f.eks. et C_{1-6} alkyloksy radikal introdusert ved å reagere inter-

mediatforbindelsen oppnådd i trinn (b) med $\text{O-C}_{1-6}\text{alkyl}$ i nærvær av et egnet løsemiddel, så som f.eks. $\text{HO-C}_{1-6}\text{alkyl}$. Intermediatet oppnådd i trinn (b) kan også bli konvertert til et intermediat hvori R^2 er f.eks. et $\text{C}_{1-6}\text{alkyltio}$ radikal ved reaksjon med $\text{S}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ i nærvær av et egnet løsemiddel, så som f.eks. en alkohol, f.eks. etanol, eller en alkohol/vann blanding, valgfritt i nærvær av en egnet base, så som f.eks. KOH , (se trinn (c-2)) fulgt av reaksjon med $\text{C}_{1-6}\text{alkyl-I}$ i nærvær av en egnet base, så som f.eks. K_2CO_3 og et egnet løsemiddel, så som f.eks. 2-propanon (se trinn (d)). Intermediatet oppnådd i trinn (b) kan også bli konvertert til et intermediat hvori R^2 er $-\text{N}(\text{R}^{2a})(\text{alkyl})$ hvori R^{2a} er hydrogen eller alkyl, ved reaksjon med et egnet salt av $\text{NH}(\text{R}^{2a})(\text{alkyl})$ i nærvær av en egnet base, så som f.eks. kaliumkarbonat, og et egnet løsemiddel, så som f.eks. acetonitril (trinn (c-3)). Intermediatet oppnådd i trinn (b) kan også bli konvertert til et intermediat hvori R^2 er $\text{C}_{1-6}\text{alkyloksyC}_{1-6}\text{alkyloksy}$ valgfritt substituert med $\text{C}_{1-6}\text{alkyloksy}$, nevnte R^2 er representert ved R^{2b} , ved reaksjon med $\text{C}_{1-6}\text{alkyloksyC}_{1-6}\text{alkylOH}$ valgfritt substituert med $\text{C}_{1-6}\text{alkyloksy}$, i nærvær av NaH og et egnet løsemiddel, så som f.eks. tetrahydrofuran (trinn (c-4)).

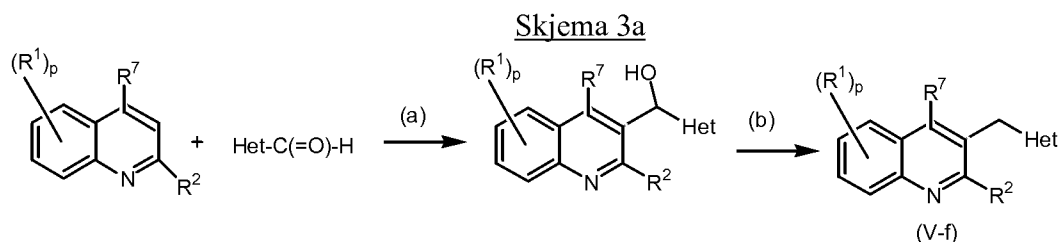
15

Intermediater med formel (V) hvori R^2 og R^7 representerer hydrogen, nevnte intermediater er representert ved formel (V-e), kan bli fremstilt ifølge følgende reaksjonsskjema (3), hvori i et første trinn (a) et substituert indol-2,3-dion blir reagert med et valgfritt substituert 3-fenylpropionaldehyd i nærvær av en egnet base så som natriumhydroksid (Pfitzinger reaksjon), etter hvilken karboksylsyreforbindelsen blir dekarboksylert i et neste trinn (b) ved høy temperatur i nærvær av et egnet reaksjonsinert løsemiddel så som difenyleter.

20

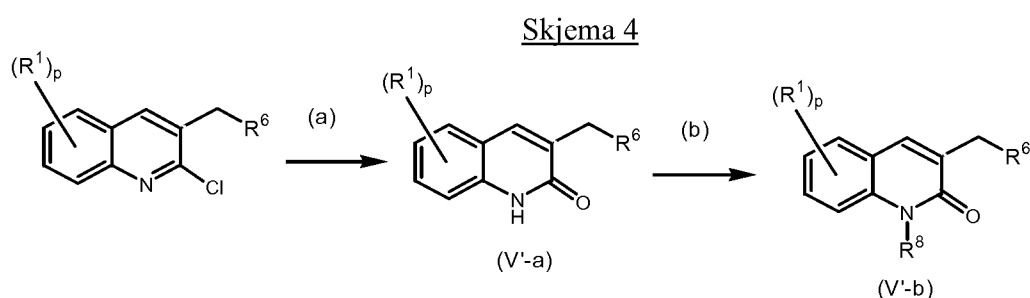


25 Intermediater med formel (V) hvori R^6 representerer Het, nevnte intermediater er representert ved formel (V-f), kan bli fremstilt ifølge følgende reaksjonsskjema 3a.



Reaksjonsskjema (3a) omfatter trinn (a) hvori en egnet kinolinenhet blir reagert med Het-C(=O)-H ved å bruke *n*BuLi i en blanding av en egnet base, så som f.eks. 2,2,6,6-tetrametylpiiperidin, og et egnet løsemiddel, så som f.eks. tetrahydrofuran. Røring kan øke reaksjonshastigheten. Reaksjonen kan passende bli utført ved en temperatur varierende mellom -20 og -70 °C. I et neste trinn (b) blir produktet oppnådd i trinn (a) konvertert til et intermediat med formel (V-f) ved reaksjon med en egnet syre, så som f.eks. trifluorediksyre, og triisopropylsilan, i nærvær av et egnet løsemiddel, så som f.eks. metylenklorid.

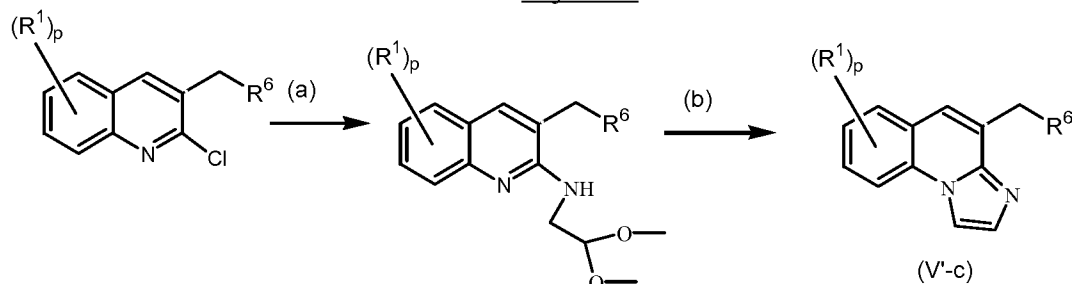
Intermediater med formel (V'), spesielt (V'-a) eller (V'-b), kan bli fremstilt ifølge følgende reaksjonsskjema (4).



Reaksjonsskjema (4) omfatter trinn (a) hvori kinolinenheten blir konvertert i kinolinonenheten ved reaksjon med en egnet syre, så som f.eks. saltsyre. I et neste trinn (b) blir en R^8 substituent introdusert ved å reagere intermediatet oppnådd i trinn (a) med et egnet alkyleringsmiddel, så som f.eks. alkyljodid, f.eks. metyljodid, i nærvær av en egnet base, så som f.eks. NaOH eller benzyltrietylammoniumklorid, et egnet løsemiddel, så som f.eks. tetrahydrofuran.

Intermediater med formel (V') hvori R^8 og R^9 er tatt sammen for å danne radikalet $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$, nevnte intermediater er representert ved formel (V'-c), kan bli fremstilt ifølge følgende reaksjonsskjema (5).

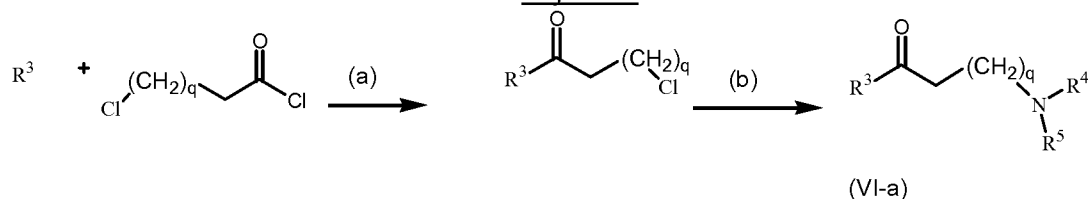
Skjema 5



Reaksjonsskjema (5) omfatter trinn (a) hvori intermedietet blir reagert med $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(OCH}_3)_2$. I et neste trinn (b) blir den fusjonerte imidazolylenheten dannet ved reaksjon med eddiksyre i nærvær av et egnet løsemiddel, så som f.eks. xylen.

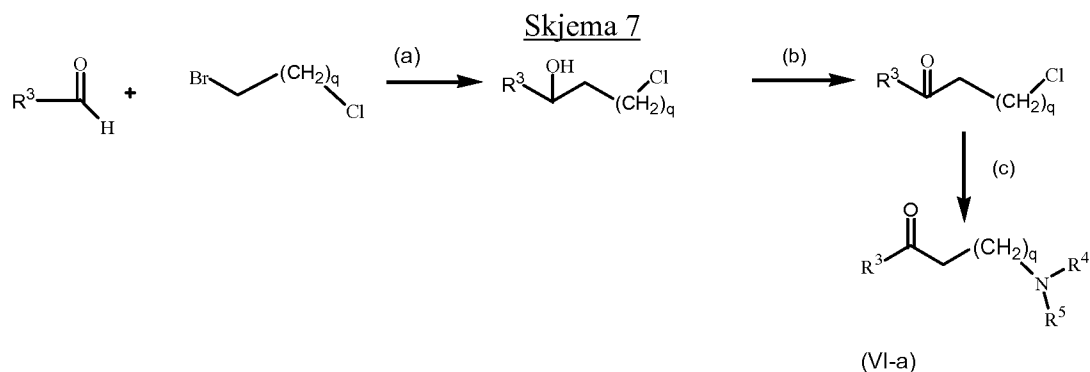
Intermediatene med formel (VI-a) er forbindelser som enten er kommersielt tilgjengelige eller kan bli fremstilt ifølge vanlige reaksjonsprosedyrer generelt kjent i teknikken. For eksempel kan intermediater med formel (VI-a) bli fremstilt ifølge følgende reaksjonsskjema (6):

Skjema 6



Reaksjonsskjema (6) omfatter trinn (a) hvori R^3 , spesielt en passende substituert aryl, mer spesielt en passende substituert fenyl, blir reagert ved Friedel-Craft reaksjon med et egnet acylklorid så som 3-klorpropionylklorid eller 4-klorbutyrylklorid, i nærvær av en egnet Lewis-syre, så som f.eks. AlCl_3 , FeCl_3 , SnCl_4 , TiCl_4 eller ZnCl_2 og et egnet reaksjonsinert løsemiddel, så som metylenklorid eller etylendiklorid. Reaksjonen kan passende bli utført ved en temperatur varierende mellom romtemperatur og reflukstemperatur. I et neste trinn (b) blir en aminogruppe ($-\text{NR}^4\text{R}^5$) introdusert ved å reagere intermedietet oppnådd i trinn (a) med et primært eller sekundært amin (HNR^4R^5).

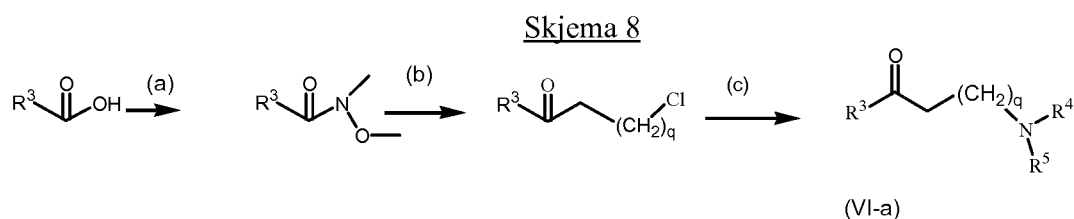
Intermediatene med formel (VI-a) kan også bli fremstilt ifølge følgende reaksjonsskjema (7):



- Reaksjonsskjema (7) omfatter trinn (a) hvori $R^3-C(=O)-H$, f.eks. en passende substituert arylkarboksaldehyd, mer spesielt en passende substituert fenyl eller naftylkarboksaldehyd, blir reagert med en egnet intermediatforbindelse så som f.eks. 1-brom-4-klorbutan, i nær-
- 5 vær av Grignard-reagens og et egnet løsemiddel, så som f.eks. dietyleter eller tetrahydrofuran. Reaksjonen kan passende bli utført ved en lav temperatur f.eks. $5^{\circ}C$. I et neste trinn (b) blir en oksidering utført i nærvær av Jones'reagens i et egnet løsemiddel, så som f.eks. aceton. I et neste trinn (c) blir en aminogruppe ($-NR_4R_5$) introdusert ved å reagere interme-
- 10 diatforbindelsen oppnådd i trinn (b) med et primært eller sekundært amin HNR_4R_5 i nærvær av et egnet løsemiddel, så som f.eks. acetonitril, og en egnet base, så som f.eks. K_2CO_3 .

Alternativt kan intermediater med formel (VI-a) bli fremstilt ifølge følgende reaksjonsskjema (8):

15

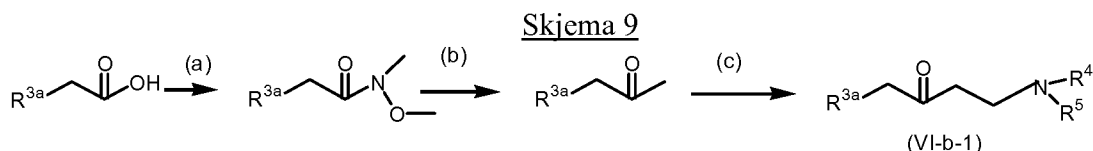


- Reaksjonsskjema (8) omfatter trinn (a) hvori f.eks. en egnet syre blir reagert med $NH(CH_3)(OCH_3)$ i nærvær av 1,1'-karbonyldiimidazol og et egnet løsemiddel, så som
- 20 f.eks. CH_2Cl_2 . I et neste trinn (b) blir produktet oppnådd i trinn (a) reagert med et egnet Grignard-reagens, f.eks. 4-klorbutyl magnesiumbromid, i nærvær av et egnet løsemiddel, så som f.eks. tetrahydrofuran. I et neste trinn (c) blir en aminogruppe ($-NR_4R_5$) introdusert ved å reagere intermediet oppnådd i trinn (b) med et primært eller sekundært amin HNR_4R_5 i nærvær av et egnet løsemiddel, så som f.eks. acetonitril, og en egnet base, så som
- 25 f.eks. K_2CO_3 .

Intermediatene med formel (VI-b) er forbindelser som enten er kommersielt tilgjengelige

eller kan bli fremstilt ifølge vanlige reaksjonsprosedyrer generelt kjent i teknikken. For eksempel kan intermediater med formel (VI-b) hvori q representerer 1, nevnte intermediater er representert ved formel (VI-b-1), bli fremstilt ifølge følgende reaksjonsskjema (9):

5

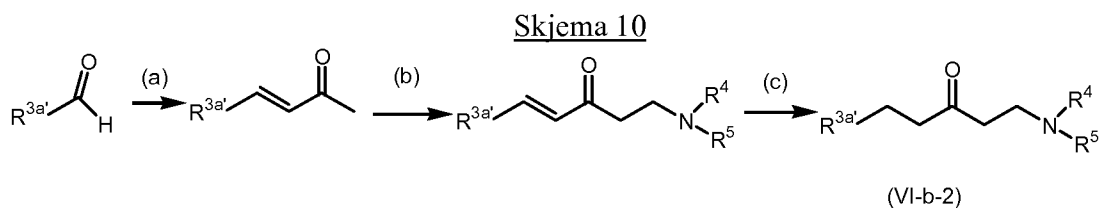


Reaksjonsskjema (9) omfatter trinn (a) hvori f.eks. en egnet syre blir reagert med $\text{NH}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$ i nærvær av 1,1'-karbonyldiimidazol og et egnet løsemiddel, så som f.eks. CH_2Cl_2 . I et neste trinn (b) blir produktet oppnådd i trinn (a) reagert med Grignard-reagens CH_3MgCl i nærvær av et egnet løsemiddel, så som f.eks. tetrahydrofuran. I et neste trinn (c) blir en aminogruppe ($-\text{NR}^4\text{R}^5$) introdusert ved å reagere intermediet oppnådd i trinn (b) med et primært eller sekundært amin HNR^4R^5 i nærvær av $\text{CH}_2(=\text{O})$, en egnet syre, så som f.eks. saltsyre og lignende, og et egnet løsemiddel, så som f.eks. en alkohol, f.eks. etanol.

15

Intermediater med formel (VI-b) hvori $\text{R}^{3a}-\text{CH}_2-$, representerer $\text{R}^{3a'}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (som er mulig for de intermediater med formel (VI-b) hvori R^{3a} representerer alkyl, arylalkyl, aryl-O-alkyl eller aryl-alkyl-O-alkyl og $\text{R}^{3a'}$ er den samme som R^{3a} men med 1 karbonatom mindre i alkylkjeden knyttet til CH_2) og hvori q representerer 1, nevnte intermediater er representert ved formel (VI-b-2), kan bli fremstilt ifølge følgende reaksjonsskjema (10):

20



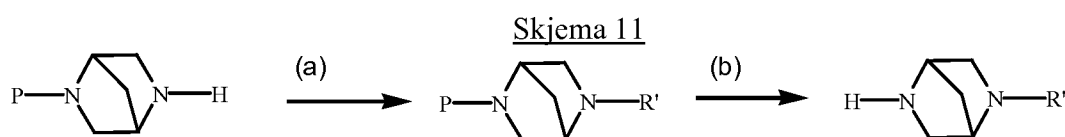
Reaksjonsskjema 10 omfatter trinn (a) hvori et egnet aldehyd blir reagert med aceton i nærvær av en egnet base, så som f.eks. natriumhydroksid. I et neste trinn (b) blir produktet oppnådd i trinn (a) reagert med et primært eller sekundært amin HNR^4R^5 i nærvær av $\text{CH}_2(=\text{O})$, en egnet syre, så som f.eks. saltsyre og lignende, og et egnet løsemiddel, så som f.eks. en alkohol, f.eks. etanol. I et neste trinn (c) blir produktet oppnådd i trinn (b) hydrogenert (H_2) i nærvær av en egnet katalysator, så som f.eks. palladium på kull, og et egnet løsemiddel, så som f.eks. vann og en alkohol, f.eks. etanol.

30

Intermediater med formel (IV) hvori R^3 representerer en halo-substituert fenyl, kan bli konvertert til et intermediat med formel (IV) hvori R^3 representerer fenyl substituert med aryl, ved reaksjon med arylborsyre i nærvær av en egnet base, så som f.eks. kaliumfosfat, en egnet katalysator, så som f.eks. palladiumacetat, og en egnet ligand, så som f.eks. 2-
 5 disykloheksylfosfino-2',6'-dimetoksybifenyl, i et egnet løsemiddel, så som f.eks. toluen.

Intermediater med formel (IV) hvori R^3 representerer en halo-substituert fenyl, kan også bli konvertert til et intermediat med formel (IV) hvori R^3 representerer fenyl substituert med C_{2-6} alkenyl valgfritt substituert med fenyl, ved reaksjon med en egnet C_{2-6} alken, så som
 10 f.eks. styren, i nærvær av en egnet base, så som f.eks. trietylamin, en egnet katalysator, så som f.eks. palladiumacetat, og en egnet ligand, så som f.eks. tri-*o*-tolylfosfin, i et egnet løsemiddel, så som f.eks. DMF.

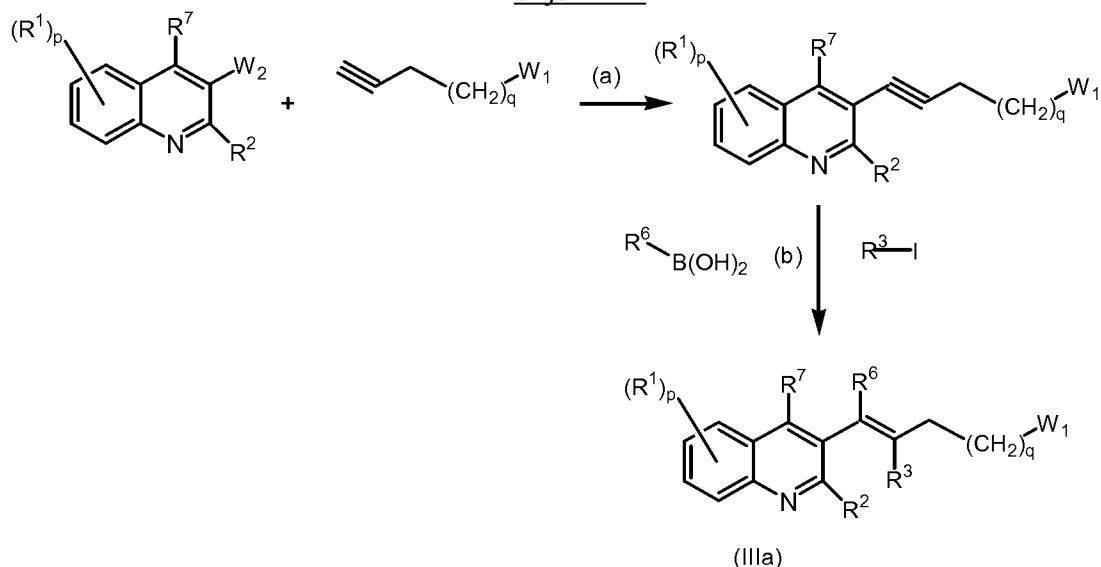
For reaksjonsskjemaene over representerer det egnede aminet HNR^4R^5 substituert 2,5-diazabisyklo[2.2.1]heptyl, nevnte amin kan bli fremstilt ifølge følgende reaksjonsskjema
 15 (11):



20 Reaksjonsskjema (11) omfatter trinnet å reagere en passende beskyttet 2,5-diazabisyklo[2.2.1]heptyl hvori P representerer f.eks. *tert*-butyloksykarbonyl, med et egnet reagens med formel W-R' hvori W representerer en egnet utgående gruppe, så som f.eks. halo, f.eks. brom og lignende, og hvori R' representerer substituenten som skal introduseres, i nærvær av en egnet base, så som f.eks. K_2CO_3 , $NaHCO_3$ eller trietylamin, et eg-
 25 net faseoverføringsreagens, så som f.eks. tetra-*n*-butylammoniumklorid, et egnet løsemiddel, så som f.eks. acetonitril, og valgfritt KI for å øke hastigheten på reaksjonen. I et neste trinn (b) blir beskyttelsesgruppen fjernet ved reaksjon med en egnet syre, så som f.eks. trifluoreddiksyre i nærvær av et egnet løsemiddel, så som f.eks. metylenklorid.

30 Intermediater med formel (III-a) kan bli fremstilt ifølge følgende reaksjonsskjema (12):

Skjema 12

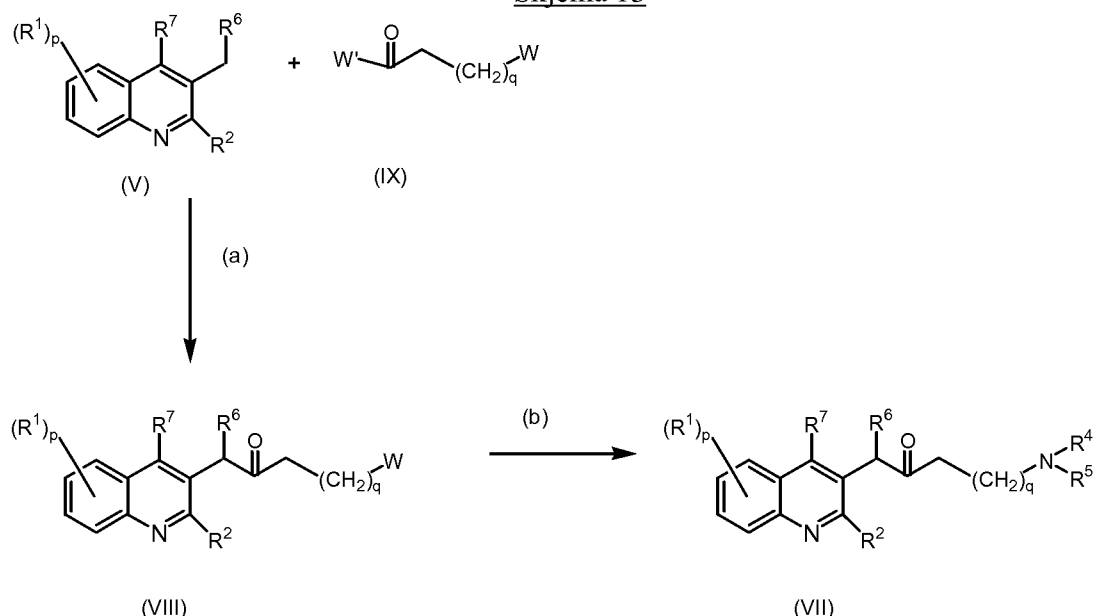


- Reaksjonsskjema (12) omfatter trinn (a) hvori et egnet kinolinderivat, hvori W_2 representerer en egnet utgående gruppe, så som f.eks. halo, f.eks. brom, blir reagert med et passende alkynderivat hvori W_1 representerer en egnet utgående gruppe, så som f.eks. halo, f.eks. klor, i nærvær av en egnet katalysator, så som f.eks. $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$, en egnet ligand, så som f.eks. X-PHOS, en egnet base, så som f.eks. Cs_2CO_3 , og et egnet løsemiddel, så som f.eks. *N,N*-dimetylformamid. I et neste trinn (b) blir produktet oppnådd i trinn (a) reagert med $R^6-B(OH)_2$ og R^3-I i nærvær av en egnet katalysator, så som f.eks. $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$, en egnet base, så som f.eks. KHCO_3 , og et egnet løsemiddel, så som f.eks. 1-metyl-2-pyrrolidinon og vann.

Den samme reaksjonsprosedyren kan bli anvendt for å syntetisere forbindelser med formel (IIIb).

- Intermediater med formel (VII) kan bli fremstilt ifølge reaksjonsskjema 13.

Skjema 13



I reaksjonsskjema 13 blir i trinn (a) et intermediat med formel (V) reagert med et interme-
 diat med formel (IX) hvori W' representerer en egnet utgående gruppe, så som f.eks. *1H*-
 5 benzotriazol, og W representerer en egnet utgående gruppe, så som f.eks. halo, f.eks. klor, i
 nærvær av $nBuLi$, en egnet base, så som f.eks. *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin, og et egnet
 løsemiddel, så som f.eks. tetrahydrofuran. Reaksjonen kan passende bli utført ved en tem-
 peratur varierende mellom -20 og -70 °C. I et neste trinn (b) blir det resulterende interme-
 diatet med formel (VIII) reagert med et primært eller sekundært amin HNR^4R^5 i nærvær av
 10 en egnet base, så som f.eks. kaliumkarbonat, og et egnet løsemiddel, så som f.eks. aceto-
 nitril.

Følgende eksempler illustrerer den foreliggende oppfinnelsen.

EKSPERIMENTELL DEL

15 For noen forbindelser eller intermediater ble den absolutte stereokjemiske konfigurasjonen
 til det/de stereogene karbonatom(ene) deri eller konfigurasjonen ved dobbeltbindingen ikke
 bestemt eksperimentelt. I de tilfeller blir den stereokjemisk isomere formen som ble isolert
 først betegnet som "A" og den andre som "B", uten videre referanse til den faktiske stereo-
 kjemiske konfigurasjonen. Imidlertid kan nevnte isomere former "A" og "B" bli utvetydig
 20 karakterisert av en fagmann ved å bruke metoder kjent i teknikken så som, f.eks., Røntgen-
 diffraksjon eller NMR. Det er ansett å være innenfor kunnskapen til fagmannen å

gjenkjenne den mest passende fremgangsmåten for å bestemme den faktiske stereokjemiske konfigurasjonen.

- I tilfelle “A” og “B” er stereoisomerblandinger, spesielt blandinger av enantiomere, kan de bli videre separert hvorved de respektive første fraksjonene blir betegnet “A1” henholdsvis “B1” og den andre som “A2” henholdsvis “B2”, uten videre referanse til den faktiske stereokjemiske konfigurasjonen. Imidlertid kan nevnte “A1”, “A2” og “B1”, “B2” isomere former, spesielt nevnte “A1”, “A2” og “B1”, “B2” enantiomere former bli utvetydig karakterisert av en fagmann ved å bruke metoder kjent i teknikken så som, f.eks., Røntgendiffraksjon.
- 10 For eksempel blir et intermediat med formel (II-a), (II-b), (II-c) eller (II-d) indikert som en spesifikk diastereoisomer (hovedsaklig fri for den/de andre diastereoisomeren(e)). I tilfelle nevnte intermediat med formel (II-a), (II-b), (II-c) eller (II-d) har to kirale sentre betyr dette at intermediet er en blanding, spesielt en rasemisk blanding av (R,S) og (S,R) enantiomere eller en rasemisk blanding av (R,R) og (S,S) enantiomere. I det følgende er
- 15 blandingene av 2 enantiomere indikert som diastereoisomer A eller B. Hvorvidt blandingen er indikert som A eller B er avhengig av om den er isolert først i synteseprotokollen (dvs. A) eller som nummer to (dvs. B). Når nevnte intermediat er indikert som en spesifikk enantiomer (hovedsaklig fri for de andre enantiomere), betyr dette at intermediet er (R,S), (S,R), (R,R) eller (S,S) enantiomeren. I det følgende er nevnte spesielle enantiomere indikert som A1, A2, B1 eller B2. Hvorvidt enantiomeren er indikert som A1, A2, B1 eller B2 er avhengig av om den er isolert først eller som nummer to (1 eller 2) i synteseprotokollen og om den er separert fra A (A1, A2) eller B (B1, B2) diastereoisomeren.
- 20 I noen tilfeller, når et intermediat, indikert som en spesifikk diastereoisomer eller enantiomer, blir konvertert til et annet intermediat, kan den siste arve betegnelsen for diastereoisomer (A eller B) eller enantiomer (A1, A2, B1, B2) fra den forrige. Når dette er aktuelt gjelder dette også for sluttforbindelsen.
- 25

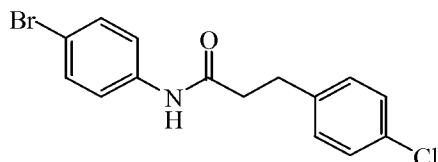
- I det følgende er “DMF” definert som *N,N*-dimetylformamid, ”THF” er definert som tetrahydrofuran, “DIPE” er definert som diisopropyleter, “DCM” er definert som diklormetan,
- 30 “PPA” er definert som polyfosforsyre.

Eksperimentell del

A. Fremstilling av intermediatforbindelsene

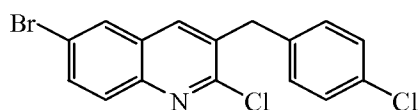
Eksempel A1

a. Fremstilling av intermediat 1



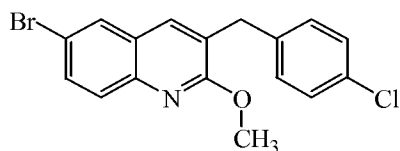
- 5 4-klorbenzenpropanoylchlorid (0,466 mol) ble tilsatt sakte ved 5°C til en løsning av 4-brombenzenamin (0,388 mol) i Et₃N (70 ml) og CH₂Cl₂ (700 ml). Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 1 time. H₂O ble tilsatt. Presipitatet ble filtrert fra, vasket med H₂O og tørket. Residuet ble rekrystallisert fra dietyler. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 110 g av **intermediat 1** (83 %) (sm.p. 194°C).

b. Fremstilling av intermediat 2



- 10 POCl₃ (192,6 ml) ble tilsatt sakte ved 5°C to DMF (35,4 ml). **Intermediat 1** (fremstilt ifølge A1.a) (0,296 mol) ble tilsatt. Blandingen ble rørt ved 80°C i 12 timer, helt ut sakte på is og ekstrahert med CH₂Cl₂. Den organiske fasen ble separert, tørket (MgSO₄), filtrert og løsemidlet ble dampet av. Produktet ble anvendt uten ytterligere opprensing. Utbytte: 150 g av **intermediat 2**.

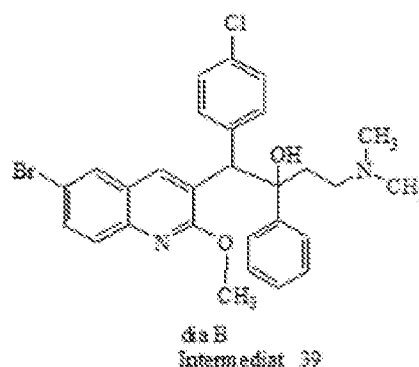
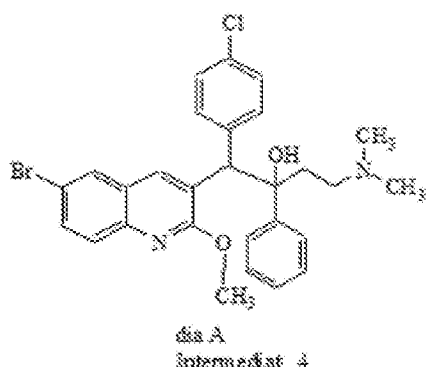
c. Fremstilling av intermediat 3



- 15 En blanding av **intermediat 2** (fremstilt ifølge A1.b) (0,409 mol) i CH₃ONa (300 ml) og CH₃OH (300 ml) ble rørt og refluksert i 15 timer. Blandingen ble helt ut på is og ekstrahert med CH₂Cl₂. Den organiske fasen ble separert, tørket (MgSO₄), filtrert og løsemidlet ble dampet av. Residuet (150 g) ble renset ved kolonne-kromatografi på silikagel (eluent:

sykloheksan/CH₂Cl₂ 90/10; 35-70 µm). De rene fraksjonene ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Residuet ble krystallisert fra dietyler. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 27 g av **intermediat 3** (18 %) (sm.p. 100°C).

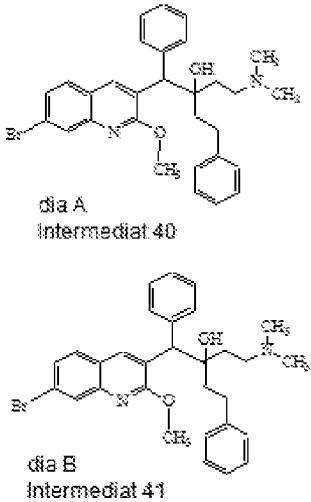
d. Fremstilling av intermediat 4 og 39



*n*BuLi 1.6M (0,061 mol) ble tilsatt sakte ved –20°C til en løsning av *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin (0,061 mol) i THF (85 ml). Blandingen ble rørt ved –20°C i 30 minutter og deretter avkjølt til –70°C. En løsning av **intermediat 3** (fremstilt ifølge A1.c) (0,055 mol) i THF (200 ml) ble tilsatt sakte. Blandingen ble rørt ved –70°C i 30 minutter. En løsning av 3-(dimetylamino)-1-fenyl-1-propanon (0,066 mol) i THF (120 ml) ble tilsatt. Blandingen ble rørt ved –70°C i 1 time, deretter hydrolysert ved –30°C med is-vann og ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble separert, tørket (MgSO₄), filtrert og løsemidlet ble dampet av.

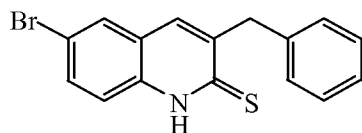
Residuet (31 g) ble rensert ved kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 99,5/0,5/0,05; 20-40 µm). Tre rene fraksjoner ble samlet og deres løsemidler ble dampet av. Utbytte: 6.5 g av fraksjon 1, 2,4 g av fraksjon 2 og 2,4 g av fraksjon 3. Fraksjon 1 og fraksjon 2 (fraksjon 3 er blanding) ble krystallisert fra dietyler. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 5,19 g av **intermediat 4** (diastereoisomer A) (17 %) og 1,8 g **intermediat 39** (diastereoisomer B) (6 %).

De følgende intermediater ble fremstilt ifølge den tidligere prosedyren og ble renset som indikert.

Intermediat 40 og 41	Residuet (4,7 g) ble renset ved kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 92/8/0,2; 15-40 µm). To fraksjoner ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 0,45 g av fraksjon 1 og 0,4 g av fraksjon 2. Fraksjon 1 og fraksjon 2 ble krystallisert fra DIPE. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 0,367 g av intermediat 40 (diastereoisomer A) (sm.p. 160°C) og 0,298 g av intermediat 41 (diastereoisomer B) (sm.p. 194°C).	
---------------------------------	--	---

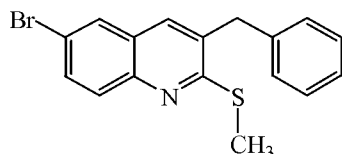
Eksempel A2

a. Fremstilling av intermediat 5



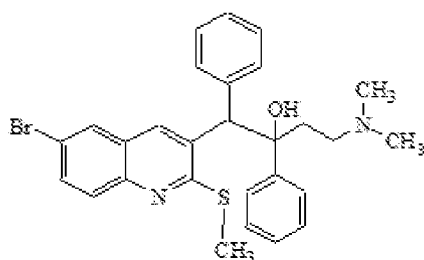
- 5 En blanding av 6-brom-2-klor-3-(fenylmetyl)-kinolin (fremstilt ifølge læren i WO2005/070924 av hvilken innoldet er inkorporert heri ved referanse) (0,045 mol) og tiourea (0,05 mol) i etanol (150 ml) ble rørt og refluxert i 8 timer og deretter brakt til romtemperatur. En løsning av KOH (0,068 mol) i H₂O (15 ml) ble tilsatt. Blandingen ble rørt og refluxert i 1 time og helt ut på is. Presipitatet ble filtrert fra, vasket med H₂O og tørket.
- 10 Utbytte: 11 g av **intermediat 5** (74 %).

b. Fremstilling av intermediat 6

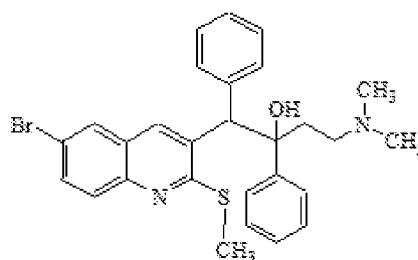


CH₃I (0,037 mol) ble tilsatt sakte ved romtemperatur til en blanding av **intermediat 5** (fremstilt ifølge A2.a) (0,033 mol) og K₂CO₃ (0,037 mol) i 2-propanon (150 ml). Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 8 timer, helt ut i H₂O og ekstrahert med CH₂Cl₂. Den organiske fasen ble separert, tørket (MgSO₄), filtrert og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 11,2 g av en første fraksjon (97 %). En del av denne fraksjonen (2 g) ble krystallisert fra dietyleter. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 1,45 g av **intermediat 6** (70 %) (sm.p. 88°C).

c. Fremstilling av intermediat 7 og 8



A
Intermediat 7



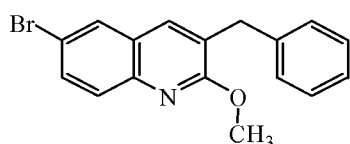
B
Intermediat 8

*n*BuLi 1.6M i heksan (0,027 mol) ble tilsatt sakte ved –20°C til en løsning av *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin (0,027 mol) i THF (40 ml). Blandingen ble igjen avkjølt til –70°C. En løsning av intermediat 6 (0,024 mol) i THF (100 ml) ble tilsatt sakte. Blandingen ble rørt ved –70°C i 30 minutter. En løsning av 3-(dimetylamino)-1-fenyl-1-propanon (0,029 mol) i THF (60 ml) ble tilsatt sakte. Blandingen ble rørt ved –70°C i 2 timer, hydrolysert ved –20°C med is-vann og ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble separert, tørket (MgSO₄), filtrert og løsemidlet ble dampet av. Residuet (13,2 g) ble renset ved kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 99,25/0,75/0,1; 20–45 μm). To rene fraksjoner ble samlet og deres løsemidler ble dampet av. Fraksjon 1 ble krystallisert fra dietyleter. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 1 g av **intermediat 7** (8 %) (sm.p. 208°C). Fraksjon 2 ble krystallisert fra dietyleter og

DIPE. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 1,75 g av **intermediat 8** (13 %) (sm.p. 196°C).

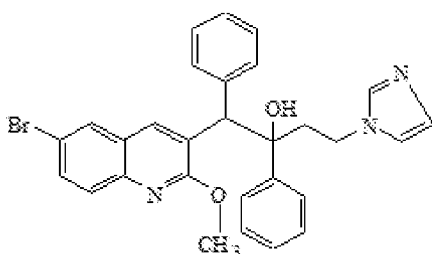
Eksempel A3

a. Fremstilling av intermediat 9

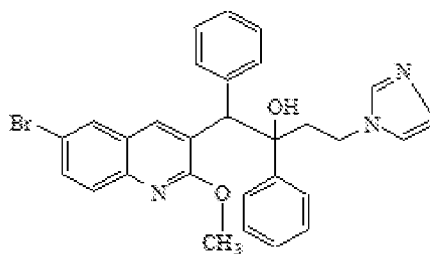


- En blanding av 6-brom-2-klor-3-(fenylmetyl)-kinolin (fremstilt ifølge læren i WO2005/070924 av hvilken innholdet er inkorporert heri ved referanse) (0,233 mol) i CH_3ONa 30% i CH_3OH (222,32 ml) og CH_3OH (776 ml) ble rørt og refluksert over natten, deretter helt ut på is og ekstrahert med CH_2Cl_2 . Den organiske fasen ble separert, tørket (MgSO_4), filtrert og løsemidlet ble dampet av. Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel (eluent: CH_2Cl_2 /sykloheksan 20/80 og deretter 100/0; 20-45 μm). De rene fraksjonene ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 25 g av **intermediat 9** (33 %).

b1. Fremstilling av intermediat 10 og 11



dia A
Intermediat 10

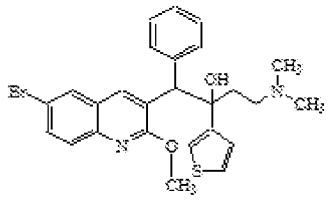
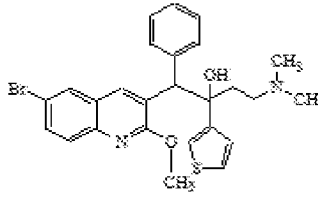
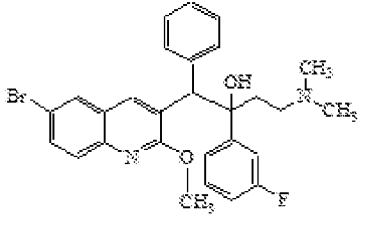
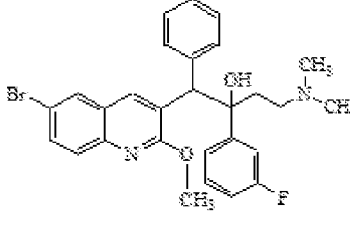


dia B
Intermediat 11

- $n\text{BuLi}$ 1.6 M i heksan (0,04 mol) ble tilsatt sakte ved -20°C til en løsning av *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin (0,04 mol) i THF (60 ml). Blandingen ble rørt ved -20°C i 15 minutter og deretter avkjølt til -60°C . En løsning av **intermediat 9** (fremstilt ifølge A3.a) (0,037 mol) i THF (120 ml) ble tilsatt sakte. Blandingen ble rørt ved -60°C i 30 minutter. En løsning av 3-(*1H*-imidazol-1-yl)-1-fenyl-1-propanon (0,044 mol) i THF (90 ml) ble tilsatt. Blandingen ble rørt ved -60°C i 1 time, deretter hydrolysert ved -30°C med is-vann og ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble separert, tørket (MgSO_4), filtrert og løsemidlet ble dampet av.

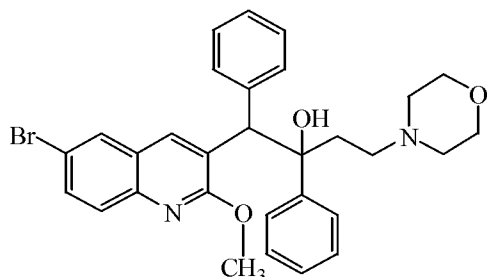
Residuet (31 g) ble renset ved kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1; 20-45 μm). To rene fraksjoner ble samlet og deres løsemidler ble dampet av. Utbytte: 1,2 g av fraksjon 1 og 1,9 g av fraksjon 2. Fraksjon 1 ble krystallisert fra dietyleter. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 1,05 g av **intermediat 10** (6 %) (sm.p. 216°C). Fraksjon 2 ble krystallisert fra 2-propanon og dietyleter. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 1,64 g av **intermediat 11** (8,5 %) (sm.p. 230°C).

De følgende intermediater ble fremstilt ifølge den tidligere prosedyren og ble renset som indikert.

Intermediat 42 og 43	Residuet (20 g) ble renset ved kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1; 15-40 μm). To rene fraksjoner ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 1,7 g av fraksjon 1 og 3,8 g av fraksjon 2. Fraksjon 1 ble krystallisert fra DIPE. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 1,1 g av intermediat 42 (6 %). Fraksjon 2 ble krystallisert fra dietyleter. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 2,2 g av intermediat 43 (12 %).	 dia A Intermediat 42  dia B Intermediat 43
Intermediat 44 og 45	Residuet (20 g) ble renset ved kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99,5/0,5/0,1; 15-40 μm). Tre rene fraksjoner ble samlet og deres løsemiddel ble dampet av. Utbytte: 2,8 g av fraksjon 1, 3,4 g av fraksjon 2 og 2,7 g av fraksjon 3. Fraksjon 1 og fraksjon 2 ble krystallisert fra DIPE. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 1,45 g av intermediat 44 (7 %) og 1,55 g av intermediat 45 (8 %).	 dia A Intermediat 44  dia B Intermediat 45

--	--	--

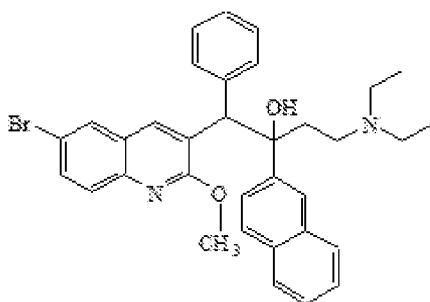
b2. Fremstilling av intermediat 12



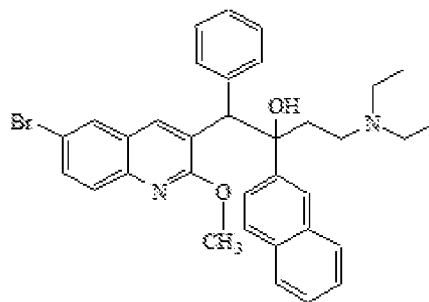
dia A+ dia B: 60/40

*n*BuLi 1.6 M (0,007 mol) i heksan ble tilsatt dråpevis ved -20°C til en løsning av *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin (0,0069 mol) i THF (10 ml) under N_2 -strøm. Blandingen ble rørt ved 80°C i 20 minutter, deretter avkjølt til -70°C . En løsning av **intermediat 9** (fremstilt ifølge A3.a) (0,006 mol) i THF (10 ml) ble tilsatt. Blandingen ble rørt ved -70°C i 2 timer. En løsning av 3-(4-morfolinyl)-1-fenyl-1-propanon (0,0091 mol) i THF (10 ml) ble tilsatt. Blandingen ble rørt ved -70°C i 2 timer, deretter brakt til -30°C , helt ut i H_2O ved 0°C og ekstrahert med CH_2Cl_2 . Den organiske fasen ble separert, tørket (MgSO_4), filtrert og løsemidlet ble dampet av. Residuet (4.1 g) ble rensert ved kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: CH_2Cl_2 100; 15-40 μm). De rene fraksjonene ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 0,9 g av **intermediat 12** (27 %).

b3. Fremstilling av intermediat 17 og 18



dia A
Intermediat 17



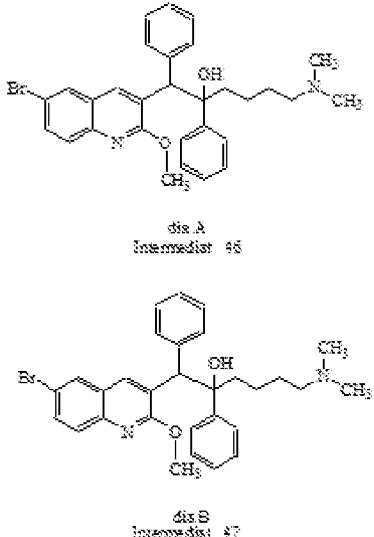
dia B
Intermediat 18

*n*BuLi 1.6 M (0,008 mol) i heksan ble tilsatt dråpevis ved -20°C til en løsning av *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin (0,008 mol) i THF (16 ml) under N_2 -strøm. Blandingen ble rørt

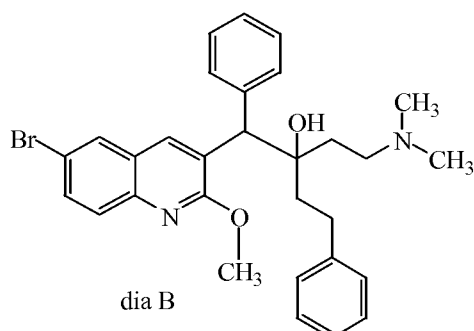
ved -20°C i 20 minutter, deretter avkjølt til -70°C . En løsning av **intermediat 9** (fremstilt ifølge A3.a) (0,0067 mol) i THF (25 ml) ble tilsatt. Blandingen ble rørt i 1 time og 30 minutter. En løsning av 3-(diethylamino)-1-(2-naftalenyl)-1-propanon (0,008 mol) i THF (25 ml) ble tilsatt. Blandingen ble rørt ved -70°C i 3 timer, deretter helt ut på is ved -30°C og ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble separert, tørket (MgSO_4), filtrert og løsemidlet ble dampet av.

Residuet ble renset ved kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1; 15-40 μm). To fraksjoner ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 1,8 g av fraksjon 1 og 0,5 g av fraksjon 2. Begge fraksjonene ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel (eluent: sykloheksan/EtOAc 70/30; 15-40 μm). To fraksjoner ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 0,47 g av fraksjon A og 0,43 g av fraksjon B. Begge fraksjonene ble krystallisert fra DIPE/dietyler. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 0,32 g **intermediat 17** (8,2 %) (sm.p.: 134°C) og 0,23 g av **intermediat 18** (5 %) (sm.p.: 184°C).

De følgende intermediater ble fremstilt ifølge den tidligere prosedyren og ble renset som indikert.

Intermediat 46 og 47	Residuet (6 g) ble renset ved kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 94/6/0,2; 15-40 μm). To fraksjoner ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 1,25 g av intermediat 46 (26 %) og 0,9 g av intermediat 47 (19 %).	 dis A Intermediat 46 dis B Intermediat 47
-----------------------------	--	---

b4. Fremstilling av intermediat 19



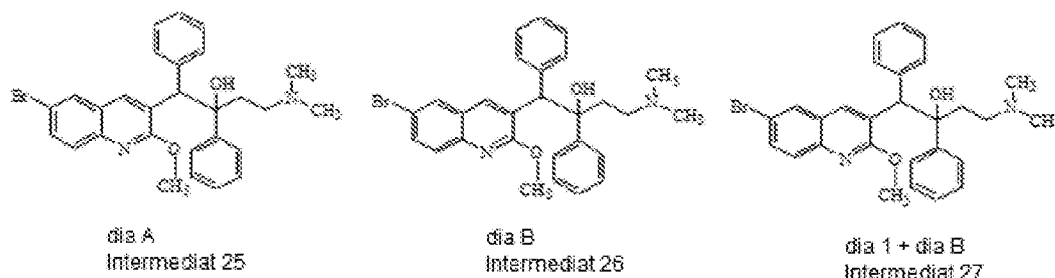
*n*BuLi 1.6 M (0,01 mol) i heksan ble tilsatt dråpevis ved -20°C til en løsning av *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin (0,01 mol) i THF (15 ml) under N_2 -strøm. Blandingen ble rørt ved -20°C i 15 minutter, deretter avkjølt til -70°C . En løsning av **intermediat 9** (fremstilt ifølge A3.a) (0,0009 mol) i THF (30 ml) ble tilsatt dråpevis. Blandingen ble rørt ved -70°C i 30 minutter. En løsning av 1-(dimetylamino)-5-fenyl-3-pentanon (0,0128 mol) i THF (15 ml) ble tilsatt. Blandingen ble rørt ved -70°C i 2 timer, helt ut ved -30°C på is og ekstrahert med CH_2Cl_2 . Den organiske fasen ble separert, tørket (MgSO_4), filtrert, og løsemidlet ble dampet av.

Residuet (5,5 g) ble renset ved kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40 μm). Tre fraksjoner ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 0,8 g av fraksjon 1, 0,65 g av fraksjon 2 og 0,216 g av fraksjon 3. Fraksjon 3 ble krystallisert fra petroleumeter. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 0,136 g av **intermediat 19** (5 %).

De følgende intermedier ble fremstilt ifølge den tidligere prosedyren:

Intermediat 48	Residuet (350 g) ble renset ved kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{PrOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99,5/0,5/0,2; 20-45 μm). Tre fraksjoner ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 133 g av utgangsstoff A, 20,1 g av fraksjon B (dia B) og 33 g av fraksjon C (dia B). Fraksjon C ble krystallisert fra DIPE. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 25 g av intermediat 48 (B1).	(2',3') Intermediate 48 (B1)
----------------	---	---

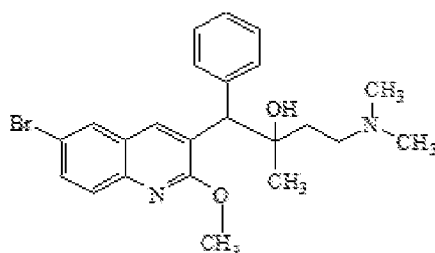
b5. Fremstilling av intermediat 25, 26 og 27



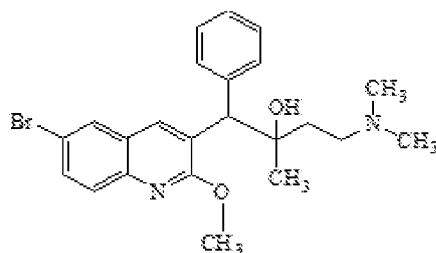
*n*BuLi 1,6 M (0,0686 mol) i heksan ble tilsatt dråpevis ved -78°C under N_2 -strøm til en løsning av *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin (0,0686 mol) i THF (70 ml), og blandingen ble tillatt å varme opp til 0°C . **Intermediat 9** (fremstilt ifølge A3.a) (0,624 mol) i THF (205 ml) ble tilsatt dråpevis ved -78°C og blandingen ble rørt ved -78°C i 1 time. 3-

- 5 (Dimetylamino)-1-fenyl-1-propanon (0,0748 mol) i THF (133 ml) ble tilsatt, blandingen ble rørt ved -78°C i en time og deretter tillatt å varme opp til 0°C . Blandingen ble helt ut i en mettet NH_4Cl -løsning, og ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble separert, tørket (MgSO_4), filtrert, og løsemidlet ble dampet av. Residuet ble rensert ved kolonnekromatografi på silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1; 15-40 μm). To rene
- 10 fraksjoner ble samlet og deres løsemidler ble dampet av. Fraksjon 1 (3,56 g) ble krystallisert fra 2-propanon og dietyler. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 1,14 g av **intermediat 25** (4 %). Fraksjon 2 (7,67 g) ble krystallisert fra 2-propanon og dietyler. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 2,65 g av **intermediat 26** (8 %). Moderluten til fraksjon 1 og 2 ble kombinert og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 4,53 g av **interme-**
- 15 **diat 27**.

b6. Fremstilling av intermediat 28 og 29



dia A
Intermediat 28

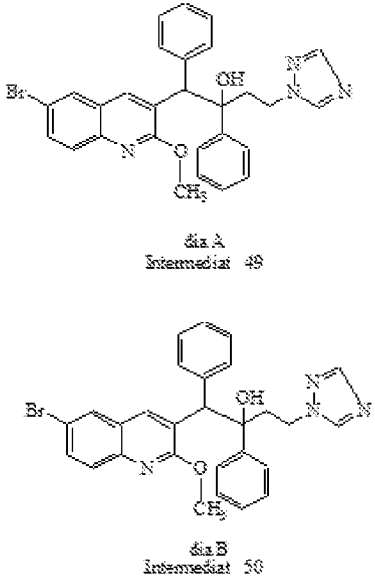
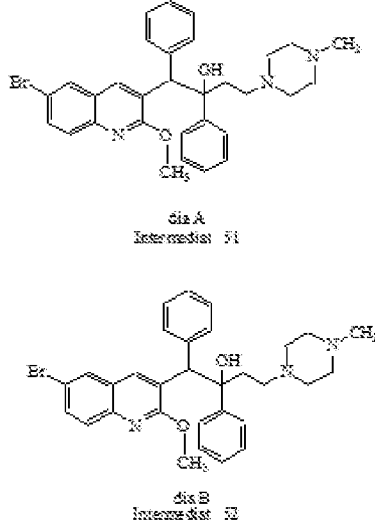


dia B
Intermediat 29

*n*BuLi 1,6 M (0,04 mol) i heksan ble tilsatt dråpevis ved -78°C under N_2 -strøm til en løsning av *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin (0,04 mol) i THF (70 ml). Blandingen ble brakt til 0°C og deretter avkjølt igjen til -78°C . En løsning av **intermediat 9** (fremstilt ifølge A3.a) (0,0365 mol) i THF (70 ml) ble tilsatt dråpevis. Blandingen ble rørt ved -78°C i 1 time.

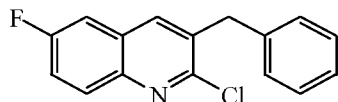
- 5 En løsning av 4-(dimetylamino)-2-butanon (0,0438 mol) i THF (70 ml) ble tilsatt. Blandingen ble rørt ved -78°C i 1 time, brakt til -30°C , helt ut på is og ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble separert, tørket (MgSO_4), filtrert og løsemidlet ble dampet av. Residuet (17 g) ble renset ved kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,2; 15-40 μm). To rene fraksjoner ble samlet og deres løsemidler ble dampet av.
- 10 Residuet ble krystallisert fra dietyler. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 1,2 g av **intermediat 28** (9,2 %) og 1 g av **intermediat 29** (7,4 %).

De følgende intermediater ble fremstilt ifølge den tidligere prosedyren og ble renset som indikert.

Intermediat 49 og 50	Residuet (23 g) ble renset ved kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 99/1/0,1). To rene fraksjoner ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 2,5 g av fraksjon 1 og 2 g av fraksjon 2. Fraksjon 1 ble krystallisert fra DIPE. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 1,93 g av intermediat 49 (13 %) (sm.p. 180°C). Fraksjon 2 ble krystallisert fra EtOAc. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 1,23 g av intermediat 50 (10,6 %) (sm.p. 142°C).	 dia A Intermediat 49 dia B Intermediat 50
Intermediat 51 og 52	Residuet (20,8 g) ble renset ved kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 99/1/0,1). To rene fraksjoner ble samlet og deres løsemidler ble dampet av. Fraksjon 1 ble krystallisert fra DIPE. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 1,21 g av intermediat 51 (7,3 %) (sm.p. 150°C). Fraksjon 2 ble krystallisert fra EtOAc. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 4,13 g av intermediat 52 (34 %) (sm.p. 230°C).	 dia A Intermediat 51 dia B Intermediat 52

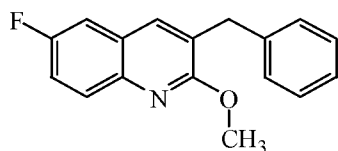
Eksempel A4

a. Fremstilling av intermediat 13



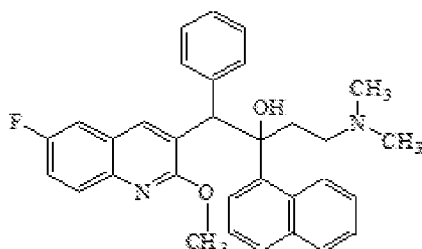
- POCl₃ (3,453 mol) ble tilsatt sakte ved 5°C til DMF (120 ml). Etter komplett tilsetning ble 4'-fluor-hydrocinnamanilid (0,492 mol) tilsatt. Blandingen ble rørt ved 80°C over natten, deretter brakt til romtemperatur og helt ut på is. EtOAc ble tilsatt. Blandingen ble rørt i 1
- 5 time mens is ble tilsatt og deretter ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble separert, vasket to ganger med H₂O, tørket (MgSO₄), filtrert og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 80,2 g av **intermediat 13** (60 %).

b. Fremstilling av intermediat 14

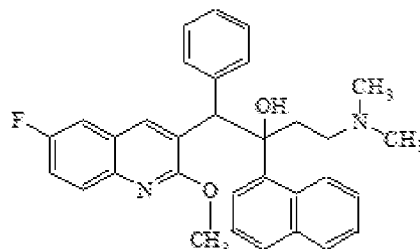


- En blanding av **intermediat 13** (fremstilt ifølge A4.a) (0,295 mol) i CH₃ONa 30 % i
- 10 CH₃OH (250 ml) og CH₃OH (250 ml) ble rørt ved 80°C over natten. Blandingen ble brakt til romtemperatur, helt ut på is og ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble separert, vasket med H₂O, tørket (MgSO₄), filtrert og løsemidlet ble dampet av. Residuet (57 g) ble rensert ved kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: CH₂Cl₂/sykloheksan 20/80; 20-45 μm). De rene fraksjonene ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 27 g av **inter-**
- 15 **mediat 14** (34 %).

c. Fremstilling av intermediat 15 og 16



dia A
Intermediat 15

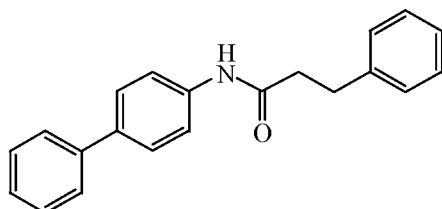


dia B
Intermediat 16

nBuLi 1,6 M (0,067 mol) i heksan ble tilsatt dråpevis ved -30°C under N_2 -strøm til en løsning av *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin (0,067 mol) i THF (150 ml). Blandingen ble rørt ved -20°C i 30 minutter og deretter avkjølt til -70°C . En løsning av **intermediat 14** (fremstilt ifølge A4.b) (0,044 mol) i THF (50 ml) ble tilsatt dråpevis. Blandingen ble rørt ved -70°C i 45 minutter. En løsning av 3-(dimetylamino)-1-fenyl-1-propanon (0,053 mol) i THF (50 ml) ble tilsatt dråpevis. Blandingen ble rørt ved -60°C i 2 timer, hydrolysert med is-vann og ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble separert, tørket (MgSO_4), filtrert og løsemidlet ble dampet av. Residuet (22 g) ble renset ved kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99,25/0,75/0,1; 15-40 μm). Tre rene fraksjoner ble samlet og deres løsemidler ble dampet av. Utbytte: 4 g av fraksjon 1, 3 g av fraksjon 2 og 1,3 g av fraksjon 3. Fraksjon 1 ble krystallisert fra EtOAc og dietyler. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 2,9 g av **intermediat 15** (14,8 %). Fraksjon 2 ble krystallisert fra EtOAc og dietyler. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 1,5 g av **intermediat 16** (7,7 %).

Eksempel A5

a. Fremstilling av intermediat 20

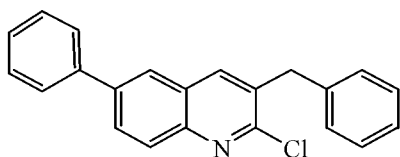


Benzenpropanoylchlorid (0,53 mol) ble tilsatt sakte ved 5°C under N_2 -strøm til en løsning av [1,1'-bifeny]-4-amin (0,443 mol) og Et_3N (0,719 mol) i CH_2Cl_2 (750 ml). Etter komplett

tilsetning ble blandingen rørt ved 5°C i 1 time, ved romtemperatur i 2 timer og helt ut i HCl 3N og is. CH₂Cl₂ ble tilsatt. Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 30 minutter og ekstrahert med CH₂Cl₂. Den organiske fasen ble separert, vasket med H₂O, tørket (MgSO₄), filtrert og løsemidlet ble dampet av. Residuet ble tatt opp i dietyleter, filtrert ifra og tørket.

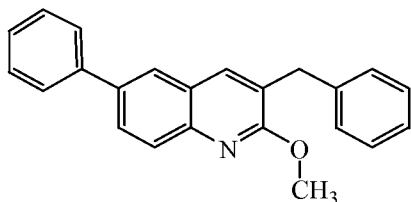
5 Utbytte: 112 g av **intermediat 20** (84 %).

b. Fremstilling av intermediat 21



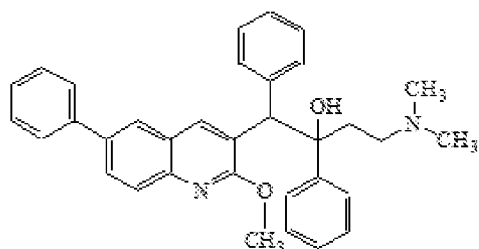
POCl₃ (2.24 mol) ble tilsatt dråpevis ved 5°C to DMF (76.8 ml). **Intermediat 20** (fremstilt ifølge A5.a) (0,32 mol) ble tilsatt. Blandingen ble rørt ved 80°C over natten, deretter helt ut på is, rørt i 30 minutter og ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble separert, tørket (MgSO₄), filtrert og løsemidlet ble dampet av. Residuet (136 g) ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel (eluent: CH₂Cl₂/sykloheksan 70/30; 20-45 µm). De ønskede fraksjonene ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 26 g av **intermediat 21** (84 %).

c. Fremstilling av intermediat 22

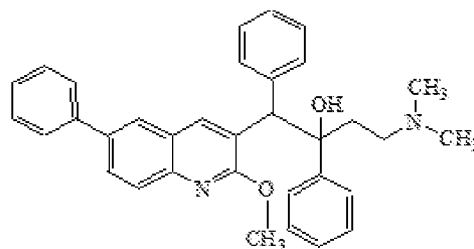


15 En blanding av **intermediat 21** (fremstilt ifølge A5.b) (0,0788 mol) i CH₃ONa 30% i CH₃OH (50 ml) og CH₃OH (200 ml) ble rørt ved 80°C over natten. Blandingen ble brakt til romtemperatur, helt ut i is-vann og ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble separert, vasket med H₂O, tørket (MgSO₄), filtrert og løsemidlet ble dampet av. Residuet (30 g) ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel (eluent: CH₂Cl₂/sykloheksan 70/30; 20-
20 45 µm). De rene fraksjonene ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 17 g av **intermediat 22** (66 %).

d1. Fremstilling av intermediat 23 og 24



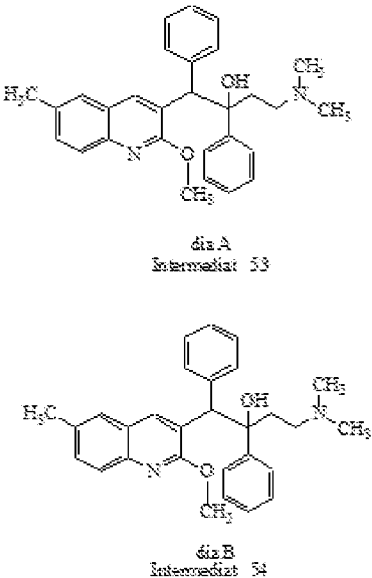
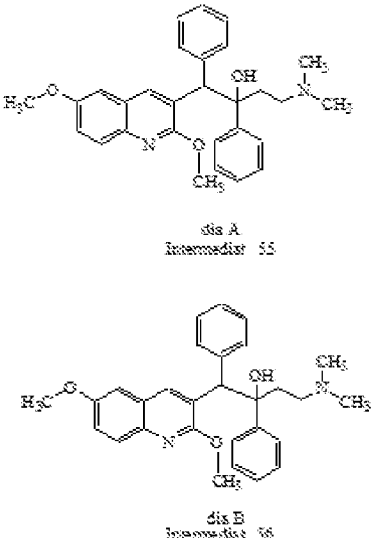
dia A
Intermediat 23



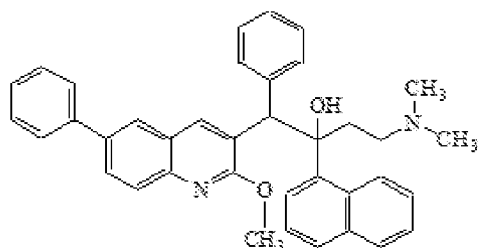
dia B
Intermediat 24

- n*BuLi 1.6 M (0,055 mol) i heksan ble tilsatt dråpevis ved -30°C under N_2 -strøm til en løsning av *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin (0,055 mol) i THF (150 ml). Blandingen ble rørt ved -20°C i 30 minutter og deretter avkjølt til -70°C . En løsning av intermediat 22 (fremstilt ifølge A5.c) (0,036 mol) i THF (50 ml) ble tilsatt dråpevis. Blandingen ble rørt ved -70°C i 45 minutter. En løsning av 3-(dimetylamino)-1-fenyl-1-propanon (0,044 mol) i THF (50 ml) ble tilsatt dråpevis. Blandingen ble rørt ved -70°C i 2 timer, hydrolysert med is-vann og ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble separert, tørket (MgSO_4), filtrert og løsemidlet ble dampet av.
- Residuet (19 g) ble rensert ved kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99,5/0,5/0,1; 15-40 μm). To rene fraksjoner ble samlet og deres løsemidler ble dampet av. Utbytte: 1,3 g av Fraksjon 1 og 1,5 g av Fraksjon 2. Fraksjon 1 ble krystallisert fra EtOAc og dietyleter. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 0,85 g av **intermediat 23** (4,7 %) (sm.p. 174°C). Fraksjon 2 ble krystallisert fra dietyleter og DIPE. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 1 g av **intermediat 24** (5,5 %) (sm.p. 192°C).

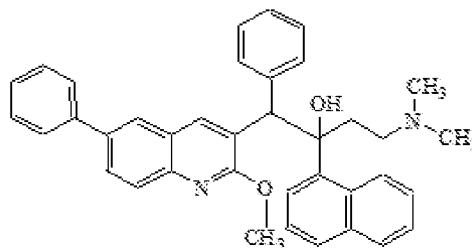
De følgende intermediater ble fremstilt ifølge den tidligere prosedyren og ble renset som indikert.

Intermediat 53 og 54	Residuet (21 g) ble renset ved kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 99,5/0,5/0,1; 20-45 µm). To rene fraksjoner ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 1,8 g av fraksjon 1 og 1,5 g av fraksjon 2. Fraksjon 1 ble krystallisert fra DIPE. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 1,7 g av intermediat 55 (8 %) (sm.p. 148°C). Fraksjon 2 ble krystallisert fra dietyleter. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 1,1 g av intermediat 54 (7 %) (sm.p. 165°C).	 dia A Intermediat 53 dia B Intermediat 54
Intermediat 55 og 56	Residuet (23 g) ble renset ved kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 9,5/0,5/0,1; 20-45 µm). To rene fraksjoner ble samlet og deres løsemidler ble dampet av. Fraksjon 1 ble krystallisert fra dietyleter. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 1,8 g av intermediat 55 (8 %) (sm.p. 165°C). Fraksjon 2 ble krystallisert fra dietyleter og DIPE. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 1,6 g av intermediat 56 (7 %) (sm.p. 165°C).	 dia A Intermediat 55 dia B Intermediat 56

d2. Fremstilling av intermediat 36 og 37



dia A
Intermediat 36

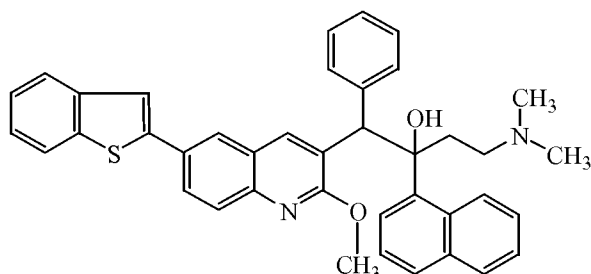


dia B
Intermediat 37

En blanding av *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin hydroklorid (1:1) (0,0102 mol) i THF (10 ml) ble rørt ved -20°C . *n*BuLi 1,6 M i heksan (0,0102 mol) ble tilsatt dråpevis. Blandingen ble holdt ved denne temperaturen i 15 minutter, deretter avkjølt til -70°C . En løsning av intermediat 22 (fremstilt ifølge A5.c) (0,0092 mol) i THF (10 ml) ble tilsatt dråpevis ved -70°C . Blandingen ble rørt ved denne temperaturen i 30 minutter. En løsning av 3-(dimetylamino)-1-(1-naftalenyl)-1-propanon (0,0111 mol) i THF (10 ml) ble tilsatt dråpevis. Blandingen ble rørt ved -70°C i 3 timer, deretter helt ut i is-vann, NaCl og ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble separert, tørket (MgSO_4), filtrert, og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 6 g. Denne fraksjonen ble rensset ved kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1; 15-40 μm). To fraksjoner ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 0,3g av fraksjon 1 og 0,4 g av fraksjon 2. Fraksjon 1 ble krystallisert fra dietyleter. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 0,1 g av **intermediat 36** (2 %) (sm.p. 248°C) (dia A). Fraksjon 2 ble krystallisert fra dietyleter. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 0,28 g av **intermediat 37** (6 %) (sm.p. 214°C) (dia B).

Eksempel A6

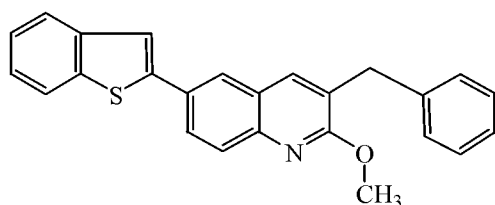
Fremstilling av intermediat 32



Metylbenzen (2 ml) ble tilsatt til en blanding av benzo[b]tien-2-ylborsyre (0,0016 mol), Pd(OAc)₂ (0,002 g), K₃PO₄ (0,0021 mol) og disykloheksyl(2',6'-dimetoksy[1,1'-bifenyl]-2-yl)fosfin (0,008 g) under N₂-strøm. Blandingen ble rørt i 5 minutter. En løsning av forbindelse 15 fra WO2004/011436 (dia B) (0,00108 mol) i metylbenzen (1 ml) ble tilsatt. Blandingen ble rørt ved 100°C i 4 timer. Residuet ble renset ved kolonne-kromatografi over kromasil (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1 deretter CH₂Cl₂/EtOAc/NH₄OH 95/5/0,5; 10 µm). De rene fraksjonene ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 0,125 g av **intermediat 32** (dia B) (19 %).

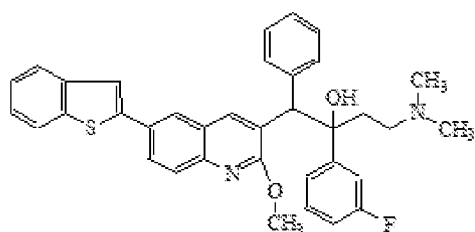
Eksempel A7

a. Fremstilling av intermediat 33

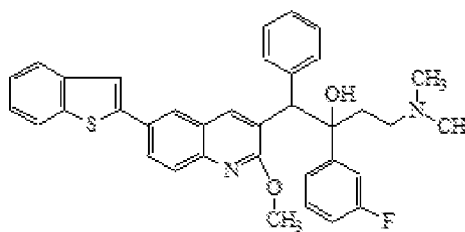


En blanding av **intermediat 9** (fremstilt ifølge A3.a) (0,0076 mol), benzo[b]tien-2-ylborsyre (0,009 mol), K₂CO₃ (0,02 mol) og Pd(PPh₃)₄ (0,0003 mol) i CH₃CH₂OH (2 ml) og toluen (25 ml) ble rørt og refluxert i 16 timer, deretter avkjølt til romtemperatur og ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble vasket med mettet vandig NaCl, tørket (MgSO₄), filtrert, og løsemidlet ble dampet av. Residuet (4 g) ble renset ved kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: CH₂Cl₂/sykloheksan 30/70; 15-40µm). De rene fraksjonene ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 1,45 g av **intermediat 33**.

b. Fremstilling av intermediat 34 og 35



dia A
intermediat 34

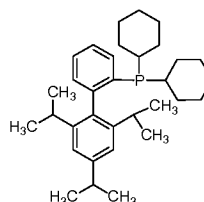
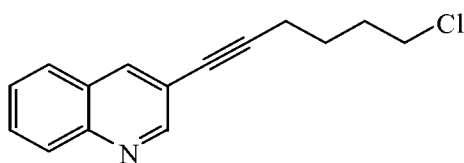


dia B
intermediat 35

- n*BuLi 1.6 M i heksan (0,0045 mol) ble tilsatt ved -70°C til en blanding av *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin hydroklorid (1:1) (0,0044 mol) i THF (10 ml). Blandingen ble rørt ved -20°C i 20 minutter. En løsning av **intermediat 33** (fremstilt ifølge A7.a) (0,0037 mol) i THF (10 ml) ble tilsatt ved -70°C . Blandingen ble rørt ved -70°C i 2 timer. En løsning av
- 5 3-(dimetylamino)-1-(3-fluorfenyl)-1-propanon (0,0037 mol) i THF (5 ml) ble tilsatt ved -70°C . Blandingen ble rørt ved -70°C i 3 timer. NH_4Cl 10 % ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble separert, tørket (MgSO_4), filtrert, og løse-
- 10 midlet ble dampet av. Utbytte: 3 g. Denne fraksjonen ble rensert ved kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1; 15-40 μm). To fraksjoner ble sam-
- let og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 0,35 g av fraksjon 1 og 0,38 g av fraksjon 2. Fraksjon 1 ble krystallisert fra DIPE. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 0,249 g av **intermediat 34** (smeltepunkt: 225°C). Fraksjon 2 ble krystallisert fra DIPE. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 0,303 g av **intermediat 35** (smeltepunkt: 216°C).

Eksempel A8

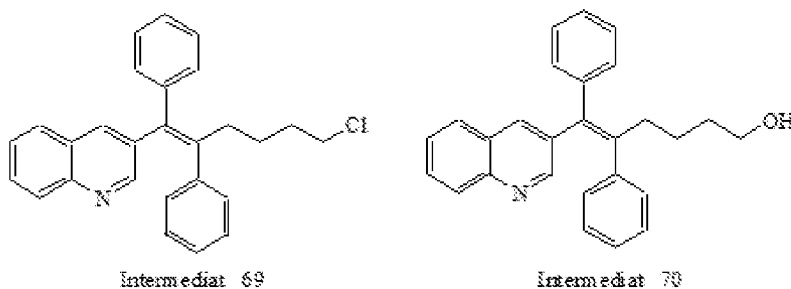
a. Fremstilling av intermediat 68



- 15 En suspensjon av $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (0,25 g, 0,00065 mol), (X-phos) (0,002 mol) og Cs_2CO_3 (0,13 mol) i DMF (65 ml) ble gjennomboblet med N_2 . 3-Bromkinolin (13,5 g, 0,065 mol) ble tilsatt og blandingen ble rørt i 10 minutter ved romtemperatur. 6-

- klor-1-heksyn (9,1 g, 0,078 mol) ble deretter tilsatt dråpevis og blandingen ble rørt i 6 timer ved 80 °C. Mer 6-klor-1-heksyn (0,039 mol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble rørt i en time til ved 80 °C, deretter i 18 timer ved romtemperatur. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med vann (100 ml), deretter ekstrahert med CH₂Cl₂ (3 x 200 ml).
- 5 Den organiske fasen ble separert, vasket med mettet NaCl(aq)-løsning, deretter separert igjen. De kombinerte organiske fasene ble tørket (MgSO₄), filtrert og løsemidlet ble dampet av. Residuet ble rensset ved omvendt-fase høy-ytelses væskkromatografi (Kolonne: Xterra Prep MS C18, Lengde: 10 cm, I.D.: 19 mm, partikkelstørrelse: 5 µm; eluent: (0,2 % NH₄HCO₃ i H₂O)/CH₃OH (valgfrie)/CH₃CN gradient). Produktfraksjonene ble kombinert
- 10 og løsemidlet ble dampet av for å gi **intermediat 68** (9 g, 57 %).

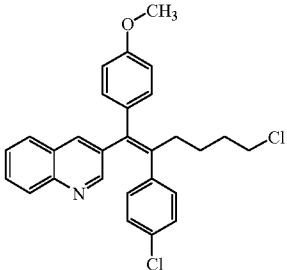
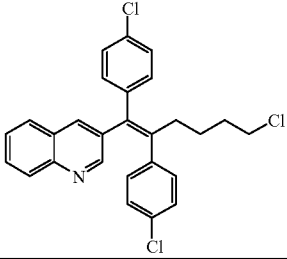
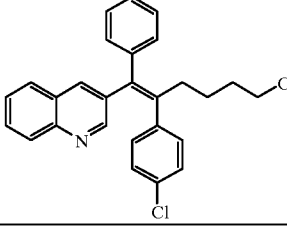
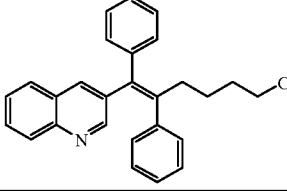
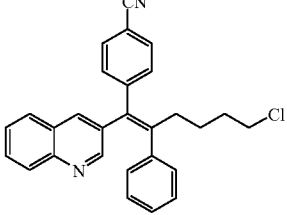
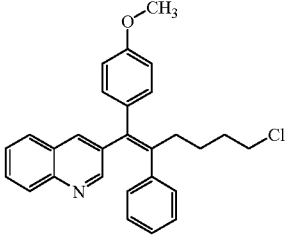
b. Fremstilling av intermediat 69 og 70



- En blanding av **intermediat 68** (fremstilt ifølge A8.a) (0,00205 mol), (4-klorfenyl)-borsyre (0,0062 mol, 3 ekv.), jodbenzen (0,0041 mol, 2 ekv.), KHCO₃ (0,0041 mol) i 1-metyl-2-pyrrolidinon (16 ml) og vann (4 ml) ble rørt i 10 minutter ved 100 °C. En suspensjon av PdCl₂(PhCN)₂ (0,000021 mol) i 1-metyl-2-pyrrolidinon (0,16 ml) ble tilsatt, og blandingen
- 15 ble rørt 18 timer ved 100 °C. Løsemidlet ble deretter dampet av. Residuet ble delt mellom vann (1,5 ml) og CH₂Cl₂ (9 ml). Denne blandingen ble rørt kraftig, og deretter filtrert gjennom et Isolute HM-N filter. Filterresiduet ble vasket to ganger med CH₂Cl₂ (4,5 ml) og en gang med CH₂Cl₂ (3 ml). Løsemidlet ble dampet av og residuet ble rensset ved omvendt-fase HPLC. Utbytte: **Intermediat 69** (53 mg) og **intermediat 70** (106 mg). De følgende intermediatene oppsummert i Tabell 1 (E/Z konfigurasjon ikke bestemt) ble fremstilt
- 20 ifølge den tidligere prosedyren:

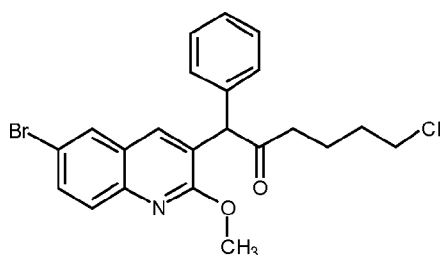
Tabell 1

Intermediat Nr.	Struktur
57	<chem>ClCCCCC=C(c1ccc(OC)cc1)(c2ccccc2)c3cccnc3c4ccc(Cl)cc4</chem>
58	<chem>ClCCCCC=C(c1ccc(OC)cc1)(c2ccccc2)c3cccnc3c4ccc(Cl)cc4</chem>
59	<chem>ClCCCCC=C(c1ccc(OC)cc1)(c2ccccc2)c3cccnc3c4ccc(Cl)cc4</chem>
60	<chem>ClCCCCC=C(c1ccc(OC)cc1)(c2ccccc2)c3cccnc3c4ccc(Cl)cc4</chem>
61	<chem>ClCCCCC=C(c1ccc(OC)cc1)(c2ccccc2)c3cccnc3c4ccc(Cl)cc4</chem>

Intermediat Nr.	Struktur
62	
63	
64	
65	
66	
67	

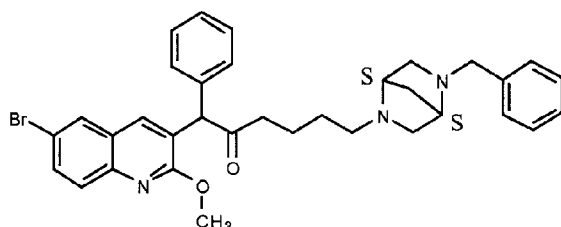
Eksempel A9

a. Fremstilling av intermediat 71



- n*BuLi 1.6M i heksan (0,0346 mol) ble tilsatt dråpevis ved -20°C til en løsning av *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin (0.0346 mol) i THF (70 ml) under N_2 -strøm. Blandingen ble rørt ved -20°C i 20 minutter, deretter avkjølt til -70°C . En løsning av 6-brom-2-metoksy-3-
 5 (fenylmetyl)-kinolin (intermediatforbindelse 3 (Eks. A3) av WO2004/011436) (0,029 mol) i THF (90 ml) ble tilsatt. Blandingen ble rørt ved -70°C i 1 time. En løsning av 1-(5-klor-1-oksopentyl)-1*H*-benzotriazol (0,0576 mol) i THF (100 ml) ble tilsatt. Blandingen ble rørt ved -70°C i 3 timer. H_2O ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble vasket med H_2O , deretter med mettet vandig NaCl løsning, tørket (MgSO_4), fil-
 10 trert og løsemidlet ble dampet av. Residuet (19 g) ble rensset ved kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: Sykloheksan/AcOEt 93/7; 20-45 μm). Fraksjonen ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 3,85 g med råprodukt (30%). Etter krystallisering fra DIPE, ble presipitatet filtrert fra og tørket. Utbytte: 2,65 g av **intermediat 71** (21%).

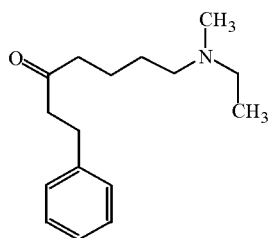
b. Fremstilling av intermediat 72



- En blanding av **intermediat 71** (0,00224 mol), (1S,4S)-2-benzyl-2,5-diazabisyklo[2.2.1]heptan dihydrobromid (0,0045 mol) og kaliumkarbonat (0,009 mol) i acetonitril (20 ml) ble rørt under reflux i 24 timer og ble deretter avkjølt til romtemperatur. H₂O ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble vasket med H₂O, deretter med mettet vandig NaCl løsning, tørket (MgSO₄), filtrert og løsemidlet ble dampet av. Residuet (1,55 g) ble rensset ved kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,1; 15-40 μm). Fraksjonen ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 1.1 g av **intermediat 72** (82%).

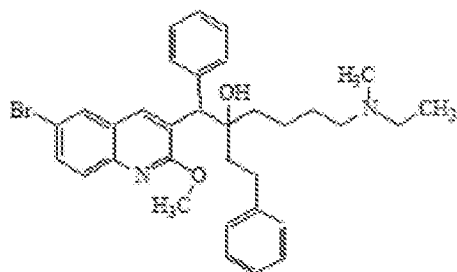
Eksempel A10

a. Fremstilling av intermediat 74



- En blanding av 7-klor-1-fenyl-3-heptanon (fremstilt ifølge prosedyrene til WO2007/000435) (3 g, 13.3 mmol), *N*-etylmetylamin (2,8 ml, 26,6 mmol) og K₂CO₃ (4,1 g, 29,3 mmol) i acetonitril (30 ml) ble rørt og refluxert over natten. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, helt ut i vann og ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble separert, vasket med vann og mettet NaCl(aq)-løsning, tørket over MgSO₄ og dampet inn til tørrhet. Residuet ble rensset ved kolonne-kromatografi (SiO₂ 15-40 μm, eluent: DCM/MeOH/NH₄OH.vandig: 97/3/0,1 til 95/5/0,5). De rene fraksjonene ble samlet og løsemidlet ble dampet inn til tørrhet. Utbytte: 1,7 g av **intermediat 74**, 60%.

b. Fremstilling av intermediat 73

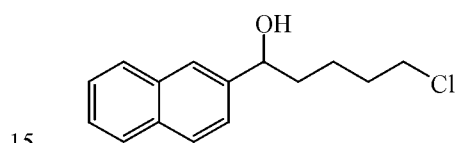


Intermediat 73 (blanding av diastereoisomerer)

- n*-BuLi (1.6 M i heksaner, 7,4 ml, 11.8 mmol) ble tilsatt dråpevis til en løsning av diisopropylamin (1,6 ml, 11,8 mmol) i THF (8 ml) ved -20°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble rørt i 30 minutter og ble deretter avkjølt til -78°C . En løsning av 6-brom-2-metoksy-3-(fenylmetyl)-kinolin (intermediatforbindelse 3 (Eks. A3) av WO2004/011436) (1,9 g, 5,9 mmol) i THF (10 ml) ble tilsatt dråpevis og ble så rørt i 1 time ved -78°C . En løsning av **intermediat 74** (1,9 g, 7,68 mmol) i THF (10 ml) ble tilsatt dråpevis deretter rørt i 1 time ved -78°C . Vann og EtOAc ble tilsatt, den organiske fasen ble separert, vasket med vann og mettet NaCl(aq)-løsning, tørket over MgSO_4 og dampet inn til tørrhet. Residuet ble renset ved kolonne-kromatografi (SiO_2 15-40 μm , eluent: DCM/MeOH/ NH_4OH aq: 97/3/0,5). De rene fraksjonene ble samlet og løsemidlet ble dampet inn til tørrhet. Den andre fraksjonen fra kolonnen tilveiebrakte **intermediat 73** (0,22 g, 7 %) som en blanding av diastereoisomere.

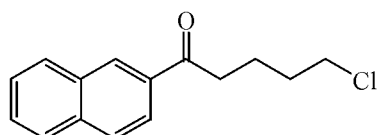
Eksempel A11

a. Fremstilling av intermediat 75



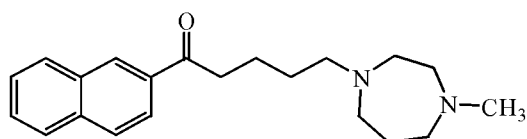
- En løsning av 1-brom-4-klorbutan (22,25 ml, 0,19 mol) i dietyleter (100 ml) ble tilsatt dråpevis (under N_2 atmosfære) til en suspensjon av aktivert Mg-spon (4,67 g, 0,19 mol) i dietyleter (100 ml). Noen krystaller med jod ble også tilsatt. Temperaturen i reaksjonskolben økte, og den oransje fargen forandret seg til hvit. Med en gang tilsetningen av 1-brom-4-klorbutan var ferdig, ble reaksjonen avkjølt i et isbad og 2-naftalenkarboksaldehyd (20,00 g, 0,13 mol) ble tilsatt dråpevis som en løsning i THF (200 ml, tørr). Reaksjonsblandingen ble rørt i isbadet i 4 timer. Deretter ble blandingen tilsatt NH_4Cl 1 N. Begge fasene ble separert. Den organiske fasen ble vasket med mettet NaCl(aq)-løsning, tørket (MgSO_4), filtrert og løsemidlet ble dampet av. Residuet ble renset ved flash-kromatografi (eluent: *n*-heksan/EtOAc 20:1). De ønskede fraksjonene ble samlet og løsemidlet ble dampet av, utbytte **intermediat 75**.

b. Fremstilling av intermediat 76



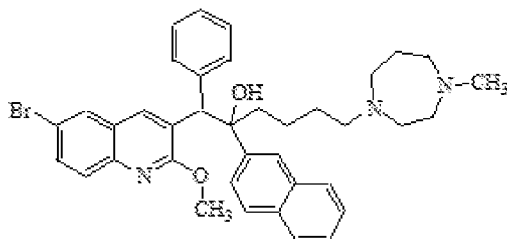
Intermediat 75 (9,97 g, 0,04 mol) ble løst i CH₂Cl₂ (120 ml) og reaksjonskolben ble avkjølt i et isbad. MnO₂ (34,85 g, 0,40 mol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble rørt i isbadet i 1 time og deretter over natten ved romtemperatur. Neste morgen ble en ekstra mengde med MnO₂ (10 ekv.) tilsatt, og til ettermiddagen ble igjen en ekstra mengde med MnO₂ (10 ekv.) tilsatt. Blandingen ble rørt over natten ved romtemperatur. Deretter ble MnO₂ fjernet ved filtrering over Celite. Produktet ble rensset ved flash-kromatografi (eluent: *n*-heksan/EtOAc 40:1). Utbytte: 6,91 g av **intermediat 76** (70 %).

c. Fremstilling av intermediat 77



- 10 En blanding av **intermediat 76** (1,00 g, 0,00405 mol), 1-metylhompiperazin (1,01 ml, 0,0081 mol) og K₂CO₃ (1,68 g, 0,0081 mol) i CH₃CN (12,16 ml) ble refluksert ved 80 °C over helgen. Uorganiske salter ble fjernet ved filtrering og råproduktene ble rensset ved flash-kromatografi (eluent: *n*-heksan/EtOAc). De ønskede fraksjonene ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 0,26 g av **intermediat 77** (20 %).

15 d. Fremstilling av intermediat 78



Intermediat 78 (blanding av diastereoisomerer)

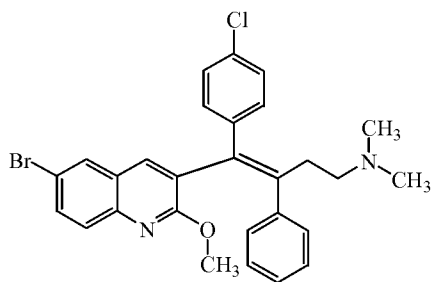
- Litiumdiisopropylamin (1,44 ml av a 2 M løsning i THF/heptaner; 0,00288 mol) ble løst i THF (9,61 ml; tørr) og denne løsningen ble avkjølt til -70 °C. 6-brom-2-metoksy-3-(fenylmetyl)-kinolin (intermediatforbindelse 3 (Eks. A3) av WO2004/011436) (0,79 g, 0,0024 mol) ble tilsatt dråpevis som en løsning i THF (7,21 ml; tørr) og blandingen ble rørt i 2 timer ved -70 °C. Deretter ble **intermediat 77** (0,78 g, 0,0024 mol) tilsatt dråpevis som en løsning i THF (7,21 ml; tørr) og reaksjonsblandingen ble rørt i 3 timer ved -70 °C. Deretter ble H₂O (q.s.) tilsatt (stopping av reaksjonen ved -70 °C), fulgt av EtOAc. Fasene ble separert og den organiske fasen ble vasket med mettet NaCl(aq)-løsning, tørket (MgSO₄), filtrert og løsemidlet ble dampet av. Residuet ble rensset ved flash-kromatografi. De ønske-

de fraksjonene ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 0,429 g av **intermediat 78** som en blanding av diastereoisomere.

B. Fremstilling av sluttforbindelsene

Eksempel B1

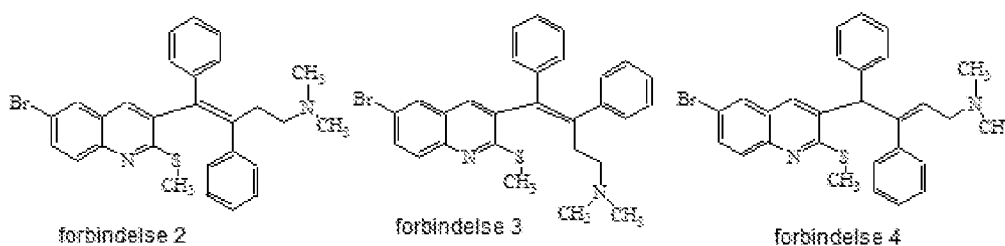
Fremstilling av forbindelse 1



- 5 En blanding av **intermediat 4** (fremstilt ifølge A1.d) (0,0003 mol) og PPA (1,6 g) ble rørt ved 100°C over natten. H₂O og K₂CO₃ ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med CH₂Cl₂. Den organiske fasen ble separert, tørket (MgSO₄), filtrert, og løsemidlet ble dampet av. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi over kromasil (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 99/1/0,1 til 94/6/0,6; 3,5 µm). De rene fraksjonene ble samlet og
- 10 løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 0,13 g (84 %). Denne fraksjonen ble renset ved kolonnekromatografi over C18 (eluent: CH₃OH/NH₄HCO₃ 0,5 % 85/15; 5 µm). De rene fraksjonene ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 0,13 g av **forbindelse 1**.

Eksempel B2

Fremstilling av forbindelse 2, 3 og 4

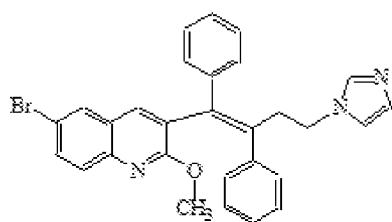


- 15 En blanding av **intermediat 7** (fremstilt ifølge A2.c) (0,0002 mol) og PPA (1,3 g) ble rørt ved 100°C for 18 timer, deretter avkjølt til romtemperatur, helt ut i H₂O, gjort basisk med K₂CO₃ og ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble vasket med mettet vandig NaCl, tørket (MgSO₄), filtrert, og løsemidlet ble dampet av. Residuet ble renset ved kolonne-

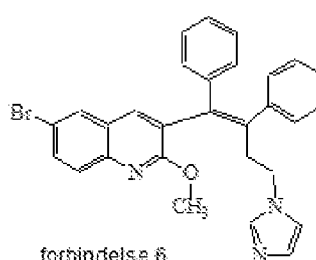
kromatografi over kromasil (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1 til 94/6/0,6; 5 μm). To fraksjoner ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 0,021 g av fraksjon 1 og 0,046 g av fraksjon 2. Hver fraksjon ble rensed ved kolonne-kromatografi over C18 (eluent: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 0,5% 85/15 til 80/20; 5 μm). Fraksjon 1 ga opphav til 0,003 g av **forbindelse 3** og 0,008 g av **forbindelse 4**, og fraksjon 2 tilveiebrakte 0,027 g av **forbindelse 2**.

Eksempel B3

Fremstilling av forbindelse 5 og 6



forbindelse 5

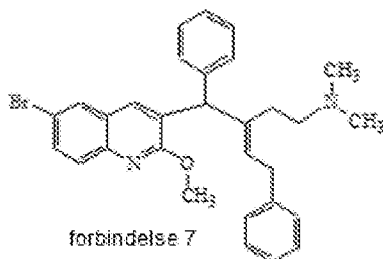


forbindelse 6

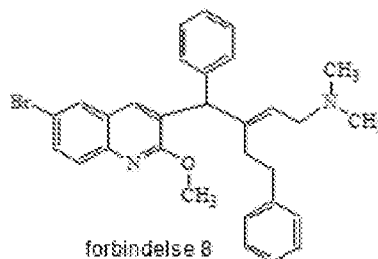
En blanding av **intermediat 11** (fremstilt ifølge A3.b1) (0,0002 mol) og PPA (1,5 g) ble rørt ved 100°C over natten, deretter avkjølt til romtemperatur, helt ut i H_2O , gjort basisk med K_2CO_3 og ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble vasket med H_2O og mettet vandig NaCl , tørket (MgSO_4), filtrert, og løsemidlet ble dampet av. Residuet (0,17 g) ble rensed ved kolonne-kromatografi over kromasil (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1 til 94/6/0,6; 5 μm). To fraksjoner ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 0,011 g av **forbindelse 5** (8 %) og 0,075 g av **forbindelse 6** (52 %).

Eksempel B4

a. Fremstilling av forbindelse 7 og 8



forbindelse 7

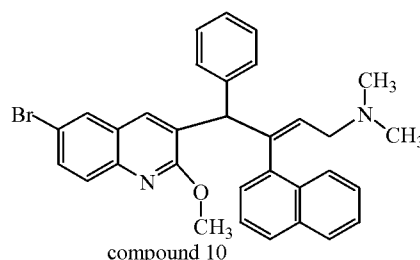
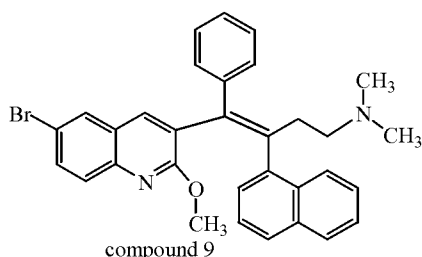


forbindelse 8

En blanding av **intermediat 19** (0,00037 mol) og PPA (2 g) ble rørt ved 100°C over natten, deretter brakt til romtemperatur, helt ut i H_2O , gjort basisk med K_2CO_3 10% og ekstrahert

med EtOAc. Den organiske fasen ble separert, tørket (MgSO_4), filtrert og løsemidlet ble dampet av. Residuet (0,397 g) ble renset ved kolonne-kromatografi over kromasil (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 10 μm). To fraksjoner ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 0,1 g av forbindelse 7 og 0,006 g av forbindelse 8.

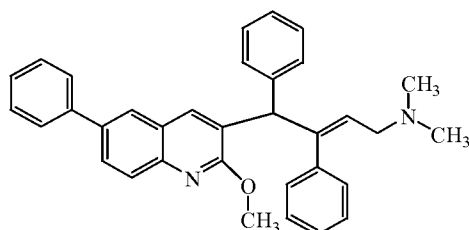
b. Fremstilling av forbindelse 9 og 10



- 5 En blanding av intermediat 48 (fremstilt ifølge A3.b4) (0,009 mol) og PPA (50 g) ble rørt ved 100°C i 2 timer, helt ut på is, gjort basisk med K_2CO_3 og ekstrahert med CH_2Cl_2 . Den organiske fasen ble separert, tørket (MgSO_4), filtrert, og løsemidlet ble dampet av. Residuet (5 g) ble renset ved kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 15-40 μm). To fraksjoner ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 2 g av fraksjon A og 0,9 g av fraksjon B. Fraksjon B ble tatt opp i DIPE. Presipitatet ble filtrert fra, vasket med aktivert kull i 2-propanon og tørket. Utbytte: 0,27 g av **forbindelse 9**. Fraksjon A ble renset ved kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{PrOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,2; 15-35 μm). De ønskede fraksjonene ble samlet, løsemidlet ble dampet av og residuet ble tørket. Utbytte: 0,3 g av **forbindelse 10**.

15 Eksempel B5

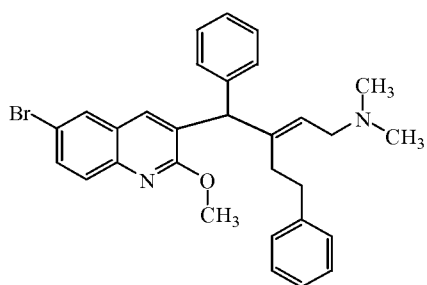
a. Fremstilling av forbindelse 11



SOCl_2 (0,0002 mol) ble tilsatt dråpevis ved 5°C til en løsning av intermediat 24 (fremstilt ifølge A5.d1) (0,0002 mol) i pyridin (1 ml). Blandingen ble rørt ved 5°C i 2 timer, deretter rørt ved romtemperatur over natten, fortynnet i H_2O og ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble vasket med mettet vandig NaCl, tørket (MgSO_4), filtrert og løsemidlet ble

dampet av. Residuet ble renset ved kolonne-kromatografi over kromasil (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1 til 94/6/0,6; 5 μm). De rene fraksjonene ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 0,086 g av **forbindelse 11** (68 %).

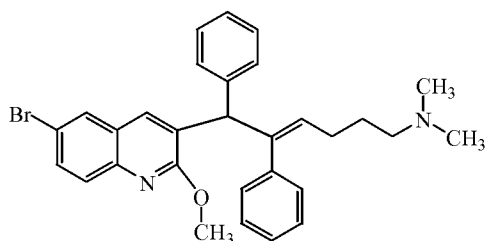
b. Fremstilling av forbindelse 8



- 5 SOCl_2 (0,0064 mol) ble tilsatt ved 0°C til en løsning av intermediat 19 (fremstilt ifølge A3.b4) (0,0058 mol) i pyridin (4,4 ml). Blandingen ble rørt ved 0°C i 1 time, helt ut i H_2O og ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble vasket med mettet NaCl, tørket (MgSO_4), filtrert og løsemidlet ble dampet av. Residuet (2 g) ble renset ved kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 15-40 μm). Utbytte: 1,7g (57 %). Krystallisering fra CH_3CN ga opphav til 1,2 g av **forbindelse 8** (40 %) (smeltepunkt: 128°C).
- 10

Eksempel B6

Fremstilling av forbindelse 12

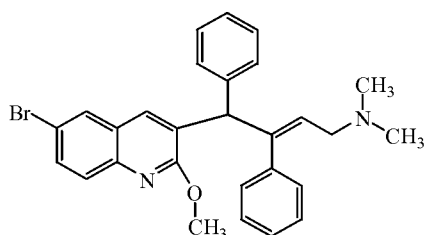


- SOCl_2 (0,0011 mol) ble tilsatt dråpevis ved 0°C til en løsning av **intermediat 46** (fremstilt ifølge A3.b3) (0,001 mol) i pyridin (6 ml). Blandingen ble rørt ved 0°C i 2 timer, deretter rørt ved romtemperatur i 24 timer, helt ut i K_2CO_3 10 % (vandig) og ekstrahert med EtOAc.
- 15 Den organiske fasen ble vasket med H_2O , deretter med mettet vandig NaCl, tørket (MgSO_4), filtrert og løsemidlet ble dampet av. Residuet (1g) ble renset ved kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,5; 15-40 μm). De rene fraksjonene ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Residuet (0,15 g) ble krystallisert fra

dietyleter. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 0,052 g av **forbindelse 12** (10 %) (smeltepunkt: 145°C).

Eksempel B7

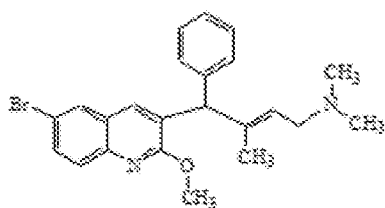
Fremstilling av forbindelse 13



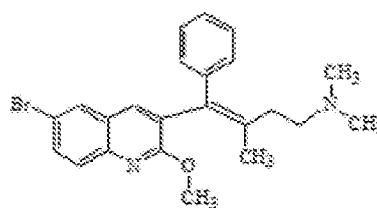
- 5 SOCl₂ (0,0108 mol) ble tilsatt dråpevis til en løsning av **intermediat 27** (fremstilt ifølge A3.b5) (0,0098 mol) i pyridin (50 ml). Blandingen ble helt ut på is og ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble separert, vasket med en løsning av K₂CO₃ 10 %, tørket over MgSO₄, filtrert og løsemidlet ble dampet av. Residuet (4,5 g) ble rensed ved kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 99/1/0,1). De rene fraksjonene ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 3,6 g (73,4 %). En del av denne fraksjonen
- 10 nen (2 g) ble krystallisert fra DIPE. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 1,6 g av **forbindelse 13**.

Eksempel B8

Fremstilling av forbindelse 14 og 15



forbindelse 14



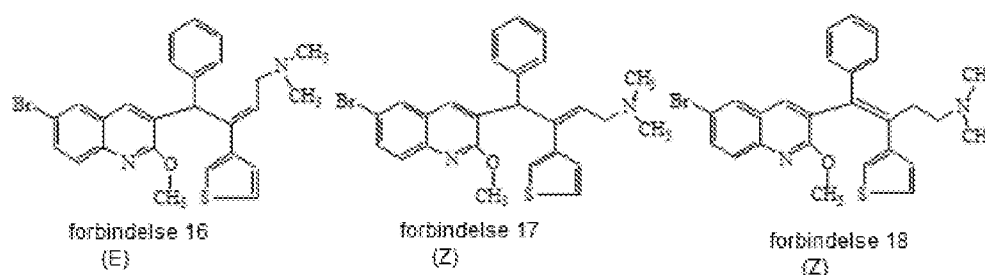
forbindelse 15

- SOCl₂ (0,0004 mol) ble tilsatt dråpevis ved 5°C til en løsning av **intermediat 28** (fremstilt ifølge A3.b6) (0,0003 mol) i pyridin (1.8 ml). Blandingen ble rørt ved 5°C i 2 timer, deretter rørt ved romtemperatur over natten, fortynnet i H₂O og ekstrahert med EtOAc. Den
- 15 organiske fasen ble vasket med mettet vandig NaCl, tørket (MgSO₄), filtrert og løsemidlet ble dampet av. Residuet ble rensed ved kolonne-kromatografi over kromasil (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 99/1/0,1 til 94/6/0,6; 5µm). De rene fraksjonene ble samlet og

løsemidlet ble dampet av. Residuet ble renset ved kolonne-kromatografi over C18 (eluent: CH₃OH/NH₄HCO₃ 0,5 % 85/15; 5 µm). De rene fraksjonene ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 0,021 g av **forbindelse 15** (11 %) og 0,036 g av **forbindelse 14** (19 %).

5 Eksempel B9

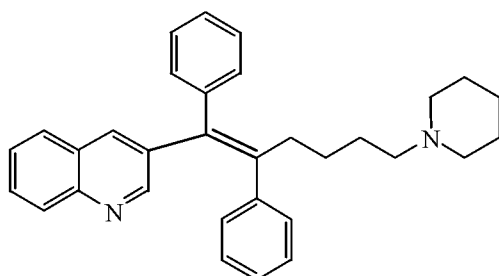
Fremstilling av forbindelse 16, 17 og 18



SOCI₂ (0,0003 mol) ble tilsatt sakte ved 5°C til en løsning av **intermediat 43** (fremstilt ifølge A3.b1) (0,0002 mol) i pyridin (1,3 ml). Blandingen ble rørt ved 5°C i 2 timer, deretter rørt ved romtemperatur over natten. Residuet ble renset ved kolonne-kromatografi over kromasil (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,1; 10µm). Tre fraksjoner ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 0,073 g av fraksjon A, 0,012 g av fraksjon B og 0,012 g av **forbindelse 16** (8 %). Fraksjon A og fraksjon B ble renset ved kolonne-kromatografi over C18 (eluent: CH₃OH/NH₄HCO₃ 0,5% 85/15; 5µm). To fraksjoner ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 0,048 g av **forbindelse 17** (33 %) og 0,01 g av **forbindelse 18** (7 %).

15 Eksempel B10

Fremstilling av forbindelse 49



Piperidin (3 ekv.) ble tilsatt til en suspensjon av **intermediat 69** (fremstilt ifølge A8.b) (0,0001 mol) og Na₂CO₃ (2 ekv.) i CH₃OH (3 ml). Reaksjonsblandingen ble refluksert i 18

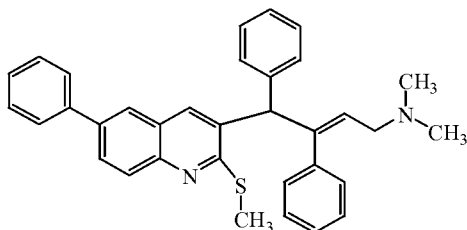
timer. Blandingen ble deretter avkjølt. Løsemidlet ble dampet av. CH_2Cl_2 (9 ml) og H_2O (1 ml) ble tilsatt. Den to-fasede blandingen ble rørt kraftig i 10 minutter, deretter filtrert gjennom et Isolute HM-N filter. Filterresiduet ble vasket med CH_2Cl_2 (3 x 3ml) og filtratet ble dampet av. Residuet ble løst i CH_2Cl_2 (2 ml), deretter renses ved å bruke en Sep-Pak

5 Vac 6cc Silikakassett (1 g; Waters katalog # WAT036910; kolonnen ble forfuktet med CH_2Cl_2 (5 ml); en løsning av prøven i 2 ml av CH_2Cl_2 ble satt på; eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 (7.5 ml), 99/1 (15 ml), 95/5 (10 ml); 0/100 (10 ml)). Produktfraksjonene ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 0,033 g av **forbindelse 49**.

Forbindelse 19 ble fremstilt ifølge en tilsvarende prosedyre.

10 Eksempel B11

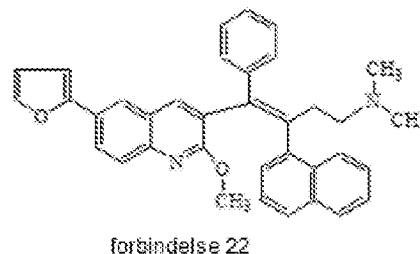
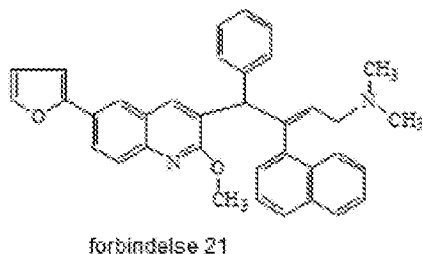
a. Fremstilling av forbindelse 20



En blanding av **forbindelse 4** (fremstilt ifølge B2) (0,154 mol), fenylborsyre (0,232 mol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,0003 g), K_3PO_4 (0.308 mol) og 2-disykhloheksylfosfino-2',6'-dimetoksy-1,1'-bifenyl (0,0013 g) i metylbenzen (1 ml) ble rørt ved 100°C i 4 timer under N_2 -strøm, deretter fortynnet i H_2O og ekstrahert med CH_2Cl_2 . Den organiske fasen ble separert, tørket

15 (MgSO_4), filtrert og løsemidlet ble dampet av. Residuet ble renses ved kolonnekromatografi på silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 94/6/0,6; 5 μm). De rene fraksjonene ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 0,019 g (24 %). Denne fraksjonen ble renses ved kolonnekromatografi over C18 (eluent: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 90/10; 5 μm). De rene fraksjonene ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 0,009 g av **forbindelse 20**.

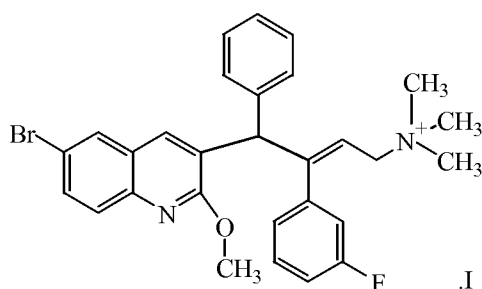
b. Fremstilling av forbindelse 21 og 22



En blanding av **forbindelse 10** (fremstilt ifølge B4.b) (0,0005 mol), 2-furanyl-borsyre (0,0011 mol) og Pd(PPh₃)₄ (0,0022 mol) i Na₂CO₃ 2M (16 ml) ble rørt ved 80°C over natten, deretter fortynnet i H₂O og ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble vasket med H₂O, tørket (MgSO₄), filtrert og løsemidlet ble dampet av. Residuet (0,38 g) ble renset to ganger ved kolonnekromatografi over kromasil (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,1; 10 µm deretter CH₃CN/NH₄HCO₃ 0,5% 93/7; 5µm). To fraksjoner ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 0,013 g av **forbindelse 22** (4 %) og 0,109 g av fraksjon 1. Fraksjon 1 ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel (eluent: CH₃OH/NH₄HCO₃ 80/20; 5 µm). Tre fraksjoner ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 0,041 g av **forbindelse 21** (første fraksjon) (de to andre fraksjonene var blandinger av forbindelse 21 og 22).

Eksempel B12

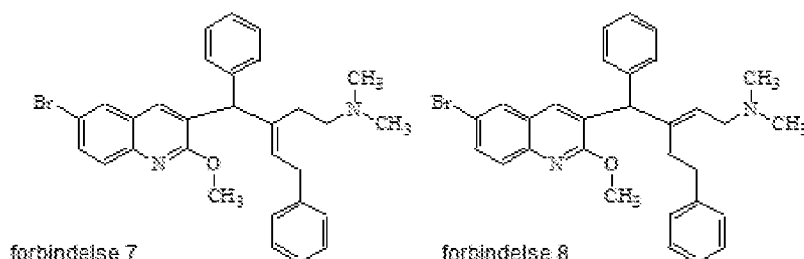
Fremstilling av forbindelse 23



En blanding av **forbindelse 25** (fremstilt ifølge B5) (0,0002 mol) og CH₃I (0,0003 mol) i CH₃-C(=O)-CH₃ (3 ml) ble rørt ved romtemperatur i 14 timer, deretter dampet av. Utbytte: 0,107 g av **forbindelse 23** (83 %).

Eksempel B13

Fremstilling av forbindelse 7 og 8



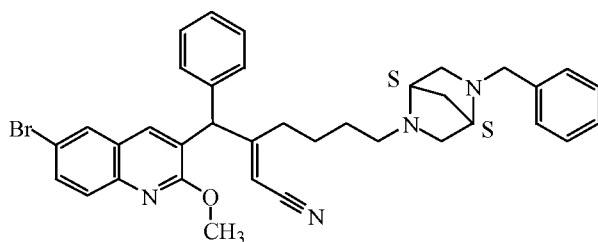
SOCI₂ (0,14 ml) ble tilsatt ved 0°C til en løsning av **intermediat 19** (fremstilt ifølge A3.b4) (0,0016 mol) i pyridin (1,33 ml). Blandingen ble rørt ved 0°C i 1 time, deretter rørt ved romtemperatur i 30 minutter, helt ut i H₂O og ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble vasket med mettet NaCl, tørket (MgSO₄), filtrert og løsemidlet ble dampet av.

Residuet ble renset ved kolonne-kromatografi over kromasil (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,1; 10 µm). Tre fraksjoner ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 0,6 g av fraksjon A (69 %), 0,015 g av fraksjon B og 0,12 g av **forbindelse 7** (14 %). Fraksjon A ble krystallisert fra DIPE/CH₃CN. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 0,31 g av **forbindelse 8** (36 %) (smeltepunkt: 128°C).

Se også B4a og B5.b

Eksempel B14

Fremstilling av forbindelse 60

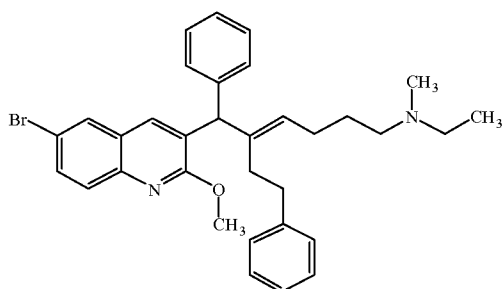


En løsning av dietyl cyanometylacetat (0,0005mol) i THF (4ml) ble rørt og kjølt ved 0°C. Natriumhydrid (60% i mineralolje) (0.0005mol) ble tilsatt porjonsvis deretter rørt 30 minutter ved 0°C. **Intermediat 72** (fremstilt ifølge A9.b) i THF (2ml) ble tilsatt ved 0°C deretter ble blandingen rørt i 18 timer ved romtemperatur. H₂O ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble vasket med H₂O, deretter med mettet van-

dig NaCl løsning, tørket (MgSO_4), filtrert og løsemidlet ble dampet av. Residuet (0,22g) ble renset ved kolonne-kromatografi over kromasil (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,2 deretter $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90/10/1; 3-5 μm). Fraksjonen ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 0,06 g av **forbindelse 60** (30%).

5 Eksempel B15

a. Fremstilling av forbindelse 61

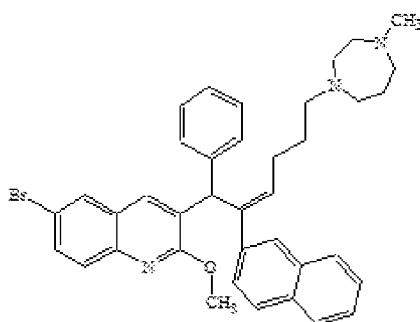


Tionylklorid (0,0004 mol) ble tilsatt dråpevis ved 0°C til en løsning av **intermediat 73** (0.0003 mol) i pyridin (0.4ml). Blandingen ble rørt ved 0°C i 1 time. H_2O ble tilsatt.

Blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble vasket med H_2O , deretter med mettet vandig NaCl løsning, tørket (MgSO_4), filtrert og løsemidlet ble dampet av.

- 10 Residuet ble renset ved kolonne-kromatografi over kromasil (eluent: CH_2Cl_2 deretter $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 92 /8/0,8; 3-5 μm). Fraksjonen ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Utbytte: 0,02 g av **forbindelse 61** (E-isomer) (13%).

b. Fremstilling av forbindelse 62

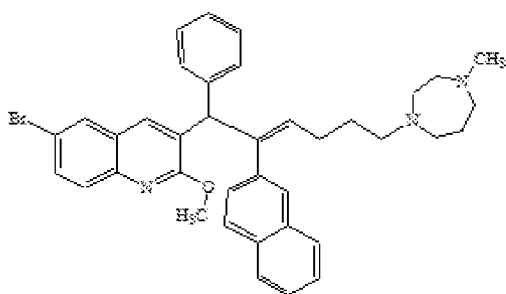


Forbindelse 62 (fumaratsalt)

Forbindelse 62 ble fremstilt ifølge Eksempel B15.a, men med utgangspunkt fra **intermediat 78**. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi over kromasil (eluent: CH_2Cl_2 deretter

ter $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 94 /6/0,5; 10 μm). To fraksjoner ble samlet og løsemidlet ble dampet av F1 (0,07 g) og F2 (0,084 g). F1 ble renset igjen ved kolonnekromatografi over kromasil (eluent: CH_2Cl_2 deretter $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 94 /6/0,6; 250 x 30mm). F1.1 (0,037g) ble tatt opp i etanol/aceton (5/95) og 1 ekv. med fumarsyre i aceton ble tilsatt ved romtemperatur. Presipitatet ble filtrert av og tørket. Utbytte: 0,019 g av **forbindelse 62** (3%; E-isomer; fumarsyresalt), sm.p.°C: 204.

c. Fremstilling av forbindelse 63

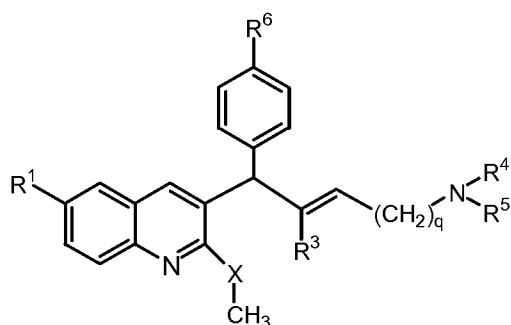


Forbindelse 63 (fumaratsalt)

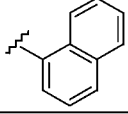
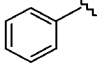
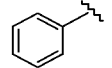
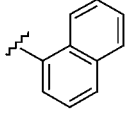
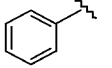
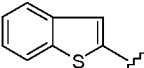
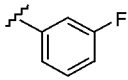
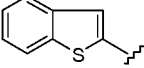
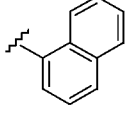
Dietylaminotrifluoridsulfid (0,0015 mol) ble tilsatt dråpevis ved 0°C til en løsning av **intermediat 78** (0,0015 mol) i THF (90ml). Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 2 dager. Blandingen ble stoppet med Na_2CO_3 deretter ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble tørket (MgSO_4), filtrert og løsemidlet ble dampet av. Residuet (0,96g) ble forrenset med kolonnekromatografi over Kromasil (eluent: CH_2Cl_2 deretter $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95 /5/0,5; 15-40 μm). Den nye fraksjonen (0,63g) ble renset ved kolonnekromatografi over Xbridge (eluent: gradient av $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$, 5%: 18-5 μm). Fraksjon 1 (0,08 g) ble tatt opp i etanol/aceton (5/95) og 1 ekv. med fumarsyre i aceton ble tilsatt ved romtemperatur. Presipitatet ble filtrert av og tørket. Utbytte: 0,07 g av **forbindelse 63** (Z-isomer; fumarsyresalt) (6 %), sm.p.°C: 179.

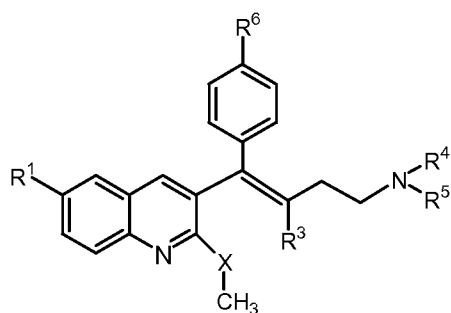
Tabeller 2 til 9 lister opp forbindelsene med formel (Ia) som ble fremstilt ifølge én av eksemplene over (Eks. No.)

For et antall av forbindelsene ble smeltepunkter oppnådd med en Kofler "hot bench", bestående av en oppvarmet plate med lineær temperaturgradient, en glidepeker og en temperaturskala i grader Celsius.

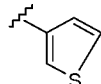
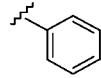
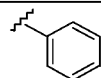
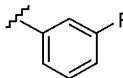
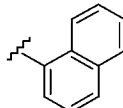
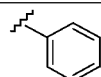
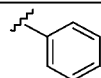
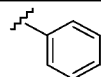
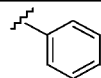
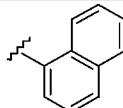
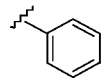
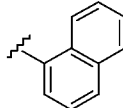
Tabell 2

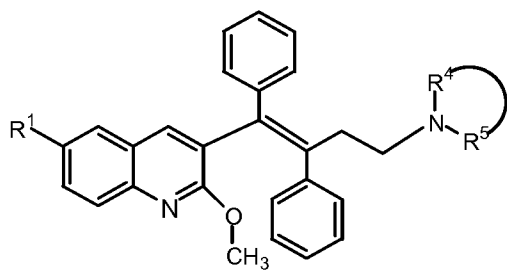
Forb. nr.	Eks. nr.	R¹	X	R⁶	R³	q	R⁴	R⁵	Egenskaper
14	B8	-Br	O	-H	-CH₃	1	-CH₃	-CH₃	E eller Z
16	B9	-Br	O	-H		1	-CH₃	-CH₃	E
17	B9	-Br	O	-H		1	-CH₃	-CH₃	Z
24	B5	-F	O	-H		1	-CH₃	-CH₃	Z
13	B7	-Br	O	-H		1	-CH₃	-CH₃	Z sm.p. 150 °C
12	B6	-Br	O	-H		3	-CH₃	-CH₃	E eller Z sm.p. 145°C
25	B5	-Br	O	-H		1	-CH₃	-CH₃	Z
8	B5.a	-Br	O	-H		1	-CH₃	-CH₃	E sm.p. 128 °C
61	B15.a	-Br	O	-H		3	- CH₂CH₃	-CH₃	E
10	B5.b	-Br	O	-H		1	-CH₃	-CH₃	75/25 ratio av isomere
28	B8	-Br	O	-H		1	- CH₂CH₃	- CH₂CH₃	Z
29	B5	-Br	O	-F		1	-CH₃	-CH₃	Z

Forb. nr.	Eks. nr.	R ¹	X	R ⁶	R ³	q	R ⁴	R ⁵	Egenskaper
4	B1	-Br	S	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	Z
30	B5	-CH ₃	O	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	Z
31	B5	-OCH ₃	O	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	Z
21	B11.b		O	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	E/Z 60/40
11	B5		O	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	Z
32	B5		O	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	60/40 ratio av isomere
20	B11.a		S	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	Z
33	B5		O	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	Z
34	B5		O	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	60/40 ratio av isomere sm.p. 122°C

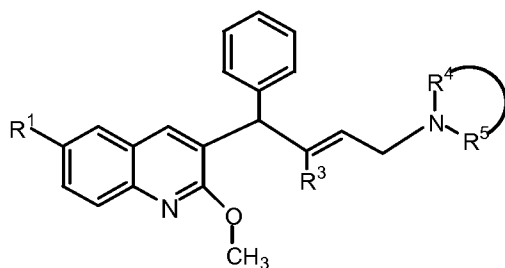
Tabell 3

Forb. nr.	Eks. nr.	R ¹	X	R ⁶	R ³	R ⁴	R ⁵	Egenskaper
15	B8	-Br	O	-H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	E eller Z

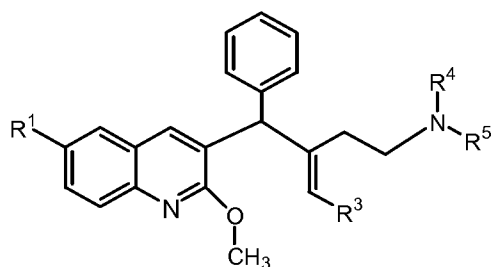
Forb. nr.	Eks. nr.	R ¹	X	R ⁶	R ³	R ⁴	R ⁵	Egen-skaper
35	B1	-Br	O	-H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	75/25 ratio av isomere
18	B9	-Br	O	-H		-CH ₃	-CH ₃	Z
36	B1	-Br	O	-H		-CH ₃	-CH ₃	E/Z n.d. sm.p. 135°C
37	B1	-Br	O	-H		- CH ₂ CH ₃	- CH ₂ CH ₃	Z
38	B1	-Br	O	-H		-CH ₃	-CH ₃	Z
9	B5.b	-Br	O	-H		-CH ₃	-CH ₃	Z
1	B1	-Br	O	-Cl		-CH ₃	-CH ₃	Z
3	B1	-Br	S	-H		-CH ₃	-CH ₃	E eller Z
2	B1	-Br	S	-H		-CH ₃	-CH ₃	E eller Z
39	B1	-F	O	-H		-CH ₃	-CH ₃	E eller Z
22	B11.b		O	-H		-CH ₃	-CH ₃	blanding av isomere
40	B11.a		S	-H		-CH ₃	-CH ₃	E eller Z
41	B11.b		O	-H		-CH ₃	-CH ₃	Z sm.p. 176°C

Tabell 4

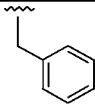
Forb. nr.	Eks. nr.	R¹		Egenskaper
6	B3	-Br		E eller Z
5	B3	-Br		E eller Z
42	B8	-Br		E eller Z
43	B1	-Br		Z/E 90/10
44	B8	-Br		Z/E 60/40
45	B1	-Br		Z/E 90/10
46	B11.a			Z

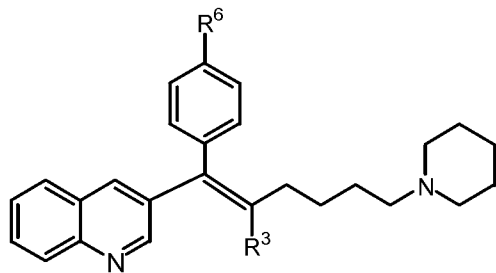
Tabell 5

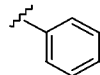
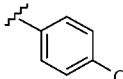
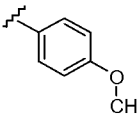
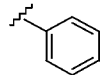
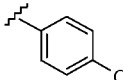
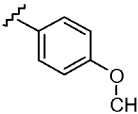
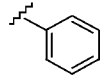
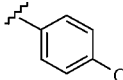
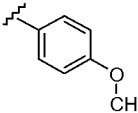
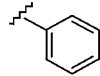
Forb. nr.	Eks. nr..	R¹	R³		Egenskaper
47	B8	-Br			E
48	B8	-Br			Z
23	B12	-Br			Z jodid salt
62	B15.b	-Br			E .fumarat sm.p. 204°C
63	B15.c	-Br			Z .fumarat sm.p. 179°C

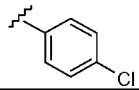
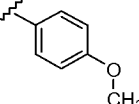
5 **Tabell 6**

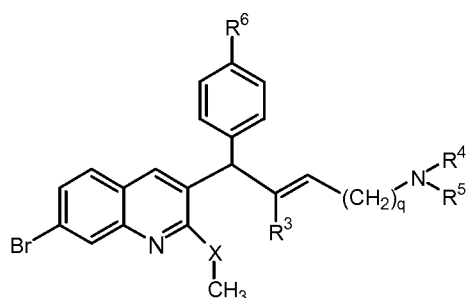
Forb. nr.	Eks. nr.	R¹	R³	R⁴	R⁵	Egenskaper
-----------	----------	----	----	----	----	------------

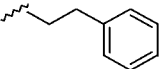
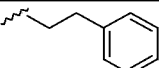
7	B5.a	-Br		-CH ₃	-CH ₃	E/Z 75/25
---	------	-----	---	------------------	------------------	-----------

Tabell 7

Forb. nr.	Eks. nr.	R ⁶	R ³	Egenskaper
49	B10	-H		E/Z n.d.
50	B10	-H		E/Z n.d.
51	B10	-H		E/Z n.d.
19	B10	-Cl		E/Z n.d.
52	B10	-Cl		E/Z n.d.
53	B10	-Cl		E/Z n.d.
54	B10	-CN		E/Z n.d.
55	B10	-CN		E/Z n.d.
56	B10	-CN		E/Z n.d.
57	B10	-OCH ₃		E/Z n.d.

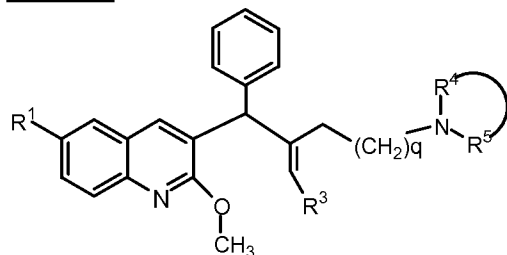
Forb. nr.	Eks. nr.	R ⁶	R ³	Egenskaper
58	B10	-OCH ₃		E/Z n.d.
59	B10	-OCH ₃		E/Z n.d.

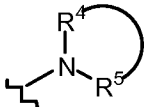
Tabell 8

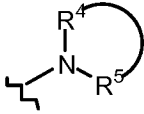
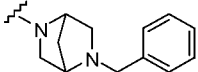
Forb. nr.	Eks. nr.	R ¹	X	R ⁶	R ³	q	R ⁴	R ⁵	Egenskaper
26	B8	-Br	O	-H		2	-CH ₃	-CH ₃	E
27	B8	-Br	O	-H		2	-CH ₃	-CH ₃	Z

- 5 når “E” eller “Z” er indikert i tabellene over betyr dette at forbindelsen er en ren isomer, men den absolutte konfigurasjonen er ikke bestemt.

når “E/Z n.d.” er indikert i tabellene over betyr dette at konfigurasjonen ikke har blitt bestemt.

10 **Tabell 9**

Forb. nr.	Eks. nr.	R ¹	R ³	q		Egenskaper
-----------	----------	----------------	----------------	---	--	------------

Forb. nr.	Eks. nr.	R ¹	R ³	q		Egenskaper
60	B14	-Br	-CN	3		E

C. Analytisk del

LCMS betingelser

5

Generell prosedyre A

LC-målingen ble utført ved å bruke et Acquity UPLC (Waters) system omfattende en binær pumpe, en prøveorganisator, en kolonnevarmer (satt til 55 °C), en diode-array detektor (DAD) og en kolonne som spesifisert i de respektive metodene under. Strømmen fra kolonnen ble splittet til et MS-spektrometer. MS-detektoren var konfigurert med en elektrospray ioniseringskilde. Massespektra ble tatt opp ved å skanne fra 100 til 1000 i 0,18 sekunder ved å bruke en hviletid på 0,02 sekunder. Kapillærnålsspenningen var 3,5 kV og kildetemperaturen ble opprettholdt til 140 °C. Nitrogen ble anvendt som forstøvingsgassen. Datainnsamling ble utført med et Waters-Micromass MassLynx-Openlynx datasystem.

15

Generell prosedyre B

HPLC målingen ble utført ved å bruke et Alliance HT 2795 (Waters) system omfattende en kvaternær pumpe med degasser, en automatisk prøvetager, en diode-array detektor (DAD) og en kolonne som spesifisert i de respektive metodene under, kolonnen blir holdt ved en temperatur på 30°C. Strømmen fra kolonnen ble splittet til et MS-spektrometer. MS-detektoren var konfigurert med en elektrospray ioniseringskilde. Kapillærnålsspenningen var 3 kV og kildetemperaturen ble opprettholdt til 100 °C på the LCT (Time av Flight Zspray™ massespektrometer fra Waters - for fremgangsmåte 1), og 3,15 kV at 110 °C på the ZQ™ (enkel kvadropol Zspray™ massespektrometer fra Waters - for metoder 3 og 4). Nitrogen ble anvendt som forstøvingsgassen. Datainnsamling ble utført med et Waters-Micromass MassLynx-Openlynx datasystem.

25

Generell prosedyre C

LC-målingen ble utført ved å bruke et UPLC (Ultra Ytelses Væskekromatografi) Acquity (Waters) system omfattende en binær pumpe med degasser, en automatisk prøvetager, en diode-array detektor (DAD) og en kolonne som spesifisert i de respektive metodene under, 5 kolonnen blir holdt ved en temperatur på 40°C. Strømmen fra kolonnen ble brakt til en MS-detektor. MS-detektoren var konfigurert med en elektrospray ioniseringskilde. Kapillær-nålsspenningen var 3 kV og kildetemperaturen ble opprettholdt til 130 °C på Quattro'en (trippel kvadropol massespektrometer fra Waters). Nitrogen ble anvendt som forstøvingsgassen. Datainnsamling ble utført med et Waters-Micromass MassLynx-Openlynx datasys-tem. 10

Fremgangsmåte 1

I tillegg til den generelle prosedyren B: Omvendt-fase HPLC ble utført på en Kromasil C18 kolonne (5 µm, 4,6 x 150 mm) med en strømningshastighet på 1,0 ml/min. Tre mobilfaser 15 (mobilfase A: 100 % 7 mM ammoniumacetat; mobilfase B: 100 % acetonitril; mobilfase C: 0,2 % maursyre + 99,8 % ultra-rent vann) ble benyttet for å kjøre en gradientbetingelse fra 30 % A, 40 % B og 30 % C (hold i 1 minutt) til 100 % B i 4 minutter, 100 % B i 5 minutter og reekvilibrert med startbetingelsene i 3 minutter. Et injeksjonsvolum på 5 µl ble anvendt. "Cone"-spenning var 20 V for positiv ioniseringsmodus. Massespektra ble tatt opp ved å 20 skanne fra 100 til 900 i 0,8 sekunder ved å bruke en interskannforsinkelse på 0.08 sekunder.

Fremgangsmåte 2

I tillegg til generell prosedyre A: Omvendt-fase UPLC (Ultra Ytelses Væskekromatografi) 25 ble utført på en bro-bundet etylsiloksan/silika hybrid (BEH) C18 kolonne (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) med en strømningshastighet på 0,8 ml/min. To mobilfaser (mobilfase A: 0,1 % maursyre i H₂O/metanol 95/5; mobilfase B: metanol) ble anvendt for å kjøre en gradientbetingelse fra 95 % A og 5 % B til 5 % A og 95 % B i 1,3 minutter og hold i 0.2 minutter. Et injeksjonsvolum på 0,5 µl ble anvendt. "Cone"-spenning var 10 V for positiv 30 ioniseringsmodus og 20 V for negativ ioniseringsmodus.

Fremgangsmåte 3

I tillegg til den generelle prosedyren B: Omvendt-fase HPLC ble utført på en Sunfire C18 kolonne (3,5 μ m, 4,6 x 100 mm) med en startstrømningshastighet på 0,8 ml/min. To mobilfaser (mobilfase A: 25 % 7mM ammoniumacetat + 50 % acetonitril +25 % maursyre (2 ml/l); mobilfase B: 100 % acetonitril) ble benyttet for å kjøre en gradientbetingelse fra 100 % A (hold i 1 minutt) til 100 % B i 4 minutter, hold ved 100 % B ved en strømningshastighet på 1,2 ml/min i 4 minutter og reekvilibrert med startbetingelsene i 3 minutter). Et injeksjonsvolum på 10 μ l ble anvendt. "Cone"-spenning var 20 V for positiv og negativ ioniseringsmodus. Massespektra ble tatt opp ved å skanne fra 100 til 1000 i 0,4 sekunder ved å bruke en interskannforsinkelse på 0,3 sekunder.

Fremgangsmåte 4

I tillegg til den generelle prosedyren B: Omvendt-fase HPLC ble utført på en Xterra-MS C18 kolonne (3,5 μ m, 4,6 x 100 mm) med en strømningshastighet på 0,8 ml/min. To mobilfaser (mobilfase A: 100 % 7 mM ammoniumacetat; mobilfase B: 100 % acetonitril; ble benyttet for å kjøre en gradientbetingelse fra 80 % A, 20 % B (hold i 0,5 minute) to 10 % A, 90 % B i 4,5 minutter, hold ved 10 % A og 90 % B i 4 minutter og reekvilibrert med startbetingelsene i 3 minutter. Et injeksjonsvolum på 10 μ l ble anvendt. "Cone"-spenning var 20 V for positiv og negativ ioniseringsmodus. Massespektra ble tatt opp ved å skanne fra 100 til 1000 i 0,4 sekunder ved å bruke en interskannforsinkelse på 0,3 sekunder.

Fremgangsmåte 5

For forbindelse (51) ble bare massespektret målt (ingen R(t)). MS-detektoren var konfigurert med en elektropray ioniseringskilde. Massespektra ble tatt opp ved å skanne fra 100 til 1000 i 1 sekund ved å bruke en hviletid på 0,1 sekund. Kapillærnålsspenningen var 3 kV og kildetemperaturen ble opprettholdt til 140 °C. Nitrogen ble anvendt som forstøvingsgassen. Datainnsamling ble utført med et Waters-Micromass MassLynx-Openlynx datasystem. "Cone"-spenning var 10 V for positiv ioniseringsmodus.

Fremgangsmåte 6

I tillegg til generell prosedyre C: Omvendt-fase UPLC ble utført på en Waters Acquity BEH (bro-bundet etylsiloksan/silika hybrid) C18 kolonne (1,7 μm , 2,1 x 100 mm) med en strømningshastighet på 0,35 ml/min. To mobilfaser (mobilfase A: 95 % 7 mM ammonium-acetat/5 % acetonitril; mobilfase B: 100 % acetonitril) ble benyttet for å kjøre en gradient-betingelse fra 90 % A og 10 % B (hold i 0,5 minutter) til 8 % A og 92 % B i 3,5 minutter, hold i 2 min og tilbake til startbetingelsene i 0,5 min, hold i 1,5 minutter. Et injeksjonsvolum på 2 μl ble anvendt. "Cone"-spenning var 20 V for positiv og negativ ioniseringsmodus. Massespektra ble tatt opp ved å skanne fra 100 til 1000 i 0,2 sekunder ved å bruke en interskannforsinkelse på 0,1 sekunder.

Fremgangsmåte 7

I tillegg til generell prosedyre C: Omvendt-fase UPLC ble utført på en Waters Acquity BEH (bro-bundet etylsiloksan/silika hybrid) C18 kolonne (1,7 μm , 2,1 x 100 mm) med en strømningshastighet på 0,35 ml/min. To mobilfaser (mobilfase A: 95 % 7 mM ammonium-acetat/5 % acetonitril; mobilfase B: 100 % acetonitril) ble benyttet for å kjøre en gradient-betingelse fra 90 % A og 10 % B (hold i 0,5 minutter) til 8 % A og 92 % B i 3,5 minutter, hold i 2 min og tilbake til startbetingelsene i 0,5 min, hold i 1,5 minutter. Et injeksjonsvolum på 2 μl ble anvendt. "Cone"-spenninger var 20, 30, 45, 60 V for positiv ioniseringsmodus. Massespektra ble tatt opp ved å skanne fra 100 til 1000 i 0,2 sekunder ved å bruke en interskannforsinkelse på 0,1 sekunder.

Fremgangsmåte 8

I tillegg til generell prosedyre B: Omvendt-fase HPLC ble utført på en Sunfire C18 kolonne (3,5 μm , 4,6 x 100 mm) med en start-strømningshastighet på 0,8 ml/min. To mobilfaser (mobilfase A: 35 % 6,5 mM ammoniumacetat + 30 % acetonitril + 35 % maursyre (2 ml/l); mobilfase B: 100 % acetonitril) ble benyttet for å kjøre en gradientbetingelse fra 100 % A (hold i 1 minutt) til 100% B i 4 minutter, hold ved 100 % B ved en strømningshastighet på 1.2 ml/min i 4 minutter og reekvilibrert med startbetingelsene i 3 minutter. Et injeksjonsvolum på 10 μl ble anvendt. Positiv ioniseringsmodus ble anvendt med fire forskjellige "cone"-spenninger (20,40,50,55 V). Massespektra ble tatt opp ved å skanne fra 100 til 1000 i 0,4 sekunder ved å bruke en interskannforsinkelse på 0,1 sekunder.

Fremgangsmåte 9

I tillegg til generell prosedyre B: Omvendt-fase HPLC ble utført på en Sunfire C18 kolonne (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) med en start-strømningshastighet på 0,8 ml/min. To mobilfaser (mobilfase A: 35 % 6.5mM ammoniumacetat + 30 % acetonitril + 35 % maursyre (2 ml/l); mobilfase B: 100 % acetonitril) ble benyttet for å kjøre en gradientbetingelse fra 100 % A (hold i 1 minutt) til 100% B i 4 minutter, hold ved 100 % B ved en strømningshastighet på 1,2 ml/min i 4 minutter og reekvilibrert med startbetingelsene i 3 minutter. Et injeksjonsvolum på 10 µl ble anvendt. "Cone"-spenning var 20 V for positiv og negativ ioniseringsmodus. Massespektra ble tatt opp ved å skanne fra 100 til 1000 i 0,4 sekunder ved å bruke en interskannforsinkelse på 0,3 sekunder.

Når en forbindelse er en blanding av isomere som gir forskjellige topper i LCMS-fremgangsmåten er bare retensjonstiden til hoveddelen gitt i LCMS-tabellen.

Tabell 10: Analytiske data (R(t) betyr retensjonstid i minutter; MH(+) betyr protonert molekylion (til den frie basen); prosedyre refererer til fremgangsmåten anvendt for LCMS).

LCMS			
Forb. nr.	R(t)	MH(+)	Prosedyre
36	1.21	487	2
10	1.30	537	2
9	1.26	537	2
6	6.17	510	1
1	6.44	521	1
29	6.50	521	1
2	6.23	503	1
4	6.50	503	1
24	5.34	427	1
5	6.17	510	1
3	6.28	503	1
47	7.76	511	1
25	6.20	505	1
42	7.67	511	1
38	5.98	505	1
8	6.79	515	1
7	6.57	515	1
12	6.53	515	1
17	5.97	493	1
16	6.04	493	1
18	5.96	493	1
44	6.17	542	1
48	6.19	542	1

LCMS			
Forb. nr.	R(t)	MH(+)	Prosedyre
45	6.14	542	1
43	6.63	529	1
39	5.13	427	1
35	5.41	425	1
15	5.57	425	1
14	5.47	425	1
11	6.49	485	1
33	5.04	559	3
31	7.52	439	4
30	5.77	423	1
32	4.49	535	3
20	4.19	501	3
46	7.00	508	1
40	4.18	501	3
34	5.12	591	3
22	3.65	525	3
21	4.30	525	3
41	4.84	536	1
28	4.60	565	3
37	4.25	565	3
23	6.37	520	1
26	4.12	515	3
27	4.12	515	3
49	1.13	447	2
19	1.20	481	2
54	1.06	472	2
57	1.13	477	2
50	1.18	481	2
52	1.24	515	2
55	1.09	506	2
58	1.17	511	2
51	n.d.	477	5
53	1.20	511	2
56	1.06	502	2
59	1.08	507	2
62	6.26	634	6
63	5.68	634	7
61	5.67	557	8
60	5.18	621	9

D. Farmakologiske eksempler

D.1. In-vitro fremgangsmåte for å teste forbindelser mot *M. tuberculosis*

Flatbunnede, sterile 96-brønn mikrotiterplater i plastikk ble fylt med 100 µl av Middlebrook (1x) buljongmedium. Deretter ble standardløsninger (10 x den endelige testkonsentrasjon) av forbindelser tilsatt i 25 µl volumer til en serie av duplikatbrønner i kolonne 2 for slik å tillate vurdering av deres effekt på bakteriell vekst. Serielle fem-gangers fortynninger ble gjort direkte i mikrotiterplatene fra kolonne 2 til 11 ved å bruke et spesialtilpasset robotsystem (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Pipettetupper ble byttet etter hver 3 fortynning for å minimere pipetteringsfeil med sterkt hydrofobe forbindelser. Ubehandlede kontrollprøver med (kolonne 1) og uten (kolonne 12) inokulum ble inkludert i hver mikrotiterplate. Omtrent 5000 CFU per brønn med *Mycobacterium tuberculosis* (strain H37RV), i et volum på 100 µl i Middlebrook (1x) buljongmedium, tilsatt til radene A til H, bortsett fra kolonne 12. Det samme volum med buljongmedium uten inokulum ble tilsatt til kolonne 12 i rad A til H. Kulturene ble inkubert ved 37°C i 7 dager i en fuktiggjort atmosfære (inkubator med åpen luftventil og kontinuerlig ventilasjon). En dag før slutten av inkuberingen, 6 dager etter inokulasjon, ble Resazurin (1:5) tilsatt til alle brønnene i et volum på 20 µl og platene ble inkubert i nye 24 timer ved 37°C. På dag 7 ble den bakterielle veksten kvantifisert fluorometrisk.

Fluorescensen ble avlest i et datastyrt fluormeter (Spectramax Gemini EM, Molecular Devices) ved en eksiteringsbølgelengde på 530 nm og en emisjonsbølgelengde på 590 nm. Prosentandelen vekstinhibering oppnådd av forbindelsene ble beregnet ifølge standardmetoder og uttrykt som IC₉₀ (µg/ml) (konsentrasjon ved 90 % inhibering av bakteriell vekst) verdier.

25

D.2. In-vitro fremgangsmåte for å teste forbindelser for anti-bakteriell aktivitet mot stammen *M. Smegmatis* ATCC607

Flatbunnede, sterile 96-brønn mikrotiterplater i plastikk ble fylt med 180 µl med sterilt deionisert vann, tilsatt 0,25 % BSA. Deretter ble standardløsninger (7,8 x den endelige testkonsentrasjon) av forbindelser tilsatt i 45 µl volumer til en serie av duplikatbrønner i kolonne 2 for slik å tillate vurdering av deres effekt på bakteriell vekst. Serielle fem-gangers fortynninger (45 µl i 180 µl) ble gjort direkte i mikrotiterplatene fra kolonne 2 til 11 ved å bruke et spesialtilpasset robotsystem (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Pipettetupper ble byttet etter hver 3 fortynning for å minimere pipetteringsfeil med sterkt hydrofobe forbindelser. Ubehandlede kontrollprøver med (kolonne 1) og uten (kolonne 12) inokulum

35

- ble inkludert i hver mikrotiterplate. Omtrent 250 CFU per brønn med bakterie-inokulum, i et volum på 100 µl i 2,8 x Mueller-Hinton buljongmedium, tilsatt til radene A til H, bortsett fra kolonne 12. Det samme volum med buljongmedium uten inokulum ble tilsatt til kolonne 12 i rad A til H. Kulturene ble inkubert ved 37°C i 48 timer i en fuktiggjort 5% CO₂ atmosfære (inkubator med åpen luftventil og kontinuerlig ventilasjon). Ved slutten av inkuberingen, to dager etter inokulasjon, ble den bakterielle veksten kvantifisert fluorometrisk. Derfor ble Alamar Blue (10x) tilsatt til alle brønnene i et volum på 20 µl og platene ble inkubert i nye 2 timer ved 50°C.
- 10 Fluorescensen ble avlest i et datastyrt fluormeter (Cytofluor, Biosearch) ved en eksiteringsbølgelengde på 530 nm og en emisjonsbølgelengde på 590 nm (forsterkning 30). Prosentandelen vekstinhibering oppnådd av forbindelsene ble beregnet ifølge standardmetoder og uttrykt som IC₉₀ (µg/ml) som definerer konsentrasjonen for å inhibere bakteriell vekst med 90 %. Resultatene er vist i Tabell 11.

15

Tabell 11: Resultater av en in vitro-screening av forbindelsene ifølge oppfinnelsen for *M. smegmatis* (IC₉₀ (µg/ml))

Forb.Nr.	<i>M. smegmatis</i> IC ₉₀ (µg/ml)
13	1,73
10	0,43
9	1,7
6	10,18
1	1,65
29	1,65
2	1,59
4	7,98
24	5,37
5	5,1
3	2,0
47	20,36
25	40,15
42	22,84

Forb.Nr.	<i>M. smegmatis</i> IC₉₀ (µg/ml)
38	8,01
8	1,63
7	1,63
12	40,95
17	39,2
16	1,75
18	9,85
44	4,31
48	1,72
45	9,65
43	4,21
39	16,98
35	3,79
15	1,35
14	1,35
11	1,53
33	7,03
31	6,95
30	2,67
32	1,69
20	1,41
46	1,61
40	1,58
34	2,35
22	1,66
21	14,79
41	3,79
28	1,79
37	2,01
23	1,85
26	4,09
27	5,78
49	7,08

Forb.Nr.	<i>M. smegmatis</i> IC ₉₀ (µg/ml)
19	1,52
54	11,85
57	7,55
50	1,92
52	1,63
55	8,02
58	8,10
51	7,55
53	2,03
59	8,03
56	7,95
36	1,94
60	1,97
61	1,76
62	8,97
63	3,57

D.3. In-vitro fremgangsmåte for å teste forbindelser for anti-bakteriell aktivitet mot forskjellige ikke-mykobakterielle stammer

Fremstilling av bakterielle suspensjoner for følsomhetstesting:

- 5 Bakteriene anvendt i denne studien ble dyrket over natten i reaksjonskolber inneholdende 100 ml Mueller-Hinton Buljong (Becton Dickinson - kat. nr. 275730) i sterilt deionisert vann, med risting, ved 37 °C. Standardløsninger (0,5 ml/rør) ble lagret ved –70 °C før bruk. Bakterie-titreringer ble utført i mikrotiterplater for å detektere TCID₅₀, hvori TCID₅₀ representerer fortynningen som gir opphav til bakteriell vekst i 50 % av inokulerte kulturer.
- 10 Generelt ble et inokuleringsnivå på omtrent 100 TCID₅₀ anvendt for følsomhetstesting.

Anti-bakteriell følsomhetstesting: IC₉₀ bestemmelse

Mikrotiterplate-assay

- 15 Flatbunnede, sterile 96-brønn mikrotiterplater i plastikk ble fylt med 180 µl med sterilt deionisert vann, tilsatt 0,25 % BSA. Deretter ble standardløsninger (7,8 x den endelige testkonsentrasjon) av forbindelser tilsatt i 45 µl volumer i kolonne 2. Serielle fem-gangers fortynninger (45 µl i 180 µl) ble gjort direkte i mikrotiterplatene fra kolonne 2 til reach ko-

lonne 11. Ubehandlete kontrollprøver med (kolonne 1) og uten (kolonne 12) inokulum ble inkludert i hver mikrotiterplate. Avhengig av bakterietypene ble omtrent 10 til 60 CFU per brønn med bakterie-inokulum (100 TCID₅₀), i et volum på 100 µl i 2,8 x Mueller-Hinton buljongmedium, tilsatt til radene A til H, bortsett fra kolonne 12. Det samme volum med buljongmedium uten inokulum ble tilsatt til kolonne 12 i rad A til H. Kulturene ble inkubert ved 37°C i 24 timer under en normal atmosfære (inkubator med åpen luftventil og kontinuerlig ventilasjon). Ved slutten av inkuberingen, en dag etter inokulasjon, ble den bakterielle veksten kvantifisert fluorometrisk. Derfor ble resazurin (0,6 mg/ml) tilsatt i et volum på 20 µl til alle brønnene 3 timer etter inokulasjon, og platene ble reinkubert over natten. En forandring i farge fra blå til rosa indikerte veksten av bakterier.

Fluorescensen ble avlest i et datastyrt fluormeter (Cytofluor Biosearch) ved en eksiteringsbølgelengde på 530 nm og en emisjonsbølgelengde på 590 nm. Prosenten av vekstinhibering oppnådd av forbindelsene ble beregnet ifølge standardmetoder. IC₉₀ (uttrykt i µg/ml) ble definert som den 90 % inhiberende konsentrasjonen for bakteriell vekst. Resultatene er vist i Tabell 12.

Fremgangsmåte for fortynning av Agar

MIC₉₉ verdier (minimumskonsentrasjonen for å oppnå 99 % inhibering av bakteriell vekst) kan bli bestemt ved å utføre standardfremgangsmåten for fortynning av Agar ifølge NCCLS standarder* hvori de anvendte media inkluderer Mueller-Hinton agar.

* Clinical laboratory standard institute. 2005. Methods for dilution Antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grows Aerobically: approved standard -sixth edition

"Time kill"-assayer

Baktericid eller bakteriostatisk aktivitet av forbindelsene kan bli bestemt i et "time kill"-assay ved å bruke buljong-mikrofortynningsfremgangsmåten *. I et "time kill"-assay på *Staphylococcus aureus* og meticillin-resistent *S. aureus* (MRSA), startinokulumet med *S. aureus* og MRSA er 10⁶ CFU/ml i Muller Hinton buljong. De antibakterielle forbindelser blir anvendt ved en konsentrasjon på 0,1 til 10 ganger MIC (dvs. IC₉₀ som bestemt i Mikrotiterplate-assay). Brønner som ikke får noe antibakterielt middel utgjør kulturvekstkontrollen. Platene inneholdende mikroorganismen og testforbindelsene blir inkubert ved 37 °C. Etter 0, 4, 24, og 48 timer med inkubering blir prøver tatt for bestemmelse av levedyktighetstelling ved seriell fortynning (10⁻¹ til 10⁻⁶) i steril PBS og plating (200 µl) på Mueller Hinton agar. Platene blir inkubert ved 37 °C i 24 timer og antallet kolonier blir bestemt. Draps-kurver kan bli konstruert ved å plote log₁₀CFU per ml mot tid. En baktericid effekt er vanligvis definert som 3-log₁₀ nedgang i antallet CFU per ml sammenlignet med

ubehandlet inokulum. Den potensielle overføringseffekten av legemidlene blir fjernet ved serielle fortynninger og telling av koloniene ved høyeste anvendte fortynning for plating.

* Zurenko, G.E. *et al.* In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* **40**, 839-845 (1996).

5

Bestemmelse av cellulære ATP-nivåer

For å analysere forandringen i den totale cellulære ATP-konsentrasjonen (ved å bruke ATP bioluminescence Kit, Roche), blir assayer utført ved å dyrke en kultur med *S. aureus*

(ATCC29213) stamme i 100 ml Mueller Hinton reaksjonskolber og inkubere i en riste-

- 10 inkubator i 24 timer ved 37 °C (300 rpm). Måle OD₄₀₅ nm og beregne CFU/ml. Fortynne kulturrene til 1×10^6 CFU/ml (sluttkonsentrasjon for ATP-måling: 1×10^5 CFU/100 µl per brønn) og tilsette testforbindelsene ved 0,1 til 10 ganger MIC (dvs. IC₉₀ som bestemt i Mikrotiterplate-assay). Inkubere disse rørene i 0, 30 og 60 minutter ved 300 rpm og 37°C. Bruke 0.6 ml bakteriell suspensjon fra trykklokk-rørene og tilsette til et nytt 2 ml eppendorf-
- 15 rør. Tilsette 0,6 ml celle-lyseringsreagens (Roche kit), spinne ved maksimal hastighet og inkubere i 5 minutter ved romtemperatur. Kjøl på is. La luminometeret varme opp til 30°C (Luminoskan Ascent Labsystems med injektor). Fyll en kolonne (= 6 brønner) med 100 µl av den samme prøven. Tilsett 100 µl Luciferase-reagens til hver brønn ved å bruke injektorsystemet. Mål luminescensen i 1 sek.

20

Tabell 12: IC₉₀ verdier (µg/ml) bestemt ifølge mikrotiterplate-assayet.

	IC ₉₀ (µg/ml)						
	STA	SPN	EFA	SPY	PAE	STA	STA
Forb.Nr.	29213	6305	29212	8668	27853	RMET	25923
1	8,27	1,65					
2	7,98	1,59					
3	7,98	1,59					
4	40	17,87					
5	36,14	36,14					
6	10,18	10,18					
7	1,63	2,05					
8	8,17	2,05					
9	2,69	9,56	10,72	10,72	9,56	3,81	5,38
10	4,79	12,03	5,38	9,56	21,4	12,03	4,27
11	1,53	1,22	15,33	7,68	7,68		
12	8,17	10,29					
13		8,67	12,24	9,73	12,24		10,91
14	33,79	1,35	37,91	26,84	37,91		

	IC90 (µg/ml)						
	STA	SPN	EFA	SPY	PAE	STA	STA
Forb.Nr.	29213	6305	29212	8668	27853	RMET	25923
15	33,79	6,74					
16	7,82	1,56					
17	15,6	7,82	39,2	19,65	43,98		
18	17,51	8,78					
20	1,58	1,41					
21	41,68	23,44					
22	20,89	20,89					
23	1,65	1,85		1,65	6,55		
24	33,88	1,51					
25	22,58	8,01	40,15	17,93	40,15		
26	3,65	2,05					
27	8,17	4,59					
28	8,96	2,01					
29	8,27	1,85					
30	6,7	1,34	11,91	6,7	13,36		
31	39,09	7,8					
32	1,69	1,9	9,51	3,79	3,79		
33	8,86	7,89					
34		10,51					
35	33,79	1,35	15,09	1,35	15,09		
36	9,73	5,47	12,24	9,73	12,24	12,24	10,91
37	8,96	2,01					
38	10,08	8,01	8,01	3,58	8,99		
39	33,88	8,51					
40	19,93	3,98	15,83	7,94			
41	8,49	9,53					
42							
43	52,95	8,39					
44	10,82	10,82					
45	43,09	10,82					
46	9,03	8,05					
47							
48	10,82	2,72					
49	44,66	8,91					
50		9,6					
51	47,67	21,29					
52	10,29	10,29					
53	9,09	10,2					
54	42,04	47,17					
55	8,02	10,1					
56		12,6					
57		9,51					

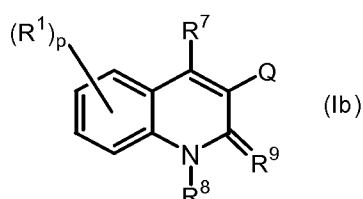
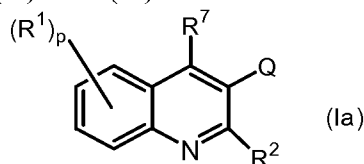
	IC90 (µg/ml)						
	STA	SPN	EFA	SPY	PAE	STA	STA
Forb.Nr.	29213	6305	29212	8668	27853	RMET	25923
58	10,2	12,84					
59		11,34					
60	1,97	2,48					
61	1,76	1,76					
62	22,52						
63	2,25						

STA 29213 betyr *Staphylococcus aureus* (ATCC29213); SPN 6305 betyr *Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305); EFA 29212 betyr *Enterococcus faecalis* (ATCC29212); SPY 8668 betyr *Streptococcus pyogenes* (ATCC8668); PAE 27853 betyr *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853); STA RMET betyr meticillinresistent *Staphylococcus aureus* (MRSA) (et
5 klinisk isolat fra Universitetet i Antwerpen); STA 25923 betyr *Staphylococcus aureus* (ATCC25923).

ATCC betyr American Type Culture Collection.

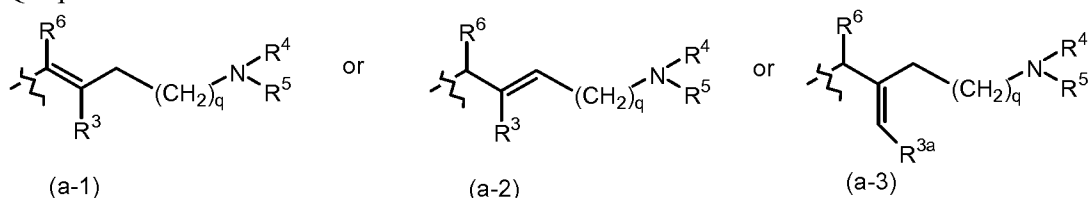
P a t e n t k r a v

1. Forbindelse med formel (Ia) eller (Ib)



inkludert enhver stereokjemisk isomerform derav, hvori

5 Q representerer et radikal med formel

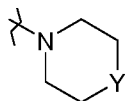


p er et heltall lik 1, 2, 3 eller 4;

q er et heltall lik null, 1, 2, 3 eller 4;

10 R¹ er hydrogen, cyano, formyl, karboksyl, halo, alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, haloalkyl, hydroksy, alkyloksy, alkyltio, alkyltioalkyl, -C=N-OR¹¹, amino, mono eller di(alkyl)amino, aminoalkyl, mono eller di(alkyl)aminokarbonyl, alkylkarbonylaminoalkyl, aminokarbonyl, mono eller di(alkyl)aminokarbonyl, arylalkyl, arylkarbonyl, R^{5a}R^{4a}Nalkyl, di(aryl)alkyl, aryl, R^{5a}R^{4a}N-, R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-, eller Het;

15 R² er hydrogen, alkyloksy, aryl, aryloksy, hydroksy, merkpto, alkyloksyalkyl, alkyltio, mono eller di(alkyl)amino, pyrrolidino eller et radikal med



formel hvori Y er CH₂, O, S, NH eller N-alkyl;

R³ er alkyl, arylalkyl, aryl-O-alkyl, aryl-alkyl-O-alkyl, aryl, aryl-aryl, Het, Het-

alkyl, Het-O-alkyl, Het-alkyl-O-alkyl eller



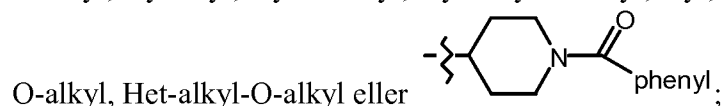
;

	R ^{3a}	er hydrogen, cyano, alkyl, arylalkyl, aryl-O-alkyl, aryl-alkyl-O-alkyl, aryl, aryl-aryl, Het, Het-alkyl, Het-O-alkyl, eller Het-alkyl-O-alkyl;
	R ⁴ og R ⁵	er, hver uavhengig, hydrogen; alkyl; alkyloksyalkyl; arylalkyl; Het-alkyl; mono- eller dialkylaminoalkyl; bisyklo[2.2.1]heptyl; Het; aryl; eller –C(=NH)-NH ₂ ; eller
5	R ⁴ og R ⁵	sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet danner et radikal valgt fra gruppen bestående av pyrrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 1,1-dioksid-tiomorfolinyl, azetidinyll, 2,3-dihydroisoindol-1-yl, tiazolidin-3-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, heksahydro-1 <i>H</i> -azepinyl, heksahydro-1 <i>H</i> -1,4-diazepinyl, heksahydro-1,4-oksazepinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-2-yl, 2,5-diazabisyklo[2.2.1]heptyl, pyrrolinyl, pyrrolyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, 2-imidazolinyl, 2-pyrazolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl og triazinyl, hvert radikal valgfritt substituert med 1, 2, 3 eller 4 substituent
10		ter, hver substituent uavhengig valgt fra alkyl, haloalkyl, alkylkarbonyl, halo, arylalkyl, hydroksy, alkyloksy, amino, mono- eller dialkylamino, aminoalkyl, mono- eller dialkylaminoalkyl, alkyltio, alkyltioalkyl, aryl, pyridyl, pyrimidinyl, piperidinyl valgfritt substituert med alkyl eller pyrrolidinyl valgfritt substituert med arylalkyl;
15	R ^{4a} og R ^{5a}	sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet danner et radikal valgt fra gruppen bestående av pyrrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-dihydroisoindol-1-yl, tiazolidin-3-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, heksahydro-1 <i>H</i> -azepinyl, heksahydro-1 <i>H</i> -1,4-diazepinyl, heksahydro-1,4-oksazepinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-2-yl, pyrrolinyl, pyrrolyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, 2-imidazolinyl, 2-pyrazolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl og triazinyl, hvert radikal valgfritt substituert med 1, 2, 3 eller 4 substituent
20		ter, hver substituent uavhengig valgt fra alkyl, haloalkyl, halo, arylalkyl, hydroksy, alkyloksy, amino, mono- eller dialkylamino, alkyltio, alkyltioalkyl, aryl, pyridyl eller pyrimidinyl;
25	R ⁶	er aryl ¹ eller Het;
	R ⁷	er hydrogen, halo, alkyl, aryl eller Het;
	R ⁸	er hydrogen eller alkyl;
	R ⁹	er okso; eller
30	R ⁸ og R ⁹	danner sammen radikalet –CH=CH–N=;
	R ¹¹	er hydrogen eller alkyl;

- alkyl er et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal med fra 1 til 6 karbonatomer
- aryl er en homosykel valgt fra fenyl, naftyl, acenaftyl eller tetrahydronaftyl, hver er valgfritt substituert med 1, 2 eller 3 substituent, hver substituent er uavhengig valgt fra hydroksy, halo, cyano, nitro, amino, mono- eller dialkylamino, alkyl, C₂₋₆alkenyl valgfritt substituert med fenyl, haloalkyl, alkylloksy, haloalkylloksy, karboksyl, alkylloksykarbonyl, aminokarbonyl, morfolinyl eller mono- eller dialkylaminokarbonyl;
- aryl¹ er en homosykel valgt fra fenyl, naftyl, acenaftyl eller tetrahydronaftyl, hver er valgfritt substituert med 1, 2 eller 3 substituent, hver substituent er uavhengig valgt fra hydroksy, halo, cyano, nitro, amino, mono- eller dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkylloksy, alkyltio, haloalkylloksy, karboksyl, alkylloksykarbonyl, aminokarbonyl, morfolinyl, Het eller mono- eller dialkylaminokarbonyl;
- Het er en monosyklisk heterosykel valgt fra *N*-fenoksypiperidinyl, piperidinyl, pyrrollyl, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, tienyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl eller pyridazinyl; eller en bisyklisk heterosykel valgt fra kinolinyl, kinoksalinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzoksazolyl, benzisoksazolyl, benzotiazolyl, benzisotiazolyl, benzofuranyl, benzotienyl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksinyll eller benzo[1,3]dioksolyl; hver monosykliske eller bisykliske heterosykel er valgfritt substituert med 1, 2 eller 3 substituent, hver substituent uavhengig valgt fra halo, hydroksy, alkyl eller alkylloksy;
- et N-oksid derav, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1 hvori

R³ er alkyl, arylalkyl, aryl-O-alkyl, aryl-alkyl-O-alkyl, aryl, Het, Het-alkyl, Het-



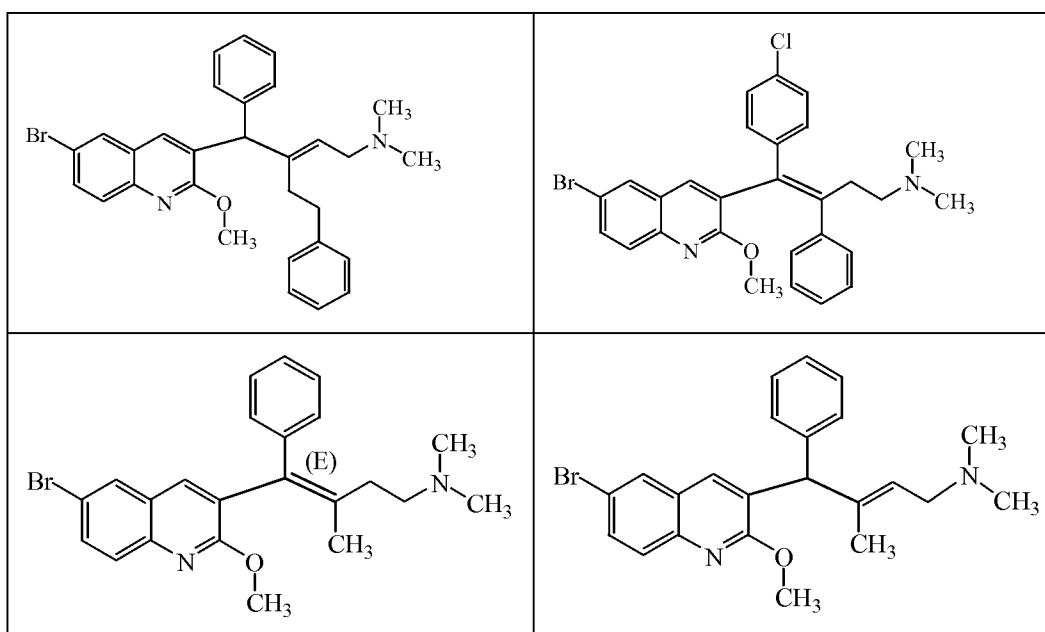
R^{3a} er hydrogen, cyano, alkyl, arylalkyl, aryl-O-alkyl, aryl-alkyl-O-alkyl, aryl, Het, Het-alkyl, Het-O-alkyl, eller Het-alkyl-O-alkyl;

R⁴ og R⁵ er, hver uavhengig, hydrogen; alkyl; alkylloksyalkyl; arylalkyl; Het-alkyl; mono- eller dialkylaminoalkyl; Het; aryl; eller -C(=NH)-NH₂; eller

- R^4 og R^5 sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet danner et radikal valgt fra gruppen bestående av pyrrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-dihydroisoindol-1-yl, tiazolidin-3-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, heksahydro-1*H*-azepinyl, heksahydro-1*H*-1,4-diazepinyl, heksahydro-1,4-oksazepinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-2-yl, 2,5-diazabisyklo[2.2.1]heptyl, pyrrolinyl, pyrrolyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, 2-imidazolinyl, 2-pyrazolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl og triazinyl, hvert radikal valgfritt substituert med 1, 2, 3 eller 4 substituent, hver substituent uavhengig valgt fra alkyl, haloalkyl, alkylkarbonyl, halo, arylalkyl, hydroksy, alkyloksy, amino, mono- eller dialkylamino, alkyltio, alkyltioalkyl, aryl, pyridyl, pyrimidinyl, piperidinyl eller pyrrolidinyl valgfritt substituert med arylalkyl;
- aryl er en homosykel valgt fra fenyl, naftyl, acenaftyl eller tetrahydronaftyl, hver er valgfritt substituert med 1, 2 eller 3 substituent, hver substituent er uavhengig valgt fra hydroksy, halo, cyano, nitro, amino, mono- eller dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkyloksy, haloalkyloksy, karboksyl, alkyloksykarbonyl, aminokarbonyl, morfolinyl eller mono- eller dialkylaminokarbonyl.
3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2 hvori alkyl representerer C_{1-6} alkyl.
 4. Forbindelse ifølge ethvert av de foregående krav hvori R^1 er hydrogen, halo, aryl, Het, C_{1-6} alkyl eller C_{1-6} alkyloksy.
 5. Forbindelse ifølge ethvert av de foregående krav hvori p er lik 1.
 6. Forbindelse ifølge ethvert av de foregående krav hvori R^2 er hydrogen, C_{1-6} alkyloksy eller C_{1-6} alkyltio.
 7. Forbindelse ifølge krav 6 hvori R^2 er metyloksy.
 8. Forbindelse ifølge ethvert av de foregående krav hvori R^3 er C_{1-6} alkyl, aryl C_{1-6} alkyl, aryl, eller Het.
 9. Forbindelse ifølge ethvert av krav 1 til 7 hvori R^{3a} er cyano, C_{1-6} alkyl eller aryl C_{1-6} alkyl.

10. Forbindelse ifølge ethvert av de foregående krav hvori q er lik 1, 2 eller 3.
11. Forbindelse ifølge ethvert av de foregående krav hvori R^4 og R^5 representerer C_{1-6} alkyl.
- 5 12. Forbindelse ifølge ethvert av krav 1 til 10 hvori R^4 og R^5 er tatt sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet og danner et radikal valgt fra gruppen bestående av piperidino, piperazino, morfolino, imidazolyl, triazolyl, hver av nevnte ringer valgfritt substituert med C_{1-6} alkyl.
- 10 13. Forbindelse ifølge ethvert av krav 1 til 10 hvori R^4 og R^5 sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet danner et radikal valgt fra gruppen bestående av 1,1-dioksid-tiomorfolinyl, azetidinyll, 2,3-dihydroisoinol-1-yl, tiazolidin-3-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, heksahydro-1*H*-azepinyl, heksahydro-1*H*-1,4-diazepinyl, heksahydro-1,4-oksazepinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-2-yl, 2,5-diazabisyklo[2.2.1]heptyl, hver av nevnte ringer valgfritt substituert med C_{1-6} alkyl eller aryl C_{1-6} alkyl.
- 15 14. Forbindelse ifølge krav 13 hvori R^4 og R^5 sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet danner et radikal valgt fra gruppen bestående av heksahydro-1*H*-1,4-diazepinyl eller 2,5-diazabisyklo[2.2.1]heptyl, hver av nevnte ringer valgfritt substituert med C_{1-6} alkyl eller aryl C_{1-6} alkyl.
- 20 15. Forbindelse ifølge ethvert av de foregående krav hvori R^6 er fenyl valgfritt substituert med halo, cyano eller C_{1-6} alkyloksy.
- 25 16. Forbindelse ifølge ethvert av de foregående krav hvori R^7 er hydrogen.
17. Forbindelse ifølge ethvert av de foregående krav hvori forbindelsen er en forbindelse med formel (Ia).
- 30 18. Forbindelse ifølge ethvert av de foregående krav hvori Q er et radikal med formel (a-1).
- 35 19. Forbindelse ifølge ethvert av krav 1 til 17 hvori Q er et radikal med formel (a-2).

20. En forbindelse ifølge krav 1 hvori R^1 er hydrogen, halo, aryl, Het, C_{1-6} alkyl eller C_{1-6} alkyloksy; R^2 er hydrogen, C_{1-6} alkyloksy eller C_{1-6} alkyltio; R^3 er C_{1-6} alkyl, aryl, C_{1-6} alkyl, aryl, eller Het; R^4 og R^5 er C_{1-6} alkyl; eller R^4 og R^5 sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet danner et radikal valgt fra gruppen bestående av piperidino, piperazino, morfolino, imidazolyl, triazolyl, heksahydro-1*H*-1,4-diazepinyl eller 2,5-diazabisyklo[2.2.1]heptyl, hver av nevnte ringer valgfritt substituert med C_{1-6} alkyl eller aryl- C_{1-6} alkyl; R^6 er fenyl valgfritt substituert med halo, cyano eller C_{1-6} alkyloksy; R^7 er hydrogen; q er 1, 2 eller 3; p er 1; Q er et radikal med formel (a-1), (a-2) eller (a-3).
21. Forbindelse ifølge krav 1 hvori forbindelsen er valgt fra

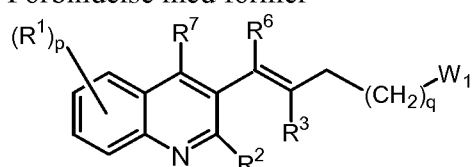


et farmasøytisk akseptabelt salt derav, en N-oksidform derav eller et solvat derav.

22. Forbindelse ifølge ethvert av de foregående krav for anvendelse som en medisin.
23. Forbindelse ifølge ethvert av krav 1 til 21 for anvendelse som en medisin for behandlingen av en bakteriell infeksjon.
24. Farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og, som aktiv ingrediens, en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse som definert i ethvert av krav 1 til 21.

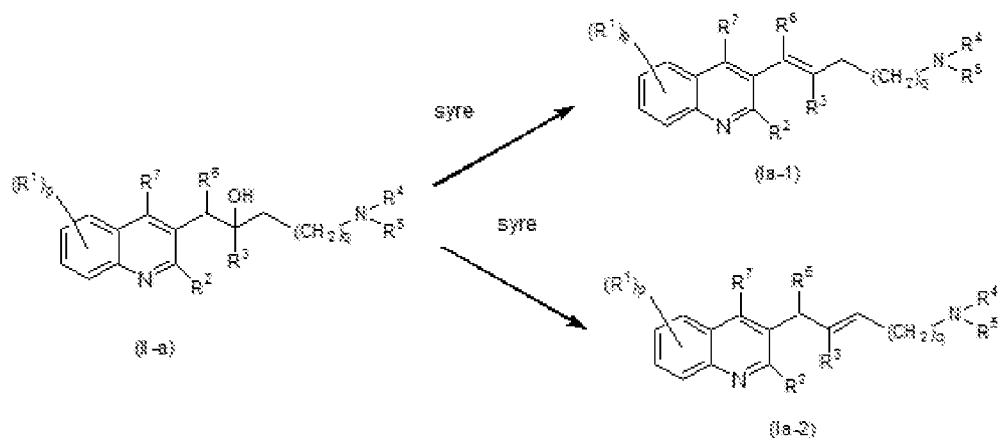
25. Anvendelse av en forbindelse ifølge ethvert av krav 1 til 21 for fremstillingen av et medikament for behandlingen av en bakteriell infeksjon.
26. Anvendelse ifølge krav 25 hvori den bakterielle infeksjonen er en infeksjon med en gram-positiv bakterie.
27. Anvendelse ifølge krav 26 hvori den gram-positive bakterien er *Streptococcus pneumoniae*.
28. Anvendelse ifølge krav 26 hvori den gram-positive bakterien er *Staphylococcus aureus*.

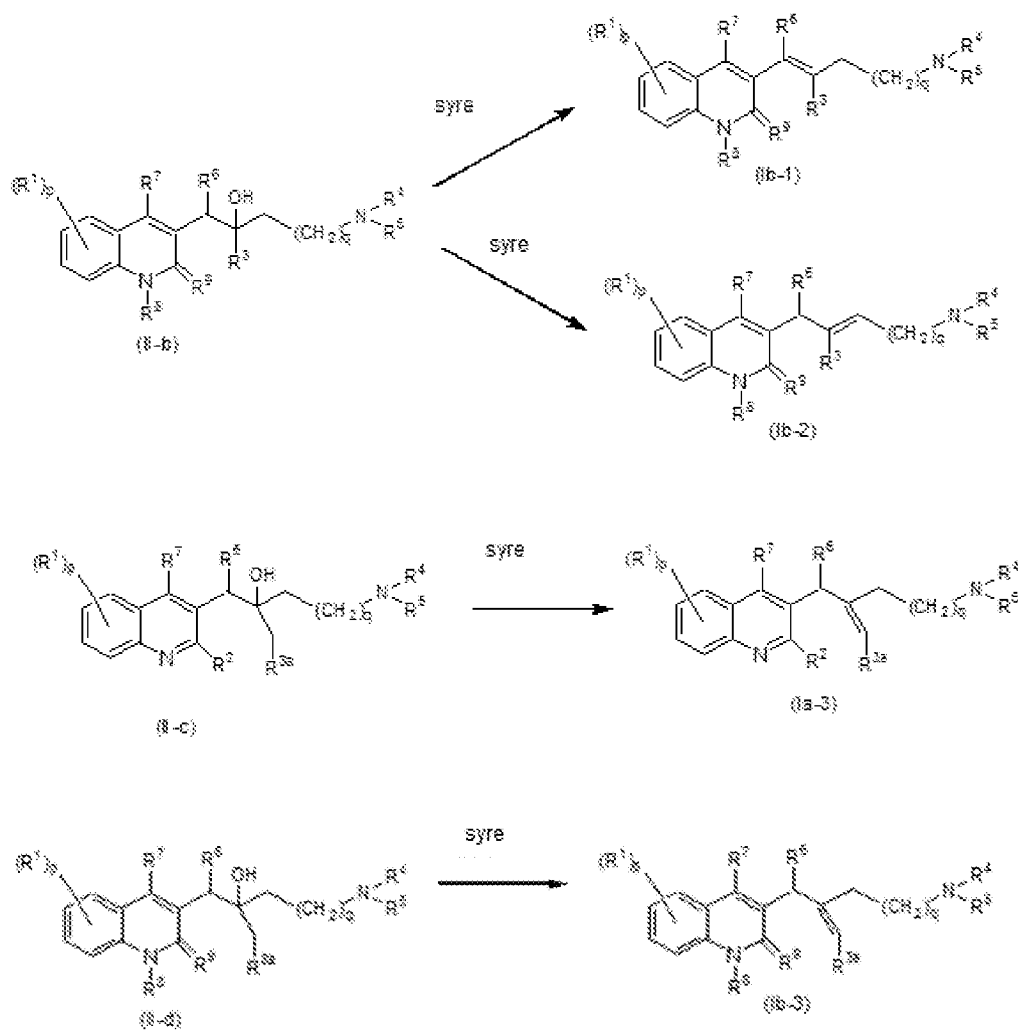
29. Forbindelse med formel



(IIIa)

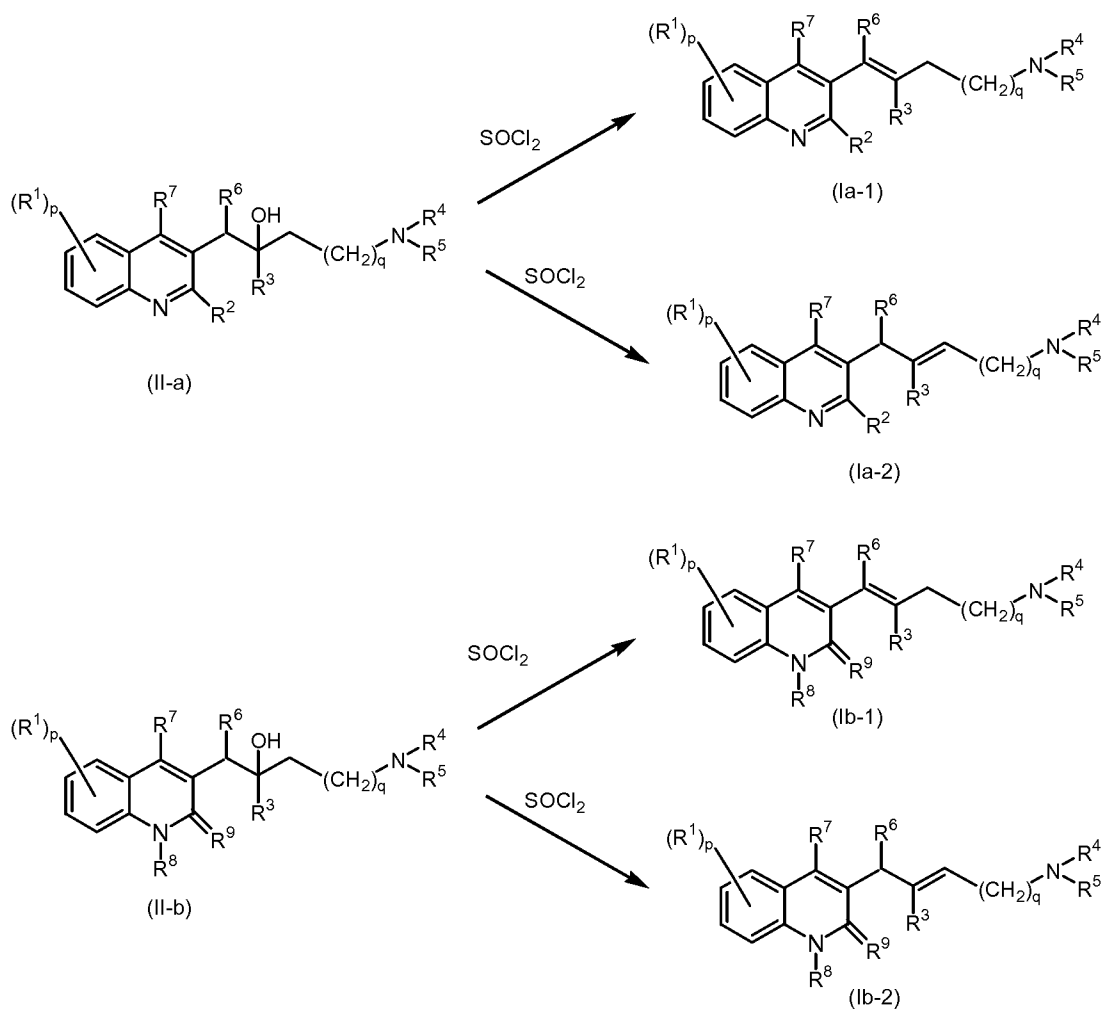
- et farmasøytisk akseptabelt salt derav, en N-oksidform derav eller et solvat derav.
30. Fremgangsmåte for å fremstille en forbindelse ifølge krav 1 karakterisert ved
- a) å reagere et intermediat med formel (II-a), (II-b), (II-c) eller (II-d) med en egnet syre,



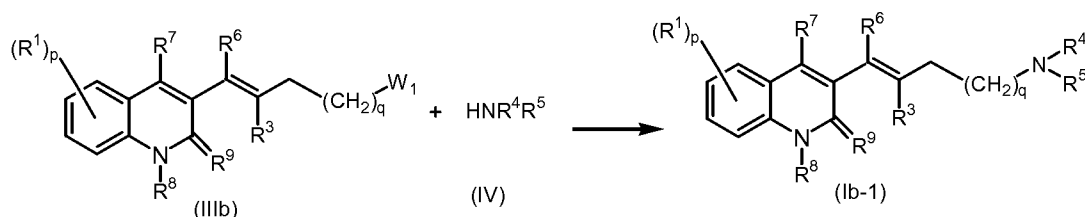
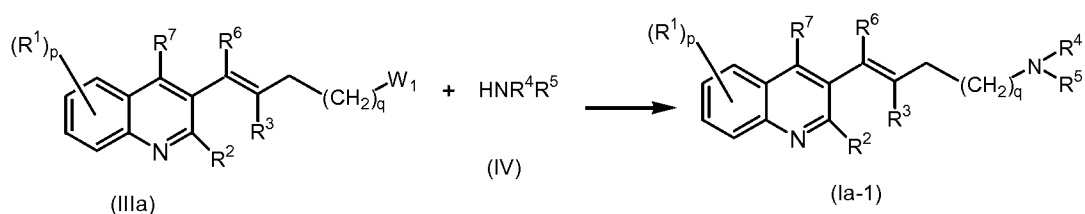


hvor $R^1, R^2, R^3, R^{3a}, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, p$ og q er som defineret i krav 1;

- 5 b) å reagere et intermediat med formel (II-a), (II-b) med $SOCl_2$ i nærvær av et egnet løsemiddel



- 5 hvori $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9, p$ og q er som defineret i krav 1;
 c) å reagere et intermediat med formel (IIIa) eller (IIIb) med et intermediat med formel (IV) i nærvær av en egnet base og et egnet løsemiddel.



hvor $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, p$ og q er som definert i krav 1 og hvor W_1 representerer en egnet utgående gruppe;

- 5 d) å reagere et intermediat med formel (VII) med dietylcyanometylacetat i nærvær av natriumhydrid og et egnet løsemiddel,



hvor $R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, p$ og q er som definert i krav 1;

- 10 eller, hvis ønsket, å konvertere forbindelser med formel (Ia) eller (Ib) til hver andre ved å følge transformasjoner kjent i teknikken, og videre, hvis ønsket, å konvertere forbindelsene med formel (Ia) eller (Ib), til et terapeutisk aktivt ikke-toksisk syretilsetningssalt ved behandling med en syre, eller til et terapeutisk aktivt ikke-toksisk basetilsetningssalt ved behandling med en base, eller motsvarende,
- 15 de, å konvertere syretilsetningssaltformen til den frie basen ved behandling med alkali, eller å konvertere basetilsetningssaltet til den frie syren ved behandling med syre; og, hvis ønsket, fremstille stereokjemisk isomere former, kvaternære aminer eller *N*-oksidformer derav.

31. Kombinasjon av (a) en forbindelse ifølge ethvert av krav 1 til 21, og (b) en eller flere andre antibakterielle midler.
- 5 32. Produkt inneholdende (a) en forbindelse ifølge ethvert av krav 1 til 21, og (b) en eller flere andre antibakterielle midler, som en kombinert fremstilling for samtidig, separat eller sekvensiell anvendelse i behandlingen av en bakteriell infeksjon.
- 10 33. Anvendelse ifølge krav 28 hvori *Staphylococcus aureus* er meticillinresistent *Staphylococcus aureus*.