



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(51) Int Cl⁷

(11) 319781

C 07 D 215/42, A 61 K 31/47

(13) B1

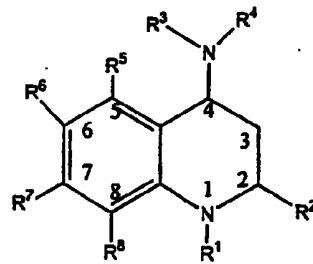
Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20011349	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.09.10 PCT/IB99/01534
(22)	Inng.dag	2001.03.16	(85)	Videreføringdag	2001.03.16
(24)	Løpedag	1999.09.10	(30)	Prioritet	1998.09.17, US, 100927
(41)	Alm.tilgj	2001.05.14			
(45)	Meddelt	2005.09.12			

(73)	Innehaver	Pfizer Products Inc, Eastern Point Road, CT06340 GROTON, US		
(72)	Oppfinner	Michael Paul DeNinno, Gales Ferry, CT, US George Tetteh Magnus-Aryitey, Ledyard, CT, US Roger Benjamin Ruggeri, Waterford, CT, US Ronald Thure Wester, Ledyard, CT, US		
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, NO		

(54)	Benevnelse	4-Aminosubstituerte 2-substituerte 1,2,3,4-tetrahydrokinoliner som CETP inhibitorer, anvendelse derav samt farmasøytisk sammensetning og sett.
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen
(57)	Sammendrag	

Kolesterylester overføringsproteininhibitorer med formel (1), et promedikament derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt av nevnte forbindelse eller av nevnte promedikament, farmasøytiske preparater inneholdende slike inhibitorer og anvendelse av slike inhibitorer for å forhøye visse plasmalipidnivåer, inkludert høy tetthet lipoprotein-kolesterol og redusere visse andre plasmalipidnivåer, så som LDL-kolesterol og triglycider og følgelig behandle sykdommer som blir forverret av lave nivåer HDL kolesterol og/eller øye nivåer av LDL-kolesterol og triglycedder, så som aterosklerose og kardiovaskulære sykdommer i noen pattedyr, inkludert mennesker.



(1)

Foreliggende oppfinnelse vedrører kolesterylesteroverføringsprotein (CETP) inhibitorene, 4-aminosubstituerte 1,2,3,4-tetrahydrokinoliner som CETP inhibitorer, og anvendelse derav samt farmasøytisk sammensetning og sett for å forhøye visse plasmalipidnivåer, inkludert høy tetthet lipoprotein (HDL)-kolesterol og redusere visse andre plasmalipidnivåer, så som lav tetthet lipoprotein (LDL)-kolesterol og triglycider og følgelig behandle sykdommer som er påvirket av lave nivåer av HDL kolesterol og/eller høye nivåer av LDL-kolesterol og triglycider, så som aterosklerose og kardiovaskulære sykdommer i visse pattedyr (dvs, de som har CETP i deres plasma), inkludert mennesker.

Arteriosklerose og assosiert koronararteriesykdom (CAD) er den ledende årsaken til dødelighet i den industrialiserte verden. Til tross for forsøk på å modifisere sekundære risikofaktorer (røking, fedme, mangel på mosjon) og behandling av dyslipidemi med diettmodifikasjon og medikamentterapi, forblir koronarhjertesykdom (CHD) den mest vanlige dødsårsaken i USA, hvor kardiovaskulær sykdom utgjør 44% av alle dødsfallene, med 53% av disse assosiert med aterosklerotisk koronar-hjertesykdom.

Risiko for utvikling av denne tilstanden har vist å være sterkt korrelert med visse plasmalipidnivåer. Idet forhøyet LDL-C kan være den mest kjente formen for dyslipidemi, er det på ingen måte den eneste signifikante lipidassosierte bidrager til CHD. Lav HDL-C er også en kjent risikofaktor for CHD (Gordon, D. M., et al., "High-density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Disease", *Circulation*, (1989), 79, 8-15).

Høyt LDL-kolesterol og triglycidnivåer er positivt korrelert, mens høye nivåer av HDL-kolesterol er negativt korrelert med risikoen for utvikling av kardiovaskulære sykdommer. Dyslipidemi er følgelig ikke en enhetlig risikoprofil for CHD, men kan bestå av en eller flere lipidavvik.

Blant de mange faktorene som kontrollerer plasmanivåene til disse sykdoms-avhengighetsprinsippene, påvirker kolesterylesteroverføringsprotein (CETP) aktiviteten alle tre. Rollen til dette 70.000 dalton plasma glykoproteinet til stede i et antall dyrearter, inkludert mennesker, er å overføre kolesterylester og triglycid mellom lipoproteinpartikler, inkludert høy tetthet lipoproteiner (HDL), lav tetthet lipoproteiner (LDL), meget lav tetthet lipoproteiner (VLDL) og kylomikroner. Netto resultat av CEPT aktivitet er en reduksjon av HDL kolesterol og en økning i LDL kolesterol. Denne effekten på lipoproteinprofilen antas å være pro-aterogent, spesielt i individer hvor lipidprofilen utgjør en øket risiko for CHD.

Ingen fullstendig tilfredsstillende HDL-forhøyende terapier eksisterer. Niacin kan i betydelig grad øke HDL, men har alvorlige tolereringsdelene som reduserer egnetheten. Fibrater

og HMG CoA reduktaseinhibitorer øker HDL-C bare i moderat grad (-10-12%). Som et resultat, er det et betydelig uoppfylt medisinsk behov for et godt tolerert middel som i betydelig grad kan forhøye plasma HDL nivåer for derved å reversere eller gjøre progresjon av aterosklerose saktere.

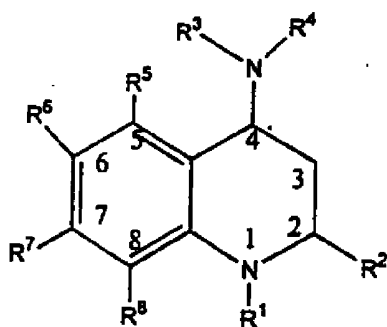
5 Til tross for at det er en mengde ateroskleroseterapier, er det et fortsatt behov for, og et kontinuerlig søk innenfor dette fagområdet for alternative terapier.

EP0818448 (970624) beskriver fremstilling av visse, 5, 6, 7, 8 substituerte tetrahydrokinoliner og analoger som kolesterylesteroverføringsproteininhibitorer.

10 US patent nr. 5,231,102 beskriver en klasse 4-substituerte 1,2,3,4-tetrahydrokinoliner som innehar en sur gruppe (eller gruppe konverterbar *in vivo*) i 2-posisjonen som er spesifikke antagonister av N-metyl-D-aspartat (NMDA) reseptorer og er derfor nyttige for behandling og/eller forhindring av neurodegenerative forstyrrelser.

US patent nr. 5,288,725 beskriver pyrrolokinolinbradykininantagonister.

Foreliggende oppfinnelse er rettet mot forbindelser med formel I



15

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

hvor R^1 er W-X eller W-Y;

hvor W er en karbonyl eller sulfonyl;

X er -O-Y;

20

hvor Y er en fullstendig mettet, en- til seks-leddet lineær eller forgrenet karbonkjede, og hvor nevnte karbonatomer er eventuelt mono-, di- eller tri-substituert uavhengig med halogen eller (C_3-C_7)cykloalkyl, idet nevnte karbonatomer er eventuelt mono-substituert med okso eller (C_1-C_6)alkoksy;

25

R^2 er (C_1-C_6)alkoksy eller en delvis mettet, fullstendig mettet eller fullstendig umettet en- til seks-leddet lineær eller forgrenet karbonkjede hvor karbonatomene, forskjellig fra koblende karbon, er eventuelt mono-substituert med (C_1-C_6)alkoksy eller danner en (C_1-

C₆alkoksykarbonyl, eller nevnte R² er en (C₃-C₇)cykloalkyl eventuelt substituert med hydroksy, (C₁-C₆)alkyl, fenyl eventuelt substituert med trifluormetyl eller tienyl;

R³ er hydrogen eller Q; hvori Q er en fullstendig mettet, en- til fire-leddet lineær eller forgrenet karbonkjede, hvori nevnte karbon er eventuelt mono-substituert med V;

5 hvori V er fenyl;

hvori nevnte V ring er eventuelt mono-, di- eller tri-substituert med (C₁-C₆)alkyl, hvori nevnte (C₁-C₆)alkyl-substituent er eventuelt substituert med fra en til ni fluoratomer.

R⁴ er formyl, W¹Q¹ eller W¹V¹;

hvori W¹ er karbonyl, tiokarbonyl, SO eller SO₂,

10 hvori Q¹ er en fullstendig mettet en- til seks-leddet lineær eller forgrenet karbonkjede, og nevnte karbon er eventuelt mono-, di- eller tri-substituert uavhengig med halogen, nevnte karbon er eventuelt mono-, di- eller tri-substituert med hydroksy, eller Q¹ er (C₁-C₆)alkylamino, di-(C₁-C₆)alkylamino, tiazolylamino, halogen, amino, dihydrotiazolylamino eller (C₁-C₆)alkoksyamino;

15 hvori V¹ er fenyl-(C₁-C₆)alkoksy, fenyl-C₁-C₆-alkyl eller pyrrolidinyl;

hvori nevnte V¹ substituent er eventuelt mono-, di-, tri-substituert uavhengig med halogen, (C₁-C₆)alkyl, hvori nevnte (C₁-C₆)alkyl substituent er eventuelt substituert med fra en til ni fluoratomer;

R⁵, R⁶, R⁷ og R⁸ er hver uavhengig hydrogen eller T;

20 hvori T er halogen, (C₁-C₆)alkyl eller (C₁-C₆)alkoksy, hvori nevnte (C₁-C₆)alkylsubstituent har også eventuelt fra ett til ni fluor-atomer;

hvori R⁵ og R⁶, eller R⁶ og R⁷, og/eller R⁷ og R⁸ også kan tas sammen og kan danne en ring som er delvis mettet fire- til åtte-leddet ring.

En foretrukket forbindelse er en hvor

25 Q er metyl og V er fenyl;

hvori nevnte V ring er eventuelt mono-, di- eller tri-substituert uavhengig med (C₁-C₂)alkyl har eventuelt fra ett til fem fluoratomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

En gruppe forbindelser som er foretrukket er:

30 [2S,4S] 4-[(3,5-bistrifluormetylbenzyl)-formylamino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreisopropylester;

[2S,4S] 4-[(3,5-bistrifluormetylbenzyl)-formylamino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyrepropylester;

[2S,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyretert-butylester;

[2R,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreisopropylester; eller

5 [2R,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler;

[2S,4S] 4-[1-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-ureido]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreisopropylester;

10 [2R,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler;

[2S,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2-metoksymetyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreisopropylester;

[2S,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyrepropylester;

15 [2S,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler; og

[2R,4S] 4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-formylamino]-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyrepropylester;

20 [2R,4S] 4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-formylamino]-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler;

[2S,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreisopropylester;

[2R,4S] 4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-formylamino]-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler;

25 [2S,4S] 4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-formylamino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler;

[2R,4S] 4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-formylamino]-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreisopropylester; eller

30 [2R,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreisopropylester;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt av nevnte forbindelser.

Spesielt foretrukne forbindelser er de hvor:

Y er isopropyl;

R² er cyklopropyl;

R³ er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

R⁴ er formyl;

R⁶ er trifluormetyl; og

5 R⁷ er H eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

Y er n-propyl;

R² er cyklopropyl;

R³ er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

R⁴ er formyl;

10 R⁶ er trifluormetyl; og

R⁷ er H eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

Y er tertbutyl;

R² er cyklopropyl;

R³ er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

15 R⁴ er acetyl;

R⁶ er trifluormetyl; og

R⁷ er H eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

Y er isopropyl;

R² er etyl;

20 R³ er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

R⁴ er acetyl;

R⁶ trifluormetyl; og

R⁷ er H, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Y er etyl;

25 R² er metyl;

R³ er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

R⁴ er acetyl;

R⁶ trifluormetyl; og

R⁷ er H, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

30 Y er isopropyl;

R² er cyklobutyl;

R³ er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

R⁴ er karbamoyl;

R⁶ er trifluormetyl; og

R⁷ er H, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

Y er etyl;

R² er etyl;

5 R³ er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

R⁴ er acetyl;

R⁶ er trifluormetyl; og

R⁷ er H, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

Y er isopropyl;

10 R² er metoksymetyl;

R³ er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

R⁴ er acetyl;

R⁶ er trifluormetyl; og

R⁷ er H, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

15 Y er n-propyl;

R² er cyklopropyl;

R³ er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

R⁴ er acetyl;

R⁶ er trifluormetyl; og

20 R⁷ er H, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

Y er etyl;

R² er cyklopropyl;

R³ er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

R⁴ er acetyl;

25 R⁶ er trifluormetyl; og

R⁷ er H, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

Y er isopropyl;

R² er etyl;

R³ er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

30 R⁴ er formyl;

R⁶ er trifluormetyl; og

R⁷ er H, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

Y er etyl;

R² er metyl;

R³ er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

R⁴ er formyl;

5 R⁶ er trifluormetyl; og

R⁷ er H, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

Y er isopropyl;

R² er cyklopropyl;

R³ er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

10 R⁴ er acetyl;

R⁶ er trifluormetyl; og

R⁷ er H, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

Y er etyl;

R² er etyl;

15 R³ er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

R⁴ er formyl;

R⁶ er trifluormetyl; og

R⁷ er H, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

Y er etyl;

20 R² er cyklopropyl;

R³ er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

R⁴ er formyl;

R⁶ er trifluormetyl; og

R⁷ er H, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

25 Y er isopropyl;

R² er metyl;

R³ er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

R⁴ er formyl;

R⁶ er trifluormetyl; og

30 R⁷ er H, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

Y er isopropyl;

R² er metyl;

R³ er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

R⁴ er acetyl;

R⁶ er trifluormetyl; og

R⁷ er H, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er videre:

- 5 [2R,4S] 4-(3,5-bistrifluormetylbenzylamino)-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro, 2H-kinolin-1-karboksylsyreetyler;
- [2R,4S] 4-(3,5-bistrifluormetylbenzylamino)-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro, 2H-kinolin-1-karboksylsyrepropylester;
- [2R,4S] 4-(3,5-bistrifluormetylbenzylamino)-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro, 2H-kinolin-1-karboksylsyreisopropylester;
- 10 [2R,4S] 4-(3,5-bistrifluormetylbenzylamino)-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro, 2H-kinolin-1-karboksylsyreetyler;
- [2R,4S] 4-(3,5-bistrifluormetylbenzylamino)-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro, 2H-kinolin-1-karboksylsyrepropylester;
- 15 [2R,4S] 4-(3,5-bistrifluormetylbenzylamino)-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro, 2H-kinolin-1-karboksylsyreisopropylester;
- [2S,4S] 4-(3,5-bistrifluormetylbenzylamino)-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro, 2H-kinolin-1-karboksylsyreetyler;
- [2S,4S] 4-(3,5-bistrifluormetylbenzylamino)-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro, 2H-kinolin-1-karboksylsyrepropylester; eller
- 20 [2S,4S] 4-(3,5-bistrifluormetylbenzylamino)-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro, 2H-kinolin-1-karboksylsyreisopropylester;
- [2R,4S] 4-amino-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyreetyler;
- [2R,4S] 4-amino-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyrepropylester;
- 25 ester;
- [2R,4S] 4-amino-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyreisopropylester;
- [2R,4S] 4-amino-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyreetyler;
- [2R,4S] 4-amino-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyrepropylester;
- 30 [2R,4S] 4-amino-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyreisopropylester;
- [2S,4S] 4-amino-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyreetyler;

[2S,4S] 4-amino-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyre-propylester;

[2S,4S] 4-amino-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyre-propylester;

5 [2S,4S] 4-amino-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyre-isopropylester;

og farmasøytisk akseptable salter av nevnte forbindelser.

Et annet aspekt av denne oppfinnelsen er rettet mot anvendelse av en første forbindelse, idet nevnte første forbindelse er en forbindelse ifølge krav 1, en prodroge derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av nevnte forbindelse eller av nevnte promedikament; og

10 en andre forbindelse, idet nevnte andre forbindelse er en HMG CoA reduktase-inhibitor, en MTP/Apo B sekrejonsinhibitor, en kolesterolabsorpsjonsinhibitor, en kolesterol synteseinhibitor, et fibrat, niacin, en ionebytteharpisk, en antioksidant, en ACAT inhibitor eller en gallesyresekvestrant

15 for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for behandling av aterosklerose i et pattedyr.

Et annet aspekt av denne oppfinnelsen er rettet mot en farmasøytisk sammensetning for behandling av aterosklerose, perifer vaskulær syk-dom, dyslipidemi, hyperbetalipoproteinemi, hypoalfalipoproteinemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, familiær-hyperkolesterolemi, kardiovaskulære forstyrrelser, angina, ischemi, hjerteischemi, slag, myokardialt infarkt, reperfusjonsskade, anglioplastisk restenose, hypertensjon, vaskulære komplikasjoner ved diabetes, fedme eller endotoksemi i et pattedyr, kjennetegnet ved at den omfatter en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en farmasøytisk akseptabel beholder, fortynningsmiddel eller bærer.

25 En foretrukket dosering er omtrent 0,001 til 100 mg/kg/dag av en formel I forbindelse, et promedikament derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt av nevnte forbindelse eller av nevnte promedikament. En spesielt foretrukket dosering er omtrent 0,001 til 10 mg/kg/dag av en formel I forbindelse

Denne oppfinnelsen er også rettet mot farmasøytiske sammensetninger som omfatter 30 en terapeutisk effektiv mengde av sammensetning omfattende

en første forbindelse, idet nevnte første forbindelse er en forbindelse ifølge krav 1, et promedikament derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av nevnte forbindelse eller av nevnte promedikament;

en andre forbindelse, idet nevnte andre forbindelse er en HMG CoA reduktase-inhibitor, en MPT/Apo B sekresjonsinhibitor, en PPAR aktivator, en gallesyreopptaks-inhibitor, en kolesterolabsorpsjonsinhibitor, en kolesterolsynteseinhibitor, et fibrat, niacin, et

5 en farmasøytisk bærer, et fortynningsmiddel eller en beholder.

Denne oppfinnelsen er også rettet mot et sett, kjennetegnet ved at det omfatter:

- a) en første forbindelse, idet nevnte første forbindelse er en forbindelse ifølge krav 1, en prodroge derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt av nevnte forbindelse eller av nevnte prodroge og en farmasøytisk akseptabel bærer i en første enhetsdoseringsform;
- 10 b) en andre forbindelse, idet nevnte andre forbindelse er en HMG CoA reduktase-inhibitor, en MTP/Apo B sekresjonsinhibitor, en kolesterol absorpsjonsinhibitor, en kolesterol synteseinhibitor,
- c) midler for å inneholde nevnte første og andre doseringsformer hvori mengdene av første og andre forbindelser resulterer i en terapeutisk effekt.

15 Som anvendt heri, angir betegnelsen pattedyr alle pattedyr som inneholder CETP i deres plasma, for eksempel, kaniner og primater så som aper og mennesker. Visse andre pattedyr, f. eks. hunder, katter, kyr, geiter, sauer og hester inneholder ikke CETP i deres plasma og er ikke inkludert heri.

20 Betegnelsen "å behandle", "behandle" eller "behandling" som anvendt heri, innbefatter (f.eks. profylaktiske) og lindrende behandling.

Med "farmasøytisk akseptabel" menes at bærer, fortynningsmiddel, eksipienter og/eller salt må være kompatibel med de andre ingrediensene i formuleringen, og ikke skadelig for mottakeren derav.

25 Med alkylene menes mettet hydrokarbon (lineær eller forgrenet) hvori et hydrogenatom blir fjernet fra hver av de terminale karbonene. Eksempler på slike grupper (ved å anta at angitt lengde omfatter det bestemte eksemplet) er metylen, etylen, propylen, butylen, pentylen, heksylen, heptylen).

Med halogen menes klor, brom, jod eller fluor.

Med alkyl menes lineær mettet hydrokarbon eller forgrenet mettet hydrokarbon.

30 Eksempler på slike alkylgrupper (med å anta at angitt lengde omfatter det bestemte eksemplet) er metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, tertiær, butyl, pentyl, isopentyl, heopentyl, tertiærpentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, heksyl, isoheksyl, heptyl og oktyl.

Med alkoksy menes lineær mettet alkyl eller forgrenet mettet alkyl bundet gjennom en oksy. Eksempler på slike alkoksygrupper (ved å anta at angitt lengde omfatter det bestemte eksemplet) er metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy, butoksy, isobutoksy, teriærbutoksy, pentoksy, isopentoksy, netopentoksy, teriærpentoksy, heksoksy, isoheksoksy, heptoksy og oktoksy.

Det er å bemerke at dersom en karbocyklisk eller hetereocyklisk gruppe kan være bundet eller på annen måte koblet til et angitt substrat gjennom forskjellige ringatomer uten å angi et spesifikt koblingspunkt, er alle mulige punkter inkludert, enten gjennom et karbonatom, eller for eksempel, et trivalent nitrogenatom. For eksempel angir betegnelsen "pyridyl" 2-, 3- eller 4-pyridyl, betegnelsen "tienyl" betyr 2- eller 3-tienyl osv.

Referanser til "nevnte karbon" i angivelsen "nevnte karbon er eventuelt mono-, di- eller tri-substituert uavhengig med halogen, nevnte karbon er eventuelt mono-substituert med hydroksy, nevnte karbon er eventuelt mono-substituert med okso" refererer til hver av karbonatomene i karbonkjeden inkludert koblende karbon.

Referanser til "nitrogen... di-substituert med okso heri" refererer til et terminalt nitrogen som utgjør en nitrofunksjonalitet.

Uttrykket "farmasøytisk akseptabelt" refererer til ikke-toksiske anionsalter inneholdende anioner så som (men ikke begrenset til) klorid, bromid, jodid, sulfat, bisulfat, fosfat, acetat, maleat, fumarat, oksalat, laktat, tartrat, citrat, glukonat, metansulfonat og 4-toluensulfonat. Uttrykket refererer også til ikke-toksiske kationiske salter så som (men ikke begrenset til) natrium, kalium, kalsium, magnesium, ammonium eller protonert benzatin (N,N'-dibenzyletylendiamin), kolin, etanolamin, dietanolamin, etylendiamin, meglamin (N-metylglukamin), benetamin (N-benzylfenetylamin), piperazin eller trometamin (2-amino-2-hydroksymetyl-1,3-propandiol).

Som anvendt heri, refererer uttrykkene "reaksjons-inert løsningsmiddel" og "intert løsningsmiddel" til et løsningsmiddel eller en blanding derav som ikke reagerer med utgangsmaterialene, reagensene, mellomproduktene eller produkter på en måte som på en negativ måte påvirker utbyttet av ønsket produkt.

Betegnelsen "cis" refererer til orientering av to substituentter med referanse til hverandre og planet til ringen (enten begge "opp" eller begge "ned"). Analogt refererer betegnelsen "trans" til orienteringen av to substituentter med referanse til hverandre og planet til ringen (substituentene er på motsatt side av ringen).

Alfa og beta refererer til orienteringen av en substituent med referanse til planet til ringen (dvs. siden). Beta er over planet til ringen (dvs. siden) og alfa er under planet til ringen (dvs. siden).

Kjemikere vil vite at visse forbindelser ifølge oppfinnelsen vil inneholde en eller flere
5 atomer som kan være i en spesiell stereokjemisk eller geometrisk konfigurasjon, som gir opphav til stereoisomerer og konfigurasjonsisomerer. Alle slike isomerer og blandinger derav er inkludert i denne oppfinnelsen. Hydrater og solvater av forbindelsene ifølge oppfinnelsen er også inkludert.

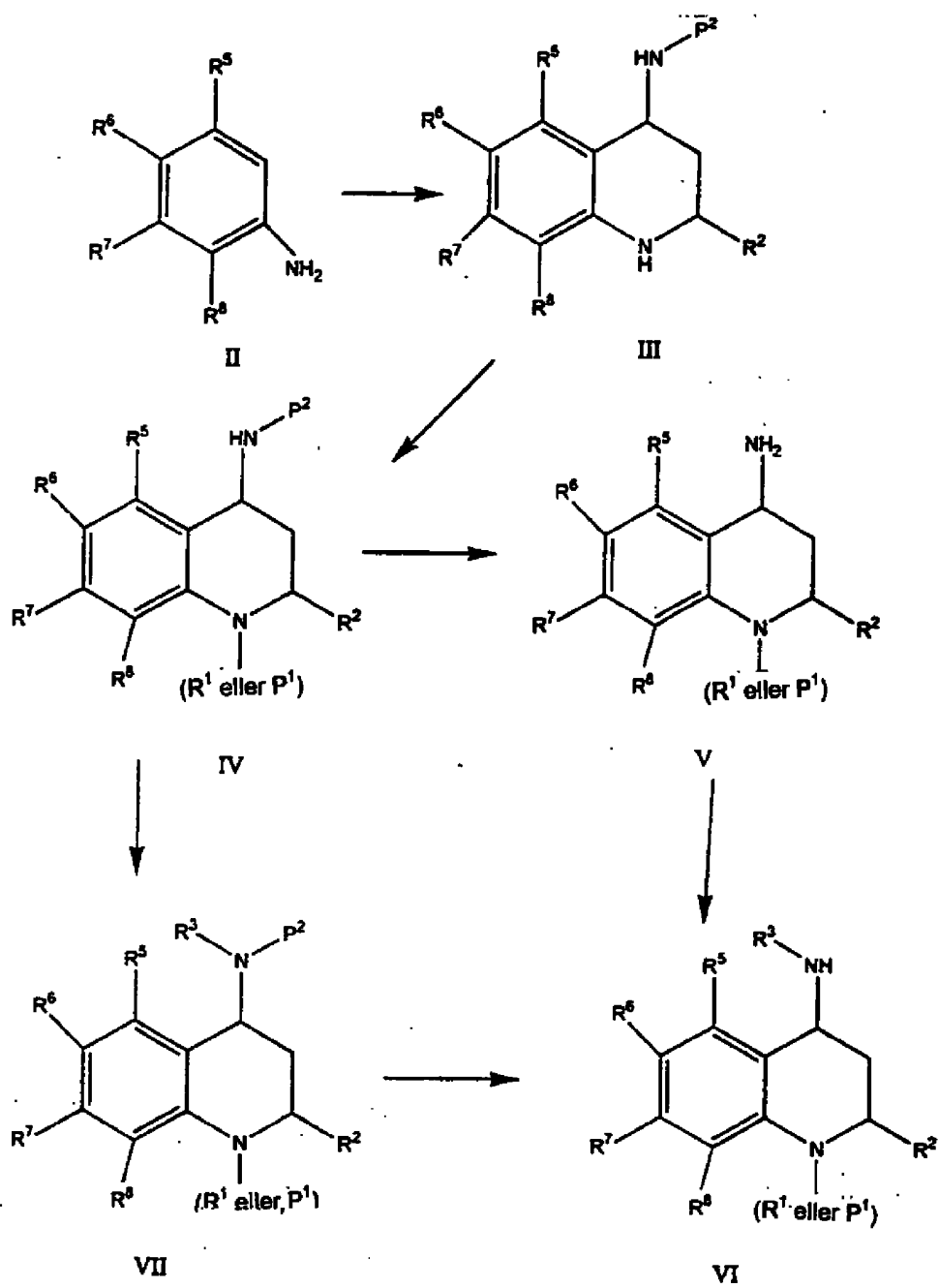
Det er å bemerke at forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan eksistere i
10 radiomerket form, dvs. nevnte forbindelser kan inneholde en eller flere atomer inneholdende en atommasse eller massenummer som er forskjellig fra atommassen eller massenumre som vanligvis finnes i naturen. Radioisotoper og hydrogen, karbon, fosfor, fluor og klor innbefatter henholdsvis ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F og ^{36}Cl . Forbindelser ifølge oppfinnelsen, et promedikament derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt av nevnte forbindelse eller av
15 nevnte promedikament som inneholder radioisotopene og/eller andre radioisotoper av andre atomer, hører inn under rammen av denne oppfinnelsen. Tritiert, dvs. ^3H , og karbon-14, ^{14}C , radioisotoper er spesielt foretrukket på grunn av deres enkle fremstilling og detekterbarhet. Radiomerkete forbindelser med formel I ifølge denne oppfinnelsen og promedikamenter derav kan generelt bli fremstilt ved fremgangsmåter som er velkjente for fagfolk innenfor dette
20 området. Slike radiomerkete forbindelser kan hensiktsmessig bli fremstilt ved å utføre prosedyrene beskrevet i skjemaene og/eller i eksemplene og prepareringene angitt nedenfor ved å erstatte et tilgjengelig radiomerket reagens med et ikke-radiomerket reagens.

DTT betyr ditiotreitol. DMSO betyr dimetylsulfoksid. EDTA betyr etylen-
diamintetraeddiksyre.

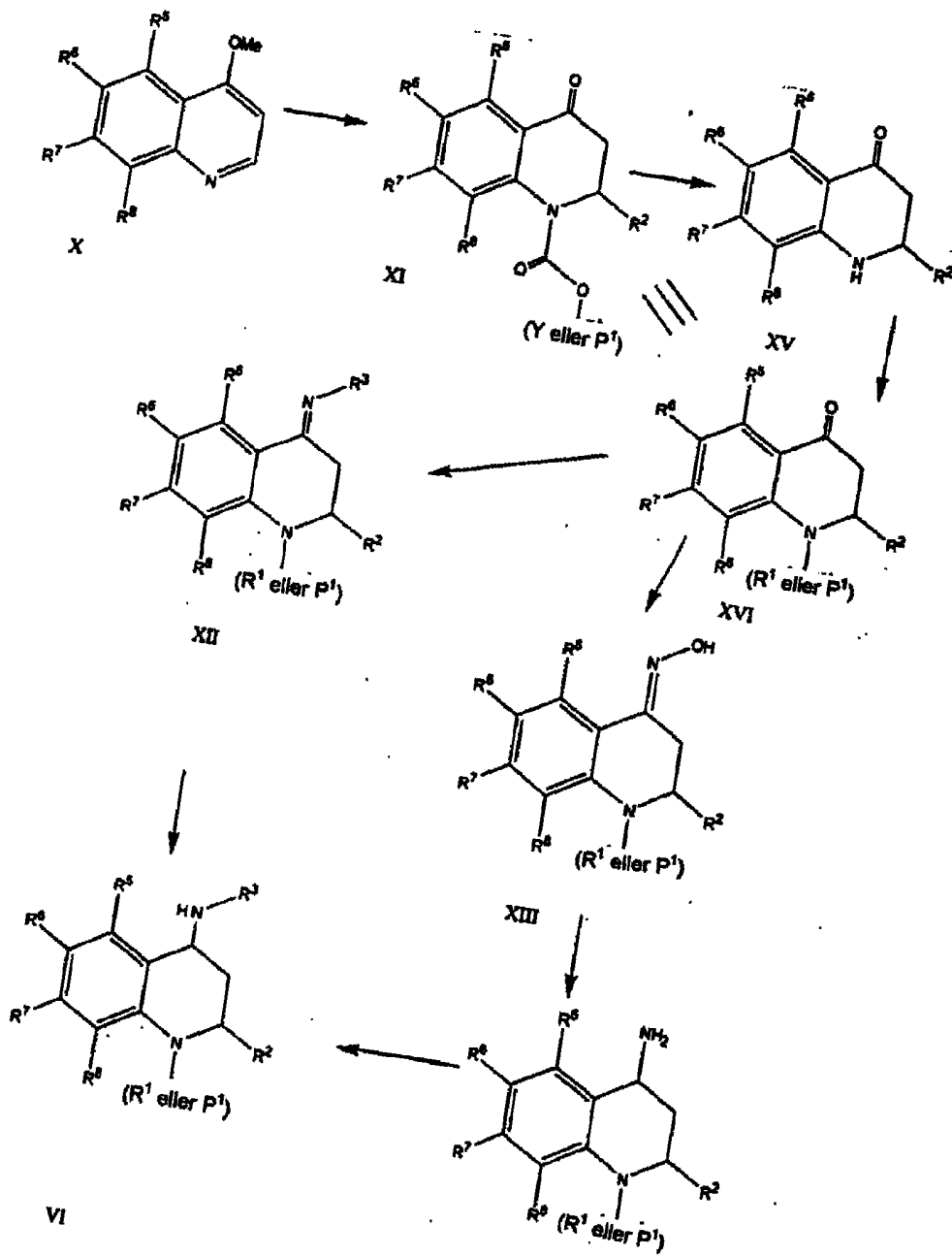
25 Andre trekk og fordeler ved denne oppfinnelsen vil fremkomme fra beskrivelsen og vedlagte krav som beskriver oppfinnelsen.

Generelt kan forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen bli fremstilt ved fremgangsmåter som innbefatter fremgangsmåter analoge med de som er vist innenfor kjemiske områder, spesielt i lys av beskrivelsen innbefattet heri. Visse fremgangsmåter for fremstilling av
30 forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen er gitt som ytterligere trekk ved oppfinnelsen, og er illustrert i følgende reaksjonsskjemaer. Andre fremgangsmåter kan bli beskrevet i den eksperimentelle delen.

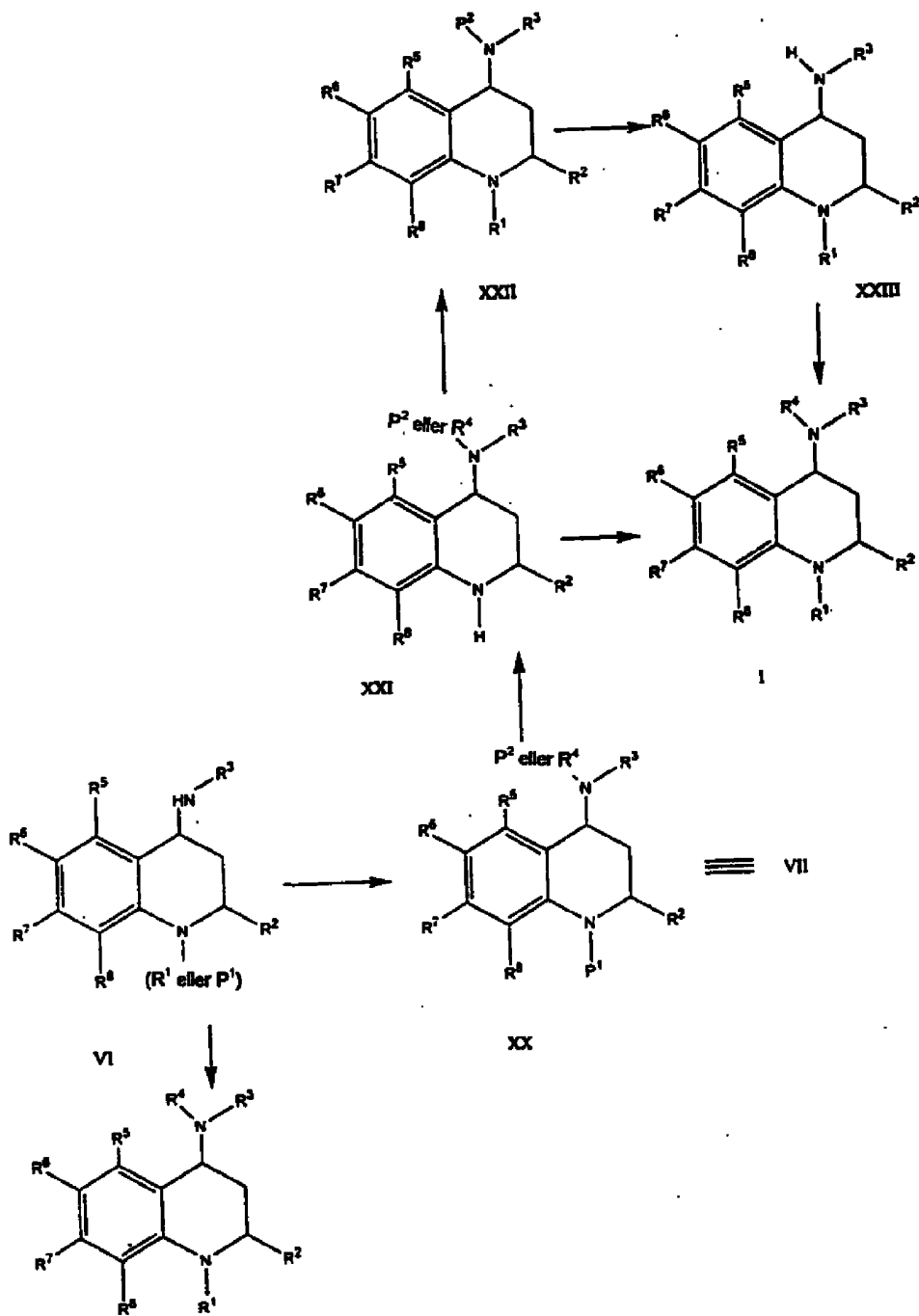
SKJEMA I



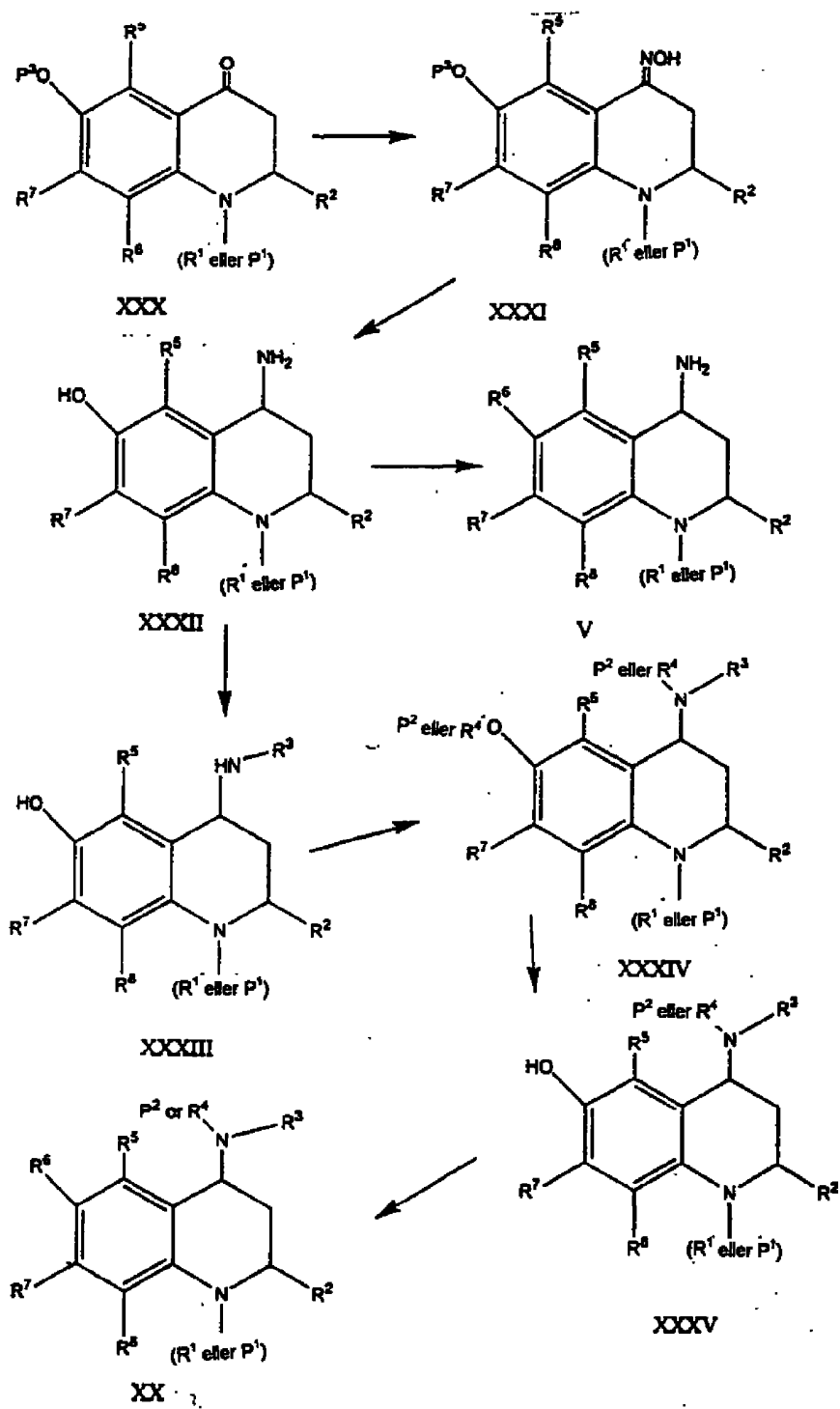
SKJEMA II



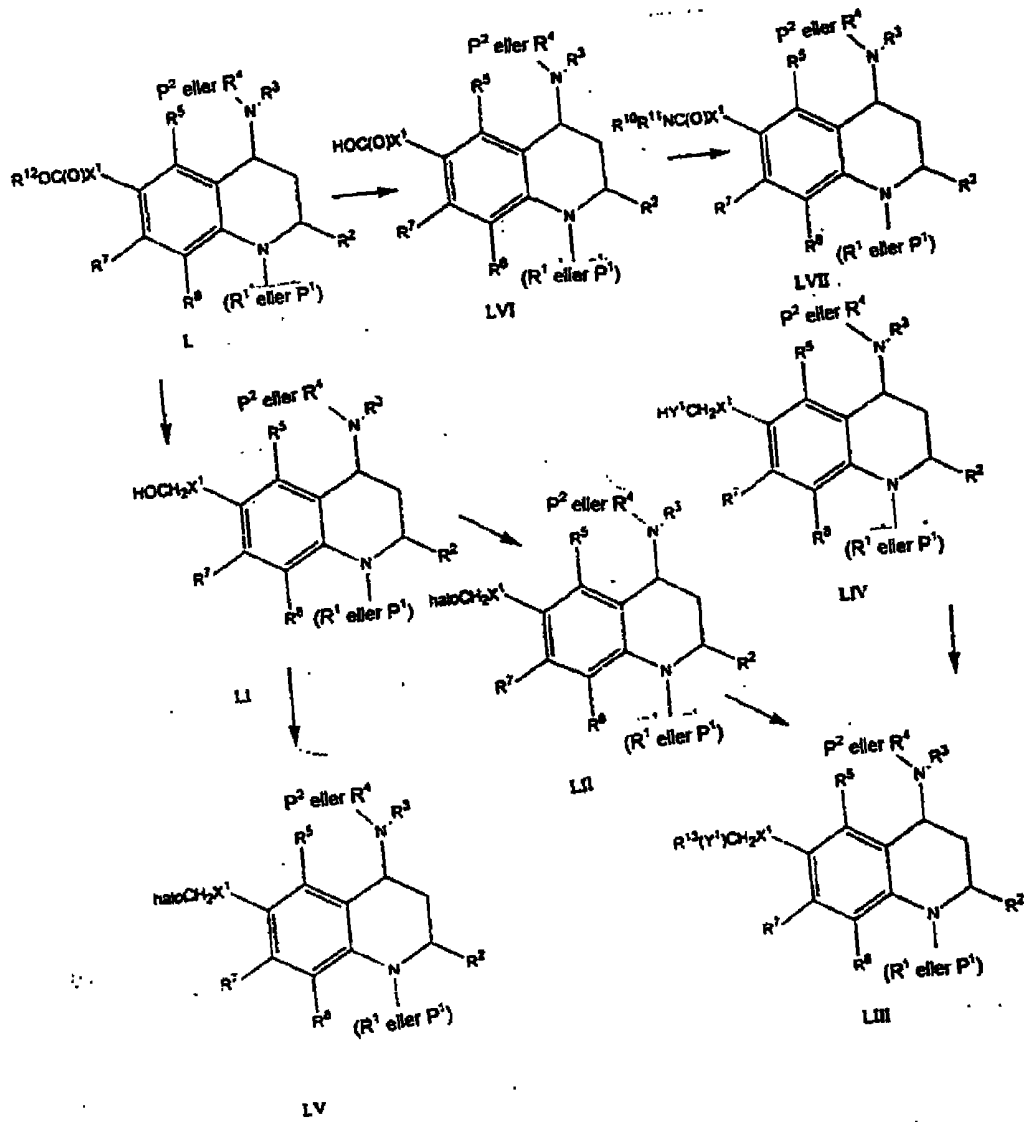
SKJEMA III



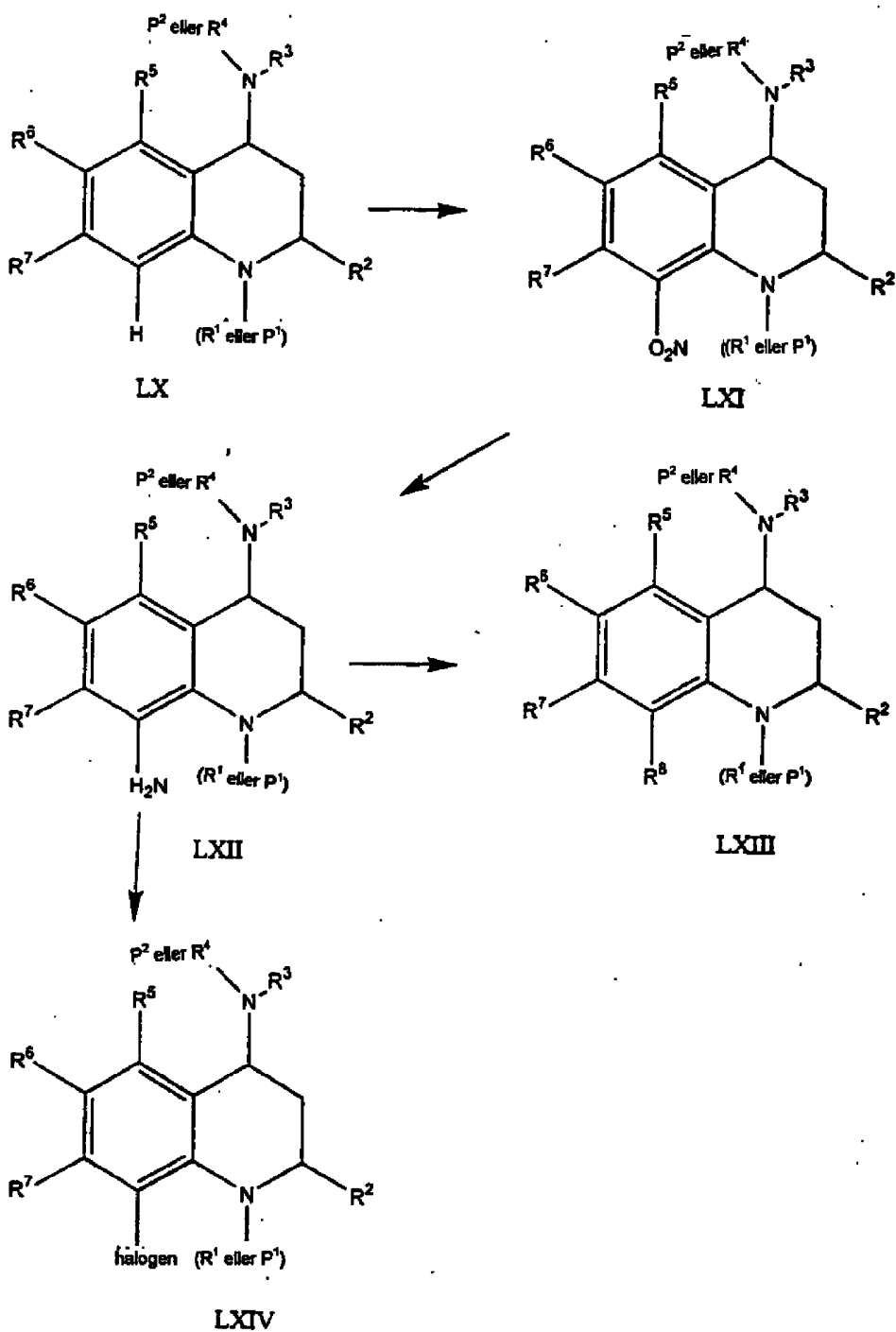
SKJEMA IV



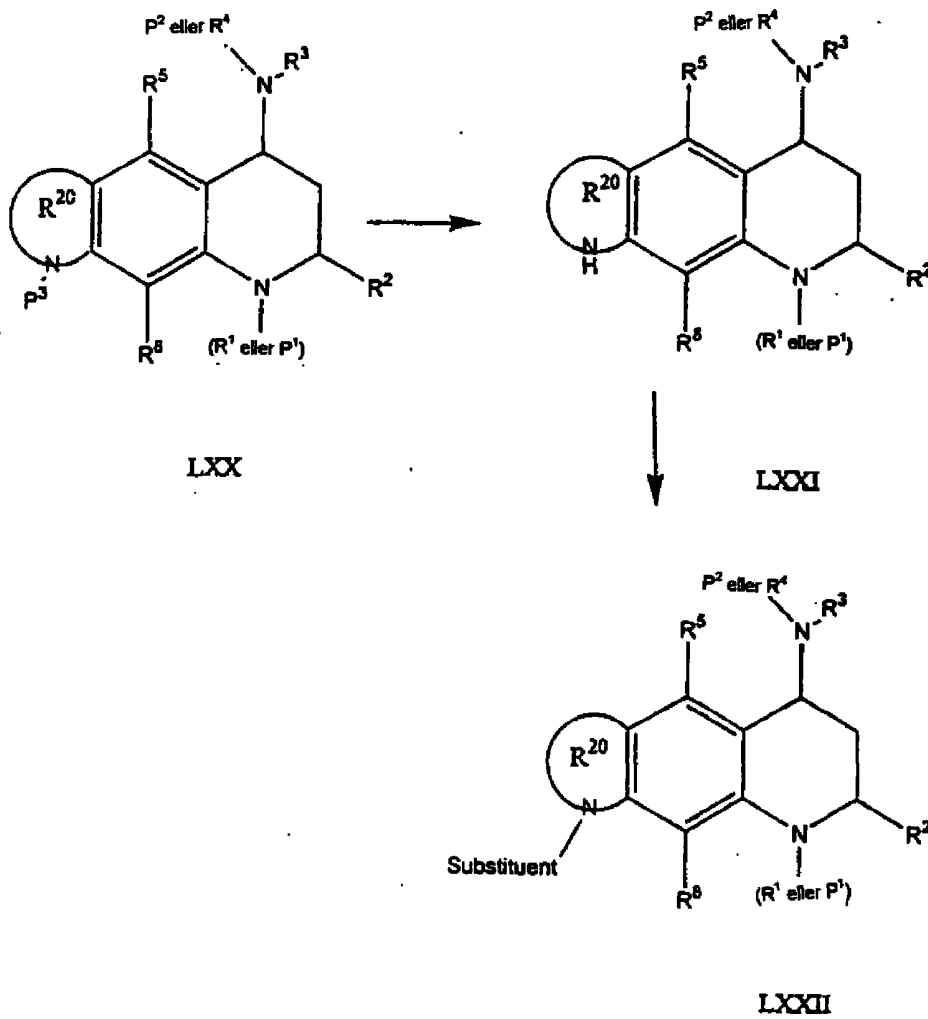
SKJEMA V



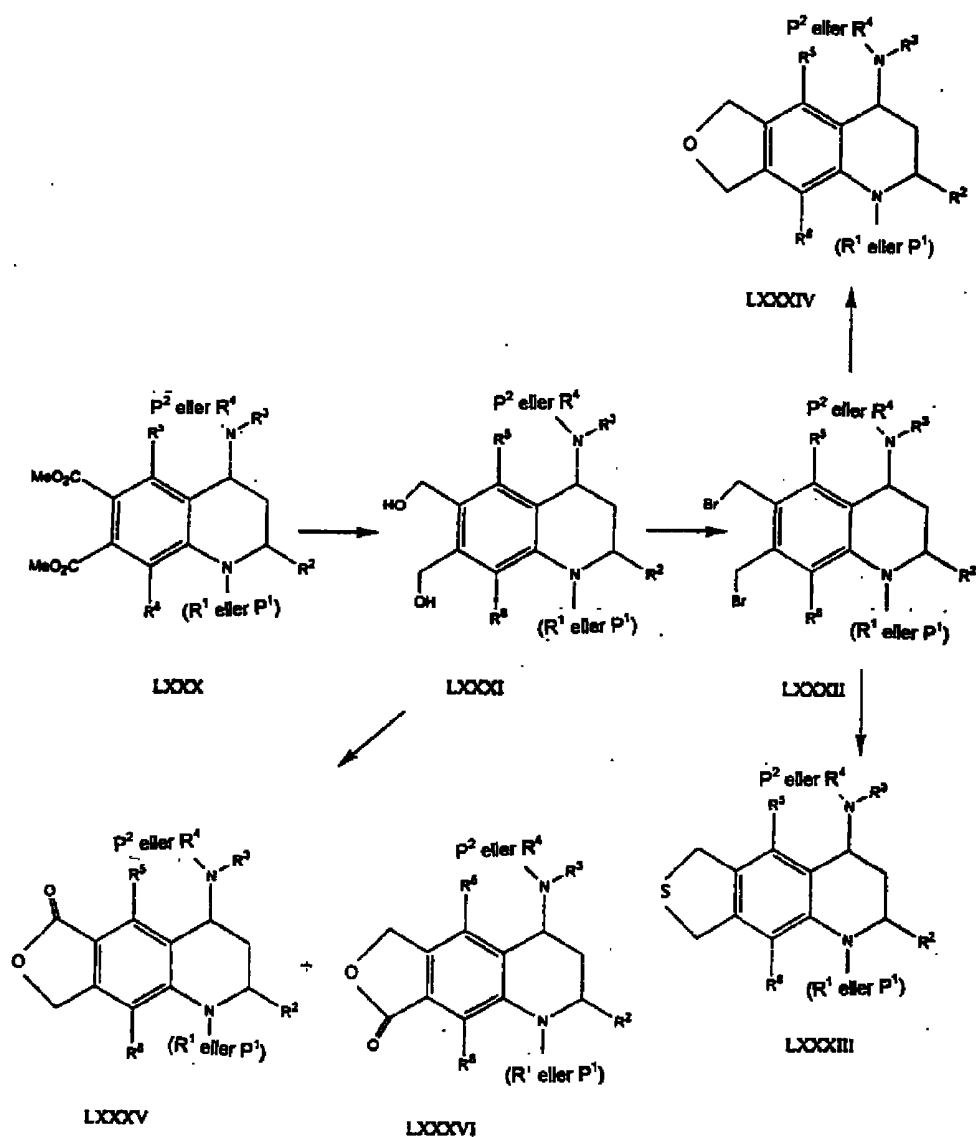
SKJEMA VI



SKJEMA VII



SKJEMA VIII



Som en innledende anmerkning kan det angis at det i fremstillingen av formel I forbindelser er det angitt at noen av fremstillingsmetodene nyttige for fremstilling av forbindelsene beskrevet heri, kan kreve beskyttelse av fjern funksjonalitet (f.eks. primært amin, sekundært amin, karboksyl i formel I forløperne). Behovet for slik beskyttelse vil variere avhengig av naturen til den fjernede funksjonaliteten og betingelsene ved fremgangsmåtene. Behovet for slik beskyttelse kan lett bli bestemt av fagfolk innenfor dette

området. Anvendelsen av slike beskyttelses/avbeskyttelses-metoder hører også inn under det som er kjent innenfor fagområdet. For generell beskrivelse av beskyttelsesgrupper og deres anvendelse, se T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

5 For eksempel i reaksjonsskjemaene I og II inneholder visse formel I forbindelser primære aminer eller karboksylsyrefunksjonaliteter som kan interferere med reaksjonene i andre seter av molekylet dersom det blir latt stå ubeskyttet. Slike funksjonaliteter kan følgelig bli beskyttet med en hensiktsmessig beskyttelsesgruppe som kan bli fjernet i et påfølgende trinn. Egnete beskyttelsesgrupper for amin og karboksylsyrebeskyttelse innbefatter de
10 beskyttelsesgruppene som vanligvis blir anvendt i peptidsyntese (så som N-t-butoksykarbonyl, benzyloksykarbonyl og 9-fluorenylmetylenoksykarbonyl for aminer og lavere alkyl eller benzylestere for karboksylsyrer) som generelt ikke er kjemisk reaktive under reaksjonsbetingelsene som er beskrevet og som typisk kan bli fjernet uten kjemisk hindring av andre funksjonaliteter i formel I forbindelsen.

15 Ifølge reaksjonsskjema I kan formel III forbindelsene hvori R^2 , R^5 , R^6 , R^7 og R^8 er som beskrevet ovenfor, og P^2 er en hensiktsmessig beskyttelsesgruppe som kan bli fremstilt fra hensiktsmessig formel II aromatisk amin hvori R^5 , R^6 , R^7 og R^8 er som beskrevet ovenfor.

Tetrahydrokinolin med formel III blir fremstilt ved behandling med hensikts-messig formel II aromatisk amin med nødvendig karboksyaldehyd i et inert løsningsmiddel så som et
20 hydrokarbon (f.eks. heksaner, pentaner eller cykloheksan), et aromatisk hydrokarbon (f.eks. benzen, toluen eller xylene), et halogenkarbon (f.eks. diklormetan, kloroform, karbontetraklorid eller dikloreten), en eter (f.eks. dietyleter, diisopropyleter, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, dioksan, dimetoksyetan, metyl tertbutyleter osv.) et nitril (f.eks. acetonitril eller propionitril), en nitroalkan (f.eks. nitrometan eller nitrobenzen), fortrinnsvis diklormetan
25 med et dehydreringsmiddel (f.eks. natriumsulfat eller magnesiumsulfat) ved en temperatur på omtrent 0°C til omtrent 100°C (fortrinnsvis omgivelsestemperatur) i 1-24 timer (fortrinnsvis 1 time). Resulterende løsning blir behandlet med et egnet substituert (f.eks. benzyloksykarbonyl, t-butoksykarbonyl, metoksykarbonyl, formyl-, acetyl-, diallyl- eller dibenzyl-), fortrinnsvis karboksybenzyloksy, N-vinylarter og med en Lewis-syre (f.eks.
30 bortrifluorid, bortrifluorideterat, zinkklorid, titantetraklorid, jerntriklorid, aluminiumtriklorid, alkylaluminiumdiklorid, dialkylaluminiumklorid eller ytterbium (III) triflat; fortrinnsvis bortrifluorideterat) eller en protisk syre så som en hydrohalogensyre (f.eks. fluor, klor, brom eller jod), en alkylsulfonsyre (f.eks. p-toluen, metan eller trifluormetan) eller karboksylsyre

(f.eks. maursyre, eddiksyre, trifluoreddiksyre eller benzosyre) ved en temperatur på fra omtrent -78°C til omtrent 50°C (fortrinnsvis omgivelsestemperatur) i 0,1 til 24 timer (fortrinnsvis 1 time).

Alternativt kan formel II amin og hensiktsmessig karboksyaldehyd bli kondensert ved 5 behandling av en løsning av aminet og en alkylaminbase (fortrinnsvis trietylamin) i et polart aprotisk løsningsmiddel (fortrinnsvis diklormetan) med titantetraklorid i et polart aprotisk løsningsmiddel (fortrinnsvis i diklormetan) ved en temperatur på mellom -78°C til omtrent 40°C (fortrinnsvis 0°C) etterfulgt av behandling med karboksyaldehyd ved en temperatur mellom omtrent -78°C til omtrent 40°C (fortrinnsvis 0°C). Reaksjonen blir latt forløpe i 10 omtrent 0,1 til omtrent 10 timer (fortrinnsvis 1 time) ved en temperatur omtrent 0°C til omtrent 40°C (fortrinnsvis romtemperatur) som tilveiebringer iminet som blir omsatt med en N-vinylarten som ovenfor.

Forbindelser med formel IV hvori R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 og R^8 er som beskrevet ovenfor, og P^1 og P^2 er beskyttelsesgrupper, kan bli fremstilt fra tilsvarende formel III amin ved 15 forskjellige aminreaksjonsveier kjent for fagfolk innenfor dette området.

Forbindelser med formel IV hvori R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 og R^8 er som beskrevet ovenfor og P^1 og P^2 er hensiktsmessig differensierte beskyttelsesgrupper for amingruppene, blir fremstilt fra tilsvarende formel III tetrahydrokinolin ved anvendelse av standard metoder for 20 derivatisering av aminer til funksjonelle grupper beskrevet for R^1 ovenfor, se Richard Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc., New York, 1989 og Jerry March, Advanced Organic Chemistry, Jon Wiley & Spons, New York, 1985. For eksempel blir en formel III forbindelse behandlet med hensiktsmessig karbonylchlorid, sulfonylchlorid eller sulfinylchlorid, isocyanat eller tioisocyanat i et polart aprotisk løsningsmiddel (fortrinnsvis diklormetan) i nærvær av en base (fortrinnsvis pyridin) ved en temperatur på fra 25 omtrent -78°C til omtrent 100°C (fortrinnsvis begynnende ved 0°C og varmet til romtemperatur) i en periode på 1 til 24 timer (fortrinnsvis 12 timer).

Formel IV karbamat og ureaforbindelser (hvori R^1 er $\text{W}=\text{C}(\text{O})$, $\text{C}=\text{O}-\text{Y}$, $\text{S}-\text{Y}$, $\text{N}(\text{H})-\text{Y}$ eller $\text{N}(\text{Y})_2$) kan bli fremstilt fra formel III aminer via tilsvarende karbamoylchlorider ved 30 behandling av formel III amin med en fosgen løsning i et hydrokarbon løsningsmiddel (fortrinnsvis toluen) ved en temperatur mellom omtrent 0°C og omtrent 200°C (fortrinnsvis ved tilbakeløp) fra mellom 0,1 og 24 timer (fortrinnsvis 2 timer).

Tilsvarende ureaer kan bli fremstilt ved behandling av en løsning av karbamoylklorider (fremstilt som beskrevet ovenfor) med hensiktsmessig amin i et polart løsningsmiddel (fortrinnsvis diklormetan) ved en temperatur mellom omtrent -78°C og omtrent 100°C (fortrinnsvis omgivelsestemperatur) i mellom 1 og 24 timer (fortrinnsvis 12 timer).

Tilsvarende karbamat kan bli fremstilt ved behandling av en løsning av karbamoylklorider (fremstilt som beskrevet ovenfor) med hensiktsmessig alkohol og en egnet base (fortrinnsvis natriumhydrid) i et polart løsningsmiddel (fortrinnsvis dioksan) ved en temperatur mellom omtrent -78°C og omtrent 100°C (fortrinnsvis omgivelsestemperatur) i mellom 1 og 24 timer (fortrinnsvis 12 timer).

Alternativt kan tilsvarende karbamat bli fremstilt ved behandling av en løsning av karbamoylklorider ved en temperatur mellom omtrent 0°C og omtrent 200°C i en hensiktsemssig alkohol i mellom 1 og 240 timer (fortrinnsvis 24 timer.).

Formel IV forbindelsen hvori R^1 er Y, kan bli fremstilt ved anvendelse av metoder kjent for fagfolk innenfor dette området for å introdusere Y substituenten så som en alkyl eller alkylkoblet substituent. Fremgangsmåtene innbefatter for eksempel dannelse av amidet fra formel III amin og en aktivert karboksylsyre etterfulgt av reduksjon av amidet med boran i et eterholdig løsningsmiddel så som tetrahydrofuran. Alternativt kan alkyl eller alkylkoblet substituent tilknyttet ved reduksjon etter kondensering av formel III amin med nødvendig karbonyl-inneholdende reaktant. Aminet med formel III kan også bli omsatt med hensiktsmessig alkykl eller arylhalid ifølge metoder kjent for fagfolk innenfor dette området.

Formel III amin og en syre (f.eks. halogensyre, svovelsyre, sulfonsyre eller karboksylsyre, fortrinnsvis eddiksyre) blir behandlet med hensiktsmessig karbonyl-inneholdende reaktant i et polart løsningsmiddel (fortrinnsvis etanol) ved en temperatur på omtrent 0°C til omtrent 100°C (fortrinnsvis romtemperatur) i omtrent 0,1 til 24 timer (fortrinnsvis 1 time) etterfulgt av behandling med en hydridkilde (f.eks. natriumborhydrid, natriumcyanoborhydrid, fortrinnsvis natriumtriacetoksyborhydrid) ved en temperatur på omtrent 0°C til omtrent 100°C (fortrinnsvis omgivelsestemperatur) i 0,1 til 100 timer (fortrinnsvis 5 timer).

Amin med formel V hvori R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 og R^8 er som beskrevet ovenfor og P^1 er en beskyttelsesgruppe, kan bli fremstilt fra tilsvarende forbindelse med formel IV med avbeskyttelse (P^2) ved anvendelse av metoder kjent for fagfolk innenfor dette område, inkludert hydrogenolyse, behandling med en syre (f.eks. trifluoreddik-syre, hydrobromsyre),

en base (natriumhydroksid) eller omsetning med en nukleofil (f.eks. natriummetyltiolat, natriumcyanid osv.), og for trialkylsilyletoksykarbonyl-gruppen blir et fluorid anvendt (f.eks. tetrabutylammoniumfluorid). For fjerning av en benzyloksykarbonylgruppe blir hydrogenolyse utført ved behandling av forbindelse med formel IV med en hydridkilde (f.eks. 1 til 10 atmosfærer hydrogengass, cyklo-heksen eller ammoniumformat) i nærvær av en egnet katalysator (f.eks. 5-20% palladium på karbon, palladiumhydroksid; fortrinnsvis 10% palladium på karbon) i et polart løsningsmiddel (f.eks. metanol, etanol eller etylacetat; fortrinnsvis etanol) ved en temperatur mellom omtrent -78°C og omtrent 100°C , fortrinnsvis omgivelsestemperatur, i 0,1 til 24 timer, fortrinnsvis 1 time.

10 Forbindelser med formel VI hvor R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 og R^8 er som beskrevet ovenfor og P^1 er en beskyttelsesgruppe som beskrevet ovenfor, kan bli fremstilt fra tilsvarende amin med formel V ved forskjellige aminreaksjonsveier kjent for fagfolk innenfor dette området.

Forbindelser med formel VI hvori R^3 er som beskrevet ovenfor, kan bli fremstilt ved anvendelse av metoder kjent for fagfolk innenfor dette området for å introdusere R^3 , inkludert 15 f.eks. metoder beskrevet for innføring av R^1 substituenten ved over-føring av forbindelser med formel III til forbindelser med formel IV. Metodene innbefatter for eksempel dannelse av et amid fra amin med formel V og en aktivert karboksylsyre etterfulgt av reduksjon av amidet med boran i et eterholdig løsningsmiddel så som tetrahydrofuran. Alternativt kan alkyl eller alkylkoblet substituent tilknyttet ved reduksjon av hensiktsmessig imin, idet imin blir 20 dannet ved kondensering av amin med formel V ved nødvendig karbonylinneholdende reaktant. Videre kan formel V amin blir omsatt med hensiktsmessig alkylhalid ifølge metoder kjent for fagfolk innenfor dette området.

Amidet med formel V og en syre (f.eks. halogen, svovel, sulfon eller karboksyl, fortrinnsvis saltsyre) blir behandlet med hensiktsmessig karbonylinneholdende reaktant i et 25 polart løsningsmiddel (fortrinnsvis diklormetan) ved en temperatur på omtrent 0°C til omtrent 100°C (fortrinnsvis romtemperatur) i omtrent 0,1 til 24 timer (fortrinnsvis 1 time) etterfulgt av behandling med en hydridkilde (f.eks. natrium borhydrid eller natriumcyanoborhydrid; fortrinnsvis natrium triacetoksyborhydrid) ved en temperatur på omtrent 0°C til omtrent 100°C (fortrinnsvis omgivelsestemperatur) i 0,1 til 100 timer (fortrinnsvis 5 timer).

30 Forbindelse med formel VII hvori R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 og R^8 er som beskrevet ovenfor og P^1 og P^2 er beskyttende grupper, kan bli fremstilt fra tilsvarende forbindelse med formel IV ifølge metoder kjent for fagfolk innenfor dette området; for eksempel metodene beskrevet for introduksjon av R^3 substituenten ovenfor med overføring av forbindelsen med formel V til

forbindelsen med formel VI. Etter dette kan tilsvarende forbindelse med formel VI bli fremstilt fra forbindelsen med formel VII ifølge hensiktsmessig avbeskyttelse så som metodene beskrevet ovenfor for overføring av forbindelsen med formel IV til forbindelsen med formel V.

5 Når R^3 er H og R^4 er som beskrevet ovenfor, kan R^4 blir representert ved r^3 i formlene VI og VII i skjema I, for dermed å tilveiebringe et synteseskjema for slike forbindelser.

Ifølge skjema II kan dihydrokinolonforbindelser med formel XI hvori R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 og Y er som beskrevet ovenfor og P^1 er en beskyttelsesgruppe, bli fremstilt fra tilsvarende kinoliner med formel X ved behandling med organo-metalliske arter og et klorformat
10 etterfulgt av hydrolyse.

En blanding av formel X kinolin og et overskudd (fortrinnsvis 1,5 ekvivalenter) av en organomagnesiumart (Grignard reagens) i et polart aprotisk løsningsmiddel (f.eks. dietyleter eller diklormetan; fortrinnsvis tetrahydrofuran) blir behandlet med et overskudd (fortrinnsvis 1,5 ekvivalenter) av et Y- eller P^1 -klorformat ved en temperatur mellom omtrent
15 -100°C og omtrent 70°C (fortrinnsvis -78°C) etterfulgt av oppvarming til en temperatur mellom omtrent 0°C og omtrent 70°C (fortrinnsvis omgivelsestemperatur) i mellom 0,1 og 24 timer (fortrinnsvis 1 time). Den resulterende blandingen blir kombinert med et overskudd (fortrinnsvis 2 ekvivalenter) av en vandig syre (fortrinnsvis 1 molar saltsyre) og omfattende blandet i mellom 0,1 og 24 timer (fortrinnsvis 1 time, eller frem til hydrolyse av intermediær
20 enoleter blir bestemt å være fullført).

Selvfølgelig er forbindelser med formel XI forbindelse med formel XVI hvori R^1 er $-\text{C}(\text{O})\text{OY}$ eller P^1 er $-\text{C}(\text{O})\text{OP}^1$ uten ytterligere transformasjon.

Forbindelser med formel XV hvori R^2 , R^5 , R^6 , R^7 og R^8 er som beskrevet ovenfor, kan bli fremstilt fra tilsvarende dihydrokinolon (hvori forbindelsen XI inneholder P^1) med formel
25 XI med hensiktsmessig avbeskyttelse (inkludert spontan dekarboksylering) som beskrevet for transformasjon av forbindelsen med formel IV til forbindelsen med formel V.

Forbindelser med formel XVI hvori R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 og R^8 er som beskrevet ovenfor og P^1 er en beskyttelsesgruppe, kan bli fremstilt fra tilsvarende dihydro-kinolon med formel XV som beskrevet for overføring av forbindelsen med formel III til forbindelsen med formel
30 IV. I visse tilfeller hvor reagentet også har reagert på 4-posisjonen til karbonyloksygen, kan substituenten bli hensiktsmessig fjernet ved behandling med syre (f.eks. vandig HCl) eller base (f.eks. vandig natriumhydroksid).

For forbindelsen med formel XVI hvori R^1 eller P^1 er lik forbindelsen med formel XI, er en slik transformasjon som beskrevet over ikke nødvendig.

Aminforbindelser med formel VI hvori R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 og R^8 er som beskrevet ovenfor og P^1 er en beskyttelsesgruppe, kan bli fremstilt fra tilsvarende dihydrokinolon med formel XVI ifølge en reduktiv amineringssekvens. Dihydrokinolon med formel XVI kan ha et
 5 overskudd (fortrinnsvis 1,1 ekvivalenter) av et R^3 amin og et overskudd (fortrinnsvis 7 ekvivalenter) av en aminbase (fortrinnsvis trietyllamin) i et polart løsningsmiddel (fortrinnsvis diklormetan) blir behandlet med 0,5 til 1,0 ekvivalenter (fortrinnsvis 0,55 ekvivalenter) titantetraklorid som en løsning i et egnet polart løsningsmiddel (fortrinnsvis diklormetan) ved
 10 en temperatur mellom omtrent 0°C og omtrent 40°C (fortrinnsvis omgivelsestemperatur) i mellom 1 til 24 timer (fortrinnsvis 12 timer). Resulterende imin med formel XII blir redusert ved behandling med et reduksjonsmiddel (fortrinnsvis natriumborhydrid) i et hensiktsmessig polart løsningsmiddel (fortrinnsvis etanol) ved en temperatur mellom omtrent 0°C og omtrent
 15 80°C (fortrinnsvis romtemperatur) i mellom 1 og 24 timer (fortrinnsvis 12 timer) som resulterer i en blanding av diastereomere aminer med formel VI, som generelt favoriserer transisomeren. Alternativt kan reduksjonen bli utført ved behandling av imin med formel XII direkte med et overskudd (fortrinnsvis 5 ekvivalenter) zinkborhydrid som en løsning i eter (fortrinnsvis 0,2 molar) ved en temperatur mellom omtrent 0°C og omtrent 40°C (fortrinnsvis omgivelsestemperatur) i mellom 1 og 24 timer (fortrinnsvis 12 timer) som resulterer i en
 20 blanding av en diastereomere formel VI aminer som generelt favoriserer cis isomeren.

Alternativ er aminet med formel VI hvori R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 og R^8 er som beskrevet ovenfor og P^1 er en beskyttelsesgruppe som kan bli fremstilt fra tilsvarende formel XVI dihydrokinoloner ved dannelse av et oksim, reduksjon og substitusjon av aminet. Dehydrokinolon i formel XVI, overskudd (fortrinnsvis 3 ekvivalenter)
 25 hydroksylaminhydroklorid og et overskudd (fortrinnsvis 2,5 ekvivalenter) base (fortrinnsvis natriumacetat) blir omsatt ved en temperatur mellom omtrent 0°C og omtrent 100°C (fortrinnsvis ved tilbaketilbake) i mellom 1 og 24 timer (fortrinnsvis 2 timer) i et polart løsningsmiddel (fortrinnsvis etanol). Resulterende oksim med formel XIII blir behandlet med et overskudd (fortrinnsvis 6 ekvivalenter) vandig base (fortrinnsvis 2 N kaliumhydroksid) i et
 30 polart løsningsmiddel (fortrinnsvis etanol) og et overskudd (fortrinnsvis 4 ekvivalenter) av en nikkel-aluminium legering (fortrinnsvis 1:1 i vekt) ved en temperatur mellom omtrent 0°C og omtrent 100°C (fortrinnsvis omgivelsestemperatur) i mellom 0,25 og 24 timer (fortrinnsvis 1

time). Resulterende amin med formel V blir oppnådd som en diastereomerblanding (som generelt favoriserer cis isomeren).

Sekundært amin med formel VI hvori R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 og R^8 er som beskrevet ovenfor og P^1 er en beskyttelsesgruppe, kan bli fremstilt fra hensiktsmessig amin med formel V som beskrevet i skjema I for overføring av forbindelsen med formel V til forbindelsen med formel VI.

Ifølge skjema III kan forbindelser med formel I som beskrevet ovenfor, bli fremstilt fra hensiktsmessig forbindelse med formel VI ved anvendelse av metoder kjent for fagfolk; inkludert f.eks. metoder beskrevet for innføring av R^1 substituenten ved overføring av forbindelse ifølge formel III til forbindelse med formel IV.

Hvor hensiktsmessig ifølge skjema III dersom funksjonaliteten med R^1 er inkompatibel med reaksjonen for å danne forbindelsen med formel I, kan P^1 beskyttet formel VI forbindelse blir overført til forbindelsen med formel I gjennom beskyttelses-/avbeskyttelsessekvenser og introduksjon av en ønsket substituent. Amin i formel VI blir følgelig behandlet med hensiktsmessig reagens (f.eks. beskyttelsesgruppeforløper, aktivert karbonat (f.eks. klorformat, dikarbonat eller karbonylimidazol) i et polart løsningsmiddel (fortrinnsvis diklormetan) i nærvær av et overskudd aminbase (fortrinnsvis pyridin) ved en temperatur mellom omtrent -20°C og omtrent 40°C (fortrinnsvis omgivelsestemperatur) i mellom 1 og 24 timer (fortrinnsvis 12 timer) for å tilveiebringe forbindelsen med formel XX.

Forbindelser med formel XX hvori P^2 er til stede, kan bli oppnådd som vist i skjema I for forbindelse med formel VII (som har P^1).

Aminer med formel XXI hvori R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 og R^4 er som beskrevet ovenfor og P^2 er en beskyttelsesgruppe, kan bli fremstilt fra forbindelsen med formel XX ved selektiv avbeskyttelse av O^1 .

Når P^1 for eksempel er t-butoksykarbonyl, blir forbindelsen med formel XXI hensiktsmessig fremstilt ved behandling med en syre (fortrinnsvis trifluoreddiksyre) ved en temperatur mellom omtrent 0°C og omtrent 100°C (fortrinnsvis rom-temperatur) i 0,1 til 24 timer (fortrinnsvis 1 time).

Forbindelser med formel I eller forbindelser med formel XXII (hvori R^1 er som beskrevet ovenfor) kan bli fremstilt fra tilsvarende amin med formel XXI (hvori R^4 eller P^2 er til stede) ved forskjellige aminreaksjonsveier kjent for fagfolk innenfor dette området; for eksempel bli beskrevet i skjema I for overføring av forbindelse med formel III til forbindelsen med formel OV.

Aminer med formel XXIII kan bli fremstilt fra forbindelser med formel XXII ved egnet avbeskyttelse. Når P^2 for eksempel er benzyloksykarbonyl, blir forbindelsen med formel XXII fremstilt ved behandling med et overskudd av en hydridkilde (f.eks. cyklohekan, hydrogengass eller fortrinnsvis ammoniumformat) i nærvær av 0,01 til 2 ekvivalenter
 5 (fortrinnsvis 0,1 ekvivalent) av en egnet katalysator (fortrinnsvis 10% palladium på karbon) i et polart løsningsmiddel (fortrinnsvis etanol) ved en temperatur mellom 0°C og 100°C (fortrinnsvis romtemperatur) i 0,1 til 24 timer (fortrinnsvis 1 time).

Forbindelsen med formel I hvori R^4 er som beskrevet ovenfor, kan bli fremstilt ved anvendelse av metoder beskrevet for omdanning av forbindelsen med formel VI til
 10 forbindelsen med formel I i skjema III ovenfor.

Ifølge skjema IV er forbindelser med formel V hvori R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 og R^8 er som beskrevet ovenfor og R^6 er en eterkoblet gruppe, bli oppnådd fra kinoloner med formel XXX som har en OP^3 gruppe, hvori P^3 er en beskyttelsesgruppe, i R^6 posisjon ved anvendelse av følgende metoder. På en analog måte kan i tillegg slike fremgangsmåter bli anvendt for å
 15 fremstille tilsvarende forbindelser hvori R^5 , R^7 eller R^6 er en eterkoblet gruppe begynnende fra tilsvarende formel XXX forbindelse som har en OP^3 gruppe med enten R^5 , R^7 eller R^8 posisjonene.

Kinolon med formel XXX blir kombinert med hydroksylaminhydroklorid og en mineralbase (fortrinnsvis natriumacetat) i et polart løsningsmiddel (fortrinnsvis etanol) ved en
 20 temperatur mellom omtrent 0°C og omtrent 100°C (fortrinnsvis ved tilbakeløp) i mellom 1 og 24 timer (fortrinnsvis 2 timer) for å tilveiebringe oksimet med formel XXXI.

Oksimet med formel XXXI blir behandlet med et overskudd (fortrinnsvis seks ekvivalenter) av en vandig base (fortrinnsvis 2 N kaliumhydroksid) og et overskudd (fortrinnsvis fire ekvivalenter) av en nikkel-aluminiumlegering (fortrinnsvis 1:1 i vekt) i et
 25 polarlt løsningsmiddel (fortrinnsvis etanol) ved en temperatur omtrent 0°C og 100°C (fortrinnsvis omgivelsestemperatur) i mellom 0,25 og 24 timer (fortrinnsvis 2 timer) for å fremstille tilsvarende amin med formel XXXII. Om nødvendig kan P^3 beskyttelsesgruppen bli fjernet ved anvendelse av standard metoder dersom oksimtransformasjon ikke resulterer i en slik spaltning.

Alternativt kan forbindelsen med formel XXX bli avbeskyttet (fjerning av P^3) ved
 30 metoder kjent for fagfolk innenfor dette området for dannelsen av oksim med formel XXXI (hvori P^3 er H) som deretter kan bli redusert for å danne min med formel XXXII.

Forbindelsen med formel V hvori R^6 er en oksykoblet gruppe, kan bli fremstilt ved behandling av alkohol med formel XXXII under for eksempel Mitsunobu-betingelser. Fenol med formel XXXII blir behandlet med et fosfin (fortrinnsvis trifenyl-fosfin) og et azodikarboksyilat (fortrinnsvis bis-(N-metylpiperaziny)azodikarboksamid) og nødvendig alkohol i et polart løsningsmiddel (fortrinnsvis benzen).

Selvfølgelig kan i skjemaene I og II resulterende formel V forbindelse bli overført til formel VI forløpere for formel I forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

Alternativ blir forbindelsen med formel XX hvori R^6 er en eterkoblet gruppe og hvori R^1 , R^2 , R^3 og R^4 er som beskrevet ovenfor og P^1 og P^2 er beskyttelsegrupper, fremstilt fra alkoholer med formel XXXII som beskrevet nedenfor. I tillegg kan slike fremgangsmåter på en analog måte bli anvendt for å fremstille tilsvarende forbindelser hvori R^5 , R^7 eller R^8 er en eterkoblet gruppe begynnende fra tilsvarende forbindelse med formel XXXII og deretter til slutt forbindelse med formel XXX (dvs. forbindelsen med formel XXX som har en P^3O - ved enten R^5 , R^7 eller R^8 posisjonene).

Sekundært amin med formel XXXIII hvori R^3 er som beskrevet ovenfor, kan bli fremstilt fra tilsvarende forbindelse med formel XXXII ifølge metoder i skjema I beskrevet overfor for anvending av forbindelsen med formel V til forbindelsen med formel VI.

Forbindelser med formel XXXIV hvor R^4 er som beskrevet ovenfor, kan bli fremstilt fra aminer med formel XXXIII ifølge metoder analoge med de som er beskrevet i skjema III for transformasjon av forbindelsen med formel VI til forbindelsen med formel I eller formel XX.

Fenol med formel XXXV kan bli selektivt avbeskyttet for eksempel når visse karbonylkoblete R^4 grupper er tilstede ved behandling av karbonat med formel XXXIV med kaliumkarbonat i et polart løsningsmiddel (fortrinnsvis metanol) ved en temperatur mellom omtrent 0°C og omtrent 100°C (fortrinnsvis omgivelsestemperatur) i mellom 1 og 24 timer (fortrinnsvis 12 timer).

Tilsvarende XX etere kan bli fremstilt fra fenol med formel XXXV for eksempel ved Mitsunobu-betingelser beskrevet ovenfor for omdanning av forbindelser med formel XXXII til forbindelser med formel V.

Selvfølgelig vil fagfolk innenfor dette området bemerke at fenol kan bli derivatisert til forskjellige funksjonelle grupper ved anvendelse av standard metoder, for eksempel som beskrevet i March eller Larock, eller ved omdanning til tilsvarende triflat for anvendelse i forskjellige reaksjoner som involverer overgangsmetallkatalysering.

Til tross for at følgende beskrivelse i skjema V er rettet mot modifikasjoner av R⁶ posisjonen (R⁶ posisjonen beskrevet i formel I ovenfor), vil fagfolk bemerke at analoge metoder kan gjelde for R⁵, R⁷ og R⁸ posisjonene.

Ifølge skjema V er alkohol med formel LI hvori R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷ og R⁸ er som
5 beskrevet ovenfor, P¹ og P² er beskyttelsesgrupper og X¹ er en koblingsgruppe hvori et karbon (f.eks. metylen) er direkte koblet til karbonylgruppen som kan bli fremstilt fra tilsvarende ester (hvori R¹² er en hensiktsmessig alkylgruppe) ved reduksjon.

Ester med formel L blir følgelig behandlet med natriumborhydrid/metanol eller et boran-dimetylsulfidkompleks i et polart løsningsmiddel (fortrinnsvis tetrahydrofuran) ved en
10 temperatur mellom omtrent 0°C og omtrent 100°C (fortrinnsvis ved tilbakeløp) i mellom 1 og 24 timer (fortrinnsvis 3 timer).

Forbindelser med formel LII hvori R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷ og R⁸ er som beskrevet ovenfor, P¹ og P² er beskyttelsesgrupper og hvori R⁶ posisjonen innbefatter en alkylhalidfunksjonalitet, kan bli fremstilt fra tilsvarende alkohol med formel LI ved
15 behandling med et trialkylfosfin (fortrinnsvis trifenyfosfin) og et dihalogen (f.eks. brom) i et polart løsningsmiddel (fortrinnsvis diklormetan) ved en temperatur mellom omtrent -0°C og omtrent 100°C (fortrinnsvis 0°C) i mellom 0,1 og 10 timer (fortrinnsvis 0,5 timer) etterfulgt av oppvarming til romtemperatur i mellom 0,1 og 10 timer (fortrinnsvis 3 timer).

Forbindelser med formel LIII hvori R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷ og R⁸ er som beskrevet
20 ovenfor, P¹ og P² er beskyttelsesgrupper, R⁶ posisjonen innbefatter eter eller tioetergrupper (dvs. Y¹ er S eller O) og R¹³ er en karbonkoblet substituent, kan bli fremstilt ved behandling av lakyhalid med formel LII i et polart løsningsmiddel (fortrinnsvis N,N-dimetylformamid) med nødvendig alkoksid eller tioalkoksid ved en temperatur mellom omtrent 0°C og omtrent 100°C (fortrinnsvis ved romtemperatur) i mellom 1 og 24 timer (fortrinnsvis 6 timer).

Alternativt kan etere og tioetere med formel LIII bli fremstilt ved behandling med
25 tilsvarende alkoholer med formel LIV og tioler (dvs. Y¹ er S eller O), hvori X¹ er en substituent koblet direkte gjennom karbon til metylengruppen, med en base (fortrinnsvis natriumhydrid) og nødvendig alkyleringsmiddel i et polart løsningsmiddel (fortrinnsvis N,N-dimetylformamid) ved en temperatur mellom 0°C og 100°C (fortrinnsvis ved romtemperatur)
30 i mellom 1 og 50 timer (fortrinnsvis 18 timer).

Forbindelser med formel LV hvori R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷ og R⁸ er som beskrevet ovenfor, P¹ og P² er beskyttelsesgrupper, R⁶ posisjonen innbefatter alkylhalider (f.eks. fluorider) og X¹ er en substituent som er karbon koblet direkte til metylengruppen, kan bli

fremstilt ved behandling av tilsvarende alkohol med formel LI med et halogeneringsmiddel. For eksempel blir alkoholen behandlet med et fluorineringsmiddel (fortrinnsvis dietylaminosvoveltrifluor) i et polart løsningsmiddel (fortrinnsvis 1,2-diklorean) ved en temperatur mellom omtrent 0°C og 100°C (fortrinnsvis 80°C) i mellom 0,1 og 10 timer (fortrinnsvis 0,75 timer).

Amidforbindelser med formel LVII hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 og R^8 er som beskrevet ovenfor, P^1 og P^2 er beskyttelsesgrupper og hvori R^6 innbefatter en amidfunksjonalitet (slik at X er en substituent som er karbonkoblet direkte til karbonylgruppen og R^{10} og R^{11} er substituenten valgt for å tilveiebringe R^6 substituent definert ovenfor), kan bli fremstilt fra tilsvarende karboksylsyre med formel LVI som deretter kan bli fremstilt fra tilsvarende karboksylester med formel L.

Ester med formel L blir behandlet med et vandig hydroksid (fortrinnsvis litium, natrium eller kalium) i et polart løsningsmiddel (fortrinnsvis tetrahydrofuran og/eller natrium eller metanol) ved en temperatur mellom omtrent 0°C og omtrent 100°C (fortrinnsvis romtemperatur) i mellom 0,1 og 100 timer (fortrinnsvis 1 time).

Amid med formel LVII kan bli fremstilt fra tilsvarende syre med formel LVI ved standard metoder. Omdanning av karboksylsyren til syrekloridet ved oppløsning av syren i tionylklorid og opprettholdelse av løsningen ved en temperatur mellom 0°C og omtrent 80°C (fortrinnsvis sved tilbakeløp) i mellom 0,1 og 24 timer (fortrinnsvis 1 time) ved avdampning av tionylklorid i overskudd er foretrukket. Dette trinnet er etterfulgt av behandling av resulterende syrekloridrest i et polart løsningsmiddel (fortrinnsvis diklormetan) med hensiktsmessig amin valgt for å tilveiebringe amidfunksjonaliteten, og eventuelt aminbase (fortrinnsvis metylamin) ved en temperatur mellom omtrent -78°C og omtrent 100°C (fortrinnsvis romtemperatur) i mellom 0,1 og 100 timer (fortrinnsvis 1 time).

Til tross for at følgende beskrivelse i skjema VI er rettet mot modifikasjoner av R^8 posisjonen, vil fagfolk innenfor dette området bemerke at analoge metoder kan bli anvendt på R^5 , R^6 og R^7 posisjonene.

Ifølge skjema VI kan forbindelsen med formel LXII hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 og R^7 er som beskrevet ovenfor og P^1 og P^2 er beskyttelsesgrupper, bli fremstilt fra tilsvarende formel LX forbindelse ved nitrering. Forbindelse med formel LX blir behandlet med nitrosyltriflat i et halogeneret løsningsmiddel, så som diklormetan ved en temperatur på omtrent -78°C til omtrent 0°C i omtrent 0,5 timer til omtrent 3 timer etterfulgt av oppvarming til omgivelsestemperatur.

Amin med formel LXII hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 og R^7 er som beskrevet ovenfor og P^1 og P^2 er beskyttelsesgrupper, kan bli fremstilt fra tilsvarende forbindelse med formel LXI ved reduksjon. Forbindelse med formel LXI blir hydrogenert ved behandling med hydrogengass i nærvær av en edelmetallkatalysator (f.eks. palladium på karbon) i et polart løsningsmiddel så som metanol ved en temperatur på omtrent 0°C til omtrent 100°C i omtrent 1 til 24 timer ved forhøyet trykk (f.eks. 1 til 3 atmosfærer).

Forbindelsen med formel LXIII hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 og R^7 er som beskrevet ovenfor, P^1 og P^2 er beskyttende grupper og R^8 er en aminkoblet funksjonalitet, kan bli fremstilt fra tilsvarende formel LXII.

Amin med formel LXII blir derivatisert ved å følge prosedyrer som er analoge med de som er beskrevet i skjema I for omdanning av forbindelsen med formel III til forbindelsen med formel IV.

Forbindelsen med formel LXIV hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 og R^7 er som beskrevet ovenfor og P^1 og P^2 er beskyttelsesgrupper som kan bli fremstilt fra tilsvarende forbindelse med formel LXII. Amin med formel LXII blir behandlet med t-butylnitrat og vannfri kobberhalid i et polart løsningsmiddel ved en temperatur på 30°C til omtrent 100°C i omtrent 1 time til omtrent 24 timer.

Fagfolk innenfor dette området vil selvfølgelig forstå at halidet kan bli derivatisert i forskjellige grupper ved anvendelse av standard metoder, for eksempel som beskrevet i Larock eller March.

Ifølge skjema VII er heterocykler med formel LXXI hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 og R^8 er som beskrevet ovenfor, P^1 og P^2 er beskyttelsesgrupper og R^{20} er en nitrogeninnholdende heterocyklisk gruppe kondensert til kinolinringstrukturen, som kan bli fremstilt fra forbindelsen med formel LXX, hvori P^3 er en beskyttelsesgruppe, ved selektiv avbeskyttelse.

Når P^3 er for eksempel benzyloksykarbonyl, blir forbindelsen med formel LXX hensiktsmessig spaltet for å tilveiebringe forbindelsen med LXXI ved behandling med en hydrogenkilde (fortrinnsvis 3 atmosfærer hydrogengass) i nærvær av en egnet katalysator (fortrinnsvis 10% palladium på karbon) i et polart løsningsmiddel (fortrinnsvis etanol) ved en temperatur mellom omtrent 0°C og omtrent 100°C (fortrinnsvis romtemperatur) i 0,1 til 24 timer (fortrinnsvis 1 time).

Forbindelser med formel LXXII hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 og R^8 er som beskrevet ovenfor, P^1 og P^2 er beskyttende grupper, R^{20} er en nitrogeninnholdende heterocyklisk gruppe kondensert til kinolinringstrukturen, og "substituenten" er valgt for å tilveiebringe

ønskete forbindelser beskrevet ovenfor, kan bli fremstilt fra korresponderende formel LXXI amin ved forskjellige aminreaksjonsveier kjent for fagfolk innenfor dette området; for eksempel de som er beskrevet i skjema I for overføring av formel III forbindelser til formel IV forbindelser.

5 Forbindelser med formel LXX kan bli fremstilt ifølge fremgangsmåtene beskrevet i skjemaene I, II og III. For eksempel i skjema II blir kinoliner med formel X dannet ved fremgangsmåter kjent for fagfolk innenfor dette området fra arylaminer med formel II hvori R^5 og R^6 , R^6 og R^7 eller R^7 og R^8 omfatter en ring som beskrevet ovenfor. Disse bicykliske arylaminene blir også syntetisert ved forskjellige metoder kjent for fagfolk innenfor dette
10 området. Slike bicykliske arylaminer blir anvendt i sekvensen og transformasjoner som illustrert skjemaene I og III for å fremstille ønskete forbindelser.

 Forbindelser med formel LXX kan også bli oppnådd fra forbindelser med formel I, hvori R^5 og R^6 , R^6 og R^7 , eller R^7 og R^8 inneholder funksjonalitet som kan underkastes cyclisering, for eksempel ifølge skjema VIII, som dermed danner den ønskete ringen ved
15 anvendelse av fremgangsmåter kjent for fagfolk innenfor dette området for å cyclisere slike substituenten.

 For eksempel blir forbindelsen med formel LXXXII ifølge skjema VIII omsatt med P^3NH_2 for å tilveiebringe P^3 beskyttet isoindolin.

 Ifølge skjema VIII blir formel LXXX diester redusert ifølge tilsvarende formel LXXXI
20 dialkoholer ifølge metoder analoge med de som er beskrevet i skjema V for transformasjon av formel L forbindelser til formel LI forbindelser. Aktivering av disse alkoholene for elektrofil angrep kan bli oppnådd ifølge et antall standard metoder, så som omdanning til et halid eller sulfonat (fortrinnsvis omdanning til formel LXXXII bis-bromid ved behandling med to ekvivalenter dibromtrifenyfosforan). Dannelse av formel LXXXIII tiacykle kan bli oppnådd
25 ved behandling av bis-bromid med et sulfid (fortrinnsvis natriumsulfid) i et vandig/organisk ikke blandbart løsningsmiddelsystem (fortrinnsvis en vann- og tuoluenblanding) inneholdende en egnet faseoverføringskatalysator (fortrinnsvis trietylheksylammoniumbromid) ved en temperatur på mellom $0^\circ C$ og omtrent $100^\circ C$ (fortrinnsvis romtemperatur) i mellom 1 og 100 timer (fortrinnsvis 12 timer).

30 Oksygenheterocykler med formel LXXXIV kan bli dannet ved dannelse av standard forestringsmetoder som inkluderer en nukleofil forflytningsreaksjon med et hensiktsmessig bis-elektrofil fra tilsvarende forbindelse med formel LXXXII. For eksempel kan dannelse av oksacyklen bli oppnådd ved behandling av et bis-bromid i et vandig ikke blandbart

løsningsmiddel (fortrinnsvis benzen) med en vandig hydroksidløsning (fortrinnsvis 30% natriumhydroksid) inneholdende en egnet faseoverføringskatalysator (fortrinnsvis benzyl tri-n-butylammoniumklorid) ved en temperatur mellom omtrent 0°C og omtrent 100°C (fortrinnsvis 80°C) i mellom 1 og 100 timer (fortrinnsvis 4 timer).

5 Formel LXXXV og LXXXVI laktoner, hvori R¹, R², R³, R⁴, R⁵ og R⁸ er som beskrevet ovenfor og P¹ og P² er beskyttelsesgrupper, kan bli dannet ved anvendelse av standard laktoniseringsmetoder som innbefatter en oksidativ cyclisering av korresponderende dialkohol med formel LXXXI. En egnet bis-alkohol ble behandlet med et oksideringsmiddel (fortrinnsvis pyridiniumklorokromat) i et polart aprotisk løsningsmiddel (fortrinnsvis
10 diklormetan) ved en temperatur mellom omtrent 0°C og omtrent 100°C (hensiktsmessig romtemperatur) i mellom 1 og 100 timer (fortrinnsvis 24 timer) for å danne en blanding av formel LXXXV og LXXXVI laktoner som kan bli separert ifølge standard metoder.

Forbindelser ifølge denne oppfinnelsen kan også bli anvendt sammen med andre farmasøytiske midler (f.eks. LDL-kolesterolreducerende midler, triglyceridreducerende
15 midler) for behandling av sykdommen/tilstander beskrevet heri. De kan for eksempel bli anvendt i kombinasjon med kolesterolsynteseinhibitorer, kolesterolabsorpsjonsinhibitorer, MTP/Apo B sekresjonsinhibitorer og andre kolesterolreducerende midler så som fibrater, niacin, ione-bytteharpikser, antioksidanter, ACAT inhibitorer og gallesyresekvestranter. Ved kombinasjonsterapibehandling blir både forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen og andre
20 medikamentterapier administrert til pattedyr (f. eks. mennesker, hannkjønn eller hunnkjønn) ved konvensjonelle metoder.

En hvilken som helst HMG-CoA reduktaseinhibitor kan bli anvendt som andre forbindelse i kombinasjonsaspektet ifølge denne oppfinnelsen. Betegnelsen HMG-CoA reduktaseinhibitor refererer til forbindelser som inhiberer bioomdanning av
25 hydroksymetylglutarylcoenzym A til mevalonsyre katalysert av enzymet HMG-CoA reduktase. En slik inhibisjon blir lett bestemt av fagfolk innenfor dette området ifølge standard analyser (f.eks. Meth. Enzymol. 1981; 71:455-509 og referanser sitert deri). Forskjellige av disse forbindelsene er beskrevet og angitt nedenfor, men andre HMG-CoA
30 reduktaseinhibitorer vil være kjent for fagfolk innenfor dette området. US patent nr. 4,231,938 (beskrivelsen er herved inkorporert som referanse) beskriver visse forbindelser isolert etter dyrking av en mikroorganisme som hører til slekten *Aspergillus*, så som lovastatin. Også US pat. nr. 4,444,674 (beskrivelsen er herved inkorporert som referanse) beskriver syntetiske derivater av ovennevnte forbindelser, så som simvastatin. Videre beskriver US pat. nr.

4,739,973 (beskrivelsen er inkorporert heri som referanse) visse substituerte indoler, så som fluvastatin. Også US pat. nr. 4,346,227 (beskrivelsen er inkorporert heri som referanse) beskriver ML-236B derivater, så som pravastin. EP-491226A (beskrivelsen er inkorporert heri som referanse) beskriver visse pyridyldihydroksyheptensyrer, så som rivastatin. I tillegg
 5 beskriver US pat. nr. 5,273,995 (beskrivelsen er inkorporert heri som referanse) visse 6-[2-(substituert-pyrrol-1-yl)-alkyl]pyran-2-oner så som atorvastatin.

En hvilken som helst MPT/Apo B sekresjons (mikrosomalt triglycerid-overføringsprotein og/eller apolipoprotein B) inhibitor kan bli anvendt som andre forbindelse i kombinasjonsaspektet av oppfinnelsen. Betegnelsen MTP/Apo B sekresjonsinhibitor refererer
 10 til forbindelser som inhiberer sekresjon av triglycerider, kolesterylester og fosfolipider. En slik inhibisjon blir lett bestemt av fagfolk innenfor dette området ifølge standard analyser (f.eks. Wetterau, J. R. 1992; Science 258:999). Forskjellige av disse forbindelser er beskrevet og referert til nedenfor, men andre MTP/Apo B sekresjonsinhibitorer vil være kjent for fagfolk innenfor dette området.

15 WO 96/40640 og WO 98/23593 er to eksempelvis publikasjoner.

Følgende MTP/Apo B sekresjonsinhibitorer er for eksempel spesielt nyttige:

4'-trifluormetylbifenyl-2-karboksylysyre [2-(1H-[1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-6-yl]-amid;

4*-trifluormetylbifenyl-2-karboksylysyre [2-(2-acetylaminoetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-
 20 6]-amid;

(2-{6-[(4'-trifluormetylbifenyl-2-karbonyl)-amino]-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl}-etyl)-karbaminsyremetylester;

4'-trifluormetylbifenyl-2-karboksylysyre [2-(1-H-imidazol-2-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-6-yl]-amid;

25 4'-trifluormetylbifenyl-2-karboksylysyre [2-(2,2-difenyletyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-6-yl]-amid; og

4'-trifluormetylbifenyl-2-karboksylysyre [2-(2-etoksyetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-6-yl]-amid.

En hvilken som helst HMG-CoA syntaseinhibitor kan bli anvendt som andre
 30 forbindelse i kombinasjonsaspektet av denne oppfinnelsen. Betegnelsen HMG-CoA syntaseinhibitor refererer til forbindelser som inhiberer biosyntesen av hydroksymetylglutaryl-coenzym A fra acetyl-coenzym A og acetoacetyl-coenzym A, katalysert av enzymet HMG-Coa syntase. En slik inhibisjon blir lett bestemt av fagfolk innenfor dette området ifølge

standard analyser (Meth Enzymol. 1975; 155-160; Meth. Enzymol. 1985; 110:19-26 og referanser sitert deri). Forskjellige av disse forbindelsene er beskrevet og referert til nedenfor, men andre HMG-CoA syntaseinhibitorer vil være kjente for fagfolk innenfor dette området. US pat. nr. 5,120,729 (beskrivelsen er herved inkorporert som referanse) beskriver visse beta-laktam derivater. US pat. nr. 5,064,856 (beskrivelsen er herved inkorporert som referanse) beskriver visse spiro-lakton derivater fremstilt ved dyrking av en mikroorganisme (MF5253). US pat. nr. 4,847, 271 (beskrivelsen er herved inkorporert som referanse) beskriver visse oketanforbindelser så som 11-(3-hydroksymetyl-4-okso-2-oksetayl)-3,5,7-trimetyl-2,4-undekadiensyre derivater.

10 En hvilken som helst forbindelse som reduserer HMG-CoA reduktasegenekspresjonen kan bli anvendt som andre forbindelse i kombinasjonsaspektet ifølge denne oppfinnelsen. Disse midlene kan være HMG-CoA reduktasetranskripsjonsinhibitorer som blokkerer transkripsjonen av DNA eller translasjoninhibitorer som forhindrer transfusjon av mRNA kodende for HMG-CoA reduktase til protein. Slike forbindelser kan enten tilveiebringe 15 transkripsjon eller translasjon direkte, eller kan bli biotrasformert til forbindelser som har ovennevnte aktiviteter av et eller flere enzymer i kolesterolbiosyntesekaskaden eller kan føre til akkumulering av en isopren metabolitt som har ovennevnte aktiviteter. Slik regulering kan lett bli bestemt av fagfolk innenfor dette området ifølge standard analyser (Meth. Enzymol. 1985; 110:0-19). Flere forbindelser er beskrevet og referert til nedenfor, men andre inhibitorer 20 av HMG-CoA reduktasegenekspresjon vil være kjent for fagfolk innenfor dette området. US pat. nr. 5,041,432 (beskrivelsen er inkorporert heri som referanse) beskriver visse 15-substituerte lanosterolderivater. Andre oksygenerte steroler som undertrykker syntesen av HMG-CoA reduktase, er beskrevet av E.I. Mercer (Prog. Lip. Res. 1993;32:375-416).

En hvilken som helst squalen syntetaseinhibitor kan bli anvendt som andre forbindelse 25 ifølge denne oppfinnelsen. Betegnelsen squalen syntetaseinhibitor refererer til forbindelser som inhiberer kondensasjonen av 2 molekyler farnesyl-pyrophosfat for å danne squalen, katalysert av enzymet squalensyntetase. En slik inhibisjon kan lett bli bestemt av fagfolk innenfor dette området ifølge standard analyser (Meth. Enzymol. 1969; 15:393-454 og Meth. Enzymol. 1985; 119:359-373 og referanser innbefattet deri). Forskjellige av disse 30 forbindelsene er beskrevet i og referert til nedenfor, men andre squalen syntetaseinhibitorer vil være kjent for fagfolk innenfor dette området. US pat. nr. 5,026,554 (beskrivelsen er inkorporert heri som referanse) beskriver fermenteringsprodukter av mikroorganismen

MF5465 (ATCC 74011) inkludert zaragozinsyre. En oppsummering av andre patenterte squalen syntetaseinhibitorer er blitt fremsatt (Curr. p. Ther. Patents (1993) 861-4).

En hvilken som helst squalen epoksidaseinhibitor kan bli anvendt som andre forbindelse i kombinasjonsaspektet ifølge denne oppfinnelsen. Betegnelsen squalen epoksidaseinhibitor refererer til forbindelser som inhiberer bioomdanning av squalen og molekylært oksygen til squalen-2,3-epoksid, katalysert av enzymet squalen epoksidase. En slik inhibisjon blir lett bestemt av fagfolk innenfor dette området ifølge standard analyser (Biochem. Biophys. Acta 1984; 794-466-471). En mengde av disse forbindelsene er beskrevet og referert til nedenfor, men andre squalen epoksidaseinhibitorer vil være kjent for fagfolk innenfor dette området. US pat. nr. 5,011,859 og 5,064,864 (beskrivelsene er inkorporert heri som referanse) beskriver visse fluoranaloger av squalen. EP publikasjon 395,768 A (beskrivelsen er inkorporert heri som referanse) beskriver visse substituerte allylaminderivater. PCT publikasjon WO 9312069 A (beskrivelsen er herved inkorporert som referanse) beskriver visse aminalkoholderivater. US pat. nr. 5,051,534 (beskrivelsen er herved inkorporert som referanse) beskriver visse cyklopropyloksi-squalenderivater.

En hvilken som helst squalen cyclaseinhibitor kan bli anvendt som andre komponent i kombinasjonsaspektet ifølge denne oppfinnelsen. Betegnelsen squalen cyclaseinhibitor refererer til forbindelser som inhiberer bioomdanning av squalen-2,3-epoksid til lanosterol, katalysert av enzymet squalencyklase. En slik inhibisjon blir lett bestemt av fagfolk innenfor dette området ifølge standard analyser (FEBS Lett. 1989;244:347-350). I tillegg er forbindelsene som er beskrevet og referert til nedenfor, squalen cyclaseinhibitorer, men andre squalen cyclaseinhibitorer vil også være kjent for fagfolk innenfor dette området. PCT publikasjon WO 9410150 (beskrivelsen er herved inkorporert som referanse) beskriver visse 1,2,3,5,6,7,8,8 α -oktahydro-5,5,8 α (beta)-trimetyl-6-isokinolinaminderivater, så som N-trifluoracetyl-1,2,3,5,6,7,8,8 α -oktahydro-2-allyl-5,5,8 α (beta)-trimetyl-6(beta)-isokinolinamin. Fransk patent publikasjon 2697250 (beskrivelsen er herved inkorporert som referanse) beskriver visse beta, beta-dimetyl-4-piperidinetanolderivater så som 1-(1,5,9-trimetyldecyl)-beta,beta-dimetyl-4-piperidinetanol.

En hvilken som helst kombinert squalen epoksidase/squalen cyclaseinhibitor kan bli anvendt som andre komponent i kombinasjonsaspektet ifølge denne oppfinnelsen. Betegnelsen kombinert squalen epoksidase/squalen cyclaseinhibitor refererer til forbindelser som inhiberer bioomdanning av squalen til lanosterol via et squalen-2,3-epoksid mellomprodukt. I noen analyser er det ikke mulig å skjelne mellom squalen

epoksidaseinhibitorer og squalen cyklaseinhibitorer, men disse analysene er anerkjent av fagfolk innenfor dette området. Inhibisjon av kombinert squalen epoksidase/squalen cyklaseinhibitorer kan lett bli bestemt av fagfolk innenfor dette området ifølge ovennevnte standard analyser for squalen cyklase eller squalen epoksidaseinhibitorer. Forskjellige av disse forbindelsene er beskrevet og referert til nedenfor, men andre squalen epoksidase/squalen cyklaseinhibitorer vil være kjent for fagfolk innenfor dette området. US pat. nr. 5,084,461 og 5,278,171 (beskrivelsen er inkorporert heri som referanse) beskriver visse azadecalinderivater. EP publikasjon 468,434 (beskrivelsen er inkorporert heri som referanse) beskriver visse piperidyleter og tioeterderivater så som 2-(1-piperidyl)pentyl isopentylsulfoksid og 2-(1-piperidyl)etyl etylsulfid. PCT publikasjon WO 9401404 (beskrivelsen er herved inkorporert som referanse) beskriver visse acyl-piperidiner så som 1-(1-oksopentyl-5-fenyltio)-4-(2-hydrokso-1-metyl)-etyl)piperidin. US pat. nr. 5,102,915 (beskrivelsen er herved inkorporert som referanse) beskriver visse syklopropokso-squalenderivater.

Utgangsmaterialer og reagenser for ovennevnte formel I forbindelser er også lett tilgjengelige eller kan lett bli syntetisert av fagfolk innenfor dette området ved anvendelse av konvensjonelle metoder innen organisk syntese. Mange av forbindelsene anvendt heri er relatert til eller avledet fra forbindelser som det er stor vitenskapelig interesse for og kommersielt behov for, og dermed er mange av disse forbindelsene kommersielt tilgjengelige eller beskrevet i litteraturen eller blir lett fremstilt fra andre vanlig tilgjengelige forbindelser ifølge metoder som er beskrevet i litteraturen.

Noen av forbindelsene med formel I ifølge oppfinnelsen eller mellomprodukter har i deres syntese asymmetriske karbonatomer og er derfor enantiomerer eller diasteromerer. Diasteromere blandinger kan bli separert til deres individuelle diasteromerer på grunnlag av deres fysiske kjemiske forskjelligheter ifølge metoder kjent per se, for eksempel ved kromatografi og/eller fraksjonskrystallisering. Enantiomerer kan bli separert ved for eksempel chiral HPLC metoder eller omdanning av denne enantiomere blandingen til en diasteromer blanding med omsetning med en hensiktsmessig optisk aktiv forbindelse (f.eks. alkohol), separering av diasteromerene og omdanning (f.eks. hydrolysering) av individuelle diasteromerer til tilsvarende rene enantiomerer. En enantiomerblanding av forbindelse med formel I eller et mellomprodukt i deres syntese som inneholder en sur eller basisk gruppe, kan bli separert i deres omgivende rene enantiomerer ved å danne et diasteromerisk salt med en optisk ren chiral base eller syre (f.eks. 1-fenyiletylamin eller tatarsyre) og separering av diasteromerene ved fraksjonskrystallisering etterfulgt av nøytralisering for å bryte salter, for dermed å danne

tilsvarende rene enantiomerer. Alle slike isoemrer, inkludert diastemerer, enantiomerer og blandinger derav, er å betrakte som en del av denne oppfinnelsen. Noen av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen er også atropisomerer (f.eks. substituerte biaryler) og er betraktet som del av denne oppfinnelsen.

5 Mer spesifikt kan forbindelser med formel I ifølge oppfinnelsen bli oppnådd i enantiomer anrikt form ved oppløsning av racematet av den endelige forbindelsen eller et mellomprodukt i deres syntese (fortrinnsvis sluttforbindelse) ved anvendelse av kromatografi (fortrinnsvis høytrykksvæskekromatografi (HPLC) på en asymmetrisk harpiks (fortrinnsvis Chiralcel™ eller OD [oppnådd fra Chiral Technologies, Exton, Pennsylvania] med en mobil
10 fase bestående av et hydrokarbon (fortrinnsvis heptan eller heksan) inneholdende mellom 0 og 50% isoporpanl (fortrinnsvis mellom 2 og 20%) og mellom 0 og 5% av et alkyklamin (fortrinnsvis 0,1% dietylamin). Konsentrering av produktet inneholdende fraksjoner tilveiebringer ønskete materialer.

Noen av forbindelsene med formel I ifølge oppfinnelsen er sure, og de danner et salt
15 med farmasøytisk akseptabelt kation. Noen av forbindelsene med formel I ifølge denne oppfinnelsen er basiske, og de danner et salt med et farmasøytisk akseptabelt anion. Alle slike salter hører inn under rammen av denne oppfinnelsen, og de kan bli fremstilt ved konvensjonelle metoder så som kombinerings av sure og basiske deler, vanligvis i et stoikiometrisk forhold, i enten et vandig, ikke-vandig eller delvis vandig medium, etter
20 behov. Saltene blir isolert ved filtering, ved presipitering med et ikke-løsningsmiddel etterfulgt av filtrering, ved avdampning av løsningsmidlet eller når det gjelder vandige løsninger, ved lysofilisering, etter behov. Forbindelsene kan bli oppnådd i krystallinsk form ved oppløsning i et hensiktsmessig løsningsmiddel(er) så som etanol, heksaner eller vann/etanolblandinger.

25 I tillegg, når forbindelser ifølge formel I ifølge oppfinnelsen danner hydrater eller solvalter, er det også inn under rammen av oppfinnelsen.

Forbindelser med formel I ifølge oppfinnelsen, deres promedikamenter og salter av slike forbindelser og promedikamenter er alle tilpasset for terapeutisk anvendelse som midler som inhiberer kolesteroloverføringsproteinaktiviteten i pattedyr, spesielt mennesker.
30 Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen forhøyer dermed plasma HDL kolesterol, dets assosierte komponenter og funksjoner utført av dem i pattedyr, spesielt mennesker. I kraft av deres aktivitet, produserer disse midlene også plasmanivåene av triglycider, VLDL kolesterol LDL kolesterol og deres assosierte komponenter i pattedyr, spesielt mennesker.

Disse forbindelsene er følgelig nyttige for behandling og korreksjon av forskjellige dyslipidemier observert å være assosiert med utvikling og forekomst av aterosklerose og kardiovaskulær sykdom, inkludert hypoalfalipoproteinemi, hyperbetalipoproteinemi, hypertriglyceridemi og familal-hyperkolesterolemi.

5 Videre, introduksjon av et funksjonelt CETP gen i et dyr som mangler CETP (mus) resulterer i reduserte HDL nivåer (Agellon, L. B., et al: *J. Biol. Chem.* (1991) 266:10796-10801.) og øke mottakeligheten for atherosklerose (Marotti, K. R., et al: *Nature* (1993) 364: 73-75). Inhibisjon av CETP aktiviteten med et inhibitorisk antistoff øker HDL-kolesterol i hamster (Evans, G. F. et al: *J. of Lipid Research* (1994) 35: 1634-1645.) og kanin (Whitlock, 10 M. E. et al: *J. Clin. Invest.* (1989) 84: 129-137). Sukppresjon av øket plasma CETP ved intravenøs injeksjon med antisens oligodeoksynukleotider mot CETP mRNA reduserer aterosklerose i kolesterol-førete kaniner (Sugano, M., et al: *J. of Biol. Chem.* (1998) 273; 5033-5036.). Det er viktig at humane individer som mangler plasma CETP på grunn av en genetisk mutasjon innehar betydelig forhøyete plasma HDL-kolesterolnivåer og apolipoprotein 15 A-I, hoved apoproteinkomponent til HDL. Videre demonstrerer i tillegg de fleste betydelig redusert plasma eller delkolesterol og apolipoprotein B (hoved apolipoproteinkomponent til LDL. (Inazu, A., Brown, M.L. Hesler, C.B. et al: *N. Engl. J. Med.* (1990) 323: 1234-1238).

På grunn av den negative korrelasjonen mellom nivåer av HDL kolesterol og HDL 20 assosierte lipoproteiner, og den positive korrelasjonen mellom triglycider, LDL kolesterol og deres assierte apolipoproteiner i blodet med utvikling av kardiovaskulære, cerebral vaskulære og perifere vaskulære sykdommer, er forbindelsene ifølge oppfinnelsen med formel I, og salter av slike forbindelser på grunn av deres farmakologiske virkning, nyttige for 25 forhindring, vurdering og/eller regresjon av aterosklerose og assosierte sykdomstilstander. Dette innbefatter kardiovaskulære forstyrrelser (f.eks. angina, hjerteischemi og myokardialt infarkt), komplikasjoner forårsaket av kardiovaskulære sykdomssterapier (f.eks. reperfusjonsskade og angioplastisk restenose) hypertensjon, slag og aterosklerose assosiert med organtransplantasjon.

På grunn av de fordelaktige effektene som ofte er assosiert med forhøyete HDL nivåer, gir et middel som inhiberer CETP aktiviteten i mennesker, på grunn av dets HDL forøkte evne 30 verdifulle trekk ved terapi i et antall andre sykdomsområder i tillegg.

På grunn av evnen som forbindelser med formel I ifølge denne oppfinnelsen, deres promedikamenter og salter av slike forbindelser har til å endre lipoproteinsammensetningen via inhibisjon av kolesteroloverføring, kan de anvendes for behandling av vaskulære

komplikasjoner assosiert med diabetes. Hyperlipidemi er til stede i de fleste individer med diabetes mellitus (Howard, B. V. 1987, *J. Lipid Res.* 28, 613). Selv i nærvær av normale lipidnivåer opplever individer med diabetes en høyere risiko for kardiovaskulær sykdom (Kannel, W. B. og McGee, D. L. 1979. *Diabetes Care* 2, 120). CETP-medierte kolesterylesteroverføring er kjent for å være unormalt forøket i både insulin-avhengig (Bagdade, J. D., Subbaiah, P. V. og Ritter, M. C, 1991. *Eur. J. Clin. Invest.* 21, 161) og ikke-insulinavhengig diabetes (Bagdade J. D. Ritter, M, C. Lane, J. og Subbaiah, 1993. *Atherosclerosis* 104, 69). Det er blitt foreslått at den normale økningen i kolesterolovertføring resulterer i forandringer i lipoproteinsammensetningen, spesielt for VLDL og LDL, som er mer aterogene (Bagdade, J. D., Wagner, J. K. Rudel, L.L. og Clarkson, T. B. 1995, *J. LipidRes.* 36, 759). Disse forandringer blir ikke nødvendigvis observert i løpet av rutinemessig lipidskrining. Foreliggende oppfinnelse er følgelig nyttig for reduisering av risikoen for vaskulære komplikasjoner som et resultat av diabetisk tilstand.

De beskrevne midlene er nyttige for behandling av fedme. I både mennesker (Radeau, T., Lau, P., Robb, M., McDonnell, M., Ailhaud, G, og McPherson, R., 1995. *Journal of Lipid Research*, 36 (12): 2551-61) og ikke-humane primater (Quinet, E., Tall, A., Ramarkishnan, R. og Rudel, L., 1991. *Journal of Clinical Investigation.* 87 (5): 1559-66) mRNA for CETP blir uttrykt i høyere nivåer i adiposvev. Adiposmessage øker med tilføring av fett (Martin. L. J. Connelly, P. W. Nancoo, D., Wood, N., Zhang, Z, J., Maguire, G., Wuinet, E., Tall, A.R., Marcel, Y. L. og McPherson, R., 1993. *Journal of Lipid research.* 34 (3): 437-476) og blir translateret til funksjonelt transferprotein og bidrar gjennom sekresjon i betydelig grad til plasma CETP nivåer. I humane adipocytter blir hovedmengden av kolesterol gitt av plasma LDL og HDL (Fong, B. S., og Angel, A., 1989. *Biochimica et Biophysica Acta.* 1004 (1): 53-60). Opptak av HDL kolesterylester er stort sett avhengig av CETP (Benoist, F., Lau, P., McDonnell, M., Doelle, H., Milne, R. og McPherson, R., 1997. *Journal of Biological Chemistry.* 272 (38):23572-7). Denne evnen som CETP har til å stimulere HDL kolesteryloptak, sammen med forsterket binding av HDL til adipocytter i fete individer (Jimenez, J. G., Fong, B., Julien, P., Despres, J. P., Rotstein, L., og Angel, A., 1989. *International Journal of obesity.* 13 (5):600-709) foreslår en rolle for CETP, ikke bare for dannelse av lav HDL fenotype for disse individene, men også for utvikling av fedme i seg selv ved å fremme kolesterolakumulering. Inhibitorer av CETP aktivitet som blokkerer denne prosessen, virker derfor som nyttige adjuvants i diett-terapi for å forårsake vektreduksjon.

CETP inhibitorer er nyttige for behandling av betennelse grunnet Gram-negativt sepsis og septisk sjokk. Den systemiske toksisiteten til Gram-negativt sepsis er stort sett forårsaket av endotoksin, et lipopolysakkarid (LPS) frigjort fra den ytre overflaten av bakterier som forårsaker en omfattende inflammatorisk respons. Lipopolysakkarider kan danne komplekser med lipoproteiner (Ulevitch, R. J., Johhston, A.R., og Weinstein, D.B., 1981. J. Clin. Invest. 5 67, 827-37). In vitro studier har demonstrert at binding av LPS til HDL i vesentlig grad reduserer produksjonen og frigjøring av mediatorer ved betennelse (Ulevitch, R. J., Johhston, A. R., 1978. J. Clin. Invest. 62, 1313-24). In vivo studier viser at transgene mus som uttrykker humant apo-AI og forhøyete HDL nivåer, blir beskyttet av septisk sjokk (Levine, D. M., 10 Parker, T. S., Donnelly, T. M., Walsh, A. M. og Rubin, A. L. 1993. Proc. Natl. Acad. Sci. 90, 12044-44). Administrering av gjenopprettet HDL til mennesker eksponert for endotoksin resulterer i en redusert inflammatorisk respons (Pajkrt, D., Doran, J. E., Koster, F., Lerch, P. G., Arnet, B., van der Poll, T. ten Cate, J. W. og van Deventer, S.J.H. 1996. J. Exp. Med. 184, 1601-08). CETP inhibitorer svekker ved at de øker HDL nivåene utviklingen av betennelse og 15 septisk sjokk.

Anvendelse av forbindelse med formel I ifølge oppfinnelsen og salter av slike forbindelser som medisinske midler for behandling av ovennevnte sykdom/tilstand i pattedyr (f.eks. mennesker, hannkjønn eller hunnkjønn) er demonstrert ved aktiviteten til forbindelsen ifølge denne oppfinnelsen i konvensjonelle analyser og *in vivo* analyser beskrevet nedenfor. *In vivo* 20 analysen (med hensiktsmessig modifikasjoner som er kjent for fagfolk) kan bli anvendt for å bestemme aktiviteten av andre lipid eller triglycerid kontrollerende midler samt forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Kombinasjonsprotokollen beskrevet nedenfor er nyttig for demonstrering av anvendbarheten av kombinasjoner av lipid og triglyceridmidler (f.eks. forbindelsene ifølge oppfinnelsen) beskrevet heri. Slike analyser tilveiebringer også et middel 25 hvorved aktiviteter av forbindelser med formel I ifølge oppfinnelsen og salter av slike forbindelser (eller andre midler beskrevet heri) kan bli sammenlignet med hverandre og med aktivitetene til andre kjente forbindelser. Resultater av disse sammenligningene er nyttige for å bestemme doseringsnivåer i pattedyr, inkludert mennesker, for behandling av slike sykdommer.

30 Følgende protokoller kan selvfølgelig bli variert av fagfolk innenfor dette området.

Hyperalkolesterolemisk aktivitet til forbindelser med formel I kan bli bestemt ved å vurdere effekten av disse forbindelsene på virkningen av kolesterylesteroverføringsprotein ved å måle det relative overføringsforholdet til radiomerkete lipider mellom lipoproteinfraksjoner,

vesentlig som tidligere beskrevet av Morton i J. Biol. Chem. 256, 11992, 1982 og av Dias i Clin. Chem 34, 2322, 1968.

CEPT *IN VITRO* ANALYSE

Nedenfor følger en kort beskrivelse av analysen av kolesterylesteroverføring i humant plasma (*in vitro*) og dyreplasma (*eks vivo*); CETP aktiviteten i nærvær eller fravær av medikament blir vurdert ved å bestemme overføring av ³H-merket kolesteryloleat (CO) fra eksogen spor HDL til ikke HDL lipoprotein fraksjon i humant plasma, eller fra ³H-merket LDL til HDL fraksjonen i transgent museplasma. Merkede humane lipoproteinsubstrater ble dannet i likhet med metoden beskrevet av Morton hvori endogen CETP aktivitet i plasma blir anvendt for å overføre ³H-CO fra fosfolipidliposomer til alle lipoproteinfraksjonene i plasma. ³H-merket LDL og HDL blir deretter isolert ved sekvensiell ultrasentrifugering ved tetthetskutt på 1,019-1,063 og 1,10-1,21 g/ml. For aktivitetsanalysen blir ³H-merket lipoprotein tilsatt til plasma ved 10-25 mmol CO/ml og prøver inkubert ved 37°C i 2,5-3 t. Ikke-HDL lipoproteiner blir deretter presipitert ved tilsetning av et likt volum 20% (Wt/vol) polyetylglykol 8000 (Dias). Prøven blir sentrifugert 750 g 2 20 minutter og radioaktiviteten innbefatter i HDL inneholdende supernatant bestemt ved væskescintillasjon. Innføring av varierende mengder av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen som en løsning i dimetylsulfoskid til humant plasma, før tilsetning av radiomerket kolesteryloleat, og sammenligning av relative mengder av radiomerking som blir overført muliggjør at relative kolesterylesteroverføringsinhibitoriske aktiviteter blir bestemt.

CETP *IN VIVO* ANALYSE

Aktiviteten av disse forbindelsene *in vivo* kan bli bestemt ut fra mengden av middel som er nødvendig å bli administrert, i forhold til kontrollen, for å inhibere kolesterylesteroverføringsaktiviteten med 50% ved forskjellige tidspunkter *eks vivo* eller for å forhøye HDL kolesterolet med en gitt prosentandel i en CETP-inneholdende dyreart. Transgene mus som uttrykker både humant CETP og human apolipoprotein AI (Charles River, Boston, MA), kan bli anvendt for å vurdere forbindelsene *in vivo*. Forbindelser som skal bli undersøkt, blir administrert ved oral føring i en emulsjonsbærer inneholdende olivenolje og natriumtaurocholat. Blod blir tappet fra mus netroorbitalt for dosering. Ved forskjellige tidspunkter etter dosering, varierende fra 4 t. til 24 t, blir dyrene ofret, blod oppnådd ved hjertepunktering, og lipidparametere målt, inkludert total kolesterol, HDL og LDL kolesterol og triglycider. CETP aktivitet blir bestemt ifølge en metode som ligner den som er beskrevet

ovenfor med unntakelse av at ^3H -kolesteryloleat inneholdende LDL blir anvendt som donorkilde i forhold til HDL. Verdier oppnådd for lipider og overføringsaktivitet blir sammenlignet med de som blir oppnådd før dosering og/eller med de fra mus som kun mottar bærer.

5

PLASMA LIPIDANALYSE

Aktiviteteten til disse forbindelsene kan også bli demonstrert ved å bestemme mengde midler som er nødvendig for å endre plasmalipidnivåer, for eksempel HDL kolesterolnivåer, eller LDL kolesterolnivåer, VLDL kolesterolnivåer eller triglycider, i plasma til visse

10 pattedyr, for eksempel marmorsett som innehar CETP aktivitet og en plasma lipoproteinprofil som ligner den hos mennesker (Crook et al. Arteriosklerosis 10, 625, 1990). Marmorsett fra voksne blir inndelt i behandlingsgrupper slik at hver gruppe har en lignende gjennomsnittlig $\pm\text{SD}$ for total, HDL og/eller LDL plasmakolesterolkonsentrasjoner. Etter gruppeinndeling blir marmorsett dosert daglig med forbindelsen som en diettmessig sammenblanding eller med

15 intragastrisk intubasjon fra ett til åtte dager. Kontrollmarmorsett mottar bare doseringsbærer. Plasmatotal, LDL, VLDL og HDL kolesterolverdier, kan bli bestemt ved et hvilket som helst punkt i løpet av studien ved oppnåelse av blod fra en antecubital vene og separering av plasma lipoproteiner til deres individuelle subdasser ved tetthetsgradietssentrifugering, og ved måling av kolesterolkonsentrasjonen som tidligere beskrevet (Crook et al. Arteriosclerosis 10, 625,

20 1990).

IN VIVO ATEROSKLEROSEANALYSE

Anti-aterosklerotiske effekter til forbindelsene kan bli bestemt ut fra mengden av forbindelse som er nødvendig for å redusere lipiddeponering i kaninaorta. Hann New Zealand hvite kaniner blir føret med en diett inneholdende 0,2% kolesterol og 10% kokosolje i 4 dager

25 (føret én gang pr. dag). Kaniner blir blodtappet fra marginalørevenen og totale plasmakolestetrolverdier blir bestemt ut fra disse prøvene. Kaninene blir deretter inndelt i behandlingsgrupper slik at hver gruppe har en lignende gjennomsnittlig $\pm\text{SD}$ for total plasmakolesterolkonsentrasjon, HDL kolesterolkonsentrasjon, triglyceridkonsentrasjon og/eller kolesteryloverføringsproteinaktivitet. Etter gruppeinndeling blir kaninene dosert

30 daglig med forbindelsen gitt som en diettmessig sammenblanding eller på et lite stykke gelatinbasert grunnlag. Kontrollkaniner mottar bare doseringsbæreren, som enten er mat eller getalingrunnlaget. Kolesterol/kokosoljedietten blir fortsatt sammen med administrering av forbindelsen i løpet av studien. Plasmakolesterolverdier og kolesterylesteroverføringsprotein-

aktivitet kan bli bestemt ved et hvilket som helst punkt i løpet av studien ved oppnåelse av blod fra marginal ørevenen. Etter 3-5 måneder blir kaninene ofret, og aorta blir fjernet fra toraksbuett til grenen av bekkenarteriene. Aorta blir rensset for adventitia, åpnet langsågende og deretter farvet med Sudan IV som beskrevet av Holman et al. (Lab. Invest. 1958, 7, 42-47).
 5 Prosent av overflateområdet som blir farvet, blir kvantifisert ved densitometri ved anvendelse av et Optimas billedanalyseringsystem (Image Processing Systems). Redusert lipddeponering blir vist ved en reduksjon i prosentoverflateareal farvet i gruppen som mottar forbindelsen sammenlignet med kontrollkaniner.

10 ANTIFEDMEPROTOKOLL

Evne som CETP inhibitorer har til å forårsake vekttap, kan bli vurdert i fete humane individer med kroppsmasseindeks (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Doser av inhibitor blir administrert i tilstrekkelig grad for å resultere i en økning på $\geq 25\%$ i HDL nivåer. BMI og
 15 kroppsvektfordeling, definert som liv UW) til hofte (H) forhold (WHR) blir registrert i løpet av 3-6 måneder-studiene. og resultater for behandlingsgruppene blir sammenlignet med de som mottar placebo.

IN VIVO SEPSISANALYSE

In vivo studier viser at transgene mus som uttrykker humane apo-AI og forhøyete HDL nivåer, er beskyttet for septisk sjokk. Evnen som CETP inhibitorer har til å bli beskyttet fra
 20 septisk sjokk, kan bli demonstrert i transgene mus som uttrykker både human apo-AI og human CETP gransgener (Levine, D. M., Parker, T. S., Donnelly, T. M., Walsh, A. M. og Rubin, A. L., 1993. Proc. Natl. Acad. Sci. 90, 12040-44). LPS avleddet fra *E. coli* blir administrert 30 mg/kg ved i.p. injeksjon til dyr som er blitt administrert en CETP inhibitor ved en hensiktsmessig dose for å oppnå forhøyning av HDL. Antall overlevende mus blir
 25 bestemt fra tidspunkter opp til 48 t. etter LPS injeksjon og sammenlignet med mus som mottok kun bærer (minus CETP inhibitor).

Administrering av forbindelser ifølge oppfinnelsen kan være via en hvilket som helst metode som leverer en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen systemisk og/eller lokalt. Disse metodene innbefatter orale veier, parenterale, intraduodenale veier osv. Generelt blir
 30 forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen administrert oralt, men parenteral administrering (f.eks. intravenøs, intramuskulær, subkutant eller intramedullær) kan bli avnendt, for eksempel når oral administrering er u hensiktsmessig for målet eller når pasienten ikke har evne til å spalte medikamentet.

Generelt blir en mengde av en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen anvendt som er tilstrekkelig for å oppnå ønsket terapeutisk effekt (f.eks. HDL forhøyning).

Generelt utgjør en effektiv dosering av forbindelser med formel I ifølge oppfinnelsen, og salter av slike forbindelser i området 0,01 til 10 mg/kg/dag, fortrinnsvis 0,1 til 5
5 mg/kg/dag.

En dosering av kombinasjon av farmasøytiske midler som blir anvendt sammen med CEPT inhibitorer, blir anvendt som er effektive for indikasjonen som blir behandlet.

For eksempel er en effektiv dosering for HMG-CoA reduktaseinhibitorer typisk i området 0,01 til 100 mg/da/kg/dag. Generelt er en effektiv dosering for MTP/Apo B
10 sekresjonsinhibitorer i området 0,01 til 100 mg/kg/dag.

Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelsen blir generelt administrert i form av en farmasøytisk sammensetning omfattende minst en av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen sammen med en farmasøytisk akseptabel beholder, fortynningsmiddel eller bærer.
Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan bli administrert individuelt eller sammen i en
15 hvilken som helst konvensjonell oral, parenteral, rektal eller transdermal doseringsform.

For oral administrering kan en farmasøytisk sammensetning være i form av løsninger, suspensjoner, tabletter, piller, kapsler, pulvere og lignende. Tabletter inneholdende forskjellige eksipienter så som natriumsitrat, kalsiumkarbonat og kalsiumfosfat, blir anvendt sammen med forskjellige oppløsningsmidler så som stivelse og fortrinnsvis potet eller
20 tapiokastivelse og visse komplekse silikater, sammen med bindemidler så som polyvinylpyrrolidon, sukrose, gelatin og akasi. I tillegg kan smøremidler så som magnesiumstearat, natriumlaurylsulfat og talk ofte være meget nyttig for tablettdannende formål. Faste sammensetninger av en lignende type blir også anvendt som fyllstoff i bløte og hardt-fylte gelatinkapsler; og foretrukne materialer i denne sammenhengen innbefatter også
25 laktose eller melkesukker samt polyetylenglykoler med høy molekylvekt. En foretrukket formulering eller en løsning eller suspensjon i en olje, for eksempel olivensolje, Miglyol™ eller Capmul™ i bløt gelatinkapsel. Antioksidanter kan bli tilsatt for å forhindre lagtidsdegradering etter behov. Når vandige suspensjoner og/eller eliksirer er ønsket for oral administrering, kan forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen bli kombinert med forskjellige
30 søtningsmidler, smaksmidler, fargestoffer, emulgeringsmidler og/eller suspenderingsmidler, samt slike fortynningsmidler som vann, etanol, propylenglykol, glycerin og forskjellige lignende kombinasjoner derav.

For parenteral administrering kan løsninger i sesam eller peanøttolje eller i vandig propylenglykol bli anvendt, samt sterile vandige løsninger er av tilsvarende vann-oppløselige salter. Slike vandige løsninger kan om nødvendig bli bufret på egnet måte, og det flytende fortynningsmidlet først gjort isotonisk med tilstrekkelig saltvann eller glukose. Disse vandige
5 løsningene er spesielt egnede for intravenøse, intramuskulære, subkutane og intraperitoneale injeksjonsformål. I denne sammenhengen blir det anvendt sterilt vandig medium lett oppnådd ifølge standard teknikker velkjente for fagfolk innenfor dette området.

For transdermal administrering (f.eks. topisk) blir fortynnete sterile, vandige eller delvis vandige løsninger (vanligvis i omtrent 0,1% til 5% konsentrasjon) ellers like ovennevnte
10 parenterale løsninger, fremstilt.

Metoder for fremstilling av forskjellige farmasøytiske sammensetninger med en viss mengde aktivt ingrediens er kjent, eller vil være innlysende, i lys av beskrivelsen for fagfolk innenfor dette området. For eksempler på metoder for fremstilling av farmasøytiske sammensetninger, se Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company,
15 Easter, Pa., 15th Edition (1975).

Farmasøytiske sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan inneholde 0,1%-95% av oppfinnelsen, fortrinnsvis 1%-70%. I ethvert tilfelle vil sammensetninger eller formueringer som skal bli administrert, inneholde en mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen i en mengde som er effektiv for å behandle sykdommen/tilstandett til individet som blir behandlet,
20 f.eks. aterosklerose.

Settet ifølge oppfinnelsen omfatter to separate farmasøytiske sammensetninger: en forbindelse med formell, et promedikament derav eller et salt av en slik forbindelse eller promedikamenter og en andre forbindelse som beskrevet ovenfor. Settet omfatter midler for innbefatning av de separate sammensetningene så som en beholder, en oppdelt flaske eller en
25 oppdelt folieforpakning. Typisk omfatter settet retningslinjer som administrering av separate komponenter. Settformen er spesielt fordelaktig når de separate komponentene blir fortrinnsvis administrert i forskjellige doseringsformer (f.eks. oral og parenteral), som blir administrert ved forskjellige doseringsintervaller, eller når titrering av individuelle komponenter av kombinasjonen er ønsket av foreskrivende lege.

30 Et eksempel på et slikt sett er en såkalt blæreforpakning. Blæreforpakninger er velkjente innenfor forpkningsindustrien og blir meget anvendt for pakking av farmasøytiske enhetsdoseringsformer (tabletter, kapsler og lignende). Blæreforpakninger består generelt av et ark av relativt stivt materiale dekket med en folie av et fortrinnsvis gjennomsiktig fast

materiale. I løpet av pakkeprosessen blir hulrom dannet i plastfolien. Hulrommet har samme størrelse og form som tabletter eller kapsler som skal bli pakket. Deretter blir tablettene eller kapslene plassert i hulrommene, og et ark av relativt materialt blir forseglet mot plastfolien på forsiden av folien som er motsatt fra retningen hvor hulrommene er blitt dannet. Som et resultat, blir tablettene eller kapslene forseglet i hulrommene mellom plastfolien og arket. Det er foretrukket at styrkett til arket er slik at tabletter eller kapsler kan bli fjernet fra blæreforpakningen ved manuell påføring av trykk på hulrommene hvorved en åpning blir dannet i arket på samme sted som hulrommet. Tabletten eller kapselen kan deretter bli fjernet via nevnte åpning.

Det kan være ønskelig å tilveiebringe et hukommelseshjelpemiddel på settet, f.eks. i form av tall ved siden av tabletten eller kapselen hvorved tallene tilsvarer dager i regimet hvor tabletter eller kapsler spesifisert på denne måten bør bli inntatt. Et annet eksempel på et slikt hukommelseshjelpemiddel er en kalender trykt på kortet f.eks. som følger "første uke, mandag, tirsdag.. osv.... Andre uke, mandag, tirsdag.." osv. Andre variasjoner på hukommelseshjelpemidler vil være innlysende. En "daglig dose" kan være en enkelt tablett eller kapsel eller flere piller eller kapsler som skal bli inntatt på en gitt dag. En daglig dose av forbindelsen med formel I kan bestå av en tablett eller kapsel, mens en daglig dose av den andre forbindelsen kan bestå av flere tabletter eller kapsler og vice versa.

Hukommelseshjelpemidlet bør reflektere dette.

En dispenser konstruert for å avgi daglige doser ved en av gangen i rekkefølge for antatt bruk kan anvendes. Det er foretrukket at dispenseren er utstyrt med et hukommelseshjelpemiddel for videre å lette egnetheten ved mottakeren. Et eksempel på et slikt hukommelseshjelpemiddel er en mekanisk telelr som indikerer antall daglige doser som er blitt avgitt. Et annet eksempel på et slikt hukommelseshjelpemiddel er en batteridrevet micro-chip hukommelse koblet med en flytende krystallavleser, eller hørbart påminnelses-signal som for eksempel avleser dato for siste daglige dose som er blitt inntatt og/eller minner en å når neste dose bør bli inntatt.

Forbindelser ifølge oppfinnelsen enten alene eller i kombinasjon med hverandre eller andre forbindelser, bør generelt bli administrert i en hensiktsmessig formulering. Følgende formuleringseksempler illustrerer rammen av oppfinnelsen.

I formuleringene som følger betyr "aktivt ingrediens" en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen.

Formulering 1: Gelatinkapsler

Harde gelatinkapsler blir dannet ved anvendelse av følgende:

	Ingrediens	Mengde (mg/kapsel)
	Aktivt ingrediens	0,25-100
5	Stivelse, NF	0-650
	Stivelsesrendbart pulver	0-50
	Silikonfluid 350 centistoker	0-15

10 En tablettformulering blir dannet ved anvendelse av ingrediensene nedenfor:

Formulering 2: Tabletter

	Ingrediens	Mengde (mg/tablett)
	Aktivt ingrediens	0,25-100
15	Cellulose, mikrokrystallinsk	200-650
	Silikondioksid, røkt	10-650
	Stearatsyre	5-15

20 Komponentene blir blandet og komprimert for å danne tabletter.

Alternativt blir tabletter som hver inneholder 0,25-100 mg aktivt ingrediens dannet som følger:

Formulering 3: Tabletter

	Ingrediens	Mengde (mg/tablett)
25	Aktivt ingrediens	0,25-100
	Stivelse	45
	Cellulose, mikrokrystallinsk	35
	Polyvinylpyrrolidon (som 10% løsning i vann)	4
30	Natriumkarboksymetylcellulose	4,5
	Magnesiumstearat	0,5
	Talk	1

De aktive ingrediensene, stivelse og cellulose blir sendt gjennom en nr. 45 mesh US sikt og grundig blandet. Løsning av polyvinylpyrrolidon blir blandet med reuslterende pulvere som deretter blir sendt gjennom en nr. 14 mesh US sikt. Granuler produsert på denne måten

5 blir tørket ved 50° - 60°C og sendt gjennom en nr. 18 mesh US sikt.

Natriumkarboksymetylstivelse, magnesiumstearat og talk, på forhånd sendt gjennom en nr. 60 US sikt blir deretter tilsatt til granulene som etter blanding blir komprimert på en tablettmaksin for å tilveiebringe tabletter.

10 Suspensjoner som hver inneholder 0,25-100 mg av aktivt ingrediens pr. 5 ml dose blir dannet som følger:

Formulering 4: Suspensjoner

	Ingrediens	Mengde (mg/ml)
	Aktivt ingrediens	0,25-100 mg
15	Natriumkarboksymetylcellulose	50 mg
	Sirup	1,25 mg
	Benzosyreløsning	0,10 ml
	Smak	k.v.
	Farve	k.v.
20	Renset vann til	5 ml

Det aktive ingredienset blir sendt gjennom en nr. 45 mesh US sikt og blandet med natriumkarboksymetylcellulose og sirup for å danne glatt pasta. Benzosyreløsning, smak og farve blir fortynnet med noe av vannet og tilsatt med omrøring. Tilstrekkelig vann blir deretter

25 tilsatt for å produsere nødvendig volum.

En aerosolløsning blir dannet inneholdende følgende ingredienser:

Formulering 5: Aerosol

30

	Ingrediens	Mengde (% vektprosent)
	Aktivt ingrediens	0,25

Etanol	25,75
Drivmiddel 22 (klordifluormetan)	70

5

Det aktive ingredienset blir blandet med etanol og blandingett tilsatt til en porsjon av drivmiddel 22, avkjølt til 30°C og overført til en ifyllingsinnretning. Nødvendig mengde blir deretter tilsatt til en rustfri stålbeholder og fortynnet med gjenværende drivmiddel.

Ventilenheter blir deretter koblet til beholderne.

10

Suppositorier blir dannet som følger:

Formulering 6: Suppositorier

	Ingrediens	Mengde (mg/suppositorie)
15	Aktivt ingrediens	250
	Mettete fettsyreglycerider	2.000

Det aktive ingredienset blir sendt gjennom en nr. 60 mesh US sikt og suspendert i mettete fettsyreglycerider på forhånd smeltet ved anvendelse av minimal nødvendig varme.

20

Blanidngen blir deretter helt inn i en suppositoieform med nominell 2 g kapasitet og latt avkjølt.

En intravenøs formulering blir fremstilt som følger:

Formulering 7: Intravenøs løsning

25

	Ingrediens	Mengde
	Aktivt ingrediens oppløst i etanol 1%	20 mg
	Intralipid™ emulsjon	1.000 ml

30

Løsningen av ovennevnte ingredienser blir administrert intravenøst til en pasient i en rate på omtrent 1 ml pr. minutt.

Bløte gelatinkapsler blir fremstilt ved anvendelse av følgende:

Formulering 8: Bløt gelatinkapsel med oljeformulering:

5	Ingrediens	Mengde (mg/kapsel)
	Aktivt ingrediens	10-500
	Olivenolje eller Miglyol™ olje	500-1000

10 Det aktive ingredienset kan også være en kombinasjon av midler.

GENERELLE EKSPERIMENTELLE PROSEDYRER

NMR spektere ble registrert på et Varian XL-300 (Varian CO., Palo Alto, California) et
 15 Bruker AM-300 spektrometer (Bruker Co. Billerica, Massachusetts) eller et Varian UNity 400
 ved omtrent 23°C ved 300 MHz for proton og 75,4 mHz for karbonkjerne. Kjemiske skift blir
 uttrykt i deler pr. million nedfelt fra tetrametylsilan. Toppformene blir uttrykt som følger: s,
 singlett, d, dublett, t, triplett, q, kvartett, m, multiplt, bs=bred singlett. Resonanser angitt
 som byttbare fremkom ikke i et separat NMR eksperiment hvor prøven ble ristet med flere
 20 dråper D₂O i samme løsningsmiddel. Atmosfærisk trykk kjemisk ionisering (APCI)
 massespektere ble oppnådd på et Fisons Platform II spektrometer. Kjemisk
 ioniseringsmassespektra ble oppnådd på et Hewlett-Packard 5989 instrumt (Hewlett-Packard
 Co., Palo Alto, California) (ammoniakkionisering, PBMS). Når intensitetett til fluor eller
 brom-inneholdende ioner er beskrevet, ble ventet tetthetsforhold observert (omtrent 3:1 for
 25 ³⁵Cl/³⁷Cl-inneholdende ioner) og 1:1 for ⁷⁹Br/⁸¹Br-inneholdende ioner) og intensiteten for
 bare lavlere masseion er gitt.

Kolonnekromatografi ble utført med enten Baker Silica Gel (40 µm) (J. T. Baker,
 Philipsburg, N.J.) eller Silica Gel 60 (EM Sciences, Gibbstown, N.J.) i glasskolonner under
 lavt nitrogentrykk. Radial kromatografi ble utført ved anvendelse av et Chromatron (modell
 30 7924T, Harrison Research). Dersom ikke annet er angitt, ble reagenser anvendt som oppnådd
 fra kommersielle kilder. Dimetylformamid,
 2-propanol, tetrahydrofurna og diklormetan anvendt som rekasjonsmidler var vannfri kvalitet
 tilført av Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wisconsin). Mikroanalyser ble utført av

Schwarzkopf Microanalytical Laboratory, Woodside, NY. Betegnelse "konsentrert" og "avdampet" refererer til fjerning av løsningsmiddel ved vann-utsugningstrykk på en roterende avdamper med en badetemperatur på mindre enn 45°C. Reaksjoner utført ved "0-20°C" eller "0-25°C" ble utført med innkledende avkjøling av beholderen i et isolert isbad som ble latt bli oppvarmet til romtemperatur over flere timer. Forkortelsene "min" og "t" står for "minutter" og "timer".

EKSEMPLER

Eksempel 1A og eksempel 1B

10 *cis*-(2-metyl-2,3,4,6,7,8-heksahydro-1H-cyklopenta[h]kinolin-4-yl)-karbaminsyre-benzylester og
cis-(2-metyl-2,3,4,6,7,8-heksahydro-1H-cyklopenta[f]kinolin-4-yl)-karbaminsyre-benzylester:

Indan-5-ylamin (1,5 g, 11,3 mmol) ble løst opp i vannfri diklormetan (50 ml).

15 Natriumsulfat (1,0 g), ble tilsatt, og blandingen ble avkjølt til -25°C. Acetaldehyd (0,63 ml, 11,3 mmol) ble tilsatt, og reaksjonen ble omrørt ved -25°C i 1 t. Fast natriumsulfat ble deretter filtrert ut, og til filtratet ved -25°C ble det tilsatt O-benzyl-N-vinylkarbammat (2,0 g, 11,3 mmol), etterfulgt av borfrifluoriddietyleterat (0,15 ml, 1,13 mmol). Reaksjonen ble omrørt ved -25°C i 1 t. og ble varmet til romtemperatur over 30 min. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, og
20 råproduktet ble rensert ved silikagel-kromatografi ved anvendelse av etylacetat/heksaner som elueringsmiddel for å tilveiebringe 800 mg *cis*-(2-metyl-2,3,4,6,7,8-heksahydro-1H-cyklopenta[g]kinolin-4-yl)-karbaminsyrebenzylester, ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,1 (d, 3H), 1,5 (q, 1H), 2,3 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 5,1 (s, 2H), 6,4 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,4 (m, 5H); og 260 mg *cis*-(2-metyl-2,3,4,6,7,8-heksahydro-1H-cyklopenta[f]kinolin-4-yl)-karbaminsyre-benzylester,
25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,1 (d, 3H), 1,5 (q, 1H), 2,3 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 5,1 (s, 2H), 6,4 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,4 (m, 5H).

Eksempel 1C

30 *cis*-4-benzyl-oksykarbonylamino-2-metyl-2,3,4,6,7,8-heksahydrocyklopenta[f]kinolin-1-karboksylsyreetylestler:

Til en løsning av *cis*-(2-metyl-2,3,4,6,7,8-heksahydro-1H-cyklopenta[g]kinolin-4-yl)-karbaminsyrebenzylester (eksempel 1A) (2,0 g, 4,9 mmol) i vannfri diklormetan (50 ml) ble

det tilsatt pyridin (1,0 ml). Blandingen ble avkjølt til 0°C, og etylklorformat (1,0 ml) ble sakte tilsatt. Reaksjonen ble omrørt ved 0°C i 30 min. og deretter ved romtemperatur i 4 t.

Reaksjonsblandingen ble vasket to ganger med 25 ml 2N HCl. Det organiske laget ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Rensing ved silikagelkromatografi ved anvendelse av 15% etylacetat/heksaner som elueringsmiddel ga tittelproduktet (500 mg).¹H NMR (CDCl₃) δ 1,1 (d, 3H), 1,2 (t, 3H), 4,2 (m, 2H), 5,2 (s, 2H), 7,0 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,4 (m, 6H).

Eksempel 1D

10 *cis*-4-amino-2-metyl-2,3,4,6,7,8-heksahydro-cyklpenta[g]kinolin-1-karboksylyreetyl-ester: *cis*-4-benzyloksykarbonylamino-2-metyl-2,3,4,6,7,8-heksahydrocyklopenta[g]-kinolin-1-karboksylyreetyler (eksempel 1C) (500 mg), 10% palladium på karbon (150 mg), og en blanding av etanolcykloheksan (1:1, 50 ml) ble oppvarmet ved tilbakeløp i 2 t.

Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, filtrert gjennom Celite® og konsentrert *i* 15 *vakuum*. Rensing ved silikagelkromatografi ved anvendelse av 5% metanol/etylacetat ga tittelproduktet (350 mg). MS *m/z* 258 (M⁺-16); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,1 (d, 3H), 1,2 (t, 3H), 4,2 (m, 2H), 5,2 (s, 2H), 7,0 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,4 (m, 5H).

Eksempel 1E

20 *cis*-4-(3,5-bis(trifluormetyl)benzylamino)-2-metyl-2,3,4,6,7,8-heksahydrocyklopenta[g]-kinolin-1-karboksylyreetyler: Til en løsning av *cis*-4-amino-2-metyl-2,3,4,6,7,8-heksahydrocyklopenta[g]kinolin-1-karboksylyreetyler (eksempel 1D) (0,35 g, 1,28 mmol) i vannfri 1,2-diklormetan (50 ml) ble det tilsatt eddiksyre (0,074 ml, 1,28mmol), etterfulgt av 3,5-bis(trifluormetyl)benzaldehyd (0,21 ml, 1,28 mmol og natriumtri-acetoksyborhydrid 25 (0,406 g, 1,92 mmol). Reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur i 18 t. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med kloroform og vasket med 1N NaOH. Det organiske laget ble separert, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Rensing ved silikagelkromatografi ved anvendelse av 10% etylacetat/heksaner som elueringsmiddel ga tittelproduktet (omtrent 300 mg). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,1 (d, 3H), 1,3 (t, 3H), 2,6 (m, 1H), 30 3,6 (dd, 1H), 4,5 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,0 (s, 2H).

Eksempel 2

4-[acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2,3,4,6,7,8-heksahydrocyklopenta[g]-kinolin-1-karboksylysyreetyleter:

En løsning av *cis*-4-(3,5-bis(trifluormetyl)benzylamino)-2-metyl-2,3,4,6,7,8-
 5 heksahydrocyklopenta[g]kinolin-1-karboksylysyreetyleter (eksempel 1E) (50 mg, 0,1 mmol)
 og pyridin (0,15 ml, 1,85 mmol) ble avkjølt i et isbad; idet acetylklorid (0,2 ml, 2,8 mmol) ble
 tilsatt med sprøyte. Etter omrøring over natt ved romtemperatur ble blandingen vasket med 2N
 HCl, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Resten ble rensset ved
 silikagelkromatografi, eluerende med 25% etylacetat/ heksaner for å tilveiebringe 20 mg av
 10 tittel forbindelsen. MS m/z 542,5 (M^+); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,1 (d, 3H), 2,3 (s, 3H), 6,8 (s,
 1H), 7,35 (s, 1H).

Eksempel 3A

Propyliden-(4-trifluormetylphenyl)-amin:

15 Til en løsning av 4-trifluormetylanilin (3,3 g, 20,5 mmol) og trietylamin (8,3 g, 83
 mmol) i 100 ml diklormetan, avkjølt i et is-/vannbad, ble det sakte tilsatt titantetra-klorid
 (11,4 ml av en 1,0M løsning i diklormetan, 11,4 mmol). Etter 25 min. ble propionaldehyd (1,9
 g, 25,6 mmol) sakte tilsatt til en løsning i diklormetan. Etter en ytterligere time med omrøring
 i et is-/vannbad ble en vandig kaliumkarbonatløsning tilsatt (~100 ml av en 1M løsning). Den
 20 organiske fasen ble separert, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum* for
 tilveiebringning av rått tittelprodukt som ble anvendt uten ytterligere rensing. 1H NMR ($CDCl_3$)
 δ 1,2 (t, 3H), 2,5 (dq, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,56 (t, 1H, $J = 4,4$ Hz).

Eksempel 3B

25 *cis*-(2-etyl-6-trifluormetyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-4-yl)-karbaminsyrebenzylester:

Rå propyliden-(4-trifluormetylphenyl)-amin fra eksempel 3A og O-benzyl-N-
 vinylkarbammat (3,1 g, 17,4 mmol) ble kombinert i 200 ml diklormetan, og blandingen ble
 avkjølt i et is-/vannbad idet bortrifluoriddietyleterat (0,25 g, 1,7 mmol) ble tilsatt. Etter
 omrøring ved romtemperatur i 1 t. ble reaksjonsblandingen konsentrert til ~ 50 og direkte
 30 rensset ved silikagelkromatografi ved anvendelse av diklormetan/heksaner som
 elueringsmiddel for å tilveiebringe 2,5 g av tittelproduktet. 1H NMR ($CDCl_3$)
 δ 0,96 (t, 3H), 1,42 (q, 1H), 1,53 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 4,05 (s, 1H), 4,88
 (d, 1H), 5,00 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 6,44 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,38 (m, 6H).

Eksempel 3C

cis-4-benzyloksykarbonylamino-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karbonsyresyreetyler:

5 En løsning av *cis*-(2-etyl-6-trifluormetyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yl)-karbaminsyrebenzylester (eksempel 3B) (37,0 g, 97,9 mmol) og pyridin (23,2 g, 293,7 mmol) i diklormetan (1 l) ble avkjølt i et is-/vannbad, idet etylklorformat (37,2 g, 342,6 mmol) ble sakte tilsatt. Etter omrøring ved romtemperatur over natt ble blandingen avkjølt med et is-/vannbad, idet 1M kaliumhydroksidløsning ble tilsatt for å stoppe reaksjonen. Den organiske
10 fasen ble vasket to ganger med 2M saltsyre-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum* for å tilveie-bringe råproduktet som ble renset ved silikagelkromatografi ved anvendelse av 10-15% etylacetat/heksaner som elueringsmiddel for å tilveiebringe 40 g av tittelproduktet. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,83 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,4-1,6 (m, 3H), 2,53 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 7,3-7,6 (m, 8H).

15

Eksempel 3D

cis-4-amino-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karbonsyresyreetyler:

En løsning av *cis*-4-benzyloksykarbonylamino-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karbonsyresyreetyler (eksempel 3C) (18,0 g, 40 mmol) i 150 ml hver av
20 cykloheksan og etanol ble behandlet med 10% palladium på karbon (10,0 g, 50% vekt vann). Etter oppvarming ved tilbakeløp i 1 t. ble den avkjølte blandingen filtrert gjennom Celite® og konsentrert *i vakuum* for å tilveiebringe råproduktet som ble renset ved silikagelkromatografi ved anvendelse av 25-50% etylacetat/geksaner som elueringsmiddel for å tilveiebringe 8,8 g av tittelproduktet. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,83 (t, 3H), 1,25 (m 4H), 1,45 (m, 1H), 1,6 (m, 1H),
25 2,49 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 4,4 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,69 (s, 1H).

Eksempel 3E

cis-4-(3,5-bistrifluormetylbenzylamino)-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karbonsyresyreetyler:

30 En løsning av *cis*-4-amino-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karbonsyresyreetyler (eksempel 3D) (3,8 g, 27,8 mmol) ble behandlet sekvensielt med eddiksyre (5,0 g, 83,5 mmol), 3,5-bistrifluormetylbenzaldehyd (6,74 g, 27,8 mmol), etterfulgt av natriumtriacetoksykarbohydrid (25,5 g, 139,2 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i

24 t. ble blandingen kombinert med 500 ml 1M kaliumhydroksid, og det vandige laget ble ekstrahert med diklormetan (2 x 200 ml). Kombinerte organiske faser ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum* for å tilveiebringe råprodukt, som ble renset ved silikagelkromatografi ved anvendelse av 5-10% etylacetat/heksaner som elueringsmiddel for å tilveiebringe 13,8 g av tittelproduktet. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0,85 (t, 3H), 1,27 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 4,1-4,3 (m, 4H), 4,42 (m, 1H), 7,49 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,52 (d, 1H), $J = 8,5$ Hz), 7,76 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,91 (s, 2H).

Eksempel 3F

10 *cis*-4-[(3,5-bistrifluormetylbenzyl)-formylamino]-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler:

En løsning av *cis*-4-(3,5-bistrifluormetylbenzylamino)-2-etyl-6-trifluoretyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler (eksempel 3E) (2,0 g, 3,65 mmol) i 20 ml maursyre ble behandlet med eddiksyreanhydrid (11,29 g, 111 mmol) og natrium-format (1,25 g, 18,5 mmol). Etter omrøring i 24 t. ved romtemperatur ble reaksjons-blandingens fortenning med vann og ekstrahert med etylacetat. Kombinerte organiske faser ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum* for tilveie-bringing av råproduktet som ble renset ved silikagelkromatografi ved anvendelse av 10-15% etylacetat/heksaner som elueringsmiddel for å tilveiebringe 1,8 g av tittelproduktet. MS m/z 571,2 ($M^+ + 1$); $^1\text{H MR}$ (-6:1) blanding av formamidrotamerer, (CDCl_3) δ 0,75 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,6-1,75 (m, 2H), 2,3 (bm, 1H), 4,15-4,3 (m, 2H), 4,3-4,4 (m, 1H), 4,5-4,7 (bm, 1H), 7,14 og 7,08 (s, 1H), 7,5-7,6 (m, 2H), 7,74 (s, 2H), 7,80 og 7,86 (s, 1H), 8,46 og 8,62 (s, 1H).

25 Eksemplene 4-49D ble fremstilt på en analog måte som sekvensen av reaksjoner beskrevet for eksemplene 1A-2 eller 3A-3F etter behov, ved anvendelse av hensiktsmessige utgangsmaterialer.

Eksempel 4

cis-4-(benzylformylamino)-6,7-dimetoksy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler:

30 MS m/z 413 ($M^+ + 1$), 430 ($M^+ + 18$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (formyl-H, s, 1H), 1,18 (C2-Me, d, 3H, $J = 6,2$ Hz).

Eksempel 5

cis-4-(benzyltrifluormetansulfonylamino)-6,7-dimetoksy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler:

MS m/z 518 ($M^+ + 2$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,81 (C5, s, 1H), 4,61 (m, 1H).

5 Eksempel 6

cis-4-(1-benzyl-3-metyltioureido)-6,7-dimetoksy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler:

MS m/z 458 ($M^+ + 1$), 475 ($M^+ + 18$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,08 (C8, s, 1H), 6,35 (C5, s, 1H), 2,43-2,34 (m, 1H).

10

Eksempel 7

cis-4-{benzyl[(4-klorfenyl)-acetyl]amino}-6,7-dimetoksy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler:

MS m/z 555 ($M^+ + 18$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,33 (C5, s, 1H), 5,32 (d, 1H, $J = 15,7$

15 Hz), 3,42 (s, 2H).

Eksempel 8

cis-4-{benzyl-[(3-klorfenyl)-acetyl]-amino}-6,7-dimetoksy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler:

20

MS m/z 555 ($M^+ + 18$). ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,30 (C5, s, 1H), 5,35 (ds, 1H, $J = 15,7$ Hz).

Eksempel 9

cis-4-{benzyl-[(3-bromfenyl)-acetyl]-amino}-6,7-dimetoksy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler:

25

MS m/z 581 ($M^+ + 1$). ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,32 (C5, s, 1H), 5,35 (d, 1H, $J = 15,8$ Hz), 3,43 (s, 2H).

Eksempel 10

30

cis-4-{benzyl-[(3-trifluormetylfenyl)-acetyl]-amino}-6,7-dimetoksy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler:

MS m/z 571 ($M^+ + 1$), 588 ($M^+ + 18$). ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,33 (C5, s, 1H), 5,35 (d, 1H, $J = 15,8$ Hz), 3,42 (s, 2H).

Eksempel 11

cis-4-{benzyl-[(3-nitrofenyl)-acetyl]-amino}-6,7-dimetoksy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler:

5 MS *m/z* 548 ($M^+ + 1$), 585 ($M^+ + 18$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,35 (C5, s, 1H), 5,32 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz).

Eksempel 12

10 *cis*-4-{benzyl-[(3,5-trifluormetylfenyl)-acetyl]-amino}-6,7-dimetoksy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler:

MS *m/z* 657 ($M^+ + 19$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,35 (C5, s, 1H), 5,35 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz), 3,42 (s, 2H).

Eksempel 13

15 *cis*-4-{benzyl-[(2-trifluormetylfenyl)-acetyl]-amino}-6,7-dimetoksy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler:

MS *m/z* 571 ($M^+ + 1$), 588 ($M^+ + 18$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,48 (C5, s, 1H), 5,35 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz).

20 Eksempel 14

cis-4-{benzyl-[(2-klorfenyl)-acetyl]amino}-6,7-dimetoksy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler:

MS *m/z* 537 ($M^+ + 1$), 554 ($M^+ + 18$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,43 (C5, s, 1H), 3,65 (s, 2H).

25

Eksempel 15

cis-4-{benzyl-[(4-trifluormetylfenyl)-acetyl]-amino}-6,7-dimetoksy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler:

30 MS *m/z* 571 ($M^+ + 1$), 588 ($M^+ + 18$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,30 (C5, s, 1H), 5,33 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 3,30 (s, 2H).

Eksempel 16

cis-4-{{benzyl-[(4-nitrofenyl)-acetyl]-amino}-6,7-dimetoksy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler:

MS m/z 548 ($M^+ + 1$), 565 ($M^+ + 18$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,34 (C5, s, 1H), 5,34 (d, 1H, J = 15,5 Hz).

Eksempel 17

cis-4-{{[(3,5-bis(trifluormetyl)fenyl)-acetyl]-metylamino}-6,7-dimetoksy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler:

MS m/z 563 ($M^+ + 1$). ^1H NMR (CDCl_3) δ 2,84 (s, 3H), 7,0 (s, 1H).

Eksempel 18

cis-4-{{benzyl-[(2,3,6-triklorfenyl)-acetyl]-amino}-6,7-dimetoksy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler:

MS m/z 605 (M^+), 624 ($M^+ + 19$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,46-7,21 (m, 10H), 5,39 (d, 1H, J = 15,7 Hz).

Eksempel 19

cis-4-{{[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-metansulfonylamino]-6,7-dimetoksy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler:

MS m/z 617 ($M^+ + 18$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,07 (C8, s, 1H), 6,61 (C5, s, 1H), 3,02 (s, 3H).

Eksempel 20

cis-4-{{[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-[(3,5-bis(trifluormetyl)fenyl)-acetyl]-amino]-6,7-dimetoksy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler:

MS m/z 793 ($M^+ + 18$). ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,23 (C5, s, 1H), 2,25-2,18 (m, 1H).

Eksempel 21

cis-4-{{[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-formylamino]-6,7-dimetoksy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler:

MS m/z 549 ($M^+ + 1$), 566 ($M^+ + 18$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,42 (formyl, s, 1H), 6,38 (C5, s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

Eksempel 22

cis-4-[acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreisopropylester:

5 MS *m/z* 610 (M^+), 629 ($M^+ + 18$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,15 (s, 1H), 5,52 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz).

Eksempel 23

10 *cis*-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-trifluoraacetyl-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreisopropylester;

MS *m/z* 666 ($M^+ + 2$), 683 ($M^+ + 19$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,13 (s, 1H), 5,36 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz).

Eksempel 24

15 *cis*-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-metoksykarbonylacetyl-amino]-6,7-dimetoksy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler:

MS *m/z* 620 (M^+), 638 ($M^+ + 18$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,41 (C5, s, 1H), 5,44 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz).

20 Eksempel 25

cis-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-trifluoraacetyl-amino]-6,7-dimetoksy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler:

MS *m/z* 617 ($M^+ + 1$), 634 ($M^+ + 18$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,13 (C8, s, 3H), 6,34 (C6, d, 1H).

25

Eksempel 26

cis-4-[acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-6,7-dimetoksy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler:

30 MS *m/z* 563 ($M^+ + 1$), 580 ($M^+ + 18$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,12 (C8, s, 1H), 6,38 (C6, s, 1H), 2,30 (C4-acetyl, s, 3H).

Eksempel 27

cis-4-[acetyl-(3,5-bistrifluormetylbenzyl)-amino]-2-metyl-2,3,4,6,7-heksahydrocyklopenta[g]kinolin-1-karboksylysyreetyler:

MS m/z 560 ($M^+ + NH_4$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,1 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 6,8 (s, 1H),
5 7,4 (s, 1H), 7,7 (s, 2H), 7,8 (s, 1H).

Eksempel 28

cis-4-[(3,5-bistrifluormetylbenzyl)-cyanoamino]-6,7-dimetoksy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler:

10 MS m/z 563 ($M^+ + 18$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,08 (C8, s, 1H), 6,78 (C5, s, 1H).

Eksempel 29

cis-4-[(3,5-bistrifluormetylbenzyl)-formylamino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreisopropylester:

15 MS m/z 597,6 ($M^+ + 1$), 614 ($M^+ + 18$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,51 (s, 1H), 2,45-2,39 (m, 1H), 1,35-1,30 (m, 6H).

Eksempel 30

cis-4-[(3,5-bis-trifluormetylbenzyl)-metansulfonylamino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreisopropylester:

20 MS m/z 648 ($M^+ + 2$), 665 ($M^+ + 19$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3,01 (s, 3H), 4,43 (d, 1H, J = 16,8 Hz).

Eksempel 31

cis-4-[acetyl-(3,5-bistrifluormetylbenzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreisopropylester:

25 MS m/z 610,9 (M^+); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 2,24-2,32 (m, 4H), 3,99 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 5,52 (d, 1H, J = 16,0 Hz).

Eksempel 32

30 *cis*-4-[acetyl-(3,5-bistrifluormetylbenzyl)-amino]-2-metoksymetyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreisopropylester:

1H NMR ($CDCl_3$) δ 2,3 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 7,7 (s, 1H).

Eksempel 33

cis-4-[acetyl-(3,5-bistrifluormetylbenzyl)-amino]-2-metoksymetyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler:

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 2,3 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 7,7 (s, 2H).

5

Eksempel 34

cis-4-[acetyl-(3,5-bistrifluormetylbenzyl)-amino]-2-cyklobutyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyrepropyleter:

MS m/z 624,9 ($M^+ + 1$); $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 0,9 (t, 1H), 2,2 (s, 3H), 7,1 (s, 1H).

10

Eksempel 35

cis-4-[acetyl-(3,5-bistrifluormetylbenzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreisopropyleter:

MS m/z 624,9 (M^+); $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 1,2 (dd, 6H), 2,2 (s, 3H), 4,4 (q, 1H), 7,1 (s, 1H).

15

Eksempel 36

cis-4-[acetyl-(3,5-bistrifluormetylbenzyl)-amino]-2-metoksymetyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyrepropyleter:

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 0,9 (t, 3H), 2,2 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 7,1 (s, 1H), 7,7 (s, 2H).

20

Eksempel 37

cis-4-[acetyl-(3,5-bistrifluormetylbenzyl)-amino]-2-cyklobutyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler:

MS m/z 611,2 ($M^+ + 1$); $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 2,2 (s, 3H), 4,2 (m, 2H), 7,1 (s, 1H).

25

Eksempel 38

cis-4-[acetyl-(3,5-bistrifluormetylbenzyl)-amino]-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler:

MS m/z 585,3 ($M^+ + 1$); $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 0,6 (m, 3H), 2,2 (s, 3H), 7,1 (s, 1H), 7,7 (s, 2H).

30

Eksempel 39

cis-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-formylamino]-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyreectylester:

MS m/z 558 ($M^+ + 2$), 575 ($M^+ + 19$); ^1H NMR (CDCl_3) en 4:1 blanding av
5 amidrotamerer A og B. Rotamer A δ 7,14 (s, 1H). Rotamer B δ 7,08 (s, 1H), 8,60 (s, 1H).

Eksempel 40

cis-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-formylamino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyrepropylester:

10 MS m/z 598 ($M^+ + 2$), 615 ($M^+ + 19$); ^1H NMR (CDCl_3) en 5:1 blanding av amidrotamerer A og B. Rotamer A δ 8,46 (s, 1H). Rotamer B δ 8,61 (s, 1H).

Eksempel 41

cis-4-[acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyrepropylester:

15 MS m/z 612 ($M^+ + 2$), 629 ($M^+ + 19$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,98 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz), 5,51 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz), 7,14 (s, 1H).

Eksempel 42

20 *cis*-4-(benzylmetansulfonylamino)-6,7-dimetoksy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyreectylester;

MS m/z 462 (M^+), 480 ($M^+ + 18$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,70 (C5, s, 1H), 2,87 (sulfonyl-Me, s, 3H).

25 Eksempel 43

cis-4-[acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyretertbutylester:

MS m/z 569,1 ($M^+ - t\text{-Bu}$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,3 (s, 9H), 2,3 (s, 3H), 7,1 (s, 1H).

30 Eksempel 44

cis-4-[acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyreectylester:

MS m/z 598 ($M^+ + 2$), 614 ($M^+ + 18$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 4,00 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz), 5,52 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz), 7,14 (s, 1H).

Eksempel 45

5 *cis*-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-formylamino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyreetyler:

MS m/z 583 ($M^+ + 1$); ^1H NMR (CDCl_3) en 5,5:1 blanding av amidrotamerer A og B. Rotamer A δ 8,47 (s, 1H). Rotamer B δ 8,61 (s, 1H).

10 Eksempel 46

cis-4-[acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyreisopropylester:

MS m/z 599,1 ($M^+ + 1$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,7 (t, 3H), 1,3 (dd, 6H), 2,3 (s, 3H), 7,1 (s, 1H), 7,7 (s, 2H).

15 Eksempel 47

cis-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-formylamino]-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyreisopropylester:

MS m/z 585,1 ($M^+ + 1$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,7 (t, 3H), 1,3 (dd, 6H), 7,1 (s, 1H), 8,5 (s, 1H).

20

Eksempel 48

cis-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-formylamino]-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyreisopropylester:

MS m/z 571,1 ($M^+ + 1$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,3 (m, 9H), 5,0 (m, 2H), 7,1 (s, 1H), 8,5 (s, 1H).

25

Eksempel 49A

cis-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-formylamino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyretertbutylester:

30 MS m/z 511 ($M^+ - \text{CO}_2\text{t-Bu}$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,5 (m, 9H), 1,8 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 8,5 (s, 1H).

Eksempel 49B

cis-4-[acetyl-(3,5-bistrifluormetylbenzyl)-amino]-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyreetyler:

MS m/z 571 ($M+1^+$); ^1H NMR (CDCl_3) omtrent en 1:3 blanding av rotamerne δ 2,22 og 2,26 (s, 3H), 6,99 og 7,10 (s, 1H).

Eksempel 49C

cis-4-[(3,5-bistrifluormetylbenzyl)-formylamino]-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyreetyler:

MS m/z 557 ($M + 1^+$); ^1H NMR (CDCl_3) omtrent en 1:6 blanding av rotamerer δ 1,17 og 1,22 (d, 3H), 7,05 og 7,14 (s, 1H), 8,61 og 8,47 (s, 1H).

Eksempel 49D

cis-4-[acetyl-(3,5-bis-trifluormetylbenzyl)-amino]-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyreisopropylester:

MS m/z 585 ($M+1^+$); ^1H NMR (CDCl_3) omtrent en 1:4 blanding av rotamerer δ 1,16 og 1,20 (d, 3H), 2,24 og 2,30 (s, 3H), 7,05 og 7,12 (s, 1H).

Eksempel 50A

cis-4-[(3,5-bistrifluormetylbenzyl)-klorkarbonylamino]-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyreetyler:

cis-4-[(3,5-bistrifluormetylbenzyl)-amino]-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-2-karboksylsyreetyler (fremstilt på en måte som er analog med prosedyrene beskrevet for eksemplene 3A-3E (146 mg, 0,28 mmol) ble løst opp i 2 ml av en 1,93 M fosgen løsning i toluen (3,9 mmol). Etter oppvarming ved tilbakebøp i 1,5 t. ble prøven konsentrert i *vaku*um for å tilveiebringe tittelproduktet (125 mg, 76%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,2-1,6 (m, 7H), 2,2-2,4 (m, 1H), 4,2-4,6 (m, 4H), 5,2-5,6 (m, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,5-7,9 (m, 5H).

Eksempel 50B

cis-4-[1-(3,5-bistrifluormetylbenzyl)-ureido]-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyreetyler:

cis-4-[(3,5-bistrifluormetylbenzyl)-klorkarbonylamino]-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyreetyler. (Eksempel 50A) (125 mg) ble løst opp i diklormetan (4 ml), og avkjølt i et isvannbad, idet gassformig ammoniakk ble kondensert inn i

løsningen. Etter omrøring over natt ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen stoppet med 10 ml 1N HCl og ekstrahert med etylacetat (3 x 10 ml). Kombinerte organiske lag ble vasket med 10 ml mettet natriumbikarbonat, 10 ml saltvann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Rensing ved silikagelkromatografi ved anvendelse 0-50%

5 etylacetat/heksaner som eluerings-middel ga tittelproduktet (0,091 g, 76%). SM m/z 563 ($M^+ + 1$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,18 (Me, d, 3H, $J = 5,9$ Hz), 1,2-1,4 (m, 4H), 2,1-2,2 (m, 1H), 4,1-4,3 (m, 3H), 4,3-4,5 (m, 1H), 4,9 (bs, 2H), 5,0-5,3 (m, 3H), 7,20 (C5, s, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,8 (s, 1H).

10 Eksemplene 51-76 ble oppnådd fra hensiktsmessig utgangsmateriale på en analog måte som sekvensen av reaksjoner anvendt i eksemplene 50A og 50B.

Eksempel 51

cis-4-(1-benzyl-3,3-dimety lureido)-6,7-dimetoksy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-

15 karboksylsyreetyler:

MS m/z 456 ($M^+ + 18$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,05 (C8, s, 1H), 2,81 (urea-Me, s, 6H).

Eksempel 52

cis-4-(benzylmetylsulfanylkarbonylamino)-6,7-dimetyoksy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-

20 1-karboksylsyreetyler: MS m/z 459 ($M^+ + 1$), 476 ($M^+ + 18$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,05 (C8, s, 1H), 2,41 (Me-sulfonylkarbonyl, s, 3H).

Eksempel 53

cis-4-[1-(3,5-bistrifluormetylbenzyl)-ureido]-6,7-dimetoksy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-

25 1-karboksylsyreetyler:

MS m/z 564 ($M^+ + 1$), 581 ($M^+ + 18$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,46 (C5, s, 1H), 5,18 (d, 1H, $J = 16,9$ Hz), 3,86 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

Eksempel 54

30 *cis*-4-[1-(3,5-bistrifluormetylbenzyl)-ureido]-2-metyl-7-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyreetyler:

MS m/z 572 ($M^+ + 1$), 589 ($M^+ + 18$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,75 (s, 2H), 1,31-1,27 (m, 3H).

Eksempel 55

cis-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-metylsulfanylkarbonylamino]-2-metyl-2,3,4,6,7,8-
heksahydrocyklopenta[g]kinolin-1-karboksylysyreetyler:

5 MS m/z 574 (M^+); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,2 (d, 3H), 1,4 (t, 3H), 2,4 (s, 3H), 6,8 (br, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,7 (s, 2H).

Eksempel 56

cis-4-[1-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-ureido]-2-metyl-2,3,4,6,7,8-heksahydrocyklo-
10 penta[g]kinolin-1-karboksylysyreetyler.

MS m/z 543 (M^+); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,1 (d, 3H), 1,4 (t, 3H), 6,9 (s, 1H), 7,4 (s, 1H).

Eksempel 57

15 *cis*-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-(2-oksopyrrolidin-1-karbonyl)-amino]-2-metyl-2,3,4,6,7,8-
heksahydrocyklopenta[g]kinolin-1-karboksylysyreetyler.

MS m/z 629 ($M^+ + NH_4$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,3 (t, 3H), 2,1 (m, 1H), 6,9 (br, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,9 (br, 2H).

20 Eksempel 58

cis-4-[1-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-3-metylyureido]-2-metyl-2,3,4,6,7,8-heksahydro-
cyklopenta[g]kinolin-1-karboksylysyreetyler.

MS m/z 557,1 (M^+); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,1 (d, 3H), 1,3 (t, 3H), 6,85 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,8 (s, 3H).

25

Eksempel 59

cis-4-[1-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-3,3-dimetylyureido]-2-metyl-2,3,4,6,7,8-heksa-
hydrocyklopenta[g]kinolin-1-karboksylysyreetyler.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,2 (d, 2H), 2,4 (m, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,8 (d, 3H).

30

Eksempel 60

cis-4-[1-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-3-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)-ureido]-2-metyl-2,3,4,6,7,8-
heksahydrocyklopenta[g]kinolin-1-karboksylysyreetyler.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,1 (d, 3H), 1,3 (t, 3H), 2,7 (m, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,0 (s, 2H).

Eksempel 61

cis-4-[1-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-3-tiazol-2-ylureido]-2-metyl-2,3,4,6,7,8-heksa-

5 hydrocyklopenta[g]kinolin-1-karboksylyreetyler.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,1 (d, 3H), 1,3 (t, 3H), 6,8 (s, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,3 (s, 1H).

Eksempel 62

cis-4-[1-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-ureido]-6-klor-2-metyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-

10 karboksylyreetyler.

$\text{MS } m/z$ 537 (M^+), 554 (M^+), 554 ($\text{M}^+ + 17$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6,96 (C5, s, 1H),
1,13 (Me, d, 3H, $J = 6,0$ Hz).

Eksempel 63

cis-9-[1-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-ureido]-7-metyl-1,2,3,6,7,8-heksahydro-6-aza-

15 cyklopenta[a]naftalen-6-karboksylyreetyler.

$\text{MS } m/z$ 543,2 (M^+); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,1 (d, 3H), 1,3 (t, 3H), 2,2 (m, 1H), 7,15
(q, 2H), 7,7 (s, 2H), 7,8 (s, 1H).

Eksempel 64

20 *cis*-9-[1-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-3-metoksyureido]-7-metyl-1,2,3,7,8,9-heksa-hydro-6-
azacyklopenta[g]naftalen-6-karboksylyreetyler.

$\text{MS } m/z$ 557,3 (M^+); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,1 (d, 3H), 1,3 (t, 3H), 2,0 (m, 1H), 7,2
(q, 2H), 7,7 (s, 2H), 7,8 (s, 1H).

25 Eksempel 65

cis-9-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-metylsulfanylkarbonylamino]-7-metyl-1,2,3,7,8,9-
heksahydro-6-azacyklopenta[g]naftalen-6-karboksylyreetyler.

$\text{MS } m/z$ 592 ($\text{M}^+ + \text{NH}_4$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,2 (t, 3H), 2,4 (s, 3H), 4,2 (q, 2H),
7,1 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,5 (s, 2H).

Eksempel 66

cis-4-[1-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-ureido]-2-cyklopropyl-2,3,4,6,7,8-
heksahydrocyklopenta[g]kinolin-1-karboksylysyreetyler. ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,4 (m, 3H),
2,1 (m, 2H), 2,9 (m, 4H), 6,9 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,8 (s, 3H).

5

Eksempel 67

cis-4-[1-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-3-metylyureido]-2-cyklopropyl-2,3,4,6,7,8-
heksahydrocyklopenta[g]kinolin-1-karboksylysyreetyler.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0,4 (m, 3H), 2,8 (d, 3H), 6,9 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,8 (s, 3H).

10

Eksempel 68

cis-6-[1-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-ureido]-8-metyl-1,2,3,6,7,8-heksahydro-9-aza-
cyklopenta[a]naftalen-9-karboksylysyreetyler.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,1 (d, 3H), 2,2 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 7,1 (d, 1H),

15

7,75 (s, 2H), 7,8 (s, 1H).

Eksempel 69

cis-4-[1-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-ureido]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-
kinolin-1-karboksylysyreetyler.

20

MS m/z 614,3 ($M^+ + 1$), ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,85 (s, 1H).

Eksempel 70

cis-4-[1-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-ureido]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-
kinolin-1-karboksylysyreisopropylester.

25

MS m/z 612 ($M^+ + 1$), 629 ($M^+ + 18$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,41-1,33 (m, 6H), 4,18
(d, 1H, $J = 15,0$ Hz), 4,55-4,65 (bs, 2H, $-\text{CONH}_2$), 5,18 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz), 7,85 (s, 3H).

Eksempel 71

cis-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-metylsulfanylkarbonylamino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-
3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler.

30

MS m/z 642 (M^+), ($M^+ + 17$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 2,43 (s, 3H), 7,12 (s, 1H).

Eksempel 72

cis-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-(O-metyl)-hydroksykarbonylamino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreisopropylester.

MS m/z 643 ($M^+ + 2$), 660 ($M^+ + 19$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,68 (s, 3H), 7,17 (s, 1H).

5

Eksempel 73

cis-4-[1-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-ureido]-2-metoksymetyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreisopropylester.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,1 (dd, 6H), 3,1 (s, 3H), 7,1 (s, 1H).

10

Eksempel 74

cis-4-[1-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-ureido]-2-metoksymetyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyylester.

MS m/z 602,2 (M^+); ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,2 (s, 3H), 3,4 (s, 2H), 4,8 (s, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,8 (s, 3H).

15

Eksempel 75

cis-4-[1-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-ureido]-2-metoksymetyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyrepropylester.

MS m/z 616,2 ($M^+ + 1$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,2 (s, 3H), 3,4 (s, 2H), 4,8 (s, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,8 (s, 3H).

20

Eksempel 76

cis-4-[1-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-ureido]-2-cyklobutyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyrepropylester.

MS m/z 626,1 ($M^+ + 1$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,9 (m, 3H), 4,1 (m, 4H), 7,5 (s, 2H), 7,8 (s, 3H).

25

Eksempel 77

cis-4-[2-(3,5-bis(trifluormetyl)fenyl)-acetylamino]-6,7-dimetoksy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyylester.

30

Til en løsning av *cis*-4-amino-6,7-dimetoksy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyylester (150 mg, 0,50 mmol) og 3,5-bis(trifluormetyl)fenyleddiksyre (138 mg, 0,51 mmol) i 1,5 ml vannfri diklormetan ble det tilsatt 1-(3-dimetylamino-propyl)-3-

etylkarbodiimid (192 mg, 0,66 mmol), og den resulterende løsningen ble omrørt ved romtemperatur over natt. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 50 ml etylacetat og ble vasket med 0,1N HCl (2 x 10 ml), 0,1N NaOH (2 x 10 ml) og salt-vann (1 x 10 ml). Den organiske fasen ble tørket (MgSO₄), filtrert og konsentrert, og resten ble kromatografert ved anvendelse av 20:1 heksaner:etylacetat. Tittel-forbindelsen krystalliserte ut av de kombinerte fraksjonene (120 mg, 46%): Smp 157-9°C; MS *m/z* 549 (M⁺ + 1); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,07 (d, 3H), 7,70-7,78 (m, 3H).

Eksempel 78 og eksempel 79

10 *cis*-4-[1-(3,5-bistrifluormetylbenzyl)3-(2-kloretyl)-ureido]-6,7-dimetoksy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylyreetyler og:
cis-4-[(3,5-bistrifluormetylbenzyl)-(4,5-dihydroksazol-2-yl)-amino]-6,7-dimetoksy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylyreetyler.

En løsning av *cis*-4-[(3,5-bistrifluormetylbenzyl)-amino]-6,7-dimetoksy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylyreetyler (105 mg, 0,20 mmol) i tetrahydro-furan (1 ml) ble avkjølt i et isvannbad idet 2-kloretylisocyanat ble tilsatt. Etter omrøring over natt ved romtemperatur ble løsningsmidlet avdampet under en nitrogenstrøm. Resten ble kombinert med vann (4 ml) og oppvarmet ved tilbakeløp. Etter 4 timer ble blandingen avkjølt til romtemperatur, gjort basisk med en konsentrert vandig ammoniumhydroksidløsning, ekstrahert med etylacetat (3 x 10 ml), tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert i vakuu. Det resulterende materialet ble rensert ved silikagelkromatografi eluerende med 0-30% etylacetat i heksaner for å tilveiebringe 37 mg av tittelproduktet ifølge eksempel 78. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,2 (d, 3H), 1,3 (t, 3H), 1,35 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 3,5-3,8 (m, 5H), 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 4,1-4,3 (m, 2H), 4,4 (m, 1H), 4,8-5,2 (m, 3H), 6,45 (C5-s, 1H), 7,13 (D8, s, 1H), 7,7-7,8 (m, 3H). Fortsatt eluering med 30-70% etylacetat i heksaner ga 7 mg av tittelproduktet ifølge eksempel 79. MS *m/z* 591 (M⁺ + 1); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,2 (d, 3H), 1,3 (t, 3H), 1,35 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,8-3,9 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,1-4,5 (m, 6H), 4,8-5,3 (m, 2H), 6,5 (C5, s, 1H), 7,1 (C8, s, 1H), 7,7-7,8 (m, 3H).

30 Eksemplene 80-95 ble fremstilt i optisk anriket form ved oppløsning av tilsvarende indikerte rasemet eller et mellomprodukt i dets syntese ved anvendelse av metodene beskrevet i beskrivelsen.

Eksempel 80

[2S,4S]-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-formylamino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreisopropylester. Eksempel 29.

5 Eksempel 81

(2S,4S) 4-[1-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-ureido]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreisopropylester. Eksempel 70.

Eksempel 82

10 [2S,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreisopropylester. Eksempel 31.

Eksempel 83

15 [2S,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyylester. Eksempel 38.

Eksempel 84

[2S,4S] 4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-formylamino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyrepropylester. Eksempel 40.

20

Eksempel 85

[2S,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)cyklobenzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyrepropylester. Eksempel 41.

25 Eksempel 86

[2S,4S]-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-formylamino]-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyylester. Eksempel 42.

Eksemplene 87

30 [2S,4S] 4-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyylestertertbutylester. Eksempel 43.

Eksempel 88

[2S,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylyreetyler. Eksempel 44.

5 Eksempel 89

[2S,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylyreetyler. Eksempel 45.

Eksempel 90

10 [2R,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylyreisopropylester. Eksempel 46.

Eksempel 91

15 [2R,4S] 4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-formylamino]-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylyreisopropylester. Eksempel 47.

Eksempel 92

[2R,4S] 4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-formylamino]-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylyreisopropylester. Eksempel 48.

20

Eksempel 93

[2R,4S] 4 [acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylyreetyler. Eksempel 49B.

25 Eksempel 94

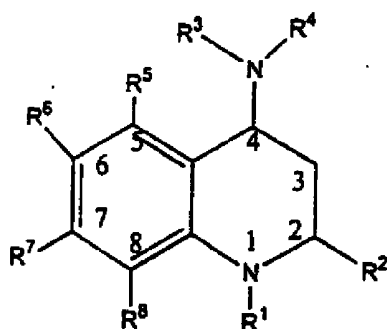
[2R,4S] 4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-formylamino]-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylyreetyler. Eksempel 49C.

Eksempel 95

30 [2R,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylyreisopropylester. Eksempel 49D.

Patentkrav

1. Forbindelse, karakterisert ved at den har formel I



(I)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

hvor R^1 er W-X eller W-Y;

5 hvor W er en karbonyl eller sulfonyl;

X er -O-Y;

hvor Y er en fullstendig mettet, en- til seks-leddet lineær eller forgrenet karbonkjede, og hvor nevnte karbonatomer er eventuelt mono-, di- eller tri-substituert uavhengig med halogen eller (C₃-C₇)cykloalkyl, idet nevnte karbonatomer er eventuelt mono-substituert med okso eller (C₁-C₆)alkoksy;

10 R^2 er (C₁-C₆)alkoksy eller en delvis mettet, fullstendig mettet eller fullstendig umettet en- til seks-leddet lineær eller forgrenet karbonkjede hvor karbonatomene, forskjellig fra koblende karbon, er eventuelt mono-substituert med (C₁-C₆)alkoksy eller danner en (C₁-C₆)alkoksykarbonyl, eller nevnte R^2 er en (C₃-C₇)cykloalkyl eventuelt substituert med hydroksy, (C₁-C₆)alkyl, fenyl eventuelt substituert med trifluormetyl eller tienyl;

R^3 er hydrogen eller Q; hvor Q er en fullstendig mettet, en- til fire-leddet lineær eller forgrenet karbonkjede, hvor nevnte karbon er eventuelt mono-substituert med V;

hvor V er fenyl;

15 hvor nevnte V ring er eventuelt mono-, di- eller tri-substituert med (C₁-C₆)alkyl, hvor nevnte (C₁-C₆)alkyl-substituert er eventuelt substituert med fra en til ni fluoratomer.

R^4 er formyl, W¹Q¹ eller W¹V¹;

hvor W¹ er karbonyl, tiokarbonyl, SO eller SO₂,

hvor Q¹ er en fullstendig mettet en- til seks-leddet lineær eller forgrenet karbonkjede, og nevnte karbon er eventuelt mono-, di- eller tri-substituert uavhengig med halogen, nevnte

karbon er eventuelt mono-, di- eller tri-substituert med hydroksy, eller Q¹ er (C₁-C₆)alkylamino, di-(C₁-C₆)alkylamino, tiazolylamino, halogen, amino, dihydrotiazolylamino eller (C₁-C₆)alkoksyamino;

hvor V¹ er fenyl-(C₁-C₆)alkoksy, fenyl-C₁-C₆-alkyl eller pyrrolidinyl;

5 hvor nevnte V¹ substituent er eventuelt mono-, di-, tri-substituert uavhengig med halogen, (C₁-C₆)alkyl, hvor nevnte (C₁-C₆)alkyl substituent er eventuelt substituert med fra en til ni fluoratomer;

R⁵, R⁶, R⁷ og R⁸ er hver uavhengig hydrogen eller T;

10 hvor T er halogen, (C₁-C₆)alkyl eller (C₁-C₆)alkoksy, hvor nevnte (C₁-C₆)alkylsubstituent har også eventuelt fra ett til ni fluor-atomer;

hvor R⁵ og R⁶, eller R⁶ og R⁷, og/eller R⁷ og R⁸ også kan tas sammen og kan danne en ring som er delvis mettet fire- til åtte-leddet ring.

2. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at

15 Q er metyl og V er fenyl;

hvor nevnte V ring er eventuelt mono-, di- eller tri-substituert uavhengig med (C₁-C₂)alkyl har eventuelt fra ett til fem fluoratomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv.

3. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at nevnte forbindelse er

20 [2S,4S] 4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-formylamino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksyisyreisopropylester;

[2S,4S] 4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-formylamino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksyisyrepropylester;

25 [2S,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksyisyrettert-butylester;

[2R,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksyisyreisopropylester; eller

[2R,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksyisyreetylester,

30 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av nevnte forbindelser.

4. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at nevnte forbindelse er

[2S,4S] 4-[1-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-ureido]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreisopropylester;

[2R,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler;

5 [2S,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2-metoksymetyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreisopropylester;

[2S,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyrepropylester;

10 [2S,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler; og

[2R,4S] 4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-formylamino]-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyrepropylester,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt av nevnte forbindelser.

15

5. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at nevnte forbindelse er

[2R,4S] 4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-formylamino]-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler;

20 [2S,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreisopropylester;

[2R,4S] 4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-formylamino]-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler;

[2S,4S] 4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-formylamino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreetyler;

25 [2R,4S] 4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-formylamino]-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreisopropylester; eller

[2R,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysyreisopropylester,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt av nevnte forbindelser.

30

6. Forbindelse ifølge krav 2, karakterisert ved at

Y er isopropyl;

R² er cyklopropyl;

R^3 er 3,5-bistrifluometylfenylmetyl;
 R^4 er formyl;
 R^6 er trifluormetyl; og
 R^7 er H, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5

7. Forbindelse ifølge krav 2, karakterisert ved at

Y er n-propyl;

R^2 er syklopropyl;

R^3 er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

10 R^4 er formyl;

R^6 er trifluormetyl; og

R^7 er H, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

8. Forbindelse ifølge krav 2, karakterisert ved at

15 Y er tertbutyl;

R^2 er syklopropyl;

R^3 er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

R^4 er acetyl;

R^6 er trifluormetyl; og

20 R^7 er H, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

9. Forbindelse ifølge krav 2, karakterisert ved at

Y er isopropyl;

R^2 er etyl;

25 R^3 er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

R^4 er acetyl;

R^6 trifluormetyl; og

R^7 er H, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

30 10. Forbindelse ifølge krav 2, karakterisert ved at

Y er etyl;

R^2 er metyl;

R^3 er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

R^4 er acetyl;

R^6 trifluormetyl; og

R^7 er H, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5 11. Forbindelse ifølge krav 2, karakterisert ved at

Y er isopropyl;

R^2 er cyklobutyl;

R^3 er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

R^4 er karbamoyl;

10 R^6 er trifluormetyl; og

R^7 er H, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

12. Forbindelse ifølge krav 2, karakterisert ved at

Y er etyl;

15 R^2 er etyl;

R^3 er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

R^4 er acetyl;

R^6 er trifluormetyl; og

R^7 er H, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20

13. Forbindelse ifølge krav 2, karakterisert ved at

Y er isopropyl;

R^2 er metoksymetyl;

R^3 er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

25 R^4 er acetyl;

R^6 er trifluormetyl; og

R^7 er H, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

30 14. Forbindelse ifølge krav 2, karakterisert ved at

Y er n-propyl;

R^2 er syklopropyl;

R^3 er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

R⁴ er acetyl;

R⁶ er trifluormetyl; og

R⁷ er H, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5 15. Forbindelse ifølge krav 2, karakterisert ved at

Y er etyl;

R² er cyklopropyl;

R³ er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

R⁴ er acetyl;

10 R⁶ er trifluormetyl; og

R⁷ er H, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

16. Forbindelse ifølge krav 2, karakterisert ved at

Y er isopropyl;

15 R² er etyl;

R³ er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

R⁴ er formyl;

R⁶ er trifluormetyl; og

R⁷ er H, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20

17. Forbindelse ifølge krav 2, karakterisert ved at

Y er etyl;

R² er metyl;

R³ er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

25 R⁴ er formyl;

R⁶ er trifluormetyl; og

R⁷ er H, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

18. Forbindelse ifølge krav 2, karakterisert ved at

30 Y er isopropyl;

R² er cyklopropyl;

R³ er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

R⁴ er acetyl;

R^6 er trifluormetyl; og

R^7 er H, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

19. Forbindelse ifølge krav 2, karakterisert ved at

5 Y er etyl;

R^2 er etyl;

R^3 er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

R^4 er formyl;

R^6 er trifluormetyl; og

10 R^7 er H, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20. Forbindelse ifølge krav 2, karakterisert ved at

Y er etyl;

R^2 er syklopropyl;

15 R^3 er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

R^4 er formyl;

R^6 er trifluormetyl; og

R^7 er H, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20 21. Forbindelse ifølge krav 2, karakterisert ved at

Y er isopropyl;

R^2 er metyl;

R^3 er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

R^4 er formyl;

25 R^6 er trifluormetyl; og

R^7 er H, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

22. Forbindelse ifølge krav 2, karakterisert ved at

Y er isopropyl;

30 R^2 er metyl;

R^3 er 3,5-bistrifluormetylfenylmetyl;

R^4 er acetyl;

R^6 er trifluormetyl; og

R⁷ er H, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

23. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at nevnte forbindelse er

[2R,4S] 4-(3,5-bistrifluormetylbenzylamino)-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro, 2H-

5 kinolin-1-karboksylsyreetyler;

[2R,4S] 4-(3,5-bistrifluormetylbenzylamino)-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro, 2H-

kinolin-1-karboksylsyrepropylester;

[2R,4S] 4-(3,5-bistrifluormetylbenzylamino)-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro, 2H-

kinolin-1-karboksylsyreisopropylester;

10 [2R,4S] 4-(3,5-bistrifluormetylbenzylamino)-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro, 2H- kinolin-

1-karboksylsyreetyler;

[2R,4S] 4-(3,5-bistrifluormetylbenzylamino)-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro, 2H- kinolin-

1-karboksylsyrepropylester;

[2R,4S] 4-(3,5-bistrifluormetylbenzylamino)-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro, 2H- kinolin-

15 1-karboksylsyreisopropylester;

[2S,4S] 4-(3,5-bistrifluormetylbenzylamino)-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro, 2H-

kinolin-1-karboksylsyreetyler;

[2S,4S] 4-(3,5-bistrifluormetylbenzylamino)-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro, 2H-

kinolin-1-karboksylsyrepropylester; eller

20 [2S,4S] 4-(3,5-bistrifluormetylbenzylamino)-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro, 2H-

kinolin-1-karboksylsyreisopropylester;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt av nevnte forbindelser.

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

25 [2R,4S] 4-amino-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyreetyler;

[2R,4S] 4-amino-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyrepropyl-
ester;

[2R,4S] 4-amino-2-metyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyreisopropylester;

30 [2R,4S] 4-amino-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyreetyler;

[2R,4S] 4-amino-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyrepropyl-ester;

[2R,4S] 4-amino-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylsyreisopropylester;

[2S,4S] 4-amino-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksytsyre-
etylester;

[2S,4S] 4-amino-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksytsyre-
propylester;

5 [2S,4S] 4-amino-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksytsyre-
propylester;

[2S,4S] 4-amino-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksytsyre-
isopropylester;

og farmasøytisk akseptable salter av nevnte forbindelser.

10

25. Farmasøytisk sammensetning for behandling av aterosklerose, perifer vaskulær syk-
dom, dyslipidemi, hyperbetalipoproteinemi, hypoalfalipoproteinemi, hyperkolesterolemi,
hypertriglyceridemi, familiær-hyperkolesterolemi, kardiovaskulære forstyrrelser, angina,
ischemi, hjerteischemi, slag, myokardialt infarkt, reperfusjonsskade, anglioplastisk restenose,
15 hypertensjon, vaskulære komplikasjoner ved diabetes, fedme eller endotoksemi i et pattedyr,
karakterisert ved at den omfatter en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse
ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en farmasøytisk akseptabel
beholder, fortynningsmiddel eller bærer.

20 26. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 25 som er for behandling av aterosklerose, k
arakterisert ved at den omfatter en aterosklerosebehandlende mengde av
forbindelsen ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25 27. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 25 som er for behandling av perifer vaskulær
sykdom, karakterisert ved at den omfatter en perifer vaskulær
sykdomsbehandlende mengde av forbindelsen ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt
salt derav.

30 28. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 25 som er for behandling av dyslipidemi, k a
rakterisert ved at den omfatter en dyslipidemi-behandlende mengde av
forbindelsen ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

29. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 25 som er for behandling av hyperbetalipoproteinemi, karakterisert ved at den omfatter en hyperbetalipoproteinemi-behandlende mengde av forbindelsen ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5

30. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 25 som er for behandling av hypoalfalipoproteinemi, karakterisert ved at den omfatter en hypoalfalipoproteinemi-behandlende mengde av forbindelsen ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10 31. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 25 som er for behandling av hyperkolesterolemi, karakterisert ved at den omfatter en hyperkolesterolemi-behandlende mengde av forbindelsen ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15 32. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 25 som er for behandling av hypertriglyceridemi, karakterisert ved at den omfatter en hypertriglyceridemi-behandlende mengde av forbindelsen ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20 33. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 25 som er for behandling av kardiovaskulære forstyrrelser, karakterisert ved at den omfatter en kardiovaskulær forstyrrelse-behandlende mengde av forbindelsen ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

34. Farmasøytisk kombinasjonssammensetning, karakterisert ved at den omfatter: en terapeutisk effektiv mengde av sammensetning omfattende
25 en første forbindelse, idet nevnte første forbindelse er en forbindelse ifølge krav 1, et promedikament derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av nevnte forbindelse eller av nevnte promedikament;

30 en andre forbindelse, idet nevnte andre forbindelse er en HMG CoA reduktase-inhibitor, en MPT/Apo B sekresjonsinhibitor, en PPAR aktivator, en gallesyreopptaksinhibitor, en kolesterolabsorpsjonsinhibitor, en kolesterol synteseinhibitor, et fibrat, niacin, et ione-bytteharpiks, en antioksidant, en ACAT inhibitor eller en gallesyresekvestrant; og
en farmasøytisk bærer, et fortynningsmiddel eller en beholder.

35. Farmasøytisk kombinasjonssammensetning ifølge krav 34,

karakterisert ved at den andre forbindelsen er en HMG-CoA reduktaseinhibitor eller en MTP/Apo B sekresjonsinhibitor.

36. Farmasøytisk kombinasjonssammensetning ifølge krav 34,

5 karakterisert ved at den andre forbindelsen er ovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin eller rivastatin.

37. Anvendelse av

10 en første forbindelse, idet nevnte første forbindelse er en forbindelse ifølge krav 1, en prodroge derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av nevnte forbindelse eller av nevnte promedikament; og

15 en andre forbindelse, idet nevnte andre forbindelse er en HMG CoA reduktaseinhibitor, en MTP/Apo B sekresjonsinhibitor, en kolesterolabsorpsjonsinhibitor, en kolesterol synteseinhibitor, et fibrat, niacin, en ionebytteharpisk, en antioksidant, en ACAT

for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for behandling av aterosklerose i et pattedyr.

38. Anvendelse ifølge krav 37, hvori den andre forbindelsen er en HMG-CoA reduktaseinhibitor eller en MTP/Apo B sekresjonsinhibitor.

39. Anvendelse ifølge krav 37, hvori den andre forbindelsen er lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin eller rivastatin.

25 40. Sett, karakterisert ved at det omfatter:

- a) en første forbindelse, idet nevnte første forbindelse er en forbindelse ifølge krav 1, en prodroge derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt av nevnte forbindelse eller av nevnte prodroge og en farmasøytisk akseptabel bærer i en første enhetsdoseringsform;
- b) en andre forbindelse, idet nevnte andre forbindelse er en HMG CoA reduktaseinhibitor, en MTP/Apo B sekresjonsinhibitor, en kolesterol absorpsjonsinhibitor, en kolesterol synteseinhibitor,
- 30 c) midler for å inneholde nevnte første og andre doseringsformer hvori mengdene av første og andre forbindelser resulterer i en terapeutisk effekt.

41. Sett ifølge krav 40, karakterisert ved at nevnte andre forbindelse er en HMG-CoA reduktaseinhibitor eller en MTP/Apo B sekresjonsinhibitor.

5 42. Sett ifølge krav 40, karakterisert ved at nevnte andre forbindelse er lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin eller rivastatin.